

R. Smeets¹, O. Jung¹, H. Hanken¹, P. Hartjen¹, A. Al Dam¹, A. Gröbe¹,
M. Heiland¹, M. Gosau², D. Rothamel³, M. Schlee⁴, G. Iglhaut⁵, A. Kolk⁶

Was können regenerative Materialien in der Zahnmedizin leisten – und wo sind die Grenzen?



R. Smeets

What is achievable with regenerative materials in dentistry – and where are the limits?

Einleitung: Der menschliche Knochen kann personenbezogen physiologisch sowie aufgrund verschiedener exogener Einflussfaktoren beispielsweise Krankheiten oder auch degenerativ bedingt nur eingeschränkt in der Lage sein, größere Knochendefekte zu heilen. Dabei kann das regenerative Potenzial des menschlichen Knochens durch verschiedene Gruppen von Knochenersatzmaterialien als Suppositorium in unterschiedlichem Maße unterstützt werden.

Material und Methoden: Die heute verfügbaren Materialien können vom Grundsatz her in zwei Gruppen unterteilt werden: natürliche und synthetische Knochenersatzmaterialien (KEM). Die Gruppe der natürlichen KEMs umfasst neben autologen Substanzen auch die der allogenen, xenogenen und phytogenen Materialien. Zu den synthetischen KEMs zählen Metalle, Zemente, Keramiken, Polymere und Komposite. Dabei sind die verschiedenen Produktklassen bereits mehr oder weniger in der alltäglichen Praxis integriert und akzeptiert. Die Vorteile und Risiken der verfügbaren Materialien müssen bekannt sein, um diese bei den entsprechenden Indikationen richtig einsetzen zu können.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: In diesem Artikel werden neben aktuell verfügbaren zahnmedizinischen regenerativen Materialien auch solche vorgestellt, welche zukünftig vermehrt Zugang in den praktischen Alltag erhalten könnten. Neben der Ausführung von interdisziplinären Anwendungscharakteristiken werden experimentelle wie auch klinische Studien zu den jeweiligen Materialien thematisiert. (Dtsch Zahnärztl Z 2014; 69: 708–721)

Schlüsselwörter: regenerative Materialien; Knochenersatzmaterialien; Knochentransplantate; natürliche Materialien; synthetische Materialien

Introduction: The regenerative potential of human bone growth is constrained by different factors like individual-related physiology and various other determinants such as disease and age. Thereby, the regenerative potential of human bone can be enhanced by various bone substitute materials as a suppository.

Material and Methods: Currently available materials can be divided into two groups: natural and synthetic bone substitute materials (BSM). Beside autogenic substances, the group of natural BSM includes allogeneic, xenogeneic and phylogenetic materials. The synthetic group can be divided into metals, cements, ceramics, polymers and composites. The different product categories are more or less accepted and integrated in everyday practice. It is crucial to know the benefits and risks of available materials in order to use them properly for the appropriate indications.

Results and Conclusion: In addition to currently available dental regenerative materials, this article introduces further constituents which could increasingly gain access to practice in the nearer future. Besides conducting interdisciplinary application characteristics, the article discusses experimental and clinical studies on the respective materials.

Keywords: regenerative materials; bone substitute materials; bone transplants; natural materials; synthetic materials

¹ Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg

³ Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Köln

⁴ Praxis Dr. Markus Schlee, Forchheim

⁵ Zahnarztpraxis Dr. Gerhard Iglhaut, Memmingen

⁶ Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Technische Universität München-Klinikum rechts der Isar

Peer-reviewed article: eingereicht: 04.07.2013, revidierte Fassung akzeptiert: 15.07.2014

DOI 10.3238/dzz.2014.0708–0721

1. Einleitung

Regenerative Materialien stellen einen Bereich mit erheblichem wirtschaftlichen Potenzial und steigenden Wachstumsraten dar. Nach Umsatzrückgängen in den Jahren 2000 bis 2002 konnte der weltweite Absatz von 487 Millionen Dollar im Jahr 2002 auf 2,4 Milliarden Dollar im Jahr 2007 fast verfünffacht werden [51]. Insgesamt waren 2007 weltweit über 55 kommerziell aktive Firmen sowie über 110 Firmen oder Start-ups mit über 6.000 Vollzeitstellen am Markt vertreten, von denen 55 % ihren Hauptsitz in den USA hatten [51]. Das für 2007 errechnete Gesamtkapital des Sektors in Höhe von 4,7 Milliarden Dollar untermauert dessen wirtschaftliche Relevanz [22, 51].

Viele Defektsituationen nach Knochen- oder Weichgewebeverlust in der Zahnmedizin verlangen aufgrund der limitierten Verfügbarkeit und der gegebenen Entnahmemorbiditäten nach Ersatzgeweben oder wachstumsunterstützenden Materialien verschiedener Herkunft.

Folgende regenerative Materialien können unterschieden werden:

- Knochenersatzmaterialien
- Membranen
- Weichgeweberegenerate

In diesem Artikel werden im Folgenden die großen Wissens- und Themengebiete regenerativer Materialien systematisch beschrieben, erläutert sowie mit relevanten aktuellen Studien aus dem zahnmedizinischen Bereich unterlegt. Aufgeführte Produkte stellen lediglich Beispiele für bestimmte Gruppen regenerativer Materialien dar.

2. Grundlagen: Osteogenese, Ossifikation, Defektheilung

Osteogenese (Entstehung eines Knochens) und Ossifikation (Bildung von Knochengewebe) werden bei der Beschreibung der desmalen (direkten) und chondralen (indirekten) Knochenbildung oft synonym verwendet, wobei durch das Zusammenspiel von Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten als „basic multicellular unit“ (BMU) neuer Knochen gebildet bzw. im Zuge der Kalusformation erneuert wird [38, 39, 43, 80].

Osteoblasten stammen dabei von sich zu Osteoprogenitorzellen differenzierenden, multipotenten mesenchymalen Stammzellen (MSCs) ab, welche sich durch verschiedene Stimuli, beispielsweise durch Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2), eine Metalloprotease aus der Peptidase M12 A Familie und ein wichtiger Ansatzpunkt regenerativer Versuchsreihen, weiter zu Osteoblasten differenzieren [43, 79]. Osteoklasten entstammen hingegen den Granulozyten/Makrophagen-Progenitorzellen und somit den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen, welche sich durch Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierende Faktoren (GM-CSF), Makrophagen Kolonie-stimulierende Faktoren (M-CSF), Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF) und verschiedene Interleukine differenzieren [43]. Dabei nehmen Osteoblasten bei der Osteoklastogenese eine parakrine Regulierungsfunktion ein, indem sie durch ihren RANKL-Liganden mit dem Transmembranrezeptor RANK mit anschließender NF- κ B vermittelten Signaltransduktion die Osteoklastogenese anregen und über den WNT/ β -Catenin-Weg mit OPG-Bildung diese Rezeptoren inhibieren [38, 39, 43].

2.1 Knochenersatzmaterialien (Engl: Bone Substitute Materials [BSMs])

Knochenersatzmaterialien (KEM) werden in natürliche, synthetische und Verbundmaterialien eingeteilt (Tab. 1) [22, 42, 42, 75, 75, 77].

Die aufgeführten Materialien müssen hierbei verschiedenen Ansprüchen gerecht werden und sollten diverse Funktionen erfüllen.

Zurückgehend auf die initialen Versuche durch *Barth* und *Ollier* in den Jahren 1867 und 1893 werden folgende Ansprüche an ein ideales KEM gestellt [30, 42, 66, 77]:

- Sterilität und Biokompatibilität
- Fehlende Toxizität, Teratogenität, Kanzerogenität und Immunogenität
- (Möglichst vollständige) Biodegradierbarkeit
- Osteoinduktion, Osteokonduktion und Osteopromotion
- Stabilisierung des Blutkoagels
- Stabilität bei gleichzeitiger interkonnectierender Porosität
- Frühzeitige Belastbarkeit

- Langfristige, stabile Implantatintegration
- Kostengünstige, dreidimensionale Struktur

Diese Anforderungen werden je nach Produktklasse und Zusammensetzung vornehmlich von Kompositen erfüllt, während Kalziumphosphatzemente, Polymere, Keramiken sowie natürliche Kollagene osteokonduktiv und demineralisiertes Knochenmineral, WF (Wachstumsfaktoren), Zytokine als auch genetische Therapieansätze osteoinduktiv wirken [42, 66, 77].

Die als echte Knochenneogenese bezeichnete Osteokonduktion entlang einer möglichst stabilen Leitschiene unterscheidet sich dabei von der durch WF (z.B. bone morphogenetic proteins, BMPs) vermittelten Osteoinduktion als Induktions- und Differenzierungsvorgang osteogener Zellen aus niedrig differenzierten Vorläuferzellen. Dabei entstehende Osteoprogenitorzellen lassen Knochen in Geweben entstehen, die normalerweise nicht am Knochenstoffwechsel bzw. der Knochenheilung teilnehmen (z.B. Muskel) [22, 42, 77]. Der Begriff der Osteopromotion beschreibt dabei die stimulierenden Wirkungen auf ortsständige osteogene Zellen, was ebenfalls in manchem Ausmaß durch KEMs anteilmäßig gewährleistet werden kann [77]. Interkonnectierende Poren unterschiedlicher Dimension vergrößern die innere Oberfläche des KEMs, wobei zunehmende Porendurchmesser von $> 100 \mu\text{m}$ eine Vaskularisation bei wiederum abnehmender Stabilität ermöglichen. Kleinere Poren fördern die Gewebeformation durch An- und Einwachungsvorgänge, was wiederum einer Neovaskularisation entgegensteht [77].

Neben Formstabilität und guten biomechanischen Eigenschaften sollten Knochenersatzmaterialien eine anwenderfreundliche Verarbeitung und Handhabung sowie je nach Zielsetzung optimale Resorptionseigenschaften (gleiche Geschwindigkeit von Degradation und nativer Ersatzknochenbildung) aufweisen [42, 77].

In Abhängigkeit von Einsatzgebiet und Zielsetzungen können KEM folgende Funktionen erfüllen:

- Osteokonduktion und -induktion bei Verwendung als Platzhalter und Leitschiene zur Formgebung
- Stimulierung des Knochenstoffwechsels

- Trägermaterial für verschiedene aktive Substanzen, z.B. Antibiotika, WF
- Trägermaterial für genterapeutische Zielsetzungen

Die Anforderungen und Funktionen werden bezüglich der osteogenen Neuf ormation von autogenen Transplantaten maximal erfüllt, wohingegen andere Entitäten diese nur teilweise unter Berücksichtigung einer möglichen Trägerfunktion für wachstumsfördernde Ansätze bzw. Substanzen erreichen.

Trotz vieler erfolgsversprechender Ergebnisse und Forschungsansätze im Bereich der KEM muss der autologe Knochentransfer weiterhin als Goldstandard gelten. Autologer Knochen kann bei gleichzeitig guter Biokompatibilität durch die hypoallergene Struktur als osteokonduktives Scaffold mit osteogener Kapazität genutzt werden und sowohl vaskulär als auch avaskulär mit erheblich höheren Erfolgsraten transplantiert werden als momentan verfügbare nicht-autologe Knochenersatzmaterialien [33, 42, 77].

