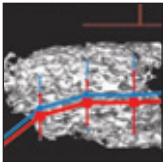


Analyse der Gewebeneubildung in Extraktionsalveolen nach gesteuerter Knochenregeneration: Klinische, histologische und Mikro-CT-Ergebnisse



Rodrigo Neiva, DDS, MS¹/Giorgio Pagni, DDS, MS²/Frederico Duarte, DDS³
Chan Ho Park, PhD⁴/Erica Yi, DDS⁵/Lindsay A. Holman, BS, MS⁵
William V. Giannobile, DDS, DMSc⁶

Ziel dieses Artikels war eine ausführliche Untersuchung der Heilung von Extraktionsalveolen 12 Wochen nach der Zahnextraktion. Die Alveolen waren mit einer resorbierbaren Kollagenmembran abgedeckt worden, um zu ermitteln, ob diese Membran einen Einfluss auf die Ossifikation hat. Die Studie wurde an 10 konsekutiven Patienten durchgeführt, die eine Extraktion der oberen Prämolaren brauchten. Die Extraktion erfolgte jeweils mit minimalem Trauma. Anschließend wurden die Alveolen nur mit einer Kollagen-Barrieremembran bedeckt. Nach 12 Wochen erfolgte ein zweiter Eingriff, bei dem erneut die klinischen Messwerte erhoben und vor der Implantation Knochenzylinder entnommen wurden, die histologisch und mittels Mikro-Computertomografie (Mikro-CT) untersucht wurden. Dabei zeigte sich eine mittlere horizontale Knochenregeneration von 7,7 mm (bukkopalatinal) und 4,6 mm (mesiodistal). Die durchschnittliche vertikale Knochengewinn betrug 10,9 mm. In der Subtraktionsaufnahme war der Knochen im Zentrum der Alveole im Durchschnitt um 2,1 mm nach apikal verlagert (Bereich 0,7 bis 4,3 mm). Mit dem Mikro-CT und histologisch wurde nach 12 Wochen die Bildung von gut mineralisiertem Gewebe belegt, mit durchschnittlich 45,87 % \pm 12,35 % vitalem Knochen. Die ausführliche Auswertung der Knochenneubildung in Extraktionsalveolen, die durch diese Barrieremembran geschützt sind, ergab bereits 12 Wochen nach der Zahnextraktion eine ausreichende Knochenbildung für die Implantatinsertion mit minimalen Veränderungen des alveolären Knochenvolumens. Hinweise auf eine Ossifikation der Membran fanden sich nicht. (Int J Periodontics Restorative Dent 2011;31:457-469.)

¹ Direktor des Graduiertenprogramms, Department of Periodontology, University of Florida College of Dentistry, University of Florida, Gainesville, Florida, USA; ehemaliger außerordentlicher klinischer Professor, Department of Periodontics and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.

² Privatpraxis, Florenz, Italien; ehemaliger Assistenzarzt, Department of Periodontics and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.

³ Privatpraxis, Florianopolis, Brasilien; ehemaliger Fellow, Department of Periodontics and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.

⁴ Studentin, Department of Biomedical Engineering, College of Engineering, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.

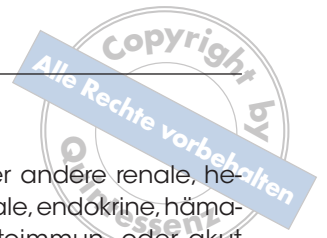
⁵ Studentin, School of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.

⁶ Direktor, Michigan Center for Oral Health Research, School of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; Professor, Department of Periodontics and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.

Korrespondenz an: Dr. Rodrigo Neiva, Graduate Program Director, Department of Periodontology, University of Florida College of Dentistry, 1395 Center Drive, Rm D10-19C, Gainesville, FL 32610-0434, USA; Fax.: +1 (352) 273-6192; E-Mail: meiva@dental.ufl.edu

Nach einer Zahnextraktion kommt es durch die Knochenresorption im unbezahnten Bereich zu einer Alveolarkammatrophy^{1,2}. Bereits in den ersten sechs Monaten nach der Zahnextraktion entsteht ein signifikanter Knochenverlust³⁻⁵. Wenn das horizontale und vertikale Knochenangebot des Alveolarkamms abnimmt, wird eine optimale Implantatinsertion erschwert oder verhindert, und dies führt oft zu einem ungünstigen ästhetischen und funktionellen Ergebnis⁶.

Es gibt zahlreiche Studien zum Erhalt des Alveolarkamms⁷⁻¹¹. Außerdem wurden viele Knochenersatzmaterialien und Barrieremembranen hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Förderung der Knochenneubildung im Alveolarkamm^{6, 12} und ihres Einflusses auf Knochenheilung und Knochenbildung in Extraktionsalveolen untersucht^{13, 14}. Kaum beachtet wurden in diesen Studien jedoch die Abläufe nach der Zahnextraktion. Unter Verwendung klinischer und histologischer Verfahren sowie der Mikro-Computertomografie (Mikro-CT) wurde in der vorliegenden Studie die Knochenneubildung nach der Zahnextraktion betrachtet. Nach der Extraktion wurde der knöcherne Defekt mit einer langlebigen Kollagenmembran (Ossix Plus, OraPharma) abgedeckt, um ihn vor einer



Weichgewebeinvasion zu schützen und die natürliche Heilung der Extraktionsalveole, die von dem geschützten Blutkoagulum ausgeht, zu fördern. Außerdem untersuchte diese Studie, inwieweit die Kombination von histologischen, klinischen und tomografischen Messwerten die endogene Knochenreparatur in vivo widerspiegelt.

Material und Methode

Das Studienprotokoll dieser Fallserie wurde vom Komitee der Universität Michigan zur Durchführung von Studien am Menschen genehmigt (IRB). Diese Studie ist auf clinicaltrials.gov registriert (NCT00639860).

Unter den Patienten des Michigan Center for Oral Health Research der zahnmedizinischen Fakultät der Universität Michigan in Ann Arbor, Michigan, wurden 10 konsekutive Patienten ausgewählt, bei denen die oberen Prämolaren entfernt werden mussten. Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: (1) systemische Gesundheit und Indikation zur Extraktion eines oberen Prämolaren; (2) Extraktionsalveolen mit < 80 % Knochenverlust in allen Dimensionen (vierwandiger Knochendefekt); (3) Nichtraucherstatus; (4) Bereitschaft und Fähigkeit zur Mitarbeit bei den für die Studie erforderlichen Verfahren und (5) Verstehen und Unterzeichnen der schriftlichen Einwilligung nach Information. Folgende Erkrankungen waren Ausschlusskriterien für diese Studie: (1) unzureichendes Angebot an keratinisierter Gingiva oder Mukosa für einen primären Wundverschluss des Operationsbereichs; (2) akute Infektionen zum Zeitpunkt der Zahnextraktion; (3) klinisch relevante oder instabile systemische Erkrankungen mit Einfluss auf das Knochen- oder Weichgewebe-

wachstum oder andere renale, hepatische, kardiale, endokrine, hämatologische, Autoimmun- oder akut infektiöse Erkrankungen; (4) Vorgeschichte einer Strahlentherapie von Kopf oder Hals; (5) Einnahme von Steroiden, Tetracyclin oder Tetracyclinanaloga, knochentherapeutische Fluoriddosen, Bisphosphonate und andere Medikamente mit Wirkung auf den Knochenumsatz sowie experimentelle Medikamente; (6) Schwangerschaft bei Studienbeginn oder während der Studie; (7) Fehlen von einem oder beiden Nachbarzähnen und (8) fehlende oder bei der Extraktion beschädigte bukkale Knochenplatte.

