

Aus dem Medizinischen Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. A. Neff
Abteilung für Parodontologie
Leiterin: Prof. Dr. N. Arweiler
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Behandlung von infraalveolären, interproximalen
Defekten bei Patienten mit generalisierter
fortgeschrittener chronischer Parodontitis
Vergleich zwischen dem „Modified Widman flap“ und
einer Lappenoperation mit Applikation von
Wachstumsfaktoren**

Ergebnisse einer klinischen und radiologischen Prospektivstudie
nach 6, 9 und 12 Monaten

INAUGURAL- DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Julia Seydenschwanz
aus Bad Frankenhausen (Thüringen)

Marburg 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 18.05.2010.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. em. L. Flores- de- Jacoby

Korreferent: Prof. em. K. M. Lehmann

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Problemdarstellung.....	1
1.2. Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis.....	2
1.3. Knochengewebe.....	9
1.3.1. Makroskopische und mikroskopische Knochenmorphologie	9
1.3.2. Chemische Zusammensetzung des Knochens.....	11
1.3.3. Knochenentwicklung.....	12
1.3.4. Infraalveoläre Knochendefekte	14
1.4. Wundheilung parodontaler Gewebe-Reparation und Regeneration	16
1.5. Wachstumsfaktoren und Bone Morphogenetic Proteins im Knochengewebe ..	17
1.5.1. Entdeckung der BMPs	18
1.5.2. Subfamilien und chemische Struktur der BMPs	19
1.5.3. Dosierung und Trägermoleküle für BMPs	21
1.6. Röntgenologische Diagnostik mittels digitaler Volumentomo-graphie	22
1.6.1. Prinzip, Technik und Funktion der digitalen Volumentomographie	23
1.6.2. Strahlenexposition und Auflösungsvermögen	24
1.6.3. Indikation für eine digitale Volumentomographie	25
1.7. Kollagenlyophilisat (COLLOSS [®]) mit Bone morphogenetic proteins	26
1.7.1. Klinische Anwendung und Handhabung	27
1.7.2. Die Biochemie von COLLOSS [®]	30
1.8. Ziel der Arbeit.....	31
2. Material und Methode	33
2.1. Studiendesign.....	33
2.2. Patientenauswahl.....	34
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	34
2.2.2. Statistische Daten des Patientenkollektivs.....	35
2.3. Studienablauf	37
2.3.1. Vorbehandlung.....	37
2.3.2. Klinische Untersuchungs- und Befundparameter.....	38
2.3.3. Chirurgische Intervention	42
2.3.4. Postoperativer Recall.....	45
2.3.5. Radiologische Diagnostik.....	46

2.3.6. Volumenbestimmung von Knochendefekten am digitalen Volumentomogramm.....	50
2.4. Statistische Analyse	53
3. Ergebnisse	55
3.1. Ergebnisse der Wachstumsfaktorgruppe	55
3.1.1. Sondierungstiefe, Attachmentlevel, gingivale Rezession und Furkationsbefall.....	55
3.1.2. Plaque-Index, Gingival-Index und Bluten nach Sondierung.....	58
3.2. Ergebnisse der konservativ versorgten Gruppe	60
3.2.1. Sondierungstiefe, Attachmentlevel, gingivale Rezession und Furkationsbefall.....	60
3.2.2. Plaque- Index, Gingival- Index und Bluten nach Sondierung	63
3.3. Ergebnisse der röntgenologischen Auswertung	66
3.3.1. Röntgenologische Ergebnisse der Wachstumsfaktorgruppe.....	67
3.3.2. Röntgenologische Ergebnisse der konservativ versorgten Gruppe	68
3.4. Ergebnisse beider Gruppen im Vergleich.....	69
3.4.1. Sondierungstiefe, Attachmentlevel, gingivale Rezession und Furkationsbefall nach 6, 9 und 12 Monaten	69
3.4.2. Radiologische Parameter in der Vorbehandlung sowie 12 Monate postoperativ	74
3.5. Abhängigkeit der Ergebnisse von äußeren Faktoren	75
3.5.1. Abhängigkeit von der Mundhygiene.....	75
4. Diskussion	78
4.1. Diskussion der Methode	78
4.1.1. Studiendesign und Fallrekrutierung	78
4.1.2. Methode Testparameter.....	81
4.1.3. Statistische Auswertung.....	88
4.2. Diskussion der Ergebnisse	90
4.2.1. Ergebnisse der konservativ versorgten Gruppe	90
4.2.2. Ergebnisse nach Anwendung von Wachstumsfaktoren	99
5. Schlussfolgerungen	110

6. Zusammenfassungen	112
6.1. Zusammenfassung	112
6.2. Summary.....	115
7. Literaturverzeichnis	118
8. Anhang	132
8.1. Verzeichnis der verwendeten Geräte und Materialien	132
8.2. Lebenslauf	134
8.3. Verzeichnis der akademischen Lehrer	136
8.4. Danksagung.....	137
8.5. Ehrenwörtliche Erklärung.....	138

1. Einleitung

1.1. Problemdarstellung

In epidemiologischen Studien von parodontalen Erkrankungen, zeigt sich, dass 10 bis 15%, der über dreißigjährigen Patienten an der sog. Erwachsenenparodontitis (MENGEL ET AL. 1993, PAPAPANOU 1996, BENIGERI ET AL.2000) erkranken. Die Begriffe Erwachsenenparodontitis oder „Adulte Parodontitis“ treten nach der neuen Klassifikation von Parodontalerkrankungen in den Formenkreis der sog. „Chronischen Parodontitis“ ein (ARMITAGE, 2000). Als ursächlicher Faktor steht eine subgingival-bakterielle Infektion des Parodonts im Vordergrund. Je nach Zusammensetzung der Plaque, aus verschiedenen virulenten Erregern, deren Art und Besiedlungsdichte, entsteht eine Parodontitis als Infektionskrankheit. Einher geht diese Erkrankung des Zahnhalteapparates mit Gewebe- und Knochendestruktion und daraus resultierend entstehenden Verlust des Anheftungsmechanismus des parodontalen Weichgewebes am Zahn in Form einer Zahnfleischtaschenbildung und einem Knochenabbau. Zahnfleischtaschenbildung. Auftretende Gingivarezessionen gelten ebenfalls als klinische Kennzeichen. Demnach wurden einige parodontologische Behandlungskonzepte zur Therapie entwickelt und erforscht, um eine Wiederherstellung des erkrankten und zerstörten Parodonts zu gewährleisten. Nach heutiger Erkenntnis sind Mikroorganismen der Plaque die Hauptursache für die Entstehung und Progression entzündlicher Erkrankungen des Parodonts .Zur Entwicklung neuer Therapiekonzepte ist deshalb das grundlegende Verständnis histopathologischer und immunologischer Mechanismen von Bedeutung. Die vorliegende Studie hat das Ziel der Wiederherstellung des durch die Parodontitis verlorengegangenen Gewebes. Hierzu werden infraalveoläre Knochendefekte mit einer Lappenoperation in Form des „modified Widman flaps“ auf der Kontrollseite und in Verbindung mit Bone morphogenetic proteins als Wachstumsfaktoren auf der Testseite behandelt.

1.2. Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis

In den 60er- und 70er-Jahren begannen kannadische Wissenschaftler sich intensiv mit der Frage der regenerativen Wundheilung des parodontalen Gewebes zu beschäftigen (MELCHER 1969, 1970, 1976). Dabei stand das Heilungspotential der Bestandteile des Zahnhalteapparates wie: Gingiva, Bindegewebe, Alveolarknochen, Desmodont und Wurzelzement im Vordergrund. Auf diesen Grundlagen basierend wurden in den 80er-Jahren verschiedene Operationstechniken zur gesteuerten Geweberegeneration (engl.: guided tissue regeneration, GTR) entwickelt, denen postoperativ ein regenerativer Heilungsverlauf zugesprochen wird (Gottlow 1984).

Ursächlich für das Entstehen von entzündlichen Parodontalerkrankungen sind exogene Faktoren und die daraus resultierende immunologische Antwort des Wirtsorganismus. Die exogene Faktorenkategorie kann in primäre und sog. sekundäre oder Ko-Faktoren eingeteilt werden. Als Primärfaktoren sind sämtliche Zahnbeläge mit den darin enthaltenen Mikroorganismen zu nennen. Ko-Faktoren beinhalten natürliche sowie iatrogene Faktoren, welche die Plaqueretention indirekt fördern. Hierzu gehören z.B. abstehende Füllungsrän der, Zahnengstand, Mundatmung oder auch eine Zahnhals- oder Wurzelkaries. Die endogenen Faktoren, wie Autoimmunerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen oder Syndrome, wirken begünstigend auf die Entstehung einer Parodontalerkrankung, können jedoch nicht allein ursächlich dafür sein (MENGEL ET AL., 2000). Die mikrobielle Zahnplaque stellt den primären Ätiologiefaktor einer entzündlichen Parodontopathie dar (ELLISON 1970, LISTGARTEN 1986). Die Plaque ist ein weicher, zäher, strukturierter, klebriger Zahnbelag, der besonders im approximalen Raum und im Sulcusbereich zu finden ist und durch Wasserspray nicht entfernt werden kann. Qualitativ ist die Plaque aus Bakterien und deren Stoffwechselprodukten, Nahrungsresten, desquamierten Epithelzellen, Zelltrümmer des Epithels der Mundhöhle und Speichelbestandteilen zusammengesetzt, wobei die Bakterien mit 90% den Hauptbestandteil dieser Masse ausmachen (MENGEL ET AL., 2000). In Bezug auf die Lokalisation der Plaque, können wir zwischen supra- und subgingivaler Plaque unterscheiden. Die Plaque etabliert sich innerhalb von Minuten bis Stunden in Form eines 0,1- 0,8µm dicken Schmelzhäutchens aus

Kapitel 1 – Einleitung

Speichelglycoproteinen, dem sog. Pellicle auf einer sauberen Zahnoberfläche und wird innerhalb von 24 Stunden von vorwiegend grampositiven Bakterien kolonisiert und im weiteren Verlauf der nächsten Tage gramnegative Kokken, grampositive und –negative Stäbchen und Filamente folgen. Daraufhin lockert sich das Saumepithel auf und die Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen dringen in den subgingivalen Bereich zwischen Zahn und Epithel vor und bewirken eine gingivale Pseudotaschenbildung (RATEITSCHAK ET AL., 1989). Die subgingivale Plaque setzt sich aus einer adhären, der Zahnoberfläche zugewandten Schicht aus grampositiven Kokken, Filamenten und Actinomyces- Arten und einer nicht adhären, dem Taschengewebe zugewandten Schicht aus gramnegativen Anaerobiern zusammen (RATEITSCHAK ET AL., 1989). Unterschieden werden können ca. 5500 Spezies und Subspezies, welche aus der subgingivalen Plaque isoliert werden können. Die darunter befindlichen parodontopathogenen Keime machen jedoch nur einen geringen Anteil aus. Als besonders parodontopathogene Bakterien der losen Plaque gelten gramnegative Mikroorganismen wie *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, wobei dem schwärzpigmentiertem *P. gingivalis* und dem Kokktobazillus *A. actinomycetemcomitans* die aggressivste Virulenz in Bezug auf das Entstehen einer Parodontalerkrankung zuzuordnen sind (SCHRÖDER, 1997). Parodontopathogene Bakterien weisen wichtige biochemische Eigenschaften bezüglich der Pathogenese auf (SLOTS & GENCO, 1984). Grundlegend für das Entstehen einer Entzündung im Bereich des Parodont ist die Adhärenz der parodontopathogenen Keime im gingivalen Sulkus und somit im Bereich zwischen der Zahnoberfläche und dem Saumepithel bzw. dem gebildeten Taschenepithels. Es werden Substanzen abgegeben, welche die lokale Abwehr reduzieren, eine akute Entzündung hervorrufen und eine immunpathologische Reaktion des Wirtsorganismus bewirken (SCHRÖDER, 1997). Dabei handelt es sich um Exotoxine wie Leukotoxin sowie Endotoxine wie Lipopolysaccharide. Die immunologischen und entzündlichen Veränderungen treten dabei sowohl im Bereich der Weichgewebe und des Alveolarknochens auf (KINANE & LINDHE, 1997). Im Sinne der Gewebsdestruktion kommt es zu einem Abbau von kollagenen Fasern, welche im Bereich der Lamina propria der Gingiva und im Bindegewebe der Alveolarmukosa vorkommen. Die Kollagenproduktion sowie -

Kapitel 1 – Einleitung

phagozytose findet vorwiegend durch Fibroblasten statt. Sie produzieren kollagene Fibrillen und bauen sie beim regelmässigen Turnover wieder ab (TEN CATE, 1972; MELCHER & CHAN, 1981). Die Kollagenphagozytose als Destruktionsmechanismus wurde im Rahmen desmodontaler Regeneration nach Alveolenwandverlust beobachtet (SCHROEDER & LINDHE, 1980). Durch qualitative und quantitative Veränderungen im Bereich der Fibroblastenpopulation kann die Kollagensynthese gestärkt, geschwächt oder verändert werden (SCHROEDER, 1997). Ein extrazellulärer Kollagenabbau kann die Folge der Freisetzung von lysosomalen Enzymen und Proteasen aus neutrophilen Granulozyten und Makrophagen sein (KONTTINEN ET AL., 1989). Der Abbau von Alveolarknochen kann einerseits direkt durch Bakterienprodukte oder andererseits indirekt durch Mediatoren körpereigener Zellen ausgelöst werden. Solch ein Mediator ist das von T- und B-Lymphozyten und Makrophagen produzierte Interleukin-1 (JANDINSKI, 1988; TATAKIS, 1993) und das Prostaglandin E₂. Dadurch folgt eine Osteoklastenaktivierung und somit einen Knochenabbau.

Die Histopathogenese von entzündlichen parodontalen Erkrankungen wird nach PAGE & SCHROEDER (1976) in vier Stadien eingeteilt. Das erste Stadium bezeichnet die initiale Läsion. Sie entsteht innerhalb von 24 Stunden nach Plaqueakkumulation auf der Zahnoberfläche. Es kommt zu einer Vaskulitis der saumepithelialen Gefässe, welche mit Erweiterung der Arteriolen, Venolen und Kapillaren des dentogingivalen Plexus und einer Exsudation von Sulkusflüssigkeit aus dem gingivalen Sulkus einhergeht. Es folgt eine erhöhte Leukozytenmigration, insbesondere polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten, in den Gingivasulkus. Dieser Prozess wird durch Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 (aus dem engl. intercellular adhesion molecule) und ELAM-1 (aus dem engl. endothelial leucocyte adhesion molecule) und anderen Adhäsinen unterstützt. Diese Moleküle helfen den Leukozyten bei der Haftung an den postkapillären Venolen und beim Verlassen der Blutgefässe (MOUGHAL ET AL., 1992).

Es kommt weiterhin zu einer Proliferation des Saumepithels im koronaren Bereich, zu einem beginnenden Verlust der Gefäss- Kollagenumrandung, zum Austritt von Serumproteinen, zum Auftreten von Immunglobulinen und Komplement und einer T- Zell Dominanz (RATEITSCHAK ET AL., 1989).

Kapitel 1 – Einleitung

Nach ein bis zwei Wochen entwickelt sich daraus die frühe Läsion, welche mit einer beginnenden Gingivitis gleichzusetzen ist. Es kommt zur Verstärkung der Vorgänge. Es existiert ein Infiltrat aus Lymphozyten, polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten und wenigen Plasmazellen im subepitheliale Bindegewebe (LISTGARTEN & ELLEGAARD, 1973; PAYNE ET AL., 1975; SEYMOUR ET AL., 1983; BRECX ET AL. 1987). Weiterhin kommt es zu einer Fibroblastendegeneration, welche dazu dient die Fibroblasten aus dem Läsionsbereich zu entfernen und Platz für das leukozytäre Infiltrat zu schaffen (PAGE & SCHROEDER 1976, TAKAHASHI ET AL. 1995). Ein fortschreitender Kollagenverlust und die Proliferation des koronaren Saume epithels nach lateral werden ebenfalls beobachtet (SEYMOUR ET AL. 1983, BRECX ET AL., 1988; KINANE & LINDHE, 1997).

Aus der frühen Läsion entwickelt sich bei fortbestehender Plaqueakkumulation nach 1-3 Wochen die etablierte Läsion, die ohne Progression der destruktiven Prozesse über Jahre bestehen bleiben kann ohne sich zu einer Parodontitis zu entwickeln. In diesem Stadium schreitet die laterale Proliferation des Saume epithels fort. Durch die destruktiven Prozesse im Bereich des gingivalen Sulkus kommt es zur Taschen- oder Pseudotaschenbildung (RATEITSCHAK ET AL. 1989). In Bezug auf die Progredienz unterscheidet man zwei Arten von etablierten Läsionen und zwar eine über Monate bis Jahre stabile keine Progredienz zeigende Läsion (LINDHE ET AL., 1975; PAGE ET AL., 1975) und eine aktive sich zur destruktiven Läsion entwickelnde Form. Im Stadium der etablierten Läsion bestehen weiterhin akut- entzündliche Veränderungen im Weichgewebsbereich. Typisch ist die Dominanz von Plasmazellen und das Auftreten von Immunglobulinen wobei nach einer Studie von LILJENBERG ET AL. (1994) die Dichte der Plasmazellen an aktiven Stellen 51,3% und an inaktiven Stellen 31% betrug (LINDHE ET AL., 1999). Es kommt zu einer verstärkten Sulkusexsudation, voranschreitender Fibroblastendegeneration und weiterem Kollagenverlust. Ein Abbau des Alveolarknochens findet nicht statt (RATEITSCHAK ET AL., 1989). In diesem Stadium ist die existierende chronische Gingivitis durch eingreifende zahnärztliche Maßnahmen reversibel zu beheben.

Das vierte irreversible Stadium, ist das Stadium der fortgeschrittenen Läsion, welches mit einer Parodontitis gleichzusetzen ist. Durch ein Fortbestehen der entzündlichen

Kapitel 1 – Einleitung

Veränderungen kommt es zu einer apikalen Proliferation des Taschenepithels, zu einer Bildung echter Taschen und zur Ulzeration des Taschenepithels. Es wird ein fortschreitender Kollagenabbau, also eine Umwandlung von zerstörtem Kollagen sowie abgebauter Knochensubstanz in Granulationsgewebe, im peripheren Bereich der Gingiva beschrieben. Durch Destruktionsprozesse im Alveolarknochen existiert nun fortan neben einer Gingivitis ebenfalls eine Parodontitis. Die akut-entzündliche Veränderung wie in den vorangegangenen Läsionen bleibt bestehen, ebenso wie eine Plasmazelldominanz (> 50%) (GARANT & MULVIHILL, 1972). Man beobachtet eine teilweise eitrige Exsudation im Taschenbereich. Die entzündlichen und immunpathologischen Gewebsreaktionen dehnen sich weiter aus (RATEITSCHAK ET AL., 1989).

Das Entstehen und die Progression einer Parodontitis geschieht durch Produkte der subgingivalen Mikroflora (KAHNBERG ET AL., 1976). Dabei liegt der Zerstörung parodontaler Strukturen ein vielfältiger Ursachenkomplex zugrunde. Dabei können Bestandteile der Mikroflora das Gewebe direkt schädigen oder durch Aktivieren einer Entzündung immunkomplexe Mechanismen hervorgerufen werden, die eine sekundäre Gewebsdestruktion mit sich bringen (LINDHE ET AL., 1999). Die Immunreaktion des Wirtsorganismus als Abwehrreaktion auf pathophysiologische Komponenten wie etwa parodontopathogene Keime und ihre Toxine setzt sich aus spezifischen und unspezifischen Abwehrmechanismen zusammen. Verschiedene Komponenten einer entzündlichen und/oder immunologischen Reaktion auf schädigende Substanzen sind zum Einen die Mikrozirkulation der im Bereich des gingivalen Sulkus befindlichen Blutgefäße, ortsständige Bindegewebszellen wie Fibroblasten, Mastzellen, Leukozyten und Makrophagen und nicht ortsständige Zellen wie Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten und deren Zellprodukte wie lysosomale Enzyme, Histamine, Kinine, Prostaglandine, Zytokine, Lymphokine, Antikörper und Metallproteinase und andere Blutbestandteile wie Komplement- und Gerinnungsfaktoren (SCHROEDER, 1997). Das Immunsystem des Wirtes spielt dabei eine entscheidende Rolle. Es dient der Aufrechterhaltung der körpereigenen Abwehr und der Entwicklung einer Immunität gegen Infektionserreger bei dessen Zweitkontakt mit dem Organismus. So scheint es, dass beim Auftreten einer Gingivitis oder Parodontitis keine ausreichende Immunabwehr

Kapitel 1 – Einleitung

gegen die in den gingivalen Sulkus infiltrierenden Mikroorganismen vorliegt (MENGEL ET AL., 2000).

Die Immunreaktion des Organismus nach Antigenpräsentation setzt sich aus unspezifischen und spezifischen Abwehrreaktionen zusammen. Das unspezifische, angeborene Abwehrsystem reagiert sehr schnell auf in den Organismus eingedrungene Krankheitserreger. Seine Resistenz ist nach wiederholten Infektionen unverändert und es ist wenig anpassungsfähig. Es besteht aus dem Komplementsystem und zellulären Komponenten wie Granulozyten, Makrophagen, Monozyten und anderen. Das spezifische, humorale Abwehrsystem ist erworben und verbessert die Resistenz des Organismus nach wiederholten Infektionen. Es hat eine grosse Anpassungsfähigkeit. Wichtige Komponenten der spezifischen Immunität sind die T- Zellen, B- Lymphozyten und Plasmazellen, hier insbesondere die nach Antigenkontakt differenzierten antikörperbildenden Plasmazellen oder auch Immunglobuline genannt (RATEITSCHAK ET AL., 1989).

Eine sich etablierende akute Entzündung im Bereich des Parodont beginnt mit einer Entleerung von Histamin und anderen Mediatoren aus Mastzellen, die entlang von Blutgefäßen des gingivalen Plexus lokalisiert sind und eine Vasodilatation und eine erhöhte Gefäßpermeabilität verursachen und für das lokale Ödem verantwortlich sind. Plasmaenzyme des Komplements wie C3a und C5a und Kinine verstärken diesen Prozess. Daraufhin phagozytieren Makrophagen Bakterien und deren Endotoxine und sezernieren Zytokine, wie IL-1, IL-6 und TNF wodurch es zu einer Stimulierung der Zytokinproduktion durch T-Lymphozyten kommt. Daraufhin werden weitere T-Lymphozyten und nun auch B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion und phagozytierende Makrophagen stimuliert, die wiederum Substanzen sezernieren, welche auf andere Zellen der Abwehrreaktion wirken.

Bleibt die Entzündung nun über einen längeren Zeitraum bestehen und wird durch körpereigene Abwehr nicht eingedämmt oder gar bekämpft so kommt es zu einer parodontalen Gewebsdestruktion (MENGEL ET AL., 2000). Dabei scheinen neben Endo- und Exopeptidasen und Matrix Metallproteinasen polymorphkernige neutrophile Granulozyten einen entscheidenden Faktor in der Pathogenese der Parodontitis zu spielen. Sie gehören wie die Monozyten des Blutkreislaufes, welche nach Migration ins

Kapitel 1 – Einleitung

Gewebe als Makrophagen bezeichnet werden zu den Leukozyten und machen mit 60-70% den grössten Anteil der Blutleukozyten aus. Dabei sind 90% der Blutleukozyten die polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN). Ca. 5×10^6 PMN sind täglich über den Sulkus in die Mundhöhle, wobei diese Menge bei Gingivitis um das 3-fache und bei Parodontitis noch signifikant höher ist (SCHROEDER ET AL., 1973). Die polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten agieren als wichtigste Komponente einer akuten Infektionsabwehr. Sie werden durch chemotaktische Peptide am Entzündungsort angelockt und durchwandern das Blutgefässendothel (Diapedese). Danach folgt ein zielgerichteter Strom zu den chemotaktischen Peptiden (Chemotaxis) und dort kommt es schließlich zur Anlagerung an durch den C3b-Komplementfaktor oder Antikörper opsonierte Bakterien (Opsonierung) und zu dessen Zerstörung (Phagozytose) durch Lysosomen und deren unspezifische Granula aus Proteinasen, Glykosidasen, Serinproteinasen und Lysozym (Muraminidase). Auf bestimmte Reize hin werden diese Granula freigesetzt und dient dem extrazellulären Abbau von Mikroorganismen und bewirken ebenfalls den degenerativen Abbau körpereigener Gewebe (MENGEL ET AL., 2000). Ebenso wichtige Proteinstrukturen, die am Entzündungsgeschehen teilhaben sind die Zytokine. Sie sind unter anderem für das Entstehen und die Progression einer entzündlichen und/ oder immunologischen Reaktion verantwortlich, regulieren Zellwachstum und -differenzierung. Wichtige Vertreter der Zytokine sind die Interleukine, die zellvermittelnd zwischen Leukozyten und anderen Entzündungszellen wirken. Sie werden nur an Zellen wirksam, die bestimmte Rezeptoren für Interleukine tragen. Es werden verschiedene Zytokine unterschieden. Proinflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6 und der Tumornekrosefaktor (TNF) fördern Knochenresorption und behindern eine Knochenneubildung. So wirkt IL-1 an Fibroblasten, indem es die Reparatur oder Zerstörung der zellulären Matrix fördert. Chemotaktische Zytokine können in ein Spektrum von über 20 Gruppen eingeteilt werden und werden als Chemokine bezeichnet. Ein wichtiger Vertreter ist das IL-8, welches die Chemotaxis von Leukozyten, Lymphozyten und Makrophagen möglich macht. Lymphozytenmarkierende Zytokine regulieren Immunreaktionen von T- Helferzellen (TH1 und TH2). Dabei fördern TH-2 die humorale Immunantwort durch die Produktion von IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13. Die zellvermittelte Immunantwort wird bei TH1 durch die Interferon und IL-2 Produktion

unterstützt (LINDHE ET AL., 1999). Ebenfalls nicht außer Acht zu lassende Entzündungsmediatoren sind die Prostaglandine. Dies sind hormonähnliche Substanzen, die über den Cyclooxygenaseweg aus der Arachidonsäure unter anderem von Makrophagen produziert werden. Sie können in 5 Hauptgruppen (A, B, E, F, X) eingeteilt werden. Besonders große Bedeutung kommt dem Prostaglandin E/2 zu. Es aktiviert Osteoklasten zur Knochenresorption und wirkt vasodilatatorisch und erhöht somit die Gefäßpermeabilität (MENGEL ET AL., 2000). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass PGE/2 bei Gingivitis im Vergleich zur gesunden Gingiva erhöht und bei akuten Destruktionsprozessen sehr hohe Werte erreicht (OFFENBACHER ET AL., 1993).

1.3. Knochengewebe

1.3.1. Makroskopische und mikroskopische Knochenmorphologie

Knochen ist ein Stützgewebe und geht aus dem Mesenchym, dem embryonalen Bindegewebe, hervor, welches sich aus dem mittleren Keimblatt dem Mesoderm entwickelt (BLECHSCHMITT, 1960).

Morphologisch unterscheiden wir einen dichten kompakten Knochen, die Kompakta und spongiösen schwammartigen Knochen, die Spongiosa. Die Kompakta bildet dabei die Oberfläche aller Skeletteile und die Diaphyse der Röhrenknochen wobei Spongiosa in allen kurzen und flachen Knochen und den Epiphysen der Röhrenknochen vorkommt. Zwischen der Spongiosa ist das blutbildende, rote Knochenmark eingelagert. Die Ernährung des Knochens erfolgt über das Periost und über Aa. nutriciae (KÜBLER, 1998).

Die Knochenneubildung und der Knochenstoffwechsel geschehen auf der Grundlage vier verschiedener Zelltypen, welche sich in Morphologie und Funktion unterscheiden. Dies sind im Einzelnen Osteoblasten, junge Osteozyten, ältere Osteozyten und Osteoklasten (SCHROEDER, 2000). Osteoblasten sind große, kuboide, großkernige Zellen mit basophilem Zytoplasma und langen zytoplasmatischen Fortsätzen, die Kontakt zu benachbarten Osteozyten haben. Sie sind an der Knochenoberfläche über dem Osteoid lokalisiert (FRANK & FRANK, 1969). Sie produzieren kollagene und

Kapitel 1 – Einleitung

nichtkollagene Knochengrundsubstanz (SCHROEDER, 2000). Junge Osteozyten ähneln strukturell den Osteoblasten sind jedoch kleiner und sind am neusynthetisierten Knochen peripher lokalisiert (BAUD, 1968). Ihre Aufgabe besteht in der Ausreifung und Mineralisation der neu synthetisierten Knochenmatrix (SCHROEDER, 2000).

Ältere Osteozyten sind ausgereifte Osteozyten mit einem geringer ausgeprägten Organellenansatz als der der jungen Osteozyten. Sie stehen durch lange zytoplasmatische Fortsätze mit benachbarten Osteozyten in Kontakt. Sie sitzen an der inneren Knochenoberfläche, wobei die Osteozytenkörper in nichtmineralisierten Knochenlakunen sitzen und ihre Fortsätze durch kleine Kanäle verlaufen (BAUD 1968). Sie entwickeln sich durch vermehrten Knocheneinbau aus jungen Osteozyten und ihre Aufgabe besteht in der Osteolyse und Osteoplasie und der Mitbeteiligung am Mineralstoffwechsel (BÉLANGER, 1969; JANDE & BÉLANGER, 1971).

Osteoklasten sind große mehrkernige Zellen, die auf der nicht mit Osteoid bedeckten Knochenoberfläche in Howship Lakunen sitzen und sie besitzen einen aus zytoplasmatischen Villi bestehenden bürstenartigen der Knochenoberfläche zugewandten Zellseite bestehenden Zytoplasmasaum, Das Zytoplasma ist dabei reich an saurer Phosphatase und anderen hydrolytischen Enzymen (BONUCCI, 1981; MARKS, 1983).

Histologisch lassen sich zwei Arten von Knochengewebe unterscheiden. Hierzu zählen der Lamellenknochen und der Geflechtknochen. Knochenlamellen mit einer Breite von 3-7 μm verlaufen in der Regel parallel und werden durch Kollagenfasern und Osteozyten begrenzt. Knochenlamellen der Kompakta liegen in Form von Speziallamellen als Lamellen in einem Osteon, in Form von Schaltlamellen als Lamellen zwischen Osteonen, oder in Form von Generallamellen, lokalisiert zwischen innerer und äusserer Knochenoberfläche vor. Als Osteon oder Havers-System bezeichnet man einen Komplex aus 4-20 um einen Zentral- oder Havers-Kanal gelegenen Speziallamellen. Der Zentralkanal enthält Nerven, Blutgefäße und lockeres Bindegewebe und ernährt die in den Howship Lakunen gelegenen Knochenzellen durch Diffusion. Vollständige Osteone kommen nur in den Diaphysen der Röhrenknochen vor. Die Blutgefäßversorgung des Knochens geschieht durch Gefäßnetze des Periosts. Große Gefäße (Aa. nitriciae) treten durch gleichnamige Foramina in den Knochen ein

und enden im Knochenmark. Die Vv. nutritivae verlaufen in umgekehrter Richtung. Kleinere Arterien verlaufen in den Volkmann- Kanälen, welche senkrecht zur Knochenoberfläche verlaufen und lamellenunabhängig sind. Die Gefäße der Volkmann- Kanäle setzen sich in die längs verlaufenden Havers- Kanäle fort und enden in den Zentralkanälen der Osteone (SCHIEBLER ET AL., 1999).

1.3.2. Chemische Zusammensetzung des Knochens

Als Mittelwert der einzelnen Bestandteile des Knochens beträgt der Wasseranteil 9%, die anorganische Komponente 69% und der organische Anteil 22% (TRIFFITT, 1980; VAUGHAN, 1981). Dabei besteht der anorganische Anteil aus unterschiedlich großen Apatitkristallen in Form von Kalzium- Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (VAUGHAN 1981). Weiterer Bestandteil ist amorphes nicht kristallines Kalziumphosphat, welches 40% der Mineralsubstanzen ausmacht (VAUGHAN 1981) und schließlich geringe Anteile von Oktakalziumphosphat ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5 \text{H}_2\text{O}$) und Trikalziumphosphat ($\text{Ca}_9\text{H}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})$) (MCLEAN & URIST, 1968). Die organische Knochenmatrix setzt sich zu 90% aus Kollagen und zu 10% aus nichtkollagenen Bestandteilen zusammen (TRIFFITT, 1980). Im Knochen findet sich ausschließlich Kollagen Typ I (TERMINE ET AL., 1981). Der nichtkollagene Anteil enthält wichtige Proteinstrukturen. Das Osteonectin bindet an Kalzium und Kollagen und ist für dessen Mineralisation im Knochen eine wichtige Proteinkomponente (TERMINE ET AL., 1981; TERMINE, 1985). Das Osteocalcin wirkt höchstwahrscheinlich regulatorisch beim Hydroxylapatitkristallwachstum (LIAN & GUNDBERG, 1988; HEINEGARD & OLDBERG, 1989; HODGES ET AL., 1993). Osteopontin bindet Osteoklastenvorläuferzellen an mineralisierte Matrix (HEINEGARD & OLDBERG, 1989; YOUNG ET AL., 1992) genauso wie das Bone Sialoprotein (HEINEGARD & OLDBERG, 1989; STANFORD & KELLER, 1991; MINTZ ET AL., 1993). Bone Acid Glycoprotein 75 spielt eine Rolle bei der Mineralisation (STANFORD & KELLER, 1991; YOUNG ET AL., 1992). Weiterhin werden verschiedene Proteoglycane beschrieben, welche an Knochenumbauprozessen beteiligt sind. So verändern Biglycan und Decortin die Orientierung von Kollagenfasern und regulieren die Knochenmineralisation (STANFORD & KELLER, 1991; YANAGISHITA, 1993).

Gleiche Funktion besitzt das Proteoglykan Fibromodulin (HEINEGARD & OLDBERG, 1989; SANDBERG ET AL., 1993). Das Glykoprotein Thrombospondin beeinflusst die Adhäsion; Proliferation und Migration von Knochenzellen (ROBEY ET AL., 1989; STANFORD & KELLER, 1991). Neben weiteren Proteoglykanen und Proteolipiden werden auch Enzyme wie alkalische Phosphatase, saure Phosphatase, Kollagenase, Stromelysin, Serinproteinase, Cysteinproteinase, Cholinesterase, Plasminogen Aktivator (TRIFFITT, 1980; TERMINE, 1988; SATO ET AL., 1990) und verschiedene Plasmaproteine wie Albumin, Immunglobuline, Transferrin, Antithrombin 3, usw. (MBUYI & DEQUEKER, 1981; TERMINE, 1988) gefunden.

Weiterhin sind im Knochen verschiedene Wachstums- und Differenzierungsfaktoren nachweisbar, welche im Kapitel 1.4.3 näher erläutert werden.

1.3.3. Knochenentwicklung

In Bezug auf die Knochenbildung unterscheiden wir 2 Arten der Ossifikation. Zum Einen kann Knochen direkt aus dem Mesenchym entstehen (desmale Ossifikation) oder auf dem Boden eines knorpeligen Vorläufermodells (chondrale Ossifikation). Bei beiden Ossifikationsmodellen wird zunächst ein Geflechtknochen gebildet, indem die Kollagenfasern einen ungeordneten Verlauf haben und in dem keine Knochenlamellen nachweisbar sind. Dieser Geflechtknochen ist reich an Osteozyten und hat einen geringen Mineralgehalt im Gegensatz zum Lamellenknochen und wird nach seiner Bildung durch Umbauprozesse in Lamellenknochen umgewandelt (SCHIEBLER ET AL., 1999).

Desmale Ossifikation führt zur Entwicklung einiger Schädel- und Gesichtsknochen, des Schaftes, der Klavikula, des Kallus im Rahmen der Knochenbruchheilung und zur Ausbildung der perichondralen Knochenmanschette während der chondralen Ossifikation. Sie beginnt mit einer Vaskularisierung und Verdichtung des Mesenchyms und führt zu einer Umwandlung von Mesenchymzellen über Vorläuferzellen (Osteoprogenitorzellen) zu Osteoblasten. Diese produzieren Osteoid, eine nicht mineralisierte, homogene Grundsubstanz und Tropokollagen als Vorstufe der

Kapitel 1 – Einleitung

kollagenen Fasern. In diese Grundsubstanz werden die Osteoblasten allmählich eingemauert. Es folgt die Mineralisation des Osteoids durch Einlagerung anorganischer Substanzen wie Kalzium und Phosphat durch Osteoblasten. Der so entstandene Geflechtknochen wird nun durch Umbau in funktionstüchtigen lamellären Knochen umgewandelt (SCHIEBLER ET AL., 1999). Bei der chondralen oder auch indirekten Verknöcherung wird zunächst ein Knorpelmodell gebildet, welches abgebaut und durch Knochengewebe ersetzt wird, wobei das Ersetzen des Knorpels durch Knochen einmal von der Peripherie (perichondral) oder vom Zentrum (enchondral) ausgehen kann. Diese Form der Knochenentwicklung finden wir an den langen Röhrenknochen und den kurzen Knochen wie z.B. im Wirbelkörperbereich. Bei perichondraler Verknöcherung differenzieren sich die Zellen des Perichondriums des Knorpelmodells zu Osteoblasten und bilden um die Diaphyse eine perichondrale Knochenmanschette. Aus den peripheren Manschettenschichten entwickelt sich das Periost. Durch Umschließung des Diaphysenschaftes mit Knochengewebe verschlechtert sich die Knorpelversorgung und es folgt eine Hypertrophie der Chondrozyten und eine beginnende Verkalkung der zwischen den Chondrozyten liegenden Grundsubstanz. Die Vergrößerung der Knochenmanschette findet nach proximal und distal in Epiphysenrichtung statt. Die enchondrale Verknöcherung beginnt mit der Vaskularisierung des verkalkten Knorpels. Die über Blutgefäße eingewanderten Chondroklasten bauen verkalkte Knorpelgrundsubstanz ab wodurch primäre Markhöhlen in der Diaphyse entstehen aus denen später knochenmarkhaltige Markhöhlen werden. Die ebenfalls über die Blutgefäße eingeschwämmten Mesenchymzellen differenzieren zu Osteoblasten, welche kollagene und nichtkollagene Knochenmatrix produzieren. Die sich bildenden Knochenbälkchen vergrößern sich durch appositionelles Wachstum. Die am Schaft beginnende Ossifikation verläuft in Richtung der noch knorpeligen Epiphysen. Die enchondrale Verknöcherung der Epiphysen gleicht der Ossifikation der Diaphysen, erfolgt jedoch später. Die Epiphysen verknöchern zentrifugal, erreichen aber nie die Oberfläche des Gelenkes, denn dort bleibt hyaliner Gelenkknorpel als Schutz vorhanden (SCHIEBLER ET AL., 1999).

1.3.4. Infraalveoläre Knochendefekte

Für das Entstehen von Knochendefekten spielen neben der Morphologie der Zähne, eventuelle Zahnfehlstellungen und Fehlbelastungen des Knochens durch existierende Funktionsstörungen oder schlechte Mundhygiene des Patienten vor allem aber das Vorhandensein spezifischer Mikroorganismen eine Rolle, die eine Taschenbildung verursachen.

Am Anfang der Kausalkette steht bei jeder bakteriellen Invasion des parodontalen Gewebes die Ausbildung gingivaler Taschen oder Pseudotaschen, welche mit einem Attachmentverlust einhergehen (RATEITSCHAK ET AL., 1989), hervorgerufen durch bakterielle Proliferation, subgingivaler Ausdehnung der Plaque und die entzündliche Exsudation des Gewebes (TAKATA & DONATH, 1988). Das Entstehen einer echten parodontalen Tasche hat die Progression dieser Vorgänge zur Folge. Der Attachmentverlust, die Tiefenproliferation des Saumepithels und dessen Umwandlung in ein Taschenepithel gelten als Kriterien einer echten parodontalen Tasche (MÜLLER-GLAUSER & SCHROEDER, 1982). Die entzündliche Antwort auf eine bakterielle Invasion erfolgt in einem Umkreis von 1,5- 2,5 mm in der Umgebung des lokalen Infektes solange eine Plaque gebundene Bakterieninvasion vorliegt (SCHROEDER, 1997).

