

Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

Publisher Herausgeber Editeur

Schweizerische Zahn-
ärzte-Gesellschaft SSO
Société Suisse
d'Odonto-Stomatologie
CH-3000 Bern 7

Editor-in-chief Chefredaktor Rédacteur en chef

Adrian Lussi, Bern

Editors Redaktoren Rédacteurs

Urs Belser, Genève
Andreas Filippi, Basel
Rudolf Gmür, Zürich

Assistant Editor Redaktions-Assistent Rédacteur assistant

Brigitte Zimmerli, Bern
Klaus Neuhaus, Bern

Adresse der wissenschaftlichen Redaktion

Prof. Adrian Lussi
Klinik für Zahnerhaltung,
Präventiv- und Kinder-
zahnmedizin
Freiburgstr. 7, 3010 Bern

Advisory board Gutachtergremium Comité de lecture

T. Attin, Zürich
P. Baehni, Genève
J.-P. Bernard, Genève
C.E. Besimo, Basel
M. Bornstein, Bern
D. Bosshardt, Bern
S. Bouillaguet, Genève
U. Brägger, Bern
W. Buchalla, Zürich
D. Buser, Bern
M. Cattani, Genève
B. Ciucchi, Genève
K. Dula, Bern
D. Ettlín, Zürich
G. Eyrich, Zürich
J. Fischer, Zürich
L.M. Gallo, Zürich
U. Gebauer, Bern
R. Glauser, Zürich
W. Gnoinski, Zürich
T. Göhring, Zürich

K.W. Grätz, Zürich
Ch. Hämmerle, Zürich
N. Hardt, Luzern
T. Imfeld, Zürich
K.H. Jäger, Basel
J.-P. Joho, Genève
R. Jung, Zürich
S. Kiliaridis, Genève
I. Krejci, Genève
J.Th. Lambrecht, Basel
N.P. Lang, Bern
T. Lombardi, Genève
H.U. Luder, Zürich
A. Lussi, Bern
H. Lüthy, Basel
C. Marinello, Basel
G. Menghini, Zürich
R. Mericske-Stern, Bern
J.-M. Meyer, Chêne-Bougeries
T. Mitsiadis, Zürich
A. Mombelli, Genève
W. Mörmann, Zürich
F. Müller, Genève
S. Palla, Zürich
S. Paul, Zürich

T. Peltomäki, Zürich
M. Perrier, Lausanne
B. Pjetursson, Bern
M. Ramseier, Bern
M. Richter, Genève
H.F. Sailer, Zürich
G. Salvi, Bern
J. Samson, Genève
U.P. Saxer, Zürich
J.-P. Schatz, Genève
S. Scherrer, Genève
P.R. Schmidlin, Zürich
P. Schüpbach, Horgen
J. Türp, Basel
H. van Waes, Zürich
P. Velvart, Zürich
T. von Arx, Bern
T. Waltimo, Basel
F. Weber, Zürich
R. Weiger, Basel
A. Wichelhaus, Basel
A. Wiskott, Genève
M. Zehnder, Zürich
H.F. Zeilhofer, Basel
N.U. Zitzmann, Basel

AXEL NITSCH¹
RAPHAELA VERHEGGEN¹
JÖRG HOLSTE²
HANS-ALBERT MERTEN³

¹ Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Georg-August-Universität Göttingen

² Firma Ethicon, Norderstedt

³ Klinik für Kieferorthopädie, Medizinische Hochschule Hannover

Rekonstruktion der Stirnhöhlevorderwand mit Biopolymeren

Schlüsselwörter: Biopolymer, Ethisorb, Stirnhöhlevorderwand, Knochenregeneration, critical-size-defect

Korrespondenzadresse

Dr. Axel Nitsch
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Klinikum der Georg-August-Universität Robert-Koch-Str. 40
D-37075 Göttingen
Tel. 0551-398745, Fax 0551-398794
E-Mail: axel.nitsch@gmx.de

Schweiz Monatsschr Zahnmed 117: 12–21 (2008)

Zur Veröffentlichung angenommen: 12. Oktober 2007

Zusammenfassung Die Implantation der beiden Biopolymere Ethisorb und dessen Modifikation Ethisorb Rapid in 80 Trepanationsdefekte der Stirnhöhlevorderwand wurde bei 20 Göttinger Miniaturschweinen hinsichtlich der generierten Trabekeldichte (paarweiser Mann-Whitney-Rank-Sum-Test), des Biopolymerabbaus und histomorphologischer Charakteristika vergleichend, anhand unentkalkter Trenndünnschliff-Präparate untersucht. Zur Optimierung der Knochenregeneration wurden teilweise resorbierbare Membranen und autogene Spongiosachips verwendet. Die postimplantären Einheilungszeiten betragen sechs, zwölf, 26 und 52 Wochen.

Insgesamt konnte mit Ethisorb im Vergleich zu Ethisorb Rapid eine schnellere, polarisationsmikroskopisch nachweisbare Biopolymerresorption bis zur 12. bzw. 26. Woche sowie eine

statistisch signifikant höhere Trabekeldichte erzielt werden. Durch die Verwendung von resorbierbaren Membranen sowie autogenen Spongiosachips wurde im Vergleich zur solitären Biopolymer-Implantation jeweils eine signifikant höhere Trabekeldichte erreicht. Unter Membranverwendung war histomorphologisch bei der Implantation von Ethisorb im Gegensatz zu Ethisorb Rapid eine gesteuerte Knochenregeneration entlang der Membran, deren Mikrofragmente bis zur 12. bzw. 26. Woche erkennbar waren, nachweisbar. Durch Mischung der Biopolymere mit autogenen Spongiosachips konnte eine polytope Knochenregeneration generiert werden. Für die Implantation von Ethisorb mit resorbierbarer Membran und autogenen Spongiosachips resultierten zu jeder postimplantären Einheilungszeit die höchsten Trabekeldichten.

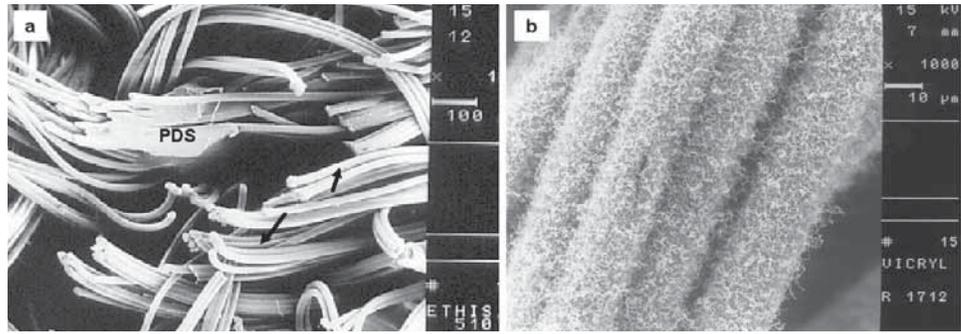
Einleitung

In der kraniofazialen Chirurgie werden zur knöchernen Rekonstruktion grossflächiger Defekte des Schädeldachs u. a. autogene Knochentransplantate, sogenannte Calvarian-Split-Grafts (FROHBERG 1992, ARTICO ET AL. 2003), verwendet. Um die hierbei resultierenden Nachteile, wie z. B. die Notwendigkeit zu einem Zweiteingriff und Komplikationen in der Donorregion zu vermeiden, werden alternativ zur Versorgung kleinflächiger Schädeldachdefekte zunehmend resorbierbare Knochenaufbaumaterialien (KAM), wie z. B. Hydroxylapatit-Zemente und Biopolymere, eingesetzt (MERTEN ET AL. 2003, NITSCH ET AL. 2005 u. 2007). Daneben finden gering resorbierbare Knochenersatzmaterialien (KEM; REPLOGLE ET AL. 1996, MERTEN ET AL. 2003, SCHLEGEL ET AL. 2004) sowie die u. a. in der CAD-CAM-Technik präfabrizierten Titan- (EUFINGER ET AL. 2000) und Kohlenfaser-verstärkten Polymer-Implantate (SARINGER ET AL. 2002) Anwendung. Das in dieser Untersuchung verwendete resorbierbare KAM Ethisorb (Ethicon, Norderstedt) ist ein Co-Biopolymer (Verhältnis Polyglactin 910: Poly-p-dioxanon (PDS) = 7:1, Abb. 1a). Hierbei wird PDS punktförmig bei dessen

Schmelztemperatur bei 100 °C auf Polyglactin 910 aufgeschmolzen, wobei Letzteres einen Schmelzpunkt von 200 °C aufweist. Die Degradationszeiten werden für Polyglactin 910 mit 56 Tagen und für PDS mit 180 Tagen angegeben (JANK ET AL. 2003, BÜCHEL ET AL. 2005). Resorbierbare Biopolymere werden in-vivo sowohl enzymatisch als auch nichtenzymatisch degradiert, d. h. fragmentiert und konsekutiv resorbiert, sodass die resultierenden Abbauprodukte, u. a. abhängig von der Molekülgrösse, entweder renal filtriert oder über physiologische Zyklen einer weitergehenden Metabolisierung unterliegen (VERT ET AL. 1992, KRONENTHAL 1975). Resorption wird als vollständige Elimination des initial körperfremden Materials definiert (VERT ET AL. 1992). Hierzu entsprechend werden die im Degradations- und Resorptionsprozess von Ethisorb anfallenden Ausgangssubstanzen, wie z. B. Glycolid und Lactid, über den Urin ausgeschieden oder in den Zitronensäurezyklus unter Bildung von Wasser und Kohlenstoffdioxid eingeschleust (HOLLINGER 1983, MERTEN 1996, NITSCH ET AL. 2007).