2.2 Natürliche KEM

Die natürlichen Materialien lassen sich gemäß ihrer Herkunft in autogene (Spender und Empfänger stellen das gleiche Individuum dar), allogene (Spender und Empfänger gehören der gleichen Spezies an) und xenogene (Spender und Empfänger gehören nicht der gleichen Spezies an) Ausgangssubstanzen unterteilen [42]. Phytogene Materialien können hierbei der Gruppe der Xenogene untergeordnet werden.

In der Gruppe der synthetischen Materialien werden Keramiken, Metalle, Polymere sowie Zemente unterschieden.

Verbundmaterialien werden auch als Komposite bezeichnet.

2.2.1 Autogene Transplantate

Autogene Materialien werden aus dem eigenen Körper entnommen und an anderer Stelle als Knochentransplantate eingesetzt, wodurch Aufbau und Eigenschaften des Transplantates den Anforderungen an das ideale KEM entsprechen. Trotz begrenzter biologischer Verfügbarkeit und einhergehender Entnahmemorbiditäten gilt das autogene Transplantat weiterhin als Goldstandard zur Augmentation voluminöser Defekte und gehört zu den am häufigs-

ten transplantierten Geweben überhaupt [30, 42, 79]. Dabei vermitteln natürlich verfügbare Stammzellen und WF sowohl osteoinduktive- als auch konduktive Eigenschaften [30, 42, 79, 79].

Es wird zwischen vaskularisierten-, avaskulären- und spongiösen Transplantaten unterschieden, die je nach Indikation unter Verwendung etwaiger Hilfsmittel (Scaffolds, Schrauben u.a.) zum Einsatz kommen.

Osseo Plus Transfer (BEGO, Bremen, Deutschland) ist ein Entnahmesystem für autogene Transplantate zum Einsatz bei horizontalen und vertikalen Knochendefekten, insbesondere des Alveolarkammes. Nach Aufbereitung des Empfängerlagers und Entnahme des Transplantates wird dieses mittels Osteosyntheseschrauben am Zielort befestigt (Abb. 1).

Für großvolumige Knochendefekte wie beispielsweise Teil- oder Komplettresektionen des Unterkiefers können mittels CAD/CAM-Technologie autologe Knochentransplantate (z.B. Fibula, Beckenkamm) mittels Schablone ausgeschnitten und entsprechend der Konfiguration des Empfängerlagers für die Transplantation vorbereitet werden. Derartige Systeme werden unter anderem von den Firmen Depuy-Synthes (Tutlingen, Deutschland), KLS Martin (Tutlingen, Deutschland), Planmeca (Helsinki, Finnland) und BIOMET (Berlin, Deutschland) angeboten.

Als weniger invasiv und damit weniger patientenbelastend gilt das Entnahmesystem von Knochenmarkspiraten für großvolumige Knochendefekte (Reamer-Irrigator-Aspirator [RIA]-Technik), wobei Knochenmark aus dem Femur aspiriert wird [30, 60]. Bei quantitativ gesteigertem Entnahmematerial zeigen bisherige Ergebnisse keine Nachteile im Vergleich zur herkömmlichen Beckenkammernahme [8, 28, 60].

2.2.2 Allogene Transplantate

Allogene KEM werden aus Organspenderknochen gewonnen und sind nach verschiedenen Aufbereitungsprozessen in vielen Formen verfügbar. Dabei können spongiöse sowie kortikale Substanzen als mineralisierte oder demineralisierte (DBM = *demineralized bone matrix*; DFDBA = *demineralized freeze-dried bone allograft*) Knochenmatrix verwendet werden. Bei beiden Aufbereitungsformen steht eine initiale Entfernung im-

munogener- und infektiöser Rückstände im Vordergrund, die je nach Hersteller und Produkt durch verschiedene Verfahren erreicht wird (z.B. Lyophilisierung, Gammabestrahlung, Peressigsäure-Ethanol-Sterilisierung). Demineralisierte Materialien bieten durch die gute Verfügbarkeit der nach Aufbereitung noch erhaltenen WF ein höheres induktives Potenzial [22, 34, 42, 72, 77]. Trotzdem kann das Risiko der Übertragung kontaminierter Materialien hierbei mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Maxgraft (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland) ist ein Produktbeispiel für eine mineralisierte Knochenmatrix und wird nach hohen Qualitätsstandards steril aus Organspenderknochen durch die Gewebekbank der Universitätsmedizin Charité, Berlin, aufbereitet (Spenderauswahl, Spendertestung auf Infektionen mit HIV, HBV und HCV, chemische Reinigung, Aufbereitung, Sterilisation) (Abb. 2a, b). Human-Spongiosa ist als Granulat oder in Blockform erhältlich. Als weitere Produktbeispiele für eine mineralisierte Knochenmatrix sind die verschiedenen spongiösen und kortiko-spongiösen Produkte Puros (Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland) sowie die Präparate des Deutschen Instituts für Zell- und Gewebersatz zu nennen, welche sich durch ihre Spendergewebe, Herstellungsverfahren, Produktzusammensetzung und Darreichungsform unterscheiden.

Bei DBM werden die anorganischen Bestandteile vollständig entfernt, sodass ein kollagen-trabekuläres Gerüst zurückbleibt. Hierdurch stehen die enthaltenen WF (z.B. knochenmorphogenetische Proteine und Zytokine) in höherem Maße zur Verfügung [22, 34, 77]. Als kommerziell verfügbare Produkte sind hier u.a. Grafton (BioHorizons, Freiburg, Deutschland) und Puros in demineralisierter Form (Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland) zu nennen, welche als Putty (Paste), Block oder flexibel schneidbare Streifen erhältlich sind.

Die aus der Maxgraft-Produktfamilie erhältlichen *bonerings* (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland) stellen ebenfalls eine neuartige patientenfreundliche Produktentwicklung dar und werden aus vorfabrizierten Spongiosablöcken hergestellt. Diese können bei Sinusbodenaugmentationen sowie

Materialherkunft	Materialbeschreibung	Wirkung	Nachteile/Vorteile	Beispielpräparate
Natürliche Materialien				
Autolog/autogen (Autoplastik)	Spender und Empfänger gleich	osteokonduktiv (osteoinduktiv)		Tibiapräparat
Syngen/isogen	Spender und Empfänger sind Zwillinge	osteokonduktiv	Übertragung von Infektionskrankheiten möglich	Knochenmark
Allogen (mineralisiert)	Spender und Empfänger gehören der gleichen Spezies an	osteokonduktiv	Übertragung von Infektionskrankheiten möglich	<i>Maxgraft</i> , <i>bonerings</i> (Botiss), <i>Puros mineralized</i> (Zimmer Dental)
Allogen (entmineralisiert)	Spender und Empfänger gehören der gleichen Spezies an	osteokonduktiv	Übertragung von Infektionskrankheiten möglich	<i>Grafton</i> (BioHorizons), <i>Puros demineralized</i> (Zimmer Dental)
Xenogen	Spender gehört einer anderen Art an, z.B. bovines Material	osteokonduktiv	Übertragung von Infektionskrankheiten möglich	<i>Bio-Oss</i> (Geistlich), <i>Cerabone</i> (Botiss), <i>Bego-Oss</i> (BEGO)
Phytogen	Pflanzliches Material	osteokonduktiv	Übertragung von Infektionskrankheiten möglich	<i>Algipore</i> (Dentsply), <i>Biocoral</i> (Biocoral)
Synthetische Materialien			Keine Übertragung von Infektionskrankheiten möglich	
Keramiken	Kalziumphosphat-Keramiken aus reinem Hydroxylapatit	osteokonduktiv		<i>Ostim</i> (Heraeus Kulzer)
Zemente	Kalziumphosphatzemente, bestehend aus ein bis zwei Puderkomponenten in wässriger Lösung	osteokonduktiv		<i>Norijan CRS®</i> (Synthes)
Biologische Gläser	Basierend auf Säureoxid, Kieselerde und Laugen	osteokonduktiv		<i>Biogran®</i> (BIOMET)
Polymere (degradierbar)	Synthetisches degradierbares Polymer	osteokonduktiv		PLGA (Poly(lactic-co-glycolic acid)), z.B. <i>Bioseed Oral Bone</i> (BioTissue Technologies)
Polymere (nicht-degradierbar)	Synthetisches nicht-degradierbares Polymer	osteokonduktiv		Polyethylen (PE)
Komposite	Vermischung verschiedener natürlicher und synthetischer Materialien zur Osteokonduktion- und Induktion	osteokonduktiv, osteoinduktiv		<i>Fortoss Vital</i> (Biocomposites)

Tabelle 1 Verfügbare Knochenersatzmaterialien.**Table 1** Available bone substitute materials.

horizontalen- und vertikalen Knochen-defekten eingesetzt werden und ermöglichen eine simultane Implantatversorgung (Abb. 3).

Als individuelle allogene Transplantatlösung steht das Produkt *maxgraft bonebuilder* (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland) zur Verfügung, welches durch CT/DVT-Scans mittels CAD/CAM-Technik individuell, auf den Patienten zugeschnittene

Implantate durch die „Cells and Tissuebank Austria (CTBA)“ anbietet (Abb. 4).

Nach aktueller Studienlage können demineralisierte allogene KEM bei Sinusbodenaugmentationen gleichwertige Ergebnisse wie autologe Transplantatmaterialien erzielen. Dies konnte auch für Kieferkammaugmentationen, intra-ossäre Defekte sowie für Implantatversorgungen nachgewiesen werden [2, 16,

17, 27, 29, 40, 56, 61–63, 82, 95]. Einem praktischen Einsatz kann aber das theoretische Risiko einer Übertragung viraler Erkrankungen gegenüber stehen.

2.2.3 Xenogene Transplantate

Das poröse Hydroxylapatit (HA) wird als Hauptbestandteil der meisten xenogenen Materialien verwendet und entspricht dem Hauptbestandteil der anorganischen Knochenmatrix. Die meisten

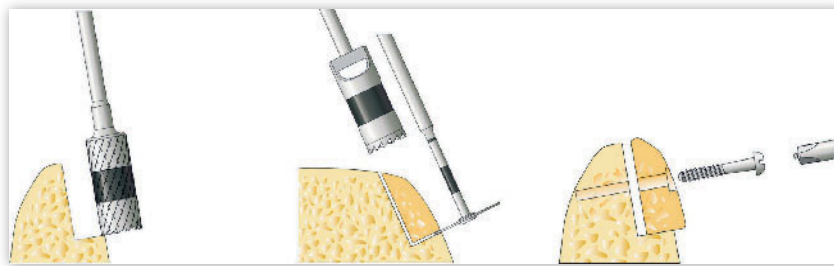


Abbildung 1 Beispielgrafik für horizontalen Knochenaufbau [9].