Während eine gingivale Tasche allseits, also auch im Bereich des Taschenbodens, von gingivalem Weichgewebe umgeben ist, reicht der Taschenboden einer parodontalen Tasche mit mehr als 2 mm apikal der Schmelz- Zement- Grenze bereits in tiefere Regionen (SCHROEDER, 1997). Dabei kann die echte parodontale Tasche in 2 Formen vorliegen. Wir unterscheiden die supraalveoläre Tasche, die bei einem horizontalen Knochenschwund auftritt von der infraalveolären Tasche, bei einem vertikalen, angulären Knochenschwund, wobei die tiefste Stelle der Tasche apikal des Knochenrandes liegt (SCHROEDER, 1997). Dabei ist die Art des Knochenabbaus, ob horizontal oder vertikal, abhängig vom Knochenmantel, der die Taschenwand umgibt. Ist dieser dicker als der Wirkradius der Destruktion, so entsteht eine Knochentasche. Ist er dünner, so wird der Alveolarknochen oder das Septum gänzlich abgebaut (RATEITSCHAK ET AL., 1989; SCHROEDER, 1997).

Kapitel 1 – Einleitung

Nach GOLDMAN und COHEN (1958) können infraalveoläre Taschen in Bezug auf ihre Begrenzung in 4 Formen unterteilt werden. Nach der Anzahl der Knochenwände existiert die Dreiwand- Knochentasche, deren Begrenzung 3 Knochenwände und eine Zahnwand sind. Die Zweiwand-Knochentasche ist begrenzt durch 2 Zahn- und 2 Knochenwände, welche vestibulär und oral lokalisiert sind und die Einwand-Knochentasche, die von einer fazialen oder oralen Knochenwand, von 2 Zahnwänden und Weichgewebe umgeben ist. Schließlich die kombinierte Knochentasche, bei welcher der Knochendefekt zirkulär um den Zahn verläuft. Dieser schlüsselförmige Defekt wird somit von mehreren Zahn- und Knochenwänden begrenzt (RATEITSCHAK ET AL., 1989).

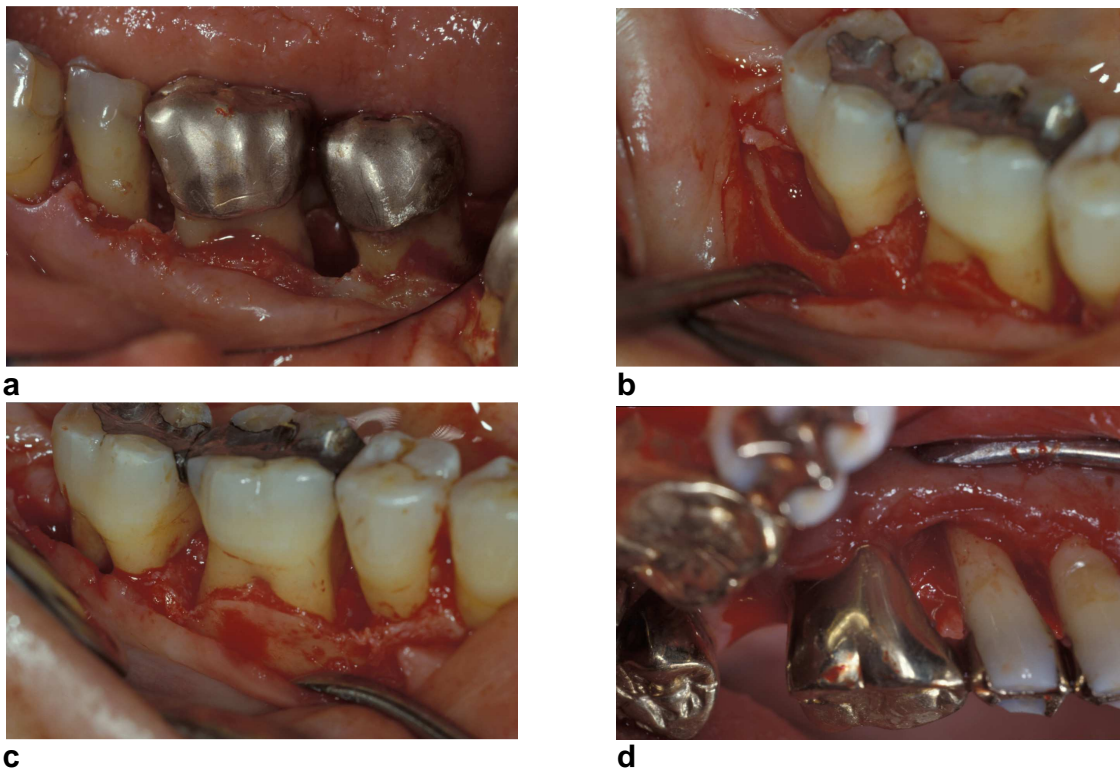


Abb.1.1 a-d Infraalveoläre Knochendefekte intraoperativer Darstellung.

Klinisch Parameter, die sich im Falle einer parodontalen Erkrankung manifestieren sind der Attachmentverlust und die Ausbildung von echten parodontalen Taschen und Knochentaschen. Somit gehört die parodontale Befunderhebung, welche die Bestimmung der Sondierungstiefen, der gingivalen Rezessionen, des Furkationsbefalls,

der Lockerungsgrade, der Bestimmung des Plaque- und Gingivaindex und die Messung des Attachmentverlustes beinhaltet zu einem wichtigen diagnostischem Kriterium. Dabei sind die klinischen Messungen mit den tatsächlichen anatomischen und histologischen Befunden nur relativ vergleichbar (LISTGARTEN 1972, 1980, ARMITAGE ET AL., 1977; VAN DER VELDEN & VRIES, 1980; VAN DER VELDEN ET AL., 1986). Ebenfalls unabhömmlich für die Befundung von Knochendefekten ist die röntgenologische Diagnostik, bei der jedoch die Beurteilung oraler und fazialer Knochendefekte durch eine Überlagerung der Strukturen Schwierigkeiten aufweist und die Befundung somit erschwert (ZAPPA ET AL., 1993). Die genaue Ausdehnung knöcherner Defekte und Läsionen lässt sich damit intraoperativ darstellen und bewerten.

1.4. Wundheilung parodontaler Gewebe-Reparation und Regeneration

Für die Therapie parodontal geschädigter Gewebe ist das Verständiss der Ätiologie und Pathogenese der Erkrankungen des Zahnhalteapparates von grundlegender Bedeutung. Eine Gingivitis kann durch anhaltend gute Mundhygiene und deren professionelle Überwachung durch den Zahnarzt und dessen Fachpersonal reversibel sein oder sich durch anhaltene Invasion parodontopathogener Mikroorganismen im Gewebe des Zahnhalteapparates sowie durch reduzierte oder veränderte immunologische Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus und anderen Faktoren zu einer Parodontitis entwickeln, die zu einer starken Destruktion des parodontalen Gewebes führt und keine Tendenz einer Spontanheilung zeigt.

Im Vordergrund der parodontalen Heilung steht heute der Versuch erkranktes Gewebe auszuheilen ohne sich radikaler Behandlungsmethoden zu bedienen (RATEITSCHAK ET AL., 1989). Im Sinne der Wiederherstellung parodontaler Strukturen lassen sich verschiedene Mechanismen unterscheiden.

Zum Einen kann zerstörtes Gewebe im Sinne einer Reparation ausheilen. Dabei wird das Gewebe nicht in seiner ursprünglichen Struktur und Funktion wiederhergestellt sondern es kommt vielmehr zu einer raschen nach apikal gerichteten Proliferation des

Saumepithels ohne die Bildung eines in das Wurzelzement inserierenden Fasersystems. Das Resultat ist das Entstehen eines langen Saumepithels (MENGEL ET AL, 2000).

Ein weiterer Heilungsprozess ist die Wiederanheftung von Gewebe oder Reattachment genannt. Hierbei kommt es zum Wiederanheften kurzzeitig traumatisch oder instrumentell getrennter Gewebsanteile, die in ihrer ursprünglichen Funktion und Struktur wiederhergestellt werden (SCHROEDER, 1997) wobei es zur Regeneration eines fibrösen Attachments an einer chirurgisch entblößten Wurzeloberfläche kommt (LINDHE ET AL., 1999). Davon zu unterscheiden ist die parodontale Regeneration oder auch die Ausbildung eines sog. New Attachment, bei dem das zerstörte Gewebe operativ entfernt wird und eine Gewebsneubildung vom Defektrand gemäß der ursprünglichen Struktur folgt (SCHROEDER, 1997). Dabei werden sowohl das Wurzelzement wie auch das parodontale Ligament und der Alveolarknochen wiederhergestellt.

Grundsätzlich sind verschiedene Strukturen des parodontalen Gewebes an diesen Vorgängen beteiligt.

1.5. Wachstumsfaktoren und Bone Morphogenetic Proteins im Knochengewebe

Als Wachstums- und Differenzierungsfaktoren werden eine Reihe körpereigener polypeptider Hormone bezeichnet, welche Einfluss auf verschiedene Zellfunktionen des Organismus haben. Unter anderem nehmen sie Einfluss auf die Chemotaxis, Proliferation, Differenzierung und Produktion extrazellulärer Matrixproteine (TERRANOVA & WIKESJÖ, 1987).

Die in Bezug auf das Knochenwachstum und die parodontale Regeneration wichtigsten Wachstums- und Differenzierungsfaktoren sind den folgenden Tabellen 1.1 und 1.2 zu entnehmen.

Kapitel 1 – Einleitung

Bone-derived Growth Factor I (gehört zur TGF- β Familie)	BDGF I
Bone-derived Growth Factor II (= β_2 -Microglobulin)	BDGF II
Platelet-derived Growth Factor (gehört zur TGF- β Familie)	PDGF
Skeletal Growth Factor	SGF
niedermolekularer Skeletal Growth Factor (= Insuline-like Growth Factor II)	IGF II
Insulin-like Growth Factor I (= Somatomedin C)	IGF I
Insulin like Growth Factor II	IGF II
Endothelial Cell Growth Factor	ECGF
saurer Fibroblast Growth Factor	aFGF
basischer Fibroblast Growth Factor	bFGF
Transforming Growth Factor-beta 1 (= Cartilage-inducing Factor A)	TGF- β_1
Transforming Growth Factor-beta 2 (= Cartilage-inducing Factor B)	TGF- β_2

Tab. 1.1 Wachstumsfaktoren im Knochengewebe (KÜBLER, 1997)

Bone Morphogenetic Protein- 1 (= Prokollagen- c- Proteinase)	BMP-1
Bone Morphogenetic Protein- 2 (= BMP- 2A)	BMP-2
Bone Morphogenetic Protein- 3 (= [Induktor in] Osteogenin)	BMP- 3
Bone Morphogenetic Protein- 4 (= BMP- 2B)	BMP- 4
Bone Morphogenetic Protein- 5	BMP- 5
Bone Morphogenetic Protein- 6	BMP- 6
Bone Morphogenetic Protein- 7 (= Osteogenic Protein- 1, OP- 1)	BMP-7

Tab. 1.2 BMPs im Knochengewebe (KÜBLER, 1997)

1.5.1. Entdeckung der BMPs

Die Entdeckung der Existenz von knochenneubildenden Zellen geht unter anderem 1889 auf SENN zurück, der erklärte, dass dekalzifizierter Rinderknochen die Heilung von Knochendefekten durch Osteomyelitis fördert. Dabei diente der kalzifizierte Knochen als Träger von Jodoform, welches als Antiseptikum zur Behandlung der osteomyelitischen Defekte eingesetzt wurde.

1938 folgte LEVANDER, mit der Entdeckung, dass purer Alkoholextrakt am Knochen eine Knochenneubildung induziert, wenn sie in Muskelgewebe appliziert werden. 1961 berichteten SHARRARD & COLLINS über die positive Beeinflussung der

Rückenmarksfusion bei Kindern durch Verwendung eines durch EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) kalzifizierten allogenen Knochentransplantats.

1965 zeigte URIST die Fähigkeit von Knochenmatrix auf, Knochenbildung zu veranlassen. URIST als Leiter des Knochenforschungslabors der Universität von California der Los Angeles School of Medicine praktizierte als Chirurg im Fach Orthopädie. Im Rahmen seiner Forschung zeigte er, dass ein durch Säure dekalzifizierter Knochen die Induktion ektopischen Knochens in einem Tierversuch mit Ratten durch Applikation in eine Muskeltasche gelungen ist. Er prägte den Begriff „Bone morphogenetic proteins“ oder „osteoinduktives Protein“. Jedoch die Aussage, dass dieses Protein verantwortlich sei für die Induktion neuen Knochens ursprünglicher Art wurde von SAMPATH & REDDI (1981) geprägt.

1.5.2. Subfamilien und chemische Struktur der BMPs

Bone morphogenetic proteins gelten als osteoinduktive Faktoren und sind Mitglieder der Transforming Growth Factor- β (TGF β) Superfamilie. Sie induzieren Knochenneubildung und beeinflussen Zellproliferation und Zelldifferenzierung. Desweiteren nehmen sie Einfluss auf die Morphogenese und die Apoptose von Zellen. Die TGF Superfamilie wurde nach ihrer Fähigkeit benannt, kultivierte Fibroblasten umzuwandeln. Diese Superfamilie besteht aus mehr als 10 Proteinen. Zwischen BMPs und dem TGF β Wachstumsfaktoren bestehen einige strukturelle Übereinstimmungen. BMPs werden in Form eines Vorläuferproteins synthetisiert. Dieses Protein enthält eine hydrophobe zur Sekretion fähige sog. leader Sequenz und Propeptide. Der ausgereifte Anteil des Proteins ist der carboxylierte Terminus am Proteinmolekül, welcher aus 7 Cystein Domänen besteht, die in allen Mitgliedern der TGF β Superfamilie gleich zu finden sind (SETTI & RENGACHARY, 2002).

BMP Proteine können wiederum nach dem Aufbau ihrer Aminosäuresequenz in 3 Subfamilien unterteilt werden. Die erste Gruppe umfasst die BMPs-2 und – 4, wobei beide sich in 80% in der Reihenfolge ihrer Aminosäuresequenz gleichen. Die zweite Gruppe enthält die BMPs- 5, - 6, - 7, mit 78% Übereinstimmung der Aminosäuresequenz

Kapitel 1 – Einleitung

und die dritte Gruppe umfasst das BMP-3, welches gänzlich unterschiedlich im Aufbau zu den anderen Mitgliedern der BMP Familie ist. BMPs sind unter allen bekannten Wachstumsfaktoren die einzigen Proteine, welche in der Lage sind verbundene Gewebszellen in Osteoprogenitorzellen umzuwandeln. Alle anderen Wachstumsfaktoren führen zu einer Zellvermehrung sind aber nicht in der Lage einen Zelltyp in einen anderen umzuwandeln (SETTI & RENGACHARY, 2002).

Der Signalmechanismus der BMPs geschieht über Rezeptoren der Zelloberfläche. Diese Rezeptoren werden in Typ I und Typ II Serinkinase und Threoninkinase Proteine unterteilt. Diese sind einzigartig für die TGF- β Superfamilie der Wachstumsfaktoren einschließlich der BMPs. Die Ligandenbindung an einen dieser transmembranösen Rezeptoren hat eine Signalkaskade zur Folge welche letztlich zur Transkription der Gene, welche später für die Biosynthese der BMPs benötigt werden (SETTI & RENGACHARY, 2002).

BMP- 2	Osteinduktion, Osteoblastendifferenzierung, Apoptose
BMP- 3 (Osteogenin)	am meisten vorkommend im Knochen, inhibiert Osteogenese
BMP- 4	Osteinduktion, Lungen- und Augenentwicklung
BMP- 5	Chondrogenese
BMP- 6	Osteoblastendifferenzierung, Chondrogenese
BMP- 7 (OP- 1)	Osteoinduktion, Nieren- und Augenentwicklung
BMP- 8 (OP- 1)	Osteoinduktion
BMP- 9	Nervensystem, hepatisches- retikuloendotheliales System, Hepatogenese
BMP- 10	Herzentwicklung
BMP- 11 (GDF- 8, Myostatin)	Muster mesodermaler und nervaler Gewebe
BMP- 12 (GDF- 7)	Induktion von Bänder- Sehnen Weichgewebsformation
BMP- 13 (GDF- 6)	Induktion von Sehnen und Ligament ähnliche Weichgewebs- Formation
BMP-14 (GDF- 5)	Chondrogenese, Verstärkung von Sehnenheilung und Knochenformation
BMP- 15	Modifikation Follikel stimulierender Hormonaktivität

Tab. 1.3 BMPs und deren Funktion (SETTI & RENGACHARY, 2002)

1.5.3. Dosierung und Trägermoleküle für BMPs

Nach Angaben von SETTI und RENGACHARY (2002) enthält 1 Kg normaler und gesunder pulverisierter Knochen schätzungsweise 0.002 mg BMPs. Höhere noch unbekannt Konzentrationen befinden sich bei traumatischen Prozessen wie etwa bei Bestehen einer Fraktur im Knochengewebe. Diese erhöhte Freisetzung wird über Zytokine am Frakturspalt reguliert.

Die Dosierung ist abhängig von Art und Größe des Knochendefektes. Knöcherne Infrakturen oder durch externe Behilfe oder interne Stabilisation geschiente Frakturen brauchen keine exogenen BMPs um einen natürlichen Heilungsprozess bis zur vollständigen Regenerierung zu durchlaufen. Knochenbrüche mit Defektcharakter scheinen dagegen nicht spontan zu heilen und benötigen ein Ersatzgewebe oder BMPs um eine vollständige Heilung zu erzielen (SETTI & RENGACHARY, 2002). Anhand mehrerer Studien fand man heraus, dass eine Dosierung von 3 bis 3.5 mg BMPs in allen Knochendefektvarianten ausreichend ist um eine Bildung neuen Knochens zu induzieren und einen Defekt zu überbrücken. Dabei beginnt das Knochenwachstum bei BMP- induzierter Knochenneubildung im gesamten Defektbereich gleichmäßig durch die Umwandlung von undifferenzierten Mesenchymzellen in Osteoprogenitorzellen, welche sich im gesamten Defektbereich befinden und neue Knochensubstanz produzieren um die Lücke zu schließen. Bei natürlicher Knochenneubildung wird der Defektbereich vom Knochenrand zum Zentrum aufgefüllt (SETTI & RENGACHARY, 2002).

BMPs sind wasserlösliche, niedrig molekulare Proteine, welche sehr gut in Körperflüssigkeiten diffundieren und gebunden an ein Transportmolekül einen lokalen Effekt auf Knochenheilungsprozesse haben. Ohne an ein Trägermolekül gebunden zu sein, wäre die Verweildauer am benötigten Ort relativ gering und würde keinen lokalen Effekt hervorrufen (SEEHERMAN ET AL., 2002). Klinisch und experimentell wurden verschiedene Trägermoleküle erforscht (KIRKER- HEAD, 2000). Anorganische Salze, natürlich vorkommende und synthetische Polymere und eine Kombination von natürlichen und synthetischen Polymeren könnten als Trägermoleküle in Frage kommen. Ein solches Molekül sollte weder eine Immunantwort noch einen

Entzündungsprozess hervorrufen. Weiterhin sollte das Trägermolekül während des Knochenheilungsprozesses rückstandsfrei absorbiert werden und sollte eine annähernd gleiche Porosität aufweisen wie spongiöser Knochen (SETTI & RENGACHARY, 2002). Anorganische Salze wie Calciumphosphat und Calciumsulfat als natürliche Knochenminerale oder auch Hydroxylapatit genannt, werden nur langsam resorbiert (RIPAMONTI ET AL., 1992) und wurden schnell durch Tricalciumphosphat (TCP) ersetzt, welches in ca. 45 bis 60 Tagen schneller resorbiert wurde. Ein weiterer Vorteil des TCP ist, dass dieses Granulat in verschiedenen Porositäten hergestellt werden kann. Der Nachteil dieses Materials ist, dass es in klinischen Studien als Träger für BMPs nicht genügend erprobt ist. Phosphat Zemente zeigen eine nur geringe Porosität und kommen deshalb als Trägermoleküle für BMPs nicht in die nähere Auswahl (SETTI & RENGACHARY, 2002).

Als Trägermolekül der ersten Wahl für BMPs ist das Kollagen und hier bevorzugt Kollagen Typ I. Es wird aus Knochen, Sehnen und aus Ligament gewonnen, wobei bevorzugt tierisches Kollagen als Träger in klinischen Studien verwendet wird.

1.6. Röntgenologische Diagnostik mittels digitaler Volumentomographie

Radiologische Untersuchungen sind für eine einwandfreie Diagnostik in der Zahnheilkunde sowie in anderen medizinischen Fachgebieten heutzutage unerlässlich. In der Zahnmedizin existieren eine Reihe von radiologischen Bildgebungsverfahren, welche zur Diagnostik und Therapiekontrolle eingesetzt werden. Hierbei unterscheiden wir extra- und intraorale Aufnahmen. Zur grundlegenden Diagnostik werden im zahnmedizinischen Bereich im Sinne der intraoralen Aufnahmen am häufigsten Einzelzahnfilme sowie Bissflügelaufnahmen und Okklusalaufnahmen angefertigt. Sie dienen der Detaildarstellung einzelner Strukturen und besitzen ein Auflösungsvermögen von über zehn Linienpaaren pro Millimeter (PASLER & VISSER, 2000).

Das extraoral am häufigsten angewandte Aufnahmeverfahren mit einer Strahlenbelastung von ca. 7 μ Sv ist die Panoramaschichtaufnahme. Mit dieser

Panoramaaufnahme können alle Zähne samt Ober- und Unterkieferknochen, beide Kiefergelenke, angrenzende Mittelgesichtsregionen und hier insbesondere beide Kieferhöhlen gleichzeitig abgebildet werden. Vorteil dieser Aufnahme ist also die umfassende Darstellung des gesamten Kausystems und die Möglichkeit des Seitenvergleichs, sodass Einzelzahnlamine meist nur noch zur ergänzenden Abbildung spezieller lokaler Veränderungen oder Strukturen angefertigt werden (SPITZER & RÜCKER, 2000). Ein weiteres extraorales Aufnahmeverfahren ist die konventionelle Tomographie. Hierbei werden Querschnittsbilder im Sinne zweidimensionaler Datenflächen erzeugt, digital erfasst und von einem Computer zu einer dreidimensionalen Datenfläche verknüpft. Bei diesem Aufnahmeverfahren können sowohl Quer- wie auch Längsschnitte angefertigt werden.

Als neuartigstes Untersuchungsverfahren hat sich in der zahnärztlich- chirurgischen Diagnostik die digitale Volumetomographie etabliert, welche 1997 in die Zahnheilkunde eingeführt wurde.

1.6.1. Prinzip, Technik und Funktion der digitalen Volumetomographie

Im Vergleich zur konventionellen Röntgendiagnostik, kann der darzustellende Bereich mit dem digitalen Volumetomographen in allen drei Ebenen des Raumes mit einer Auflösung von 2 bis 3 Linienpaaren pro Millimeter dargestellt werden. Die Datenmenge entspricht dem Volumen eines Zylinders und beträgt ca. 32cm^3 . Klassische Schichtgeräte der allgemeinen Radiologie arbeiten ebenfalls im Bereich von 1 bis 2 mm Schichtdicke. Im Gegensatz dazu ermöglicht die technische Ausstattung der heutigen zahnärztlichen Praxisgeräte nur Schichtdicken zwischen 5 bis 8 mm (TAMMISALO ET AL., 1991; KAEPLER ET AL., 1995; KAEPLER ET AL., 1996). Die konventionellen Röntgenaufnahmen liefern Summationsbilder der abgebildeten Region die in Bezug auf die Darstellung von Details wenig Aussagekraft liefern. Abhilfe schaffen hierbei die konventionellen Tomographieverfahren wie etwa die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie bzw. die Kernspintomographie. Durch diese Verfahren

wird der darzustellende Bereich dreidimensional erfasst um anschließend in den zu benötigten Schichten wiedergegeben werden zu können. Nachteil dieser Aufnahmen sind die unzureichende Bildqualität und die Grenzen der Darstellbarkeit bestimmter Regionen.

Im Gegensatz zur Computertomographie (CT) wird bei der digitalen Volumentomographie das Volumen des aufzunehmenden Bereichs durch ein kegelförmiges Strahlenbündel in der sog. Cone- Beam- Technik erfasst. Die für die Aufnahme benötigte Einstellung wird durch einen beweglichen Patientenstuhl in allen drei Achsen des Raumes ermöglicht. An dem beweglichen Aufnahmearm befinden sich die Röntgenröhre und der Bildverstärker mit einer angeschlossenen CCD- Kamera. Dieses System bewegt sich bei der Aufnahme der Rohdaten einmal um 360° um den Kopf des Patienten wobei sich die Röntgenstrahlen pyramidenförmig ausbreiten. Die vom Bildverstärker erfassten Bilder werden über die CCD- Kamera digitalisiert und zur Speicherung an den externen Steuerrechner weitergegeben. Aus den gewonnenen 360 Einzelprojektionen werden in der Phase der Primärrekonstruktion axiale Schnittbilder der zu untersuchenden Region erzeugt. Für die Rekonstruktion des Ober- und Unterkiefers im 1mm Modus ist eine Rechenzeit von ca. 15 Minuten erforderlich. Im Rahmen der Sekundärrekonstruktion am Computer können Zusatzfunktionen wie Bildoptimierung, Längen- und Winkelmessungen, Vermessungen von Distanzen im Raum sowie farbliche Markierung anatomischer Strukturen und Übertragung der Markierungen in alle anderen Ebenen vorgenommen werden.

1.6.2. Strahlenexposition und Auflösungsvermögen

Alle Aufnahmen dieser Studie wurden mit dem Gerät ACCUITOMO der Firma MORITA angefertigt.

Die effektive Dosis einer Aufnahme ist mit 7,4 μSv mit der Dosis einer Panoramaschichtaufnahme zu vergleichen (ARAI ET AL., 2001). Somit beträgt die effektive Dosis in Abhängigkeit vom CT- Gerätetyp 1/100 bis 1/400 der konventionellen CT (ARAI ET AL., 2001; HASHIMOTO ET AL., 2003).

Das Auflösungsvermögen wird in der digitalen Röntgendiagnostik über das Volumenelement Voxel definiert. Die CT erreicht eine Voxelgrösse von 0,4 mm Kantenlänge. Das ACCUITOMO hat mit einer Kantenlänge von 0,125mm x 0,125mm x 0,125mm ein höheres Auflösungsvermögen. Daraus resultiert eine bessere Detaildarstellung der zu untersuchenden Strukturen wie Knochen, Schmelz, Dentin, Pulpenkavum und Desmodontalspalt (ARAI ET AL., 1999; HONDA ET AL., 2001; HASHIMOTO ET AL., 2003).

1.6.3. Indikation für eine digitale Volumentomographie

Eine rechtfertigende Indikation zur Anfertigung einer digitalen Volumentomographie in den Teilbereichen der Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie ist immer dann gegeben, wenn konventionelle Röntgenverfahren nicht die notwendigen zu erwartenden Informationen geben.

Folgende Fragestellungen gelten als geeignete Indikationen:

- Darstellung retinierter und verlagerter Zähne und deren benachbarte Strukturen und Gewebe
- Knochenangebot im Rahmen einer Implantatplanung und die Möglichkeit der Vermessung
- Darstellung der Topographie unterer Weisheitszähne zum Mandibularkanal
- Darstellung von raumfordernden, entzündlichen und verletzungsbedingten Prozessen
- Fremdkörperdarstellung

Die Indikationen einer digitalen Volumentomographie sind denen einer Panoramaschichtaufnahme sehr ähnlich. Der Vorteil eines DVT liegt in der komplexen Darstellung eines Befundes in allen drei Ebenen des Raumes. Weiterhin kann bei einer konventionellen Computertomographie sowie bei der digitalen Volumentomographie die

benötigte Schicht innerhalb eines Datensatzes frei gewählt werden (ENCISO ET AL., 2005). Der Nachteil der CT im Rahmen einer zahnmedizinischen Untersuchung ist jedoch, dass viele zahnmedizinisch nicht relevante Strukturen abgebildet werden und die Kosten eines in einer zahnärztlichen Einrichtung angefertigten DVT wesentlich geringer sind als die eines CT (LERNKAMP ET AL., 2006).

1.7. Kollagenlyophilisat (COLLOSS®) mit Bone morphogenetic proteins

Bei dem in dieser Studie verwendeten Material handelt sich um ein Kollagenlyophilisat, welches aus bovinem Knochen extrahiert wird und über verschiedene De- und Renaturierungsschritte aseptisch hergestellt wird und als vollständig resorbierbares Implantatmaterial, frei von Fremdzusätzen, verwendet wird. Die Produktion des Materials obliegt der Firma OSSACUR- Medical Product GmbH & Co. KG (Oberstenfeld, Deutschland).

Das Produkt COLLOSS® wurde im Juli 1997 als Medizinprodukt der Klasse III nach EC-MDD durch die Landesgewerbeanstalt Bayern zugelassen.

Als weißes, trockenes Produkt mit watteähnlichem Aussehen dient es zum Auffüllen von Knochendefekten. Es unterstützt die Bildung von körpereigenem Knochengewebe indem es die körpereigene Fähigkeit zur Knochenneubildung einleitet und wird somit auch als osteoproduktives Material bezeichnet und dient als Leitschiene der natürlichen Osteogenese.

Weitere charakteristische Eigenschaften sind die antiproliferative Wirkung und seine hämostatische Eigenschaft, indem es Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an seinen nativen Kollagenfibrillen einleitet. Es ist nicht röntgenopak und kann deshalb röntgenologisch nicht mit dem natürlich existierenden Knochenangebot verwechselt werden. Der durch dieses Kollagenlyophilisat neugebildete Knochen unterliegt durch seine vollständige Integration in den randständigen Knochen dem natürlichen Remodeling (COLLOSS® Produktinformation der Fa. OSSACUR, 1999).

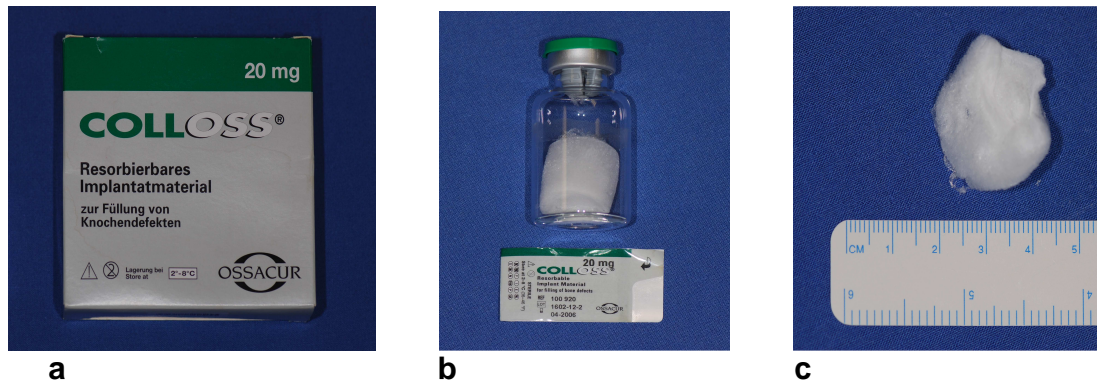


Abb. 1.7.1 a- c. Das Wachstumsfaktoren beinhaltende Material COLLOSS®. Das Material hat eine watteähnliche Konsistenz und wird in kleinen zylinderförmigen Fläschchen, unter Vakuum verpackt, geliefert. Die in der Studie verwendete Packungsgröße beinhaltete 20 mg Material.

1.7.1. Klinische Anwendung und Handhabung

Das lokal zu applizierende Lyophilisat wird in Vials zu je 5 mg und 20 mg angeboten. Es dient der Auffüllung von Knochendefekten und kann grundsätzlich an allen knöchernen Lokalisationen am Körper angewendet werden. Am häufigsten wurde es bisher neben orthopädischen und hals- nasen- und ohrenärztlichen Indikationen im kieferchirurgischen Bereich angewandt. Es steigert die Heilung traumatisierter oder chirurgisch freigelegter Knochenwundflächen und kann eine Osseointegration von Implantaten bewirken. Im Fachbereich der Oral- und Kieferchirurgie und Implantologie wurde es bei folgenden Indikationen eingesetzt:

- Kiefer(teil)rekonstruktionen
- Zystektomien
- segmentale Alveolarkammaufbauten
- Sinuselevation
- Wurzelspitzenresektion
- Auffüllung von Alveolen nach Zahnextraktion im Rahmen der präprothetischen Chirurgie
- Periimplantitis.

Kapitel 1 – Einleitung

Der Anwendungsausschluss wegen möglicher Gesundheitsgefährdung besteht bei bekannter Rinderproteinallergie sowie immunologischen Anomalien, bei Schwangerschaft und stillenden Müttern und bei Patienten mit noch nicht abgeschlossenem Knochenwachstum. Eine Kontraindikation besteht ebenfalls in der Anwendung in Gelenkbereichen und deren unmittelbarer Umgebung, sowie bei Defekten, welche eine extradurale Implantation zur Folge haben. Auch die lokale Blutstillung und Wundversorgung außerhalb des behandelten Knochendefekts sollte vermieden werden. Das Präparat dient nicht zur Testung von Rinderproteinallergien. Die Anwendungseinschränkung besteht beim Vorliegen einer Infektion oder Entzündung im Operationsgebiet oder seiner Umgebung und vor und während oder innerhalb eines Jahres bei Radio- und Chemotherapie. Ebenfalls ist die Anwendung bei Patienten mit systemischen Knochenstoffwechselkrankheiten und bei Patienten, welche sich einer Immunsuppressionstherapie unterziehen eingeschränkt, weil eine Beeinflussung des Behandlungsergebnisses resultieren könnte.

In Einzelfällen können bei Verwendung des Materials Unverträglichkeitsreaktionen gegen Kollagen und Rinderproteine oder stark lokale Schwellungen auftreten, welche bis zum 2.-3. postoperativen Tag ihr Maximum erreichen können und danach wieder abklingen.

Die kombinierte Anwendung von COLLOSS[®] mit beispielsweise Knochen- und Knorpeltransplantaten, bioresorbierbaren Polymeren, Biogläsern, Hydroxylapatit und Knochenzementen auf Calciumphosphat-, Polymethylmetacrylat- oder Glasionomerbasis ist noch nicht ausreichend klinisch erprobt. Bei kombinierter Verwendung einer Polylactidfolie wurde ein beeinträchtigtes Behandlungsergebnis beobachtet (OSSACUR, Oberstenfeld, Germany). Von einer Kombination mit diesen Materialien wird dem klinischen Anwender deshalb abgeraten. Bei autogenem und allogenen Knochen, Tricalciumphosphaten (z.B. β -TCP) oder Hydroxylapatit hat sich dieses Produkt bewährt. Es besteht die Möglichkeit, je nach Defektbeschaffenheit, das Material zu rehydratisieren und allein oder in Verbindung mit einem Spacer als Platzhalter feucht in Defekt einzubringen. Zur Rehydratisierung sind 1-2 Tropfen Kochsalzlösung, Eigenblut oder Plasmaderivate auf 1 Vial verwendbar. Als Platzhalter haben sich autogener Knochen, Tricalciumphosphate oder Hydroxylapatit bewährt.

Kapitel 1 – Einleitung

Das Material muss lichtgeschützt, trocken und kühl zwischen +2°C und +8°C gelagert werden (OSSACUR, Oberstenfeld, Germany).

Sind alle Voraussetzung für die Applikation des Materials gegeben, müssen trotzdem einige Anwendungshinweise beachtet werden. So muss unter Berücksichtigung des Haltbarkeitsdatums beachtet werden, dass dieses Material in lasttragenden Bereichen nicht ohne primärstabilisierende Elemente wie Implantate, Fixateure oder ähnliche verwendet werden darf und auch die Höchstdosis von 240 mg COLLOSS[®] pro Eingriff nicht überschritten werden darf. Für den Wiederaufbau von 1 cm³ Knochengewebe wird unter optimalen Voraussetzungen eine zu applizierende Menge von 25- 40 mg COLLOSS[®] benötigt. Vor Verwendung des Materials sollte es ca. 30 Minuten der Raumtemperatur angeglichen werden um eine unerwünschte Kondensatbildung und Feuchtigkeitsaufnahme zu vermeiden. Die zu füllende Knochenkavität sollte vor Einbringen des Materials genügend getrocknet werden, ebenso wie das zur Applikation verwendete Instrument, mit dem es locker appliziert werden sollte um ein mögliches Ankleben am Instrument zu vermeiden. Der Kontakt von COLLOSS[®] mit anderen anatomischen Strukturen der Mundhöhle wie etwa der Mundschleimhaut sollte vermieden werden. Durch Zuhilfenahme von Implantaten wie Titangitter oder Titanfolien soll verhindert werden, dass der Druck umgebender Weichteile eine Dislokation und das Kollabieren des Materials in dreidimensionalen Augmentationsbereichen mit sich bringt. Dabei sind nicht- perforierende Membranen, beispielsweise aus PTFE, als Implantatmaterialien nicht empfehlenswert (OSSACUR, Oberstenfeld, Germany).

Laut Hersteller wird bei Patienten mit Ödemneigung eine präoperative intravenöse Verabreichung des Corticosteroids Dexamethason mit der Dosis von 20 mg zur Ödemprophylaxe oder eine postoperative Gabe von Tiaprofensäure empfohlen. Diese Prophylaxe ist aufgrund der stark hydrophilen lyophilisierten Kollagene, welche zu intensiven Schwellungen im OP- Bereich führen können, notwendig. Ebenfalls hat sich eine postoperative Prophylaxe mit Antiphlogistika über 3- 5 Tage bewährt (OSSACUR, Oberstenfeld, Germany). Im Rahmen der Durchführung der Studie in der Abteilung für Parodontologie des Zahnklinikums Marburg wurde bei jedem zu operierenden Patienten eine präoperative Singel- Shot Ödemprophylaxe mit Dexamethason 4 mg per oral mit der Dosierung von 2 Tabletten eine Stunde vor Operationsbeginn durchgeführt. Jeder

Patient hat ebenfalls postoperativ ein Antiphlogistikaprohylaxe per oral mit Ibuprofen 400 mg mit der Dosierungsempfehlung jeweils 1 Tablette, 1 Stunde präoperativ und jeweils 1 Tablette 1,5; 3 und 4,5 Stunden postoperativ einzunehmen. Weiterhin ist eine perioperative Antibiotikaprohylaxe möglich.

1.7.2. Die Biochemie von COLLOSS®

COLLOSS® ist ein aus Kälberknochen gewonnenes Biomaterial, welches osteoinduktiv wirkt und somit die Knochenneubildung am Implantationsort unterstützt und induziert aber auch hämostypische Eigenschaften besitzt. Die sog. extrazellulären Matrix der Knochensubstanz besteht zu etwa 69% aus Mineralien, zu 9% aus Wasser und zu etwa 22% aus organischen Bestandteilen, bei denen es sich mit ca. 90% um Kollagene, ca. 9,6% um andere Proteine und mit ca. 0,4% um Lipide handelt. Als Nichtkollagene Proteine kommen unter anderem Wachstumsfaktoren und Cytokine wie BMPs und TGF- β im Knochen vor. Sie fördern das Wachstum und regulieren es und wirken chemotaktisch. Andere Proteine wie Osteocalcin, Osteonectin, Osteopontin, Fibronectin und Alkalische Phosphatase dienen ferner als Knochengerstsubstanz und sind wichtig für den Knochenauf- und abbau und die Mineralisierung. Als besondere Proteine enthält der Knochen fibrilläre und nichtfibrilläre Kollagene. Diese bestehen aus drei Ketten von Aminosäuren, welche spiralig umeinander gewunden eine sog. Tripel- Helix darstellen. Als wichtigstes Knochenkollagen gilt neben dem Typ III und dem Typ V Kollagen das fibrilläre Typ I Kollagen. Der Unterschied dieser Kollagene liegt im Aufbau ihrer Aminosäureketten. Das Typ I und Typ V Kollagen bestehen jeweils aus zwei unterschiedlichen Aminosäureketten, das Typ III Kollagen jedoch aus drei identischen Ketten (OSSACUR, Oberstenfeld, Germany).

