

Aus der Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und Aufnahme  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Jürgen Becker

Dreidimensionale Analyse der Eignung unterschiedlich  
konditionierter Zahnwurzeln für die laterale  
Kieferkammaugmentation

Dissertation

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

vorgelegt von  
Katarina Jandik  
2021

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

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. dent. Benedict Wilmes

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Becker, K., Jandik, K., Stauber, M., Mihatovic, I., Drescher, D. & Schwarz, F., (2019), Microstructural volumetric analysis of lateral ridge augmentation using differently conditioned tooth roots. *Clinical Oral Investigations*, 23(7), S. 3063–3071, doi: 10.1007/s00784-018-2723-4

## Zusammenfassung

Für den präimplantologischen Aufbau ausgedehnter bukkaler Kieferkammdefizite stellt der autologe Knochenblock (AB) nach wie vor das Mittel der Wahl dar. Da dieses Verfahren mit Schmerzen und einer Morbidität im Entnahmegebiet behaftet ist und xenogene Knochenersatzmaterialien eine schlechtere Osteokonduktion und -induktion aufweisen, besteht ein Bedarf für neue therapeutische Ansätze. Neueste Forschungen weisen darauf hin, dass autologe Zahnwurzeln eine geeignete Alternative zum AB darstellen könnten. Allerdings beruhen die bisherigen Erkenntnisse im Wesentlichen auf zweidimensionalen Untersuchungen. Da das periimplantäre Gewebe jedoch ein dreidimensionales Gebilde ist, soll in dieser Arbeit mithilfe hochauflösender Mikrocomputertomographie ( $\mu$ CT) volumetrisch analysiert werden, ob sich unterschiedlich konditionierte Zahnwurzeln für den präimplantologischen Knochenaufbau lateraler Kieferkammdefekte eignen.

Chronische bukkale Kieferkammdefekte ( $n=46$ ) in der seitlichen Mandibula von 16 Foxhound-Hunden wurden mit parodontal geschädigten (PM-P), endodontisch behandelten (PM-E) und gesunden (PM-C) maxillären Prämolarenwurzeln sowie autologen Knochenblöcken (AB) (= positive Kontrollgruppe) augmentiert. 12 Wochen später wurde in jede augmentierte Region ein Titanimplantat inseriert. Die Entnahme der Biopsien aus diesen Bereichen, ihre Fixierung und Einbettung in PMMA sowie die Scans mittels  $\mu$ CT erfolgten 3 Wochen nach der Implantation. Anschließend fand die Ausrichtung der Scans entlang der Implantatachse und die Definition von VOIs statt. Schließlich wurden computergestützt in allen Gruppen die morphometrischen Indizes BV/TV, Tb. Th., Tb. Sp., Tb. N. und Conn. Dens. sowie der BIC in der bukkalen und oralen Periimplantatregion erhoben und statistisch evaluiert.

Die Knochenmorphometrie offenbarte für alle Gruppen ähnliche Werte für die Parameter BV/TV, Tb. Th., Tb. Sp., Tb. N., Conn. Dens. und BIC. In den PM-Gruppen unterschied sich die Mikrostruktur der apikalen Hälften der Periimplantatregion stärker von der Mikrostruktur in den koronalen Hälften als in Gruppe AB.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Mikrostruktur im periimplantären Knochen nach Augmentation mit PM (d.h. PM-C, PM-E und PM-P) und AB vergleichbar ist. Die Integration der Augmentate schien von den eröffneten Markräumen am Boden der Defekte auszugehen. Ferner schienen unterschiedlich konditionierte PM und AB im gleichen Maße zu einer Osseo- bzw. Dentointegration fähig zu sein. Daher könnten autologe Zahnwurzeln zukünftig eine geeignete Alternative zum AB darstellen.

## Summary

Chronical buccal site defects are often seen in patients who are in need of implant-borne restorations. Since the autologous bone graft (AB) – the gold-standard for augmenting extensive defects of the lateral jaw - is associated with pain and morbidity in the donor regions and as xenogenic grafts have a lower osteoconductivity and osteoinductivity there is a quest for novel therapeutic approaches. Recent studies revealed that autologous root grafts might serve as an appropriate substitute. As most of the studies were based on histology (i.e. a two-dimensional analysis), there is still a lack of three-dimensional results. Therefore, using microcomputed-tomography ( $\mu$ CT), this study sought to volumetrically assess the microstructure of sites grafted with differently conditioned roots (PM) and AB.

Periodontally diseased (PM-P), endodontically treated (PM-E) and healthy (PM-C) maxillary premolar roots were used as autografts for chronical buccal site defects ( $n=46$ ) in  $n=16$  foxhounds. Autologous bone grafts (AB) served as a positive control. After 12 weeks, titanium implants were placed into the grafted sites. Another 3 weeks later the biopsies were harvested, processed, embedded into MMA and scanned with a  $\mu$ CT. Then the XY-plane of the  $\mu$ CT-scans was aligned perpendicular to the implant axis and standardized VOIs were defined. Finally, volumetric measurements were performed calculating BV/TV, Tb. Th., Tb. Sp., Tb. N., Conn. Dens. and BIC.

Morphometrical analysis revealed only slight differences among the differently conditioned PM- and AB-grafted sites regarding BV/TV, Tb. Th., Tb. Sp. and Conn. D and the bone-to-implant-contact-rates (BIC) at the buccal sites. In all groups the apical compartments of the augmented sites showed higher BV/TV, Conn. Dens. and lower Tb. Sp. than the crestal compartments. In PM-groups the microstructural properties of the lower and upper compartments seemed to differ more than in AB-groups.

Our data show that the peri-implant zone has comparable microstructural properties in both PM- and AB-grafted sites. The healing process of AB and PM grafts seems to originate from open marrow spaces on the bottom of the defects. Furthermore, both AB and differently conditioned PM seem to be able to integrate titanium implants. Therefore, we conclude that differently conditioned PM prove to be a promising alternative to AB for the rehabilitation of lateral ridge defects.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>keV</b>	Kiloelektronenvolt
<b>kVp</b>	<i>kilovolt peak voltage; Spitzenspannung</i>
<b>mm</b>	Millimeter
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>μA</b>	Mikroampere
<b>AB</b>	autologer Knochenblock
<b>ASBMR</b>	<i>Association of Bone and Mineral Research</i>
<b>BB</b>	<i>bundle bone</i> ; Bündelknochen
<b>BIC</b>	<i>Bone-to-Implant-Contact</i> ; Knochen-Implantat-Kontaktfläche
<b>BMP</b>	<i>Bone Morphogenetic Protein</i> , knochenmorphogenetisches Protein
<b>BV</b>	<i>Bone Volume</i> ; mineralisiertes Volumen
<b>BV/TV</b>	<i>Bone Volume Fraction</i> , Knochenfraktion
<b>Conn.</b>	<i>Connectivity</i> ; Konnektivität
<b>Conn. Dens.</b>	<i>Connectivity Density</i> ; Konnektivitätsdichte
<b>DFDBA</b>	<i>Demineralized Freeze Dried Bone Allograft</i> ; demineralisierter allogener Knochen
<b>FDBA</b>	<i>Freeze Dried Bone Allograft</i> , mineralisierter allogener Knochen
<b>FOV</b>	<i>Field of view</i> ; Rekonstruktionsfeld
<b>GBR</b>	<i>Guided-Bone-Regeneration</i> ; gesteuerte Knochenregeneration
<b>HA</b>	Hydroxylapatit

<b>IQR</b>	Interquartilsabstand
<b>ISQ</b>	<i>MicroCT-Image-Sequence</i> ; Abfolge von Mikro-CT-Schichtbildern
<b>KEM</b>	Knochenersatzmaterialien
<b>Max</b>	Maximum
<b>Mikro-CT; <math>\mu</math>CT</b>	Mikro-Computertomographie
<b>Min</b>	Minimum
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>(P)MMA</b>	(Poly-)Methylmethacrylat
<b>PDL</b>	Parodontales Ligament
<b>PM</b>	Prämolarenwurzeln
<b>PM-C</b>	gesunde Prämolarenwurzeln
<b>PM-E</b>	endodontisch behandelte Prämolarenwurzeln
<b>PM-P</b>	parodontal geschädigte Prämolarenwurzeln
<b>ROI</b>	<i>Region of Interest</i>
<b>SR</b>	synchotron
<b>SRP</b>	<i>Scaling and Root Planning</i>
<b>Tb. N.</b>	<i>Trabecular Number</i> ; durchschnittliche Trabekelanzahl pro Millimeter
<b>Tb. Sp.</b>	<i>Trabecular Separation</i> ; durchschnittlicher intertrabekulärer Abstand
<b>Tb. Th.</b>	<i>Trabecular Thickness</i> ; durchschnittliche Trabekeldicke
<b>TCP</b>	Trikalziumphosphat
<b>TV</b>	<i>Tissue volume</i> ; nicht-mineralisiertes Volumen
<b>VOI</b>	<i>Volume of Interest</i>

# Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: schematische Darstellung eines bukkalen Kieferkammdefektes (okklusale Ansicht) .....	4
Abb. 2: Aufbau eines Mikrofokus-CT Geräts.....	18
Abb. 3: schematische Darstellung der Berechnung der Tb. Th. und Tb.Sp. ....	25
Abb. 4: schematische Darstellung beider Tierstudien .....	27
Abb. 5: Phasen des chirurgischen Vorgehens.....	29
Abb. 6: Übersicht über Augmentatexpositionen, Implantatmisserfolge und regelrechte Verläufe.....	33
Abb. 7: Lage der Orientierungspunkte zur Bestimmung der Rotationsmatrix .....	36
Abb. 8: Lokalisation der Orientierungspunkte in den $\mu$ CT-Schichten .....	37
Abb. 9: Darstellung der Proben in der XY-, XZ- und YZ-Ansicht vor und nach Ausrichtung.....	38
Abb. 10: kreisförmige, modifizierte und in Quadranten unterteilte <i>Regions of Interest</i> .....	40
Abb. 11: Lage und Größe der Volumes of interest (Querschnitt) – a) VOI für die Morphometrie, b) das VOI für die Analyse des BIC (jeweils orange, nicht maßstabsgetreu).....	40
Abb. 12: Schwellenwertbestimmung für die Morphometrie .....	41
Abb. 13: Schritte bei der morphometrischen Analyse der Proben.....	43
Abb. 14: Kreisdiagramm der Gruppenzugehörigkeiten (nach Augmentattyp).....	44
Abb. 15: Repräsentative 3D-Visualisierungen der bukkalen Periimplantatregion der Untersuchungsgruppen (bukkale Ansicht).....	46
Abb. 16: Ergebnisse der Messung der Knochenfraktion (BV/TV). BV/TV bukkal (a), BV/TV oral (b). .....	48
Abb. 17: Ergebnisse der Messung der mittleren Trabekeldicke (Tb. Th.). Tb.Th. bukkal (a), Tb.Th. oral (b).....	49
Abb. 18: Ergebnisse der Messung der mittleren intertrabekulären Abstandes (Tb. Sp.). Tb.Sp. bukkal (a), Tb.Sp. oral (b).....	50
Abb. 19: Ergebnisse der Messung der mittleren Trabekelanzahl (Tb. N.). Tb.N. bukkal (a), Tb.N. oral (b).....	51

Abb. 20: Ergebnisse der Messung der Konnektivitätsdichte (Conn. Dens.). Conn. Dens. bukkal (a), Conn Dens. oral (b).....	52
Abb. 21: Ergebnisse der Messung des Knochen-Implantat-Kontaktes (BIC). BIC bukkal (a), BIC. oral (b).....	55
Abb. 22: Heatmap Visualisierung der lokalen Trabekeldicke (a-b) und des lokalen intertrabekulären Abstandes (c-d) am Beispiel einer mit PM-P augmentierten Probe.....	57
Abb. 23: Ergebnisse der Messung der Knochenfraktion in den unteren (dunkel) und oberen (hell) Anteilen der bukkalen VOIs.....	59
Abb. 24: Ergebnisse der Messung der mittleren Trabekeldicke in den unteren (dunkel) und oberen (hell) Anteilen der bukkalen VOIs. ....	60
Abb. 25: Ergebnisse der Messung des mittleren intertrabekulären Abstandes in den unteren (dunkel) und oberen (hell) Anteilen der bukkalen VOIs .....	61
Abb. 26: Ergebnisse der Messung des Konnektivitätsdichte in den unteren (dunkel) und oberen (hell) Anteilen der bukkalen VOIs.....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Knochenersatzmaterialien - Eigenschaften, Nachteile und Beispiele .....	9
Tabelle 2: Übersicht der wichtigsten morphometrischen Indizes und des BIC.....	24
Tabelle 3: Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Morphometrie. Bukkal (a) und oral (b).....	53
Tabelle 4: Ergebnisse des <i>Kruskal-Wallis</i> -Tests zur Untersuchung von Unterschieden in der Morphometrie der Untersuchungsgruppen.....	54
Tabelle 5: a) Ergebnisse der deskriptiven Statistik, b) Ergebnisse des <i>Kruskal-Wallis</i> -Tests.....	56
Tabelle 6: Ergebnisse der deskriptiven Statistik (a-d) und des <i>Wilcoxon-signed-rank-Tests</i> (e) beim Hälfenvergleich (nach Gruppen sortiert).....	63

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Die Laterale Kieferkammaugmentation.....	2
1.1.1	Die Entstehung lateraler Kieferkammdefekte.....	2
1.1.2	Augmentationstechniken für laterale Kieferkammdefekte – <i>State of the Art</i> .....	4
1.1.3	Knochenersatzmaterialien .....	6
1.2	Dentin als Knochenersatzmaterial – ein neuer Ansatz .....	10
1.2.1	Einheilung von AB <i>versus</i> Einheilung dentaler Transplantate .....	11
1.2.2	Osseointegration <i>versus</i> Dentointegration .....	12
1.3	Präklinische Methoden zur Strukturanalyse der Periimplantatregion .....	14
1.3.1	Histologie.....	14
1.3.2	Mikrocomputertomographie .....	14
1.3.3	Histologie <i>versus</i> Mikrocomputertomographie .....	15
1.4	Technisches zur Mikrocomputertomographie .....	17
1.4.1	Aufbau und Funktionsweise eines Mikrocomputertomographen .....	17
1.4.2	Physikalische Grundlagen.....	19
1.4.3	Bildberechnung (Rekonstruktion).....	20
1.4.4	Bildbearbeitung ( <i>Image Processing</i> ) .....	22
1.4.5	Quantitative Analysen.....	23
1.5	Ziele der Arbeit.....	26
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>27</b>
2.1	Zugrundeliegende Studien .....	27
2.2	Studientiere .....	28
2.3	Studiendesign.....	28
2.3.1	Phase I.....	29
2.3.2	Phase 2 .....	30
2.3.3	Phase 3 .....	32
2.4	Entnahme und Aufbereitung der Biopsien.....	33
2.5	Akquisition der Mikro-CT-Scans .....	34
2.6	Untersuchung der Mikro-CT-Datensätze.....	34
2.6.1	Ausrichtung der Scans entlang der Implantatachse .....	35

2.6.2	Definition eines Volumes of Interests (VOI) und Unterteilung in Quadranten .....	39
2.6.1	Bildprozessierung: Filterung und Segmentierung .....	41
2.6.2	Morphometrische Analysen .....	42
2.7	Statistik .....	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
3.1	Visuelle Untersuchung der Mikro-CT-Datensätze .....	45
3.2	Einfluss des Augmentattyps auf die Knochenmikroarchitektur .....	47
3.2.1	Vergleich der peri-implantären Knochenfraktionen .....	47
3.2.2	Einfluss auf die durchschnittliche Trabekeldicke (Tb. Th.) .....	48
3.2.3	Einfluss auf den intertrabekulären Abstand (Tb. Sp.) .....	50
3.2.4	Einfluss auf die Trabekelanzahl (Tb. N.) .....	51
3.2.5	Einfluss auf die Konnektivitätsdichte (Conn. Dens.) .....	52
3.3	Einfluss des Augmentattyps auf den Knochen-Implantat-Kontakt .....	55
3.4	Visualisierung der lokalen Trabekelbreite und –separation .....	57
3.5	Die Mikroarchitektur in den krestalen und apikalen Kompartimenten .....	59
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>64</b>
4.1	Diskussion des methodischen Vorgehens .....	64
4.1.1	Diskussion der Arbeitsschritte bei der $\mu$ CT-Auswertung .....	65
4.1.2	Diskussion der Akquisitionsparameter .....	70
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	72
4.2.1	Einfluss des Augmentattyps auf die Mikroarchitektur der periimplantären Zone und Vergleich mit nicht-augmentierten (oralen) Kieferkammseiten .....	73
4.2.2	Mikrostrukturelle Unterschiede der krestalen und apikalen Kompartimente .....	79
4.2.3	Untersuchung des BIC in Abhängigkeit zum verwendeten Augmentattyp .....	81
4.2.4	Die Mikro-CT-basierte BIC-Messung – Die Zukunft oder eine Utopie? .....	84
4.3	Limitationen dieser Arbeit .....	87
4.4	Fazit und Ausblick .....	90

# 1 Einleitung

Der Wunsch nach implantatgetragenen Restaurationen ist heutzutage weit verbreitet. So lag die Anzahl der deutschlandweit inserierten Implantate im Jahr 2018 bei 1,3 Millionen (DGI, 2018). Die ersehnte Implantation ist jedoch bei einer Vielzahl von Patienten aufgrund unzureichender Knochenverhältnisse nicht ohne Weiteres durchführbar.

So ist allgemein bekannt, dass eine Osseointegration Voraussetzung für Langzeitstabilität von Implantaten ist. Dieser von Per-Ingvar Brånemark geprägte Begriff beschreibt den funktionellen und strukturellen Verbund der Implantatoberfläche mit dem umgebenden lebenden Knochengewebe (Hansson *et al.*, 1983; Branemark *et al.*, 1977). Für einen erfolgreichen Osseointegrationsprozess muss bereits unmittelbar nach der Insertion eine ausreichende mechanische Stabilität des Implantates (=Primärstabilität) vorherrschen. Diese ergibt sich aus der Klemmwirkung des Implantates im Knochenlager und wird auch vom verfügbaren Knochenvolumen beeinflusst (Righesso *et al.*, 2016). Aus funktionellen und ästhetischen Gesichtspunkten wird daher zirkulär ein periimplantäres Knochenangebot von 1,8 bis 2 mm empfohlen (Spray *et al.*, 2000). Insbesondere bukkal sollte sich zum Volumenerhalt eine Knochenschicht von mindestens 2 mm an das Implantat anschließen (Qahash *et al.*, 2008).

Kieferknochendefiziten können mechanische Ursachen (funktionelle, prothetische oder chirurgische Faktoren (wie Extraktionen)), entzündliche Prozesse (Parodontitis, Periimplantitis oder lokale Entzündungen), Tumoren, systemische oder metabolische Ursachen sowie Zysten oder zystenartige Läsionen zu Grunde liegen (Jerosch *et al.*, 2002). Zum überwiegenden Teil treten sie nach Zahnverlusten, infolge einer Parodontitis oder anderer lokaler Knochenentzündungen auf (Schropp *et al.*, 2003; Armitage, 2004; Saunders und Saunders, 1997). Die übrigen Faktoren stellen hingegen deutlich seltener die Ursache für ossäre Kieferdefekte dar (Regezi *et al.*, 2017).

Nach Seibert werden Kieferknochendefizite als Klasse I, II oder III-Defekte kategorisiert. Dabei ist ein Klasse-I-Defekt definiert als bucco-lingualer Knochenverlust bei normaler Kieferkammhöhe, ein Klasse-II-Defekt als Knochenverlust in apiko-koronaler Ausdehnung bei normaler Kieferkammbreite und ein Klasse-III-Defekt als Kombination aus bucco-lingualem und apiko-koronalem Kieferkammverlust (Seibert, 1983). Jegliche Art von Knochendefizit erfordert augmentative (= knochenaufbauende) Maßnahmen, um später dennoch ein solides Knochenfundament für das Implantat darstellen zu können. Voraussetzung ist hierbei, dass das Empfängerbett zum Zeitpunkt der Augmentation

reizlos ist (kein Entzündungsgeschehen) und dort keine Malignität oder andere Pathologie vorzufinden ist. Darüber hinaus gelten Knochenstoffwechselstörungen oder ein Zustand nach Radiatio im Kopf-Hals-Bereich als Kontraindikationen für eine Augmentation (Lazar und Steup, 2008).

Im klinischen Alltag sind häufig ausgedehnte Kieferkammdefekte (Klasse-I-Defekte) in der seitlichen Mandibula anzutreffen (von Arx *et al.*, 2001). Ihre konventionelle Augmentation durch autologe Knochenblöcke (AB) ist chirurgisch sehr herausfordernd und geht oft mit Unannehmlichkeiten für den Patienten einher. Mit dieser Dissertation wird die Augmentation derartiger Defekte mittels unterschiedlich konditionierter Zahnwurzeln dreidimensional analysiert. Hierbei handelt es sich um einen neuen, vielversprechenden Ansatz, der non-invasiv ist und dennoch vergleichbare Ergebnisse liefern könnte.

### 1.1 Die Laterale Kieferkammaugmentation

#### 1.1.1 Die Entstehung lateraler Kieferkammdefekte

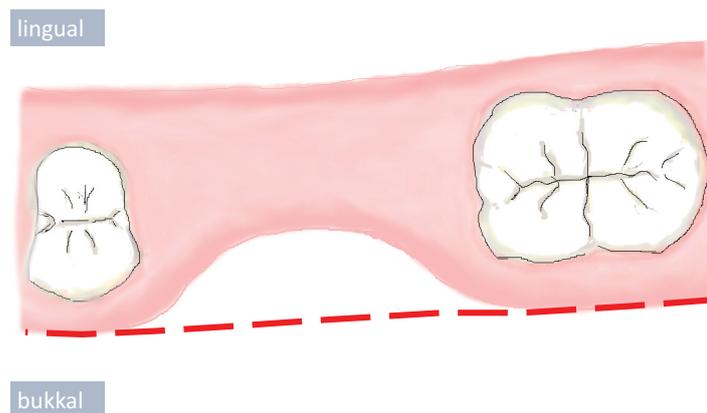
Bukkale Kieferkammdefizite stellen sich oftmals nach totalem Zahnverlust dar. In diesen Fällen äußert sich der Knochenabbau nach Zahnverlust immer zuerst in einem Breitenverlust, wohingegen die Höhenabnahme des Kieferkammes erst später hinzukommt (Reich *et al.*, 2011; Bras, 1990; Cawood und Howell, 1988). Andererseits werden laterale Knochenverluste auch in teilbezahnten Kiefern beobachtet. Nicht selten stehen sie im engen zeitlichen Zusammenhang zu einer Zahnextraktion. Ihre Entstehung beruht dabei nicht zwingend auf einem chirurgischen Trauma (durch Periostablösung) (Fickl *et al.*, 2008) oder einer Schädigung des bukkalen Alveolarknochens. Vielfach treten sie trotz atraumatisch durchgeführter Zahntfernung auf.

Studien konnten zeigen, dass die bukkale Alveolenwand nach der Extraktion grundsätzlich einen stärkeren Volumenverlust erleidet als die orale. Dies geht mit einer Verschiebung der Kieferkammmitte in oraler Richtung einher (Pietrokovski und Massler, 1967). So ermittelten Tan *et al.* anhand eines systematischen Reviews einen durchschnittlichen horizontalen Knochenabbau von 29-63 % sechs Monate *post extractionem* (Tan *et al.*, 2012). Schropp *et al.* stellten nach 12 Monaten sogar die 50-prozentige Reduktion der bukkolingualen Kieferkammausdehnung mit einem Verlust von 5-7 mm Kieferkammbreite fest (Schropp *et al.*, 2003). Darüber hinaus wurde mehrfach beschrieben, dass sich die stärksten Veränderungen der Knochendimensionen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Extraktion vollziehen und sogar zwei Drittel des

gesamten horizontalen Kieferkammabbaus innerhalb der ersten 3 Monate stattfindet (Schropp *et al.*, 2003; Johnson, 1969; Araujo und Lindhe, 2005).

Um den Ursachen dieses Phänomens auf den Grund zu gehen, ist es notwendig, sich mit den Vorgängen in der heilenden Extraktionsalveole zu befassen. Cardaropoli und Kollegen beleuchteten in einer Studie am Hundemodell den Heilungsprozess von Extraktionsalveolen. Über einen Zeitraum von 6 Monaten entnahmen sie zu unterschiedlichen Heilungszeitpunkten Biopsien von Extraktionsalveolen, die sie histologisch untersuchten. Dabei beschrieben sie die Ausbildung eines Blutkoagulums unmittelbar nach der Extraktion, das Auftreten von Granulationsgewebe ab dem 3. postoperativem Tag und nach 7 Tagen die Bildung einer provisorischen Matrix aus Blutgefäßen, pluripotenten Zellen und kollagenen Fasern. Ein epithelialer Wundverschluss konnte ca. 4 bis 6 Wochen nach Extraktion beobachtet werden und der zentripetale Umbau der provisorischen Matrix zu Geflechtknochen erfolgte nach etwa 6 bis 8 Wochen. Nach 3 Monaten war ein kortikaler Kieferkamm ausgebildet und der allmähliche Ersatz des Geflechtknochens durch Lamellenknochen und die zunehmende Durchsetzung durch Knochenmark ereignete sich bis zum 180. postoperativen Tag. Während der Untersuchungen machten sie die interessante Beobachtung, dass Bündelknochen bereits 2 Wochen nach der Extraktion nicht mehr nachzuweisen war (Cardaropoli *et al.*, 2003). Gleiches wurde von Araujo *et al.* in einem Tierexperiment verifiziert (Araujo und Lindhe, 2005).

Der Bündelknochen (*bundle bone* (BB), auch: *Lamina cribiformis*) bildet die innere knöcherne Begrenzung der Alveole und ist senkrecht von Sharpeyschen Fasern durchsetzt, die ihn gleichzeitig versorgen. Während sich nach oral faserfreier Lamellenknochen an den BB anschließt, kann der BB bei sehr dünnen bukkalen Lamellen im marginalen Alveolenanteil isoliert vorliegen. Dieser Umstand kann die vollständige Resorption der bukkalen Knochenlamelle im Rahmen des *Bone remodellings* begünstigen. So wird infolge der Extraktion einerseits die Blutversorgung des BB unterbrochen und andererseits verliert er seine Funktion. Daraus ergibt sich sein Abbau durch Osteoklasten, auf den ein Weichgewebseinfall folgt, der zu starken Veränderungen der bucco-oralen Kieferkammausdehnung führt. Darüber hinaus besteht aufgrund der festen Verankerung des parodontalen Ligaments (PDL) im BB das Risiko, bei unsachgemäßer Extraktion Knochenfrakturen mit einhergehendem Verlust der bukkalen Alveolenwand herbeizuführen. (Schwarzbach *et al.*, 2010; Araujo und Lindhe, 2005; Fickl *et al.*, 2008).



**Abb. 1: schematische Darstellung eines bukkalen Kieferkammdefektes (okklusale Ansicht)**

Die gestrichelte rote Linie zeigt die ursprüngliche bukkale Kieferkammkontur.

### 1.1.2 Augmentationstechniken für laterale Kieferkammdefekte – *State of the Art*

Knochenaufbautechniken dienen dem Zweck, die für eine Implantation benötigten Alveolarkammdimensionen wiederherzustellen. Nach Augmentation bukkaler Kieferkammdefizite kann einzeitig (in selber Sitzung) oder zweizeitig (zu einem späteren Zeitpunkt) implantiert werden. Hierbei ist mit zunehmender Defektgröße das zweizeitige Vorgehen zu bevorzugen (DGZMK, 2012). Die gängigsten Augmentationsverfahren für bukkale Knochendefekte stellen die laterale autologe Knochenblocktransplantation, das Bone Splitting oder Bone Spreading (osteoplastische Techniken) sowie die Guided-Bone-Regeneration (GBR) dar.

Die laterale autologe Knochenblocktransplantation gilt als Mittel der Wahl für die Rehabilitation (ausgedehnter) horizontaler Kieferkammdefekte (von Arx *et al.*, 2001). Sie ist insbesondere dann indiziert, wenn der Alveolarkamm eine Breite von 3 mm unterschreitet. In der Regel erfolgt ein zweizeitiges Vorgehen mit einem zeitlichen Abstand von drei bis vier Monaten zwischen Augmentation und Implantation (Khoury und Hanser, 2009d). Beim autologen Knochenblock (AB) befinden sich Spender- und Empfängerregion innerhalb eines Organismus. Hierbei kann das Transplantat intra- oder extraoral gewonnen werden. Im Zuge der Augmentation wird der AB im Ganzen verarbeitet, an den Defekt angepasst und mit mindestens zwei Zugschrauben lateral am Kieferkamm verschraubt (Khoury und Hanser, 2009a; Khoury und Hanser, 2009d; Terheyden, 2010). Um eine schnelle Wiedereinsprossung der Gefäße (Revaskularisation) zu gewährleisten, sollte das Periost während der Augmentation geschont und das Transplantat mit Abschluss der Operation ruhiggestellt werden (Khoury und Hanser,

2009a).

Als wesentliche Nachteile dieser Methode sind die Morbidität in der Spenderregion sowie Transplantatresorptionen anzuführen (Nkenke und Neukam, 2014; Nkenke *et al.*, 2001; Sandor *et al.*, 2003). In einem *Systematic Review* konnte für die Verwendung von AB bei horizontalen Knochendefekten in teilbezahnten Kiefern eine mittlere Implantatüberlebensrate von 98,4% beobachtet werden (Milinkovic und Cordaro, 2014).

Ein Manko der osteoplastischen Techniken ist, dass sie nicht ausnahmslos auf alle lateralen Kieferkammdefekte anwendbar sind. So ist das Bone Spreading nur bei einer Kieferkammbreite von mindestens 4 bis 6 mm und Höhe von 6 bis 10 mm indiziert. Das Bone Splitting erfordert zwar nur eine Kieferkammbreite von 2,5 bis 3 mm, jedoch setzt es eine Höhe von mindestens 10 mm sowie ein ausreichendes Spongiosavolumen zwischen bukkaler und linguale Kortikalis voraus (Jerosch *et al.*, 2002).

Während das Prinzip des Bone-Spreadings eine Aufdehnung des Implantatbettes durch den abwechselnden Gebrauch von Spiralbohrern und Osteotomen ist, geht beim Bone-Splitting der beschriebenen Knochenaufdehnung eine Längsspaltung des Kieferkammes inklusive Grünholzfraktur der bukkalen Alveolenwand voraus. In der Regel wird beim Bone-Spreading simultan implantiert, wohingegen die Implantation beim Bone-Splitting meist erst 3 Monate später erfolgt. Die entstandenen Hohlräume werden dann mit Knochenersatzmaterial (vgl. 1.1.3) aufgefüllt (Khoury und Hanser, 2009c).

Gegenüber der lateralen Knochenblockaugmentation haben diese beiden Methoden den Vorteil einer geringeren Operationsdauer und –morbidität, da kein zweiter OP-Situs eröffnet werden muss. Risiken bestehen in ungünstigen Frakturen des bukkalen Knochenfragments oder dem Verlust seiner Ernährung (McAllister und Haghghat, 2007; Schwenger und Ehrenfeld, 2000).

Die Guided Bone Regeneration (GBR) beruht auf der Abdeckung der Kieferkammdefekte mittels zellokklusiver Membranen. Diese Barrieremembranen erfüllen eine Platzhalterfunktion für die Knochenneubildung, schirmen den Knochen vor einer unerwünschten Weichgewebemigration ab und fördern das Einwachsen osteogenetischer Zellen. Knochenersatzmaterial kann zusätzlich eingesetzt werden, ist für diese Technik jedoch nicht obligat. Die bei der GBR zu bevorzugenden resorbierbaren Membranen können tierischen oder synthetischen Ursprungs sein. Sie gehen jedoch alle mit individuellen Nachteilen einher: Während die tierischen Kollagenmembranen sich durch ihre bessere Weichgewebsantwort auszeichnen, sind sie bei der Aufrechterhaltung der Platzhalterfunktion limitiert. Der Nachteil der synthetischen Membranen besteht in

der Entzündungsantwort des Weichgewebes, durch die die Resorption eines Teils des neugebildeten Knochens ausgelöst wird (McAllister und Haghghat, 2007).

Durch die Augmentation lateraler Kieferkammdefekte mittels GBR konnte in verschiedenen Studien eine Zunahme der Kieferkammbreite um 2 bis 4,5 mm beobachtet werden (Chiapasco *et al.*, 2006). Demgegenüber steht jedoch die relativ hohe mittlere Komplikationsrate von 11,9 % (Milinkovic und Cordaro, 2014). Diese Komplikationen entstehen größtenteils im Zusammenhang mit Wunddehiszenzen und sich daraus ergebender Membranexposition (McAllister und Haghghat, 2007).

Insgesamt gehen das Bone Spreading, Bone Splitting und die GBR mit vergleichbaren Implantatüberlebensraten (97,4-100 %) wie transplantierte AB einher (McAllister und Haghghat, 2007; Milinkovic und Cordaro, 2014).

### 1.1.3 Knochenersatzmaterialien

Knochenersatzmaterialien (KEM) können nach ihrem Ursprung, ihren strukturellen Eigenschaften oder ihrer chemischen Zusammensetzung unterschieden werden. So können die in der Implantologie eingesetzten KEM autogener (eigener), allogener (von einem anderen Individuum), xenogener (tierischer) oder alloplastischer (synthetischer) Herkunft sein. Sie können in Form von Blöcken oder Partikeln unterschiedlicher Größe vorliegen. Porenstrukturen innerhalb der KEM erfüllen die Aufgabe von Leitstrukturen für die Zellmigration und Gewebeinsprossung (Osteokonduktion). Ferner ist die chemische Zusammensetzung entscheidend dafür, ob und inwieweit ein KEM resorbierbar ist (DGZMK, 2012).

Das ideale Knochenersatzmaterial ist osteokonduktiv, osteoinduktiv, resorbierbar und biokompatibel. Während das Kriterium der Biokompatibilität unbedingt erfüllt sein muss, ist eine Resorbierbarkeit wünschenswert, aber nicht obligat. Daneben reicht es aus, wenn nur eines der Kriterien Osteokonduktivität, -induktivität oder -genese zutrifft. Osteokonduktivität beschreibt die Eigenschaft des KEMs, als Platzhalter und Leitstruktur für die Knochenapposition und Gefäßeinsprossung zu dienen. Der Begriff Osteoinduktion umfasst die Fähigkeit der Umwandlung von gewebständigen pluripotenten Mesenchymzellen in Osteoblasten mit resultierender Knochenneubildung. Die Osteogenese ist als direkter Transfer von lebenden Knochenzellen aus dem KEM in den Empfängerknochen definiert. (McAllister und Haghghat, 2007; Giannoudis *et al.*, 2005; Garg, 2006). In den nächsten Abschnitten folgt ein kurzer Überblick über die KEM

mit dem autologen Knochen als Schwerpunkt. Eine Übersicht der KEM ist Tabelle 1 zu entnehmen.

### **Autologer Knochen**

Unter den KEM gilt der autologe Knochen als Goldstandard. Im Gegensatz zu Materialien anderen Ursprungs ruft er keine immunologischen Reaktionen hervor. Zudem ist er das einzige KEM, in dem die Eigenschaften der Osteokonduktivität, -induktivität und -genese vereint sind. Dabei ist jedoch anzumerken, dass die Ausprägung des osteogenetischen Effekts von der Zusammensetzung des Knochentransplantates aus Kompakta und Spongiosa abhängt. So weist spongiöser Knochen eine 10-mal schnellere Revaskularisationsgeschwindigkeit auf als die Kompakta. Daraus resultiert der mögliche Erhalt und die Übertragung vitaler Zellen (für die Osteogenese). Da die dichtere Kompakta hingegen wesentlich langsamer revaskularisiert, besitzt sie nahezu keine osteogenetischen Fähigkeiten. Für mechanisch stark beanspruchte Regionen wie das Implantatlager gelten kortikospongiöse Knochentransplantate als Mittel der Wahl (Sailer und Weber, 2000; McAllister und Haghghat, 2007; Goldberg und Stevenson, 1987; Giannoudis *et al.*, 2005).

Zwar kann autologer Knochen auch in partikulierter Form (Späne, Partikel) eingesetzt werden, jedoch erfordert die zwei- oder dreidimensionale Rekonstruktion großer Defekte (wie Klasse-I-Defekte) ein Blocktransplantat (AB). Beliebte intraorale Entnahmeregionen hierfür sind vor allem die Unterkiefersymphyse (Kinnregion), die Retromolarregion des Unterkiefers (Bereich der *Linea obliqua*) oder der zahnlose Kieferkamm. Mandibulärer Knochen ist desmalen Ursprungs und zeichnet sich durch einen hohen Anteil an Kortikalis aus. Seine Entnahme erfolgt meist unter Lokalanästhesie (Khoury und Hanser, 2009a; Khoury und Hanser, 2009b; Brighton *et al.*, 1994). Da das intraorale Knochenangebot jedoch limitiert ist, erfordern besonders ausgedehnte Defekte eine extraorale Knochenblockentnahme unter Allgemeinanästhesie. Extraorale Donorregionen stellen unter anderem die *Crista iliaca* (Beckenkamm), die Schädelkalotte (*Calvaria*) und die *Tibia* (Schienbein) dar. Mit Ausnahme des Schädelknochens ist der Knochen aus den aufgezählten Spenderregionen enchondraler Herkunft. Der Knochen aus der *Crista iliaca* ist hauptsächlich spongiös und soll daher einen besonders großen osteogenetischen Effekt haben (Khoury und Hanser, 2009e; Brighton *et al.*, 1994; Khoury und Hanser, 2009a).

Einen bedeutenden Nachteil aller Autotransplantate stellt die Morbidität in der Spenderregion dar. So wurde gezeigt, dass auf Entnahmen aus der Kinnregion zu 10 – 50 % Hypästhesien, Parästhesien oder Sensibilitätsverluste folgen (Nkenke *et al.*, 2001; Chiapasco *et al.*, 2006). Nach der Augmentation mit Beckenkammtransplantaten litten einige Patienten sogar noch lange Zeit nach der Operation unter Gangschwierigkeiten, Schmerzen und Taubheitsgefühlen (Sandor *et al.*, 2003). Knochenentnahmen aus der seitlichen Mandibula gehen hingegen seltener mit derartigen Komplikationen einher (0 – 5 %) (Andersson, 2008; Chiapasco *et al.*, 2006).

Ein weiterer Nachteil der AB ist ihr Volumenverlust infolge von Resorptionen. In Studien wurden Resorptionsraten von durchschnittlich 50 % für Beckenkammtransplantate und bis zu 25 % für intraorale Knochentransplantate berichtet (Johansson *et al.*, 2001; Nkenke und Neukam, 2014). Es ist daher bei durchschnittlich 11 % der behandelten Defekte nötig, im Zuge der Implantation nachzuaugmentieren (Jensen und Terheyden, 2009).

Zusätzlich ergeben sich weitere Nachteile wie die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme und Allgemeinanästhesie bei extraoralen Donorregionen, erhöhte Behandlungszeiten, chirurgische Komplikationen, möglicher Blutverlust und hohe Behandlungskosten (Kurz *et al.*, 1989; Sandor *et al.*, 2003).

### **Allogene und xenogene KEM**

Alle zugelassenen allogenen und xenogenen KEM müssen in Deutschland dezellularisiert werden, um die Entfernung möglicher Allergene und potenziell infektiöser Substanzen sicherzustellen (Mollen *et al.*, 2014). Dennoch verbleibt ein hypothetisches Restrisiko einer Übertragung von Pathogenen (Krankheitserregern).

Allogene KEM stammen in der Regel von Leichnamen. Sie besitzen überwiegend osteokonduktive und potenziell osteoinduktive Eigenschaften. Größtenteils sind sie in mineralisierter (FDBA) und demineralisierter oder in gefriergetrockneter Form (DFDBA) verfügbar (Mollen *et al.*, 2014; Sailer und Weber, 2000). In Studien konnte allerdings aufgezeigt werden, dass DFDBA-Partikel meist entzündlich und bindegewebig einheilen und keinen positiven Effekt auf die knöcherne Regeneration haben (Smukler *et al.*, 1995; von Arx *et al.*, 2001; Becker *et al.*, 1995). Darüber hinaus unterliegen allogene KEM ähnlich wie autologer Knochen ausgeprägten Resorptionsprozessen. So wurden beispielsweise für FDBA Resorptionsraten von bis zu 50 % beobachtet (Block und Degen, 2004).

Xenogene KEM stammen von einer anderen Spezies und besitzen lediglich osteokonduktive Eigenschaften (Mollen *et al.*, 2014). Sie können boviner (vom Rind), porkiner (vom Schwein) oder equiner (vom Pferd) Herkunft sein. Ein bekannter Vertreter boviner KEM ist der deutsche Marktführer Bio-Oss<sup>®</sup> (Fa. Geistlich, Schweiz). Dieses KEM liegt im mineralisierten, deproteinisierten Zustand (*deproteinized bovine bone mineral*, DBBM) vor. Studien konnten jedoch zeigen, dass die knöchernen Umbauprozesse in Anwesenheit von Bio-Oss<sup>®</sup>-Partikeln verlangsamt ablaufen. Hierbei wurde zum Zeitpunkt der frühen Knochenheilung eine Ummauerung der Bio-Oss<sup>®</sup> Partikel von Entzündungsgewebe beobachtet (Araujo *et al.*, 2009).

### Alloplastische KEM

Alloplastische KEM besitzen lediglich osteokonduktive Eigenschaften. Zu ihnen zählen biokompatible Keramiken, Polymere, Kalziumphosphatzemente und Metalle. In der Praxis werden am häufigsten Kalziumphosphatkeramiken wie Hydroxylapatit (HA) und Trikalziumphosphat (TCP) eingesetzt (Mollen *et al.*, 2014). Bei der Regeneration chronischer bukkaler Kieferkammdefekte mit TCP-Partikeln konnte jedoch beobachtet werden, dass das Material keine ausreichende Stabilität lieferte und daher zu einer bindegewebigen Einheilung führte (von Arx *et al.*, 2001). Ferner wurde über Entzündungsprozesse und daraus resultierende Volumenverluste bei Verwendung von phasenreinem beta-TCP berichtet. Hydroxylapatitkeramiken, die sich zwar durch Volumenstabilität und eine gute Verträglichkeit hervorheben, gingen hingegen mit sehr langen Resorptionszeiten einher. Zudem konnte in ihrer Anwesenheit nur eine randständige Knochenbildung und kein vollständiger Umbau zu Knochengewebe beobachtet werden (Mollen *et al.*, 2014; Sailer und Weber, 2000).

