

# Hyaluronsäure in der Regeneration parodontaler und ossärer Gewebe

Anton Friedmann, Werner Götz



## Indizes

GTR, GBR, Hyaluronsäure, Sticky bone, laterale Augmentation, infraossärer Defekt, Regeneration, Wundheilung, Humanhistologie

## Zusammenfassung

Die Hyaluronsäure (HA) erfüllt gleich mehrere relevante Kriterien für eine deutliche Verbesserung des regenerativen Behandlungserfolgs in komplexen Defektsituationen. So unterstützt HA bei der Schaffung eines toxfreien Wundgebiets, HA verbessert die Wundraumstabilisierung, beschleunigt die Wundheilung und unterstützt die zellulären Prozesse im Zuge der parodontalen und Knochenregeneration. Die zwei Verfahren der „Guided tissue regeneration“ (GTR) und der „Guided bone regeneration“ (GBR) sind zur regenerativen Behandlung von parodontalen bzw. Alveolarkammdefekten etabliert. Mit steigendem Komplexitätsgrad der Defektsituation werden allerdings regelmäßig inkonsistente Behandlungsergebnisse berichtet, was für den Einsatz von HA ein wichtiges Indikationsspektrum bietet.

## Einleitung

Das Maximalziel der regenerativen Parodontaltherapie ist die vollständige Wiederherstellung des Zahnhalteapparats, der aufgrund der chronischen Entzündungsvorgänge einer Parodontitis verloren gegangen ist.

Mit der „Guided tissue regeneration“ (GTR) steht eine valide regenerative Maßnahme zur Verfügung<sup>21</sup>. Sie beruht auf dem Prinzip, durch das Einbringen einer mechanischen Barrieremembran die Epithel- und Bindegewebszellen des Weichgewebslappens selektiv von der Besiedlung der Wurzeloberfläche und des parodontalen Defekts auszuschließen. So können bevorzugt Zellen aus dem Parodontalligament und aus dem Alveolarknochen den geschützten Raum des Parodontaldefektes ungehindert besiedeln<sup>19</sup>.

Analog dazu ist die Augmentation eines defizitären Kieferkammabschnitts mittels gesteuerter Kno-

chenregeneration („Guided bone regeneration“ [GBR]) zu einer wichtigen Behandlungsoption geworden, um ein ausreichendes Knochenangebot für die langfristige Funktion von osseointegrierten Zahnimplantaten bereitzustellen<sup>1,5,11,17,18,22</sup>.

Mit dem aktuellen Standardprotokoll, einer Kombination aus einem langsam resorbierenden bovinen Knochenminerals („Deproteinized bovine bone mineral“ [DBBM]) und einer nativen Kollagenmembran („Native collagen membrane [NCM]), können gute klinische Erfolge bei kleineren Standarddefekten erzielt werden<sup>5,21</sup>. Bei komplexeren Situationen wird häufig über inkonsistente Regenerationsergebnisse berichtet<sup>4</sup>.

Moderne Hyaluronsäurederivate weisen eine Vielzahl von regenerativen Eigenschaften auf, die das Behandlungsergebnis insbesondere bei einer komplexeren Defektsituation verbessern können.

## Allgemeine Erkenntnisse zur Hyaluronsäure

Die klinische Anwendung von Hyaluronsäure (HA) in der oralen Medizin erfährt in den letzten Jahren ein Revival. HA ist ein wichtiger und natürlicher Bestandteil der extrazellulären Matrix und kommt nahezu ubiquitär im Organismus vor, z. B. in der Haut, den Gelenken, den Augen und in den meisten anderen Organen und Geweben einschließlich des Parodonts<sup>15</sup>. Aufgrund ihrer Beteiligung an zahlreichen biologischen Vorgängen wie der Gewebeheilung, aber auch dank der Biokompatibilität, der biologischen Abbaubarkeit sowie der nicht vorhandenen Immunogenität wurde HA in den letzten Jahrzehnten als potentes Biomaterial für verschiedene klinische Anwendungen erkannt und umfassend untersucht<sup>9,60</sup>.

Darüber hinaus belegen mehrere Studien, dass HA bakterio-<sup>7,43</sup>, fungostatisch<sup>29</sup>, entzündungshemmend<sup>47</sup>, antiödematös<sup>10</sup>, osteoinduktiv<sup>12,30,35</sup> und proangiogenetisch<sup>13</sup> wirksam ist.

Heutzutage wird HA durch Bakterienfermentation (Streptokokken) hergestellt. Dies gewährleistet, dass HA frei von tierischen Eiweißen ist<sup>6</sup>. Es sind keine Berichte über direkte Nebenwirkungen von HA in der dentalen Anwendung bekannt.

HA ist in verschiedenen Resorptionsprofilen verfügbar, mit denen der Behandler die gewünschte Wirkung sehr gut steuern kann. Neben HA mit eher kurzem Resorptionsprofil von ca. 1 bis 2 Tagen, welche sich für die Wundheilung eignen (z. B. hyaDent, Fa. Regedent, Dettelbach), sind auch Derivate mit längeren Resorptionsprofilen von mehreren Wochen verfügbar (z. B. hyaDent BG, Fa. Regedent, Dettelbach, Abb. 1). Diese kommen bei knöchernen Augmentationen oder zur parodontalen Regeneration adjuvant zum Einsatz.