Die biologischen Funktionen des Kollagens sind vielfältig. Zum einen trägt es als Gerüstsubstanz zur Festigkeit des Knochens bei und zum anderen dient es der Proteinbindung oder zur Bindung anderer Zellen. Dafür besitzen die Kollagenmoleküle Rezeptoren an ihrer Oberfläche, die sog. Integrine. Weiterhin besitzt es eine chemotaktische Wirkung und lockt andere Zellen an. Ebenfalls wirkt es durch die

Bindung von Thrombozyten hämostypisch also blutstillend. Eine andere wichtige Rolle spielen die Kollagene bei der Einlagerung von Mineralien wie etwa Hydroxylapatit. Natürliches Hydroxylapatit lagert sich in seiner Blättchenform parallel zur Längsachse der Kollagenfasern ein wobei synthetisches Apatit eher in Form stabförmiger Kristalle vorliegt (OSSACUR, Oberstenfeld, Germany).

In ihrer nativen Formation haben Kollagene die Eigenschaft in wässrigen Lösungen schwer löslich zu sein. Durch hohe Salzkonzentrationen, Säure oder Laugen kann jedoch die Löslichkeit erzielt werden. Dabei wird die natürliche Konformation zerstört.

Bei der Extraktion von COLLOSS[®] wird ein chaotropes Salz, das Guanidin-Hydrochlorid verwendet, das zu einer Kollagenlösung führt. Dabei werden die Kollagenmoleküle denaturiert und ihre biologische Funktion geht verloren. Anschließend werden die Moleküle wieder renaturiert und erlangen ihre natürliche Struktur zurück und es bildet sich ein schwer löslicher Komplex aus Kollagenen und anderen Proteinen. Die Voraussetzung für die biologische Aktivität von COLLOSS[®] basiert auf dem Vorliegen der natürlichen Kollagenstruktur und die richtige Mischung der im Material enthaltenen Proteine. Im Vergleich zum Kollagengehalt kommen Proteine wie Osteocalcin, Osteonectin, Fibronectin und andere nur in geringen Mengen vor. In einem Milligramm COLLOSS[®] sind diese im Mikro- bis Nanogrammbereich vorhanden. Bezogen auf die gesamte Proteinmenge in einem Vial beträgt der Anteil von Osteocalcin beispielsweise 0,5 bis 0,05%. Die BMPs als nichtkollagene Proteine hingegen werden im Vergleich dazu in großen Mengen, im Milligrammbereich, eingesetzt um wirksam zu sein (OSSACUR, Oberstenfeld, Germany).

1.8. Ziel der Arbeit

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel die Effektivität der Behandlung von intraalveolären, interproximalen Knochendefekten bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Parodontitis mit einer Lappenoperation in Form des „Modified Widman flap“ sowie einer Lappenoperation mit der Applikation von Wachstumsfaktoren (Bone morphogenetic proteins) zu vergleichen. Es sollte klinisch und radiologisch überprüft

Kapitel 1 – Einleitung

werden, ob die Verwendung von Wachstumsfaktoren in Form eines osteoinduktiven Kollagenlyophilisats zu einer besseren Knochenregeneration führt als eine rein konservative Behandlung der Defekte mit einem „Modified Widman flap“. Die Behandlungsergebnisse sollten in Abhängigkeit von der Knochendefektmorphologie und von der Qualität der Mundhygiene überprüft werden.

2. Material und Methode

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung stellt eine klinische und radiologische prospektive Beobachtungsstudie mit gleichzeitiger Vergleichsgruppe, bei welcher Patienten mit infraalveolären, interproximalen Defekten nach Anwendung des „Modified Widman flap“ im Vergleich mit Lappenoperationen unter Verwendung eines Kollagenlyophilisats behandelt wurden.

Die vorliegende Studie entspricht den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (1964) der World Medical Association in der Revision von 1996 überein und wurde von der Ethikkommission der Philipps- Universität Marburg angenommen.

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden zunächst einer parodontalen Vorbehandlung in einem Zeitraum von 2 bis 3 Monaten unterzogen. Weiterhin wurde präoperativ eine radiologische Diagnostik in Form eines digitalen Volumentomogramms der zu operierenden Zähne angefertigt. Die infraalveolären, interproximalen Defekte werden entweder durch Anwendung eines einfachen „Modified Widman flap“ (Kontrollseite) oder durch Lappenoperationen mit einem Kollagenlyophilisat (Testseite) behandelt. Die Randomisierung erfolgte unmittelbar vor dem chirurgischen Eingriff durch das Werfen einer Münze. Dies wird von einer dritten Person durchgeführt, die sich zum Zeitpunkt des Eingriffs nicht im Operationsraum aufhält.

Intraoperativ wurde alle zu behandelnden Knochendefekte vermessen. Postoperativ wurden alle Patienten in einem engmaschigen Recall nachbehandelt und unterzogen sich regelmäßigen Kontrollen, wöchentlich für die ersten sechs Wochen nach dem operativen Eingriff und monatlich in den darauffolgenden 18 Wochen. Klinische Parameter wurden 6,9 und 12 Monate post operationem bestimmt. In den folgenden 4 Jahren findet im 3 monatigem Abstand jeweils 1 Kontrolluntersuchung statt. Die röntgenologische Nachkontrolle wird 1 Jahr, 3 Jahre und 5 Jahre postoperativ in Form eines digitalen Volumentomogramms durchgeführt (Abb. 2.1). Im gleichen zeitlichen Abstand finden statistische Analysen der erhobenen klinischen und röntgenologischen Daten statt.

Kapitel 2 – Material und Methode

Parodontale Vorbehandlung 2-3 Monate	1 Woche	1 Woche	OP	6 Wochen Post OP	18 Wochen Post OP	6 Monate Post OP	9 Monate Post OP	12 Monate Post OP
Screening	Baseline Prä OP	Baseline Prä OP DVT		Kontrollen wöchentlich	Kontrollen wöchentlich	1. Kontrolluntersuchung	2. Kontrolluntersuchung	3. Kontrolluntersuchung und DVT

-----	Bis 5 Jahre Post OP
	Alle 3 Monate 1 Kontrolluntersuchung nach 3 und 5 Jahren DVT

Abb. 2.1 Übersicht zum Schema Untersuchungen.

Aufgeführt sind die Zeitpunkte der postoperativen klinischen und röntgenologischen Kontrollen und Datenerhebungen (OP = Operation, DVT = digitale Volumentomographie).

2.2. Patientenauswahl

2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie nahmen insgesamt 14 Patienten im Alter zwischen 25 und 60 Jahren teil. Obligat war das Vorliegen einer generalisierten chronischen Parodontitis per Definition nach dem Workshop in Oak Hill/ USA bei allen Studienteilnehmern (ARMITAGE, 2000). Eine weitere Voraussetzung war das Erreichen einer guten Mundhygiene und einer hohen Motivation der Patienten mit einem Approximalraum- Plaque- Index (API) nach LANGE ET AL. (1977) von weniger als 20%. Die Patienten durften keine funktionellen Dysfunktionen im stomatognathen System aufweisen. Desweiteren wurden alle Patienten durch Informationsbroschüren über den Ablauf und die Risiken der Studien aufgeklärt. Von jedem Studienteilnehmer wurde eine Einverständniserklärung zur Operation sowie ein Informationsblatt unterzeichnet.

Aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit dem Krankheitsbild einer lokalisierten aggressiven Parodontitis. Ein weiteres Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer internistischen Erkrankung wie etwa Stoffwechselstörungen, Herzerkrankungen und andere oder das Vorliegen einer Schwangerschaft weiblicher

Probanden während der chirurgischen Behandlungsphase. Psychisch instabile Patienten oder Patienten mit Zustand nach Radio- oder Chemotherapie wurden nicht in die Studie integriert. Keiner der behandelten Patienten unterzog sich bis sechs Monate vor Studienbeginn einer antibiotischen Therapie. Alle Probanden sind laut eigenen Angaben Nichtraucher oder konsumieren nicht mehr als 5 Zigaretten pro Tag. Weiterhin darf sich kein Studienteilnehmer in einer orthodontischen Behandlungsphase befinden oder funktionelle Störungen im dentalen Bereich aufweisen.

In Bezug auf die Defektmorphologie muss jeder Patient kontralaterale vergleichbare interproximale Defekte ohne Furkationsbeteiligung unter klinischen und radiologischen Gesichtspunkten aufweisen. Die Sondierungstiefe an den betroffenen Zahnflächen muss mehr als 6 mm betragen und es muss eine keratinisierte Gingiva grösser gleich 2 mm vorhanden sein. Die zu behandelnden Zähne müssen vital sein.

2.2.2. Statistische Daten des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 112 parodontale infraalveoläre Defekte an 78 parodontal erkrankten Zähnen bei 20 Patienten in der vorliegenden Studie behandelt. Sechs der anfänglich an der Studie teilnehmenden Patienten schieden frühzeitig während der präoperativen Datenerhebung als sogenannte „drop outs“ wegen einer zu geringen Compliance aus. Letztlich nahmen 14 Patienten, 11 weiblich und 3 männlich, an der Studie in der Abteilung für Parodontologie der Klinik für Zahn- Mund und Kieferheilkunde der Universität Marburg bis zur abschließenden postoperativen Nachsorge, 12 Monate post operationem, teil. Von 6 der Patienten wurden jeweils zwei Kiefer beidseits zeitlich getrennt operiert, sodass die 6 ausgeschiedenen Patienten und damit auch Kieferabschnitte ersetzt werden konnten. Der jüngste Studienteilnehmer war zu Studienbeginn 22 Jahre, der älteste 55 Jahre.

Trotz des Auswahlkriteriums als Nichtraucher an der Studie teilzunehmen gaben 4 der 14 Patienten nach ausführlicher Überprüfung der Anamnese an, Gelegenheitsraucher zu sein. Sie gaben an wöchentlich ca. 2-5 Zigaretten zu rauchen und wurden somit als leichte Raucher eingestuft.

Kapitel 2 – Material und Methode

Insgesamt wurden 78 parodontal erkrankte Zähne mit existierenden Knochendefekten behandelt, davon waren 17 Defekte dreiwandig, 50 zweiwandig und 11 einwandig. Die operativ versorgte Zahnfläche (mesial, distal, bukkal, oral) wurde dabei als statistischer Einzelfall betrachtet, sodass eine operativ versorgte Gesamtflächenzahl von 112 defekten resultiert. Von diesen 112 Läsionen lagen 48 mesial, 50 distal, 9 bukkal und 5 oral womit sich eine Gesamtzahl von 28 operativ versorgten dreiwandigen Knochendefekten, 70 zweiwandigen Knochendefekten und 14 einwandigen Läsionen ergibt. Unter den 78 behandelten Zähnen waren 14 Frontzähne, 13 Prämolaren und 51 Molaren. Insgesamt wurde in die Defekte von 40 Zähnen ein Wachstumsfaktor appliziert. Die restlichen 38 Zähne wurden mit einer konventionellen Lappenoperation in Form eines „Modified Widman flaps“ versorgt.

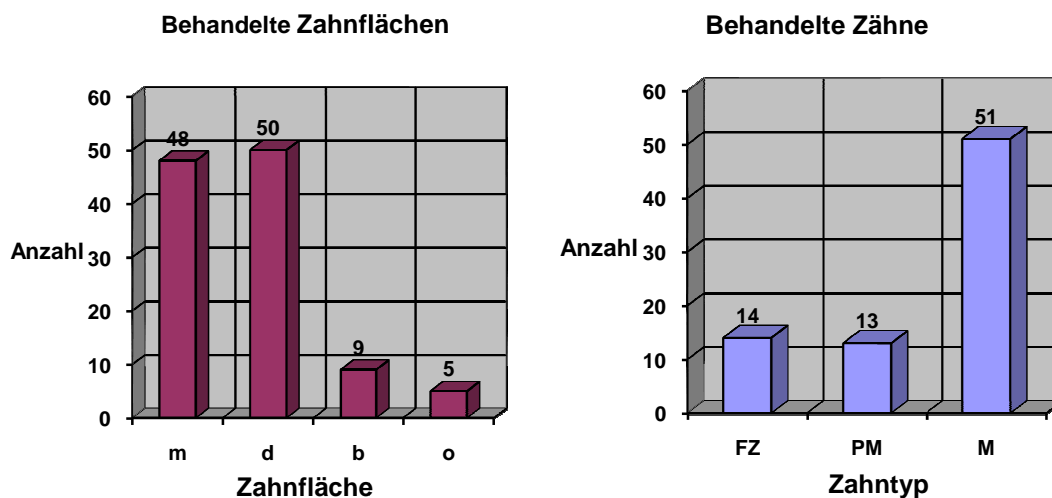


Abb. 2.2 Darstellung behandelter Zahnflächen und Zahntypen.

Die Vergleichbarkeit der klinische Parameter präoperativ zeigt sich in beiden Gruppen bei Gegenüberstellung der Mittelwerte der Sondierungstiefen von $5,50 \pm 1,74$ mm in den konventionell versorgten Kieferabschnitten und von $5,96 \pm 2,30$ mm in den mit Wachstumsfaktoren versorgten Kieferbereichen ($p = 0,694$ ns). Der Attachmentlevel betrug $6,08 \pm 2,08$ mm bzw. $6,67 \pm 2,52$ mm ($p = 0,386$ ns). Die gingivale Rezession betrug im Mittel $0,87 \pm 0,93$ mm bzw. $1,06 \pm 0,94$ mm ($p = 0,462$ ns). Die

Gegenüberstellung des gingival Index zeigte Werte von $1,34 \pm 0,64$ Grad bzw. $1,51 \pm 0,67$ Grad ($p = 0,255$ ns). Der Plaque- Index Parameter zeigt im Mittelwert auf der konventionell therapierten Seite $1,19 \pm 0,91$ Grad und auf der Wachstumsfaktor applizierten Seite $1,07 \pm 0,92$ Grad ($p = 0,992$ ns). Ebenfalls vergleichbar ist der Furkationsbefall mit $0,27 \pm 0,34$ Grad bzw. $0,33 \pm 0,43$ Grad ($p = 0,139$ ns) und der erhobene Parameter Bluten nach Sondierung mit $0,31 \pm 0,23$ Blutungen bzw. $0,41 \pm 0,28$ Blutungen ($p = 0,177$ ns).

Die intraoperativ erhobenen Werte (Abb. 2.22) konnten ebenfalls verglichen werden. Es zeigten sich Knochendefekte in der Wachstumsfaktorgruppe mit Mittelwerten von $2,05 \pm 0,68$ Knochenwänden und in der Modified Widman flap Gruppe mit Mittelwerten von $2,11 \pm 0,51$ Knochenwänden ($p = 0,314$ ns). Die mittlere Defekttiefe vom krestalen Knochenrand bis zum Defektboden betrug in der Wachstumsfaktorgruppe im Mittel $6,2 \pm 2,78$ mm und in der Kontrollgruppe $5,45 \pm 2,23$ mm. Die Distanzwerte vom krestalen Knochenrand bis zur Schmelzzementgrenze lieferten Mittelwerte in der Wachstumsfaktorengruppe von $5,66 \pm 2,51$ mm und in der Kontrollgruppe von $5,57 \pm 2,03$ mm ($p = 0,157$ ns). Die Meßtiefe von der Schmelzzementgrenze bis zum Defektboden brachte in der Wachstumsfaktorengruppe von $8,25 \pm 3,67$ mm sowie Werte von $7,20 \pm 2,40$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,079$ ns). Der letztlich intraoperativ gemessene Wert war die Distanz zwischen Knochenrand und Zahn und betrug in der Wachstumsfaktorgruppe $4,25 \pm 1,95$ mm sowie in der konservativ versorgten Gruppe $3,13 \pm 1,33$ mm ($p = 0,003$ ss).

2.3. Studienablauf

2.3.1. Vorbehandlung

Jeder Patient unterzog sich einer parodontalen Vorbehandlung. Dabei erfolgte eine eingehende Motivation und Instruktion zur effektiven Mundhygiene, eine supra- und subgingivale Zahnreinigung sowie eine Entfernung aller Kofaktoren. Der erfolgreiche Abschluss der Vorbehandlungsphase wurde auf 2 Monate vor dem chirurgischen Eingriff

terminiert. Nach dem klinischen Screening wurden die in Frage kommenden Patienten ausgewählt und die zu behandelnden Zähne festgelegt. Während der Baseline-Phase wurden die klinischen Parameter erhoben und Einzelzahnlamellen und DVT Aufnahmen der zu behandelnden Zähne angefertigt.

Für die Durchführung des operativen Eingriffs ist eine gute Mundhygiene mit einem API unter 20% und eine angemessene Patientencompliance ausschlaggebend.

2.3.2. Klinische Untersuchungs- und Befundparameter

Allgemeinanamnese

Die allgemeinanamnestischen Parameter wurden in Form eines konventionellen Befundblattes nach Klinikstandart erhoben und zeigen alle Grunderkrankungen der Patienten sowie einzunehmende Medikamente und Rauchergewohnheiten auf.

Klinischer Untersuchungsparameter

Eine Woche vor dem chirurgischen Eingriff wurden alle Zähne und das gesamte Parodont in Form von standardisierten klinischen Messwerten untersucht. Jeweils 6, 9 und 12 Monate nach chirurgischer Sanierung wurden die operierten Zähne sowie das dazugehörige Parodont nochmals anhand derselben klinischen Parameter befundet. Für das Erheben aller klinischen Messwerte wurde eine WHO Sonde (Hu- Friedy) verwendet.

Alle klinischen Parameter wurden von einer Person erhoben und deren Aufzeichnung erfolgte durch eine andere. Beide Personen wurden unmittelbar vor Studienbeginn in einem dreiwöchigen Kurs in der Abteilung für Parodontologie eingearbeitet und kalibriert. Die erhobenen Messdaten wurden mit einem PAR- Statusbogen protokolliert. Folgende klinische Parameter wurden erhoben.

Sondierunstiefe (ST)

Die sondierte Taschentiefe ist die Distanz zwischen dem Gingivasaum und dem Taschenboden. Sie wird mit einer graduierten Parodontalsonde an sechs Zahnflächen (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/ lingual, palatinal/ lingual, distopalatinal/ lingual) gemessen, wobei das Instrument mit einer Kraft von 3-130 g parallel zur Zahnachse in den Sulkus eingeführt wird. Der gemessene Wert wird in Millimetern angegeben.

Blutung nach Sondierung (BNS)

Das Auftreten einer Blutung aus der bestehenden Tasche oder dem Sulkus ist gleichzusetzen mit dem Vorliegen einer Entzündung in diesem Bereich. Zur Diagnostik wird eine stumpfe Parodontalsonde bis zum Sulkusboden eingeführt und vorsichtig wieder entfernt. Dieser Parameter wird ebenfalls an sechs Zahnflächen bestimmt (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/ lingual, palatinal/ lingual, distopalatinal/ lingual). Das Auftreten einer Blutung, 20 Sekunden nach Sondierung, wird mit Grad I, eine ausbleibende Blutung mit Grad 0 angegeben.

Klinischer Attachmentlevel (AL)

Dieser Parameter wird gemessen als Distanz zwischen Schmelzzementgrenze und sondierbarem Taschenboden. Dieser Parameter wird ebenfalls an den oben genannten sechs Zahnflächen bestimmt und in Millimetern angegeben.

Gingivale Rezession (GR)

Die gingivale Rezession ist die Distanz zwischen dem Margo gingivalis und der Schmelzzementgrenze und wird ebenfalls an sechs Zahnflächen gemessen und in Millimetern angegeben.

Kapitel 2 – Material und Methode

Furkationsbefall (FB)

Dieser Parameter beschreibt die horizontale Ausdehnung des interradikulären Knochenabbaus und ist somit nur an mehrwurzligen Zähnen zu erheben. Als Instrument dient die Nabers- Sonde.

Die Gradeinteilung erfolgt nach HAMP ET AL. (1975) in vier Kategorien.

- Grad 0 keine sondierbare Furkation
- Grad I Furkation bis zu 1/3 der horizontalen Zahnbreite
- Grad II Furkation über 1/3 der horizontalen Zahnbreite
- Grad III horizontal durchgängig sondierbar

Gingival-Index (GI)

Dieser Index nach Loe und Silness (1963) wird angewandt um die Entzündung der Gingiva zu erfassen. Er wird an 4 Zahnflächen (mesial, bukkal, distal, oral) durch visuelle Inspektion bestimmt und umfasst folgende Gradeinteilung:

- Grad 0 normale Gingiva, keine Entzündung, keine Verfärbung, keine Blutung
- Grad I geringe Entzündung, leichte Farbveränderung, geringe Oberflächenveränderung, keine Blutung
- Grad II mäßige Entzündung, Rötung, Ödeme, Hypertrophie, Blutung auf Sondierung
- Grad III starke Entzündung, starke Rötung, Hypertrophie, Ulzerationen, Tendenz zu Spontanblutungen

Plaque-Index (PI)

Mit diesem Index nach Loe und Silness (1964) wird die Plaquedicke am Gingivasaum beurteilt ohne diese vorher anzufärben. Die Beurteilung wird an vier Zahnflächen (mesial, bukkal, distal, oral) durch visuelle Inspektion und mittels einer spitzen Sonde vorgenommen. Die Einteilung erfolgt in vier Grade:

- Grad 0 keine Plaque
- Grad I dünner Plaquefilm am Gingivarand, nur erkennbar durch Abstreichen mit der Sonde
- Grad II mäßiger Plaquefilm am Gingivarand, Interdentalräume frei, mit dem Auge erkennbar
- Grad III viel Plaque entlang dem Gingivarand, Interdentalräume mit Plaque gefüllt

Intraoperative Messungen

Nach intraoperativer Darstellung der knöchernen Defektbereich, Säuberung des Furkationsbereiches und Entfernung des Granulationsgewebes wurden durch den Operateur unter Verwendung einer WHO- Sonde folgende Messungen durchgeführt: die Distanz von der Schmelz- Zement- Grenze zur Crista alveolaris (SZG- CA) sowie die Distanz von der Crista alveolaris zum Defektboden (CA- DB) und von der Schmelz- Zement- Grenze zum Defektboden (SZG- DB) und der Abstand von der Crista alveolaris bis zur Zahnoberfläche (CA- ZO). Weiterhin wurde die Art des Knochendefektes; ob vertikal, horizontal oder trichterförmig, notiert.



a



b

Abb.2.3 a-b Intraoperative Messung infraalveolärer Knochendefekte.

2.3.3. Chirurgische Intervention

Verwendete Materialien

Die chirurgische Behandlung erfolgte auf der Kontrollseite durch den „Modified Widman flap“ sowie eine zusätzliche Verwendung des Kollagenlyophilisats auf der Testseite. Vor Operationsbeginn wurde durch das Werfen einer Münze die Zuordnung der Test- bzw. Kontrollseite vorgenommen.

Chirurgisches Protokoll

Das chirurgische Procedere wurde unter sterilen Kautelen vorgenommen. Unter Lokalanästhesie (Ultracain DS, Hoechst, Frankfurt, Deutschland) erfolgt die erste Inzision paramarginal 0,5 – 1,0 mm vom Margo gingivalis entfernt unter Schonung der Interdentalpapillen bis zum Alveolarknochen. Danach wurden vertikale Entlastungsinzisionen jeweils mesial und distal der darzustellenden Zähne durchgeführt und daraufhin folgte die Präparation eines an der Lappenbasis gestielten Mukoperiostlappens mit Hilfe eines Raspatoriums. Dabei sollte der Lappen so weit nach apikal präpariert werden bis die Wurzeloberfläche, der Alveolarknochen und die interdentalen Bereiche sichtbar sind. Es muss darauf geachtet werden, dass der Alveolarknochen einer möglichst geringen Exposition ausgesetzt wird. Anschließend wird um die betroffenen Zähne eine weitere intrasulkuläre Inzision durchgeführt. Eine

Kapitel 2 – Material und Methode

dritte Inzision senkrecht zur Zahnachse verläuft entlang der Crista alveolaris bis in die interdentalen Bereiche. Anschließend wird eine sorgfältige Glättung der Wurzeloberfläche mit Handinstrumenten im Sinne eines subgingivalen Scalings unter Sicht und rotierendem Instrumentarium (Desmo Clean, Meyer- Haake, Oberursel, Deutschland Per-io-tor) sowie oszillierendem Instrumentarium (Per-io-tor, Dentatus, New York, NY, USA) mit dem Ziel die gesamten harten und weichen Beläge zu entfernen, vorgenommen. Nach der Säuberung des Knochendefektes wird das auf der inneren Seite des Lappens befindliche Granulationsgewebe mit Handinstrumenten entfernt. Daraufhin erfolgte die intraoperative Messung der klinischen Parameter wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

Das weitere operative Vorgehen war abhängig davon ob die Kontroll- oder Testseite vorlag. Bei Behandlung der Testseite wurde nach Spülung der dargestellten Defektbereiche mit steriler NaCl- Lösung das Kollagenlyophilisat in mehreren Portionen mit Hilfe eines Raspatoriums in den Defekt eingebracht und mit einem sterilen Tupfer durch leichten Druck adaptiert.

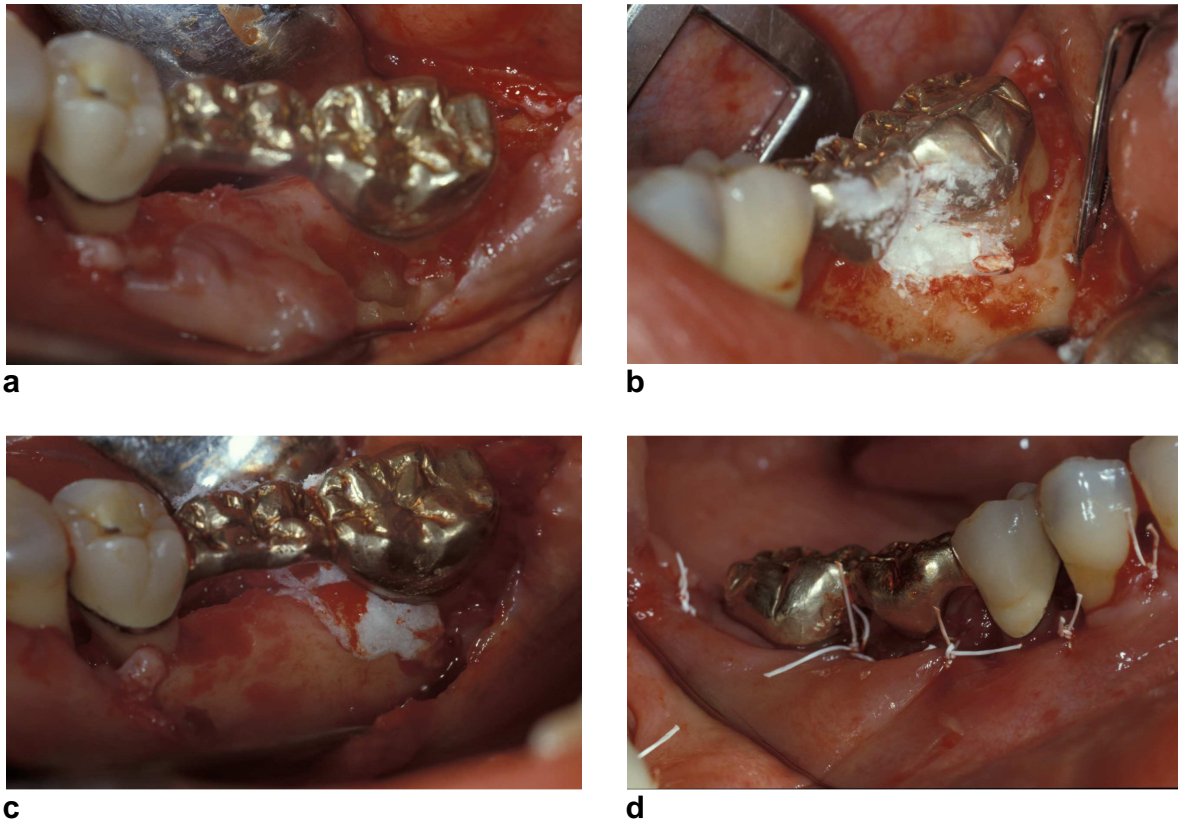


Abb. 2.4 a- d. Dargestellt sind die intraoperativ gesäuberten Knochendefekte sowie die Applikation des Knochenersatzmaterials und die anschließende Nahtversorgung.

Die Defekte der Kontrollseite wurden keiner weiteren Behandlung unterzogen. Danach folgte in beiden Fällen die Adaptation der Mukoperiostlappens. Danach wird der vestibuläre und orale Lappen mit interdentalen Einzelknopfnähten (e- PTFE, Fa. Gore, Putzbrunn) im Sinne eines speicheldichten Wundverschlusses adaptiert und vernäht, dabei ist die vollständige interdentalen Adaptation besonders wichtig. Die Reinigung des Wundbereiches erfolgt abschließend mit NaCl getränkten Tupfern. Ein parodontaler Wundverband kann appliziert werden und sollte nach 7- 10 Tagen zusammen mit den Nähten entfernt werden. In der vorliegenden Studie wurde kein Wundverband angelegt.

Postoperative Patientenaufklärung und Nachbehandlung

Die Patienten wurden angehalten nach dem operativen Vorgehen nicht zu rauchen, für die nächsten 48 Stunden keinen Alkohol, Bohnenkaffee oder schwarzen Tee zu konsumieren und keine sportlichen Aktivitäten durchzuführen. Um eine Schwellung des Wundgebietes zu vermeiden wurde das extraorale Kühlen mit einem Cold pack empfohlen sowie die medikamentöse Therapie ab dem Operationstag mittels Dexamethason (4 mg, 2 Tabletten pro Tag) durchgeführt. Um eine Analgesie beim Auftreten von Schmerzen zu erreichen bekam jeder Patient Imbun® (Ibuprofen, Tabletten, 400mg, Maximaldosis 4- 6 Tabletten pro Tag) rezeptiert, das jedoch nur nach Bedarf eingenommen werden sollte.

Die im Operationsgebiet befindlichen Zähne durften frühestens eine Woche nach Operation einer mechanischen Reinigung unterzogen werden. Die Entfernung der Nähte erfolgt 10- 14 Tage postoperativ.

2.3.4. Postoperativer Recall

Die Patienten wurden innerhalb der nächsten 6 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff im 7 tägigen Abstand zur postoperativen Kontrolle einbestellt. Im Rahmen dieser Kontrollen fand die Nahtentfernung nach 7- 10 Tagen statt und des weiteren eine Kontrolle der Wundverhältnisse und des Heilungsverlaufes in den folgenden Wochen. Alle weiteren Inspektionen in den folgenden 18 Wochen wurden monatlich im Rahmen einer professionellen Zahnreinigung durchgeführt. Ebenfalls fand eine Instruktion und Motivation bezüglich der Mundhygiene eines jeden Patienten statt. Danach folgten die klinischen Kontrolluntersuchungen 6, 9 und 12 Monate postoperativ im Sinne einer professionellen Zahnreinigung und der Erhebung aller relevanten klinischen Parameter wie Sondierungstiefe, Blutung nach Sondierung, Gingivale Rezessionen, Furkationsbefall, Lockerungsgrad, Plaque- Index und Gingiva- Index und die Ermittlung des Attachment- Levels. 12 Monate nach Operation fand ebenfalls eine röntgenologische Diagnostik. Es wurden Rinn- Staten im Sinne von Einzelzahnfilmen

aller chirurgisch sanierten Zähne jedes einzelnen Patienten und digitale Volumentomogramme der chirurgischen Regionen angefertigt.

2.3.5. Radiologische Diagnostik

Neben der klinischen Befunderhebung unterzogen sich alle Patienten im Rahmen der präoperativen Baseline Untersuchung sowie im Recall, 12 Monate post operationem, einer radiologische Untersuchung in Form eines digitalen Volumentomogramms mit dem 3D Accuitomo (Fa. Morita, Kyoto, Japan) unterzogen.

Die Strahlendosis pro Aufnahme nimmt dabei einen Wert von 7,4 mGy an (ARAI ET AL., 2001). Die Scanzeit betrug dabei ca. 17,5 sec bei einer Röntgenspannung von 60 kV und einer Röntgenstromstärke von 1,8 mA.

Der Patient sitzt dabei aufrecht im Patientenstuhl des Gerätes. Zur richtigen Positionierung des Kopfes und zur Vermeidung einer die Datenqualität verschlechternden Kopfbewegung wird dieser mittels eines am Stuhl befindlichen Fixierungsbandes fixiert, das Kinn liegt auf der in Richtung des Stuhles schwenkbaren Kinnauflage. Danach wird über Betätigung einer Taste der am Gerät befindlichen Fernbedienung ein rotes Lichtvisier angeschaltet, welches in Form von drei Lichtlinien, jeweils eine für jede Raumbene, im Gesicht des Patienten erscheint. Dieses Lichtvisier dient der Einstellung der zu untersuchenden Region in allen drei Achsen des Raumes und wird über die Bewegung des Patientenstuhls gesteuert. Das eigentliche Aufnahmegerät befindet sich auf Höhe des Patientenkopfes und ist vergleichsweise angeordnet wie im Orthopantomogramm.



Abb. 2.5 Digitaler Volumentomograph 3D ACCUITOMO, Fa. Morita Mfg. Corp., mit freundlicher Genehmigung der Fa. Morita für die Veröffentlichung des Bildes.

Das Aufnahmegerät dreht sich während der Aufzeichnung einmal um 360° um den Patientenkopf. Das Gerät besteht aus einer Röntgenröhre und einem gegenüber befindlichen Flachbilddetektor mit einer automatischen Positionierungsfunktion. Die Ausbreitung der Röntgenstrahlen erfolgt während der Aufnahme pyramidenförmig (LERNKAMP ET AL., 2006).



Abb. 2.6 Flachbilddetektor mit automatischer Positionierungsfunktion und Darstellung des konischen Strahlenbündels. Fa. Morita Mfg. Corp., mit freundlicher Genehmigung der Fa. Morita für die Veröffentlichung des Bildes.

Pro Umlauf des Gerätes entstehen 512 zweidimensionale Einzelprojektionen in 17,5 sec. Anschließend erfolgt die Rekonstruktion der Einzelprojektionen zu einem zylindrischen Volumen. Zur Darstellung von relevanten Strukturen sind 3 verschiedene Scanvolumina möglich, $\varnothing 40 \times H 40$ mm mit einer Voxelgröße von $80 \mu\text{m}$, $\varnothing 60 \times H 60$ mm mit einer Voxelgröße von $125 \mu\text{m}$ sowie $\varnothing 80 \times H 80$ mm mit einer Voxelgröße von $160 \mu\text{m}$. Das Voxel ist dabei ein isotropes, würfelförmiges Volumenelement, zur detailgenauen Darstellung und beschreibt das Auflösungsvermögen.

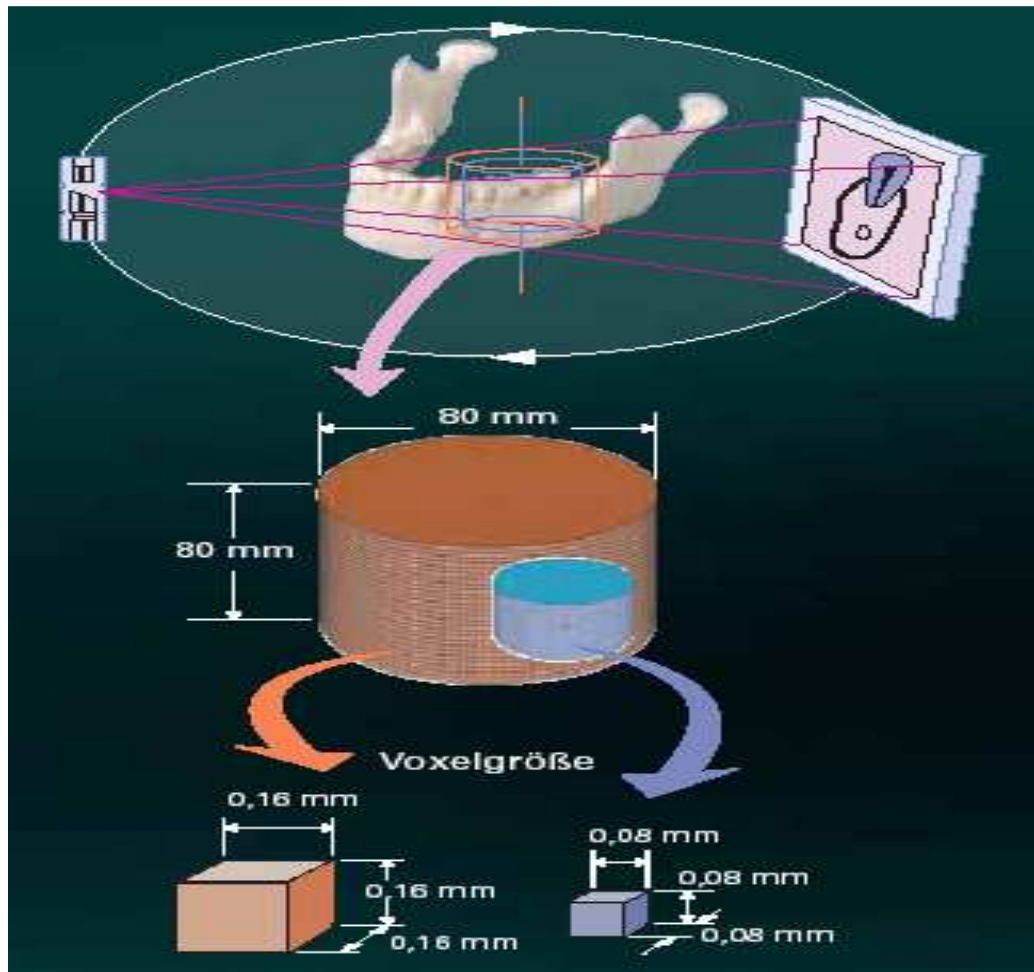


Abb. 2.7 Digitale Volumentomographie Fa. Morita Mfg. Corp., mit freundlicher Genehmigung der Fa. Morita für die Veröffentlichung des Bildes.

Ein kegelförmiger Röntgenstrahl bestrahlt den Flachbilddetektor. Der Aufnahmearm dreht sich dabei um 360 ° um das zu untersuchende Objekt. Die Rohdaten werden im Flachbilddetektor digitalisiert und auf den Computer übertragen. Dort erzeugt ein Rekonstruktions- Algorithmus hochauflösende dreidimensionale Bilder.

Das in der Studie verwendete Scanvolumen beträgt $\varnothing 60 \times H 60$ mm, die minimal darstellbare Schnittbildbreite 0,125 mm mit einer Auflösung von 125 μm . Es resultieren dreidimensionale Aufnahmen mit einer hohen Auflösung und einer niedrigen Patientendosis. Durch die Verwendung eines digitalen Bildverstärkers lassen sich 4096 Graustufen darstellen (Fa. Morita, Kyoto Japan, Operating Instructions, 2007).

Die von der Firma Morita verwendete I-Dixel Software ermöglicht nach Aufnahme des digitalen Volumentomogramms den Zugriff auf die Bilddaten am Computer. Alle Bilddaten wurden in den DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) Format umgewandelt. Dieses Format ermöglicht den Austausch von digitalen Bilddaten oder auch anderen Patientendaten unabhängig vom Hersteller oder Modell des zuvor verwendeten Systems ((Fa. Morita, Kyoto Japan, Operating Instructions, 2007).

2.3.6. Volumenbestimmung von Knochendefekten am digitalen Volumentomogramm

Im Rahmen der prä operativen Vorbehandlung- und Befunderhebungsphase sowie in der post operativen Recallphase wurden von allen behandelten Kieferabschnitten digitale Volumentomogramme angefertigt. Die Darstellung und Ausmessung der relevanten Knochendefekte in Form einer Defektvolumenbestimmung an allen behandelten Zähnen erwies sich als äußerst problematisch. Einige Aufnahmen wurden in der Testphase des Gerätes Accuitomo der Firma Morita (Kyoto, Japan) im Jahre 2004- 2005 angefertigt und konnten aufgrund einer hohen röntgenologischen Artefakt Darstellung und eines unzureichenden Bearbeitungssoftware des dem Gerät zugehörigen Computers nicht adäquat vermessen werden. Durch die Weiterentwicklung der Gerätesoftware war es dann möglich, alle in den Jahre 2006 und 2007 angefertigten Tomogramme, zu vermessen und die Defektvolumina zu ermitteln. So wurden insgesamt 31 Defektvolumen an insgesamt 20 Zähnen in 12 verschiedenen Kieferabschnitten ausgemessen. Dabei wurden jeweils die Zähne von 6 mit dem Kollagenlyophilisat versorgten Kieferabschnitten und deren 6 konservativ versorgte Kontrollkieferabschnitte für die Volumenbestimmung herangezogen, sodass ein Vergleich der Behandlungsmethoden im Sinne einer röntgenologischen Defektmessung vor und nach der Operation vorgenommen werden kann.