Figure 1 Example for horizontal bone grafting [9].

xenogenen Materialien werden auf pflanzlicher (Algen, Korallen) oder tierischer Basis (bovin, equin, porcin) in mineralisierter Form mittels Kalzinierung oder Pyrolysierung gefertigt.

Das auf Algen basierende Algipore (Dentsply, Konstanz, Deutschland) als phytoogenes HA ist ein knochenanalogenes hochporöses Kalziumphosphat, welches zur Auffüllung von Knochendefekten verwendet wird und in Porengrößen von 0,3 bis 2 mm zum Einsatz kommt. Hier kann auch Biocoral (Biocoral, La Garenne Colombes, Frankreich) als kristallines Kalziumkarbonat in Aragonit-Struktur verwendet werden, welches ebenfalls hochporös (250–750 µm Porengröße) angeboten wird.

Das aus bovinem spongiösen HA hergestellte Bio-Oss (Geistlich, Wolhusen, Schweiz) ist das am besten untersuchte KEM und kann neben synthetischen β -Trikalziumphosphat-Produkten und allogenen Transplantaten als evidenzbasiertes KEM für verschiedene Knochendefekte angesehen werden [42, 88]. Durch chemische Reinigung (Entfernung von Fetten, Proteinen und Mikroorganismen) und Sterilisation durch Gamma-Bestrahlung kann das lange Zeit als möglicher „slow virus“-Überträger angesehene Material als überaus sicher eingestuft werden. Der natürliche Aufbau und die Langzeitstabilität von Bio-Oss führen zu einer verlässlichen Knochenneubildung, welche in zahlreichen Studien und Reviews *in vitro* und *in vivo* bestätigt wurde [6, 42, 54, 64, 70, 88]. Als osteokonduktives Material kann es neben der Auffüllung von Knochendefekten und bei Sinusaugmentationen auch für periimplantäre Defekte verwendet werden, wobei es zusätzlich zur initialen Stabilisierung des Blutkoagulums führt [77]. Neben Bio-Oss Collagen, welches zusätzlich 10 % Kollagen zur Beschleunigung

der Resorptionsprozesse beinhaltet, wird Bio-Oss in Granulat- und Blockform angeboten. Cerabone (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland), Bego Oss (BEGO, Bremen, Deutschland, Abb. 5a, b), CompactBone (Dentegris, Duisburg, Deutschland), NuOss (Henry Schein, Langen, Deutschland) sowie Nu-Oss Collagen (Henry Schein, Langen, Deutschland) stellen einige mit Bio-Oss bzw. Bio-Oss Collagen vergleichbare Produkte mit ähnlichem Indikationsprofil und vergleichbarer Studienlage dar.

Die bovine Hydroxylapatit-Keramik Cerabone ist besonders durch ein spezielles Herstellungsverfahren, in dessen Mittelpunkt die Sicherheit des Materials steht, charakterisiert. In einer zweistufigen Hochtemperatur Prozessierung werden alle organischen Bestandteile sowie antigene und infektiöse Komponenten vollständig entfernt. Durch die Erhitzung auf 1250 °C werden ebenfalls Prionen, die für die Übertragung der bovinen Encephalitis (BSE) verantwortlich sind, sicher eliminiert, jegliches Übertragungsrisiko kann somit ausgeschlossen werden. Der Sinterungsprozess führt außerdem zu einer hohen Kristallinität und Phasenreinheit der resultierenden Hydroxylapatit-Keramik. Beides bedingt eine hohe mechanische Stabilität sowie eine Stabilität des Kristallverbundes, welche ein Herauslösen von Einzelkristallen verhindert, die eine ungewünschte Fremdkörperreaktion auslösen können. Da im Verlauf der Prozessierung die natürliche raue Oberfläche und offenporige Struktur des bovinen Knochens erhalten bleibt, zeigt cerabone gute osteokonduktive Eigenschaften und dient damit als Leitschiene für einwachsende Knochenzellen und Blutgefäße.

Als weitere xenogene Materialien sind u.a. die auf equiner Basis hergestell-

ten Ox (imperiOs, Frankfurt, Deutschland) und Bio-Gen (Mectron, Köln, Deutschland) sowie die auf porciner Grundlage gefertigten Substanzen Osteobiol, Apatos, Gen-Os, MP3, Putty (American Dental Systems, Vaterstetten, Deutschland) und OsteoGraf (Dentsply, Konstanz, Deutschland) verfügbar. Sie unterscheiden sich neben ihrer Ursprungssubstanz (porcin, equin/cortical, spongiös, kortikal-spongiös) auch hinsichtlich Herstellungsverfahren, Anwendungsspektrum und Applikationsform (Putty, granulär, Gel) und können dem etablierten Bio-Oss als gleichwertig angesehen werden [6].

Als demineralisiertes xenogenes Substitutionsprodukt auf Basis eines Kollagenlyophilisats konnten Coloss (Ossacur, Oberstenfeld, Deutschland) sowie das mit Teicoplanin versehende strukturgleiche Targobone (Ossacur, Oberstenfeld, Deutschland) qualitativ gleiche Ergebnisse wie HA/ β -TCP-(PDLLA)-Keramiken erzielen, wobei die Ergebnisse gegenüber alloplastischen Transplantaten mechanisch minderwertiger waren [7, 20]. Insgesamt muss im Besonderen bezüglich des Produktes Targobone auf die von der Evidenzlage her unzureichende Studienlage verwiesen werden [71].

PepGen P15 (Dentsply, Konstanz, Deutschland) ist ein innovatives xenogen-synthetisches Produkt aus bovinem HA und synthetischem Polypeptid P-15. Das Polypeptid aus 15 Aminosäuren imitiert den Kollagenbindungsrezeptor für Osteoblasten auf der Knochenoberfläche und führt so zu deren Differenzierung, was eine beschleunigte Knochenneubildungsrate bewirkt. Das in PepGen P15 verwendete HA wird in einem Hochtemperaturverfahren bei 1.100 °C hergestellt und das Polypeptid P-15 anschließend irreversibel gebunden.

2.3. Synthetische und artifizielle Materialien

Synthetische Knochenersatzmaterialien können wie folgt unterteilt werden

- Metalle: Titan
- Zemente: Kalziumphosphatzemente
- Keramiken: Hydroxylapatit, α -/ β -Trikalziumphosphat (α -/ β -TCP), Biogläser
- Glasionomere
- Polymere: Polyglycolide, Polylaktide, Copolymere

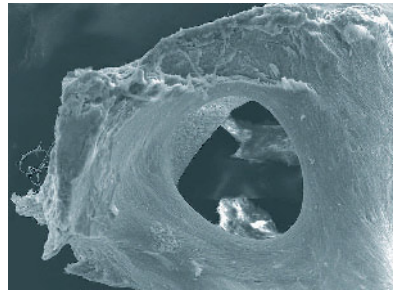


Abbildung 2a Ein Beispiel für eine mineralisierte allogene Knochenmatrix in rasterelektronenmikroskopischer Aufnahme (rechts) und makroskopisch in Blockform (links) [14].

Figure 2a Example for a mineralized allogenic bone matrix: scanning electron microscopy (right) and macroscopic in block shape (left) [14].

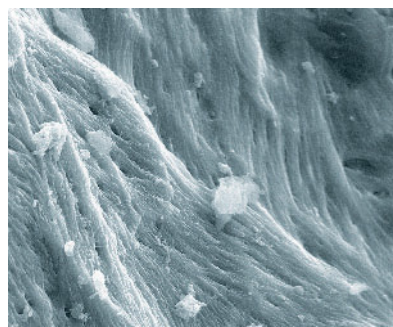


Abbildung 2b Ein weiteres Beispiel für eine mineralisierte allogene Knochenmatrix in rasterelektronenmikroskopischer Aufnahme (rechts) und makroskopisch in Blockform (links) [14].

Figure 2b Another example for a mineralized allogenic bone matrix: scanning electron microscopy (right) and macroscopic in block shape (left) [14].

- **Komposite:** Mischverhältnisse organischer und anorganischer Komponenten. Das hydroxylierte und von Osteoblasten gebildete Kalziumphosphat HA mit hohem Härtegrad ist der Hauptbestandteil der anorganischen Knochenphase und bildet nach einem Raumgitterprinzip hexagonal-nadelförmige Kristalle. Natürliches HA dient als Vorlage für synthetische HA- und Phosphatkeramiken [43, 77].

Der menschliche Knochen setzt sich aus 25 % organischer Substanz (hauptsächlich Kollagen Typ I), 65 % anorganischer Matrix (HA) sowie 10 % Wasser zusammen, wobei die HA-Kristalle durch Verbindung mit den Kollagenfibrillen Härte- und Knochenfestigkeitsgrad bestimmen [47, 77].

Das weitestgehend mit dem natürlichen HA identische synthetische Keramikprodukt β -TCP mit einem verträglichen CaO-P₂O₅-Verhältnis von 1,67 geht als osteotrop-bioaktiver Werkstoff mit Freisetzung von Kalzium- und Phosphationen eine so genannte Verbundos-

teogenese mit dem menschlichem Knochen ein, was neben Stabilität und Osteokonduktion auch dessen Verträglichkeitsprofil unterstreicht [42, 58, 77].

2.3.1 Metalle

Reintitan und Titanlegierungen gelten im orofazialen Bereich für knöchernerne Defekte und Implantatstrukturen als etablierte temporäre Werkstoffe und sind als Platten, Nägel, Schrauben, Drähte, Klammern und dentale Implantate erhältlich [30, 42, 77]. Im Gegensatz zu Legierungen aus rostfreiem Stahl, Edelstahl und verschiedenen Kobalt-Chrom-Bindungen, ist Titan aufgrund seiner mäßig erhöhten Elastizität und Festigkeit weniger anfällig für osteopene Prozesse („stress shielding“) gemäß dem Wolff-Gesetz [30, 77].

In der Herstellung der heute kommerziell verfügbaren Titanimplantate gibt es verschiedene Strahlmittel und Verfahren zur Oberflächenmodifikation. Dabei zeigen neueste Studien eine erhöhte Knochenformation und Osseo-

integration von „grit blasted“ und „thermal treated“ („2step“) sowie „micro arc oxidized“ (MAO) behandelten Titanoberflächen [3, 26, 55]. Canullo et al. konnten ebenfalls geringere Knochenverluste in einem Zeitraum von 6 bis 18 Monaten bei in Argon-Plasma behandelten dentalen Titaniumimplantaten feststellen [15].

Zur Optimierung der adhäsiven und integrativen Prozesse konnten Studien Vorteile bei einer Ummantelung von Titan mit HA („coating“) aufzeigen, wobei die HA-Beschichtung selber keinen antibakteriellen Effekt hat [5, 91, 92]. Weiterhin fraglich und durch konträre Studienergebnisse in Frage gestellt ist, ob die Rauheit und Mikroporosität das entscheidende Kriterium für eine gesteigerte Osseointegration darstellt [19, 30].

