

**Diplomarbeit**

**Quantitative und qualitative Auswertung von  
Biomaterialien nach Augmentation beim Schaf**

eingereicht von

**Robert Matz**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Radiologie am LKH-Univ. Klinikum Graz**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.med.univ. Josef Simbrunner

und

Dr.med. Marton Magyar

Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, 02.10.2015*

*Robert Matz eh*

## Danksagungen

Für die Möglichkeit diese Diplomarbeit an der Radiologie schreiben zu können, möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Prof. Simbrunner und Herrn Dr. Magyar, meinen beiden Betreuern, bedanken.

Vielen Dank für die tolle Zusammenarbeit und die exzellente Betreuung.

Zusätzlich möchte ich mich noch bei Frau Dr. Angelika Wildburger bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich noch besonders bei meiner Familie, meinen Freunden Rick, Julian, Sven, Arjen, Andi, meiner Freundin Maria, sowie ihren Eltern für die Unterstützung während des Studiums und dieser Diplomarbeit bedanken!

# Zusammenfassung

## Ziel

Ziel dieser Arbeit ist es, mithilfe der CT-Volumetrie und MRT-Perfusion, Eigenschaften von augmentierten Biomaterialien im Verlauf zu beurteilen und Aussagen über die Neovaskularisation treffen zu können. Bei Erfolg könnte dadurch eventuell die Verwendung invasiver Eingriffe (Biopsien) an Patienten/Patientinnen vermieden werden. Darüber hinaus sollen in dieser Arbeit zwei verschiedene Biomaterialien und Augmentationstechniken miteinander verglichen werden.

## Material und Methoden

Zwei verschiedene Biomaterialien (BCP mit und ohne Kunststoffbeschichtung) wurden mit zwei verschiedenen Augmentationstechniken (Sinuslift und subperiostale Augmentation) per "Split-mouth-Verfahren" an 7 Schafen getestet. CT-Aufnahmen zur Messung des Volumens und der Dichte erfolgten postoperativ. 5 Monate später wurden wiederholte CT-Aufnahmen angefertigt sowie eine MRT-Perfusion zur Darstellung der Vaskularisation durchgeführt.

## Ergebnisse

Volumenmessungen ergaben eine signifikante Volumenabnahme aller Augmentate. Insgesamt wurde mit 20,45% ein signifikant höherer Volumenverlust mit dem kunststoffbeschichteten BCP beobachtet, als mit dem nicht beschichteten BCP bei 9,67% Verlust ( $p=0,035$ ). Beide verwendeten Techniken (Sinuslift vs. subperiostale Augmentation) zeigten im direkten Vergleich ein ähnliches Resorptionsverhalten der Augmentate (15,24% vs. 15,91%) und somit keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,11$ ). Dichtemessungen ergaben einen signifikanten Anstieg der HE-Werte aller Augmentate, jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Biomaterialien und Augmentationstechniken festgestellt. Es besteht keine bzw. nur eine schwache Korrelation zwischen der initialen Dichte und dem Volumenverlust der Materialien. MRT-Perfusionsmessungen zeigten in allen Augmentaten typische Perfusionskurven für vitalen, gut vaskularisierten Knochen.

## **Konklusion**

Diese Arbeit konnte zeigen, dass mithilfe von nicht-invasiven bildgebenden Verfahren, quantitative und qualitative Eigenschaften von Biomaterialien untersucht werden können. Beide verwendeten Knochenersatzmaterialien sowie Augmentationstechniken zeigten nach 150 Tagen Zeichen einer erfolgreichen Transplantation, welche im Verlauf Voraussetzung für das erfolgreiche Einbringen von Zahnimplantaten ist. Die hier ermittelten Ergebnisse entsprechen weitestgehend den Resultaten aus anderen Studien.

# Abstract

## **Objective:**

The aim of this study is to evaluate the properties of bone grafts by CT-volumetry and the neovascularization by perfusion weighted MRI. If successful, invasive procedures like biopsies could be eventually avoided. Furthermore, two different bone grafts and augmentation-techniques will be compared.

## **Methods:**

Two different bone grafts (BCP with and without a thin layer of polymer coated) were tested in combination with two different augmentation-techniques (sinus lift and subperiosteal augmentation) in a split-mouth trial with a sheep-model (n=7). The volume and the density of the grafts were measured after the augmentation and 150 days later. At this point DCE-MRI perfusion was performed to show the vascularization as well.

## **Results:**

Volume measurements showed a significant volume loss in all grafts. The polymer-coated BCP exhibited a significant higher volume loss than the BCP without the layer (20,45% vs. 9,67%). In a direct comparison of both augmentation-techniques, the resorption behavior showed no significant differences (15,24% sinus lift, 15,91% subperiosteal augmentation). Density measurements revealed a significant increase of the Hounsfield units (HU) in all grafts. However, there were no significant differences between the grafts and the augmentation-techniques. Furthermore, there were no or a weak correlation between the initial density and the volume loss of the grafts. Perfusion weighted MRI showed similar perfusion curves in all grafts, which are characteristically signs for a vital and good vascularized bone.

## **Conclusion:**

The results lead to the conclusion that the non-invasive perfusion weighted MRI and CT-Volumetry are suitable to receive information about the quality and quantity of bone grafts. Both bone grafts showed signs of a successful transplantation after 150 days, which is an important requirement for the placement of dental implants. Other studies demonstrated similar findings.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1 Die Anatomie der Kieferhöhle.....	2
1.1.1 Aufbau und Funktion.....	2
1.1.2 Blutversorgung .....	3
1.1.3 Innervation.....	4
1.2 Knochen.....	5
1.2.1 Knochenzellen .....	5
1.2.2 Knochenentwicklung (desmale und chondrale Ossifikation).....	5
1.2.3 Knochenmatrix .....	7
1.2.4 Knochengewebe.....	7
1.2.5 Endost, Periost.....	9
1.2.6 Knochenumbau und Regulation .....	9
1.2.7 Frakturheilung .....	11
1.3 Alveolarkammatrophie .....	12
1.4 Sinuslift und subperiostale Augmentation .....	14
1.5 Knochentransplantat und Knochenersatzmittel .....	18
1.6 Strahlenarten .....	24
1.7 Entstehung und Erzeugung von Röntgenstrahlung.....	25
1.8 Strahlenwirkung und Strahlenexposition.....	26
1.9 Die Computertomographie (CT).....	28
1.9.1 Allgemein .....	28
1.9.2 Hounsfield-Einheit .....	29
1.10 Die Magnetresonanztomographie (MRT).....	31
1.10.1 Gerätetechnik/Hardware .....	33
1.10.2 Bildkontrast und Sequenzen .....	33

1.10.3	Kontrastmittel .....	35
1.10.4	Perfusions-MRT .....	36
2	Material und Methoden .....	38
2.1	Narkose und Operationstechnik .....	38
2.2	Analgesie, Fluoreszenzmarkierung, Euthanasie .....	39
2.3	Histologie .....	39
2.4	Bildgebung (CT und MRT) .....	40
2.5	Statistische Auswertung .....	42
3	Ergebnisse – Resultate .....	43
3.1	Volumenmessungen der CT-Bilder .....	43
3.2	Dichtemessungen der CT-Bilder .....	45
3.3	Korrelation zwischen Dichte und Volumenverlust .....	47
3.4	Kontrollmessungen .....	49
3.5	MRT-Perfusion .....	50
4	Diskussion .....	52
4.1	Volumen und Dichte .....	52
4.2	Perfusion .....	55
4.3	Stärken und Schwächen .....	55
4.4	Ausblick .....	56
5	Literaturverzeichnis .....	57
6	Anhang .....	65

## Glossar und Abkürzungen

ACS	Absorbable Collagen Sponge
ASL	Arterial Spin Labeling
β-TCP	Beta-Tricalciumphosphat
BAOSFE	Bone-Added Osteotome Sinus Floor Elevation
BCP	biphasic calcium phosphate
BisGMA	Bisphenolglycidylmethacrylat
BLCSFE	Balloon-Lift-Control Sinus Floor Elevation
BMA	bone marrow aspirate
BMAC	bone marrow aspiration concentrate
BMP	Bone Morphogenetic Proteins
c	Ausbreitungsgeschwindigkeit
CaO	Calciumoxid
CCP	coated calcium phosphate
CT	Computertomographie
DCE-MR	Dynamic Contrast-Enhanced MR Magnetresonanz
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DSC-MR	Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Magnetresonanz
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DVT	Digitale Volumetomographie
ECOSFE	Endoscopically Controlled Sinus Floor Elevation
EPI	Echo Planar Imaging
eV	Elektronenvolt
EZM	Extrazellulärmatrix
f	Frequenz
FDA	US Food und Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
Gd	Gadolinium
GE	Gradienten-Echo
HA	Hydroxylapatit
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hounsfield-Einheit
HF	Hochfrequenz-Impuls
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IGF	Insulin-Like Growth Factors
IR	Inversion Recovery

J	Joule
K <sub>2</sub> O	Kaliumoxid
keV	Kiloelektronenvolt
LG	loose granules
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
λ	Wellenlänge
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MeV	Megaelektronenvolt
MgO	Magnesiumoxid
MPR	Multiplanare Rekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
MTT	Mean Transit Time
Na <sub>2</sub> O	Natriumoxid
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
OPG	Osteoprotegerin
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Diphosphorpentoxid
PD	Protonendichte
PDGF	Platelet-derived growth factor
PTH	Parathormon
RANKL	Receptor Activator Of Nuclear Factor-κB
rhBMP-2	Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2)
rhPDGF-BB	Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor BB
SSCT	Single-Slice-Computertomographie
SE	Spin-Echo
SiO <sub>2</sub>	Siliciumdioxid
STIR	Short Tau Inversion Recovery
T <sub>1</sub>	Längsrelaxationszeit
T <sub>2</sub>	Querrelaxationszeit
TE	Echozeit
TEGDMA	Triethylenglycoldimethacrylat
TGFβ	Transforming Growth Factor-Beta
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbospin-Echo
TTP	Time To Peak
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
ZnO	Zinkoxid
ZNS	Zentralnervensystem

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Knochenumbau in der Kompakta (modifiziert nach Lüllmann-Rauch [16]).....	10
Abbildung 2: Faktoren für Zahnverlust bei Parodontalerkrankungen [23] .....	12
Abbildung 3: Dichtewerte der Gewebe in der HE-Skala (modifiziert nach Hofer [80]) .....	29
Abbildung 4: Die Wirkung eines Hochfrequenzimpulses auf die Protonen [85].....	32
Abbildung 5: Volumen- und Dichtemessungen eines Schafes.....	40
Abbildung 6: Kontrollmessungen (Muskel) eines Schafes .....	41
Abbildung 7: MRT-Perfusionskurve eines Schafes .....	42
Abbildung 8: Volumenwerte aller Lokalisationen .....	43
Abbildung 9: Volumenwerte der Knochenersatzmaterialien und Augmentationstechniken ....	44
Abbildung 10: Dichtewerte aller Lokalisationen .....	45
Abbildung 11: Dichtewerte der Knochenersatzmaterialien und Augmentationstechniken.....	46
Abbildung 12: Korrelation zwischen Dichte und Volumenverlust bei CCP.....	47
Abbildung 13: Korrelation zwischen Dichte und Volumenverlust bei LG .....	47
Abbildung 14: Dichtewerte der Kontrollmessungen.....	49
Abbildung 15: Perfusionskurven Schaf 1 .....	50
Abbildung 16: Perfusionskurven Schaf 2.....	50
Abbildung 17: Perfusionskurven Schaf 3.....	50
Abbildung 18: Perfusionskurven Schaf 4.....	50
Abbildung 19: Perfusionskurven Schaf 5.....	51
Abbildung 20: Perfusionskurven Schaf 6.....	51
Abbildung 21: Perfusionskurven Schaf 7.....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verschiedene Knochenersatzmaterialien und ihre Eigenschaften (modifiziert nach Labres et al. [47]) .....	18
Tabelle 2: Einteilung ionisierender Strahlung (modifiziert nach Kauffmann et al. [78]) .....	24
Tabelle 3: Strahlenexposition der deutschen Bevölkerung im Jahr 2006 (modifiziert nach Reiser et al. [79]) .....	27
Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Gadolinium-DTPA (modifiziert nach Kauffmann et al. [78])	35
Tabelle 5: Volumenwerte aller Lokalisationen .....	43
Tabelle 6: Volumenwerte der Knochenersatzmaterialien und Augmentationstechniken.....	44
Tabelle 7: Dichtewerte aller Lokalisationen.....	45
Tabelle 8: Dichtewerte der Knochenersatzmaterialien und Augmentationstechniken.....	46
Tabelle 9: Dichtewerte der Kontrollmessungen .....	49

# 1 Einleitung

Ein Verlust der Zähne hat Auswirkungen am Alveolarfortsatz im Ober- bzw. Unterkiefer. Durch Um- und Abbauvorgänge der leeren Alveolen kommt es zur Resorption und somit zur Atrophie des Knochens. Im Oberkiefer wird zusätzlich eine fortschreitende Pneumatisation der Kieferhöhle beobachtet. Es besteht das Risiko einer kompletten Aushöhlung des zahnlosen Alveolarfortsatzes und somit einer nur noch papierdünnen Begrenzung des Knochens zwischen Mund- und Kieferhöhle. [1] Um für einen Zahnersatz die notwendigen Implantate erfolgreich setzen zu können, bedarf es einer Erhöhung des Knochenangebotes. [2] Zwei solcher hierfür notwendigen chirurgischen Eingriffe (Sinuslift und subperiostale Augmentation) sollen zusammen mit zwei verschiedenen Knochenersatzmaterialien (CCP und LG) in dieser Diplomarbeit näher betrachtet werden. Um die Integration eines Biomaterials in vivo evaluieren zu können, wurden bislang entweder invasiv Biopsien entnommen und histologisch untersucht und/oder nicht-invasiv mittels radiologischer Bildgebung (z.B. DVT, CT) beurteilt. Nachteilig für die Patienten/Patientinnen, insbesondere für mehrere Verlaufskontrollen, ist jedoch die Verwendung von ionisierender Strahlung. [3]

Eine nicht-invasive und röntgenstrahlfreie Methode ist die MRT-Perfusionsmessung (DCE-MRT). Die Messung der Gefäßversorgung bzw. der Neovaskularisation des Biomaterials soll in dieser Arbeit mitbetrachtet werden.

Im Theorieteil dieser Arbeit sollen die chirurgischen Maßnahmen für den Knochenaufbau beschrieben, sowie die dafür notwendige Anatomie des Sinus maxillaris wiederholt werden. Nach einer Zusammenfassung der Histologie und Physiologie des Knochens soll ein Überblick über verschiedene Knochenersatzmaterialien erfolgen.

Abschließend sollen die Magnetresonanz- und Computertomographie, inklusive der Röntgenstrahlung und ihre Auswirkungen, näher betrachtet werden.

## **1.1 Die Anatomie der Kieferhöhle**

### **1.1.1 Aufbau und Funktion**

Die paarig angelegte Kieferhöhle (Sinus maxillaris dexter et sinister) gehört neben den Sinus frontales, Sinus sphenoidales und den Cellulae ethmoidales zu den Nasennebenhöhlen (Sinus paranasales) des Menschen. Beim Erwachsenen hat sie ein ungefähreres Volumen von  $11 \pm 4 \text{ cm}^3$  und ist somit die größte Nasennebenhöhle. Mit der Größe von ca.  $10 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$  (oft mit der Größe einer Kaffeebohne verglichen) ist sie bei Neugeborenen bereits ausgebildet. Ein starkes Wachstum wird nach Durchbruch des ersten Molaren beobachtet. Im Alter von 12 Jahren ist annähernd die finale Größe und Form (vierseitige Pyramide) erreicht. [4] Die Kieferhöhle nimmt jedoch durch eine langsame aber kontinuierliche Pneumatisation stetig an Volumen zu. Durch diese Reduktion des umgebenen Knochens steigt im höheren Lebensalter auch das Risiko einer Eröffnung der Kieferhöhle während einer Zahnextraktion. [1]

Nach kranial wird die Kieferhöhle durch die Facies orbitalis maxillae (Boden der Orbita) begrenzt. [4] Hier verlaufen im Canalis infraorbitalis der gleichnamige Nerv und seine Begleitarterie. [5]

Nach kaudal reicht die Kieferhöhle in den Processus alveolaris maxillae und findet ihren tiefsten Punkt über dem 1. Molaren.

Die ventrale Begrenzung erfolgt durch die Facies anterior maxillae. Der Tuber maxillae bildet die dorsale Wand.

Nach medial steht die Kieferhöhle mit der lateralen Wand der Nasenhöhle in Beziehung. Dort befindet sich der Hiatus semilunaris, ein Übergang von der Kieferhöhle über das Infundibulum ethmoidale in den mittleren Nasengang. [4]

Die Kieferhöhle wird von einem respiratorischen Epithel ausgekleidet (Schneider'sche Membran). Die Dicke des Epithels ist mit etwa  $0,8 \text{ mm}$  flacher und auch weniger durchblutet als das Epithel der Nasenschleimhaut. [6] Histologisch sind darüber hinaus in der Tunica mucosa weniger Becherzellen, und in der Lamina propria weniger Drüsen vorhanden. [7] Kinozilien-tragende Zellen transportieren das Sekret mit ca. 1000 Schlägen/Minute durch das Ostium in das Infundibulum ethmoidale und sorgen so für eine Sekretentleerung und Belüftung der Kieferhöhle. [8]

Im Sinus maxillaris können sich Knochensepten (Synonym Underwoodsepten, nach ihrem Entdecker Arthur S. Underwood [9]) ausbilden. Diese kommen laut einer Metaanalyse [10] aus dem Jahre 2010 mit einer Prävalenz zwischen 13 und 35,3% vor. In den untersuchten Studien wurden je nach Autor verschiedene Lokalisationen der Septen im Sinus maxillaris beschrieben. Die kortikalen Knochensepten entstehen aus dem Boden oder der lateralen Wand der Kieferhöhle und können bei ausgedehntem Wachstum die Kieferhöhle in zwei oder mehrere Höhlen unterteilen. [10] Die Kenntnis über solche Septen ist zum Beispiel wichtig bei der Sinuslift-Operation, da scharfe Ecken und Kanten der Septen die Schneider'sche Membran perforieren können. [2]

Durch das oben genannte Volumen von  $11 \pm 4 \text{ cm}^3$  einer Kieferhöhle kommt es zu einer Reduzierung der Knochenmasse und somit des Schädelgewichtes. Bei einer „Blow-out-Fraktur“ bricht der Augapfel durch den Orbitaboden in die Kieferhöhle und nimmt weniger Schaden. [4]

Weitere Funktionen des Sinus maxillaris sind noch nicht eindeutig geklärt. Diskutiert wird beispielsweise eine mögliche Unterstützung als Resonanzraum für den Stimmklang. Darüber hinaus könnte die Kieferhöhle auch in einem gewissen Anteil an der Riechfunktion, sowie an der Erwärmung und Befeuchtung der Atemluft beitragen. [2]

### **1.1.2 Blutversorgung**

Die Arteria maxillaris, ein Endast der Arteria carotis externa, wird nach ihrem Verlauf in die drei Teile Pars mandibularis, pterygoidea und pterygopalatina gegliedert. [4] Im letzten Teil innerhalb der Fossa pterygopalatina entlässt sie die für den Sinus maxillaris relevanten Arterien: Arteria infraorbitalis, Arteria alveolaris superior posterior und Arteria palatina major (Ast der Arteria palatina descendens). [2]

Traxler et al fanden in ihrer Studie zusätzlich intra- und extraossäre Anastomosen zwischen der Arteria infraorbitalis und der Arteria alveolaris superior posterior. [11] Vorwiegend parallel zu den Arterien findet der Abfluss des venösen Blutes statt. [4] Aus dem Versorgungsgebiet der Arteria maxillaris gelangt das Blut über den Plexus pterygoideus in die Vena retromandibularis. Diese wird von der Vena facialis aufgenommen, welche anschließend in die Vena jugularis interna mündet. [12]

### 1.1.3 Innervation

Die Innervation der Kieferhöhle erfolgt über den Nervus alveolaris superior posterior und den Nervus infraorbitalis, Äste des rein sensiblen Nervus maxillaris (V2). Der Nervus alveolaris superior posterior spaltet sich vom Nervus maxillaris in der Fossa pterygopalatina ab und verläuft durch die Fissura pterygomaxillaris. Anschließend zieht er nach kaudal, tritt durch ein Foramen alveolaris in die Maxilla ein und „verläuft hier in der Wand des Sinus maxillaris durch den Knochen“. [13] Zusammen mit dem Nervus alveolaris superior medius und dem Nervus alveolaris superior anterior bildet er den Plexus alveolaris und innerviert die Molaren. Die Nervi alveolaris superior medius et anterior sind Äste des Nervus infraorbitalis. Dieser entlässt den Nervus alveolaris superior medius im Sulcus infraorbitalis. Er verläuft daraufhin in der lateralen Wand der Kieferhöhle durch den Knochen und innerviert über den Plexus alveolaris superior die Prämolaren. Der Nervus alveolaris superior anterior verläuft, nachdem er sich im Canalis infraorbitalis abgespalten hat, in der Vorderwand der Kieferhöhle durch die Maxilla. Anschließend werden über den Plexus alveolaris superior die Schneide- und Eckzähne innerviert. Parasympathische Fasern für die Schleimhaut der Kieferhöhle entstammen dem Nervus petrosus major, ein gränganglionärer Ast des Nervus facialis. Die Umschaltung erfolgt im Ganglion pterygopalatinum. Anschließend verlaufen die Fasern gemeinsam mit Ästen des Nervus maxillaris zu den seromukösen Drüsen. [13]

Die sympathischen Fasern entstammen aus dem Rückenmark auf Höhe Th1. Nach ihrem Verlauf im Grenzstrang findet die Umschaltung im Ganglion cervicale superius statt. Im Anschluss begleiten sie die Arteria carotis interna in die Schädelhöhle und vereinigen sich zum Nervus petrosus profundus. Dieser legt sich dem parasympathischen Nervus petrosus major an, verläuft mit ihm in die Fossa pterygopalatina und gelangt gemeinsam mit Ästen des Nervus maxillaris zur Schleimhaut des Sinus maxillaris. [13]

## **1.2 Knochen**

### **1.2.1 Knochenzellen**

Osteoblasten haben eine bedeutende Rolle im Aufbau des Knochengewebes. [14] Sie synthetisieren neben Proteoglykanen, Osteocalzin, Osteonektin, Osteopontin, etc., hauptsächlich Kollagen Typ 1. [15]

Um neues Gewebe aufzubauen, liegen die Osteoblasten nebeneinander in einer einschichtigen Lage an einer freien Oberfläche des Knochens, das heißt entweder außen unter dem Periost oder im Inneren des Knochens. Dort sezernieren sie die Bestandteile des Osteoids (primär nicht-mineralisierte Matrix). Im weiteren Verlauf werden zahlreiche Osteoblasten zu Osteozyten (siehe desmale Ossifikation), manche zu inaktiven „lining cells“ (siehe Kapitel 1.2.5. Endost, Periost) und über 50% gehen in Apoptose. [16]

Die Vorläuferzellen der Osteoblasten sind die Osteoprogenitor-Zellen, welche sich aus mesenchymalen Stammzellen entwickeln [16]

Osteoklasten hingegen sind für den Abbau der mineralisierten Matrix zuständig. Die im Knochenmark entstehenden Monozyten stellen die Vorläuferzellen dar, welche miteinander fusionieren und sich anschließend zu Osteoklasten differenzieren. Eine Osteoklastenzelle kann zwischen 5 und 50 oder auch mehr Kerne enthalten. [7] Im aktiven Zustand liegen die Osteoklasten der mineralisierten Knochenmatrix direkt an. Durch Abgabe von sauren Produkten werden die Calcium-Verbindungen aufgelöst. Nachdem die zahlreichen Lysosomen im Zytoplasma Enzyme (u.a. Cathepsin K) sezerniert haben (führt zur Zerlegung der organischen Matrix), werden die EZM - Fragmente durch die Osteoklasten endozytotisch verdaut und auf der Rückseite ausgeschieden. Die entstandenen Buchten in den Trabekeloberflächen beziehungsweise die Bohrkanäle in der Kompakta werden Howship-Lakunen genannt.

