


Daniel Buser (Hrsg.)



GBR-Technik in der Implantologie

Seit 35 Jahren Fortschritt und neue Anwendungen

 QUINTESSENCE PUBLISHING

Berlin | Chicago | Tokio
Barcelona | London | Mailand | Paris | Prag | Seoul | Warschau
Istanbul | Peking | Sao Paulo | Sydney | Zagreb



Ein Buch – ein Baum: Für jedes verkaufte Buch pflanzt Quintessenz gemeinsam mit der Organisation „One Tree Planted“ einen Baum, um damit die weltweite Wiederaufforstung zu unterstützen (<https://onetreepanted.org/>).



Aus Gründen der besseren Lesbarkeit haben wir im Buch auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und weiterer Geschlechterformen verzichtet. Dies impliziert keinesfalls eine Benachteiligung der jeweils anderen Geschlechter. Personen- und Berufsbezeichnungen sind daher in der Regel als geschlechtsneutral zu verstehen.

Titel der Originalausgabe:

30 Years of Guided Bone Regeneration, Third edition
© 2022 Quintessence Publishing Co, Inc

Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://www.dnb.de> abrufbar.



Postfach 42 04 52, D-12064 Berlin
Ifenpfad 2-4, D-12107 Berlin
www.quintessence-publishing.com
© 2026 Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Übersetzung: Dr. Sybille Tönjes, Kiel
Lektorat, Herstellung und Reproduktion:
Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin

ISBN 978-3-86867-587-0
Printed in Croatia

Inhalt

Geleitwort vi
Widmung vii
Vorwort viii
Autoren x

1 Die Entwicklung der GBR-Technik in den letzten 35 Jahren 1

Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.

2 Knochenregeneration in membrangeschützten Defekten 17

Dieter D. Bosshardt, MSc, PhD, Prof. em. Dr. nc. nat. | Simon S. Jensen, DDS, Dr. odont. | Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.

3 Die biologische Kraft autogener Knochentransplantate 53

Maria B. Asparuhova, PhD, PD Dr.

4 Hart- und Weichgewebeveränderungen nach Extraktion 79

Vivianne Chappuis, DMD, Prof. Dr. med. dent. | Mauricio G. Araújo, DMD, MSC, PhD | Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.

5 Anatomische und chirurgische Faktoren mit Einfluss auf den Erfolg der GBR-Technik 93

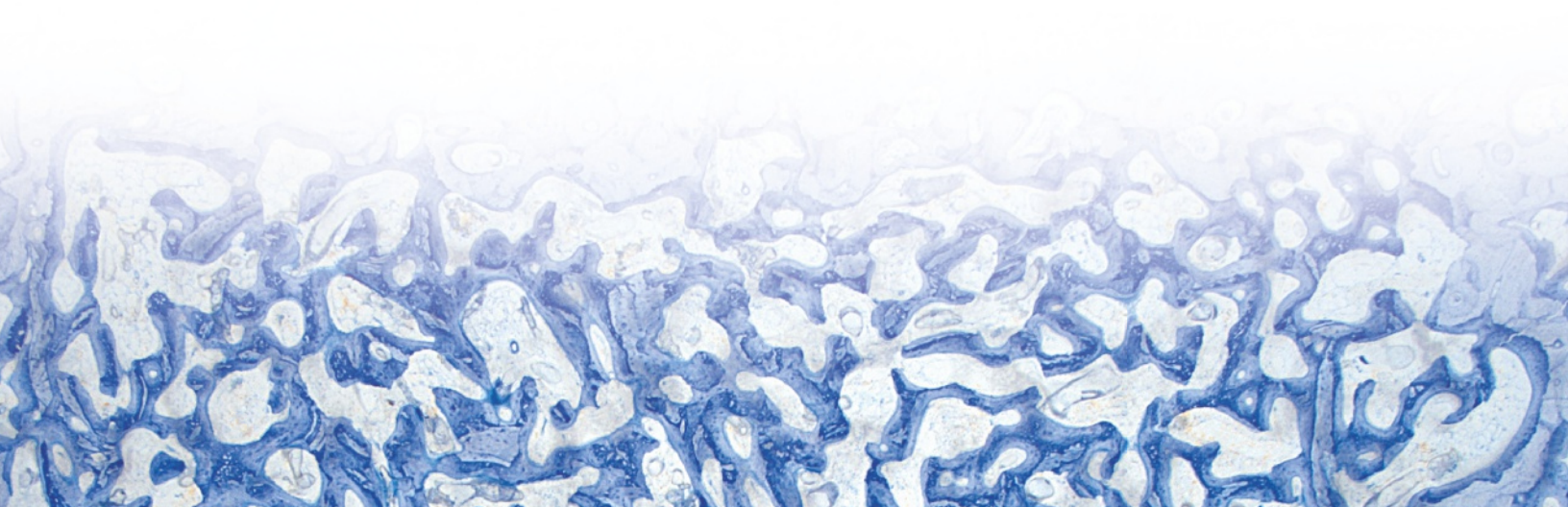
Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent. | Alberto Monje, DDS, MS, PhD | Istvan Urban, DMD, MD, PhD

6 Einzelzahnersatz durch Implantation nach Extraktion im ästhetischen Bereich: sofort, früh oder spät? 123

Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent. | Stephen T. Chen, MDSc, PhD

7 Sofortimplantation mit Sofortversorgung 143

Stephen T. Chen, MDSc, PhD | Adam Hamilton, BDS, DCD, FRACDS, MRACDS (Pros)





8 Frühimplantation mit simultaner Konturaugmentation mittels GBR im ästhetischen Bereich 169

Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent. | Vivianne Chappuis, DMD, Prof. Dr. med. dent. | Urs C. Belser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.

9 GBR-Verfahren im Seitenzahnbereich des Unterkiefers bei teilbezahnten Patienten 217

Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent. | Vedrana Braut, DMD, Dr. med. dent. | Simone F. M. Janner, DMD, PD Dr. med. dent.

10 Horizontale Kammaugmentation mittels GBR und autogener Knochenblocktransplantate 253

Vivianne Chappuis, DMD, Prof. Dr. med. dent. | Thomas von Arx, DMD, Prof. em. Dr. med. dent. | Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.

11 Vertikale und horizontale Kammaugmentation mittels GBR: die Sausage-Technik 273

Istvan Urban, DMD, MD, PhD | Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.

12 Hart- und Weichgewebeaugmentation von Defekten im Frontzahnbereich des Oberkiefers 287

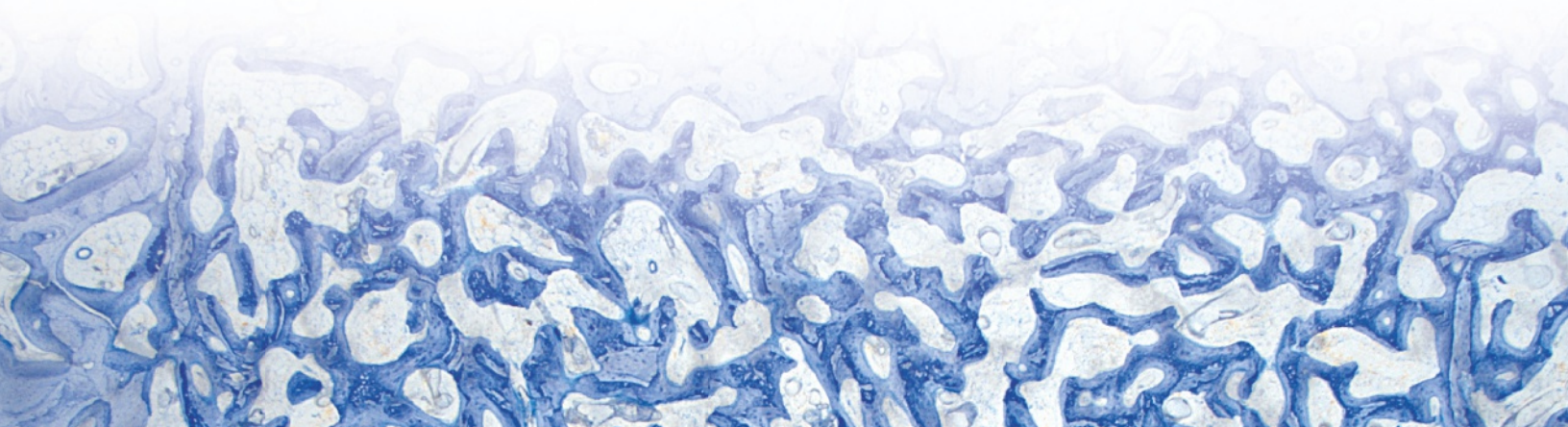
Sascha A. Jovanovic, DDS, MS

13 GBR zur Regeneration von Knochendefekten durch Periimplantitis 301

Frank Schwarz, DMD, Prof. Dr. med. dent. | Ausra Ramanauskaitė, DDS, PhD, Dr. med. dent.

14 Prävention und Management von Komplikationen in der GBR 315

Isabella Rocchietta, DDS, MSc | Federico Moreno, Lic Odont, M Clin Dent | Francesco D’Aiuto, DMD, M Clin Dent, PhD



Geleitwort

Die GBR-Technik wird seit mehr als 35 Jahren wissenschaftlich dokumentiert und erfolgreich klinisch eingesetzt – das ist eine beeindruckende Leistung! Das vorliegende Lehrbuch ist unter der Leitung von Professor Daniel Buser und einem sorgfältig ausgewählten internationalen Expertenkollegium entstanden und beleuchtet alle wichtigen Aspekte einer der größten neuen Errungenschaften der zeitgenössischen Zahnmedizin. Es werden nicht nur 35 Jahre Fortschritt zusammengefasst, sondern es wird auch der aktuelle wissenschaftliche Stand der GBR-Technik und ihre enorme Bedeutung vor allem für die orale Implantologie umfassend dargestellt. In den letzten Jahren wurden klinische Protokolle entwickelt und verfeinert, welche die Komplexität und den Zeitaufwand der Behandlung reduzieren und die Patientenmorbidity verringern sollen. Außerdem eröffnete die bemerkenswerte Zuverlässigkeit und Vorhersagbarkeit der GBR-Technik zahlreiche neue klinische Anwendungsgebiete.

Das Wissen darüber, welche Techniken und zugehörigen Biomaterialien heute empfohlen werden, ermöglicht dem Kliniker in Verbindung mit der

unverzichtbaren soliden wissenschaftlichen Dokumentation eine zielgerichtete klinische Entscheidungsfindung im Hinblick auf die nachfolgende Behandlung. Dazu gehört auch die Berücksichtigung des individuellen Ausbildungsstands und der chirurgischen Kompetenz und Erfahrung des Behandlers. Von besonderer Bedeutung ist das SAC-Konzept, das einfache, anspruchsvolle und komplexe Fälle objektiv nach dem Schwierigkeitsgrad der klinischen Situation unterscheidet. Es wird vom Hauptautor seit vielen Jahren nachdrücklich empfohlen.

Oral- und Kieferchirurgen, Parodontologen, Prothetiker und Allgemeinzahnärzte sowie Studierende der Zahnmedizin finden hier zweifelsohne die detaillierten Informationen, die für eine erfolgreiche Umsetzung der GBR-Technik in der täglichen Praxis relevant sind – letztlich zum Wohle unzähliger Patienten.

Urs C. Belser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.
Professor Emeritus
Universitätsklinik für Zahnmedizin Genf
Genf, Schweiz

Widmung

Dieses Lehrbuch ist Robert K. Schenk, Prof. Dr. med., gewidmet, der Professor für Anatomie an der Universität Bern in der Schweiz war. Er war ein weltbekannter Wissenschaftler auf den Gebieten der Knochenphysiologie und der Knochenheilung. Seine Einführung in die Grundlagen der Knochenheilung machte die enormen Fortschritte der GBR-Technik in den 1990er Jahren erst möglich. 1994 war Dr. Schenks Kapitel über die Grundlagen der Knochenheilung im ersten GBR-Buch eine Sensation. Er konnte sein Wissen mit exzellenten histologischen Fotos aus seinem Labor illustrieren. Neben der großzügigen Bereitschaft, sein Wissen und seine Weisheit zu teilen, war er ein echter Freund und Mentor.



Robert K. Schenk, Prof. Dr. med. (1923–2011)



Vorwort

Der Einsatz von Barrieremembranen zur Regeneration von Knochendefekten hat die orale Implantologie im Verlauf der letzten 35 Jahre enorm bereichert und einen deutlich häufigeren Einsatz von Zahnimplantaten ermöglicht. Dieses Prinzip wird als „membrangeschützte Knochenregeneration“ oder GBR-Technik bezeichnet und wurde erstmals 1959 von Hurley und Mitarbeitern zur Behandlung der experimentellen spinalen Fusion beschrieben. In den 1960er Jahren untersuchten die Forschergruppen von Bassett und Boyne Millipore-Filter bei der Behandlung kortikaler Defekte an Röhrenknochen und der Rekonstruktion des Kiefers. Die Autoren verwendeten Millipore-Filter zur Schaffung einer für die Osteogenese günstigen Umgebung, da fibröse Bindegewebezellen aus den Knochendefekten ausgeschlossen wurden. Allerdings führten diese Studien seinerzeit nicht zur klinischen Anwendung von Barrieremembranen am Patienten.

Das klinische Potenzial von Barrieremembranen auf dem Gebiet der Parodontologie wurde erst zu Beginn der 1980er Jahre von der Forschergruppe von Nyman und Karring erkannt, die den Einsatz von Barrieremembranen zur parodontalen Regeneration systematisch untersuchten. Wenige Jahre später wurden Barrieremembranen auch in experimentellen Studien für die Regeneration von Knochendefekten untersucht. Die ersten drei Studien wurden von Dahlin und Nyman in Göteborg durchgeführt. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse dieser Studien wurde gegen Ende der 1980er Jahre der klinische Einsatz von Barrieremembranen auch bei Implantatpatienten untersucht. So wurde an der Universität Bern im Oktober 1988 die erste Operation mit einer Goretex-Membran zur periimplantären Knochenregeneration durchgeführt. Nach 5-jähriger intensiver experimenteller und klinischer Arbeit erschien 1994 das Lehrbuch *Membrangeschützte Knochenregeneration in der Implantologie*, welches bei den Lesern aus dem Gebiet der oralen Implantologie auf großes Interesse stieß. Im Jahr 2009 erschien eine weitere Auflage des GBR-Buches mit einer Aktualisierung des wissenschaftlichen Wissens und der Operationsverfahren, die nach 20 Jahren klinischer Anwendung der GBR-Technik etabliert waren.

In den letzten 15 Jahren haben sich das wissenschaftliche Wissen und die klinische Erfahrung weiterentwickelt. Im Laufe dieser Jahre wurden zahlreiche Anstrengungen zur Feinabstimmung der Operationsverfahren unternommen, um die regenerativen Ergebnisse zu verbessern oder die Invasivität der Eingriffe zu reduzieren. Daher war es an der Zeit, sich erneut um die Analyse der wissenschaftlichen Basis der GBR-Technik und ihrer klinischen Anwendungen zu bemühen. Das Ergebnis halten Sie in Ihren Händen: *GBR-Technik in der Implantologie – Seit 35 Jahren Fortschritt und neue Anwendungen*. Auch dieses Buch wurde für den chirurgisch tätigen Zahnarzt mit Interesse an der GBR-Technik verfasst.

Als Einführung in das Thema dieses Buches wird in Kapitel 1 die Entwicklungs- und Feinabstimmungsphase der GBR-Technik in den letzten 35 Jahren dargestellt. Kapitel 2 behandelt die biologischen Grundlagen der Knochenregeneration und liefert ein wissenschaftliches Update der Knochenneubildung und des Knochenumbaus. Die ausgezeichnete Darstellung der Histologie durch unentkalkte Schnitte stützt sich auf eine mehr als 30-jährige experimentelle, translationale Forschung und zeigt die Einzelheiten der Knochenregeneration im Allgemeinen und der Knochenneubildung in membrangeschützten Defekten mit Knochentransplantaten oder Knochenersatzmaterialien im Besonderen. Kapitel 3 beschreibt die molekularen und zellulären Eigenschaften von autogenen Knochenchips. Außerdem wird darauf eingegangen, dass diese autogenen Knochenchips verschiedene Wachstumsfaktoren freisetzen, wenn sie in einer Mischung aus patienteneigenem Blut und steriler physiologischer Kochsalzlösung gelagert werden. Kapitel 4 beschreibt die Hart- und Weichgewebeveränderungen nach der Zahnextraktion. Der Kliniker muss diese biologischen Mechanismen verstehen, um die am besten geeignete Behandlungsoption bei der Implantation nach Extraktion auswählen zu können. Kapitel 5 beschreibt systematisch die chirurgischen und anatomischen Faktoren, die Einfluss auf das regenerative Ergebnis der GBR-Technik haben, wie die interessanten Klassifikationen der Defektmorphologie.

Im klinischen Abschnitt des Buches, den Kapiteln 6 bis 14, werden die verschiedenen Anwendungsbereiche der GBR-Technik mit den entsprechenden chirurgischen Operationstechniken ausführlich besprochen. Jedes Kapitel befasst sich mit einer bestimmten Indikation und beschreibt die Kriterien für die Patientenauswahl, das schrittweise chirurgische Vorgehen sowie Aspekte der postoperativen Behandlung. Die Betonung liegt auf der Schnittführung und dem Lappendesign,

der Auswahl, Handhabung und Platzierung der Barriermembranen, der Kombination von Membranen und autogenen Knochentransplantaten sowie Knochenersatzmaterialien mit niedriger Resorptionsrate und Aspekte des Wundverschlusses. Diese Kapitel des Buches spiegeln den immensen Fortschritt und die ausgezeichnete Dokumentation der GBR-Technik in den vergangenen 10 bis 15 Jahren und ihre herausragende Bedeutung im klinischen Alltag der implantologischen Therapie wider.

Danksagungen

Als Herausgeber danke ich allen Autoren und Co-Autoren ganz herzlich für ihren großen Einsatz und die Zeit, die sie in das Schreiben der 14 Kapitel investiert haben. Die Arbeit war nicht nur sehr intensiv – sie fiel auch in die Zeit einer Pandemie. Dennoch war es eine sehr befriedigende Erfahrung, mit derart qualifizierten Kolleginnen und Kollegen von Weltruf zusammenzuarbeiten. Manche von ihnen sind schon lange enge persönliche Freunde, was die Arbeit sogar noch angenehmer machte. Außerdem möchte ich an dieser Stelle erwähnen, dass alle Autoren, mich selbst eingeschlossen, zugestimmt haben, dass ihre Tantiemen in vollem Umfang an die *Buser Implant Foundation* fließen. Diese Stiftung wurde im August 2019 ins Leben gerufen, als ich nach 20 Jahren als Professor und Direktor der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie an der Universität Bern emeritiert wurde. Ziele der Stiftung sind die Förderung der Weiterbildung und Forschung auf dem Gebiet der oralen Implantologie, indem junge Kollegen unseres Berufsstands persönliche Stipendien und Junior Investigator Grants erhalten können. Die erste Buser Foundation Scholarship in oraler Implantologie wurde im Frühling 2021 vergeben.

Außerdem danke ich Bernadette Rawyler für die wunderschönen digitalen Bilder in meinen Kapiteln.

Sie erleichtern den Autoren die korrekte Vermittlung der Botschaft und der notwendigen Informationen an die Leserschaft.

Zu guter Letzt danke ich Sandra Wittmann und Anita Hattenbach von Quintessence Publishing ganz herzlich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bei der Realisierung dieses Buches. Die hochwertige Arbeit und die hervorragende Druckqualität von Quintessence Publishing waren erneut herausragend und verdienen hohe Anerkennung. Sie spiegeln die mehr als 30-jährige enge Zusammenarbeit mit Quintessence Publishing in Berlin und Chicago wider. Ich danke Horst-Wolfgang Haase, Christian W. Haase sowie Alexander Ammann für diese ausgezeichnete Zusammenarbeit über so viele Jahre, die auf gegenseitigem Vertrauen, Respekt und Freundschaft beruht.

Bern, im September 2025

Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.
Professor Emeritus
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Bern, Schweiz

Zentrum für Implantologie Buser & Frei
Bern Bümpliz, Schweiz

Autoren

Mauricio G. Araújo, DMD, MSc, PhD

Leiter der Forschungsgruppe für Parodontologie
und dentale Implantologie
Zahnmedizinische Klinik
Staatliche Universität von Maringá
Maringá, Brasilien

Thomas von Arx, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.

Ehemaliger Stellvertretender Klinikdirektor
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Bern, Schweiz

Maria B. Asparuhova, PhD, PD Dr.

Forschungsgruppenleiterin und Dozentin
Labor für Orale Zellbiologie
Dentales Forschungszentrum
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Bern, Schweiz

Urs C. Belser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.

Professor Emeritus
Universitätsklinik für Zahnmedizin Genf
Genf, Schweiz

Dieter D. Bosshardt, MSc, PhD, Prof. em. Dr. nc. nat.

Ehemaliger Leiter
Robert K. Schenk Labor für Orale Histologie
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Bern, Schweiz

Vedrana Braut, DMD, Dr. med. dent.

Eigene Praxis
Matulji, Kroatien

Daniel Buser, DMD, Prof. em. Dr. med. dent.

Professor Emeritus
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Bern, Schweiz

Zentrum für Implantologie Buser & Frei
Bern Bümpliz, Schweiz

Vivianne Chappuis, DMD, Prof. Dr. med. dent.

Professorin und Klinikdirektorin
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Bern, Schweiz

Stephen T. Chen, MDS, PhD

Außerordentlicher klinischer Professor
Klinik für Parodontologie
Melbourne Dental School
The University of Melbourne
Parkville, Australien

Francesco D'Aiuto, DMD, M Clin Dent, PhD

Leiter der Abteilung für Parodontologie
Eastman Dental Institute
University College London
London, Vereinigtes Königreich

**Adam Hamilton, BDS, DCD, FRACDS,
MRACDS (Pros)**

Prosthodontist und Senior Lecturer (Hochschuldozent)
Dental School
University of Western Australia
Nedlands, Australien

Simone F. M. Janner, DMD, PD Dr. med. dent.

Zentrum Implantologie
Kiefer-, Gesichts- und Oralchirurgie
ZIKO Bern
Bern, Schweiz

Simon S. Jensen, DDS, Prof. Dr. odont.