Ursprung	Eigenschaften			Nachteile	Beispiele
	osteokonduktiv	osteoinduktiv	osteogenetisch		
autogen	+	+	+ / - (Spongiosa) (Kortikalis)	Morbidität, Resorptionen, hohe Kosten, Risiken, OP-Aufwand	Knochenblock (AB), Partikel, Späne
allogen	+	- / +	-	Entzündungen, Resorptionen bindegewebige Einheilung, Infektionsübertragung	DFBDA, FDDBA
xenogen	+	-	-	bindegewebige Einheilung, Infektionsübertragung	DBBM (Bio-Oss <sup>®</sup> )
alloplastisch	+	-	-	keine ausreichende Stabilität, lange Resorptionsdauer	TCP, HA

Tabelle 1: Knochenersatzmaterialien - Eigenschaften, Nachteile und Beispiele

## 1.2 Dentin als Knochenersatzmaterial – ein neuer Ansatz

Aufgrund der geschilderten Nachteile des AB und aller verfügbaren KEM ist das Bestreben, komplikationsärmere Alternativen zu finden, weiterhin aktuell. In letzter Zeit wird daher zunehmend die Verwendung von Zahnhartgewebe als KEM untersucht.

Bereits seit Beginn der sechziger Jahre wird die organische und anorganische Zusammensetzung der Zahnhartgewebe zunehmend entschlüsselt (Brudevold *et al.*, 1960). Heute ist bekannt, dass Dentin, das den Hauptbestandteil der Zähne darstellt, und Knochen viele chemische und strukturelle Gemeinsamkeiten aufweisen. So sind beide Hartgewebe im Wesentlichen aus Kollagen und darin eingelagertem Kalziumphosphat (als Hydroxylapatitkristalle) aufgebaut und zeigen eine ähnliche Zusammensetzung aus organischen und anorganischen Komponenten (Linde, 1989; Welsch, 2006b; Hellwig *et al.*, 2013; Tittel, 2003). Darüber hinaus gleicht ihre organische Phase sich stark: In beiden Geweben sind Proteine der Familie der *bone morphogenetic proteins* (BMP) sowie die nicht-kollagenalen Proteine Osteokalzin und Osteonektin vertreten. Diese sollen für die Osteoinduktivität verantwortlich sein eine Schlüsselrolle bei der Knochenneubildung einnehmen (Pinholt *et al.*, 1990; Mizutani *et al.*, 1996).

Aus der Traumatologie ist ferner bekannt, dass Zähne ohne intaktes PDL nach einer Replantation ankylosieren und einer Ersatzresorption unterliegen (Andreasen, 1980; Trope, 2002; Andreasen, 1981). Diese Erkenntnisse bildeten schließlich den Grundstein für die Erforschung des Dentins als Knochenersatzmaterial.

Die neuesten Ansätze zur Kieferkammaugmentation reichen von der Verwendung von unbehandeltem Dentin über den Einsatz von demineralisiertem oder abgekochtem Dentin bis hin zur Verwendung von in Flüssigstickstoff konserviertem Dentin. Die Anwendung des Zahnmaterials in Form von Blöcken, Scheiben sowie in partikulierter oder gemahlener Form oder als Mischung mit *plaster of paris* wurden wissenschaftlich untersucht (Qin *et al.*, 2014; Andersson, 2010; Andersson *et al.*, 2009; Ku *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 1999; Bormann *et al.*, 2012; Catanzaro-Guimaraes *et al.*, 1986; Atiya *et al.*, 2014).

Einer der Vorteile dentaler Transplantate gegenüber einem konventionellen AB liegt darin, dass sie leichter und in größerer Menge verfügbar sind. So wurden im Jahr 2018 deutschlandweit ca. 12,4 Millionen Zähne extrahiert (KZBV, 2019). Extraktionsgründe stellen einerseits pathologische Prozesse wie beispielsweise tiefe kariöse Zerstörungen, perikoronale Entzündungen, parodontale Insuffizienz oder endodontische Misserfolge dar. Auch infolge von Traumata kann sich die Indikation zur

Zahntfernung ergeben. Andererseits werden oft auch gesunde Zähne extrahiert. Dies geschieht im Zuge kieferorthopädischer Behandlungen, prothetischer Versorgungskonzepte oder der Osteotomie impaktierter Zähne (Andersson, 2010; Schwenger und Ehrenfeld, 2000).

Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass der Knochenersatz mittels autologer Zähne eine sichere, non-invasive Methode darstellt, die mit einem minimalen Risiko einer Abstoßung, Entzündung oder Infektion einhergeht (Qin *et al.*, 2014; Andersson, 2010).

Nach Augmentation mithilfe von Zähnen konnte zudem stets eine Knochenneubildung im Bereich der Dentinoberflächen nachgewiesen werden (Catanzaro-Guimaraes *et al.*, 1986; Andersson, 2010; Bormann *et al.*, 2012; Qin *et al.*, 2014). Durch die langsame BMP-Abgabe und die Abwesenheit eines inflammatorischen Potenzials hebt sich Dentin ferner gegenüber allen anderen BMP-haltigen Substanzen hervor (Andersson, 2010). Autologen Zähnen wird daher eine osteokonduktive und -induktive Wirkung zugesprochen (Pinholt *et al.*, 1990). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass sie im Gegensatz zu autologen Knochenblöcken möglicherweise keinen Volumenverlust durch Resorption erleiden (Catanzaro-Guimaraes *et al.*, 1986). Zusätzlich ermöglicht ihre hohe Radioopazität ein gutes Monitoring der Ersatzresorption (Sarala *et al.*, 2018).

Aufgrund der großen Ähnlichkeit zur Knochensubstanz und aller beschriebenen Vorteile wurde die Hypothese aufgestellt, dass Dentin anderen, nicht autologen KEM überlegen sein könnte (Atiya *et al.*, 2014; Moharamzadeh *et al.*, 2008).

### **1.2.1 Einheilung von AB versus Einheilung dentaler Transplantate**

Die Vereinigung des AB mit dem Kieferknochen läuft nach den Prinzipien der Kallusbildung nach Frakturen ab und beansprucht in der Regel einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten. In den ersten postoperativen Wochen bildet sich in der Kontaktzone des AB und des Empfängerbettes eine geflechtknöcherne Verbindung aus. Daran schließt sich das Einwachsen von Knochengewebe aus dem nativen Knochen in das Transplantat an. Hierbei kommt es zu einer zentripetalen Tunnelierung des Transplantates durch Osteoklasten und einem allmählichen Ersatz durch konzentrisch organisierten Lamellenknochen (Osteone). Dieser Remodellierungsprozess kann mehrere Jahre andauern und endet erst, wenn das Transplantat vollständig zu Lamellenknochen umgebaut ist (Cordaro *et al.*, 2019; Khoury und Hanser, 2009a).

Die Umbaumechanismen spongiöser und kortikaler Knochenblöcke unterscheiden sich stark. So beschrieb Burchardt, dass spongiöse Knochenblöcke schneller und vollständig vom umliegenden Knochengewebe umgebaut werden, wohingegen kortikale Knochenblöcke einem inkompletten Resorptionsprozess unterliegen. Im Rahmen der anfänglichen Einheilung ins Empfängerbett kommt es bei kortikalen Knochenblöcken zunächst zu einer Knochenapposition und erst später zu einer Resorption, während der Umbau spongiöser Knochenblöcke mit einer Resorption beginnt, an die sich eine Phase der Knochenapposition anschließt. Insgesamt enthalten kortikale Knochenblöcke aufgrund ihrer unvollständigen Vaskularisation stets eine Mischung aus nekrotischen und vitalen Knochenanteilen (Burchardt, 1983).

Die Geschwindigkeit der zu Beginn stattfindenden Revaskularisation des Transplantates ist von zentraler Bedeutung für den klinischen *Outcome*. Sie kann sowohl vom Empfängerbett als auch vom Weichgewebe ausgehen und sichert das Überleben der im AB enthaltenen vitalen Knochenzellen. Dadurch wird die Resorptions-, Infektions- und Nekroserate bestimmt (Khoury und Hanser, 2009a).

Die Einheilung dentaler Transplantate in den Empfängerknochen basiert auf dem Prinzip der Ankylose mit anschließender Ersatzresorption. In einer tierexperimentellen Studie wurde gezeigt, dass starr fixierte autogene Zahnblockaugmentate langsam mit dem umgebenden Empfängerknochen verwachsen. Hierbei imponierte während des gesamten knöchernen Remodellationsvorgangs ein durchgehend stabiler Verbund zwischen Zahntransplantat und umgebendem Knochen. Die Remodellation vollzog sich über die Schritte Revaskularisation, Zahngewebsresorption und Knochenneubildung und folgte damit einem ähnlichen Muster wie die Integration eines AB ins Empfängerbett. Qin *et al.* konnten 6 Monate nach der Transplantation eine Ankylose zwischen Zahn und Knochen mit einer großen Kontaktfläche ( $95,2 \pm 4,4$  %) beobachten und es war weder klinisch noch radiologisch oder histologisch eine Grenze zwischen Augmentat und Knochen zu erkennen (Qin *et al.*, 2014). In der Literatur wird allerdings erwartet, dass die vollständige Resorption der Zahnschicht aufgrund der höheren Dichte bedeutend mehr Zeit in Anspruch nimmt als der Umbau von Knochenimplantaten (Catanzaro-Guimaraes *et al.*, 1986; Urist, 1971).

### 1.2.2 Osseointegration versus Dentointegration

Der Begriff Osseointegration ist nach Per-Ingvar Brånemark definiert als “direkter funktioneller und struktureller Verbund zwischen organisiertem lebenden

Knochengewebe und der Oberfläche eines belasteten Implantates“ (Branemark *et al.*, 1977). Eine erfolgreiche Osseointegration stellt sich als direkter Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) in Abwesenheit nicht-knöcherner oder bindegewebiger Strukturen dar (Albrektsson, 1983; Davies, 1998; Branemark *et al.*, 1969) und beansprucht einen Zeitraum von etwa 3 bis 6 Monaten (Branemark, 1983). Während die Primärstabilität des Implantates bereits intraoperativ hergestellt wird, ergibt sich die Sekundärstabilität erst infolge der zunehmenden Osseointegration. Die physiologischen Prozesse sind mittlerweile hinreichend erforscht. Unterschieden werden 3 Phasen: Osteokonduktion, *De-novo*-Knochenbildung und *Bone Remodelling* (Davies, 2003). Kurz zusammengefasst wird *via* Kallusformation das aus der Implantatbettpräparation resultierende Hämatom zwischen den Gewindegängen zu neuem Knochen umgebaut, während der durch thermische und mechanische Einflüsse geschädigte Knochen in der Kontaktzone abgebaut und neuformiert wird (Branemark, 1983). Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Knochenbildung von zwei Bereichen ausgeht: Zunächst von osteogenetischen Zellen, die sich infolge der Osteokonduktion auf der Titanoberfläche anlagern (Kontaktosteogenese) und später auch von Osteoblasten auf der Oberfläche des Knochendefektes (Distanzosteogenese) (Davies, 2003; Davies, 1998). So konnte in einem Tierversuch bereits nach 7 Tagen eine Knochenneubildung und nach 14 Tagen die Anlagerung von Geflechtknochen auf der Titanoberfläche nachgewiesen werden (Schwarz *et al.*, 2007).

Die vermeintlich lange Resorptionsdauer der Dentinmatrix wirft die Frage auf, ob es zwingend notwendig ist, die Implantation bis zum Abschluss der Ersatzresorption hinauszuzögern. So konnte im Bereich belassener Zahnwurzeln bereits mehrfach die Ausbildung eines Verbundes zwischen der Implantatoberfläche und Zahnwurzeln beobachtet werden. Während Hürzeler und Kollegen nach der Implantation im Bereich belassener Zahnwurzelreste eine Zementogenese auf der Implantatoberfläche feststellten, zeigten sich bei Buser *et al.* und Warrer *et al.* zusätzlich dazu senkrecht ins Zement einstrahlende Kollagenfasern, deren Bildung vom vorhandenen PDL ausgegangen war (Buser *et al.*, 1990; Hürzeler *et al.*, 2010; Warrer *et al.*, 1993).

Schwarz *et al.* beobachteten nach versehentlichem Belassen einer vitalen palatinalen Wurzel mit Dentinexposition sogar atubuläres Reparaturdentin (Osteodentin) auf der Implantatoberfläche. Dieses füllte die ehemalige Lücke zwischen Zahnwurzel und Implantat nahezu vollständig aus und zeigte 8 Wochen nach Implantation einen ähnlich großen Kontakt zur Titanoberfläche (67,4 %) wie der vestibuläre Alveolarknochen (63,5

%). In Analogie zum Begriff Osseointegration wurde dieser Verbund daher als „Dentointegration“ bezeichnet. In dieser Fallstudie war unbekannt, welche Rolle die Pulpa für die Dentointegration spielte (Schwarz *et al.*, 2013a). Daher untersuchten Schwarz *et al.* im Jahr 2016 unterschiedlich konditionierte Zahnwurzeln mit und ohne Pulpa hinsichtlich ihrer Fähigkeit, einen Verbund zur Implantatoberfläche herzustellen. Dabei präsentierten sich in Gegenüberstellung zum AB nach einer Einheilzeit von 3 Wochen keine signifikanten Unterschiede (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b). Im Gegensatz zur Osseointegration sind die genauen Mechanismen der Dentointegration bisher jedoch noch nicht aufgeklärt.

### 1.3 Präklinische Methoden zur Strukturanalyse der Periimplantatregion

#### 1.3.1 Histologie

Der Begriff Histologie ist definiert als Lehre von den Körpergeweben. Die konventionelle Histologie stellt eine etablierte Methode zur Untersuchung des periimplantären Bereiches dar (Chappard *et al.*, 1999; Razavi *et al.*, 1995). In der Regel erfolgt dabei die Analyse nicht-dekalzifizierter Schnittpräparate mithilfe von Lichtmikroskopen, durch die eine bis zu 1000-fache Vergrößerung der Strukturen mit einer Auflösungsgrenze von  $0,3\mu\text{m}$  erzielt werden kann. Die Herstellung der nicht-entkalkten Präparate besteht aus den Schritten Fixation, Einbettung in PMMA, Schnitthanfertigung und Färbung (Welsch, 2006a; Becker *et al.*, 2015). Mithilfe der Stereologie (Histomorphometrie) werden die Präparate schließlich räumlich interpretiert. Beispielsweise kann so auf den Grad der Osseointegration (BIC) oder auf die Mikrostruktur des periimplantären Knochens geschlossen werden. Allerdings müssen viele wichtige mikroarchitektonische Indizes in Berufung auf ein Strukturmodell geschätzt werden. Hierbei bildet üblicherweise das ideale Plattenmodell (*ideal plate model*) die Grundlage für die Schätzungen (Parfitt *et al.*, 1987; Whitehouse, 1974).

#### 1.3.2 Mikrocomputertomographie

Die (Mikro-)Computertomographie ist ein radiologisches Schichtbildgebungsverfahren, durch das die innere Struktur einer Probe dreidimensional dargestellt werden kann (Kalender, 2006). Sie ist hochauflösend, zeitsparend, non-destruktiv und non-invasiv (Müller *et al.*, 1998).

Mikro-CT-Geräte unterscheiden sich sowohl im Aufbau (vgl. 1.4.1) als auch in ihrer höheren räumlichen Auflösung von medizinischen CT-Geräten. Letztere ist sehr feinen Detektoren und innovativen Rekonstruktionsverfahren zu verdanken (Grillenberger und Fritsch, 2007a). Während medizinische Extreme-CT-Scanner, die zum Untersuchen von Extremitäten eingesetzt werden, eine Auflösung von maximal 70  $\mu\text{m}$  erreichen können, bewegt sich die nominale Auflösung der  $\mu\text{CT}$ -Scanner im Bereich von 50  $\mu\text{m}$  bis 1  $\mu\text{m}$  (Ritman, 2011; Du Plessis *et al.*, 2017). Das erste Mikrofokus-CT-Gerät wurde 1989 von Feldkamp vorgestellt. Dieses wies eine nominale Auflösung von 50  $\mu\text{m}$  auf (Feldkamp *et al.*, 1989). Durch die Präsentation des ersten kommerziell erhältlichen  $\mu\text{CT}$ -Scanners im Jahr 1994 ( $\mu\text{CT}$  20; Scanco Medical, Bassersdorf) erhielt die Mikrocomputertomographie schließlich Einzug in die Knochenforschung und entwickelte sich rasch zum Standard (Stauber und Muller, 2008; Müller *et al.*, 1998; Hildebrand *et al.*, 1999). Fortan wurde sie im zunehmenden Umfang in der medizinischen und zahnmedizinischen Forschung eingesetzt (Chappard *et al.*, 1999; Hildebrand *et al.*, 1999; Butz *et al.*, 2006). Anders als in der Histomorphometrie fehlten jedoch zunächst standardisierte Untersuchungsmethoden und -programme (Müller *et al.*, 1998; Schouten *et al.*, 2009). Den ersten erfolgreichen Versuch, Abhilfe zu verschaffen, unternahm die ASBMR, die 2010 Empfehlungen zur Akquisition, Bearbeitung und Auswertung von Mikro-CT-Aufnahmen veröffentlichte (Bouxsein *et al.*, 2010). Heutzutage sind  $\mu\text{CT}$ -Geräte unterschiedlicher Modifikation und dazugehörige Analysesoftware bei zahlreichen Herstellern erhältlich. Mit einigen Geräten wie beispielsweise dem vivaCT 80 (Scanco, Brüttsellen) ist es mittlerweile sogar möglich, *in-vivo* (d.h. am lebenden Versuchstier) zu scannen (Stauber und Muller, 2008; Grillenberger und Fritsch, 2007a).

### 1.3.3 Histologie versus Mikrocomputertomographie

Aufgrund ihrer hohen Auflösung und Kontrastreichtum stellte die Histologie lange Zeit die einzige Methode zur präklinischen visuellen Untersuchung des Implantat-Interfaces dar (Parfitt *et al.*, 1987; Müller *et al.*, 1998; Weibel, 1979). In den letzten Jahrzehnten rückte jedoch zunehmend die Mikrocomputertomographie in den Fokus des Interesses (Stock, 2010; Rebaudi *et al.*, 2004). Diese ermöglicht nun die direkte, dreidimensionale Analyse der periimplantären Mikroarchitektur, wohingegen die konventionelle Histologie auf eine zweidimensionale Darstellung und modellbasierte Schätzungen limitiert ist.

Darüber hinaus liefert sie weitere Vorteile gegenüber der konventionellen Histologie.

Zu nennen ist hier Allem voran die schnellere Verfügbarkeit der Aufnahmen. Dauert die Anfertigung histologischer Schnittpräparate Wochen bis Monate, so sind die  $\mu$ CT-Datensätze bereits nach wenigen Stunden verfügbar (Müller *et al.*, 1998; Feldkamp *et al.*, 1989). Insbesondere die in der Hartgewebeforschung übliche Herstellung nicht-entkalkter Präparate ist mit erhöhtem technischen Aufwand, Kosten und möglichen Gesundheitsrisiken verbunden (Quester *et al.*, 2002).

Darüber hinaus besteht durch die Option der vollautomatisierten Berechnung morphometrischer Indizes auch in der Analyse der  $\mu$ CT-Scans eine potenzielle Zeitersparnis (Müller *et al.*, 1998).

Durch den non-invasiven und non-destruktiven Charakter ist es mittlerweile sogar möglich, mittels *in-vivo*-Scannern in beliebig großen Zeitintervallen (longitudinal) Aufnahmen der Versuchstiere zu erstellen. Die Histologie ist dagegen auf einen einzigen Untersuchungszeitpunkt beschränkt, da die Biopsientnahme unumgänglich ist. Zusätzlich können nach dem *in-* oder *ex-vivo*-Scannen weiterführende Untersuchungen wie biomechanische Tests oder eine Endpunkthistologie durchgeführt werden. Demzufolge erfordert die Gewinnung der gleichen Datenmenge mittels der Mikrocomputertomographie möglicherweise weniger Studientiere (Becker *et al.*, 2015; Bouxsein *et al.*, 2010).

Ferner korreliert die mikrocomputertomographisch erzeugte Darstellung der Knochentrabekel im Hinblick auf die natürliche Anisotropie des Knochens eher mit der tatsächlichen Knochenmikroarchitektur als histologische Stereologie (Moon *et al.*, 2004). Insbesondere der Geflechtknochen, der zunächst während der periimplantären Heilung gebildet wird, weist eine unregelmäßige Mikroarchitektur auf (Davies, 2003). Hinzukommt, dass die Auswahl der histologischen Schnittebene einen starken Einfluss auf die stereometrischen Ergebnisse ausübt (Kopp *et al.*, 2012; Sarve *et al.*, 2011).

Neben dem Zeitaspekt hat die Anfertigung der histologischen Präparate den Nachteil des Informationsverlustes. So muss beachtet werden, dass durch den Fixationsprozess stets eine chemische Veränderung der natürlichen Struktur stattfindet (Welsch, 2006a). Zusätzlich gehen bei nicht-entkalkten Schnitten auch infolge der Schnittpolitur Informationen verloren. Eine weitere Problematik ergibt sich aus den Dichteunterschieden zwischen Titan und Knochen. Diese führen während des Schneideprozesses oftmals zu Artefakten. Die Mikrocomputertomographie liefert im Gegensatz dazu virtuelle Schnittbilder gleichmäßiger Dicke und ermöglicht darüber hinaus die Erzeugung von Schnittbildern identischer Auflösung in jeder beliebigen

Ebene. Verglichen mit histologischen Schnitten kann darüber hinaus durch die 3D-Scans ein größeres *Volume of Interest* untersucht werden (Bernhardt *et al.*, 2004; Bouxsein *et al.*, 2010; Wolf *et al.*, 1983).

Neben den obig aufgezählten Vorteilen unterliegt die Mikrocomputertomographie wie jede Untersuchungsmethode Einschränkungen.

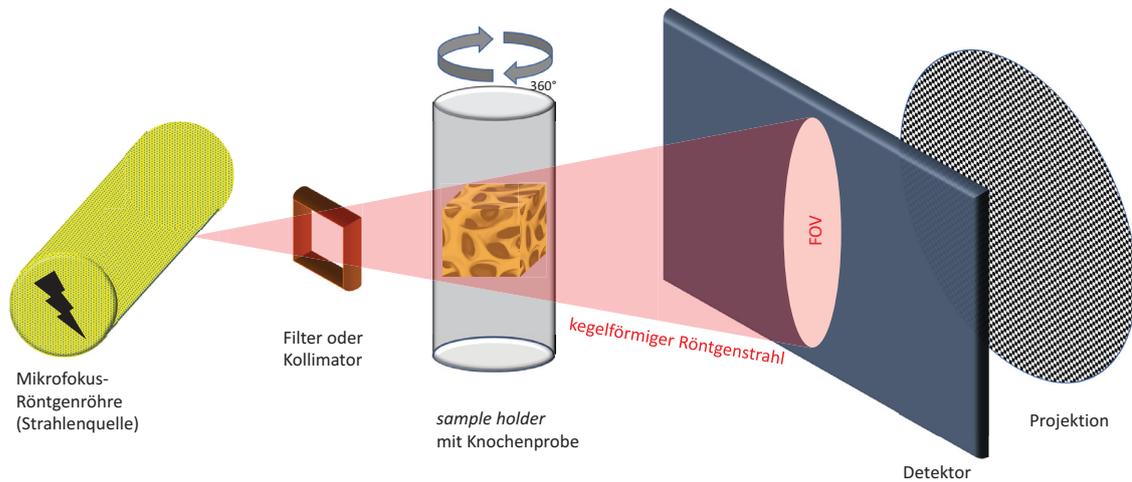
So gilt es zu beachten, dass das Gewebe in der Nachbarschaft von Implantaten aufgrund der Strahlenaufhärtung und Streustrahlung erst ab einem gewissen Mineralisationsgrad adäquat dargestellt werden kann (Van Oosterwyck *et al.*, 2000; Sennerby *et al.*, 2001). Zudem können Strukturen, die die Voxelgröße unterschreiten, aufgrund von Teilvolumenartefakten nicht korrekt detektiert werden (Bernhardt *et al.*, 2004; Chesler *et al.*, 1977). Aus diesem Grund ist die Histologie zur Untersuchung von Knochenzellen, Osteoid und dynamischen Knochenumbauprozessen nach wie vor unentbehrlich (Müller *et al.*, 1998). Die Qualität der  $\mu$ CT-Aufnahmen wird zusätzlich durch die gerätebedingten Ringartefakte beeinträchtigt, die sich aus den natürlich vorkommenden Defekten der Szintillatorkristalle im Detektorsystem ergeben. Ihre Häufigkeit steigt mit der Lebensdauer der Geräte an (Bernhardt *et al.*, 2004).

Eine weitere Limitation der Mikrocomputertomographie resultiert aus dem Einfluss der systemgebundenen Auflösung und Bildprozessierung auf die morphometrischen Parameter (Müller *et al.*, 1998; Muller *et al.*, 1996; Christiansen, 2016). Ferner könnte die große Bandbreite unterschiedlicher Analyse-Software die Vergleichbarkeit der Untersuchungen beeinträchtigen (Bouxsein *et al.*, 2010).

## **1.4 Technisches zur Mikrocomputertomographie**

### **1.4.1 Aufbau und Funktionsweise eines Mikrocomputertomographen**

Mikro-CT-Geräte bestehen im Wesentlichen aus einer Strahlenquelle, einer rotierbaren Haltevorrichtung, einem Detektor sowie einem nachgeschalteten Computer. Zusätzlich können Filter oder Kollimatoren in den Strahlengang eingefügt werden (vgl. Abb.2).



**Abb. 2: Aufbau eines Mikrofokus-CT Geräts**

Bei der Strahlenquelle kann es sich entweder um eine Mikrofokus- oder eine synchrotrone (SR) Quelle handeln. Mikrofokus-Quellen emittieren einen konischen, polychromatischen Röntgenstrahl, wohingegen SR-Quellen monochromatische Strahlung hoher Intensität mit nahezu paralleler Strahlenführung erzeugen. SR-Geräte zeichnen sich durch eine hervorragende Bildqualität aus. Da sie weltweit jedoch nur in geringer Anzahl verfügbar sind, beschränken sich die folgenden Ausführungen auf die konventionellen Mikrofokus-Geräte (Sadamli und Müller, 2010; Bernhardt *et al.*, 2004; Stauber und Muller, 2008).

Die in der Halterung (*sample holder*) fixierte Probe wird während der Akquisition schrittweise um ihre Längsachse (z-Achse) rotiert und in jeder Rotationsposition von dem Photonenspektrum durchdrungen (Stauber und Muller, 2008). Die abgeschwächten Röntgenstrahlen treffen daraufhin auf den Detektor auf, der in der Regel aus einer CCD-Kamera mit einer aufgelagerten Phosphorschicht besteht. Durch diese Schicht wird die abgeschwächte Strahlung in sichtbares Licht (2D Projektionen) umgewandelt (Stauber und Muller, 2008). Mithilfe des nachgeschalteten Computers wird schließlich auf Grundlage dieser 2D Projektionen eine dreidimensionale Darstellung der Probe kalkuliert.

Zur Optimierung der Bildqualität besteht die Möglichkeit, Filter oder Kollimatoren einzusetzen. Filter bestehen aus Kupfer, Aluminium oder Zinn und können die Strahlenaufhärtung, Streustrahlung und das Signalrauschen reduzieren (Du Plessis *et al.*, 2017). Kollimatoren sind Blenden aus Schwermetallen, die der Verschmälerung des Röntgenstrahlbündels oder der Reduktion von Streustrahlung dienen (Grillenberger und Fritsch, 2012b; Hirzel, 1960).

### 1.4.2 Physikalische Grundlagen

Durch das Anlegen einer Röhrenspannung wird in der Röntgenröhre die Beschleunigung der von der Kathode ausgehenden Elektronen in Richtung der Anode induziert. Die beschleunigten Elektronen transportieren Ladung, die als Röhrenstrom (Intensität) in  $\mu\text{A}$  gemessen wird. Sie prallen schließlich auf die Wolframanode auf, wodurch ein Spektrum an Photonenenergien entsteht (Bremsstrahlung). Dieses wird als polychromatischer, kegelförmiger Röntgenstrahl emittiert. Durch die Erhöhung der Intensität würde die Energie des Strahlenbündels steigen. Das Maximum dieses Energiespektrums wird als elektrisches Potenzial bezeichnet. Es hat die Maßeinheit kV (Kilovolt) oder kVp (kilovolt peak voltage) (Bouxsein *et al.*, 2010; Stauber und Muller, 2008; Pasler, 2017). Üblicherweise bewegt sich das elektrische Potenzial von  $\mu\text{CT}$ -Geräten im Bereich zwischen 20 und 100 kVp (Ritman, 2004).

Bei der Aufnahme der  $\mu\text{CT}$ -Scans sind die Röntgenquelle und der Detektor ortsfest, während die Probe schrittweise computergestützt um ihre Längsachse rotiert wird (Feldkamp *et al.*, 1989). Der polychromatische Röntgenstrahl passiert die Probe in jeder Rotationsposition und wird dabei abgeschwächt. Hierbei werden die niederenergetischen Röntgenstrahlen ( $<50$  keV) des Spektrums durch den Photoelektrischen Effekt absorbiert. Die Abschwächung ist dabei proportional zur dritten Potenz der Ordnungszahl der durchdrungenen Materialien und antiproportional zur dritten Potenz der Photonenenergie. Die Interaktion hochenergetischer (= harter) Röntgenstrahlen ( $>90$  keV) mit der Materie beruht hingegen auf dem Compton-Effekt (auch „inkohärente Streuung“). Dabei besteht in etwa eine Proportionalität zwischen der Strahlenabschwächung und der Materialdichte. Die Schwächung von Strahlen mittlerer Energie (50 bis 90 keV) ist auf beide Effekte zurückzuführen (Hsieh, 2003).

Die abgeschwächten Röntgenstrahlen werden üblicherweise von einem CCD-Detektor (charge-coupled-device-detector) erfasst und in zweidimensionale Projektionen (Schattenbilder) umgewandelt (Bouxsein *et al.*, 2010; Du Plessis *et al.*, 2017). Infolge der Probenrotation wird so während eines Scandurchlaufes eine Vielzahl derartiger Projektionen aus verschiedenen Blickwinkeln (Rotationspositionen) erzeugt. Hierbei legt der Parameter *frame averaging* fest, wie viele Projektionen je Rotationsposition aufgenommen und bei der Rekonstruktion gemittelt werden, während die Integrationszeit die Belichtungszeit des Detektors je Projektion (Zeitspanne zwischen elektronischem Verschlussimpuls und dem Ende des Bildtransferimpulses) beschreibt (Bouxsein *et al.*,

2010; Grillenberger und Fritsch, 2007b; Büttner, 2008). Die Erhöhung dieser beiden Parameter kann zur Verbesserung der Bildqualität beitragen, jedoch führen zu hohe Integrationszeiten zu Detektorartefakten. Das *field-of-view* (FOV) beschreibt die Breite des Rekonstruktionsfeldes. Auf je mehr Detektorpixel jeder zu scannende  $\text{mm}^3$  projiziert wird, desto besser ist das Auflösungsvermögen des Scans (Grillenberger und Fritsch, 2007b).

Die Gesamtdauer eines Scanvorganges wird von der Anzahl der Projektionen, der Integrationszeit und dem *frame averaging* bestimmt (Bouxsein *et al.*, 2010; Stauber und Muller, 2008).

### 1.4.3 Bildberechnung (Rekonstruktion)

Die Rekonstruktion der  $\mu\text{CT}$ -Scans basiert auf gefilterten-Rückprojektions-Algorithmen nach Feldkamp, für die die zweidimensionalen Projektionen (Summationsbilder) als Input dienen. Mit Abschluss des Rekonstruktionsprozesses steht ein virtuelles, dreidimensionales Gitternetzmodell der Probe zur Verfügung, dessen kleinste Einheit die Voxel bilden (Feldkamp *et al.*, 1989; Du Plessis *et al.*, 2017). Der Begriff Voxel ist eine Abkürzung für *volumetric elements* und beschreibt das dreidimensionale Analogon eines Pixels. In der Regel haben diese Voxel in allen drei Raumrichtungen die gleichen Abmessungen (sind isotropisch) (Bouxsein *et al.*, 2010). Ihre unterschiedlichen Grauwerte sind eine Repräsentation des lokalen Schwächungskoeffizienten (Röntgendichte) der Probe an der entsprechenden Stelle. Je heller ein Voxel ist, desto größer ist die lokale Röntgendichte. Demzufolge ist die Rekonstruktion ein virtuelles Abbild der lokalen linearen Schwächungskoeffizienten. Diese werden in absoluten Einheiten ( $1/\text{cm}$ ) angegeben (Feldkamp *et al.*, 1989; Stauber und Muller, 2008). Üblicherweise wird die Rekonstruktion in tomographischen Schichten (*slices*) wiedergegeben, sie kann jedoch auch dreidimensional dargestellt werden.

Die Bildrekonstruktion funktioniert nicht immer einwandfrei. So können sich stellenweise Artefakte ergeben. Das sind Strukturen oder Grauwert-Änderungen, die in Abweichung zum realen Objekt stehen. In der Knochen- und Gewebeforschung sind die geläufigsten Artefakte Metallartefakte, Ringartefakte und Bewegungsartefakte (Grillenberger und Fritsch, 2012a; Bouxsein *et al.*, 2010). In implantologischen Studien, bei denen Mikrofokus-Geräte Anwendung finden, dominieren Metallartefakte im Interface. Jegliche Art von Artefakten kann eine Beeinträchtigung für die quantitative

Analyse der Proben darstellen (Bernhardt *et al.*, 2004). Daher ist es wichtig, vor der Auswertung der Proben, Artefakte nach Möglichkeit visuell zu identifizieren und zu prüfen, ob sie durch Optimierung der Akquisitionsparameter oder –vorkehrungen minimiert werden können (Vandeweghe *et al.*, 2013; Van Oosterwyck *et al.*, 2000).

In der Umgebung von Titanimplantaten sind Metallartefakte das Resultat des Zusammenwirkens von Strahlenaufhärtung, nichtlinearen Teilvolumenartefakten, Streuung und Rauschen und äußern sich in einer verschwommenen Implantatkontur im Bereich des gesamten Interfaces (Suetens, 2002; Stoppie *et al.*, 2005).

Die Strahlenaufhärtung resultiert aus der Energieabhängigkeit der Absorption: So werden die niederenergetischen Röntgenquanten des polychromatischen Kegelstrahls stärker abgeschwächt als die hochenergetischen, wodurch das Durchdringungsvermögen der Strahlung (Photonenenergie) beim Durchlaufen der Probe zunimmt (Aufhärtungseffekt) (Grillenberger und Fritsch, 2012a).

Die nichtlinearen Teilvolumenartefakte entstehen, wenn das Objekt an einer beliebigen Stelle der Tomographieschicht axiale Unterschiede im Schwächungsverhalten aufweist. Während des Scans absorbieren und streuen die Metallobjekte (Titanimplantate) die Röntgenenergie zu unterschiedlichen Graden, sodass Halationen (Lichthöfe) in der Umgebung entstehen (Butz *et al.*, 2006; Glover und Pelc, 1980). Sie können sich als helle und dunkle Streifen in der Rekonstruktion darstellen (Grillenberger und Fritsch, 2012a).

Streuungsartefakte stellen sich ebenfalls in Form von dunklen und hellen Streifen dar. Ihre Entstehung beruht auf dem Compton-Effekt, der eine Richtungsabweichung der Röntgenquanten herbeiführt. Mit zunehmender Größe des gescannten Gewebevolumens steigt die Häufigkeit dieser Artefakte an. Dies resultiert in einer Reduktion der SNR und einer Verschlechterung des Röntgenkontrastes (Engel *et al.*, 2008; Do *et al.*, 2018).

Der Begriff Rauschen beschreibt die Überlagerung des Nutzsignals durch Störsignale. Dies kann durch Schwankungen der Röntgenquantenmenge, elektronische Bauteile oder den Umwandlungsprozess der analogen in digitale Signale ausgelöst werden (Grillenberger und Fritsch, 2012a; Bouxsein *et al.*, 2010).

Ringartefakte stellen sich im rekonstruierten Bild als konzentrische Kreise oder Halbkreise ausgehend vom Rotationszentrum dar. Sie sind häufig das Resultat defekter CCD-Sensor-Pixel oder Szintillatordefekte. In einigen Fällen können sie durch Reinigung des Systems behoben werden. Daneben besteht bei einigen  $\mu$ CT-Systemen die Möglichkeit, diese Artefakte nachträglich computergestützt zu eliminieren (Bouxsein *et al.*, 2010).

Bewegungsartefakte entstehen durch Bewegungen der Proben während des Scanvorgangs infolge einer unzureichenden Fixierung in der Probenhalterung. Es resultiert eine Verzerrung der Strukturen im rekonstruierten Bild. Zusätzlich kann auch die falsche Ausrichtung des Rotationszentrums die Ursache für Bewegungsartefakte sein (Bouxsein *et al.*, 2010).

### 1.4.4 Bildbearbeitung (*Image Processing*)

Das *Image Processing* besteht aus den Schritten Digitale Filterung, Definition eines *volume of interest* (VOI) und der Segmentierung der Scans.

Die postakquisitionelle (digitale) Filterung dient der Reduktion des Bildrauschens in den Tomographien. Weitere Ausführungen hierzu finden sich in der Publikation der ASBMR (Bouxsein *et al.*, 2010).

Um die Knochenmorphometrie durchführen zu können, muss für jede Tomographie-Schicht der Bereich definiert werden, der später untersucht werden soll (sogenannte *Region of Interest*, kurz: ROI). Die Gesamtheit dieser ROIs ergibt das *Volume of Interest* (VOI) (das zu untersuchende Volumen). Zur Erstellung der ROI existieren verschiedene Möglichkeiten: Sie kann zum einen als standardisierte Form (z.B. als Kreis, Ellipse oder Rechteck) oder freihändig in die Schichten eingezeichnet werden. Zum anderen können automatisierte Algorithmen zu ihrer Berechnung verwendet werden. Im Sinne der Vergleichbarkeit sollte das VOI in allen Scans auf dieselbe Weise erzeugt werden (Bouxsein *et al.*, 2010).

Nach der Definition des VOI erfolgt die Segmentierung der Scans. Sie stellt einen kritischen Arbeitsschritt dar, da sie die Basis für alle morphometrischen Analysen bildet. Sie dient dazu, Strukturen innerhalb der VOIs voneinander abzugrenzen. In Knochenproben werden hierbei über die Definition eines Schwellenwertes mineralisierte von nicht-mineralisierten Bereichen abgegrenzt. Zur Segmentierung stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung. Der einfachste Ansatz ist die Definition eines globalen Schwellenwertes für alle Proben. Hierbei wird ein Grauwert (Schwächungskoeffizient) als absoluter oder relativer Schwellenwert festgelegt, auf dessen Grundlage die Datensätze binarisiert werden. Das bedeutet, dass alle Voxel, die diesen Wert überschreiten, als mineralisiert (weiß) und alle die ihn unterschreiten als nicht-mineralisiert (schwarz) eingestuft werden. Aufwändigere Methoden sind hingegen probenspezifische Schwellenwerte oder lokale Segmentationsmethoden. Zur Sicherstellung einer realitätsgetreuen Segmentierung müssen die binären Darstellungen

stets schichtweise mit der ursprünglichen Graustufendarstellung abgeglichen werden (Bouxsein *et al.*, 2010).

#### **1.4.5 Quantitative Analysen**

Nach Abschluss der Bildbearbeitung lässt sich mittels morphometrischer Messgrößen die Mikroarchitektur des Knochens analysieren. Diese ist in der Implantologie von Interesse, weil sie einen entscheidenden Einflussfaktor für die Implantatstabilität und -überlebensrate darstellen kann (Roze *et al.*, 2009; Aksoy *et al.*, 2009; Ribeiro-Rotta *et al.*, 2014; de Oliveira *et al.*, 2012). Im Folgenden sollen daher einige grundlegende Indizes zur Untersuchung des trabekulären Knochens vorgestellt werden. Hierzu zählen die Knochenfraktion (BV/TV), Trabekeldicke (Tb. Th), der intertrabekuläre Abstand (Tb. Sp.), Trabekelanzahl (Tb. N), die Konnektivitätsdichte (Conn. Dens.) und der Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) (vgl. Tabelle 2).

Die *bone volume fraction* (BV/TV) - auch als *bone volume density* oder Knochenfraktion bekannt (Dias *et al.*, 2015) - drückt den Anteil des mineralisierten Volumens am Gesamtvolumen der VOI aus und wird standardmäßig in Prozent angegeben. Sie wird durch die Bildung des Quotienten aus dem *Bone Volume* (BV) und dem *total volume of interest* (TV) berechnet. Hierbei beschreibt TV das Gesamtvolumen des VOI, wohingegen BV lediglich das Volumen der mineralisierten Strukturen beinhaltet, die zuvor in der Regel über einen Schwellenwert als solche definiert wurden (vgl. 1.4.4). Beide Parameter können entweder über die Voxelzählmethode oder über eine etwas komplexere Triangulationsmethode (*Volumetric-Marching-Cubes*; VOMAC) bestimmt werden. Ihre Angabe in der Maßeinheit mm<sup>3</sup> ist geläufig (Bouxsein *et al.*, 2010).

Die *trabecular thickness* (Tb. Th.) steht für die durchschnittliche Dicke der Knochen trabekel. Ihre Bestimmung basiert auf der *distance-transformation*-Methode (auch: *sphere-fitting*-Methode; s.u.) (Bouxsein *et al.*, 2010). Üblicherweise wird sie in der Maßeinheit mm (oder mcm) angegeben (Parfitt *et al.*, 1987; Dias *et al.*, 2015).

Der Parameter *trabecular separation* (Tb. Sp.) drückt den mittleren intertrabekulären Abstand aus. Ebenso wie die Trabekeldicke wird er anhand der *sphere-fitting*-Methode berechnet (Bouxsein *et al.*, 2010). Auch hier erfolgt die Angabe des Indexes in der Einheit mm (bzw. mcm) (Parfitt *et al.*, 1987; Dias *et al.*, 2015).