Aktive Osteoklasten gehen entweder in den inaktiven Zustand zurück („lining cells“) oder nach ca. zwei-wöchiger Arbeit in die Apoptose. [16]

### **1.2.2 Knochenentwicklung (desmale und chondrale Ossifikation)**

Ein Geflechtknochen, welcher sekundär in einen Lamellenknochen umgebaut wird, kann auf zwei unterschiedliche Wege entstehen. Es existiert ein direkter (desmale Ossifikation) und ein indirekter Weg (chondrale Ossifikation). [17]

### Desmale Ossifikation

Beispiele für diese direkte Knochenentwicklung sind die parietalen und frontalen Schädelknochen, Teile der okzipitalen und temporalen Knochen, Maxilla, Mandibula [7] sowie die Claviculae. [16]

Mesenchymzellen an Ossifikationszentren (Knochenbaustellen) sind von einem dichten Kapillarplexus umgeben. Nach ihrer Differenzierung zu Osteoblasten synthetisieren diese Osteoid, eine noch nicht mineralisierte Knochengrundsubstanz. [16] Osteoblasten, die von allen Seiten mit der Matrix umgeben sind, heißen Osteozyten. Über kleine Knochenkanälchen (Canaliculi ossei) stehen die Zellfortsätze der Osteozyten per Gap junctions untereinander in Verbindung. [17] An die allmählich entstehenden Knochenteilchen wird peripher weiteres Knochengewebe angelagert (appositionelles Wachstum) und ggf. überschüssiger Knochen durch Osteoklasten abgebaut. [16] Durch Wachstum und Fusion einzelner Ossifikationszentren und Trabekel (Knochenbälkchen) entsteht primär ein Geflechtknochen, welcher anschließend sekundär in Lamellenknochen umgebaut wird. [17]

### Chondrale Ossifikation

Diese indirekte Knochenentwicklung kommt überwiegend bei den kurzen und langen Röhrenknochen vor. [7] Hierbei wird ein vorgebildetes Knorpelmodell im Laufe der Zeit peri- und enchondral verknöchert. [14]

Chondroblasten differenzieren sich aus Mesenchymverdichtungen in den Extremitätenknospen und bilden ein knorpeliges Knochenmodell. [16] „Die Dickenzunahme des Knorpelmodells erfolgt durch appositionelles Wachstum, die Längenzunahme durch interstitielles Wachstum“. [16] An der Peripherie (Perichondrium) differenzieren sich Osteoblasten, welche wie bei der desmalen Ossifikation eine Knochenmanschette um die Diaphyse erstellen. Nach proximaler und distaler Verlängerung wird das Perichondrium Periost genannt. [16]

Im Inneren des Knorpelmodells differenzieren sich Knorpelzellen zu hypertrophen Chondrozyten und initiieren die Mineralisation der Knorpelmatrix. Durch Einsprossung von Blutgefäßen, vom Periost ausgehend durch die Knochenmanschette, gelangen Mesenchym- und Osteoprogenitorzellen in die Knorpelmatrix. Die primäre Markhöhle entsteht durch matrixabbauende Chondroblasten. Osteoblasten nutzen stehengebliebene Bälkchen zur Ablagerung von Knochengewebe und bilden somit die primäre Spongiosa. Die Ossifikation der Diaphyse schreitet weiter in Richtung der Epiphyse fort. Eine jeweils proximale und distale Ossifikationsfront begrenzt die primäre Markhöhle.

Die enchondrale Ossifikation der Epiphyse beginnt hingegen im Zentrum und breitet sich zentrifugal in alle Richtungen aus. Der Knorpel wird mit Ausnahme der Gelenkknorpel und der Epiphysenfugen komplett durch Knochen ersetzt. Je nach Knochen beginnt die Ossifikation jedoch erst kurz vor oder Monate bis Jahre nach der Geburt.

Die noch nicht verknöcherte Epiphysenfuge ist die Grundlage für das Längenwachstum des Knochens. Parallel und in gleicher Geschwindigkeit zur Chondrozytenproliferation in Richtung der Epiphyse wird das Knorpelgewebe vom Markraum aus durch Knochengewebe ersetzt. Somit wird erst bei Stillstand der Chondrozytenproliferation die knorpelige Wachstumsfuge durch die Ossifikation geschlossen und das Längenwachstum des Knochens beendet. Daher können im Kindesalter Frakturen mit Beteiligung der Epiphysenfuge zu massiven Wachstumsstörungen führen. [16]

### 1.2.3 Knochenmatrix

Der anorganische Anteil der Knochenmatrix besteht hauptsächlich aus Kalzium und Phosphat in Form von Hydroxylapatit-Kristallen ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), kurz HA-Kristalle. Weitere anorganische Bestandteile sind amorphes Kalziumphosphat, Bikarbonat, Citrat und Magnesium-, Natrium- und Kaliumsalze. Oberflächliche HA-Kristalle werden von einer Hydratationshülle (bestehend aus Wasser und Ionen) umgeben, um den Ionenaustausch mit den Körperflüssigkeiten zu erleichtern. [7]

Kollagen I bildet zu 95% die organische Komponente der Knochenmatrix. Der restliche Anteil besteht aus Proteoglykanen und Glykoproteinen. [7] Spezifische Glykoproteine, wie beispielsweise Osteocalcin, fördern die Bindung von Kalzium. [7][18]

Die HA-Kristalle sind entlang und zwischen den Kollagenfibrillen angeordnet. Dies ermöglicht den festen Verbund der Fibrillen untereinander und mit der Grundsubstanz. [14] Der oben beschriebene Aufbau der extrazellulären Matrix gewährleistet die Härte und Widerstandsfähigkeit des Knochens. Zugkräfte werden entscheidend von den Kollagenfasern aufgefangen, Druckkräfte hingegen durch die Mineralisierung. [7]

### 1.2.4 Knochengewebe

Histologisch lassen sich zwei unterschiedliche Knochenarten beschreiben. [7]

Der **Geflechtknochen** (Primärknochen) ist durch die unregelmäßige, geflecht- oder netzartige Anordnung von Kollagenfibrillen charakterisiert.

In der Osteogenese (desmal und chondral) sowie im Kallus während einer Frakturheilung, wird primär Geflechtknochen gebildet. [14] Dieser wird dann schrittweise durch den „biomechanisch hochwertigeren Lamellenknochen“ [16] ersetzt.

Der **Lamellenknochen** kann architektonisch in eine innere Substantia spongiosa und in eine äußere Substantia compacta unterteilt werden. [14]

Die Substantia spongiosa besitzt ein charakteristisches, schwammartiges Balkenwerk aus kleinen (höchstens 300-400µm dick), gefäßlosen Trabekeln. [7][16]

„Hierin äußert sich die „Leichtbauweise“ des Skeletts, d.h. mit einem Minimum an Material wird ein Maximum (Optimum) an Festigkeit erreicht.“ [17] 80% der gesamten Knochenmasse (ca. 10kg) entfallen auf die Kompakta. Obwohl die Spongiosa eine 10-fach größere Oberfläche besitzt, nimmt sie mit ca. 2kg nur 20% der Gesamtmasse ein. [19] Um die mechanische Widerstandsfähigkeit zu verbessern (Druckbelastung beim Wirbelkörper, Biegebelastung beim proximalen Femurende), erfolgt die Anordnung der Trabekel parallel zur größten Beanspruchung. [15] Das Knochenmark befindet sich in den Hohlräumen zwischen den Trabekeln der Spongiosa und in den Markhöhlen der Diaphysen der Röhrenknochen. [7] Blutbildendes (rotes) Knochenmark ist in den platten und kurzen Knochen anzutreffen, Fettgewebe (gelbes Knochenmark) hingegen in den großen Röhrenknochen. [14]

Die Kompakta zeichnet sich durch Knochenlamellen mit parallel, in Schraubentouren angeordneten Kollagenfibrillen aus. Um die Festigkeit, neben ihrer Verankerung in der mineralisierten Matrix, zusätzlich zu erhöhen, haben benachbarte Lamellen eine um ca. 90° versetzte Hauptfibrillenrichtung. [14] 10-15 solcher Lamellen (Speziallamellen) verlaufen konzentrisch um einen Havers-Kanal. [20] Diese Einheit wird als Havers-System beziehungsweise als Osteon bezeichnet und hat die Form eines Zylinders. Zwischen den einzelnen Lamellen sind Lakunen mit den Zellkörpern der Osteozyten zu finden.

Der zentrale Havers-Kanal dient mit seinen Blutgefäßen und Nerven zur Nährstoffversorgung und Reizübertragung. [7] In diesem mit retikulären Bindegewebe ausgefülltem Kanal können auch Lymphgefäße vorhanden sein. [14] Transversal verlaufende, lamellenlose Volkmann-Kanäle verbinden die Osteone untereinander. [7] Die äußere Begrenzung eines Osteons stellt die Zement- beziehungsweise Kittlinie dar. Sie hat einen höheren Proteoglykangehalt und ist kollagenärmer. [16]

Zwischen einzelnen Osteonen sind die Zwickel mit Resten von alten Osteonen ausgefüllt. Sie werden Schaltlamellen genannt. Histologisch weisen sie keinen Havers-Kanal mehr auf und sind ein Merkmal des Knochenumbaus. [16]

Der Knochen wird (unter dem Periost) von den äußeren Generallamellen zirkulär umgeben. Als Abgrenzung von der Substantia compacta gegen die Markhöhle dienen die inneren Generallamellen. [20]

### **1.2.5 Endost, Periost**

Die inneren Knochenoberflächen (inklusive Spongiosa-Trabekel und Wände der Havers-Kanäle) werden vom Endost, einer dünnen Schicht nicht-mineralisierter Kollagenfibrillen und einer kontinuierlichen Lage von Zellen („lining cells“), ausgekleidet. Die „lining cells“ beinhalten mesenchymale Stammzellen, Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten und Osteoklasten, welche bei Bedarf aktiviert werden können. [16]

Das Periost, bestehend aus zwei Schichten, bildet die äußere Oberfläche des Knochens. Das Stratum fibrosum liegt außen. Es ist aus straffem Bindegewebe und elastischen Fasern aufgebaut. [16] Durch kollagene Fasern (Sharpey'sche Fasern) ist das Periost mit der Kortikalis verwachsen. [14][16]

Das Stratum osteogenicum (innen, dem Knochen direkt anliegend) besitzt wie das Endost „lining cells“. [16]

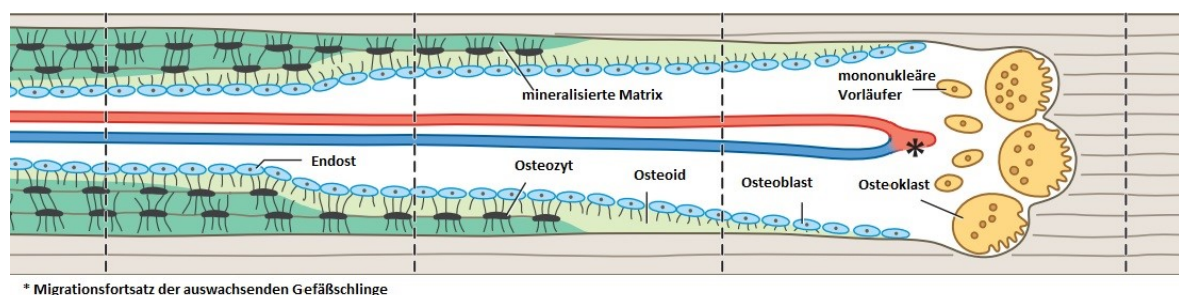
Im Periost befinden sich eine ausgeprägte Vaskularisation, Mechano- und Schmerzrezeptoren. [14][16] Neben der Sicherstellung eines kontinuierlichen Nachschubs für Wachstum und Reparatur sind zusätzlich die Ernährung des Knochengewebes Aufgaben des Endosts und Periosts. [7]

### **1.2.6 Knochenumbau und Regulation**

Es finden zeitlebens Umbaumaßnahmen am Skelett statt. [14] Schätzungsweise 10% der gesamten Knochenmasse eines Erwachsenen werden in einem Jahr ersetzt. Bei Kindern in der Wachstumsphase sind die Knochenumbauraten sogar bis zu 200mal schneller als beim Erwachsenen. [7] Mithilfe des kontinuierlichen Umbaus kann der Knochen an mechanische Beanspruchungen angepasst werden. [16] Mit Belastungsänderung verschieben sich die Spongiosa-Bälkchen und richten sich entsprechend neu aus. Dies geschieht durch parallelen Substanzenbau an die Bälkchen auf der einen Seite und Substanzabbau auf der anderen. [14] Durch den Umbau kann einer Materialermüdung entgegen gewirkt, Mikroschäden repariert und die Materialmenge angepasst werden. [16]

In der Kompakta bohren Osteoklasten einen Tunnel (Durchmesser des zukünftigen Osteons) in die bestehende Knochenmatrix. In diesen Kanal wachsen Gefäße, marklose Nervenfasern und Bindegewebe ein. Osteoblasten folgen den fortschreitenden Osteoklasten und bilden eine erste Osteoid-Lamelle an der Wand des Bohrkanals. Aufgrund der Produktion einer zweiten Lamelle durch eine neue Osteoblasten-Kolonie werden die darunterliegenden Osteoblasten eingemauert und zu Osteozyten. Dieser Vorgang wiederholt sich so oft, bis der Havers-Kanal von ca. 5-20 Lamellen umgeben ist. Die letzte und somit innerste Lamelle bildet nun das Endost. [16]

**Abbildung 1: Knochenumbau in der Kompakta (modifiziert nach Lüllmann-Rauch [16])**



Um eine Überaktivität der Osteoblasten oder Osteoklasten zu verhindern, sorgen neben mechanischer Beanspruchung auch parakrine und endokrine Wirkstoffe sowie Vitamine für die Regulation eines Gleichgewichts. [7][16]

Als Beispiele seien M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), RANKL (receptor activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B), OPG (Osteoprotegerin), PTH (Parathormon), Glukokortikoide, Calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), Calcitonin sowie Estrogene genannt.

Das Zytokin M-CSF wird von Osteoblasten sezerniert und bewirkt eine Proliferation von Vorläuferzellen der Osteoklasten. Die anschließende Fusion, Differenzierung und Aktivierung zum reifen Osteoklasten wird von dem antiapoptotisch wirksamen RANKL-Protein des Osteoblasten gewährleistet. Dieses Protein bindet an den entsprechenden Rezeptor RANK der Osteoklasten-(Vorläufer). Die Osteoblasten selbst können diese RANKL-Wirkung auch wieder blockieren: mit dem eigen sezernierten Protein OPG. [16] OPG bindet an RANKL und inaktiviert es somit. [7]

Wachstumsfaktoren wie TGF $\beta$ , FGF, PDGF und IGF stimulieren den Osteoblasten. [21] In der Knochenmatrix gebundene Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise IGF, können durch Osteoklasten mobilisiert werden. Somit hat die Osteoklastenaktivität auch eine rückkoppelnde stimulierende Wirkung auf den Osteoblasten. [16]

Der Knochen fungiert als Calcium-Speicher. Schätzungsweise 99% des gesamten Calciums befinden sich im Skelett. Bei Abfall der Calciumkonzentration im Blut, kann

freies Calcium aus dem Knochen mobilisiert werden. [7] Ein wichtiges Hormon für diesen Mechanismus ist das Parathormon aus den Nebenschilddrüsen. PTH fördert indirekt die Osteoklastenbildung über Stimulation von RANKL und M-CSF der Osteoblasten. [16][21] Das aus den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildete Hormon Calcitonin wirkt hier als Antagonist. Es hemmt die Osteoklasten direkt am Rezeptor und verhindert somit den Knochenabbau und die Calciumfreisetzung. [7] Calcitriol fördert sowohl den Knochenaufbau als auch den Knochenabbau. Über Bindung an dem Vitamin-D-Rezeptor (VDR) werden Knochenmatrixproteine, Osteocalcin, Osteopontin und RANKL gebildet. Wie beim PTH oben erläutert kommt es indirekt über RANKL und M-CSF zur Osteoklastenbildung. Glukokortikoide aus der Nebennierenrinde fördern den Knochenabbau über Hemmung von Calcitriol und Kollagen-Typ-I. [21] Estrogene hingegen hemmen den Knochenabbau und die Osteoklastenbildung durch Hemmung von RANKL und M-CSF. Darüber hinaus fördern Estrogene die Apoptose von Osteoklasten und erhöhen die OPG-Bildung. [16][21]

### **1.2.7 Frakturheilung**

Wenn einwirkende mechanische Kräfte größer als die Festigkeit des Knochens sind, kommt es zu einer Fraktur. Die Heilung kann primär oder sekundär erfolgen.

Bei der primären Frakturheilung sind ein Abstand von  $< 1$  mm und eine stabile Fixation der Fraktarenden notwendig, damit auf direktem Weg Lamellenknochen im Frakturspalt entsteht. Dies kann durch operative Verwendung von z.B. Schrauben und Platten ermöglicht werden (Osteosynthese).

Bei der sekundären (natürlichen) Frakturheilung wird der Bruchspalt durch eine knöcherne Narbe (Kallus) überbrückt. [16] Durch die Fraktur werden Knochenmatrix und Blutgefäße zerstört. Die Folge ist ein Blutgerinnsel mit anschließender Phagozytose der abgestorbenen Knochenzellen durch Makrophagen. Über das Periost, Endost und weitere Blutgefäße wandern Osteoprogenitor- und mesenchymale Stammzellen ein. [7] Es kommt zur Bildung eines vorerst fibroartilaginären Kallus (Narbe aus straffem Binde- und Knorpelgewebe), welcher den Frakturspalt provisorisch überbrückt. Die anschließende enchondrale Ossifikation ersetzt das Knorpelgewebe durch Geflechtknochen. Dieser nun knöcherne Kallus wird innerhalb mehrerer Monate in Lamellenknochen und in seine ursprüngliche Form umgebaut. [16]

### 1.3 Alveolarkammatrophie

Es gibt mehrere Ursachen für Zahnverluste beziehungsweise Zahnextraktionen. In einer Studie aus South Wales war Karies mit 59% die Hauptursache. Weitere Gründe waren Parodontalerkrankungen, Extraktionen aufgrund kieferorthopädischer oder prä-prothetischer Eingriffe, Weisheitszähne, Traumata, Patientenwünsche und andere. [22] Signifikante assoziierte Faktoren für Zahnverlust und Parodontalerkrankungen wurden in der Studie von Al-Shammari et al beschrieben. [23]

Abbildung 2: Faktoren für Zahnverlust bei Parodontalerkrankungen [23]

#### Logistic Regression Analysis of Factors Associated With Tooth Loss for Periodontal Reasons\*

Variable	B (SE)	OR	95% CI
Age >35 years	1.24 (0.11)	3.45	(2.79 to 4.26)
Male gender	0.35 (0.10)	1.42	(1.17 to 1.73)
Diabetes mellitus	0.97 (0.09)	2.64	(2.19 to 3.18)
Hypertension	0.55 (0.11)	1.73	(1.41 to 2.13)
Rheumatoid arthritis	1.43 (0.34)	4.19	(2.17 to 8.11)
Never having periodontal maintenance	0.39 (0.09)	1.48	(1.23 to 1.78)
Never brushing	0.59 (0.10)	1.81	(1.49 to 2.20)
Current or past smoker	0.44 (0.10)	1.56	(1.28 to 1.91)
Anterior tooth type	1.17 (0.12)	3.23	(2.57 to 4.05)

\* All variables were significant at  $P < 0.001$ ; variables that were eliminated from the final model: cardiovascular disease, stroke, asthma, renal problems, hepatic problems, and osteoporosis; significance of the model: chi-square = 1192.3;  $P < 0.001$ .  
B = regression coefficient.

Nach einem Zahnverlust kommt es zu einer Resorption des Alveolarfortsatzes. Die größte Resorptionsrate, infolge von Umbau und Abbau der leeren Alveolen, wird dabei im ersten Jahr beobachtet. [1]

Im Processus alveolaris maxillae sind dies ca. 0,5mm [24] im ersten Jahr und ca.0,1 mm in den darauf folgenden Jahren. Diese Werte sind allerdings sehr variabel. [1]

Im zahnlosen Unterkiefer schreitet die Atrophie schneller voran (ca.1,2 mm im ersten Jahr, ca.0,4mm in den folgenden). Ein Grund hierfür ist die höhere Druckbelastung der Totalprothese im Unterkiefer. [24]

Die Gründe der Alveolarfortsatzresorption sind noch nicht vollständig geklärt. Sicher ist, dass es zu einem „Alveolarknochen-Turnover“ (gesteigerter Abbau, verringerter Anbau) aufgrund fehlender adäquater Reize des be- und entlasteten Parodonts kommt.