Nach Überführung der Rohdaten in einen dreidimensionalen Datensatz war es nun möglich mit dem i-Dixel Bildbearbeitungsprogramm (Fa. Morita, Kyoto, Japan) alle relevanten anatomischen Hartgewebsstrukturen darzustellen und mit dem One Data

Kapitel 2 – Material und Methode

Viewer Plus Programm (Fa. Morita, Kyoto, Japan) verschiedene Bildbearbeitungstools anzuwenden. Mit Hilfe dieses Programms können Strecken- und Winkelmessungen, Zoomeinstellungen sowie Veränderung von Helligkeits-, Kontrast- und Gamma Kurven mittels eines Histogrammtools vorgenommen werden. Nach der Nachbearbeitung der Volumentomogramme wurden die Defektflächen aller behandelten Zähne aufgesucht und in im xyz- Ansichtsfenster zur Vermessung dargestellt. Um eine einheitliche Vermessung aller Flächen zu gewährleisten wurden zunächst Referenzpunkte festgelegt.

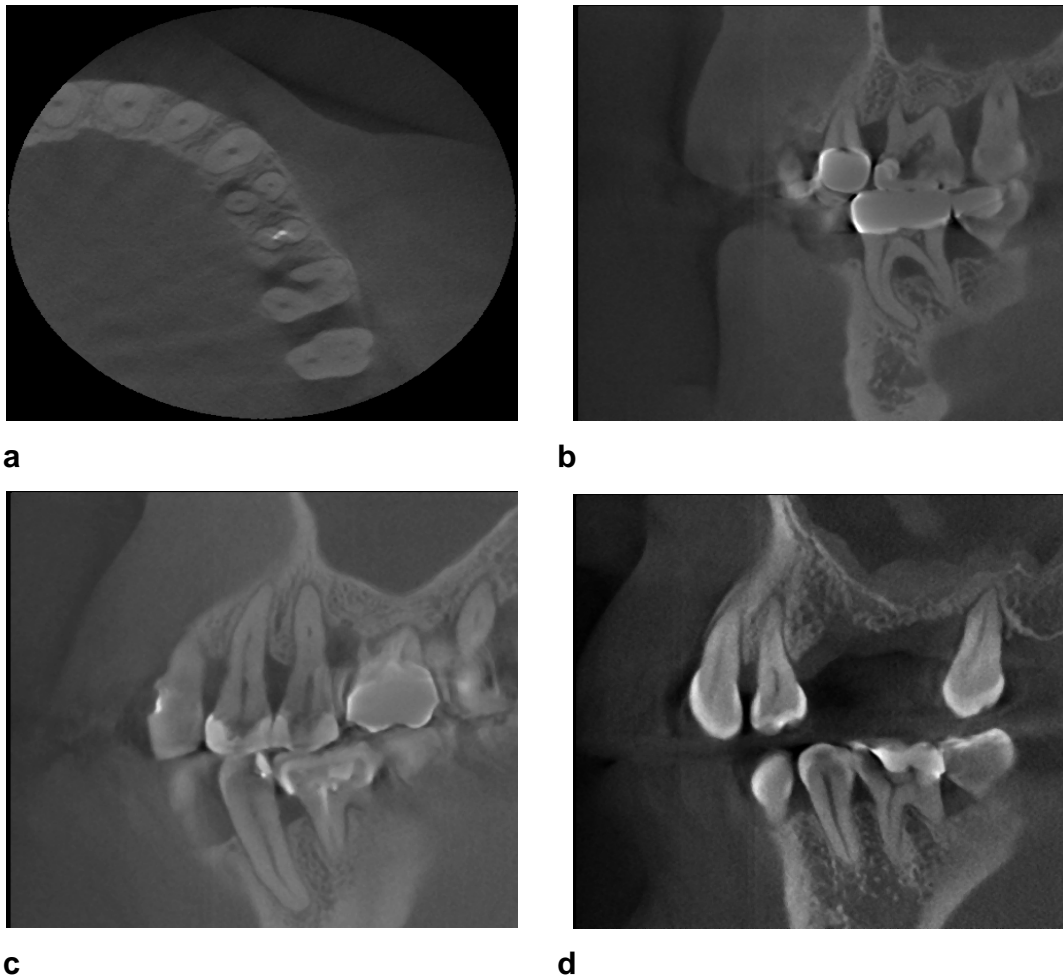


Abb. 2.8 a- d. Ausschnitte aus den in der Studie angefertigten DVTs. Dargestellt werden horizontale sowie vertikale Knochendefekte in allen 3 Raumebenen.

Daten zur Defektmessung und Defektvolumenbestimmung:

Defektbreite: Sie gibt den Abstand der den Knochendefekt begrenzenden Knochenwände in mesio- distaler Ausdehnung wieder.

Defekttiefe: Sie gibt den Abstand der den Knochendefekt begrenzenden Knochenwände in vestibulo- oraler Ausdehnung wieder.

Defekthöhe: Sie gibt den Abstand von der tiefsten Stelle des Defektbodens bis zur Knochenoberkante an. Als Referenzpunkt einer einheitlichen Knochenoberkante wurde der Bereich von 1 mm über Furkationsniveau des ersten Molaren gewählt.

Die Ausmessung erfolgte mit Hilfe des Längenbestimmungsinstruments der i-Dixel Software (Fa. Morita, Kyoto, Japan). Nach Vermessung der Defektbreite, Defekttiefe und der Defekthöhe an allen Defektflächen vor der Operation sowie 12 Monate danach erfolgte die rechnerische Volumenbestimmung.

Das zu ermittelnde Volumen der vertikalen Knochendefekte gleicht dem Volumen einer Pyramide. Das Volumen einer Pyramide errechnet sich dabei aus dem Inhalt der Grundfläche (G) und der Höhe (h) gemäß der Formel:

$$V = \frac{1}{3} \times G \times h$$

Dabei berechnet man die Grundfläche (G) durch Multiplikation der Defektbreite in Millimetern (mm) und der Defekttiefe in Millimetern (mm) und erhält einen Wert mit der Einheit Quadratmillimeter (mm²). Dazu wird die Defekthöhe in Millimetern (mm) sowie der Faktor $\frac{1}{3}$ multipliziert und man erhält einen Zahlenwert mit der Einheit Kubikmillimeter (mm³). Die Volumenberechnung wurde nach Definition der oben dargestellten Formel mit dem Programm Microsoft Office Excel des Betriebssystems Windows (Windows Corporation, 2003) durchgeführt. Daraufhin folgte die statistische Auswertung der erhobenen Daten.

2.4. Statistische Analyse

Die im Rahmen der Baseline Untersuchung sowie 6, 9 und 12 Monate post operationem erhobenen klinischen Daten wurden zunächst in abteilungseigenen Befundbögen dokumentiert. Die röntgenologische Auswertung folgte in Form der Volumenbestimmung der Knochendefekte und tabellarischer Dokumentation der ermittelten Werte. Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS (Statistical Package of Social Science) Software (Version 11.0, Chicago, IL, USA). Mit Hilfe dieser Software wurden zunächst die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Parameter bestimmt. Dabei beschreibt der Mittelwert, als Lagemaß, den Schwerpunkt der Messungen bzw. die zentrale Tendenz. Als Streuungsmaß, welches die Verteilung der Messwerte um das Lagemaß beschreibt, wurde die Standardabweichung ermittelt. Mit der Standardabweichung wird die Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung vom Mittelwert gemessen. Mittelwert und Standardabweichung lassen sich mit den folgenden Formeln berechnen:

Mittelwert:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Standardabweichung:

$$sd = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Werteverteilung wurde der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt. Dieser Test beweist signifikante Unterschiede zwischen 2 unabhängigen Variablen. Die Angabe des Signifikanzniveaus erfolgt in Form der statistisch ermittelten Irrtumswahrscheinlichkeit p , welche die Wahrscheinlichkeit angibt mit der die Nullhypothese irrtümlicherweise verworfen wird (BÜHL & ZÖFFEL, 2002). Signifikanzniveau und Irrtumswahrscheinlichkeit sind in Tab. 2.4.1 dargestellt. Voraussetzung für die Anwendung dieses Tests ist ein zumindest ordinales Skalenniveau und eine stetige Verteilung der Parameter.

Irrtumswahrscheinlichkeit	Signifikanzniveau
$p > 0,05$	nicht signifikant (ns)
$p < 0,05$	Signifikant (s)
$p < 0,01$	sehr signifikant (ss)
$p < 0,001$	höchst signifikant (hs)

Tab. 2.1 Signifikanzniveau

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Wachstumsfaktorgruppe

3.1.1. Sondierungstiefe, Attachmentlevel, gingivale Rezession und Furkationsbefall

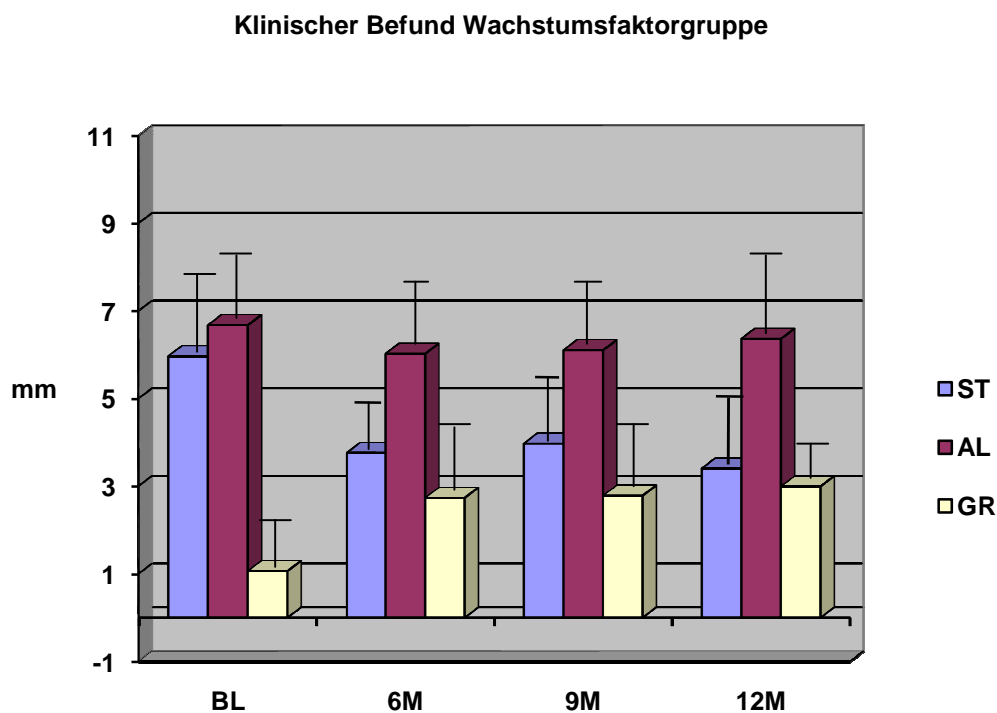


Abb. 3.1 Sondierungstiefe (ST), Attachmentlevel (AL), gingivale Rezession (GR) in der Wachstumsfaktorgruppe. Mittelwerte und Standardabweichungen der Messung vor der Operation (BL), 6, 9 und 12 Monate post operationem (n = 55).

Sechs Monate nach Behandlung der Zähne mit Wachstumsfaktoren reduzierte sich die mittlere Sondierungstiefe von $5,96 \pm 2,30$ mm auf $3,76 \pm 1,21$ mm ($p = 0,01$ ss). Eine weitere Reduktion konnte 9 Monate nach dem operativen Eingriff mit einer mittleren Sondierungstiefe von $3,97 \pm 1,71$ mm ($p = 0,05$ s) sowie 12 Monaten nach der chirurgischen Intervention mit einer mittleren Sondierungstiefe von $3,40 \pm 1,95$ mm ($p = 0,09$ ns) festgestellt werden. Die Veränderungen nach 6 Monaten erwiesen sich im

Kapitel 3 – Ergebnisse

Vergleich zum Befund vor der chirurgischen Intervention als sehr signifikant ($p < 0,01$) wobei die Veränderungen nach 9 Monaten ebenfalls noch als signifikant einzustufen sind ($p < 0,05$). Für die weitere Reduktion der Sondierungstiefen 12 Monate nach der OP konnte jedoch keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Der mittlere Attachmentlevel während der Baselinephase betrug $6,67 \pm 1,58$ mm und sank 6 Monate nach Therapie auf $6,02 \pm 1,58$ mm ($p = 0,372$ ns). Neun Monate nach der chirurgischen Intervention stieg der mittlere Attachmentlevel wieder geringfügig auf Werte von $6,10 \pm 1,21$ mm ($p = 0,440$ ns) an und nahm nach 12 Monaten Werte von $6,36 \pm 2,09$ mm ($p = 0,626$ ns) an. Die Veränderungen 6, 9 und 12 Monate wiesen im Vergleich zur Messung präoperativ keine statistische Signifikanz auf.

Vor der Operation wurden an den behandelten Zähnen eine mittlere gingivale Rezession von $1,06 \pm 0,94$ mm gemessen, die 6 Monate nach chirurgischer Sanierung bereits $2,73 \pm 1,48$ mm ($p = 0,001$ hs) betrug, 9 Monate mittlere Werte von $2,78 \pm 1,26$ mm ($p = 0,001$ hs) annahm und schließlich 12 Monate nach dem operativen Eingriff einen mittleren Wert von $2,99 \pm 1,29$ mm ($p = 0,001$ hs) zeigte. Die Veränderungen 6, 9 und 12 Monate nach dem operativen Eingriff erwiesen sich statistisch als höchst signifikant.

Furkationsbefall

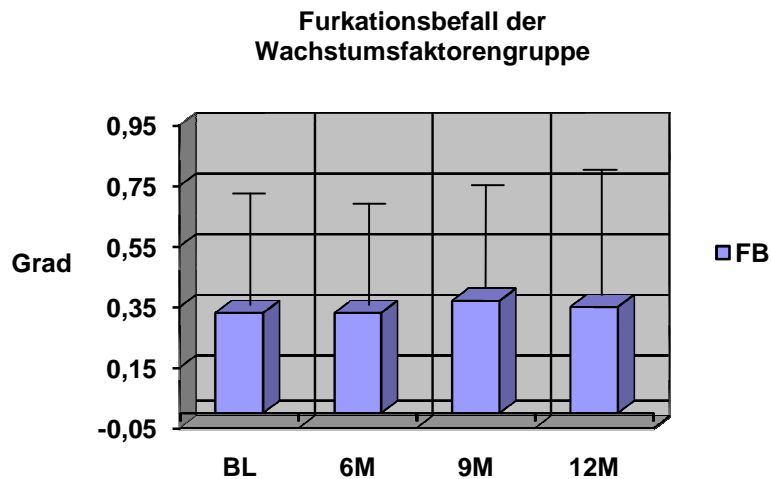


Abb. 3.3 Furkationsbefall (FB) der Wachstumsfaktorggruppe. Dargestellt ist der Furkationsbefall an allen operierten Zähnen während der präoperativen Behandlungsphase (BL); 6, 9 und 12 Monate nach der OP. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der therapierten Zähne (n = 55).

Änderungen im Furkationsbefall waren zu den einzelnen Messzeitpunkten sehr gering. Es wurden Werte von $0,33 \pm 0,43$ Grad zum Baseline- Zeitpunkt; $0,33 \pm 0,41$ Grad 6 Monate post OP; $0,37 \pm 0,39$ Grad 9 Monaten nach dem Eingriff und mittlere Werten von $0,35 \pm 0,50$ Grad 12 Monate nach der chirurgischen Therapie gemessen. Die erhobenen Werte sind im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt nach 6 Monaten mit $p = 0,940$, nach 9 Monaten mit $p = 0,542$ und nach 12 Monaten mit $p = 0,784$ statistisch nicht signifikant.

3.1.2. Plaque-Index, Gingival-Index und Bluten nach Sondierung

An allen behandelten Parodontien wurden, während der Baseline- Untersuchung, 6, 9 und 12 Monate nach dem operativen Eingriff, Mundhygiene- und Entzündungsparameter in Form des Plaque- Index, des Gingival- Index und des Bluten nach Sondierung erhoben.

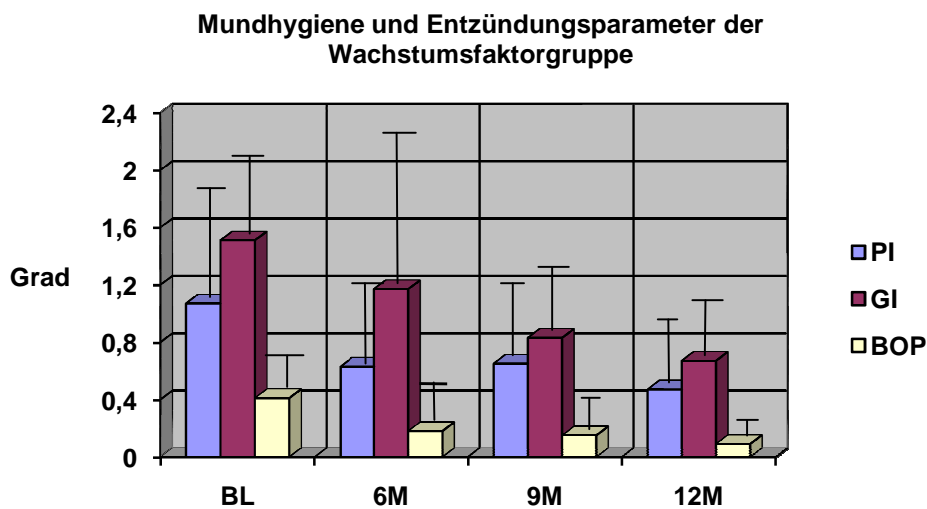


Abb. 3.2 Mundhygiene und Entzündungsparameter der Wachstumsfaktor-Gruppe. Gemessen wurde an allen operierten Zähnen der Plaque- Index (PI), der gingival- Index (GI) und das Bluten nach Sondierung (BOP). Alle Messungen wurden vor der Operation (BL), 6, 9 und 12 Monate nach der chirurgischen Intervention durchgeführt. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 55).

Der mittlere Plaque- Index vor dem operativen Eingriff betrug $1,07 \pm 0,92$ Grad. Sechs Monate nach der Operation sank der mittlere Plaque- Index auf $0,63 \pm 0,69$ Grad ($p = 0,087$ ns), nach 9 Monaten auf Werte von $0,65 \pm 0,73$ Grad ($p = 0,058$ ns) und nach 12 Monaten auf Werte von $0,47 \pm 0,45$ Grad ($p = 0,01$ ss). Die Reduktion des Plaque- Index 6 und 9 Monate nach der Operation erwiesen sich im Vergleich zum Ausgangswert statistisch als nicht signifikant, wobei die weitere Reduktion der Indexwerte nach 12 Monaten als sehr signifikant einzustufen ist.

Auch der mittlere gingivale Index, welcher in der Baseline- Phase Werte von $1,51 \pm 0,67$ Grad annahm, sank in der postoperativen Kontrollphase nach 6 Monaten auf $1,17 \pm 1,53$

Kapitel 3 – Ergebnisse

Grad ($p = 0,355$ ns), nach 9 Monaten auf $0,83 \pm 0,72$ Grad ($p = 0,012$ s) sowie 12 Monate nach dem Eingriff auf Werte von $0,67 \pm 0,58$ Grad ($p < 0,001$ hs). Die Werte 6 Monate nach der chirurgischen Behandlung erwiesen sich statistisch als nicht signifikant. Die Werte des gingival Index 9 Monate nach dem Eingriff zeigten jedoch eine statistische Signifikanz. Eine weitere Reduktion des gingivalen Index 12 Monate nach der Intervention war hingegen aller vorhergehenden Befunde höchst signifikant. Bei dem Test der Blutung nach Sondierung traten im Mittel in der Baseline-Untersuchung $0,41 \pm 0,28$ Blutungsstellen auf. Sechs Monate nach dem Eingriff konnte eine Reduktion der Blutungsstellen auf $0,18 \pm 0,23$ Stellen erfasst werden, welche sich statistisch mit $p = 0,012$ als signifikant erwies. Nach 9 Monaten betragen die Blutungsstellen im Mittelwert $0,15 \pm 0,29$ Blutungen sowie nach 12 Monaten $0,09 \pm 0,12$ Blutungen. Die Werte nach 9 und 12 Monaten erwiesen sich mit $p < 0,001$ als höchst signifikant.

3.2. Ergebnisse der konservativ versorgten Gruppe

3.2.1. Sondierungstiefe, Attachmentlevel und gingivale Rezession

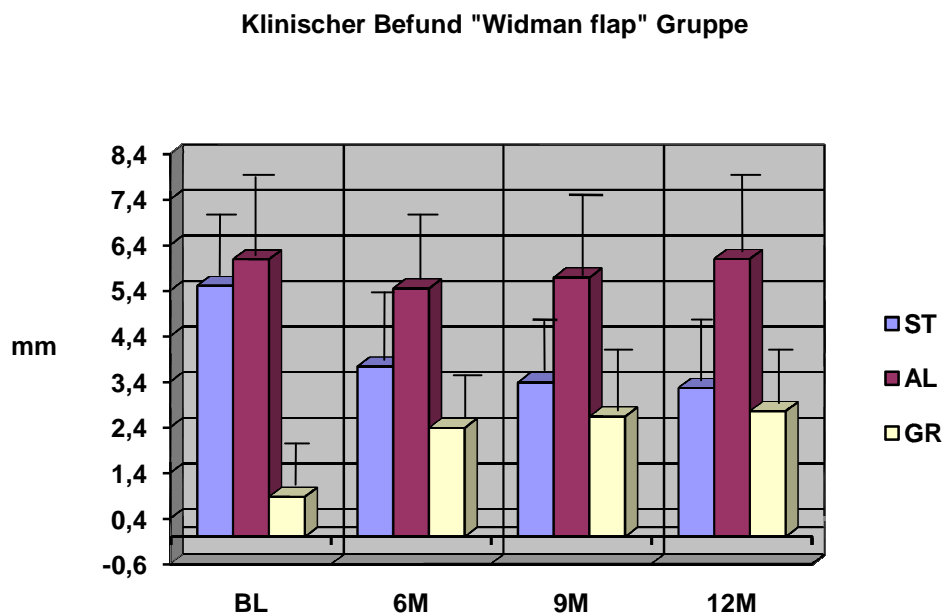


Abb. 3.4 Sondierungstiefe (ST), Attachmentlevel (AL), gingivale Rezession (GR) in der konservativ versorgten Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Messung vor der Operation (BL), 6, 9 und 12 Monate post operationem (n = 57).

Die Reduktion der mittleren Sondierungstiefe nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangsbefund von $5,50 \pm 1,74$ mm auf $3,73 \pm 1,62$ mm mit $p = 0,02$ erwies sich als statistisch signifikant. Die weitere Beobachtung ergab eine weitere Reduktion nach 9 Monaten bis zu einer mittleren Sondierungstiefe von $3,38 \pm 1,43$ mm sowie nach 12 Monaten mit einer mittleren Sondierungstiefe von $3,26 \pm 1,65$ mm. Die Veränderungen nach 9 und 12 Monaten erwiesen sich mit $p < 0,001$ als höchst signifikant.

Der mittlere Attachmentlevel während der Baselinephase betrug $6,08 \pm 2,08$ mm und sank 6 Monate nach Therapie auf $5,44 \pm 1,99$ mm ($p = 0,350$ ns). Neun Monate nach der chirurgischen Intervention stieg der mittlere Attachmentlevel wieder geringfügig auf Werte von $5,68 \pm 2,10$ mm ($p = 0,481$ ns) an und nahm nach 12 Monaten Werte von

Kapitel 3 – Ergebnisse

6,09 ± 2,19 mm ($p = 0,968$ ns) an. Die Veränderungen 6, 9 und 12 Monate erwiesen sich statistisch im Vergleich zur Ausgangsmessung als nicht signifikant.

Die in der Baselinephase gemessene mittlere gingivale Rezession von $0,87 \pm 0,93$ mm stieg 6 Monate nach chirurgischer Behandlung bereits auf mittlere Werte von $2,38 \pm 1,00$ mm. Diese Veränderung erwies sich statistisch mit $p < 0,001$ als höchst signifikant. Nach 9 Monaten stiegen die mittleren Werte der gingivalen Rezession auf $2,63 \pm 1,43$ mm und nahm schließlich 12 Monate nach dem operativen Eingriff einen weiter erhöhten mittleren Wert von $2,75 \pm 1,20$ mm an. Die Veränderungen nach 9 und 12 Monaten nach dem operativen Eingriff erwiesen sich statistisch ebenfalls als höchst signifikant.

Furkationsbefall

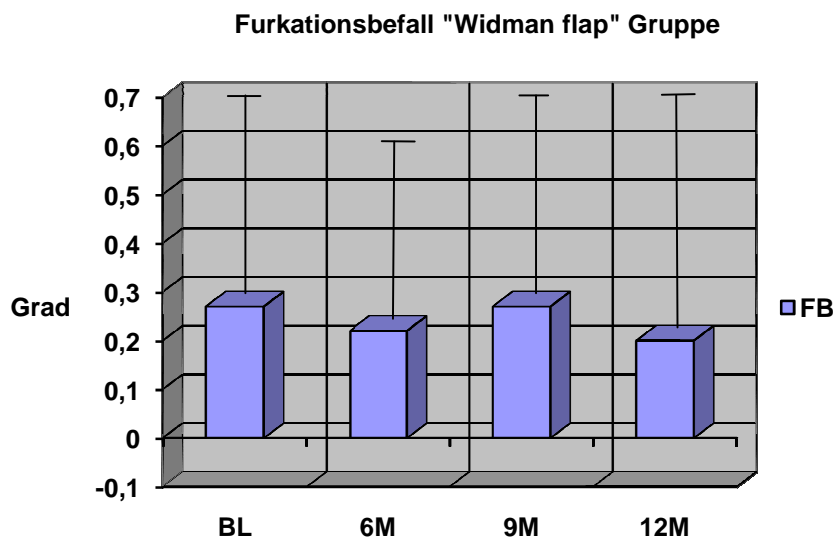


Abb. 3.6 Furkationsbefall (FB) der konservativ versorgten Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen des Furkationsbefalls aller operativ versorgten Zähne vor der Operation sowie 6, 9 und 12 Monate danach ($n = 57$).

Änderungen im Furkationsbefall sind zu den einzelnen Messzeitpunkten auch in der „Widman flap“ Gruppe als sehr gering zu bezeichnen. Es wurden Werte von $0,27 \pm 0,34$ Grad zum Zeitpunkt vor der Operation gemessen. Zum Zeitpunkt 6 Monate nach dem

Kapitel 3 – Ergebnisse

Eingriff sank der Furkationsbefall auf Werte von $0,22 \pm 0,33$ und nahm nach 9 Monaten wieder etwas erhöhte Werte von $0,27 \pm 0,38$ Grad an. Schließlich wurden 12 Monate nach der Intervention mittlere Werte von $0,20 \pm 0,30$ Grad gemessen. Die erhobenen Werte sind im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt nach 6 Monaten mit $p = 0,528$; nach 9 Monaten mit $p = 0,947$ und nach 12 Monaten mit $p = 0,356$ statistisch nicht signifikant.

3.2.2. Plaque- Index, Gingival- Index und Bluten nach Sondierung

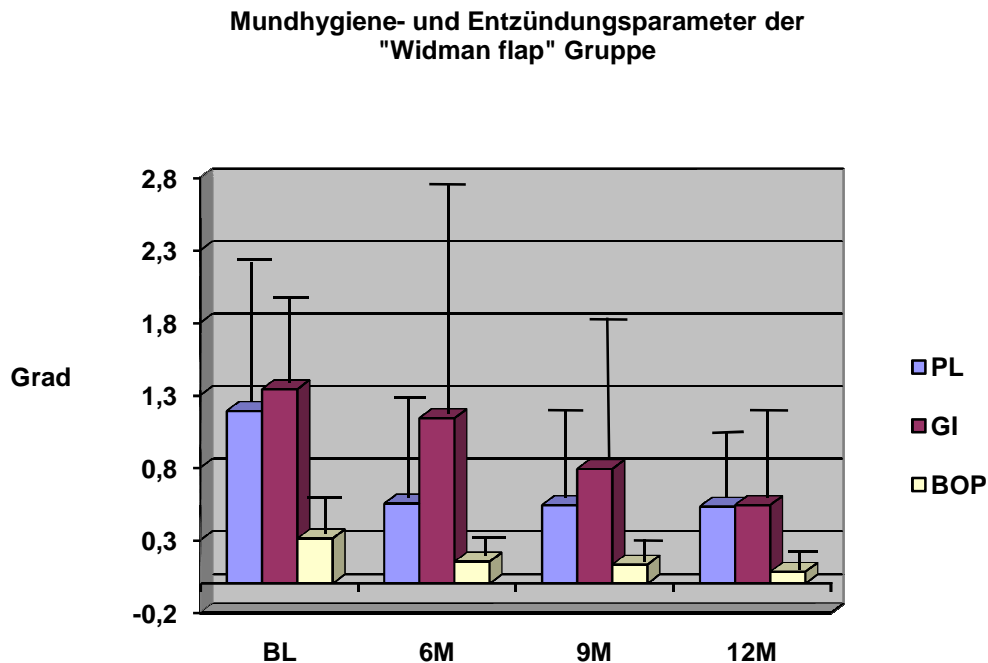


Abb. 3.5 Mundhygiene und Entzündungsparameter der „Widman flap“ Gruppe. An allen operierten Zähnen wurden der Plaque- Index (PI), der gingival Index (GI) und das Bluten nach Sondieren (BOP) gemessen. Alle Messungen wurden vor der Operation (BL) sowie 6, 9 und 12 Monate nach der chirurgischen Intervention durchgeführt. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 57).

Der Ausgangswert des Plaque- Index in der Widman flap Gruppe betrug $1,19 \pm 0,91$ Grad und sank 6 Monate nach dem chirurgischen Eingriff auf Werte von $0,55 \pm 0,64$ Grad, was sich mit einem Wert von $p = 0,026$ als statistisch signifikant erwies. Nach 9 Monaten sank der mittlere Werte weiter auf $0,54 \pm 0,57$ Grad, die sich mit $p = 0,015$ ebenfalls als signifikant erwiesen. Nach 12 Monaten wurden Werte von $0,53 \pm 0,53$ Grad gemessen, welche sich als mit $p = 0,08$ als sehr signifikant im Vergleich zum Ausgangsbefund darstellten.

Auch der mittlere gingivale Index, welcher in der Vorbereitungsphase Werte von $1,34 \pm 0,64$ Grad annahm, sank in der postoperativen Kontrollphase nach 6 Monaten auf $1,14 \pm 1,56$ Grad ($p = 0,039$ s) und nach 9 Monaten auf $0,79 \pm 0,60$ Grad ($p = 0,027$ s). Diese Werte stellten sich statistisch als signifikant heraus. 12 Monate nach dem Eingriff sank

Kapitel 3 – Ergebnisse

der gingivale Index weiter auf $0,54 \pm 0,51$ Grad, was sich mit $p < 0,001$ als höchst signifikant erwies. Bei dem Test der Blutung nach Sondierung wurden während der präoperativen Befundaufnahme Mittelwerte von $0,31 \pm 0,23$ Blutungsstellen registriert. Sechs Monate nach dem Eingriff konnte eine Reduktion der Blutungsstellen auf $0,15 \pm 0,20$ Stellen erfasst werden, welche sich statistisch mit $p = 0,019$ als signifikant erwies. Nach 9 Monaten betragen die Blutungsstellen im Mittelwert $0,13 \pm 0,17$ Blutungen und nach 12 Monaten $0,08 \pm 0,09$ Blutungen. Die Werte nach 9 Monaten erwiesen sich statistisch mit $p = 0,006$ als sehr signifikant. Höchste Signifikanz konnte bei den Werten 12 Monate nach der Operation im Vergleich zum Ausgangsbefund mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ festgestellt werden.

3.2.3. Furkationsbefall

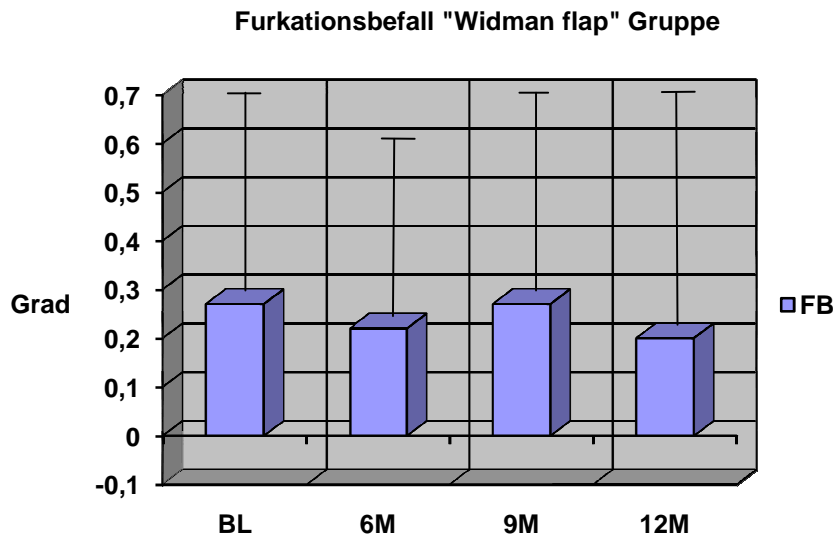


Abb. 3.6 Furkationsbefall (FB) der konservativ versorgten Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen des Furkationsbefalls aller operativ versorgten Zähne vor der Operation sowie 6, 9 und 12 Monate danach (n = 57).

Änderungen im Furkationsbefall sind zu den einzelnen Messzeitpunkten auch in der „Widman flap“ Gruppe als sehr gering zu bezeichnen. Es wurden Werte von $0,27 \pm 0,34$ Grad zum Zeitpunkt vor der Operation gemessen. Zum Zeitpunkt 6 Monate nach dem Eingriff sank der Furkationsbefall auf Werte von $0,22 \pm 0,33$ und nahm nach 9 Monaten wieder etwas erhöhte Werte von $0,27 \pm 0,38$ Grad an. Schließlich wurden 12 Monate nach der Intervention mittlere Werte von $0,20 \pm 0,30$ Grad gemessen. Die erhobenen Werte sind im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt nach 6 Monaten mit $p = 0,528$; nach 9 Monaten mit $p = 0,947$ und nach 12 Monaten mit $p = 0,356$ statistisch nicht signifikant.

3.3. Ergebnisse der röntgenologischen Auswertung

Die Vermessung der radiologischen Aufnahmen in Form von Bestimmung der Defektbreite, Defekttiefe und Defekthöhe und die Berechnung der radiologischen Defektvolumina aus den gemessenen Defektdistanzen erfolgte, wie in Abschnitt 2.3.6 Volumenbestimmung von Knochendefekten am digitalen Volumentomogramm, erläutert. Dabei wurden insgesamt 31 Defektvolumen an insgesamt 20 Zähnen in 12 verschiedenen Kieferabschnitten ausgemessen. Es wurden 6 mit dem Kollagenlyophilisat versorgten Kieferabschnitte und 6 konservativ versorgte Kontrollkieferabschnitte für die Volumenbestimmung herangezogen, sodass ein radiologischer Vergleich beider Gruppen im Sinne einer Defektmessung vor und nach der Operation vorgenommen werden kann. Von den insgesamt 20 vermessenen Zähnen wurden 9 Zähne mit insgesamt 14 Defektflächen mit Wachstumsfaktoren und 11 Zähne mit insgesamt 17 Defektflächen konventionell mit der operativen Methode des „Widman flap“ behandelt.

3.3.1. Röntgenologische Ergebnisse der Wachstumsfaktorgruppe

In der mit Wachstumsfaktoren behandelten Gruppe konnten 9 Zähne mit insgesamt 14 Defektflächen zur radiologischen Vermessung und Defektvolumenbestimmung verwendet werden.

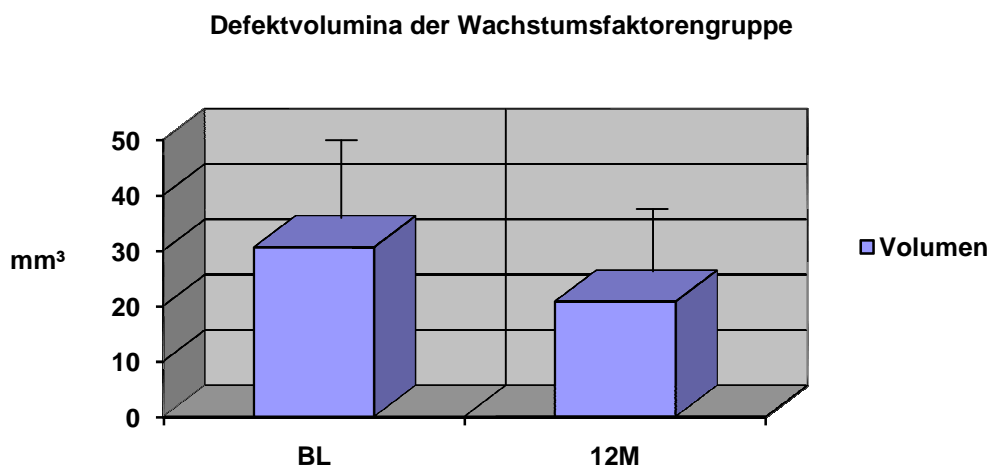


Abb. 3.7 Röntgenologische Defektvolumina der Wachstumsfaktorengruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der bestimmten Volumen der Knochendefekte vor der Operation (BL) und 12 Monate nach der Operation. Gemessen wurden 14 Defekte an 9 Zähnen (n = 14).

Der arithmetische Mittelwert der röntgenologisch gemessenen Defektvolumina in der Wachstumsfaktorgruppe betrug in der Baselinephase $30,55 \pm 17,90 \text{ mm}^3$. In der Recallphase 12 Monate nach chirurgischer Intervention wurden im Mittel Volumen von $20,82 \pm 13,59 \text{ mm}^3$ gemessen. Die Veränderungen nach einem Jahr erwiesen sich im Vergleich zum Ausgangsvolumen der vermessenen Knochendefekte mit $p = 0,106$ als nicht signifikant.

3.3.2. Röntgenologische Ergebnisse der konservativ versorgten Gruppe

In der konservativ mit dem „Modified Widman flap“ behandelten Gruppe konnten 11 Zähne mit insgesamt 17 Defektflächen zur radiologischen Vermessung und Defektvolumenbestimmung verwendet werden.

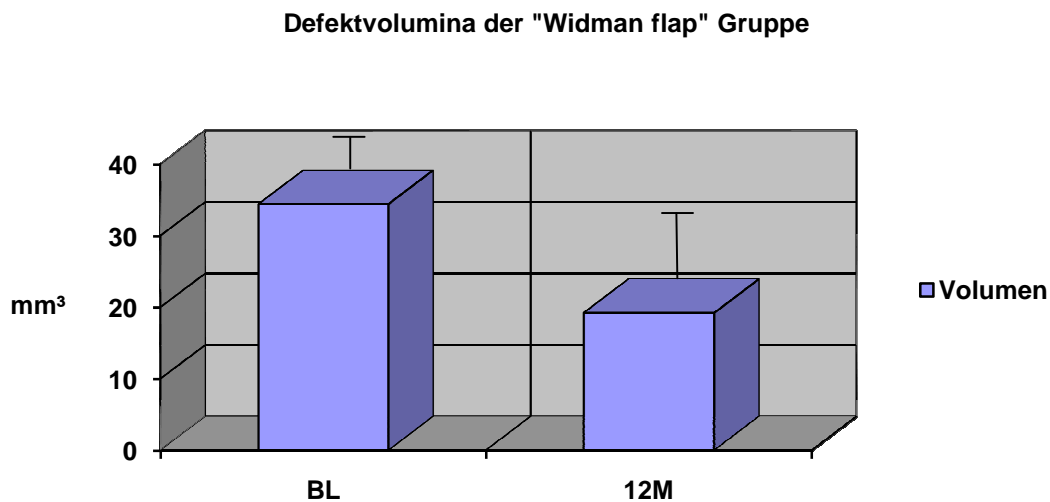


Abb. 3.8 Röntgenologische Defektvolumina der „Widman flap“ Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der bestimmten Volumen der Knochendefekte vor der Operation (BL) und 12 Monate nach der Operation. Gemessen wurden 17 Defekte an 11 Zähnen (n = 17).