In Untersuchungen wird das KAM Ethisorb u. a. als Trägermaterial für unterschiedliche Zellen verwendet (GROGER ET AL. 2003, ITTHICHAISRI ET AL. 2007, CAPITAN GUARNIZO ET AL. 2002,

Abb. 1 a) Dreidimensionale Mikroarchitektur des Ethisorb-Fasernetzes, die gebündelten Polyglactin-910-Filamente werden punktförmig durch die PDS-Einschlüsse stabilisiert, d. h. verlötet (Rasterelektronenmikroskopie, Vergr. 100×); b) Ethisorb Rapid mit hydrolytisch «angedauten» Filament-Oberfläche der Polyglactin-910-Fasern (Rasterelektronenmikroskopie, Vergr. 1000×)



HILLMANN ET AL. 2002). Aufgrund seiner dreidimensionalen Formstabilität wird Ethisorb ferner als Hämostyptikum in Zahnextraktionsalveolen (MERTEN ET AL. 2004), zur Rekonstruktion des Orbitabodens (JANK ET AL. 2003, BÜCHEL ET AL. 2005, WALLACE ET AL. 2006) und zum Duraverschluss bzw. -ersatz eingesetzt (SEIDL ET AL. 2000, FILIPPI ET AL. 2000, BARBOLT ET AL. 2001, VERHEGGEN ET AL. 1997, REYES-MORENO & VERHEGGEN 2006).

Zusätzlich wurden, um eine gesteigerte multilokuläre, d. h. multiope Knochenregeneration zu erzielen, autogene Spongiosachips verwendet, die osteokonduktiv und -induktiv sind, wobei hier die kritische Partikelgröße, unter welcher der osteogene Effekt erlischt, mit $0,7 \times 0,3$ mm angegeben wird (ANDERSON 1961, MERTEN 1996). Die hierfür erforderlichen und während der posttransplantären Remodellation aus dem transplantierten, ungeformten Gerüst der Spongiosachips freigesetzten Wachstumsfaktoren, wie z. B. Bone Morphogenetic Proteins, geben den durch die Neovaskularisation in den Defekt herangeführten pluripotenten mesenchymalen Stammzellen die Möglichkeit einer osteogenen Differenzierung und schnellen Proliferation (CAPLAN 1991, FOITZIK & MERTEN 1999).

Zusätzlich zu den Implantationsmaterialien finden abhängig von Größe und Form des Knochendefektes Gewebebarrieren, d. h. Membranen und Folien Verwendung, um die darunter entstehenden Hohlräume abzudecken und vor dem Einwachsen des schneller proliferierenden Weichgewebes im Sinne einer «Gesteuerten Knochenregeneration» (Guided Bone Regeneration, GBR) abzuhalten (NYMAN ET AL. 1982, CHRISTGAU & SCHMALZ 1995). Hierfür stehen neben nichtresorbierbaren Teflon-Membranen, die häufig in einem Zweiteingriff wieder entfernt werden müssen (CAFFESSE ET AL. 1988, JEPSEN ET AL. 1996), resorbierbare Membranen, die analog der KAM einer hydrolytischen bzw. zellulären Resorption unterliegen (LUNDGREN ET AL. 1994, WILTFANG ET AL. 1998), zur Verfügung. In dieser Untersuchung wurde das aus der dento-alveolären Chirurgie bekannte Prinzip der GBR auf die Rekonstruktion der Trepanationsdefekte der Stirnhöhlevorderwand übertragen.

Als wesentliche Voraussetzungen einer knöchernen Transplantatintegration gelten adäquate mechanische Stabilität und Vaskularisation des entzündungsfreien Transplantatlagers (MERTEN 1996). Das in dieser Untersuchung verwendete Lager der Stirnhöhlevorderwand ist als ersatzschwach zu betrachten, da die desmale Kalotte über kein Zentralgefäß für eine adäquate Vaskularisation des Defektes verfügt, das osteostimulierende Periost über den Trepanationsdefekten verworfen wurde und ein osteostimulierender Effekt der Dura mater unter der pneumatisierten Stirnhöhle ausgeschlossen ist (LÖER & SANDERS 1956, JEROSCH ET AL. 2002).

Daher ist es das Ziel der vorliegenden Untersuchung, im ersatzschwachen Stirnhöhlevorderwanddefekt, Ethisorb mit seiner Modifikation Ethisorb Rapid (Abb. 1b), einer hydroly-

tisch angedauten Ethisorb-Modifikation, mit bzw. ohne zusätzliche resorbierbare Membrantechnik sowie mit bzw. ohne Zusatz von autogenen Spongiosachips hinsichtlich der Knochenregeneration, des Biopolymerabbaus sowie der Histomorphologie vergleichend zu untersuchen.

Material und Methoden

An insgesamt 20 adulten Göttinger Miniaturschweinen (Tierversuchsgenehmigungsnummer: X 330a-72241.123-2(44-6/96) wurden unter Bildung eines nackenwärts geschlagenen Haut-Muskellappens jeweils zwei paramedian angelegte critical-size-defects (CSD, SCHMITZ & HOLLINGER 1986) der Tabula externa des Os frontale, deren Lumen zeitlebens nicht mehr knöchern durchbaut wird (Durchmesser: 1 cm, Dicke der Tabula externa: 5 bis 7 mm), unter aseptischen Kautelen präpariert ($n_{\text{gesamt}} = 80$). Hierbei blieb die Integrität der Mukosa des Sinus frontalis erhalten (Abb. 2). Nach vollständiger Entfernung des Periostes über den Trepanationsdefekten erfolgte die Entnahme des desmalen Knochens sowie die Spülung des resultierenden zweiwandigen Knochendefektes. Als Implantationsmaterialien, die wandständig und kompressionsfrei eingebracht wurden (jeweils zwei Defekte/Standzeit, Tab. I), dienten neben Ethisorb (Ethisorb-Scheiben: Durchmesser 10 mm, Dicke 5 mm), das nur zu experimentellen Zwecken hergestellte, hydrolytisch angedaute Testprodukt Ethisorb Rapid (Ethisorb Rapid-Scheiben: Durchmesser 10 mm, Dicke 5 mm). Diese beiden Biopolymere wurden mit bzw. ohne resorbierbare Membrantechnik (Polydioxanon [PDS]-Membran, Ethicon, Norderstedt) sowie

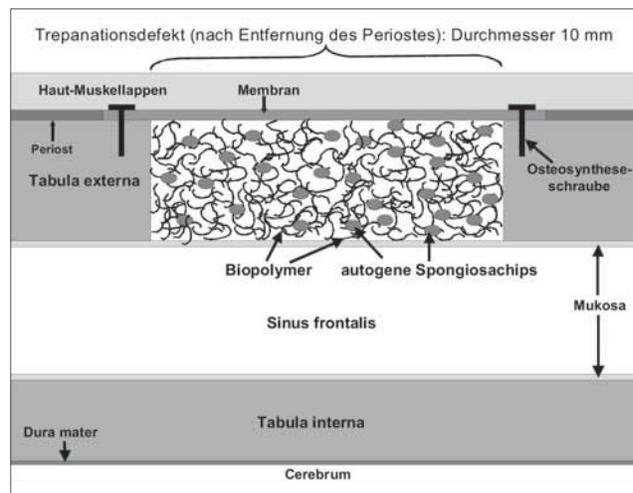


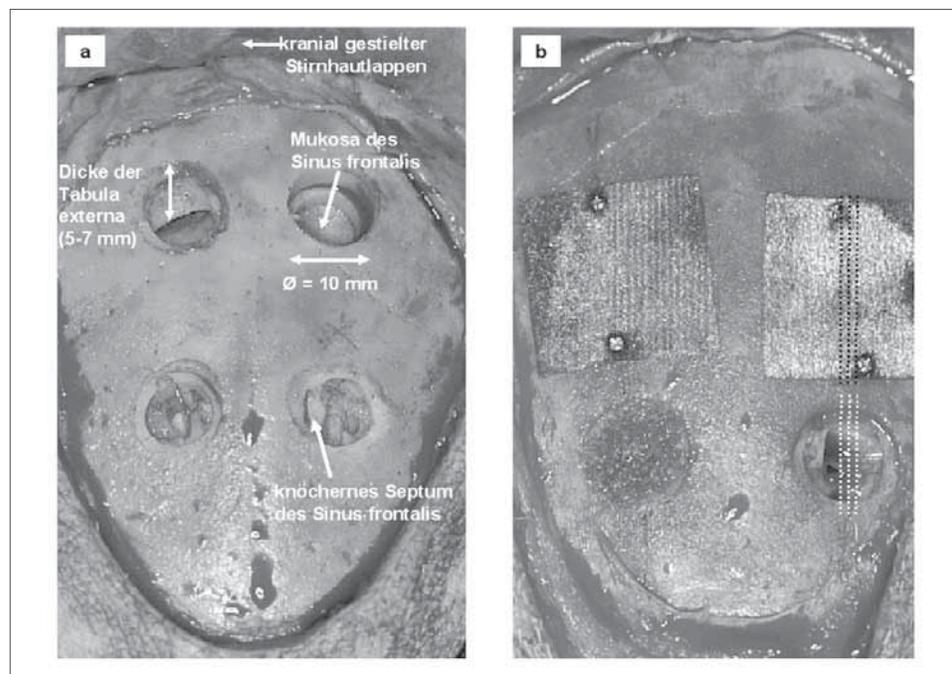
Abb. 2 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus (exemplarisch für die Verwendung eines Biopolymers mit autogenen Spongiosachips und resorbierbarer Membrantechnik)