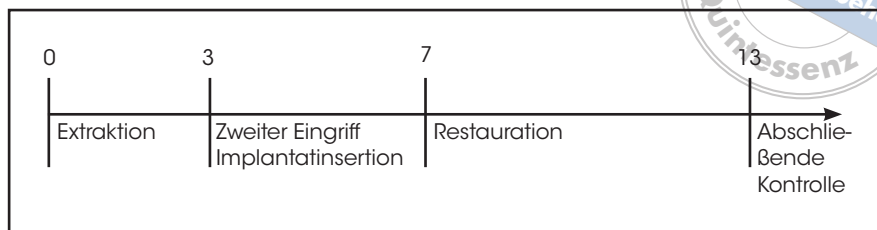
Operationsvorbereitung

Bei der Erstuntersuchung wurden eine vollständige medizinische und zahnmedizinische Anamnese erhoben und die Studienziele, mögliche Risiken und der Nutzen erklärt. Bei jedem Patienten erfolgte eine Alginateabformung des gesamten Kiefers zur Anfertigung der Studienmodelle. Anhand der Studienmodelle wurden Röntgensablonen und Röntgenfilmhalter-Sätze (XCP, Rinn) angefertigt, die mit formbarem Kunststoff (Triad, Dentsply) so modifiziert wurden, dass sie auf einen Aluminiumkeil (Margraf Dental Mfg) passten. Außerdem wurden anhand der Studienmodelle Okklusionssablonen erstellt, die eine reproduzierbare Messung der Alveolarkammdimensionen ermöglichten.

Ergebnisvariablen

Primäre Ergebnisvariablen waren der Knochenzuwachs oder -verlust in Millimetern, röntgenologische

Abb. 1 Studienablauf in Monaten. Studienbeginn (0 Monate): Zahnextraktion, kammerhaltende Maßnahmen und initiale Messungen; 3 Monate: zweiter Eingriff mit Knochenbiopsie und Implantatinsertion; 7 Monate: Restauration; 13 Monate: abschließende Kontrolluntersuchung.



Knochenveränderungen und der Anteil der Knochenneubildung in bioptisch entnommenen Knochenzylindern des Alveolarknochens. Die Knochentopografie wurde mithilfe von UNC-Sonden (Hu-Friedy) und Okklusionsschablonen dokumentiert. Folgende Messwerte wurden bei Studienbeginn und bei der Wiedereröffnung erhoben: mesialer, distaler und mittlerer Abstand der Okklusionsschablone vom Alveolarknochen und Alveolentiefe (oder Abstand von Schablone und Alveolarkamm bei der Wiedereröffnung nach drei Monaten). Die Dicke der Bukkalplatte wurde 3 mm unterhalb des Alveolarkamms in der Mitte der mesiodistalen Distanz der Alveole mit einer Boley-Schieblehre (Hu-Friedy) gemessen. Alle Messwerte wurden auf die nächsten 0,5 mm gerundet.

Operationsprotokoll und -beurteilung

Abbildung 1 fasst die in der Studie verwendeten Verfahren zusammen. Um die technischen Abweichungen beim Operationsprotokoll möglichst gering zu halten, erfolgten beide Eingriffe durch denselben Chirurgen. Unter Lokalanästhesie wurden Mukoperiost-Vollschichtlappen angehoben. Dann wurde der ausgewählte Zahn atraumatisch extrahiert¹⁵, anschließend wurde die Alveole kürettiert und es wurden alle klinischen Messwerte erhoben. Die Extraktionsalveolen wurden mit resorbierbaren Kollagen-Barrieremembranen (Ossix Plus) abgedeckt und die Lappen mobilisiert, sodass ein primärer Wundverschluss möglich war. Der Lappen wurde mit 4.0- und 5.0-Poly-

glactin-910-Einzelknopfnähten (Ethicon) verschlossen (Abb. 2a bis e).

Postoperativ wurde der Eingriffsbereich jeweils mithilfe der angefertigten Röntgenschablone und dem Aluminiumkeil geröntgt (Margraf Dental Mfg). Die Röntgenaufnahmen erfolgten bei jedem Patienten jeweils mit der gleichen digitalen Röntgeneinheit, Spannung und Leistung (70 kV, 5 mA) sowie demselben Aluminiumkeil. Die Expositionszeit wurde notiert und diese Einstellungen bei allen nachfolgenden Röntgenaufnahmen verwendet.

Alle Patienten erhielten Ibuprofen (2,4 g/Tag) und entweder oral Amoxicillin (1,5 g/Tag) oder Clindamycin (0,6 g/Tag) für fünf Tage. Die Patienten wurden angewiesen, sich 48 Stunden lang von passierter Kost zu ernähren und dann zwei Wochen

Abb. 2 Schrittweise klinische Beurteilung von Extraktionsalveolen mit GBR-Behandlung.



Abb. 2a (links) Studienbeginn.



Abb. 2b (rechts) Atraumatische Zahnextraktion.

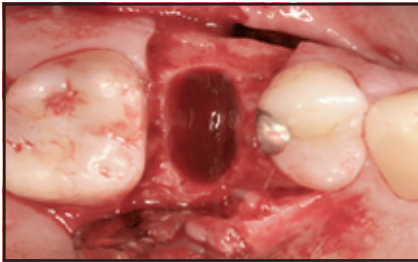


Abb. 2c (links) Lappenbildung für die klinischen Messungen.

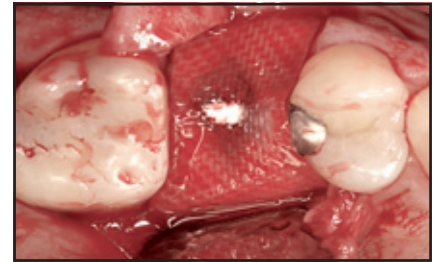


Abb. 2d (rechts) Platzierung der Barriere-membran über der Alveole

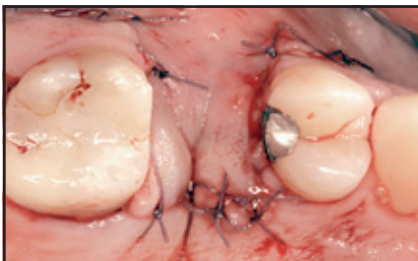


Abb. 2e (links) Lappenmobilisierung für den primären Wundverschluss.



Abb. 2f (rechts) Kontrolle nach 12 Wochen.



Abb. 2g (links) Lappenlose Knochen-biopsie.