Auf den zahnlosen Knochen einwirkende Kräfte (Lippen-, Wangen- und Zungendruck), Konstruktion und Sitz der Prothese, metabolische, hormonelle, lokal entzündliche Prozesse sowie Alter und Geschlecht haben Einfluss auf die Knochenqualität und die Knochenresorption. [1]

Im Jahre 1963 erstellte Atwood eine Einteilung der atrophierten Mandibula. Fallschüssel entwickelte 1986 darauf aufbauend eine Klassifikation für den atrophen Oberkiefer. Die Resorptionsklasseneinteilung wurde einige Jahre später von Cawood und Howell noch geringfügig modifiziert und erzielte internationale Verwendung vor Implantationen, „da zwischen der Resorptionsklasse des zahnlosen Kieferkammes und dem für Implantationen zur Verfügung stehenden vertikalen und horizontalen Knochenangebot eine eindeutige Korrelation besteht.“ [25]

Die Alveolarkammatrophy im Oberkiefer hat auch Auswirkungen auf die Kieferhöhle. Das Volumen nimmt durch eine Pneumatisation im Laufe des Lebens und besonders nach Zahnverlust stetig zu. Es besteht das Risiko einer kompletten Aushöhlung des zahnlosen Alveolarfortsatzes und somit einer nur noch papierdünnen Begrenzung des Knochens zwischen Mund- und Kieferhöhle. [1]

Pathophysiologisch stellen eine vermehrte Osteoklastenaktivität der Schneider'schen Membran und ein erhöhter intraantraler Druck Ursachen für die Volumenzunahme dar. [26]

## **1.4 Sinuslift und subperiostale Augmentation**

Um fehlende Zähne des Oberkiefers zu ersetzen, finden Implantate aus der Zahnmedizin ihre Verwendung. Die vorwiegend aus Titan oder Titanlegierung bestehenden Implantate werden in den Oberkiefer geschraubt und dienen als Grundlage für die Befestigung der Zahnersätze. [27]

Aufgrund der oben beschriebenen Problematik der Alveolarkammatrophy und Pneumatisation der Kieferhöhle bedarf es einer Erhöhung des vertikalen Knochenangebotes um erfolgreich Implantate setzen zu können. [2]

Ein gut dokumentiertes Verfahren dafür ist die „maxillary sinus floor elevation“, oder auch Sinuslift genannt. [28]

Die laterale Variante (Synonym extern[29], direkt[27]) wurde erstmals von Tatum im Jahre 1976 vorgestellt und 1980 von Boyne und James beziehungsweise 1986 von Tatum selbst publiziert. [2][30][31]

Nachdem ein Mukoperiostlappen vom Alveolarkamm mittels vertikalen Entlastungsschnitten abgehoben wurde [32], wird unter Verwendung eines high-speed Rundbohrers oder piezoelektrischen Diamantrundbohrers ein Fenster in die laterale Wand der Maxilla präpariert. [33] Anschließend wird dieser Knochendeckel zusammen mit der Schneider'schen Membran in die gewünschte Höhe angehoben (engl. lift). [2] Dabei muss die Schneider'sche Membran vorsichtig vom Boden der Kieferhöhle gelöst werden. Der nun vorhandene Hohlraum unterhalb des Knochendeckels und der Membran wird mit Knochenersatzmaterialien gefüllt. [32]

Die krestale Variante (Synonym intern[29], indirekt[27]) wurde 1994 von Summers beschrieben. Diese Methode ist weniger invasiv, da kein laterales Fenster in die Maxilla präpariert werden muss. [6]

Stattdessen wird nach einer krestalen Inzision der Alveolarknochen dargestellt und mit einem Osteotom oder Bohrer der Knochen eröffnet. Anschließend werden Osteotome mit zunehmendem Durchmesser (Maximum entspricht dem Durchmesser des Implantats) per Hand oder einem kleinen Hammer vorsichtig in den Knochen getrieben. Circa 2 mm vor der Kieferhöhle kommt das letzte Osteotom zum Einsatz, durchbricht den Kieferhöhlenboden und hebt die Schneider'sche Membran an. Nachfolgend wird das Knochenersatzmaterial hinzugefügt. [6][34][35]

Zahlreiche Modifizierungen dieser Operationstechnik wurden in den darauf folgenden Jahren beschrieben. Als Beispiel seien die BAOSFE (bone-added osteotome sinus floor elevation), ECOSFE (endoscopically controlled sinus floor elevation) und die BLCSFE (balloon-lift-control sinus floor elevation) genannt. [36]

Abhängig von der Resthöhe des Knochens und der Wahrscheinlichkeit einer primären Stabilität des Implantats können beide oben genannten Methoden sowohl einzeitig als auch zweizeitig (1- oder 2-stage) erfolgen. Bei dem einzeitigen Vorgehen sollten mehr als 5 mm Restknochen vorhanden sein. Wenn außerdem die Stabilität gegeben ist, können in der gleichen Sitzung ein Sinuslift und eine anschließende Implantatsetzung stattfinden. Ist dies nicht der Fall, sollte ein zweizeitiges Verfahren angestrebt werden. [37] Hier erfolgt die Implantatsetzung 4-6 Monate nach dem Sinuslift. [2]

Der Vorteil einer krestalen gegenüber einer lateralen Methode liegt in der geringen Invasivität. Dadurch können die Operationszeit, die postoperativen Komplikationen und die Heilungsdauer minimiert werden. Des Weiteren kann die primäre Stabilität der Implantate durch eine Verdichtung des Knochens durch die Osteotom-Anwendung erhöht werden. [37]

Nachteile ergeben sich aus einem erhöhten Risiko der Membranperforation und begrenzter Elevationshöhe. Durch den kleineren Operationszugang kommt es darüber hinaus zu eingeschränkten Sichtverhältnissen. [34]

Aufgrund der hohen Erfolgs- und niedrigen Komplikationsrate ist der Sinuslift eine gut erprobte und zuverlässige Methode. [38]

Aus einer Metaanalyse von Pjetursson et al. geht hervor, dass die häufigste intraoperative Komplikation die Perforation der Schneider'schen Membran war. Aus 20 verglichenen Studien mit insgesamt 3352 Sinuslifts lag die mittlere Prävalenz bei 19,5% (Range 0-58,3%). Postoperative Infektionen (2,9%) und das totale Transplantatversagen (1,9%) waren weitaus seltener. Gelegentlich wurden auch weitere Komplikationen beschrieben. Beispiele sind Blutungen, Hämatome, Wunddehiszenzen, Verletzung des infraorbitalen Nervengefäßbündels oder Implantatdislokation mit Migration in die Kieferhöhle. [39] Membranperforationen können bei der Elevation entstehen. Das Risiko wird unter anderem durch scharfe Ecken und Kanten, beispielsweise beim Vorliegen von Underwoodsepten, erhöht. [2]

Durch Einrisse der Membran geht die Barriere zwischen Knochentransplantat und Kieferhöhle verloren, was zu einer Infektion, chronischen Sinusitis oder bis zum Verlust des Transplantats führen kann. [28]

Um die Perforation nicht zu vergrößern, muss die angrenzende Membran vorsichtig mit einem stumpfen Instrument seziert werden. Dadurch wird die Spannung verringert und einer fortschreitenden Perforation vorgebeugt. In einigen Fällen besteht auch die Notwendigkeit einer Vergrößerung der Osteotomie um somit mehr Zugriff auf die Membran zu haben.

Die Behandlung einer Perforation hängt von der Lokalisation und der Größe ab.

Bei kleinen, günstig gelegenen Perforationen kann durch die Elevation hervorgerufene Faltung der Schleimhaut eventuell ein Verschluss erfolgen und bedarf somit keiner weiteren Handlung.

Bei komplizierteren Lokalisationen und/oder größeren Ausmaßen kommen beispielsweise eine resorbierbare Kollagenmembran, gefriergetrocknete Lamellenknochen-„sheets“ oder eine Naht zum Einsatz.

Durch adäquates Handeln des Operateurs ist die Membranperforation keine absolute Indikation für einen Abbruch der Augmentation. [40] Darüber hinaus besteht auch keine signifikante Auswirkung auf das spätere Implantatüberleben. [41]

Um das chirurgische Trauma, postoperative Beschwerden und die Morbidität weiter zu minimieren, finden minimal invasive chirurgische Techniken zunehmend Interesse. Die subperiostale Augmentation ist ein Beispiel für solch eine Technik. [42] Kent et al.

beschrieben 1982 erstmals die subperiostale Auflagerung von HA-Granulat. [43] Im Laufe der Zeit folgten darauf basierend weitere Studien zur Tunneltechnik. Die subperiostale Augmentation wurde in einer Studie von Hasson [44] an sieben Patienten durchgeführt.

Der operative Ablauf soll kurz anhand dieser Studie zusammengefasst werden. Zu Beginn wird unter Lokalanästhesie eine kleine, vertikale Inzision der Mucosa, mesial des zu augmentierenden Bereichs, durchgeführt. Mithilfe eines Raspatoriums wird das Gewebe gelöst und ein subperiostaler Tunnel geformt. Das Periost wird vorsichtig vom Alveolarkamm in Richtung des posterioren und inferioren Anteil des Tunnels abgehoben.

Nach der Entfernung der Kortikalis mit einem low-speed-Rundbohrer wird eine Kollagenmembran zeltförmig eingebracht, das Knochenersatzmittel hinzugefügt (in diesem Fall bovin/ Bio Oss®) und anschließend die vertikale Inzision vernäht. Vier Monate später konnten erfolgreich die Implantate gesetzt werden. Das operative Vorgehen variiert in

unterschiedlichen Studien. Beispielsweise verzichteten einige Autoren auf eine Kollagenmembran, oder es wurden unterschiedliche Knochenersatzmaterialien verwendet. [44] Die Vorteile dieser subperiostalen Augmentation liegen darin, dass die Operationszeit sowie postoperative Komplikationen wie Ödeme, Schmerzen oder Infektionen vermindert werden können. [42] Die Technik erfordert jedoch während des Eingriffs Geduld und sorgfältige, chirurgische Manöver, da es sich um eine geschlossene und teilweise „blinde“ Technik handelt. [44] Eine fundierte oralchirurgische Ausbildung sowie entsprechende Erfahrung und Training mit dieser Technik werden ausdrücklich empfohlen. [45]

## 1.5 Knochentransplantat und Knochenersatzmittel

Für die Augmentation der Kieferhöhle im Rahmen der Sinuslift-Operation stehen verschiedene Transplantatmaterialien zur Verfügung. [46]

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Einteilung und Eigenschaften, welche nun noch ausführlicher erläutert werden sollen.

**Tabelle 1: Verschiedene Knochenersatzmaterialien und ihre Eigenschaften (modifiziert nach Labres et al. [47])**

Material		Herkunft	Osteokonduktion	Osteoinduktion	Osteogenese	Strukturfestigkeit	Antigenität	Risiko der Krankheitsübertragung
Autolog	Kortikal	Natürlich	+++	++	++	+++	-	-
	Spongiös	Natürlich	+++	+++	+++	-	-	-
Allogenen	Frisch	Natürlich	+++	++	+	+++	***	***
	Gefroren	Natürlich	+++	+	-	+++	**	*
	Gefrier-getrocknet	Natürlich	+++	+	-	++	*	*
	Demineralisiert	Natürlich	+	++	-	-	-	*
Xenogen	Bovin/porcin/equin	Natürlich	+++	-	-	+++	*	*
Alloplastisch	Calciumphosphat	Synthetisch	+	-	-	-	-	-
	Calciumsulfat	Synthetisch	+	-	-	-	-	-
	β-TCP	Synthetisch	+++	-	-	-	-	-
	HA aus Korallen	Natürlich	+++	-	-	++	-	-
	HA	Synthetisch	+	-	-	-	-	-
	Kollagen	Natürlich	++	-	-	-	-	-
	Polymere	Synthetisch	++	-	-	++	-	-
Biogläser	Biogläser	Synthetisch	++	-	-	++	-	-
	BMPs	Synthetisch	-	+++	-	-	-	-

Score: - (keine), + (gering), ++ (mittel), +++ (exzellent)  
 - (keine), \* (gering), \*\* (mittel), \*\*\* (hoch)

**Osteokonduktive** Materialien besitzen die Fähigkeit, eine Leitstruktur für die Osteoblasten zu bilden. Dieses Gerüst dient der Einsprossung neuer Gefäße, der Bildung und der Anhaftung des neuen Knochens. [48]

Die **Osteoinduktion** beschreibt die Eigenschaft zur Stimulation der Osteoprogenitor-Zellen und ihre Differenzierung zu Osteoblasten. Die Integration des Transplantats kann durch die Anregung somit beschleunigt werden. Entscheidend dafür sind die in der Extrazellulärmatrix anzutreffenden knochenmorphogenetischen Proteine (BMP) sowie

osteogenetische Proteine wie beispielsweise Kollagen, Osteonektin, Osteopontin und Bone-Sialoprotein.

Ein Transplantat, welches durch eigene Stammzellen oder vitale Osteoblasten zur Neubildung von Knochen befähigt ist, hat **osteogenetische** Eigenschaften. [47]

Autologe Transplantate (Spender und Empfänger sind dieselbe Person) erfüllen diese drei genannten Merkmale. [46] Autografts sind bisher noch der Goldstandard für Knochentransplantate beim Sinuslift. Es besteht keine Gefahr der Krankheitsübertragung oder einer Immunreaktion. [49]

Knochenblöcke oder Knochenpartikel können unter anderem am Kinn, am Ramus ascendens mandibulae, an der Tuberositas maxillae oder am Beckenkamm entnommen werden. [47] Beim lateralen Sinuslift mit autologen Knochenpartikeln wurden längere Überlebenszeiten der Implantate beobachtet sowie eine einfachere Handhabung perioperativ. [50]

Einerseits ist die osteogenetische Komponente ein großer Vorteil, jedoch sind mitunter limitierte Verfügbarkeit an Knochenmaterial, die Notwendigkeit einer Vollnarkose bei extraoraler Entnahme und ein zweiter chirurgischer Eingriff mit möglichen Komplikationen Nachteile der autologen Transplantation. [51][52]

Allogene Transplantate stammen von der gleichen Spezies, aber nicht von der genetisch identischen Person. Es besteht die Möglichkeit Lebendspenden zu empfangen, in der Zahnmedizin werden in der Regel jedoch Transplantate von Leichnamen verwendet. [53] Aufgrund einer möglichen Antigenität und einer Übertragung von Krankheiten des Spenders (z.B. HIV, HBV, HCV) finden frische Allografts nur mehr selten Verwendung. [54]

Um immunologische Reaktionen zu minimieren, werden Allografts daher gefroren, gefriergetrocknet oder demineralisiert-gefriergetrocknet. Im Vergleich zu den autologen Transplantaten wird durch die Präparation die Fähigkeit zur Osteoinduktion und –konduktion verringert und die osteogenetische Eigenschaft verloren. [54] [55]

Xenogene Transplantate, oder auch Xenografts genannt, entstammen einer anderen Spezies. Zum Einsatz kommen bovine (Rind), equine (Pferd) oder porcine (Schwein) Materialien. [47] Hier seien beispielsweise Bio-Oss®, Endobon® und Equimatrix® genannt. [53]

Durch verschiedene Verfahren werden die organischen Komponenten aufgrund immunologischer und krankheitsübertragender Reaktionen entfernt. [56]

Xenografts haben gute osteokonduktive Eigenschaften. Dank der Radioopazität des Materials ist es möglich, peri- oder postoperativ einen Überblick über die verwendete Transplantatmenge zu erhalten. [53]

Die alloplastischen Transplantate (Alloplasts) sind synthetisch hergestellte Knochenersatzmaterialien. [57] Es existieren eine Vielzahl an verschiedenen Produkten. In dieser Diplomarbeit werden die Gruppe der Keramiken, die Polymere und die Composites als Beispiel erläutert.

In der Gruppe der Keramiken werden am häufigsten Hydroxylapatit (HA) und  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) verwendet. Vorteilhaft sind neben der unlimitierten Verfügbarkeit in jeder Form, Porosität und Zusammensetzung außerdem die lange Haltbarkeit, kein Risiko einer Krankheitsübertragung und die osteokonduktive Eigenschaft. Zu den Nachteilen zählen die nicht vorhandene Osteoinduktion und -genese, Schwierigkeiten bei der Handhabung bestimmter Materialien und die fehlende kortikale Stabilität. [58]

HA kann aus synthetischen oder biologischen Materialien, wie beispielsweise boviner Spongiosa oder dem Exoskelett von Korallen, gewonnen werden. Diese Keramiken sind wenig bis nicht-resorbierbar [59] und dienen als Gerüst für den neuen Knochen. [60] Abhängig von der Porengröße kommt es bei kleinen Poren zu einem Anwachsen und bei einem interkonnektierenden Porensystem zu einem Einwachsen und Durchdringen der Keramik durch den neuen Knochen. [59]

$\beta$ -TCP zeigt im Vergleich zu HA eine geringere mechanische Stabilität und eine schnellere Resorption. [58] Diese ist durch eine verbesserte Bindung der oberflächlichen Schichten des  $\beta$ -TCP mit dem benachbarten Knochen und einer anschließenden Stimulation der Osteoklasten verbunden. Innerhalb des resorbierten Implantats wächst der neue Knochen. [54]

Eine Kombination aus HA und  $\beta$ -TCP wird als biphasische Keramik (BCP) bezeichnet. Hierbei sind verschiedene Mischungsverhältnisse möglich. [59] Beispielsweise HA 70% +  $\beta$ -TCP 30% (Osteon™) [61] oder HA 60% +  $\beta$ -TCP 40% (calc-i-oss™CRYSTAL). [62] Calc-i-oss™CRYSTAL ist eines der beiden Knochenersatzmaterialien, die in dieser Diplomarbeit zum Einsatz kamen. Es besteht aus 450-1000  $\mu$ m großen Granulaten und

weist eine Gesamtporosität von etwa 70% auf. Im Defekt wird der  $\beta$ -TCP-Anteil resorbiert; der HA-Anteil verbleibt und dient als stabiles, poröses Gerüst. [62]

Die amorphen und anorganischen Biogläser sind unter anderem aus  $P_2O_5$ ,  $SiO_2$ ,  $CaO$ ,  $Na_2O$ ,  $K_2O$ ,  $MgO$  und  $ZnO$  aufgebaut. Nach einem Schmelzvorgang dieser Substanzen und anschließender Einfrierung entsteht ein dreidimensionales Phosphoroxid-Siliciumoxid-Netzwerk. [59] Durch eine Calciumphosphat-reiche Schicht wird die Adsorption und Konzentration von Proteinen gefördert, welche von Osteoblasten für die Mineralisation der Extrazellulärmatrix verwendet werden. [63]

Organische Knochenersatzmaterialien auf Polymer-Basis können in natürliche und synthetische und darüber hinaus in abbaubare und nicht-abbaubare Polymere unterteilt werden. [57] Aliphatische Polyester, wie beispielsweise Polyglycolid, Poly-L-lactid, Poly-D,L-lactid und Copolymere, werden hierfür als Substanzen verwendet. Durch Hydrolyse chemischer Bindungen erfolgt ein schneller bis unvollständiger Abbau. Die Geschwindigkeit wird unter anderem von der Porosität und der Art des Polymers beeinflusst. Polymere weisen eine gute Primärstabilität auf, welche im Verlauf des Abbaus wieder abnimmt. [59]

Auf Grund saurer Abbauprodukte kann der erniedrigte pH-Wert im benachbarten Gewebe zu Entzündungs- und Immunreaktionen führen. [64] Aus Gründen der Radioopazität, einer verbesserten mechanischen Festigkeit und Biointegrierbarkeit können Polymere mit Calciumphosphaten kombiniert werden. Diese Verbundmaterialien aus organischen und anorganischen Anteilen werden Composites genannt.

Als organische Komponente wird vor allem das natürliche Polymer Kollagen, seltener Gelatine, verwendet. Beide können beispielsweise in Kombination mit den anorganischen Materialien HA oder  $\beta$ -TCP zur Füllung von Knochendefekten eingesetzt werden.  $\beta$ -TCP-Composites werden vollständig abgebaut, bei HA-Composites hingegen nur die organische Phase. Selbsthärtende Composites aus unterschiedlichen mono- und polyfunktionellen Methacrylaten, wie Triethylenglycoldimethacrylat (TEGDMA) oder Bisphenolglycidylmethacrylat (BisGMA), enthalten für eine verbesserte Verarbeitungviskosität, Biointegration und mechanische Stabilität unter anderem Silikate, Calciumphosphate oder Biogläser. [59]

Ein Beispiel für die oben erwähnte Kombination aus Polymer und Calciumphosphaten stellt easy-graft™ (Degradable solutions, Schlieren, Schweiz) dar. Das eine Produkt besteht aus phasenreinen  $\beta$ -TCP-Granulaten (easy-graft™ CLASSIC), das andere Produkt aus biphasischen keramischen Granulaten mit 60% HA und 40%  $\beta$ -TCP (easy-graft™ CRYSTAL). Bei beiden Produkten werden die Granulate mit einer 10  $\mu$ m dicken Polymerschicht (Polylactid-co-Glycolid) überzogen. In Verbindung mit einem Lösungsmittel namens BioLinker™ (N-Methyl-2-pyrrolidon) [65] wird das Material nach dem Anmischen formbar und kann per Spritze in den Defekt gegeben werden, in welchem es in Kontakt mit Blut innerhalb von Minuten härtet und ein stabiles aber poröses Gerüst bildet. [57][66] Knochen und Gewebe wachsen in das Material ein, welches parallel dazu langsam absorbiert wird und dabei Calcium und Phosphat freisetzt. [57] „Laut Hersteller wird das Material innerhalb 9-15 Monaten komplett durch Knochen ersetzt.“ [57] Easy-graft™CRYSTAL ist das zweite in dieser Arbeit verwendete Biomaterial.

Durch den Fortschritt auf dem Gebiet des „tissue engineering“ kommen heutzutage auch Knochenersatzmaterialien kombiniert mit Wachstumsfaktoren zum Einsatz. [46] Diese werden physiologischerweise bei der Frakturheilung exprimiert und haben somit Einfluss auf die Strukturentwicklung des Knochens, die Vaskularisation und die Differenzierung der Zellen. Beispiele für solche Faktoren sind TGF- $\beta$  (transforming growth factor), IGF I,II (insulin-like growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) und mehrere BMPs (bone morphogenetic proteins). [67] Die BMP sind eine Untergruppe der TGF- $\beta$ -Überfamilie. Sie fördern die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Chondro – und Osteoblasten und deren Proliferation. [68] Von den im menschlichen Körper identifizierten BMP-2 bis BMP-18 haben besonders BMP-2 und 7 hohe knochenmorphogenetische Eigenschaften [69] und seit 2007 die Freigabe zur Anwendung beim Sinuslift von der FDA (US Food and Drug Administration). [70] Es entwickelten sich rekombinante Herstellungsverfahren (beispielsweise aus eukaryotischen Zellkulturen oder Genexpression aus Escherichia coli), womit die Ausbeute der BMPs erhöht werden konnten. [71][72] Die rekombinanten BMPs werden in der Regel mit einer Trägersubstanz in den Defekt gebracht. Die vier Gruppen dieser Substanzen sind: anorganische Materialien wie HA und  $\beta$ -TCP, synthetische Polymere wie Poly( $\alpha$ -Hydroxysäuren), natürliche Polymere wie Kollagen und Composites dieser drei genannten. [73] Boyne et al. konnten in ihrer Studie

zeigen, dass rhBMP-2 zum *de novo* Knochenwachstum bei der Sinusbodenaugmentation führt. [74] In einer randomisierten Studie von Triplett et al. wurden signifikant höhere Knochendichten mit rhBMP-2 gemessen als mit der autologen Transplantatgruppe. Das Trägermaterial hierbei war ein absorbierbarer Kollagenschwamm (englisch ACS, absorbable collagen sponge) welcher zusätzlich als Lückenfüller auf der Wundseite diente. [75]

Des Weiteren kommt in der Zahnmedizin auch rekombinantes PDGF (rhPDGF-BB) zum Einsatz. Neben chemotaktischen und mitogenen Eigenschaften für mesenchymale Zellen fördert PDGF die Angiogenese und somit die Wundheilung nach einer Sinusbodenaugmentation. [76]

Der Kliniker hat nun eine große Auswahl an verschiedenen Knochenersatzmaterialien, deren Verwendungen von mehreren Faktoren abhängen. Als Beispiele seien Defektgröße, Gewebsviabilität, Transplantat-Handhabbarkeit, Kosten, ethische Aspekte und assoziierte Komplikationen genannt. [77]

Kim und Ho empfehlen zusätzlich folgende Berücksichtigung:

- 1) Verwendung von inkorporierten Xenografts oder Alloplasts bei erwünschter Visualisierung der verwendeten Materialmenge während beziehungsweise im Anschluss der Operation
- 2) Verwendung von Allografts bei erwünschter schneller Resorptionsrate der Matrixmaterialien
- 3) Verwendung von Xenografts oder Alloplasts bei erwünschter langsamer Resorptionsrate der Matrixmaterialien
- 4) Mögliche Kombination von Materialien mit Wachstumsfaktoren für eine erwünschte Qualitätsverbesserung des Knochens in kürzerer Zeit [53]

Derzeitig beschäftigt sich die Forschung unter anderem mit Gentherapien, Stammzellen, weiteren Wachstumsfaktoren und dreidimensionalen Druckern. Somit werden in naher Zukunft weitere vielversprechende Alternativen folgen. [49]

## 1.6 Strahlenarten

Die in der Radiologie verwendete ionisierende Strahlung besitzt ausreichend Energie und somit die Fähigkeit, Elektronen aus einem Atom zu entfernen. Die Einteilung der ionisierenden Strahlung wird in Tabelle 2 dargestellt. [78]

**Tabelle 2: Einteilung ionisierender Strahlung (modifiziert nach Kauffmann et al. [78])**

Strahlenart	Direkt ionisierend (geladene Teilchen)	Indirekt ionisierend (ungeladene Teilchen)
<b>Teilchenstrahlung (Korpuskularstrahlung)</b>	Elektronen Protonen Deuteronen Alphateilchen schwere Ionen $\pi$ -Mesonen ( $\pi^+$ , $\pi^-$ )	Neutronen $\pi$ -Mesonen ( $\pi^0$ )
<b>Wellenstrahlung (Photonenstrahlung bzw. elektromagnetische Strahlung)</b>		Röntgenstrahlung Gammastrahlung

Sichtbares Licht und Infrarotstrahlung sind Beispiele für nichtionisierende Strahlung. Ihre übertragene Energie ist für die Ionisierung nicht ausreichend. [79]

Die Teilchenstrahlung besteht aus Korpuskeln. Diese können geladen oder ungeladen sein und besitzen eine Ruhemasse. Ihre Geschwindigkeit ist kleiner als die Lichtgeschwindigkeit.