Tab.1 Probenverteilung. Pro Material und postimplantärer Einheilungszeit standen jeweils zwei Trepanationsdefekte zur Verfügung. Von jedem Defekt wurden jeweils drei bis vier Knochentrendünnschliff-Präparate angefertigt, sodass folglich pro Material und postimplantärer Einheilungszeit sechs bis acht Präparate zur Auswertung herangezogen werden konnten.

	postimplantäre Einheilungszeit	6 Wo	12 Wo	26 Wo	52 Wo
Material					
Leerdekt		n=2	n=2	n=2	n=2
Leerdekt + resorbierbare Membran		n=2	n=2	n=2	n=2
Ethisorb Rapid		n=2	n=2	n=2	n=2
Ethisorb Rapid + autogene Spongiosa		n=2	n=2	n=2	n=2
Ethisorb Rapid + resorbierbare Membran		n=2	n=2	n=2	n=2
Ethisorb Rapid + autogene Spongiosa + resorbierbare Membran		n=2	n=2	n=2	n=2
Ethisorb		n=2	n=2	n=2	n=2
Ethisorb + autogene Spongiosa		n=2	n=2	n=2	n=2
Ethisorb + resorbierbare Membran		n=2	n=2	n=2	n=2
Ethisorb + autogene Spongiosa + resorbierbare Membran		n=2	n=2	n=2	n=2

mit bzw. ohne Zusatz von autogenen Spongiosachips im Verhältnis 1:1 in die Trepanationsdefekte implantiert (Abb. 3a u. b). Die autogenen Spongiosachips wurden aus metaphysären Tibiadefekten heterotop in die Stirnhöhlenvorderwanddefekte transplantiert. Leerdekte dienen zur Kontrolle der Knochenregeneration. Zur postoperativen sowie radiologisch reproduzierbaren Lokalisierung der Defektmitte wurden Osteosyntheseschrauben (nach Luhr), die zusätzlich der Membranfixierung dienen, verwendet. Im Anschluss erfolgte der schichtweise Wundverschluss der Haut mit Monocryl-Einzelknopfnah der

Abb.3 Versuchsaufbau a) Jeweils zwei paramedian angelegte Trepanationsdefekte an der Tabula externa des Os frontale (vertikaler Pfeil: durchschnittliche Dicke der Tabula externa: 5-7 mm; horizontaler Pfeil: Durchmesser/Trepanationsdefekt: 10 mm); b) Zustand nach Implantation der Bohrlochdefekte mit Biopolymeren und Fixierung der resorbierbaren Membranen mit Mikroschrauben (exemplarisch dargestellte, vertikale Linien markieren im jeweiligen Defektzentrum drei bis vier Schnittebenen für Anfertigung unentkalkter Trendünnschliff-Präparate)



Stärke 2-0. Im Anschluss an die postimplantären Einheilungszeiten von sechs, zwölf, 26 und 52 Wochen erfolgte die Tötung der Göttinger Miniaturschweine, wobei jeweils drei bis vier unentkalkte Knochentrendünnschliff-Präparate aus der Mitte der jeweiligen Defektzentren angefertigt wurden, sodass für jedes Material sechs bis acht Präparate pro postimplantärer Einheilungszeit zur Verfügung standen. Die Knochenregeneration wurde histomorphometrisch hinsichtlich der prozentualen Trabekeldichte (Anteil Knochen trabekel/Defektfläche) und histomorphologisch hinsichtlich der Knochenregeneration ausgewertet. Der Biopolymerabbau in den Defekten sowie der die Defekte bedeckenden resorbierbaren Membran wurde semi-quantitativ mit einer Score-Einteilung beurteilt. Die histomorphometrische Auswertung (RECKER 1983) der Knochendünnschliff-Präparate erfolgte mit einem Durchlichtmikroskop. Die generierten individuellen Bilddaten wurden über eine in den PC integrierte Digitalkamera übertragen. Die Bildbearbeitung und -analyse erfolgte mit der Software KS 300 (Zeiss, Göttingen). Unterschiedliche Gewebestrukturen eines Präparats wurden anhand ihrer typischen Charakteristika identifiziert (z. B. Osteone des Knochens) und farblich selektiv markiert, sodass eine Berechnung des Flächeninhalts möglich war. Die histomorphometrisch ermittelten Messwerte der jeweils sechs bis acht Knochendünnschliff-Präparate zweier gleich augmentierter Defekte derselben Einheilungszeit wurden zu einem Mittelwert verrechnet. Eine statistische Auswertung (paarweiser Mann-Whitney-Rank-Sum-Test, $p \leq 0,05$ bzw. $\leq 0,01$) beschränkte sich auf die postimplantären Einheilungszeiten von sechs und zwölf Wochen, da ab der 26. postimplantären Woche die Knochenregeneration weitgehend abgeschlossen war (Abb. 4).

Resultate

Histomorphometrie

Insgesamt nahm mit Zunahme der postimplantären Einheilungszeit von sechs bis 52 Wochen die Trabekeldichte für die jeweils untersuchten Defektfüllmaterialien im Rahmen der Knochenremodellation, besonders zu den postimplantären

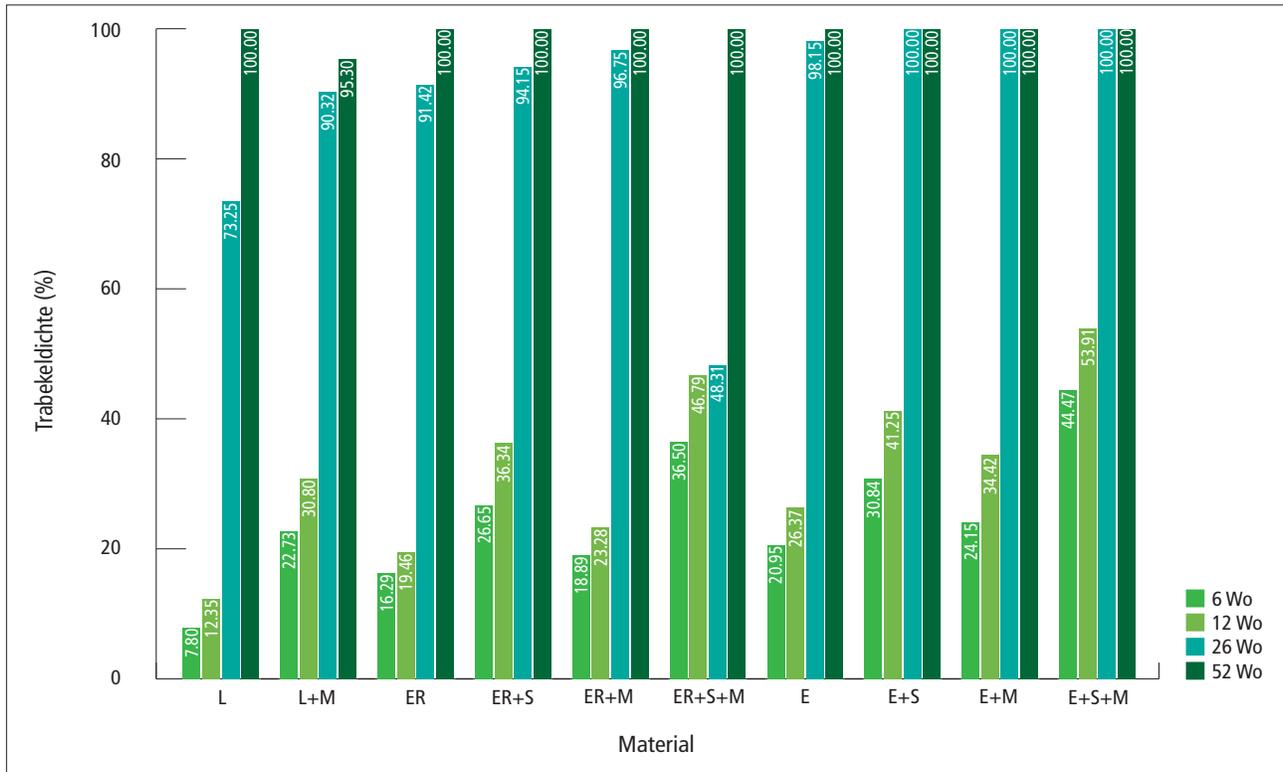


Abb. 4 Prozentualer Anteil Knochenregenerate/Defektfläche (Trabekeldichte) in Abhängigkeit des implantierten Biopolymers zu den vier postimplantären Einheilungszeiten sechs, zwölf, 26 und 52 Wochen (Wo; L = Leerdefekt, M = resorbierbare Membrantechnik, ER = Ethisorb Rapid, S = autogene Spongiosachips, E = Ethisorb)