Abb. 2h (rechts) Wiedereröffnung für erneute klinische Messungen.

lang von weicher Kost. Außerdem sollten sie die Zähne nahe dem Eingriffsbereich nicht putzen und zweimal täglich mit einer 0,12%igen Chlorhexidinlösung spülen.

In der ersten und zweiten Woche nach dem Eingriff wurden die Extraktionsalveolen inspiziert und vorsichtig mit chlorhexidingetränkter Gaze

gereinigt, die Anamnese noch einmal durchgeführt und Fotografien angefertigt. Das Gleiche erfolgte nach 12 Wochen; zu diesem Zeitpunkt wurden auch standardisierte periapikale Röntgenaufnahmen angefertigt. Die Weichgewebeheilung wurde nach einer, zwei und 12 Wochen mithilfe eines Wundheilungs-

index nach folgendem Schema beurteilt: 1 = unauffällige Wundheilung ohne Zahnfleischödem, -erythem, Eiterbildung, Beschwerden oder Membranexposition, 2 = unauffällige Wundheilung mit leichtem Zahnfleischödem, -erythem, Beschwerden und Membranexposition, aber ohne Eiterbildung und 3 = schlechte

Abb. 3 Subtraktionsradiografie.

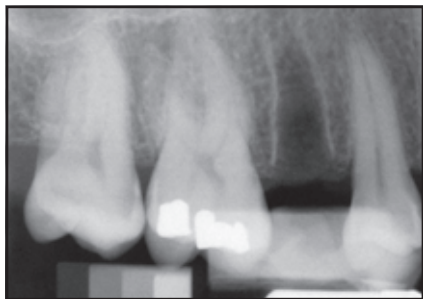


Abb. 3a Standardisierte digitale Röntgenaufnahme unmittelbar nach der Zahnextraktion.

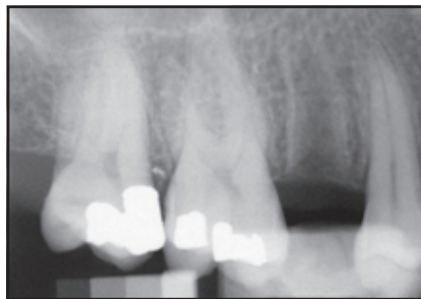


Abb. 3b Kontrollröntgenaufnahme nach 12 Wochen.

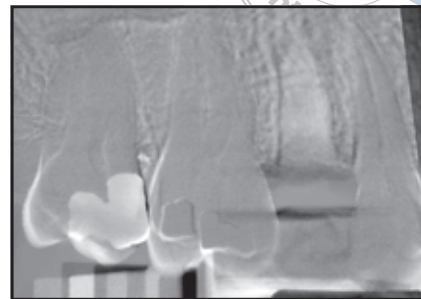


Abb. 3c Subtraktionsbild.

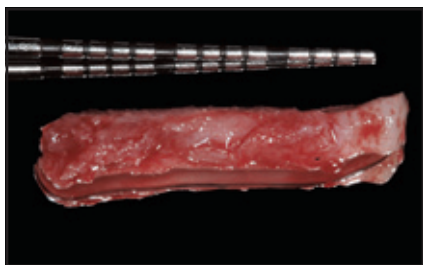


Abb. 4 (links) Lappenlose Entnahme eines Knochenzylinders und (rechts) entsprechendes Mikro-CT-Bild.



Wundheilung mit deutlichem Zahnfleischödem, -erythem, Beschwerden, Membranverlust oder Eiterung (Abb. 2f). Bei der Wiedereröffnung nach 12 Wochen wurden alle klinischen Messungen wiederholt. Mit einem Trepanbohrer (Ace Surgical Supply) mit 3,7 mm Außendurchmesser wurden aus dem Bereich im früheren Zentrum der Extraktionsalveole 3 x 10 mm große Knochenzylinder entnommen. Die Entnahme erfolgte mit einem lappenlosen Eingriff, damit die Proben auch Zahnfleisch enthielten (Abb. 2g). Die Zylinder wurden sofort in Flaschen mit 10%iger neutral gepufferter Formalinlösung fixiert und für die Histologie und Mikro-CT beschriftet. Nach der Biopsie wurden für die weitere klinische Beurteilung und die Messungen Lappen gebildet (Abb. 2h) und einzeln Implantate gesetzt.

Auswertung der Röntgenbilder

Die röntgenologische Knochendichte wurde mithilfe der computerassistierten densitometrischen Bildanalyse (CADIA) nach einem bereits beschriebenen Verfahren ermittelt¹⁶. Die bei Studienbeginn und nach 12 Wochen angefertigten Röntgenaufnahmen wurden mit einem Realtime-Subtraktionsprogramm ausgerichtet¹⁷ und digitalisiert. Anschließend erfolgte die Auswertung mittels CADIA (Abb. 3).

Mikro-CT-Auswertung

Die Knochenzylinder wurden mit 18 x 18 x 18 μm^3 Voxel und 2 x 2 Projektionen aufgenommen. Als Strahlenfilter wurde 0,02 mm dickes Aluminium

um vor der Strahlenquelle verwendet und die Probe in der Kammer mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung von einem Polymethylmethacrylatbad-Block umgeben, um eine Strahlaufhärtung zu verhindern bzw. den Röntgenstrahl zu equalisieren. Die Spannung betrug 80 kV, die Stromstärke 80 μA . Untersuchungsfeld war ein 0,5 mm dicker, 6,0 mm langer hohler, schlauchförmiger Bereich. Das Untersuchungsfeld und die gesamten Originalknochenzylinder wurden volumetrisch von apikal nach koronal untersucht. Die Knochenstruktur in der Umgebung der Implantate nach Entnahme des Knochenzylinders wurde anhand der 0,5 mm dicken äußeren Schicht beurteilt. Die Struktur des Knochenzylinders entsprach dem mineralisierten Gewebe in jeder Probe (Abb. 4).