Bezüglich der Prävention von Implantatverlusten zeigen mit HA beschichtete Implantate mit zunehmender Schichtdicke und Länge von über 10 mm eine gleichmäßigere Verteilung der Kaukraft [18, 25]. Wo Rauchen und Belastungen von nur 150 N den Implantaterfolg gefährden können, konnten Mahnama et al. im Tierversuch die Mechanostat-Theorie nach Frost für eine notwendige Belastung des Kiefers nach Implantatversorgung bestätigen [23, 52, 86]. Als weiteres Forschungsspektrum dentaler Titaniumimplantate darf die Entwicklung einer proliferationsfördernden und gleichzeitig antibakteriellen Oberfläche durch inkorporierte Antibiotika gesehen werden, wobei Polycaprolacton/Alginate (PCL/AL)-Oberflächen und Ringe an der Implantatbasis gute Ergebnisse aufzeigen konnten [35, 45].

Im aktuellen Fokus der Forschung stehen degradierbare Magnesiumimplantate, welche im theoretischen Modell durch optimale Prozesseigenschaften (Einstellen der Rauigkeit, dreidimensionale Kanalstruktur), Stabilität und biologische Eigenschaften (u.a. fehlende Antigenität) überzeugen [81, 94]. Dabei sind aber die Probleme der Degradationskinetik trotz erheblicher Forschungsbemühungen (u.a. H₂-Entwicklung, Alkalisierung bei gleichzeitig schneller Degradation) im Wesentlichen bis heute ungelöst [37, 81].

2.3.2 Kalziumphosphatzemente

Kalziumphosphatzemente werden in Zwei- und Dreikomponentensystemen unterschieden. Zweikomponentensys-

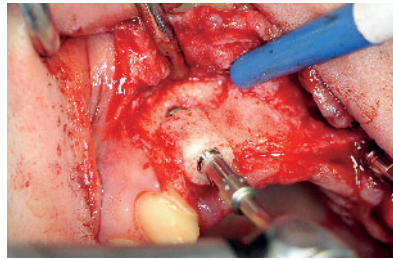


Abbildung 3 Einsatz eines präfabrizierten allogenen KEM [14].

Figure 3 Use of a prefabricated allogeneic bone replacement material [14].

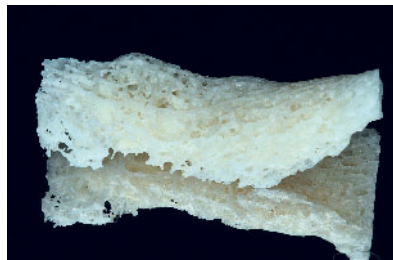


Abbildung 4 Ein Beispiel für ein durch die CAD/CAM-Technik fabriziertes allogenes KEM [14].

Figure 4 An example for a CAD/CAM fabricated allogeneic KEM [14].

teme bestehen aus ein bis zwei Kalzium-Pulverkomponenten und Natriummonophosphat als wässriger Lösung, welche als formbare Paste appliziert werden können und durch Sedimentation in situ aushärten („setting“) [11]. Bei Dreikomponentensystemen reagiert ein basisches mit einem sauren Kalziumphosphat unter Bildung eines neutralen Endprodukts.

Wie bei anderen regenerativen Produkten ist auch bei resorbierbaren Kalziumphosphatzementen die Materialporosität für die Osteokonduktion und das Degradationsverhalten entscheidend, wobei die ohnehin nur gering belastbaren Zemente mit zunehmender Porosität weiter an Stabilität einbüßen [11, 73, 77, 78, 84]. Liu et al. konnten in diesem Zusammenhang Abhängigkeiten zwischen den Partikelgrößen und Hydratationsvorgängen aufzeigen, was in schnellerer Reaktionsfolge zu Stabilitäten bis 50 MPa führte [49].

Die sich in ihren Einzelkomponenten unterscheidenden Kalziumphosphatzemente Norian CRS (Synthes, Umkirch, Freiburg), BoneSource (Stryker, Duisburg, Deutschland) und CaSO₄ (ACE, Brockton, USA) sind einige der am Markt erhältlichen Produkte.

Das aus alpha-Trikalziumphosphat, Monokalziumphosphat-Monohydrat,

Kalziumkarbonat und Natriumphosphat bestehende Norian CRS härtet in warmer und feuchter Umgebung innerhalb von 6–8 min zu karbomatisiertem Apatit (Dhallite) aus, was dem humanen Knochenmineral sehr ähnlich ist. Seine Endfestigkeit erreicht Norian CRS nach etwa 12–24 h.

BoneSource härtet als isotherm selbst abbindender Zement bestehend aus Tetrakalziumphosphat, Dikalziumphosphat-Dihydrat und Natriummonophosphat innerhalb von 6–7 min aus und erreicht als HA nach 4–6 h seine Endfestigkeit. Da es aber in wässriger Umgebung zerfällt, gibt es für den mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Bereich klare Zulassungsbeschränkungen.

CaSO₄ ist als weiteres Zement aus dieser Produktklasse zu nennen, welches als Kalziumsulfat-Hemihydrat (Gips) bei ähnlichen Aushärtungseigenschaften nach etwa 12 h seine Endfestigkeit erreicht.

2.3.3 Keramiken

Die biokompatiblen und osteokonduktiv wirksamen synthetischen Keramiken setzen sich aus den Basissubstanzen HA, alpha-Trikalziumphosphat (α -TCP) und beta-Trikalziumphosphat (β -TCP) zusammen [10, 21, 73, 77, 83, 85].

Die Keramiken werden mittels Sinterung aus den pulverförmigen Basissubstanzen Kalzium und Phosphor im Verhältnis 1,5 (TCP) bis 1,67 (HA) im Hochtemperaturverfahren bei 1.000–1.500 °C hergestellt, wobei mit höheren Temperaturen die Materialdichte zulasten der Porenanzahl zunimmt [30, 69, 73, 77, 85]. Beide Parameter stellen entscheidende Kriterien für den Substitutionserfolg dar, da eine Porengröße von 150 bis 600 μ m eine optimale Grenzflächenaktivität mit Knochenformation gewährleistet und durch die Dichtezusammensetzung der Keramik deren Resorptionsverhalten und Stabilität bestimmt werden, wobei eine höhere Dichte und Stabilität eine schnelle Resorption verhindert [73, 77]. Weiterhin ist festzuhalten, dass HA allein lediglich zellulären Degradationskinetiken ausgesetzt ist, wohingegen von den TCP-Keramiken α -TCP am schnellsten degradiert [30]. Als biphasische Produkte gelten solche, welche in einem bestimmten Mischverhältnis von HA zu TCP zueinander stehen [4, 42, 77].

Ostim (Heraeus Kulzer, Hanau, Deutschland), OsteoGraf LD-300 (Dentsply, Konstanz, Deutschland) und ingeniOs HA (Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland) sind Produktbeispiele für reine HA-Keramiken, wobei das nanokristalline Ostim wegen der kleinen Partikelgröße optimal resorbierbar ist und im Gegensatz zu anderen Materialien eine größere spezifische Oberfläche durch Nicht-Sinterung bietet (Abb. 6a–c) [36]. IngeNiOs gewährt mit bis zu 80 % interkonnektierender Porosität gute Voraussetzungen für eine optimale und schnelle Knochenneubildung. Die Produkte sind als Granulat und als spritzfertiges Material verfügbar. Ein weiteres Material, das in injizierbarer Form erhältlich ist, ist die synthetische Knochenpaste maxresorb inject (botiss, dental GmbH, Berlin, Deutschland). Es handelt sich ähnlich Ostim um ein Gel aus nanokristallinem Hydroxylapatit, allerdings resultiert die zusätzliche Einlagerung von biphasischen HA/ β -TCP Granula in einer erhöhten Volumenstabilität des Materials. Während die nano-HA Partikel sehr schnell resorbieren und die Knochenneubildung stimulieren, dienen die Granula dem Volumenerhalt und bedingen die pastöse Form; maxresorb inject lässt sich formen und an die Defektkonturen anpassen.



Abbildung 5a Auflichtmikroskopie (links) und Rasterelektronenmikroskopie (rechts) eines bovinen xenogenen Transplantats [24].

Figure 5a Light microscopy (left) and scanning electron microscopy (right) of a bovine xenograft [24].

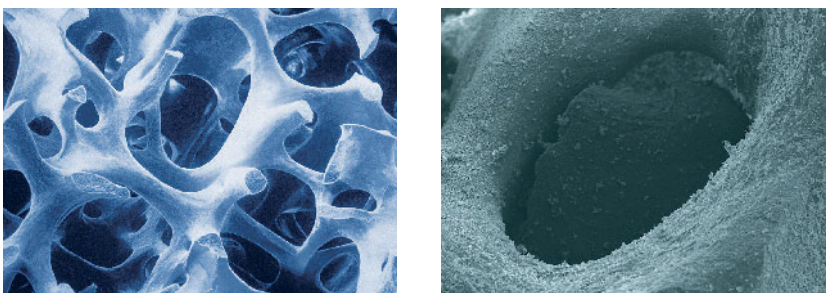


Abbildung 5b Weitere rasterelektronenmikroskopische Bilder eines bovinen xenogenen Transplantats [9, 24].

Figure 5b Further scanning electron microscope images of a bovine xenograft [9, 24].

Als nicht resorbierendes HA für besondere Indikationsstellungen ist u.a. OsteoGraf D (Dentsply, Konstanz, Deutschland) auf dem Markt erhältlich.

Als Mischung aus HA, Kollagen und Chondroitin als Stützgerüst konnte Biosite (Pierre Rolland, Mérignac Cedex, Frankreich) im Vergleich mit reinem HA bessere Ergebnisse bezüglich Zellwachstum, Zelladhäsion und Zelldifferenzierung ostoblastärer Zelllinien aufzeigen [90]. Diese Effekte konnten in Gegenwart humaner mesenchymaler Stammzellen nicht nachgewiesen werden [53].

Maxresorb (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland), CompactBone S (Dentegris, Duisburg, Deutschland) und Straumann BoneCeramic (Straumann, Freiburg, Deutschland) sind weitere zu 100 % synthetische Produkte, setzen sich aber zu 60 % aus langsam resorbierendem HA sowie zu 40 % aus β -TCP zusammen, was in Form von zwei unterschiedlichen Aktivitätsphasen ein optimales Verhältnis von Stabilität und Knochenneubildung gewährleistet. Alle Produkte bieten eine interkonnektierende Porenstruktur und sind ebenfalls in Granulatform, als Spritz-

applikation oder teilweise in Block- und Zylinderform verfügbar, wobei maxresorb mit bis zu 80 % Porosität und Porendurchmessern von 200–800 μm optimale Eigenschaften aufweist.

Als reine TCP sind u.a. das α -TCP Biobase (ImperiOs, Frankfurt, Deutschland) und das beta-Trikalziumphosphat Cerasorb (Riemser, Kleinostheim, Deutschland) verfügbar, welche durch mononukleäre Phagozyten, multinukleäre osteoklastenähnliche Zellen sowie durch chemische Lösungsprozesse degradiert werden [42].