Die *connectivity density* (Conn. Dens.) - im Deutschen „Konnektivitätsdichte“ - beschreibt den Quotienten aus der Konnektivität (Conn., *Connectivity*) und dem *total*

*volume* (TV). Die Konnektivität ist hierbei ein Maß für den Grad, zu dem eine Knochenstruktur durch Knochen trabekel multipel verbunden ist. Sie gibt die Anzahl der Verbindungen an, die aufgebrochen werden müssen, um die Struktur in zwei Teile zu trennen und wird anhand der *Conn-Euler*-Methode aus der Euler-Zahl hergeleitet. Da eine direkte Abhängigkeit zwischen der Konnektivität und der Größe der Struktur besteht, wird die sie bevorzugt als Dichte (Conn. Dens.) in der Maßeinheit  $1/\text{mm}^3$  angegeben (Odgaard und Gundersen, 1993).

Der *bone-to-implant-contact* (abgekürzt BIC, deutsch: Knochen-Implantat-Kontakt) ist ursprünglich eine histomorphometrische Kenngröße für den Grad der Osseointegration (Sekundärstabilität) eines Implantates, die in den letzten Jahrzehnten jedoch zunehmend auch auf Grundlage von  $\mu\text{CT}$ -Scans bestimmt wird (Hansson *et al.*, 1983; Branemark, 1983; Van Oosterwyck *et al.*, 2000; Vandeweghe *et al.*, 2013). Der BIC beschreibt den Anteil der Implantatoberfläche, der an Hartgewebe (Knochen) grenzt und wird in % angegeben. Unmittelbar nach der Implantatinsertion stellt er einen Schlüsselparameter für die Primärstabilität des Implantates dar (Hsu *et al.*, 2017).

Parameter	Bedeutung	Methoden zur Berechnung	Standard-Maßeinheit
<b>TV</b> (Total volume of interest)	das gesamte Volumen innerhalb der VOI (Volume of interest)	Voxelzählung VOMAC	$\text{mm}^3$
<b>BV</b> (bone volume)	das mineralisierte Volumen innerhalb der VOI	Voxelzählung VOMAC	$\text{mm}^3$
<b>BV/TV</b> (bone volume fraction)	Anteil des mineralisierten Volumens am gesamten Volumen der VOI	Quotient aus BV und TV	%
<b>Tb. Th.</b> (trabecular thickness)	mittlere Trabekeldicke	Distance Transformation	mm
<b>Tb. Sp.</b> (trabecular separation)	mittlerer intertrabekulärer Abstand	Distance Transformation	mm
<b>Tb. N.</b> (trabecular number)	mittlere Trabekelanzahl	Distance Transformation	$1/\text{mm}$
<b>Conn. Dens</b> (connectivity density)	Messgröße für die Anzahl der trabekulären Verbindungen in einem Knochenetzwerk	Conn-Euler-Methode	$1/\text{mm}^3$
<b>BIC</b> (bone-to-implant-contact)	Kenngröße für den Grad der Osseointegration eines Implantates ( bzw. die Primärstabilität)	z.B. als BV/TV des Interfaces	%

**Tabelle 2: Übersicht der wichtigsten morphometrischen Indizes und des BIC**

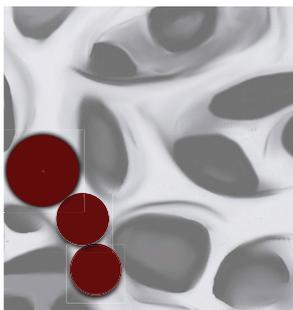
Die automatisierte Berechnung der Tb. Th und Tb. Sp. basiert auf der Distance-Transformation-Methode (DT), wohingegen zur Kalkulation der BV und TV häufig die Voxelzählmethode (VOX) eingesetzt wird. Diese werden im Folgenden vorgestellt.

Bei den voxelbasierten (direkten) Volumenannäherungsmethoden (VOX) werden die zu untersuchenden Strukturen als Voxel-Datenmengen dargestellt, deren Gesamtvolumen (Voxelraum) kalkuliert werden kann. Da ( $\mu$ )CT-Geräte im Rekonstruktionsprozess von sich aus derartige Datensätze generieren, muss zur

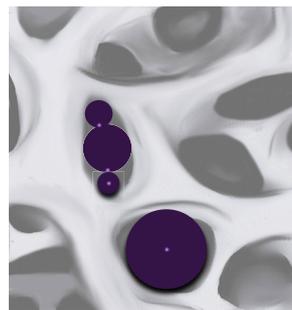
Erzeugung dieser Datenmengen kein zusätzlicher Aufwand betrieben werden. Durch Voxelzählmethoden kann so auch das Volumen diffuser Objekte visualisiert und bestimmt werden (Handels, 2009). Die Methode geht jedoch mit hohem Speicherplatzbedarf und Zeitaufwand einher (Frühauß und Göbel, 2013).

Die *distance-transformation*-Methode ist auch unter dem Begriff *sphere-fitting-Methode* bekannt. Sie beschreibt ein Verfahren, in dem für alle Anteile des trabekulären Knochengeflechts (bzw. des Hintergrundes bei Tb. Sp.) der Durchmesser einer maximal großen Kugel bestimmt wird, die an dieser Stelle in die Struktur hineinpasst. Sind für alle Bereiche die Durchmesser jener maximalgroßen Kugeln ermittelt, so erfolgt deren Mittelung, sodass sich schließlich die durchschnittliche Trabekeldicke (Tb. Th.) beziehungsweise der durchschnittliche intertrabekuläre Abstand (Tb. Sp.) ergibt. Bei der Berechnung der Tb. Th. wird diese Kalkulation im Bereich des Objektes (weiß) durchgeführt, wohingegen für die Ermittlung der Tb. Sp. der Hintergrund (schwarz) untersucht wird (vgl. Abb. 3). Zur Ermittlung der Tb. N. wird mittels *Sphere-fitting* der durchschnittliche Abstand der Mittelachsen der Kugeln berechnet und ihr Kehrwert gebildet (Danielsson, 1980).

**A. Trabecular Thickness**



**B. Trabecular Separation**



**Abb. 3:** schematische Darstellung der Berechnung der Tb. Th. und Tb.Sp.

## 1.5 Ziele der Arbeit

In ersten Studien konnte gezeigt werden, dass autotransplantierte Zahnwurzeln die Fähigkeit besitzen, sich gut in den Kieferknochen zu integrieren. Da sich die meisten Studien zu dieser Thematik auf die Einheilung des Zahngewebes in den Knochen konzentrieren, ist die Implantateinheilung im Bereich dentaler Transplantate bislang wenig untersucht. Auch der Transplantation parodontal oder endodontisch beeinträchtigter Zahnwurzeln wurde in der Vergangenheit wenig Beachtung geschenkt. Erste histologische und immunhistochemische Ergebnisse zur Implantation in Umgebung von Zahnwurzeltransplantaten mit derartiger Ausgangslage wurden 2016 von Schwarz *et al.* veröffentlicht. Dabei erwies sich das untersuchte Verfahren als erfolgreich (Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a).

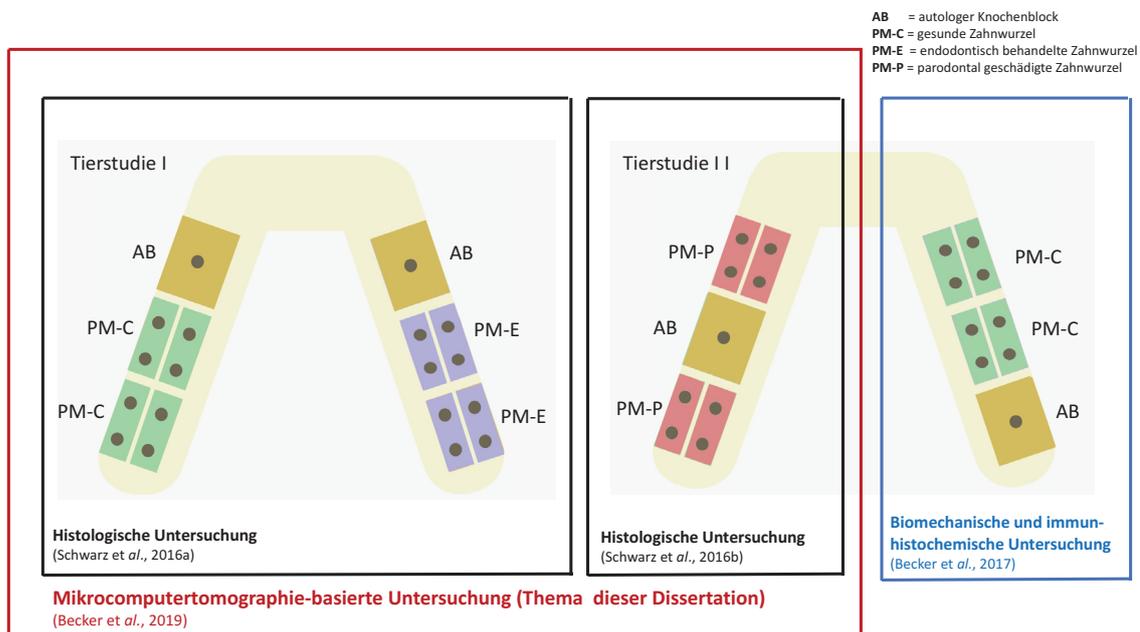
Da es sich bei diesen Publikationen jedoch um zweidimensionale Untersuchungen handelte und die Osseointegration und das *bone remodelling* dreidimensionale Prozesse sind, soll nun in der vorliegenden Studie volumetrisch analysiert werden, ob das Fazit der histomorphometrischen Studien (zweidimensional) verifiziert werden kann. Weiterhin ist von Interesse, welche zusätzlichen Erkenntnisse die Knochenmorphometrie über die Mikroarchitektur in der periimplantären Region und über das Implantat-Interface liefern kann. Gegenüberstellend wird hierzu die periimplantäre Region im Bereich gesunder, parodontal geschädigter, endodontisch behandelter autologer Zahnwurzeln und autologer Knochenblöcke untersucht. Daneben erfolgt der Vergleich mit der periimplantären Hartgewebssituation in den nicht-augmentierten Kieferkammregionen. Auch soll geklärt werden, ob Unterschiede in der Mikrostruktur der apikalen und krestalen Hälfte des periimplantären Bereiches bestehen.

Ziel ist es, neue mikrostrukturelle Erkenntnisse über den bislang wenig erforschten Integrationsprozess des Implantates in das Zahngewebe zu generieren, um sich der Beantwortung der Frage anzunähern, ob Zahnwurzeln zukünftig für den präimplantologischen lateralen Knochenaufbau eine geeignete Alternative zum AB darstellen könnten

## Material und Methoden

### 2.1 Zugrundeliegende Studien

In der vorliegenden Arbeit wurde auf Grundlage von Mikro-CT-Scans die Analyse periimplantärer Knochenstrukturen vorgenommen. Hierbei handelte es sich um ein Teilprojekt zweier von Prof. Dr. Frank Schwarz geleiteter präklinischer Studien an Foxhound-Hunden (Tierstudie I und II). Eine Übersicht über die beiden Tierstudien und ihre Teilprojekte findet sich in Abbildung 4.



**Abb. 4: schematische Darstellung beider Tierstudien**

Die Abbildung zeigt die Anordnung der UK-Augmentate in den beiden Tierversuchen (Tierstudie I und II). Auf Grundlage dieser beiden Studien wurden zwei histologische Untersuchungen (schwarz umrandet) und eine mikromechanische und immunhistochemische Analyse (blau umrandet) durchgeführt. In dieser Dissertation findet eine Mikro-CT-basierte Evaluation der Proben (rot umrandet) statt.

Während in Tierstudie I gesunde (PM-C), endodontisch behandelte Prämolarenwurzeln (PM-E) und autologe Knochenblöcke (AB) als Autotransplantate für die laterale Kieferkammaugmentation histologisch untersucht wurden (Schwarz *et al.*, 2016a), fand in Tierstudie II nur bei der Hälfte der Proben eine histologische Analyse statt. Der andere Teil der Proben wurde biomechanisch und immunhistochemisch untersucht. Die histologische Analyse der Proben aus Tierstudie II befasste sich mit dem Vergleich parodontal geschädigter Wurzeln (PM-P) und autologer Knochenblöcke (AB) (Schwarz *et al.*, 2016b), wohingegen im biomechanischen und immunhistochemischen Teilprojekt gesunde Zahnwurzeln (PM-C) und autologe Knochenblöcke (AB) gegenübergestellt wurden (Becker *et al.*, 2017a).

Vor Herstellung der histologischen Schnittpräparate wurden Mikro-CT-Aufnahmen der in Polymethylmethacrylat (PMMA) eingebetteten Biopsien angefertigt. Daher entsprechen die in dieser Arbeit auf Grundlage der Mikro-CT-Scans volumetrisch analysierten Proben den histologisch untersuchten Biopsien.

Aufgrund des identischen Studienschemas wird das methodische Vorgehen der beiden tierexperimentellen Studien in den folgenden Abschnitten zusammengefasst. Die histologischen, immunhistochemischen und biomechanischen Ergebnisse sind den entsprechenden Publikationen zu entnehmen (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b; Becker *et al.*, 2017a). Die vorliegende Arbeit widmet sich der dreidimensionalen, mikrostrukturellen Analyse der periimplantären Knochenstrukturen im Bereich unterschiedlich augmentierter lateraler Kieferkammdefekte (AB, PM-C, PM-E und PM-P) und nicht-augmentierter Knochenregionen mithilfe der Mikro-CT-basierten Morphometrie.

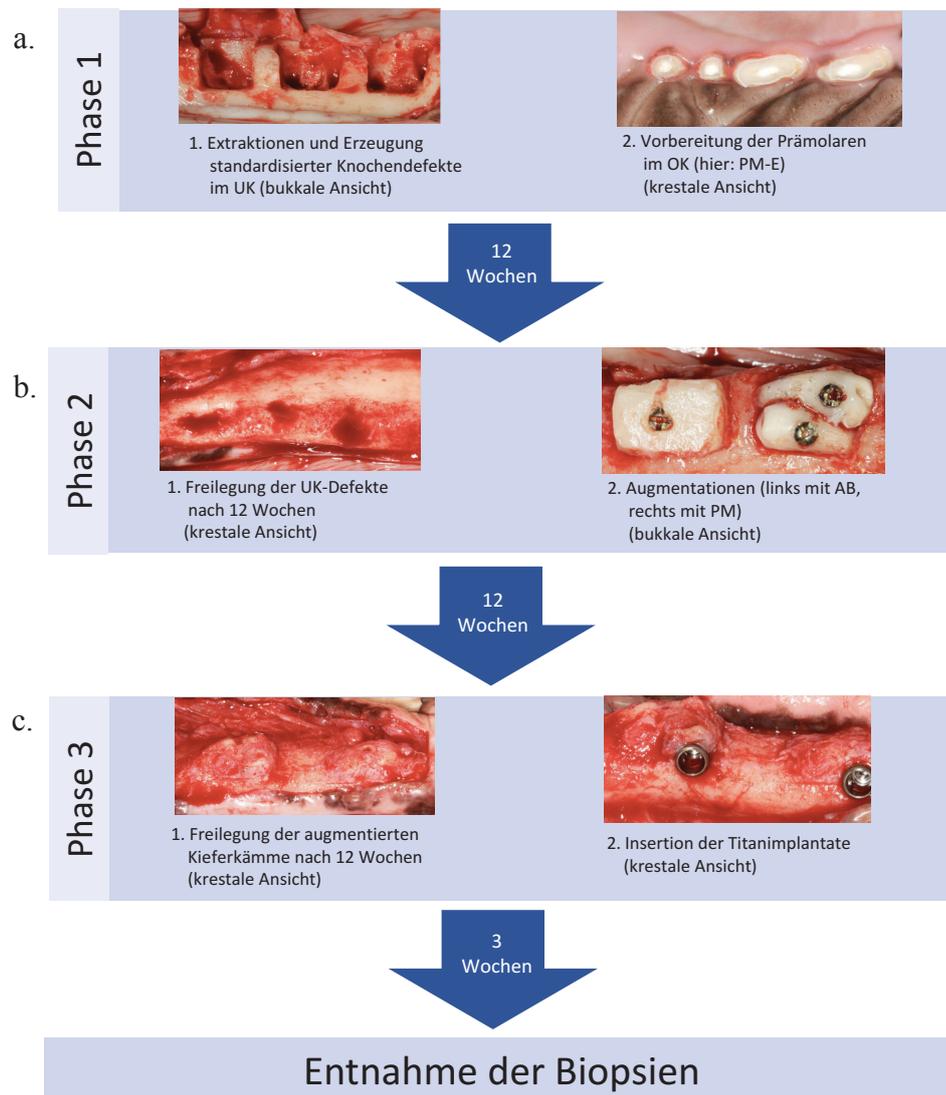
### 2.2 Studientiere

Die Studien wurden an insgesamt  $n=16$  Foxhound-Hunden durchgeführt, darunter 9 männliche und 7 weibliche. Bei allen Hunden lag eine vollständige zweite Dentition vor. Ihr Alter betrug  $23,1 \pm 10,9$  Monate und sie hatten ein mittleres Gewicht von  $39,0 \pm 4,4$  kg. Die Ernährung der Tiere bestand aus einmal täglicher weicher Kost und einer unbegrenzt zur Verfügung stehenden Menge Wasser. Das Studienprotokoll wurde durch das Landesamt für Natur und Verbraucherschutz in Recklinghausen, Deutschland genehmigt (Aktenzeichen: 84-02.04.2013.A392) und entsprach den ARRIVE Richtlinien. Nach einer 4-wöchigen Eingewöhnungsphase der Tiere wurde mit dem experimentellen Teil des Projekts begonnen (Becker *et al.*, 2019; Schwarz *et al.*, 2016a).

### 2.3 Studiendesign

Das operative Vorgehen gliederte sich in drei Phasen (vgl. Abb. 5), die in den histologischen Publikationen bereits detailliert beschrieben wurden (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b). Im Folgenden sollen sie daher kurz zusammengefasst werden.

Alle operativen Eingriffe wurden von den erfahrenen Chirurgen Prof. Dr. Frank Schwarz, Dr. Ilja Mihatovic und Dr. Vladimir Golubovic durchgeführt. Hierbei wurde stets ein standardisiertes Anästhesie- und Analgetika-Protokoll befolgt, das in der Vergangenheit ausführlich vorgestellt wurde (Schwarz *et al.*, 2014).



**Abb. 5: Phasen des chirurgischen Vorgehens**

Die klinischen Fotos stammen mit Genehmigung von John Wiley & Sons aus der Veröffentlichung der histologischen Teilstudie (modifiziert; (Schwarz *et al.*, 2016a))

© John Wiley & Sons

### 2.3.1 Phase I

In Phase I wurden nach bilateraler, atraumatischer Extraktion der zweiten bis vierten Unterkieferprämolaren und ersten beiden Molaren jeweils drei standardisierte kastenförmige Knochendefekte pro Kieferhälfte erzeugt. Diese wurden in einem in einem Abstand von jeweils 5 mm zueinander präpariert und hatten eine Ausdehnung von 9 mm Höhe (gemessen vom krestalen Anteil des Kieferknochens), 6 mm Tiefe (gemessen von der bukkalen Wand der Mandibula) und 10 mm Breite (in mesio-distaler Richtung).

Insgesamt entstanden so sechs gleichartige bukkale Unterkieferdefekte pro Tier (vgl. Abb. 5.a, 1.) (Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a).

Im Oberkiefer wurden währenddessen die zweiten bis vierten Prämolaren (PM2 - PM4) randomisiert den Gruppen PM-C, PM-P und PM-E zugeordnet (Software: RandList<sup>®</sup>; DatInf GmbH, Tübingen) (Schwarz *et al.*, 2016b). Infolgedessen wurde bei einem Teil dieser Zähne eine endodontische Behandlung vorgenommen (Gruppe PM-E). Diese bestand aus der Dekapitation auf Höhe der Schmelz-Zement-Grenze, Vitalexstirpation, Wurzelkanalfüllung mittels Calciumhydroxid (Ca(OH)<sub>2</sub>) und koronalen Abdeckung mit temporärem Füllungsmaterial (Cavit) (vgl. Abb. 5a, 2.). (Schwarz *et al.*, 2016a). Bei einer anderen Gruppe von Prämolaren (PM-P) wurde eine Ligatur-induzierte Parodontitis herbeigeführt. Hierzu wurden zwei übereinanderliegende Baumwollfäden unmittelbar apikal des Gingivalsaums eingebracht und die Plaquekontrolle wurde im Folgenden unterlassen. So konnte eine ungehinderte Plaqueakkumulation stattfinden. Die Ligaturen wurden für 4-6 Monate belassen und entfernt, sobald ein horizontaler Knochenverlust von ungefähr 30% erreicht worden war (Schwarz *et al.*, 2016b). Die Oberkieferprämolaren der letzten Gruppe blieben unbehandelt (Gruppe PM-C). Bei Zähnen der Gruppe PM-C und PM-E erfolgte dreimal wöchentlich eine mechanische Plaquekontrolle der verbliebenen Dentition mittels Zahnbürste (Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a).

### 2.3.2 Phase 2

Nach Erzeugung der Unterkieferdefekte wurde eine 12-wöchige Heilungsperiode abgewartet. Anschließend wurden die nun chronischen bukkalen Defektregionen mit unterschiedlich konditionierten autologen Prämolarenwurzeln (PM) und autologen Knochenblöcken (AB; positive Kontrollgruppe) augmentiert.

Hierzu erfolgte vorab eine randomisierte Zuordnung der Unterkieferhälften zu den Gruppen PM-C, PM-P oder PM-E (RandList<sup>®</sup>, DatInf GmbH, Tübingen). Es sollten entsprechend eines *Split-Mouth*-Schemas jeweils 2 Defekte eines Kieferquadrantens mit gleichartigen Zahnwurzelaugmentaten (d.h. 2 x PM-C, 2 x PM-E oder 2 x PM-P) versorgt und ein Defekt mit einem autologen Knochenblock (1 x AB) augmentiert werden, sodass pro Tier die Augmentation mit insgesamt zwei AB, zwei PM-C und zwei PM-E oder PM-P resultierte (vgl. Abb. 5b, 2.) (Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a).

Im Bereich der standardisierten Mandibuladefekte wurden Mukoperiostlappen präpariert und das Granulationsgewebe aus den Defektbereichen entfernt (Schwarz *et al.*, 2016b).

### **Augmentation mit PM**

Die maxillären Prämolarenwurzeln wurden atraumatisch nach vertikaler Zahntrennung entfernt. Daran schloss sich in den Gruppen PM-C und PM-P jeweils die Dekapitation der Krone auf Höhe der Schmelz-Zement-Grenze mit Erhaltung des freigelegten Pulpenanteils an. Die endodontisch behandelten Prämolaren (PM-E) lagen zu diesem Zeitpunkt bereits dekapiert vor. In der Gruppe PM-P fand zusätzlich ein *Scaling und Root Planning* (SRP) der Wurzeloberflächen statt (mit *Gracey-Küretten*; Hu-Friedy Co., Chicago, Illinois, USA) (Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a).

Alle Prämolarenwurzeln wurden in ihrer Größe den Defekten der jeweiligen Kieferregion angepasst, sodass sie in ihrer apiko-koronalen Ausdehnung dem mesiodistalen Defektausmaß entsprachen (Schwarz *et al.*, 2016b). Darüber hinaus wurde im Bereich der Wurzeloberflächen, die zum Kieferknochen weisen sollten, das Wurzelzement mittels Diamantbohrer abgetragen. Dies sollte die spätere Ankylose fördern. Vor dem Hintergrund, die Zahnwurzeln vor Weichgewebsresorptionen zu schützen, wurde das PA-Ligament (bei PM-C und PM-E) und Wurzelzement in den übrigen Anteilen hingegen belassen (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b).

Die Unterkieferdefekte wurden anschließend mit möglichst zwei übereinanderliegenden und antiparallel zueinander angeordneten Prämolarenwurzeln augmentiert, die horizontal entlang des Kieferkammverlaufes ausgerichtet waren. Dabei kam die obere Wurzel mit ihrem vestibulären oder oralen Anteil epikrestal zu liegen. Die interapproximalen Anteile der lingualen Defektwand und dem bukkalen Weichgewebe zugewandt (vgl. Abb. 5b, 2.) (Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a).

### **Augmentation mit AB**

Die autologen Knochenblöcke wurden mithilfe einer Hartmetallfräse unter NaCl-Kühlung aus der Retromolarregion des entsprechenden Quadranten entnommen. Sie wiesen einen ähnlichen Durchmesser und eine ähnlich große Oberfläche wie die Zahnwurzelaugmentate auf (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b).

Die Fixierung aller Augmentate (d.h. sowohl PM als auch AB) am Kieferkamm erfolgte bukkal mit Titan-Osteosyntheseschrauben (P/5, 1,5 x 9 mm, Medicon, Tuttlingen) (vgl. Abb. 5b, 2.) (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b). Hierbei zeigten sich zwischen den Gruppen keinerlei Unterschiede im Einschraubverhalten (Schwarz *et al.*, 2016a). Auf

Barrieremembranen oder zusätzliches Knochenersatzmaterial wurde verzichtet. Das OP-Gebiet wurde mittels koronalem Verschiebelappen und mit Matratzennähten gedeckt (Nahtmaterial: Resorba<sup>®</sup>).

Im Heilungsverlauf traten bei 19 von den 72 Augmentaten vorzeitige Expositionen auf, darunter 5 x AB, 4 x PM-C, 7 x PM-E und 3 x PM-P. Diese zeigten keine Anzeichen von Wundinfektionen, Schwellungen oder Abszessen. Da jedoch klinisch ein Spalt zwischen Augmentat und Empfängerknochen imponierte, konnten sie nicht in den weiteren Versuchsablauf integriert werden (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b).

### 2.3.3 Phase 3

Nach einer 12-wöchigen Einheilphase erfolgte die Insertion zweiteiliger Bone Level<sup>®</sup> SLA<sup>®</sup> Titanimplantate (4,1 x 10mm; Institut Straumann AG, Basel, Schweiz). Nach der Präparation eines Mukoperiostlappens und der Implantatbohrung wurden diese gemäß dem Herstellerprotokoll primärstabil - d.h. ohne Anhalt auf klinische Mobilität - im Bereich der Übergangszone von Augmentat und lingualem nativen Kieferknochen inseriert. Hierbei wurde eine Implantatposition gewählt, bei der die Implantatschulter möglichst mit dem kristalsten Anteil des Augmentates abschloss. Das Implantat war dadurch bukkal primärstabil im Augmentat verankert, während sein nach oral weisender Anteil im natürlichen Kieferkamm Halt fand. Abschließend fand eine Deckung durch koronale Reposition des Mukoperiostlappens und ein Verschluss mit Matratzennähten (Nahtmaterial: Resorba<sup>®</sup>) statt, sodass eine gedeckte Einheilung in den folgenden 3 Wochen gewährleistet werden konnte. Bei 6 der 53 Implantate (1 x PM-C, 3 x AB, 2 x PM-P) konnte bei der Insertion keine Primärstabilität erreicht werden, sodass diese aus der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten. Es resultierte somit die erfolgreiche Insertion von insgesamt 47 Implantaten (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b). Eine zusammenfassende Übersicht über die Augmentatexpositionen, Implantatmisserfolge und regelrechten Verläufe ist der Abbildung 6 zu entnehmen.

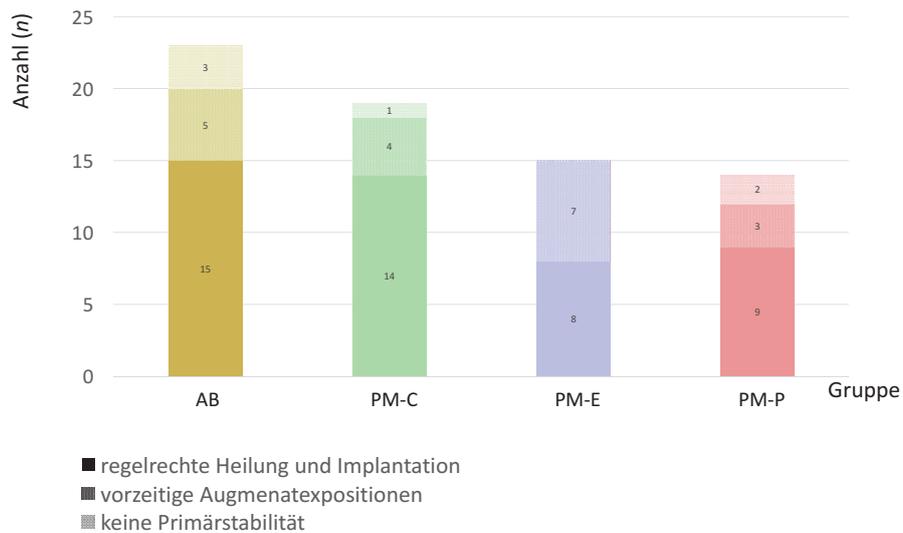


Abb. 6: Übersicht über Augmentatexpositionen, Implantatmisserfolge und regelrechte Verläufe

## 2.4 Entnahme und Aufbereitung der Biopsien

3 Wochen nach Implantation erfolgte die Euthanasierung der Tiere durch eine Überdosis Pentobarbital und die Entnahme der Biopsien. Die Proben wurden für 4-7 Tage in 10%iger neutraler Formaldehydlösung fixiert und zur Herstellung nicht-entkalkter Präparate standardisiert aufbereitet (Schwarz *et al.*, 2011). In diesem Zuge fand die Entwässerung der Proben durch eine Alkoholreihe aufsteigender Konzentration und Xylen sowie die Einbettung in Methylmetacrylat (MMA) statt. Jeder MMA-Block beinhaltete schließlich eine augmentierte Region (PM oder AB) mit Titanimplantat und in wenigen Fällen zwei Implantate und augmentierte Bereiche (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b). Die Blöcke wurden anschließend mittels des vivaCT 80 *ex vivo* gescannt. Für diese Arbeit standen insgesamt  $n=46$  Proben zur Verfügung (Becker *et al.*, 2019).

### 2.5 Akquisition der Mikro-CT-Scans

Die Scans der in MMA-Blöcke eingebetteten Proben wurden von Priv.-Doz. Dr. Kathrin Becker mit einem  $\mu$ CT-Gerät der Firma Scanco angefertigt (Viva CT 80; Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz).

Zur Vermeidung von *Bewegungsartefakten* wurden die Blöcke mithilfe von Schaumstoff sicher in der Probenhalterung fixiert. Für jeden Scanvorgang fand ein elektrisches Potenzial von 70 kVp, eine Intensität von 114  $\mu$ A, eine Leistung von 8 Watt, ein Rekonstruktionsfeld (FOV) mit einem Durchmesser von 31,9 mm, eine Integrationszeit von 1167 ms sowie ein zweifaches *frame averaging* Anwendung (Becker *et al.*, 2019). Die rekonstruierten 3D-Datensätze setzten sich aus 1000 Einzelprojektionen pro Rotation um 180° zusammen und wiesen eine isotropische nominale Auflösung von 15,6 $\mu$ m auf. Sie lagen als 16-Bit-Graustufendarstellung vor (Becker *et al.*, 2019; Scanco Medical AG, 2014b).

### 2.6 Untersuchung der Mikro-CT-Datensätze

Mithilfe der Software „ *$\mu$ CT Evaluation Software Program V6.5*“ (Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz) wurden für die  $\mu$ CT-Datensätze morphometrische Parameter – darunter die Knochenfraktion (BV/TV), Konnektivitätsdichte (Conn. D.), Trabekeldicke (Tb. Th.), Trabekelanzahl (Tb. N.), intertrabekulärer Abstand (Tb. Sp.) sowie Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) bestimmt. Dazu erfolgte zunächst die Ausrichtung der dreidimensionalen Datensätze entlang der Implantatachse. Anschließend wurden standardisierte *Volumes of Interest* (VOIs) in der periimplantären Region definiert und geeignete Schwellenwerte für das Implantat, das Gewebe im Implantat-Interface (ca. 31,2 $\mu$ m breit) sowie den Gewebebereich im Umkreis von ca. 1,73 mm um das Implantat definiert. Alle VOIs wurden in Viertel unterteilt: ein bukkales, ein orales und zwei proximale Viertel. Zuerst wurden die knochenmorphometrischen Parameter für die beschriebenen Viertel ermittelt. Anschließend wurden die bukkalen Viertel jeweils in korono-apikaler Richtung in zwei gleich hohe Hälften aufgeteilt und die morphometrischen Messungen wurden für diese neu definierten VOIs wiederholt (Abb. 13) (Becker *et al.*, 2019). Alle Untersuchungen erfolgten unter Berücksichtigung der von der *American Society of Bone and Mineral Research* (ASBMR) veröffentlichten Richtlinien (Bouxsein *et al.*, 2010).

Die Auswertung der Mikro-CTs gliederte sich in folgende Unterschritte, die im Folgenden detaillierter beschrieben werden:

1. Ausrichtung der Scans
2. Definition der VOIs
3. Schwellenwertbestimmung
4. Morphometrische Analysen

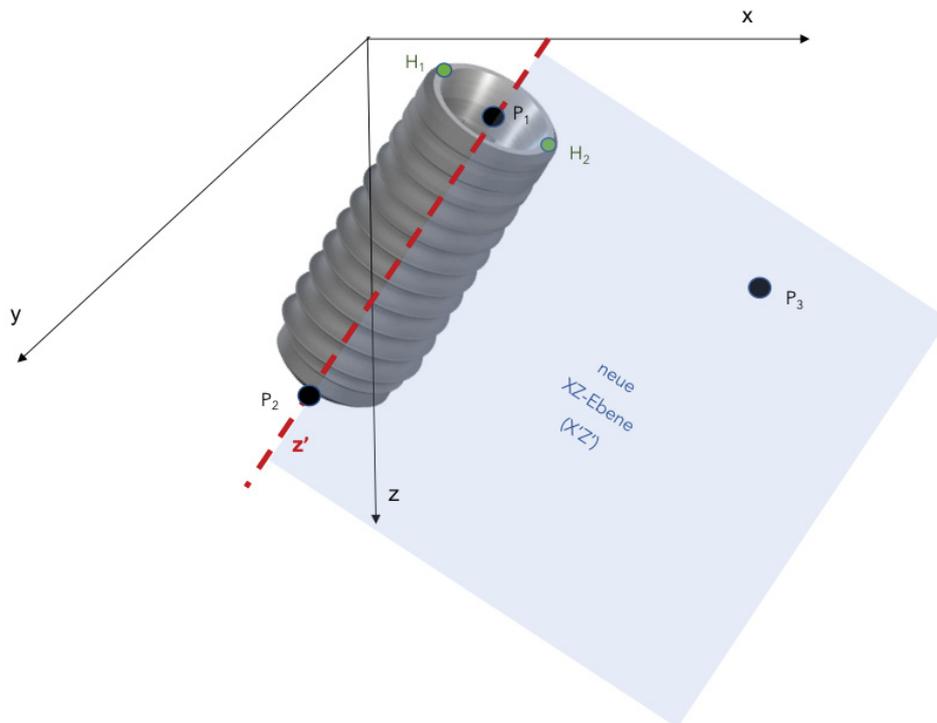
### 2.6.1 Ausrichtung der Scans entlang der Implantatachse

Die Ausrichtung der dreidimensionalen Scans gestaltete sich so, dass die Längsachse des Implantats als neue  $z$ -Achse definiert wurde. Dabei richtete sich das Vorgehen nach der von Scanco (SCANCO Medical AG, CH-8306 Brüttisellen) implementierten Methode (Scanco Medical AG, 2015). Hierzu wurden die Koordinaten vierer Orientierungspunkte ( $H_1$ ,  $H_2$ ,  $P_2$  und  $P_3$ ) notiert und in die Rotationsmatrix eines von Scanco Medical zur Verfügung gestellten Skriptes (*Align-in-Z-and-Reimport-Skript*) übertragen. Dabei erfolgte die Bestimmung der Koordinaten manuell, indem die Orientierungspunkte durch schichtweises Durchblättern der 2048x2048 Voxel großen  $\mu$ CT-Datensätze in korono-apikaler Richtung aufgesucht wurden.

Die im Skript beschriebene Methode sieht vor, dass  $P_2$  einen Punkt der neuen  $z$ -Achse darstellt. Entsprechend wurde dieser auf die Implantatspitze gelegt. Werden die Schnittbilder apikalwärts entlang der  $z$ -Achse durchblättert, so ist sie der letzte sichtbare Implantatanteil (Abb. 8a).

Punkt  $P_3$  ist definiert als beliebiger Punkt auf der neuen XZ-Ebene und wurde auf einen möglichst distalen Anteil der Kieferkammitte positioniert, der in Verlängerung zum Implantatmittelpunkt stand (Abb. 8d).

Die Punkte  $H_1$  und  $H_2$  stellen Hilfspunkte dar, durch deren Mittelung die Koordinaten des ebenfalls auf der neuen  $z$ -Achse gelegenen Punktes  $P_1$  errechnet werden können. Sie wurden definiert als erster ( $H_1$ ) sowie letzter ( $H_2$ ) sichtbarer Anteil der Implantatschulter beim Durchblättern des Datensatzes in der XY-Ansicht von koronal nach apikal (Abb. 8b und c).



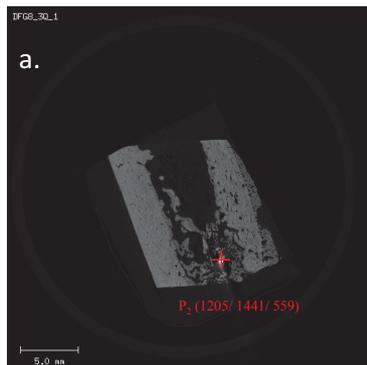
**Abb. 7: Lage der Orientierungspunkte zur Bestimmung der Rotationsmatrix**  
 (mit freundlicher Genehmigung der Straumann Group ((Straumann, 2020), modifiziert)

Die so ermittelten Koordinaten der Orientierungspunkte wurden händisch notiert und anschließend für jeden Scan in eine Rotationsmatrix des *Align-in-Z-and-reimport*-Skriptes (Scanco Medical AG, Brüttsellen, Schweiz) übertragen, sodass dadurch eine neue ISQ-Datei mit der gewünschten Implantatposition konstruiert werden konnte. Die Dateierweiterung ISQ steht für *MicroCT Image Sequence* und beschreibt eine Abfolge von Mikro-CT-Schichtbildern.

Enthielt eine Probe zwei Implantate, so wurde für jedes Implantat jeweils eine separate Ausrichtung vorgenommen. Infolgedessen wurden zwei separate ISQ-Dateien mit entsprechender Orientierung der Z-Achse erstellt.

Der Effekt der beschriebenen Ausrichtungsmethode kann anhand der Screenshots in Abbildung 9 nachvollzogen werden (vgl. Abb. 9a-f).

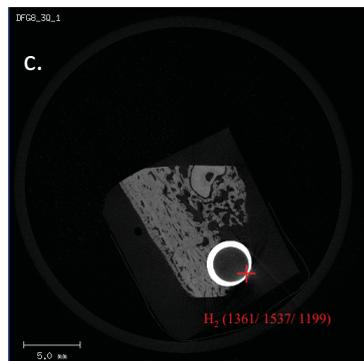
Nach der Rekonstruktion der  $\mu$ CT-Datensätze mithilfe des besagten Skriptes wurde eine visuelle Überprüfung der gewünschten Ausrichtung vorgenommen. Schien ein Implantat dennoch nicht zentral ausgerichtet zu sein, so wurde der neue Datensatz erneut mithilfe der beschriebenen Methode ausgerichtet und dies so lange wiederholt bis die Implantatachse und Z-Achse kongruent waren.



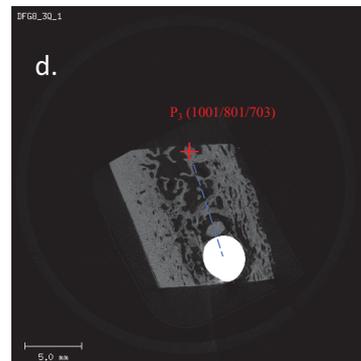
a) Platzierung des Punktes  $P_2$



b) Platzierung des Punktes  $H_1$



c) Platzierung des Punktes  $H_2$



d) Platzierung des Punktes  $P_3$

Abb. 8: Lokalisation der Orientierungspunkte in den  $\mu$ CT-Schichten

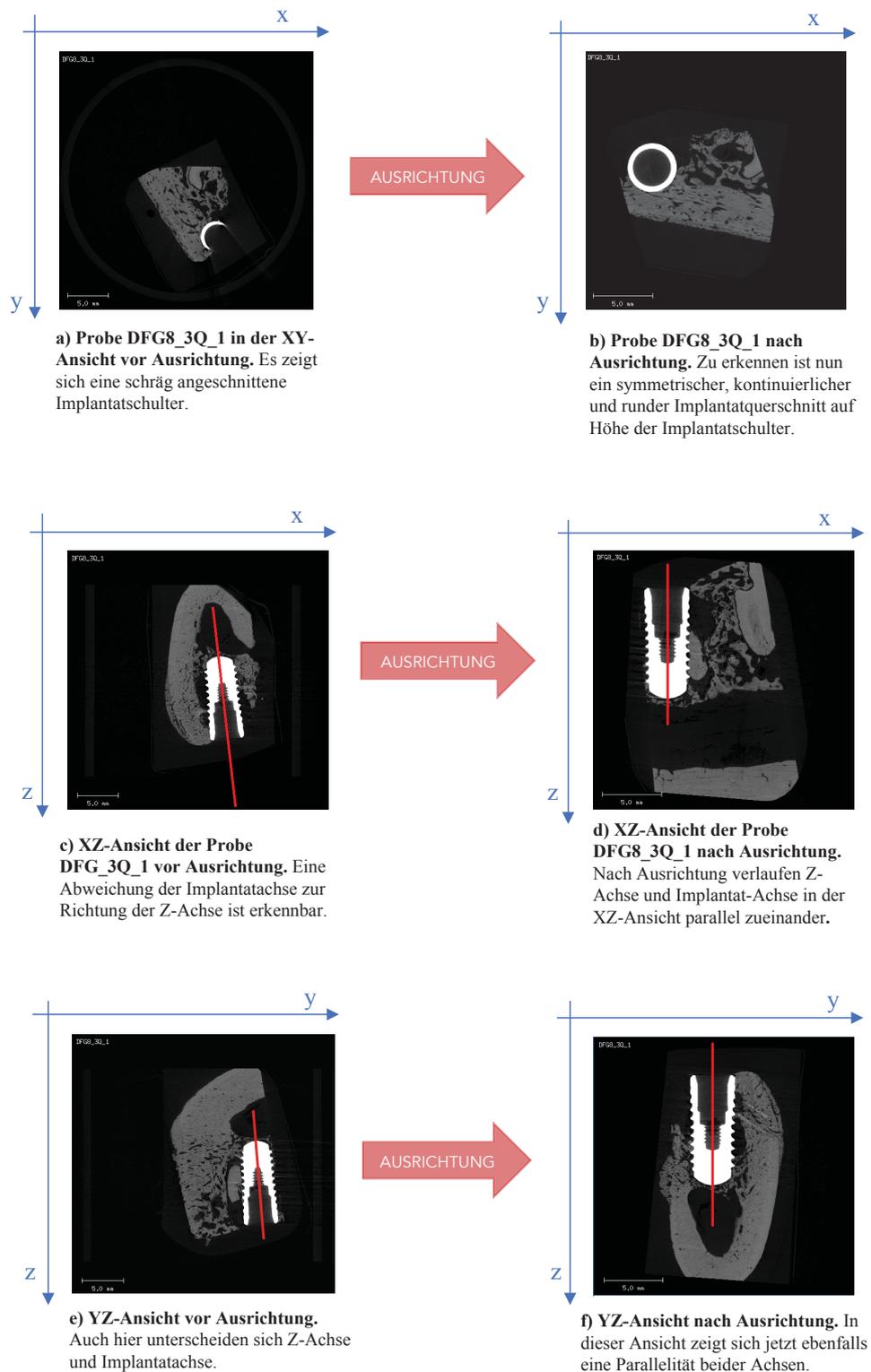


Abb. 9: Darstellung der Proben in der XY-, XZ- und YZ-Ansicht vor und nach Ausrichtung

### 2.6.2 Definition eines Volumes of Interests (VOI) und Unterteilung in Quadranten

Durch die Ausrichtung der Scans entlang der Implantatachse (vgl. 2.6.1) war es möglich, für die morphometrischen Analysen ein standardisiertes *Volume of Interest* (VOI) zu verwenden.