Professor
Abteilung für Oralbiologie und Immunpathologie
Klinik für Zahnheilkunde
Fakultät für Gesundheit und medizinische
Wissenschaften, Universität Kopenhagen

Professor
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Zentrum für Kopf und Orthopädie
Universitätsklinikum Kopenhagen
Kopenhagen, Dänemark

Sascha A. Jovanovic, DDS, MS
Gründer und akademischer Leiter
gIDE Institute
Los Angeles, Kalifornien, USA

Alberto Monje, DDS, MS, PhD
Gastwissenschaftler
Klinik für Parodontologie
Zahnmedizinische Klinik der Universität Bern
Bern, Schweiz

Klinik CICOM Monje
Badajoz, Spanien

Federico Moreno, Lic Odont, M Clin Dent
Klinischer Dozent
Abteilung für Parodontologie
Eastman Dental Institute
University College London

Eigene Praxis
London, Vereinigtes Königreich

Ausra Ramanauskaite, DDS, PhD, Dr. med. dent.
Assistenzprofessorin
Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und
Implantologie
Fachbereich Medizin
Goethe-Universität
Zentrum für Zahnheilkunde und Oralmedizin
(Carolinum)
Frankfurt am Main, Deutschland

Isabella Rocchietta, DDS, MSc
Honorary Senior Research Associate
Abteilung für Parodontologie
Eastman Dental Institute
University College London
London, Vereinigtes Königreich

Frank Schwarz, DMD, Prof. Dr. med. dent.
Professor und Direktor
Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und
Implantologie
Fachbereich Medizin
Goethe-Universität
Zentrum für Zahnheilkunde und Oralmedizin
(Carolinum)
Frankfurt am Main, Deutschland

Istvan Urban, DMD, MD, PhD
Assistenzprofessor
Klinik für restaurative Zahnheilkunde
Zahnmedizinische Fakultät
Loma Linda University
Loma Linda, Kalifornien

Außerordentlicher Professor
Klinik für Parodontologie und Oralmedizin
Zahnmedizinische Fakultät
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan, USA



1



Die Entwicklung der GBR-Technik in den letzten 35 Jahren

Daniel Buser

Die moderne orale Implantologie basiert auf dem Konzept der Osseointegration, das vor wenigen Jahren seinen 50. Geburtstag feierte.¹ Der gewaltige Fortschritt bei der Rehabilitation von teil- und unbezahnten Patienten beruht auf experimentellen Grundlagenstudien von zwei Forschungsgruppen: dem schwedischen Team an der Universität Göteborg unter der Leitung von Professor Per-Ingvar Brånemark und dem schweizerischen Team an der Universität Bern unter der Leitung von Professor André Schroeder. Diese beiden Forschungsgruppen veröffentlichten Ende der 1960er und Anfang der 1970er Jahre unabhängig voneinander bahnbrechende Artikel über das Phänomen der osseointegrierten Titanimplantate.²⁻⁴ Ein *osseointegriertes Implantat* zeichnete sich durch die direkte Apposition von lebendem Knochen an die Implantatoberfläche aus.⁵⁻⁷

In der Frühphase dieser Entwicklung wurde eine Reihe von Voraussetzungen für eine vorhersagbare Osseointegration postuliert,^{2,3} von denen einige in den vergangenen 50 Jahren revidiert wurden, während andere

weiterhin ihre Gültigkeit haben. Um eine Osseointegration zu erreichen, muss ein Implantat mit einem schonenden chirurgischen Verfahren eingesetzt werden, um den Knochen während der Präparation des passgenauen Implantatbetts nicht zu überhitzen; zudem sollte das Implantat eine ausreichende Primärstabilität erzielen.^{5,8} Wie in vergleichenden experimentellen Studien gezeigt wurde, werden offen (einzeitiges Vorgehen) und gedeckt (zweizeitiges Vorgehen) einheilende Titanimplantate bei Befolgung dieser klinischen Leitlinien vorhersagbar und erfolgreich osseointegrieren.^{9,10}

Zu Beginn der klinischen Erprobung osseointegrierter Implantate waren die meisten behandelten Patienten zahnlos und mehrere retrospektive Studien präsentierten vielversprechende Resultate.¹¹⁻¹³ Ermutigt durch die guten Behandlungsergebnisse begannen die Zahnärzte, osseointegrierte Implantate immer häufiger auch bei teilbezahnten Patienten zu verwenden. Gegen Ende der 1980er und zu Beginn der 1990er Jahre veröffentlichten zahlreiche Gruppen dazu erste Studien mit Erfolg versprechenden Kurzzeitergebnissen.¹⁴⁻¹⁸ In der Folge

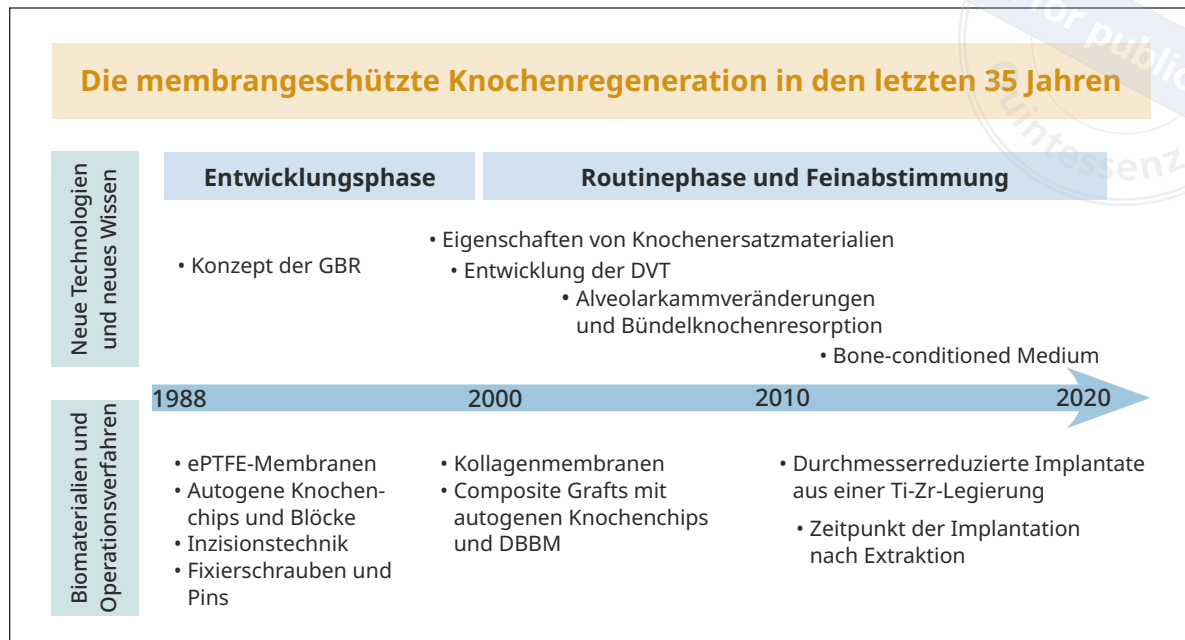


Abb. 1-1 Die Entwicklung der GBR in den letzten 35 Jahren seit dem Ende der 1980er Jahre. ePTFE, expandiertes Polytetrafluorethylen; DBBM, deproteinisiertes bovines Knochenmineral; Ti-Zr, Titan-Zirkon.

wurden Implantate im klinischen Alltag immer häufiger zur Versorgung von Einzelzahn­lücken und distalen Freiendsituationen verwendet, und heute stehen diese Indikationen in vielen klinischen Zentren im Vordergrund.¹⁹⁻²¹

Eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Osseointegration ist ein ausreichendes Angebot an gesundem Knochen an der Implantationsstelle. Dazu gehört nicht nur eine genügende Knochenhöhe, welche die Insertion eines Implantats mit geeigneter Länge gestatten muss, sondern auch eine ausreichende Breite des Alveolarkamms. In den 1980er und 1990er Jahren wurde in klinischen Studien gezeigt, dass osseointegrierte Implantate, die in einen Bereich mit unzureichender bukkaler Knochenwand eingesetzt werden, häufiger Weichgewebekomplikationen entwickeln und/oder eine schlechtere Langzeitprognose haben.^{22,23} Um ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen und Verluste von Implantaten zu vermeiden, schlugen diese Studien vor, dass potenzielle Implantatstellen mit unzureichendem Knochenangebot entweder als lokale Kontraindikationen einer Implantatversorgung eingestuft oder lokal im Rahmen eines entsprechenden chirurgischen Verfahrens augmentiert werden sollten, um den lokalen Knochendefekt zu regenerieren.

In diesen ersten Jahrzehnten wurde mehrfach versucht, neue Operationsverfahren zur Augmentation lokaler Knochendefekte im Alveolarkamm zu entwickeln, um diese lokalen Kontraindikationen der implantologischen Behandlung zu überwinden. Zu den vorgeschlagenen Verfahren gehörten die vertikale Alveolarkammaugmentation mit autogenen Knochenblocktransplantaten aus dem Beckenkamm bei extrem atrophischen Ober- und Unterkiefer, ^{24,25} Verfahren zur Sinusbodenelevation im Oberkiefer, ²⁶⁻²⁸ autogene Auflagerungsosteoplastiken zur lateralen Alveolarkammaugmentation ²⁹⁻³¹ sowie Split-Crest-Techniken, wie die alveoläre Extensionsplastik. ³²⁻³⁴

Im selben Zeitraum wurde zusätzlich zu diesen neuen Operationsverfahren das Konzept der membrangeschützten Knochenregeneration (Guided Bone Regeneration, GBR) eingeführt, bei dem Barrieremembranen eingesetzt werden. In Fallberichten und klinischen Kurzzeitstudien berichteten zahlreiche Autoren von ersten Erfolgen mit dieser Membrantechnik zur Regeneration lokaler Knochendefekte bei Implantatpatienten. ³⁵⁻⁴⁰

Dieses Lehrbuch bietet einen Überblick über die biologischen Grundlagen der GBR-Technik und ihre verschiedenen klinischen Einsatzmöglichkeiten bei Implantatpatienten. Die GBR-Technik wird seit

zunehmend 35 Jahren klinisch angewendet. In dieser Zeit durchlief sie eine Entwicklungsphase, und seit der Jahrtausendwende eine Phase der routinemäßigen Anwendung mit extensiven Bemühungen zur Feinabstimmung des Operationsverfahrens (Abb. 1-1). Im Vordergrund standen die Verbesserung des chirurgischen Verfahrens, die Erweiterung des Indikationsspektrums, die Verbesserung der Vorhersagbarkeit erfolgreicher Ergebnisse mit der Reduktion von möglichen Komplikationen sowie die Reduktion von Morbidität und Schmerzen für die Patientinnen und Patienten.

Entwicklungsphase

Der Einsatz von Barrieremembranen bei Implantatpatienten wurde durch den klinischen Einsatz von Barrieremembranen zur parodontalen Regeneration, die sogenannte *membrangeschützte Geweberegeneration* (Guided Tissue Regeneration, GTR), angeregt. Die GTR-Technik wurde zu Beginn der 1980er Jahre von Nyman et al. entwickelt.^{41,42} Die ersten Studien erfolgten mit Millipore-Filtern, die bereits Ende der 1950er und in den 1960er Jahren in experimentellen Studien zur Regeneration von Knochendefekten verwendet worden waren.⁴³⁻⁴⁵ Allerdings hatten diese Studien keinen Einfluss auf die Entwicklung neuer chirurgischer Verfahren zur Regeneration umschriebener Defekte im Kieferknochen – vermutlich, weil das Potenzial der Membrantechnik für diese Indikation zur damaligen Zeit nicht erkannt wurde.

Die Artikel von Nyman et al.^{41,42}, die beide von erfolgreichen Behandlungsergebnissen mit der GTR-Technik berichteten, stießen auf großes Interesse und führten Mitte bis Ende der 1980er Jahre zu einer gesteigerten Forschungsaktivität.⁴⁶⁻⁴⁹ Diese Studien wurden bereits mit bioinerten Membranen aus expandiertem Polytetrafluoroethylen (ePTFE) durchgeführt, welche im Laufe der Entwicklungsphase zur Standardmembran für GTR- und GBR-Verfahren avancierten. Die Verwendung von ePTFE-Membranen bei der Knochenregeneration wurde Mitte der 1980er Jahre von der Gruppe um Dahlin et al. begründet, die dazu mehrere präklinische Studien durchführten.⁵⁰⁻⁵² Diese Studien bestätigten das Konzept, wonach durch das Einbringen einer ePTFE-Membran eine physikalische Barriere für die Gewebe und Zellen geschaffen wird, die potenziell

zur Wundheilung in dem solchermaßen abgeschlossenen Raum beitragen würde. Die Barrieremembran fördert die Proliferation angiogener und osteogener Zellen aus dem Knochenmark in den Knochendefekt ohne Interferenz durch Fibroblasten. Diese Vorgänge wurden von Schenk et al.⁵³ in einer bahnbrechenden experimentellen Studie an Foxhounds anschaulich dargestellt. Das aktuelle Wissen über die biologischen Abläufe bei der Wundheilung in membrangeschützten Knochendefekten wird in Kapitel 2 dieses Lehrbuchs detailliert besprochen.

Die Anwendung von ePTFE-Membranen im Rahmen der GBR-Technik begann Ende der 1980er Jahre. Das wichtigste Ziel war die Regeneration periimplantärer Knochendefekte an Implantatstellen mit lokalem Knochenmangel. Die GBR-Technik wurde sowohl bei einzeitigen als auch bei zweizeitigen Implantationen angewendet. Die simultane GBR kam vor allem bei der Sofortimplantation in Extraktionsalveolen zur Regeneration periimplantärer Knochendefekte^{35,36,38} sowie bei Implantaten mit krestalen Dehiszenzen zum Einsatz.⁴⁰ Das zweizeitige Vorgehen wurde in klinischen Situationen mit abgeheiltem Kieferknochen, aber unzureichender Alveolarkammbreite ausgewählt. Beim Ersteingriff wurde der Alveolarkamm mithilfe der Membrantechnik verbreitert, um dann im Anschluss an eine Heilungsphase von 6 bis 9 Monaten in einem zweiten Eingriff das Implantat zu setzen.³⁷

Bereits frühzeitig wurden bei beiden Ansätzen Komplikationen beobachtet und Modifikationen der Operationstechniken vorgeschlagen, um die Vorhersagbarkeit erfolgreicher Behandlungsergebnisse zu erhöhen. Eine häufige Komplikation war der Kollaps der ePTFE-Membranen, durch den das Volumen des regenerierten Gewebes unter der Membran reduziert wurde. Außerdem kam es in einigen der regenerierten Bereiche zu einer unzureichenden Knochenbildung sowie zur Ausbildung von periostartigem Gewebe unter der Membran.^{37,40} Daher empfahlen verschiedene Gruppen den Einsatz von Knochenfüllmaterialien, wie autogenen oder allogenen Knochentransplantaten, um die Membran abzustützen und dadurch das Risiko eines Membrankollapses zu reduzieren.⁵⁴⁻⁵⁶ Die Kombination von ePTFE-Membranen und autogenen Knochentransplantaten erzielte bei beiden Ansätzen gute klinische Ergebnisse. Einige dieser Patienten werden auch noch heute, 25 Jahre nach dem Eingriff, weiter beobachtet und die Befunde dokumentiert (Abb. 1-2 bis 1-4).

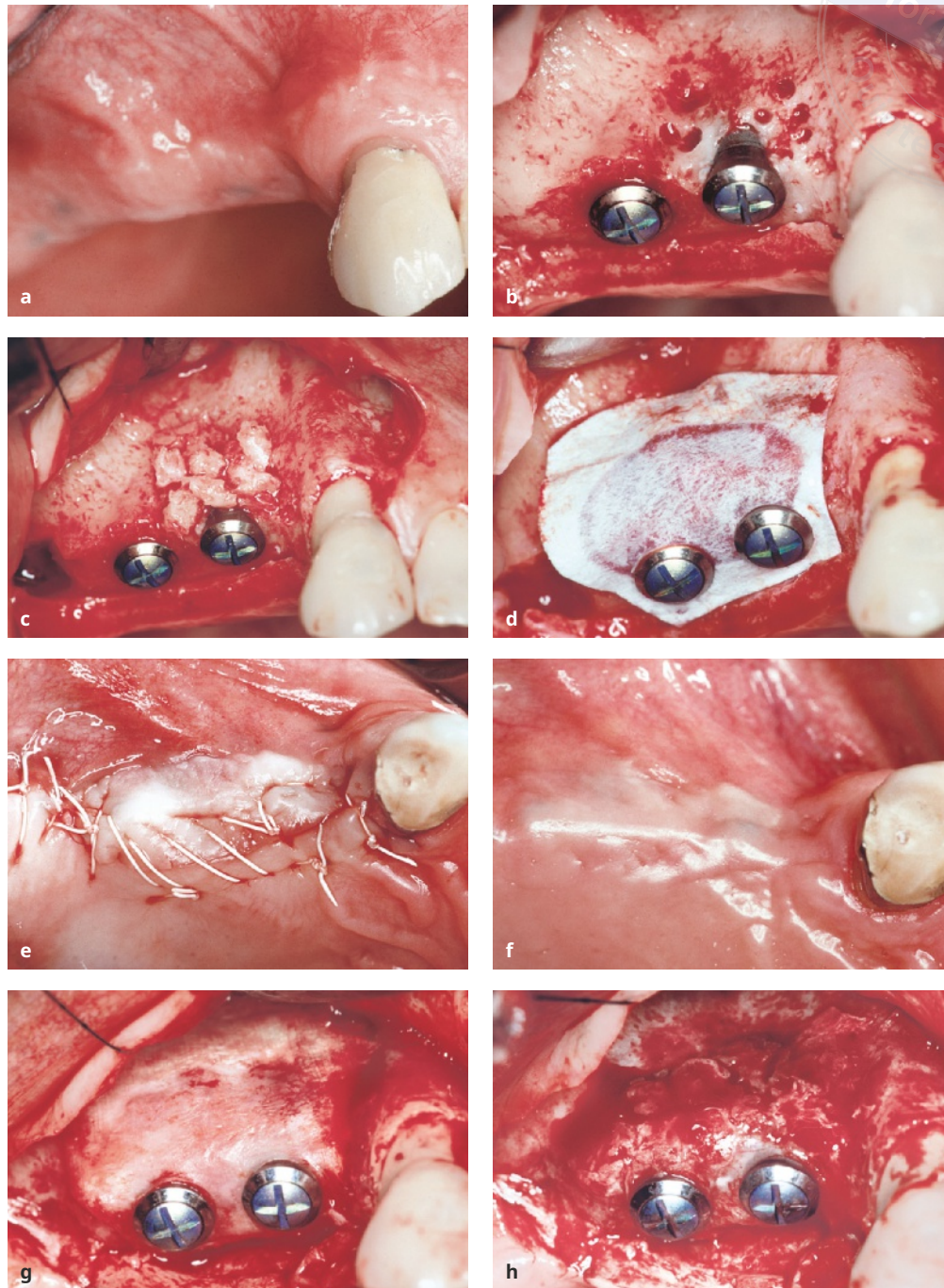


Abb. 1-2 Fall 1. (a) Präoperativer Befund (1991). Distale Freundsituation im rechten Oberkiefer eines Patienten mit abgeheiltem Alveolarkamm. Geplant waren zwei Titanimplantate, um darauf einen festsitzenden Zahnersatz zu befestigen. (b) Nach dem Einsetzen der beiden Implantate zeigte sich am mesialen Implantat ein krestaler Dehizenszdefekt. Die Kortikalisoberfläche wurde mit einem kleinen Rosenbohrer perforiert, um die Knochenspongiosa zu eröffnen und eine Blutung in den Defektbereich auszulösen. (c) Zur Abstützung der ePTFE-Membran und Förderung der Knochenneubildung wurde der Defektbereich mit lokal gewonnenen Knochenchips augmentiert. (d) Als physikalische Barriere wurde eine bioinerte ePTFE-Membran eingebracht. Die gestanzte Membran wurde am Hals der beiden Implantate stabilisiert. (e) Nach der Periostschlitzung wurde die Operation mit einem spannungsfreien primären Wundverschluss beendet. (f) Klinischer Status 4 Monate nach dem implantologischen Eingriff. Die Wundheilung verlief komplikationslos. (g) Freilegung nach 4-monatiger Einheilung. Der zweite Eingriff diente der Entfernung der nichtresorbierbaren Membran. (h) Klinischer Befund nach Membranentfernung. An beiden Implantaten war eine erfolgreiche Knochenregeneration zu erkennen.



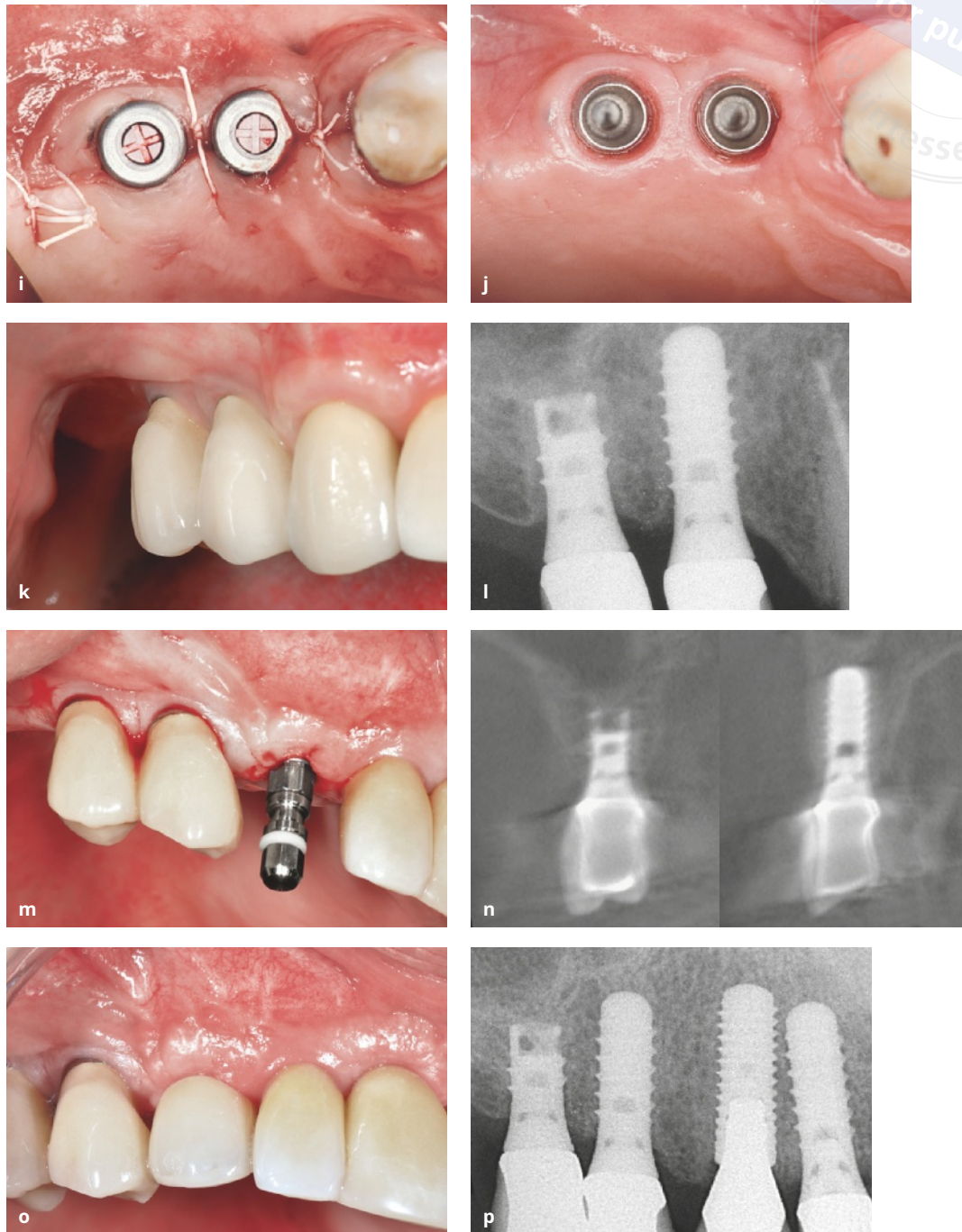


Abb. 1-2 Fall 1. (Forts.) (i) Es wurden längere Einheilkappen eingesetzt. Die Weichgeweberänder wurden adaptiert und mit Einzelknopfnähten fixiert. (j) 2 Wochen später war das Weichgewebe abgeheilt und beide Implantate konnten mit Einzelkronen versorgt werden. (k) Der klinische Befund bei der Kontrolle nach 15 Jahren (2006) zeigte ein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis mit stabilen periimplantären Weichgeweben. (l) Röntgenkontrolle nach 15 Jahren: Das Knochenniveau an den beiden miteinander verblockten Implantaten stabil. (m) Im Jahr 2010 (19 Jahre nach der initialen Operation) wurde lappenlos als Spätimplantation ein weiteres Implantat in der Position des Eckzahns gesetzt. Der intraoperative klinische Befund zeigte an beiden Implantaten im Bereich der Prämolaren ein stabiles periimplantäres Weichgewebe. (n) Im Rahmen der präoperativen Untersuchung des Implantats in der Position des Eckzahns wurde eine DVT-Aufnahme angefertigt. Die orofazialen Schichten zeigten an den beiden Implantaten in der Position der Prämolaren, die zu diesem Zeitpunkt seit 19 Jahren funktionell belastet waren, eine dicke faciale Knochenwand. (o) Klinischer Befund nach dem Einsetzen einer neuen Eckzahnkrone. Das Behandlungsergebnis war angesichts dessen, wann die Implantation mit simultaner GBR-Technik durchgeführt worden ist (1991), sehr zufriedenstellend. (p) Periapikale Röntgenaufnahme nach Abschluss der Therapie. Die beiden TL-Implantate in der Position der Prämolaren waren seit 19 Jahren funktionell belastet und wiesen ein stabiles periimplantäres Knochenniveau auf. Dies war die letzte Kontrolluntersuchung, da der Patient leider eine Demenz entwickelte und ein paar Jahre später verstarb.