Die Wellenstrahlung besteht aus ungeladenen Teilchen ohne Ruhemasse. Diese sogenannten Photonen transportieren die Energie. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ( $c$ ) aller elektromagnetischen Wellen im Vakuum beträgt ca. 300.000 km/s (Lichtgeschwindigkeit) und ergibt sich aus dem Produkt von Wellenlänge ( $\lambda$ ) und Frequenz ( $f$ ):  $c = \lambda \cdot f$

Die Energie  $E$  eines Photons entspricht der Frequenz  $f$  multipliziert mit der Planck'schen Wirkungskonstante  $h$ :  $E = f \cdot h$

Als Maßeinheit der Energie dienen Elektronenvolt (eV) oder Joule (J). Die Umrechnung lautet:  $1\text{eV} = 1,602 \cdot 10^{-19}\text{ J}$ . [79] „Ein Elektron, das durch die Spannung von 1 V beschleunigt wird, besitzt die Energie von 1 eV“ [78]

Elektrisch geladene Korpuskeln wirken direkt ionisierend. Ungeladene Korpuskeln, Röntgen- und Gammastrahlen sind indirekt ionisierend. Durch Energieübertragung an

Atome des absorbierenden Materials entstehen geladene Teilchen, welche durch Zusammenstöße mit Hüllenelektronen zur Ionisation führen. [78][79]

## **1.7 Entstehung und Erzeugung von Röntgenstrahlung**

Die charakteristische Strahlung und die Bremsstrahlung sind zwei mögliche Entstehungsarten der Röntgenstrahlung. Durch Entfernung eines Elektrons aus den inneren Schalen bleibt ein „Elektronenloch“ übrig. Das nun fehlende Elektron wird durch ein Elektron aus einer höheren Schale wieder ersetzt. Dabei wird Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung abgegeben, welche je nach Element und somit unterschiedlichem Schalenabstand variiert und ein charakteristisches Energiespektrum entstehen lässt (charakteristische Strahlung).

Bei der Bremsstrahlung werden fremde Elektronen von dem positiv geladenen Atomkern abgebremst. Die Bewegungsenergie wird in Röntgenbremsstrahlung übertragen. Im Gegensatz zur charakteristischen Strahlung ist das Energiespektrum kontinuierlich. [78] Für die Umwandlung von elektrischer Energie in Röntgenstrahlung und Wärme wird eine Röntgenröhre verwendet. Ein Generator sorgt für die erforderliche Hochspannung von 30-150 kV. Die meist aus Glas bestehende Röntgenröhre beinhaltet zwei Elektroden, eine negative Kathode und eine positive Anode. Mittels elektrischem Heizstrom wird die Kathode zum Glühen gebracht und Elektronen vom Atom getrennt. Diese werden durch Anlegen einer Hochspannung in Richtung Anode beschleunigt und treffen mithilfe einer elektrostatischen Fokussierung auf den Brennpunkt der Anode auf. Ungefähr 99% der Energie gehen dabei in Wärme verloren, 1% wird in Bremsstrahlung umgewandelt. [78][79] In Abhängigkeit von der Spannung und dem Anodenmaterial lassen sich drei verschiedene Energie-Qualitäten der Röntgenstrahlung unterscheiden.

- Weiche Strahlung (< 100 keV)
- Harte Strahlung (100 keV – 1 MeV)
- Ultraharte Strahlung (> 1 MeV) [79]

## **1.8 Strahlenwirkung und Strahlenexposition**

Ionisierende Strahlung kann auf einem direkten und einem indirekten Weg auf die Zellen des Körpers wirken. Durch direkte Strahlenwirkung wird das Biomolekül ohne Umwege geschädigt. Bei der indirekten Wirkung werden, infolge einer Interaktion mit Wasser (Radiolyse), freie Wasserradikale gebildet, welche sekundär mit biologischen Molekülen reagieren und somit schädigen. [79] Die durch die ionisierende Strahlung hervorgerufene Schädigung betrifft vorwiegend die DNA. Neben Veränderungen und Verlusten von Basen können beispielsweise Einzel- und Doppelstrangbrüche, „Bulky Lesions“

(Mehrfachschaden) oder „Crosslinks“ (DNA-Protein-Quervernetzungen) auftreten.

Wenn die entstandenen Schäden durch Reparaturmechanismen der Zelle nicht behoben werden, können in einem Zeitraum von Minuten bis mehreren Jahren biologische Effekte folgen. Es werden stochastische und deterministische Prozesse unterschieden. [78]

Stochastische Effekte beruhen auf dem Zufallsprinzip und haben eine höhere Wahrscheinlichkeit bei steigender Strahlendosis. Schäden können auch bei kleinen Dosen auftreten, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit dafür geringer. Zu den stochastischen Effekten werden genetische Defekte bzw. Veränderungen (Mutationen) und die Tumorinduktion (Kanzergenese) gezählt. Deterministische Prozesse werden bei Überschreitung einer gewissen Schwellendosis beobachtet. Mit zunehmender Strahlendosis nimmt auch der Schweregrad der Schädigung zu. Beispiele hierfür sind die akute Strahlenkrankheit, akute und chronische Reaktionen an Geweben und Organen (Kanzergenese ausgenommen) sowie teratogene Fehlbildungen. [78] Der menschliche Organismus ist kontinuierlich radioaktiver Strahlung ausgesetzt. Diese Strahlung kann von außen (externe Bestrahlung) und von innen (Inkorporation) durch Inhalation oder Ingestion auf den Körper einwirken. Dabei wird die Strahlungsherkunft in eine natürlich bedingte und in eine künstlich/zivilisatorisch bedingte Strahlenexposition unterteilt. [79]

Die Tabelle 3 repräsentiert die Werte für Deutschland. In anderen Ländern können beispielsweise die kosmische Strahlung (je nach Lage über dem Meeresniveau) und die terrestrische Strahlung (je nach geologischer Gegebenheiten) variieren.

**Tabelle 3: Strahlenexposition der deutschen Bevölkerung im Jahr 2006 (modifiziert nach Reiser et al. [79])**

Art der Exposition	mittlere effektive Dosis [mSv/Jahr]
<b>natürlich bedingte Strahlenexposition</b>	<b>2,1</b>
kosmische Strahlung	0,3
terrestrische Strahlung	0,4
Inhalation von Radon in Wohnungen	1,1
inkorporierte natürliche Stoffe (z.B. <sup>40</sup> K)	0,3
<b>zivilisatorisch bedingte Strahlenexposition</b>	<b>1,9</b>
medizinische Anwendung ionisierender Strahlung (Röntgendiagnostik, Nuklearmedizin, Strahlentherapie)	1,9
Anwendung ionisierender Strahlung in Forschung und Technik, Kernwaffenversuche, Reaktorunfälle, Sonstiges	< 0,1
<b>gesamte Strahlenexposition</b>	<b>4,0</b>

Die Verwendung ionisierender Strahlung in der Medizin macht fast die Hälfte (47,5%) der Strahlenexposition pro Jahr aus. Da dies einen Durchschnittswert für die gesamte Bevölkerung darstellt, kann die künstliche Strahlenexposition bei Einzelnen einen viel höheren Prozentsatz ausmachen. Das Ausmaß der effektiven Dosis bei medizinischen Untersuchungen ist unter anderem von der Körperregion, der bildgebenden Technik und dem Gerät abhängig. Konventionelle Röntgenuntersuchungen der Zähne (<0,01 mSv), des Schädels (0,03-0,1 mSv) oder des Thorax (0,02-0,05 mSv) haben beispielsweise viel geringere Dosen als Röntgenuntersuchungen mit Durchleuchtung, interventionelle Untersuchungen oder die Computertomografie. Bei effektiven Dosen von 2-4 mSv (Kopf), 6-10 mSv (Thorax) oder 10-25 mSv (Abdomen) können die CT-Werte über 100mal so hoch sein wie bei konventionellen Röntgenuntersuchungen. [79]

## **1.9 Die Computertomographie (CT)**

### **1.9.1 Allgemein**

Durch die Entwicklung der Computertomographie (Nobelpreis 1979 für Hounsfield und Cormack) können Querschnittsbilder ohne Überlagerung der Organe dargestellt werden. [78][79] Nach dem Prinzip des konventionellen Röntgens werden, je nach Dichte, die Röntgenstrahlen unterschiedlich geschwächt und vom gegenüberliegenden Detektorsystem gemessen. Hauptbestandteile eines CT-Gerätes sind der Gantry (beinhaltet einen Hochspannungsgenerator, die Röntgenröhre, ein Blendensystem, die Kühlung sowie das Detektorsystem), ein Lagerungstisch für den zu untersuchende/n Patienten/Patientin sowie ein Bedienpult und ein Computer für die Datenverarbeitung. [79] Seit Einführung der CT wurden die Geräte stetig optimiert. Bei einer Einzelschicht-CT (konventionelle CT-Technik) finden zwischen den einzelnen Schichtaufnahmen kürzere Pausen für den Tischvorschub in Richtung Körperlängsachse statt. Hierbei können Untersuchungen von großen Körperregionen lange Messzeiten verursachen. [80] Beim sogenannten Spiral-CT sind kürzere Untersuchungszeiten möglich, da der Tischvorschub und die Rotation der Röntgenröhre kontinuierlich und parallel ablaufen. [78] Ein weiterer Vorteil ist die lückenlose Berechnung ohne Informationsverlust auch bei dünnen Schichten / geringen Abständen. Dies erleichtert die Erkennung von kleinen fokalen Herden, welche beim konventionellen CT, durch Atem- oder Organbewegungen in den Pausen, eventuell nicht abgebildet werden. [80] Ende der 90er Jahre kam mit dem MDCT (Multidetektor-CT) die Weiterentwicklung der einzeiligen Spiral-CTs (SSCT- single slice CT) auf den Markt. [81] Durch die parallele Anordnung mehrerer Detektorreihen (2-256) können größere Körperbereiche in noch kürzerer Zeit und dünneren Schichten dargestellt werden. Vorteilhaft ist dies unter anderem für Organperforations- und Kontrastmittelaufnahmen, sowie für Ganzkörperuntersuchungen bei Polytrauma und Bildrekonstruktionen wie die MPR (multiplanare Rekonstruktion) und 3D-Darstellung. [79] Mittels der MPR kann der Untersucher die axialen Schichten auch in sagittalen, coronaren und schrägen Bildebenen umrechnen lassen. [80]

Die von den Detektoren aus jedem Winkel gemessene Schwächung der Röntgenstrahlung wird am Computer weiter verarbeitet. Über Logarithmen können die einzelnen Schwächungswerte für jedes Pixel rekonstruiert werden. [81] Das Schichtbild entsteht durch Überlagerung aus den Werten aller Projektionen. Dabei repräsentiert jedes Pixel (zweidimensionales Bildelement) ein Volumenelement (Voxel). [79]

## Voxel= Pixel x Schichtdicke

Der berechnete Schwächungskoeffizient eines jeden Voxels ist abhängig von der Dichte und der atomaren Zusammensetzung des Gewebes sowie von der verwendeten Strahlungsenergie. [79] Ein Analog-Digital-Konverter wandelt die Messwerte in digitale Zahlenwerte um. [78] In der Computertomografie wird zum Vergleich der unterschiedlichen Absorptionswerte die Hounsfield-Einheit (HE) verwendet. [79]

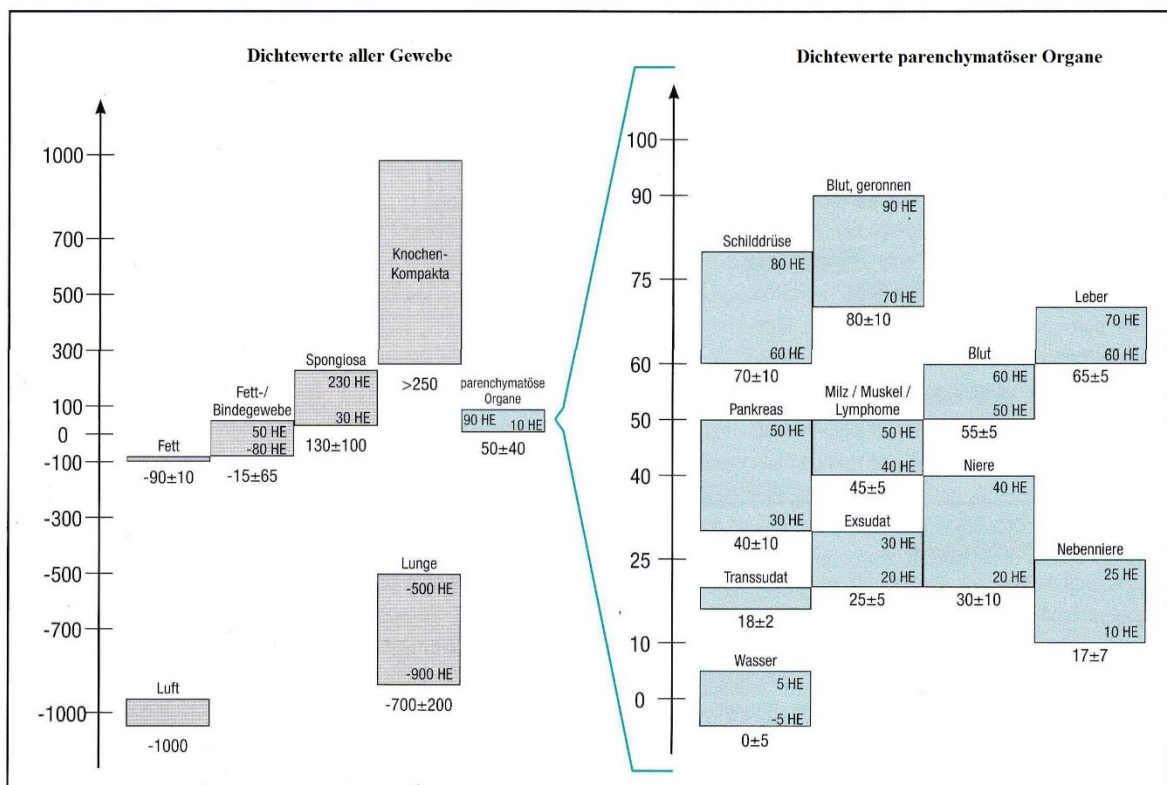
### 1.9.2 Hounsfield-Einheit

Zur Berechnung der HE, als Maß für die Dichte, wird der lineare Schwächungskoeffizient  $\mu$  verwendet:

$$HE = \frac{1000 \cdot \mu(\text{Objekt}) - \mu(\text{Wasser})}{\mu(\text{Wasser})}$$

Als Fixpunkte für die Dichteskala dienen Wasser mit 0 HE und Luft mit -1000 HE. [79] Weitere Dichtewerte für die unterschiedlichen Gewebe sind in Abbildung 3 ersichtlich.

Abbildung 3: Dichtewerte der Gewebe in der HE-Skala (modifiziert nach Hofer [80])



Zur Visualisierung werden die HE-Werte als Graustufen dargestellt. Von den möglichen 4096 (bei neueren Geräten) werden maximal 256 Graustufen am Monitor abgebildet. Auch bei optimalen Lichtbedingungen ist das menschliche Auge nur in der Lage ca. 20-50 verschiedene Grautöne zu unterscheiden. [80] Für die Beurteilung unterschiedlicher Gewebe, Strukturen und Pathologien dient dem Untersucher die Fenstertechnik. Durch die Festlegung eines bestimmten Grauwerteausschnittes (Fensterbreite) werden nur die zu beurteilenden Strukturen dargestellt. [79] Strukturen, die eine höhere Dichte als das Fenster aufweisen, erscheinen im CT-Bild hell (hyperdens), welche mit niedrigerer Dichte dunkel (hypodens). [78] Ist beispielsweise der Dichtewert einer Pathologie ähnlich dem Dichtewert einer Bezugsgröße, wird dieser als isodens bezeichnet. [79] Bei einem schmal gewählten Fenster erscheint das Bild kontrastreich.

Ein besonders kontrastreiches Bild ergibt sich mit der Wahl eines schmalen Fensters, das den Nachteil mit sich bringt, dass Pathologien mit Dichtewerten, welche größer oder kleiner als die Fenstereinstellung sind, übersehen werden können. Diese Gefahr besteht ebenfalls bei benachbarten Strukturen ähnlicher Dichte und einem breit gewähltem Fenster. [78] Die Fenstereinstellungen können individuell von dem/der Untersucher/Untersucherin in der CT-Software gewählt werden. Für bestimmte Untersuchungen sind auch voreingestellte Fenster vorhanden. Beispiele hierfür sind das Lungenfenster, das Weichteilfenster oder das Knochenfenster. [82]

## **1.10 Die Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, welches die Darstellung von 3D-Rekonstruktionen und Schnittbildern in allen Raumebenen ohne die Verwendung von ionisierender Strahlung ermöglicht. [78] Zur Bildgebung werden elektromagnetische Wellen im energieärmeren Radiofrequenzbereich genutzt. [83] Um die physikalischen Grundprinzipien der MRT im Detail zu verstehen, ist quantenmechanisches Wissen notwendig. [84] Die folgenden vereinfachten Erklärungen sollen jedoch einen ersten Überblick über dieses komplexe Thema vermitteln.

Für die MR sind Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen erforderlich, da sie im Grundzustand einen magnetischen Moment bzw. einen Kernspin/ Eigendrehimpuls besitzen. [83][84] Der wichtigste Vertreter ist Wasserstoff (1 Proton), da er neben dem größten magnetischen Kernmoment auch ubiquitär in lebender Materie anzutreffen ist. [84] Aufgrund der bewegten elektrischen Ladung des Atomkerns, induziert der Eigendrehimpuls ein magnetisches Dipolmoment. Wirkt von außen ein starkes Magnetfeld auf die zuvor ungeordneten Protonen (Chaosprinzip), richten sich diese entweder parallel oder antiparallel entlang der Hauptmagnetfeldachse aus. [85] Da der energieärmere parallele Zustand etwas häufiger eingenommen wird, kann eine makroskopische Magnetisierung gemessen werden. [84]

Neben dem oben erwähnten Eigendrehimpuls rotieren die Protonen zusätzlich um die Achse des Hauptmagnetfeldes. Diese Präzessionsbewegung wird zum Verständnis in der Literatur oft mit einem „Kinderbrummkreisel“ verglichen, der sich um seine eigene Achse dreht. Die Frequenz dieser Bewegung wird Präzessionsfrequenz oder Larmor-Frequenz genannt. Sie ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes ( $B_0$  gemessen in Tesla) sowie vom stoffspezifischen gyromagnetischen Verhältnis ( $\gamma$ ).

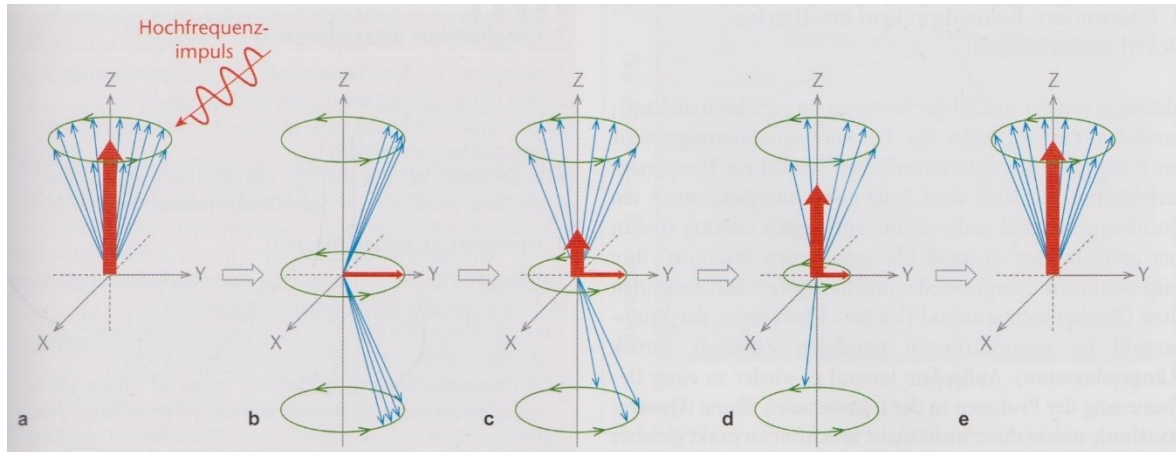
$$\text{Larmor-Frequenz } (\omega) = B_0 \cdot \gamma$$

Für Protonen ergibt sich somit eine Larmor-Frequenz von 42,5 MHz/T. Bei MRT-Geräten mit 1,5 Tesla würde die Frequenz 63,75 MHz/T entsprechen. Durch Einstrahlung von Hochfrequenz (HF) – Impulsen von außen, welche mit der Larmor-Frequenz übereinstimmen (die Resonanzbedingung erfüllen), ist es möglich, Energie auf die Protonen zu übertragen (Anregung). [79]

Die Wirkung des HF-Impulses wird in der Abbildung 4 erläutert. Der eintreffende Impuls (a) regt die Protonen an und lenkt die Longitudinal-Magnetisierung  $M_z$  in die xy-Ebene aus (b). Darüber hinaus führt der HF-Impuls zu einer Synchronisierung der

Präzessionsbewegung. Die Protonen bewegen sich somit in gleicher Geschwindigkeit und in gleicher Phasenlage. Es entsteht eine messbare Transversal-Magnetisierung ( $M_{xy}$ ). Nach Abschalten des Impulses (c-e) fallen die Protonen wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurück und emittieren dabei ihre aufgenommene Energie in Form von elektromagnetischen Wellen. [78][79]

**Abbildung 4: Die Wirkung eines Hochfrequenzimpulses auf die Protonen [85]**



Dieser Vorgang wird Relaxation genannt und in zwei voneinander unabhängig aber gleichzeitig ablaufenden Prozessen unterteilt:

- 1.) Wiederaufbau der Longitudinal- bzw.  $M_z$ - Magnetisierung durch die Längsrelaxation.
- 2.) Abnahme der Transversal- bzw.  $M_{xy}$ -Magnetisierung durch die Querrelaxation. [83]

Beide Relaxationsvorgänge werden durch die Zeitkonstanten  $T_1$  (Längsrelaxationszeit) und  $T_2$  (Querrelaxationszeit) näher definiert.

Zum Zeitpunkt  $T_1$  sind 63% des Gesamtmagnetisierungsvektors ( $M$ ) in Richtung des Hauptmagnetfeldes ( $B_0$ ) wieder regeneriert. Da die Energieabgabe der Protonen abhängig von der Umgebung / des Gitters ist, wird diese Relaxation auch Spin-Gitter-Relaxation genannt.