Zur Konturierung der zweidimensionalen *Region of Interest* (ROI) in den XY-Schichten konnte daher das *Kreis-Tool* der o.g. Evaluationssoftware genutzt werden. Für jede Probe wurden manuell in regelmäßigen Schichtabständen (alle 40 Schichten) Kreise mit einem Durchmesser von 479 pt (entspricht ca. 7,5 mm) eingefügt. Bei der Positionierung der Kreise wurde Wert auf einen gleichmäßigen Abstand zwischen Implantatoberfläche und Kreiskontur gelegt. Ferner wurde überprüft, ob die kreisförmige ROI Bereiche jenseits des Alveolarfortsatzes beinhaltete. Traf dies zu, so war im Folgenden eine manuelle Modifikation der ROI notwendig. Der entsprechende Bereich wurde dann freihändig ausgeschnitten, um die spätere Verzerrung der morphometrischen Indizes zu vermeiden (vgl. Abb. 10b).

Im Anschluss erfolgte eine Interpolierung der zwischen den eingefügten Kreisen liegenden Schichtbereiche. Dadurch konnte anhand der zweidimensionalen ROIs ein dreidimensionales Volumen (*Volume of Interest*, VOI) kreiert werden. Für jede *slice* (Schicht) war nun eine entsprechende ROI vorhanden, sodass für die gesamte Probe ein hohlzylinderartiges VOI resultierte. Dieses entsprach einer realen Größe von ca. 7,5 mm Durchmesser und ca. 10 mm Länge. Im VOI eingeschlossen waren sowohl kortikale als auch trabekuläre Knochenanteile und gelegentlich Augmentatreste.

Im nächsten Schritt wurde eine sogenannte *Bone Mask* für die morphometrischen Analysen erzeugt. Dies beinhaltete den Ausschluss des Implantats aus dem VOI durch Segmentierung (unterer Schwellenwert für das Implantat: 58,6%) sowie zusätzlich die Exklusion der beiden sich direkt an die Implantatoberfläche anschließenden Voxelschichten. Da das Knochengewebe in dieser Zone besonders stark von Metallartefakten betroffen war, sollte es nicht morphometrisch ausgewertet werden. Folglich handelte es sich beim zu untersuchendem Volumen um einen Hohlzylinder, der eine Breite von ca. 1,7 mm aufwies und dessen Innenkontur in einem Abstand von 31,2 µm um das Implantat herum lokalisiert war (vgl. Abb. 11a).

Anschließend wurde dieser Hohlzylinder längs in 4 gleichgroße Bereiche (Quadranten) unterteilt (vgl. Abb. 10c). Dabei kamen die Quadranten bukkal, oral und interapproximal zu liegen. Dies geschah mithilfe des von Martin Stauber programmierten *Sector-initialization*-Skriptes (Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz).

In der Statistik wurden später nur die bukkalen und oralen Quadranten analysiert.

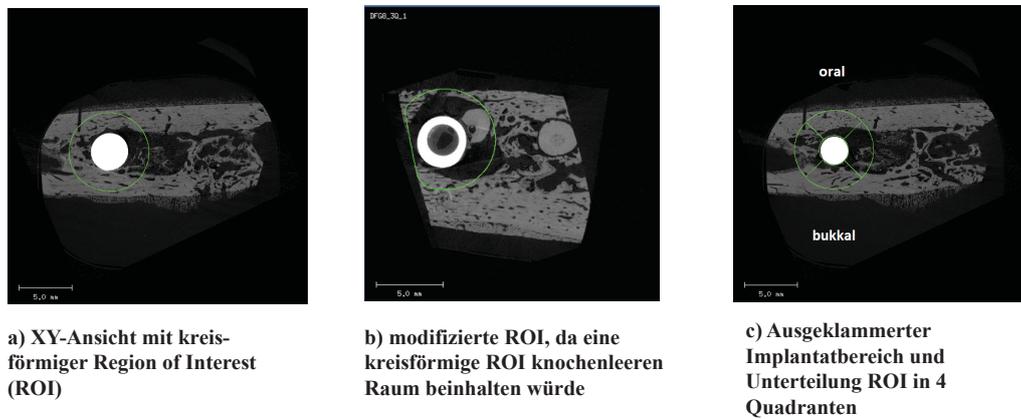


Abb. 10: kreisförmige, modifizierte und in Quadranten unterteilte *Regions of Interest*

Das VOIs zur Untersuchung des Knochen-Implantat-Kontaktes (BIC) wurde automatisiert mittels des im *Bone-to-implant-contact-surface*-Skript enthaltenen Algorithmus (Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz) erzeugt. Ebenso wie bei den VOIs für die Knochenmorphometrie handelte es sich diesem VOI um einen Hohlzylinder, der mit 2 Voxelschichten Abstand um das Implantat herum lokalisiert war. Die Distanz zwischen Innen- und Außenkontur des Hohlzylinders betrug in diesem Fall jedoch lediglich 31,2µm (vgl. Abb. 11b). Weiterhin enthielt dieses VOI ausschließlich trabekulären Knochen. Auch dieses VOI wurde im Anschluss nach dem oben erläuterten Schema längs in vier Quadranten unterteilt.

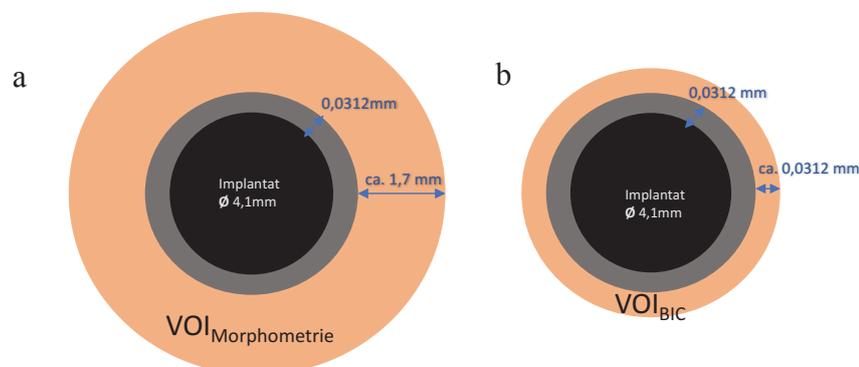


Abb. 11: Lage und Größe der Volumes of interest (Querschnitt) – a) VOI für die Morphometrie, b) das VOI für die Analyse des BIC (jeweils orange, nicht maßstabsgetreu).

### 2.6.1 Bildprozessierung: Filterung und Segmentierung

Bei allen Auswertungen fand zur Rauschreduktion und Kantenschärfung ein Gauss-Filter ( $\sigma=0,8$ ;  $\text{support}=1$ ) Anwendung.

Für eine realitätsgetreue Separation der mineralisierten und nicht-mineralisierten Strukturen ist die Auswahl eines geeigneten Schwellenwerts essenziell. Aufgrund des großen Fehlerpotenzials dieses Arbeitsschrittes fiel die Wahl auf einen globalen Schwellenwert, der manuell bestimmt wurde. Hierzu wurden unterschiedliche Schwellenwerte in mehreren *slices* verschiedener Proben angewendet, um aus dem 16-Bit-Graustufenbild ein binäres (schwarz-weißes) Bild zu erzeugen (vgl. 1.4.4.). Die binäre Vorschauansicht wurde jeweils mit der Originalaufnahme (*Grayscale*) verglichen und auf Kongruenz untersucht (siehe Abb.12). Der Vergleich zeigte schließlich, dass ein unterer Schwellenwert von 27,0% bei der Definition von mineralisierten und nicht-mineralisierten Knochenanteilen für die Knochenmorphometrie in allen Proben und Schichten die beste Übereinstimmung mit der Graustufendarstellung lieferte (vgl. Abb. 12). Aus diesem Grund fand dieser Schwellenwert bei allen knochenmorphometrischen Analysen Anwendung.

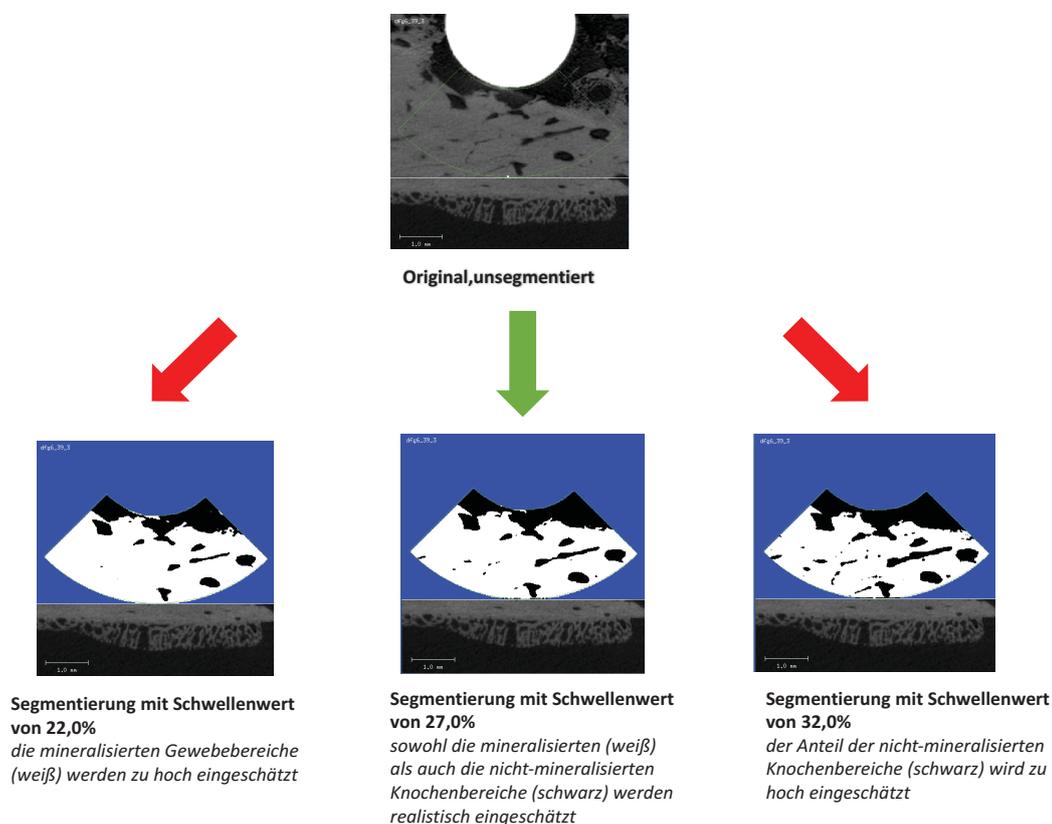


Abb. 12: Schwellenwertbestimmung für die Morphometrie

Die Analyse des Knochen-Implantat-Kontaktes (BIC) erforderte einen anderen Schwellenwert als die Morphometrie, da das entsprechende VOI aufgrund seiner geringen Größe und Nähe zum Implantat stärker von Metallartefakten (vgl. 1.4.3.) betroffen war. Bei Verwendung des Schwellenwertes 27,0% wurde der BIC daher zu hoch eingeschätzt. Bei einem Schwellenwert von 32,6% ergab sich hingegen eine realitätsgetreue Unterscheidung zwischen ossifiziertem und nicht-ossifiziertem Gewebe. Aus diesem Grund wurde 32,6% als unterer Schwellenwert für die Untersuchung des BICs festgelegt. Darüber hinaus wurde zum Ausschluss des Implantates aus den VOIs ein oberer Schwellenwert von 58,6% festgesetzt.

### 2.6.2 Morphometrische Analysen

Bei der Analyse der trabekulären Knochenmikroarchitektur und des BICs in den in 2.6.2 beschriebenen *Volumes of interest* (VOIs) wurden die Empfehlungen der ASBMR berücksichtigt. Alle quantitativen morphometrischen Messungen wurden mithilfe der Software *μCT Evaluation Software Program V6.5* (Scanco Medical AG, Brütisellen, Schweiz) sowie unter Verwendung von Skripten durchgeführt, die von Kathrin Becker und Martin Stauber programmiert worden waren. Alle angewandten Algorithmen wiesen keine Modellabhängigkeit auf.

Im ersten Schritt wurde die knochenmorphometrischen Analysen für die gesamte Länge (ca. 10mm) der hohlraumzylinderförmigen, geviertelten Volumina (VOIs) durchgeführt. In einem zweiten Schritt erfolgte dann die Unterteilung der bukkalen VOIs in eine obere (krestale) und eine untere (apikale) Hälfte mit einer Höhe von jeweils 5mm. Die morphometrischen Analysen wurden im Anschluss für diese Bereiche wiederholt.

Die Unterteilung der VOIs in Hälften geschah über die Definition von Schichten als Start- und Endpunkte in Z-Richtung. Entsprechend begannen die Messungen für die krestalen Hälften jeweils in der Schicht, die beim apikal-gerichteten Durchblättern der Schichten erstmals die vollständige Implantatschulter zeigte und endeten in der Schicht, die sich genau in der Mitte zwischen Implantatschulter und -spitze befand. Der Startpunkt für die Analysen in den unteren Hälften war jeweils die sich apikalwärts an den Endpunkt des koronalen VOIs anschließende  $\mu$ CT-Schicht. Den Endpunkt stellte in diesem Fall die Schicht dar, die den letzten radiologisch sichtbaren Anteil der Implantatspitze enthielt. Die so entstandenen VOIs umfassten jeweils ca. 320  $\mu$ CT-Schichten in Z-Richtung (entspricht ca. 5 mm) (vgl. Abb. 13).

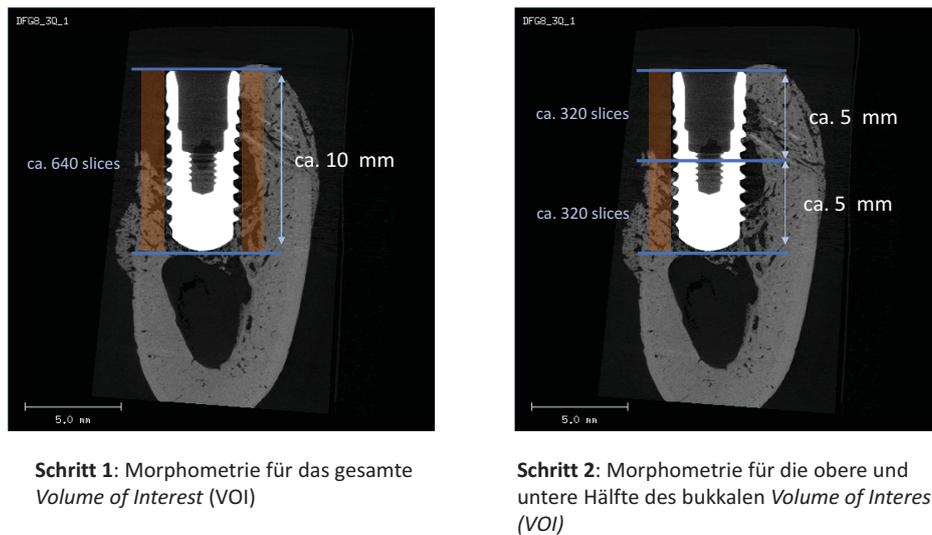


Abb. 13: Schritte bei der morphometrischen Analyse der Proben

Zur Beurteilung des Knochen-Implantat-Kontaktes (BIC) wurde die *bone volume fraction* (BV/TV) - d.h. das mineralisierte Volumen in Relation zum Gesamtvolumen - in den hohlraumzylinderförmigen, 31,2  $\mu\text{m}$  breiten VOIs (vgl. Abb. 11b) berechnet. Hierzu wurden das zuvor durch Voxelzählung ermittelte Knochen- (BV, *bone volume*) und Gesamtvolumen (TV, *total volume*) von der Software in Relation zueinander gesetzt.

Die morphometrischen Analysen des das Implantat um 1,7 mm umgebenden Gewebes umfassten ebenfalls die Erhebung der *bone volume fraction* (BV/TV) und darüber hinaus die Berechnung der durchschnittlichen Trabekeldicke (Tb. Th., *trabecular thickness*), des durchschnittlichen Volumens des intertrabekulären Raumes (Tb. Sp, *trabecular separation*) sowie der Trabekelkonnektivitätsdichte (Conn. D., *connectivity density*).

Die Ermittlung der Tb. Th. sowie der Tb. Sp. basierte auf der *Sphere-Fitting*-Methode. Die Konnektivitätsdichte ergab sich aus dem Quotienten der Konnektivität (*Connectivity*) und dem Gesamtvolumen (TV). Die Ermittlung der Konnektivität beruhte hierbei auf der *Conn-Euler*-Methode (vgl. 1.4.5).

Im Anschluss erfolgte die statistische Analyse der erhobenen Parameter.

## 2.7 Statistik

Die statistische Auswertung wurde unter Verwendung der frei erhältlichen Software R (R-Core-Team 2016) vorgenommen. Es wurden insgesamt 46 Datensätze ausgewertet, von denen 15 der Gruppe AB (10 Versuchstiere), 14 der Gruppe PM-C (8 Versuchstiere),

8 der Gruppe PM-E (6 Versuchstiere) und 9 der Gruppe PM-P (5 Versuchstiere) zuzuordnen waren (vgl. Abb. 14).

Die erhobenen Werte wurden für jedes Tier nach Behandlungsgruppe (AB, PM-C, PM-E oder PM-P) und Parameter (BV/TV, Tb. Th., Tb. Sp., Conn. D. und BIC) sortiert. Stammten bei dieser Sortierung mehrere Werte von einem Tier, so wurde ihr Mittelwert berechnet und für die weiteren Analysen verwendet. Dieser Schritt war erforderlich, da Daten von einem Tier als statistisch abhängig gelten, während Daten verschiedener Tiere statistisch unabhängig sind. Es erfolgte zunächst die Bestimmung der Mittelwerte, Mediane, Quartile, Minima und Maxima und die Visualisierung in Form von Boxplots. Anschließend fand die Varianzanalyse statt, für welche eine Normalverteilung der Residuen und eine Varianzhomogenität vorab validiert wurden. Vergleiche zwischen den vier verschiedenen Behandlungsgruppen (AB, PM-C, PM-E und PM-P) mittels *Kruskal-Wallis-Test* durchgeführt.

Die morphologischen Parameter der oberen und unteren bukkalen Hälfte wurde innerhalb der Tiere verglichen. Hierbei fand der *Wilcoxon-Test* Anwendung.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf  $p < 0,05$  gesetzt.

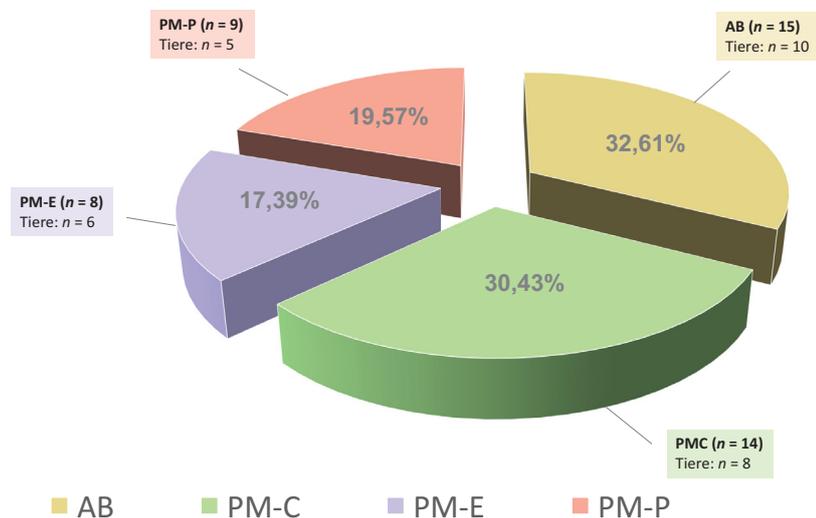


Abb. 14: Kreisdiagramm der Gruppenzugehörigkeiten (nach Augmentatyp)

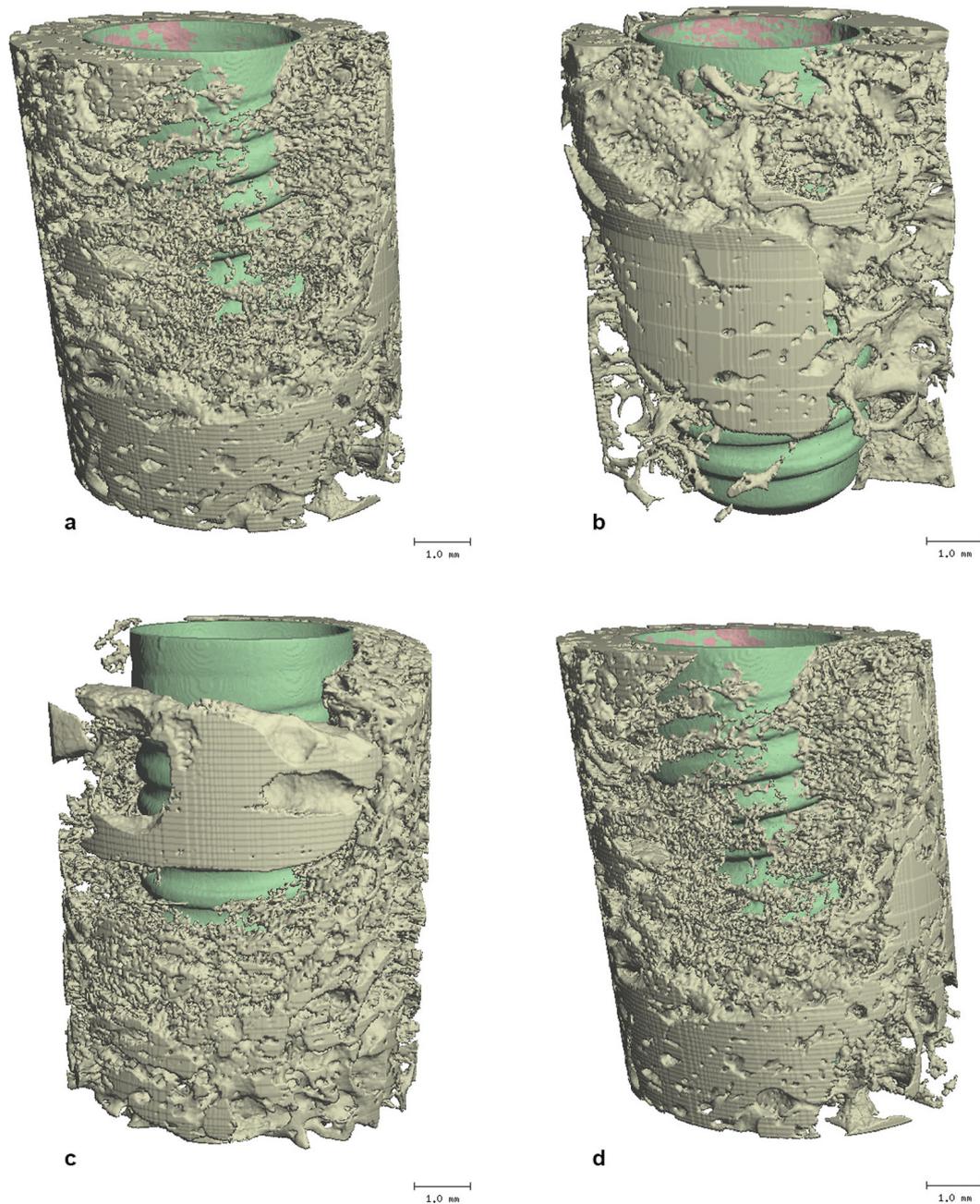
## 3 Ergebnisse

### 3.1 Visuelle Untersuchung der Mikro-CT-Datensätze

Die visuelle Untersuchung der Mikro-CT-Scans zeigte im Bereich aller Implantate bukkale Knochendehiszenzen, die in ihrer Ausprägung variierten. Darüber hinaus offenbarte sich ein heterogenes Bild bezüglich des Integrationsprozesses in den Kieferknochen: Während einige Zahnwurzelaugmentate kaum mehr als solche zu erkennen waren, konnten in anderen Proben Augmentatreste noch eindeutig vom umgebenden Knochengewebe abgegrenzt werden. Zahnwurzelfragmente waren am häufigsten in Proben, in denen mit PM-C und PM-P augmentiert worden war, zu identifizieren.

In Abbildung 15 findet sich eine dreidimensionale Darstellung der bukkalen Knochenstrukturen. Je Gruppe (AB, PM-C, PM-E und PM-P) wurde ein repräsentatives, bukkales Knochenvolumen visualisiert.

In diesem direkten Vergleich sticht Gruppe PM-P (Abb. 15c) hervor, die ein prominentes Zahnwurzelfragment zeigt, das krestal und apikal von Dehiszenzen umgeben ist. Die übrigen Transplantate (Abb. 15 a, b und d) zeigen weitestgehend fließende Übergänge zum Empfängerknochen. Während sich in den Gruppen AB und PM-C (vgl. Abb. 15a) vergleichbare trabekuläre Strukturen darstellen, scheint das Hartgewebe in Gruppe PM-E (vgl. Abb. 15) insbesondere auf Höhe der Implantatmitte weniger Markräume aufzuweisen. In den apikalen Bereichen zeichnet sich insgesamt ein höherer Anteil an mineralisiertem Knochenvolumen als krestal ab.



**Abb. 15: Repräsentative 3D-Visualisierungen der bukkalen Periimplantatregion der Untersuchungsgruppen (bukale Ansicht)**

a. PM-C, b. PM-E, c. PM-P, d. AB

Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature aus der Veröffentlichung dieser Arbeit entnommen (Becker *et al.*, 2019).

### 3.2 Einfluss des Augmentattyps auf die Knochenmikroarchitektur

Zur Untersuchung des Einflusses des Augmentattyps auf die Trabekelarchitektur wurden jeweils die augmentierten bukkalen und die nicht augmentierten (pristinen) oralen Regionen statistisch analysiert. Hierbei wurden die Strukturindizes BV/TV, Tb. Th., Tb. Sp., Tb. N. und Conn. Dens. in Abhängigkeit zum verwendeten Augmentattyp (AB, PM-C, PM-E oder PM-P) untersucht. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind den Boxplots (Abb. 16-20) sowie der Tabelle 3 zu entnehmen. In allen folgenden Boxplots sind Ausreißer durch rote Punkte (●) gekennzeichnet und die Mittelwerte als schwarze Kreuze (×) dargestellt. Der Median ist wie üblich als horizontale Linie innerhalb der Boxen abgebildet. Ein Überblick über die Ergebnisse des *Kruskal-Wallis-Tests* findet sich in Tabelle 4.

#### 3.2.1 Vergleich der peri-implantären Knochenfraktionen

Die bukkale Knochenfraktion zeigte Werte zwischen 21,04 % ( $\text{Min}_{\text{AB}}$ ) und 76,67 % ( $\text{Max}_{\text{PM-E}}$ ). Die Gruppen AB, PM-C und PM-E wiesen vergleichbare mittlere und mediane Werte auf ( $\text{MW}_{\text{PM-C}}$ :  $48,63 \pm 12,42$  %,  $\text{MW}_{\text{AB}}$ :  $49,53 \pm 15,31$  %;  $\text{MW}_{\text{PM-E}}$ :  $50,76 \pm 15,87$  % und  $\text{Median}_{\text{PM-E}}$ : 45,95 %,  $\text{Median}_{\text{PM-C}}$ : 47,88 %,  $\text{Median}_{\text{AB}}$ : 53,01 %), wohingegen Regionen, die mit parodontal geschädigten Zahnwurzeln augmentiert worden waren (PM-P), durch etwas geringere Werte auffielen ( $\text{MW}_{\text{PM-P}}$ :  $40,77 \pm 9,10$  %,  $\text{Median}_{\text{PM-P}}$ : 42,83 %). Die schließende Statistik konnte keine signifikanten Unterschiede belegen (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2 = 2,01$ ,  $\text{df} = 3$ ,  $p = 0,57$ ).

Oral zeigten sich insgesamt höhere Knochenfraktionen mit Werten zwischen 27,88 % ( $\text{Min}_{\text{AB}}$ ) und 87,44 % ( $\text{Max}_{\text{AB}}$ ). Dementsprechend lagen höhere Median-Werte ( $\text{Median}_{\text{PM-E}}$ : 65,57 %,  $\text{Median}_{\text{PM-P}}$ : 64,46 %,  $\text{Median}_{\text{AB}}$ : 61,34 % und  $\text{Median}_{\text{PM-C}}$ : 59,60 %) und Mittelwerte ( $\text{MW}_{\text{PM-E}}$ :  $65,36 \pm 11,83$  %,  $\text{MW}_{\text{PM-P}}$ :  $60,99 \pm 7,78$  %,  $\text{MW}_{\text{AB}}$ :  $59,30 \pm 16,88$  % und  $\text{MW}_{\text{PM-C}}$ :  $56,81 \pm 12,37$  %) vor als bukkal. Auch oral konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2 = 1,43$ ,  $\text{df} = 3$ ,  $p = 0,70$ ).

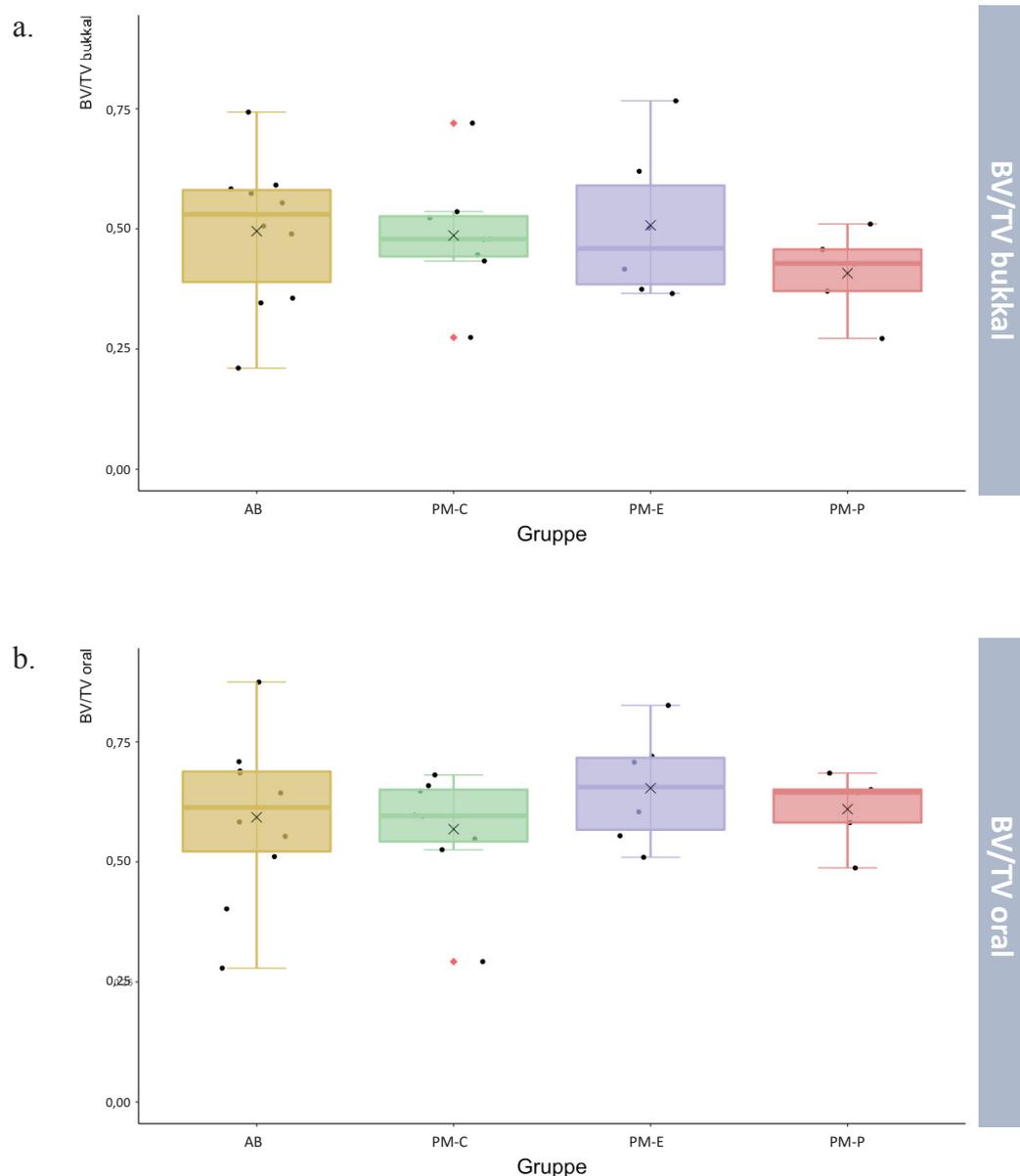


Abb. 16: Ergebnisse der Messung der Knochenfraktion (BV/TV). BV/TV bukkal (a), BV/TV oral (b).

### 3.2.2 Einfluss auf die durchschnittliche Trabekeldicke (Tb. Th.)

Bei dem Parameter Tb. Th. handelt es sich um einen Mittelwert, der das gesamte Knochenvolumen innerhalb der jeweiligen VOI repräsentiert. Diese mittlere Trabekeldicke variierte bukkal zwischen den Zahnwurzelgruppen. So zeigte Gruppe PM-P mit Werten zwischen  $192,10 \mu\text{m}$  ( $\text{Min}_{\text{PM-P}}$ ) und  $338,40 \mu\text{m}$  ( $\text{Max}_{\text{PM-PM-P}}$ ) tendenziell die geringste Trabekeldicke ( $\text{MW}_{\text{PM-P}}$ :  $282,40 \pm 66,72 \mu\text{m}$ ), während Gruppe PM-E im Mittel etwas höhere Werte ( $\text{MW}_{\text{PM-E}}$ :  $333,00 \pm 128,11 \mu\text{m}$ ) und gleichzeitig eine breitere Streuung erkennen ließ ( $\text{Min}_{\text{PM-E}}$ :  $198,2 \mu\text{m}$ ;  $\text{Max}_{\text{PM-E}}$ :  $506,4 \mu\text{m}$ ;  $\text{IQR}_{\text{PM-E}}$ :  $180 \mu\text{m}$ ). Im

Vergleich aller Gruppen zeigte Gruppe PM-C tendenziell die höchsten Werte mit geringfügig größeren Mittelwerten und Medianen als Gruppe AB ( $MW_{PM-C}: 391,90 \pm 114,85 \mu\text{m}$ ;  $\text{Median}_{PM-C}: 353,70 \mu\text{m}$  und  $MW_{AB}: 358,20 \pm 108,44 \mu\text{m}$ ;  $\text{Median}_{AB}: 340,40 \mu\text{m}$ ). Die schließende Statistik konnte eine Signifikanz der beschriebenen Unterschiede nicht verifizieren (*Kruskal Wallis-Test*;  $\chi^2= 4,97$ ,  $df= 3$ ,  $p= 0,18$ ).

Im oralen Bereich lagen im Mittel durchschnittliche Trabekeldicken zwischen 330 und 390  $\mu\text{m}$  vor ( $MW_{PM-C}: 329,40 \pm 56,72 \mu\text{m}$ ;  $MW_{PM-P}: 340,20 \pm 48,16 \mu\text{m}$ ;  $MW_{PM-E}: 382,50 \pm 66,86 \mu\text{m}$ ;  $MW_{AB}: 394,40 \pm 83,20 \mu\text{m}$ ). Insgesamt zeigte sich eine geringere Streuung als bukkal. Die Analyse mit dem *Kruskal-Wallis-Test* konnte keine Unterschiede von Signifikanz nachweisen (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2= 5,68$   $df= 3$ ,  $p= 0,13$ ).

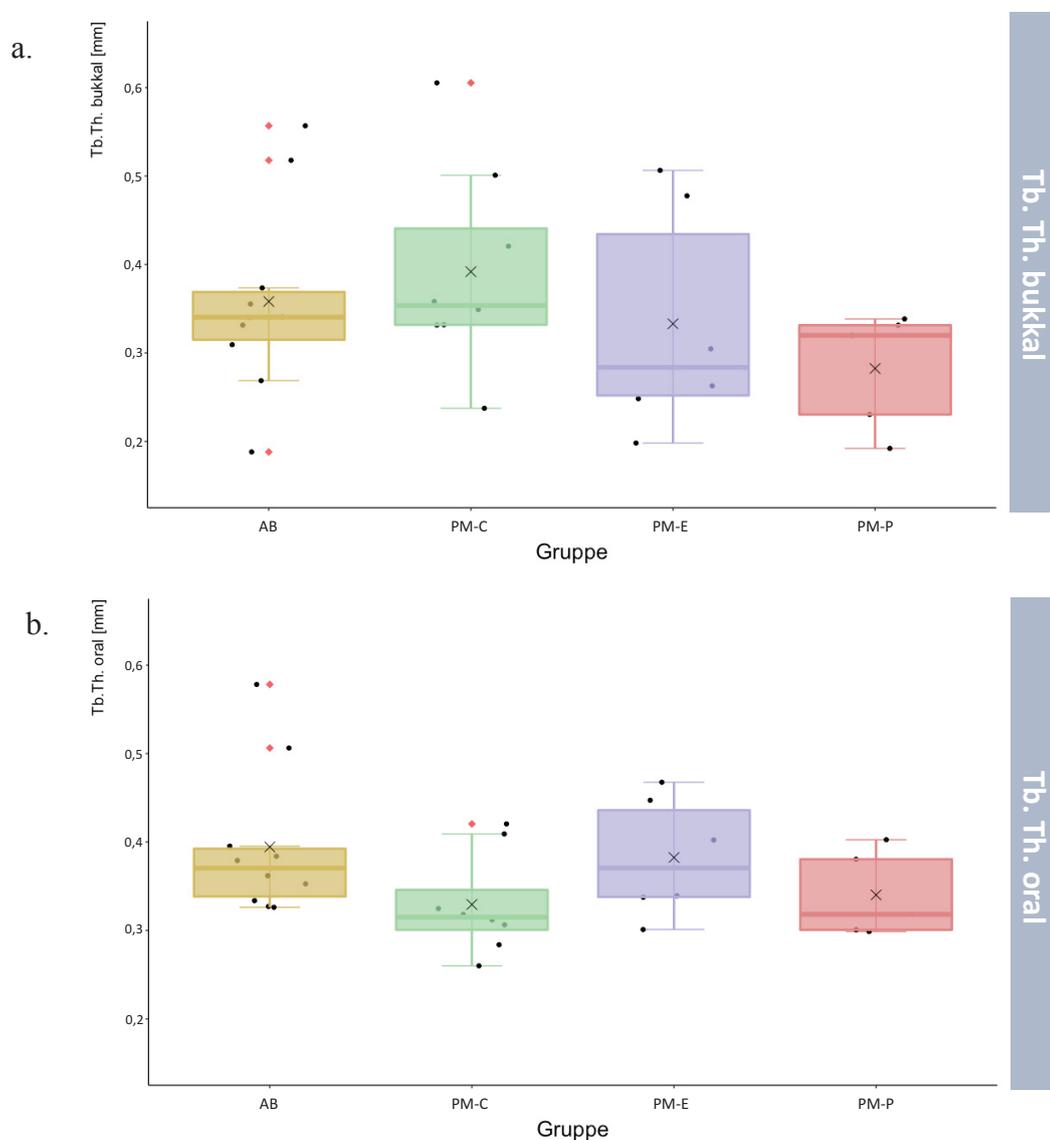


Abb. 17: Ergebnisse der Messung der mittleren Trabekeldicke (Tb. Th.). Tb.Th. bukkal (a), Tb.Th. oral (b).

### 3.2.3 Einfluss auf den intertrabekulären Abstand (Tb. Sp.)

Gruppe PM-E zeigte geringere intertrabekuläre Abstände (Median<sub>PM-E</sub>: 430  $\mu\text{m}$ ) als die übrigen Gruppen (Median<sub>PM-P</sub>: 620  $\mu\text{m}$ , Median<sub>PM-C</sub>: 700  $\mu\text{m}$ , Median<sub>AB</sub>: 730  $\mu\text{m}$ ). Diese Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2=1,82$ ,  $df=3$ ,  $p=0,18$ ).

Oral stellten sich mit Medianen zwischen 340 und 500  $\mu\text{m}$  insgesamt geringere Trabekelabstände dar (Median<sub>AB</sub>: 500  $\mu\text{m}$ , Median<sub>PM-C</sub>: 420  $\mu\text{m}$ , Median<sub>PM-E</sub>: 380  $\mu\text{m}$  und Median<sub>PM-P</sub>: 340  $\mu\text{m}$ ). Die schließende Statistik konnte keine statistisch signifikanten Unterschiede belegen (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2=5,68$ ,  $df=3$ ,  $p=0,13$ ).