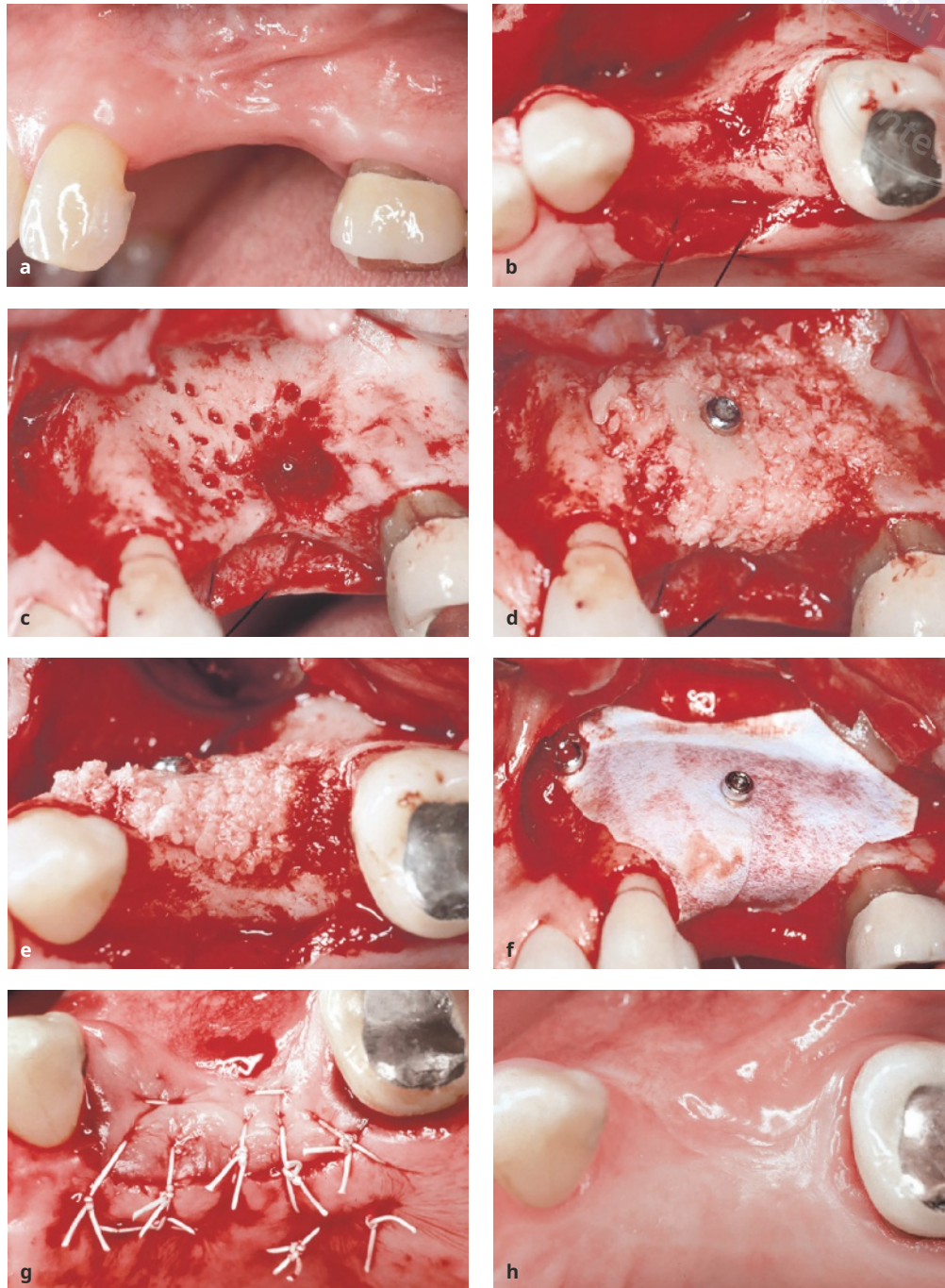


Abb. 1-3 Fall 2. (a) Präoperativer Befund (1994). Die bukkale Ansicht des linken Oberkiefers der Patientin zeigt zwei fehlende Prämolaren. Das bukkale Profil ist abgeflacht. (b) Die okklusale intraoperative Ansicht zeigt eine deutliche bukkale Abflachung und einen bukkalen Knochendefekt im Bereich des zweiten Prämolaren. (c) Vor dem Einsetzen des Knochenblocktransplantats wurde die gesamte Oberfläche des bukkalen Knochens perforiert, um die Knochenspongiosa zu eröffnen. Durch ein Débridement wurde Narbengewebe aus dem Knochendefekt entfernt. (d) Das autogene Blocktransplantat aus dem Kinn wurde eingesetzt und mit einer Schraube fixiert. Der umgebende Bereich wurde mit Knochenchips augmentiert. (e) Die okklusale Ansicht zeigt das Volumen des augmentierten Alveolarkamms. (f) Bukkale Ansicht der zur Abdeckung des augmentierten Alveolarkamms eingebrachten bioinerten ePTFE-Barrieremembran. (g) Der primäre Wundverschluss erfolgt mit mehreren Matratzen- und Einzelknopfnähten mit ePTFE-Fäden der Stärken 4-0 und 5-0. (h) 6 Monate nach der Kammaugmentation zeigt der klinische Befund nach Abschluss der komplikationslosen Heilungsphase gesunde Weichgewebe. →

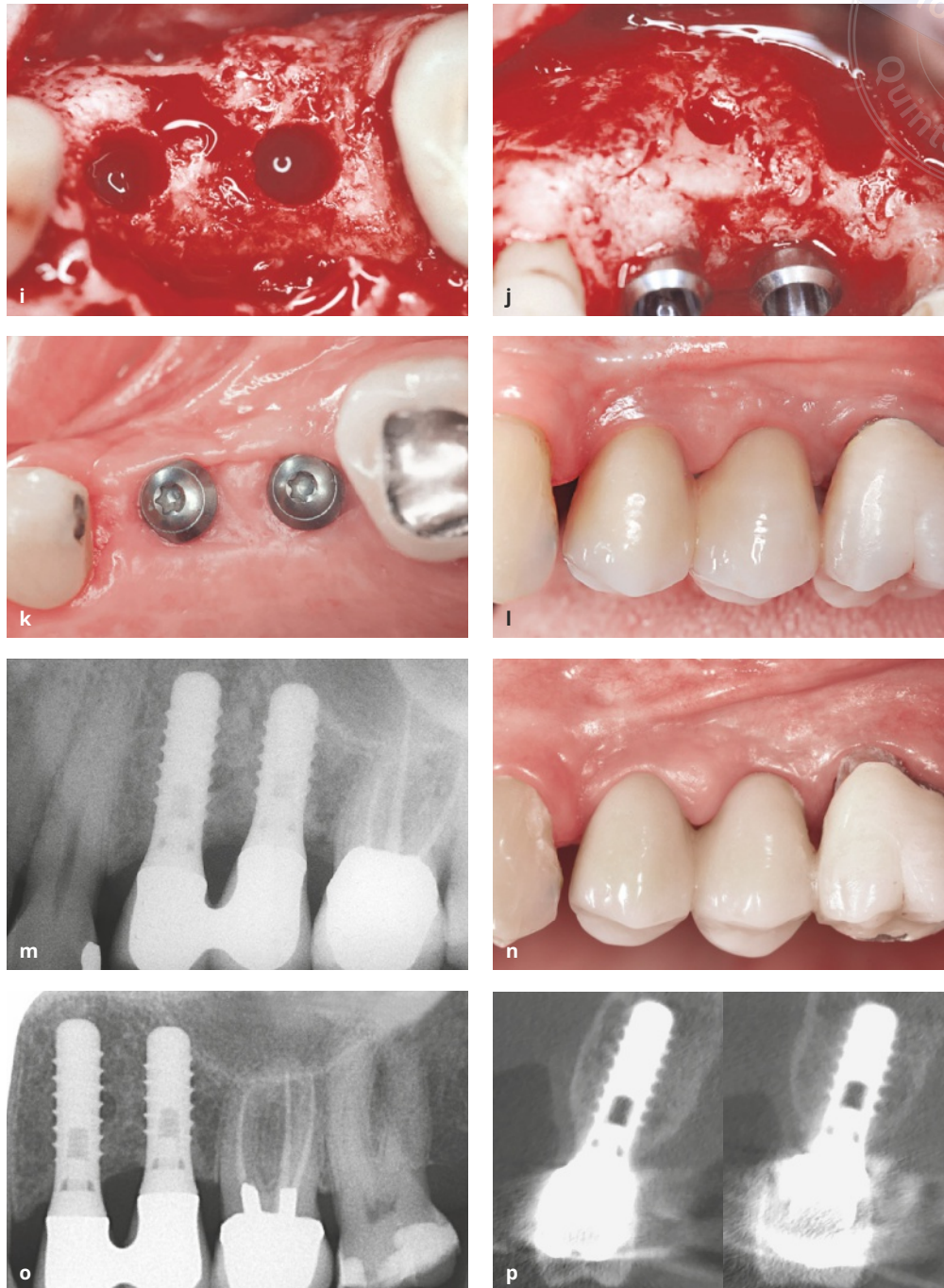


Abb. 1-3 Fall 2. (Forts.) (i) Nach Mobilisation eines Lappens und Entfernung der Membran zeigt die okklusale Ansicht nach der Präparation des Implantatbetts ein ausgezeichnetes Alveolarkammvolumen und eine dicke bukkale Knochenwand. (j) Die Ansicht von bukkal bestätigt die erfolgreiche Kammaugmentation. Das Blocktransplantat ist noch zu erkennen und in einigen Bereichen von neu gebildetem Knochen bedeckt. (k) Klinischer Befund beider Implantate nach 3-monatiger offener Einheilung. Die periimplantäre Mukosa war gesund und wies ein schönes Band aus keratinisierter Mukosa auf. (l) Der klinische Befund bei der Kontrolluntersuchung nach 10 Jahren (2005) zeigt zwei verblockte Implantatkronen. Die periimplantäre Mukosa war stabil ohne Zeichen einer periimplantären Entzündung. (m) Die bei der Kontrolle nach 10 Jahren angefertigte periapikale Röntgenaufnahme bestätigt ein stabiles Knochenniveau an den beiden TL-Implantaten mit Hybriddesign. (n) Die klinische Untersuchung nach 25 Jahren (2019) zeigt eine recht gesunde periimplantäre Mukosa, obwohl die Plaque-Kontrolle bei dieser älteren Patientin (86 Jahre) nicht mehr perfekt ist. (o) Die periapikale Röntgenaufnahme bestätigt das stabile Knochenniveau an den beiden TL-Implantaten. (p) Die DVT-Aufnahme zeigt bei den Implantaten in der Position des ersten Prämolaren (links) und des zweiten Prämolaren (rechts) komplett intakte, dicke bukkale Knochenwände.

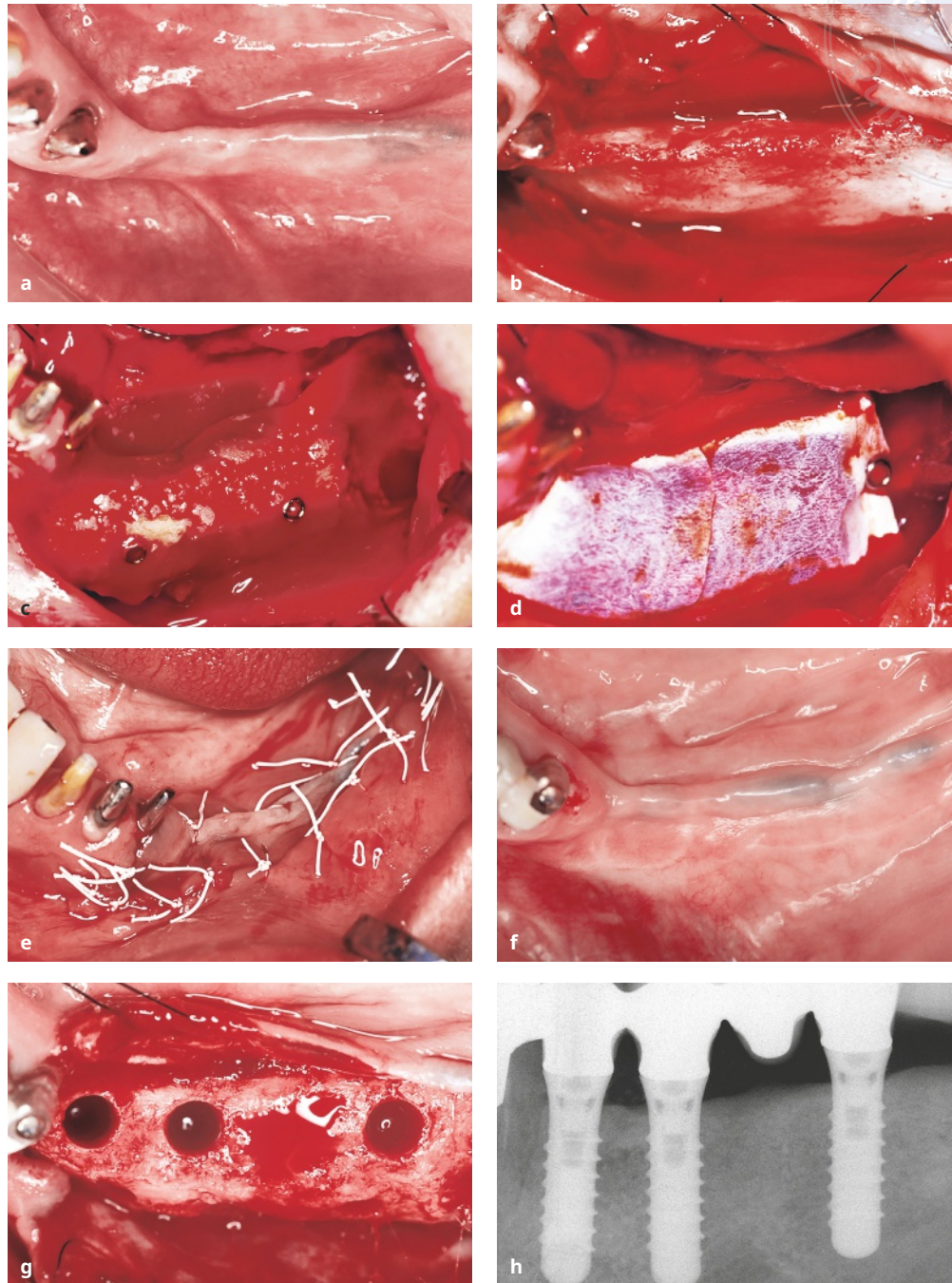


Abb. 1-4 Fall 3. (a) Präoperativer Befund (1993). Die okklusale Ansicht zeigt eine Freundsituation im linken Unterkiefer. Der Alveolarkamm dieser Patientin war abgeheilt, aber atrophisch mit starker bukkaler Abflachung. (b) Der intraoperative Befund zeigt eine Alveolarkammbreite von weniger als 3 mm. (c) Status nach horizontaler Kammaugmentation mit zwei Blocktransplantaten aus dem Retromolarbereich in derselben Aufklappung. (d) Die Blocktransplantate wurden mit einer ePTFE-Membran abgedeckt, die mit mehreren Minischrauben fixiert wurde. (e) Am Ende der Operation erfolgte ein spannungsfreier Wundverschluss mit Matratzen- und Einzelknopfnähten, um eine primäre Wundheilung zu erzielen. (f) Klinischer Befund nach 6-monatiger komplikationsloser Heilung. (g) Nach der Mobilisation eines Mukoperiostlappens und der Entfernung der Membran in den Bereichen des ersten Prämolaren und ersten Molaren ist ein ausgezeichnetes Augmentationsergebnis zu erkennen, sodass Implantate gesetzt werden können. (h) 1 Jahr nach der erfolgreichen Restauration (1994) zeigt die periapikale Röntgenaufnahme stabile Knochenniveaus an allen drei TL-Implantaten. →

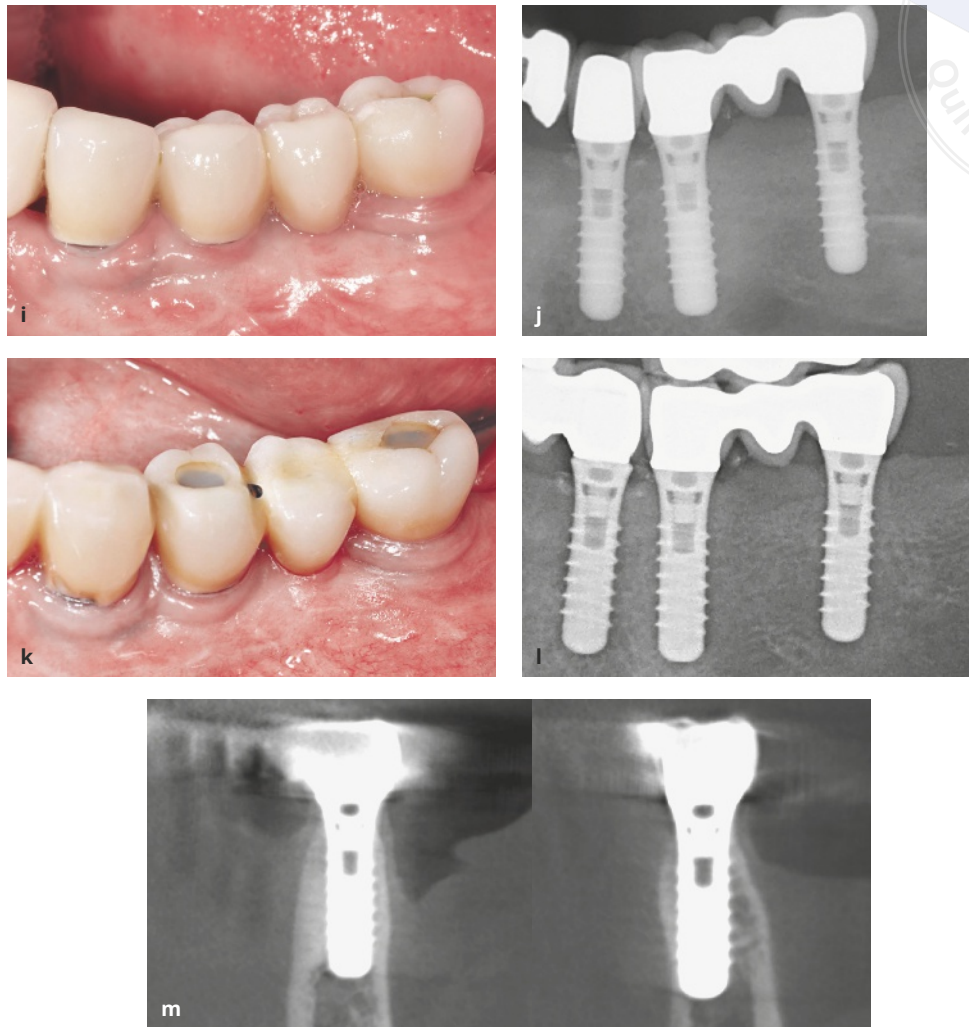


Abb. 1-4 Fall 3. (Forts.) (i) Klinischer Befund bei der Untersuchung nach 15 Jahren. Die periimplantäre Mukosa ist stabil, zeigt aber Anzeichen einer Entzündung. (j) Die Röntgenaufnahme bestätigt das stabile Knochenniveau an allen drei TL-Implantaten. (k) Klinischer Befund bei der Kontrolluntersuchung nach 25 Jahren (2019). Die Patientin ist nun 85 Jahre alt und die Plaque-Kontrolle ist nicht mehr optimal. Die periimplantäre Mukosa an den TL-Implantaten mit glatter Oberfläche im Halsbereich ist sehr stabil. (l) Die periapikale Röntgenaufnahme bestätigt an allen drei TL-Implantaten nach 25-jähriger funktioneller Belastung ein stabiles Knochenniveau. (m) Zur Untersuchung des periimplantären Knochenvolumens wird eine DVT-Aufnahme angefertigt. Die orofazialen Schichten zeigen an beiden Implantaten in der Position des ersten Prämolaren und ersten Molaren, wo 1993 eine Kammaugmentation mit GBR durchgeführt worden war, vollständig intakte bukkale Knochenwände.



Abb. 1-5 Fotografie des Expertentreffens 1994 in Arizona mit Danny Buser, Bill Becker, Sascha Jovanovic und Massimo Simion (von links).

Box 1-1 Ziele bei der Verbesserung der GBR-Technik in der Mitte der 1990er Jahre

- Verbesserung der Vorhersagbarkeit erfolgreicher Ergebnisse mit GBR
- Reduktion der Häufigkeit von Exposition und Infektion der Membran
- Verbesserung der Anwenderfreundlichkeit der GBR-Technik durch eine leichtere intraoperative Handhabung der Membran
- Verbesserung der Patientenfreundlichkeit der GBR-Technik, indem ein Zweiteingriff zur Entfernung der Membran möglichst vermieden und die Heilungsphase möglichst verkürzt werden kann

Im Jahr 1994 trafen sich in den USA Experten, um nach 5-jähriger klinischer Erfahrung das Potenzial und die beobachteten Komplikationen der GBR-Technik beim Einsatz im klinischen Alltag zu diskutieren (Abb. 1-5). Bei diesem Treffen wurde deutlich, dass Verbesserungen der GBR-Technik erforderlich waren, um sie häufiger bei Implantatpatienten einsetzen zu können. Übereinstimmend ermittelten die Experten folgende Schwachpunkte und Einschränkungen der GBR-Technik mit ePTFE-Membranen in Kombination mit Knochentransplantaten oder Knochenersatzmaterialien:

- Eine signifikante Inzidenz von Membranexpositionen durch Weichgewebedehiszenzen, die oft zur lokalen Infektion unter der Membran und infolgedessen zu einem schlechteren regenerativen Ergebnis führten.⁵⁷⁻⁶⁰
- Eine schwierige intraoperative Handhabung aufgrund der hydrophoben Eigenschaften der

Membran, sodass eine Stabilisierung mit Minischrauben oder Pins erforderlich ist.^{55,56,61}

- Die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs zur Entfernung der bioinerten, nicht resorbierbaren Membran mit erhöhter Morbidität und verlängerter Gesamtbehandlungsdauer zulasten des Patienten.

Bei diesem Treffen wurden Ziele formuliert, um die Vorhersagbarkeit und die Attraktivität der GBR-Technik für Implantatpatienten und deren Behandler zu verbessern (Box 1-1). Dabei war den Teilnehmenden an diesem Expertentreffen klar, dass diese Ziele nur durch die Verwendung einer bioresorbierbaren Membran erreicht werden können. Auch dieser Trend stammte aus dem Gebiet der GTR-Technik, wo zu Beginn der 1990er Jahre die ersten bioresorbierbaren Membranen eingeführt worden waren.^{62,63} Im Anschluss wurden zahlreiche Tierstudien durchgeführt, um den Einsatz verschiedener

bioresorbierbarer Membranen mit der GBR-Technik zu testen.⁶⁴⁻⁷⁴ Im Allgemeinen wurden zwei verschiedene Arten von bioresorbierbaren Membranen untersucht:⁷⁵

- Polymermembranen aus Polylactid- oder Polyglycolidsäure
- Kollagenmembranen unterschiedlicher tierischer Herkunft

Parallel zu diesen präklinischen Studien begannen Kliniker mit der Verwendung bioresorbierbarer Membranen bei ihren Patienten. Die ersten veröffentlichten klinischen Berichte befassten sich vor allem mit Kollagenmembranen,⁷⁶⁻⁸⁰ die inzwischen routinemäßig im klinischen Alltag bei der GBR-Technik verwendet werden.

Bei der GBR-Technik ist die Wahl der geeigneten Barrieremembran genauso wichtig für das regenerative Ergebnis wie die Wahl des geeigneten Knochenfüllmaterials. Zu Beginn der 1990er Jahre wurden autogene Knochenchips vor allem aus mechanischer Sicht verwendet. Sie sollten die Membran stützen und ihren Kollaps während der Heilung verhindern. Mitte der 1990er Jahre zeigten Buser et al.⁸¹ in einer ersten präklinischen Studie an Minischweinen, dass sich Knochenfüllmaterialien hinsichtlich ihres osteogenetischen Potenzials und der Substitutionsrate während des Knochenumbaus unterscheiden.