Zum Zeitpunkt  $T_2$  sind 63% der Transversal-Magnetisierung zerfallen. Der Quermagnetisierungsvektor ist abhängig von der Inhomogenität des externen Hauptmagnetfeldes und den Wechselwirkungen der Spins untereinander. Aufgrund dessen wird die  $T_2$ -Zeit auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. [78]

### **1.10.1      Gerätetechnik/Hardware**

Ein MR-Tomograph enthält folgende Komponenten:

- Magnet
- Gradientenspulen
- Hochfrequenzspulen
- Rechnersystem

Der Magnet hat entscheidenden Einfluss auf die Homogenität des Magnetfeldes und somit auf die Bildgebung. In der Radiologie kommen supraleitende Magnete zum Einsatz. Der Vorteil daran ist, dass bei Temperaturen um den absoluten Nullpunkt ( $4\text{ K} = -269^\circ\text{C}$ ) der Strom ohne Widerstand fließen kann. Durch die ständige Kühlung des Magneten mittels flüssigem Helium bleiben der Stromfluss und das Magnetfeld nach einmaliger Energiezufuhr erhalten. Hochfrequenzspulen dienen als Sende- und Empfängerantennen. Nach Abgabe eines HF-Impulses und Anregung der Protonen, werden die bei der anschließenden Relaxation emittierten Signale aufgefangen und an das Computersystem weitergeleitet. [79]

Für die korrekte räumliche Zuordnung der Signalinformationen (Ortskodierung) werden Gradientenspulen verwendet. Sie können weitere Magnetfelder in den drei Raumebenen erzeugen und somit das Hauptmagnetfeld überlagern. Dies ermöglicht eine selektive Anregung von gewünschten Schichten. Angrenzende Areale erfüllen durch abweichende Feldstärke / Larmor-Frequenz nicht die Resonanzbedingung und senden somit kein Signal. Die eruierten Ortsinformationen werden anschließend mittels mathematischer Verfahren dekodiert und als Bild dargestellt. [78]

### **1.10.2      Bildkontrast und Sequenzen**

Die unterschiedlichen Helligkeitsstufen werden in der Magnetresonanz je nach Signalintensität beschrieben. Signalreiche Strukturen (hell) entsprechen einer hohen Signalintensität und werden als hyperintens bezeichnet; signalarme (dunkel dargestellt) hingegen als hypointens. Einfluss auf die Signalintensität und somit auf das MRT-Bild haben die Gewebeparameter, der Sequenztyp und die Parameterwahl. [78]

Zu den Gewebeparametern zählen die  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten sowie die Protonendichte (PD). Letztere beschreibt die Häufigkeit der Wasserstoffatome pro Volumeneinheit. Eine MRT-Sequenz ist definiert als eine zeitlich abgestimmte Kombination von HF- Impulsen und Gradientenfeldern. Die klassischen Spin-Echo (SE-) und Gradienten-Echo (GE-) Sequenzen wurden in den letzten Jahren vielfach weiterentwickelt. Vorteilhaft bei der SE-

Sequenz sind immer noch der starke Gewebekontrast und die geringere Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte (Artefakte durch Magnetfeldinhomogenitäten). Der Nachteil liegt im hohen Zeitaufwand der Untersuchung und den dadurch vermehrten Bewegungsartefakten. Nachfolger wie die Turbospinecho- (TSE) Sequenz oder die GE-Sequenz ermöglichen eine Beschleunigung der Messzeiten und Aufnahmen in Atemanhaltetechnik, der Kontrast ist jedoch geringer und die Artefaktanfälligkeit erhöht. In der Diffusionsbildgebung kommt die sehr schnelle EPI-Sequenz zum Einsatz. EPI steht für Echo Planar Imaging. Durch die Single-Shot-Technik können Bilder im Millisekundenbereich aufgenommen werden. [78]

Erwähnenswert sind außerdem die Inversion-Recovery (IR)-Sequenzen. Mit Hilfe eines zusätzlichen  $180^\circ$ -Impulses vor der gewöhnlichen Anregung können Signale bestimmter Substanzen unterdrückt werden. Bei gewissen Fragestellungen können somit eine fettunterdrückte Sequenz (STIR - short tau inversion recovery) oder eine wasserunterdrückte Sequenz (FLAIR - fluid-attenuated inversion recovery) verwendet werden. [79]

Die Parameterwahl ist entscheidend für die Wichtung des Bildes. Die TR (Repetitionszeit) beschreibt die Zeitdauer zwischen zwei Anregungsimpulsen. Der Zeitabstand zwischen Anregungsimpuls und Signalaufnahme wird Echozeit, oder kurz TE genannt. [78] Alle Sequenzparameter können individuell eingestellt und somit der optimale Kontrast erreicht werden. Folgende drei Beispiele sollen dies veranschaulichen:

- Wählt der Untersucher eine kurze TR und eine kurze TE, erhält er ein  $T_1$ -gewichtetes Bild. Gewebe mit kurzen  $T_1$ -Zeiten werden hyperintens dargestellt (z.B. Fett), Gewebe mit langen  $T_1$ -Zeiten hypointens (z.B. Muskel)
- Für ein  $T_2$ -gewichtetes Bild werden längere TR und längere TE gewählt. Da Wasser die längste  $T_2$ -Zeit aufweist, erscheinen Liquor, Ödeme und Zysten beispielsweise in dieser Wichtung hyperintens. Gewebe mit kurzer  $T_2$ -Zeit (z.B. Muskel) werden hypointens abgebildet.
- PD-gewichtete Sequenzen weisen eine lange TR, aber eine kurze TE auf. Gewebe mit einer hohen Protonendichte haben eine hohe Signalintensität und erscheinen daher hyperintens. Beispiele hierfür sind Wasser oder Bindegewebe. Knochen und Luft hingegen werden hypointens dargestellt, da die Protonendichte viel geringer ist. [79]

### 1.10.3 Kontrastmittel

Für bestimmte Indikationen, wie beispielsweise die Darstellung von Gefäßen in der MR-Angiographie, die Abklärung von unklaren Läsionen oder zur Metastasendetektion, können in der MR Kontrastmittel (KM) verwendet werden. Das am häufigsten zum Einsatz kommende KM ist Gadolinium (Gd). Das paramagnetische Gadolinium gehört zur Gruppe der Lanthanoide (seltene Erden) und ist in seiner freien Form ( $Gd^{3+}$ ) toxisch. Für die Verwendung als KM muss Gadolinium daher an einen Komplexbildner, wie beispielsweise DTPA, gebunden werden. [78] Nach intravasaler Injektion und dortiger Verteilung, diffundiert Gd-DTPA in den Extravasalraum. Nur unter pathologischen Bedingungen mit Störung der Blut-Hirn-Schranke wird Gd-DTPA im ZNS angereichert und kann dort eventuelle Hirnläsionen mit hoher Sensitivität nachweisen. [78][79]

Die paramagnetischen Eigenschaften des Gadoliniums ermöglichen eine Änderung der Signalintensität und somit des Bildkontrastes nach KM-Gabe. Die ungepaarten Elektronen des Gadoliniums und die umliegenden Protonen des Gewebes erzeugen eine Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit einer resultierenden Verkürzung der Relaxationszeiten. In  $T_1$ -gewichteten Sequenzen erscheinen Gd-angereicherte Strukturen dadurch signalreich (hyperintens). [78]

Die Gabe von gadoliniumhaltigen KM können bei Patienten/Patientinnen Nebenwirkungen hervorrufen, welche im Vergleich zu Röntgenkontrastmitteln aber viel seltener beobachtet werden (siehe Tabelle 4Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Gadolinium-DTPA (modifiziert nach Kauffmann et al. [78])).

**Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Gadolinium-DTPA (modifiziert nach Kauffmann et al. [78])**

Schweregrad	Häufigkeit	Erscheinungsbild/ Folgen
<b>Leichte Nebenwirkungen</b>	1,5%	Haut- und Schleimhautreaktionen, Erbrechen
<b>Mittelschwere Nebenwirkungen</b>	0,06%	kardiovaskulär (Hypotonie, Ohnmacht, Herzrasen)
<b>Schwere Nebenwirkungen</b>	0.000001%	lebensbedrohliches Herz-Kreislauf- Versagen

Eine gefürchtete Erkrankung ist die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF), die bei Patienten/Patientinnen mit Niereninsuffizienz auftreten kann. Neben einer bestehenden

Niereninsuffizienz haben die Menge des applizierten Kontrastmittels und Begleiterkrankungen, wie Entzündungen, Einfluss auf diese schwerwiegende Bindegewebserkrankung. Bei Einhaltung der Richtlinien und aktuellen Empfehlungen kann das Risiko jedoch minimiert und die MRT als sicheres diagnostisches Verfahren verwendet werden. [86]

#### **1.10.4 Perfusions-MRT**

Die Perfusionsbildgebung ermöglicht die Darstellung sowie quantitative Aussagen über die Durchblutung eines Gewebes. Am häufigsten werden diese Messungen im Myokard, in den Nieren, in den Lungen, in der Prostata und besonders im Gehirn durchgeführt. [87] Die Beurteilung von Schlaganfällen und Tumoren kann durch die Veränderung des mikrovaskulären Blutflusses erleichtert werden. Darüber hinaus hilft die Bildgebung beispielsweise bei der Unterscheidung von rezidivierenden Tumoren und Strahlennekrosen. [88] Um den Grad der Durchblutung quantifizieren zu können, wird die durch einen einströmenden Marker veränderte Signalintensität gemessen. [87]

Für die Messung sind zwei Hauptvorgehensweisen möglich. Die erste Variante verwendet körpereigenes, magnetisch markiertes arterielles Blut als endogenen Tracer (ASL- Arterial Spin Labeling). [89] Mittels HF-Impulsen wird Blut in einem zuführenden Gefäß magnetisch geändert. [88] Erreicht dieses nun das Zielgewebe vor seiner vollständigen Relaxation, ist eine Signalabschwächung sichtbar. [87]

Die zweite Variante verwendet ein exogenes, intravaskulär eingebrachtes Kontrastmittel (meist gadoliniumhaltig). Hier werden zwei Methoden genutzt: die Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MR Perfusion (DSC MR-Perfusion) und die Dynamic Contrast-Enhanced MR Perfusion (DCE MR-Perfusion).

Bei der DSC MR-Perfusion wird der Kontrastmittelerstdurchgang (engl. first pass) des Bolus durch das Gewebe in einer Serie von T2- und T2\*- gewichteten Bildern gemessen. Der Suszeptibilitätseffekt des KM führt zu einer Signalintensitätsabnahme. Mit Hilfe von berechneten Konzentrations-Zeit-Kurven können Blutvolumen und Blutfluss abgeleitet werden. [89] Weitere Parameter wie beispielsweise die mittlere Verweilzeit des KM im untersuchten Gewebe (MTT-mean transit time) oder die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalveränderung (TTP- time to peak) können farblich in parametrischen Karten visualisiert werden. [87]

Die DCE MR-Perfusion verwendet T1-gewichtete Aufnahmen vor, während und nach der Kontrastmittelgabe. [89] Durch die temporäre Verkürzung der Relaxationszeiten wird in

T1-gewichteten Bildern ein Signalanstieg beobachtet. [87] Die dynamische Perfusion ermöglicht ferner die Darstellung der KM-Kinetik (Einwasch-, Plateau- und Auswaschphase). [89]

## **2 Material und Methoden**

In Kooperation mit der Universitätsklinik Freiburg wurde die Knochenneubildung von zwei verschiedenen Knochenersatzmaterialien in sieben Schafen untersucht.

Es handelt sich dabei jeweils um ein Granulat aus  $\beta$ -Tricalciumphosphat und Hydroxylapatit, wobei die Granula des einen Materials lose vorliegen (im Folgenden mit LG für „loose granules“ abgekürzt) und bei dem zweiten Material mit einem Kunststoff beschichtet sind (im Folgenden mit CCP für „coated calcium phosphate“ abgekürzt).

LG (Produktname: calc-i-oss™CRYSTAL) und CCP (Produktname: easy-graft®CRYSTAL) sind für die Oralchirurgie beim Menschen zugelassen.

Die Knochenersatzmaterialien wurden im „Split-mouth-Verfahren“, (in der linken Gesichtshälfte CCP, in der rechten Gesichtshälfte LG) im Rahmen einer Sinusliftoperation und als subperiostale Augmentation am lateralen Alveolarfortsatz appliziert. Dies bedeutet zusammengefasst, dass insgesamt pro Tier an vier Stellen (2 x Kieferhöhle, 2 x Auflagerung) vier Knochenersatzmaterialien (2x CCP, 2x LG) eingebracht wurden.

Die Tiere stammen aus Frohnleiten/Steiermark und wurden im Institut für Biomedizinische Forschung der Medizinischen Universität Graz untergebracht. Die operative Implantation der Knochenersatzmaterialien wurde auf der Sektion für chirurgische Forschung der Universitätsklinik für Chirurgie am LKH Graz durchgeführt.

### **2.1 Narkose und Operationstechnik**

Für die Allgemeinnarkose kam eine balancierte Anästhesie zum Einsatz. Die intravenöse Einleitung erfolgte mit Butorphanol (0,06mg/kg/KG), Midazolam (0,3mg/kg/KG) und Thiopental (titriert nach Effekt). Nach der Intubation wurde die Narkose mit Isofluran 2% und Sauerstoff aufrechterhalten.

Präoperativ wurde das Fell im seitlichen Kopfbereich rasiert und eine Infiltrationsanästhesie mit 10 ml Articain (1%) und Adrenalin (0,006%) durchgeführt. Nach einer rund 3cm großen Inzision unterhalb der Margo infraorbitalis wurde das Periost mithilfe eines Raspatoriums abpräpariert. Für die Augmentation wurde ein rund 7 – 12 cm langer Tunnel subperiostal Richtung frontal präpariert.

Gegebenenfalls konnte das Volumen des Tunnels durch interne Schlitzung des Periosts (ohne Penetration der darüber liegenden Gewebsschichten und der Haut) vergrößert werden. Am Implantationsort wurde die Knochenoberfläche mit einem zum Weichgewebe hin geschützten Bohrer angefrischt, bevor das Knochenersatzmaterial aufgelagert wurde.

Die bereits bestehende Inzision konnte anschließend auch für die Kieferhöhlenbodenaugmentation verwendet werden. Mit rotierenden Instrumenten wurde ein seitlicher Zugang zur Kieferhöhle eröffnet, ohne die Schneider'sche Membran zu perforieren. Die Schneider'sche Membran ließ sich anschließend stumpf vom Knochen lösen und das Knochenersatzmaterial in den dadurch entstandenen Raum einbringen. Nach der Augmentation wurde das Sinusfenster mit einer resorbierbaren Membran abgedeckt. Der Verschluss des Operationssitus erfolgte mit resorbierbarem Nahtmaterial. Der bilaterale Eingriff dauerte insgesamt rund 1,5-2 Stunden.

## **2.2 Analgesie, Fluoreszenzmarkierung, Euthanasie**

Eine postoperative Analgesie wurde für die ersten 4 Tage mit 4mg Carprofen /kg KG pro Tag subcutan gewährleistet. Die erste Dosis wurde nach Induktion der Anästhesie verabreicht. Die Wundheilung, sowie eventuelle Schwellungen, Infektionen und abnormes Verhalten wurden täglich kontrolliert, um bei allfälligen Komplikationen mit Schmerzempfinden reagieren zu können.

Um die Knochenbildung in den ersten 12 Wochen nach dem Eingriff zu verfolgen, erfolgte zweimal wöchentlich eine Fluoreszenzmarkierung mit „Calcein Green-Lösung“ (10 mg/kg KG, subcutan). Die erste Injektion fand 7 Tage postoperativ statt. Der Farbstoff lagert sich selektiv an sich neu bildenden Knochen an. Es handelt sich dabei um ein erprobtes, in Tierstudien vielfach angewendetes Verfahren.

Nach 150 Tagen (im Rahmen der zweiten Bildgebung) wurden die Schafe in Vollnarkose, mithilfe einer Überdosierung Kaliumchlorid, eingeschläfert.

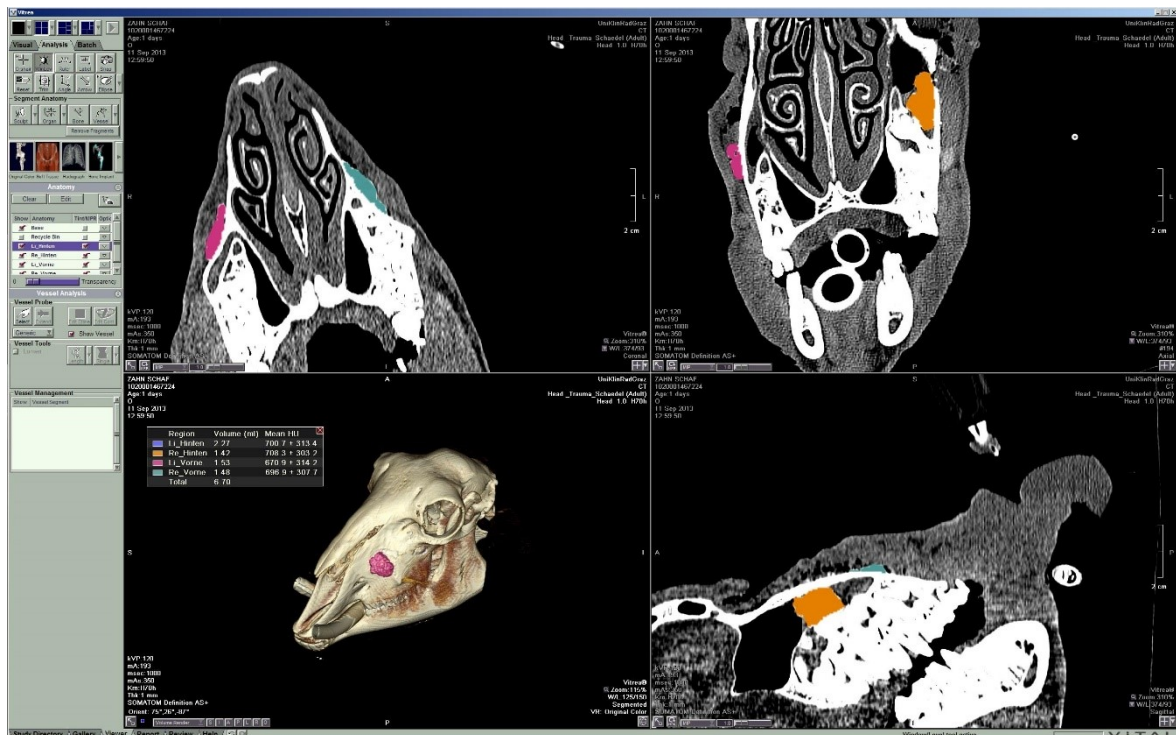
## **2.3 Histologie**

Die Knochenersatzmaterial enthaltenden Stellen wurden fixiert, eingebettet und histologisch präpariert. Pro Einsatzstelle wurden 6 Dickschliffe angefertigt und analysiert (d.h. 24 Dickschliffe pro Tier). Histomorphometrisch wurde die Knochenbildung nach 12 Wochen (= 84 Tagen) anhand der Fluoreszenzmarkierung sowie die gesamte Knochenbildung nach 150 Tagen anhand der histologischen Färbung ausgewertet. Weitere histomorphometrische Daten (Menge des verbleibenden Knochenersatzmaterials, nicht-kalzifiziertes Gewebe) wurden erfasst.

## 2.4 Bildgebung (CT und MRT)

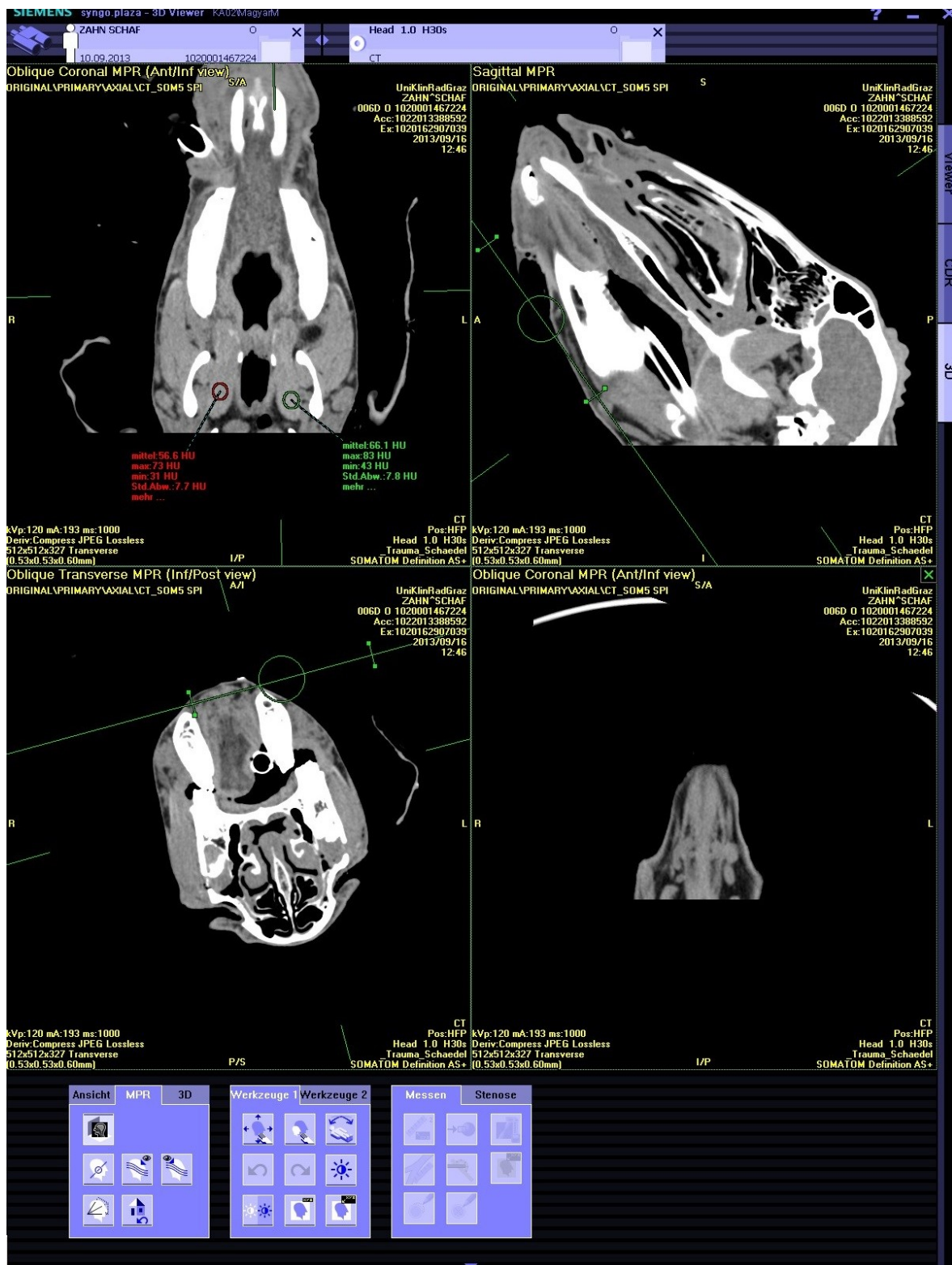
Die bildgebenden Verfahren wurden in Allgemeinanästhesie (wie oben beschrieben) durchgeführt. Radiologisch (mittels Computertomographie) wurden die Dimensionen der mit Knochenersatzmaterial aufgebauten Bereiche evaluiert. Die radiologische, 3-dimensionale Vermessung des Aufbaus ist nötig, um einen allfälligen Verlust von Volumen oder eine Verformung des Knochenersatzes festzustellen. Zum Einsatz kam ein CT der Firma Siemens vom Typ Somatom Definition AS+. Die ersten Aufnahmen wurden postoperativ angefertigt, die zweite Serie erfolgte 150 Tage später. Für die Volumenberechnung der Knochenersatzmaterialien wurde die Vitrea.fx-Software Version 6.3. von Toshiba VITAL verwendet. Nach manueller Einzeichnung der Bereiche und der bekannten Schichtdicke berechnete das Programm das Volumen und die durchschnittlichen HE-Werte.

Abbildung 5: Volumen- und Dichtemessungen eines Schafes



Mithilfe einer weiteren Software (syngo.plaza VB10A, Siemens) erfolgten Kontrollmessungen im Fett-, Muskel- und Hirngewebe der Schafe. Hierdurch konnten die HE-Werte der postoperativen Aufnahmen mit den Bildern des zweiten Durchlaufes verglichen und somit die CT-Einstellungen verifiziert werden.

Abbildung 6: Kontrollmessungen (Muskel) eines Schafes



Zusätzlich wurde die Durchblutung des aufgebauten Bereichs (zu diesem Zeitpunkt ein Verbund von Knochenersatzmaterial und körpereigenem Gewebe) mittels Perfusions-Magnetresonanz untersucht. Hierfür wurde ein 3 Tesla MRT der Firma Siemens

(Magnetom TrioTim) verwendet. Die genaueren technischen Details der gewählten Einstellungen sind im Anhang der Diplomarbeit ersichtlich.

Für die Darstellung der Perfusionkurven kam die Software syngo MR B19 (Siemens) zum Einsatz.