Biobase hat dabei mit 6–24 Monaten ein variabel längeres Degradationsverhalten als β -TCP mit 6–12 Monaten und wandelt sich zum Teil am Implantationsort in Hydroxylapatit um, welches wiederum die lange Nachweisbarkeit in Röntgenbildgebungsverfahren erklärt [93].

β -TCPs wie Cerasorb degradieren teilweise bei Entzündungsvorgängen mit einhergehendem schnellem Volumenverlust bzw. Zerfall [30, 42, 77]. Dagegen bietet das interkonnektierende Mikroporensystem mit Porengrößen

von 0,5 – 0,6 mm eine optimierte Versorgungsumgebung für die sich formierenden und einwachsenden Osteone und Knochenstrukturen (Nerven, Blutgefäße, Fasern), sodass hier von einem β -TCP-Leitschieneneffekt gesprochen werden kann [77, 93]. Cerasorb selbst ist in vier verschiedenen Produktlinien erhältlich: Cerasorb Classic, M, Perio und Plus. Cerasorb M bietet dabei ein mehr mikro-, meso- und makroporöses System zur besseren Knochenformation, wohingegen Cerasorb Plus mit autologen Knochen gemischt implantiert wird. Cerasorb Perio ist speziell für parodontale Defekte entwickelt worden.

Durch seine Gewebeneutralität bildet β -TCP eine hervorragende Grundlage als Scaffold in Kombination mit WF oder auch für die Technik des selective laser meltings [48]. Bei Letzterem wird auf der Basis eines CT Datensatzes ein dem humanen Knochen sehr ähnliches interkonnektierendes Konstrukt hergestellt, welches aus verschiedenen Materialien wie β -TCP und PDLA die Vorteile der jeweiligen Knochenersatzmaterialien vereint.

In einem systematischen Review zu 5-Jahres-Überlebens- und Komplikationsraten von fixierten dentalen Implantaten, welche entweder durch Keramiken oder mit Metall verstärkten Keramiken fixiert wurden, konnte Layton durchgängig schlechtere Ergebnisse für die nur mit Keramiken fixierten Implantate feststellen [46].

2.3.4 Biogläser

Konventionelle Biogläser und Glaskeramiken setzen sich aus sauren (Phosphorpentoxid, Siliziumoxid, Aluminiumoxid) und basischen Oxiden (z.B. Kalziumoxid, Magnesiumoxid, Zinkoxid) zusammen. Bei 1.500 °C werden die sauren Ausgangsstoffe gemischt und geschmolzen, wobei sich die basischen Ionen an das entstandene dreidimensionale bioaktive sowie interkonnektiv-poröse Phosphoroxid-Siliziumoxid-Netzwerk anlagern [73, 77]. In situ wird die karbonatreiche Apatitschicht abgeschieden, was im Vergleich zu HA zu einer erhöhten Bioaktivität mit Gewebeformation führt [30, 32, 67, 77]. Das relative neue Sol-Gel-Verfahren verspricht durch Bildung silikatbasierter Hydro- und Xerogele zukünftig neue Applikationsformen mit verstärkten katalytischen Effekten auf die Knochenbildung [30].

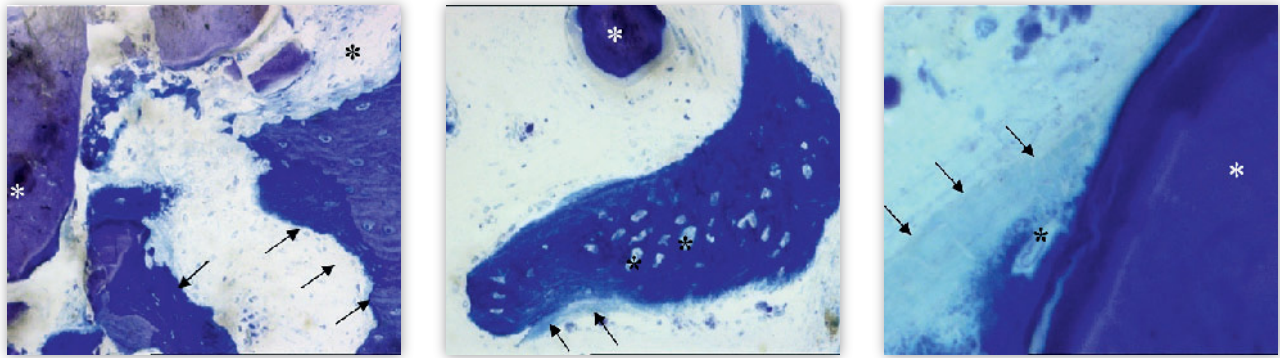


Abbildung 6a-c Histologische Aufnahmen (links: 35x-Vergrößerung, mittig: 350x-Vergrößerung, rechts: 700x-Vergrößerung) des Knochenformationsprozesses einer reinen Hydroxylapatitkeramik drei Jahre nach Sinuslift. Geflechtknochen (Pfeile) + Osteoidsaum, Ostim-Depot (weißer Stern), Osteozytenlakunen (schwarzer Stern).

Figure 6a-c Histological images (left: 35x-magnification, centered: 350x-magnification, right: 700x-magnification) of the bone formation process of a pure hydroxylapatite ceramic bone replacement material three years after sinus augmentation. Woven bone (arrows) + osteoid, Ostim (white star), osteocyte lacunae (black star).

(Abb. 6a-c: R. Smeets)

Als biodegradierbare Bioglas-Produkte sind u.a. Biogran (Biomet, Berlin, Deutschland), PerioGlas (NovaBone, Jacksonville, USA) und NovaBone (ACE, Brockton, USA), welche sich in ihren Mischsubstanzen unterscheiden, in Partikel- oder Blockform verfügbar. Das aus den Basissubstanzen Siliziumoxid und Phosphorpentoxid bestehende Biogran erreicht eine Osteokonduktion dadurch, dass nach phagozytotischem Abbau des Siliziumkerns Osteoprogenitorzellen in die zurückbleibende Phosphoroxidkammer einwachsen können und eine Knochenformation so von Kammer zu Kammer stattfinden kann.

Die relativ schlechte Stabilität der verfügbaren Biogläser verhindert allerdings ihre breite Anwendung in der Zahnheilkunde [30, 77].

2.3.5 Polymere

Polymere und Copolymere sind aus einheitlichen oder verschiedenen Monomereinheiten zusammengesetzte Moleküle, die in der Chirurgie vornehmlich als resorbierbare aber auch als nicht resorbierbare Materialien zum Einsatz kommen und aufgrund ihrer relativ geringen Steifigkeit zu einer stärkeren mechanischen Beanspruchung des Knochens führen [22, 31, 42, 76, 77]. Somit kommen sie nur im begrenzten Umfang bei lasttragenden Indikationen zum Einsatz.

Dabei können verschiedene Polymerstrukturen durch ihre Resorptionseigenschaften als „drug-delivery-system“ eingesetzt werden, wobei all-

gemein erhöhte Entzündungsinzidenzen durch freiwerdende Monomereinheiten keine Seltenheit sind [30, 41, 77].

Aus Polymeren bestehende Materialien werden in der Zahn- und Kieferchirurgie als Nahtmaterial, Schrauben und Stifte verwendet, wobei sich ihr Einsatz als Knochenersatzmaterialien noch in der Entwicklungsphase befindet.

So ist das bei Nahtmaterial oft verwendete Polyethylen ein nicht-resorbierbares Polymer.

PLLA (Polylactide), PDO (Polydioxanon) und PLLA-co-DLLA als degradierbare Polymere werden bei verschiedenen Schrauben und Stiften wie Smart Pins, SmartScrew, SmartTrack (PLLA von Bionx, Blue Bell, USA), Orthosorb Pin (PDO von Johnson & Johnson, Neuss, Deutschland) sowie Polypin (PLLA-co-PDLA von Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland) verwendet.

Bei den Knochenersatzmaterialien werden Homo- und Copolymere wie PGA (Polyglycolid), PLLA (Poly-L-Lactid), PDLLA (Poly-D,L-Lactid) und PLGA (Poly(lactid-co-glykolid)) verwendet, wobei beim Heteropolymer PLGA aus Milchsäure (LA) und Glycolsäure (GA) ein höherer Anteil an Milchsäure zu einer längeren Degradationszeit führt [41, 42, 44, 77]. Die zur Gruppe der Polyester, Polycarbonate und Polyanhydride gehörenden Materialien werden unterschiedlich resorbiert. So resorbieren Polyester nach Wasserdiffusion als ganzes Material (BULK-Degradation), während mit Dimeren ungesättigter Fettsäuren (FAD) ergänzte Polyanhydride aus Seba-

cinsäure erst an der Oberfläche degradieren (surface erosion) [13, 44, 77]. Allerdings kommt es beim Einsatz von Polymeren als Knochenersatzmaterialien insgesamt häufig zu entzündlichen Reaktionen unklarer Genese [12, 13].

Als kommerziell verfügbares Produkt ist hier u.a. Bioseed Oral Bone (Fa. BioTissue Technologies, Freiburg, Deutschland) zu nennen, welches als bioresorbierbares Scaffold mit autogenen Knochenzellen des Periost auf Vicrylbasis für etwa zwei Wochen im Labor kultiviert sowie anschließend mit zentrifugiertem Blutserum des Patienten („Platelet Rich Plasma“-Methode) implantiert wird. In einer Studie von Trautvetter et al. führte Bioseed Oral Bone bei Sinusaugmentationen mit gleichzeitiger Implantatversorgung zu zufriedenstellenden Ergebnissen mit trabekulärer Knochenbildung nach 6 Monaten [89].

2.3.6 Komposite

Komposite sind Materialien, welche sich per definitionem aus heterogenen Einzelsubstanzen unterschiedlicher Herkunft zusammensetzen [30, 77, 78]. Es können organische und anorganische Komponenten als rein organische, rein anorganische oder gemischte Kompositionen hergestellt werden. Dabei sind in der Zahn- und Kieferchirurgie insbesondere rein anorganische Komposite auf Basis von Silikaten und HA bedeutsam und können als Trägermaterial, gekoppelt mit Zellen und Proteinen, osteokonduktive sowie osteoinduktive Eigenschaften entwickeln.

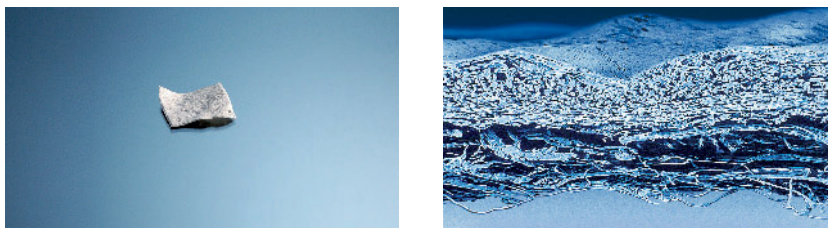


Abbildung 7 Ein Beispiel für eine porcine Kollagenmembran (links: makroskopische Aufnahme, rechts: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme) [24].

Figure 7 An example of a porcine collagen membrane (left: macroscopic image, right: scanning electron image) [24].