Die verschiedenen Biomaterialien, die bei GBR-Verfahren verwendet werden, wie Knochentransplantate, Knochenersatzmaterialien und Barrieremembranen, werden in Kapitel 2 im Detail besprochen.

Routinephase und Feinabstimmung der GBR-Technik

Etwa im Jahr 2000 trat die GBR-Technik in die Phase der routinemäßigen Anwendung im klinischen Alltag ein. Seither ist sie das Standardverfahren zur Regeneration lokaler Knochendefekte bei Implantatpatienten. Dies wurde 2007 von Aghaloo und Moy⁸² in einem systematischen Review bestätigt, in dem sie zeigten, dass Implantate, die in Kombination mit der GBR-Technik gesetzt wurden, bessere Überlebens- und Erfolgsraten erzielten. Außerdem war die GBR-Technik die einzige

gut dokumentierte Operationstechnik unter vielen, die zur lokalisierten Alveolarkammaugmentation verwendet wurde. Das einzige andere, zu dieser Zeit ebenfalls wissenschaftlich gut dokumentierte Operationsverfahren zur Knochenaugmentation war die Sinusbodenelevation im Seitenzahnbereich des Oberkiefers.

In den letzten 25 Jahren wurden jedoch durch die Entwicklung neuer Technologien und durch ein weit aus besseres Verständnis der Biologie der beteiligten Gewebe und Transplantate deutliche Fortschritte auf dem Gebiet der GBR-Technik erzielt.

Die wichtigsten Verbesserungen sind:

- Die Entwicklung eines weitaus besseren 3-dimensionalen Röntgenverfahrens (Digitale Volumentomographie, DVT)
- Ein enormer Wissenszuwachs über die Gewebebiologie in Extraktionsalveolen
- Ein weitaus besseres Verständnis der biologischen Eigenschaften von Knochentransplantaten und Knochenersatzmaterialien
- Die Entwicklung neuartiger, durchmesserreduzierter Implantate

DVT als neuartiges 3-dimensionales Röntgenverfahren

Die Entwicklung der DVT begann gegen Ende der 1990er Jahre mit einer ersten Veröffentlichung von Mozzo et al.⁸³ und ist vermutlich eine der wichtigsten Neuerungen in der oralen Implantologie in den letzten 25 Jahren. Dieses neuartige 3-dimensionale Röntgenverfahren ermöglicht eine Schnittbildgebung mit weitaus höherer Bildqualität und deutlicher Reduktion der Strahlenexposition im Vergleich zu der in den 1990er Jahren in der Zahnmedizin eingesetzten Computertomografie (Dentales CT). Das DVT wird nicht nur zur präoperativen Untersuchung der Patienten verwendet, sondern auch zur Dokumentation der Kontrollbefunde nach der Durchführung von Knochenaugmentationen.^{84,85} Präoperativ zeigt das DVT das Ausmaß von Knochendefekten an potenziellen Implantatstellen und ermöglicht somit die morphologische Einteilung der Defekte. Diese Aspekte werden ausführlich in Kapitel 5 besprochen. Außerdem ist das DVT eine der Grundlagen für den Einsatz digitaler Technologien, wie der computerassistierten Implantatchirurgie (Computer-Aided Implant Surgery, CAIS).

Besseres Verständnis der Gewebebiologie in Extraktionsalveolen

Die Fortschritte auf diesem Gebiet wurden etwa 2004 oder 2005 mit Grundlagenstudien zu Knochenveränderungen in Extraktionsalveolen durch die Gruppe um Lindhe et al. eingeleitet. Anfangs trug eine Serie experimenteller Studien an Hunden (Beagles) dazu bei, das Konzept der Bündelknochenresorption nach der Zahnextraktion zu verstehen.^{86,87} Auf diese Studien folgten mehrere klinische Studien mit Verwendung der DVT-Technik (Review bei Chappuis et al.⁸⁸). Dieses neue Wissen war entscheidend für die Festlegung von Selektionskriterien bei einer Implantation in Extraktionsalveolen. In Kapitel 4 wird der aktuelle Wissensstand über Weich- und Hartgewebeveränderungen ausführlich besprochen. Kapitel 6 befasst sich mit den Selektionskriterien für die verschiedenen Behandlungsoptionen.

Besseres Verständnis der biologischen Eigenschaften von Knochentransplantaten und Knochenersatzmaterialien

Wie bereits in einem der vorausgehenden Absätze erwähnt, wurden schon gegen Ende der 1980er Jahre im Rahmen der GBR-Technik autogene Knochenchips verwendet, allerdings vorwiegend zum Abstützen der Membran, um deren Kollaps in der Heilungsphase zu verhindern. Gegen Ende der 1990er Jahre belegten Buser et al.⁸¹ in einer ersten präklinischen Studie an Minischweinen die unterschiedlichen biologischen Merkmale von Knochenfüllmaterialien. Autogene Knochenchips besitzen ein ausgezeichnetes osteogenetisches Potenzial, fördern in der Frühphase der Heilung die Knochenneubildung und besitzen beim Knochenumbau eine hohe Substitutionsrate. Alle anderen untersuchten Knochenfüllmaterialien gingen in der frühen Heilungsphase mit einer deutlich geringeren Knochenneubildung einher, wobei eines interessanterweise eine klar niedrigere Substitutionsrate aufwies. Anschließend führten Jensen et al.⁸⁹⁻⁹¹ mehrere experimentelle Studien mit verschiedenen Knochenfüllmaterialien durch, in denen das überlegene osteogenetische

Potenzial von autogenen Knochenchips im Vergleich zu allen anderen untersuchten Knochenfüllmaterialien bestätigt wurde. Allerdings wurde in diesen Studien auch gezeigt, dass manche Knochenfüllmaterialien eine sehr gute Volumenstabilität mit tiefer Substitutionsrate besitzen, wie deproteinisiertes bovines Knochenmineral (DBBM), ein bovines Knochenfüllmaterial. Diese neuen Einblicke in die biologischen Eigenschaften von Knochentransplantaten und Knochenersatzmaterialien sprachen immer mehr für die Verwendung von zwei Knochenfüllmaterialien als sogenanntes *Composite Graft*, das zweischichtig oder gemischt verwendet werden kann (siehe Kap. 2).

In den 2010er Jahren wurden die Eigenschaften von autogenen Knochenchips in einer Serie von In-vitro-Studien in Zellkulturen weiter untersucht. Die Studien ergaben, dass diese Knochenchips sofort Wachstumsfaktoren (Growth Factors, GFs), wie Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) und Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2), in das sie umgebende Blut abgeben – beides potente Wachstumsfaktoren der Osteogenese.⁹²⁻⁹⁵ Nach der Freisetzung der Wachstumsfaktoren wird das mit ihnen angereicherte Blut als *Bone-conditioned Medium* (BCM) bezeichnet. Dieses BCM kann Knochenfüllmaterialien und Barrieremembranen biologisch für die GBR-Technik aktivieren.^{96,97} Die Details werden in dem komplett neu verfassten Kapitel 3 besprochen.

Entwicklung neuartiger durchmesserreduzierter Implantate aus einer Ti-Zr-Legierung

Bereits Mitte der 1990er Jahre waren durchmesserreduzierte Implantate (Narrow-Diameter Implants, NDIs) aus handelsüblichem Reintitan (Commercially Pure Titanium, CPTi) verfügbar, die aber nur selten klinisch eingesetzt wurden, weil sie unter klinischer Belastung häufig Ermüdungsbrüche zeigten.⁹⁸ Seinerzeit wurde zur Reduktion des Frakturrisikos das Verblocken der NDIs mit anderen Implantaten empfohlen.⁸ Etwa 2010 wurde eine neue Titan-Zirkon(Ti-Zr)-Legierung, das Roxolid (Straumann), auf den Markt gebracht. Dieses neue Implantatmaterial war weitaus fester als das handelsübliche Reintitan.⁹⁹ Das festere Implantatmaterial konnte das Frakturrisiko reduzieren und erweiterte so den Einsatzbereich im klinischen Alltag.

Zwischenzeitlich wurden NDIs in klinischen Studien und *Systematic Reviews* gut dokumentiert.^{100–103} In der aktuellsten Patientenpool-Analyse über 3 Jahre (2014 bis 2016) an der Universität Bern stieg der Anteil der NDIs deutlich auf etwa 25 % an.²¹ Daraus folgt, dass sich ihr Einsatz innerhalb von 6 Jahren mehr als verdoppelt hat.²⁰

Im klinischen Alltag hat der Einsatz von NDIs zwei Vorteile. Erstens ermöglichen sie in Grenzfällen mit einer Alveolarkammbreite von etwa 6 mm die Implantation nach einem Standardprotokoll ohne simultane GBR-Technik. Zweitens optimieren sie bei einem lokalen Knochendefekt die Defektmorphologie nach Implantation und reduzieren so die Notwendigkeit einer zweizeitigen Augmentation. Der Nutzen für die Patienten ist offensichtlich, da auf diese Weise neben der Morbidität auch die Kosten reduziert werden. Diese Details werden in Kapitel 5 besprochen.

Alle diese Entwicklungen haben uns erlaubt, die GBR-Technik in den letzten 25 Jahren weiter zu verbessern. Die Einzelheiten dieser Aspekte werden in den klinischen Kapiteln dieses Buches besprochen.

Zusammenfassung

Im Laufe der Jahre wurden deutliche Fortschritte mit der GBR-Technik bei Implantatpatienten erzielt. Sie ist inzwischen nicht nur zum Standardverfahren bei der Regeneration von lokalisierten Knochendefekten im Alveolarkamm potenzieller Implantatpatienten geworden, sondern hat auch entscheidend zur raschen Verbreitung der Implantattherapie in den vergangenen 25 Jahren und zu den erheblichen Fortschritten bei der Anwendung der Implantattherapie im ästhetischen Bereich beigetragen.

Die in den jeweiligen klinischen Situationen empfohlenen Verfahren werden Schritt für Schritt in den Kapiteln 6 bis 13 dargestellt. Der Leser wird rasch feststellen, dass die empfohlenen Operationsverfahren eher konservativ sind und den Grundregeln der Knochenaugmentationsverfahren folgen. Dies ist das für den Kliniker am besten vorhersagbare Vorgehen, um mit geringem Komplikationsrisiko ein erfolgreiches Behandlungsergebnis zu erreichen. Dadurch kann er ein erfolgreicher Implantatchirurg werden, der den hohen Erwartungen der heutigen Patienten gerecht werden kann.

Literatur

1. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol* 2000 2017;73:7–21.
2. Brånemark P-I, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intraosseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969;3:81–100.
3. Schroeder A, Pohler O, Sutter F. Gewebsreaktion auf ein Titan-Hohlzylinderimplantat mit Titan-Spritzschichtoberfläche. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1976;86:713–727.
4. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg* 1981;9:15–25.
5. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson H-A, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981;52:155–170.
6. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: A reality. *Periodontol* 2000 1998;17:22–35.
7. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: Current knowledge and open questions. *Periodontol* 2000 2017;73:22–40.
8. Buser D, von Arx T, ten Bruggenkate C, Weingart D. Basic surgical principles with ITI implants. *Clin Oral Implants Res* 2000;11(suppl 1):59–68.
9. Gotfredsen K, Rostrup E, Hjørting-Hansen E, Stoltze K, Budtz-Jørgensen E. Histological and histomorphometrical evaluation of tissue reactions adjacent to endosteal implants in monkeys. *Clin Oral Implants Res* 1991;2:30–37.
10. Weber HP, Buser D, Donath K, et al. Comparison of healed tissues adjacent to submerged and non-submerged unloaded titanium dental implants. A histometric study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1996;7:11–19.
11. Brånemark P-I, Hansson BO, Adell R, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977;16(suppl):1–132.
12. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P-I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 1981;10:387–416.
13. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, et al. Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol* 1988;59:287–296.
14. Jemt T, Lekholm U, Adell R. Osseointegrated implants in the treatment of partially edentulous patients: A preliminary study on 876 consecutively placed fixtures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989;4:211–217.
15. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:33–40.
16. Buser D, Weber HP, Bragger U, Balsiger C. Tissue integration of one-stage ITI implants: 3-year results of a longitudinal study with hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991;6:405–412.
17. Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants in anterior partially edentulous patients. *Int J Prosthodont* 1993;6:180–188.

18. Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants in posterior partially edentulous patients. *Int J Prosthodont* 1993;6:189–196.
19. Bornstein MM, Halbritter S, Harnisch H, Weber HP, Buser D. A retrospective analysis of patients referred for implant placement to a specialty clinic: Indications, surgical procedures, and early failures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23:1109–1116.
20. Brügger OE, Bornstein MM, Kuchler U, Janner SFM, Chapuis V, Buser D. Implant therapy in a surgical specialty clinic: An analysis of patients, indications, surgical procedures, risk factors, and early failures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015;30:151–160.
21. Ducommun J, El Kholy K, Rahman L, Schimmel M, Chapuis V, Buser D. Analysis of trends in implant therapy at a surgical specialty clinic: Patient pool, indications, surgical procedures, and rate of early failures—A 15-year retrospective analysis. *Clin Oral Implants Res* 2019;30:1097–1106.
22. Lekholm U, Adell R, Lindhe J, et al. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. (II) A cross-sectional retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:53–61.
23. Dietrich U, Lippold R, Dirmeier T, Behneke W, Wagner W. Statistische Ergebnisse zur Implantatprognose am Beispiel von 2017 IMZ-Implantaten unterschiedlicher Indikationen der letzten 13 Jahre. *Z Zahnärztl Implantol* 1993;9:9–18.
24. Lindstrom J, Brånemark P-I, Albrektsson T. Mandibular reconstruction using the preformed autologous bone graft. *Scand J Plastic Reconstr Surg* 1981;15:29–38.
25. Jensen J, Sindet-Pedersen S. Autogenous mandibular bone grafts and osseointegrated implants for reconstruction of the severely atrophied maxilla: A preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:1277–1287.
26. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;38:613–616.
27. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;3:209–214.
28. Kent JN, Block MS. Simultaneous maxillary sinus floor bone grafting and placement of hydroxylapatite-coated implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:238–242.
29. Ten Bruggenkate CM, Kraaijenhagen HA, van der Kwast WA, Krekeler G, Oosterbeek HS. Autogenous maxillary bone grafts in conjunction with placement of I.T.I. endosseous implants. A preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:81–84.
30. Triplett RG, Schow SR. Autologous bone grafts and endosseous implants: Complementary techniques. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:486–494.
31. Widmark G, Andersson B, Ivanoff CJ. Mandibular bone graft in the anterior maxilla for single-tooth implants. Presentation of surgical method. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:106–109.
32. Osborn JF. Die Alveolar-Extensions-Plastik. *Quintessenz* 1985;36:9–16.
33. Khoury F. Die modifizierte Alveolar-Extensions-Plastik. *Z Zahnärztl Implantol* 1987;3:174.
34. Simion M, Baldoni M, Zaffe D. Jawbone enlargement using immediate implant placement associated with a split-crest technique and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:462–473.
35. Lazzara RJ. Immediate implant placement into extraction sites: Surgical and restorative advantages. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1989;9:332–343.
36. Nyman S, Lang NP, Buser D, Brägger U. Bone regeneration adjacent to titanium dental implants using guided tissue regeneration: A report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;5:9–14.
37. Buser D, Brägger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:22–32.
38. Becker W, Becker BE. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences: Surgical techniques and case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1990;10:376–391.
39. Dahlin C, Andersson L, Linde A. Bone augmentation at fenestrated implants by an osteopromotive membrane technique. A controlled clinical study. *Clin Oral Implants Res* 1991;2:159–165.
40. Jovanovic SA, Spiekermann H, Richter EJ. Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscence defect sites: A clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7:233–245.
41. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982;9:290–296.
42. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982;9:257–265.
43. Hurley LA, Stinchfield FE, Bassett AL, Lyon WH. The role of soft tissues in osteogenesis. An experimental study of canine spine fusions. *J Bone Joint Surg Am* 1959;41A:1243–1254.
44. Bassett CAL, Creighton DK, Stinchfield FE. Contributions of endosteum, cortex, and soft tissues to osteogenesis. *Surg Gynecol Obstet* 1961;112:145.
45. Boyne PJ. Regeneration of alveolar bone beneath cellulose acetate filter implants. *J Dent Res* 1964;43:827.
46. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984;11:494–503.
47. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986;13:604–616.
48. Pontoriero R, Nyman S, Lindhe J, Rosenberg E, Sanavi F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in man. *J Clin Periodontol* 1987;14:618–620.
49. Pontoriero R, Lindhe J, Nyman S, Karring T, Rosenberg E, Sanavi F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in mandibular molars. A clinical study of degree III involvements. *J Clin Periodontol* 1989;16:170–174.
50. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:672–676.
51. Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: An experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989;4:19–25.
52. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique. An experimental study in monkeys. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1990;24:13–19.
53. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: A histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9:13–29.
54. Nevins M, Mellonig JT. Enhancement of the damaged edentulous ridge to receive dental implants: A combination of allograft and the GORE-TEX membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:96–111.

55. Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1993;13:29-45.
56. Buser D, Dula K, Belser UC, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995;15:10-29.
57. Becker W, Dahlin C, Becker BE, et al. The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: A prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9:31-40.
58. Gotfredsen K, Nimb L, Buser D, Hjørting-Hansen E. Evaluation of guided bone generation around implants placed into fresh extraction sockets: An experimental study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:879-884.
59. Augthun M, Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S. Healing of bone defects in combination with immediate implants using the membrane technique. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10:421-428.
60. Rosenquist B, Grenthe B. Immediate placement of implants into extraction sockets: Implant survival. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:205-209.
61. Becker W, Becker BE, McGuire MK. Localized ridge augmentation using absorbable pins and e-PTFE barrier membranes: A new surgical approach. Case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:48-61.
62. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: Initial healing and long-term results. *J Periodontol* 1993;64(11 suppl):1157-1165.
63. Gottlow J, Laurell L, Lundgren D, et al. Periodontal tissue response to a new bioresorbable guided tissue regeneration device: A longitudinal study in monkeys. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:436-449.
64. Aaboe M, Pinholt EM, Hjørting-Hansen E, Solheim E, Praetorius F. Guided tissue regeneration using degradable and nondegradable membranes in rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res* 1993;4:172-176.
65. Gotfredsen K, Nimb L, Hjørting-Hansen E. Immediate implant placement using a biodegradable barrier, polyhydroxybutyrate-hydroxyvalerate reinforced with polyglactin 910. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:83-91.
66. Schliephake H, Neukam FW, Hutmacher D, Becker J. Enhancement of bone ingrowth into a porous hydroxylapatite-matrix using a resorbable polylactic membrane: An experimental pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:57-63.
67. Hürzeler MB, Quiñones CR, Schüpbach P. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:323-331.
68. Schliephake H, Kracht D. Vertical ridge augmentation using polylactic membranes in conjunction with immediate implants in periodontally compromised extraction sites: An experimental study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:325-334.
69. Hürzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandi J, et al. Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads. An experimental study in the monkey. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998;27:315-320.
70. Hockers T, Abensur D, Valentini P, Legrand R, Hämmerle CH. The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. A study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:487-498.
71. Alliot B, Piotrowski B, Marin P, Zahedi S, Brunel G. Regeneration procedures in immediate transmucosal implants: An animal study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:841-848.
72. von Arx T, Cochran DL, Schenk RK, Buser D. Evaluation of a prototype trilayer membrane (PTLM) for lateral ridge augmentation: An experimental study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:190-199.
73. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Alveolar ridge augmentation using a resorbable copolymer membrane and autogenous bone grafts. An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:203-213.
74. Oh TJ, Meraw SJ, Lee EJ, Giannobile WV, Wang H-L. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:80-90.
75. Hutmacher D, Hürzeler MB, Schliephake H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:667-678.
76. Hürzeler MB, Strub JR. Guided bone regeneration around exposed implants: A new bioresorbable device and bioresorbable membrane pins. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1995;7:37-47.
77. Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:844-852.
78. Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. Factors influencing the success of GBR. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol* 1999;26:673-682.
79. Nemcovsky CE, Artzi Z, Moses O, Gelernter I. Healing of dehiscence defects at delayed-immediate implant sites primarily closed by a rotated palatal flap following extraction. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:550-558.
80. Hämmerle CH, Lang NP. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:9-18.
81. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:137-150.
82. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;(22 suppl):49-70.
83. Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Tinazzi Martini P, Bergamo Andreis IA. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: Preliminary results. *Eur Radiol* 1998;8:1558-1564.
84. Harris D, Horner K, Gröndahl K, et al. E.A.O. guidelines for the use of diagnostic imaging in implant dentistry 2011: A consensus workshop organized by the European Association for Osseointegration at the Medical University of Warsaw. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:1243-1253.
85. Bornstein MM, Scarfe WC, Vaughn VM, Jacobs R. Cone beam computed tomography in implant dentistry: A systematic review focusing on guidelines, indications, and radiation dose risks. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29(suppl):55-77.
86. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites: An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003;30:809-818.

87. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005;32:212–218.
88. Chappuis V, Araújo MG, Buser D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontology* 2000 2017;73:73–83.
89. Jensen SS, Broggini N, Hjørting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:237–243.
90. Jensen SS, Yeo A, Dard M, Hunziker E, Schenk R, Buser D. Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects: A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:752–760.
91. Jensen SS, Bornstein MM, Dard M, Bosshardt DD, Buser D. Comparative study of biphasic calcium phosphates with different HA/TCP ratios in mandibular bone defects. A long-term histomorphometric study in minipigs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;90:171–181.
92. Miron RJ, Hedbom E, Saulacic N, et al. Osteogenic potential of autogenous bone grafts harvested with four different surgical techniques. *J Dent Res* 2011;90:1428–1433.
93. Miron RJ, Gruber R, Hedbom E, et al. Impact of bone harvesting techniques on cell viability and the release of growth factors of autografts. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013;15:481–489.
94. Caballé-Serrano J, Bosshardt DD, Buser D, Gruber R. Proteomic analysis of porcine bone-conditioned medium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:1208–1215.
95. Asparuhova M, Caballé-Serrano J, Buser D, Chappuis V. Bone-conditioned medium contributes to initiation and progression of osteogenesis by exhibiting synergistic TGF- β 1/BMP-2 activity. *Int J Oral Sci* 2018;10:20.
96. Caballé-Serrano J, Fujioka-Kobayashi M, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, Miron RJ. Pre-coating deproteinized bovine bone mineral (DBBM) with bone-conditioned medium (BCM) improves osteoblast migration, adhesion, and differentiation in vitro. *Clin Oral Investig* 2016;20:2507–2513.
97. Caballé-Serrano J, Sawada K, Miron RJ, Bosshardt DD, Buser D, Gruber R. Collagen barrier membranes adsorb growth factors liberated from autogenous bone chips. *Clin Oral Implants Res* 2017;28:236–241.
98. Allum SR, Tomlinson RA, Joshi R. The impact of loads on standard diameter, small diameter and mini implants: A comparative laboratory study. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:553–559.
99. Kobayashi E, Matsumoto S, Doi H, Yoneyama T, Hamanaka H. Mechanical properties of the binary titanium-zirconium alloys and their potential for biomedical materials. *J Biomed Mater Res* 1995;29:943–950.
100. Al-Nawas B, Domagala P, Fragola G, et al. A prospective noninterventive study to evaluate survival and success of reduced diameter implants made from titanium-zirconium alloy. *J Oral Implantol* 2015;41:e118–e125.
101. Quirynen M, Al-Nawas B, Meijer HJA, et al; Roxolid Study Group. Small-diameter titanium grade IV and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: Three-year results from a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Oral Implants Res* 2015;26:831–840.
102. Müller F, Al-Nawas B, Storelli S, et al; Roxolid Study Group. Small-diameter titanium grade IV and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: Five-year results from a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Oral Health* 2015;15:123.
103. Schiegnitz E, Al-Nawas B. Narrow-diameter implants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018;29 (suppl 16):21–40.