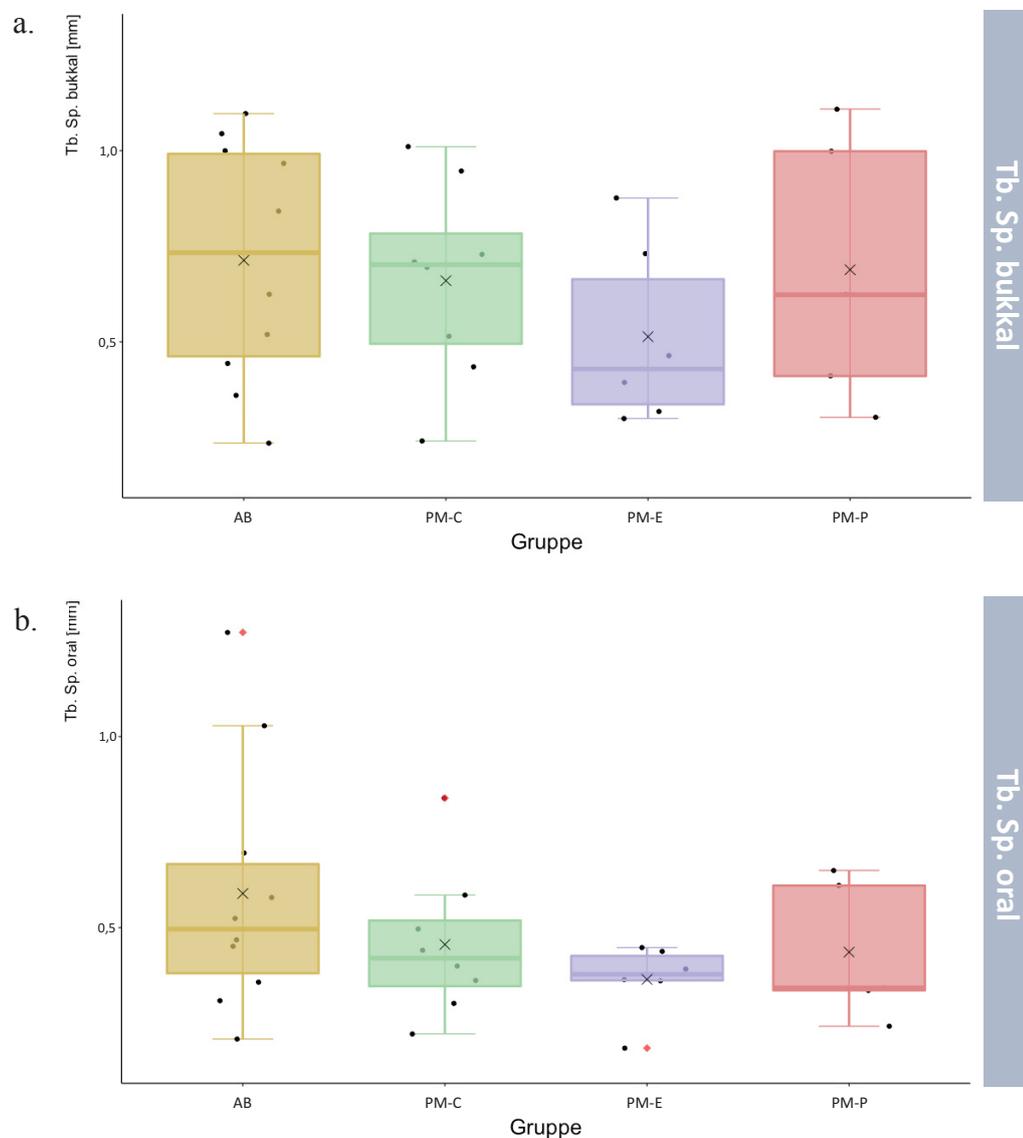


Abb. 18: Ergebnisse der Messung der mittleren intertrabekulären Abstandes (Tb. Sp.). Tb.Sp. bukkal (a), Tb.Sp. oral (b).

### 3.2.4 Einfluss auf die Trabekelanzahl (Tb. N.)

Im bukkalen Bereich bewegte sich die Trabekelzahl pro Millimeter zwischen 1,19 ( $\text{Min}_{\text{AB}}$ ) und 3,77 ( $\text{Max}_{\text{PM-P}}$ ). Gruppe PM-E zeigte hierbei tendenziell die größten Werte ( $\text{Median}_{\text{PM-E}}$ : 2,51), während die Werte in den Gruppen AB, PM-C und PM-P etwas kleiner ausfielen ( $\text{Median}_{\text{PM-E}}$ : 2,51), während die Werte in den Gruppen AB, PM-C und PM-P etwas kleiner ausfielen ( $\text{Median}_{\text{PM-P}}$ : 1,88;  $\text{Median}_{\text{AB}}$ , 1,96;  $\text{Median}_{\text{PM-C}}$ : 2,19). Die Unterschiede zeigten im *Kruskal-Wallis-Test* keine Signifikanz (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2=2,01$ ,  $\text{df}=3$ ,  $p=0,57$ ).

In den oralen Kompartimenten war der Großteil der Werte mit Medianen von 2,4 bis 3,1 in einem höheren Bereich angesiedelt ( $\text{Median}_{\text{AB}}$ : 2,48;  $\text{Median}_{\text{PM-P}}$ : 2,84;  $\text{Median}_{\text{PM-C}}$ : 2,90 und  $\text{Median}_{\text{PM-E}}$ : 3,10). Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2=5,63$ ,  $\text{df}=3$ ,  $p=0,13$ ).

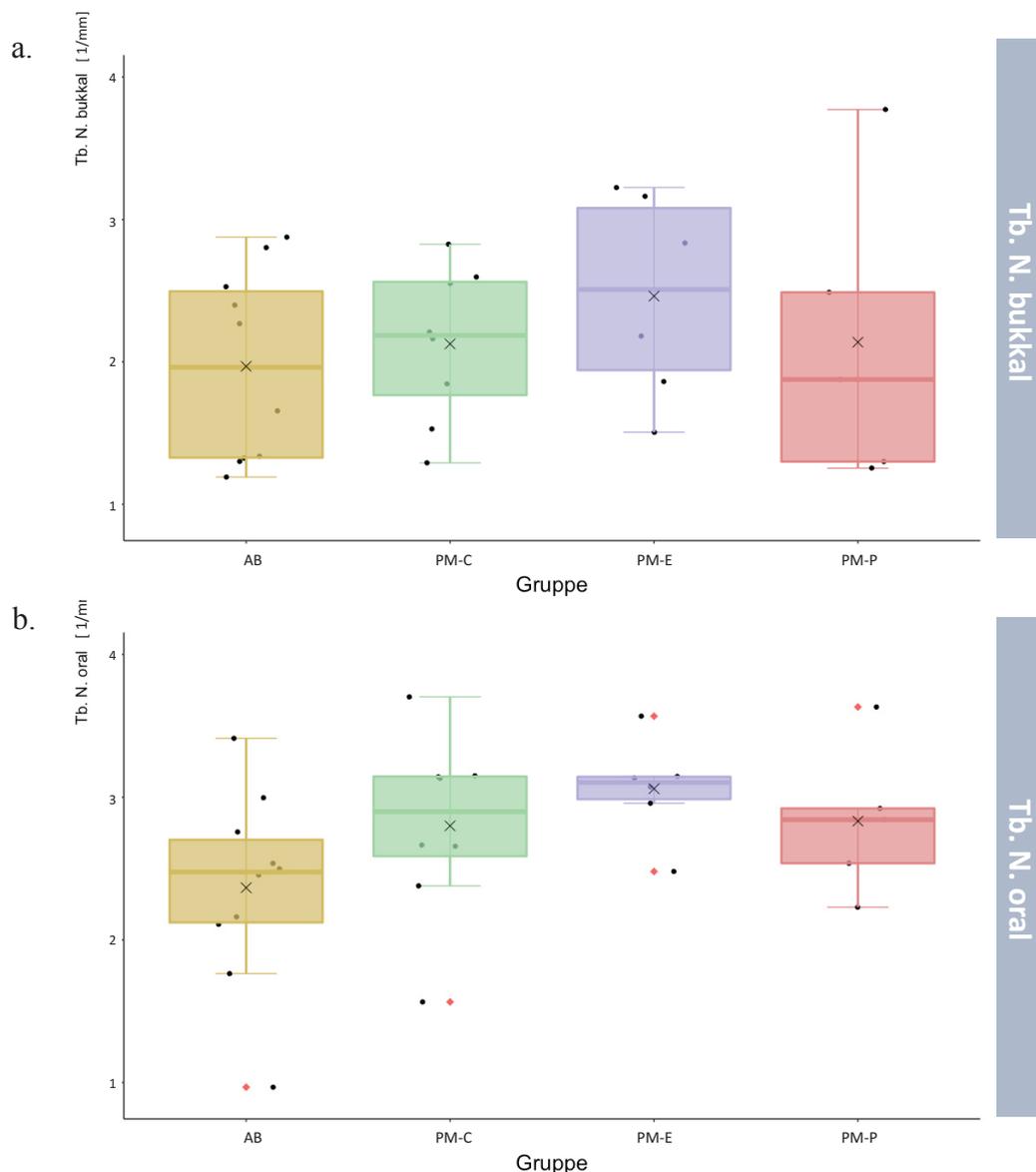


Abb. 19: Ergebnisse der Messung der mittleren Trabekelanzahl (Tb. N.). Tb.N. bukkal (a), Tb.N. oral (b).

### 3.2.5 Einfluss auf die Konnektivitätsdichte (Conn. Dens.)

Im bukkalen Bereich ergab sich in allen Gruppen eine ähnlich hohe Konnektivitätsdichte. Die Werte erstreckten sich über einen Bereich von  $6,73/\text{mm}^3$  ( $\text{Min}_{\text{AB}}$ ) bis  $67,02/\text{mm}^3$  ( $\text{Max}_{\text{PM-P}}$ ). Die Mittelwerte lagen zwischen  $25/\text{mm}^3$  und  $33/\text{mm}^3$  und die Mediane zwischen  $21/\text{mm}^3$  und  $30/\text{mm}^3$ . In den Gruppen PM-C und PM-P stellten die Maxima ( $\text{Max}_{\text{PM-C}}$ : 48,83,  $\text{Max}_{\text{PM-P}}$ : 67,02) Ausreißer dar. Zwischen den Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2=0,64$ ,  $\text{df}=3$ ,  $p=0,89$ ).

Oral zeigten sich hinsichtlich der Konnektivitätsdichte ähnliche Werte wie bukkal. Diese verteilten sich über einen Bereich von  $8,09/\text{mm}^3$  ( $\text{Min}_{\text{AB}}$ ) bis  $52,73/\text{mm}^3$  ( $\text{Maximum}_{\text{PM-C}}$ ), während die Mittelwerte in einem Bereich von 23 bis  $36/\text{mm}^3$  und die Mediane im Bereich von 20 bis  $36/\text{mm}^3$  lagen.

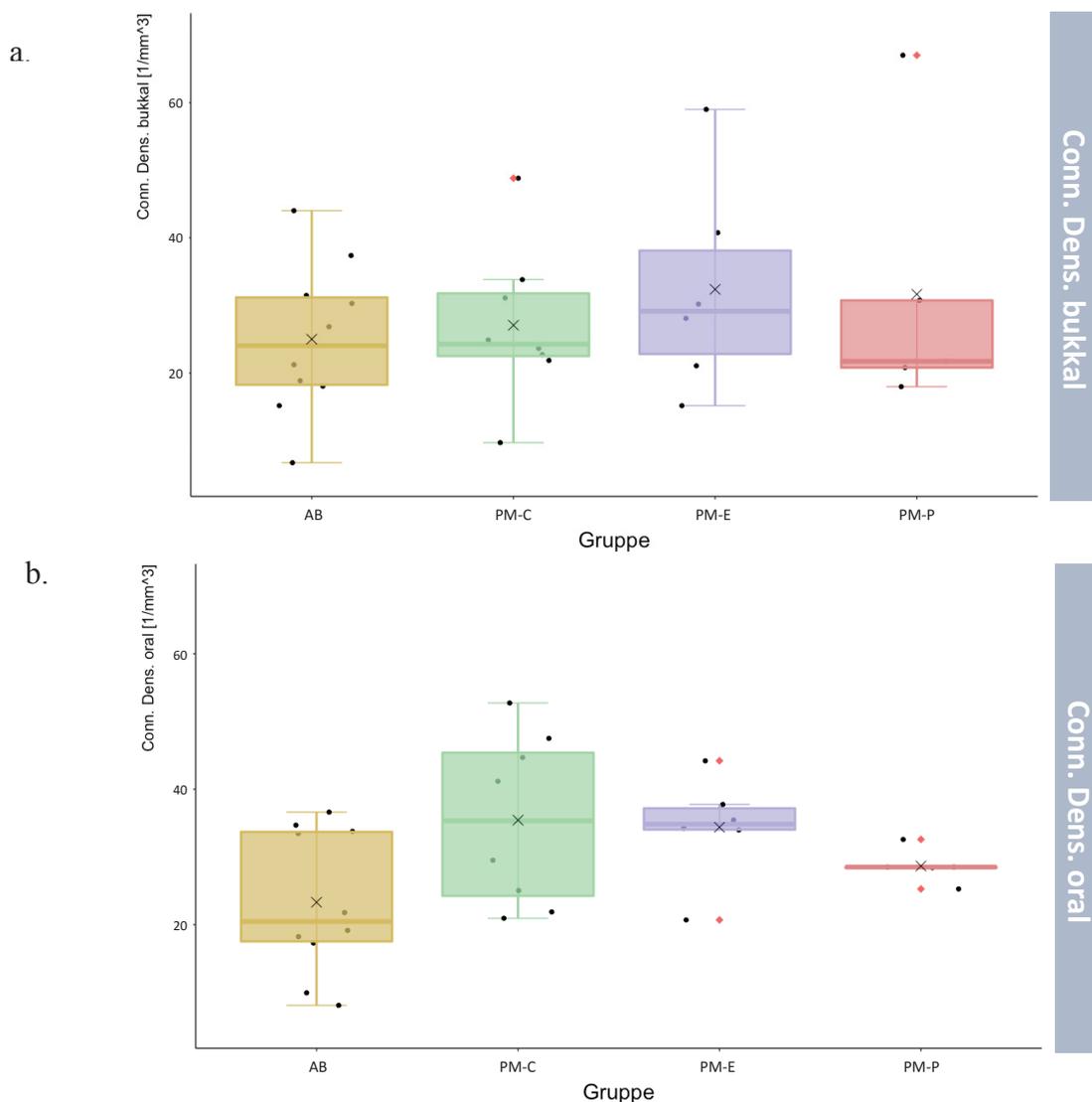


Abb. 20: Ergebnisse der Messung der Konnektivitätsdichte (Conn. Dens.). Conn. Dens. bukkal (a), Conn Dens. oral (b).

Auch oral erreichten die Unterschiede zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2=6,63$ ,  $df=3$ ,  $p=0,09$ ).

a. Ergebnisse der deskriptiven Statistik – Morphometrie bukkal

Parameter	Gruppe	Mittelwert (SD)	Median	IQR (1.Q-3.Q)	Min	Max.	Ausreißer
BV/TV	AB	0,50 (0,15)	0,53	0,39 – 0,58	0,19	0,74	--
	PM-C	0,49 (0,12)	0,48	0,44 – 0,53	0,08	0,72	1x (↑), 1x (↓)
	PM-E	0,51 (0,16)	0,46	0,38 – 0,59	0,21	0,77	--
	PM-P	0,41 (0,09)	0,43	0,37 – 0,46	0,09	0,51	--
Tb. Th. (mm)	AB	0,36 (0,11)	0,34	0,31 – 0,37	0,05	0,56	2x (↑), 1x (↓)
	PM-C	0,39 (0,11)	0,35	0,33 – 0,44	0,11	0,61	1x (↑)
	PM-E	0,33 (0,13)	0,28	0,25 – 0,43	0,18	0,51	--
	PM-P	0,28 (0,07)	0,32	0,23 – 0,33	0,10	0,34	--
Tb. Sp. (mm)	AB	0,71 (0,31)	0,73	0,46 – 0,99	0,24	1,1	--
	PM-C	0,66 (0,26)	0,70	0,50 – 0,78	0,29	1,01	--
	PM-E	0,51 (0,24)	0,43	0,34 – 0,66	0,33	0,88	--
	PM-P	0,69 (0,35)	0,62	0,36 – 0,43	0,59	1,10	--
Tb. N. (1/mm)	AB	1,97 (0,67)	1,96	1,33 – 2,50	1,19	2,88	--
	PM-C	2,12 (0,54)	2,19	1,77 – 2,56	1,29	2,83	--
	PM-E	2,46 (0,72)	2,51	1,94 – 3,22	1,51	3,22	--
	PM-P	2,14 (1,04)	1,88	1,30 – 3,08	1,26	3,77	--
Conn. Dens. (1/mm <sup>3</sup> )	AB	25,01 (11,15)	24,05	18,26 – 31,18	12,92	44,02	--
	PM-C	27,08 (11,33)	24,27	22,51 – 31,79	6,28	48,83	1x (↑)
	PM-E	32,38 (15,66)	29,15	22,83 – 38,12	15,29	59,00	--
	PM-P	31,66 (20,34)	21,74	20,81 – 30,75	9,94	67,02	--

b. Ergebnisse der deskriptiven Statistik – Morphometrie oral

Parameter	Gruppe	Mittelwert (SD)	Median	IQR (1.Q-3.Q)	Min	Max.	Ausreißer
BV/TV	AB	0,59 (0,17)	0,61	0,52 – 0,69	0,15	0,87	--
	PM-C	0,57 (0,12)	0,60	0,54 – 0,65	0,11	0,68	1x (↓)
	PM-E	0,65 (0,12)	0,66	0,57 – 0,72	0,15	0,83	--
	PM-P	0,61 (0,08)	0,64	0,49 – 0,65	0,07	0,68	--
Tb. Th. (mm)	AB	0,39 (0,08)	0,37	0,34 – 0,39	0,05	0,58	2x (↑)
	PM-C	0,33 (0,06)	0,32	0,30 – 0,35	0,05	0,42	1x (↑)
	PM-E	0,38 (0,07)	0,37	0,34 – 0,44	0,10	0,47	--
	PM-P	0,34 (0,05)	0,32	0,30 – 0,38	0,08	0,40	--
Tb. Sp. (mm)	AB	0,59 (0,33)	0,50	0,38 – 0,67	0,29	1,27	1x (↑)
	PM-C	0,46 (0,19)	0,42	0,35 – 0,52	0,17	0,84	1x (↑)
	PM-E	0,36 (0,10)	0,38	0,36 – 0,43	0,06	0,45	1x (↓)
	PM-P	0,44 (0,18)	0,34	0,34 – 0,61	0,27	0,65	--
Tb. N. (1/mm)	AB	2,37 (0,68)	2,48	2,12 – 2,70	0,97	3,41	1x (↓)
	PM-C	2,80 (0,64)	2,90	2,59 – 3,15	1,57	3,70	1x (↓)
	PM-E	3,06 (0,35)	3,10	2,99 – 3,14	2,48	3,57	1x (↑), 1x (↓)
	PM-P	2,83 (0,53)	2,84	2,54 – 2,92	2,23	3,63	1x (↑)
Conn. Dens. (1/mm <sup>3</sup> )	AB	23,31 (10,60)	20,47	17,53 – 33,71	16,18	36,62	--
	PM-C	35,43 (12,53)	35,34	24, 25 – 45,39	21,18	52,73	--
	PM-E	34,84 (7,70)	34,39	22,83 – 38,12	3,14	44,2	1x (↓), 1x (↑)
	PM-P	28,66 (2,60)	28,51	28,42 – 28,52	0,10	32,59	--

Tabelle 3 : Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Morphometrie. Bukkal (a) und oral (b).

Ergebnisse des *Kruskal-Wallis-Tests*

Parameter	bukkal			oral		
	$\chi^2$	df	p-Wert	$\chi^2$	df	p-Wert
BV/TV	2,01	3	0,57	1,43	3	0,70
Tb. Th.	4,97	3	0,18	5,68	3	0,13
Tb. Sp.	1,82	3	0,61	2,49	3	0,48
Tb. N.	2,01	3	0,57	5,63	3	0,13
Conn. Dens.	0,64	3	0,89	6,63	3	0,08

Signifikanzniveau:  $p = 0,05$

**Tabelle 4 : Ergebnisse des *Kruskal-Wallis-Tests* zur Untersuchung von Unterschieden in der Morphometrie der Untersuchungsgruppen.**

### 3.3 Einfluss des Augmentattyps auf den Knochen-Implantat-Kontakt

Bukkal zeigten alle Gruppen eine ähnliche Verteilung der BIC-Werte mit Mittelwerten zwischen 19 und 28 % ( $MW_{PM-C}: 27,21 \pm 14,90 \%$ ;  $MW_{PM-E}: 27,11 \pm 18,59 \%$ ;  $MW_{PM-P}: 23,21 \pm 10,23 \%$ ;  $MW_{AB}: 19,30 \pm 9,59 \%$ ). In Gruppe PM-C konnte tendenziell der größte (Median<sub>PM-C</sub>: 30,84 %) und in Gruppe AB tendenziell der geringste mediane Knochen-Implantat-Kontakt beobachtet werden (Median<sub>AB</sub>: 20,34 %). Die Analyse mit dem *Kruskal-Wallis-Test* konnte keine Signifikanz der beschriebenen Unterschiede belegen (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2 = 2,42$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,49$ ).

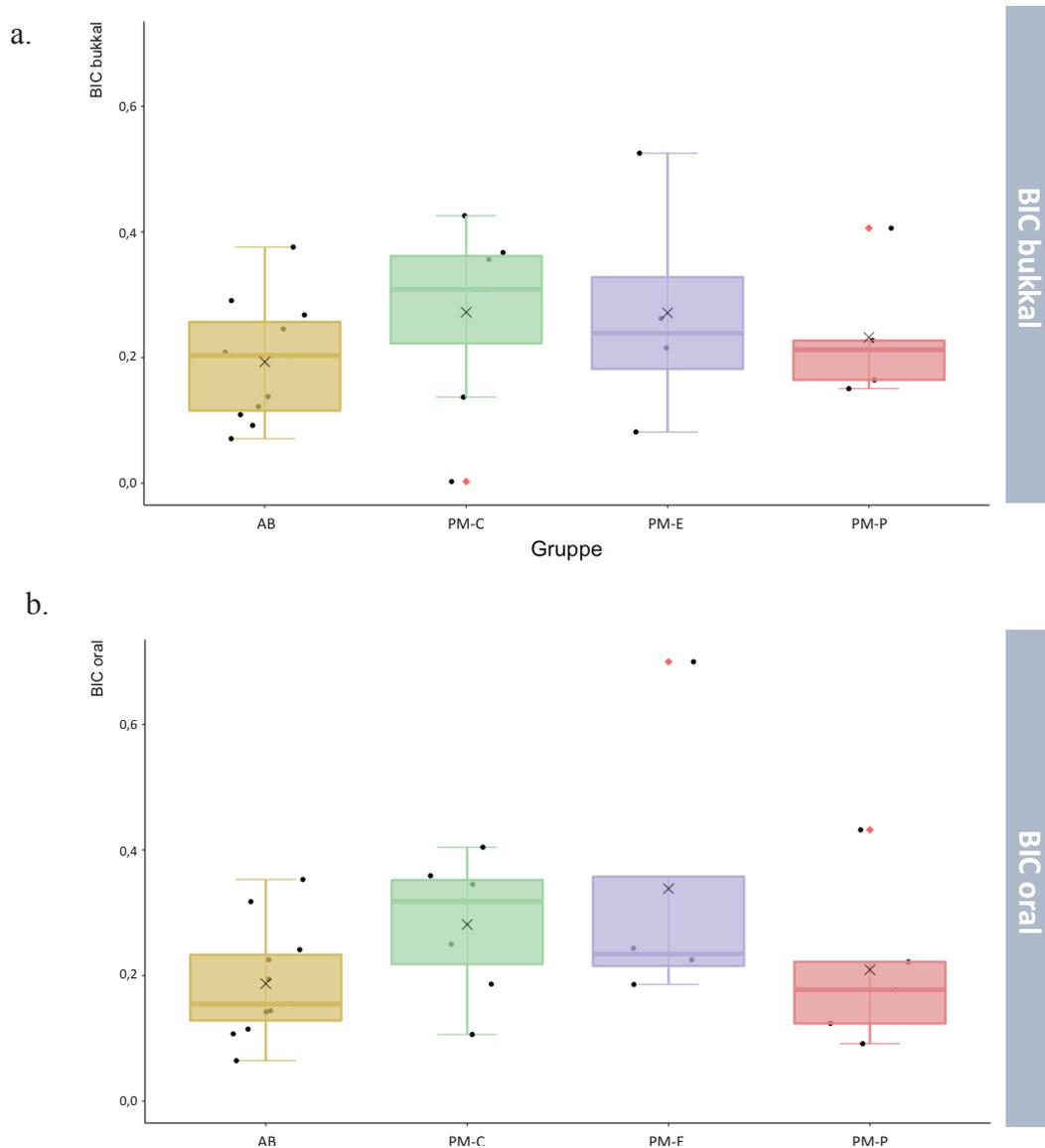


Abb. 21: Ergebnisse der Messung des Knochen-Implantat-Kontaktes (BIC). BIC bukkal (a), BIC. oral (b).

In der oralen Region fiel der Knochen-Implantat-Kontakt mit Durchschnittswerten von 18 bis 34 % ( $MW_{AB}$ :  $18,72 \pm 8,98$  %;  $MW_{PM-P}$ :  $20,93 \pm 13,42$  %;  $MW_{PM-C}$ :  $28,14 \pm 10,60$  % und  $MW_{PM-E}$ :  $33,85 \pm 24,20$  %) ähnlich aus wie bukkal. Auch hier zeigten sich in Gruppe PM-E tendenziell die größten Werte. Durch die Analyse mit dem *Kruskal-Wallis-Test* konnte eine Signifikanz der Unterschiede nicht belegt werden (*Kruskal-Wallis-Test*;  $\chi^2=4,51$ ,  $df=3$ ,  $p= 0,21$ ).

a. Ergebnisse der deskriptiven Statistik

Parameter	Gruppe	Mittelwert (SD)	Median	IQR (1.Q-3.Q)	Min.	Max.	Ausreißer
BIC bukkal	AB	0,19 (0,10)	0,2	0,12 – 0,26	0,14	0,38	--
	PM-C	0,27 (0,15)	0,31	0,22 – 0,36	0,03	0,43	1x (↓)
	PM-E	0,27 (0,19)	0,24	0,18 – 0,33	0,15	0,53	--
	PM-P	0,23 (0,10)	0,21	0,16 – 0,23	0,06	0,41	1x (↑)
BIC oral	AB	0,19 (0,09)	0,15	0,13 – 0,23	0,10	0,35	--
	PM-C	0,28 (0,11)	0,32	0,22 – 0,35	0,13	0,40	--
	PM-E	0,34 (0,24)	0,23	0,22 – 0,36	0,14	0,70	1x (↑)
	PM-P	0,21 (0,13)	0,18	0,12 – 0,22	0,10	0,43	1x (↑)

b. Ergebnisse des *Kruskal-Wallis-Tests*

BIC bukkal			BIC oral		
$\chi^2$	df	p-Wert	$\chi^2$	df	p-Wert
2,42	3	0,49	4,51	3	0,21

Signifikanzniveau:  $p = 0,05$

Tabelle 5: a) Ergebnisse der deskriptiven Statistik, b) Ergebnisse des *Kruskal-Wallis-Tests*

### 3.4 Visualisierung der lokalen Trabekelbreite und –separation

In Abbildung 22 ist die Verteilung der lokalen Trabekeldicke (a-b) und des lokalen intertrabekulären Abstandes (c-d) am Beispiel einer Probe aus Gruppe PM-P jeweils in der bukkalen (a+c) und oralen Ansicht (b+d) visualisiert. Durch die *Heatmap*-Codierung wird die lokale Ausprägung der beiden Parameter farblich dargestellt. Hierbei entsprechen rote Areale maximalen, blaue Areale minimalen und grüne Bereiche mittleren Trabekeldicken oder -abständen.

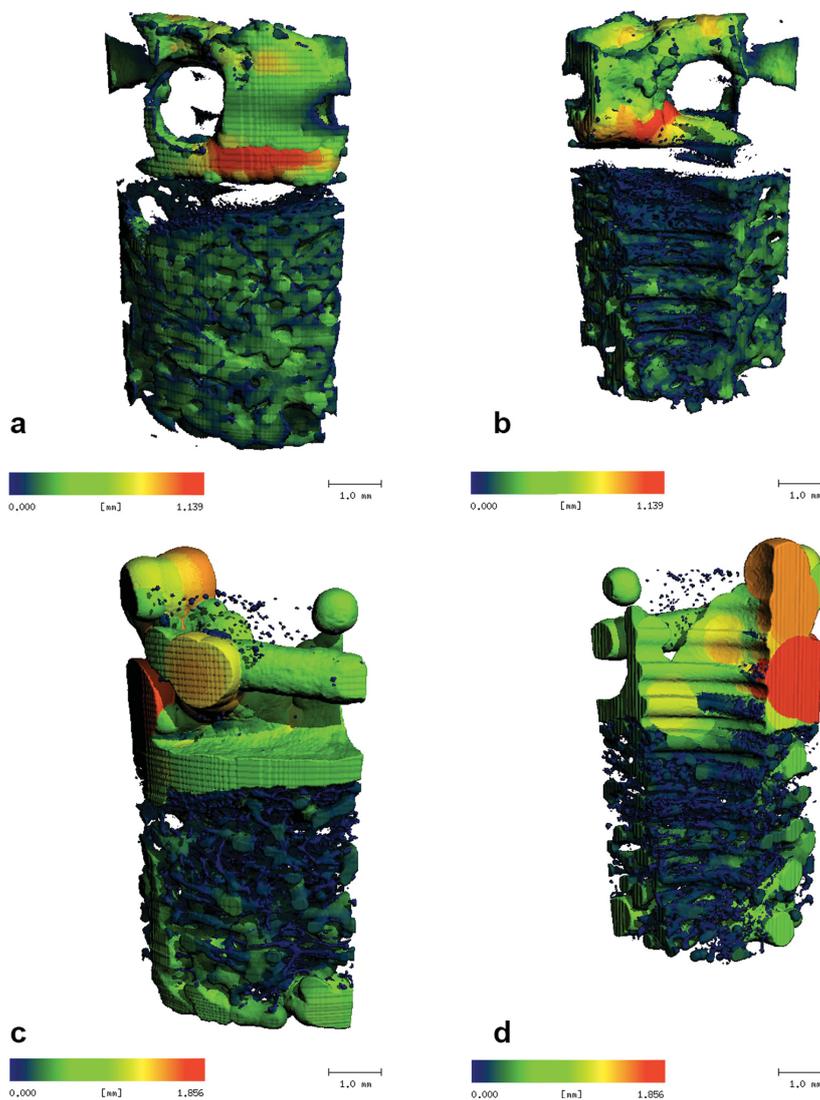


Abb. 22: Heatmap Visualisierung der lokalen Trabekeldicke (a-b) und des lokalen intertrabekulären Abstandes (c-d) am Beispiel einer mit PM-P augmentierten Probe.

Die Grafik stammt aus der Publikation dieser Arbeit (Becker et al., 2019).

© Springer Nature, 2019

Der Grafik (a-b) ist zu entnehmen, dass in der Probe lokale Trabekeldicken zwischen 0 und 0 und 1,139 mm vertreten sind. Der größte Wert wurde im Bereich des Zahnwurzelresiduums gemessen. Überdies scheint die lokale *Trabecular Thickness* im oberen Drittel der periimplantären Zone insgesamt größer zu sein als in den basalen zwei Dritteln.

Die *Trabecular Separation* (c-d) nimmt in der Probe Werte zwischen 0 und 1,856 an und erreicht ihr Maximum im Bereich der bukkalen Dehiszenzen, von denen das Zahnwurzelfragment umgeben ist. Krestal scheint der intertrabekuläre Abstand ebenfalls ausgeprägter zu sein als in den apikalen zwei Dritteln.

### 3.5 Die Mikroarchitektur in den krestalen und apikalen Kompartimenten

Für den mikrostrukturellen Vergleich der apikalen und krestalen Hälften der bukkalen VOIs, wurden diese quer in zwei gleich große Hälften unterteilt. Die so entstandenen oberen (krestalen) und unteren (apikalen) Volumina wurden innerhalb der Tiere hinsichtlich der Knochenfraktion, Trabekeldicke, Trabekelseparation und Konnektivitätsdichte verglichen. Hierzu wurden die Werte nach Untersuchungsgruppe (AB, PM-C, PM-E oder PM-P), Lokalisation (oben, unten) und Parameter sortiert.

Die Ergebnisse des mikrostrukturellen Vergleichs der apikalen und krestalen Hälften wurden deskriptiv mittels Boxplots erfasst. Ferner enthält Tabelle 6 a-d eine Übersicht über die Mittelwerte, Mediane, Interquartilabstände, Streumaß und Ausreißer.

Für die schließende Statistik wurde der *Wilcoxon-signed-rank-Test* eingesetzt, dessen Ergebnisse der Tabelle 6e zu entnehmen sind.

#### BV/TV

Alle Proben, die mit Zahnwurzeln augmentiert worden waren, wiesen im apikalen Anteil eine deutlich höhere Knochenfraktion auf als krestal. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei den mit autologen Knochenblöcken augmentierten Proben diesbezüglich keine Unterschiede. Am stärksten unterschieden sich die Knochenfraktionen innerhalb der Gruppe PM-C ( $\text{Median}_{\text{PM-C oben}}: 0,28$ ;  $\text{Median}_{\text{PM-C unten}}: 0,54$ ). Die kleinsten Unterschiede zeigte Gruppe AB ( $\text{Median}_{\text{AB oben}}: 0,45$ ;  $\text{Median}_{\text{AB unten}}: 0,46$ ).

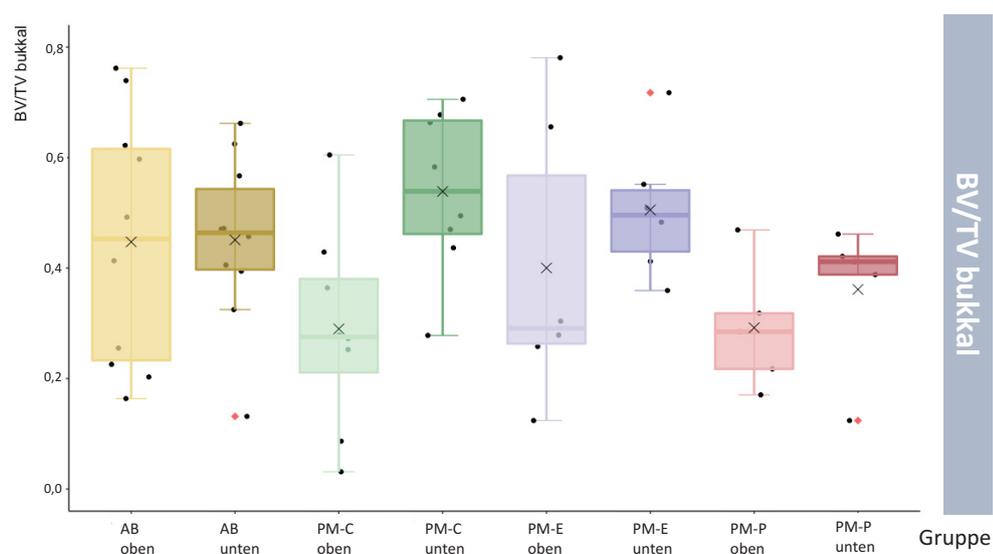


Abb. 23: Ergebnisse der Messung der Knochenfraktion in den unteren (dunkel) und oberen (hell) Anteilen der bukkalen VOIs.

Durch die Analyse mit dem *Wilcoxon-signed-rank-Test* wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den oberen und unteren Kompartimenten in Gruppe AB nachgewiesen (AB:  $p=0,92$ ). Im Kontrast dazu erreichten die Unterschiede zwischen den Hälften in Gruppe PM-C statistische Signifikanz ( $p=0,04$ ), wohingegen die krestalen und apikalen Unterschiede in den Gruppen PM-E und PM-P keine statistische Signifikanz erreichten (*Wilcoxon-signed-rank-Test*; PM-E:  $p=0,22$ ; PM-P:  $p=0,44$ ).

### Tb. Th.

Die Trabekeldicke zeigte nur innerhalb der Gruppe PM-P größere Unterschiede zwischen dem apikalen und krestalen Bereich. Hier lag in der oberen Hälfte eine deutlich höhere durchschnittliche Trabekeldicke (Median<sub>PM-P oben</sub>: 0,34) vor als in der unteren (Median<sub>PM-P unten</sub>: 0,18).

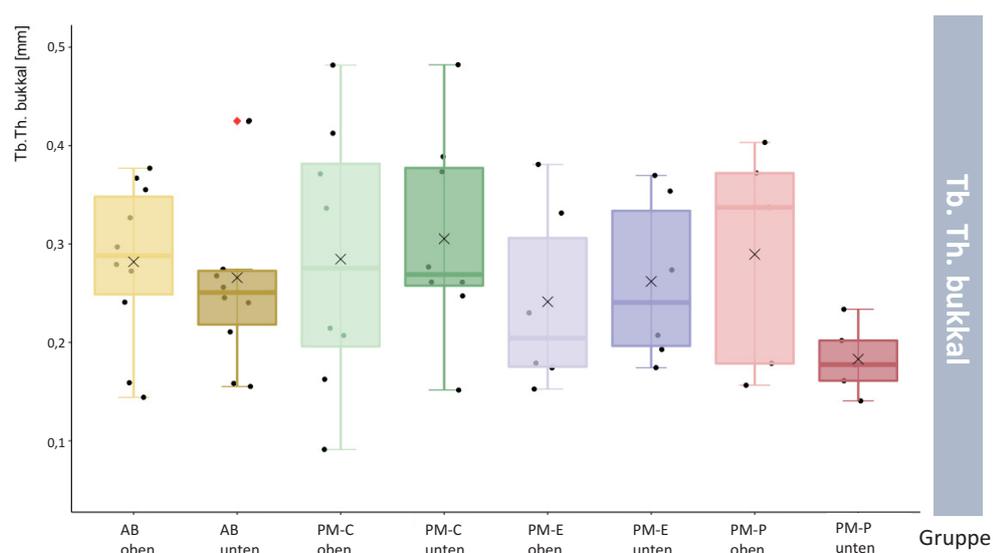
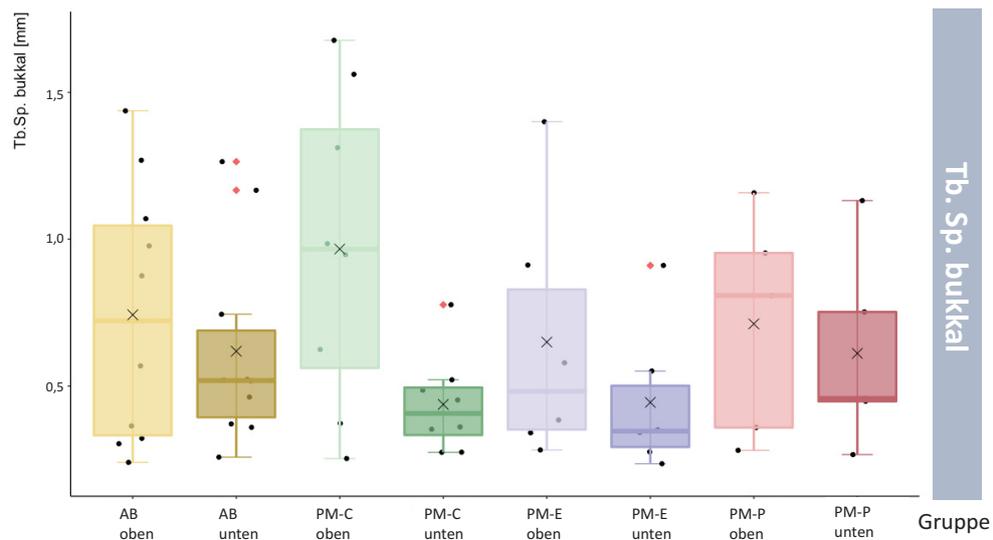


Abb. 24: Ergebnisse der Messung des mittleren Trabekeldicke in den unteren (dunkel) und oberen (hell) Anteilen der bukkalen VOIs.

Der *Wilcoxon-Signed-rank-Test* konnte in keiner der Gruppen eine statistische Signifikanz der Unterschiede nachweisen (AB:  $p=0,49$ ; PM-C:  $p=0,84$ , PM-E:  $p=0,16$ ; PM-P:  $p=0,13$ ).

**Tb. Sp.**

Der intertrabekuläre Abstand fiel in allen Gruppen im apikalen Bereich geringer aus als krestal. Die stärksten Unterschiede zeigte Gruppe PM-C (Median<sub>PM-C oben</sub>: 0,97 Median<sub>PM-C unten</sub>: 0,41).

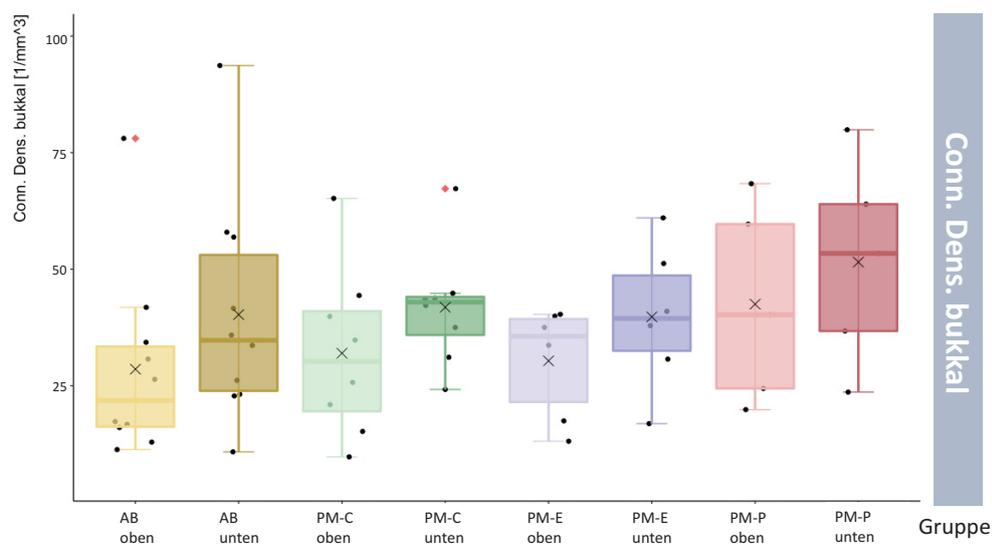


**Abb.25:** Ergebnisse der Messung des mittleren intertrabekulären Abstandes in den unteren (dunkel) und oberen (hell) Anteilen der bukkalen VOIs.