Die Defektvolumina in der konservativ versorgten Gruppe betragen in der Vorbereitungsphase im Mittelwert $34,38 \pm 13,05 \text{ mm}^3$. 12 Monate nach chirurgischer Intervention wurden ein mittleres Volumen von $19,16 \pm 10,55 \text{ mm}^3$ gemessen. Die Veränderungen nach einem Jahr erwiesen sich im Vergleich zum Ausgangsvolumen der vermessenen Knochendefekte mit $p < 0,001$ als höchst signifikant.

3.4. Ergebnisse beider Gruppen im Vergleich

3.4.1 Sondierungstiefe, Attachmentlevel, gingivale Rezession und Furkationsbefall nach 6, 9 und 12 Monaten

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges nach den angewandten Therapiemaßnahmen wurden als klinische Parameter die Sondierungstiefen, die gingivalen Rezessionen und der Attachmentlevel an allen behandelten Zähnen bzw. Zahnflächen beider Therapiegruppen gemessen und bewertet.

Auffällig ist zu allen Befunderhebungszeitpunkten nach der Operation die Reduktion der Sondierungstiefen in der Wachstumsfaktoren- sowie in der „Widman flap“ Gruppe. In der mit dem Knochenersatzmaterial behandelten Gruppe sank die Sondierungstiefe auf $3,76 \pm 1,21$ mm im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $3,73 \pm 1,62$ mm etwa auf gleiche Werte. Nach 9 Monaten war in der konventionell versorgten Gruppe eine weitere Reduktion auf $3,38 \pm 1,43$ mm zu beobachten wobei in der Wachstumsfaktorengruppe Gruppe eine Erhöhung dieses Parameters mit $3,97 \pm 1,71$ mm verzeichnet werden konnte. Zum Erhebungszeitpunkt nach 12 Monaten war wiederum in beiden Gruppen eine reduzierte Sondierungstiefe von $3,26 \pm 1,65$ mm in der Wachstumsfaktorengruppe sowie $3,40 \pm 1,95$ mm zu verzeichnen. Dabei ist zu bemerken, dass die Sondierungstiefe in der konventionell versorgten Gruppe nach 1 Jahr am geringsten war. Statistisch zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Sondierungstiefen beider Gruppen im Vergleich

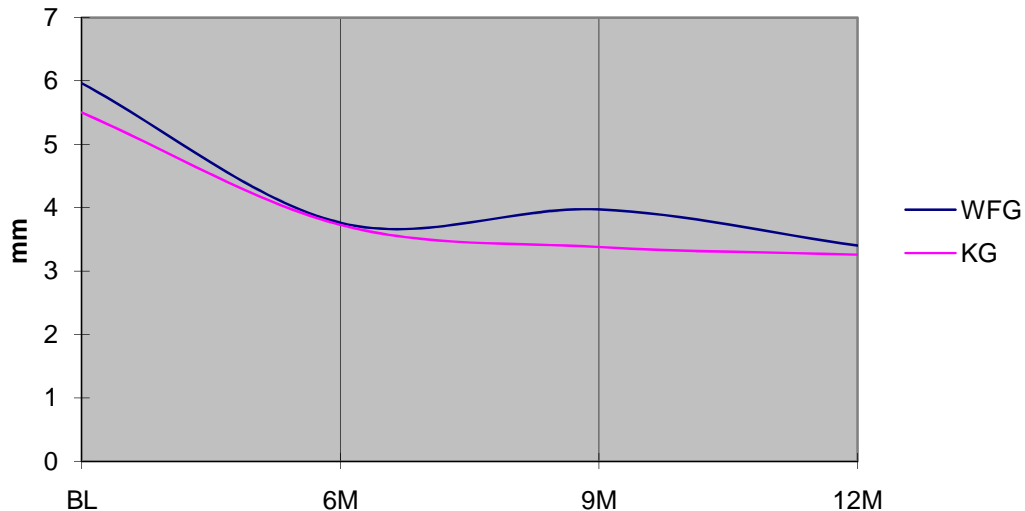


Abb 3.9 Sondierungstiefen der Wachstumsfaktorengruppe (WFG) und der konventionell versorgten Gruppe (KG) im Vergleich. Dargestellt sind die Mittelwerte der Sondierungstiefen beider Gruppen in der Baselinephase (BL), 6, 9 und 12 Monate nach der Operation (n = 112).

Der klinische Attachmentlevel sank zunächst geringfügig in beiden Gruppen nach 6 und 9 Monaten in der Wachstumsfaktorengruppe ($6,02 \pm 1,58$ mm und $6,10 \pm 1,21$ mm) und in der „Widman flap“ Gruppe ($5,44 \pm 1,99$ mm und $5,68 \pm 2,10$ mm) und stieg in beiden Gruppen nach 12 Monaten wieder geringfügig auf $6,09 \pm 2,19$ mm in der Wachstumsfaktorengruppe sowie auf Werte von $6,36 \pm 2,19$ mm in der „Widman flap“ Gruppe. Dieser Parameter war zu allen Messzeitpunkten in der Wachstumsfaktorengruppe geringfügig höher als in der Kontrollgruppe. Die gemessenen Unterschiede erwiesen sich jedoch statistisch als nicht signifikant. Weiterhin war in beiden Gruppen eine Zunahme der gingivalen Rezessionen an allen Messzeitpunkten zu beobachten. In der Wachstumsfaktorengruppe wurden nach 6, 9 und 12 Monaten Werte von $2,73 \pm 1,48$ mm; $2,78 \pm 1,26$ mm und $2,99 \pm 1,29$ mm und in der konventionellen Gruppe Werte von $2,38 \pm 1,00$ mm; $2,63 \pm 1,43$ mm sowie $2,75 \pm 1,20$ mm gemessen wobei in der Wachstumsfaktorengruppe die Werte immer geringfügig höher waren als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Kapitel 3 – Ergebnisse

In Vergleich zu den Ausgangswerten fallen die grössten Veränderungen in beiden Gruppen bei dem Parameter der gingivalen Rezessionen auf. Die Ausgangswerte von $0,87 \pm 0,93$ mm in der „Widman flap“ Gruppe sowie $1,06 \pm 0,94$ mm in der Wachstumsfaktorengruppe stiegen nach 12 Monaten in beiden Gruppen erheblich auf Werte von $2,75 \pm 1,20$ mm und $2,99 \pm 1,29$ mm an. Diese Veränderungen erwiesen sich im Vergleich zum Ausgangswert als höchst signifikant. In umgekehrter Weise verhielten sich die gemessenen Sondierungstiefen im Vergleich zu den Ausgangswerten von $5,50 \pm 1,74$ mm in der Wachstumsfaktorengruppe und $5,96 \pm 2,30$ mm in der konventionell versorgten Gruppe. Es wurde eine Reduktion der Werte nach 12 Monaten auf $3,26 \pm 1,65$ mm in der Wachstumsfaktorengruppe und $3,40 \pm 1,95$ mm in der „modified Widman flap“ Gruppe verzeichnet, welche sich in der konventionellen Gruppe statistisch als höchst signifikant, in der Wachstumsfaktorengruppe statistisch jedoch als nicht signifikant herausstellte.

Gingivale Rezessionen beider Gruppen im Vergleich

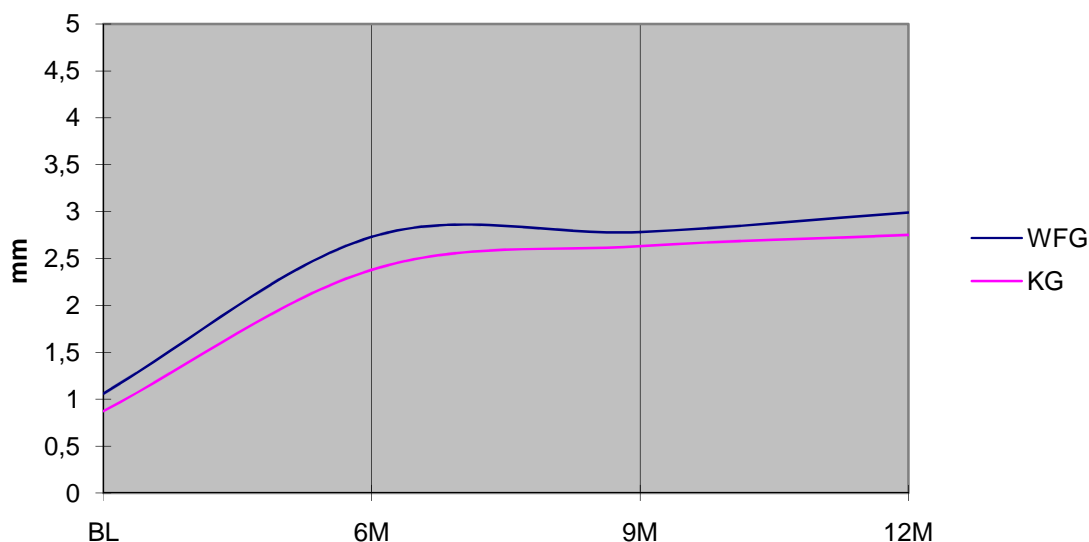


Abb 3.10 Gingivale Rezessionen der Wachstumsfaktorengruppe (WFG) und der konventionell versorgten Gruppe (KG). Dargestellt sind die Mittelwerte der gingivalen Rezessionen beider Gruppen in der Baselinephase, 6, 9 und 12 Monate nach der Operation (n = 112).

Kapitel 3 – Ergebnisse

Als Indikator für den Behandlungserfolg jedoch ist der Parameter des Attachmentlevels als relevanter einzustufen. Eine alleinige Begutachtung der Sondierungstiefen und gingivalen Rezessionen könnten zu verfälschten Schlüssen bezüglich der Beurteilung der Therapiemethoden führen. Ein Verlust der Sondierungstiefe ist dabei nicht immer auf die Therapiemethode zurückzuführen, sondern würde auch bei einem Verlust des Gingivaniveaus durch eine zum Beispiel falsch durchgeführte Zahnputztechnik oder im Abrasionsgebiss durch Überbelastung des Parodontiums auftreten. Mit dem Anstieg der gingivalen Rezession würde dann auch die Sondierungstiefe abnehmen.

Bei Vergleich des Attachmentlevels zeigte sich in beiden Gruppen nach 6 und 9 Monaten ein geringfügiger Attachmentgewinn, der in der Wachstumsfaktorengruppe nach 12 Monaten weiterhin zu verzeichnen war mit $6,36 \pm 2,09$ mm im Vergleich zum Ausgangswert von $6,67 \pm 2,52$ mm. In der konventionell versorgten Gruppe jedoch wieder gering rückläufig war mit $6,09 \pm 2,19$ mm im Vergleich zum Ausgangswert $6,08 \pm 2,08$ mm. Der Vergleich der OP- Methoden zeigte keine statistische Signifikanz.

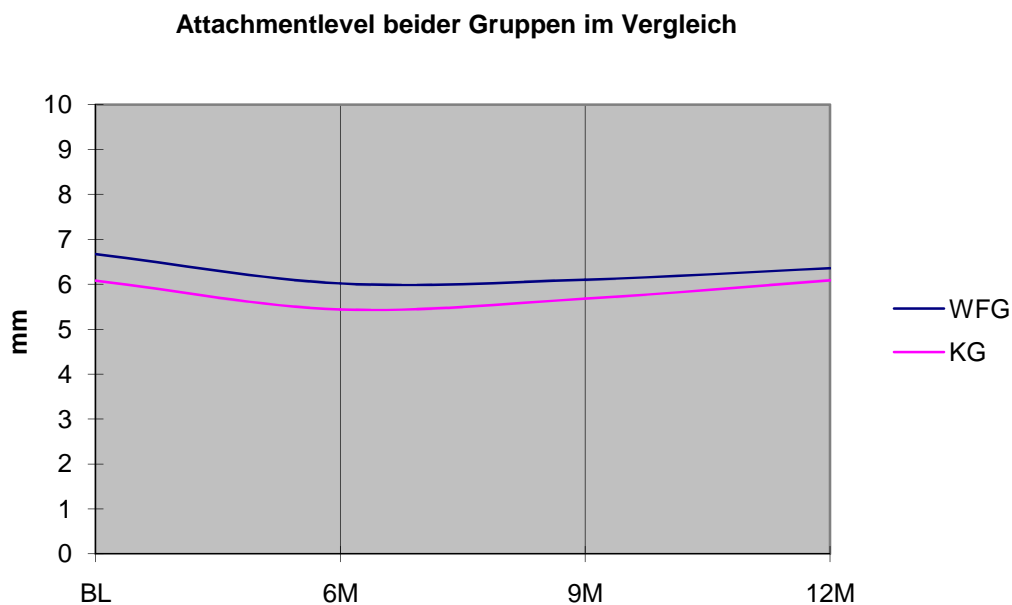


Abb 3.11 Attachmentlevel der Wachstumsfaktorengruppe (WFG) und der konventionell versorgten Gruppe (KG). Dargestellt sind die Mittelwerte des Attachmentlevels beider Gruppen in der Baselinephase, 6, 9 und 12 Monate nach der Operation (n = 112).

Furkationsbefall beider Gruppen im Vergleich

Der klinische Furkationsbefall aller behandelten Zähne der beiden Gruppen im Vergleich zeigte geringe eine Verbesserung in der konventionell versorgten Gruppe zum Messzeitpunkt 12 Monate nach der chirurgischen Intervention mit $0,20 \pm 0,34$ Grad im Vergleich zum Ausgangswert mit $0,27 \pm 0,34$ Grad. Nach 9 Monaten war der Mittelwert jedoch noch gleich dem Ausgangswert mit $0,27 \pm 0,38$ Grad. In der Wachstumsfaktorengruppe jedoch stellte sich eine geringe Verschlechterung des Parameters nach 9 und 12 Monaten mit $0,37 \pm 0,39$ Grad und $0,35 \pm 0,50$ Grad im Vergleich zum Ausgangsbefund mit $0,33 \pm 0,43$ Grad und zur Wachstumsfaktorengruppe dar. Die Unterschiede zwischen den OP- Methoden waren statistisch nicht signifikant.

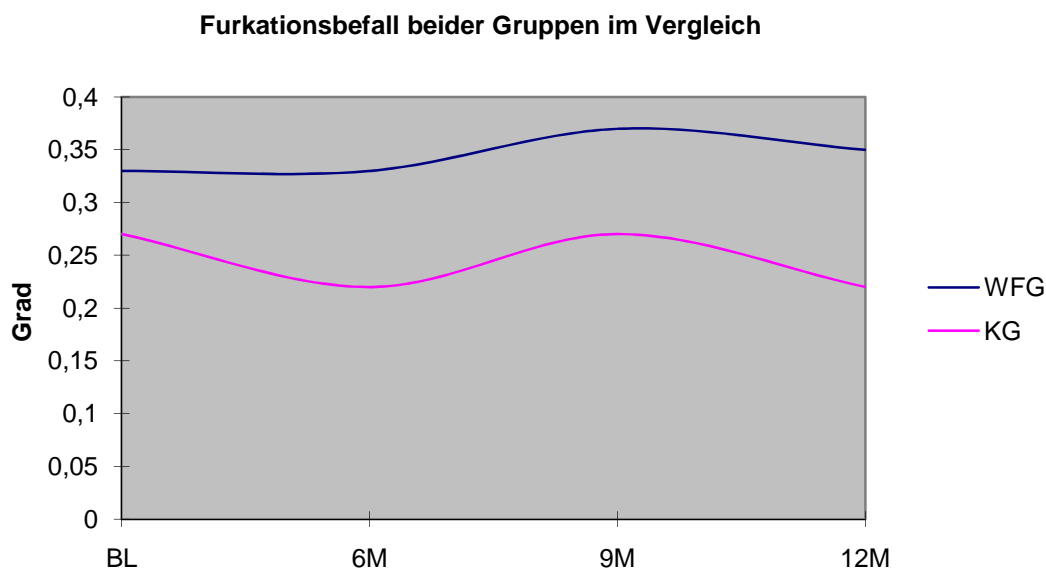


Abb. 3.12 Furkationsbefall (FB) der Wachstumsfaktorengruppe (WFG) und der konventionell versorgten Gruppe (KG). Dargestellt sind die Mittelwerte des Furkationsbefalls beider Gruppen in der Baselinephase, 6, 9 und 12 Monate nach der Operation (n = 112).

3.4.2. Radiologische Parameter in der Vorbehandlung sowie 12 Monate postoperativ

Anhand der Berechnung der Defektvolumen der einzelnen Knochendefekte unter Einbezug der Defektbreite, Defekttiefe und Defekthöhe lassen sich Rückschlüsse auf das vorhandene Knochenangebot bzw. auf die Defektgröße der einzelnen Knochentaschen ziehen. In beiden Gruppen zeichnete sich eine Verkleinerung des Knochendefektvolumens 12 Monate nach dem chirurgischen Eingriff, mit Werten von $20,82 \pm 13,59 \text{ mm}^3$ in der Wachstumsfaktorengruppe und $19,16 \pm 10,55 \text{ mm}^3$ in der „Widman flap“ Gruppe, im Vergleich zu den Ausgangswerten von $30,55 \pm 17,90 \text{ mm}^3$ in der Wachstumsfaktorengruppe und $34,38 \pm 13,05 \text{ mm}^3$ in der konservativ versorgten Gruppe, ab. Die Veränderungen der Defektvolumen, präoperativ sowie 12 Monate nach chirurgischer Intervention, der konservativ versorgten Gruppe erwiesen sich als statistisch signifikant ($p = 0,002$). Im Vergleich dazu konnte in der mit einem Kollagenlyophilisat versorgten Testgruppe keine statistische Signifikanz bei Vergleich der prä- und postoperativen Defektvolumina festgestellt werden ($p = 0,178$).

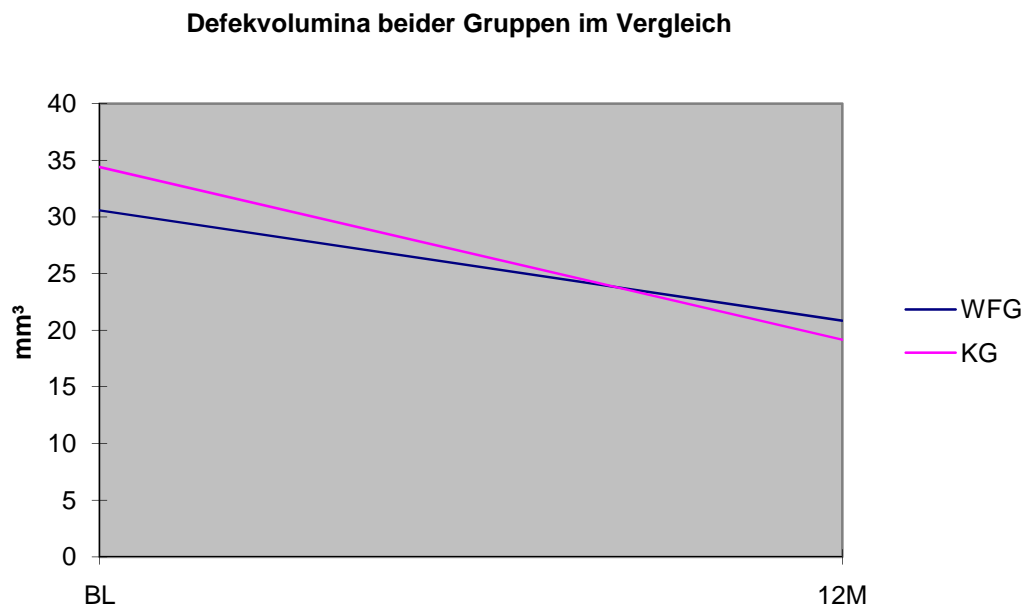


Abb. 3.13 Röntgenologische Defektvolumina der Wachstumsfaktorengruppe (WFG) und der konventionell versorgten Gruppe (KG) im Vergleich. Dargestellt sind die Defektvolumen der Wachstumsfaktorengruppe und der konventionell versorgten Gruppe im Vergleich zu den Messzeitpunkten in der Baselinephase (BL) sowie 12 Monate nach der Operation (12M), (n = 31).

3.5. Abhängigkeit der Ergebnisse von äußeren Faktoren

3.5.1. Abhängigkeit von der Mundhygiene

Um Störgrößen, insbesondere im Bereich der Mundhygiene auszuschalten, die den Therapieerfolg beeinträchtigen könnten, unterzogen sich alle an der Studie beteiligten Patienten einer regelmäßigen Mundhygieneunterweisung und einer professionellen Zahnreinigung jeweils vor den Messzeitpunkten. Als Mundhygieneindizes wurden der Plaque- Index, der Gingival Index sowie das Bluten nach Sondieren zu allen Messzeiten dokumentiert. Alle 3 Parameter waren 12 Monate nach der Behandlung in beiden Gruppen rückläufig. So konnte der Plaque- Index in der Wachstumsfaktorengruppe statistisch sehr signifikant ($p = 0,01$) von $1,07 \pm 0,92$ Grad in der Baselinephase auf $0,47 \pm 0,45$ nach 12 Monaten gesenkt werden. Ähnlich verhielt es sich in der „Widman flap“-Gruppe mit einem präoperativen Ausgangswert von $1,19 \pm 0,91$ Grad und dem Wert

Kapitel 3 – Ergebnisse

nach 12 Monaten mit $0,53 \pm 0,53$ Grad. Auch diese Veränderungen erwiesen sich statistisch als sehr signifikant ($p = 0,008$).

Bezüglich des gingival Index war ebenfalls eine statistisch höchst signifikante Reduktion in der Wachstumsfaktorengruppe Gruppe von $1,51 \pm 0,67$ Grad in der Baselinephase auf $0,67 \pm 0,58$ Grad ($p = 0,0005$) festzustellen. In der „Widman flap“- Gruppe war eine Reduktion des gingival Index von $1,34 \pm 0,64$ Grad in der Baselinephase auf $0,54 \pm 0,51$ Grad 12 Monate postoperativ mit höchster statistischer Signifikanz ($p = 0,001$) zu verzeichnen. Genauso verhielt es sich beim Entzündungsparameter Blutung nach Sondieren mit einer statistisch höchst signifikanten Verbesserung von $0,41 \pm 0,28$ Blutungsstellen auf $0,09 \pm 0,12$ Blutungsstellen in der Wachstumsfaktorengruppe ($p = 0,0005$) und eine höchst signifikante Reduktion von $0,31 \pm 0,23$ Blutungsstellen auf $0,08 \pm 0,09$ Blutungsstellen in der „Widman flap“- Gruppe ($p = 0,001$).

Mundhygiene und Entzündungsparameter beider Gruppen im Vergleich

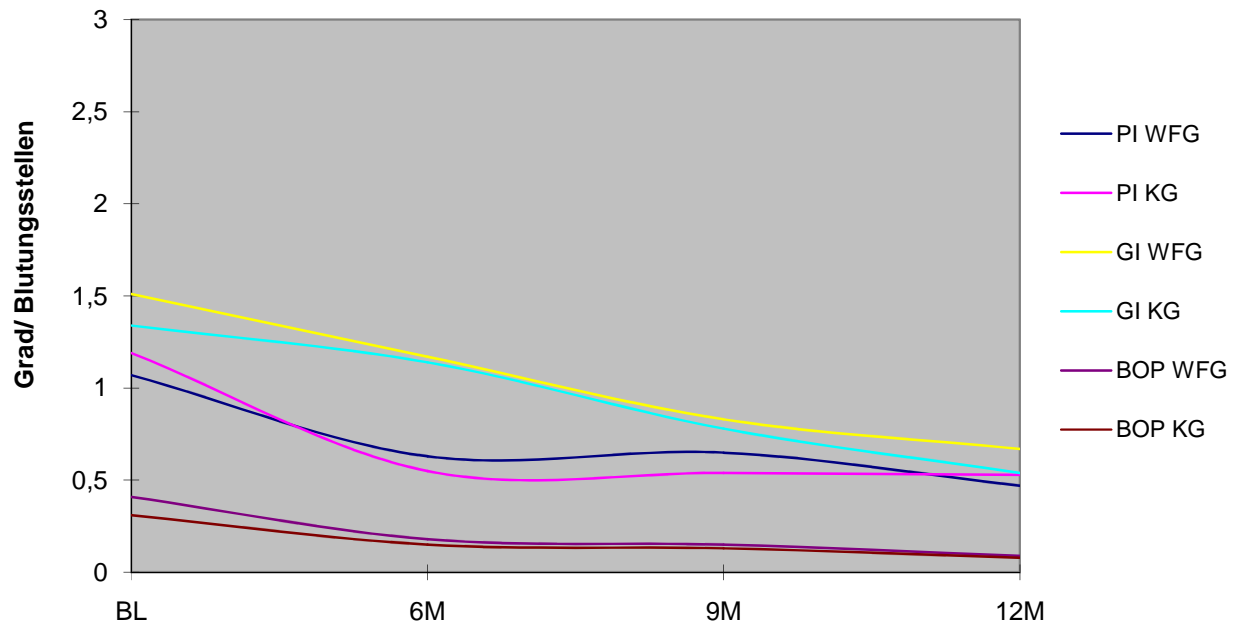


Abb 3.14 Mundhygiene und Entzündungsparameter der Wachstumstumsfaktorengruppe (WFG) und der konventionell versorgten Gruppe (KG) im Vergleich. Dargestellt sind die Mittelwerte des Plaque- Index (PI), des Gingival Index (GI) und des Parameters Bluten nach Sondieren (BOP) in der Baselinephase (BL) sowie 6, 9 und 12 Monate nach dem operativen Eingriff (n = 112).

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methode

4.1.1. Studiendesign und Fallrekrutierung

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit, wurde das Studiendesign einer randomisiert klinischen und prospektiven Halbseitenstudie (engl. split- mouth study) gewählt, welche in die Kategorie der Interventionsstudien einzuordnen ist. Durch das Studiendesign einer sog. Halbseitenstudie ist es möglich zwei Behandlungsverfahren gleichzeitig zu testen. In der vorliegenden Studie wurden infraalveoläre, interproximale Knochendefekte an jeweils gegenüberliegenden Kieferabschnitten mit zwei unterschiedlichen Therapiekonzepten behandelt. Dabei wurde die Testseite unter Anwendung eines Kollagenlyophilisats mit Wachstumsfaktoren behandelt während auf der kontralateralen Kontrollseite die konventionelle chirurgische Intervention durch einen „Modified Widman flap“ durchgeführt wurde. Randomisiert klinische Untersuchungen sind epidemiologische Experimente, welche neue präventive oder therapeutische Maßnahmen testen. (BEAGLEHOLE ET AL., 1997). Die Randomisierung gewährleistet, dass Kontroll- und Testgruppe in dieser Studie bezogen auf die Lokalisation einer Kontroll- und Testseite, innerhalb der Grenzen des Zufalls vergleichbar sind und dass alle Unterschiede auf Zufallsereignissen beruhen und nicht auf bewussten oder unbewussten Ereignissen, welche durch den Wissenschaftler hervorgerufen werden (BEAGLEHOLE ET AL., 1997).). In dieser Arbeit erfolgte die Randomisierung vor dem chirurgischen Eingriff durch das Werfen einer Münze, um Test- und Kontrollseite festzulegen. Das verwendete Auswahlverfahren beruht auf dem Prinzip der reinen Zufallsauswahl, in dem jedes Element der Stichprobe per Zufall aus der Erhebungsgesamtheit gezogen wird (KROMREY, 2002). Dieses Prinzip könnte ebenfalls durch das sog. Urnenmodell oder Lotterierprinzip realisiert werden, in dem die zu operierenden Zähne sowie die Therapieform auf Zettel notiert werden, diese in jeweils 2 blickdichtes Behältnisse getan werden und dann zufällig vom Behandler gezogen werden, jeweils ein Zahn und ein Therapieschema. Jedoch ist die Methodik des Münzwurfes einfacher und schneller zu realisieren.

Ein besonderer Schwierigkeitsgrad ist der Patientenrekrutierung zuzuschreiben. Von erheblichem Aufwand war es, die gegenüberliegenden Knochendefekte mit annähernd gleicher Morphologie und Lokalisation zu finden um einen direkten Seitenvergleich zu gewährleisten. Dieser Umstand erschwerte die Patientenauswahl erheblich und bedeutet einen erhöhten Zeitaufwand in der Phase der Patientensuche. Der Vorteil dieses Verfahrens bei gegebener Vergleichbarkeit von mindestens einem Defekt mit kontralateraler Vergleichbarkeit ist der Verzicht auf einen zweiten Patienten als Kontrollperson und somit eine Zeitersparnis bezüglich der Datenerhebung durch die Rekrutierung und Untersuchung von nur einer Person und die Vergleichbarkeit im Falle der allgemeinmedizinischen Parameter oder anderer spezifischer, für das Studiendesign wichtiger Noxen, wie etwa Rauchgewohnheiten, in denen sich beide zu vergleichende Patienten unterscheiden könnten. So wurden insgesamt 78 Zähne mit Knochendefekten behandelt, wobei an jedem Zahn theoretisch 4 Defektflächen (mesial, distal, bukkal, oral) hätten behandelt werden können. Insgesamt lagen an allen 78 Zähnen 112 Defekte als statistische Einzelfälle vor, von denen 41 Zähne mit 55 Defektflächen mit Wachstumsfaktoren und 37 Zähne mit insgesamt 57 Defektflächen mit der konventionellen OP- Methode behandelt wurden. Es war trotz sorgfältiger Patientenrekrutierung nicht möglich zwei Stichproben mit gleichem Defektumfang zu erhalten. Um die etwaigen Abweichungen beider Stichproben bezogen auf die unterschiedlich großen Fallzahlen zu minimieren, wäre es sicher sinnvoll den Stichprobenumfang in beiden Gruppen zu erhöhen. Wenn bei einem zufallsgesteuerten Auswahlverfahren jede Einheit der Grundgesamtheit, die gleiche Chance hat, ein Teil der Stichprobe zu werden, dann werden häufig in der Grundgesamtheit auftretende Merkmalsausprägungen auch in der Stichprobe häufiger erfasst (KROMREY, 2002). Ebenfalls können in randomisierten Studien Störgrößen, sog. Confounder, die das Studienergebnis verfälschen können, besser kontrolliert werden. In diesem Fall nennt man diese Störgrößen Bias. Man unterscheidet nach GREENHALGH (2003) den Selektionbias, den Performance-Bias, den Attrition-Bias und den Detektionbias. Der Selektionbias entsteht, wenn die Studienrandomisierung nicht nach dem Zufallsprinzip, sondern rein willkürlich durch den Behandler erfolgt. Dies bedeutet, dass der Arzt Patienten für eine Studie oder Behandlungsmethode wählt, die ihm besonders geeignet

erscheinen (PFINGSTEN, 2008). Im Falle der diskutierten Studie wurde lediglich die Therapiemethode per Zufall entschieden. Die zu operierenden Zähne wurden nicht rein zufällig sondern nach klinisch pathologischen Parametern für eine Therapiemaßnahme ausgewählt. Dies ist insofern sehr sinnvoll, da es unsinnig wäre, gesunde Zähne mit einem gesunden Parodontium einer Therapie zu unterziehen. Der Performance-Bias bezieht sich auf die Behandlungszeit. Idealerweise muss die Interventionszeit in beiden Studiengruppen identisch sein (PFINGSTEN, 2008). Diese Störgröße konnte in der Studie umgangen werden, da Versuchs- und Kontrollgruppe jeweils immer in einem Kiefer aber nur in unterschiedlichen Quadranten vereint waren und auch alle Patienten die gleiche Baseline und postoperative Nachsorgezeit durchlaufen haben. Die Attrition-Bias bezieht sich auf die Nachbeobachtungszeit der Patienten in diesem Falle nach dem chirurgischen Eingriff. Als Störfaktor gelten hier die Studienabbrecher, die sog. „drop outs“, die es durch ihr Ausscheiden bei ggf. geringen Fallzahlen unmöglich machen können, auf die Interventionswirksamkeit zu schließen (PFINGSTEN, 2008). Im Falle dieser Studie gab es, bis zu einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten, keine „drop outs“. Die Studienabbrecher in der Baselinephase, insgesamt 6 Patienten, werden hier nicht als Störfaktoren angesprochen, da sie in der Vorbehandlungsphase ausschieden. Die Detectionbias besagt, das der den Behandlungserfolg beurteilende Arzt in der Recallphase durch eine nicht durchgeführte Verblindung bezüglich der Intervention zu systematischen Bewertungsunterschieden neigt (PFINGSTEN, 2008). Auch dieser Bias wurde in der aktuellen Studie durch Verblindung der Untersucher im Recall ausgeschaltet.

Um die Effektivität der Studienergebnisse zu beweisen ist es sicher nicht ausreichend einen postoperativen Dokumentationszeitraum von einem Jahr zu wählen. Alle Patienten werden auch weiterhin im Abstand von 6 Monaten zu einer Untersuchung mit Dokumentation der klinischen Parameter und einer erneuten Mundhygieneunterweisung und professionellen Zahnreinigung in der Abteilung für Parodontologie der Zahnklinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, kontrolliert. Um die Validität der Studienergebnisse zu unterstreichen, wird die Weiterbehandlung und Befunddokumentation der Patienten bis zu 5 Jahren nach der Intervention erfolgen.

4.1.2. Methode Testparameter

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die parodontale Heilung von infraalveolären Knochendefekten nach Applikation von Wachstumsfaktoren im Gegensatz zur konventionellen Therapie mittels eines „Modified Widman flaps“ zu vergleichen und zu bewerten.

Dafür war es zunächst erforderlich in der präoperativen Befundphase Parodontalparameter zu erheben um den Krankheitszustand des Parodonts der behandelten Patienten festzustellen und zu dokumentieren und um postoperativ einen Vergleich vornehmen zu können. Somit wurden an allen behandelten Zähnen Sondierungstiefen, Attachmentlevel und gingivale Rezessionen gemessen und zur Beurteilung des Entzündungszustandes der parodontalen Gewebe die Parameter Plaque- Index, gingival Index und das Bluten nach Sondieren bestimmt. Zur Erhebung dieser Parodontalparameter bieten sich verschiedene Sondensysteme an. Man kann zwischen elektrischen und mechanischen Sonde zur Befunderhebung unterscheiden. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal liegt in der Beschaffenheit der Sonde bezüglich des Vorhandenseins einer Kalibrierungsvorrichtung bezüglich des bei der Sondierung angewendeten Druckes. Unkalibrierte Sondensysteme sind alle herkömmlich verwendeten Parodontalsonden wie etwa die WHO-Sonde (Hu-Friedy) mit farblichen Markierungen im Bereich 3,5 mm, 5,5 mm, 8,5 mm und 11,5mm, welche auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde sowie die PLAST-O-PROBEN Sonde mit dem aufgesteckten einmalig verwendbaren Arbeitsende in 3 mm Markierungsabständen in Form von Einkerbungen. Für die Messung des Furkationsbefalls existiert die Furkationssonde nach NABERS.

Die erste druckkalibrierte Sonde wurde von ARMITAGE ET AL., 1977 angewendet. Diese Sonde arbeitete mittels einer Schraubenfeder bei einem konstanten Druck von 0,25 N. Durch die häufigen Schraubenermüdungen fand sie jedoch keine Etablierung im klinischen Bereich. Eine weitere kalibrierte Sonde ebenfalls mit einer Schraubenfeder und einem elektronischem Messinstrument wurde von VAN DER FELDEN und DE VRIES 1980 aus einem Vorläufermodell entwickelt, welcher aber ebenfalls keine Etablierung gelang. Die erste Sonde die im praxisnahen Bereich Anwendung fand

Kapitel 4 – Diskussion

wurde von TROMP ET AL., 1979 entwickelt. Die Stahlfederkalibrierung dieser Sonde lies eine Sondierungskraft von 0,13 N zu. Daraus entwickelte sich von SIMONS und WATTS, 1987 entwickelte BORODONTIC- SONDE, welche einen Sondierungsdruck von 0,25 N zuließ. Um eine Reproduzierbarkeit von parodontalen Messungen zu gewährleisten, arbeiteten auch KOCHER ET AL., 1991 mit dieser kalibrierten Drucksonde und konnten somit eine hohe Reliabilität ihrer Messergebnisse erreichen. Computergestützte Sonden wie die FLORIDAPROBE oder die PERIOBROBE (Vivacare, Schaan, Lichtenstein) finden am ehesten Anwendung im wissenschaftlichen Bereich (FERRIER, 2006).

Eine weitere Möglichkeit der Untersuchung der parodontalen Regeneration bietet die histologische Aufarbeitung und Untersuchung sowie die Vermessung der prä- sowie postoperativ therapierten Strukturen. In humanen in vivo Studien ist dies jedoch nicht möglich, da das gesamte zu untersuchende Parodontium aus der Mundhöhle extrahiert werden müsste um adäquat untersucht werden zu können. Dieses Testverfahren findet deshalb nur in tierexperimentellen Studien Anwendung.

Sondierungstiefe, Attachmentlevel, gingivale Rezession und Furkationsbefall

Für die Erhebung der Sondierungstiefe, des Attachmentlevels sowie der gingivalen Rezessionen wurde die WHO- Sonde der Firma Hu-Friedy mit farblichen Markierungen zum Ablesen der Distanz bei 3,5 mm, 5,5 mm, 8,5 mm und 11,5 mm verwendet.

Die sondierte Taschentiefe ist die Distanz zwischen dem Gingivasaum und dem Taschenboden. Sie wird mit der graduierten Parodontalsonde an sechs Zahnflächen (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, palatinal/lingual, distopalatinal/lingual) gemessen, wobei das Instrument mit einer Kraft von 3-130 g parallel zur Zahnachse in den Sulkus eingeführt wird. Die empfohlene Sondierungskraft liegt nach MÜLLER, 2001 bei 0,25 N. Der gemessene Wert wird in Millimetern angegeben. LISTGARTEN, 1980 führte eine Reihe von Meßfehlern auf, die beim Erheben der Sondierungstiefe zu berücksichtigen sind. Darunter fallen zum einen die Dicke der Parodontalsonde, die Fehlstellung der Sonde bedingt durch die anatomischen

Variabilitäten der Zähne sowie der auf das Instrument angewendete Druck und das Ausmaß des entzündlichen Infiltrates und des Kollagenverlustes im Parodont. Weitere Faktoren, welche die Sondierungstiefe beeinflussen können sind das Vorhandensein von subgingivalem Zahnstein, Wurzelkaries oder Füllungsüberschüsse (KEAGLE ET AL., 1989; COOPES, 1972). Eine weitere Reduktion der Meßfehler kann durch die Anwendung von Referenzschienen aus Kunststoff erlangt werden (CLARK ET AL., 1983; 1987). Durch das Festlegen von Referenzpunkten unabhängig von der Schmelzzementgrenze durch z.B. vertikale Markierungen kann eine Messung an reproduzierbaren Stellen des Parodonts stattfinden und bietet somit einen optimalen Vergleich der Messdistanzen vor und nach einer angewandten Therapie.

Bezüglich der parodontalen Destruktion liefert der Parameter Sondierungstiefe keine klare Aussage über den Verlust von parodontalem Stützgewebe sowie die parodontale Destruktion, da die Sondierungstiefe vom Gesundheitszustand der Gingiva und vom Entzündungszustand der parodontalen Weichgewebe abhängig ist (ZAFIROPOULUS & GRABOWSKI, 2005). So unterliegt der nötige Referenzpunkt Gingivarand demnach ständigen Veränderungen. Bei auftretenden Schwellungen verschiebt sich dieser verständlicherweise nach koronal und verzerrt den klinischen Befund (ZAFIROPOULUS & GRABOWSKI, 2005). Im Gegensatz dazu gilt die Sondierungstiefe für LISTGARTEN, 1980 und KRÜGER, 1998 als einer der zuverlässigsten klinischen Parameter der klinischen Parodontaldiagnostik.

Zur genaueren Beurteilung des Krankheitszustandes des parodontalen Stützapparates dient die Erhebung des Attachmentlevels. Ein Attachmentverlust mit einem Verlust von Kollagenfasern und einem Knochenabbau spiegelt somit die Destruktion von parodontalem Gewebe wieder und zeigt dem Behandler, dass eine Entzündung vorliegt. Der Attachmentlevel wird gemessen als Distanz zwischen Schmelzzementgrenze des Zahnes und dem sondierbarem Taschenboden. Der Attachmentlevel wird in der vorliegenden Studie ebenfalls an den oben genannten sechs Zahnflächen bestimmt und in Millimetern angegeben und ergibt sich aus Addition von Sondierungstiefe und gingivaler Rezession pro Zahnfläche. Die Messung des Attachmentlevels gibt die momentane parodontale Situation wieder und kann durch Messung zu verschiedenen Zeitpunkten die Verschlechterung oder Verbesserung der parodontalen Situation

aufzeigen. Der Gewebswiderstand nimmt bei Sondierung bei einem Gewinn an Attachment nach Abklingen einer parodontalen Entzündung und Bildung eines langen Saumepithels zu (ZAFIROPOULUS & GRABOWSKI, 2005). Der klinische Attachmentlevel gilt als zuverlässiger Parameter zur Beurteilung des parodontalen Stützgewebes und sein Verlust ist ein erster Indikator beim Vorliegen einer parodontalen Erkrankung (ZAFIROPOULUS ET AL., 1991).