2



Knochenregeneration in membrangeschützten Defekten

Dieter D. Bosshardt | Simon S. Jensen | Daniel Buser

Sowohl für das ästhetische Ergebnis als auch für die Langzeitstabilität eines Zahnimplantats ist ein ausreichendes Volumen vitalen Knochens erforderlich. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass bei etwa 50 % der geplanten Implantatoperationen eine horizontale oder vertikale Knochenaugmentation notwendig ist, um ein ausreichendes periimplantäres Knochen-volumen zu erzielen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Unterstützung der Knochenneubildung, wie (1) die Osteoinduktion durch autogene Knochen-transplantate oder die Zugabe von Wachstumsfaktoren, (2) die Osteokonduktion durch autogene Knochen-transplantate oder Knochenersatzmaterialien, die bei der Knochen-neubildung als Gerüst dienen, (3) die Übertragung von Stammzellen oder Vorläuferzellen, die sich zu Osteoblasten differenzieren, (4) die Distraktionsosteogenese und (5) die membrangeschützte Knochenregeneration (GBR-Technik) mithilfe von Barrieremembranen. Allen Verfahren liegen dieselben grundsätzlichen Mechanismen der Knochenheilung zugrunde.

Knochen besitzt ein einzigartiges Regenerations-potenzial, das sich vermutlich am besten am Prozess der Frakturheilung illustrieren lässt. Frakturen und lokale Defekte heilen oder regenerieren durch die Bildung eines Regenerationsgewebes, das ebenso hoch-strukturiert ist wie der zerstörte Knochen und daher keine Narbe hinterlässt. Dieser Heilungsvorgang wird

häufig als Rekapitulation des embryonalen Osteogenese- und Knochenwachstumsprozesses aufgefasst. Knochen besitzt eine einzigartige spontane Heilungskapazität, welche sich die rekonstruktive Chirurgie zunutze macht, um die Knochenheilung im klinischen Rahmen zu beschleunigen. Daher setzen die adäquate Knochen-augmentation sowie die Behandlung von Knochen-defekten im Allgemeinen ein grundlegendes Verständnis der Knochenentwicklung und -morphogenese auf zellulärer und molekularer Ebene voraus. In diesem Kapitel werden die Entwicklung, der Aufbau, die Funktion und die Regeneration von Knochen zusammengefasst und die Vor- und Nachteile der verschiedenen bei der GBR-Technik eingesetzten Biomaterialien besprochen.

Knochenentwicklung und -struktur

Funktionen

Knochen stellt eine hohe Errungenschaft in der Evolution der Stützgewebe dar. Dabei besitzt er Funktionen, die über die bloße Stützfunktion hinausgehen. Dazu gehören: (1) die mechanische Unterstützung des Körpers, seiner Bewegung und Fortbewegung, (2) der Halt der Zähne beim Beißen und Zerkleinern von Nahrung,

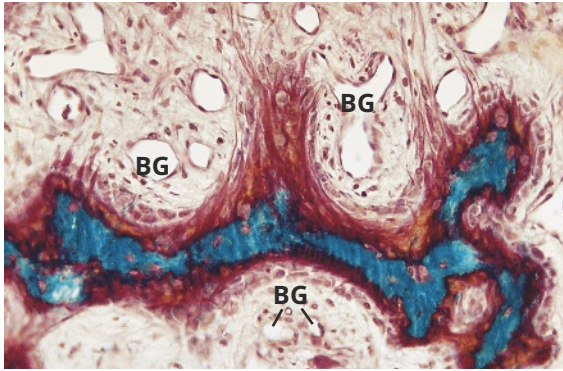


Abb. 2-1 Geflechtknochen unter dem Lichtmikroskop. Diese Knochenform kann Streben und Kämme bilden, die immer eng mit Blutgefäßen (BG) assoziiert sind (Masson-Goldner-Trichrom).

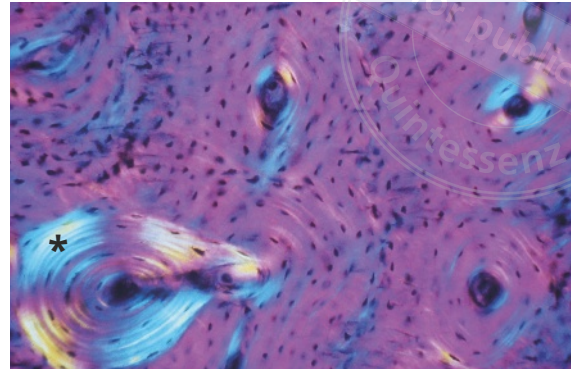


Abb. 2-2 Primäre und sekundäre Osteone in der Pferdekortikalis. Im polarisierten Licht zeigen die sekundären Osteone (*Sterne*) ein deutliches Lamellenmuster. Die Wand der primären Osteone besteht aus primär parallelfaserigem Knochen, der weniger doppelbrechend ist.

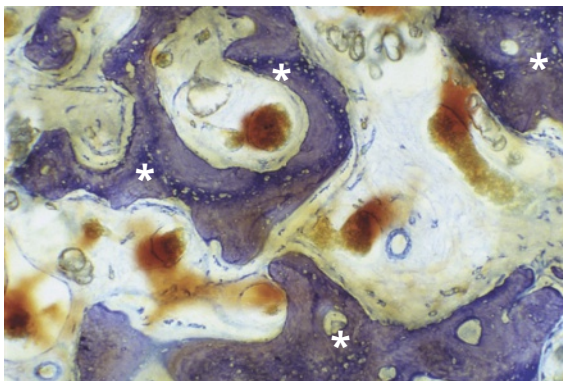


Abb. 2-3 Lichtmikroskopische Aufnahme, welche die Verstärkung von Geflechtknochen (*Sterne*) durch parallelfaserigen Knochen zeigt (Toluidinblau-Oberflächenfärbung).

(3) die Beherbergung und der Schutz von Gehirn, Rückenmark und inneren Organen, (4) die Beherbergung des Knochenmarks, der Quelle der hämatopoetischen Zellen, und (5) die Kalziumhomöostase. Die außergewöhnliche Befähigung des Knochens zu Selbstheilung, Reparatur und Regeneration dürfte nicht zuletzt auf diese lebenswichtigen Funktionen zurückzuführen sein.

Knochenarten und strukturelle Organisation

Das Skelett von Säugetieren besteht aus *Röhrenknochen* und *platten Knochen*. Anhand der Ausrichtung der

Kollagenfasern lassen sich drei Arten von Knochengeewe unterscheiden: Geflechtknochen, Lamellenknochen und ein intermediärer Typ – der primär parallelfaserige Knochen.

Geflechtknochen bildet sich hauptsächlich im Embryo und bei Kindern im Wachstum und wird später durch Lamellenknochen ersetzt. Beim Erwachsenen tritt er dann wieder auf, wenn eine beschleunigte Knochenneubildung erforderlich ist, wie beim knöchernen Kallus im Rahmen der Frakturheilung und bei Erkrankungen, wie der Paget-Krankheit, der renalen Osteodystrophie, dem Hyperparathyreoidismus und der Fluorose. Im Geflechtknochen sind die Kollagenfibrillen unregelmäßig ausgerichtet. Die interfibrillären Räume sind vergleichsweise groß.¹ Geflechtknochen ist durch miteinander verwobene Kollagenfibrillen, zahlreiche große Osteozyten sowie durch eine hohe Mineraldichte charakterisiert (Abb. 2-1).

Lamellenknochen hat eine weitaus komplexere Struktur und ist durch Matrixschichten charakterisiert, die aus parallel angeordneten Kollagenfibrillen bestehen. Eine lamelläre Einheit ist 3 bis 5 μm breit, und die Ausrichtung der Fibrillen ändert sich von Lamelle zu Lamelle (Abb. 2-2). Somit kann Lamellenknochen als komplexe, sperrholzartige Struktur betrachtet werden.²

Primär parallelfaseriger Knochen wird in den frühen Stadien der Knochenneubildung sowie während der periostalen und endostalen Knochenapposition gebildet. Seine Kollagenfasern verlaufen parallel zur Knochenoberfläche, sind aber nicht in Lamellen organisiert (Abb. 2-3). Primär parallelfaseriger Knochen hat viele physiologische Gemeinsamkeiten mit Geflechtknochen.

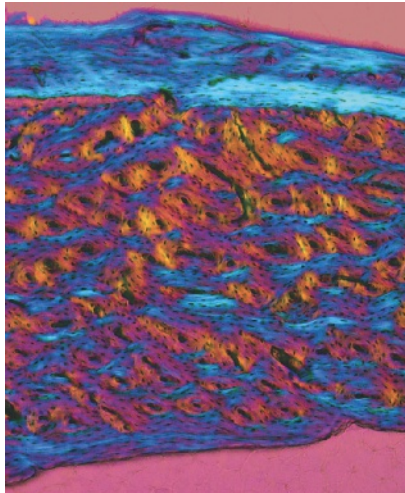


Abb. 2-4 Polarisationslichtmikroskopische Darstellung von Kortikalis aus der Kaninchen-tibia. Die Osteone um die Havers-Kanäle herum liegen zwischen zirkumferent verlaufenden Lamellen an der periostalen (*oben*) und endostalen (*unten*) Oberfläche.

Reifer Knochen besteht aus kortikalem (Kompakta-) und spongiosen (trabekulärem) Knochen. Durch die unterschiedliche Ausrichtung der Lamellen wird die kortikale Knochenmatrix in verschiedene Kompartimente unterteilt. Die grundlegenden strukturellen Einheiten sind die *Osteone* (oder Havers-Systeme), longitudinal ausgerichtete zylindrische Strukturen mit vaskulären (Havers-)Kanälen im Zentrum. Die Wand der sekundären Osteone besteht aus konzentrischen Lamellen, während primäre Osteone durch eine eher primitive parallelfaserige Knochenmatrix gekennzeichnet sind (siehe Abb. 2-2). Entlang der periostalen und endostalen Oberflächen führt das appositionelle Wachstum oft zu Paketen aus zirkumferent verlaufenden Lamellen (Abb. 2-4). Überreste von zirkumferent verlaufenden Lamellen und früherer Osteon-Generationen besetzen den verbliebenen Raum als Schalllamellen. Die Osteozyten in diesen Überresten der kortikalen Remodeling-Aktivität werden oft von ihrer Gefäßversorgung abgeschnitten und sterben ab (Abb. 2-5).³

Auch die Trabekel der Spongiosa bestehen aus Knochenstruktureinheiten, also Paketen oder Wänden, die durch Zementlinien unterteilt (oder verklebt) sind. Außerdem spiegeln sie das lokale Remodeling in früheren Wachstumsphasen und während des Spongiosa-Umbaus wider.⁴

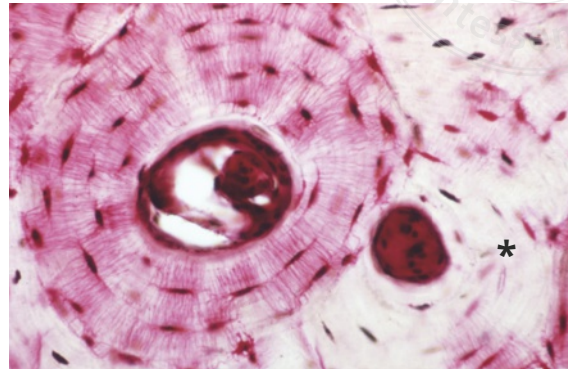


Abb. 2-5 Osteone sind metabolische Einheiten. Die Anfärbung der Osteozyten zeigt das System aus Kanälen und Lakunen (*Stern*). Nekrotische Fragmente eines Osteons nach Obliteration des Havers-Kanals (unentkalktes Schliifpräparat, basisches Fuchsin).

Knochenzellen

Die Neubildung von Knochen, seine Erhaltung und seine Reparatur werden von mesenchymalen und vom Knochenmark abstammenden Zellen gesteuert. Osteoblasten, Osteozyten und Knochendeckzellen (auch Knochenbelegzellen genannt) sind mesenchymalen Ursprungs. Osteoklasten gehören zur Monozyten-Makrophagen-Zelllinie und entstammen somit dem Knochenmark. Osteomakrophagen sind residente Zellen des Knochengewebes mit einer Schlüsselfunktion bei Knochenneubildung und -umbau.⁵ Osteoblasten, Knochendeckzellen und Osteoklasten bedecken die Knochenoberflächen, während Osteozyten im Inneren der Knochenmatrix liegen. Die Osteomakrophagen befinden sich in den Markhöhlen.

Osteoblasten sind große würfelförmige Zellen, die eine einlagige Schicht auf allen periostalen und endostalen Oberflächen bilden, an denen eine aktive Knochenbildung stattfindet.⁶ Es handelt sich um polarisierte Zellen, die unidirektional in Richtung auf die Knochenoberfläche Osteoid absondern. Ihr Kern ist oval und ihr Zytoplasma enthält reichlich raues endoplasmatisches Retikulum und einen ausgeprägten Golgi-Apparat (Abb. 2-6). Unter den Osteoblasten besteht eine gewisse Heterogenität, welche Unterschiede zwischen den Knochenarten und/oder den anatomischen Lokalisationen widerzuspiegeln scheint.⁶ Sie

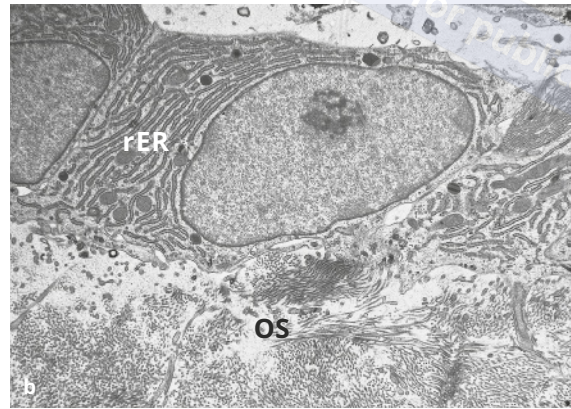
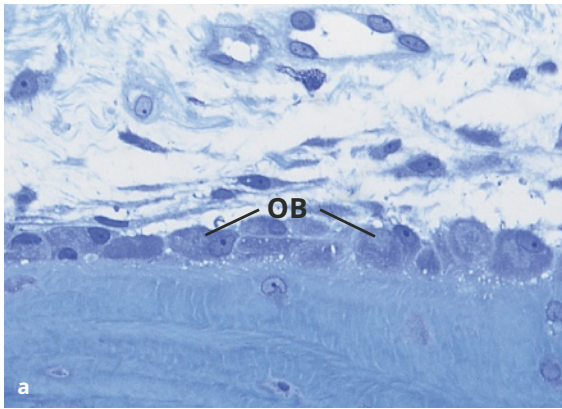


Abb. 2-6 (a) Lichtmikroskopische Darstellung einer Einzelschicht von Osteoblasten (OB), welche die Knochenmatrix auskleiden (Toluidinblau). (b) Transmissionselektronenmikroskopische Darstellung von Osteoblasten mit reichlich rauem endoplasmatischem Retikulum (rER), welche das Osteoid (OS) bedecken.

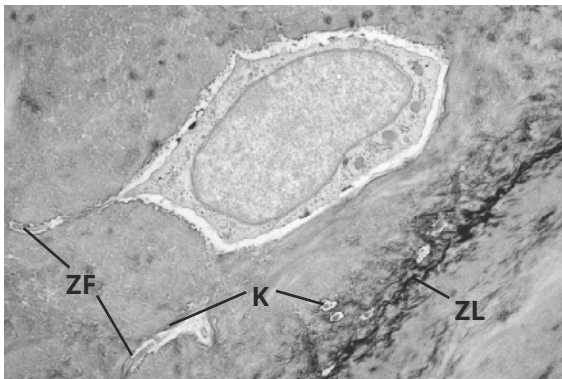


Abb. 2-7 Transmissionselektronenmikroskopische Darstellung eines in seine Lakune in der Nähe einer Zementlinie (ZL) eingebetteten Osteozyten. In der Nähe des Osteozyten sind longitudinal und transversal angeschnittene Kanälchen (K) mit zytoplasmatischen Fortsätzen (ZF) zu erkennen.

sind für die Synthese, den Aufbau und die Mineralisierung der Knochenmatrix verantwortlich. Osteoblasten gehen aus den mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks hervor.⁷ Die Differenzierung der Zellen der osteoblastischen Zelllinie wird in den verschiedenen Entwicklungsstadien von zahlreichen Transkriptionsfaktoren kontrolliert. Runx2, der auch als Core-binding factor $\alpha 1$ (Cbfa1) bezeichnet wird, und das dem Runx2 nachgeschaltete Osterix (Osx), sind für die Osteoblastendifferenzierung essenziell.⁸ Die Expression von Runx2 ist nicht auf die Zellen der osteogenen und chondrogenen Linie beschränkt,^{9,10} und die Expression von Runx2 in der vollständig ausdifferenzierten Zelle legt weitere Rollen bei der Osteoblastenfunktion nahe.

Aus einem Teil der Osteoblasten werden durch Inversion der Matrixsekretion oder Einschließen durch benachbarte Osteoblasten Osteozyten.¹¹ Vermutlich legt die Geschwindigkeit der Matrixablagerung fest, wie viele Osteozyten eingemauert werden.¹² Dies lässt sich bei Geflechtknochen beobachten, der weitaus schneller

gebildet wird als alle anderen Knochenarten und eine hohe Anzahl eingebetteter Osteozyten aufweist.¹³ Der Osteozyt ist in einer Lakune der Knochenmatrix „gefangen“ (Abb. 2-7). Benachbarte Osteozyten sind miteinander durch feine zytoplasmatische Ausläufer verbunden, die in einem dichten System aus Kanälchen verlaufen. Dieses System aus Kanälchen und Lakunen erlaubt die Diffusion von Metaboliten und Signalmolekülen zur Zellkommunikation mit den benachbarten Osteozyten, Osteoblasten und Knochendeckzellen, Osteoklasten und Makrophagen. Dies ist für das Überleben der Osteozyten unverzichtbar, da eine Diffusion von Nährstoffen und Abfallprodukten durch die stark mineralisierte Knochenmatrix nahezu unmöglich ist. Allerdings unterliegt die Transportkapazität dieses Systems gewissen Einschränkungen. Bei Säugetieren beträgt die kritische Transportdistanz zur Vitalerhaltung der Osteozyten etwa 100 μm .¹⁴ Dies erklärt, warum die Wanddicke von Osteonen und Paketen im trabekulären Knochen nur selten 100 μm übersteigt. Die normale Knochenfunktion hängt von gesunden

Abb. 2-8 Lichtmikroskopie von Osteoklasten (OK) in Howship-Lakunen im alveolären Knochen (Fuchsin und Toluidinblau).

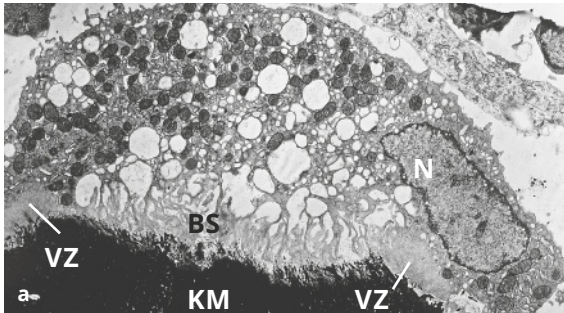
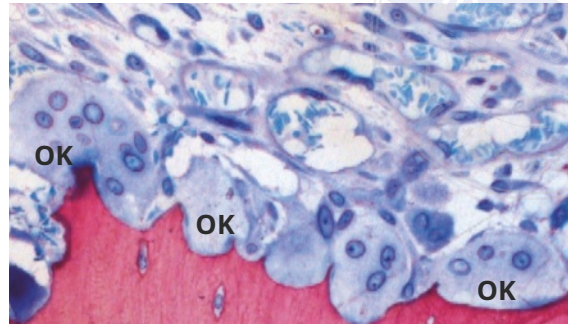
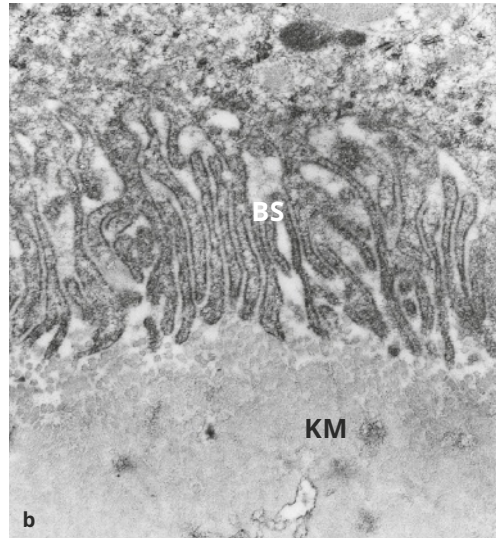


Abb. 2-9 (a) Transmissionselektronenmikroskopische Darstellung eines Osteoklasten mit Bürstensaum (BS), Versiegelungszone (VZ) sowie zahlreichen Mitochondrien, Vesikeln und Vakuolen, aber mit nur einem Kernprofil (N). Am Bürstensaum finden Auflösung und Abbau der Knochenmatrix (KM) statt (nicht entkalkter Ultradünnschnitt). (b) Vergrößerte Transmissionselektronenmikroskopie des Bürstensaums (BS) und der Knochenmatrix (KM) (entkalkter Ultradünnschnitt).



Osteozyten ab.¹⁵ Osteozyten sind keine passiven Zellen, die in die Knochenmatrix eingebettet sind, sondern tragen durch ihre Beteiligung am Knochenumbau, am Ionenaustausch und an der Rezeption mechanischer Signale aktiv zur Knochenhomöostase bei.^{15,16} Wichtig ist die Synthese von Sclerostin, einem negativen Regulator der Knochenneubildung, durch Osteozyten.¹⁷ Außerdem sind sie die Hauptquelle von Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand (RANKL), der für die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten benötigt wird.¹⁸

Die Knochendeckzellen sind der dritte zur Osteoblastenfamilie gehörende Zelltyp. Sie gelten als inaktive Osteoblasten, welche die Knochenoberfläche bedecken. Knochendeckzellen sind flach und weniger mit zytoplasmatischen Organellen ausgestattet, was auf eine niedrige Aktivität sowohl beim Zellmetabolismus als auch bei der Proteinsynthese hinweist. Daher werden sie auch als *inaktive* oder *ruhende Osteoblasten* bezeichnet. Knochendeckzellen können die Knochenresorption durch Freisetzung von Aktivierungsfaktoren für Osteoklasten sowie durch

aktive Kontraktion initiieren, durch die vermutlich die Knochenoberfläche freigelegt wird, sodass die Osteoklasten sich dort am Knochen anheften können.¹⁹

Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen. Sie unterscheiden sich morphologisch von anderen Riesenzellen, insbesondere von Fremdkörper-Riesenzellen, und werden in der Regel durch ihre Lage in einer Resorptionslakune, der Howship-Lakune, identifiziert (Abb. 2-8). Ihre Größe schwankt zwischen 30 μ m und 100 μ m und die Anzahl der Kerne liegt zwischen 3 und 30. Ihre Hauptfunktion ist der Abbau der Knochenmatrix, die sogenannte *Knochenresorption*. Ihr Zytoplasma ist azidophil und enthält oft Vakuolen (Abb. 2-9a). Der Randbereich der Osteoklasten heftet sich an mineralisierte Oberflächen und schottet die aktuelle Resorptionslakune durch die sogenannte Versiegelungszone (Abdichtungszone oder *Clear zone*, siehe Abb. 2-9a) ab. In der Mitte dieser Lakune wird die Zelloberfläche durch zahlreiche zytoplasmatische Ausstülpungen vergrößert, die den Bürstensaum (Ruffled border) bilden (Abb. 2-9b). Durch die

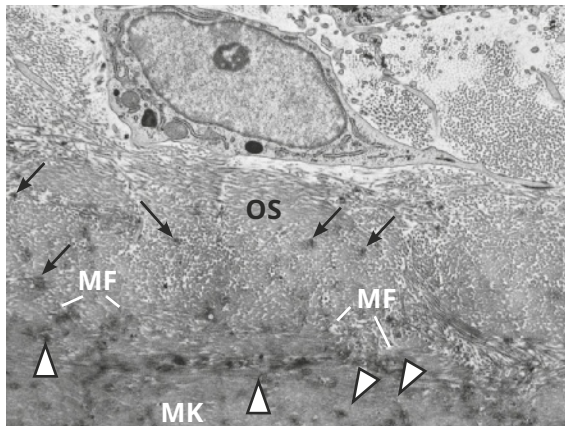


Abb. 2-10 Die transmissionselektronenmikroskopische Darstellung zeigt einen Osteoblasten, Osteoid (OS), die Mineralisierungsfront (MF) und die mineralisierte Knochenmatrix (MK). Im Osteoid sind Mineralisierungsherde (Pfeile) und in der mineralisierten Knochenmatrix „graue Flecken“ (Pfeilspitzen) zu erkennen.

vergrößerte Zellmembran werden Wasserstoffionen und proteolytische Enzyme freigesetzt, die die Mineralkristalle auflösen und die organische Knochenmatrix abbauen. Osteoklasten entstammen den hämatopoetischen Stammzellen und entstehen durch die Selbstfusion von Makrophagen.²⁰ Aufgrund ihrer Abstammung überrascht es nicht weiter, dass viele Wachstums- und Transkriptionsfaktoren, die an der hämatopoetischen Differenzierung von anderen Zellen als Osteoklasten beteiligt sind, auch einen Einfluss auf die Differenzierung von Osteoklasten haben.⁸ Zu den von den Osteoklasten exprimierten Markerproteinen gehören tartratresistente saure Phosphatase (TRSP),²¹ Cathepsin K, Vitronectin, Calcitonin, Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) und Receptor Activator of Nuclear factor- κ B (RANK).