Wochen	Material	6												12											
		L	LM	ER	ERS	ERM	ERSM	E	ES	EM	EMS	L	LM	ER	ERS	ERM	ERSM	E	ES	EM	ESM				
6	L	7,8	**	**	**	**	**	**	**	**	ns	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**			
6	LM	22,73		ns	*	ns	**	ns	**	ns	**	*	ns	**	ns	**	*	**	*	**	*	**			
6	ER	16,29			**	ns	**	**	*	**	*	**	ns	**	*	**	**	**	**	**	**	**			
6	ERS	26,65				**	**	**	**	ns	**	**	ns	**	**	**	ns	**	**	**	**	**			
6	ERM	18,89					**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**			
6	ERSM	36,5						**	**	**	**	**	**	**	**	**	ns	**	**	**	**	**			
6	E	20,59						**	ns	**	**	**	**	ns	**	**	**	**	**	**	**	**			
6	ES	30,84							**	**	**	**	ns	**	**	**	**	ns	**	**	**	**			
6	EM	24,15								**	**	**	**	ns	**	**	**	ns	**	**	**	**			
6	EMS	44,47									**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**			
12	L	12,35									**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**			
12	LM	30,8										**	**	**	**	**	ns	**	**	ns	**	**			
12	ER	19,46											**	ns	**	**	**	**	**	**	**	**			
12	ERS	36,34												**	**	**	**	**	**	ns	**	**			
12	ERM	23,28													**	ns	**	**	**	**	**	**			
12	ERSM	46,79														**	**	ns	**	**	**	**			
12	E	26,37															**	**	**	**	**	**			
12	ES	41,25																	**	**	**	**			
12	EM	34,42																			**	**			
12	ESM	53,91																				**			

Tab. II Paarweiser Mann-Whitney-Rank-Sum-Test für den Vergleich der Trabekeldichte (Anzahl Knochen-trabekel/Defektfläche [%]) nach Implantationen mit Biopolymeren zu den postimplantären Einheilungszeiten sechs und zwölf Wochen (L = Leerdefekt; M = resorbierbare Membran; ER = Ethisorb Rapid; S = autogene Spongiosachips; E = Ethisorb; ns: nicht signifikant; *: signifikant [$p \leq 0,05$]; **: hochsignifikant [$p \leq 0,01$]).

Tab. III Semiquantitative Beurteilung der dynamischen Biopolymerdegradation im Stirnhöhlenvorderwanddefekt.

Material	postimplantäre Einheilungszeit	Implantation	6 Wo	12 Wo	26 Wo	52 Wo
Ethisorb Rapid		4	2	1	0	0
Ethisorb Rapid + autogene Spongiosa		4	2	1	0	0
Ethisorb Rapid + resorbierbare Membran		4	2	1	1	0
Ethisorb Rapid + autogene Spongiosa + resorbierbare Membran		4	2	1	1	0
Ethisorb		4	3	2	0	0
Ethisorb + autogene Spongiosa		4	3	2	0	0
Ethisorb + resorbierbare Membran		4	3	2	0	0
Ethisorb + autogene Spongiosa + resorbierbare Membran		4	3	2	0	0

Einheilungszeiten von sechs und 12 Wochen, kontinuierlich zu, jedoch für die einzelnen, implantierten Biopolymere auf differenziertem Niveau (Abb. 4). Von der sechsten bis 52. postimplantären Woche der Einheilungszeit konnten für den Leerdefekt (7,8% bis 100%) im Vergleich zu der Implantation von Ethisorb Rapid (16,29% bis 100%) bzw. Ethisorb (20,59% bis 100%) die jeweils statistisch signifikant geringsten Trabekeldichten erzielt werden, wohingegen die höchsten für Ethisorb erzielt wurden (Tab. II). Im Vergleich hierzu wurde durch die zusätzliche Verwendung von resorbierbaren Membranen jeweils eine höhere Trabekeldichte erzielt, die wiederum für Ethisorb, im Gegensatz zu Ethisorb Rapid und dem Leerdefekt, die statistisch signifikant höchsten Trabekeldichten zu der entsprechenden postimplantären Einheilungszeit erzielte. Eine optimierte Knochenregeneration wurde durch die zusätzliche Mischung der beiden Biopolymere mit autogenen Spongiosachips erzielt, wobei hier ebenfalls die Mischung mit Ethisorb die statistisch signifikant höchsten Trabekeldichten zu den jeweiligen postimplantären Einheilungszeiten hervorrief. Insgesamt wurden die statistisch signifikant höchsten Trabekeldichten unter Verwendung der Biopolymere in Kombination mit resorbierbarer Membrantechnik und autogenen Spongiosachips erreicht, wobei die Verwendung von Ethisorb höhere Trabekeldichten, im Vergleich zu der Verwendung mit Ethisorb Rapid, zu den entsprechenden postimplantären Einheilungszeiten erzielte.

Semiquantitative Beurteilung des Biopolymerabbaus

Für diese Beurteilung wurde eine Score-Einteilung vorgenommen (Tab. III, Evaluationskriterien: Biopolymernachweis, d. h. degradierter [fragmentierter], aber noch nicht resorbierter Biopolymeranteil/Defektfläche [%]: Score 0: 0%, Score 1: 1–25%, Score 2: 26–50%, Score 3: 51–75%, Score 4: 76–100%). Der zum Zeitpunkt der Implantation für alle Biopolymervarianten polarisationsmikroskopisch gegebene 100%-ige Biopolymernachweis (Score 4) reduzierte sich für die jeweiligen biopolymeren

Implantationsmaterialien im weiteren postoperativen Verlauf auf differenziertem Niveau: Bereits nach sechs Wochen postimplantärer Einheilungszeit war für Ethisorb Rapid und dessen Implantationen mit autogenen Spongiosachips, resorbierbarer Membrantechnik sowie für die Kombination mit autogenen Spongiosachips und resorbierbarer Membrantechnik ein Biopolymernachweis von 26–50% (Score 2) gegeben, der sich nach zwölf Wochen postimplantärer Einheilungszeit mit einem Score 1 nachweisen liess. Nach 26 postimplantären Wochen war für Ethisorb Rapid sowie dessen Kombination mit autogenen Spongiosachips die Biopolymerdegradation und -resorption vollständig abgeschlossen (Score 0). Dagegen waren bei der Verwendung von Ethisorb Rapid mit resorbierbarer Membrantechnik sowie dessen Kombination mit resorbierbarer Membrantechnik und autogenen Spongiosachips bis zur 26. postimplantären Woche verlängert Biopolymerreste von Ethisorb Rapid nachweisbar (Score 1). Damit konnte das per definitionem als schnell resorbierbar bezeichnete Ethisorb Rapid als schnell degradierbar, aber verzögert resorbierbar klassifiziert werden.

Andere Ergebnisse konnten für die Implantation von solitärem Ethisorb sowie für dessen Kombination mit autogenen Spongiosachips, resorbierbarer Membrantechnik sowie für die Kombination mit autogenen Spongiosachips und resorbierbarer Membrantechnik nachgewiesen werden, wobei hier nach sechs bzw. zwölf Wochen postimplantärer Einheilungszeit (Score 3 bzw. 2) ein identisches Nachweismuster für das Biopolymer Ethisorb vorlag. Nach 26 postimplantären Wochen waren insgesamt keine Biopolymerreste von Ethisorb mehr nachweisbar (Score 0), sodass für dieses Biopolymer eine protrahierte Degradation, aber eine forcierte Resorption belegt werden konnte.

Semiquantitative Beurteilung des Biopolymerabbaus der resorbierbaren Membran über den Trepanationsdefekten des Os frontale

Hierzu wurde ebenfalls eine Score-Einteilung vorgenommen (Tab. IV, Evaluationskriterien: Biopolymernachweis, d. h. degra-

Tab. IV Semiquantitative Beurteilung der dynamischen Biopolymerdegradation der resorbierbaren Membran über den Trepanationsdefekten des Os frontale.

Material	Standzeit	Implantation	6 Wo	12 Wo	26 Wo	52 Wo
Leerdefekt + resorbierbare Membran		4	4	3	0	0
Ethisorb Rapid + resorbierbare Membran		4	4	3	1	0
Ethisorb Rapid + autogene Spongiosa + resorbierbare Membran		4	4	3	1	0
Ethisorb + resorbierbare Membran		4	4	3	0	0
Ethisorb + autogene Spongiosa + resorbierbare Membran		4	4	3	0	0

dierter [fragmentierter], aber noch nicht resorbierter Membrananteil/Defektfläche [%]: Score 0: 0%, Score 1: 1–25%, Score 2: 26–50%, Score 3: 51–75%, Score 4: 76–100%.