Ein Verlust an Attachment und eine parodontale Taschenbildung werden als langsam voranschreitende Faktoren einer Parodontitis beschrieben. Der parodontale Destruktionsprozess kann also anhand dieser Parameter sicher diagnostiziert werden (ZAFIROPOULUS ET AL., 1991).

Als weiterer klinischer Parameter wurde die gingivale Rezession als Distanz zwischen dem Margo gingivalis des Zahnhalteapparates und dem physiologischen Gingivasaum 2 mm oberhalb der Schmelzzementgrenze bestimmt und wird in der vorliegenden Studie ebenfalls an sechs Zahnflächen gemessen und in Millimetern angegeben. Dabei bestimmen die Rezessionen nach ZAFIROPOULUS & GRABOWSKI, 2005 den parodontalen entzündungsfreien Zustand der gingivalen Weichgewebe und deren Rückgang. Eine gingivale Rezession entsteht demnach nicht nur bei einem vorangegangenen Entzündungsgeschehen des Parodonts, sondern kann auch ihre Ursache in einer falschen Zahnputztechnik oder zu harten Borsten der Zahnbürste haben oder kann durch zu tief inserierende Lippen- und Wangenbänder sowie durch eine zu starke Bukkalbewegung von Zähnen im Rahmen einer kieferorthopädischen Behandlung entstehen. Ebenfalls spielen schlecht polierte Füllungs- oder Kronenränder und eine mangelnde Mundhygiene eine entscheidende Rolle in deren Entstehung (ZAFIROPOULUS & GRABOWSKI, 2005). Somit geht eine Rezession der Weichgewebe nicht immer mit einer entzündlichen Destruktion von parodontalem Gewebe einher und kann auch bei gesundem Zahnhalteapparat, lokalisiert, durch die oben genannten Faktoren auftreten. Dieser Parameter ist bezüglich der Beurteilung der in der Studie getesteten operativen Verfahren zur Therapie knöcherner Defekte nur in Kombination mit der Betrachtung der Sondierungstiefen und des Attachmentlevels aussagekräftig und als alleiniger Parameter nicht tauglich als Beweis des Nutzens der angewandten Therapieverfahren.

Kapitel 4 – Diskussion

Als weiterer Parameter zur Bestimmung der knöchernen Destruktion wurde der Furkationsbefall an den behandelten Zähnen mit möglichem Furkationsniveau gemessen. Der Furkationsbefall beschreibt die horizontale Ausdehnung des interradikulären Knochenabbaus und ist somit nur an mehrwurzeligen Zähnen zu erheben. Als Instrument diente dabei die NABERS- Sonde. Die Beurteilung des Furkationsbefalls als alleinige diagnostische Methode ist im Vergleich zu den eben diskutierten Parametern als nicht sinnvoll einzustufen, da die knöcherne Destruktion nicht in ihrem gesamten Ausmaß beurteilt werden kann und nur im sogenannten Reentry- Verfahren intraoperativ in allen Ausdehnungen des Raumes korrekt erhoben werden kann (Sonnenschein, 2009). Sie liefert lediglich den Befund des interradikulären Knochenabbaus, jedoch nicht die Tiefe des Defektes und kann in Kombination mit den oben erwähnten Parodontalparametern den klinischen Befund vervollständigen.

Radiologische Diagnostik und Volumendefektbestimmung

Radiologische Untersuchungen sind für die zahnärztliche Diagnostik und Therapie unerlässlich. Insbesondere die parodontalchirurgische Therapieplanung und Überprüfung des Therapieerfolges ist nicht nur von der Befundung klinischer Parameter sondern auch von der radiologischen Befundung abhängig. Die radiologische Diagnostik im dentalen Bereich erstreckt sich routinemäßig auf konventionelle Aufnahmen wie etwa Einzelzahnfilme oder Panoramaschichtaufnahmen. Mit diesen Aufnahmen können Veränderungen im Bereich der Zähne und des Zahnhalteapparates befundet werden um eine adäquate Diagnose stellen zu können, welche letztlich für die einzuleitende Therapie ausschlaggebend ist. Dabei gehen diese konventionellen Aufnahmen mit einigen Limitationen in der Darstellungsbreite relevanter anatomischer Strukturen einher. Es resultiert bei Zahnfilmen sowie bei Panoramaschichtaufnahmen lediglich eine zweidimensionale Darstellung aller abgebildeten Strukturen. Sie sind meist gezeichnet von Überlagerungen anderer im Strahlenfeld liegender Strukturen und zeigen auch im Bezug auf die für diese Studie relevanten Knochendefekte lediglich das Defektausmaß in mesio- distaler sowie in cranio- caudaler Ausdehnung. Eine Defektbefundung in

vestibulo- oraler Ausdehnung sowie die Darstellung der Defekttiefe eines parodontalen knöchernen Defektes ist projektionsbedingt nicht möglich (KRUSE, 2008). Weiterhin treten durch die Reduktion dreidimensionaler Parodontalstrukturen in ein zweidimensionales Format und durch erhöhte Bildverzerrung und Überlagerungen eine höhere Abweichung der tatsächlichen Knochendefektgröße als bei dreidimensionalen Bildgebungen auf (KRUSE, 2008; MENGEL ET AL, 2005).

Weitere radiologisch diagnostische Möglichkeiten bieten sich mit der Anwendung digitaler Volumentomographie (DVT) oder der herkömmlichen Computertomographie (CT). In dieser Studie wurde die röntgenologische Diagnostik zu zwei Untersuchungszeitpunkten mittels digitaler Volumentomographie durchgeführt. Die Vorteile dieser beiden Verfahren liegen in der überlagerungsfreien Darstellung relevanter, zu untersuchender Strukturen (GRAY ET AL, 2003). Das qualitative Knochenangebot kann mittels beider Verfahren gut dargestellt werden. Ein Vorteil des DVT gegenüber einer CT- Aufnahme liegt zweifelsfrei in der individuellen Einstellbarkeit des benötigten abzubildenden Areals. Das digitale Volumen kann je nach Größe der darzustellenden anatomische Struktur in Zylindervolumengrößen von Ø 40 x H 40 mm, Ø 60 x H 60 mm oder Ø 80 x H 80 mm frei gewählt werden. Weiterhin ist für parodontologische Zwecke das DVT von Vorteil, da eine gute Darstellung des Parodontalspaltes sowie eine dreidimensionale exakte Darstellbarkeit von knöchernen Defekten gewährleistet wird (MENGEL ET AL., 2005). Um einen knöchernen Defekt röntgenologisch befunden zu können ist es nötig radiologische Referenzpunkte wie Grenze der Defektwände, Defektboden und die Kieferknochenoberkannte zu bestimmen (MENGEL ET AL., 2005). Dies wurde bei Ausmessung der in der Studie vorliegenden Defekte mit dem Aufsuchen der Defekte mit der xyz- Sliceeinstellungen des i- Dixel Programms realisiert. Zur Bestimmung der Defektbreite in mesio- distaler Ausdehnung wurden die mesial und distal der Zähne stehenden Knochenlamellen als Referenz gewählt. Zur Bestimmung der Defekttiefe in vestibulo- oraler Ausdehnung wurden die vestibulär und oral der Knochendefekte stehenden Knochenwände als Referenz gewählt. Die Defekttiefe wurde durch Ausmessen der Strecke vom Knocheniveau des Defektbodens bis auf 1 mm über Furkationsniveau der ersten Molaren als Referenz

Kapitel 4 – Diskussion

gewählt. Im Rahmen der Defektbestimmung ist die Ermittlung der Defektbreite, -höhe, und -tiefe aus parodontologischer Sicht üblich (MENGEL ET AL., 2005).

Weiterhin muss als Vorteil der DVT im Gegensatz zum CT die niedrigere Strahlenbelastung für den Patienten in den Vordergrund gestellt werden. Die Strahlenbelastung für das 3DX Accuitomo Gerät liegt mit einer effektiven Strahlenbelastung bei etwa 7,4 mGy (ARAI, 2001) damit 1/100 bis 1/400 der Strahlenbelastung eines herkömmlichen CTs (ARAI ET AL., 2001; HASHIMOTO ET AL., 2003). Die Strahlenexposition einer Panoramaschichtaufnahme liegt etwa bei 0,65 mGy (LECOMBER ET AL., 2000; 2001; SCHNELLE, 2001). Die DVT wird als routinemäßiger Ersatz der Panoramaschichtaufnahme aufgrund der höheren Strahlenbelastung daher nicht empfohlen (SCHNELLE, 2001). Der Nachteil der DVT im Gegensatz zur CT ist die nicht vorhandene Weichgewebstdarstellung und damit dient es vorrangig der Hartgewebstdiagnostik.

Eine weitere Möglichkeit der knöchernen Defektmessung außerhalb der radiologischen Diagnostik liegt in der intraoperativen direkten Methode mittel mikroskopischer Unterstützung. Diese Art der Vermessung mit einem Lichtmikroskop könnte die Aussagekraft der radiologisch gemessenen Defektvolumen unterstützen. Diese Art der Messung wurde von KRUSE (2008) im Rahmen einer Studie über periimplantäre Knochendefekte mit einem Stereoauflichtmikroskop (Fa. Zeiss, Jena, Deutschland) bei sechsfacher Vergrößerung während der intraoperativ freigelegten Defekte durchgeführt. Die in dieser Studie gemessenen Defektwerte wurden als reale Werte als sog. Goldstandart bezeichnet und sind deshalb als reelle Vergleichsparameter für die radiologische Messungen zu empfehlen.

Eine Limitation der Ausmessung aller in dieser Studie angefertigten DVTs ergab sich aus der unzureichenden Inkompatibilität der anfänglich angefertigten Aufnahmen mit der damals neu entwickelten Gerätesoftware. Insgesamt wurden bei 14 Patienten in 40 Kieferabschnitten 78 Zähne mit 112 Defektflächen röntgenologisch untersucht. Letztlich konnten aber nur 12 Kieferabschnitte mit 20 Zähnen und 31 Defektflächen ausgemessen werden. Somit sinkt die Aussagekraft der ermittelten Daten durch einen geringeren Stichprobenumfang, welcher als Störgröße das Studienergebnis beeinflussen kann und schlecht kontrolliert werden kann (GREENHALGH, 2003).

Um den Ossifikationsgrad von verschiedenen knöchernen Strukturen zu untersuchen bietet sich weiterhin das Verfahren der Mikroradiographie an. Dabei nutzt die Radiographie die Schwächung der Röntgenstrahlung, die beim Durchtritt durch verschiedenartige Gewebe entsteht (LIEBL, 2004). Vor dieser Untersuchung ist es notwendig Dünnschliffpräparate der zu untersuchenden Struktur herzustellen. Diese werden dann röntgenologisch belichtet und anschließend einer halbautomatischen Auswertung in Form der Messung der neu gebildeten Knochenfläche mit einer geeigneten Computersoftware unterzogen (LIEBL, 2004). Diese Untersuchungsmethode findet jedoch nur am Tiermodell Anwendung, da Knochenproben zur Präparatherstellung gewonnen werden müssen. Deshalb ist diese Methode für eine in vivo Studie im klinischen Bereich nicht vertretbar.

4.1.3. Statistische Auswertung

Im Rahmen der deskriptiven Statistik werden Kenngrößen berechnet, die typische Eigenschaften einer Meßreihe beschreiben und eine Reduktion der erhobenen Daten auf relevante Zahlen bewirken (HILGERS ET AL., 2003). Weiterhin können die erhobenen Daten zur besseren Übersicht im Rahmen der deskriptiven Datenanalyse in Form von Tabellen und Grafiken dargestellt werden. Im Sinne der deskriptiven Datenzusammenfassung werden also nun Kenngrößen bestimmt, die eine umfangreiche Datenmenge auf einzelne Datenwerte reduzieren, um zusammenfassend übersichtlicher damit arbeiten zu können. Zunächst müssen Lagemaße ermittelt werden, die eine zentrale Tendenz der erhobenen Daten beschreiben. In der vorliegenden Studie wurde der Mittelwert aller erhobenen Parameter zu den einzelnen Meßzeitpunkten in den einzelnen Gruppen ermittelt. Andere Lagemaße sind unter anderem der Modalwert oder der Median. Nun ist es davon abhängig welches Skalenniveau die verwendeten Daten haben. Für nominal skalierte Daten ist der Modalwert als Lagemaß zu wählen, bei ordinal skalierten Daten finden der Modalwert oder auch der Median als Lagemaß Anwendung. Bei mindestens intervall skalierten Daten beschreibt der arithmetische Mittelwert die Lage der zentralen Tendenz. In der vorliegenden Studie findet der

Kapitel 4 – Diskussion

Mittelwert Anwendung, der den Schwerpunkt der gemessenen Parameter beschreibt, wobei jede einzelne Beobachtung mit dem gleichen Gewicht $1/n$ in die Messung eingeht (HILGERS ET AL., 2003). Für die Messung der Parameter Sondierungstiefe, Attachmentlevel und gingivale Rezession wurde eine Intervallskalierung im Millimeterbereich mit 0,1,2,3,4,5,6 mm usw. vorgenommen. Kritisch ist die Anwendung des Mittelwertes bei den Parametern Blutung nach Sondierung, Plaque- Index, gingival Index und Furkationsgrad zu beurteilen. Diese Variablen befinden sich auf ordinal skaliertem Niveau wurden jedoch durch eine Verschlüsselung, wie auch schon von SOFFNER, 2002 und SCHREIBER, 2008 angewandt, in intervallskalierte Größen überführt. So wurde beim Auftreten einer Blutung nach Sondierung der Zahlenwert 1 gewählt, sowie bei fehlender Blutung der Wert 0. Der Grad des Plaquebefalls sowie der gingivalen Entzündung wurden mit Werten von 0 bis 3 angegeben. Der gleichen Verschlüsselung unterlag der Furkationsbefall mit einem möglichen Grad der Beteiligung zahlenmäßig von 0 bis 3. Es ergibt sich jedoch ein diskutabler Nachteil dieser Verschlüsselung nach SOFFNER, 2002, Zitat: „ So steht die Gradeinteilung per definitionem in keinem linearen Zusammenhang mit der Plaquemenge. Analoges gilt für den gingival- Index.“

Als geeignetes Streuungsmaß, das die Verteilung der Messwerte um den Mittelwert beschreibt wurde die Standardabweichung gewählt. Sie ist ein Fehlermaß der Einzelmessungen und gibt die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert an. Sie wird berechnet als die Wurzel der mittleren quadratischen Mittelwertabweichung (HILGERS ET AL., 2003). Weitere Streuungsmaße sind die Varianz als Quadrat der Standardabweichung sowie die Spannweite, die den Abstand zwischen dem größten und kleinsten Messwert einer Datenreihe angibt. Ein Nachteil der Spannweite ist jedoch die stärkste Beeinflussung durch sog. Ausreißer der Meßreihe (HILGERS ET AL., 2003) und steht demnach in der Auswahl des Streuungsmaßparameters an untergeordneter Stelle gegenüber der Standardabweichung.

Um Annahmen in Form von Hypothesen zu überprüfen und zu bewerten stehen uns in der Statistik verschiedene Signifikanztest zur Verfügung. Um eine solche Bewertung durchführen zu können, muss zunächst eine sog. Nullhypothese formuliert werden. Die Bestimmung des Signifikanzniveaus erfolgte mit der errechneten

Irrtumswahrscheinlichkeit p , die in Tab. 2.1 dargestellt ist. Diese gibt die Wahrscheinlichkeit an, bei der die Nullhypothese irrtümlicherweise verworfen wird (BÜHL & ZÖFEL, 2002). In der vorliegenden Studie wurde als nichtparametrisches Testverfahren der U-Test nach Mann Whitney für unabhängige Stichproben gewählt. Dieses Testverfahren wurde von MANN & WHITNEY (1947) sowie WILCOXON (1945) entwickelt und setzt Normalverteilung der Variablen voraus. Dieser Test kann auf mindestens ordinal skaliertem Niveau der Testparameter angewandt werden, welches für die Datenreihe dieser Studie gegeben ist. Als weiteres Testverfahren steht der Wilcoxon Test zur Auswahl, der jedoch hier keine Anwendung findet, da dieser ein Paradiferenztest für abhängige Messungen darstellt. Problematisch zu betrachten ist bei der Rekrutierung und Datenauswertung die Auswahl mehrerer Zahnflächen als eigenständige Parameter, die jedoch im eigentlichen Sinne zu einem Zahn gehören und ebenfalls die Zugehörigkeit einzelner Zahngruppen, die zu einem Patienten gehören aber als getrennte Parameter betrachten wurden. So kommt es nach SOFFNER, 2008 zu einer ungewollten Abhängigkeit der statistisch verwendeten Einzelparameter, die sich aber durch Auswertung von einer Defektfläche eines Zahnes pro Patient auflösen würde. Dies würde jedoch mit einer zusätzlichen Rekrutierung von Stichproben einhergehen und den Studienaufwand extrem komplizierter gestalten (SOFFNER, 2008).

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Ergebnisse der konservativ versorgten Gruppe

Ziel der Parodontalchirurgie ist die Eliminierung von parodontalen Entzündungsherden und eine Reduktion von parodontalen Taschen sowie ein Gewinn von klinischem Attachment und eine möglichst vollständige Reinigung der Wurzeloberfläche unter optimalen Sichtverhältnissen.

Diese optimalen Verhältnisse sind bei einem chirurgischen Eingriff im Gegensatz zu einer subgingivalen Instrumentation ohne direkten Blick auf den zu behandelnden

parodontalen Defekt gegeben. Entscheidender Parameter für das Gelingen einer subgingivalen geschlossenen Parodontalbehandlung ist die Beurteilung des Rückganges einer Entzündungsreaktion sowie des Blutens auf Sondierung der umgebenden Weichgewebe. Bei einer Progression dieser Parameter muss von einer ineffizient geschlossenen Behandlung ausgegangen werden, sodass dann eine chirurgische Intervention indiziert ist (LINDHE ET AL., 1999). Das optimal zu erreichende Ziel eines parodontalchirurgischen Eingriffes ist die regenerative Heilung des parodontal zerstörten Gewebes in seiner ursprünglichen Form und Struktur. Weiterhin werden die Neubildung eines Epithelansatzes, die Bildung von neuem klinischen Attachment und die Bildung von neuem Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen angestrebt. Demgegenüber steht die reparative Heilung mit Bildung eines langen Saumepithels, welches die Anheftung eines bindegewebigen Fasersystems an die Wurzeloberfläche verhindert (MENGEL ET AL., 2000). Der nach einem chirurgischen Eingriff erwartete Attachmentgewinn kann nach MENGEL ET AL. (2000) in ein Reattachment und in ein New Attachment eingeteilt werden. Bei einem Reattachment erfolgt eine Bindegewebsanheftung an die Wurzeloberfläche mit noch vorhandenem Desmodontgewebe bei gesundem Parodont. Bei der Bildung eines New Attachment erfolgt die gingivale Bindegewebsanlagerung an eine Wurzeloberfläche ohne existierendes Parodontalgewebe bei erkranktem Parodontalapparat. Demnach ist es von Interesse eine Wurzeloberfläche möglichst so zu behandeln und zu säubern, dass eine Neubesiedlung mit desmodontalen Fasern und eine Bildung von neuem Alveolarknochen stattfinden können. All die mit diesem Hintergrund angewandten parodontalchirurgischen Maßnahmen werden als „guided tissue regeneration“ (GTR) zusammengefasst.

Die von WIDMAN 1917 und 1918 durchgeführte radikale Lappenoperation beruht auf einer paramarginalen Schnittführung bis auf Knochenniveau mit 2 trapezförmigen, vertikalen, medianen Entlastungen und Mobilisation der Weichgewebe im Sinne eines Mukoperiostlappens. Danach folgen die Entfernung des Granulationsgewebes und das Scaling und Glätten der Wurzeloberfläche (MENGEL ET AL., 2000). Diese Methode wurde von RAMFJORD & NISSELE 1974 durch Modifikation verfeinert und als sog. „Modified Widman flap“ bezeichnet. Diese Lappentechnik zeichnet sich durch ihre

Kapitel 4 – Diskussion

Schnittführung im Sinne eines ersten paramarginalen Schnittes, einer folgenden intrasulkulären Inzision und einer dritten senkrecht zur Zahnachse durchgeführten Inzision direkt über der Crista alveolaris aus. Dabei sollen Wurzeloberflächen, Alveolarknochen und Furkationsbereiche dargestellt werden. Gleichzeitig soll auf eine radikale Darstellung des Alveolarknochens verzichtet werden um die Weichgewebe bestmöglich zu schonen. Diese Operationstechnik ist nach MENGEL ET AL., 2000 indiziert, wenn nach ca. 8 Wochen einer konservativen Parodontalbehandlung weiterhin Entzündungsparameter wie Bluten nach Sondierung bestehen und Sondierungstiefen von mehr als 5 mm existieren, jedoch keine infraalveoläre Knochentaschen sowie ein Furkationsbefall vorliegt. Diese Aussagen verhalten sich konträr zur Morphologie der Knochendefekte, welche in dieser Studie behandelt wurden. Die Autoren empfehlen in diesem Falle die Anwendung eines sog. „full flaps“ oder Mukoperiostlappens. Die Lappenpräparation umfasst dabei die Schleimhaut und das Periost über die Mukogingivalgrenze hinaus und lässt somit auch die Darstellung tieferer Knochendefekte zu. Bezüglich des Weichgewebsmanagements ist diese Methode jedoch als traumatischer einzustufen. Eine weitere Alternative wäre der apikale Verschiebelappen mit der Möglichkeit einer subgingivalen Kürrettage unter Schonung oder sogar einer Verbreiterungsmöglichkeit der attached Gingiva ohne Abtrag knöcherner Strukturen (MENGEL ET AL., 2000). Bei den klassischen Lappenoperationen regeneriert sich das Gewebe vorwiegend im Sinne der reparativen Heilung (SCHMIDLIN ET AL., 2009). Es kommt zu einem Rückgang der attached Gingiva und der Bildung von gingivale Rezessionen, welche mit der Entstehung eines langen Saumepithels einhergehen (WIKESJO ET AL., 1992). Bei dem Vergleich von parodontalchirurgischen Eingriffen im Gegensatz zu nicht- chirurgischen parodontalen Behandlungskonzepten durch KAHLDAHL ET AL., 1996 sowie RAMFJORD ET AL., 1987 zeigte sich nach bis zu fünfjähriger Beobachtungszeit, dass beide Behandlungskonzepte bezüglich der parodontalen Taschenreduktion sowie des Attachmentgewinns ähnliche Ergebnisse erzielten.

Das in der vorliegenden Studie gewählte Operationsverfahren in Form des „Modified Widman flaps“ zeigt bei Betrachtung des relevanten klinischen Parameters des Attachmentlevels, dass keine Änderung der präoperativen Werten von $6,08 \pm 2,08$ mm

Kapitel 4 – Diskussion

im Vergleich zu 12 Monaten nach der Intervention mit Werten von $6,09 \pm 2,19$ mm eingetreten ist. Das operative Lappenverfahren scheint somit fragwürdig in Bezug auf die parodontale Regeneration und die Bildung eines New Attachment. Die Reduktion der Sondierungstiefen mit präoperativen Werten von $5,50 \pm 1,74$ mm auf Werte von $3,26 \pm 1,65$ mm 12 Monate postoperativ um ca. 2 mm, lässt sich nach ZAFIROPOULUS & GRABOWSKI (2005) dadurch erklären, dass der Sondierungstiefenparameter vom Gesundheitszustand der Gingiva und vom Entzündungszustand der parodontalen Weichgewebe abhängig ist. Auch SATO (2006) erklärt, dass nach der Durchführung einer parodontalchirurgischen Therapie und dem damit einhergehenden Rückgang der Entzündung der Gewebswiderstand beim Sondieren zunimmt und die Sondierungstiefe somit kleiner scheint. Die Reduktion der Sondierungstiefen kommt somit nicht durch Bildung eines neuen bindegewebigen Attachments zustande (NYMYN, 1977). Sie gibt also lediglich die Tiefe der apikalen Penetration der Weichgewebe an. Die Tiefe und Morphologie der wirklichen Tasche, ist von der Morphologie der interdentalen Knochensepten abhängig (TAL, 1984; HAMMER, 1937; SCHRÖDER, 2000). Eine Verbesserung der Entzündungsparameter in Form einer Reduktion des Plaque- Index von $1,19 \pm 0,91$ Grad auf Werte von $0,53 \pm 0,53$ Grad nach 12 Monaten, welche sich als mit $p = 0,08$ als sehr signifikant erwiesen, in Form einer Reduktion des gingival Index von $1,34 \pm 0,64$ Grad auf $0,54 \pm 0,51$ Grad nach 12 Monaten, was sich mit $p < 0,001$ als höchst signifikant erwies und im Sinne eines Rückgangs des Blutens nach Sondierung von $0,31 \pm 0,23$ Blutungsstellen auf $0,08 \pm 0,09$ Blutungen nach 12 Monaten mit statistisch höchster Signifikanz mit $p < 0,001$ konnten in dieser Studie zweifelsfrei beobachtet werden. Diese Reduktion der Entzündungsparameter konnte unter der regelmäßigen Kontrolle der Mundhygiene der an der Studie teilnehmenden Patienten erzielt werden. Dies zeigten schon AXELSSON & LINDHE (1981) in einer Studie mit 77 Patienten, die sich einer „Modified Widman flap“ Lappenoperation unterzogen. Anschließend wurden 25 Patienten wieder ihrem niedergelassenen Zahnarzt überlassen und 52 Patienten mittels professioneller Zahnreinigung und Scaling im 2 Wochen Rhythmus in der Studieneinrichtung weiterbetreut. Insgesamt wurde eine Verschlechterung der Werte der entlassenen Patientengruppe befundet. Zusammenfassend zeigte sich, dass durch die Weiterbetreuung der Klinikpatienten eine

Kapitel 4 – Diskussion

gute Mundhygiene, therapeutisch erlangte niedrige Sondierungstiefen und stabile Attachmentwerte erhalten werden konnten. In der Kontrollgruppe jedoch war eine Verschlechterung der Parameter zu beobachten (SATO, 2006). LINDHE & NYMAN (1984) zeigten in einer Studie mit 61 Patienten an 1330 Zähnen über einen Zeitraum von 16 Jahren unter Kontrolle der Mundhygiene der Patienten, dass insgesamt 30 Zähne nicht erhalten werden konnten, wobei nur 16 Zähne durch ein Rezidiv der parodontalen Erkrankung verloren gingen.

Weiterhin von enormer Bedeutung für die Therapie im parodontalen Bereich ist die Defektmorphologie der vorhandenen Knochentaschen, denn sie ist ausschlaggebend für die Regeneration des Knochens nach der therapeutischen Intervention (CORTELLINI ET AL., 1993, 1995). Einwandige Knochendefekte sind für die Defektheilung als ungünstiger einzustufen als zwei- bis dreiwandige Defekte (LINDHE ET AL., 1999). Der alveoläre Knochen dient im Allgemeinen als Stütze für das parodontale Weichgewebe. So bewirkt ein Rückgang des Knochens sowie ein operativer Abtrag oder Knochenverlust stets auch eine klinische zu beobachtende Rezession im Bereich der attached Gingiva des behandelten Zahnes (LINDHE & KARRING ET AL., 1999). Das spiegelt sich auch in den in der Studie gemessenen Rezessionswerten wieder. Die präoperativ dokumentierten Werte lagen bei $0,87 \pm 0,93$ mm und stiegen schließlich 12 Monate nach dem operativen Eingriff auf mittleren Wert von $2,75 \pm 1,20$ mm mit höchster statistischer Signifikanz an.

Die Dokumentation des Furkationsbefalls ergab vor und nach der Therapie mit dem „Modified Widman flap“ keine sichtbaren klinischen Verbesserungen oder Verschlechterungen. Es wurde eine nicht signifikante Veränderung der Werte von $0,27 \pm 0,34$ Grad zum Zeitpunkt vor der Operation zu $0,20 \pm 0,30$ Grad nach dem Eingriff beobachtet. Schon NEWELL (1998) bestätigte die Schwierigkeit der Therapie von Furkationsbeteiligungen in der Parodontologie. Die Behandlung von Furkationsdefekten hat die Entfernung der bakteriellen Plaque sowie die Erschaffung einer besseren Zugangsmöglichkeit für die tägliche Reinigung dieser schwer zugänglichen Bereiche und umfasst je nach Furkationsgrad Scaling, Wurzelglättung und Furkationsplastiken, Untertunnelungen, Wurzelresektionen, Extraktionen sowie den Versuch der GTR bei unteren Molaren (LINDHE ET AL., 1999). Klinisch stabile Ergebnisse in Form von

Kapitel 4 – Diskussion

Defektauffüllungen und einer merklichen Reduktion des Furkationsgrades konnten mit konventionellen Lappenoperationen jedoch in der Vergangenheit nicht erzielt werden. Auch die in der vorliegenden Studie befundeten Parameter bestätigen dies. Um eine Defektreduktion, von vor allen vertikalen Defekten oder Furkationsdefekten zu erzielen, müssen Verfahren der guided bone regeneration (GBR) sowie der guided tissue regeneration (GTR) angewandt werden. So beschreibt SONNENSCHNEIN (2009) die Behandlung von 33 Furkationen Grad II und III mittels einen bioaktiven Glases (PerioGlas®) und andererseits mit einem Membranverfahren (Resolut XT®). Bei Verwendung des bioaktiven Glases konnte in 94,4 % der Fälle eine Verbesserung des Furkationsgrades um 1 Grad erreicht werden und weiterhin in 50 % der Fälle eine vollständige Defektfüllung nach 36 Monaten erreicht werden. In der Membrangruppe wurde bei 73,4 % der Fälle ebenfalls eine Furkationsverkleinerung um 1 Grad festgestellt, eine vollständige Defektfüllung blieb jedoch aus. Weiterhin spielen radiologische Auswertungen in der dentoalveolären chirurgischen Planungsphase sowie zum Beweis der Effektivität von chirurgischen Interventionen eine wichtige Rolle. Dabei ist die röntgenologische Kontrolle einer parodontalchirurgischen Therapie die einzige zur Verfügung stehende Methode, welche bezüglich einer Hartgewebsdiagnostik „non invasiv“ durchzuführen ist (TOBACK ET AL., 1999).

Neben der Erhebung der klinischen Parameter wurden während der Baseline Untersuchung und 12 Monate nach der Therapie digitale Volumentomogramme von 6 mit dem „Widman flap“ versorgten Kieferabschnitten angefertigt. Es wurden 11 behandelte Zähne mit 17 Defektflächen vermessen. Die vermessenen Volumen der Knochendefekte liefern in der Baselinephase einen Mittelwert von $34,38 \pm 13,05 \text{ mm}^3$ und zum 12 monatigen Meßzeitpunkt ein mittleres Volumen von $19,16 \pm 10,55 \text{ mm}^3$. Die Veränderungen der Defektvolumina erwiesen sich statistisch als höchst signifikant ($p < 0,001$). In etwa 82 % der Fälle konnte eine Verkleinerung des Defektvolumens um im Mittel $19,51 \text{ mm}^3$ festgestellt werden. Somit wurde bei 18 % der untersuchten Defektflächen eine Progredienz des Knochenabbaus mit einem radiologisch vergrößerten Defektvolumen um durchschnittlich $11,11 \text{ mm}^3$ diagnostiziert. Der prozentuale Anteil der Defektvolumenauffüllung von 14 der 17 Referenzvolumen (82 %) sowie die Volumenvergrößerung der 3 progredienten Defekte können in Tab. 4.1 und

Kapitel 4 – Diskussion

4.2 entnommen werden.

Regeneration der Knochendefekte	0-20 %	20-40 %	40-60 %	60-80 %	80-90 %	90-100 %
Defektvolumen-Minimierung (n=14)	1	4	3	5	0	1
Mittelwert DA in %	6,30	32,20	49,42	68,08	0	90,70

Tab. 4.1 Regeneration der Knochendefekte. Angegeben sind die Anteile der aufgefüllten Defektvolumen in Prozent (%) mit dem dazugehörigen Mittelwert der durchschnittlichen Auffüllung (n = 14).

Progredienz der Knochendefekte	0-20 %	20-40 %	40-60 %	60-80 %	80-90 %	90-100 %
Defektvolumen-Vergrößerung (n = 3)	1	1	0	1	0	0
Mittelwert DP in %	13,19	21,59	0	66,38	0	0

Tab. 4.2 Progredienz der Knochendefekte. Angegeben sind die Anteile der progredient vergrößerten Defektvolumen in Prozent (%) mit dem dazugehörigen Mittelwert der durchschnittlichen Vergrößerung (n = 3).

In 14 von 17 behandelten Knochendefekten ist eine knöcherne Regeneration zu verzeichnen. Bei einem zweiwandigen Defekt konnte sogar eine Defektfüllung von 90,7 % im Vergleich zum Ausgangswert erreicht werden. Diese Regeneration kann als sekundäre Knochenheilung bezeichnet werden. Nach intraoperativer Entfernung des Granulationsgewebes und einer durchgeführten Knochenanfrischung und Wundtoilette im Bereich der Defektstellen kommt es zu einer Einblutung in den Defektbezirk. Dieser Einblutung folgen im Sinne der sekundären Knochenheilung eine bindegewebige Einsprossung und deren Umwandlung in Knochengewebe. Anfangs entsteht Geflechtknochen, der dann in Lamellenknochen umgewandelt wird. Sicher ist diese Art der Defektauffüllung abhängig von der Defektmorphologie und deshalb nur in

begrenztem Maße möglich. Horizontaler Knochenverlust sowie Verlust der bukkalen oder oralen Knochenlamelle ist jedoch nur mit Anwendung von Augmentationsverfahren möglich.

Drei Knochendefekte zeigten trotz Optimierung der Mundhygiene nach 12 Monaten eine Vergrößerung des Defektvolumens im Sinne des Voranschreitens der parodontalen Erkrankung.

Natürlich müssen bezüglich der Ausmessung der Defektvolumina im Rahmen der Auswertung und Diskussion auch Messfehler in Betracht gezogen werden. Relevant für eine geeignete Ausmessung der digitalen Volumentomogramme ist die Qualität des zu beurteilenden Volumendatensatzes. Nach GONZALES (2009) ist die Beurteilung des Parodontalapparates in axialen DVT- Schichten kontrastärmer und auch verschwommener als im konventionellen CT. Alle ungewünschten Patientenbewegungen während der Aufnahme bewirken ein Hintergrundrauschen, welches sich auf Kontrast und Schärfe der Aufnahmen auswirkt (GONZALES, 2009) und eine detailgenaue Abgrenzung der Defektgrenzen erschwert. Ebenfalls wichtig ist das Auflösungsvermögen des verwendeten Systems, welches im Rahmen der DVT-Diagnostik über das Voxel definiert wird. Das in der Studie verwendete Scanvolumen beträgt $\varnothing 60 \times H 60$ mm, die minimal darstellbare Schnittbildbreite 0,125 mm mit einer Auflösung von 125 μm . Das Auflösungsvermögen einer konventionellen CT liegt bei mit einer Voxelgröße von 0,4 mm bei 400 μm und erweist sich somit als nachteilig. Im Hinblick auf die mittlere Abweichung der gemessenen Knochendefekte im Vergleich zu den intraoperativen Messungen zeigte KRUSE (2008) in einer Studie am Schweinekiefer mit 11 Defektmessungen eine Abweichung der im DVT gemessenen Werte von $0,175 \pm 0,112$ mm und eine Diskrepanz der im CT gemessenen Werte von $0,178 \pm 0,119$ mm. MENGEL ET AL. (2005) zeigten ebenfalls eine Abweichung der DVT Messungen an 6 Schweinekiefen und 7 humanen Kiefen von $0,19 \pm 0,10$ mm im Vergleich zu ihren Messungen am histologischen Präparat. Die weiterhin von ihm vermessenen Einzelzahnfilmaufnahmen und Orthopantomogramme zeigten noch größere Abweichungen vom intraoperativen Wert. Auch SHROUT (1993), GÜRCAN (1995) sowie KIM (2000) beschreiben einen erheblichen Unterschied des radiologisch gemessenen Knochenangebotes vom tatsächlich gemessenen Wert während des

operativen Eingriffes. Es muss also bei Betrachtung der Regeneration der knöchernen Volumina von signifikanten Unterschieden im Vergleich zu direkt gemessenen Werten und damit dem tatsächlich existierenden Knochenangebot ausgegangen werden. Reentry-Messungen gelten nach wie vor als Goldstandard um ein Knochenangebot zu beurteilen. Die röntgenologische Hartgewebsdiagnostik ist jedoch die einzige „non-invasive“ Methode um einen Therapieerfolg zu bewerten (TOBACK ET AL., 1999).

Ein weiterer Störparameter für die Defektausmessung ist die willkürlich festgelegte Knochenoberkante bei Messung der Defekthöhe. In dieser Studie wurde das Niveau 2 mm oberhalb der Furkationen im Molarenbereich gewählt. Da der Furkationsbereich nicht an jedem vermessen Zahn auf gleicher Höhe liegt ist dieser Referenzpunkt kritisch zu bewerten. Es ist weiterhin zu bemerken, dass jeder festgelegte Referenzpunkt aufgrund der unterschiedlichen Zahnmorphologie im Vergleich bei jedem einzelnen Patienten zu einer Fehlerquelle führt. Eine genauere Methode zur Vermessung des Knochenangebotes wäre die Nutzung des Programmes CARE (Computer Assisted Radiographic Evaluation). Dieses Programm ermittelt über einen Algorithmus Veränderungen des Knochenangebotes zweier zu vergleichender Röntgenaufnahmen, prä- und postoperationem, nach vorheriger Bilderkonvertierung in ein geeignetes Pixelformat. Diese Methode wurde unter anderem von TOBACK ET AL. (1999) angewandt. KRUSE (2008) verwendete zur Vermessung die 3D Planungssoftware coDiagnostiX® 5.0 (IVS Solutions AG, Chemnitz, Deutschland). Weiterhin wurden in dieser Studie die radiologischen Aufnahmen im Sinne einer Qualitätssicherung von 5 unabhängigen Personen bezüglich Kontrast, Helligkeit, Verzerrung, Überlagerung, Verfolgung von Knochenstrukturen und Bildschärfe beurteilt. Diese Methode ist im Hinblick auf die Genauigkeit der Ergebnisse absolut empfehlenswert.

Eine abschließende Untersuchung wurde in dieser Studie 12 Monate nach dem chirurgischen Eingriff vorgenommen. Jedoch muss davon ausgegangen werden, dass eine endgültige Befundung des Therapieerfolges zu diesem Zeitpunkt noch nicht aussagekräftig ist um das angewandte operative Verfahren zu bewerten. In einer Studie von PRETZL ET AL. (2009) in welcher infraalveoläre knöcherne Defekte mit verschiedenartigen Membranen auf der Test- und Kontrollseite chirurgisch behandelt

wurden, war 12 Monate nach der chirurgischen Intervention kein signifikanter Unterschied in der Defektfüllung im Vergleich zum Ausgangswert festzustellen.

120 Monate nach dem Eingriff jedoch war eine Defektfüllung in 15 der 22 untersuchten Defektflächen zu 68 % zu diagnostizieren.

4.2.2 Ergebnisse nach Anwendung von Wachstumsfaktoren

Die parodontal regenerative Therapie hat das Ziel die Bildung eines langen Saumepithels im Sinne einer Gewebereparation zu verhindern. Sie umfasst verschiedene chirurgische Techniken um verlorengegangenes Hart- und Weichgewebe zu „regenerieren“ und die Bildung eines neuen Parodonts anzuregen. Die angewandten Techniken werden unter den Begriffen gesteuerte Geweberegeneration (GTR) und gesteuerte Knochenregeneration (GBR) zusammengefasst. Als sog. Goldstandard in der Verwendung regenerativer Materialien im Bereich des Gesichtsschädels gilt im Allgemeinen immer noch autologer Knochen. Ein Nachteil in der Verwendung eines autologen Knochentransplantates ist die invasive Gewinnung desselben in Form eines nötigen chirurgischen Zweiteingriffes. Es haben sich im Laufe der Zeit viele Therapiemaßnahmen etabliert die auf die Verwendung von allogenen und xenogenen Materialien zurückgreifen. Darunter zählt unter Anderem die Verwendung von resorbierbaren oder nicht resorbierbaren Membranen, Schmelzmatrixproteinen, Knochenersatzmaterialien, Wachstumsfaktoren und vielen mehr.