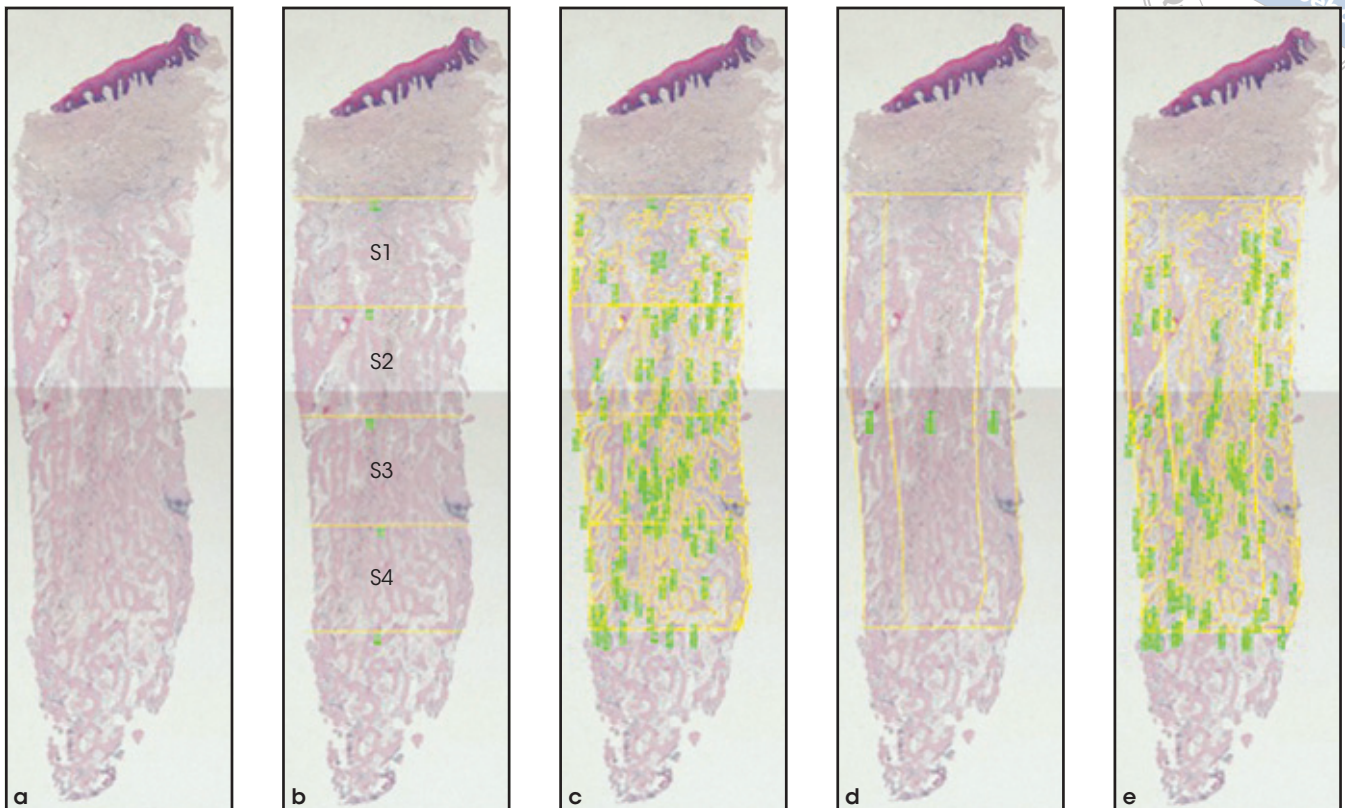


Abb. 5 Histomorphometrie. (a) Originalbild; (b) 1,5-mm-Abschnitte; (c) abschnittsweise Histomorphometrie; (d) äußere und innere Schichten; (e) longitudinale Histomorphometrie.

Histologische Verarbeitung und Auswertung

Alle Knochenzylinder wurden vor der Verarbeitung fotografiert. Anschließend wurden sie in 10%iger Ameisensäure dekalzifiziert, in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert (Clear Rite, Richard Allen) und dann in Glykolmethacrylat eingebettet (JB-4, Poly-Sciences). Von jedem Zylinder wurden 5- μ m-Schnitte angefertigt, die auf einen Objektträger gelegt und mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt wurden. Die histomorphometrische Analyse erfolgte an dem zentral liegenden Teil des Knochenzylinders. Die Probe wurde nach Unterteilung in 1,5 mm lange Abschnitte von koronal nach apikal in sagittaler Richtung untersucht. Dieselben Abschnit-

te wurden longitudinal in drei Bereiche unterteilt. Die Bereiche 1 und 2 entsprechen der äußeren, 0,5 mm dicken Schicht und der Bereich 3 dem innersten Anteil des Knochenzylinders. Der Grund für dieses histomorphometrische Vorgehen war, dass der äußerste Anteil im Gegensatz zum innersten eher die Qualität des Knochens widerspiegelt, in den das Implantat platziert wird. Anschließend wurde der untersuchte Bereich des Abschnitts bzw. der Schicht mittels Bildverarbeitungssoftware (Image-ProPlus, Media Cybernetics) durch seinen Absolutwert dividiert, um den Knochenanteil zu ermitteln. Auch der Gesamtknochenanteil und die mittlere Standardabweichung aller Proben wurden ermittelt (Abb. 5), wie andernorts beschrieben¹⁸.

Statistische Auswertung

Die Daten wurden für die einzelnen Patienten ausgewertet. Für jeden Patienten wurden von jedem Messwert und Messpunkt zu jedem Zeitpunkt die Werte gemittelt und dann für den einzelnen und für alle Probanden die Durchschnittswerte errechnet.

Ergebnis

Das mittlere Alter der sechs Frauen und vier Männer, die in diese Studie aufgenommen wurden, betrug 47,7 Jahre (Bereich 25 bis 64 Jahre).

| Tabelle 1 | Klinische offene Knochenmessungen (mm) (Bereich) nach GBR von gedeckt heilenden Extraktionsalveolen | | |
|----------------------------------|--|------------------|--------------------|
| | Beginn | 12 Wochen | Veränderung |
| Alveolenbreite (bukkopalatinal) | 8,3 (7,0–10,0) | 0,6 (0,0–3,0) | -7,7* |
| Alveolenbreite (mesiodistal) | 5,1 (4,0–8,0) | 0,5 (0,0–3,0) | -4,6* |
| Abstand Stent-Bukkalplatte | 5,6 (4,0–8,0) | 5,5 (4,0–8,0) | -0,1 |
| Abstand Stent-Knochenkamm mesial | 4,0 (2,0–6,0) | 4,1 (3,0–5,0) | +0,1 |
| Abstand Stent-Knochenkamm distal | 4,1 (2,0–6,0) | 4,2 (3,0–5,0) | +0,1 |
| Abstand Stent-Knochenkamm medial | 4,7 (3,0–7,0) | 4,9 (3,0–8,0) | +0,2 |
| Abstand Stent-Apex der Alveole | 16,5 (11,0–20,0) | 5,6 (3,0–8,0) | -10,9* |

*Statistisch signifikant.

Klinische Messungen

Tabelle 1 fasst die Messwerte aller klinischen Parameter vor und nach der Behandlung zusammen. Die durchschnittliche Dicke der Bukkalplatte betrug bei Studienbeginn 1,12 mm (Bereich 0,5 bis 2,0 mm). Am untersuchten Bereich wurden im Durchschnitt horizontal 7,7 mm (bukkopalatinal) und 4,6 mm (mesiodistal) neuer Knochen gebildet. Der vertikale Knochengewinn 12 Wochen nach der Zahnextraktion betrug im Mittel 10,9 mm. Bei dem zweiten Eingriff fielen zudem nicht signifikante Veränderungen der Alveolarkammabmessungen auf.

Subtraktionsradiografie

Der Alveolarknochen befand sich durchschnittlich 2,1 mm unter seiner ursprünglichen Position im Zentrum der Extraktionsalveole (Bereich 0,7 bis 4,3 mm). Die Subtraktionsbilder der Extraktionsalveolen zeigten nach 12 Wochen eine mittlere Veränderung von 13,5 % \pm 0,27 % gegenüber dem Ausgangswert mit einem Mittelwert der röntgenologischen Auffüllung mit Knochen von 86,5 %.