Unter Verwendung von resorbierbarer Membrantechnik beim Leerdefekt sowie bei Ethisorb Rapid und Ethisorb resultierte nach sechs (Score 4) bzw. zwölf Wochen postimplantärer Einheilungszeit (Score 3) ein identisches Resorptionsprofil der Ethisorb-Membran. Nach 26 Wochen postimplantärer Einheilungszeit waren sowohl beim Leerdefekt, bei Verwendung von Ethisorb als auch bei Ethisorb mit autogenen Spongiosachips polarisationsmikroskopisch keine Biopolymerreste der Membran nachweisbar (Score 0). Dagegen waren bei der Implantation von Ethisorb Rapid sowie Ethisorb Rapid mit autogenen Spongiosachips Membranreste (Score 1) polarisationsmikroskopisch bis 26 Wochen postimplantär nachzuweisen. Hiermit konnte ein Einfluss der ablaufenden Resorptionsprozesse der Biopolymere im Trepanationsdefekt auf die Membranresorption belegt werden. Eine zeitlich kalkulierte Degradation mit zellulärer Resorption von Ethisorb bis zwölf Wochen postimplantärer Einheilungszeit führte ebenso wie beim Leerdefekt zu keiner semiquantitativ nachweisbaren Inhibition der Membranresorption.

Histomorphologie

Im Trepanationsdefekt der Stirnhöhlenvorderwand zeigte sich insgesamt eine von den seitlichen Defekträndern ausgehende zentripetale Knochenregeneration über dem pneumatisierten Sinus frontalis. Im Leerdefekt war diese spontan, zentripetal mittels «konfluierender Ossikeln» ausgerichtet, sodass der Trepanationsdefekt bereits ab der 26. postimplantären Woche vollständig knöchern überbrückt war (Abb. 5a–d). Bei der Anwendung Leerdefekt mit resorbierbarer Membrantechnik wurde ein Membrankollaps aufgrund mangelnder eigener Stabilität in den Trepanationsdefekten nachgewiesen (Abb. 5c).

Nach der Implantation von Ethisorb Rapid ohne bzw. mit resorbierbarer Membrantechnik wurde das Defektzentrum im Rahmen der Knochenregeneration kompensatorisch zunächst durch «konfluierende Ossikel» entlang der Sinusmukosa

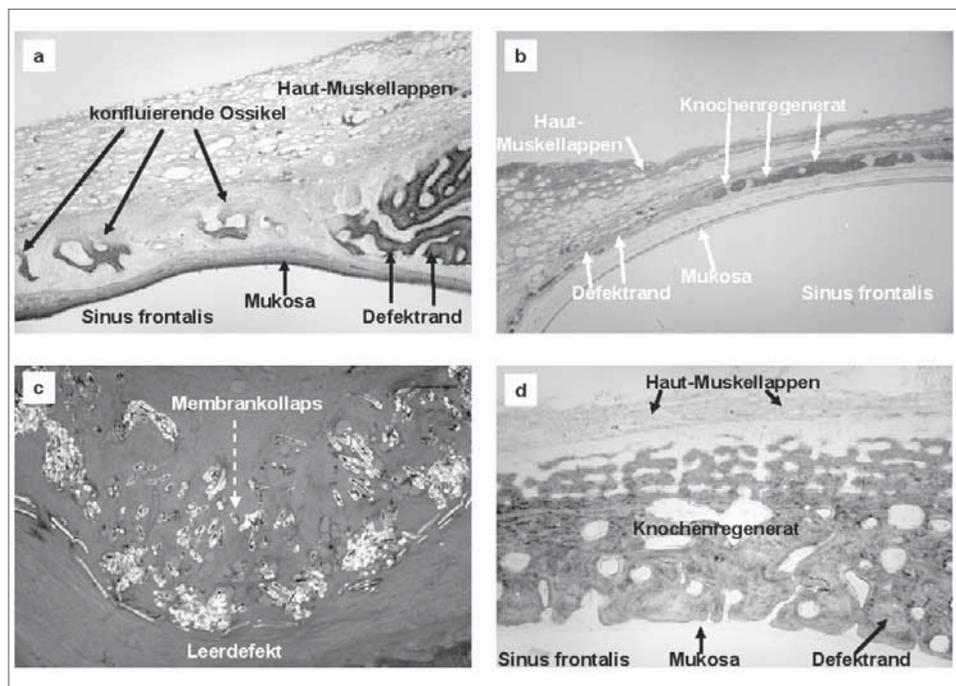
«umgangen», eine GBR konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 6a–c).

Durch die Implantation von Ethisorb konnte eine zentripetale Osteokonduktion entlang des Biopolymergerüsts der von den seitlichen Defekträndern vorwachsenden Knochenregeneration erzielt werden (Abb. 7a–d). Es kam hierbei zu einem zeitlich synchronen Ablauf von Knochenregeneration und Materialresorption. Bei der Implantation von Ethisorb mit resorbierbarer Membrantechnik wurde entlang der Membran eine GBR erreicht (Abb. 7b). Durch den Zusatz von autogenen Spongiosachips wurde sowohl bei Implantation von Ethisorb Rapid als auch von Ethisorb eine multipe Knochenregeneration erzielt, wobei jedoch statistisch signifikant höhere Trabekeldichten bei Verwendung von Ethisorb resultierten. Die jeweils statistisch signifikant höchste Trabekeldichte konnte für die Implantation von Ethisorb mit autogenen Spongiosachips und resorbierbarer Membrantechnik nachgewiesen werden. Hierbei konnte die Knochenregeneration membrangesteuert im Sinne einer GBR sowie entlang des Biopolymergerüsts im Defekt ablaufen (Abb. 7c). Durch die vital transplantierten autogenen Spongiosachips konnte zusätzlich eine multilokuläre Knochenregeneration unter Generierung eines Neotrabekelgerüsts nachgewiesen werden (Abb. 7a).

Insgesamt zeigte sich, dass nach der 26. Woche postimplantärer Einheilungszeit der eingangs gewählte Trepanationsdefekt-Durchmesser knöchern durchbaut war. Demnach musste die verwendete Defektgröße von 10 mm als zu gering für einen CSD angesehen werden. Dennoch belegten die Ergebnisse, dass die Verwendung eines osteokonduktiven Biopolymers die zentripetale Knochenregeneration, im Vergleich zur ungerichteten Knochenregeneration des Leerdefektes mit grösseren Trabekeldichten, positiv beeinflusste.

Der Biopolymernachweis der resorbierbaren Membran gelang unter Verwendung vom Leerdefekt und Ethisorb bis zur 12. postimplantären Woche (Score 3, Tab. IV, Abb. 7b). Im Gegensatz hierzu konnten bei Verwendung von Ethisorb Rapid Membranreste verlängert bis zur 26. postimplantären Woche (Score 1, Tab. IV, Abb. 6c) nachgewiesen werden.

Abb. 5 a) Vom Defektrand ausgehende partielle knöcherne Defektüberbrückung mit «konfluierenden Ossikeln» entlang der Mukosa des Sinus frontalis (Leerdefekt ohne Membrantechnik, sechs Wochen, Durchlichtmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×); b) Defektkonsolidierung in Längsrichtung der Tabula externa (Leerdefekt ohne Membrantechnik, 12 Wochen, Polarisationsmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×); c) Membrankollaps in den Leerdefekt (Leerdefekt mit resorbierbarer Membrantechnik, sechs Wochen, Polarisationsmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×); d) Vollständige Rekonstruktion der Stirnhöhlenvorderwand (Leerdefekt ohne Membrantechnik, 26 Wochen, Durchlichtmikroskopie, Toluidinblau, Vergr. 10×)



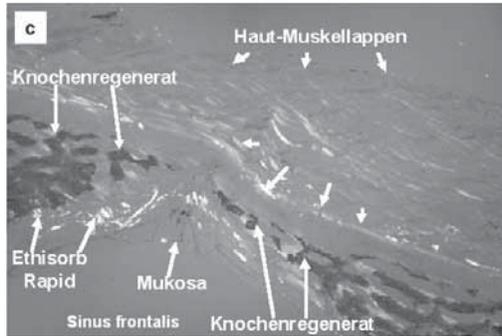
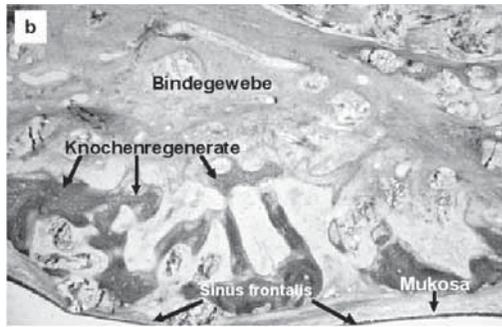
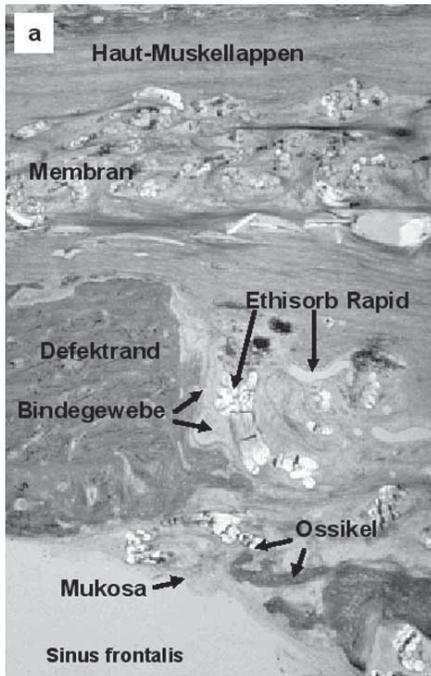