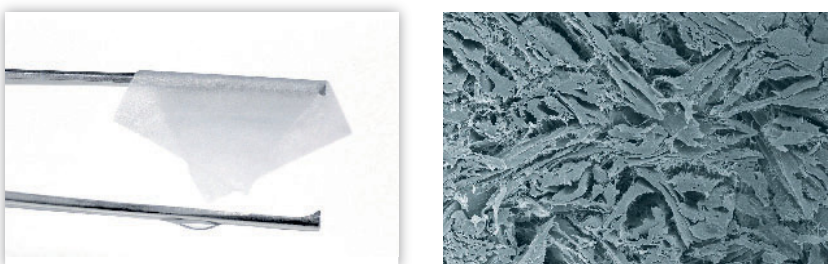


Abbildung 8 Beispiel für eine kollagene Membran auf Perikardbasis in makroskopischer (links) und rasterelektronenmikroskopischer (rechts) Darstellung [14].

Figure 8 Example of a porcine pericardium collagen membrane in macroscopic (left) and scanning electron microscopic (right) recording [14].

Das aus 76 % HA und 24 % Siliziumoxid (SiO_2) bestehende NanoBone (Artoss, Rostock, Deutschland) wird im Gegensatz zu den meisten Keramiken nicht durch Sinterungsprozesse, sondern im Sol-Gel-Verfahren hergestellt, und gewährleistet durch das enthaltene SiO_2 ein optimiertes Knochenremodelling [42]. Der hohe Porositätsgrad unterstützt dabei eine relativ hohe mechanische Bruchfestigkeit von 40 MPa [42, 77]. So konnten *Abshagen* et al. nach 5 Wochen trabekuläre Knochenneubildungen und nach 8 Monaten eine vollständige Resorption von NanoBone aufzeigen [1, 77].

Fortoss Vital (Biocomposites, Staffordshire, England) ist ein ebenfalls vollsynthetisches, osteokonduktives, degradierbares Komposit, welches biphasisch aus Kalziumphosphat und -sulfat besteht. Es wird während der Resorption makroporös und zieht Zellen und interstitielle Flüssigkeit an und stellt so sich ablösende Partikel den Osteoblasten zum Umbau im Rahmen der Knochenneubildung zur Verfügung [74].

Das für kleine Knochendefekte verwendbare easy-graft (Degradable Solutions, Schlieren, Schweiz) ist ein aus

β -TCP und BioLinker bestehendes Zweikomponentensystem, welches nach dem Anmischen als Paste und Applizierung innerhalb von wenigen Minuten aushärtet. Das Produkt wird nach etwa 9–15 Monaten vollständig resorbiert und durch neuen Knochen ersetzt [77]. Für größere Defekte steht easy-graft Crystal (Fa. Degradable solutions, Schlieren, Schweiz) aus 60 % Hydroxylapatit und 40 % β -TCP zur Verfügung, wobei es nach Herstellerangaben nicht vollständig resorbierbar ist.

Als weitere Materialien sind u.a. Perossal (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland) aus nanokristallinem HA und Kalziumsulfat sowie ingeniOs β -TCP (Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland) mit Siliziumbeimischung erhältlich.

2.4. Guided Tissue Regeneration (GTR), Guided Bone Regeneration (GBR), Membranen

Das Prinzip der gesteuerten Knochen- und Geweberegeneration beruht auf der Platzierung einer Barrieremembran, um langsam-proliferierende Zelltypen wie Osteoblasten und parodontale Zellen von schnell-proliferierenden Epithel-

und Bindegewebszellen zu trennen und so eine vorhersagbare Regeneration des verloren gegangenen Gewebes zu ermöglichen [80].

Es wird zwischen resorbierbaren und nicht-resorbierbaren Membranen unterschiedlichen Ursprungs (natürlich, synthetisch) unterschieden. Dabei sind als nicht-resorbierbare Produkte synthetischen Ursprungs u.a. Barrier Membrane PTFE (ACE/Fa. Henry Schein Dental GmbH, Langen, Deutschland), Frios BoneShield (Dentsply, Konstanz, Deutschland), Cytoplast TI-250 Membran (Sybron, Bremen, Deutschland) erhältlich.

Heutzutage werden am häufigsten auf Kollagen basierende Barrieremembranen verwendet. In Abhängigkeit von ihrem Ursprung und der Prozessierung zeigen diese Kollagenprodukte unterschiedliche Anwendungs- und Degradationseigenschaften.

Einfache Kollagenkegel oder -schwämme, die aus einer Kollagensuspension hergestellt werden, weisen zwar aufgrund ihrer schnellen Resorption nur eine sehr geringe Barrierefunktion auf, dienen jedoch als natürliches Hämostyptikum sowie der Stabilisierung des Blutkoagulums und der Unterstützung der Wundheilung z.B. in Extraktionsalveolen oder Entnahmestellen. Auf dem Markt erhältliche Produkte sind u.a. Collacone (botiss Dental GmbH, Berlin, Deutschland), CollaPlug (Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland), BoneProtect Cone (Dentegris, Duisburg, Deutschland), Jason Fleece (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland), Collagen Fleece (Bego, Bremen, Deutschland), BoneProtect Fleece (Dentegris, Duisburg, Deutschland). Für die Anwendung in GBR und GTR sollten Kollagenmembranen eine Barrierezeit von mindestens 2–3 Monaten aufweisen.

Das auf porciner Kollagenbasis hergestellte Bio-Gide (Geistlich, Wolhusen, Schweiz) zählt zu den bekanntesten und etabliertesten Membranen und wird in chemischen Reinigungsprozessen von Fetten, Proteinen und Mikroorganismen befreit sowie durch Gamma-Bestrahlung sterilisiert (Abb. 7). Interessanterweise wurde kürzlich gezeigt, dass durch Zugabe von alkalischer Phosphatase oder Nikotin in geringen Konzentrationen (0,3 bis 3 $\mu\text{g/ml}$) die konduktiven Eigenschaften von Bio-Gide, insbesondere in der parodontalen Therapie, gesteigert werden konnten [64, 65].

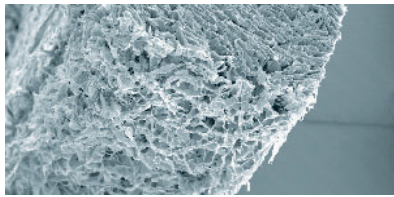


Abbildung 9a Eine Membran für den Ersatz von Weichgewebe (links: makroskopische Aufnahme, rechts: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme) [14].

Figure 9a A membrane for the replacement of soft tissue (left: macroscopic image, right: scanning electron image) [14].

Das ebenfalls auf porciner Basis durch das patentierte Tutoplast-Herstellungsverfahren aufbereitete Tutodent (Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland) kann hier als alternatives Produkt verwendet werden. Eine weitere Membran mit einer vergleichbaren Barrierezeit von ca. 2–3 Monaten ist die aus porciner Dermis gewonnene collprotect membrane (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland).

Im Gegensatz dazu zeigen Perikardmembranen aufgrund ihrer natürlichen, speziellen Kollagenstruktur eine verlangsamte Degradation und damit eine längere Barrierefunktion (Abb. 8). Die Jason membrane (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland) wird aus porciner Perikard hergestellt und weist aufgrund eines sehr hohen Anteils an Kollagen Typ-III eine besondere Reiß- und Zugfestigkeit auf. Nach Herstellerangaben konnte für die Membran im Rahmen von tierexperimentellen Versuchen eine wesentlich verlängerte Barrierefunktion nachgewiesen werden. Weitere vergleichbare Membranen mit einer verlängerten Barrierefunktion sind die BEGO Collagen Membrane (BEGO, Bremen, Deutschland), BoneProtect Membrane (Dentegris, Duisburg, Deutschland), CopiOs Pericardium und Puros

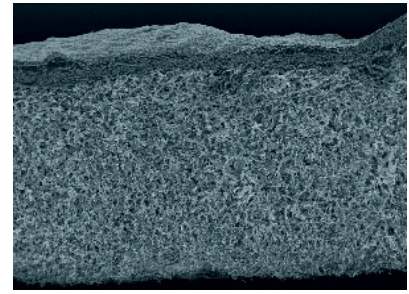


Abbildung 9b Eine weitere Membran für den Ersatz von Weichgewebe (links: makroskopische Aufnahme, rechts: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme) [24].

Figure 9b Another membrane for the replacement of soft tissue (left: macroscopic image, right: scanning electron image) [24].

Pericardium (Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland).

Als eines der wenigen allogenen Membranprodukte ist PerioDerm (Dentsply, Konstanz, Deutschland) verfügbar, das sich nach Entfernung dermalen- und epidermalen Zelllinien ausschließlich aus extrazellulärer Matrix zusammensetzt.

Neben diversen bovinen- und equinen Produkten stellt das Produkt Zimmer curV (Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland) aus bovinem Typ-I-Kollagen eine formbare, aber dennoch resorbierbare Biomembran dar. Hierdurch können Augmentationsmaterialien verschiedener Entitäten und Applikationspektren optimal vor frühzeitiger Resorption geschützt werden. Als weiteres Produkt aus bovinem Kollagen ist BioMend Extend (Zimmer Dental, Freiburg, Deutschland) zu nennen, welches im Gegensatz zu anderen Membranprodukten Resorptionszeiten von bis zu 18 Wochen angibt.

Verfügbare synthetische Membranen aus der OsteoShield-Produktreihe (Dentsply, Konstanz, Deutschland) sind wegen ihrer nicht-absorbierenden Eigenschaften besonderen Indikationsstellungen vorbehalten, wobei Versuche von resorbierbaren synthetischen Kompositmaterialien aus Chitosan mit Glas-Nanopartikeln gekoppelt vielversprechende In-vitro-Ergebnisse bei guter zellmetabolischer Aktivität und Knochenmineralisation aufzeigen konnten [50, 57].

2.5 Weichgewebeersatz

Im Hinblick auf die Entnahmemorbidity ist in der parodontalen Therapie eine

Alternative zum herkömmlichen autologen gingivalen Gewebeersatz wünschenswert. Hierbei stehen allogene sowie xenogene Materialien auf boviner und porciner Kollagenbasis zur Verfügung, welche eine schnelle Einheilung und Revaskularisierung gewährleisten.

Die porcinen Produkte wie Mucograft (Geistlich, Wolhusen, Schweiz), Mucoderm (botiss dental GmbH, Berlin, Deutschland) und MucoMatrixX (Dentegris, Duisburg, Deutschland) werden dabei in einem mehrstufigen Reinigungsprozess sicher aufbereitet und sterilisiert (Abb. 9a, b).

Für das auf porciner Basis hergestellte Mucograft (Geistlich, Wolhusen, Schweiz) konnte im Vergleich zu autologen gingivalen Transplantaten sowie zur spontanen Wundheilung sowohl eine signifikante Zunahme keratinisierter Gingiva als auch allgemein gesteigerte Wundheilungseigenschaften bei ästhetisch ansprechenderen Ergebnissen durch weniger Wundranddehiszenzen gezeigt werden [59, 87].