**Abbildung 7: MRT-Perfusionskurve eines Schafes**



## 2.5 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und SPSS 22.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

Die Veränderungen der Dichte und des Volumens der Knochenersatzmaterialien wurden hierbei auf Signifikanz überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  gesetzt.

Verbundene Stichproben (Dichte und Volumen im Verlauf) wurden mit dem Wilcoxon-Test analysiert, unabhängige Stichproben (Vergleich beider Materialien und

Operationstechniken) mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Für die Überprüfung des Zusammenhangs von Dichte und Volumen kam der Korrelationskoeffizient nach Pearson zum Einsatz.

### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Volumenmessungen der CT-Bilder

Die Messungen der Volumina ergaben eine signifikante Volumenabnahme in allen Lokalisationen. Mit 22,51% ist die Abnahme hinten links am höchsten, mit 5,08% hinten rechts am niedrigsten ausgeprägt.

Abbildung 8: Volumenwerte aller Lokalisationen

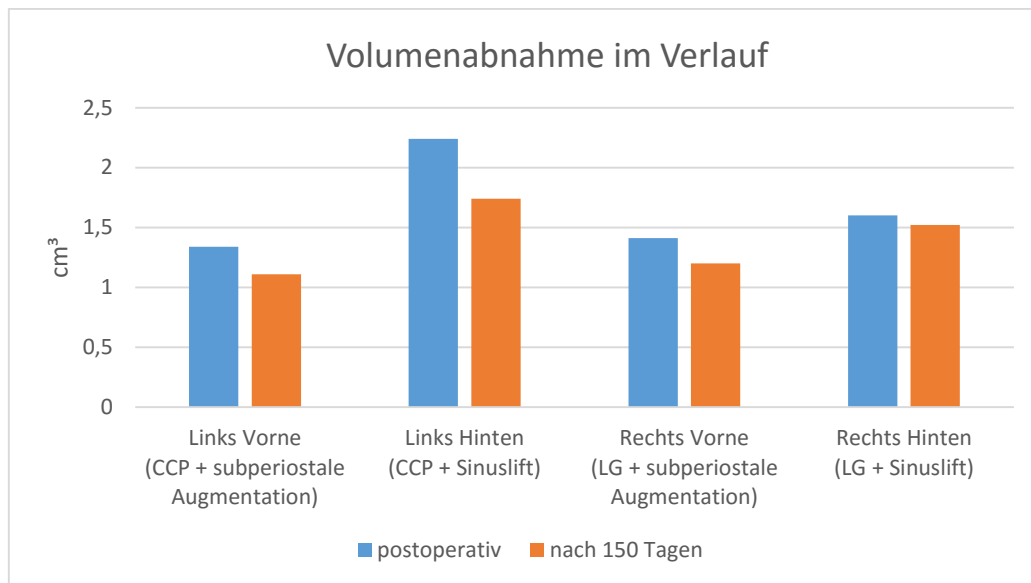


Tabelle 5: Volumenwerte aller Lokalisationen

Lokalisation	Volumen in cm³ postoperativ	Volumen in cm³ nach 150 Tagen	Volumenabnahme in %	p-Wert
Links Vorne	1,34 (0,13)*	1,11 (0,12)*	16,98	p=0,018**
Links Hinten	2,24 (0,34)*	1,74 (0,32)*	22,51	p=0,018**
Rechts Vorne	1,41 (0,18)*	1,20 (0,25)*	14,88	p=0,018**
Rechts Hinten	1,60 (0,21)*	1,52 (0,22)*	5,08	p=0,018**

\*Mittelwert (Standardabweichung)

\*\* Wilcoxon-Test

Des Weiteren wurden die Volumina der beiden Knochenersatzmaterialien, sowie die Volumina der beiden Augmentationstechniken näher betrachtet.

Bei der subperiostalen Augmentation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verwendeten Biomaterialien gefunden werden (p=0,11). Die prozentuale Volumenabnahme war für CCP mit 16,98% und für LG mit 14,88% sehr ähnlich.

Beim Sinuslift konnten jedoch signifikante Unterschiede festgestellt werden (p=0,035).

Das verwendete CCP wies mit 22,51% eine signifikant höhere Volumenabnahme auf als LG mit 5,08%.

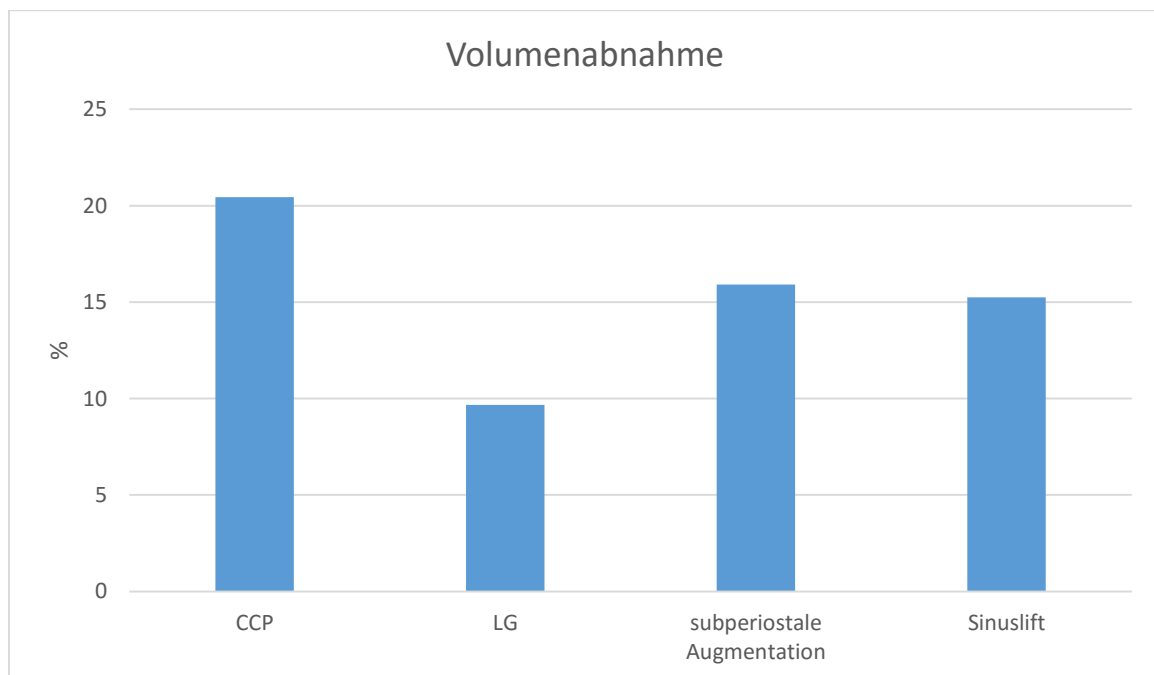
Beim Vergleich beider Augmentationstechniken konnten weder für das CCP (vorne links vs. hinten links,  $p=0,655$ ) noch für das LG (vorne rechts vs. hinten rechts,  $p=0,085$ ) signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Werden beide Knochenersatzmaterialien alleine betrachtet, unabhängig der verwendeten Technik, findet ein signifikanter Volumenverlust im Verlauf statt. Beim CCP wurde ein Verlust von 20,45%, beim LG ein Verlust von 9,67% gemessen.

Auch bei Betrachtung beider Augmentationstechniken, unabhängig des verwendeten Materials, ist der Volumenverlust signifikant. Die Messungen ergaben eine Volumenabnahme von 15,91% für die subperiostale Augmentation und 15,24% für den Sinuslift.

Es besteht ein signifikanter Unterschied ( $p=0,006$ ) der prozentualen Volumenänderung zwischen beiden verwendeten (CCP vs. LG) Knochenersatzmaterialien, jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p=0,232$ ) zwischen beiden (subperiostale Augmentation vs. Sinuslift) Augmentationstechniken.

**Abbildung 9: Volumenwerte der Knochenersatzmaterialien und Augmentationstechniken**



**Tabelle 6: Volumenwerte der Knochenersatzmaterialien und Augmentationstechniken**

Lokalisation	Volumen in cm <sup>3</sup> postoperativ	Volumen in cm <sup>3</sup> nach 150 Tagen	Volumenabnahme in %	p-Wert
CCP	1,79 (0,53)*	1,42 (0,40)*	20,45	$p=0,001^{**}$
LG	1,51 (0,21)*	1,36 (0,28)*	9,67	$p=0,001^{**}$
subperiostale A.	1,37 (0,16)*	1,16 (0,19)*	15,91	$p=0,001^{**}$
Sinuslift	1,92 (0,43)*	1,63 (0,29)*	15,24	$p=0,001^{**}$

\*Mittelwert (Standardabweichung)

\*\* Wilcoxon-Test

### 3.2 Dichtemessungen der CT-Bilder

Die Messungen der Dichtewerte ergaben eine signifikante Zunahme der HE in allen Lokalisationen. Mit 48,32% wurde links vorne die größte Zunahme gemessen; die niedrigste Dichtezunahme rechts vorne mit 29,81%.

Abbildung 10: Dichtewerte aller Lokalisationen

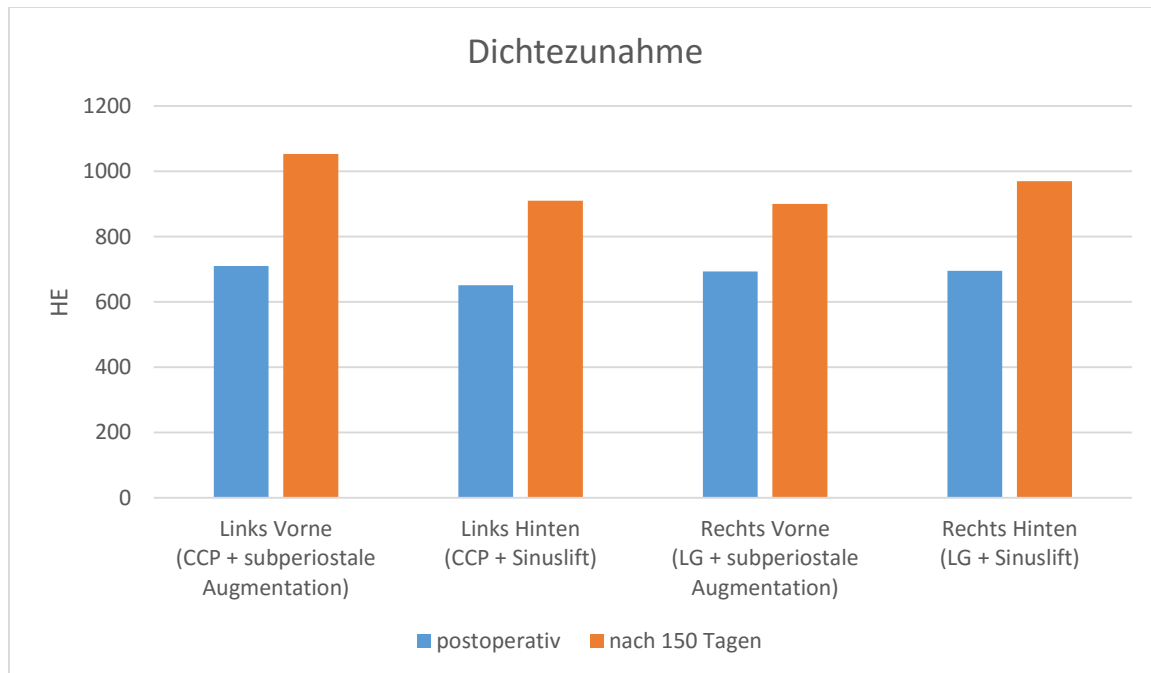


Tabelle 7: Dichtewerte aller Lokalisationen

Lokalisation	HE-Werte postoperativ	HE-Werte nach 150 Tagen	HE-Zunahme in %	p-Wert
Links Vorne	710,46 (101,14)*	1053,77 (198,91)*	48,32	p=0,018**
Links Hinten	651,73 (73,26)*	910,16 (106,68)*	39,65	p=0,018**
Rechts Vorne	693,91 (107,06)*	900,77 (62,54)*	29,81	p=0,018**
Rechts Hinten	695,66 (75,49)*	969,97 (124,56)*	39,43	p=0,018**

\*Mittelwert (Standardabweichung)

\*\* Wilcoxon-Test

Wie bei der Volumenmessung wurden auch bei der Dichteauswertung die

Knochenersatzmaterialien und beide Augmentationstechniken getrennt voneinander analysiert.

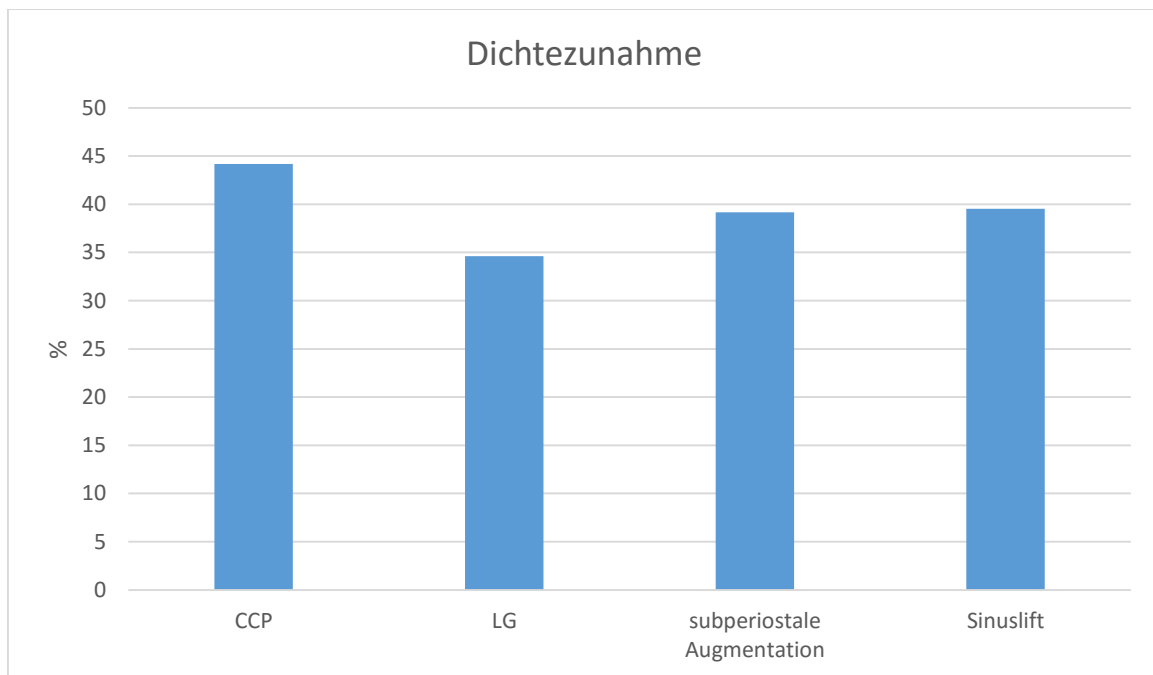
Bei der subperiostalen Augmentation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verwendeten Biomaterialien (vorne links vs. vorne rechts) gefunden werden (p=0,277).

Auch beim Sinuslift waren die Unterschiede beider Materialien (hinten links vs. hinten rechts) nicht signifikant (p=0,848).

Beim Vergleich beider Augmentationstechniken konnten weder für das CCP (vorne links vs. hinten links,  $p=0,655$ ) noch für das LG (vorne rechts vs. hinten rechts,  $p=0,565$ ) signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Bei beiden Knochenersatzmaterialien findet eine signifikante Zunahme der Dichte statt. Beim CCP wurde eine Zunahme von 44,17%, beim LG eine Zunahme von 34,63% gemessen. Auch bei beiden Augmentationstechniken ist die Dichtezunahme signifikant. Die Messungen ergaben eine Zunahme von 39,18% für die subperiostale Augmentation und 39,54% für den Sinuslift. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den HE-Werte-Differenzen innerhalb der zwei verwendeten Knochenersatzmaterialien (CCP vs. LG,  $p=0,335$ ) und den beiden Augmentationstechniken (subperiostale Augmentation vs. Sinuslift,  $p=0,963$ ).

**Abbildung 11: Dichtewerte der Knochenersatzmaterialien und Augmentationstechniken**



**Tabelle 8: Dichtewerte der Knochenersatzmaterialien und Augmentationstechniken**

Lokalisation	HE-Werte postoperativ	HE-Werte nach 150 Tagen	HE-Zunahme in %	p-Wert
CCP	681,09 (90,15)*	981,96 (170,49)*	44,17	$p=0,001$
LG	694,79 (89,00)*	935,37 (101,27)*	34,63	$p=0,001$
subperiostale A.	702,19 (100,42)*	977,27 (162,38)*	39,18	$p=0,001$
Sinuslift	673,69 (75,01)*	940,06 (115,66)*	39,54	$p=0,001$

\*Mittelwert (Standardabweichung)

\*\* Wilcoxon-Test

### 3.3 Korrelation zwischen Dichte und Volumenverlust

In einer Korrelationsanalyse wurden die initialen Dichtewerte beider Materialien auf einen Zusammenhang mit dem Volumenverlust im Verlauf hin untersucht. Zum Einsatz kamen ein Streudiagramm mit einer Punktwolke und Regressionsgeraden zur optischen Darstellung sowie eine Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

Abbildung 12: Korrelation zwischen Dichte und Volumenverlust bei CCP

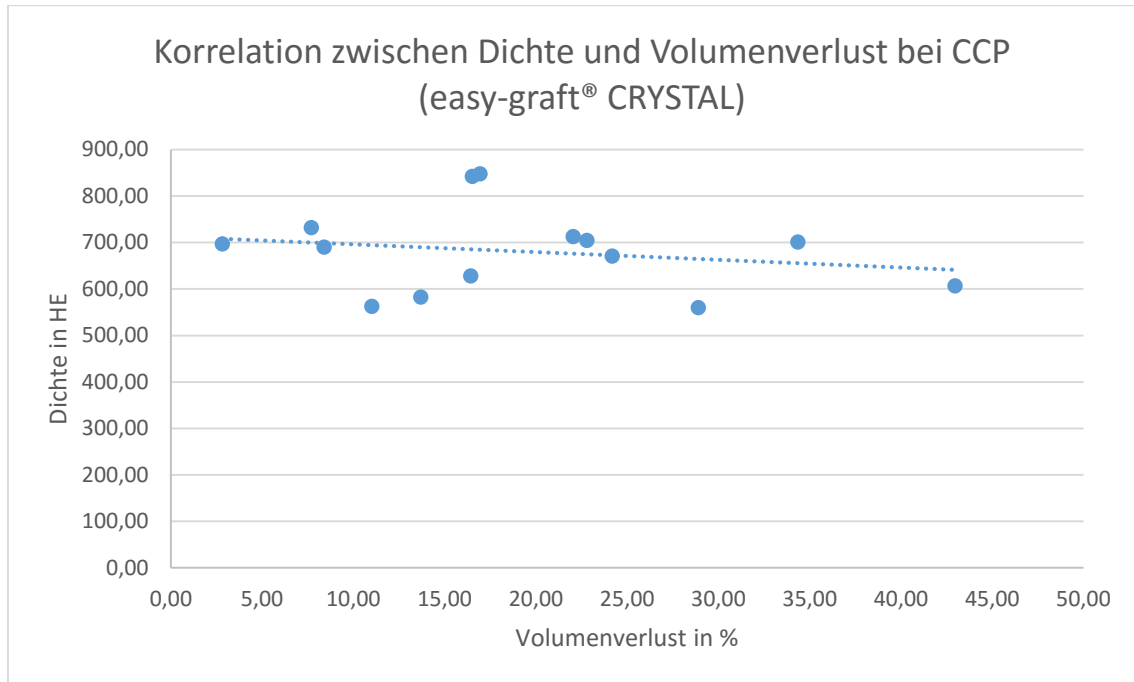
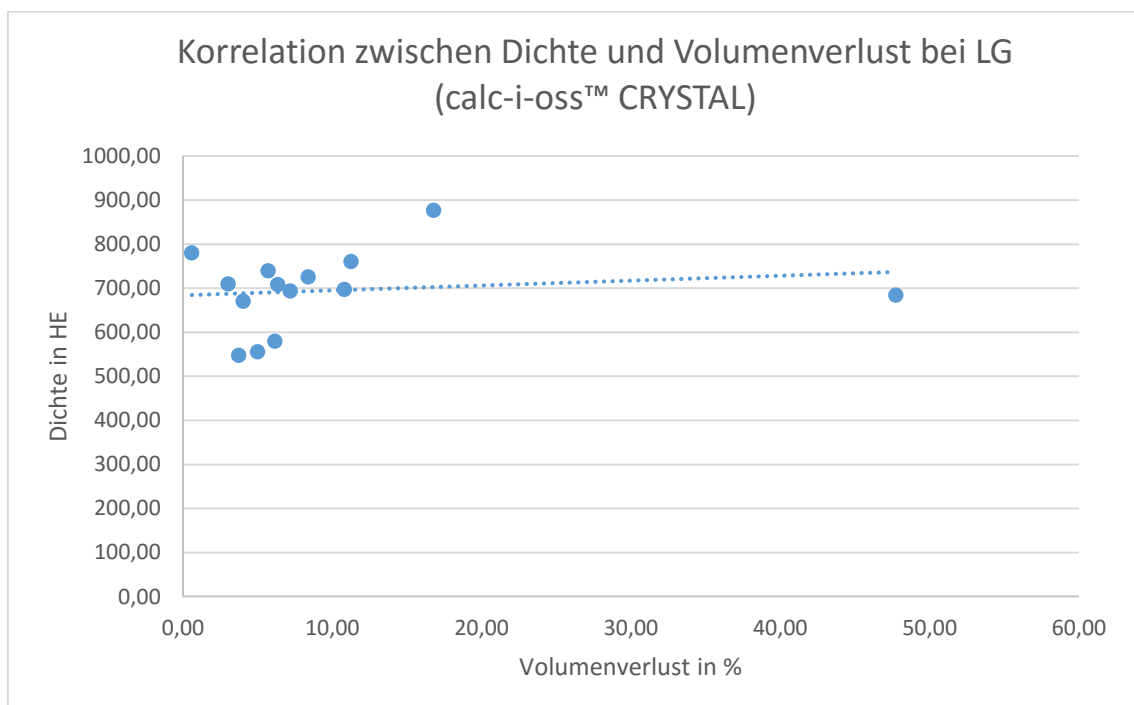


Abbildung 13: Korrelation zwischen Dichte und Volumenverlust bei LG



Die Berechnungen ergaben einen Korrelationskoeffizienten von  $r=-0,203$  für CCP und  $r= 0,144$  für LG.

Die Ergebnisse sprechen daher für keinen bzw. höchstens einen schwachen Zusammenhang zwischen der initialen Dichte und dem Volumenverlust beider Knochenersatzmaterialien.

### 3.4 Kontrollmessungen

Um mögliche gerätetechnische Abweichungen auszuschließen, wurden Kontrollmessungen angefertigt. Dabei wurden bei allen Schafen HE-Werte im Fett, Muskel und Gehirn gemessen und anschließend mit den Voraufnahmen verglichen.