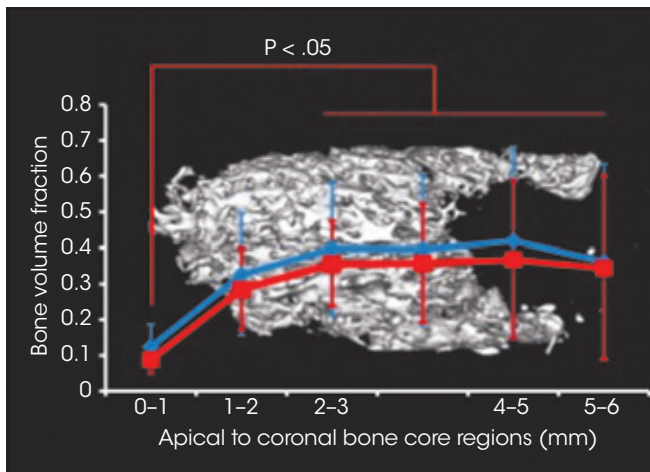


Abb. 6a Knochenanteil am Gesamtvolumen des Knochenzylinders (rot) und der äußeren Schicht 0,5 mm (blau). Y-Achse: Knochenanteil am Gesamtvolumen, X-Achse: Abschnitte von apikal nach koronal (mm).

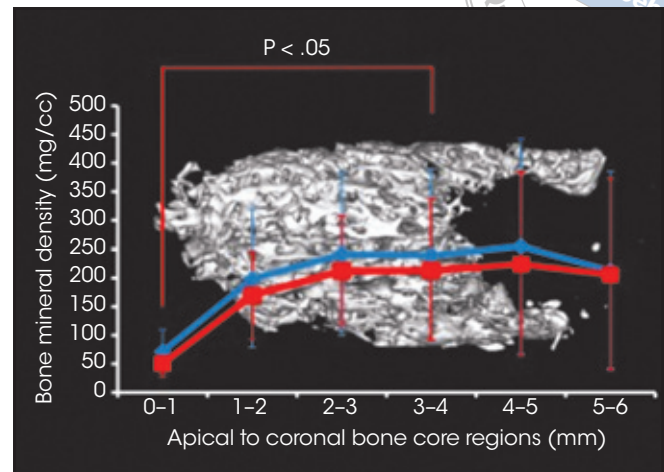


Abb. 6b Knochenmineraldichte des gesamten Knochenzylinders (rot) und der äußeren 0,5 mm (blau). Y-Achse: Knochenmineraldichte (mg/cm^3), X-Achse: Abschnitte von apikal nach koronal (mm).

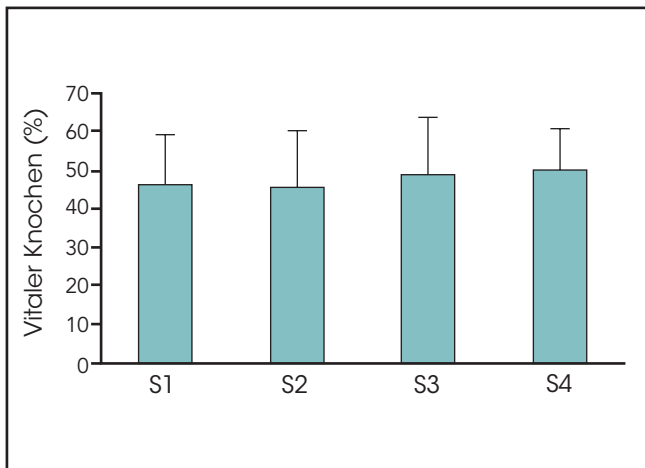


Abb. 6c Anteil des vitalen Knochens in jedem der 1,5-mm-Abschnitte (1 = am weitesten koronal, 4 = am weitesten apikal).

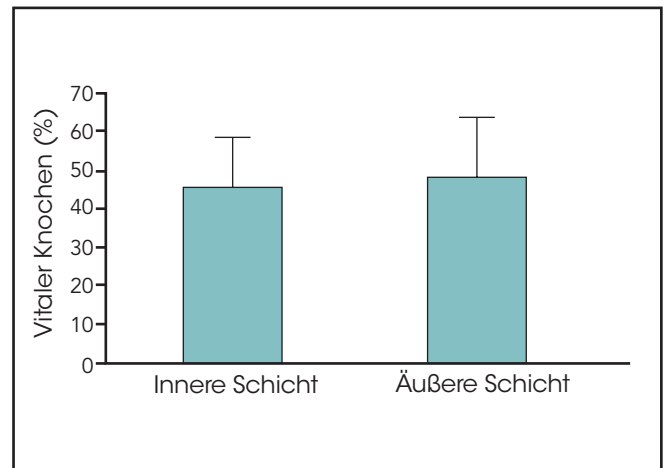


Abb. 6d Mittelwerte für die äußeren und inneren Schichten.

Mikro-CT

Es fanden sich statistisch am gesamten Knochenzylinder signifikante Unterschiede hinsichtlich des Volumenanteils des Knochens und seiner Mineraldichte. An der äußeren Schicht ergaben sich keine signifikanten Abweichungen (Abb. 6a und 6b). Der

statistische Vergleich der Messungen am gesamten Knochenzylinder und der Messungen nur an der äußeren Schicht zeigte, dass zwar die Mineralisierung des inneren Bereichs des Knochenzylinders (1,7 mm Innendurchmesser) weiterhin deutlich anders war, dass aber der äußere Bereich in den am weitesten koronal

gelegenen 0,6 mm gut mineralisiertes Gewebe enthält. Daher ergibt sich aus der Mikro-CT, dass die Kollagenmembran, die in dieser Studie verwendet wurde, das Einwachsen von Epithel in die Extraktionsalveole erfolgreich verhindert und dadurch eine optimale Knochenneubildung ermöglicht hat (Abb. 6).

Histomorphometrie

Der mittlere Anteil von vitalem Knochen betrug in den jeweiligen Abschnitten: S1 = 46,34 % ± 13,08 %, S2 = 46,11 % ± 13,79 %, S3 = 49,22 % ± 14,67 % und S4 = 50,47 % ± 10,89 %. Wird die Summe dieser Werte durch die Anzahl der Abschnitte dividiert, ergibt sich ein mittlerer Anteil von 45,87 % ± 12,35 % an vitalem Knochen. Der Anteil des vitalen Knochens betrug für die äußeren Schichten der Zylinder im Durchschnitt 47,96 % ± 15,42 % und für die inneren 44,24 % ± 10,46 %. Wird die Summe dieser Werte durch die Anzahl der Schichten geteilt, ergibt sich ein durchschnittlicher Gesamtanteil von 46,09 % ± 12,47 % an vitalem Knochen. Diese Werte sind schematisch in den Abbildungen 6c und 6d dargestellt. Aus der statistischen Auswertung geht nicht hervor, ob die Knochenqualität im apikalen oder koronalen Anteil des neugebildeten Knochens besser war. Deutlich wurde hingegen, dass in der äußersten Schicht ein höherer Knochenanteil vorlag als in der inneren, sodass der vitale Knochenanteil des gesamten Zylinders vermutlich geringer ist als derjenige des Knochens um das Implantat (Abb. 6).