Makrophagen des Knochenmarks (Osteomakrophagen) sind ebenfalls hämatopoetischen Ursprungs und werden auch als *Osteomacs* bezeichnet. Diese residenten Zellen haben wichtige Funktionen in der Knochenbiologie und sind zentral für die Steuerung von Knochenneubildung und -umbau. Außerdem gehören sie zu den ersten Zellen, die Kontakt mit den bei der GBR implantierten Biomaterialien haben. Sie können sich in klassische M1- oder M2-Makrophagen differenzieren oder anschließend zu Osteoklasten oder anderen mehrkernigen Riesenzellen fusionieren.⁵

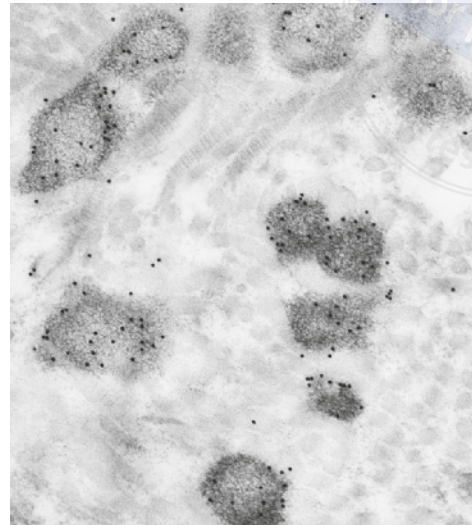


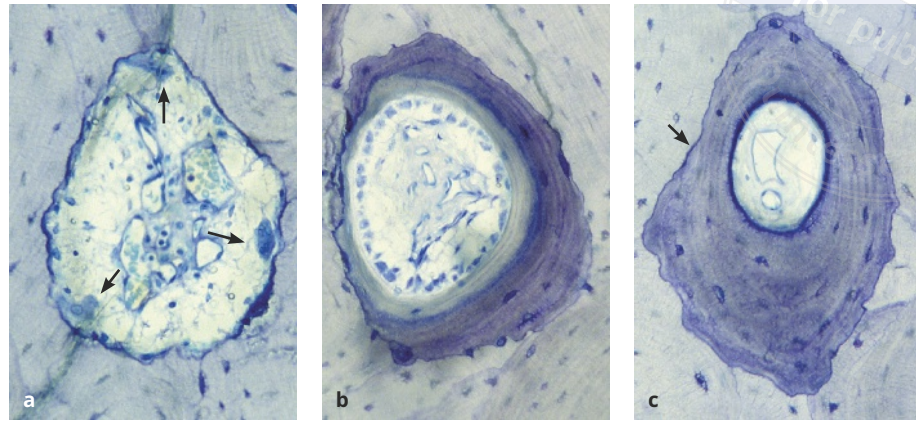
Abb. 2-11 Hochauflösende Immunzytochemie, die einen Zusammenhang zwischen der Immungoldmarkierung von Osteopontin und Mineralisierungsherden im Osteoid zeigt.

Ablagerung und Mineralisierung von Knochenmatrix

Der Osteoblast synthetisiert eine Mischung von Makromolekülen, die in das extrazelluläre Milieu abgegeben wird, wo sie die Knochenmatrix – das Osteoid – bilden, das aus Wasser, Mineralstoffen, Kollagenen und nichtkollagenen Makromolekülen besteht. Letztere werden gemeinhin als *nichtkollagene Proteine* bezeichnet. Die biochemische Zusammensetzung von Knochen wurde vor Kurzem erneut analysiert.^{22–27} Die Kollagene sind von struktureller und morphogenetischer Bedeutung.²⁸ In mineralisierten Geweben interagieren sie mit verschiedenen nichtkollagenen Proteinen und bilden ein Gerüst für die Anlagerung der Mineralkristalle.²⁹ Die nichtkollagenen Knochenproteine lassen sich grob einteilen in Glykoproteine, Proteoglykane, Plasmaproteine, Wachstumsfaktoren und andere Makromoleküle. Die Knochenmatrix hat nicht nur eine strukturelle Funktion, sondern beherbergt auch Moleküle, die an der Biomineralisierung und an Matrix-Zell-Interaktionen beteiligt sind, und dient als Reservoir für Wachstumsfaktoren sowie Zytokine, die freigesetzt werden, während Osteoklasten die Knochenmatrix resorbieren.

In einem bestimmten Abstand vom Osteoblasten, an der Mineralisierungsfront, wandelt sich das Osteoid in mineralisierten Knochen um. Die Mineralisierung von

Abb. 2-12 Kortikales Remodeling im Humerus eines erwachsenen Mannes. (a) Resorptionskanal mit Osteoklasten (Pfeile). (b) Konzentrische Lamellen, die von Osteoblasten abgelagert wurden. (c) Vervollständigtes sekundäres Osteon, begrenzt durch eine Zementlinie (Pfeil) (Transversalschnitte durch entstehende sekundäre Osteone; Toluidinblau-Oberflächenfärbung).



Geflechtknochen geht von Matrixvesikeln aus. Im Osteoid von mineralisiertem Lamellenknochen kommen solche Matrixvesikel jedoch nur selten vor. Das erste zwischen den Kollagenfibrillen auftretende Mineral befindet sich in kleinen, diskreten Herden, die im Osteoid verteilt sind und sich an der Mineralisierungsfront anhäufen (Abb. 2-10). Das gemeinsame Vorkommen von nichtkollagenen Knochenproteinen, wie Osteopontin (Abb. 2-11) und Knochen-Sialoprotein, und diesen kleinen Mineralisierungsherden sowie den amorphen grauen oder retikulären Flecken aus mineralisiertem Knochen legt einen Zusammenhang zwischen diesen Proteinen und dem Mineralisierungsvorgang nahe. Im Gegensatz dazu sind Bone Acidic Glycoprotein-75 und Osteocalcin diffus in der mineralisierten Knochenmatrix verteilt.²²

Modeling und Remodeling von Knochen

Strukturelle Aspekte

Das gesamte Leben hindurch werden die Knochen des Skeletts zur Reparatur und mechanischen Anpassung kontinuierlich umgebaut (physiologisches Remodeling). Die Begriffe *Modeling* und *Remodeling* sorgen oft für Verwirrung. *Modeling* bedeutet eine Änderung der Form, *Remodeling* den Austausch oder den Ersatz von Gewebe ohne eine Änderung der Architektur. Dabei ist zwischen dem Remodeling der Kortikalis und dem der Spongiosa zu unterscheiden.

Kortikalis

Die grundlegende strukturelle Einheit des kortikalen Knochens ist das Osteon (siehe Abb. 2-2). Die primären Osteone entstehen durch Appositionswachstum, während die sekundären Osteone das Ergebnis von Matrixsubstitution während dem Remodeling des Knochens sind. Die Umbausequenz ist in den Transversalschnitten in Abbildung 2-12 dargestellt. Zunächst bilden die Osteoklasten einen Resorptionskanal. Später tauchen Osteoblasten auf und beginnen, den Kanal konzentrisch mit Lamellenknochen aufzufüllen. In humaner Kompakta haben vollständige sekundäre Osteone einen Außendurchmesser von 200 bis 250 μm , während der zentrale Gefäßkanal – der Havers-Kanal – einen Durchmesser von 50 bis 80 μm aufweist.³⁰ Als durchgehend zylindrische Struktur sind sekundäre Osteone selten länger als 2,0 bis 3,0 mm. Sie sind miteinander in Abständen von 0,5 bis 1,0 mm durch transversale Gefäßkanäle – die *Volkman-Kanäle* – verbunden. Longitudinalschnitte neu gebildeter Osteone haben gezeigt, dass Knochenresorption und -anbau zeitlich und räumlich verknüpft sind und in diskreten Remodeling-Bereichen, den Knochenumbaeinheiten (*Bone Metabolizing Units, BMUs*), auftreten. An der fortschreitenden Front eines Resorptionskanals sind die Osteoklasten zu einem „Schneidekegel“ (Cutting Cone) zusammengelagert (Abb. 2-13). Indem sich die Osteoklasten longitudinalwärts vorarbeiten, erweitern sie den Resorptionskanal bis zu seinem endgültigen Durchmesser. Unmittelbar hinter den Osteoklasten folgt die Spitze einer Gefäßschleife. Diese Schleife liegt in der Mitte des Kanals und ist umgeben von perivaskulären Zellen, zu denen vermutlich auch

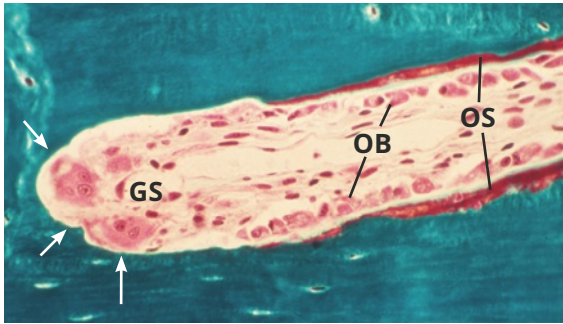


Abb. 2-13 Längsschnitt durch die Spitze eines entstehenden sekundären Osteons (Knochenstruktureinheit) während der Frakturheilung im Hunderadius. Schneidekegel (Cutting Cone) (Pfeile) der Osteoklasten; Gefäßschleife (GS); Osteoblasten (OB); Osteoidsaum (OS) (Mikrotomschnitt; Masson-Goldner-Trichrom).

Osteoblastenvorläufer gehören. In der Umschaltphase zwischen Knochenresorption und Knochenmatrixdeposition ist die Kanalwand von mononukleären Zellen ausgekleidet. Weiter hinten im Schneidekegel tauchen Osteoblasten auf und lagern Lamellenknochenmatrix ab, die später mineralisiert. Speziesabhängig dauert die vollständige Entwicklung eines Osteons 2 bis 4 Monate. Diese Messungen und Berechnungen basieren auf der sequenziellen Fluorchrommarkierung (Abb. 2-14) und erlauben außerdem die präzise Bestimmung der osteoklastären Resorptionsrate in Longitudinalschnitten, die bei Hunden bei 50 bis 60 μm täglich liegt.³¹⁻³³

Spongiosa

Während die Architektur des Trabekelwerks ursprünglich durch das Wachstumsmuster bestimmt wird, verändert das Modeling den Aufbau des spongiösen Knochens im Laufe des Lebens. Das Trabekelwerk durchläuft tiefgreifende Veränderungen zur strukturellen Anpassung an die vorherrschende funktionelle Belastung bzw. (wie häufig zu lesen ist) Veränderungen „gemäß dem Gesetz von Wolff“.³⁴ Diese Adaptation ermöglicht es dem Knochen, einer gegebenen Belastung mit dem geringstmöglichen Materialaufwand standzuhalten. Der Mechanismus der funktionellen Adaptation ist noch nicht vollständig verstanden. Derzeit bietet das Gesetz von Wolff eine einfache Möglichkeit, sie als Tatsache zu akzeptieren, ohne weiter nach Erklärungen suchen zu müssen.

Das Knochen-Remodeling verbessert sowohl die mechanische als auch die metabolische Qualität des Gewebes. Beim Remodeling von Spongiosa werden kleine Anteile (oder Pakete) durch neuen Lamellenknochen ersetzt

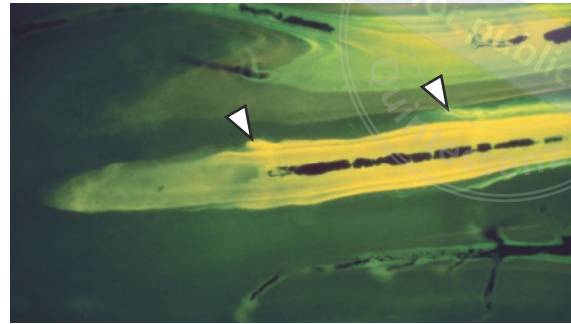


Abb. 2-14 Sequenzielle Polychrommarkierung einer Knochenumbauereinheit in wöchentlichen Abständen (Pfeilspitzen) zur Erfassung der täglichen osteoklastischen Resorptionsrate.

(Abb. 2-15). Die Bildung eines neuen Pakets beginnt mit der lokalen Rekrutierung von Osteoklasten, die eine Aushöhlung auf der Trabekeloberfläche bilden. Diese Vertiefungen sind durchschnittlich 50 μm tief und selten tiefer als 70 μm . Am Ende dieser Resorptionsphase und nach einer kurzen Unterbrechungs- oder Umschaltphase beginnen Osteoblasten in der formativen Phase mit der Ablagerung neuer Knochenmatrix. In Analogie zu den Osteonen werden die neuen Pakete als Knochenstruktureinheiten (*Bone Structural Units, BSU*) betrachtet und die an dieser Formation beteiligten Zellpopulationen als Knochenumbauereinheit (*Bone Metabolizing Units, BMU*). Angesichts der Größe der Trabekeloberfläche im menschlichen Skelett spielen die Kontrolle und Dynamik des Spongiosa-Remodelings eine wichtige Rolle bei der Pathogenese metabolischer Knochenkrankheiten, insbesondere der Osteoporose.

Zementlinien

Die Zementlinie ist ein sehr typisches Strukturmerkmal des Knochens. Sie markiert den Übergang zwischen neuem und altem Knochen. Es gibt zwei Arten von Zementlinien: die Ruhelinien und die Umschaltlinien. *Ruhelinien* sind glatt und verlaufen parallel zu den Lamellen. Sie entstehen, wenn die Knochenneubildung zum Stillstand kommt und nach einer Ruhephase wieder anläuft. *Umschaltlinien* entstehen in der Umschaltphase, entsprechen also der Matrix, die direkt an die zuvor von Osteoklasten resorbierte Knochenoberfläche angelagert wird (Abb. 2-16). Ruhelinien, die von Osteoblasten an Stellen produziert werden, an denen keine osteoklastische Resorption stattfindet, gleichen in Struktur und Zusammensetzung den Umschaltlinien.

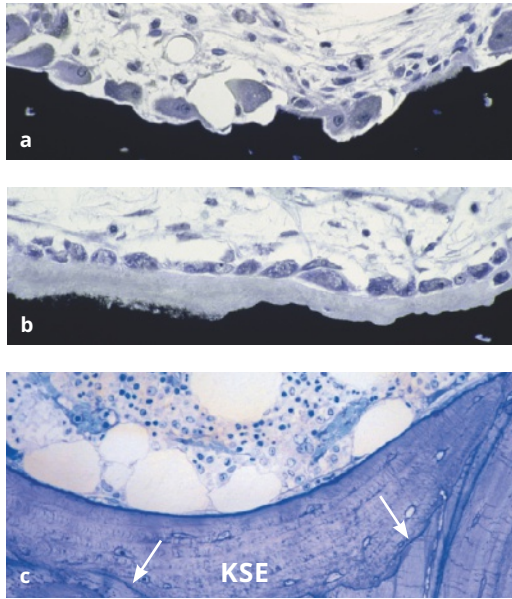


Abb. 2-15 Spongiosa-Remodeling in der Biopsie eines humanen Beckenkamms. (a) Resorptionsphase. (b) Frühe formative Phase. (c) Neu gebildetes Paket (Knochenstruktureinheit [KSE]), das deutlich durch eine Umschalt- oder Zementlinie abgegrenzt ist (Pfeile) ([a und b] Von-Kossa-/McNeal-Färbung; [c] Toluidinblau-Oberflächenfärbung).

Sekundäre Osteone sind immer durch eine Zementlinie von der sie umgebenden älteren Knochenmatrix getrennt (oder mit ihr verbunden). Auch das neue Paket, das nach Abschluss des Spongiosa-Remodelings entstanden ist, ist von älterer Knochenmatrix durch eine Zementlinie getrennt. Von den Osteoklasten zurückgelassene Howship-Lakunen verleihen der Zementlinie ein gekerbtes Aussehen (siehe Abb. 2-12c und 2-15c). Die Anzahl der Zementlinien – sowohl der Ruhe- als auch der Umschaltlinien – ist ein Indikator für die Intensität des Matrixturnovers.

Molekulare Aspekte

Das normale Knochen-Remodeling und somit auch der Erhalt der Knochenmasse hängt von einem fein abgestimmten Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und -neubildung ab, an der zahlreiche Zellarten beteiligt sind, wie zumindest Osteoklasten, Osteoblasten, Osteozyten, Knochendeckzellen, Makrophagen und Blutgefäße, aber auch Zellen des Immunsystems, die mithilfe von Signalmolekülen (z. B. Zytokinen und Wachstumsfaktoren) miteinander kommunizieren. Ein Ungleichgewicht bei der Expression dieser Signalmoleküle führt zu

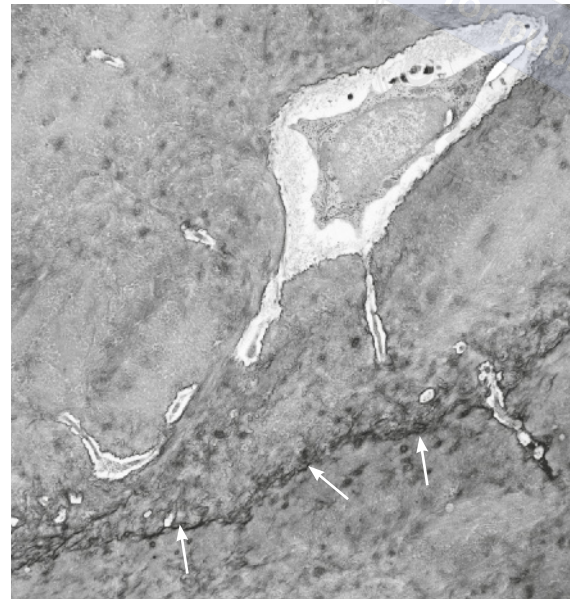


Abb. 2-16 Transmissionselektronenmikroskopische Darstellung einer Zementlinie (Pfeile) am Übergang zwischen altem und neuem Knochen.

metabolischen Knochenerkrankungen oder Krankheiten wie der Paget-Krankheit des Knochens, Osteopetrose, Osteoporose, Arthritis und dem Knochenabbau bei Parodontitis.^{35,36} Die Steuerung des Knochenbaus wird systemisch und lokal kontrolliert. Die lokalen Faktoren wirken parakrin oder autokrin, während Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten sowie Entzündungs- und Immunzellen Quellen und Ziele von Signalmolekülen sind. Zahlreiche Zytokine und Wachstumsfaktoren haben anabole und/oder katabole Effekte auf die Knochenbildung.^{37,38} Zu diesen knochenregulierenden Hormonen gehören das Parathormon, Parathormon-related Peptide, Calcitonin, Calcitriol (die aktive Form von Vitamin D), Prostaglandin E₂, Wachstumshormone, Schilddrüsenhormone, Geschlechtshormone (Östrogen und Testosteron), Leptin, Statine, Interferon γ , Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α), Transforming Growth Factor α (TGF- α), TGF- β , Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), Fibroblast Growth Factor (FGF), Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), die Interleukine (IL) 1, 6, 11 und 17 sowie Sclerostin.

Ein Durchbruch in der Knochenforschung und der immunologischen Forschung war die Entdeckung des

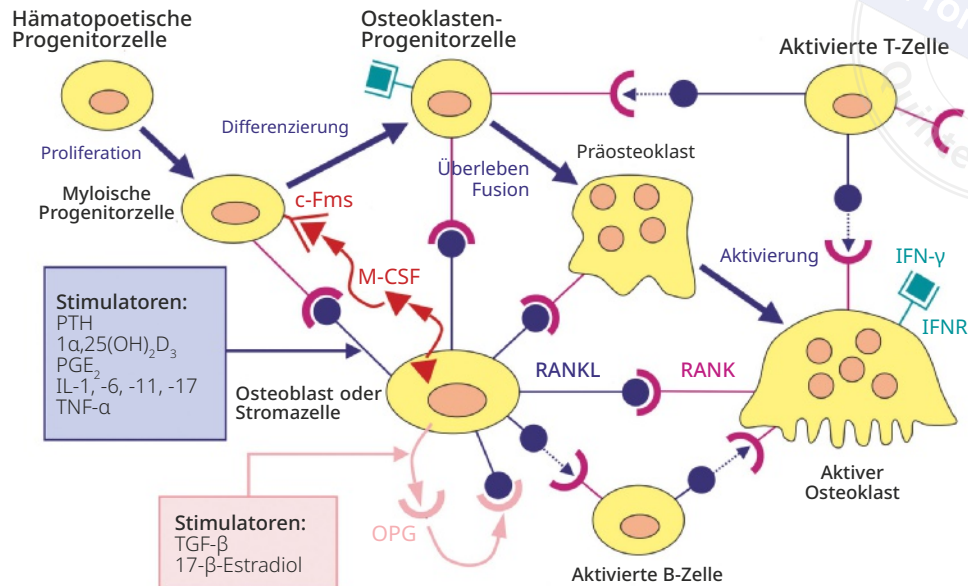


Abb. 2-17 RANK/RANKL/OPG-System. PTH: Parathormon; 1α,25[OH]2D3: 1α,25-Dihydroxyvitamin D3; PGE2: Prostaglandin E2; IL-1: Interleukin 1; IL-6: Interleukin 6; IL-11: Interleukin 11; IL-17: Interleukin 17; TNF-α: Tumor-Nekrose-Faktor α; M-CSF: Macrophage Colony-Stimulating Factor; c-Fms: M-CSF-Rezeptor; RANK: Receptor Activator for Nuclear factor κB; RANKL: RANK-Ligand; IFN-γ: Interferon γ; IFNR: IFN-γ-Rezeptor; TGF-β: Transforming Growth Factor β; OPG: Osteoprotegerin.

RANK/RANKL/OPG-Systeme am Ende der 1990er Jahre als entscheidendem Regulator des Knochenbaus. Die Knochenresorption wird von einem System aus RANK und seinem Liganden (RANKL) gesteuert, die beide zur Familie der Tumor-Nekrose-Faktor-Ligand- und -Rezeptor-Familie gehören, sowie von Osteoprotegerin (OPG). RANKL wird vor allem von Osteozyten exprimiert, aber auch von den Stromazellen des Knochenmarks, Osteoblasten und bestimmten Fibroblasten, RANK hingegen von den Osteoklastenvorläufern und reifen Osteoklasten. Die Bindung von RANK an RANKL induziert die Osteoklastendifferenzierung und -aktivität und steuert das Überleben der Osteoklasten. Osteoprotegerin hingegen, das von Osteoblasten, Stromazellen des Knochenmarks und anderen Zellarten produziert wird, ist ein löslicher kompetitiver Decoy-Rezeptor für RANKL und somit ein natürlicher Inhibitor der Osteoklastendifferenzierung und -aktivierung.