In der vorliegenden Studie soll der Therapieerfolg der Behandlung von infraalveolären, interproximalen Knochendefekten mit einem Kollagenlyophilisat, welches Bone Morphogenetic Proteins enthält, beurteilt werden. Es soll die körpereigene Fähigkeit zur Knochenneubildung einleiten und ist somit ein osteoinduktives Material. Weiterhin wirkt es hämostatische, indem es Thrombozytenadhäsion und -aggregation an seinen nativen Kollagenfibrillen hervorruft. Es ist nicht röntgenopak und kann deshalb röntgenologisch nicht mit dem natürlichen Knochen verwechselt werden. Die zellulären Bestandteile der sekundären Knochenheilung, welche im Sinne der Knochenregeneration ablaufen, sind pluripotente Mesenchymzellen, die in den Knochendefekt einwandern und dort weiter zu Osteoblasten differenzieren. Ob die Knochenneubildung aus einem chondrogenen Vorläufermodell, also enchondral,

geschieht hängt von der Geschwindigkeit der Vaskularisierung des Knochendefektes ab (SCHMIDT, 1999). Nach SCHLEGL ET AL., (2004) ist das verwendete Kollagenlyophilisat ein resorbierbares, osteoinduktiv wirkendes Material, das die Knochenregeneration und – reparation durch seine strukturelle Biokompatibilität unterstützt. Diese osteoinduktive Wirkung erklärt sich durch seine Bestandteile. Es enthält bovines Bone Morphogenetic Protein (bBMP), Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1), und den Epidermal Growth Factor (EGF). Innerhalb weniger Wochen nach Einbringung in eine Knochenkavität ist das Material vollständig resorbiert. Der neu entstandene Knochen wird nach SCHLEGL, FALK & WILTFANG (2004) in die Knochendichteklasse D1-D2 eingeordnet. HUFFER ET AL. (2006) erbrachte den histologischen Nachweis, dass der durch das verwendete Kollagenlyophilisat induzierte und neugebildete Knochen eine höhere Anzahl und Komplexität an Havers-Systemen aufweist, welche für dessen Durchblutung von besonderer Bedeutung sind. Weiterhin zeigte sich, dass das Remodeling der mit diesem Kollagenlyophilisat behandelten Defekte effektiver war als in Defekten, die mit autologen Knochen behandelt wurden.

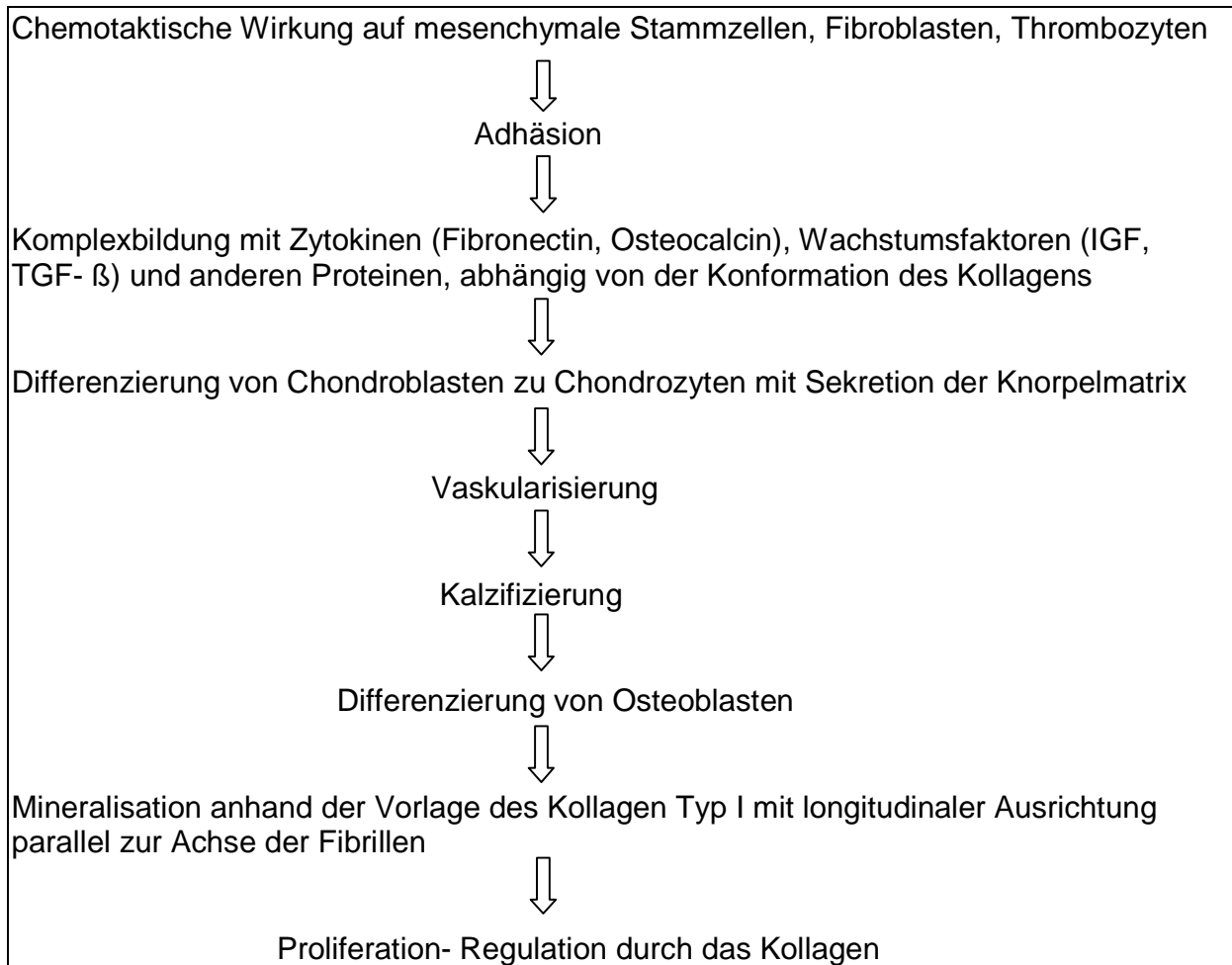


Abb. 4.3 Wirkprinzip des Kollagenlyophilisats nach SCHUH ET AL. (2003).

In der Literatur findet man eine Vielzahl von tierexperimentellen Studien sowie experimentelle Patientenstudien, siehe Tab. 4.4, welche unter Verwendung des Kollagenlyophilisats eine Induktion des Knochenwachstums erzielten und eine Auffüllung von ossären Defekte in unterschiedlichen Graden erreichten.

Kapitel 4 – Diskussion

Autor	Jahr	Material	Präparat	Defekt-lokalisierung	Defekt-anzahl	Defekt-konsolidierung	Zeitpunkt der letzten Messung
SCHLEGEL ET AL.	2004	COLLOSS®	Tier (Schwein)	Os frontale	2 FB	Röntgenologisch positiv, keine genauen Angaben	nach 26 Wochen
FILIPPI ET AL.	1999	COLLOSS®	Mensch	Mandibula, Maxilla	4 FB	Röntgenologisch positiv, keine genauen Angaben	nach 2;4,5 und 15 Monaten je nach Patient, kein einheitlicher Termin
SCHMIDT	1999	COLLOSS®	Mensch	Mandibula	2 FB	Histologie positiv, keine genauen Angaben	nach 3 Monaten
NAWRATH	2000	COLLOSS®	Mensch	Maxilla	1 FB	Röntgenologisch positiv, keine genauen Angaben	nicht angegeben
SCHUH ET AL.	2003	COLLOSS®	Mensch	Hüfte, Tibia, Fibula, Acetabulum, Femur, etc.	8	Röntgenologisch Positiv in 7 von 8 Defekten, keine genauen Angaben	monatlich bis zur knöchernen Konsolidierung, 2 bis 7 Monate
KLOSS ET AL.	2004	COLLOSS®	Tier (Schwein)	Os frontale	24	50%	nach 26 Wochen
WILTFANG ET AL.	2002	COLLOSS®	Tier (Minischwein)	Os frontale	12	ca. 69%	nach 12 Wochen
LI ET AL.	2005	COLLOSS®	Tier (Schwein)	Lumbalwirbelkörper	10	80%	nach 12 Wochen
HUFFER ET AL.	2006	COLLOSS®	Tier (Schaf)	Iliacalknochen	14	Nur 3 Defekte ausgewertet, 92%	nach 24 Wochen
VAN DER ZANDE ET AL.	2006	COLLOSS E®	Tier (Ratte)	Femur	7	Quantitativer Nachweis von WF im verwendeten Material	4. Tag 8. Tag
NIENHUIJS ET AL.	2008	COLLOSS E®	Tier/ Mensch	Humerus, Radius, Femur, Tibia, etc.	13	Quantitativer Nachweis von WF im verwendeten Material	nicht angegeben
BAAS ET AL.	2006	COLLOSS®	Tier (Hund)	Femurimplantate	16	100% Osseointegration	nach 4 Wochen

Tab. 4.4 Übersicht veröffentlichter Studien unter Verwendung von COLLOSS® und seinem Nachfolger COLLOSS E®. Bei vier der veröffentlichten Studien handelte es sich lediglich um Fallbeispiele (FB) ohne statistische Auswertung. In den letzten 2 aufgeführten Studien wurde lediglich ein quantitativer Nachweis von Wachstumsfaktoren (WF) im verwendeten Material erbracht.

Es existiert eine Vielzahl von veröffentlichten Fallbeispielen auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird.

In der Literatur sind, nach gründlicher Recherche, keine wissenschaftlich fundierten Ergebnisse nach intraoraler Anwendung des, ebenfalls in dieser Studie verwendeten, Kollagenlyophilisats am Patienten veröffentlicht. Die begrenzte Anwendung im klinischen Bereich ist nach SCHLEGEL ET AL. (2004) auf das Unwissen der genauen Zusammensetzung des Materials zurückzuführen. In den Studien von KLOSS ET AL.

(2004), WILTFANG ET AL. (2002) und LI ET AL. (2005) wurden alle operierten Defekte ausgemessen. Die knöcherne Regenerationsrate erreichte hier 50% bei 24 Defekten in der Schädelkalotte vom Hausschwein, über 69% bei 12 Defekten an der Schädelkalotte von Minischweinen sowie 80% bei 10 Defekten im Bereich von Lumbalwirbelkörpern am Schwein. Es wird jedoch keine Auskunft über das Volumen der Auffüllung gegeben. Man kann hier also nicht davon ausgehen, dass sich alle Defekte einer vollständigen Reossifikation unterzogen. Alle Anwendungen im Bereich der Mundhöhle begrenzen sich auf das Aufzeigen der Operationsmethode und die Darstellung von prä- und postoperativen Röntgenbildern im Vergleich. Es fand jedoch keine röntgenologische Defektvermessung vor und nach dem operativen Eingriff statt.

An dieser Stelle soll nun die Auswertung und Vermessung der in der vorliegenden Studie vermessenen Defekte näher diskutiert werden.

Von den mit Wachstumsfaktoren behandelten 6 Kieferabschnitten wurden während der Baseline Untersuchung und 12 Monate nach der Therapie digitale Volumentomogramme angefertigt. Es wurden 9 behandelte Zähne mit 14 Defektflächen vermessen. Die vermessenen Volumen der Knochendefekte liefern in der Vorbehandlungsphase einen Mittelwert von $30,55 \pm 17,90 \text{ mm}^3$ und nach 12 Monaten ein mittleres Volumen von $20,82 \pm 13,59 \text{ mm}^3$. Die Veränderungen der Defektvolumina erwiesen sich als nicht signifikant ($p < 0,106$). In etwa 64 % der Fälle konnte eine Verkleinerung des Defektvolumens um im Mittel $20,02 \text{ mm}^3$ festgestellt werden. In 36 % der Fälle der wurde eine Progredienz des Knochenabbaus mit einem radiologisch vergrößerten Defektvolumen von ca. $8,78 \text{ mm}^3$ festgestellt. Der prozentuale Anteil der Defektvolumenauffüllung von 9 der 14 Referenzvolumen (64%) sowie die Volumenvergrößerung der 5 progredienten Defekte können in Tab. 4.5 und 4.6 entnommen werden.

Kapitel 4 – Diskussion

Regeneration der Knochendefekte	0-20 %	20-40 %	40-60 %	60-80 %	80-90 %	90-100 %
Defektvolumen-minimierung (n = 9)	0	1	5	3	0	0
Mittelwert DP in %	0	30,69	52,93	64,26	0	0

Tab. 4.5 Regeneration der Knochendefekte. Angegeben sind die Anteile der aufgefüllten Defektvolumen in Prozent (%) mit dem dazugehörigen Mittelwert der durchschnittlichen Auffüllung (n = 9).

Progredienz der Knochendefekte	0-20 %	20-40 %	40-60 %	60-80 %	80-90 %	90-100 %
Defektvolumen-vergrößerung (n = 5)	1	2	2	0	0	0
Mittelwert DP in %	14,40	26,16	47,42	0	0	0

Tab. 4.6 Progredienz der Knochendefekte. Angegeben sind die Anteile der progredient vergrößerten Defektvolumen in Prozent (%) mit dem dazugehörigen Mittelwert der durchschnittlichen Vergrößerung (n = 5).

Neun von insgesamt 14 Knochendefekten zeigten im röntgenologischen Vergleich eine Reossifikation. Dies entspricht zunächst einmal einer Erfolgsrate von etwa 64%. Die Defekte waren im Durchschnitt zu 64,29% aufgefüllt. In keinem der Knochendefekte konnte, 12 Monate nach dem operativen Eingriff, eine vollständige Knochenregeneration erreicht werden. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass es durch aus sinnvoll ist weitere Ausmessungen der Defekte zu späteren Zeitpunkten durchzuführen, um zu evaluieren, ob eine weitere Zunahme des Knochenangebotes zu einem späteren Zeitpunkt stattfinden wird. Nach WILTFANG ET AL. (2002) stellen die im Kollagenlyophilisat enthaltenen BMPs Proteine dar, welche in der Frühphase der Knochenregeneration in besonders hoher Konzentration vorliegen. In der von ihm durchgeführten Studie war initial eine erhöhte Expression von BMP- 2 und Osteocalcin in den mit Kollagenlyophilisat behandelten Defekten zu verzeichnen. Dies weist nach WILTFANG ET AL. (2002) daraufhin, dass dieses Kollagenlyophilisat selbst BMP- 2 enthält sowie dessen Expression im Knochen gesteigert wird. BMP- 2 stellt ein Zytokin aus der TGF- β Superfamilie dar, dass in der Frühphase knöcherner regenerativer Prozesse auftritt. Weiterhin stimuliert es die Proliferation von Chondrozyten, Osteoblasten und

Matrixbestandteilen verschiedener Zellen (KLOSS ET AL., 2004). Osteocalcin ist in der klinischen Diagnostik ein Knochenformationsmarker, mit welchem die Knochenreife beurteilt werden kann. BMPs können nach KLOSS ET AL. (2004) die Knochenneubildung ektop induzieren und stellen somit Morphogene dar, die nicht auf vitale Knochenzellen angewiesen sind. Auch in der von ihm publizierten Studie zeigte sich in der Initialphase eine beschleunigte Knochenneubildung in den geschaffenen Defekten der Schweinekalotten, die nach ca. 12 Wochen mit den Werten der autogenen Knochengruppe vergleichbar waren. Nach 26 Wochen, zum endgültigen Messzeitpunkt, zeigte sich eine Verminderung der BMP- 2 Expression im Defektzentrum um das zweifache verglichen mit dem ortsständigen Knochen. Auch die Osteocalcinkonzentration war zu diesem Zeitpunkt um den Faktor 5 niedriger als im umliegenden Knochen. Jedoch wird durch das Vorhandensein der BMP- 2 Proteine nicht nur die Knochenbildung induziert sondern nach WOZNEY (1995) auch ein Gewinn von parodontalem Attachment verzeichnet. Dieser Attachmentgewinn ist natürlich per se kein Effekt der BMPs sonder geht mit der chirurgisch gelungenen Therapie einher. Dort wo sich neuer Knochen bildet und ein gesundes Parodontallager geschaffen wurde ist je nach vorhandenem oder nicht vorhandenem Desmodontalgewebe im Bereich der Wurzeloberfläche ein Reattachment oder New Attachment des parodontalen Ligaments zu erwarten. Nach KLOSS ET AL. (2004) und SCHLEGEL ET AL. (2004) beschränkt sich das Vorhandensein von BMPs im Kollagenlyophilisat auf BMP- 2. BAAS ET AL. (2006) schrieb in seiner tierexperimentellen Studie an Hunden über unveröffentlichtes Studienmaterial einer „Protein Research Group“ aus Odense, Dänemark (2005), deren spektroskopische Daten das Vorhandensein von TGFβ- 1, TGFβ- 2 und BMP- 3 im Lyophilisat belegten. Dabei sind BMP- 2 und BMP- 3 in unterschiedliche Subfamilien der BMPs einzuordnen, welche sich in der Homologie der Aminosäuresequenz und auch in ihrer Funktion unterscheiden. Beiden BMPs werden unterschiedliche Funktionen zugeschrieben. Während BMP- 2 osteoinduktiv wirkt, zur Osteoblastendifferenzierung beiträgt und apoptotisch wirksam ist, inhibiert BMP- 3 die Osteogenese. BMP- 3 wird auch als Osteogenin bezeichnet (SETTI & RENGACHARY, 2002). Eine Studie von HYUN ET AL. (2005) an Sprague- Dawley Ratten zeigte, dass nach iatrogener Schaffung von Kalvariadefekten und Implantation von rekombinanten humanen (rh)

Kapitel 4 – Diskussion

BMP-2, BMP- 4 und BMP- 7, jeweils in Verbindung mit einem absorbierbaren Kollagenschwamm als Trägermaterial, die Knochenneubildung sowie –dichte in allen Defekten zu allen Messzeitpunkten gleich war. Nach KÜBLER (1998) werden BMP- 2, 4 und 7 bei einer Frakturheilung zuerst an den Frakturrenden und später dann auch im Kallus exprimiert. Dies gibt sicher die Erklärung warum die genannten BMPs auch besonders häufig zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass BMPs nicht nur einen wachstumsinduzierenden Effekt auf den Knochen ausüben sondern auch mit Komponenten extrazellulärer Matrix in Kontakt treten und in der Gewebematrix unterschiedlicher Organe lokalisiert sind (KÜBLER, 1998). Eine Auflistung der häufigsten BMPs und ihr Vorkommen kann in Tab. 4.7 entnommen werden.

BMP	Vorkommen
BMP- 2	Knochen, Milz, Leber, Gehirn, Lunge, Niere, Herz
BMP- 3	Lunge, Gehirn, Knochen, Periost, Niere, Darm
BMP- 4	Knochen, Lunge, Niere, Gehirn, Milz, Leber, Herz
BMP- 6	Calvaria, Lunge, Gehirn, Placenta, Niere, Uterus, Muskel, Haut
BMP- 7	Knochen, Placenta, Gehirn, Niere, Dentin, Uterus

Tab. 4.7 Nachweis von BMP mRNA in verschiedenen Geweben

Zitiert aus Kübler (1998) „Knochenbildung durch Osteoinduktion“.

Viele Autoren, darunter SIGURDSSON ET AL. (1995), JUNG ET AL. (2008), WOZNEY (1995), BORALIAH ET AL. (2009) beschränken die Anwendung im von BMPs im Bereich des Viszero- und Neurokraniums in ihren Studien auf das rhBMP- 2. Per se zeigen Untersuchungen, dass rekombinante BMPs eine höhere biologische Aktivität besitzen als natürliche Extrakte aus dem menschlichen Gewebe (KÜBLER, 1998). Warum jedoch die alleinige Anwendung des BMP- 2 bevorzugt wird, ist in keiner Studie klar erläutert. Untersuchungen haben gezeigt, dass BMP- 2 die Differenzierung mesenchymaler Stammzellen des Knochens zu Osteoblasten induziert. Weiterhin zeigte sich, dass dieses Protein in dentalen Pulpazellen die Synthese von Ostecalcin steigert (NAKASHIMA ET AL., 1994) sowie die Steigerung der Proteoglycansynthese im Knorpel hervorruft (HUCH ET AL., 1994; MORRIS & KERUS, 1994). Die weiterhin im Kollagenlyophilisat enthaltenen Proteine TGFβ-1 und EGF sind nach KÜBLER (1997)

ebenfalls zu denen im Knochen vorkommenden Wachstumsfaktoren zu zählen. Dabei basiert die Expression von TGF β -1 auf der Stimulation von Monozyten durch BMPs. Die ins Gewebe eingewanderten Monozyten exprimieren TGF β -1, was den Effekt der Migration undifferenzierter mesenchymaler Stammzellen ins Knochengewebe und die Sekretion anderer Zytokine aus den Monozyten zur Folge hat (KÜBLER, 1998). EGF, welcher auch als Mouse Epidermal Growth Factor bezeichnet wird, wurde erstmals in der Speicheldrüse von Mäusen extrahiert. Die TGF β -Familien sind Untergruppen dieser Art von Wachstumsfaktoren (KÜBLER, 1998). An dieser Stelle soll kurz das oben erwähnte Präparat COLLOSS E[®] näher bezeichnet werden. Es handelt sich hierbei um ein verbessertes Kollagenlyophilisat, das neben BMP- 2 und TGF β - 1 auch noch BMP- 7 und Insulin- like Growth Factor 1 (IGF1) enthält und somit als eine Weiterentwicklung mit noch besserer Wirkung als das in dieser Studie verwendete Kollagenlyophilisat verstanden wird. Als Trägermatrix wird ebenfalls Typ I Kollagen auf equiner Basis für das regenerative Knochenwachstum verwendet. Nach Herstellerangaben eignet es sich besonders für schwer heilende Knochendefekte (Fa. OSSACUR, Oberstenfeld, Germany). Da dieses Material in der vorliegenden Studie keine Verwendung fand wird auf eine detailreichere Erläuterung verzichtet.

In der vorliegenden Studie wurden wie oben erwähnt 9 Defekte teilweise aufgefüllt und 5 Defekte zeigten nach 12 Monaten eine anhaltende Defektvergrößerung von durchschnittlich 36% im Vergleich mit dem präoperativ bestehenden Defektvolumen. Man kann davon ausgehen, dass hier das Kollagenlyophilisat nicht als Leitschiene für eine Knochenneubildung fungieren konnte. Dies könnte zum Einen von der Morphologie der Defekte als auch von einer möglichen Abstoßungsreaktion des Körpers gegenüber dem verwendeten Material verursacht worden sein. Die Verwendung eines Knochenersatzmaterials birgt immer die Gefahr der Provokation einer Allergie mit folgender Materialabstoßung als Reaktion auf den Fremdkörper. Diese Reaktion geht mit einer massiven Ödembildung einher, die jedoch durch die orale Applikation eines Cortisonpräparates (Dexamethason) eingedämmt werden kann. Auch in der vorliegenden Studie wurde dieses Präparat prä- sowie postoperativ per oral von allen Patienten eingenommen. Weiterhin könnte man die intraoperativ unzureichende Dosierung des osteoinduktiven Materials diskutieren. BAAS ET AL. (2006) zeigten, dass

im Vergleich bei der Verwendung von niedrigen Dosen des Materials von 10 mg, mittleren Dosen von 20 mg und hohen Dosen von 40 mg kein Unterschied in der Osseointegration von Femurimplantaten am Hund auftrat. In der Studie von LI ET AL. (2005) dagegen wurde aufgezeigt, dass eine Dosierung von 40 mg nötig war um die gleiche quantitative Knochenneubildung am Lumbalwirbel des Schweines zu erreichen wie mit autologem Material, gewonnen aus dem Hüftknochen. In der vorliegenden Studie wurde die Dosierung anhand der intraoperativ dargestellten Defektgröße gewählt und betrug im Durchschnitt 40 mg. Die voranschreitende parodontale Destruktion trotz therapeutischer Maßnahmen kann auch ganz individuell durch das Vorliegen aggressiver Parodontalkeime oder das Konsumieren von Genussmitteln während der Einheilphase verursacht worden sein. Um negativ einwirkende Parodontalkeime ausschließen zu können, hätte man eine mikrobiologische Diagnostik einleiten müssen. Dies ist jedoch an dieser Stelle nicht geschehen. Möglicherweise führte aber auch eine unzureichende Einblutung in den knöchernen Defekt trotz Applikation von Wachstumsfaktoren zu einer fehlenden Regeneration in fünf der operierten Knochendefekte. Da bei einer chirurgischen Intervention jedoch immer unter Sicht gearbeitet wird und so auch die Einblutung in den Defekt gut kontrolliert werden konnte ist dies sehr unwahrscheinlich. Es sei denn es kam während des Heilungsprozesses zum Kollabieren des Blutkoagels in der Knochenhöhle, sodass letztendlich kein Umbauvorgang zum knöchernen Gewebe stattfinden konnte. Ebenfalls ist zu erwähnen, dass der Behandlungserfolg durch die sich ändernde Defektmorphologie in der Nachbehandlungsphase sowie der vom Patienten durchgeführten Mundhygiene abhängig war.

Letztendlich ist die Weiterführung der Studie im Sinne einer Weiterbetreuung der Patienten sowie eine erneute klinische und röntgenologische Befunderhebung empfehlenswert, um zu einem späteren Zeitpunkt die Weiterentwicklung der Defektmorphologie diskutieren zu können. Die Weiterführung dieser Studie wird bereits in der Abteilung für Parodontologie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Gießen & Marburg, Standort Marburg, in Form einer wissenschaftlichen Arbeit durch einen approbierten Zahnarzt fortgeführt.

5. Schlussfolgerungen

Das verwendete Kollagenlyophilisat (Fa. OSSACUR, Oberstenfeld, Germany), welches zur Anregung des Knochenwachstums Wachstumsfaktoren beinhaltet, sowie die konventionelle chirurgische Methode unter Verwendung eines „Modified Widman flaps“ waren in der Behandlung der infraalveolären und interproximalen Defekte als gleich zu bewerten.

Die klinischen Parameter ergaben bei der Auswertung 12 Monate post operationem im Durchschnitt signifikante sowie nicht signifikante Veränderungen.

In der mit Wachstumsfaktoren therapierten Gruppe ergaben die mittlere Sondierungstiefe mit $3,40 \pm 1,95$ mm, der mittlere Attachmentlevel mit $6,36 \pm 2,09$ mm sowie der mittlere Furkationsbefall mit $0,35 \pm 0,50$ Grad keine signifikanten Veränderungen zum Ausgangsbefund. Als höchst signifikant erwies sich die Reduktion der gingivalen Rezessionen auf Mittelwerte von $2,99 \pm 1,29$ mm. In der „Widman flap“ Gruppe erwiesen sich die Veränderungen des mittleren Attachmentlevels von $6,09 \pm 2,19$ mm, der mittleren gingivalen Rezession von $2,75 \pm 1,20$ mm sowie des mittleren Furkationsbefalls von $0,20 \pm 0,30$ Grad als statistisch nicht signifikant wohingegen die Reduktion der mittleren Sondierungstiefe auf $3,26 \pm 1,65$ mm als höchst signifikant einzustufen war.

Die radiologischen Untersuchungen ergaben nur in der „Widman flap“ Gruppe höchst signifikante Veränderungen. Hier wurde in 82,35 % der Fälle eine Verkleinerung des Defektvolumens auf mittlere Werte von $19,52 \text{ mm}^3$ befundet. In 17,64 % der Fälle kam es in dieser Gruppe zu einer Defektvolumenvergrößerung von $11,11 \text{ mm}^3$ im Mittelwert. In der Wachstumsfaktorengruppe kam es in 64,29 % der Fälle zu einer nicht signifikanten Volumenverkleinerung von $20,02 \text{ mm}^3$ im Mittelwert im Vergleich zum Ausgangsbefund. Auch hier fand in 35,71 % der Fälle eine Defektvolumenvergrößerung von $8,78 \text{ mm}^3$ im Mittel statt.

Kapitel 5 – Schlussfolgerungen

Zwischen den beiden Gruppen konnten bezüglich des Behandlungsergebnisses, klinisch und radiologisch, keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Das Behandlungsergebnis war in beiden Gruppen signifikant abhängig von einem entzündungsfreien Parodontalapparat sowie einer guten Mundhygiene in der 12 monatigen Nachbehandlungsphase nach chirurgischer Intervention.

6. Zusammenfassungen

6.1. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden klinischen und radiologischen Prospektivstudie war es zwei unterschiedliche Therapiekonzepte bezüglich regenerativer Maßnahmen von infraalveolären und interproximalen Knochendefekten zu vergleichen. Auf der Testseite kam ein osteoinduktives Kollagenlyophilisat (COLLOSS[®], Fa. OSSACUR, Oberstenfeld, Germany) zur Anwendung, welches sich durch die im Material befindlichen Wachstumsfaktoren zur Regeneration knöcherner Defekte eignen sollte. Auf der Kontrollseite wurde eine konventionelle chirurgische Methode zur Behandlung von parodontal erkranktem Gewebe im Sinne einer von RAMFJORD & NISSLE 1974 durch Modifikation verfeinerte und als sog. „Modified Widman flap“ bezeichnete Lappentechnik angewendet.

An der Studie nahmen insgesamt 14 Patienten im Alter zwischen 25 und 60 Jahren teil. Obligat war das Vorliegen einer generalisierten chronischen Parodontitis per Definition nach dem Workshop in Oak Hill/ USA bei allen Studienteilnehmern. Eine weitere Voraussetzung war das Erreichen einer guten Mundhygiene und einer hohen Motivation der Patienten mit einem Approximalraum-Plaque-Index (API) nach Lange ET AL. (1977) von weniger als 20%. Die Patienten durften keine funktionellen Dysfunktionen im stomatognathen System aufweisen.

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden zunächst einer parodontalen Vorbehandlung in einem Zeitraum von 2 bis 3 Monaten unterzogen. Weiterhin wurde präoperativ eine radiologische Diagnostik in Form eines digitalen Volumentomogramms der zu operierenden Zähne angefertigt. In den Untersuchungen wurden lediglich Zähne mit präoperativ erhöhten Sondierungstiefen von mehr als 7 mm sowie dem Vorhandensein von ein- bis dreiwandigen Knochendefekten in die Studie einbezogen. In der Studie wurden insgesamt 78 Zähne mit 112 Defektflächen behandelt. Davon wurden 40 Zähne mit insgesamt 55 Defektflächen mit dem Kollagenlyophilisat versorgt und 38 Zähne mit 57 Defektflächen wurden mit der konservativen Technik des „Modified Widman flap“ behandelt. Die röntgenologische Auswertung bezog sich auf 31

Kapitel 6 – Zusammenfassung

Knochendefekte an insgesamt 20 Zähnen in 12 verschiedenen Kieferabschnitten. Dabei wurden 6 Kieferabschnitte mit 9 Zähnen und deren 14 Defektflächen, welche mit dem Kollagenlyophilisat versorgt wurden sowie weitere 6 Kieferabschnitte mit 11 Zähnen und deren insgesamt 17 Defektflächen, welche mit der „Widman flap“ Methode behandelt wurden, ausgewertet. Die Zuteilung der Behandlungsmethode erfolgte vor der Operation durch das Werfen einer Münze. Die während der Vorbehandlung sowie 6, 9 und 12 Monate nach der chirurgischen Intervention erhobenen klinischen Parameter beinhalteten das Erheben des Plaque- Index (PI), des Gingival- Index (GI), der Sondierungstiefe (ST), des Bluten nach Sondierung (BNS), der gingivalen Rezession (GR), des Attachmenlevels (AL) sowie des Furkationsbefalls (FB). Die radiologische Diagnostik mittel digitaler Volumentomographie fand ebenfalls in der Vorbehandlungsphase sowie 12 Monate nach der Behandlung statt. In den Volumentomogrammen wurden alle behandelten Knochendefekte in ihrer Defektbreite, -tiefe und -höhe vermessen und prä- sowie postoperativ miteinander verglichen. Die statistische Analyse beschränkte sich auf die Ermittlung der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen der Testergebnisse und der Anwendung nichtparametrischer Testverfahren.

Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Werteverteilung wurde der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt. Dieser Test beweist signifikante Unterschiede zwischen 2 unabhängigen Variablen. Die Angabe des Signifikanzniveaus erfolgt in Form der statistisch ermittelten Irrtumswahrscheinlichkeit p .

Nach 12 Monaten konnte in der Wachstumsfaktorengruppe eine Verringerung der ST von $3,40 \pm 1,95$ mm ($p = 0,09$ ns) und ein Gewinn an AL von $6,36 \pm 2,09$ mm ($p = 0,626$ ns) sowie eine Zunahme der GR von $2,99 \pm 1,29$ mm ($p = 0,001$ hs) beobachtet werden. Die Veränderung der ST nach 6 Monaten war als sehr signifikant und nach 9 Monaten als signifikant einzuordnen. Die Veränderungen des AL waren zu den Zeitpunkten 6 und 9 Monate nach der Operation als nicht signifikant zu bewerten, während die erhobenen Werte der GR nach 6 und 9 Monaten eine höchste statistische Signifikanz ergaben. In der „Widman flap“ Gruppe ergab sich eine Reduktion der ST auf $3,26 \pm 1,65$ mm ($p \leq 0,001$) sowie ein Gewinn des AL auf Werte von $6,09 \pm 2,19$ mm ($p = 0,968$ ns) und eine Erhöhung der GR auf $2,75 \pm 1,20$ mm ($p \leq 0,001$). Die Veränderungen der ST in dieser

Kapitel 6 – Zusammenfassung

Gruppe erwiesen sich nach 6 Monaten als signifikant sowie nach 9 Monaten als höchst signifikant. Die AL Veränderungen nach 6 und 9 Monaten erwiesen sich als nicht signifikant zum Ausgangsbefund. Die Veränderung der GR nach 6 und 9 Monaten waren als höchst signifikant einzuordnen. Radiologisch konnte in der Wachstumsfaktorengruppe eine Defektvolumenverkleinerung von $30,55 \pm 17,90 \text{ mm}^3$ auf $20,82 \pm 13,59 \text{ mm}^3$ beobachtet werden. Die Veränderungen erwiesen sich als nicht signifikant ($p = 0,106$). In der „Widman flap“ Gruppe konnte eine Defektvolumenverkleinerung von $34,38 \pm 13,05 \text{ mm}^3$ auf $19,16 \pm 10,55 \text{ mm}^3$ gemessen werden. Diese Veränderung war mit $p \leq 0,001$ als höchst signifikant einzuordnen.

Im statistischen Vergleich konnte zwischen beiden Gruppen für die klinischen und radiologischen Ergebnisse kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Zusammenfassend waren die beiden angewandten Verfahren in der Behandlung der infraalveolären und interproximalen Defekte als gleich zu bewerten. Das Ausmaß des Behandlungserfolges war signifikant abhängig von einer guten Mundhygiene und einem entzündungsfreien Parodontalzustand in der Nachbehandlungsphase.

6.2. Summary

The purpose of this randomized prospective study was to compare clinically and radiographically the effectiveness of two different surgical treatments of infrabony defects. In the experimental group we used a collagen-lyophilizate, which was extracted from the extracellular matrix of bovine bone. This material was obtained from the OSSACUR AG, Oberstenfeld, Germany. It contains growth-factors, especially Bone Morphogenetic Proteins. The lyophilizate is a collagenous matrix, consisting of Type I collagen and other insoluble proteins. In the control group the infrabony defects were treated with a conventional surgical flap technique called “modified Widman flap”. This method was named after their investigators RAMFJORD & NISSE (1974).

14 Patients in the age between 25 and 60 years were treated at the University of Marburg, Germany. They were all in good health. The main inclusion criterion for the patients to become part of the study was the existence of a generalized chronic periodontitis according to the definition of the workshop in Oak/ Hill USA. Another inclusion parameter was a very good compliance and a high motivation of the patients and an API (Approximal-Plaque-Index) according to LANGE ET AL. (1977) less than 20 %. Patients with a dysfunction at the stomatognath system were not included. Before starting the study treatment all patients had to pass through a causal treatment for 2 or 3 month. Furthermore radiographic examinations were taken in the Baseline period. For radiographic examination the cone beam computed tomography was used. Only teeth with preoperative probing pocket depth of at least 7 mm and 1- to 3- wall infrabony defects were chosen to be treated in the study. Altogether 78 teeth with 112 infrabony defects were chosen for the therapy. Forty teeth with 55 different infrabony defect locations were surgically treated with the Bone Morphogenetic Proteins and 38 teeth with 57 infrabony defect locations were treated with the “Modified Widman flap” technique. The radiographic examination included 31 infrabony defects of 20 teeth. Therefore 9 teeth with 14 different infrabony defect locations of the Bone Morphogenetic Protein treated group and 11 teeth with 17 different infrabony defect locations of the „Modified Widman flap“ treated group were examined.

The randomization was created by tossing a coin for becoming part in one of the 2 groups.

Kapitel 6 – Zusammenfassung

The clinical measurements- including plaque index (PI), gingival index (GI), probing pocket depth (PPD), bleeding on probing (BOP), recession (GR), clinical attachment level (CAL) and the involvement of the furcation defect (FD)- were carried out preoperative and postoperative after 6, 9 and 12 month. The radiographic examination was taken in the Baseline period and 12 month after surgical treatment. All infrabony defects- pre- and postoperative- were compared by the measurement of the defect length distances, the defect depth and the defect width.

The results were statistically analyzed by determination the mean value and the deviation from the standard and the usage of non- parametric tests. Paired data were compared with the Mann-Whitney U-test.

After 12 month the experimental group demonstrated a PPD reduction of $3,40 \pm 1,95$ mm ($p = 0,09$) and a CAL reductions of $6,36 \pm 2,09$ mm ($p = 0,626$) and a GR increase of $2,99 \pm 1,29$ mm ($p = 0,001$). The results of the PPD after 6 and 9 month were statistically significant. The results of the CAL after 6 and 9 month showed no significant differences to the Baseline values while the results of the GR showed after 6 and 9 month a high significance. In the control group the reductions of the PPD showed mean values of $3,26 \pm 1,65$ mm ($p \leq 0,001$) and an increase of the CAL of $6,09 \pm 2,19$ mm ($p = 0,968$) and of the GR of $6,09 \pm 2,19$ mm ($p = 0,968$). The results of the PPD in the control group showed after 6 month a statistic significance and after 9 month a high significance. The mean values of the CAL showed no significant differences to the Baseline data. Furthermore the statistic analyze of the GR showed after 6 and 9 month a high significance. The radiographs in the experimental group showed a reduction of the infrabony defect volumes from $30,55 \pm 17,90$ mm³ to $20,82 \pm 13,59$ mm³ in the mean value with no significant difference ($p = 0,106$). In the control group a reduction of the infrabony defects from $34,38 \pm 13,05$ mm³ to $19,16 \pm 10,55$ mm³ was evaluated. The radiographic values of this group showed a high significance ($p \leq 0,001$).

There were no significant differences of the clinical and radiographic results between both groups.

In conclusion both treatments of the infrabony defects had an equal beneficial. The effect of the treatment depended on a good oral hygiene and the absence of a postoperative periodontal inflammation.

7. Literaturverzeichnis

Arai, Y., Honda, K., Iwai, K., Shinoda, K. (2001) Practical model «3DX» of limited cone- beam X- ray CT for dental use. International Congress Series **1230**, 713-718.

Arai, Y., Tammissalo, E., Iwai, K., Hashimoto, K., Shinoda, K. (1999) Development of a compact computed tomographic apparatus for dental use. Dentomaxillofacial Radiology **28**, 245- 248.

Armitage, G.C., Svanberg, G.K., Loe, H. (1977) Microscopic evaluation of clinical measurements of connective tissue attachment levels. Journal of Clinical Periodontology **4**, 173-190.

Armitage, G.C. (2000) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Northwest Dentistry **79 (6)**, 31-35.

Axelsson, P., Lindhe, J. (1981) The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology **8**, 281- 294.