Insgesamt sind Mucograft bzw. porcine Weichgewebetransplantate und allogene Produkte wie die azelluläre Matrix AlloDerm (LifeCell, Wiesbaden, Deutschland) als gleichwertig anzusehen [68].

3. Schlussfolgerung und Fazit für die Praxis

Vor allem im zahnmedizinischen und kieferchirurgischen Bereich nehmen Knochen- und Gewebeersatzverfahren eine immer bedeutendere Position ein.


Neben autologen Materialien konnten in mehreren Studien allogene

und xenogene KEM insgesamt gleichwertige Ergebnisse erzielen. Somit muss das KEM unter Beachtung der spezifischen Vor- und Nachteile fallbezogen abgewogen werden, da alle genannten Materialien unterschiedlich ausgeprägt sowohl induktive wie auch konduktive Formationsprozesse antreiben können. Ist beispielsweise ein autologes Transplantat ohne größere Entnahmemorbidität verfügbar, sollte dieses körperfremden Materialien vorgezogen werden. Die mögliche Übertragung von „slow virus“-Erkrankungen durch den Einsatz von allogenen und xenogenen Materialien kann heutzutage als nur noch theoretisch betrachtet werden.

Insbesondere im Bereich synthetischer KEMs konnten große Fortschritte erzielt und ein enormes Entwicklungspotenzial aufgezeigt werden. So sind synthetische Materialien in ihrem Herstellungsprozess unabhängig vom Spendergewebe und können beliebig vervielfältigt und zweckbezogen entwickelt werden. Außer Metallen sind

synthetische KEM allerdings nur wenig belastungsstabil und weisen teilweise variable Degradationsmuster mit Entzündungsformationen auf. Trotz bereits vielversprechender In-vivo-Testergebnisse müssen synthetische Materialien in ihrer Funktion des Knochenersatzes den natürlichen KEM nachgestellt werden, wobei sie für spezielle Indikationen bzw. Fälle sogar zum Teil präferiert werden können (z.B. Sinusbodenlift).

Im Rahmen des GTR und GBR können xenogene Membranen, allen voran porcinen Ursprungs, vorgezogen werden. Dabei zeigten sich in verschiedenen Studien jeweils gute konduktive Eigenschaften der Membranen, deren In-situ-Ergebnisse auch aufgrund der geringen Stabilität stark vom Anwender abhängig sein können.

Es ist von einer künftig weiter zunehmenden wirtschaftlichen und praktischen Bedeutung sämtlicher regenerativer Materialien allgemein und im speziellen im großen Feld der Zahnmedizin auszugehen. 

Interessenkonflikt: R. Smeets gibt an, drittmittelgeförderte Forschungsprojekte mit den Firmen BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, CAMLOG Vertriebs GmbH, botiss dental GmbH und Heraeus Kulzer GmbH durchgeführt zu haben oder noch aktuell zu bearbeiten.

Erklärung zur Unabhängigkeit der Autoren:

Die Autoren bedanken sich bei den Firmen BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG (Abb. 1 u. 5b), , botiss dental GmbH (Abb. 2a, 2b, 3, 4, 8, 9a) und Geistlich Biomaterials (Abb. 5a, 5b, 7, 9b) für das zur Verfügung gestellte Bildmaterial.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
r.smeets@uke.de

Literatur

1. Abshagen K, Schrodi I, Gerber T, Vollmar B: In vivo analysis of biocompatibility and vascularization of the synthetic bone grafting substitute NanoBone. *J Biomed Mater Res A* 2009;91: 557–566
2. Acocella A, Bertolai R, Ellis E, Nissan J, Sacco R: Maxillary alveolar ridge reconstruction with monocortical fresh-frozen bone blocks: a clinical, histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:525–533
3. Aparicio C, Padrós A, Gil F: In vivo evaluation of micro-rough and bioactive titanium dental implants using histometry and pull-out tests. *J Mech Behav Biomed Mater* 2011;4:1672–1682
4. Arinze TL, Tran T, Mcalary J, Daculsi G: A comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics for human mesenchymal stem-cell-induced bone formation. *Biomaterials* 2005;26: 3631–3638
5. Asoda S, Arita T, Takakuda K: Mechanical attachment of soft tissue to dental and maxillofacial implants with mesh structures: An experiment in percutaneous model. *J Biomed Mater Res* 2013; 101:553–559
6. Ayobian-Markazi N, Fouroutan T, Kharazifard MJ: Comparison of cell viability and morphology of a human osteoblast-like cell line (SaOS-2) seeded on various bone substitute materials: An in vitro study. *Dent Res J (Isfahan)* 2012;9:86–92
7. Baas J, Jakobsen T, Elmgaard B, Bechtold JE, Soballe K: The effect of adding an equine bone matrix protein lyophilisate on fixation and osseointegration of HA-coated Ti implants. *J Biomed Mater Res* 2012;100:188–194
8. Beck A, Nehrass D, Stoddart MJ et al.: The use of Reamer Irrigator Aspirator (RIA) autograft harvest in the treatment of critical-sized iliac wing defects in sheep: Investigation of dexamethasone and beta-tricalcium phosphate augmentation. *Bone* 2013;53:554–565
9. BEGO: BEGO Dental. URL: <http://www.bego.com/de/home/>. [letzter Zugriff: 09.06.2014]
10. Bohner M: Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury* 2000;31: 37–47
11. Bohner M, Tadier S, van Garderen N, Gasparo A de, Döbelin N, Baroud G: Synthesis of spherical calcium phosphate particles for dental and orthopedic applications. *Biomater* 2012;3: e25103
12. Böstman OM, Pihlajamäki HK: Adverse tissue reactions to bioabsorbable fixation devices. *Clin Orthop Relat Res* 2000: 216–227
13. Böstman OM, Pihlajamäki HK, Partio EK, Rokkanen PU: Clinical biocompatibility and degradation of polyolevalactide screws in the ankle. *Clin Orthop Relat Res* 1995:101–109
14. botiss biomaterials: products. URL: <https://www.botiss.com/>. [letzter Zugriff: 09.06.2014]
15. Canullo L, Götz W: Peri-implant hard tissue response to glow-discharged abutments: Prospective study. Preliminary radiological results. *Ann Anat* 2012;194:529–532
16. Chaushu G, Mardinger O, Calderon S, Moses O, Nissan J: The use of cancellous block allograft for sinus floor augmentation with simultaneous implant placement in the posterior atrophic maxilla. *J Periodontol* 2009;80:422–428
17. Chaushu G, Vered M, Mardinger O, Nissan J: Histomorphometric analysis after maxillary sinus floor augmentation using cancellous bone-block allograft. *J Periodontol* 2010;81:1147–1152
18. Cheng H, Chu K, Shen F, Pan Y, Chou H, Ou K: Stress effect on bone remodeling and osseointegration on dental implant with novel nano/microporous surface functionalization. *J Biomed Mater Res* 2013;101:1158–1164
19. Colombo JS, Satoshi S, Okazaki J, Crean SJ, Sloan AJ, Waddington RJ: In vivo monitoring of the bone healing process around different titanium alloy implant surfaces placed into fresh extraction sockets. *J Dent* 2012;40:338–346

20. Ding M, Røjskjaer J, Cheng L, Theilgaard N, Overgaard S: The effects of a novel-reinforced bone substitute and CollossE on bone defect healing in sheep. *J Biomed Mater Res* 2012;100:1826–1835
21. Eggli PS, Müller W, Schenk RK: Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution. *Clin Orthop Relat Res* 1988;127–138
22. Fischer J, Kolk A, Wolfart S et al.: Future of local bone regeneration – Protein versus gene therapy. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39:54–64
23. Flanagan D, Ilies H, Lasko B, Stack J: Force and movement of non-osseointegrated implants: an in vitro study. *J Oral Implantol* 2009;35:270–276
24. Geistlich Biomaterials: Products. URL: <http://www.geistlich.ch/index.cfm?dom=2&rub=42&id=110579>. [letzter Zugriff: 09.06.2014]
25. Georgiopoulos B, Kalioras K, Provatidis C, Manda M, Koidis P: The effects of implant length and diameter prior to and after osseointegration: a 2-D finite element analysis. *J Oral Implantol* 2007;33:243–256
26. Gil FJ, Manzanares N, Badet A, Aparicio C, Ginebra M: Biomimetic treatment on dental implants for short-term bone regeneration. *Clin Oral Invest* (2013). DOI: 10.1007/s00784-013-0953-z
27. Guerrero JS, Al-Jandan BA: Allograft for maxillary sinus floor augmentation: a retrospective study of 90 cases. *Implant Dent* 2012;21:136–140
28. Hacking SA: Toward a new standard in autogenous bone graft? Commentary on an article by H. Claude Sagi MD et al.: "Qualitative and quantitative differences between bone graft obtained from the medullary canal (with a Reamer/Irrigator/Aspirator) and the iliac crest of the same patient". *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:e1801–2
29. Hawthorne AC, Xavier SP, Okamoto R, Salvador SL, Antunes AA, Salata LA: Immunohistochemical, tomographic, and histological study on onlay bone graft remodeling. Part III: allografts. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:1164–1172
30. Heinemann S, Gelinsky M, Worch H, Hanke T: Resorbierbare Knochensatzmaterialien. *Orthopäde* 2011;40:761–773
31. Hing KA, Annaz B, Saeed S, Revell PA, Buckland T: Microporosity enhances bioactivity of synthetic bone graft substitutes. *J Mater Sci Mater Med* 2005; 16:467–475
32. Hofmann GO: Biodegradable implants in orthopaedic surgery – a review on the state-of-the-art. *Clin Mater* 1992; 10:75–80
33. Hollinger JO, Brekke J, Gruskin E, Lee D: Role of bone substitutes. *Clin Orthop Relat Res* 1996:55–65
34. Ho SKC, Peel SAF, Hu ZM, Sándor GKB, Clokie CML: Augmentation of the maxillary sinus: comparison of bioimplants containing bone morphogenetic protein and autogenous bone in a rabbit model. *J Can Dent Assoc* 2010; 76:a108
35. Hou J, Li C, Cheng L, Guo S, Zhang Y, Tang T: Study on hydrophilic 5-fluorouracil release from hydrophobic poly(α -caprolactone) cylindrical implants. *Drug Dev Ind Pharm (Drug Development and Industrial Pharmacy)* 2011;37:1068–1075
36. Huber F, McArthur N, Heimann L et al.: Evaluation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste Ostim in comparison to Alpha-BSM – more bone ingrowth inside the implanted material with Ostim compared to Alpha BSM. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:164
37. Kirkland NT, Birbilis N, Staiger MP: Assessing the corrosion of biodegradable magnesium implants: a critical review of current methodologies and their limitations. *Acta Biomater* 2012;8: 925–936
38. Koch FP, Wunsch A, Merkel C et al.: The influence of bisphosphonates on human osteoblast migration and integrin α V β 3/tenascin C gene expression in vitro. *Head Face Med* 2011;7:4
39. Koch FP, Yekta SS, Merkel C, Ziebart T, Smeets R: The impact of bisphosphonates on the osteoblast proliferation and Collagen gene expression in vitro. *Head Face Med* 2010;6:12
40. Kolerman R, Samorodnitsky-Naveh GR, Barnea E, Tal H: Histomorphometric analysis of newly formed bone after bilateral maxillary sinus augmentation using two different osteoconductive materials and internal collagen membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32:e21–8
41. Kolk A, Haczek C, Koch C et al.: A strategy to establish a gene-activated matrix on titanium using gene vectors protected in a polylactide coating. *Biomaterials* 2011;32:6850–6859
42. Kolk A, Handschel J, Drescher W et al.: Current trends and future perspectives of bone substitute materials – from space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:706–718
43. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: Robbins and Cotran pathologic basis of disease, Professional Edition: Expert Consult – Online and Print, 8e (Robbins Pathology). 8th ed., Saunders, Philadelphia 2009
44. Lane JM, Tomin E, Bostrom MP: Bio-synthetic bone grafting. *Clin Orthop Relat Res* 1999:S107–117
45. Lan S, Kehinde T, Zhang X, Khajotia S, Schmidtke DW, Starly B: Controlled release of metronidazole from composite poly- α -caprolactone/alginate (PCL/alginate) rings for dental implants. *Dent Mater* 2013;29:656–665
46. Layton D: A critical appraisal of the survival and complication rates of tooth-supported all-ceramic and metal-ceramic fixed dental prostheses: the application of evidence-based dentistry. *Int J Prosthodont* 2011;24:417–427
47. LeGeros RZ: Calcium phosphates in oral biology and medicine. *Monogr Oral Sci* 1991;15:1–201
48. Lindner M, Hoeges S, Meiners W et al.: Manufacturing of individual biodegradable bone substitute implants using selective laser melting technique. *J Biomed Mater Res A* 2011;97:466–471
49. Liu C, Shao H, Chen F, Zheng H: Effects of the granularity of raw materials on the hydration and hardening process of calcium phosphate cement. *Biomaterials* 2003;24:4103–4113
50. Luz GM, Mano JF: Chitosan/bioactive glass nanoparticles composites for biomedical applications. *Biomed Mater* 2012;7:54104
51. Lysaght MJ, Jaklenc A, Deweerd E: Great expectations: private sector activity in tissue engineering, regenerative medicine, and stem cell therapeutics. *Tissue Eng Part A* 2008;14:305–315
52. Mahnama A, Tafazzoli-Shadpour M, Geramipannah F, Mehdi Dehghan M: Verification of the mechanostat theory in mandible remodeling after tooth extraction: animal study and numerical modeling. *J Mech Behav Biomed Mater* 2013;20:354–362
53. Marinucci L, Balloni S, Becchetti E et al.: Effects of hydroxyapatite and bio-silica on osteogenic induction of hMSC. *Ann Biomed Eng* 2010;38:640–648
54. Mastrangelo F, Quaresima R, Grilli A et al.: A comparison of bovine bone and hydroxyapatite scaffolds during initial bone regeneration: an in vitro evaluation. *Implant Dent* 2013;22:613–622
55. Ma W, Wei J, Li Y et al.: Histological evaluation and surface compositional analysis of modified micro-arc oxidation-treated titanium implants. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2008; 86:162–169
56. Moore ST, Katz JM, Zhukauskas RM et al.: Osteoconductivity and osteo-inductivity of Puros(R) DBM putty. *J Biomater Appl* 2011;26:151–171
57. Mota J, Yu N, Caridade SG et al.: Chitosan/bioactive glass nanoparticle composite membranes for periodontal regeneration. *Acta Biomater* 2012;8:4173–4180
58. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA: Bone and bone substitutes. *Periodontol* 2000 1999;19:74–86
59. Nevins M, Nevins ML, Kim S, Schupbach P, Kim DM: The use of mucograft collagen matrix to augment the zone of keratinized tissue around teeth: a pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2011;31:367–373
60. Newman JT, Stahel PE, Smith WR, Resende GV, Hak DJ, Morgan SJ: A new minimally invasive technique for large