Abb. 6 a) Übergang Defektrand/ Defektzentrum mit persistierenden Ethisorb-Rapid-Mikrofragmenten, keine GBR entlang der Membran nachweisbar (Ethisorb Rapid mit resorbierbarer Membrantechnik, sechs Wochen, Polarisationsmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×); b) Knochenregeneration entlang der intakten Sinusmukosa mit «konfluierenden Ossikeln» (Ethisorb Rapid mit resorbierbarer Membrantechnik, sechs Wochen, Polarisationsmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×); c) Zarte, knöcherne Überbrückung des Defektzentrums mit Nachweis von Ethisorb-Rapid- und Membranresten (Ethisorb Rapid mit resorbierbarer Membrantechnik, 26 Wochen, Polarisationsmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×)

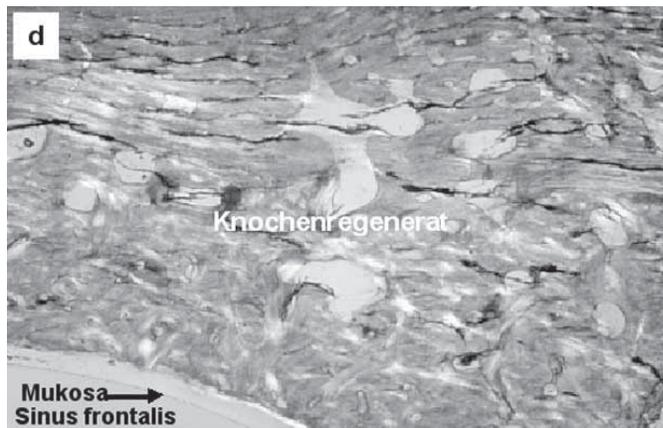
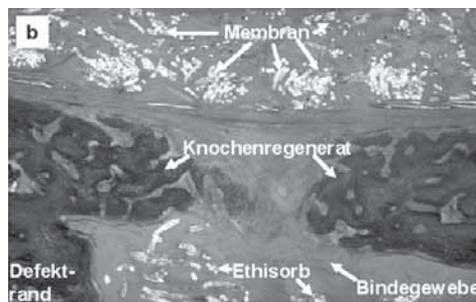
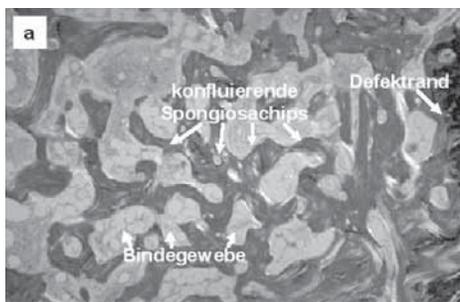


Abb. 7 a) «Konfluierende» Spongiosachips als Neotrabekelgerüst (Ethisorb in Kombination mit autogenen Spongiosachips und resorbierbarer Membrantechnik, sechs Wochen, Polarisationsmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×); b) Kranialer Anteil des Defektzentrums mit Wachstum der Knochenregenerate entlang der Membran im Sinne einer GBR (Ethisorb mit resorbierbarer Membrantechnik, 12 Wochen, Polarisationsmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×); c) Osteokonduktion entlang des Biopolymer-Gerüsts (Ethisorb mit resorbierbarer Membrantechnik, 12 Wochen, Polarisationsmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×); d) Vollständige knöcherne Überbrückung des ehemaligen Trepanationsdefektes (Ethisorb mit resorbierbarer Membrantechnik, 52 Wochen, Polarisationsmikroskopie, ungefärbt, Vergr. 10×)

Diskussion

Mit Zunahme der postimplantären Knochenregeneration von sechs bis 52 Wochen resultierte im ersatzschwachen Stirnhöhlenvorderwanddefekt beim Göttinger Miniaturschwein eine konstante Abnahme des polarisationsmikroskopisch nachweisbaren Biopolymeranteils sowohl von Ethisorb Rapid als auch von Ethisorb. Demnach ist Ethisorb protrahiert degradierbar, aber beschleunigt zellulär bis zur 12. postimplantären Woche

resorbierbar. Demgegenüber ist die Biopolymervariante Ethisorb Rapid lediglich akzeleriert degradierbar, jedoch protrahiert zellulär resorbierbar und bis zur 26. postimplantären Woche polarisationsmikroskopisch nachweisbar. In der klinischen Anwendung gelang der Nachweis von Ethisorb ebenfalls in vergleichbaren postimplantären Zeiträumen bis zu ca. sechs Monate in der Orbita- (JANK ET AL. 2003, BÜCHEL ET AL. 2005) und Schädelbasischirurgie (VERHEGGEN ET AL. 1997, REYES-MORENO & VERHEGGEN 2006).

Der Critical-Size-Defect (CSD) ist nach der Definition von SCHMITZ & HOLLINGER (1986) ein knöcherner Defekt kritischer Grösse, der zeitlebens nicht knöchern, sondern daher bindegewebig durchbaut wird. Die in der Literatur für den CSD der Stirnhöhlenvorderwand angegebene und hier ebenfalls verwendete Dimension von 1 cm (MERTEN ET AL. 1994, SCHLEGEL ET AL. 2004) musste retrospektiv in dieser Untersuchung als zu gering dimensioniert angesehen werden, da diese nach 26 Wochen postimplantärer Einheilungszeit unabhängig von der Art der Implantation tendenziell knöchern durchbaut war. Dennoch zeigten die Ergebnisse, dass die Verwendung eines osteokonduktiven Biopolymers die zentripetale Knochenregeneration, im Vergleich zur ungerichteten Knochenregeneration des Leerdefektes, mit grösseren, generierten Trabekeldichten besonders in den ersten zwölf postimplantären Wochen positiv beeinflusste. Damit hängt die spontane reparative Osteoneogenese im CSD neben der Defektgrösse und inter- und intraindividuellen Faktoren u. a. auch vom Alter, der Geschlechtsreife und der Ausbildung des permanenten Gebisses der Versuchstiere ab, sodass diese für die Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen Berücksichtigung finden sollte (MERTEN 1996). Es bietet sich daher die Wahl des Göttinger Miniaturschweins als Versuchstier an, da hier die geforderte Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse auf die humane Situation gegeben ist. Bei diesem Versuchstier korreliert z. B. die Knochenneubildungsrate von 1,2 bis 1,5 $\mu\text{m}/\text{Tag}$ eng mit der des Menschen (1,0 bis 1,5 $\mu\text{m}/\text{Tag}$, HÖNIG & MERTEN 1993).

Bereits 1983 wies HOLLINGER eine verstärkte Knochenregeneration bis zum 42. postoperativen Tag für die mit dem Copolymer Poly lactid/Polyglycolid aufgefüllten Tibiamarkraum-Defekte an der Ratte, im Vergleich zu Kontrolldefekten, nach. Er vermutete, dass die biopolymeren Implantatzerfallsprodukte eine frühe osteoinduktive Antwort der pluripotenten Stammzellen von Periost und Endost hervorrufen. Das in dieser Untersuchung verwendete Biopolymer Ethisorb wird zunächst in einer von KRONENTHAL (1975) beschriebenen vierphasigen Degradationsreaktion in seine Monomere Polyglycolid, Polydioxanon und Polylactid gespalten, die weiter zu Pyruvat abgebaut werden. Neben dem weiteren Abbau im Zitrat-Zyklus zu Wasser, Kohlenstoffdioxid und Energie konnten offensichtlich auch anabole Prozesse ablaufen, sodass Pyruvat zur Synthese von Glucose, Protein- und Fettsäuresynthese genutzt werden konnte, wie dies von HOLLINGER (1983) beschrieben wird. Diese Osteostimulation könnte die gesteigerte Knochenregeneration bei Versorgung mit Ethisorb im Vergleich zu Ethisorb Rapid und dem Leerdefekt erklären. Ähnliche Beobachtungen mit Ethisorb konnten mit osteoblasten-ähnlichen Zellen in *In-vitro*-Untersuchungen, im Vergleich zu weiteren resorbierbaren und nichtresorbierbaren Materialien mit höheren zellulären Proliferationsraten, gemacht werden (ITTHICHAISRI ET AL. 2007). Durch die implantierten Biopolymer-Spongiosachip-Konstrukte konnte eine höhere Trabekeldichte, im Vergleich zu deren solitärer Implantation, erreicht werden, da hier im Vergleich zur Kortikalis ein hoher Gehalt an knochenbildungsfähigen Zellverbänden mit der höchsten osteogenen Potenz vorliegt (MERTEN 1996, JEROSCH ET AL. 2002). Dieses Biopolymer stellt daher eine alternative Möglichkeit bei der Versorgung kleinflächiger Schädeldachdefekte gegenüber der konventionellen Versorgung mit z. B. Polymethylmethacrylat (REPLOGLE ET AL. 1996) und Hydroxylapatit-Zement (NITSCH ET AL. 2005) dar. Im Gegensatz hierzu hemmte die forcierte Degradation von Ethisorb Rapid die Knochenregeneration und den Biopolymerabbau der Membran, der hierbei verlängert bis