Diskussion

Nach einer Zahnextraktion kommt es durch die Resorption des unbezahnten Alveolarkamms zum Knochenabbau^{1, 2, 19, 20}. Vor allem während der ersten zwei Jahre gehen 40 bis 60 % des ursprünglichen horizontalen und vertikalen Knochen Volumens verloren^{3, 21-24}, sodass das Knochenangebot für eine Implantatversorgung nicht ausreichend ist. Es wurde gezeigt, dass das Alveolarkammvolumen im oberen Frontzahnbereich in den ersten sechs Monaten nach

der Zahnextraktion um 23 % und in den folgenden fünf Jahren um weitere 11 % abnimmt⁸. Im unteren Seitenzahnbereich erfolgt die Resorption vor allem bukkolingual, sodass sich der Alveolarkamm nach lingual verlagert⁸. Die Resorption schreitet im Unterkiefer schneller voran (0,4 mm/Jahr) als im Oberkiefer (0,1 mm/Jahr)²⁵. Damit wird eine optimale Implantatpositionierung unmöglich, und dies wirkt sich negativ auf das ästhetische und funktionelle Ergebnis aus²⁶.

Der Erhalt oder die Augmentation des Alveolarkamms wurde in vielen Studien untersucht⁹⁻¹¹. Es gibt zahlreiche Verfahren für die Knochentransplantation, um die Resorption des Alveolarkamms zu begrenzen und die osteogene Kapazität von Extraktionsalveolen zu evaluieren²⁷⁻²⁹. Mit diesen Verfahren soll vor allem das aktuelle Knocheniveau erhalten und in einem zweiten Schritt die Knochenneubildung erreicht werden¹⁵. Studien zur Ridge Preservation sind vermutlich aufgrund der Anwendung ungeeigneter Verfahren oder Materialien zu negativen Ergebnissen gekommen³⁰⁻³³. So untersuchten Zubillaga et al.³³ die Kombination eines Allografts aus demineralisiertem gefriergetrockneten Knochen und einer bioresorbierbaren Membran zur Alveolenaugmentation. Die negativen Ergebnisse entstanden, weil die Knochenneubildung durch die zu langsame Resorption des Gelatineträgers des Transplantatmaterials behindert wurde³³. Offenbar können bestimmte Materialien tatsächlich die Knochenneubildung stören. Für diese Indikation wurden noch weitere Knochenersatzmaterialien vorgeschlagen. Allerdings wird der Nutzen der Transplantation einer Extraktionsalveole nach einer Zahnextraktion kontrovers beurteilt. Die vorliegende Studie sollte ein besseres Verständ-

nis der Heilung von Extraktionsalveolen ohne Transplantation vermitteln, und zwar durch die Optimierung des Heilungspotenzials des Defekts. Der Nutzen von resorbierbaren und nicht resorbierbaren Barrieremembranen für den Erhalt des Alveolar-kamms nach einer Zahnextraktion ist belegt³⁴⁻⁴⁰. Wenn zusätzlich ein Knochentransplantat verwendet wurde, konnte der Kollaps der Barrieremembran verhindert werden^{12, 40-45}. Diese Hypothese konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden, da ermittelt wurde, dass bei diesen Knochendefekten nach der Zahnextraktion ein Membrankollaps durch das Blutkoagulum verhindert wird.

Diese Studie befasste sich kontrolliert und ausführlich mit der Gewebeneubildung nach einer Zahnextraktion, wenn die Extraktionsalveole vor dem Einwachsen von Epithel durch eine Kollagenmembran geschützt ist. Hierfür sollten bevorzugt Kollagenmembranen verwendet werden, da sie eine hohe Biokompatibilität mit den umgebenden intraoralen Geweben haben und resorbierbar sind, womit ein weiterer Eingriff zur Entfernung entfällt^{46, 47}. In dieser Studie wurde eine porcine resorbierbare Kollagenmembran verwendet, die durch ein spezielles Vernetzungsverfahren hergestellt wird, bei dem zuckerhaltige Substanzen statt Chemikalien (Glutaraldehyd) oder physikalischen Verfahren (Ultraviolett- oder Gammastrahlung) verwendet werden. Durch die nicht enzymatische Glykosylierung lässt sich die Haltbarkeit der Barrieremembran von vier auf sechs Monate verlängern, sodass der Defekt ausreichend Zeit für eine optimale Knochenregeneration hat. Dies wurde dadurch belegt, dass alle untersuchten Alveolen bei der Zweitoperation Membranreste enthielten. Im Studienverlauf wurden keine unerwünschten Wirkungen (z. B. Membranexposition, Infektion)

der GBR ermittelt. Die Membran wurde von allen Patienten während der Heilungsphase klinisch und histologisch gut vertragen. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass die in dieser Studie verwendete Membran zur Ossifikation neigt^{48, 49}. In dieser Studie ließ sich die Membran hervorragend verarbeiten und wies ausgezeichnete Barriereigenschaften auf – Hinweise auf eine Ossifikation wurden hingegen nicht gefunden.

Für die kontrollierte Evaluation der Knochenneubildung in der Extraktionsalveole sind die Standardisierung der Defektgröße und die Lage des Defekts im Zahnbogen entscheidend. Wegen seiner einheitlichen Wurzellänge, der häufigen Indikation zum Zahnersatz und seiner anatomischen Eigenschaften, die die Reproduzierbarkeit der Studienverfahren ermöglichen, wurde der obere Frontzahnbereich gewählt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die beobachteten Defektgrößen. Es ist nicht bekannt, ob es signifikante Unterschiede der Knochenneubildung bei Defekten im Ober- oder Unterkiefer gibt. Wegen der morphometrischen Merkmale des Ober- bzw. Unterkiefers erscheint dies jedoch als wahrscheinlich. Um diese Variable von vornherein auszuschließen, wurden nur Defekte im Oberkiefer untersucht.

Weil die klinischen Messpunkte wichtig sind, wurden Okklusions-schablonen als fixe Referenzpunkte verwendet (Okklusalfächen der Nachbarzähne). Bei diesem Hilfsmittel kann der Untersucher die Sonde einfach durch die Kerben schieben, sodass die Messungen immer in derselben Position und im selben Winkel erfolgen. Die klinischen Messungen bei der Wiedereröffnung erbrachten nicht signifikante morphologische Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert. Wichtig ist, dass alle Extraktionsalveolen intakte Wände

aufwiesen. Wenn die bukkale Wand fehlt oder zu dünn ist, kann dies die Heilung der Extraktionsalveole beeinträchtigen. Vor einer Implantation ist dann ein Ridge-Preservation-Verfahren notwendig⁵⁰⁻⁵². Trotz der reduzierten mittleren Dicke der untersuchten Bukkalplatten (1,12 mm) blieb das Volumen des Alveolar-kamms erhalten, und es wurde neuer Knochen gebildet. Vermutlich sind jedoch schlechtere Ergebnisse zu erwarten, wenn nur eine Barrieremembran verwendet wird und eine oder mehrere Alveolenwände fehlen.