Es konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

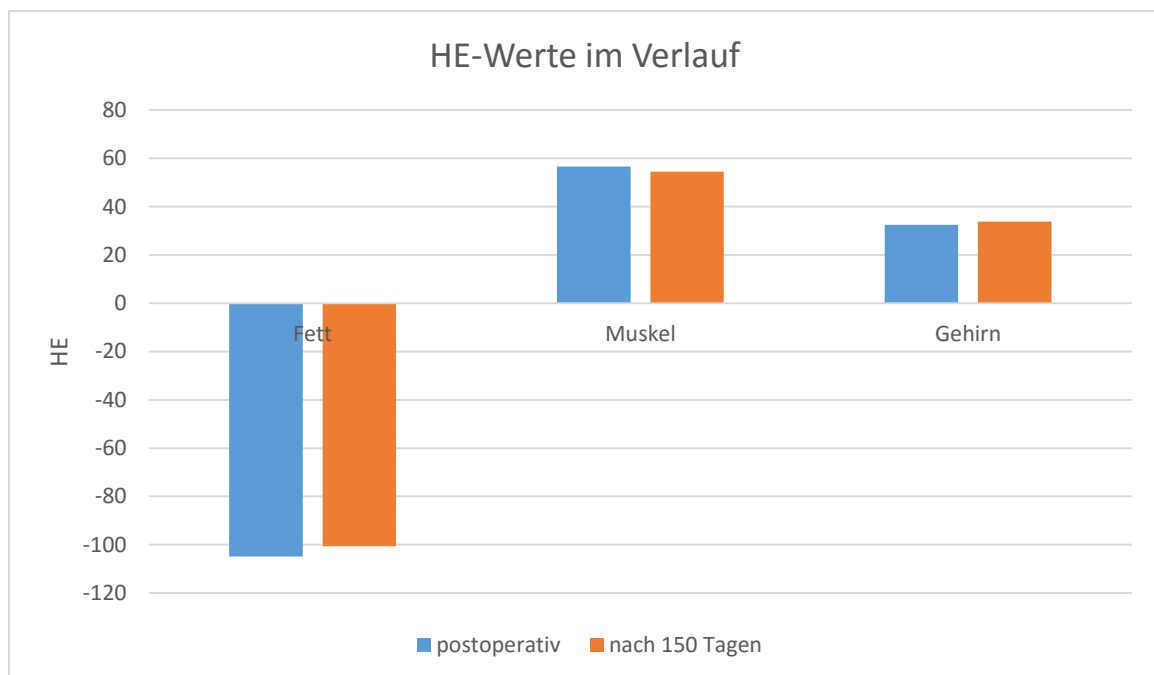
**Tabelle 9: Dichtewerte der Kontrollmessungen**

Lokalisation	HE-Werte postoperativ	HE-Werte nach 150 Tagen	p-Wert
<b>Fett</b>	-104,88 (19,80)*	-100,57 (10,49)*	0,665**
<b>Muskel</b>	56,64 (7,19)*	54,50 (8,80)*	0,551**
<b>Gehirn</b>	32,47 (5,57)*	33,86 (2,91)*	0,499**

\*Mittelwert (Standardabweichung)

\*\*Wilcoxon-Test

**Abbildung 14: Dichtewerte der Kontrollmessungen**



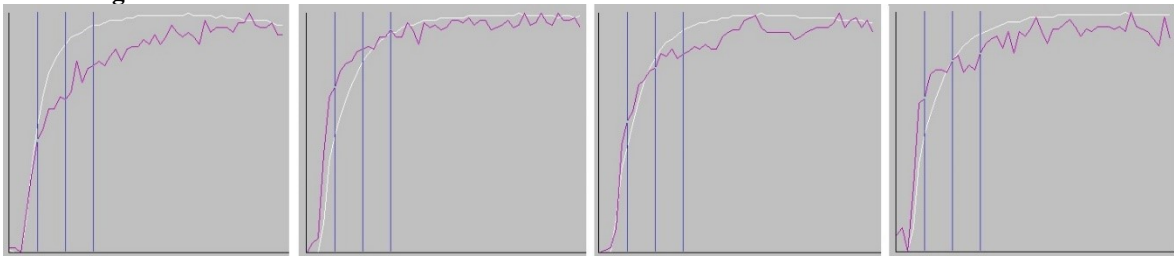
### 3.5 MRT-Perfusion

Nach 150 Tagen wurden MRT-Perfusionsmessungen an allen 7 Schafen durchgeführt. Die Software ermöglichte eine Darstellung der Perfusionskurven der Augmentate.

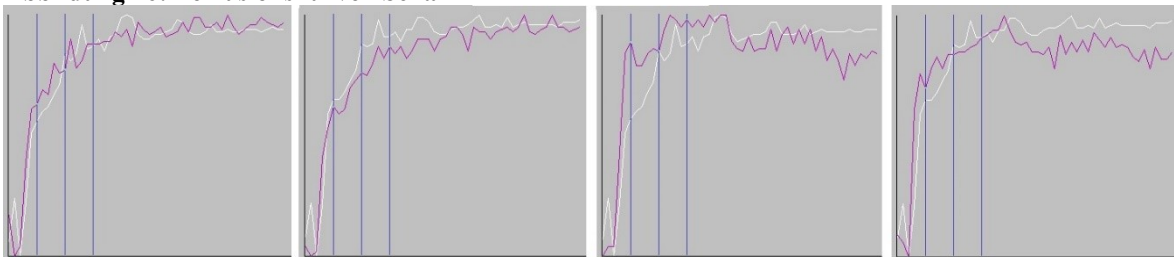
Ein vitaler, vaskularisierter Knochen zeigt eine typische Perfusionskurve. Zu Beginn kommt es nach einer gewissen Zeit zu einer steilen Anflutung des Kontrastmittels. Dieses verteilt sich im Interstitium bis dieses gesättigt ist. Die Kurve bleibt weitestgehend konstant (Equilibrium) bis es zu einem „Wash-out“ des Gadoliniums kommt.

In allen 28 Augmentaten konnten diese typischen Perfusionskurven beobachtet werden. Folgende Abbildungen zeigen die Kurven der Augmentate von links nach rechts: vorne links, hinten links, vorne rechts, hinten rechts.

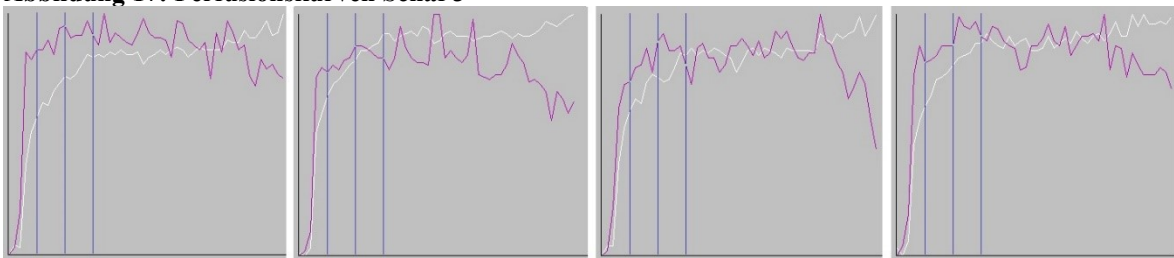
**Abbildung 15: Perfusionskurven Schaf 1**



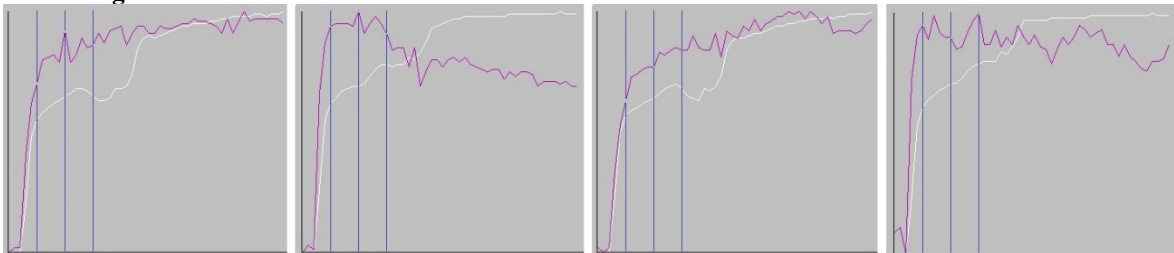
**Abbildung 16: Perfusionskurven Schaf 2**



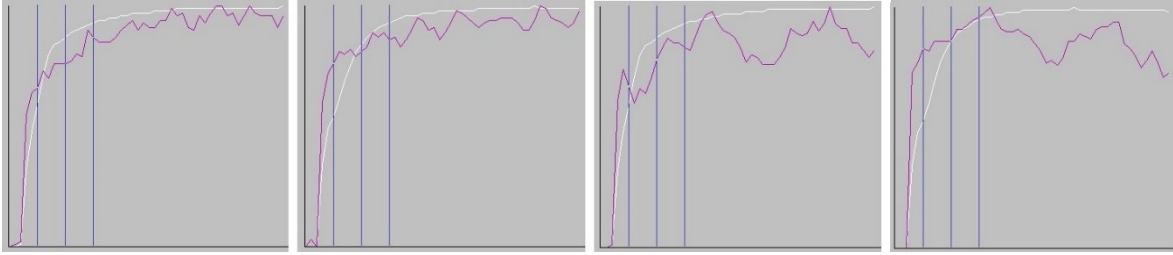
**Abbildung 17: Perfusionskurven Schaf 3**



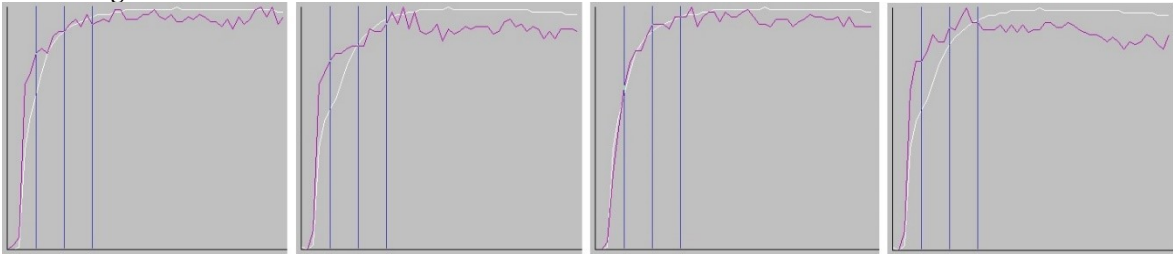
**Abbildung 18: Perfusionskurven Schaf 4**



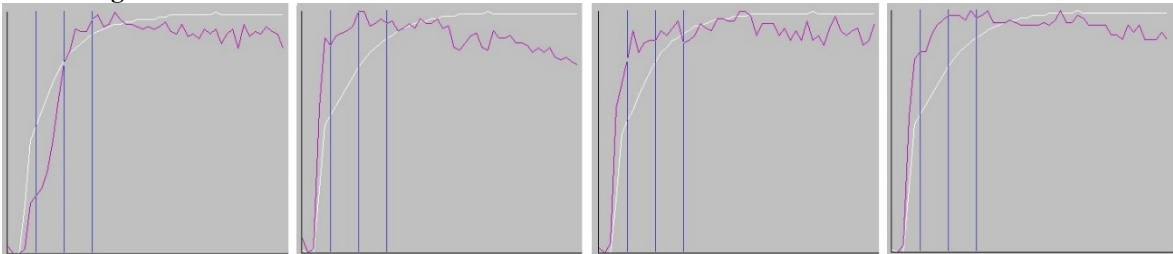
**Abbildung 19: Perfusionskurven Schaf 5**



**Abbildung 20: Perfusionskurven Schaf 6**



**Abbildung 21: Perfusionskurven Schaf 7**



## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, mithilfe von Messungen der Volumina, Dichte und Perfusion quantitative und qualitative Aussagen über die Knochenneubildung von Biomaterialien treffen zu können. Da zwei verschiedene Materialien sowie zwei unterschiedliche Augmentationstechniken zum Einsatz kamen, konnten diese Ergebnisse miteinander verglichen werden.

### 4.1 Volumen und Dichte

Die Dichte aller platzierten Knochenersatzmaterialien stieg im Verlauf signifikant an. Dabei gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den verwendeten Materialien und zwischen den beiden Augmentationstechniken. Der Anstieg der Dichte lässt auf eine gute Mineralisation schließen, welche eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Osseointegration der Implantate ist. [90]

Vergleichbare Studien, welche die Dichte eines Biomaterials nach Augmentation mittels CT messen, sind derzeit noch rar. In einer Studie von Uzbek et al. wurden signifikante Dichteanstiege der verwendeten xenogenen (bovinen) Augmentate festgestellt. [91] In der Studie von Lee et al. konnten auch stetig wachsende Dichtewerte bei 15 Patienten mit verschiedenen Biomaterialien beobachtet werden. Die Ergebnisse der HE-Werte korrelierten mit histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen. [90] Lumetti et al. untersuchten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der initialen Knochendichte und dem Volumenverlust bei autogenen und allogenen (frisch-gefrorenen) transplantierten Knochenersatzmaterialien. Die Ergebnisse zeigten keine Korrelation bei den autogenen, jedoch bei den allogenen Transplantaten. Initial weniger dichte Materialien tendierten dazu, mehr Volumen im Verlauf zu verlieren als die dichteren Knochenersatzmaterialien. [92] Bei den hier verwendeten Biomaterialien konnte keine bzw. nur eine schwache Korrelation zwischen der Dichte und dem Volumenverlust gefunden werden. Allerdings muss betont werden, dass in der Gruppe der LG-Biomaterialien ein Ausreißer die Korrelation verzerrt. Der Korrelationskoeffizient wäre ohne diesen Wert  $r=0,506$  anstatt  $r=0,144$  und würde somit einen mittelmäßig starken Zusammenhang annehmen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Volumen aller Biomaterialien im Verlauf signifikant abnahm. Unter Berücksichtigung beider Augmentationstechniken, wurde mit CCP (easygraft®CRYSTAL) eine Volumenabnahme von 20,45% gemessen, mit LG (calc-

i-oss™CRYSTAL) eine Abnahme von 9,67%. Diese signifikanten Unterschiede sind allerdings nur beim Sinuslift aufgetreten (22,51% vs. 5,08%). Die Volumenabnahmen bei der subperiostalen Augmentation waren mit 16,98% vs. 14,88% sehr ähnlich und nicht signifikant unterschiedlich.

Zu den hier verwendeten Biomaterialien (easygraft®CRYSTAL und calc-i-oss™CRYSTAL) sind keine vergleichbaren Studien, in denen das Volumen mithilfe der Computertomographie evaluiert wurde, vorhanden.

In einer Studie von Troedhan et al. wurden mit easygraft®CRYSTAL signifikant höhere ITV (Insertionsdrehmoment-Werte) gemessen als mit losen partikulären Knochenersatzmaterialien (BioOss®, NanoBone®), was auf einen physisch dichteren Knochen und mechanisch stabilere Knochenregeneration hinwies. [93]

In der Studie von Kunert-Keil et al. zeigte Calc-i-oss™CRYSTAL im Vergleich zu Calc-i-oss™CLASSIC (phasenreines  $\beta$ -TCP) keine histologischen und molekularbiologischen Unterschiede. Bei beiden Materialien konnte eine gute Biokompatibilität, Gewebeintegration und ein ähnliches Resorptionsverhalten festgestellt werden. [94]

Studien, in denen andere BCP's zum Einsatz kamen, zeigten ebenso eine Abnahme des Volumens. In der Studie von Kühl et al. wurden die Volumenwerte eines BCP's (Straumann®BoneCeramic, Institut StraumannAG, Basel, Schweiz) mit den Volumenwerten des gleichen BCP's inklusive autogenen Knochenpartikeln verglichen.

Die ebenfalls in einem „Split-mouth-Verfahren“ durchgeführte Studie an 8 Patienten zeigte sechs Monate später eine signifikante Volumenabnahme von 15% für das BCP alleine und 18% für das BCP mit autogenen Partikeln. [95]

Eine angemessene Resorptionsrate eines Knochenersatzmaterials ist wünschenswert.

Durch die Osteoklasten-vermittelte Osteoblastenrekrutierung wird das Biomaterial durch vitalen, neuen Knochen ersetzt. [94] Eine zu langsame/unvollständige sowie eine zu schnelle Resorption würden dieses Gleichgewicht stören und zu einem minderwertigen bzw. vollständigen Verlust des Biomaterials führen. [96] Einfluss auf die Resorptionsrate haben u.a. das verwendete Material, der Gesundheitszustand des/der Patienten/Patientin, Medikamente, Größe und Lokalisation des Defektes. [94]

Weitere Studien mit unterschiedlichsten Knochenersatzmaterialien wiesen in Hinsicht auf die Werte dieser Arbeit vergleichbare Volumenabnahmen auf: BioOss® (15,2-21,5%), BioOss®+BMA (20,45%), BioOss®+BMAC (16,59%) nach 6 Monaten [97], autogener Knochenersatz (25%) nach 4,7 Monaten [98] und HA aus Korallen (13,9%) nach 4-11 Monaten. [99]

In der Studie von Habibovic et al. wurde die Vermutung aufgestellt, dass der Zusatz einer Polymerschicht die Resorption des BCP's verzögert. [100] Diese Aussage konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Das polymerbeschichtete Biomaterial zeigte in dieser Arbeit eine signifikant höhere Resorptionsrate als das BCP ohne Beschichtung.

Studien, welche die Dichte und das Volumen von Biomaterialien in beiden hier verwendeten Augmentationstechniken miteinander vergleichen, sind nicht bekannt.

Die Kieferhöhle ist ein umschlossener, wenig exponierter Bereich während das Material bei der subperiostalen Augmentation größtenteils von Weichgewebe umgeben ist. Obwohl es durch Kaubewegungen bereits frühzeitig zu einer gewissen mechanischen Beanspruchung kommt, konnten keine negativen Auswirkungen festgestellt werden. Die Volumenabnahme zeigte mit 15,91% für die subperiostale Augmentation und 15,24% für den Sinuslift keine signifikanten Unterschiede.

Frühe Studien zur Tunneltechnik (1990) empfahlen in den ersten Wochen die Verwendung eines mechanischen Schutzes (z.B. eine Verbandplatte) im Bereich der Augmentation. [101] Um die mechanische Belastung zu minimieren, blieben die Augmentate in den Studien von Block et al. [102] sowie Kfir et al. [103] unversorgt. Nach vier Monaten wurde die Resorption des Allografts auf 50% geschätzt. [102] Konnert et al. berichteten in ihrem Fallbericht von einer minimalen postoperativen Resorption. Im Hinblick auf die Literatur sollte bei der Tunneltechnik von einer 10-50%igen Resorption des Augmentats ausgegangen werden. [45]

In dieser Arbeit konnte eine Volumenreduktion von 15,91% gemessen werden. Außerdem vermuteten Konnert et al., dass aufgrund der Tunnelierung ideale Voraussetzungen (beispielsweise minimales postoperatives Trauma, Blutversorgung, Regenerationspotenzial) für die Knochenneubildung gegeben werden. Durch die zusätzliche Entfernung des kortikalen Knochens im Tunnel (z.B. mithilfe eines Kugelbohrers) wird die Regenerationsfähigkeit verbessert. Die Blutungsstimulation fördert die Einwanderung von osteogenen Zellen aus der eröffneten Spongiosa. Zusätzlich bieten die Rinnen und Vertiefungen innerhalb des Tunnels Halt für das Knochenersatzmaterial und verbessert dadurch die Stabilität. [45]

## **4.2 Perfusion**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die MRT-Perfusion in der Lage ist, eine Aussage über die Neovaskularisation der Augmentate zu treffen. Die gemessenen Perfusionskurven der Gadoliniumanflutung waren frei von arteriellen Merkmalen und typisch für Bindegewebe. Dadurch kann von vitalen und gut vaskularisierten Knochen ausgegangen werden. Bei nekrotisiertem Knochengewebe ist keine signifikante Kontraststeigerung zu erwarten.

In der Literatur sind zahlreiche Studien über die Verwendung von Perfusions-MRT-Messungen in der Onkologie vorhanden. Die Aufnahmen konnten gute Ergebnisse über die Angiogenese von Tumoren liefern. [104-106]

Studien über DCE-MRI und Knochenersatzmaterialien sind in der Literatur viel seltener. Beaumont et al. konnten in ihrer Tierstudie zeigen, dass die Perfusions-MRT für die longitudinale Darstellung der Angiogenese geeignet ist. Micro-CT-Messungen unterstützten die Resultate. [107] Santoni et al. haben in ihrer Tierstudie herausgefunden, dass Perfusions-MRT und CB-CT die Transplantat-Revaskularisation und Knochenneubildung in vivo beurteilen kann. [108] In der Studie von Sauerbier et al. wurden beide Kieferhöhlen einer Patientin vor, 11, 25, 53 und 104 Tage nach der Augmentation mithilfe einer Perfusions-MRT untersucht. Zusätzlich wurden Biopsien histologisch untersucht. Die Datenanalyse zeigte erhöhte Perfusionsparameter und Blutversorgung innerhalb der Augmentate. Die Autoren beschrieben dies als wertvollen Indikator für den Behandlungserfolg und als geeignete sowie schonende Methode um die Transformation und Integration der Biomaterialien zu untersuchen. [3]

## **4.3 Stärken und Schwächen**

Mit nur 7 untersuchten Tieren ist der geringe Stichprobenumfang ein Schwachpunkt der Studie. Die Korrelation zwischen der Histologie und CT/MRT-Aufnahmen konnte nicht analysiert werden, da die histologische Auswertung der Knochenersatzmaterialien zum Zeitpunkt der Diplomarbeit leider noch nicht vorlag.

Da die Perfusionsaufnahmen nur 150 Tage nach der Operation angefertigt wurden, konnte keine Aussage über den Verlauf der Vaskularisation getroffen werden. Es muss jedoch bedacht werden, dass zu frühe Aufnahmen aufgrund der geschwollenen Mukosa im Bereich des Sinus maxillaris verfälschte Kontrastmittel-uptake-Werte verursachen. [3] Eine weitere potentielle Fehlerquelle und somit Schwäche der Studie ergibt sich aus der manuell eingezeichneten Volumenmessung, die lediglich von einer Person durchgeführt

wurde. Auf der anderen Seite ist die relativ zeitaufwändige, manuelle Einzeichnung eine Stärke der Studie, da mögliche Artefakte ausgeschlossen werden können. Dies erhöht die Qualität der Messwerte.

Eine weitere Stärke der Studie ist, dass durch die Verwendung von zwei bildgebenden Methoden mehr Informationen über die Knochenersatzmaterialien gewonnen werden konnten. Neben der Volumina und Dichte konnte zusätzlich die Vaskularisation betrachtet werden. Da die Studie im „Split-mouth-Verfahren“ durchgeführt wurde, konnten zeitgleich Aussagen über zwei verschiedene Biomaterialien und zwei verschiedene Augmentationstechniken getroffen werden.

#### **4.4 Ausblick**

Diese Arbeit konnte zeigen, dass mithilfe von nicht-invasiven bildgebenden Verfahren quantitative und qualitative Eigenschaften von Biomaterialien untersucht werden können. Der Vorteil dieser Methoden ist, dass ohne invasiven Eingriff (Biopsie) Informationen über die Resorption bzw. Remodellierung des Augmentats gewonnen werden können. Die MRT-Perfusion hat zusätzlich den enormen Vorteil, dass keine ionisierende Strahlung verwendet wird.

In Zukunft könnte es möglich sein, mit Verwendung der MRT-Perfusion den optimalen Zeitpunkt für das Einsetzen der Implantate nicht-invasiv und strahlenfrei bestimmen zu können. Weitere Studien mit größeren Stichproben sind empfehlenswert.

Die hier ermittelten Ergebnisse entsprechen weitestgehend den Messungen aus anderen Studien. Beide verwendeten Knochenersatzmaterialien sowie Augmentationstechniken zeigten nach 150 Tagen Zeichen einer erfolgreichen Transplantation, welche im Verlauf Voraussetzung für das erfolgreiche Einbringen von Zahnimplantaten ist.