Jede Störung dieses Systems kann das Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und -apposition verschieben. Die Expression von M-CSF spielt eine essenzielle Rolle bei diesem Steuerungssystem. Außerdem regulieren mehrere proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren, insbesondere IL-1 und TNF-α, die Expression von RANKL und OPG (Abb. 2-17). Das Immunsystem

modifiziert das Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und -resorption in einem komplexen Prozess, an dem T- und B-Lymphozyten, dendritische Zellen und Zytokine beteiligt sind. Durch die Expression von RANKL auf B-Zellen, T-Zellen und Stromazellen des Knochenmarks und die Expression von RANK auf Osteoklastenvorläufern, reifen Osteoklasten, T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und dendritischen Zellen können diese Zellen direkt die Knochenresorption beeinflussen.³⁹⁻⁴¹

Die Entdeckung dieses wichtigen Steuerungssystems, das die Knochenbiologie mit der Immunzellbiologie verbindet, hat die Möglichkeit für neue therapeutische Strategien eröffnet. In Versuchen konnten durch den Einsatz von rekombinantem Osteoprotegerin Knochenresorption und -verlust erfolgreich verhindert werden. Aufgrund der Produktion signifikanter Antikörper bei einem Patienten unter OPG-Einnahme wurde dieser Weg jedoch rasch wieder verlassen. Eine weitere Möglichkeit zur Blockade des RANK-Signalweges ist die Gabe von Denosumab, einem rein humanen monoklonalen Antikörper gegen RANKL. Prolia (Amgen) wird bei Patienten mit Osteoporose eingesetzt, XGEVA (Amgen) zur Behandlung des Multiplen Myeloms, von Knochenmetastasen solider Tumoren, Riesenzelltumoren des Knochens und der malignen Hyperkalzämie,

die refraktär gegenüber Bisphosphonaten ist. Prolia und XGEVA können ebenso wie Bisphosphonate zur Kieferosteonekrose führen. Diese Feststellung hat zu dem neuen Begriff *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw* (MRONJ) geführt, der den früheren Begriff *Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw* (BRONJ) ersetzt. Zur MRONJ-Prävention sollte der Arzt seine Patienten gezielt nach der Einnahme antiresorptiver Medikamente fragen. Die MRONJ wurde auch als Komplikation von Krebstherapien beschrieben, welche in die Angiogenese eingreifen. Dieser Zusammenhang wird jedoch eher kontrovers beurteilt. Bei Patienten, die im Rahmen einer Krebstherapie antiangiogene Wirkstoffe als Osteoklastenhemmer einnehmen, ist das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer MRONJ besser bekannt.

Biologie der Knochenregeneration

Physiologische versus reparative Regeneration

Unter Regeneration versteht man gemeinhin den Ersatz sich auflösender oder verloren gegangener Gewebeteile des Körpers durch Gewebe oder Organe, die ebenso hoch strukturiert sind wie ihre Originale, sodass Struktur und Funktion vollständig wiederhergestellt werden. Man unterscheidet zwischen physiologischer und reparativer Regeneration. Viele Gewebe und Organsysteme durchlaufen eine *physiologische Regeneration*, also den kontinuierlichen Ersatz von Zellen und Gewebestandteilen. Das Remodeling von Kortikalis und Spongiosa entspricht einer physiologischen Regeneration, da sowohl die Zellen als auch die extrazelluläre Matrix ersetzt werden. Die *reparative Regeneration* findet statt, wenn Gewebe durch Verletzungen oder Krankheiten verloren gehen. Knochen besitzt das einzigartige Potenzial, seine ursprüngliche Architektur komplett wiederherzustellen. Allerdings gibt es dabei ein paar Einschränkungen. Die Rekonstruktion der Gewebearchitektur in ihrem ursprünglichen Ausmaß erfolgt sequenziell und folgt dabei stark dem Muster der Knochenbildung während Entwicklung und Wachstum. Auch hier müssen gewisse Grundvoraussetzungen erfüllt sein, wie eine reichliche Blutversorgung und die mechanische Stabilisierung durch ein solides Gerüst.

Aktivierung der Knochenregeneration

Jede Knochenläsion (Fraktur, Defekt, Implantation oder Unterbrechung der Blutversorgung) aktiviert die Wundheilung und die lokale Knochenregeneration durch Freisetzung und lokale Produktion von Wachstumsfaktoren und anderen Signalmolekülen (siehe Kap. 3). Knochen ist eine der reichhaltigsten Quellen von Wachstumsfaktoren und anderen Signalmolekülen. Osteoinduktion bedeutet nach dem klassischen Konzept die Anregung einer heterotopen (ektopischen) Knochenbildung, also der Bildung von Knochen an Stellen, wo er physiologischerweise nicht vorkommt. Ebenso oft wird der Begriff *Osteoinduktion* jedoch für die Aktivierung der Ossifikation in vorhandenem Knochen verwendet, also bei der orthotopen Knocheninduktion. Um Verwirrung zu vermeiden, wird deshalb für die orthotope Knochenbildung der Begriff *Knochenaktivierung* vorgezogen.

Bei der heterotopen Knochenbildung finden sich weit vom Knochen entfernt induzierbare Knochenvorläuferzellen. Diese Mesenchymzellen kommen in großer Zahl im subkutanen Bindegewebe, den Skelettmuskeln, der Milz- und der Nierenkapsel vor. Ihre Antwort auf induktive Reize, wie BMPs, ist komplexer als bei der orthotopen Knochenbildung und ahmt sogar die enchondrale Knochenbildung nach.⁴²

Bei Ratten beginnt 3 bis 4 Tage nach der subkutanen Implantation von BMPs die Proliferation von Mesenchymzellen. Ab Tag 5 bis 8 entwickelt sich Knorpel, der binnen eines Tages zu mineralisieren beginnt. Ab Tag 10 bis 11 kommt es zur Gefäßeinsprossung und knöchernen Substitution des verkalkenden Knorpels. Die intermediäre Knorpelreifung scheint obligatorisch zu sein, sofern eine Induktion der induzierbaren Knochenvorläuferzellen erfolgt. Wichtig ist, dass es als Antwort immer zur indirekten Knochenbildung kommt.

Bei der orthotopen Knochenbildung finden sich Knochenvorläuferzellen in Geweben, die dem Knochen direkt benachbart sind, wie dem Knochenmarkstroma, dem Periost, dem Endost und den intrakortikalen Kanälen. Diese Zellen reagieren auf induktive Signale mit Proliferation und direkter Differenzierung zu Osteoblasten. Somit wirken die induktiven Substanzen bei der orthotopen Knocheninduktion auf bestimmte Knochenvorläuferzellen, und als Reaktion kommt es zur direkten Knochenbildung. Die Lag-Phase ist kurz – selten länger als 1 bis 3 Tage – und der neu gebildete Knochen wird auf bereits vorhandenen Knochenoberflächen abgelagert.

Reparatur von Knochendefekten

Die Reparatur von experimentellen Knochendefekten ist ein gutes Modell für das Studium der Knochenregeneration. Im Gegensatz zu Frakturen sind solche Defekte seltener mechanischen Belastungen und Unterbrechungen der Blutversorgung ausgesetzt. Johner⁴³ untersuchte die Heilung von Bohrlöchern mit einem Durchmesser von 0,1 bis 1,0 mm in der Kaninchentibia. Die Knochenbildung in diesen Läsionen setzte bereits nach wenigen Tagen ohne vorausgehende osteoklastische Resorption ein und zeigte eine klare Abhängigkeit von der Defektgröße: Löcher mit einem Durchmesser in der Größenordnung von Osteonen (0,2 mm) werden konzentrisch mit Lamellenknochen aufgefüllt. In größeren Löchern wird zunächst ein Gerüst aus Geflechtknochen gebildet. Anschließend wird Lamellenknochen in den neu gebildeten intertrabekulären Räumen abgelagert, die einen Durchmesser von 150 bis 200 µm aufweisen. Wie beim Appositionswachstum ist die Geschwindigkeit der Matrixdeposition von Lamellenknochen auf wenige Mikrometer täglich begrenzt, während Geflechtknochen rasch größere Defekte überbrückt. Nach 4 Wochen waren sowohl die kleinen als auch die größeren Defekte mit Kortikalis ausgefüllt.

Allerdings gibt es eine Schwelle für diese schnelle Überbrückung durch Geflechtknochen, die für Bohrlöcher in der Kortikalis des Kaninchens etwa 1 mm beträgt.⁴³ Experimentelle Studien zum Einwachsen von Knochen in poröse azetabuläre Komponenten bei totalen Hüftendoprothesen von Hunden erbrachten ähnliche Ergebnisse,⁴⁴ die sich mit dem oft zitierten Begriff der *Knochensprungdistanz* (Osteogenic Jumping Distance) zusammenfassen lassen. Dieser Begriff weist darauf hin, dass Lücken, die größer als 1 mm sind, bei der Knochenreparatur nicht mit einem Sprung überwunden werden können. Für Implantate stellt sich die Situation sogar noch schwieriger dar, da das Überbrücken des Defekts nur von der Seite des Knochens ausgeht. Dies bedeutet zwar nicht, dass größere Spalten oder Lücken auf unbestimmte Zeit offenbleiben werden, sie werden aber langsamer aufgefüllt, und es besteht kein Zweifel, dass Bohrlöcher von 3 bis 5 mm Größe mehrere Wochen, wenn nicht Monate bestehen bleiben, bis ihre Reparatur abgeschlossen ist.

Die Knochenheilung an dentalen Implantaten wurde abhängig vom Abstand zwischen der Implantatoberfläche und dem umgebenden Knochen,⁴⁵ von den Oberflächeneigenschaften des Implantats^{46,47} und vom Implantatmaterial

sowie von den topischen und chemischen Oberflächenmodifikationen des Implantats⁴⁸ untersucht.

Membrangeschützte Knochenregeneration

Wie bereits dargelegt, verfügt Knochen über ein bemerkenswertes Regenerationspotenzial und kann seine ursprüngliche Struktur und mechanischen Eigenschaften perfekt wiederherstellen. Allerdings unterliegt diese Regenerationskapazität gewissen Einschränkungen und kann sogar versagen, wenn bestimmte Voraussetzungen nicht erfüllt sind. Zu den Faktoren, welche die Knochenreparatur behindern oder sogar verhindern, gehören (1) das Versagen der Gefäßversorgung, (2) mechanische Instabilität, (3) Defekte übermäßiger Größe und (4) konkurrierende Gewebe mit höherer Proliferationsaktivität. Es gibt jedoch mehrere Möglichkeiten, mit denen sich alleine oder in Kombination die Knochenbildung fördern und unterstützen lässt, wie:

- Osteoinduktion durch Wachstumsfaktoren
- Osteokonduktion durch autogene Knochentransplantate oder Knochenersatzmaterialien
- Transplantation von Stammzellen oder Vorläuferzellen, die sich zu Osteoblasten differenzieren
- Distractionsosteogenese
- GBR mit Barrieremembranen

Die membrangeschützte Knochenregeneration (GBR) erfolgt meist in Kombination mit einem Knochenfüllmaterial und ist das in der zahnärztlichen Praxis am weitesten verbreitete Knochenaufbauverfahren. Der Einsatz von Barrieremembranen zur Knochenregeneration beruht auf Studien zur parodontalen Regeneration^{49,50} und begann in der Mitte der 1980er Jahre mit präklinischen Experimenten.⁵¹⁻⁵³

Prinzip

Das Grundprinzip des GBR-Verfahrens besteht darin, unerwünschte Zellen aus nicht osteogenen Geweben daran zu hindern, die Knochenregeneration zu stören. Deswegen wird zwischen dem mit neuem Knochen zu augmentierenden Bereich und dem angrenzenden Weichgewebe eine Membran als physikalische Barriere eingebracht. Da Knochengewebe relativ langsam wächst,

können Fibroblasten und Epithelzellen den verfügbaren Raum effektiver besetzen und weitaus rascher Bindegewebe bilden, als der Knochen wachsen kann. Sofern die Membran ihre Barrierefunktion lange genug aufrecht erhalten kann und nicht der Mundhöhle ausgesetzt wird, bestehen optimale Bedingungen für das Einwachsen von Blutgefäßen aus dem umgebenden Knochen, sodass einwandernde Stammzellen und Knochenvorläuferzellen zu Osteoblasten differenzieren können, welche die Knochenmatrix produzieren. Mit anderen Worten bildet die Barriermembran einen abgeschlossenen Raum, in dem das Knochengewebe seine einzigartige natürliche Heilungskapazität geschützt und ungestört entfalten kann.

Bemerkenswert ist, dass die Theorie der totalen Zellokklusion durch die Erkenntnis infrage gestellt wurde, dass der Nährstofftransfer über die Membran für eine erfolgreiche Knochenregeneration wichtig sein könnte.^{54,55} Tatsächlich wurde belegt, dass makroporöse Membranen bei der GBR und der membrangeschützten Geweberegeneration (GTR) zu besser vorhersagbaren Ergebnissen führen und für ein unkompliziertes klinisches Management förderlicher sind als okklusive Membranen.^{56,57} Vor Kurzem wurde die Begrenzung der Membranfunktion auf den reinen Raumerhalt weiter infrage gestellt. Es gibt Belege dafür, dass bestimmte Membranen Funktionen besitzen, die über ihre Rolle als reine Barriere hinausgehen.⁵⁸ Diese aufkommenden Daten legen nahe, dass die Membran aktiv zur Regeneration der unter ihr liegenden Knochendefekte beiträgt. Es wäre nicht weiter überraschend, wenn die spezifische Reaktion von Makrophagen auf ein Biomaterial an diesem zur Heilung beitragenden Effekt beteiligt wäre.

Bei der GBR verwendete Biomaterialien

Barriermembranen

In der Praxis wird die Barriermembran direkt auf die Außenfläche des den Defekt umgebenden Knochens gelegt. Anschließend wird der Mukoperiostlappen wieder in seine Ausgangsposition gebracht und mit Nähten fixiert. Für die GBR steht ein breites Spektrum an Membranmaterialien zur Verfügung. Um das für die jeweilige klinische Anwendung am besten geeignete Material auswählen zu können, muss der Arzt mit den Grundanforderungen der bei diesen Indikationen verwendeten Membranmaterialien vertraut sein. Dazu gehören:

- Biokompatibilität
- Zellausschluss (Okklusivität, Okklusion)
- Raumschaffung und Raumerhalt
- Gewebeintegration
- Degradierbarkeit
- Einfache klinische Handhabung
- Tiefe Anfälligkeit für Komplikationen

In der Pionierphase der GBR am Ende der 1980er und im Laufe der 1990er Jahre wurde vor allem die nicht resorbierbare Membran aus expandiertem Polytetrafluoroethylen (ePTFE) verwendet. Später wurden resorbierbare Membranen evaluiert. Sowohl nicht resorbierbare als auch bioresorbierbare Membranen haben typische Vor- und Nachteile.

Nicht resorbierbare Membranen

Der am weitesten verbreitete nicht resorbierbare Membrantyp besteht aus Polytetrafluoroethylen (PTFE). Er wurde ursprünglich gegen Ende der 1960er Jahre entwickelt und ab 1971 im Markt eingeführt. PTFE ist hydrophob und biologisch inert und somit nicht resorbierbar. Der wichtigste Vorteil ist die ausgezeichnete Barrierefunktion, der Hauptnachteil die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs zur Membranentfernung. Die ePTFE-Membran wird hergestellt, indem PTFE einer hohen Zugbelastung ausgesetzt wird. Dadurch kommt es zur Expansion und Bildung einer porösen Mikrostruktur. Die am häufigsten eingesetzte ePTFE-Membran ist zweischichtig mit einem dichten und einem weniger dichten Anteil. Der innere (zentrale) dichte Anteil, der sich über dem Defektraum befindet, besitzt eine Porengröße von $< 8 \mu\text{m}$, damit der Flüssigkeitsaustausch gewährleistet ist, Zellen aber ferngehalten werden (Abb. 2-18a). Die Mikrostruktur des äußeren Anteils, der Kontakt mit dem Knochen am Defektrand hat, ist weniger dicht. Seine Porengröße beträgt 20 bis $25 \mu\text{m}$ und seine Oberflächenstruktur fördert die Adhäsion von Blutgerinnseln und das Attachment von Bindegewebe sowie dessen Invasion in die Membran, wodurch es schlussendlich zur Gewebeintegration kommt (Abb. 2-18b). In der Zahnmedizin wurden ePTFE-Membranen während der Entwicklungsphase der GTR- und GBR-Verfahren zum Standard bei beiden.⁵⁹

Hochdichtes PTFE (dPTFE) unterscheidet sich von ePTFE durch seine Porengröße im Submikronbereich ($0,2 \mu\text{m}$). Durch die hohe Dichte und kleine Porengröße

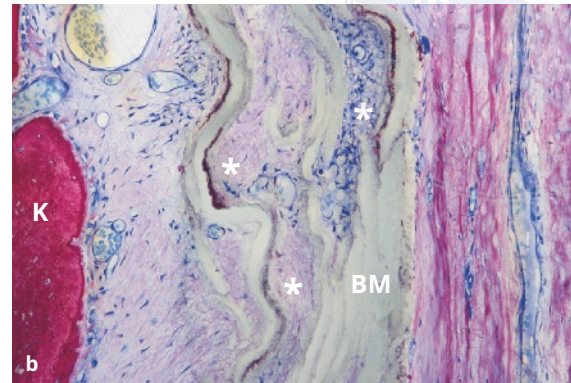
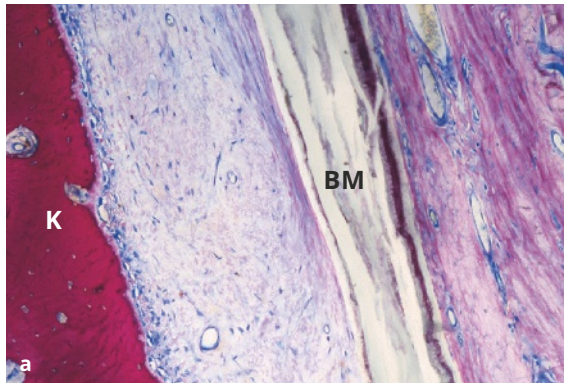


Abb. 2-18 Weich- und Hartgewebekompartimente neben einer ePTFE-Barrieremembran (BM) (Schliffpräparate; Toluidinblau- und basische Fuchsin-Oberflächenfärbung). (a) Der dichte Anteil der Barrieremembran trennt ein äußeres Mundschleimhautkompartiment von einem inneren, weichen Bindegewebekompartiment, das überwiegend vom Knochenkompartiment (K) aus erreichbar ist. Es gibt keine Hinweise auf eine Fremdkörperreaktion. (b) Der poröse Anteil der Barrieremembran (*Sterne*) ermöglicht das Einwachsen von Blutgefäßen und Zellen in die Membranzwischenräume.

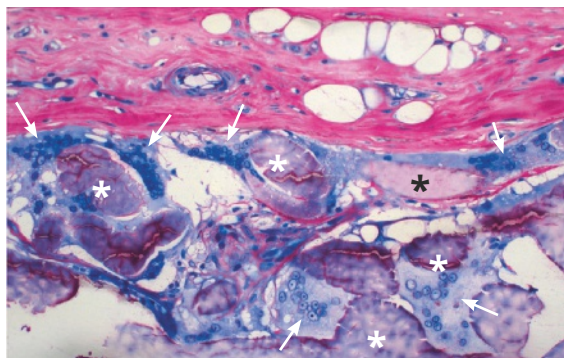


Abb. 2-19 GLTC-Membran nach 12 Wochen. In einer amorphen Matrix (*Sterne*), die das Membranmaterial teilweise ersetzt, liegen verstreut zahlreiche große mehrkernige Riesenzellen (*Pfeile*) (unenalkalktes Schliffpräparat, Toluidinblau und basisches Fuchsin).

kommt es nicht mehr zur Adhäsion und Infiltration von Bakterien. Da kein Primärverschluss der Weichgewebe erforderlich ist, kann die Barrieremembran während der Gewebeheilung gegenüber der Mundhöhle exponiert sein.

Um das Problem des Membrankollapses zu überwinden, kann die PTFE-Membran mechanisch mit Titan verstärkt werden (*titanverstärktes PTFE*). Alternativ können Membranen mit Metallgittern aus Titan, einer Titanlegierung oder einer Kobaltchromlegierung verwendet werden.⁶⁰

Wie bereits erwähnt, ist der für die Entfernung erforderliche operative Eingriff ein großer Nachteil der nicht resorbierbaren Membranen. Außerdem sind ePTFE-Membranen mit bestimmten Komplikationen assoziiert, wie einer schwierigen Handhabung aufgrund

ihrer Hydrophobie sowie des Kollapses oder der Exposition der Membran, was häufig zu einer Infektion führen und das regenerative Ergebnis beeinträchtigen kann. Aufgrund dieser Komplikationen wurde eine andere Generation von Biomaterialien getestet, die bioresorbierbaren Membranen.

Bioresorbierbare Membranen

Wie der Name schon impliziert, werden bioresorbierbare oder bioabbaubare Membranen vom Körper abgebaut und lösen sich im Laufe der Zeit auf. Dadurch wird ein zusätzlicher Eingriff zur Entfernung des Biomaterials überflüssig. Es gibt zwei große Gruppen von bioresorbierbaren Membranen: (1) synthetische Polymere und (2) Polymere unterschiedlicher tierischer Herkunft. Jede Membran hat typische physikochemische Eigenschaften und biologische Effekte. Das Behandlungsergebnis hängt stark vom Abbauprozess ab, weil (1) das Biomaterial bei zu raschem Abbau seine Barrierefunktion nicht ausreichend erfüllen kann und (2) Abbauprodukte ungünstige Gewebereaktionen, wie Fremdkörperreaktionen, auslösen können, welche die Gewebeatmung und Knochenbildung verhindern und sogar zur Knochenresorption führen können.⁶¹ Die meisten der klinisch eingesetzten bioresorbierbaren Membranen bestehen aus weiterverarbeitetem Kollagen oder aliphatischen Polyestern.