- volume bone graft harvest for treatment of fracture nonunions. *Orthopedics* 2008;31:257–261
61. Nissan J, Marilena V, Gross O, Mardinger O, Chaushu G: Histomorphometric analysis following augmentation of the posterior mandible using cancellous bone-block allograft. *J Biomed Mater Res A* 2011;97:509–513
 62. Nissan J, Marilena V, Gross O, Mardinger O, Chaushu G: Histomorphometric analysis following augmentation of the anterior atrophic maxilla with cancellous bone block allograft. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012;27:84–89
 63. Nkenke E, Stelzle F: Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(Suppl4):124–133
 64. Oortgiesen DAW, Plachokova AS, Geenen C et al.: Alkaline phosphatase immobilization onto Bio-Gide and Bio-Oss for periodontal and bone regeneration. *J Clin Periodontol* 2012;39:546–555
 65. Papaioannou KA, Markopoulou CE, Gioni V et al.: Attachment and proliferation of human osteoblast-like cells on guided bone regeneration (GBR) membranes in the absence or presence of nicotine: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26:509–519
 66. Payne KFB, Balasundaram I, Deb S, Di Silvio L, Fan KFM: Tissue engineering technology and its possible applications in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:7–15
 67. Petrovic L, Schlegel AK, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J: Different substitute biomaterials as potential scaffolds in tissue engineering. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:225–231
 68. Rathe F, Ghanaati S, Schlee M: Humane Histologien nach Rezeptionsdeckung mit AlloDerm, Mucograftm, und autologem Bindegewebe; 2011 [cited 2013 Mar 8]. Posterpräsentation, DGParo 9/2011
 69. Rokkanen PU: Absorbable materials in orthopaedic surgery. *Ann Med* 1991;23:109–115
 70. Rothamel D, Schwarz F, Fienitz T et al.: Biocompatibility and biodegradation of a native porcine pericardium membrane: results of in vitro and in vivo examinations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012;27:146–154
 71. Rupperecht S, Petrovic L, Burchhardt B, Wiltfang J, Neukam FW, Schlegel KA: Antibiotic-containing collagen for the treatment of bone defects. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2007;83:314–319
 72. Schaefer D, Kneser U, Munder B, Stark B: Künstliche Gewebe – Tissue Engineering auch in der Zahnmedizin. *Zahnärztl Mitt* 2001;91:48–55
 73. Schliephake H, Zghoul N, Jäger V et al.: Effect of seeding technique and scaffold material on bone formation in tissue-engineered constructs. *J Biomed Mater Res A* 2009;90:429–437
 74. Schneider M, Loukota R, Reitemeier B et al.: Bone block fixation by ultrasound activated resorbable pin osteosynthesis: a biomechanical in vitro analysis of stability. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:79–85
 75. Smeets R, El-Moawen A, Jung O et al.: From bench to application: Current practices in tissue engineering and its realisation at maxillofacial units in Germany, Austria and Switzerland. *J Craniomaxillofac Surg* (2014)
 76. Smeets R, Gerhards F, Stein JM et al.: A novel hemostatic delivery device for thrombin: biodegradable poly(D,L-lactide-co-glycolide) 50:50 microspheres. *J Biomed Mater Res A* 2011;96:177–185
 77. Smeets R, Kolk A: Osteokonduktive und -induktive Knochenersatzmaterialien. *Zahnheilkunde* 2010;26:2–11
 78. Smeets R, Kolk A, Gerressen M et al.: A new biphasic osteoinductive calcium composite material with a negative Zeta potential for bone augmentation. *Head Face Med* 2009;5:13
 79. Smeets R, Maciejewski O, Gerressen M et al.: Impact of rhBMP-2 on regeneration of buccal alveolar defects during the osseointegration of transgingival inserted implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:e3–e12
 80. Smeets R, Ulrich D, Unglaub F, Wöltje M, Pallua N: Effect of oxidised regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. *Int Wound J* 2008;5:195–203
 81. Song G, Atrens A: Understanding magnesium corrosion – a framework for improved alloy performance. *Adv Eng Mater* 2003;5:837–858
 82. Spin-Neto R, Stavropoulos A, Dias Pereira LAV, Marcantonio E, Wenzel A: Fate of autologous and fresh-frozen allogeneic block bone grafts used for ridge augmentation. A CBCT-based analysis. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:167–173
 83. Springer ING, Terheyden H, Geiss S, Härle F, Hedderich J, Açil Y: Particulated bone grafts – effectiveness of bone cell supply. *Clin Oral Implants Res* 2014;15:205–212
 84. Stein JM, Fickl S, Yekta SS, Hoischen U, Ocklenburg C, Smeets R: Clinical evaluation of a biphasic calcium composite grafting material in the treatment of human periodontal intrabony defects: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2009;80:1774–1782
 85. Takagi S, Chow LC, Markovic M, Friedman CD, Costantino PD: Morphological and phase characterizations of retrieved calcium phosphate cement implants. *J Biomed Mater Res* 2011;58:36–41
 86. Takamiya AS, Goiato MC, Filho HG: Effect of smoking on the survival of dental implants. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* (2013). doi: 10.5507/bp.2013.037. [Epub ahead of print]
 87. Thoma DS, Sancho-Puchades M, Ettlin DA, Hämmerle CHF, Jung RE: Impact of a collagen matrix on early healing, aesthetics and patient morbidity in oral mucosal wounds – a randomized study in humans. *J Clin Periodontol* 2012;39:157–165
 88. Tolstunov L, Chi J: Alveolar ridge augmentation: Comparison of two socket graft materials in implant cases. *Compend Contin Educ Dent* 2011;32:E146-E155
 89. Trautvetter W, Kaps C, Schmelzeisen R, Sauerbier S, Sittlinger M: Tissue-engineered polymer-based periosteal bone grafts for maxillary sinus augmentation: five-year clinical results. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2753–2762
 90. Trombelli L, Penolazzi L, Torreggiani E et al.: Effect of hydroxyapatite-based biomaterials on human osteoblast phenotype. *Minerva Stomatol* 2010;59:103–115
 91. Uezono M, Takakuda K, Kikuchi M, Suzuki S, Moriyama K: Hydroxyapatite/collagen nanocomposite-coated titanium rod for achieving rapid osseointegration onto bone surface. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2013;101:1031–1038. doi: 10.1002/jbm.b.32913. Epub 2013 Apr 2.
 92. Westas E, Gillstedt M, Lönn-Stensrud J, Bruzell E, Andersson M: Biofilm formation on nanostructured hydroxyapatite coated titanium. *J Biomed Mater Res A* 2014; 102:1063–1070. doi: 10.1002/jbm.a.34757. Epub 2013 Jun 12.
 93. Wiltfang J, Merten HA, Schlegel KA et al.: Degradation characteristics of alpha and beta tri-calcium-phosphate (TCP) in minipigs. *J Biomed Mater Res* 2002;63:115–121
 94. Witte F: The history of biodegradable magnesium implants: a review. *Acta Biomater* 2010;6:1680–1692
 95. Wood RA, Mealey BL: Histologic comparison of healing after tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus demineralized freeze-dried bone allograft. *J Periodontol* 2012;83:329–336