Im *Wilcoxon-signed-rank-Test* erreichten die Unterschiede in Gruppe PM-C statistische Signifikanz ( $p= 0,04$ ), während in den restlichen Gruppen keine signifikanten Unterschiede belegt werden konnten (AB:  $p= 0,70$ ; PM-E:  $p= 0,22$ ; PM-P:  $p=0,63$ ).

**Conn. Dens.**

In allen Gruppen zeigten sich im basalen Bereich größere Konnektivitätsdichten als krestal. Hierbei konnte in den Gruppen AB, PM-C und PM-P eine Abweichung von circa  $10/\text{mm}^3$  beobachtet werden (Median<sub>ABoben</sub>:  $21,8/\text{mm}^3$ ; Median<sub>ABunten</sub>:  $34,8/\text{mm}^3$ ; Median<sub>PM-Coben</sub>:  $30,3/\text{mm}^3$ , Median<sub>PM-Cunten</sub>:  $42,9/\text{mm}^3$ ; Median<sub>PM-Poben</sub>:  $40,2/\text{mm}^3$ ; Median<sub>PM-Punten</sub>:  $53,4/\text{mm}^3$ ), während sich die Mediane in Gruppe PM-E nur um circa  $4/\text{mm}^3$  unterschieden (Median<sub>PM-Eoben</sub>:  $35,6/\text{mm}^3$ ; Median<sub>PM-Eunten</sub>:  $39,4/\text{mm}^3$ ).



**Abb. 26:** Ergebnisse der Messung des Konnektivitätsdichte in den unteren (dunkel) und oberen (hell) Anteilen der bukkalen VOIs.

Eine Analyse mit dem *Wilcoxon-signed-rank-Test* konnte für Gruppe PM-C keine signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Hälften nachweisen ( $p= 0,04$ ), wohingegen die Unterschiede in den übrigen Gruppen keine Signifikanz erreichten (AB:  $p= 0,23$ ; PM-E:  $p=0,56$ ; PM-P:  $p= 0,63$ ).

a. Deskriptive Statistik für Gruppe AB

	AB obere Hälfte						AB untere Hälfte					
	Mittelwert (SD)	Median	Min.	Max.	IQR (1.Q-3.Q)	Ausreißer	MW (SD)	Median	Min.	Max.	IQR (1.Q-3.Q)	Ausreißer
<b>BV/TV</b>	0,45 (0,23)	0,45	0,16	0,76	0,23 – 0,62	--	0,45 (0,15)	0,46	0,13	0,66	0,40 – 0,54	1x (↓)
<b>Tb. Th. (mm)</b>	0,28 (0,08)	0,29	0,14	0,38	0,25 – 0,35	--	0,27 (0,09)	0,25	0,16	0,43	0,22 – 0,27	1x (↑)
<b>Tb. Sp. (mm)</b>	0,74 (0,44)	0,72	0,24	1,44	0,33 – 1,05	--	0,62 (0,34)	0,52	0,26	1,26	0,39 – 0,69	2x (↑)
<b>Conn. D. (1/mm<sup>3</sup>)</b>	28,6 (20,09)	21,8	11,3	78,1	16,22 – 33,41	1x (↑)	40,3 (23,97)	34,8	10,8	93,7	23,92 – 53,07	--

b. Deskriptive Statistik für Gruppe PM-C

	PM-C obere Hälfte						PM-C untere Hälfte					
	Mittelwert (SD)	Median	Min.	Max.	IQR (1.Q-3.Q)	Ausreißer	MW (SD)	Median	Min.	Max.	IQR (1.Q-3.Q)	Ausreißer
<b>BV/TV</b>	0,29 (0,18)	0,28	0,03	0,60	0,21 – 0,38	--	0,54 (0,15)	0,54	0,28	0,71	0,46 – 0,67	--
<b>Tb. Th. (mm)</b>	0,28 (0,14)	0,28	0,09	0,48	0,20 – 0,38	--	0,31 (0,10)	0,30	0,15	0,48	0,26 – 0,38	--
<b>Tb. Sp. (mm)</b>	0,97 (0,53)	0,97	0,25	1,68	0,56 – 1,37	--	0,44 (0,17)	0,41	0,27	0,78	0,33 – 0,50	1x (↑)
<b>Conn. D. (1/mm<sup>3</sup>)</b>	31,98 (17,98)	30,25	9,74	65,19	19,51 – 40,99	--	41,82 (12,58)	42,94	24,21	67,27	35,90 – 44,05	1x (↑)

c. Deskriptive Statistik für Gruppe PM-E

	PM-E obere Hälfte						PM-E untere Hälfte					
	Mittelwert (SD)	Median	Min.	Max.	IQR (1.Q-3.Q)	Ausreißer	MW (SD)	Median	Min.	Max.	IQR (1.Q-3.Q)	Ausreißer
<b>BV/TV</b>	0,26 (0,26)	0,29	0,12	0,78	0,26 – 0,57	--	0,51 (0,12)	0,50	0,36	0,72	0,43 – 0,54	1x (↑)
<b>Tb. Th. (mm)</b>	0,24 (0,09)	0,20	0,15	0,38	0,18 – 0,31	--	0,26 (0,08)	0,24	0,17	0,37	0,20 – 0,33	--
<b>Tb. Sp. (mm)</b>	0,65 (0,43)	0,48	0,28	1,40	0,35 – 0,83	--	0,44 (0,25)	0,35	0,24	0,91	0,29 – 0,50	1x (↑)
<b>Conn. D. (1/mm<sup>3</sup>)</b>	30,3 (11,98)	35,6	13,1	40,3	21,52 – 39,32	--	39,8 (15,45)	39,4	16,9	61,0	32,50 – 48,65	--

d. Deskriptive Statistik für Gruppe PM-P

	PM-P obere Hälfte						PM-P untere Hälfte					
	Mittelwert (SD)	Median	Min.	Max.	IQR (1.Q-3.Q)	Ausreißer	MW (SD)	Median	Min.	Max.	IQR (1.Q-3.Q)	Ausreißer
<b>BV/TV</b>	0,29 (0,11)	0,28	0,17	0,47	0,22 – 0,32	--	0,36 (0,14)	0,41	0,12	0,46	0,39 – 0,42	1x (↓)
<b>Tb. Th. (mm)</b>	0,29 (0,11)	0,34	0,16	0,40	0,18 – 0,37	--	0,18 (0,04)	0,18	0,14	0,23	0,16 – 0,20	--
<b>Tb. Sp. (mm)</b>	0,71 (0,38)	0,81	0,28	1,16	0,36 – 0,95	--	0,61 (0,34)	0,46	0,27	1,13	0,45 – 0,75	--
<b>Conn. D. (1/mm<sup>3</sup>)</b>	42,5 (21,25)	40,2	19,9	68,3	24,4 – 59,7	--	51,5 (22,13)	53,4	23,6	79,9	36,7 – 63,9	--

e. Ergebnisse des Wilcoxon-signed-rank Test

	Vergleich oberer und unterer Hälften			
	AB	PM-C	PM-P	PM-E
BV/TV	V= 29 p= 0,92	V=3 p= 0,04*	V= 4 p= 0,44	V= 4 p= 0,22
Tb. Th.	V=35 p= 0,49	V= 16 p= 0,84	V= 14 p= 0,125	V=3 p= 0,16
Tb. Sp.	V=32 p= 0,70	V= 33 p= 0,04*	V=10 p= 0,63	V=17 p= 0,22
Conn. D.	V= 15 p= 0,23	V= 3 p= 0,04*	V=5 p= 0,63	V= 7 p= 0,56

Signifikanzniveau:  $p = 0,05$

\* = statistisch signifikant

Tabelle 6: Ergebnisse der deskriptiven Statistik (a-d) und des Wilcoxon-signed-rank-Tests (e) beim Hälftenvergleich (nach Gruppen sortiert)

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion des methodischen Vorgehens

In der hier vorliegenden Arbeit sollte durch Mikro-CT-basierte Untersuchungen am Hundemodell evaluiert werden, ob Zahnwurzeln in der Rehabilitation lateraler Kieferkammdefekte zukünftig eine ebenbürtige Alternative zum autologen Knochenblock (derzeitiger Goldstandard) darstellen könnten. Hierzu erfolgte die dreidimensionale strukturelle Analyse des periimplantären Trabekelnetzwerkes sowie die Untersuchung der Osseointegration über die Bestimmung des Knochen-Implantat-Kontaktes (BIC). Da allgemein bekannt ist, dass die Defektheilung von eröffneten Markräumen ausgeht, wurde ferner analysiert, ob mikrostrukturelle Unterschiede zwischen den apikalen und krestalen Anteilen der bukkalen Periimplantatregionen vorlagen. Die Untersuchungen fanden an Mikro-CT-Aufnahmen statt, die nach Bestimmung der Implantatachse in *z*-Richtung entlang dieser orientiert worden waren. Bei dem untersuchten Volumen handelte es sich um die bukkalen und oralen Anteile der Periimplantatzone im Umkreis von bis zu 1,7 mm zum Implantat.

Die untersuchten Defekte waren 15 Wochen zuvor mit unterschiedlich konditionierten Zahnwurzeln oder autologen Knochenblöcken aus der Retromolarregion augmentiert worden. Die Ergebnisse der Mikro-CT-Evaluation wurden nach Behandlungsgruppen (Augmentattyp) sortiert (gesunde Prämolarenwurzeln (PM-C), parodontal geschädigte Prämolarenwurzeln (PM-P), endodontisch behandelte Prämolarenwurzeln (PM-E) und autologer kortikaler Knochenblock (AB)).

Die Verwendung von Zahnwurzeln als Knochenersatzmaterial wird in der letzten Zeit zwar zunehmend untersucht, jedoch existieren bislang nur wenige Studien, die sich in diesem Kontext mit der Augmentation der klinisch häufig anzutreffenden lateralen Unterkieferdefekte beschäftigen. Noch weniger Studien analysierten die Implantation im Bereich transplantierte Zahnwurzeln. Ein Manko der wenigen bis *dato* verfügbaren präklinischen Studien ist, dass sie durch den verwendeten histologischen Untersuchungsansatz auf zwei Dimensionen beschränkt sind (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016c). Da die Knochenheilung jedoch ein dreidimensionaler Prozess ist, ist es umso wichtiger, volumetrische Daten zu gewinnen.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde eine dreidimensionale Untersuchungsmethode vorgestellt, die sich zur direkten Bestimmung der trabekulären Struktureigenschaften in Umgebung von Titanimplantaten und Augmenten geeignet erwies.

### 4.1.1 Diskussion der Arbeitsschritte bei der $\mu$ CT-Auswertung

Insgesamt standen für diese Arbeit 46  $\mu$ CT-Datensätze zur Verfügung. Das in dieser Dissertationsschrift vorgestellte Vorgehen setzte sich aus 4 Arbeitsschritten zusammen: (1) die Ausrichtung der z-Achse der Scans entlang der Implantatachse, (2) die Definition der *Volumes of Interest* (VOIs), (3) die Segmentation sowie (4) die Kalkulation der morphometrischen Indizes. Alle Schritte wurden mit dem zum vivaCT80 gehörenden „ *$\mu$ CT Evaluation Software Program V6.5*“ durchgeführt.

Die Bestimmung der Implantatachse basierte auf einem von Scanco Medical implementierten geometrischen Verfahren. Diese in Kapitel 2 vorgestellte Methode ließ sich insgesamt gut auf unsere  $\mu$ CT-Datensätze anwenden. Bei nur 4 der 46 Proben zeigten sich anfänglich Schwierigkeiten in der Anwendung. In diesen Proben befanden sich interapproximale Anteile der Implantatschulter außerhalb des Rekonstruktionsfeldes, sodass die Hilfspunkte  $H_1$  oder  $H_2$  nicht innerhalb der *slices* aufzufinden waren. Da zum Zeitpunkt der Prozessierung der  $\mu$ CT-Aufnahmen bereits histologische Schnitte angefertigt worden waren, bestand keine Möglichkeit, die entsprechenden MMA-Blöcke erneut zu scannen. Daher mussten die Koordinaten des Punktes  $P_1$  geschätzt werden. Durch diese Annäherung konnte dennoch in mehreren Schritten eine zufriedenstellende Ausrichtung der Scans erreicht werden. Zukünftig sollte dieser Problematik jedoch durch eine zentrale Ausrichtung der PMMA-Blöcke im FOV und eine noch exaktere Überprüfung der Tomographien nach Abschluss der Bildrekonstruktion vorgebeugt werden. Das beschriebene Verfahren führte bei einem Großteil der 46 Proben bereits im ersten Anlauf zu zufriedenstellenden Orientierungen der Implantatachsen. Dennoch war die visuelle Überprüfung der ausgerichteten Datensätze unerlässlich, da dadurch bei 7 Datensätzen fehlerhafte Ausrichtungen aufgedeckt werden konnten. Dies betraf hauptsächlich Scans, in denen die Implantatachsen ursprünglich so schräg orientiert waren, dass die exakte Zuweisung der Orientierungspunkte im ersten Versuch erschwert war. Neben einer ungenauen Orientierungspunktpositionierung wären Rechenfehler bei Ermittlung der Koordinaten des Punktes  $P_1$  aus  $H_1$  und  $H_2$  und Fehler beim Notieren oder beim Übertragen der Koordinaten in die Rotationsmatrix weitere denkbare Ursachen. Da

sich das verwendete Verfahren auch auf bereits ausgerichteten Datensätze anwenden ließ, konnte dieser Vorgang jedoch so oft wiederholt werden, bis eine Rekonstruktion mit der gewünschten Implantatposition vorlag.

Am Beispiel der von uns vorgenommenen Ausrichtung der  $z$ -Achse konnte demonstriert werden, dass die Ebene der  $\mu$ CT-*slices* nachträglich nach Belieben angepasst werden kann. Wie Becker *et al.* zeigten, geht dies sogar so weit, dass innerhalb des 3D Datensatzes die Schicht aufgesucht werden kann, die der Histologischen Schnittebene entspricht (Becker *et al.*, 2015). Ferner können anhand der  $\mu$ CT-Scans multiple zentrale *slices* entlang der Implantatachse generiert werden, wohingegen in der Histologie nur ein zentraler Schnitt pro Implantat verfügbar ist. So konnte in einer früheren Studie nach automatisierter Lokalisation der Implantatachse zirkulär das krestale Knochenlevel gemessen werden (Becker *et al.*, 2017b).

Für die volumetrischen Analysen wurden zwei unterschiedliche *Volumes of Interest* (VOIs) definiert: eines zur Untersuchung der strukturellen Eigenschaften der Spongiosa (quantitative Morphometrie) und eines für die Bestimmung des Knochen-Implantat-Kontaktes (BIC).

Das VOI für die morphometrischen Analysen wurde durch eine Kombination aus manuellen und automatisierten Arbeitsschritten generiert. Entsprechend der Richtlinien der ASBMR (Bouxsein *et al.*, 2010) fand zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit bei allen Proben die gleiche Konturierungsmethode Anwendung.

Die sich daran anschließende schichtweise Überprüfung des *Volume of Interest* stellte sich als unabdinglich heraus, da dadurch mehrfach festgestellt werden konnte, dass die Interpolation in der Umgebung freihändig modifizierter ROIs nicht einwandfrei funktioniert hatte. Die betroffenen Konturen mussten daher manuell aus Schichtserie entfernt, engmaschiger eingezeichnet (beispielsweise alle 5-10 Schichten) und interpoliert werden bis ein zufriedenstellendes VOI vorlag. Die darauffolgende Unterteilung des VOIs in vier gleich große Sektoren mithilfe des von Martin Stauber programmierten Skriptes und das gleichzeitige *Thresholding* zum Ausschluss des Implantates (inklusive seiner benachbarten 2 Voxelschichten) aus dem VOI waren hingegen effizient und ohne besondere Vorkommnisse anzuwenden. Die resultierenden vier VOIs umfassten zusammen den periimplantären Bereich im Abstand von  $31,2\mu\text{m}$  bis ca.  $1700\mu\text{m}$  zum Implantat und wiesen somit gemäß den Empfehlungen von Harrigan *et al.* eine ausreichende Größe zur genauen Repräsentation der Trabekelarchitektur auf.

Diese Forschungsgruppe legte drei bis fünf intertrabekuläre Längen als Mindestmaß fest, welche eine ROI beinhalten sollte (Harrigan *et al.*, 1988). Da die interapproximalen Bereiche Übergangszonen zwischen dem oralen und bukkalen Kieferknochen darstellten, wurden die entsprechenden VOIs nicht in die morphometrischen Untersuchungen miteinbezogen. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass im Folgenden nur Knochenvolumina analysiert wurden, die die oralen und augmentierten Bereiche gut repräsentierten.

Als Nachteil der verwendeten Konturierungsmethode sollte erwähnt werden, dass die untersuchten VOIs nicht ausschließlich trabekulären Knochen enthielten. So ragten stellenweise Kortikalisanteile in die ROIs der oralen Kompartimente hinein. Daneben war das Vorkommen von Zahnwurzel- oder Knochenblockfragmenten in den bukkalen Sektoren unvermeidbar. Da dies alle VOIs betraf, beeinträchtigt es nicht ihre Vergleichbarkeit. Bei der Interpretation der trabekulären Strukturindizes müssen diese Umstände jedoch berücksichtigt werden.

Die VOIs zur Ermittlung des BICs konnten automatisiert erzeugt werden. Die resultierenden zylindrischen Volumina wiesen einen Abstand von 31,2  $\mu\text{m}$  zur Implantatoberfläche auf und hatten eine Breite von 31,2  $\mu\text{m}$  und Länge von etwa 10 mm. Auch hier wurde eine Unterteilung des VOIs in vier Quadranten mithilfe des besagten Skriptes vorgenommen.

Der Abstand von 31,2  $\mu\text{m}$  (2 Voxelschichten) zur Implantatoberfläche wurde für beide VOIs vor dem Hintergrund festgelegt, den Einfluss von Metallartefakten auf die morphometrischen Ergebnisse zu minimieren. Bei der Festlegung der Exklusionszone zur Messung des BIC handelte es sich jedoch um einen Kompromiss: Während ein zu großer Abstand zur Implantatoberfläche die Repräsentativität der BIC-Messung einschränkt, führen zu geringe Abstände zu einer Beeinträchtigung der Messwerte durch Metallartefakte.

So sollte unsere BIC-Messung einerseits die Zone der Kontaktosteogenese erfassen. Diese befindet sich laut Ogawa *et al.* am Rattenmodell im Umkreis von 80  $\mu\text{m}$ , nach den Erwartungen von Schouten *et al.* am Ziegenmodell jedoch im Umkreis von 500  $\mu\text{m}$  zur Implantatoberfläche (Ogawa und Nishimura, 2003; Schouten *et al.*, 2009). Andererseits sollte die in früheren implantologischen Studien mehrfach berichtete Beeinträchtigung morphometrischer Analysen durch Metallartefakte verhindert werden (Butz *et al.*, 2006; Ikeda *et al.*, 2011; Stoppie *et al.*, 2005; Schouten *et al.*, 2009). Die in der Literatur zu findenden Angaben über den betroffenen Bereich variieren jedoch stark. Während laut

Ikeda *et al.* die Auswertungen bereits durch den Ausschluss der ersten an die Implantatoberfläche grenzenden Voxelschicht (6 $\mu$ m) nur noch minimal von Metallartefakten beeinflusst wurden (Ikeda *et al.*, 2011), berichteten Schouten *et al.* über eine Verfälschung morphometrischer Messungen im Umkreis von 500  $\mu$ m um das Implantat (Schouten *et al.*, 2009). Butz *et al.* erwarten (ebenfalls wie wir) durch einen Abstand von 2 Voxelschichten zur Titanoberfläche verlässliche morphometrische Ergebnisse zu erhalten (Butz *et al.*, 2006). Vandeweghe *et al.* fassten schließlich zusammen, dass das Ausmaß der von Metallartefakten betroffenen Zone von der Scanauflösung abhängt und in der Regel zwischen 6 und 60  $\mu$ m beträgt (Vandeweghe *et al.*, 2013).

Die Segmentierung stellt einen kritischen Arbeitsschritt dar, da sie systematischen Einfluss auf alle morphometrischen Indizes hat. So konnten Rügsegger *et al.* zeigen, dass eine Schwellenwertänderung von 10 % eine 5%ige Abweichung der Knochenfraktion herbeiführen kann (Ruegsegger *et al.*, 1996). Weiterhin machten Stoppie *et al.* die Beobachtung, dass eine 5 % Schwellenwertänderung sogar zu einer 4% Veränderung der BV/TV führen kann (Stoppie *et al.*, 2005). Aus diesem Grund erfolgte unsere Schwellenwertbestimmung mit höchster Sorgfalt.

Hinsichtlich der Segmentationsmethode sind in der Literatur unterschiedliche Positionen zu finden: Während Müller und Kollegen uniforme (globale) Schwellenwerte favorisieren (Müller *et al.*, 1998), bevorzugen Feldkamp *et al.* eine probenspezifische Anpassung der Schwellenwerte (Feldkamp *et al.*, 1989). Ersteres stellt ein zeitsparendes und simples Verfahren dar (Bouxsein *et al.*, 2010), das bereits in früheren vergleichbaren Studien erfolgreich eingesetzt werden konnte (Ikeda *et al.*, 2011; Becker *et al.*, 2017b). Ferner lässt sich dadurch vermeiden, dass Abweichungen der Strukturindizes lediglich das Produkt unterschiedlicher Schwellenwerte sind (Müller *et al.*, 1998).

Daher wurden auch für unser Projekt globale Schwellenwerte eingesetzt. Diese manuell anhand mehrerer Proben bestimmten und gründlich überprüften uniformen Schwellenwerte lieferten aufgrund des hohen Knochen-Markraum-Kontrastes unserer Scans durchweg gute Repräsentationen der mineralisierten und nicht-mineralisierten Strukturen.

Bei der Schwellenwertdefinition für die morphometrischen Analysen lag der Fokus darauf, dass das binarisierte Bild die Trabekelstrukturen in ihrer Form, Breite, Anzahl

und ihrem Abstand exakt wiedergab. Hier führte ein unterer Grenzwert von 27,0 % zur angestrebten Darstellung.

Die Bestimmung des Schwellenwertes zur Messung des BIC gestaltete sich dagegen schwieriger, weil sie eine detailreiche Abbildung der zarten Knochenstrukturen im Implantat-*Interface* erforderte. Der für die morphometrischen Messungen definierte, untere Schwellenwert von 27,0 % führte hier aufgrund periimplantärer Halationen und anderer Metallartefakte im binären Bild zu einer Überschätzung des mineralisierten Gewebes. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Schouten *et al.* in der inneren Zone des von ihnen untersuchten Volumens (Schouten *et al.*, 2009). Während sie jedoch infolge der Überschätzung der Knochenfraktion davon abrieten, diese Zone morphometrisch zu evaluieren, wurde in der vorliegenden Studie der Versuch unternommen, die Problematik über die Erhöhung des Schwellenwertes zu lösen. Dieser Lösungsansatz wurde in einer früheren Studie von Becker *et al.* vorgeschlagen (Becker *et al.*, 2015). Hierzu wurde zunächst anhand einiger Proben ein unterer Wert von 35,6 % festgelegt und für erste Kalkulationen des BIC verwendet. Da sich jedoch nach der Anwendung dieser Maske herausstellte, dass das mineralisierte Gewebe in der Kontaktzone unterschätzt worden war, wurde 32,6 % nach gründlicher Überprüfung als neuer unterer Schwellenwert festgesetzt und für alle BIC-Messungen verwendet.

Frühere präklinische Studien wiesen darauf hin, dass periimplantäre Mikroarchitektur wichtige Informationen über die mechanischen Eigenschaften des Knochens und ihren Einfluss auf die Implantatprognose liefern könnte (Moon *et al.*, 2004; Rebaudi *et al.*, 2004; Fanuscu und Chang, 2004). Aus diesem Grund wurden in den zuvor definierten oralen und bukkalen VOIs die trabekulären Strukturindizes BV/TV, Tb. Sp., Tb. Th., Tb. N. und Conn. Dens. mithilfe der Evaluationssoftware berechnet. Bei diesen Indizes handelt es sich um etablierte Parameter, deren Ermittlung bei der Analyse des Knochens in Umgebung von Titanimplantaten geläufig ist (Bouxsein *et al.*, 2010; Dias *et al.*, 2015; Gonzalez-Garcia und Monje, 2013; Fang *et al.*, 2014). Damit erfüllten unsere Untersuchungen ferner den von Bouxsein *et al.* festgelegten Standard, der besagt, dass die Analyse der trabekulären Mikroarchitektur mindestens die Indizes BV/TV, Tb. Sp., Tb. N. und Tb. Th. umfassen sollte (Bouxsein *et al.*, 2010). Aufgrund der Komplexität der trabekulären Mikroarchitektur ist es hilfreich - wie in unserer Studie geschehen - möglichst viele morphometrische Parameter zu bestimmen. Nur so können verlässlich Rückschlüsse auf die mechanischen Eigenschaften gezogen werden. So

führten de Oliveira *et al.* aus, dass es nicht ausreicht, nur die Trabekelanzahl und Trabekelbreite zu bestimmen, sondern auch die Konnektivität der Knochenbälkchen berücksichtigt werden müsse (de Oliveira *et al.*, 2012).

Die von uns zur automatisierten Kalkulation der Parameter verwendeten Algorithmen basierten auf *Voxelzählung* (BV/TV), der *Distance-Transformation-Methode* (Tb. Th., Tb. Sp. und Tb. N.) sowie der *Conn-Euler-Methode* (Conn. Dens.) (Scanco Medical AG, 2014a; Odgaard und Gundersen, 1993; Hildebrand *et al.*, 1999). Demnach wurden im Gegensatz zur Histomorphometrie, deren Berechnungen auf dem idealen Plattenmodell basieren, nur modellunabhängige Methoden eingesetzt (Parfitt *et al.*, 1987). Diese liefern aufgrund der natürlichen Anisotropie des Knochens und aufgrund der unregelmäßigen Anordnung des in unseren Proben zusätzlich vorhandenen Geflechtknochens realitätsgetreuere Resultate als die Histomorphometrie (Moon *et al.*, 2004; Davies, 2003).

### 4.1.2 Diskussion der Akquisitionsparameter

Viele frühere Studien, in denen Mikrofokus-Geräte eingesetzt wurden, machten den Einfluss der Aufnahmeparameter auf die Ergebnisse der Knochenmorphometrie deutlich (Muller *et al.*, 1996; Van Oosterwyck *et al.*, 2000; Christiansen, 2016). Daher wurden die Aufnahmeeinstellungen gut auf unsere Probenreihe abgestimmt, sodass im Folgenden verlässliche morphometrische Messungen ermöglicht wurden.

Es ist bekannt, dass hohe Photonenenergien ( $> 90$  kV) das Auftreten von Artefakten verstärken. So überwiegt hier der Compton-Effekt, der zu einer Zunahme der Streuung im Interface führt (Engel *et al.*, 2008; Do *et al.*, 2018). Van Oosterwyck *et al.* zeigten zudem, dass kleine Knochenbälkchen bei hohen Photonenenergien ( $> 90$  kV) im  $\mu$ CT-Scan unsichtbar werden (Van Oosterwyck *et al.*, 2000). Aufgrund des frühen Untersuchungszeitpunktes von 3 Wochen nach Implantation sollte dies bei unseren Scans unbedingt vermieden werden. Daher wurde ein elektrisches Potenzial von 70 kVp gewählt, das überdies bereits durch vergangene implantologische Studien gut erprobt ist (Butz *et al.*, 2006; Fang *et al.*, 2014; Ikeda *et al.*, 2011).

In der Literatur wird ferner aufgrund des relativ hohen Schwächungskoeffizienten von PMMA (im Vergleich zu Knochen) häufig von einer erheblichen Abschwächung des Knochen-Markraum-Kontrastes ausgegangen (Bernhardt *et al.*, 2004; Van Oosterwyck *et al.*, 2000). Die PMMA-Einbettung war jedoch in unserem Fall aufgrund der geplanten Endpunkthistologie unumgänglich. Dennoch lieferten die Scans unter den gewählten

Aufnahmebedingungen einen guten Knochen-Markraum-Kontrast. Gleiches wurde auch von anderen Autoren berichtet (Müller *et al.*, 1998).

Darüber hinaus wurde in mehreren Studien die Abhängigkeit der quantitativen Analysen von der Scanauflösung (Voxelgröße) verdeutlicht (Muller *et al.*, 1996; Christiansen, 2016). Daher muss die Voxelgröße gut auf die Größe der Strukturen, die analysiert werden sollen, abgestimmt werden. In unseren Scans waren (jenseits der von Metallartefakten betroffenen Zone) alle Trabekelkonturen scharf abgebildet, was belegt, dass die gewählte Auflösung (Voxelgröße: 15,6 µm) ausreichte, um die Mikrostruktur der Hundemandibula detailliert wiederzugeben. Zudem konnten ähnliche Scanauflösungen auch in anderen implantologischen Studien am Hundemodell erfolgreich eingesetzt werden (Fang *et al.*, 2014; Becker *et al.*, 2017b).

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung unterschiedlich konditionierter Zahnwurzeln und autologer Knochenblöcke zur Rehabilitation lateraler Kieferkammdefekte analysiert. Ferner wurde ihre Fähigkeit zur Osseo- beziehungsweise Dentointegration untersucht. Die anfangs formulierten Fragestellungen konnten durch die Evaluation der Knochenmikroarchitektur in der Periimplantatzone sowie die Messung des Knochen-Implantat-Kontaktes an Mikro-CT-Scans beantwortet werden.

Die generelle Eignung von Dentin als Knochenersatzmaterial wurde bereits in einer Reihe vergangener Untersuchungen aufgezeigt. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass Dentin biokompatibel ist, osteoinduktive und potenziell osteogenetische Eigenschaften besitzt und keinerlei immunologische Reaktionen im Empfängerbett auslöst (Pinholt *et al.*, 1990; Andersson, 2010; Moharamzadeh *et al.*, 2008; Atiya *et al.*, 2014; Catanzaro-Guimaraes *et al.*, 1986). Ferner stellten Catanzaro-Guimaraes *et al.* eine Überlegenheit von Dentinscheiben gegenüber partikuliertem Dentin fest (Catanzaro-Guimaraes *et al.*, 1986). Die Integration von Dentinblöcken in Knochen wurde darüber hinaus von Andersson *et al.* an der Tibia von Kaninchen untersucht (Andersson, 2010).

Der Einsatz von Dentin im Zuge des präimplantologischen Knochenaufbaus ist bis *dato* hingegen verhältnismäßig wenig erforscht.

Eine frühere präklinischen Studie mit vergleichbarem Studiendesign beschäftigte sich histologisch mit der Integration starr fixierter Dentinblöcke in den Kieferknochen (Qin *et al.*, 2014). Anders als in unserer Studie wurden jedoch im Anschluss keine Implantate in diese Bereiche inseriert. Da die Untersuchungen außerdem am Kleintiermodell (Ratte) durchgeführt wurden, stellt sich die Frage, inwieweit sich diese Ergebnisse auf den Menschen (klinische Anwendung) übertragen lassen. Das in unserer Studie verwendete Großtiermodell (Foxhound-Hund) weist insgesamt mehr Gemeinsamkeiten zum Menschen auf. So hat die canine Mandibula eine vergleichbare Größe wie der menschliche Unterkiefer, eine nahezu identische Remodellierungsrate und einen ähnlichen strukturellen Aufbau aus Kortikalis und Spongiosa. Darüber hinaus stimmt auch die orale Bakterienflora stark mit der des Menschen überein. Im Gegensatz dazu ist der Rattenkiefer fast ausschließlich kortikal und zeigt ein anderes Keimspektrum als der Mensch (Becker *et al.*, 2018). Daher konnten die zwei von Schwarz *et. al* am Großtiermodell durchgeführten präklinischen Studien, die auch Grundlage dieser Arbeit sind, durch die histologische Verifizierung der Ergebnisse von Qin *et. al* den Weg zur klinischen Erprobung dieser Methodik ebnen. Zudem konnten sie die Annahme aus einer

früheren Fallstudie widerlegen, dass für die Dentointegration von Titanimplantaten vitales Pulpengewebe benötigt wird (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b; Becker *et al.*, 2017a; Schwarz *et al.*, 2013a).

Die in dieser Arbeit vorgenommene volumetrische Analyse selbiger Proben kann die Ergebnisse aus der biomechanischen und histologischen Analyse verifizieren und um dreidimensionale (mikrostrukturelle) Erkenntnisse ergänzen. Da es sich ferner durch den frühen Untersuchungszeitpunkt von 3 Wochen nach Implantation um unreifen, unregelmäßig angeordneten Geflechtknochen im Interface handelte (Davies, 2003) und die Integration von Zahnwurzelaugmentaten bislang noch nicht volumetrisch analysiert wurde, stellt die von uns vorgenommene dreidimensionale Evaluation der Knochenmikroarchitektur eine große Bereicherung dar.

### **4.2.1 Einfluss des Augmentattyps auf die Mikroarchitektur der periimplantären Zone und Vergleich mit nicht-augmentierten (oralen) Kieferkammseiten**

Bei der Analyse der Proben hinsichtlich der Strukturindizes Trabekeldicke (Tb. Th.), intertrabekulärer Abstand (Tb. Sp.), Trabekelanzahl (Tb. N.), Konnektivitätsdichte (Conn. Dens.) und Knochenfraktion (BV/TV) konnten grundsätzlich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden. Dies lässt auf ähnliche Struktureigenschaften und daher auf eine vergleichbare Eignung gesunder, parodontal geschädigter, endodontisch behandelter Zahnwurzeln und kortikaler autologer Knochenblöcke für die Rehabilitation lateraler Kieferkammdefekte schließen.

Damit bestätigen unsere Ergebnisse das Fazit der klinischen und histologischen Untersuchung selbiger Proben. Hier stellten sich in allen Untersuchungsgruppen (AB, PM-C, PM-P und PM-E) klinisch insgesamt vergleichbare Kieferkammbreiten und histologisch ähnliche Charakteristika des *Remodelling*-Prozesses dar (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b).

Trotz statistisch nicht belegbarer Unterschiede ließen sich Trends in den oralen Regionen und Untersuchungsgruppen beobachten, die in den folgenden Abschnitten thematisiert werden sollen. Die in diesem Zusammenhang formulierten Hypothesen stehen unter Vorbehalt.

### **Strukturelle Unterschiede der augmentierten und nicht-augmentierten Regionen**

Beim Vergleich der augmentierten bukkalen und nicht-augmentierten oralen Periimplantatregionen ergaben sich in unseren Analysen oral tendenziell größere Knochenfraktionen, kleinere intertrabekuläre Abstände und höhere Trabekelzahlen. Die Unterschiede bezüglich der Knochenfraktion und des intertrabekulären Abstandes weisen höchstwahrscheinlich auf bukkale Dehiszenzen hin. Wie der im Ergebnisteil vorgestellten *Heatmap*-Visualisierung zu entnehmen ist, erreicht der lokale Trabekelabstand in diesen Bereichen Maximalwerte. Da es sich bei der Tb. Sp. um das Mittel aller lokalen Trabekelabstände handelt, tragen Dehiszenzen zu einer Erhöhung dieses Durchschnittswertes bei. Gleichermaßen führen sie zum Absinken der bukkalen Knochenfraktion. Daneben muss auch berücksichtigt werden, dass die stellenweise ins VOI hineinragende orale Kortikalis vermutlich zu einem dezenten Anstieg der Knochenfraktion und einer dezenten Abnahme der Tb. Sp. beigetragen haben könnte. Die größere Trabekelzahl pro Millimeter im oralen Bereich könnte sich dadurch erklären lassen, dass in diesem Areal ein zusammenhängendes Trabekelnetzwerk vorliegt, wohingegen das Trabekelnetzwerk im bukkalen Bereich von Augmentatresten und Dehiszenzen unterbrochen ist, sodass dort insgesamt weniger Knochenbälkchen gezählt werden konnten.

### **Gemeinsamkeiten in Gruppe AB und PM-C**

Im klinischen Teil des Tierversuchs wurden für PM-C und AB ähnliche Augmentatexpositionsraten beobachtet (PM-C: 21,05 % ( $n=4$ ); AB: 21,74 % ( $n=5$ )) (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b). Die mikrostrukturelle Analyse der augmentierten Bereiche zeigte in diesen Gruppen weiterhin eine starke Übereinstimmung aller untersuchten Strukturparameter (Knochenfraktion, Trabekeldicke, intertrabekulärer Abstand, Trabekelanzahl und Konnektivitätsdichte). Aus diesen Beobachtungen lässt sich ableiten, dass die beiden Augmentattypen AB und PM-C zum Untersuchungszeitpunkt (15 Wochen nach Augmentation) in einem vergleichbaren Umfang in den Kieferknochen integriert waren. Dies bestätigt die Ergebnisse der biomechanischen Teilstudie (vgl. Abb. 4), die für AB und PM-C vergleichbare mechanische Eigenschaften nachweisen konnte (Becker *et al.*, 2017a).

Die Einheilung transplantiertter Dentinblöcke in den Tibiaknochen wurde von Andersson *et al.* am Kaninchenmodell untersucht (Andersson, 2010; Andersson *et al.*,

2009). Hier zeigte sich eine Ankylose zwischen dem Dentin und dem umliegenden Knochen. Dabei ging vom kortikalen Anteilen des Empfängerknorpelns eine stärkere Knochenapposition (86 % Kontaktfläche nach 3 Monaten, 98 % nach 6 Monaten) aus als von den Markräumen der Spongiosa (51 % Kontaktfläche nach 3 Monaten, 77 % nach 6 Monaten) (Andersson, 2010).

In der Studie von Qin *et al.* am kortikalen Rattenkiefer stellte sich nach 3 Monaten eine Knochen-Transplantat-Kontaktrate von 50 % dar, wohingegen nach 6 Monaten annähernd 100 % der Dentinoberfläche mit dem Kieferknochen fusioniert waren. Während des gesamten *bone remodellings* lag klinisch ein stabiler Verbund zwischen dem Dentin und dem Empfängerknochen vor (Qin *et al.*, 2014). In beiden Studien wurden keinerlei Entzündungsprozesse während der Einheilung berichtet. Schwachpunkt der Studien ist jedoch - neben dem bereits ausgeführten Aspekt der limitierten Übertragbarkeit auf den menschlichen Kieferknochen - die Tatsache, dass sie unkontrolliert abliefen. Da der autologe Knochenblock in der Rehabilitation ausgeprägter (einwandiger) Kieferkammdefekte nach wie vor den Goldstandard darstellt (von Arx *et al.*, 2001), sollte er – wie in unserer Studie geschehen – neuen Ansätzen gegenübergestellt werden.

Den Umbau kortikaler Knochen-Transplantate (wie AB) beschrieb Burchardt als lang andauernden Prozess, der zunächst mit einer Phase der Knochenapposition beginnt, an die sich eine Resorptionsphase anschließt. Hierbei machte er die Entdeckung, dass die kortikalen Blöcke nicht vollständig umgebaut werden, sondern sich stets aus nekrotischen und vitalen Anteilen zusammensetzen (Burchardt, 1983). Arx *et al.* beschrieben sechs Monate nach der Transplantation kortikospongiöser Knochenblöcke in seitliche Mandibuladefekte von Foxhound-Hunden eine partielle, insuffiziente Knochenneubildung in den Defektbereichen. Insbesondere der kortikale Anteil dieser Transplantate aus der Ramusregion zeigte einen geringfügigen Umbau (von Arx *et al.*, 2001).

Unsere Resultate zeigen somit im direkten Vergleich auf, dass die Integration in kortikaler Knochenblöcke und gesunder Zahnwurzeln in den Kieferknochen 15 Wochen nach der Augmentation insgesamt in einem vergleichbaren Umfang stattgefunden hatte, sodass auf ein ähnliches Resorptionsverhalten geschlossen werden kann.

### Trends in Gruppe PM-E

Proben der Gruppe PM-E waren im tierexperimentellen Teil mit der höchsten Zahl an Augmentatexpositionen ( $n= 7$ ) verbunden (Schwarz *et al.*, 2016a), sodass infolgedessen nur noch  $n= 8$  Proben dieser Gruppe für unsere Mikro-CT-basierte Analyse zur Verfügung standen. Diese hohe Expositionsrate von 46,67 % lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei den betroffenen Proben endodontische Infektionen vorgelegen haben könnten, die die Fusion mit dem Empfängerbett verhinderten. In zukünftigen Studien sollte daher geprüft werden, inwieweit die Vorbereitung pulpentoter Zähne optimiert werden kann. Möglicherweise ist ein speicheldichter Verschluss der Zugangskavität (mittels anderer Materialien als Cavit) notwendig. Ferner könnte der zusätzliche Einsatz antimikrobieller Spüllösungen (NaOCl, EDTA), gegebenenfalls in Verbindung mit einer (Ultra-)Schallaktivierung sinnvoll sein. In der klinischen Anwendung könnte zudem ein DVT - insofern dies zur implantologischen Planung indiziert ist - auch dazu dienen, komplexe Kanalanatomien präoperativ nachzuvollziehen.

Die morphometrische Analyse der Mikro-CT-Aufnahmen ergab für Gruppe PM-E tendenziell die größte Trabekelanzahl, den tendenziell geringsten intertrabekulären Abstand und eine verhältnismäßig geringe Trabekeldicke. Zudem konnten bei der visuellen Untersuchung der Scans in dieser Gruppe weniger Zahnwurzelfragmente identifiziert werden als in den übrigen Zahnwurzelgruppen.

All dies zusammen könnte darauf hinweisen, dass die Proben der Gruppe PM-E zum Untersuchungszeitpunkt bereits stärker umgebaut waren als die übrigen Augmentate und führt zu der Hypothese, dass die Ersatzresorption bei mit Calciumhydroxid behandelten Zahnwurzeln möglicherweise schneller abläuft.