zur 26. postimplantären Woche nachweisbar war. Durch das vermutlich bei der Biopolymerdegradation von Ethisorb Rapid resultierende pH-Wert saure Milieu unterhalb der Membran resultierte ein «Säureblock», der die zellulären Resorptionsmechanismen überlastete und die Knochenregeneration hemmte, sodass diese alternativ entlang der Sinusmukosa mit sogenannten «konfluierenden Ossikeln» ablief. Ähnliche Beobachtungen machten NITSCH ET AL. (2007) bei der Implantation von Biopolymeren in Tibiamarkraumdefekte. Demgegenüber konnten in *In-vitro*-Untersuchungen mit Prüfkörpern aus Polyglactin und Polylactid ebenfalls toxische Reaktionen nachgewiesen werden (TAYLOR ET AL. 1994). MARTIN ET AL. 1996 konnten in experimentellen Untersuchungen an Tibiadefekten bei Kaninchen mit Polylactid-Polyglycolid-Prüfkörpern keine statistisch signifikanten Differenzen der ermittelten pH-Werte nachweisen. Zusätzlich kann möglicherweise durch die beim Herstellungsprozess der Biopolymere ablaufenden Erhitzungs- und Abkühlungsprozesse eine Kristallbildung induziert werden, sodass diese Kristalle geringer abbaubar als entsprechende amorphe Materialien sind. Offensichtlich beginnt die hydrolytische Spaltung in diesen amorphen Abschnitten der Biopolymere, da die hochkristallinen Bereiche für die hydrolytische Wirkung des Wassers nur erschwert zugänglich sind und daher deren Abbau nur verzögert eintritt (GERLACH 2000), sodass ursächlich für die langsame Degradation die Kristallinität der verwendeten Polymere vermutet wird (VERT ET AL. 1984).

Bei der Versorgung des Leerdefekts mit resorbierbarer Membrantechnik konnte eine höhere Trabekeldichte im Vergleich zum Leerdefekt ohne Membrantechnik erreicht werden. Neben den bekannten Funktionen der Membran, wie z. B. Abschirmung des Knochendefektes gegenüber den Weichteilen und GBR (NYMAN ET AL. 1982, CHRISTGAU & SCHMALZ 1995), führten vermutlich auch die beim Membranabbau anfallenden Aminosäuren zu einer limitierten Osteostimulation, welche die generierten, höheren Trabekeldichten erklären könnte. Damit gelang die GBR auch im ersatzschwachen Lager der Stirnhöhlenvorderwand über dem pneumatisierten Sinus frontalis (Abb. 5–7) und damit auch die Übertragung dieses Prinzips aus der dentalalveolären in die kraniofaziale Chirurgie. Bei der implantologischen Versorgung des Trepanationsdefekts sollte ein zum zeitlichen und biologischen Abbau des Membranbiopolymers korrespondierendes Biopolymer gewählt werden. Sowohl bei Ethisorb als auch bei der PDS-Membran liefen die Degradationsprozesse kalkuliert ab, wobei bei histomorphologischer Betrachtung die zellulären Resorptionskapazitäten in Form von z. B. inflammatorischen Reaktionen nicht überlastet wurden.

Schlussfolgerung

Ethisorb ist als resorbierbares Biopolymer für die Implantation in ersatzschwache Stirnhöhlenvorderwanddefekte und damit zur Konturfornung in der ästhetisch exponierten Stirnregion geeignet. Durch die von den Defekträndern ausgehende bidirektionale Knochenregeneration wurde zusätzlich durch die Kombination von Ethisorb mit autogenen Spongiosachips und resorbierbarer Membrantechnik eine multilokuläre sowie eine GBR erzielt. Ethisorb wies als Trägermaterial für autogene Spongiosachips eine degradationsstabile Mindestfunktionszeit von zwölf Wochen auf. Zur Optimierung der Knochenregeneration sollte nach den vorliegenden Ergebnissen bei der Verwendung von resorbierbarer Membrantechnik auf ein zu deren Abbauprozessen korrespondierendes Knochenaufbaumaterial gewählt werden, wobei hier in der klinischen Anwendung auch Knochenersatzmaterialien Verwendung finden.

Summary

NITSCH A, VERHEGGEN R, HOLSTE J, MERTEN H-A: **Reconstruction of the anterior wall of frontal sinus with biopolymers** (in German). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 118: 12–21 (2007)

The two biopolymers Ethisorb and its modification Ethisorb Rapid were implanted in 80 defects of the anterior wall of frontal sinus in 20 Goettingen minipigs to analyze density of trabecula (Mann-Whitney-Rank-Sum-Test), degradation of biopolymers and histomorphology. To optimize bone regeneration, particular resorbable membranes and autogenic spongiosa chips were used. The animals were killed after six, 12, 26 and 52 weeks and then postoperative undecalcified bone cuts were obtained.

All in all, with Ethisorb contrary to Ethisorb Rapid a faster biopolymer resorption in the 12th and 26th week with a statistically significant greater density of trabecula could be observed. The use of resorbable membranes and autogenic spongiosa chips led, in comparison to simple implantation of biopolymers, to significantly greater densities of trabecula. The use of Ethisorb contrary to Ethisorb Rapid with membranes led to a Guided Bone Regeneration (GBR) with persistence of membrane particles to week 12 and 26. By mixing biopolymers with autogenic spongiosa chips a multiloculated bone regeneration could be generated. For Ethisorb with resorbable membranes and autogenic spongiosa chips the best bone regeneration with highest densities of trabecula could be recognized.

Résumé

Les deux bio-polymères *Ethisorb* et sa modification *Ethisorb Rapid* ont été implantés dans 80 cavités créées par trépanation au niveau de la paroi antérieure du sinus frontal chez 20 mini-porcs «Goettingen». Ceci afin d'analyser la densité trabéculaire (Mann-Whitney-Rank-Sum-Test) et la dégradation des bio-polymères, par histomorphologie. Pour optimiser la régénération osseuse, des membranes résorbables spécifiques ont été utilisées en combinaison avec des particules d'os spongieux autogène. Les animaux ont été euthanasiés après 6, 12, 26 et 52 semaines et des coupes non décalcifiées ont été obtenues.

De façon générale, une résorption plus rapide a été observée à la 12^e et à la 26^e semaine pour l'*Ethisorb* en comparaison avec l'*Ethisorb rapide*, aboutissant à une densité trabéculaire significativement plus élevée. L'utilisation de membranes résorbables en combinaison avec des particules d'os spongieux autogène a donné une densité trabéculaire significativement plus élevée qu'avec une simple implantation de bio-polymère. L'utilisation, avec membrane, d'*Ethisorb* par rapport à celle d'*Ethisorb rapide* a abouti à une régénération osseuse guidée caractérisée avec une persistance de particules de membrane jusqu'à la 26^e semaine. En mélangeant les bio-polymères avec des particules d'os spongieux autogénique, une régénération osseuse multiloculaire a pu être obtenue.

En conclusion, la meilleure régénération osseuse avec la plus grande densité trabéculaire a été observée pour l'*Ethisorb* en combinaison avec des membranes résorbables et des particules d'os spongieux.