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] Solar P, Aro G, Ulm C, Bernhart T. Die Auswirkungen des Zahnverlustes auf die Anatomie der Maxilla. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 1998;108(9):871-8.
- [2] van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Impl Res.* 2000 Jun; 11(3): 256-65.
- [3] Sauerbier S et al. Onset and maintenance of angiogenesis in biomaterials: in vivo assessment by dynamic contrast-enhanced MRI. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009 Sep;15(3):455-62.
- [4] Anderhuber F, Pera F, Streicher J. *Waldeyer - Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas in einem Band.* 19. Auflage. Berlin/Boston, De Gruyter; 2012.
- [5] Dauber W. *Feneis, Bild-Lexikon der Anatomie.* 9. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2004.
- [6] Woo I, Le BT. Maxillary sinus floor elevation: review of anatomy and two techniques. *Implant Dent.* 2004 Mar;13(1):28-32.
- [7] Junquiera LC, Carneiro J. *Histologie.* 6. Auflage. Heidelberg, Springer Medizin Verlag; 2004.
- [8] Schwenzer N, Ehrenfeld M. *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde:Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung, Band 2 Spezielle Chirurgie.* 3. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2002.
- [9] Underwood AS. An Inquiry into the Anatomy and Pathology of the Maxillary Sinus. *J Anat Physiol.* 1910 Jul;44(Pt 4): 354–369.
- [10] Maestre-Ferrín L, Galán-Gil S, Rubio-Serrano M, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D. Maxillary sinus septa: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Mar 1;15(2):e383-6.
- [11] Traxler H, Windisch A, Geyerhofer U, Surd R, Solar P, Firbas W. Arterial Blood Supply of the Maxillary Sinus. *Clin Anat.* 1999;12(6): 417-21.
- [12] Fritsch H, Kühnel W. *Taschenatlas Anatomie, Band 2 : Innere Organe.* 10. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2009.
- [13] Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's Anatomie für Studenten.* 1. Auflage. München, Urban&Fischer; 2007.
- [14] Wachtler F. *Histologie, Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen.* 7. Auflage. Wien, Facultas; 2005.
- [15] Welsch U. *Sobotta Lehrbuch Histologie, Zytologie-Histologie-Mikroskopische Anatomie.* 2. Auflage. München, Urban&Fischer; 2006.
- [16] Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie.* 4. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2012.

- [17] Leonhardt L. Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen- Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie- Band 3. 8.Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 1990.
- [18] Pi M, Wu Y, Quarles LD. GPRC6A mediates responses to osteocalcin in  $\beta$ -cells in vitro and pancreas in vivo. *J Bone Miner Res.* 2011 Jul;26(7):1680-3.
- [19] Bartl R. Osteoporose, Prävention-Diagnostik-Therapie. 4. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2010.
- [20] Hartmann M, Pabst MA, Schmied R, Caluba HC, Dohr G. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie: Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas. 3. Auflage. Wien, Facultas; 2005.
- [21] Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 3. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2009.
- [22] Richards W, Ameen J, Coll AM, Higgs G. Reasons for tooth extraction in four general dental practices in South Wales. *Br Dent J.* 2005 Mar 12;198(5):275-8.
- [23] Al-Shammari KF, Al-Khabbaz AK, Al-Ansari JM, Neiva R, Wang HL. Risk Indicators for tooth loss due to periodontal disease. *J Periodontol.* 2005 Nov;76(11): 1910-8.
- [24] Schwenzer N, Ehrenfeld M. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde: Zahnärztliche Chirurgie. 4. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2009.
- [25] Watzek G. Enossale Implantate in der oralen Chirurgie. Berlin, Quintessenz Verlags-GmbH; 1993.
- [26] Raja SV. Management of the posterior maxilla with sinus lift: review of techniques. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Aug;67(8):1730-4.
- [27] Pal US et al. Direct vs. indirect sinus lift procedure: A comparison. *Natl J Maxillofac Surg.* 2012 Jan;3(1):31-7.
- [28] Clementini M, Ottria L, Pandolfi C, Bollero P. A novel technique to close large perforation of sinus membrane. *Oral Implantol (Rome).* 2013 Jul 15;6(1):11-4.
- [29] Uckan S, Tamer Y, Deniz K. Survival rates of implants inserted in the maxillary sinus area by internal or external approach. *Implant Dent.* 2011 Dec;20(6):476-9.
- [30] Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg.* 1980 Aug;38(8):613-6.
- [31] Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am.* 1986 Apr;30(2):207-29.
- [32] Caudry S, Landzberg M. Lateral window sinus elevation technique: managing challenges and complications. *J Can Dent Assoc.* 2013 Oct;79:d101.

- [33] Kao DWK. *Clinical Maxillary Sinus Elevation Surgery*. 1. Auflage. Hoboken, John Wiley & Sons; 2014.
- [34] Duttenhoefer F, Souren C, Menne D, Emmerich D, Schön R, Sauerbier S. Long-Term Survival of Dental Implants Placed in the Grafted Maxillary Sinus: Systematic Review and Meta-Analysis of Treatment Modalities. *PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e75357.
- [35] Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium*. 1994 Feb;15(2):152-162.
- [36] Stelzle F, Benner KU. Evaluation of different methods of indirect sinus floor elevation for elevation heights of 10mm: an experimental exvivo study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011 Jun;13(2):124-33.
- [37] Esfahanizadeh N, Rokn AR, Paknejad M, Motahari P, Daneshparvar H, Shamshiri A. Comparison of lateral window and osteotome techniques in sinus augmentation: histological and histomorphometric evaluation. *J Dent (Tehran)*. 2012 Summer;9(3):237-46.
- [38] Moreno Vasquez JC, Gonzales de Rivera AS, Gil HS, Mifsut RS. Complication rate in 200 consecutive sinus lift procedures: guidelines for prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 May;72(5):892-901.
- [39] Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep;35(8 Suppl):216-40.
- [40] Vlassis JM, Fugazzotto PA. A classification system for sinus membrane perforations during augmentation procedures with options for repair. *J Periodontol*. 1999 Jun;70(6):692-9.
- [41] Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *J Periodontol*. 2004 Apr;75(4):511-6.
- [42] Xuan F, Lee CU, Son JS, Fang Y, Jeong SM, Choi BH. Vertical ridge augmentation using xenogenous bone blocks: A comparison between the flap and tunneling procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;72(9):1660-70.
- [43] Kent JN, Quinn JH, Zide MF, Guerra LR, Boyne PJ. Alveolar ridge augmentation using nonresorbable hydroxylapatite with or without autogenous cancellous bone. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41:629-42.
- [44] Hasson O. Augmentation of deficient lateral alveolar ridge using the subperiosteal tunneling dissection approach. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103(3):e14-9.
- [45] Konnert A, Heuckmann KH, Benner KU, Kraus J. Subperiostale Augmentation zum minimal-invasiven Aufbau des Alveolarkamms. *Implantologie Journal*. 2012;(5):8-15.

- [46] Kao DWK. Clinical Procedures of the Lateral Window Technique. In: Clinical Maxillary Sinus Elevation Surgery. 1. Auflage. Hoboken, John Wiley & Sons; 2014.
- [47] Labres XR, Camps AR, Salas EJ, Albuquerque R, Ortega EV, Lopez-Lopez J. Graft Materials in Oral Surgery: Revision. *J Biomim Biomater Tissue Eng.* 2014;19(1):1-7.
- [48] Neukam FW, Wichmann M, Wiltfang J. Knochenersatzmaterialien. In: Zahnärztliche Implantologie unter schwierigen Umständen - ZMK Praxis. 1. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2007.
- [49] Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res.* 2014 Mar 17;9(1):18.
- [50] Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003 Dec;8(1):328-43.
- [51] Swan MC, Goodacre TE. Morbidity at the iliac crest donor site following bone grafting of the cleft alveolus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Apr;44(2):129-33.
- [52] Montero J, Manzano G, Albaladejo A. The role of topical simvastatin on bone regeneration: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014 Jul 1;6(3):e286-90.
- [53] DM Kim, DK Ho. Choices of Bone Graft Materials. In: Clinical Maxillary Sinus Elevation Surgery. 1. Auflage. Hoboken, John Wiley & Sons; 2014.
- [54] Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury.* 2005 Nov;36 Suppl 3:S20-7.
- [55] Habibovic P, de Groot K. Osteoinductive biomaterials – properties and relevance in bone repair. *J Tissue Eng Regen Med.* 2007 Jan-Feb;1(1):25-32.
- [56] Nazirkar G, Singh S, Dole V, Nikam A. Effortless Effort in Bone Regeneration: A Review. *J Int Oral Health.* 2014 Jun;6(3):120-4.
- [57] Kolk A et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials - from space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Dec;40(8):706-18.
- [58] Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury.* 2011 Sep;42 Suppl 2:S16-21.
- [59] Schnürer SM, Gopp U, Kühn KD, Breusch SJ. Bone substitutes. *Orthopade.* 2003 Jan ;32(1): 2-10.
- [60] Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone and bone substitutes. *Periodontol* 2000. 1999 Feb;19:74-86.
- [61] Genoss. Composition of Osteon™. 2010. Available at: <http://www.genoss.com/product/osteon.php>. Accessed November 06, 2014.

- [62] Sunstar Guidor®. Product Info calc-i-oss™CRYSTAL. 2013. Available at: <http://www.degradable.ch/dental/crystal/info.html>. Accessed July 27, 2015.
- [63] el-Ghannam A, Ducheyne P, Shapiro IM. Formation of surface reaction products on bioactive glass and their effects on the expression of the osteoblastic phenotype and the deposition of mineralized extracellular matrix. *Biomaterials*. 1997 Feb;18(4):295-303.
- [64] Santavirta S et al. Immune response to polyglycolic acid implants. *J Bone Joint Surg Br*. 1990 Jul;72(4):597-600.
- [65] Troedhan A, Wainwright M, Kurrek A, Schlichting I. Biomechanical Stability of Dental Implants in Augmented Maxillary Sites: Results of a Randomized Clinical Study with Four Different Biomaterials and PRF and a Biological View on Guided Bone Regeneration. *Biomed Res Int*. 2015;2015:850340.
- [66] Schmidlin PR, Nicholls F, Kruse A, Zwahlen RA, Weber FE. Evaluation of moldable, in situ hardening calcium phosphate bone graft substitutes. *Clin Oral Implants Res*. 2013 Feb;24(2):149-57.
- [67] Liebermann JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. *Biology and clinical applications*. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Jun;84-A(6):1032-44.
- [68] Wozney JM et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*. 1988 Dec 16;242(4885):1528-34.
- [69] Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from the laboratory to the clinic, part I (basic concepts). *J Tissue Eng Regen Med*. 2008 Jan;2(1):1-13.
- [70] McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE Bone Graft). *Int Orthop*. 2007 Dec;31(6):729-34.
- [71] Wang EA et al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Mar;87(6):2220-4.
- [72] Vallejo LF et al. Renaturation and purification of bone morphogenetic protein-2 produced as inclusion bodies in high-cell-density cultures of recombinant *Escherichia coli*. *J Biotechnol*. 2002 Mar 28;94(2):185-94.
- [73] Seeherman H, Wozney J, Li R. Bone morphogenetic protein delivery systems. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002 Aug 15;27(16 Suppl 1):S16-23.
- [74] Boyne PJ et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Dec;63(12):1693-707.
- [75] Triplett RG et al. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Sep;67(9):1947-60.

- [76] Hollinger JO, Hart CE, Hirsch SN, Lynch S, Friedlaender GE. Recombinant human platelet-derived growth factor: biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Feb;90 Suppl 1:48-54.
- [77] Brydone AS, Meek D, Maclaine S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering. *Proc Inst Mech Eng H*. 2010 Dec;224(12):1329-43.
- [78] Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. 3. Auflage. München, Elsevier GmbH; 2006.
- [79] Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Duale Reihe – Radiologie*. 3. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2011.
- [80] Hofer M. *CT-Kursbuch – Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie*. 7. Auflage. Düsseldorf, Didamed Verlag GmbH; 2010.
- [81] Wesolowski JR, Lev MH. CT: History, Technology, and Clinical Aspects. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005 Dec;26(6):376-9.
- [82] Schwarzmüller-Erber G, Silberstein E. *Angewandte Computertomographie*. 2. Auflage. Wien, Facultas Verlags- und Buchhandel AG; 2012.
- [83] Möller HE. Grundlagen der MRT. In: Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W. *Ganzkörper-MR-Tomographie*. Stuttgart, Thieme Verlag; 2002.
- [84] Semmler W, Brix G. Grundlagen der MRT und MRS. In: Reiser M, Semmler W. *Magnetresonanztomographie*. 3. Auflage. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag; 2002.
- [85] Kauffmann G, Sauer R, Weber W. *Radiologie: Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*. 4. Auflage. München, Urban&Fischer; 2011.
- [86] Heverhagen JT, Krombach GA, Gizewski E. Application of extracellular gadolinium-based MRI contrast agents and the risk of nephrogenic systemic fibrosis. *Rofo*. 2014 Jul;186(7):661-9.
- [87] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 7. Auflage. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag; 2014.
- [88] Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH. *Praxiskurs MRT – Anleitung zur MRT-Physik über klinische Beispiele*. 2. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag; 2011.
- [89] Essig M et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Jan;200(1):24-34.
- [90] Lee CY, Prasad HS, Suzuki JB, Stover JD, Rohrer MD. The correlation of bone mineral density and histologic data in the early grafted maxillary sinus: a preliminary report. *Implant Dent*. 2011 Jun; 20(3):202-14.

- [91] Uzbek UH, Rahman SA, Alam MK, Gillani SW. Bone Forming Potential of An-Organic Bovine Bone Graft: A Cone Beam CT study. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2014 Dec;8(12):ZC73–6.
- [92] Lumetti et al. Correlation between density and resorption of fresh-frozen and autogenous bone grafts. *Biomed Res Int*. 2014;2014:508328.
- [93] Troedhan A, Schlichting I, Kurrek A, Wainwright M. Primary implant stability in augmented sinuslift-sites after completed bone regeneration: a randomized controlled clinical study comparing four subantrally inserted biomaterials. *Sci Rep*. 2014 Jul 30;4:5877.
- [94] Kunert-Keil C, Scholz F, Gedrange T, Gredes T. Comparative study of biphasic calcium phosphate with beta-tricalcium phosphate in rat cranial defects--A molecular-biological and histological study. *Ann Anat*. 2015 May;199:79-84.
- [95] Kühl S, Payer M, Kirmeier R, Wildburger A, Acham S, Jakse N. The influence of particulated autogenous bone on the early volume stability of maxillary sinus grafts with biphasic calcium phosphate: a randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015 Feb;17(1):173-8.
- [96] Yip I, Ma L, Mattheos N, Dard M, Lang NP. Defect healing with various bone substitutes. *Clin Oral Implants Res*. 2015 May;26(5):606-14.
- [97] Kühl S, Payer M, Kirmeier R, Wildburger A, Wegscheider W, Jakse N. The influence of bone marrow aspirates and concentrates on the early volume stability of maxillary sinus grafts with deproteinized bovine bone mineral - first results of a RCT. *Clin Oral Implants Res*. 2014 Feb;25(2):221-5.
- [98] Klijn RJ, van den Beucken JJJP, Bronkhorst EM, Berge SJ, Meijer GJ, Jansen JA. Predictive value of ridge dimensions on autologous bone graft resorption in staged maxillary sinus augmentation surgery using Cone-Beam CT. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23:409–415.
- [99] Wanschitz F, Figl M, Wagner A, Ewers R. Measurement of volume changes after sinus floor augmentation with phylogenetic hydroxyapatite. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21:433–438.
- [100] Habibovic P et al. Comparative in vivo study of six hydroxyapatite-based bone graft substitutes. *J Orthop Res*. 2008 Oct;26(10):1363-70.
- [101] Engelke W, Jacobs HG. Die minischraubengestützte drucklose Verbandplatte bei der Augmentation des atrophierten Unterkiefers. *Z. Stomatol* 1990; 87(4):183-9.
- [102] Block MS, Degen M. Horizontal ridge augmentation using human mineralized particulate bone: preliminary results. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(9 Suppl 2):67-72.
- [103] Kfir E, Kfir V, Eliav E, Kaluski E. Minimally invasive guided bone regeneration. *J Oral Implantol* 2007; 33(4):205-10.

- [104] Teo QQ, Thng CH, Koh TS, Ng QS. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: applications in oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Oct;26(10):e9-20.
- [105] Rosen MA, Schnall MD. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for assessing tumor vascularity and vascular effects of targeted therapies in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Jan 15;13(2 Pt 2):770s – 776s.
- [106] Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2003 May;17(5):509–20.
- [107] Beaumont M, DuVal MG, Loai Y, Farhat WA, Sándor GK, Cheng HL. Monitoring angiogenesis in soft-tissue engineered constructs for calvarium bone regeneration: an in vivo longitudinal DCE-MRI study. *NMR Biomed*. 2010 Jan;23(1):48-55.
- [108] Santoni BG, Ehrhart N, Betancourt-Benitez R, Beck CA, Schwarz EM. Quantifying massive allograft healing of the canine femur in vivo and ex vivo: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Sep;470(9):2478-87.

## 6 Anhang

### SIEMENS MAGNETOM Prisma\_fit syngo MR D13D

\\USER\SCHAF\EASYGRAFT\EASY GRAFT\dynamic\_fl3d ref\_tra  
TA:0:16 PAT:2 Voxel size:1.3x1.3x3.0 mm Rel. SNR:1.00 :fl

#### Properties

Prio Recon	Off
Load to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Wait for user to start	On
Start measurements	single

#### Routine

Nr. of slab groups	1
Slabs	1
Dist. factor	20 %
Position	R14.3 P31.2 H0.2 mm
Orientation	T > C20.7 > S-3.2
Phase enc. dir.	R >> L
AutoAlign	---
Phase oversampling	0 %
Slice oversampling	33.3 %
FoV read	256 mm
FoV phase	100.0 %
Slice thickness	3.00 mm
TR	3.28 ms
TE	1.12 ms
Averages	1
Filter	Distortion Corr.(2D)
Coil elements	BC

#### Contrast

Magn. preparation	None
Flip angle	5 deg
Fat suppr.	None
Averaging mode	Short term
Measurements	1
Reconstruction	Magnitude
Multiple series	Off

#### Resolution

Base resolution	192
Phase resolution	100 %
Phase partial Fourier	6/8
Interpolation	Off
PAT mode	GRAPPA
Accel. factor PE	2
Ref. lines PE	24
Reference scan mode	Integrated
Image Filter	Off
Distortion Corr.	On
Accel. factor 3D	1
Mode	2D
Unfiltered images	Off
Prescan Normalize	Off
Normalize	Off
B1 filter	Off
Raw filter	Off
Elliptical filter	Off
Slice resolution	78 %
Slice partial Fourier	6/8

#### Geometry

Nr. of slab groups	1
Slabs	1
Dist. factor	20 %
Position	R14.3 P31.2 F2.8 mm
Phase enc. dir.	R >> L
Phase oversampling	0 %
Slice oversampling	33.3 %
Slices per slab	60
Multi-slice mode	Sequential
Series	Ascending
Nr. of sat. regions	0
Position mode	L-P-H
Fat suppr.	None
Special sat.	None
Special sat.	None
Set-n-Go Protocol	Off
Table position	P
Inline Composing	Off

System

Body	On
Position mode	L-P-H
Positioning mode	ISO
Table position	F
Table position	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Save uncombined	Off
Coil Combine Mode	Sum of Squares
AutoAlign	---
Coil Select Mode	Default
B0 Shim mode	Standard
Adjust with body coil	Off
Confirm freq. adjustment	Off
Assume Dominant Fat	Off
Assume Silicone	Off
Adjustment Tolerance	Maximum
? Ref. amplitude 1H	0.000 V
Position	R14.3 P31.2 F2.8 mm
Rotation	94.10 deg
A >> P	256 mm
R >> L	256 mm
F >> H	180 mm
Frequency 1H	123.255367 MHz
Correction factor	1
SRFExcit 1H	80.861 V
Gain	Low
Table position	3 mm
Img. Scale. Cor.	1.000

Physio

1st Signal/Mode	None
Segments	1
Magn. preparation	None
Motion Correction	None

Inline

Inline Composing	Off
Distortion correction	Off

## SIEMENS MAGNETOM Prisma\_fit syngo MR D13D

\\USER\SCHAF\EASYGRAFT\EASY GRAFT\dynamic\_fl3d\_tra\_KM  
TA:12:11 PAT:2 Voxel size:1.3x1.3x3.0 mm Rel. SNR:1.00 :fl

### Properties

Prio Recon	Off
Load to viewer	On
Inline movie	Off
Auto store images	On
Load to stamp segments	Off
Load images to graphic segments	Off
Auto open inline display	Off
Wait for user to start	On
Start measurements	single

### Routine

Nr. of slab groups	1
Slabs	1
Dist. factor	20 %
Position	R14.3 P31.2 H0.2 mm
Orientation	T > C20.7 > S-3.2
Phase enc. dir.	R >> L
AutoAlign	---
Phase oversampling	0 %
Slice oversampling	33.3 %
FoV read	256 mm
FoV phase	100.0 %
Slice thickness	3.00 mm
TR	3.28 ms
TE	1.12 ms
Averages	1
Filter	Distortion Corr.(2D)
Coil elements	BC

### Contrast

Magn. preparation	None
Flip angle	5 deg
Fat suppr.	None
Averaging mode	Short term
Measurements	50
Pause after meas. 1	0.0 s
Reconstruction	Magnitude
Multiple series	Each measurement

#### Resolution

Base resolution	192
Phase resolution	100 %
Phase partial Fourier	6/8
Interpolation	Off
PAT mode	GRAPPA
Accel. factor PE	2
Ref. lines PE	24
Reference scan mode	Integrated
Image Filter	Off
Distortion Corr.	On
Accel. factor 3D	1
Mode	2D
Unfiltered images	Off
Prescan Normalize	Off
Normalize	Off
B1 filter	Off
Raw filter	Off
Elliptical filter	Off
Slice resolution	78 %
Slice partial Fourier	6/8

#### Geometry

Nr. of slab groups	1
Slabs	1
Dist. factor	20 %
Position	R14.3 P31.2 F2.8 mm
Phase enc. dir.	R >> L
Phase oversampling	0 %
Slice oversampling	33.3 %
Slices per slab	60
Multi-slice mode	Sequential
Series	Ascending
Nr. of sat. regions	0
Position mode	L-P-H
Fat suppr.	None
Special sat.	None
Special sat.	None
Set-n-Go Protocol	Off
Table position	P
Inline Composing	Off

System		
Body		On
Position mode		L-P-H
Positioning mode		ISO
Table position		F
Table position		0 mm
MSMA		S - C - T
Sagittal		R >> L
Coronal		A >> P
Transversal		F >> H
Save uncombined		Off
Coil Combine Mode		Sum of Squares
AutoAlign		---
Coil Select Mode		Default
B0 Shim mode		Standard
Adjust with body coil		Off
Confirm freq. adjustment		Off
Assume Dominant Fat		Off
Assume Silicone		Off
Adjustment Tolerance		Maximum
? Ref. amplitude 1H		0.000 V
Position	R14.3 P31.2 F2.8 mm	
Rotation		94.10 deg
A >> P		256 mm
R >> L		256 mm
F >> H		180 mm
Frequency 1H	123.255367 MHz	
Correction factor		1
SRFExcit 1H		80.861 V
Gain		Low
Table position		3 mm
Img. Scale. Cor.		1.000
Physio		
1st Signal/Mode		None
Segments		1
Magn. preparation		None
Motion Correction		None
Inline		
Inline Composing		Off
Distortion correction		Off

Sequence

Introduction	On
Dimension	3D
Elliptical scanning	Off
Averaging mode	Short term
Multi-slice mode	Sequential
Asymmetric echo	Allowed
Bandwidth	420 Hz/Px
Optimization	Min. TE TR
Allowed delay	0 s
RF pulse type	Fast
Gradient mode	Fast
Excitation	Slab-sel.
RF spoiling	On
Phase Enc. Rewinder	On
TX/RX delta frequency	0 Hz
TX Nucleus	None
TX delta frequency	0 Hz
Coil elements	BC
Acquisition duration	0 ms
Mode	Off

BOLD

3D centric reordering	Off
Time to center	7.2 s
Subtract	Off
StdDev	Off
MIP-Sag	Off
MIP-Cor	Off
MIP-Tra	Off
MIP-Time	Off
Save original images	On
Distortion Corr.	On
Mode	2D
Unfiltered images	Off
Save original images	On