Dies stünde im Einklang mit den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie von Andreasen *et al.* zu Replantationen. Hier zeigten Zähne mit Calciumhydroxid-Wurzelfüllung acht Wochen nach ihrer Replantation eine signifikant stärkere Ersatzresorption als replantierte Zähne mit Guttapercha-Wurzelfüllung oder Zähne ohne Wurzelfüllung nach Pulpenexstirpation. Hierbei konnten sogar vereinzelt mehrkernige Riesenzellen innerhalb der Calciumhydroxid-gefüllten Wurzelkanäle beobachtet werden (Andreasen und Kristerson, 1981). Ferner fanden Khosropanah *et al.* kürzlich in einer *in-vitro*-Studie heraus, dass die Beimischung von Calciumhydroxid zu DFDBA zu einer Intensivierung des osteoinduktiven Effektes führt. So wurde über eine bessere

Zellproliferation und Osteoblastendifferenzierung als bei alleiniger DFDBA-Anwendung berichtet (Khosropanah *et al.*, 2018).

Gegen die aufgestellte Hypothese spricht jedoch, dass Schwarz *et al.* in der Publikation, die Ergebnisse der histologischen und histomorphometrischen Analyse der Proben aus Gruppe PM-E und PM-C präsentierte, keinerlei derartige Unterschiede *in puncto* Resorptionsgrad berichteten. Hier zeigten Proben der Gruppe PM-E sogar tendenziell eine größere augmentierte Fläche (AA) als Proben der Gruppe PM-C ( $AA_{PM-C}$ :  $7,70 \pm 6,54 \text{ mm}^2$  und  $AA_{PM-E}$ :  $10,38 \pm 6,55 \text{ mm}^2$ ) (Schwarz *et al.*, 2016a). Als Schwachpunkt der hierbei Histomorphometrie muss jedoch die starke Abhängigkeit der Ergebnisse von der Auswahl der Schnittebene berücksichtigt werden. So konnten Sarve *et al.* zeigen, dass die morphometrischen Ergebnisse in Abhängigkeit zur Schichtebene um 30% voneinander abweichen können (Sarve *et al.*, 2011). Deshalb ist fraglich, inwieweit diese Ergebnisse mit dem tatsächlich augmentierten Volumen korrelieren.

Bei der Interpretation der beschriebenen Tendenzen für Gruppe PM-E muss auch in Betracht gezogen werden, dass sie aufgrund der verhältnismäßig geringen Stichprobenmenge ( $n=8$ ) möglicherweise keine Repräsentativität aufweisen. Zudem könnten sie auch auf interindividuelle Unterschiede in der Remodellierungsgeschwindigkeit (der Versuchstiere) zurückzuführen sein.

Daher sollte die Hypothese, dass calcimhydroxidgefüllte Wurzeln möglicherweise schneller resorbiert werden, in zukünftigen Experimenten untersucht werden.

### Trends in Gruppe PM-P

Durch die volumetrische Analyse der Mikro-CT-Scans offenbarte sich für Gruppe PM-P tendenziell die kleinste Knochenfraktion, der größte intertrabekuläre Abstand sowie die geringste Trabekelanzahl pro Millimeter. Weiterhin fielen bei der visuellen Untersuchung der Mikro-CT-Scans aus Gruppe PM-P vermehrt Zahnwurzelfragmente auf, die teilweise von dünnen, (scheinbar) nicht-mineralisierten Zonen umgeben waren. Zusätzlich zeigte die im Ergebnisteil dreidimensional visualisierte Probe aus Gruppe PM-P ein erhöhtes Aufkommen an Dehiszenzen an.

Die beschriebenen Beobachtungen könnten Anhaltspunkte dafür sein, dass das *bone remodelling* in der Umgebung parodontal geschädigter Wurzeln im Vergleich zu Wurzeln ohne Parodontalerkrankung verlangsamt ablief. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass das in Phase III durchgeführte *Scaling-and-Root-Planning* (SRP) nicht zu einer ausreichenden Reduktion der Parodontalkeime beigetragen hatte, sodass diese sich im

Folgenden hinderlich auf den Integrationsprozess der Zahntransplantate auswirkten. So bestand aufgrund der sich direkt ans SRP anschließenden Augmentation keine Möglichkeit, eine erfolgreiche Verringerung der Bakterienmenge nachzuweisen. In zukünftigen Studien – insbesondere in klinische Studien – könnte das Vorgehen dahingehend optimiert werden, dass ein SRP zu einem früheren Zeitpunkt *in-situ* durchgeführt wird und kurz vor der Transplantation *ex-situ* wiederholt wird. Außerdem könnte der Einsatz lokaler Antibiotika oder antiseptischer Lösungen - wie beispielsweise von Andersson *et al.* verwendet (1 % Chlorhexidin, für 10 Minuten) - zur Desinfektion der Wurzeln vor der Augmentation sinnvoll sein (Andersson *et al.*, 2009).

Im Gegensatz zu den obigen Ausführungen wurden im Zuge der histologisch-visuellen Untersuchung dieser Proben keinerlei derartige Tendenzen für Gruppe PM-P berichtet. (Schwarz *et al.*, 2016b). Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass in dieser Teilstudie gesunde Zahnwurzeln als direkte Vergleichsmöglichkeit fehlten, da sie in einem anderen Teilprojekt mikromechanisch und immunhistochemisch untersucht werden sollten (Becker *et al.*, 2017a). Andererseits lagen durch eine simultan durchgeführte Studie mit selbigem Studiendesign und Untersuchungsschema histologische und histomorphometrische Daten über gesunde und endodontisch behandelte Prämolarenwurzeln vor (Schwarz *et al.*, 2016a). Beim Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Studien hinsichtlich der augmentierten Fläche (AA) zeigt sich für Gruppe PM-P ein etwas größerer augmentierter Bereich als für Gruppe PM-C ( $AA_{PM-P}: 11,01 \pm 4,37 \text{ mm}^2$ ;  $AA_{PM-C}: 7,70 \pm 6,54 \text{ mm}^2$ ) (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b). Dies wäre vereinbar mit der aufgestellten Hypothese, dass parodontal geschädigte Wurzeln aufgrund der Keimbelastung langsamer ankylosieren und ersatzresorbiert werden als gesunde oder endodontisch behandelte Wurzeln. Dennoch muss - wie bereits angeführt - die limitierte Aussagekraft der zweidimensionalen Histomorphometrie beachtet werden.

In Anbetracht der relativ geringen Stichprobenmenge ( $n=9$ ), sollte auch hier berücksichtigt werden, dass die Trends, die sich in unserer mikrocomputertomographischen Analyse für Gruppe PM-P darstellten, nicht repräsentativ sein könnten. Dennoch sollte überprüft werden, inwieweit das Vorgehen bei der Vorbereitung parodontal geschädigter Wurzeln zukünftig optimiert werden kann.

Kürzlich wurde eine klinische Pilotstudie über den unmittelbaren präimplantologischen Kieferkammaufbau mittels parodontal geschädigter Zahnwurzeln veröffentlicht. Hierbei wurden bei 13 Patienten stark gelockerte, nicht-erhaltungswürdige autologe Zähne verwendet, um Kieferbereiche mit parodontitisinduzierten

Knochendefiziten zu rehabilitieren (Shejali *et al.*, 2020). Das von Schwarz *et al.* am Tiermodell vorgestellte Verfahren (Schwarz *et al.*, 2016b) konnte hierbei erfolgreich eingesetzt werden. So war nach 6 Monaten bei allen Patienten klinisch im Mittel eine Kieferkambbreitengewinn von 5,9 mm und -höhengewinn von 8,2 mm zu verzeichnen. Ferner konnten 6 Monate nach der Augmentation histologisch eine Knochenneubildung mit kompletter Organisation und die Abwesenheit verbliebener KEM-Partikel nachgewiesen werden. Es wurde über keinerlei Heilungskomplikationen berichtet. Das im Tierexperiment beschriebene Vorgehen wurde in der Pilotstudie dahingehend modifiziert, dass kurz vor der Augmentation eine Pulpenexstirpation vorgenommen wurde und die Wurzeln nach der Anpassung an den Defekt desinfiziert wurden. Dies geschah durch Einlage in eine Dentinreinigungslösung und Pufferlösung. Zusätzlich wurde bei der Augmentation im geringen Umfang alloplastisches KEM und eine resorbierbare Membran eingesetzt. Außerdem erfolgte eine perioperative Antibiotikagabe (625 mg Augmentin, 1h präoperativ & 3x tägl. für 5d) und eine präoperative Verabreichung des NSAR Ketorol (10mg Ketorolac) (Shejali *et al.*, 2020).

Aus den Ergebnissen von Shejali *et al.* lässt sich ableiten, dass eine *ex-situ* Desinfektion der Wurzeln im Anschluss an das SRC zukünftig möglicherweise dazu beitragen kann, das Auftreten von Dehiszenzen in Gruppe PM-P zu minimieren.

### 4.2.2 Mikrostrukturelle Unterschiede der krestalen und apikalen Kompartimente

Beim Vergleich der oberen und unteren Hälfte der bukkalen Periimplantatregionen zeigte die Knochenfraktion, der intertrabekuläre Abstand sowie die Konnektivitätsdichte in allen Zahnwurzelgruppen (PM-C, PM-P und PM-E) lokalisationsabhängige (oben, unten) Unterschiede. So lagen in der apikalen Hälfte jeweils größere Knochenfraktionen, geringere intertrabekuläre Abstände und größere Konnektivitätsdichten vor. Diese Unterschiede erreichten in Gruppe PM-C sogar statistische Signifikanz.

Innerhalb der Gruppe AB konnten *in puncto* Trabekeldicke, intertrabekulärer Abstand und Konnektivitätsdichte Unterschiede zwischen den oberen und unteren Hälften beobachtet werden, deren statistische Signifikanz jedoch nicht nachgewiesen werden konnte. Demnach lag in der apikalen Hälfte tendenziell eine geringere Trabekeldicke, ein geringerer intertrabekulärer Abstand und eine größere Konnektivitätsdichte vor. Im Gegensatz dazu zeigte die Knochenfraktion in den oberen und unteren Hälften der Gruppe AB vergleichbare Werte.

Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen schließen, dass höchstwahrscheinlich zum Untersuchungszeitpunkt (15 Wochen nach Augmentation und 3 Wochen nach Implantation) in allen Gruppen apikal ein stärkeres *bone remodelling* stattgefunden hatte als krestal.

Gleiches konnte die deskriptive Histologie selbiger Proben nachweisen. Hier stellte sich grundsätzlich der Ersatz der Zahnwurzeln und autologer Knochenblöcke durch nicht-mineralisiertes, gut vaskularisiertes Gewebe dar, dass in der Peripherie von Geflechtknochen durchdrungen wurde. Dieser schien seinen Ursprung im umliegenden Kieferknochen zu haben (Schwarz *et al.*, 2016a).

Überdies korrelieren unsere Beobachtungen mit den Ergebnissen vieler früherer Studien, die sich mit defektinduzierten Knochenumbauprozessen im Kieferknochen befassten. So konnten bereits Araujo *et al.* und Cardaropoli *et al.* bei der histologischen Untersuchung von Extraktionsalveolen zeigen, dass das Heilungsgeschehen vom Boden und den Wänden des Defektes (der Alveole) ausging (Cardaropoli *et al.*, 2003; Araujo und Lindhe, 2005). In diesem Zusammenhang wurde sogar beschrieben, dass eine Kommunikation zwischen den Markräumen der angrenzenden Interdentalsepten und dem neugebildeten Reparaturgewebe in der Alveole stattzufinden schien (Cardaropoli *et al.*, 2003). Ferner zeigten Schwarz *et al.* in einer Studie zur Regeneration bukkaler Dehiszenzdefekte mittels GBR, dass sich das neue Knochengewebe ausgehend von den eröffneten Knochenmarkräumen im unteren Anteil der Defekte entwickelte (Schwarz *et al.*, 2008).

Die Unterschiede zwischen den krestalen und apikalen bukkalen Kompartimenten in allen Zahnwurzelgruppen (mit statistischer Signifikanz in Gruppe PM-C) könnten die heterogene Ersatzresorption widerspiegeln, denen Zahnwurzeln unterliegen.

Diese wurde in einer Studie von Catanzaro-Guimaraes *et al.* beschrieben (Catanzaro-Guimaraes *et al.*, 1986).

In Abweichung dazu wurde jedoch im Zuge der histologischen Analyse unserer Proben berichtet, dass sich die Resorption der Zahnwurzeln aus Gruppe PM-P homogener darstellte als die der autologen Knochenblöcke (Schwarz *et al.*, 2016b). Da die Histologie durch die Darstellung verschiedener Zellen und Osteoid detailliertere Einblicke in *das bone remodelling* gewähren kann, erscheint es insgesamt wahrscheinlicher, dass die dort formulierten Beobachtungen zutreffen.

Ferner könnte die Tatsache, dass in den unteren Kompartimenten der Gruppe PM-C insgesamt größere Knochenfraktionen, kleinere intertrabekuläre Abstände und größere

Konnektivitätsdichten vorlagen als in den unteren Kompartimenten der Gruppe AB, womöglich auch darauf hindeuten, dass gesunde Zahnwurzeln im Allgemeinen schneller umgebaut werden als kortikale Knochenblöcke.

Dies wäre mit den beobachteten Tendenzen aus der histologischen Analyse selbiger Proben vereinbar. Hier berichteten Schwarz *et al.*, dass die kortikalen Knochenblöcke hauptsächlich in der Peripherie ersatzresorbiert wurden, wohingegen im den PM-Gruppen zusätzlich zentrale Resorptionslakunen innerhalb der Zahnwurzeln auftraten. Daraus schlussfolgerten sie, dass das Resorptionsmuster der Zahnwurzeln eher dem Resorptionsverhalten spongiöser Knochenblöcke entspricht (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b).

Die aufgestellte Hypothese widerspricht damit jedoch den Annahmen vergangener Studien, in denen aufgrund der höheren Dichte des Dentins ein deutlich langsamerer Remodellationsprozess erwartet wurde (Urist, 1971; Catanzaro-Guimaraes *et al.*, 1986).

Die Tatsache, dass in den Gruppen PM-P ( $n= 9$ ) und PM-E ( $n= 8$ ) keine statistische Signifikanz für die Unterschiede zwischen den oberen und unteren Hälften belegt werden konnte, könnte auf die geringe Stichprobenmenge dieser Subgruppen zurückzuführen sein. Ferner könnten sich hier auch pathogene Keime (aus potenziellen parodontalen oder endodontischen Infektionen) auf die Remodellingprozesse ausgewirkt haben.

#### 4.2.3 Untersuchung des BIC in Abhängigkeit zum verwendeten Augmentattyp

Das Erreichen eines engen Verbundes zwischen der Titanoberfläche und dem umgebenden Kieferknochen ist ausschlaggebend für den klinischen Implantaterfolg. Dieser Verbund wird in präklinischen Studien klassischerweise histomorphometrisch als Knochen-Implantat-Kontakt (BIC; in %) quantifiziert (Branemark, 1983; Albrektsson, 1983).

Unmittelbar nach der Implantation stellt der BIC einen Maßstab für die Primärstabilität dar (Hsu *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2013), wohingegen er mit Beginn der knöchernen Remodellierungsprozesse auch die zunehmende Sekundärstabilität (Osseointegration) widerspiegelt. Diese erreicht in der Regel nach 12-24 Wochen ihr Maximum (Branemark, 1983). Davies beschrieb in diesem Zusammenhang, dass die Osseointegration der Implantate, die sich aus 3 Phasen zusammensetzt, von zwei Bereichen ausgeht. So lagern sich sowohl Osteoblasten auf der Knochenwunde als auch auf der Implantatoberfläche an. Hierbei kommt es laut Davies in den ersten beiden Phasen (Osteokonduktion und De-

*novo*-Knochensynthese) zu einer von der Implantatoberfläche ausgehenden Knochenformation (Kontaktosteogenese), wohingegen später in Phase 3 (*bone remodelling*) zusätzlich eine Knochenbildung vom umliegenden Kieferknochen hinzukommt (Distanzosteogenese). Dabei wird anfänglich unregelmäßig angeordneter Geflechtknochen gebildet, der erst später zu reifem Lamellenknochen umgebaut wird (Davies, 2003).

Durch die zunehmende Popularität dreidimensionaler Untersuchungsmethoden, werden in den letzten Dekaden immer mehr Studien über volumetrische BIC-Messungen (an  $\mu$ CT-Aufnahmen) publiziert (Van Oosterwyck *et al.*, 2000; Ikeda *et al.*, 2011; Stoppie *et al.*, 2005). So wurde auch in dieser Arbeit der BIC auf der Grundlage von Mikro-CT-Scans kalkuliert.

Die von uns vorgenommene Messung des Knochen-Implantat-Kontaktes (BIC) sollte die frühe Integration der Implantate ins Knochen- oder Zahngewebe (3 Wochen nach Implantation) analysieren. Unsere  $\mu$ CT-basierte BIC-Messung ergab im Bereich der Zahnwurzeln durchschnittliche Werte zwischen 23 % und 28 % und für autologe Knochenblöcke einen mittleren BIC von  $19,30 \% \pm 9,59 \%$ . In den entsprechenden oralen Kieferkammabschnitten bewegten sich die mittleren BIC-Werte in einem ähnlichen Bereich.

Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass autologe Zahnwurzeln ungeachtet ihrer Kondition gleich gute - wenn nicht sogar tendenziell bessere (!) - Fähigkeiten besitzen, einen Verbund zur Implantatoberfläche auszubilden wie autologe kortikale Knochenblöcke und nicht-augmentierte Kieferkammabschnitte. Dementsprechend scheint sich weder eine parodontale Vorerkrankung noch die Abwesenheit einer vitalen Pulpa nachteilig auf die frühe „Dentointegration“ auszuwirken.

Somit bestätigen die Ergebnisse unserer BIC-Messung das Fazit einer Fallstudie von Schwarz *et al.*, in der an einem *Foxhound*-Hund beobachtet werden konnte, dass Zahnwurzeln in der Lage sind, einen Verbund zur Implantatoberfläche herzustellen („Dentointegration“). Hier stellte sich nach dem Belassen einer palatinalen Zahnwurzel (mit partieller Dentinexposition) und Implantation in diesem Bereich Hartgewebe auf der Implantatoberfläche dar, das seinen Ursprung in der Zahnwurzel zu haben schien. So zeigte sich 8 Wochen *post implantationem* histologisch im Implantat-Interface atubuläres Reparaturdentin mit in engem Kontakt zur Titanoberfläche (BIC: 67,4 %). Daneben fiel

in der Peripherie zusätzlich die Überlagerung des Reparaturdentins durch eine dünne Schicht Osteozement auf (Schwarz *et al.*, 2013a).

Unsere Ergebnisse korrelieren weiterhin mit dem Resultat der immunhistochemischen und biomechanischen Teilstudie. Hier ergaben sich für autologe Knochenblöcke und autologe Zahnwurzeln der Gruppe PM-C vergleichbare Osteokalzinantigenaktivitäten und *Removaltorques* (Ausdrehmomente), woraus abgeleitet wurde, dass Zahnwurzeln und autologe Knochenblöcke die frühe Osseointegration im gleichen Umfang unterstützen (Becker *et al.*, 2017a).

Auf der anderen Seite widerlegen unsere Ergebnisse jedoch die in der Fallstudie (Schwarz *et al.*, 2013a) aufgestellte Hypothese, dass vitales Pulpengewebe die Voraussetzung für die Integration des Implantates in das Zahngewebe ist. Daher korreliert unser Fazit mit dem Fazit der histomorphometrischen Analyse unserer Proben. Diese ergab ebenfalls ähnliche BIC-Werte für alle Untersuchungsgruppen, woraus eine vergleichbare Fähigkeit zur „Dentointegration“ aller Untersuchungsgruppen abgeleitet wurde (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b).

Darüber hinaus war das Implantat-*Interface* im Bereich von Zahnwurzeln bereits Gegenstand früherer tierexperimenteller Untersuchungen (Buser *et al.*, 1990; Warrer *et al.*, 1993). So analysierten Buser *et al.* und Warrer *et al.* die Implantation im Bereich retinierter Wurzelspitzen. Hierbei zeigte sich in der Histologie deutlich eine kontinuierliche Zementschicht auf der Titanoberfläche. In der Umgebung der Parodontalfasern konnte zusätzlich die Ausbildung eines PA-Ligaments beobachtet werden, das Teile dieser Zementschicht mit dem Kieferknochen verband. Im Kontrast dazu wurde in unserer Studie zur Förderung einer Ankylose bewusst das Zement und PA-Ligament in den zum Kieferknochen weisenden Anteilen abgetragen. Daher handelte es sich bei dem Hartgewebe in der Kontaktzone unserer Proben (aus Gruppe PM-C, PM-P und PM-E) um neugebildetes Knochengewebe und Osteodentin.

Auch andere gegenwärtige präklinische und klinische Untersuchungen beschäftigen sich mit der Implantation in unmittelbarer Nachbarschaft zu Zahnwurzeln (Hurzeler *et al.*, 2010; Bäumer *et al.*, 2015; Bäumer *et al.*, 2017). So erforschten Bäumer *et al.* am Hundemodell das Belassen vestibulärer Zahnwurzelanteile mit anschließender Implantation. In diesem Zusammenhang konnten sie die Neubildung von Hartgewebe in der Implantat-Kontaktzone beobachten, wohingegen das PA-Ligament im bukkalen Anteil intakt erschien (Bäumer *et al.*, 2015).

#### 4.2.4 Die Mikro-CT-basierte BIC-Messung – Die Zukunft oder eine Utopie?

Zwar ergab sich aus der histomorphometrischen und Mikro-CT-basierten Messung des BIC die gleiche Schlussfolgerung, jedoch zeigt der direkte Vergleich der Ergebnisse deutliche Unterschiede. So lieferte die histomorphometrische BIC-Messung selbiger Proben grundsätzlich höhere Werte und tendenziell größere Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Im Detail ergaben sich BIC-Mediane von 36,96 % für Gruppe PM-C, 50,79 % für Gruppe PM-E, 50,00 % für Gruppe PM-P und 32,53 – 64,10 % für Gruppe AB, jedoch erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz. Dennoch weichen die histomorphometrischen Resultate insgesamt stark von unserer  $\mu$ CT-basierten Morphometrie ab (Median<sub>PM-C</sub>: 30,84 %; Median<sub>PM-P</sub>: 21,25 %; Median<sub>PM-E</sub>: 23,88 % und Median<sub>AB</sub>: 20,33 %) (Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a).

Die Untersuchung des BICs mithilfe von Mikrofokus-CT-Geräten wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So erachten einige Autoren  $\mu$ CT-Scans zur Bestimmung des BICs als ungeeignet und empfehlen hier auf den altbewährten Ansatz der Histomorphometrie zurückzugreifen (Stoppie *et al.*, 2005; Van Oosterwyck *et al.*, 2000). Andere Autoren wiederum befürworteten die Mikro-CT-basierte Untersuchung des BICs (Ikeda *et al.*, 2011; Butz *et al.*, 2006). Ikeda *et al.* waren sogar der Auffassung, dass die Mikrocomputertomographie bei einer Auflösung von 6  $\mu$ m zur Evaluation des BIC deutlich besser geeignet ist als die Histomorphometrie (Ikeda *et al.*, 2011). Gegner der BIC-Bestimmung auf Grundlage von Mikro-CT-Aufnahmen führen die Metallartefakte, denen die an das Implantat angrenzende Zone ausgesetzt ist, sowie die große Diskrepanz der Schwächungskoeffizienten von (unreifem) Knochengewebe und Titan als Gründe an (Bernhardt *et al.*, 2004; Vandeweghe *et al.*, 2013). Wie bereits in der Diskussion des methodischen Vorgehens ausgeführt (vgl. 4.1.1.), schwanken in der Literatur die Angaben zur Breite dieser von Metallartefakten betroffenen Zone (Vandeweghe *et al.*, 2013; Butz *et al.*, 2006; Schouten *et al.*, 2009; Ikeda *et al.*, 2011; Stoppie *et al.*, 2005). Bei der Analyse unserer Proben stellten sich in einzelnen *slices* Metallartefakte im Bereich der Implantataußenkontur eindeutig dar. Eine ähnliche Beobachtung machten auch andere Autoren, die schilderten, dass die Knochen trabekel in der Graustufendarstellung zwar klar zu erkennen waren, jedoch in der Nähe des Implantates schwierig zu erfassen waren (Stoppie *et al.*, 2005; Schouten *et al.*, 2009).

Es käme daher in Betracht, dass der von uns gewählte Abstand von 2 Voxelschichten (31,2  $\mu$ m) zur Implantatoberfläche nicht ausreichte, um eine Verzerrung des Knochen-Implantat-Kontaktes zu verhindern. Dies würde gleichzeitig bedeuten, dass die globale

Anpassung des Schwellenwertes kein effizientes Mittel war, um den Einfluss der Metallartefakte auf die morphometrischen Ergebnisse (BIC-Messung) zu relativieren.

Daneben könnten unsere verhältnismäßig kleinen BIC-Werte auch darauf zurückzuführen sein, dass der definierte Schwellenwert von 32,6 % zu hoch war, um alle mineralisierten Anteile der Kontaktfläche adäquat zu repräsentieren.

Weiterhin käme in Betracht, dass besonders zarte Knochenstrukturen und Osteoid im Interface mittels unserer Mikro-CT-Scans nicht richtig erfasst werden konnten. So war das analysierte (Hart-)Gewebe im Implantat-*Interface* durch den Untersuchungszeitpunkt von 3 Wochen nach der Implantation (frühe Osseointegration) relativ unreif. Denkbar wäre, dass die Darstellung dieser feinen Strukturen nicht nur durch Metallartefakte, sondern zusätzlich auch durch Teilvolumenartefakte beeinträchtigt wurde. Im Kontrast dazu liefert die Histologie (selbst im Bereich der Titanoberfläche) eine detailreiche Darstellung von Osteoid und unterschiedlichen Knochenzellen (Osteoblasten, Osteoklasten) (Müller *et al.*, 1998).

Fernab dieser Überlegungen sollte als Ursache für die starken BIC-Wert-Abweichungen beider Untersuchungsmethoden auch die Limitation der Histomorphometrie auf zwei Dimensionen berücksichtigt werden. So ist allgemein bekannt, dass die Auswahl der Schnittebene die histomorphometrischen Ergebnisse maßgeblich beeinflusst. Dementsprechend stellten Kopp *et al.* bei der histomorphometrischen Evaluation des BIC an Präparaten mit unterschiedlicher Schnittebene im Durchschnitt eine absolute Abweichung von  $11,69 \pm 9,79$  % fest (Kopp *et al.*, 2012). Ferner, berichteten van Oosterwyck *et al.* beim visuellen Vergleich über eine hohe Korrelation zwischen histologischen Schnittpräparaten und 2D  $\mu$ CT-Schichten (Van Oosterwyck *et al.*, 2000).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auch die Schichtdicke einen Einfluss auf die Histomorphometrie hat. So demonstrierten Johansson und Morberg, dass dickere Schnittpräparate zu einer Überschätzung BICs führten. Vor diesem Hintergrund postulierten sie eine maximale Schichtdicke von 30  $\mu$ m (Johansson und Morberg, 1995). Die histologischen Schnittpräparate unserer Proben hatten jedoch einen Durchmesser von 40  $\mu$ m (Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a).

Da die histologischen PMMA-Schnitte zudem zu Beginn eine Dicke von 300  $\mu$ m aufwiesen und im Anschluss auf eine finale Schichtdicke von 40  $\mu$ m heruntergeschliffen und poliert wurden, kam es ferner zu einem erheblichen Informationsverlust (Schwarz *et*

*al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a). So berichteten auch Stoppie *et al.*, die PMMA-Blöcke mit einer anfänglichen Schichtdicke von 300  $\mu\text{m}$  zu 30  $\mu\text{m}$  dicken Schnittpräparaten verarbeiteten, dass sie einen mittleren Abstand von 380  $\mu\text{m}$  zwischen den Schichten erwarteten (Stoppie *et al.*, 2005). Dementsprechend konnten je eingebettete Biopsie gemäß den Angaben von Schwarz *et al.* nur 2 histologische Schnittpräparate mit apiko-koronaler Schnittebene in vestibulo-oraler Richtung erzeugt werden (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b). Bernhardt *et al.* sehen jedoch die Untersuchung von 3-4 Schnittpräparaten pro Implantat als notwendig an, um den BIC verlässlich bestimmen zu können (Bernhardt *et al.*, 2012).

Im Gegensatz dazu ist es möglich, aus jedem unserer Scans schätzungsweise 260 Schichten mit längsangeschnittenem Implantat mit einer gleichmäßigen Schichtdicke von 15,6  $\mu\text{m}$  zu erzeugen.

Ferner könnten auch die Schnittpräparate Artefakte im Interface aufgewiesen haben. Diese treten auf, wenn die Implantate infolge des Schleifvorganges durch die Dichteunterschiede zwischen Titan und Knochengewebe dicker bleiben als das umliegende Knochengewebe (Gotfredsen *et al.*, 1989; Wolf *et al.*, 1983).

Alles in Allem stellt sich daher die Frage, inwieweit die Schnittpräparate (2D) das tatsächliche mineralisierte Volumen (3D) im Implantat-*Interface* repräsentieren konnten.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass beide Untersuchungsmethoden ihren individuellen Einschränkungen unterliegen. Ihre Resultate sollten daher stets isoliert betrachtet werden und dürfen bei der Bewertung von Ergebnissen nicht miteinander gleichgestellt werden. So berichteten auch andere Autoren über Abweichungen der Ergebnisse aus der Miko-CT-basierten Morphometrie und Histomorphometrie (Dias *et al.*, 2015; Müller *et al.*, 1998). Ferner zeigt die Literatur, dass die mikrocomputertomographische Analyse des Implantat-Interfaces eine besondere Herausforderung darstellt (Van Oossterwyck *et al.*, 2000; Stoppie *et al.*, 2005).

Aufgrund der Tatsache, dass das Auftreten von Metallartefakten im Interface unserer Proben nicht von der Hand zu weisen ist, erscheint es sehr wahrscheinlich, dass diese gemeinsam mit dem definierten Schwellenwert zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Knochen-Implantat-Kontaktes führten. Zum jetzigen Zeitpunkt bietet unser Ansatz zur  $\mu\text{CT}$ -basierten BIC-Messung daher noch keine ausreichende Verlässlichkeit und muss optimiert werden (Akquisitionsparameter, *Image Processing*). Der Einfluss der Schnittebenen oder möglicher Artefakte auf die histomorphometrische Analyse selbiger Proben kann an dieser Stelle hingegen nicht abgeschätzt werden.

### 4.3 Limitationen dieser Arbeit

Bei der von uns vorgenommenen Analyse wurden an einigen Stellen Limitationen deutlich, die im Folgenden zusammengefasst und diskutiert werden sollen.

So warf der geringe Stichprobenumfang der Subgruppen PM-P und PM-E die Frage auf, wieviel Repräsentativität die Ergebnisse aufweisen. Denn während die Stichprobenmenge mit  $n = 46$  aus beiden Tierstudien insgesamt moderat war und in den Teilmengen AB ( $n = 15$ ) und PM-C ( $n = 14$ ) verhältnismäßig viele Stichproben vorlagen, waren für die Gruppen PM-P ( $n = 9$ ) und PM-E ( $n = 8$ ) deutlich weniger Datensätze verfügbar.

Bei der Planung von Tierexperimenten spielt der gesetzlich verankerte Tierschutz eine zentrale Rolle. Daher ergibt sich stets ein Spannungsfeld zwischen ethischen Grundgedanken und wissenschaftlicher Validität. Das 3R-Prinzip (*Replace, Reduce, Refine*), das bei jeglichen Tierversuchen eingehalten werden muss, beinhaltet die Reduktion der Anzahl und Belastung der Versuchstiere auf ein Minimum (DFG, 2004). Vor diesem Hintergrund wäre eine größere Probenanzahl in diesen Subgruppen statistisch zwar wünschenswert gewesen, jedoch ethisch nicht vertretbar. Nichtsdestotrotz war die Stichprobengröße beider Subgruppen ( $n > 5$ ) groß genug, um eine erste Idee von ihrer Mikroarchitektur zu erhalten.

Daneben ergab sich eine weitere Einschränkung daraus, dass in einigen wenigen Scans Zahnwurzeln visuell zu identifizieren waren (vgl. Abb. 9-10). Daher konnte bei der Definition der ROIs vereinzelt eine Zuordnung zur Gruppe PM vorgenommen werden, obwohl es sich um eine geblindete Studie handelte. Allerdings ließen sich keine Rückschlüsse auf die Subgruppe (PM-C, PM-P, PM-E) ziehen. Da es sich zudem nur um sehr wenige Proben handelte und das Verfahren zur Auswertung ferner standardisiert und computergestützt war, ist nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen.

Weitere Limitationen stehen im Zusammenhang zur Mikrocomputertomographie. So ließ sich das Auftreten von Metallartefakten trotz der bedacht gewählten Aufnahmeparameter in unseren Scans nicht vollständig vermeiden. Diese äußerten als streifenförmige Erscheinungen, Halationen oder einem Signalrauschen um die Implantatoberfläche. Wie in 4.2.3 ausgeführt, führten sie im Wesentlichen zu einer Beeinträchtigung der BIC-Messung. Ihr Einfluss auf die übrigen, mikroarchitektonischen Parameter ist aufgrund des größeren VOI höchstwahrscheinlich vernachlässigbar.

Streifenartefakte stellten sich lediglich in wenigen Schichten unserer Scans dar. Diese werden häufig in bei Biopsien, die Titanimplantate enthalten beobachtet. So berichteten auch andere Autoren, die Mikrofokus-Geräte nutzten, über derartige Artefakte (Vandeweghe *et al.*, 2013). Dennoch führten sie wie bei Vandeweghe *et al.* auch in unserem Fall zu keinerlei Beeinträchtigung der Segmentierung oder Analyse der Knochenmikroarchitektur. Eine Verzerrung der BIC-Messung kann hingegen nicht ausgeschlossen werden.

Ferner waren in unseren Scans im geringen Umfang Halationen wahrzunehmen, die jedoch - mit Ausnahme der Analyse des BIC - ebenfalls keinen negativen Einfluss auf die Segmentation oder quantitativen Analysen ausübten. Halationen sind ein Resultat nichtlinearer Teilvolumenartefakte (Glover und Pelc, 1980; Butz *et al.*, 2006), über das auch von anderen Autoren berichtet wurde (Vandeweghe *et al.*, 2013; Stoppie *et al.*, 2005). So schrieben Vandeweghe *et. al* über eine stärkere Ausprägung der Halationen im apikalen Bereich der Titanimplantate, welche sie auf die Geometrie ihrer verwendeten Implantate (apikal konisch) zurückführten (Vandeweghe *et al.*, 2013).

In unseren Scans ließen sich Halationen nur geringfügig um die Implantataußenkontur und nur unwesentlich stärker im Bereich der apikalen Implantatrundung wahrnehmen. Wie den Screenshots in Abbildung 13 zu entnehmen ist, nahm diese Rundung einen Anteil von maximal 5-10 % der gesamten Implantatlänge ein. Dennoch gaben unsere Scans die Implantatspitze ausreichend scharf wieder, sodass der Hilfspunkt  $P_2$  für die Scan-Ausrichtung exakt bestimmt werden konnte. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass unsere morphometrischen Messungen in den unteren Hälften durch Halationen beträchtlich verfälscht wurden.

Die Problematik der grundsätzlich im Implantat-Interface auftretenden Metallartefakte wurde zusätzlich durch den frühen Untersuchungszeitpunkt von 3 Wochen nach Implantation verschärft. So erscheint es wahrscheinlich, dass Anteile des neugebildeten Knochengewebes (Geflechtknochen, Osteoid) in der Kontaktzone aufgrund von Teilvolumenartefakten und Strahlenaufhärtungseffekten nicht vollständig erfasst werden konnten. Im Kontrast dazu konnten in den histologischen Untersuchungen selbiger Proben unterschiedliche Zellen und extrazelluläre Komponenten eindeutig voneinander abgegrenzt werden, wodurch detaillierte Einblicke in das periimplantäre Heilungsgeschehen und die Integration der Transplantate in den Kieferknochen gewährt werden konnten (Schwarz *et al.*, 2016a; Schwarz *et al.*, 2016b).

Darüber hinaus stellt die generelle Abhängigkeit morphometrischer Indizes von den Aufnahmebedingungen und der Segmentationsmethode eine weitere Limitation dar, da sie die Vergleichbarkeit  $\mu$ CT-basierter Studien herabsetzt. Diese wurde vielfach in der Literatur beschrieben. So verdeutlichten beispielsweise mehrere Autoren den Einfluss der Scanauflösung (Voxelgröße) oder des Schwellenwertlevels auf die morphometrischen Resultate (Christiansen, 2016; Muller *et al.*, 1996; Stoppie *et al.*, 2005). Zusätzlich schränkt auch die Vielfalt an verfügbarer Analysesoftware die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein (Bouxein *et al.*, 2010).

In unserem Fall trugen darüber hinaus noch andere Faktoren dazu bei, dass unsere ermittelten Indizes nicht in Relation zu den Ergebnissen anderer Studien gesetzt werden konnten. So eigneten sich zunächst durch die Grundverschiedenheit der Histomorphometrie und Mikro-CT-basierten Morphometrie (vgl. 4.2.3) die Ergebnisse histomorphometrischer Studien nicht als Grundlage für die Einordnung unserer Ergebnisse. Weiterhin existieren zur volumetrischen Analyse von Periimplantatregionen zwar einige Studien (Butz *et al.*, 2006; Fang *et al.*, 2014; Rebaudi *et al.*, 2004; Ikeda *et al.*, 2011), jedoch machten in allen Fällen Abweichungen einzelner Studienparameter den direkten Vergleich unmöglich. Zusammengefasst bestanden hierbei Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Spezies (Hund, Ratte, Mensch), der untersuchten Region (Mandibula, Maxilla), dem Implantattyp (enossales Implantat, Miniimplantat), dem Untersuchungszeitpunkt (7d bis 1 Jahr *post implantationem*) oder dem untersuchten VOI (Größe, Form, Lokalisation). Da wir in unseren Untersuchungen neben den Zahnwurzelaugmentaten jedoch nicht nur den AB (als positive Kontrollgruppe), sondern auch die nicht-augmentierten Kieferabschnitte (als eine Art negative Kontrollgruppe) volumetrisch analysiert hatten, konnten wir unsere Ergebnisse dennoch insgesamt gut einordnen und interpretieren.

Alles in allem zeigen die Limitationen der Mikrocomputertomographie auf, dass die Histologie für die Untersuchung des Implantat-Interfaces und knöcherner Remodellierungsprozesse unersetzlich ist. Mikrocomputertomographische Untersuchungen können die Histologie jedoch um wertvolle mikroarchitektonische Erkenntnisse ergänzen. Insgesamt sollten die Mikrocomputertomographie und Histologie daher nicht als konkurrierende, sondern vielmehr als komplementäre Untersuchungsmethoden betrachtet werden, da sie unterschiedliche Informationen liefern. Aufgrund des non-destruktiven Charakters der Mikro-Computertomographie

können sie - wie am Beispiel unseres Projektes aufgezeigt – gut miteinander kombiniert werden.

#### 4.4 Fazit und Ausblick

Unsere volumetrische Analyse wies eine vergleichbare Mikroarchitektur in allen Untersuchungsgruppen nach. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass sich autologe Knochenblöcke und gesunde, parodontal geschädigte oder endodontisch behandelte Zahnwurzeln in ähnlicher Weise für die Rehabilitation lateraler Kieferkammdefekte eignen. Ferner lässt sich aus unseren Untersuchungen ableiten, dass autologe Zahnwurzeln - ungeachtet ihrer Kondition - gleich gute Fähigkeiten besitzen, einen hartgewebigen Verbund zu Titanimplantaten auszubilden wie autologe Knochenblöcke. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Integration der Augmentate in den Kieferknochen vom Boden der Knochendefekte ausgeht und Zahnwurzeln in den unteren Bereichen tendenziell schneller umgebaut werden als autologe Knochenblöcke.

Damit bestätigen und ergänzen unsere Ergebnisse die Erkenntnisse aus der histologischen und histomorphometrischen Analyse selbiger Proben (Schwarz *et al.*, 2016b; Schwarz *et al.*, 2016a). Gleichzeitig widerlegen sie die in der früheren Fallstudie aufgestellte Hypothese, dass die Dentointegration ihren Ursprung im vitalen Pulpengewebe hat (Schwarz *et al.*, 2013b).

Der von uns angewandte Ansatz zur Messung des Knochen-Implantat-Kontaktes an Mikro-CT-Aufnahmen scheint noch keine ausreichende Verlässlichkeit zu liefern. Daher müssen weitere Studien folgen, in denen eine optimale Methodik herausgearbeitet werden kann.

Weiterhin liefern unsere Untersuchungen Anhaltspunkte dafür, dass Protokoll zur Vorbereitung endodontisch behandelter und parodontal geschädigter Zähne verbessert werden sollte. Laut unseren Hypothesen könnte es zu sein, dass eine endodontische Infektion die Fusion mit dem Kieferknochen gleich zu Anfang verhindert, wohingegen eine parodontale (Rest-)Infektion die Integration der Zahnwurzeltransplantate lediglich verlangsamt. Calciumhydroxid-gefüllte Zähne ohne Infektion scheinen hingegen sogar tendenziell schneller umgebaut zu werden, als Wurzeln mit vitaler Pulpa.

Da endodontisch und parodontal geschädigte Zähne zum Zeitpunkt des Auftretens lateraler Kieferkammdefekte die Hauptquelle für Zahntransplantate darstellen, sollten sie weiterhin Thema der zukünftigen Forschung sein. Darüber hinaus eignen sich auch

retinierte, impaktierte oder überzählige Zähne als Zahnwurzelaugmentate. Da ihre Entfernung im Allgemeinen jedoch in jungen Jahren stattfindet, sollte der Einsatz kryokonservierter Zahnwurzeln im größerem Umfang untersucht werden. Auch sollte die Eignung dentaler Allotransplantate in kommenden Projekten analysiert werden. In diesem Kontext sollte evaluiert werden, ob sich die Sterilisation der Allotransplantate positiv oder negativ auf ihre Integration in den Kieferknochen auswirkt.

Erste klinische Studien konnten nachweisen, dass sich autologe Zahnwurzeln auch für die laterale Kieferkammaugmentation am Menschen eignen (Schwarz *et al.*, 2019; Parvini *et al.*, 2018). Ferner wurde in einer kürzlich veröffentlichten präklinischen Studie demonstriert, dass sich autologe Zahnwurzeln auch für die vertikale Kieferkammaugmentation eignen (Parvini *et al.*, 2020). Da derzeit jedoch kaum etwas über die Langzeitstabilität unter funktioneller Belastung, Implantatüberlebensraten oder mögliche Komplikationen bekannt ist, müssen insgesamt mehr präklinische und klinische Studien und insbesondere Longitudinalstudien folgen bis die vorgestellte Augmentationsmethode Einzug in die klinische Praxis finden kann.