Die röntgenologische Beurteilung der Knochenneubildung ist durch die Zweidimensionalität des Verfahrens nur eingeschränkt möglich. Auch beim Vergleich aufeinanderfolgender Röntgenbilder lassen sich Veränderungen vor allem aufgrund von Unterschieden bei der Patientenlagerung und dem Aufnahmewinkel nur schwer erkennen. Um dies auszugleichen, wurden in der vorliegenden Studie standardisierte Aufnahmetechniken verwendet. Für jeden Patienten wurde ein Filmhalter angefertigt und bei jeder Röntgenaufnahme verwendet. Die Subtraktionsradiografie zeigte, dass dieses röntgenologische Standardisierungsverfahren valide ist, da vergleichbare Bilder erzeugt wurden. Bei dem Vergleich dieser Bilder war das Alveolarkammniveau in der Defektmitte bei dem zweiten Eingriff um durchschnittlich 2,1 mm gegenüber dem Ausgangswert gesunken. Frühere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen⁵³⁻⁵⁵. Wichtig ist, dass die mittlere Röntgendichte der Alveole nach 12 Wochen im Vergleich zu derjenigen des Nachbarknochens eine Knochenfüllung von 86,5 % aufwies. Dieser Befund ist relevant, da in dieser Studie kein Knochenersatzmaterial verwendet wurde. Aus ethischen Gründen wurden jedoch nur umschlossene Defekte behandelt.

Die Knochenqualität und insbesondere der Anteil von vitalem Knochen bei der Verwendung von Knochenersatz wird durch die histomorphometrische Untersuchung von Knochenzylindern ermittelt⁵⁵. In dieser Studie erfolgte eine noch gründlichere Evaluation. Die Knochenzylinder wurden mit einem lap- penlosen Eingriff entnommen, um auch Informationen zum Knochen- Weichgewebe-Interface und zu Ver- änderungen der Knochenqualität entlang der apikokoronalen Ach- se zu erhalten. Daher wurden die Schnitte in 1,5 mm lange Abschnit- te unterteilt, die jeweils unabhängig voneinander untersucht wurden. Da- bei wurden erstaunlicherweise keine signifikanten Unterschiede ermittelt, sondern eine im gesamten Kno- chenzyylinder homogene Osteoneo- genese. Bei einer weiteren Analyse wurden die Knochenzylinder in äu- ßere und innere Schichten eingeteilt. Wie nicht anders zu erwarten, wurde hierbei ein signifikanter Unterschied ermittelt, weil die Knochenneubil- dung in einer Extraktionsalveole bekanntlich von den Wänden aus- geht und nicht von der Wurzelspitze. Aufgrund der Art der Knochenneubildung nach einer Zahnextraktion besteht die Möglichkeit, dass die Qualität und Zusammensetzung des neuentstandenen Gewebes bei der Analyse des gesamten Knochenzy- linders als qualitativ zu schlecht be- wertet werden. Daher erfolgte eine gründlichere Mikro-CT-Evaluation dieser Knochenzylinder. Dieses Ver- fahren erlaubt eine dreidimensiona- le Analyse des gesamten Knochen- zylinders statt nur einer Schicht. Die Mikro-CT bestätigte die Ergebnisse der Histomorphometrie, wonach die Mineralisierung in den äußeren Schichten der Knochenzylinder aus- geprägter war. Auch dieser Befund ist relevant, da er den klinisch wich- tigen Bereich besser darstellt, d. h.

den Alveolarknochen in unmittelba- rer Nähe des Biopsats (Bereich der Osseointegration des Implantats). Es muss betont werden, dass diese Bi- opsate aus neugebildetem Knochen bestanden, der aus einem geschütz- ten Koagulum hervorgegangen ist und nicht aus Transplantatpartikeln, die in neugebildetes mineralisiertes Gewebe eingelagert wurden. Trans- plantatpartikel werden nur langsam resorbiert, und anschließend kann eine Knochenneubildung einsetzen oder auch nicht.

Schlussfolgerung

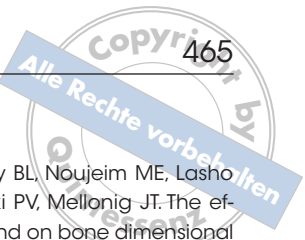
In der vorliegenden Studie wurde durch ausführliche Untersuchungen der Knochenneubildung in Extrakti- onsalveolen, die von einer Barriere- membran geschützt wurden, bereits 12 Wochen nach der Zahnextraktion die Neubildung eines für die Implan- tation ausreichenden Kno- chenvolumens mit minimalen Ver- änderungen der Alveolarkamm- dimensionen nachgewiesen. Zeichen für eine Ossifikation der Membran fanden sich nicht.

Danksagung

Die Autoren danken James Sugai für die technische Unterstützung und Michael Lynch für die kritische Durchsicht des Ma- nuscripts. Diese Studie wurde von OraPhar- ma und NIH/NCRR UL1RR024986 finanziert und ist bei clinicaltrials.gov registriert (NCT00639860).