Baas, J., Lamberg, A., Jensen, T. B., Elmengaard, B., Søballe, K. (2006) The bovine bone protein lyophilisate Colloss improves fixation of allografted implants- an experimental study in dogs. Acta Orthopaedica **77 (5)**, 791- 798.

Baud, C.A. (1968) Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. Clinical Orthopaedics and Related Research **56**, 227-229.

Baumhoer, D., Steinbrück, I., Götz, W. (2000) Histologie – Kurzlehrbuch. 1. Aufl., 67-71.

Beaglehole, R., Stewart, A.W., Jackson, R., Dobson, A.J., McElduff, P., D'Este, K., Heller, R.F., Jamrozik, K.D., Hobbs, M.S., Parsons, R., Broadhurst, R. (1997) Declining rates of coronary heart disease in New Zealand and Australia, 1983- 1993. American Journal of Epidemiology **145(8)**, 707-713.

Bélanger, L.F. (1969) Osteocytic osteolysis. Calcified Tissue Research **4**, 1-5.

Benigeri, M., Brodeur, J.M., Payette, M., Charbonneau, A. & Ismail, A.I. (2000) Community periodontal index of treatment needs and prevalence of periodontal conditions. Journal of Clinical Periodontology **27**, 308-312.

Blechsmidt, E. (1960) Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen. Karger, Basel- Freiburg- London- New York

Bonucci, E. (1981) New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts. Clinical Orthopaedics and Related Research **158**, 252-254.

Boraiah, S., Paul, O., Hawkes, D., Wickham, M., Lorich, D. G. (2009) Complications of Recombinant Human BMP- 2 for Treating Complex Tibial Plateau Fractures: A Preliminary Report. *Clinical Orthopedic Related Research. Abstract Plus, Pub Med.*

Brecx, M.C., Gautschi, M., Gehr, P., Lang, N.P. (1987) Variability of histologic criteria in clinically healthy human gingiva. *Journal of Periodontal Research* **22**, 468-472.

Brecx, M.C., Lehmann, B., Siegwart, C.M., Gehr, P., Lang, N.P. (1988b) Observation of the initial stages of healing following human experimental gingivitis. A clinical and morphometric study. *Journal of Clinical Periodontology* **15**, 123-129.

Bühl, A., Zöfel, P. (2002) Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. SPSS Version 10. Addison- Wesley, München **7**, 111.

Clark, D.C., Chin, Q.T., Bergeron, M.J., Chan, E.C., Lautar- Lemay, C., de Gruchy, K. (1987) Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *Journal of Periodontology* **58**, 115- 118.

Clark, D.C., Shenker, S., Stulginski, P., Schwartz, S. (1983) Effectiveness of routine periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole therapy in a sample of mentally adolescents. *Journal of Periodontology* **54**, 658- 664.

Coopes, L. (1972) Routine- Sulkus- Diepte metingen in de parodontologie. Het belang- de betrouwbaarheid- de toepassing. Amsterdam : Thesis.

Cortellini, P., Pini Prato, G., Tonetti, M.S. (1993) Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *Journal of Periodontology* **64**, 254- 260.

Cortellini, P., Pini Prato, G., Tonetti, M.S. (1995) Periodontal regeneration of human infrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial. *Journal of Periodontology* **66**, 797- 803.

Ellison, S.A. (1970) Oral bacteria and periodontal disease. *Journal of Dental Research* **49**, 198-202.

Enciso, R., Danforth, R.A., Alexandroni, E.S., Memon, A., Mah, J. (2005) Third-molar impaction diagnostic with cone-beam computerized tomography. *International Congress Series* **1281**, 1196-1199.

Ferrier, A.C.R.T. (2006) Vergleich einer Druckkalibrierten Sonde mit einer Nichtdruckkalibrierten Sonde in der klinischen Anwendung. Eine in vivo Studie. Dissertationsschrift der medizinischen Fakultät der Universität Bonn, Deutschland, 21-26.

Filippi, A., Kirschner, H., Pohl, Y. (1999) Oralchirurgische Behandlungen unter Einsatz eines osteoinduktiven Proteinkomplexes. *Die Quintessenz, Sonderdruck*, **50 (2)**, 109-114.

Frank, R.M., Frank, P. (1969) Autoradiographie quantitative de l'ostéogenese en microscopie électronique à l'aide de la proline tritiée. *Zeitschrift für Zellforschung* **99**, 121-126.

Garant, P.R., Mulvihill, J.E. (1972) The fine structure of gingivitis in the beagle. III. Plasma cell infiltration of the subepithelial connective tissue. *Journal of Periodontal Research* **7**, 161-172.

Goldman, H.H., Cohen, D.W. (1958) The infrabony pocket: classification and treatment. *Journal of Periodontology* **29**, 272-291.

Gonzales, J.R., Harnack, L., Meyle, J. (2009) Röntgendiagnostik und –techniken in der Parodontologie. Glossar der Grundbegriffe für die Praxis. *Parodontologie* **20** (2), 183-190.

Gottlow, J., Nyman, S., Karring, T., Lindhe, J. (1984) New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 494-495.

Gray, C., Redpath, T., Smith, F., Staff, R. (2003) Advanced imaging: Magnetic resonance imaging in implant dentistry. *Clinical Oral Implants Research* **14**, 18- 27.

Greenhalgh, T. (2003) Einführung in die Evidence- based Medizin. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis einer rationalen Medizin. Verlag Hans Huber, Bern. 2. Auflage, 89.

Gürgan, C., Gröndahl, K., Wennström, J.L. (1995) Observer variation in the radiographic assessment of the bone level on the buccal and lingual surfaces of mandibular molars. *Dentomaxillofacial Surgery* **24**, 165-168.

Hammer, H. (1937) Der histologische Vorgang bei Zahnreplantation nach Vernichtung der Wurzelhaut. *Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde* **4**, 179-180.

Hamp, S.E., Nyman, S., Lindhe, J. (1975) Periodontal treatment of multi- rooted teeth. Results after 5 years. *Journal of Clinical Periodontology* **2**, 126-135.

Hashimoto, K., Arai, Y., Iwai, K., Araki, M., Kawashima, S., Treakado, M. (2003) A comparison of a new limited cone beam computed tomography machine for dental use with a multidetector row helical CT machine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **95**, 371-377.

Heinegard, D., Oldberg, A. (1989) Structure and biology of cartilage and bone matrix noncollagenous macromolecules. *FASEB- Journal* **3**, 2042-2051.

Hilgers, R.D., Bauer, P., Scheiber, V., Heitmann, K.U. (2003) Einführung in die medizinische Statistik. Springer Verlag, 11-14.

Hodges, S.J., Bejui, J., Leclercq, M., Delmass, P.D. (1993) Detection and measurement of vitamins K1 and K2 in human cortical and trabecular bone. *Journal of Bone Mineral Research* **8 (8)**, 1005-1008.

Honda, K., Arai, Y., Iwai, K., Hashimoto, K., Saitou, T., Shinoda, K. (2001) Fundamental efficiency of new- style limited- cone- beam CT (3DX)- comparison with helical CT. *Japanese Journal of Tomography* **27**, 193-198.

Huch, K., Flechtenmacher, L., Schmid, T.M., Davies, S.D., Mollenhauer, J., Sampath, T.K., Kuettner, K.E., Thonar, E.- M., Aydelotte, M.B. (1994) Up- regulation by bone morphogenetic protein- 7, or osteogenic protein- 1 (rhOP- 1) of proteoglycan and collagen synthesis in cultured chondrocytes from normal human joints. Abstract, 1st International Conference on Bone Morphogenetic Proteins, Baltimore.

Huffer, W.E., Benedict, J.J., Turner, A.S., Briest, A., Rettenmaier, R., Springer, M., Walboomers, X.F. (2006) Repair of Sheep Long Bone Cortical Defects Filled With COLLOSS®, COLLOSS E®, OSSAPLAST®, and Fresh Iliac Crest Autograft. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 460- 470.

Hyun, S.- J., Han, D.- K., Choi, S.- H., Chai, J.- K., Cho, K.- S., Kim, C.- K., Kim, C.- S. (2005) Effect of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein- 2, - 4, and -7 on Bone Formation in Rat Calvarial Defects. *Journal of Periodontology* **76 (10)**, 1667- 1674.

Jande, S.S., Bélanger, L.F. (1971) Electron microscopy of osteocytes and the pericellular matrix in rat trabecular bone. *Calcified Tissue Research*. **6**, 218-220.

Jandinski, J.J. (1988) Osteoclast activating factor is now interleukin-1 beta: historical perspective and biological implications. *Journal of Oral Pathology* **17**, 145-152.

Jung, R.E., Windisch, S.I., Eggenschwiler, A.M., Thoma, D.S., Weber, F.E., Hämmerle, C.H.F. (2008) A randomized- controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP- 2. *Clinical Oral Implantology Research* **20**, 660- 666.

Kaeppler, G., Meyle, J., Schulte, W. (1995) Anwendung der Spiraltomographie in der zahnärztlichen Implantologie. *Zeitschrift Zahnärztliche Implantologie* **11**, 149-157.

Kaeppler, G., Vogel, A., Schulte, W., Meyle, J. (1996) Einsatz der multimodalen Radiographie in der präoperativen Planung bei osteolytischen Prozessen im Ober- und Unterkiefer. *Quintessenz* **47**, 365-376.

Kahldahl, W.B., Kalkwarf, K.L., Patil, K.D., Molvar, M.P., Dyer, J.K. (1996) Long-term of periodontal therapy. I. Response to 4 therapeutic modalities. *Journal of Periodontology* **67**, 93- 102.

Kahnberg, K.-E., Lindhe, J., Hellden, L. (1976) Initial gingivitis induced by topical application of plaque extracts. A histometric study in dogs with normal gingivae. *Journal of Periodontal Research* **11**, 218-225.

Keagle, J.G., Garnick, J.J., Searle, J.R., King, G.E., Morse, P.K. (1989) Gingival resistance to probing forces. I. Determination of optimal probing diameter. *Journal of Clinical Periodontology* **60**, 161-171.

Kim, S- Y., Yi, S.-W., Choi, S.- H., Kim, C.- K. (2000) Bone Probing Measurement as a Reliable Evaluation of the Bone Level in Periodontal Defects. *Journal of Periodontology* **71**, 729-735.

Kinane, D.F., Lindhe, J. (1997) Pathogenesis of periodontology. In: Lindhe, J., Karring, T. & Lang, N.P. (Hrsg.) *Clinical periodontology and implant dentistry*. 3. Aufl., Munksgaard Copenhagen, 189-225.

Kirker- Head, C.A. (2000) Potential applications and delivery strategies for bone morphogenetic proteins. *Advanced Drug Delivery Review* **43**, 65-92.

Kloss, F.R., Schlegel, K.A., Felszeghy, E., Falk, S., Wiltfang, J. (2004) Anwendung eines osteoinduktiven Proteinkomplexes zur Regeneration knöcherner Defekte. *Originalien- Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie* **8**, 12- 17.

Kocher, T., Kuhrau, N., Plagmann, H.C. (1991) Gesteuerte Geweberegeneration (GTR- Technik) bei unterschiedlichen parodontalen Defekten. Eine klinische Studie. *Deutsche Zahnärztliche Zeitung* **46**, 423- 425.

Konttinen, Y.T., Sorsa, T., Gronblad, M., Malmstrom, M., Saari, H., Segerberg-Konttinen, M., Saito, T. (1989) Cellular and molecular aspects of inflammation. *Proceedings of the Finnish Dental Society* **85**, 95- 107.

Kromrey, H. (2002) *Empirische Sozialforschung, Modelle und Methoden der standardisierten Datenerhebung und Datenauswertung*, UTP-Verlag, 11.Auflage 285-288.

Krüger, W. (1998) *Technologie und Fortschritt in der Parodontologie*. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* **44**, 652-657.

Kruse, B.A. (2008) *Digitale Volumetomographie in der Diagnostik von periimplantären Knochendefekten. In vivo Studie an Schweinekiefern*. Dissertationsschrift, Philipps-Universität Marburg, Deutschland, 35- 75.

Kübler, N.R. (1997) *Osteoinduktion und – reparation*. *Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie* **1**, 2-25.

Kübler, N.R. (1998) *Knochenneubildung durch Osteoinduktion*, Quintessenz Berlin, 2. Aufl., 21- 216.

Kapitel 7 – Literaturverzeichnis

Kurzweg, Thiemo (2008) Lagekontrolle von Cochlear Implantaten mittels digitaler Volumentomographie, Dissertationsarbeit Philipps- Universität Marburg, Deutschland.

Lange, D.E., Plagmann, H.-C., Eenboom, A., Prommesberger, A. (1977) Klinische Bewertungsverfahren zur Objektivierung der Mundhygiene. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift **32**, 44-47.

Lecomber, A.R., Downes, S.L., Mokhtari, M., Faulkner, K. (2000) Optimisation of patient doses in programmable dental panoramic radiography. Dentomaxillofacial Radiology **29**, 107- 112.

Lecomber, A.R., Yoneyama, Y., Lovelock D.J., Hosoi, T., Adams, A.M. (2001) Comparison of patient dose from imaging protocols for dental implant planning using conventional radiography and computed tomography. Dentomaxillofacial Radiology **30**, 255- 259.

Lernkamp, M., Filippi, A., Berndt, D., Lambrecht, J.T.(2006) Diagnostische Möglichkeiten der digitalen Volumentomographie. Schweizer Monatschrift Zahnmedizin **116**, 645-650.

Levander, G. (1938) A study of bone regeneration. Surgical Gynecologic Obstet **67**, 705-714.

Levander, G. (1934) On the formation of new bone in bone transplantation. Acta Chirurgica Scandinavica **74**, 425-426.

Li, H., Xuenong, Z., Woo, C., Ding, M., Lind, M., Bünger, C. (2005) Experimental Anterior Lumbar Interbody Fusion With an Osteoinductive Bovine Bone Collagen Extract. Spine **30(8)**, 890-896.

Lian, J.B., Gundberg, C.M. (1988) Osteocalcin- biochemical considerations and clinical applications. Clinical Orthopaedics and Related Research. **226**, 267-291.

Liebl, O. (2004) Knochenregeneration mit rhBMP- 2 und unterschiedlichen Trägermaterialien- Biomechanische, fluoreszenzmorphometrische und radiomorphometrische Untersuchungen im Rattenmodell. Dissertationsschrift, Universität Würzburg, Deutschland, 28-33.

Liljenberg, B., Lindhe, J., Berglundh, T., Dahlén, G., Jonsson, R. (1994) Some microbiological histopathological and immunohistochemical characteristics of progressive periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology **21(10)**, 720-727.

Lindhe, J., Hamp, S.-E., Loe, H. (1975) Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4- year clinical, roentgenographical and histometric study. Journal of Periodontal Research **10**, 243-255.

Lindhe, J., Nyman, S. (1984) Long- term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 504- 514.

Lindhe, J., Karring, T., Lang, N.P. (Hrsg) (1999) *Klinische Parodontologie und Implantologie*. Quintessenz Bibliothek, 19- 964

Listgarten, M.A. (1972) Normal development, structure, physiology and repair of gingival epithelium. *Oral Science Review* **1**, 3-63.

Listgarten, M.A. (1980) Periodontal probing: What does it mean? *Journal of Clinical Periodontology* **7**, 165-176.

Listgarten, M.A. (1986) Pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **13**, 418-430.

Listgarten, M.A., Ellegaard, B. (1973) Experimental gingivitis in the monkey. Relationship of leucocyte in junctional epithelium, sulcus depth and connective tissue inflammation scores. *Journal of Periodontal Research* **8**, 199-214.

Mann, H., Whitney, D. (1947) On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of mathematical Statistics* **18**, 50- 60.

Marks, S.C., jr. (1983) The origin of osteoclasts: evidence, clinical implications and investigative challenges of an extra- skeletal source. *Journal of Oral Pathology* **12**, 226-229.

Mbuyi, J.M., Dequeker, J. (1981) Plasmaproteins in human cortical bone. In: Veis, A. (Hrsg.): *The chemistry and biology of mineralized connective tissues*. Elsevier/ North-Holland, New York- Amsterdam- Oxford, 355-357.

McLean, F.C., Urist, M.R. (1968) *Bone- fundamentals of the physiology of skeletal tissue*. University of Chicago Press, Chicago- London.

Melcher, A.H. (1969) Role of the periosteum in repair of wounds of the parietal bone of the rat. *Archives of Oral Biology* **14(9)**, 1101-1109.

Melcher, A.H. (1970) Repair of wounds in the periodontium of the rat. Influence of periodontal ligament on osteogenesis. *Archives of Oral Biology* **15(12)**, 1183-1204.

Melcher, A.H. (1976) On the repair of periodontal tissues. *Journal of Periodontology* **47**, 256-260.

Melcher, A.H., Chan, J. (1981) Phagocytosis and digestion of collagen by gingival fibroblasts in vivo: a study of serial sections. *Journal of Ultrastructure Research* **77**, 1-36.

Mengel, R., Flores-de-Jacoby, L., Mutschelknauss, R.E. (2000) Ätiologie und Pathogenese entzündlicher parodontaler Erkrankungen. In: Mutschelknauss, R.E. (Hrsg.) Lehrbuch der klinischen Parodontologie. Quintessenz Berlin, 95-137.

Mengel, R., Flores-de-Jacoby, L., Mutschelknauss, R.E. (2000) Operative Parodontalbehandlung. In: Mutschelknauss, R.E. (Hrsg.) Lehrbuch der klinischen Parodontologie. Quintessenz Berlin, 481- 577

Mengel, R., Koch, H., Pfeifer, C., Flores-de-Jacoby, L. (1993) Periodontal health of the population in eastern (former GDR). Journal of Clinical Periodontology **20**, 752-755.

Mengel, R., Candir, M., Shiratori, K., Flores de Jacoby, L. (2005) Digital volume tomography in the diagnostics of periodontal defects. Journal of Periodontology **76**, 665-673.

Mintz, K.P., Grzesik, W.J., Midura, R.J., Robey, P.G., Termine, J.D., Fisher, L.W. (1993) Purification and fragmentation of non-denatured bone sialoprotein: evidence for a cryptic, RGD- resistant cell attachment domain. Journal of Bone Mineral Research **8 (8)**, 985-995.

Morita, Kyoto Japan: 3D Accuitomo, XYZ Slice View Tomograph: Operating Instructions, MCT-1 EX F.2007.

Morris, E., Kerus, K. (1994) Effect of BMP- 2, BMP- 4, BMP- 6 and BMP- 9 on articular cartilage metabolism. Abstract, 1st international Conference on Bone Morphogenetic Proteins, Baltimore.

Moughal, N.A., Adonogianaki, E., Thornhill, M.H. & Kinane, D.F. (1992) Endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) and intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in gingival tissue during health and experimentally induced gingivitis. Journal of Periodontal Research **27**, 623-630.

Müller, H.P. (2001) Parodontologie. Stuttgart: Thieme, 84-85.

Müller- Glauser, W., Schroeder, H.E. (1982) The pocket epithelium: A light electron-microscopic study. Journal of Periodontology **53**, 133-144.

Nakashima, M., Nagasawa, H., Yamada, Y., Reddi, A.H. (1994) Regulatory role of transforming growth factor- β , bone morphogenetic protein- 2, and protein- 4 on gene expression of extracellular matrix proteins and differentiation of dental pulp cells. Developmental Biology **162**, 18- 28.

Nawrath, G.- D. (2000) Die Kaskade der Knochenneubildung induzieren, Implantologie Journal, Sonderdruck **4 (1)**, 49- 51.

Newell, D.H. (1998) The diagnosis and treatment of molar furcation invasions. Dental Clinics of North America **42 (2)**, 301- 337

Nienhuijs, M.E.L., Poulsen, K., van der Zande, M., Briest, A., Merx, M.A.W., Stoelinga, P.J.W., Jensen, O.N., Jansen, J.A., Walboomers, X.F. (2008) Analytic Assessment of the Osteoinductive Material COLLOSS®. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 300- 305.

Nyman, S., Lindhe, J., Rosling, B. (1977) Periodontal surgery in plaque- infected dentitions. *Journal of Clinical Periodontology* **4**, 240- 249.

Offenbacher, S., Collins, J.G., Heasman, P.A. (1993) Diagnostic potential of host response mediators. *Advances in Dental Research* **7**, (175-181).

OSSACUR® Medical Products (1999) Colloss- Gebrauchsanweisung. Produktinformation, Oberstenfeld, Deutschland.

Page, R.C., Schroeder, H.E. (1976) Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory Investigation* **34**, 235-249.

Page, R.C., Simpson, D.M., Ammons, W.F. (1975) Host tissue response in chronic inflammatory periodontal disease. IV. The periodontal and dental status of a group of aged great apes. *Journal of Periodontology* **46**, 144-155.

Papapanou, P.N. (1996) Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of Periodontology* **1**, 1-36.

Pasler, F.A., Visser, H. (2000) Zahnmedizinische Radiologie. Thieme, Stuttgart, pp. 8-128.

Payne, W.A., Page, R.C., Ogilvie, A.L., Hall, W.B. (1975) Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontal Research* **10**, 51-64.

Pfingsten, M. (2008) Seminar Evidence Based Medicine der Medizinischen Psychologie, Seminarskript, 32-33.

Pretzl, B., Kim, T.S., Steinbrenner, H., Dörfer, C., Himmer, K., Eickholz, P. (2009) Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers III 10 year results in infrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology* **36(4)**, 349-356.

Ramfjord, S.P., Caffesse, R.G., Morrison, E.C., Hill, R.W., Kerry, G.J., Appleberry E. A., Nissle, R.R., Stults, D.L. (1987) 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *Journal of Periodontology* **14**, 445- 452.

Ramfjord, S.P., Nissle, R.R. (1974) The modified Widman flap. *Journal of Periodontology* **44**, 601- 607.

Rateitschak, K.H., Rateitschak E.M., Wolf H.F. (1989) Parodontologie- Farbatlanten der Zahnmedizin. Bd. 1,2. überarb. U. erw. Aufl., Thieme Stuttgart, 13-136.

Ripamonti, U., Ma, S., Reddi, A.H. (1992) The critical role of geometry of porous hydroxyapatite delivery system in induction of bone by osteogenin, a bone morphogenetic protein. *Matrix* **12**, 202-212.

Robey, P.G., Young, M.F., Fisher, L.W., McClain, T. (1989) Thrombospondin is an osteoblast-derived component of mineralized extracellular matrix. *Journal of Cell Biology* **108**, 719-727.

Sampath, T.K., Reddi, A.H. (1981) Dissociative extraction and reconstruction of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. *Proceedings of the National Academy of Science USA* **78 (12)**, 7599- 7603.

Sandberg, M.M., Aro, H.T., Vuorio, E.I. (1993) Gene expression during bone repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **289**, 292-312.

Sato, N. (2006) *Periodontics & Restorative Maintenance*. Quintessence Publishing Co. Ltd., Tokio, 4- 10.

Sato, S., Kubota, T., Suzuki, Y. (1990) Composition and function of noncollagenous proteins in alveolar bone. *Bull of Kanagawa Dent Col* **18 (2)**, 119-125.

Schiebler, T.H., Schmidt, W., Zilles, K. (1999) *Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*, 8.Auflage, Springer-Verlag, 65-70.

Schlegel, K.A., Falk, S., Wiltfang, J. (2004) Der Einsatz eines resorbierbaren Knochenersatzmaterials (Colloss®) zur knöchernen Defektfüllung- eine tierexperimentelle Studie. Sonderdruck aus: *Der Freie Zahnarzt* **3**, 1-5.

Schmidlin, P.R., Dimitri, H., Krähenmann, M., Puhan, M., Attin, T. (2009) Resttaschentiefe nach parodontaler Regenerationstherapie. Klinische Relevanz und Interpretation von Metaanalysen. *Schweizer Monatszeitschrift Zahnmedizin* **119**, 224-231.

Schmidt, K. (1999) Osteoproduktives Biomaterial für die zahnärztliche Chirurgie. *Der Freie Zahnarzt* **12**, 1-8.

Schnelle, C. (2001) Vergleich von Strahlenexpositionen bei der Digitalen- Volumen-Tomographie der Panoramaschichtaufnahme und der Computertomographie. *Dissertationsschrift, Universität Düsseldorf, Deutschland* 24- 31.

Schreiber, N. (2008) Bioresorbierbare Membran und bioaktives Glas in der Behandlung von Furkationsdefekten Grad II und III bei Patienten mit generalisierter aggressiver Parodontitis. *Dissertationsschrift, Universität Marburg, Deutschland*, 24-28.

Schroeder, H.E. (2000) *Orale Strukturbiologie*. 5. Aufl., Thieme, 203-205, 284.

Kapitel 7 – Literaturverzeichnis

Schroeder, H.E. (1997) Parodontale Veränderungen. In: Pathobiologie oraler Strukturen: Zähne, Pulpa, Parodont. 3. Aufl., Karger Basel, 183-196.

Schroeder, H.E., Lindhe, J. (1980) Conditions and pathologic features of rapidly destructive, experimental periodontitis in dogs. *Journal of Periodontology* **51**, 6-19.

Schroeder, H.E., Munzel-Pedrazzoli, S., Page, R.C. (1973) Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Archives of Oral Biology* **18**, 899-904.

Schuh, A., Zeiler, G., Uller, J. (2003) Knocheninduktion durch ein Kollagenlyophilisat (COLLOSS®) in der Chirurgie von Knochendefekten. *Orthopädische Praxis, Sonderdruck* **39 (4)**, 217- 222.

Seeherman, H., Wozney, J., Li, R. (2002) Bone morphogenetic protein delivery system. *Spine* **27 (1)**, 16-23

Senn, N. (1889) On the healing of aseptic bone cavities by implantation of antiseptic decalcified bone. *American Journal of Medical Science* **98**, 219-243.

Setti, S., Rengachary, M.D. (2002) Bone morphogenetic proteins: basic concepts. *Neurosurgery Focus* **13 (6)**, 1-6.

Seymour, G.J., Powell, R.N., Cole, K.L., Aitken, J.F., Brooks, D., Beckmann, I., Zola, H., Bradley, J., Burns, G.F. (1983) Experimental gingivitis in humans. A histochemical and immunological characterisation of the lymphoid cell subpopulations. *Journal of Periodontal Research* **18**, 375-385.

Sharrard, W.J., Collins, D.H. (1961) The fate of human decalcified bone grafts. *Proc Royal Society of Medicine* **54 (1)**, 1101-1102.

Shrout, M.K., Powell, B.J., Hildbolt, C.F., Vannier, M.W., Ahmed, N.M. (1993) Digital radiographic image- based bone level measurements. Effect of film density. *Journal of Clinical Periodontology* **20**, 595-600.

Sigurdsson, T.J., Tatakis, D.N., Lee, M.B, Wikesjö, U.M.E. (1995) Periodontal Regenerative Potential of Space- Providing Expanded Polytetrafluoroethylene Membranes and Recombinant Human Bone Morphogenetic Proteins. *Journal of Periodontology* **66 (6)**, 511- 521.

Simons, P., Watts, T. (1987) Validity of a hinged constant force probe and a similar, immobilised probe in untreated periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **14**, 581-587.

Sampath, T.K., Reddi, A.H. (1981) Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* **78(12)**, 7599-7603.

Slots, J. & Genco, R.J. (1984) Microbial pathogenicity. Black pigmented bacteroides species, capnocytophaga species, and actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: Virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. *Journal of Dental Research* **63**, 412-421.

Soffner, M. (2002) Vergleich von zwei regenerativen Verfahren- bioresorbierbare Membran und bioaktives Glas in der Behandlung von Zähnen mit intraalveolären Defekten, Dissertationsschrift, Universität Marburg, Deutschland, 84-93.

Sonnenschein, K. (2009) Behandlung des Furkationsbefalls und intraalveolärer Defekte bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Parodontitis durch resorbierbare Membran und bioaktives Glas. Ergebnisse einer klinischen und radiologische Langzeitstudie. Dissertationsschrift, Universität Marburg, Deutschland, 77- 78.

Spitzer, W., Rücker, M. (2000) Zahnärztliche Röntgenologie. In: Schwenzer, N., Ehrenfeld, M. *Allgemeine Chirurgie der Zahn- Mund- und Kieferheilkunde*. 3. aktual. und erweit. Aufl., Kapitel 10. 223-260.

Stanford,C.M., Keller, J.C. (1991) The concept of osseointegration and bone matrix expression. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* **2(1)**, 83-101.

Takahashi, K., Poole, I., Kinane, D.F. (1995) Detection of IL-1 mRNA-expressing cells in human gingival crevicular fluid by in situ hybridization. *Archives of Oral Biology* **40**, 941-947.

Takata, T., Donath, K. (1988) The mechanism of pocket formation. A light microscopic study on undecalcified human material. *Journal of Periodontology* **59**,215-221.

Tal, H (1984) Relationship between the interproximal distance of roots and the prevalence of infrabony pockets. *Journal of Periodontology* **55**, 604-606.

Tammisalo, E., Hallikainen, D., Kanerva, H., Tammisalo, T. (1991) Multimodal radiography: a new imaging technique and system for oral diagnosis. *Proceedings of the Finnish Dental Society* **87**, 259-270.

Tatakis, D.N. (1993) Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *Journal of Periodontology* **64**, 416-431.

Ten Cate, A.C. (1972) Morphological studies of fibrocytes in connective tissue undergoing rapid remodelling. *Journal of Anatomy* **112**, 401-414.

Termine, J.D. (1985) The tissue- specific proteins of the bone matrix. In: Butler, W.T. (Hrsg.): *The chemistry and biology of mineralized tissue*. Ebsco, Birmingham, 94-97.

Termine, J.D. (1988) Non-collagen proteins in bone. In: Evered, D. & Harnett, S. (Hrsg.): *Cellular and molecular biology of vertebrate hard tissues*. (Ciba Foundation Symposium **136**) Wiley, Chichester- New York- Brisbane- Toronto- Singapore, 178-202.

Termine, J.D., Kleinman, H.K., Whitson, S.W., Conn, K.M., McGarvey, M.L., Martin, G.R. (1981) Osteonectin a bone- specific protein, linking mineral to collagen. **Cell** **26**, 99-105.

Terranova, V., Wikesjö, U.M.E. (1987) Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of functions of cells of the periodontium. *Journal of Periodontology* **58**, 371-380.

Toback, G.A., Brunsvold, M.A., Nummikoski, P.V., Masters, L.B., Mellonig, J.T., Cochran, D.L. (1999) The Accuracy of Radiographic Methods in Assessing the Outcome of Periodontal Regenerative Therapy. *Journal of Periodontology* **70**, 1479-1489.

Triffitt, J.T. (1980) The organic matrix of bone tissue. In: Urist, M.R. (Hrsg.) *Fundamental and clinical bone physiology*. Lippincott, Philadelphia- Toronto, 45-82.

Tromp, J.A., Corba, N.H., Borsboom, P.C., Fidler, V.J. (1979) Reproducibility of a pocket probe applying a constant force. *Journal of Dental Research* **58**, 2258.

Universitätsklinikum Heidelberg (2007) Abstract: Digitale Volumentomographie. www.klinikum.uni-heidelberg.de/Digitale-Volumentomographie, 1-2.

Urist, M.R. (1965) Bone: formation by autoinduction. *Science* **150**, 893-899.

Van der Velden, U., Abbas, F., Winkel, E.G. (1986) Probing considerations in relation to susceptibility of periodontal breakdown. *Journal of Clinical Periodontology* **13**, 894-899.

Van der Velden, U., de Vries, J.H. (1980) The influence of probing force on the reproducibility of pocket depth measurements. *Journal of Clinical Periodontology* **7**, 414-420.

Van der Zande, M., Walboomers, X.F., Briest, A., Springer, M., Álava, J.I., Jansen, J.A. (2006) The effect of combined application of TGFβ- 1, BMP- 2, and COLLOSS E[®] on the development of bone marrow derived osteoblast- like cells in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 788- 795.

Vaughan, J. (1981) *The physiology of bone*. Clarendon Press, Oxford, 173-200.

Widman, J. (1917, 1918) Keine Originalliteratur vorhanden. Zitiert in: **Mengel, R., Flores-de-Jacoby, L., Mutschelknauss, R.E.** (2000) *Operative Parodontalbehandlung*. In: Mutschelknauss, R.E. (Hrsg.) *Lehrbuch der klinischen Parodontologie*. Quintessenz Berlin, 481- 577

Wikesjö, U.M., Nilveus, R.E., Selvig, K.A. (1992) Significance of early healing events on periodontal repair. A review. *Journal of Periodontology* **63**, 158-165.

Wilcoxon, F. (1945) Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin* **1**, 80-83.

Wiltfang, J., Kloss, F.R., Kessler, P., Zimmermann, S., Schultze- Mosgau, S., Neukam, F.W., Schlegel, K.A. (2002) Tierexperimentelle Studie zum Einsatz von Knochenersatzmaterialien und thrombozytenreichem Plasma in klinisch relevanten Defekten. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* **57 (5)**, 307-330.

Wozney, J.M. (1995) The Potential Role of Bone Morphogenetic Proteins in Periodontal Reconstruction. *Journal of Periodontology* **66 (6)**, 506-510.

Wozney, J.M., Rosen, V. (1998) Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **346**, 26-37.

Yanagishita, M. (1993) Function of proteoglycans in the extracellular matrix. *Acta Pathologica Japan* **43 (6)**, 283-293.

Young, M.F., Kerr, J.M., Ibaraki, K., Heegaard, A.-M., Robey, P.G. (1992) Structure, expression and regulation of the major noncollagenous matrix proteins of bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **281**, 275-294.

Zafiropoulos, G.G.K., Grabowski, P. (2005) Die Klinische Parodontologische Diagnostik. Teil 2- Untersuchung und Befundung, 6-14.

Zafiropoulos, G.G.K., Mengel, R., Flores- de- Jacoby, L. (1991) Klinische Indizes in der parodontologischen Diagnostik. Eine Übersicht. *Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde* **79**, 125-140.

Zappa, U., Grosso, L., Simona, C., Graf, H., Case, D. (1993) Clinical furcation diagnoses and interradicular bone defects. *Journal of Periodontology* **64**, 219-227.

8. Anhang

8.1. Verzeichnis der verwendeten Geräte und Materialien

Neben dem routinemäßig verwendeten zahnärztlichen und chirurgischen Instrumentarium kamen die nachfolgend aufgeführten Geräte und Materialien zur Anwendung. Es wurden jeweils Produkthandelsname und der Hersteller angegeben. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass geschützte Namen in der vorliegenden Arbeit nicht gekennzeichnet sind. Aus einer fehlenden Kennzeichnung kann daher nicht auf einen freien Name geschlussfolgert werden.

- Accuitomo, digitaler Volumetomograph, Fa. Morita, Kyoto, Japan
- Chlorhexamed alkoholfrei, Chlorhexidinbis(D- gluconat) 0,2% antiseptische Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG, Bühl, Deutschland
- Colloss, Ossacur AG, Oberstenfeld, Deutschland
- Desmoclean, Meyer- Haake GmbH, Oberursel, Deutschland
- Elmex gelée, GABA GmbH, Lörrach, Deutschland
- Erythrosin 7%, Hausapotheke des Klinikums der Philipps- Universität Marburg
- Flach- und Spitzbürste (REF 206 und 207), Alfred Brecht GmbH, Offenburg, Deutschland
- Gelbe Blitzer (Nr. 605650), Hager & Werken GmbH, Duisburg, Deutschland
- Gore-tex Suture (CV- 5, 3/8 Nadel), W.L. Gore & Associates Inc., Flagstaff, AZ, USA
- Gracey- Küretten (After- und Mini- Five), Scaler H6H7, Scaler 204S, Hu- Friedy Mfg. Co. Inc., Chicago, IL, USA
- Dixel Software, Fa- Morita, Kyoto, Japan
- Kalt- Sofort- Kompresse, Gello GmbH, Ahaus, Deutschland
- Nabers- Sonde (PQ 2N / S 21S12), Hu- Friedy Mfg. Co. Inc., Chicago, IL, USA
- Oral-B Interdental Brush System, Oral- B Laboratories, Belmont, CA, USA
- Per-io-tor, Dentatus USA Ltd., New York, NY, USA
- Plast-o-Probe (Plastic Probe G 180 B), Dentsply- Maillefer, Ballaigues, Schweiz

Kapitel 8 – Anhang

- Prophyflex 2, KaVo Dental GmbH, Biberach, Deutschland
- Sonicflex, KaVo Dental GmbH, Biberach, Deutschland
- SonicScaler, KaVo Dental GmbH, Biberach, Deutschland
- SPSS für Windows 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA
- SuperFloss, Oral- B Laboratories, Belmont, CA, USA
- Ultracain DS (Articain 4% mit Epinephrin 1:200.000 und 1:100.000), Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, Frankfurt a. M., Deutschland
- WHO-Sonde (PCP 11.5 B), Hu- Friedy Mfg. Co. Inc., Chicago, IL, USA

8.2. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 23.03.1983
Geburtsort: Bad Frankenhausen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung

09.1989- 07.1993 Thomas- Münzer Grundschule Heldrungen
09.1993- 06.1994 Realschule Heldrungen
08.1994- 06.2001 Kyffhäusergymnasium Bad Frankenhausen
Abschluss: Abitur

Akademische Ausbildung

10.2001- 12.2006 Studium der Zahnmedizin, Philipps- Universität Marburg
10.2001- 03.2004 vorklinisches Studium Zahnmedizin
09.2002 naturwissenschaftliche Vorprüfung Zahnmedizin
04.2004 zahnärztliche Vorprüfung
04.2004- 07.2006 klinisches Studium der Zahnmedizin
02.2006- 03.2006 Famulatur im Universitätsklinikum Marburg, Abteilung für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. Dr.
K.-H. Austermann
07.2006-12.2006 Staatsexamen Zahnmedizin mit Erlangen der Approbation am
15.12.2006 als jüngste Zahnärztin Deutschlands
10.2007- 02.2009 vorklinisches Studium der Humanmedizin, Philipps-Universität
Marburg
03. 2009 Erstes Staatsexamen im Fach Humanmedizin
ab 10.2009 klinisches Studium der Humanmedizin, Philipps-Universität
Marburg

Beruflicher Werdegang

12. 2006- 01. 2007 Hospitation im Universitätsklinikum Marburg, Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Austermann
- ab 02. 2007 Beginn der Ausbildung für Oralchirurgie Universitätsklinikum Marburg, Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Austermann
03. 2007- 10.2009 Weiterführung der Ausbildung unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Neff
05. 2007- 10.2009 Teilzeitbeschäftigung als Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. Lauer, Hatzfeld
- ab 11.2009 Beschäftigung als Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. Lauer, Hatzfeld

8.3. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Im Laufe meiner bisher absolvierten Studienzeit begleiteten mich folgende Dozenten und Professoren:

Adamkiewicz, Austermann, Barth, Brinkmann, Cetin, Coca, Daut, Dibbets, Eilers, Ellers, Feuser, Flores- de- Jacoby, Gente, Geus, Glörfeld, Görg, Heverhagen, Höffken, Holzheidt, Kanngießler, Kook, Koolmann, Lehmann, Lill, Lotzmann, Löffler, Lüers, Mandrek, Mengel, Mittag, Moll, Momeni, Mutters, Pieper, Plant, Radsak, Ramaswamy, Rausch, Richter, Röhm, Schrader, Seitz, Sonntag, Stachniss, Stelzel, Stiletto, Stoll, Suske, Swierkot, Teymortash, Umstadt, Weber, Weihe, Westermann

8.4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. L. Flores-de-Jacoby für ihre zuvorkommende Hilfestellung bei der Anfertigung der Dissertation sowie für die freundliche Überlassung des Themas.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Mengel und bei Dr. K. Swierkot für die konstruktive Hilfestellung während der Durchführung dieser Studie sowie Herrn Dr. M. Knitschke für die Fertigstellung des Dokumentes.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Dr. M. Karoglan für den fachlichen Austausch sowie die Hilfestellung bei der röntgenologischen Aufarbeitung der Daten.

8.5. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „ Behandlung von infraalveolären, interproximalen Defekten bei Patienten mit generalisierter chronischer Parodontitis- Vergleich zwischen dem modified Widman flap und einer Lappenoperation mit Applikation von Wachstumsfaktoren. Ergebnisse einer klinischen und radiologische Prospektivstudie nach 6, 9 und 12 Monaten“ in der Abteilung für Parodontologie des Medizinischen Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Philipps- Universität Marburg unter der Leitung von Frau Prof. Dr. L. Flores-de-Jacoby und Herrn Prof. Dr. Mengel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 30.03.2010