Synthetische Membranen

Synthetische Polyester, die als Biomaterialien für Barrieremembranen verwendet werden, sind Polyglykolide (PGAs), Polylaktide (PLAs) und daraus bestehende



Sachregister

A

- Abdichtungszone 21
- Activating transcription factor 4 63
- Adrenomedullin 69
- Albee, Frederick Houdlette 54
- Alkalische Phosphatase 58
- Allotransplantate 36, 56, 257
 - demineralisierte gefriergetrocknete 37, 257
 - Demineralisierung 56
 - Eigenschaften 37, 54, 257
 - frisch gefrorene 56
 - gefriergetrocknete 37, 56, 257
 - Knochenblocktransplantate 257
 - Nachteile 37, 56, 257
 - partikuläre 257
 - Quellen 257
 - Vorteile 56
- Aluminiumoxidimplantat 124
- Alveolarkamm
 - messerscharfer 279
 - Veränderungen nach Extraktion 80
- Alveolarkammerhalt 85
 - Indikationen 87
 - klinische Bedeutung 87
 - lappenlose Extraktion 85
 - Sofortimplantation 86
 - Wurzelerhalt 86
- Alveolenstabilisierung 86
- Anorganic Bovine Bone 44
- Anorganischer boviner Knochen 44
- Antibiotic Stewardship 321
- Antibiotikaprophylaxe 181, 321
- Autotransplantate 33, 254
 - aus der Knochenmühle 35
 - aus Knochenkollektoren 35
 - aus Knochenchabern 35
 - Eigenschaften 12, 54, 66
 - Entnahmestellen 66, 68
 - Entnahmetechnik 68
 - Formen 67
 - Knochenblocktransplantate 255
 - Knochenchips 255
 - Knochenregeneration 68
 - Knochenpäne 33
 - Knochenstaub 33
 - Kombination mit DBBM 44, 69
 - kortikale 68
 - kortikospongiöse 68
 - Nachteile 33, 36, 68
 - osteogenes Potenzial 33
 - Osteoinduktivität 67
 - partikuläre 33, 67, 255
 - piezoelektrische Entnahme 35
 - spongiöse 68
 - Wachstumsfaktoren 33
 - Zellanteil 32

B

- Bagpipe homeobox protein homolog 1 63
- Barrieremembranen 29, 258
 - bei Periimplantitis mit Knochendefekten 305
 - bioresorbierbare 30
 - ePTFE-Membranen 29
 - Exposition 324
 - Exposition, verzögerte 322
 - kollagene. Siehe Kollagenmembranen
 - nicht resorbierbare 29
 - nicht resorbierbare bioinerte 259
 - resorbierbare 259
 - synthetische Polyester 30
- Barrieremembranen Wahl 118

Behandlungsfehler 315
 Biofunktionalisierung 48
 Bioglas 39
 Biphasic Calcium Phosphates 38
 Bisphosphonate-Related Osteo-
 necrosis of the Jaw 27
 Blocktransplantate, allogene 257
 Reduktion der postoperativen
 Resorption 261
 Blocktransplantate, autogene 255
 horizontale Kamm-
 augmentation 253
 Kombination mit bioinserter
 Membran 255
 kortikospongiöse 253, 255
 Nachteile 255
 Reduktion der postoperativen
 Resorption 261
 Bone Acidic Glycoprotein-75 23
 Bone-conditioned Medium 12, 69,
 73, 118, 176, 179, 255
 Funktionalisierung 71
 Bone gamma-carboxyglutamic acid-
 containing protein 59
 Bone-Level-Implantate 96, 97
 Frühimplantation 176
 Schalllücke im Frontzahn-
 bereich 183
 Sofortimplantation 153
 Bone Metabolizing Unit 23, 24
 Bone Morphogenetic Proteins 64,
 71
 BMP-2 12, 73
 Freisetzung aus autogenem
 Knochen 7
 Bone Structural Units 24
 Bovine-Derived Bone Mineral 44
 BTB/POZ Domain-containing
 protein II 69
 Bündelknochen 80, 82
 Bündelknochenresorption
 104, 175
 Bürstensaum 21

C

Calcitonin 22
 Canalis incisivus 104
 Canalis mandibulae 222
 Knochenhöhe darüber 222
 singulärer 222
 zweigeteilter 222, 223
 Carboanhydrase 2 61
 Cathepsin K 22, 62
 Chemotherapie, konventionelle
 317
 Chloridkanal 7 62
 Clear zone 21
 Composite Graft 118
 Stabilität 119
 Core-binding factor α1 20
 Corpus mandibulae, Anatomie
 221
 Cutting Cone 23, 24

D

Demineralisiertes gefrier-
 getrocknetes allogenes
 Knochentransplantat 37, 257
 Eigenschaften 37
 Demineralized Freeze-Dried Bone
 Allograft 37
 Denosumab 26
 Deproteinisiertes bovines Knochen-
 mineral 44
 Eigenschaften 44, 258
 Kombination mit autogenem
 Knochen 44
 Osteokonduktivität 44
 Resorbierbarkeit 44
 Diabetes mellitus 317
 Dickkopf-related protein I 61
 Digitale Volumetomographie II 11
 dPTFE-Membranen 29
 Komplikationen 325
 Duhamel, Henri-Louis 53
 Dysästhesie 320

E

Edwin-Smith-Papyrus 53
 ePTFE-Membranen 29, 118, 244,
 259
 Eigenschaften 30
 Komplikationen 325
 Nachteile 259
 Struktur 29
 Vorteile 29
 Ergebnisse, ästhetische 125
 Esthetic Risk Assessment (ERA)
 172
 Extensionsplastik, alveoläre 2
 Extraktion
 gewebeschonende 85, 173
 Hartgewebeveränderungen
 nach 80
 Kieferkammveränderungen
 nach 125
 Knochenverlust nach 80
 komplette, mit Sofortimplantation
 mit Defektfüllung 104
 lappenlose 85, 145
 mehrschrittige 188
 ohne Aufklappung 231
 partielle, Sofortimplantation
 mit Socket-Shield-
 Technik 105
 Socket Grafting 107
 spontane Heilung der Alveole
 106
 Weichgewebeveränderungen
 nach 83
 Extraktionsalveole, Heilungs-
 verlauf 81

F

Fadenentfernung 321
 Ferninzision 273
 Fibrinkleber 119
 Fibroblasten 84
 Fibroblast growth factor 57
 Fluorapatit, phykogenes 38
 Frakturheilung 17
 Kallus 18

- Freeze-Dried Bone Allograft 37
 Fresh Frozen Bone 37
 Frontzahnbereich, oberer
 horizontale Kamm-
 augmentation 288
 Implantation bei Kompro-
 mittierung 294, 296
 vertikaler Knochenverlust 291
 Weichgewebeaugmentation 287
 Frontzahnbereich, unterer 283
 Frühimplantation 130
 Selektionskriterien 172
 Bildung keratinisierter
 Mukosa 170
 Bündelknochenresorption 170
 Durchführung 173
 Implantatfreilegung 181
 im unteren Seitenzahnbereich
 nach Socket Grafting 231
 Indikationen 83
 Inzision 175
 Konturaugmentation 178
 Langzeitergebnisse mit
 Konturaugmentation 201
 Lappendesign 175
 mit partieller Knochen-
 heilung 132
 mit partieller Knochenheilung
 im unteren Seitenzahn-
 bereich 227
 mit simultaner GBR-Kontur-
 augmentation 169
 mit Weichgewebeheilung 130
 mit Weichgewebeheilung
 im unteren Seitenzahn-
 bereich 224
 nach spontaner Abheilung der
 Alveole 106
 nach Weichgewebeheilung 170
 Operationsverfahren beim
 Einzelzahnersatz 173
 primärer Wundverschluss 180
 Risikofaktoren 172
 spontane Dickenzunahme der
 Weichgewebe 171
 Vorteile 170
 Wahl des Implantattyps 176
- Frühkomplikationen 321, 324
 Funktionalisierung 71
- G**
- Gefahrenzone 97
 Geflechtknochen 18, 41
 Defektheilung 28
 Mineralisierung 23
 strukturelle Organisation 18
 Gefriergetrocknetes allogenes
 Knochentransplantat 257
 Genfer Lösung 192
 Geweberegeneration, membran-
 geschützte 3, 29
 Gingivasymmetrie 288
 Glas, bioaktives 56
 Glykoproteine 58
- H**
- Havers-Kanal 19, 23, 53
 Havers-System 19
 HbA1c 317
 Hormone, knochenregulierende 25
 Howship-Lakune 21, 25
 Hydroxylapatit 37, 258
 Eigenschaften 38
 korallines 37, 57
 porzines 57
 synthetisches 56
 Hypästhesie 320
 Hypophosphatasie 58
- I**
- Implantate
 Dekontamination der
 Oberfläche bei
 Periimplantitis 304
 durchmesserreduzierte 12, 192
 keratinisierte Mukosa 99
 Knochenverankerung 99
 korrekte dreidimensionale
 Position 97
 Langzeitstabilität 95
 Merkmale 95
- Überlebensraten von Sofort-
 implantaten 166
- Implantation
 ästhetisch orientierte 104, 289,
 293
 Extraktionsalveolen 101
 frühe. Siehe Frühimplantation
 in den abgeheilten Kiefer-
 kamm 108
 nach Extraktion 127
 Patientenalter 104
 Schaltlücke 183
 Selektionskriterien 125
 sofortige. Siehe Sofort-
 implantation
 späte. Siehe Spätimplantation
 Zeitpunkte 124
 Ziele 127
- Implantatplastik 307
 Inclin, Alberto 54
 Infektionskontrolle
 durch Barrieremembranen
 325
 postoperative 321
 Insulin-like growth factor 64
 Integrin-binding sialoprotein 59
 Integrine 60
 Interleukin-11 69
- K**
- Kallus 18
 Kalziumphosphate, biphasische
 38, 258
 Eigenschaften 38
 Kalziumsulfat 57
 Kammaugmentation,
 horizontale 253
 mehrzeitige 260
 oberer Frontzahnbereich
 288, 292, 294
 Sausage-Technik 280
 Kammaugmentation, mit
 Blocktransplantat und
 GBR 113
 Kammaugmentation, vertikale
 115, 273

- Kammaugmentation
 Kammbreite 115
 mesiodistale Defektmorphologie 115
 vertikale, oberer Frontzahn-
 bereich 288, 292, 294
 unterer Seitenzahnbereich 273
- Keramiken 56
- Kieferkamm
 Anatomie 101
 Atrophie 108
 Breite 102
 Breite im unteren Seitenzahn-
 bereich 220
 faziale Abflachung 104
 Kürzung 113
 Veränderungen nach
 Extraktion 102
 vertikale Atrophie 223
- Kieferkammerhalt 135
 Socket Grafting 107
- Kieferosteonekrose 27
- Knochen
 Aktivierung 27
 Bone morphogenetic proteins 56
 Einteilung 18
 Fibroblast growth factor 64
 Funktionen 17, 57
 Geflechtknochen 18
 Insulin-like growth factor 64
 Kompartimente 19
 kortikaler 19
 Lamellenknochen 18
 mineralische Komponente 57
 Modeling 23
 nichtkollagene Proteine 22, 58
 organische Komponente 57
 parakrine Funktion 69
 primär parallelfaseriger 18
 Regenerationspotenzial 17
 reifer 19
 Remodeling 23, 60
 spongiöser 19
 trabekulärer 19
 Transforming growth factor β 64
 Wachstumsfaktoren 64
 Zellanteil 59
- Knochen, autogener 66, 254
 Eigenschaften 66
 Entnahmestellen 66
 Kollagen 57
 Kombination mit DBBM 69
 Proteine der extrazellulären
 Matrix 254
 Transplantatformen 67
 Zellgehalt 254
- Knochenbildung
 heterotope 27
 in Knochendefekten 28
 orthotope 27
- Knochenblocktransplantate,
 autogene 67
- Knochenchips, autogene 255
 Beschreibung 12
 biologische Eigenschaften 12
 Freisetzung von Wachstums-
 faktoren 12
 osteogenetisches Potenzial 12
- Knochendeckzellen 21
- Knochendefekt 110
 Breite 110
 dreiwandiger 110
 einwandiger 113
 fazialer 80
 Höhe 110
 horizontaler 110
 kraterförmiger 110
 krestale Dehiszenz 110
 Regeneration 28
 Regeneration ohne Barriere-
 membran 39
 Tiefe 111
 vertikaler 113
 zweiwandiger 83, 110
- Knochenersatzmaterial
 Typ-1A-Protokoll 152
- Knochenersatzmaterialien
 alloplastische 38, 56, 258
 Aufgaben 31
 aus Algen 37
 Auswahl 117
 bei Periimplantitis mit Knochen-
 defekten 304
 Biofunktionalisierung 48
- biologische Eigenschaften 12
 koralline 37
 Substitutionsrate 118
 xenogene. Siehe Xeno-
 transplantate
- Knochenmatrix 22
 Ablagerung 22
 Mineralisierung 22
 Substitution 23
- Knochenmineral, bovines 57
- Knochenregeneration 27
 Aktivierung 27
 Hämatom 39
 in membrangeschützten
 Defekten mit Zugabe von
 Knochenfüllmaterial 41
 in membrangeschützten
 Defekten ohne Zugabe von
 Knochenfüllmaterial 39
 physiologische 27
 reparative 27
 unter Barrieremembranen 39
- Knochenregeneration, membran-
 geschützte 17, 28
 Barrieremembranen 29
 Entwicklungsphase 3
 Feinabstimmung 11
 Frühimplantation 169
 Geschichte 1
 horizontale Kammdefekte 279
 Komplikationen 315
 mehrzeitige 260
 mit einem zweischichtigen
 Composite Graft und einer
 Kollagenmembran 178
 Prinzip 28
 Risikofaktoren 316
 unterer Seitenzahnbereich bei
 teilbezahnten Patienten 217
 Wundheilungsstörungen 316
 Ziele 93
- Knochen-Sialoprotein 23, 58
- Knochenspäne, autogene 33
 Eigenschaften 33, 54
 Knochenmacher 35
- Knochenspäne, autologe
 Entnahmetechnik 175

- Knochensprungdistanz 28
- Knochenstaub, autogener 33
Eigenschaften 33
Entnahme 35
Knochenmühle 35
- Knochenstruktureinheit 24
- Knochentransplantate
allogene. Siehe Allotransplantate
Aufgaben 31
Auswahl 117
autologe. Siehe Autotransplantate
Biokompatibilität 54
Bioresorbierbarkeit 55
Eigenschaften 54
Geschichte 53
Klassifikation 55
Osteokonduktivität 54
Raumsicherung 54
Revaskularisierung 54
Substitutionsrate 118
xenogene. Siehe Xenotransplantate
- Knochenumbaeinheit 23, 24
- Knochenumbaukompartiment 60
- Knochenwand, bukkale
Dicke 101
scharf auslaufende 225, 235, 236, 241
unterer Seitenzahnbereich bei Teilbezahnung 219
- Knochenwand, faziale
Dicke 79, 82, 83, 86, 101, 128
Dicke nach Sofortimplantation 86
- Knochenwand, linguale
unterer Seitenzahnbereich bei Teilbezahnung 219
- Knochenzellen 19
Knochendeckzellen 21
Osteoblasten 19
Osteozyten 19
- Kollagenmembranen 31, 259
Eigenschaften 31
Komplikationen 323
Nachteile 260
native, nicht quervernetzte 31, 224
quervernetzte 31, 259
- Vorteile 259
- Kombinationslappen 303
- Komfortzone 97
- Kompakta 19, 23
- Kompetenz, klinische 320
- Komplikationen 315
anatomische 319, 322
bei Implantation in regenerierten Knochen 328
durch Diabetes mellitus 317
durch inadäquate Fadenentfernung 321
durch Parodontitis 317
durch Tabakrauchen 317
Häufigkeit 316
horizontale Matratzennaht 322
iatrogene 320
intraoperative 318
Lappenmanagement 318
Membranexposition 324
nach Chemotherapie 317
nach Strahlentherapie 316
neurosensorische 320
partielle Knochenregeneration 329
postoperative 320
Weichgewebedehiszenz 322
- Konturaugmentation 178
- Kortikalis 18, 19
Remodeling 23
- L**
- Lamellenknochen 18
- Langzeitergebnisse, stabile
Risikofaktoren 94
Schlüsselfaktoren 94
- Langzeitkomplikationen 329
- Lappen
Inzision 319
Komplikationen 318
Primärverschluss 319
Spannung 319
- Lappendesign
unterer Frontzahnbereich 283
vertikale Kammaugmentation im Unterkiefer 273
- M**
- Macewen, William 54
- Macrophage Colony-Stimulating Factor 22, 26
- Matrixmetalloproteinasen 62
- Matrixvesikel 23
- Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw 27
- Membrandomäne, apikale 61
- Membrandomäne, basolaterale 61
- Membranexposition, frühe 322
- Microphthalmia-associated transcription factor 63
- Milchzahnverlust, vorzeitiger 58
- Mineralisierungsfront 22
- Mini-Sausage 279, 285
- Modeling 23
- Mothers against decapentaplegic homolog 64
- Mukosa, keratinisierte 170
Implantatstabilität 99
- Mukosarezession, nach Sofortimplantation 125
- Myofibroblasten 83
- N**
- NADPH-Oxidase 4 70
- Narrow-Diameter Implants 12
- Narrow-Neck-CrossFit-Implantat 96
- Nekrose, avaskuläre 109
- Nervus alveolaris inferior 222, 320
- Nervus hypoglossus 320
- Nervus lingualis 320
- Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 63
- O**
- Ollier, Louis Léopold 54
- Osteoblasten 19, 20, 59, 61, 62
Differenzierung 63
Eigenschaften 19

- Osteoblasten
 Einfluss von Transkriptionsfaktoren 20
 Funktionen 19
 inaktive 21
 Matrixsynthese 22
 Osteoblastogenese 62
 Osteocalcin 23
 Osteogenic Jumping Distance 28
 Osteogenität 33, 66
 Osteoid 22
 Osteoinduktion 27
 Osteoinduktivität 33, 66
 Osteokalzin 58, 59
 Osteoklasten 21, 59, 60, 61
 Differenzierung 61
 Entstehung 22, 61
 exprimierte Markerproteine 22
 Funktion 21, 62
 Morphologie 62
 Remodeling von Kortikalis 23
 Remodeling von Spongiosa 24
 Osteoklastendifferenzierungsfaktor 61
 Osteokonduktivität 33, 54, 66
 Osteomacs 22, 61
 Osteomakrophagen 22
 Osteon 18, 19
 sekundäres 23, 25
 Osteonektin 58
 Osteopontin 23, 58
 Osteoprotegerin 26, 61
 Osteoprotegerinligand 61
 Osteoradionekrose 316
 Osteozyten 20, 60, 63
 Entstehung 20
 kritische Transportdistanz zur Vitalerhaltung 20
 Osterix 62, 63
- P**
- Parästhesie 320, 322
 Parathormon 66
 Parodontitis 317
 Patientenberichtete Ergebnisvariablen 330
- Pentraxin 3 69
 Performanz 320
 Periimplantitis 301
 augmentative Therapie 303
 Defektklassifikation 301
 GBR von Knochendefekten 304
 Implantatplastik 307
 Kombinationstherapie 307
 Weichgewebetransplantation 312
 Periostalelastische Technik 276
 Periostmanagement 318
 PLGA-Membran 260
 Podosomen 60
 Polydioxanone 31
 Polyethylenglykol-Hydrogele 260
 Polyglykole 30
 Polylaktide 30
 Polytetrafluoroethylen
 expandiertes 29
 hochdichtes 29
 titanverstärktes 30
 Polytetrafluoroethylen
 expandiertes 325
 hochdichtes 325
 Polytetrafluoroethylenmembranen
 ePTFE 3
 Exposition 326
 Frühexposition 326
 Komplikationen 325
 Spätexposition 327
 Proteoglykan 4, 58, 70
 Provisorium
 CAD/CAM-Fertigung 158
 direkte Herstellung 164
 indirekte Herstellung 158
 Typ-1A-Protokoll 153
- Q**
- Quervernetzungsverfahren 31
- R**
- RANKL 61
 RANK/RANKL/OPG-System 25, 26
- Receptor Activator of Nuclear factor- κ B 22
 Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand 21
 Remodeling 23, 60
 knochenregulierende Hormone 25
 Kortikalis 23
 molekulare Aspekte 25
 RANK/RANKL/OPG-System 25
 Spongiosa 24
 Resorptionslakune 21
 Resorptionskanal 23
 Rinderspongiosa 38
 Roxolid 12
 Ruffled border 21, 61
 Ruhelinien 24
 Runt-related transcription factor 20, 62, 63
- S**
- Sausage-Technik 113, 242, 273, 279
 Schaltlamellen 19
 Schaltlücke
 Implantation 183
 lateraler und zentraler Schneidezahn 188
 oberer Frontzahnbereich, 3 bis 4 Zähne 191
 zwei zentrale Schneidezähne 183
 Schneidekegel 23, 24
 Sclerostin 21
 Secreted phosphoprotein 1 58
 Seitenzahnbereich, unterer Einzelzahnersatz 218
 Sofortimplantation bei Teilbeziehung 217
 Spätimplantation bei horizontaler Knochenatrophie 235
 Spätimplantation nach Kammaugmentation mit einem Blocktransplantat und GBR als zweizeitiges Verfahren 244

- vertikale Kamm-
 augmentation 273
 Seitenzahnbereich, unterer, bei
 teilbezahnten Patienten
 bukale Knochenwand 219
 Frühimplantation mit partieller
 Knochenheilung 227
 Frühimplantation mit
 Weichgewebeheilung 224
 Kieferkammbreite 220
 linguale Knochenwand 219
 Sofortimplantation 224
 SIBLING-Proteine 58
 Sicherheitslappen 273
 Sklerostin 61
 Socket Grafting 233
 simultanes, nach Extraktion 107
 Spätimplantation 135
 Socket-Shield-Technik 105
 Sofortbelastung 147
 Sofortimplantation 128
 Abstützen der fazialen
 suprakrestalen Gingiva 146
 ästhetische Ergebnisse 166
 biologische Grundlagen 144
 Defektfüllung mit DBBM 146
 Dicke der fazialen Knochenwand
 danach 86
 Dicke des fazialen
 Alveolarknochens 145
 Extraktionsalveolen
 mit dünnwandigem
 Phänotyp 104
 gingivaler Phänotyp 145
 Indikationen 83, 128
 intakte faziale Knochenwand 146
 intraoperative
 Bissregistrierung 158
 Knochenverlust nach 80
 lappenlose 130
 lappenlose Extraktion 145
 mit Defektfüllung 104
 mit Socket-Shield-Technik 105
 mit Sofortversorgung 143
 Mukosarezession nach 125, 146
 Nachteile 143
 Operationsverfahren 153
 Pionierphase 124
 provisorische Restauration 147
 Sofortbelastung 147
 Sofortrestauration 147
 Trial-and-Error-Phase 124
 Typ-1A-Protokoll 151
 Typ-1C-Protokoll 166
 Überlebensraten von
 Sofortimplantaten 166
 unterer Seitenzahnbereich 224
 unterer Seitenzahnbereich bei
 Teilbezahnung 217
 Sofortrestauration 147
 Sofortversorgung
 Sofortimplantation 143
 Spätimplantation 108, 135
 dicke bukkale Knochenwand 109
 dünne bukkale
 Knochenwand 109
 im unteren Seitenzahnbereich
 nach Kammaugmentation
 mit einem Blocktransplantat
 und GBR als zweizeitiges
 Verfahren 244
 Indikationen 135
 simultane Sausage-Technik mittels
 GBR 113
 Socket Grafting 135
 unterer Seitenzahnbereich mit
 horizontaler Knochen-
 atrophie 235
 Spätkomplikationen,
 postoperative 328
 Special AT-rich sequence-
 binding 2 63
 Split-Crest-Technik 2
 Spongiosa 18
 Remodeling 24
 Spongiosagerüst, primäres 39, 42
 Standard-Plus-Implantat 96
 Strahlentherapie 316
- T**
- Tabakrauchen 95, 317
 tartratresistente saure
 Phosphatase 22, 62
 Tissue-Level-Implantate 96
 durchmesserreduzierte 192
 Frühimplantation 176
 unterer Seitenzahnbereich 224
 Transforming growth factor β 64, 65, 73
 Freisetzung aus autogenem
 Knochen 71
 TGF- β 1 69
 Transforming growth factor β 1 69
 Trikalziumphosphat 38, 42, 258
 Eigenschaften 38
 Wirkung auf
 Knochenregeneration 56
 Trimethylenkarbonate 31
 Typ-1A-Protokoll 151
 Auswahl der Biomaterialien 152
 direkte Herstellung des
 Provisoriums 164
 Implantat 152
 indirekte Herstellung
 der provisorischen
 Versorgung 158
 klinische Voraussetzungen 152
 Knochensatzmaterial 152
 Operationsverfahren 153
 prothetische Verfahren 158
 provisorische Versorgung 153
 Selektionskriterien 152
 Typ-1C-Protokoll 166
- U**
- Umschaltlinien 24
 Unerwünschte Ereignisse 315
- V**
- van Leeuwenhoek, Antonie
 Philips 53
 van Meekeren, Job 53
 Verschiebelappen, bukkaler
 Durchtrennen der elastischen
 Fasern 276
 Durchtrennen des subperiostalen
 Bündels 276
 modifizierter lingualer 275

Verschiebelappen
 Periostinzision 276
 Schutz des N. mentalis 276
 Technik 275
Versiegelungszone 21, 61
Versorgungsprotokolle 126
Vitronectin 22
Volkman-Kanal 23
von Haller, Albrecht 53
von Walther, Philipp Franz 53

W

Weichgewebe
 Augmentation im Frontzahn-
 bereich des Oberkiefers 287
 Dehiszenz 322
 Dicke 83
 spontane Dickenzunahme 84,
 85, 171
 Transplantation bei
 Periimplantitis 312
Wide-Body-Implantat 96
Wide-Neck-Implantat 96
Wurzelerhalt 86, 883

X

Xenotransplantate 37, 57, 258
 Blocktransplantate 258
 bovine 38
 Eigenschaften 54
 partikuläre 258

Z

Zellokklusion, totale 29
Zementlinien 19, 24