Literatur

1. Bays RA. The pathophysiology and anatomy of edentulous bone loss. In: Fonseca RJ, Davis WH (eds). *Reconstructive Preprosthetic Oral and Maxillofacial Surgery*, ed 1. Philadelphia: W.B. Saunders; 1986:1–17.
2. Meccall RA, Rosenfeld AL. The influence of residual ridge resorption patterns on implant fixture placement and tooth position. 1. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1991;11:8–23.
3. Sevor JJ, Meffert R. Placement of implants into fresh extraction sites using a resorbable collagen membrane: Case Reports. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1992;4:35–41.
4. Werbitz MJ, Goldberg PV. The immediate implant: Bone preservation and bone regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:207–217.
5. Brägger U, Hämmerle CHF, Lang NP. Immediate transmucosal implants using the principle of guided tissue regeneration (II). A cross-sectional study comparing the clinical outcome 1 year after immediate to standard implant placement. *Clin Oral Implants Res* 1996;7:268–276.
6. Howell TH, Fiorellini J, Jones A, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:125–139.
7. Artzi Z, Nemcovsky CE. The application of deproteinized bovine bone mineral for ridge preservation prior to implantation. Clinical and histological observations in a case report. *J Periodontol* 1998;69:1062–1067.
8. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: Histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol* 2000;71:1015–1023.
9. Ashman A, Lopinto J. Placement of implants into ridges grafted with bioplastic HTR synthetic bone: Histological long-term case history reports. *J Oral Implants* 2000;26:276–290.
10. Froum S, Orlowski W. Ridge preservation utilizing an alloplast prior to implant placement—Clinical and histological case reports. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 2000;12:393–402.
11. Froum S, Cho SC, Rosenberg E, Rohrer M, Tarnow D. Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: A pilot study. *J Periodontol* 2002;73:94–102.
12. Nevins M, Mellonig JT. Enhancement of the damaged edentulous ridge to receive dental implants: A combination of allograft and the Gore-Tex membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:96–111.
13. Becker W, Becker BE, Caffesse R. A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *J Periodontol* 1994;65:1128–1133 [erratum 1995;66:309].
14. Becker W, Urist M, Becker BE, et al. Clinical and histologic observations of sites implanted with intraoral autologous bone grafts or allografts. 15 human case reports. *J Periodontol* 1996;67:1025–1033.
15. Wang HL, Kiyonobu K, Neiva RF. Socket augmentation: Rationale and technique. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;13:286–296.
16. Brägger U, Pasquali L, Kornman KS. Remodelling of interdental alveolar bone after periodontal flap procedures assessed by means of computer-assisted densitometric image analysis (CADIA). *J Clin Periodontol* 1988;15:558–564.
17. Dove SB, McDavid WD, Wilcox D. C. A. R. E. (Computer Assisted Radiographic Evaluation). A Computer Program for Longitudinal Radiographic Assessment with Subtraction Radiography and Quantitative Radiography. San Antonio: University of Texas Health Science Center at San Antonio, 1991.
18. Park CH, Abramson ZR, Taba M Jr, et al. Three-dimensional micro-computed tomographic imaging of alveolar bone in experimental bone loss or repair. *J Periodontol* 2007;78:273–281.
19. Meccall RA, Rosenfeld AL. Influence of residual ridge resorption patterns on fixture placement and tooth position. Part III: Presurgical assessment of ridge augmentation requirements. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16:322–337.
20. Meccall RA, Rosenfeld AL. The influence of residual ridge resorption patterns on implant fixture placement and tooth position. 2. Presurgical determination of prosthesis type and design. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:32–51.
21. Polizzi G, Grunder U, Goené R, et al. Immediate and delayed implant placement into extraction sockets: A 5-year report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2000;2:93–99.
22. Grunder U, Polizzi G, Goené R, et al. A 3-year prospective multicenter follow-up report on the immediate and delayed immediate placement of implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:210–216.
23. Werbitz MJ, Goldberg PV. The immediate implant: Bone preservation and bone regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:206–217.
24. Werbitz MJ, Goldberg PV. Immediate implantation. Preservation of bone volume and osseous regeneration [in French]. *J Parodontol* 1991;10:157–166.
25. Nemcovsky CE, Serfaty V. Alveolar ridge preservation following extraction of maxillary anterior teeth. Report on 23 consecutive cases. *J Periodontol* 1996;67:390–395.
26. Howell TH, Fiorellini J, Jones A, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:124–139.
27. Bartee BK. Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 1: Rationale and materials selection. *J Oral Implants* 2001;27:187–193.
28. Becker W, Hujuel P, Becker BE. Effect of barrier membranes and autologous bone grafts on ridge width preservation around implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4:143–149.



29. Fowler EB, Breault LG, Rebitski G. Ridge preservation utilizing an acellular dermal allograft and demineralized freeze-dried bone allograft: Part I. A report of 2 cases. *J Periodontol* 2000;71:1353-1359.
30. Cohen ES. Ridge enhancement and socket preservation utilizing the subepithelial connective tissue graft: A case report. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1995;7(2):53-58.
31. Tal H. Autogenous masticatory mucosal grafts in extraction socket seal procedures: A comparison between sockets grafted with demineralized freeze-dried bone and deproteinized bovine bone mineral. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:289-296.
32. Zitzmann NU, Schärer P, Marinello CP. Factors influencing the success of GBR. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol* 1999;26:673-682.
33. Zubillaga G, Von Hagen S, Simon BI, Deasy MJ. Changes in alveolar bone height and width following post-extraction ridge augmentation using a fixed bioabsorbable membrane and demineralized freeze-dried bone osteoinductive graft. *J Periodontol* 2003;74:965-975.
34. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol* 1998;69:1044-1049.
35. Wang HL, Kimble K, Eber R. Use of bone grafts for the enhancement of a GTR-based root coverage procedure: A pilot case study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:119-127.
36. Wang HL, Bunyaratavej P, Labadie M, Shyr Y, MacNeil RL. Comparison of 2 clinical techniques for treatment of gingival recession. *J Periodontol* 2001;72:1301-1311.
37. Wang HL, Carroll MJ. Guided bone regeneration using bone grafts and collagen membranes. *Quintessence Int* 2001;32:504-515.
38. Bartee BK. Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 2: Membrane-assisted surgical technique. *J Oral Implantol* 2001;27:194-197.
39. Yang J, Lee HM, Vernino A. Ridge preservation of dentition with severe periodontitis. *Compend Contin Educ Dent* 2000;21:579-583.
40. Ashman A. Postextraction ridge preservation using a synthetic alloplast. *Implant Dent* 2000;9:168-176.
41. Nevins M, Mellonig JT. The advantages of localized ridge augmentation prior to implant placement: A staged event. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:96-111.
42. Mellonig JT, Nevins M. Guided bone regeneration of bone defects associated with implants: An evidence-based outcome assessment. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995;15:168-185.
43. Mellonig JT, Nevins M, Sanchez R. Evaluation of a bioabsorbable physical barrier for guided bone regeneration. Part I. Material alone. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:139-149.
44. Oikarinen KS, Sändor GK, Kainulainen VT, Salonen-Kemppi M. Augmentation of the narrow traumatized anterior alveolar ridge to facilitate dental implant placement. *Dent Traumatol* 2003;19:19-29.
45. Wiesen M, Kitzis R. Preservation of the alveolar ridge at implant sites. *Periodontol Clin Investig* 1998;20(2):17-20.
46. Sableman E. *Biology, Biotechnology, and Biocompatibility of Collagen. Biocompatibility of Tissue Analogs*, ed 1. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1985:27.
47. Postlethwaite AE, Seyer JM, Kang AH. Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75:871-875.
48. Zubery Y, Nir E, Goldlust A. Ossification of a collagen membrane cross-linked by sugar: A human case series. *J Periodontol* 2008;79:1101-1107.
49. Zubery Y, Goldlust A, Alves A, Nir E. Ossification of a novel cross-linked porcine collagen barrier in guided bone regeneration in dogs. *J Periodontol* 2007;78:112-121.
50. Kerr EN, Mealey BL, Noujeim ME, Lasho DJ, Nummikoski PV, Mellonig JT. The effect of ultrasound on bone dimensional changes following extraction: A pilot study. *J Periodontol* 2008;79:283-290.
51. Vance GS, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Johnston H, Scheetz JP. Comparison of an allograft in an experimental putty carrier and a bovine-derived xenograft used in ridge preservation: A clinical and histologic study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:491-497.
52. Luczyszyn SM, Papalexou V, Novaes AB Jr, Grisi MF, Souza SL, Taba M Jr. Acellular dermal matrix and hydroxyapatite in prevention of ridge deformities after tooth extraction. *Implant Dent* 2005;14:176-184.
53. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Stappert CF, Stein JM, Hürzeler MB. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *J Clin Periodontol* 2008;35:906-913.
54. Rothamel D, Schwarz F, Herten M, et al. Dimensional ridge alterations following socket preservation using a nanocrystalline hydroxyapatite paste: A histomorphometrical study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:741-747.
55. Neiva RF, Tsao YP, Eber R, Shotwell J, Billy E, Wang HL. Effects of a putty-form hydroxyapatite matrix combined with the synthetic cell-binding peptide P-15 on alveolar ridge preservation. *J Periodontol* 2008;79:291-299.