## Literaturverzeichnis

- AKSOY, U., ERATALAY, K. & TOZUM, T. F. (2009): „The possible association among bone density values, resonance frequency measurements, tactile sense, and histomorphometric evaluations of dental implant osteotomy sites: a preliminary study“, *Implant Dent*, 18(4), S. 316-25.
- ALBREKTSSON, T. (1983): „Direct bone anchorage of dental implants“, *J Prosthet Dent*, 50(2), S. 255-61.
- ANDERSSON, L. (2008): „Patient self-evaluation of intra-oral bone grafting treatment to the maxillary frontal region“, *Dent Traumatol*, 24(2), S. 164-9.
- ANDERSSON, L. (2010): „Dentin xenografts to experimental bone defects in rabbit tibia are ankylosed and undergo osseous replacement“, *Dent Traumatol*, 26(5), S. 398-402.
- ANDERSSON, L., RAMZI, A. & JOSEPH, B. (2009): „Studies on dentin grafts to bone defects in rabbit tibia and mandible; development of an experimental model“, *Dent Traumatol*, 25(1), S. 78-83.
- ANDREASEN, J. O. (1980): „Analysis of pathogenesis and topography of replacement root resorption (ankylosis) after replantation of mature permanent incisors in monkeys“, *Swed Dent J*, 4(6), S. 231-40.
- ANDREASEN, J. O. (1981): „Effect of extra-alveolar period and storage media upon periodontal and pulpal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys“, *Int J Oral Surg*, 10(1), S. 43-53.
- ANDREASEN, J. O. & KRISTERSON, L. (1981): „The effect of extra-alveolar root filling with calcium hydroxide on periodontal healing after replantation of permanent incisors in monkeys“, *J Endod*, 7(8), S. 349-54.
- ARAUJO, M., LINDER, E. & LINDHE, J. (2009): „Effect of a xenograft on early bone formation in extraction sockets: an experimental study in dog“, *Clin Oral Implants Res*, 20(1), S. 1-6.
- ARAUJO, M. G. & LINDHE, J. (2005): „Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog“, *J Clin Periodontol*, 32(2), S. 212-8.
- ARMITAGE, G. C. (2004): „Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases“, *Periodontol 2000*, 34, S. 9-21.

- ATIYA, B. K., SHANMUHASUNTHARAM, P., HUAT, S., ABDULRAZZAK, S. & OON, H. (2014): „Liquid nitrogen-treated autogenous dentin as bone substitute: an experimental study in a rabbit model“, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 29(2), S. 165-70.
- BÄUMER, D., ZUHR, O., REBELE, S. & HURZELER, M. (2017): „Socket Shield Technique for immediate implant placement - clinical, radiographic and volumetric data after 5 years“, *Clin Oral Implants Res*, 28(11), S. 1450-8.
- BÄUMER, D., ZUHR, O., REBELE, S., SCHNEIDER, D., SCHUPBACH, P. & HURZELER, M. (2015): „The socket-shield technique: first histological, clinical, and volumetrical observations after separation of the buccal tooth segment - a pilot study“, *Clin Implant Dent Relat Res*, 17(1), S. 71-82.
- BECKER, K., DRESCHER, D., HONSCHEID, R., GOLUBOVIC, V., MIHATOVIC, I. & SCHWARZ, F. (2017a): „Biomechanical, micro-computed tomographic and immunohistochemical analysis of early osseous integration at titanium implants placed following lateral ridge augmentation using extracted tooth roots“, *Clin Oral Implants Res*, 28(3), S. 334-40.
- BECKER, K., JANDIK, K., STAUBER, M., MIHATOVIC, I., DRESCHER, D. & SCHWARZ, F. (2019): „Microstructural volumetric analysis of lateral ridge augmentation using differently conditioned tooth roots“, *Clin Oral Investig*, 23(7), S. 3063-71.
- BECKER, K., KLITZSCH, I., STAUBER, M. & SCHWARZ, F. (2017b): „Three-dimensional assessment of crestal bone levels at titanium implants with different abutment microstructures and insertion depths using micro-computed tomography“, *Clin Oral Implants Res*, 28(6), S. 671-6.
- BECKER, K., SCHWARZ, F., DRESCHER, D. & SAGER, M. (2018): „Tierstudien und deren Aussagen“, *Implantologie*, 26(1), S. 85-91.
- BECKER, K., STAUBER, M., SCHWARZ, F. & BEISSBARTH, T. (2015): „Automated 3D-2D registration of X-ray microcomputed tomography with histological sections for dental implants in bone using chamfer matching and simulated annealing“, *Comput Med Imaging Graph*, 44, S. 62-8.
- BECKER, W., SCHENK, R., HIGUCHI, K., LEKHOLM, U. & BECKER, B. E. (1995): „Variations in bone regeneration adjacent to implants augmented with barrier membranes alone or with demineralized freeze-dried bone or autologous grafts: a study in dogs“, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 10(2), S. 143-54.

- BERNHARDT, R., KUHLSCH, E., SCHULZ, M. C., ECKELT, U. & STADLINGER, B. (2012): „Comparison of bone-implant contact and bone-implant volume between 2D-histological sections and 3D-SRmicroCT slices“, *Eur Cell Mater*, 23, S. 237-48.
- BERNHARDT, R., SCHARNWEBER, D., MULLER, B., THURNER, P., SCHLIEPHAKE, H., WYSS, P., BECKMANN, F., GOEBBELS, J. & WORCH, H. (2004): „Comparison of microfocus- and synchrotron X-ray tomography for the analysis of osteointegration around Ti6Al4V implants“, *Eur Cell Mater*, 7, S. 42-51.
- BLOCK, M. S. & DEGEN, M. (2004): „Horizontal ridge augmentation using human mineralized particulate bone: preliminary results“, *J Oral Maxillofac Surg*, 62(9 Suppl 2), S. 67-72.
- BORMANN, K. H., SUAREZ-CUNQUEIRO, M. M., SINIKOVIC, B., KAMPMANN, A., VON SEE, C., TAVASSOL, F., BINGER, T., WINKLER, M., GELLRICH, N. C. & RUCKER, M. (2012): „Dentin as a suitable bone substitute comparable to ss-TCP--an experimental study in mice“, *Microvasc Res*, 84(2), S. 116-22.
- BOUXSEIN, M. L., BOYD, S. K., CHRISTIANSEN, B. A., GULDBERG, R. E., JEPSEN, K. J. & MULLER, R. (2010): „Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography“, *J Bone Miner Res*, 25(7), S. 1468-86.
- BRANEMARK, P. I. (1983): „Osseointegration and its experimental background“, *J Prosthet Dent*, 50(3), S. 399-410.
- BRANEMARK, P. I., ADELL, R., BREINE, U., HANSSON, B. O., LINDSTROM, J. & OHLSSON, A. (1969): „Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies“, *Scand J Plast Reconstr Surg*, 3(2), S. 81-100.
- BRANEMARK, P. I., HANSSON, B. O., ADELL, R., BREINE, U., LINDSTROM, J., HALLEN, O. & OHMAN, A. (1977): „Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period“, *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*, 16, S. 1-132.
- BRAS, J. (1990): „Mandibular atrophy and metabolic bone loss“, *Int Dent J*, 40(5), S. 298-302.
- BRIGHTON, C. T., FRIEDLAENDER, G. E., LANE, J. M. & SURGEONS, A. A. O. (1994): *Bone Formation and Repair*, Rosemont, Illinois, USA, American Academy of Orthopaedic Surgeons. ISBN: 9780892031160.

- BRUDEVOLD, F., STEADMAN, L. T. & SMITH, F. A. (1960): „Inorganic and organic components of tooth structure“, *Ann N Y Acad Sci*, 85, S. 110-32.
- BURCHARDT, H. (1983): „The biology of bone graft repair“, *Clin Orthop Relat Res*, (174), S. 28-42.
- BUSER, D., WARRER, K. & KARRING, T. (1990): „Formation of a periodontal ligament around titanium implants“, *J Periodontol*, 61(9), S. 597-601.
- BÜTTNER, C. (2008): *Spektrale Charakterisierung von Farbbildsensoren zur anwendungsspezifischen Kameraparametrierung*, Göttingen, Cuvillier Verlag. ISBN: 9783867275507.
- BUTZ, F., OGAWA, T., CHANG, T. L. & NISHIMURA, I. (2006): „Three-dimensional bone-implant integration profiling using micro-computed tomography“, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 21(5), S. 687-95.
- CARDAROPOLI, G., ARAUJO, M. & LINDHE, J. (2003): „Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs“, *J Clin Periodontol*, 30(9), S. 809-18.
- CATANZARO-GUIMARAES, S. A., CATANZARO GUIMARAES, B. P., GARCIA, R. B. & ALLE, N. (1986): „Osteogenic potential of autogenic demineralized dentin implanted in bony defects in dogs“, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 15(2), S. 160-9.
- CAWOOD, J. I. & HOWELL, R. A. (1988): „A classification of the edentulous jaws“, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 17(4), S. 232-6.
- CHAPPARD, D., AGUADO, E., HURE, G., GRIZON, F. & BASLE, M. F. (1999): „The early remodeling phases around titanium implants: a histomorphometric assessment of bone quality in a 3- and 6-month study in sheep“, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14(2), S. 189-96.
- CHESLER, D. A., RIEDERER, S. J. & PELC, N. J. (1977): „Noise due to photon counting statistics in computed X-ray tomography“, *J Comput Assist Tomogr*, 1(1), S. 64-74.
- CHIAPASCO, M., ZANIBONI, M. & BOISCO, M. (2006): „Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants“, *Clinical Oral Implants Res*, 17 Suppl 2, S. 136-59.
- CHRISTIANSEN, B. A. (2016): „Effect of micro-computed tomography voxel size and segmentation method on trabecular bone microstructure measures in mice“, *Bone Rep*, 5, S. 136-40.

- CORDARO, L., TERHEYDEN, H., CHEN, S., BUSER, D. & WISMEIJER, D. (2019): „Healing of Autologous Bone Block Grafts“. *Ridge Augmentation Procedures in Implant Patients: A Staged Approach*. Quintessenz Verlag. ISBN: 9783868674989.
- DANIELSSON, P.-E. (1980): „Euclidean distance mapping“, *Computer Graphics and Image Processing*, 14(3), S. 227-48.
- DAVIES, J. E. (1998): „Mechanisms of endosseous integration“, *Int J Prosthodont*, 11(5), S. 391-401.
- DAVIES, J. E. (2003): „Understanding peri-implant endosseous healing“, *J Dent Educ*, 67(8), S. 932-49.
- DE OLIVEIRA, R. C., LELES, C. R., LINDH, C. & RIBEIRO-ROTTA, R. F. (2012): „Bone tissue microarchitectural characteristics at dental implant sites. Part 1: identification of clinical-related parameters“, *Clin Oral Implants Res*, 23(8), S. 981-6.
- DFG (2004): „*Tierversuche in der Forschung: Das 3R-Prinzip und die Aussagekraft wissenschaftlicher Forschung*“ [online]. URL: [https://www.dfg.de/download/pdf/dfg\\_im\\_profil/geschaeftsstelle/publikationen/handreichung\\_sk\\_tierversuche.pdf](https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/geschaeftsstelle/publikationen/handreichung_sk_tierversuche.pdf) [zuletzt aufgerufen: 15.11.2020, 20:33].
- DGI (2018): „*Zahnimplantate sind für Patienten zunehmend erste Wahl: 1,3 Millionen werden in Deutschland pro Jahr gesetzt [Presseinformation]*“ [online]. URL: [https://www.dginet.de/documents/10164/1526375/PM\\_SCHWARZ.pdf/daa26dd8-0fe1-40b8-8969-f8e796623674](https://www.dginet.de/documents/10164/1526375/PM_SCHWARZ.pdf/daa26dd8-0fe1-40b8-8969-f8e796623674) [zuletzt aufgerufen: 17.11.2020, 21:48].
- DGZMK (2012): „*Implantologische Indikationen für die Anwendung von Knochenersatzmaterialien [S2-k-Leitlinie]*“ [online]. URL: <https://secure.owidi.de/documents/10165/1942099/implknochenersatzlang.pdf/225c7adb-ac3b-40e0-bf0a-7015c130b8c5> [zuletzt aufgerufen: 15.11.2020, 20:44].
- DIAS, D. R., LELES, C. R., BATISTA, A. C., LINDH, C. & RIBEIRO-ROTTA, R. F. (2015): „Agreement between Histomorphometry and Microcomputed Tomography to Assess Bone Microarchitecture of Dental Implant Sites“, *Clin Implant Dent Relat Res*, 17(4), S. 732-41.
- DO, T. D., SUTTER, R., SKORNITZKE, S. & WEBER, M.-A. (2018): „CT and MRI techniques for imaging around orthopedic hardware“. *RöFo-Fortschritte*

auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.  
Georg Thieme Verlag. S. 31-41. ISBN: 1438-9029.

- DU PLESSIS, A., BROECKHOVEN, C., GUELPA, A. & ROUX, S. (2017): „Laboratory X-ray micro-computed tomography: a user guideline for biological samples“, *GigaScience*, 6(6), S. 1-11.
- ENGEL, K. J., HERRMANN, C. & ZEITLER, G. (2008): „X-ray scattering in single- and dual-source CT“, *Med Phys*, 35(1), S. 318-32.
- FANG, L., DING, X., WANG, H. M. & ZHU, X. H. (2014): „Chronological changes in the microstructure of bone during peri-implant healing: a microcomputed tomographic evaluation“, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 52(9), S. 816-21.
- FANUSCU, M. I. & CHANG, T. L. (2004): „Three-dimensional morphometric analysis of human cadaver bone: microstructural data from maxilla and mandible“, *Clin Oral Implants Res*, 15(2), S. 213-8.
- FELDKAMP, L. A., GOLDSTEIN, S. A., PARFITT, A. M., JESION, G. & KLEEREKOPER, M. (1989): „The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography“, *J Bone Miner Res*, 4(1), S. 3-11.
- FICKL, S., ZUHR, O., WACHTEL, H., BOLZ, W. & HUERZELER, M. (2008): „Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: a volumetric study in the beagle dog“, *J Clin Periodontol*, 35(4), S. 356-63.
- FRÜHAUF, M. & GÖBEL, M. (2013): *Visualisierung von Volumendaten*, Springer Berlin Heidelberg, S. 112. ISBN: 9783642767807.
- GARG, A. K. (2006): *Knochen: Biologie, Gewinnung, Transplantation in der zahnärztlichen Implantologie*, Quintessenz-Verlag-GmbH. ISBN: 9783876526720.
- GIANNOUDIS, P. V., DINOPOULOS, H. & TSIRIDIS, E. (2005): „Bone substitutes: an update“, *Injury*, 36 Suppl 3, S. 20-7.
- GLOVER, G. H. & PELC, N. J. (1980): „Nonlinear partial volume artifacts in x-ray computed tomography“, *Med Phys*, 7(3), S. 238-48.
- GOLDBERG, V. M. & STEVENSON, S. (1987): „Natural history of autografts and allografts“, *Clin Orthop Relat Res*, (225), S. 7-16.
- GONZALEZ-GARCIA, R. & MONJE, F. (2013): „The reliability of cone-beam computed tomography to assess bone density at dental implant recipient

- sites: a histomorphometric analysis by micro-CT", *Clin Oral Implants Res*, 24(8), S. 871-9.
- GOTFREDSEN, K., BUDTZ-JORGENSEN, E. & JENSEN, L. N. (1989): „A method for preparing and staining histological sections containing titanium implants for light microscopy“, *Stain Technol*, 64(3), S. 121-7.
- GRILLENBERGER, A. & FRITSCH, E. (2007a): „Forschung mittels Mikro-CT und Kegelstrahltomographie“. *Computertomographie, Einführung in ein modernes bildgebendes Verfahren*. 1. Aufl. Wien: Facultas-Verlag. S. 225-6. ISBN: 9783850767712.
- GRILLENBERGER, A. & FRITSCH, E. (2007b): „Kontrast“. *Computertomographie, Einführung in ein modernes bildgebendes Verfahren*. 1. Aufl. Wien: Facultas-Verlag. S. 97. ISBN: 9783850767712.
- GRILLENBERGER, A. & FRITSCH, E. (2012a): „Bildqualität“. *Computertomographie, Einführung in ein modernes bildgebendes Verfahren*. 2. Aufl. Wien: Facultas-Verlag. S. 96-111. ISBN: 9783708908199.
- GRILLENBERGER, A. & FRITSCH, E. (2012b): „Glossar“. *Computertomographie, Einführung in ein modernes bildgebendes Verfahren*. 2. Aufl. Wien: Facultas-Verlag. S. 255-71. ISBN: 9783708908199.
- HANDELS, H. (2009): *Medizinische Bildverarbeitung: Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie*, Vieweg+Teubner Verlag, 302ff. ISBN: 9783835100770.
- HANSSON, H. A., ALBREKTSSON, T. & BRANEMARK, P. I. (1983): „Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants“, *J Prosthet Dent*, 50(1), S. 108-13.
- HARRIGAN, T. P., JASTY, M., MANN, R. W. & HARRIS, W. H. (1988): „Limitations of the continuum assumption in cancellous bone“, *J Biomech*, 21(4), S. 269-75.
- HELLWIG, E., KLIMEK, J. & ATTIN, T. (2013): „Mikroskopische Anatomie der Zahnhartsubstanzen“. *Einführung in die Zahnerhaltung*. 6. , überarb. Aufl. Köln: Deutscher Zahnärzterverlag. S. 3-11. ISBN: 9783769134483.
- HILDEBRAND, T., LAIB, A., MULLER, R., DEQUEKER, J. & RUEGSEGGER, P. (1999): „Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus“, *J Bone Miner Res*, 14(7), S. 1167-74.

- HIRZEL, S. (1960): *Röntgen- und Laboratoriumspraxis*, Stuttgart, S. Hirzel., S. 149.
- HSIEH, J. (2003): *Computed Tomography: Principles, Design, Artifacts, and Recent Advances*, SPIE Press. ISBN: 9780819444257.
- HSU, J. T., SHEN, Y. W., KUO, C. W., WANG, R. T., FUH, L. J. & HUANG, H. L. (2017): „Impacts of 3D bone-to-implant contact and implant diameter on primary stability of dental implant“, *J Formos Med Assoc*, 116(8), S. 582-90.
- HUANG, H. L., TSAI, M. T., SU, K. C., LI, Y. F., HSU, J. T., CHANG, C. H., FUH, L. J. & WU, A. Y. (2013): „Relation between initial implant stability quotient and bone-implant contact percentage: an in vitro model study“, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 116(5), S. 356-61.
- HURZELER, M. B., ZUHR, O., SCHUPBACH, P., REBELE, S. F., EMMANOUILIDIS, N. & FICKL, S. (2010): „The socket-shield technique: a proof-of-principle report“, *J Clin Periodontol*, 37(9), S. 855-62.
- IKEDA, H., ROSSOUW, P. E., CAMPBELL, P. M., KONTOGIORGOS, E. & BUSCHANG, P. H. (2011): „Three-dimensional analysis of peri-bone-implant contact of rough-surface miniscrew implants“, *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 139(2), S. 153-63.
- JENSEN, S. S. & TERHEYDEN, H. (2009): „Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials“, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24 Suppl, S. 218-36.
- JEROSCH, J., BADER, A. & UHR, G. (2002): *Knochen: Curasan-Taschenatlas spezial*, Thieme, S. 71. ISBN: 9783131329219.
- JOHANSSON, B., GREPE, A., WANNFORS, K. & HIRSCH, J. M. (2001): „A clinical study of changes in the volume of bone grafts in the atrophic maxilla“, *Dentomaxillofac Radiol*, 30(3), S.157-61.
- JOHANSSON, C. B. & MORBERG, P. (1995): „Importance of ground section thickness for reliable histomorphometrical results“, *Biomaterials*, 16(2), S. 91-5.
- JOHNSON, K. (1969): „A study of the dimensional changes occurring in the maxilla following tooth extraction“, *Aust Dent J*, 14(4), S. 241-4.
- KALENDER, W. A. (2006): *Computertomographie, 2., überarb. und erw. Aufl.*, Erlangen, Publicis Corp. ISBN: 9783895782152.

- KHOSROPANAH, H., LASHKARIZADEH, N., AYATOLLAHI, M., KAVIANI, M. & MOSTAFAVIPOUR, Z. (2018): „The Impact of Calcium Hydroxide on the Osteoinductive Capacity of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft: an In-Vitro Study“, *J Dent (Shiraz)*, 19(1), S. 19-27.
- KHOURY, F. & HANSER, T. (2009a): „1.6.5 Autogene Knochenblocktransplantation“. In: KHOURY, F. (Hrsg.) *Augmentative Verfahren in der Implantologie*. Berlin: Quintessenz Verlag. S. 22-6. ISBN: 9783938947746.
- KHOURY, F. & HANSER, T. (2009b): „5.3.5 Intraorale Knochenentnahmetechniken zur Rekonstruktion kleiner Defekte“. In: KHOURY, F. (Hrsg.) *Augmentative Verfahren in der Implantologie*. Berlin: Quintessenz Verlag. S. 186-91.
- KHOURY, F. & HANSER, T. (2009c): „5.4.4 Extensionsplastik, Bone splitting und Bone spreading“. In: KHOURY, F. (Hrsg.) *Augmentative Verfahren in der Implantologie*. Berlin: Quintessenz Verlag. S. 254-64.
- KHOURY, F. & HANSER, T. (2009d): „5.4.4. Laterale Knochenblocktransplantation“. In: KHOURY, F. (Hrsg.) *Augmentative Verfahren in der Implantologie*. Berlin: Quintessenz Verlag. S. 265-6.
- KHOURY, F. & HANSER, T. (2009e): „6 Extraorale Knochenentnahme“. *Augmentative Verfahren in der Implantologie*. 1. Berlin: Quintessenz Verlag. S. 337-66. ISBN: 9783938947746.
- KIM, S. G., YEO, H. H. & KIM, Y. K. (1999): „Grafting of large defects of the jaws with a particulate dentin-plaster of paris combination“, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 88(1), S. 22-5.
- KOPP, S., WARKENTIN, M., ORI, F., OTTL, P., KUNDT, G. & FRERICH, B. (2012): „Section plane selection influences the results of histomorphometric studies: the example of dental implants“, *Biomed Tech (Berl)*, 57(5), S. 365-70.
- KU, H., JANG, H., KIM, S., JEONG, M.-J., PARK, J., KIM, H., KWON, Y., KIM, C. & KIM, B. (2007): „Guided Tissue Regeneration of the Mixture of Human Tooth-Ash and Plaster of Paris in Dogs“, *Key Engineering Materials - KEY ENG MAT*, S. 1327-30.
- KURZ, L. T., GARFIN, S. R. & BOOTH, R. E., JR. (1989): „Harvesting autogenous iliac bone grafts. A review of complications and techniques“, *Spine (Phila Pa 1976)*, 14(12), S. 1324-31.

- KZBV (2019): „Konservierende und chirurgische Leistungen [KZBV Jahrbuch 2019]“ [online]. URL: <https://www.kzbv.de/kzbvjb2019-seiten-100-bis-103.download.6739fd4973b0993e333bb529892be077.pdf> [zuletzt aufgerufen: 15.11.2020, 19:40].
- LAZAR, D. F. C. & STEUP, D. A. (2008): „Präimplantologischer Knochenaufbau Eine kritische Würdigung verschiedener Augmentationsverfahren“, *BZB*, Juni 08, S. 49-55.
- LINDE, A. (1989): „Dentin matrix proteins: composition and possible functions in calcification“, *Anat Rec*, 224(2), S. 154-66.
- MCALLISTER, B. S. & HAGHIGHAT, K. (2007): „Bone augmentation techniques“, *Journal of Clinical Periodontology*, 78(3), S. 377-96.
- MILINKOVIC, I. & CORDARO, L. (2014): „Are there specific indications for the different alveolar bone augmentation procedures for implant placement? A systematic review“, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 43(5), S. 606-25.
- MIZUTANI, H., MERA, K., UEDA, M. & IWATA, H. (1996): „A study of the bone morphogenetic protein derived from bovine demineralized dentin matrix“, *Nagoya J Med Sci*, 59(1-2), S. 37-47.
- MOHARAMZADEH, K., FREEMAN, C. & BLACKWOOD, K. (2008): „Processed bovine dentine as a bone substitute“, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 46(2), S. 110-3.
- MOLLEN, I., FILIPPI, A. & KÜHL, S. (2014): „Alveolenstabilisierung nach Zahnentfernung: Vor- und Nachteile“, *Implantologie*, 22, S. 299-306.
- MOON, H. S., WON, Y. Y., KIM, K. D., RUPRECHT, A., KIM, H. J., KOOK, H. K. & CHUNG, M. K. (2004): „The three-dimensional microstructure of the trabecular bone in the mandible“, *Surg Radiol Anat*, 26(6), S. 466-73.
- MULLER, R., KOLLER, B., HILDEBRAND, T., LAIB, A., GIANOLINI, S. & RUEGSEGG, P. (1996): „Resolution dependency of microstructural properties of cancellous bone based on three-dimensional microtomography“, *Technol Health Care*, 4(1), S. 113-9.
- MÜLLER, R., VAN CAMPENHOUT, H., VAN DAMME, B., VAN DER PERRE, G., DEQUEKER, J., HILDEBRAND, T. & RUEGSEGG, P. (1998): „Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography“, *Bone*, 23(1), S. 59-66.

- NKENKE, E. & NEUKAM, F. W. (2014): „Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival“, *Eur J Oral Implantol*, 7 Suppl 2, S. 203-17.
- NKENKE, E., SCHULTZE-MOSGAU, S., RADESPIEL-TRÖGER, M., KLOSS, F. & NEUKAM, F. W. (2001): „Morbidity of harvesting of chin grafts: a prospective study“, *Clinical Oral Implants Res*, 12(5), S. 495-502.
- ODGAARD, A. & GUNDERSEN, H. J. (1993): „Quantification of connectivity in cancellous bone, with special emphasis on 3-D reconstructions“, *Bone*, 14(2), S. 173-82.
- OGAWA, T. & NISHIMURA, I. (2003): „Different bone integration profiles of turned and acid-etched implants associated with modulated expression of extracellular matrix genes“, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 18(2), S. 200-10.
- PARFITT, A. M., DREZNER, M. K., GLORIEUX, F. H., KANIS, J. A., MALLUCHE, H., MEUNIER, P. J., OTT, S. M. & RECKER, R. R. (1987): „Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee“, *J Bone Miner Res*, 2(6), S. 595-610.
- PARVINI, P., SADER, R., SAHIN, D., BECKER, J. & SCHWARZ, F. (2018): „Radiographic outcomes following lateral alveolar ridge augmentation using autogenous tooth roots“, *Int J Implant Dent*, 4(1), S. 31.
- PARVINI, P., SCHLIEPHAKE, C., AL-MAAWI, S., SCHWARZ, K., SADER, R., GHANAATI, S. & SCHWARZ, F. (2020): „Histomorphometrical assessment of vertical alveolar ridge augmentation using extracted tooth roots in the canine“, *Clin Oral Investig*, 24(1), S. 317-23.
- PASLER, F. A. (2017): *Zahnärztliche Radiologie*, 6. Aufl., Georg Thieme Verlag, S. 6-37. ISBN: 9783132416918.
- PIETROKOVSKI, J. & MASSLER, M. (1967): „Alveolar ridge resorption following tooth extraction“, *J Prosthet Dent*, 17(1), S. 21-7.
- PINHOLT, E. M., BANG, G. & HAANAES, H. R. (1990): „Alveolar ridge augmentation by osteoinduction in rats“, *Scand J Dent Res*, 98(5), S. 434-41.
- QAHASH, M., SUSIN, C., POLIMENI, G., HALL, J. & WIKESJO, U. M. (2008): „Bone healing dynamics at buccal peri-implant sites“, *Clin Oral Implants Res*, 19(2), S. 166-72.

- QIN, X., RAJ, R. M., LIAO, X. F., SHI, W., MA, B., GONG, S. Q., CHEN, W. M. & ZHOU, B. (2014): „Using rigidly fixed autogenous tooth graft to repair bone defect: an animal model“, *Dent Traumatol*, 30(5), S. 380-4.
- QUESTER, R., KNIFKA, J. & SCHRODER, R. (2002): „Optimization of glycol methacrylate embedding of large specimens in neurological research. Study of rat skull-brain specimens after implantation of polyester meshes“, *J Neurosci Methods*, 113(1), S. 15-26.
- RAZAVI, R., ZENA, R. B., KHAN, Z. & GOULD, A. R. (1995): „Anatomic site evaluation of edentulous maxillae for dental implant placement“, *J Prosthodont*, 4(2), S. 90-4.
- REBAUDI, A., KOLLER, B., LAIB, A. & TRISI, P. (2004): „Microcomputed tomographic analysis of the peri-implant bone“, *Int J Periodontics Restorative Dent*, 24(4), 316-25.
- REGEZI, J. A., SCIUBBA, J. J. & JORDAN, R. C. K. (2017): *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*, 7. Aufl., Elsevier, S. 245-369. ISBN: 9780323297684.
- REICH, K. M., HUBER, C. D., LIPPNIG, W. R., ULM, C., WATZEK, G. & TANGL, S. (2011): „Atrophy of the residual alveolar ridge following tooth loss in an historical population“, *Oral Dis*, 17(1), S. 33-44.
- RIBEIRO-ROTTA, R. F., DE OLIVEIRA, R. C., DIAS, D. R., LINDH, C. & LELES, C. R. (2014): „Bone tissue microarchitectural characteristics at dental implant sites part 2: correlation with bone classification and primary stability“, *Clin Oral Implants Res*, 25(2), S. 47-53.
- RIGHESSO, L., BLATT, S., KWON, Y.-D. & AL-NAWAS, B. (2016): „Primärstabilität dentaler Implantate - Eine Übersichtsarbeit“, *Implantologie*, 24(3), S. 261-8.
- RITMAN, E. L. (2004): „Micro-computed tomography-current status and developments“, *Annu Rev Biomed Eng*, 6, S.185-208.
- RITMAN, E. L. (2011): „Current status of developments and applications of micro-CT“, *Annu Rev Biomed Eng*, 13, S. 531-52.
- ROZE, J., BABU, S., SAFFARZADEH, A., GAYET-DELACROIX, M., HOORNAERT, A. & LAYROLLE, P. (2009): „Correlating implant stability to bone structure“, *Clin Oral Implants Res*, 20(10), S. 1140-5.

- RUEGSEGGER, P., KOLLER, B. & MULLER, R. (1996): „A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture“, *Calcif Tissue Int*, 58(1), S. 24-9.
- SADAMLI, B. & MÜLLER, B. (2010): „Mikro-Computertomographie für die dreidimensionale Charakterisierung von Implantaten und Geweben“ *Micro computed tomography for the three-dimensional characterization of implants and tissues*“, *Sport-Orthopädie, Sport-Traumatologie*, 26(3), S. 145-51.
- SAILER, H. & WEBER, F. (2000): „Knochenersatzmaterialien“, *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 4, S. 384-91.
- SANDOR, G. K., NISH, I. A. & CARMICHAEL, R. P. (2003): „Comparison of conventional surgery with motorized trephine in bone harvest from the anterior iliac crest“, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 95(2), S. 150-5.
- SARALA, C., CHAUHAN, M., SANDHYA, P., DHARMENDRA, C. & MITRA, N. (2018): „Autogenous tooth bone graft: Ingenious bone regeneration material“, *Indian Journal of Dental Sciences*, 10(1), S. 56-9.
- SARVE, H., LINDBLAD, J., BORGEFORS, G. & JOHANSSON, C. B. (2011): „Extracting 3D information on bone remodeling in the proximity of titanium implants in SRmuCT image volumes“, *Comput Methods Programs Biomed*, 102(1), S. 25-34.
- SAUNDERS, W. P. & SAUNDERS, E. M. (1997): „The root filling and restoration continuum--prevention of long-term endodontic failures“, *Alpha Omegan*, 90(4), S. 40-6.
- SCANCO MEDICAL AG (2014a): „Appendix E: Explanation of Structural Indices“. *vivaCT 80 Users Guide*.
- SCANCO MEDICAL AG (2014b): „Measurements“. *vivaCT 80 Users Guide*.
- SCANCO MEDICAL AG (2015): „Evaluation Script Documentation, IP-001: Align in Z an reimport“.
- SCHOUTEN, C., MEIJER, G. J., VAN DEN BEUCKEN, J. J., SPAUWEN, P. H. & JANSEN, J. A. (2009): „The quantitative assessment of peri-implant bone responses using histomorphometry and micro-computed tomography“, *Biomaterials*, 30(27), S. 4539-49.
- SCHROPP, L., WENZEL, A., KOSTOPOULOS, L. & KARRING, T. (2003): „Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction:

a clinical and radiographic 12-month prospective study", *Int J Periodontics Restorative Dent*, 23(4), S. 313-23.

SCHWARZ, F., GOLUBOVIC, V., BECKER, K. & MIHATOVIC, I. (2016a): „Extracted tooth roots used for lateral alveolar ridge augmentation: a proof-of-concept study", *J Clin Periodontol*, 43(4), S. 345-53.

SCHWARZ, F., GOLUBOVIC, V., MIHATOVIC, I. & BECKER, J. (2016b): „Periodontally diseased tooth roots used for lateral alveolar ridge augmentation. A proof-of-concept study", *J Clin Periodontol*, 43(9), S. 797-803.

SCHWARZ, F., HAZAR, D., BECKER, K., PARVINI, P., SADER, R. & BECKER, J. (2019): „Short-term outcomes of staged lateral alveolar ridge augmentation using autogenous tooth roots. A prospective controlled clinical study", *J Clin Periodontol*, 46(9), S. 969-76.

SCHWARZ, F., HERTEN, M., SAGER, M., WIELAND, M., DARD, M. & BECKER, J. (2007): „Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs", *Clin Oral Implants Res*, 18(4), S. 481-8.

SCHWARZ, F., MIHATOVIC, I., GOLUBOVIC, V. & BECKER, J. (2013a): „Dentointegration of a titanium implant: a case report", *Oral Maxillofac Surg*, 17(3), S. 235-41.

SCHWARZ, F., MIHATOVIC, I., GOLUBOVIC, V. & BECKER, J. (2013b): „Dentointegration of a titanium implant: a case report", *Oral Maxillofac Surg*, 17(3), 235-41.

SCHWARZ, F., MIHATOVIC, I., GOLUBOVIC, V., EICK, S., IGLHAUT, T. & BECKER, J. (2014): „Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces", *J Clin Periodontol*, 41(5), S. 513-20.

SCHWARZ, F., ROTHAMEL, D., HERTEN, M., WUSTEFELD, M., SAGER, M., FERRARI, D. & BECKER, J. (2008): „Immunohistochemical characterization of guided bone regeneration at a dehiscence-type defect using different barrier membranes: an experimental study in dogs", *Clin Oral Implants Res*, 19(4), S. 402-15.

SCHWARZ, F., SAHM, N., MIHATOVIC, I., GOLUBOVIC, V. & BECKER, J. (2011): „Surgical therapy of advanced ligature-induced peri-implantitis defects: cone-beam computed tomographic and histological analysis", *J Clin Periodontol*, 38(10), S. 939-49.

- SCHWARZ, F., SCHMUCKER, A. & BECKER, J. (2016c): „Initial case report of an extracted tooth root used for lateral alveolar ridge augmentation“, *J Clin Periodontol*, 43(11), S. 985-9.
- SCHWARZBACH, H., STACHNISS, V. & STEINIGER, B. (2010): *Mikroskopische Anatomie der Zähne und des Parodonts*, Georg Thieme Verlag. ISBN: 9783131603913.
- SCHWENZER, N. & EHRENFELD, M. (2000): *Zahnärztliche Chirurgie: 35 Tabellen*, 3. Aufl., Thieme Verlag, S. 37; 137; 152. ISBN: 9783131169631.
- SEIBERT, J. S. (1983): „Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part I. Technique and wound healing“, *Compend Contin Educ Dent*, 4(5), S. 437-53.
- SENNERBY, L., WENNERBERG, A. & PASOP, F. (2001): „A new microtomographic technique for non-invasive evaluation of the bone structure around implants“, *Clin Oral Implants Res*, 12(1), S. 91-4.
- SHEJALI, J., THOMAS, R., KUMAR, T., SHAH, R., MEHTA, D. S. & GAYATHRI, G. V. (2020): „Immediate Ridge Augmentation Using Autogenous Tooth Root as a Block Graft in a Periodontally Hopeless Extraction Site: A Pilot Study“, *J Oral Implantol*, 46(1), S. 41-9.
- SMUKLER, H., BARBOZA, E. P. & BURLISS, C. (1995): „A new approach to regeneration of surgically reduced alveolar ridges in dogs: a clinical and histologic study“, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 10(5), S. 537-51.
- SPRAY, J. R., BLACK, C. G., MORRIS, H. F. & OCHI, S. (2000): „The influence of bone thickness on facial marginal bone response: stage 1 placement through stage 2 uncovering“, *Ann Periodontol*, 5(1), S. 119-28.
- STAUBER, M. & MULLER, R. (2008): „Micro-computed tomography: a method for the non-destructive evaluation of the three-dimensional structure of biological specimens“, *Methods Mol Biol*, 455, S. 273-92.
- STOCK, S. (2010): „Trends in micro- and nanoComputed Tomography 2008-2010“, *SPIE Optical Engineering + Applications*, 7804.
- STOPPIE, N., VAN DER WAERDEN, J. P., JANSEN, J. A., DUYCK, J., WEVERS, M. & NAERT, I. E. (2005): „Validation of microfocus computed tomography in the evaluation of bone implant specimens“, *Clin Implant Dent Relat Res*, 7(2), S. 87-94.
- STRAUMANN (2020): „[Implantatgrafik]“ [online]. URL: [https://shop.straumann.com/de/de\\_de/Implantatl%C3%B6sungen/Bone](https://shop.straumann.com/de/de_de/Implantatl%C3%B6sungen/Bone)

- Level-Implantate/Bone-Level-Implantate-%28BL%29/%C3%98-4-1mm-Bone-Level-Implants/p/021.4310/ [zuletzt aufgerufen: 14.10.2020, 9:57].
- SUETENS, P. (2002): *Fundamentals of Medical Imaging*, Cambridge University Press. ISBN: 9780521803625.
- TAN, W. L., WONG, T. L., WONG, M. C. & LANG, N. P. (2012): „A systematic review of post-extractional alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans“, *Clin Oral Implants Res*, 23 Suppl 5, S. 1-21.
- TERHEYDEN, H. (2010): „Knochenaugmentationen in der Implantologie“, *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 65(6), S. 320.
- TITTEL, K. (2003): „Chemischer Aufbau des Knochens“. *Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen*. Urban & Fischer. S. 30. ISBN: 9783437461514.
- TROPE, M. (2002): „Clinical management of the avulsed tooth: present strategies and future directions“, *Dent Traumatol*, 18(1), S. 1-11.
- URIST, M. R. (1971): „Bone histogenesis and morphogenesis in implants of demineralized enamel and dentin“, *J Oral Surg*, 29(2), S. 88-102.
- VAN OOSSTERWYCK, H., DUYNCK, J., VANDER SLOTEN, J., VAN DER PERRE, G., JANSEN, J., WEVERS, M. & NAERT, I. (2000): „Use of microfocus computerized tomography as a new technique for characterizing bone tissue around oral implants“, *J Oral Implantol*, 26(1), 5-12.
- VANDEWEGHE, S., COELHO, P. G., VANHOVE, C., WENNERBERG, A. & JIMBO, R. (2013): „Utilizing micro-computed tomography to evaluate bone structure surrounding dental implants: a comparison with histomorphometry“, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 101(7), S. 1259-66.
- VON ARX, T., COCHRAN, D. L., HERMANN, J. S., SCHENK, R. K. & BUSER, D. (2001): „Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic and histomorphometric pilot study in the canine mandible“, *Clin Oral Implants Res*, 12(3), 260-9.
- WARRER, K., KARRING, T. & GOTFREDSEN, K. (1993): „Periodontal ligament formation around different types of dental titanium implants. I. The self-tapping screw type implant system“, *J Periodontol*, 64(1), S. 29-34.
- WEIBEL, E. R. (1979): *Stereological Methods: Practical methods for biological morphometry, Band 1*, London, Academic Press. ISBN: 9780127422015.

- WELSCH, U. (2006a): „Begriffe und Methodik“. *Lehrbuch Histologie, 2.A.*: Elsevier Health Sciences Germany. S. 1-18. ISBN: 9783437593819.
- WELSCH, U. (2006b): „Knochengewebe“. In: WELSCH, U. (Hrsg.) *Lehrbuch Histologie, 2.A.*: Elsevier, Urban & Fischer Verlag. S. 96. ISBN: 9783437593819.
- WHITEHOUSE, W. J. (1974): „The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone“, *J Microsc*, 101(Pt 2), 153-68.
- WOLF, E., ALBERT, E. & POMPE, B. (1983): „[Rational preparation of thin bone sections by mechanical grinding. I. Method]“, *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 127(5-6), S. 355-65.

---

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank Schwarz, der es mir ermöglichte, in einem großen klinisch und wissenschaftlich bedeutsamen Projekt mitzuwirken. Ihm danke ich für die wertvolle, wohlwollende Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Frau Priv.-Doz. Dr. med. dent. habil. Kathrin Becker, MSc. Ich danke ihr für die stetige hervorragende Betreuung, ihre wertvolle fachliche und wissenschaftliche Anleitung, ihre intensive Unterstützung bei der Erarbeitung einer neuen Methodik und das entgegengebrachte Vertrauen. Weiterhin danke ich ihr für die Anfertigung der Mikro-CT-Scans. Ihr unermüdlicher Einsatz hat einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen.

Dr. Martin Stauber danke ich für die Bereitstellung von Skripten zur Ausrichtung und Unterteilung der Mikro-CT-Datensätze und seine fortwährende Bereitschaft, Rückfragen schnell zu beantworten oder technische Probleme zu lösen.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Ilja Mihatovic und Herrn Dr. Vladimir Golubovic meinen Dank aussprechen. Beide führten die tierexperimentellen Anteile der Arbeit durch, bei denen Prof. Dr. Frank Schwarz federführend war.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern, die mich jederzeit liebevoll unterstützt haben. Ganz besonders danke ich auch meinem Partner Patrick für den Rückhalt, seine Geduld und die Motivation.