Literatur

- ANDERSON K J: The behaviour of autogenous and homogenous bone transplants in the anterior chamber of the rat's eye: a histological study of the effect of the size of the implant. *J Bone Joint Surg* 43: 980–995 (1961)
- ARTICO M, FERRANTE L, PASTORE F S, RAMUNDO E O, CANTARELLI D, SCOPPELLITI D, IANNETTI G: Bone autografting of the calvaria and craniofacial skeleton: historical background, surgical results in a series of 15 patients, and review of the literature. *Surg Neurol* 60: 71–79 (2003)
- BARBOLT T A, ODIN M, LEGER M, KANGAS L, HOISTE J, LIU S H: Biocompatibility evaluation of dura mater substitutes in an animal model. *Neurol Res* 23: 813–820 (2001)
- BÜCHEL P, RAHAL A, SETO I, IIZUKA T: Reconstruction of orbital floor fracture with polyglactin 910/polydioxanon patch (ethisorb): A retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 646–650 (2005)
- CAFFESSE R G, SMITH B A, CASTELLI W A, NASILETI C E: New attachment achieved by guided tissue regeneration in beagle dogs. *J Periodontol* 59: 589–594 (1988)
- CAPITAN GUARNIZO A, VIVIENTE RODRIGUEZ E, OSETE ALBALADEJO J M, TORREGROSA CARRASQUER C, DIAZ MANZANO J A, PEREZ-MATEOS CACHA J A, SPREKELSEN GASSO C: Subcutaneous autograft with newly synthesized cartilage using ethisorb polymer in rabbits. *Acta Otorrinolaringol Esp* 53: 631–636 (2002)
- CAPLAN A I: Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 9: 641–650 (1991)
- CHRISTGAU M, SCHMALZ G: Parodontale Regeneration mit resorbierbaren Membranen. *Dtsch Zahnärztl Z* 50: 13–24 (1995)
- EUFINGER H, WEHMÖLLER M, MÜLLER C, FALK A, MACHTENS E: Reintitan als Knochenersatzmaterial. Geometrische und materialspezifische Aspekte computergestützter Fertigung und bildgebender Kontrollen. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4: 504–508 (2000)
- FILIPPI R, DERDILOPOULOS A, HEIMANN A, KRUMMEAUER F, PERNECZYK A, KEMPSKI O: Tightness of duraplasty in rabbits: a comparative study. *Neurosurgery* 46: 1470–1476 (2000)
- FOITZIK C, MERTEN H A: Intraindividuelle Vergleich von klinisch-relevanten Augmentationsmaterialien im standardisierten Tierversuch. In: Heinenberg BJ (Hrsg): *Restitutio ad integrum – Vom Knochenersatz zum Knochenaufbau. Innovationen für die Zahnheilkunde*, Teil 26. Spitta-Verlag, Balingen pp 64–116 (1999)
- FROHBERG U: Technik der Entnahme von Schädelknochen-Transplantaten. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 16: 42–43 (1992)
- GERLACH K L: Resorbierbare Polymere als Osteosynthesematerialien. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4, Suppl. 1: 91–102 (2000)
- GROGER A, KLARING S, MERTEN H A, HOLSTE J, KAPS C, SITTINGER M: Tissue engineering of bone for mandibular augmentation in immunocompetent minipigs: preliminary study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 37: 129–133 (2003)
- HILLMANN G, STEINKAMP-ZUCHT A, GEURTSSEN W, GROSS G, HOFFMANN A: Culture of primary human gingival fibroblasts on biodegradable membranes. *Biomaterials* 23: 1461–1469 (2002)
- HOLLINGER J O: Preliminary report on the osteogenic potential of a biodegradable copolymer of polylactide (PLA) and polyglycolide (PGA). *J Biomed Mater Res* 17: 71–82 (1983)
- HÖNIG J F, MERTEN H A: Das Göttinger Miniaturschwein (GMS) als Versuchstier in der humanmedizinischen osteologischen Grundlagenforschung. *Z Zahnärztl Implantol* 9: 244–254 (1993)
- ITTHICHAISRI C, WIEDMANN-AL-AHMAD M, HUEBNER U, AL-AHMAD A, SCHOEN R, SCHMELZEISEN R, GELLRICH N C: Comparative in vitro study of the proliferation and growth of human osteoblast-like cells on various biomaterials. *J Biomed Mater Res A* 15: 777–787 (2007)
- JANK S, EMSHOFF R, SCHUCHTER B, STROBL H, BRANDLMAIER I, NORER B: Orbital floor reconstruction with flexible ethisorb patches: a retrospective long-term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95: 16–22 (2003)
- JEPSEN K, HEINZ B, HALBEN J H, JEPSEN S: GTR-Therapie parodontaler Rezessionen mit titanverstärkten ePTFE-Membranen. *Dtsch Zahnärztl Z* 51: 304–307 (1996)
- JEROSCH J, BADER A, UHR G: *Knochen. Curasan Taschenatlas spezial*, Thieme Verlag, Stuttgart 2002
- KRONENTHAL R L: Biodegradable polymers in medicine and surgery. In: Kronenthal R L, Oser Z, Martin E (Hrsg): *Polymers in medicine and surgery*. Plenum Publishing, New York, pp 119–137 (1975)
- LÖER J, SANDERS H J: Knochenneubildung durch die Dura mater. *Zentralbl Neurochir (Leipzig)* 16: 69–75 (1956)
- LUNDGREN D, SENNERBY L, FALK H, FRIBERG B, NYMAN S: The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case reports. *Clin Oral Implants Res* 5: 177–184 (1994)

- MARTIN C, WINET H, BAO J Y: Acidity near eroding polylactide-polyglycolide in vitro and in vivo in rabbit tibial bone chambers. *Biomaterials* 17: 2373–2380 (1996)
- MERTEN H A, HÖNIG J F, WILTFANG J, FICKER E, LUHR H G: Verschluss von Trepanationsdefekten mit porösen HA-Blöcken beim Minipig – Bedeutung des Critical size defect (CSD) für die Evaluierung osteokonduktiver Eigenschaften von Knochenersatzmaterialien. *Z Zahnärztl Implantol* 10: 199–211 (1994)
- MERTEN H A: Individuelle Unterkiefer-Ersatzosteoplastik mit biodegradierbarem Kunststofftray in Kombination mit autogenen Spongiosachips und temporärer Überbrückungsosteosynthese. Werkstoffkundliche und tierexperimentell-histomorphologische Untersuchungen beim Göttinger Miniaturschwein. Med. Habilitationsschrift, Göttingen 1996
- MERTEN H A, GRUBER R M, NITSCH A, LUDWIG A, SCHLIEPHAKE H: Evaluation oralchirurgischer Augmentationsmaterialien – Ein tierexperimentell-histomorphologischer Vergleich. *Implantologie* 11: 215–236 (2003)
- MERTEN H A, MAZUREK M, GRUBER R, LUDWIG A: Postoperative Nachblutungsrate antikoagulierter Patienten nach oralchirurgischen Eingriffen. Ein Vergleich unterschiedlicher hämostyptischer Therapiemodalitäten. *Quintessenz* 55: 113–122 (2004)
- NITSCH A, PATYK A, SCHWARTZ P, MERTEN H A: Einfluss unterschiedlicher Anrührflüssigkeiten auf die mechanischen und mikromorphologischen In-vitro-Eigenschaften von Hydroxylapatit-Zement. *Mund Kiefer GesichtsChir* 9: 89–94 (2005)
- NITSCH A, MERTEN H A, VERHEGGEN R: Histologischer Vergleich unterschiedlicher Biopolymere im enossalen Defekt. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 117: 720–727 (2007)
- NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, RYLANDER H: New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 9: 290–296 (1982)
- RECKER R R: Bone histomorphometry: techniques and interpretation. CRC Press, Boca Raton, Florida (1983)
- REPLOGLE R E, LANZINO G, FRANCEL P, HENSON S, LIN K, JANE J A: Acrylic cranioplasty using mini-plate struts. *Neurosurgery* 39: 747–749 (1996)
- REYES-MORENO I, VERHEGGEN R: Time-sparing and effective procedure for dural closure in the posterior fossa using a vicryl mesh (Ethisorb). *Neurochirurgia (Astur)* 17: 527–531 (2006)
- SARINGER W, NÖBAUER-HUHMANN I, KNOSP E: Cranioplasty with individual carbon fibre reinforced polymere (CFRP) medical grade implants based on CAD/CAM technique. *Acta Neurochir (Wien)* 144: 1193–1203 (2002)
- SCHLEGEL K A, FALK S, WILTFANG J: Der Einsatz eines resorbierbaren Knochenersatzmaterials (Collonoss) zur knöchernen Defektfüllung – eine tierexperimentelle Studie. *DFZ* 48: 39–43 (2004)
- SCHMITZ J P, HOLLINGER J O: The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 205: 299–308 (1986)
- SEIDL R O, TODT I, ERNST A: Rekonstruktion von traumatischen Schädelbasisdefekten mit einem alloplastischen, resorbierbaren Vlies (Ethisorb). *HNO* 48: 753–757 (2000)
- TAYLOR M S, DANIELS A U, ANDRIANO K P, HELLER J: Six bioabsorbable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products. *J Appl Biomater* 5: 151–157 (1994)
- VERHEGGEN R, SCHULTE-BAUMANN W J, HAHM G, LANG J, FREUDENTHALER S, SCHAAKE T, MARKAKIS E: A new technique of dural closure – experience with a vicryl mesh. *Acta Neurochir (Wien)* 139: 1074–1079 (1997)
- VERT M, CHRISTEL P, CHABOT F, LERAY J: Bioresorbable plastic material for bone surgery. In: Hastings G W, Ducheyne P (Hrsg): *Macromolecular biomaterials*. CRC Press, Boca Raton, Florida pp 119–142 (1984)
- VERT M, LI S M, SPENLEHAUER G, GUERIN P: Biore-sorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. *J Mat Sci* 3: 432–446 (1992)
- WALLACE T D, MOORE C C, BROMWICH M A, MATIC D B: Endoscopic repair of orbital floor fractures: computed tomographic analysis using a cadaveric model. *J Otolaryngol* 35: 1–7 (2006)
- WILTFANG J, MERTEN H A, PETERS J H: Vergleichende Untersuchung zur gesteuerten Knochenregeneration mit resorbierbaren und permanenten Folien sowie Periost. *Dtsch Zahnärztl Z* 53: 879–882 (1998)