## Indikationen und Einschränkungen für GTR und GBR

Neben einer präzisen Patientenauswahl und ihrer exakten Vorbereitung gilt grundsätzlich folgende Regel: Je selbsterhaltender die Defektmorphologie ist, d.h. je mehr defektbegrenzende Knochenwände vorhanden bleiben, desto vorhersagbarer wird das regenerative Ergebnis. Als für die GTR-Therapie



**Abb. 1** Kreuzvernetzte Hyaluronsäure (HA) (hyaDent BG, Fa. Regedent, Dettelbach)

gut qualifiziert gelten Patienten mit einer sehr guten bis guten häuslichen Mundhygiene, kontrolliertem Nikotinkonsum, ggf. gut eingestelltem HbA1c-Wert bei Vorliegen eines Diabetes mellitus und grundsätzlich guter Compliance hinsichtlich der UPT-Teilnahme. Dann verläuft die parodontale Regeneration in Defekten mit einer intraossären Tiefe von mehr als 3 mm und einem Defektwinkel von weniger als 25° vorhersagbar erfolgreicher als die von flachen bzw. weit offenen Defekten<sup>21,51,54</sup>.

Die Furkationsdefekte 2. Grades können vorhersagbar und erfolgreich entweder komplett geschlossen oder in Defekte 1. Grades überführt werden, sofern die Defekte bukkal bzw. oral lokalisiert sind. Für Furkationsdefekte 3. Grades existiert allerdings keine valide Behandlungsoption<sup>24</sup>.

Ähnlich verhält es sich mit der Regeneration von stark atrophierten Kieferkammdefekten zur implantologischen Versorgung. In diesen Fällen wird die Verwendung von autologen Knochenblöcken anstelle einer GBR mit partikulärem Knochenersatzmaterial als das Standardprotokoll angesehen<sup>46</sup>.

Für eine erfolgreiche Regeneration von infraossären bzw. von Alveolarkammdefekten erscheinen u. a. 4 Bedingungen als *conditio sine qua non*:

1. Schaffung eines toxinfreien Wundgebiets,
2. Wundstabilisierung/störungsfreie Koagulumbildung,
3. komplikationslose primäre Wundheilung<sup>27</sup>,
4. Raumerhalt zur Absicherung einer parodontalen bzw. Knochenregeneration<sup>1,28</sup>.

Die lokale Anwendung verschiedener biologischer Modifikatoren wird z. T. zur Förderung von Wund- und Gewebeheilungsprozessen empfohlen.

## Biomaterialien mit biologisch begründeter Wirkung („Biologics“) für GBR/GTR

Eine grobe Unterteilung der heute diskutierten „Biologics“ kann nach ihrer Provenienz erfolgen:

- rekombinante Wachstumsfaktoren (z. B. „Bone morphogenic proteins“ [BMP], „Platelet derived growth factors“ [PDGF], „Vascular endothelial growth factors“ [VEGF] etc.),
- Schmelzmatrixproteine („enamel matrix proteins“ [EMP]),
- autologe Blut-/Plasmapräparate („Autologous-conditioned Plasma“ [APC]).

### Rekombinante Wachstumsfaktoren

Eine genauere Analyse der klinischen Relevanz von rekombinanten Wachstumsfaktoren für die Anwendung zur Regeneration von parodontalen bzw. von Knochenstrukturen bietet sich nicht an, da sie keine Zulassung für die klinische Anwendung auf dem deutschen Markt besitzen.

### Schmelzmatrixproteine (EMP)

Das biologische Potenzial von EMP für die parodontale Regeneration wurde in mehreren klinischen und präklinischen Studien dokumentiert. Bei protokollgemäßer Applikation verbessern EMP nachweislich die Regeneration von Wurzelzement und die Knochenneubildung<sup>21</sup>. Ebenso wird die adjuvante Verwendung von Schmelzmatrixproteinen mit einer verbesserten Wundheilung in Verbindung gebracht<sup>20</sup>.

Dahingegen gibt es bis heute keine validen klinischen Daten, die eine stimulierende Wirkung von EMP auf die Knochenneubildung bei Knochendefekten aufzeigen. So weist die Verwendung von Schmelzmatrixproteinen keine signifikanten Vorteile gegenüber der Verwendung einer raumerhaltenden Barrieremembran allein oder eines Knochen-transportats auf<sup>14</sup>.

Als limitierende Faktoren für die Anwendung von EMP können der hohe Preis auf der einen und das

technik-sensitive Auftragen des Präparats auf der anderen Seite gelten. Die Forderung der Blutfreiheit in dem Wundgebiet, um eine sichere Anhaftung der Schmelzmatrixproteine zu gewährleisten und somit eine nachhaltige Wirkung zu ermöglichen, ist gelegentlich schwer umsetzbar. Zudem empfiehlt der Hersteller eine Konditionierung der Wurzeloberfläche mit EDTA-Gel, was zusätzlichen Zeit- und Ausgabenaufwand bedeutet.

### Autologe Blut-/Plasmapräparate (APC)

APC wie z. B. das „platelet-rich fibrin“ (PRF) tragen nachweislich zur Beschleunigung der Wund- und Weichgewebeheilung bei<sup>14,38</sup>. Zum Umfang der klinischen Evidenz gehört auch die Erkenntnis, dass das PRF die parodontale Wundheilung fördert. So konnten durch die Behandlung von intraossären Defekten bzw. Klasse-II-Furkationsdefekten mit einem Zugangslappen unter Zuhilfenahme von PRF („Open flap debridement“ [OFD]/PRF) die klinischen Parameter (Reduktion von „Probing depth“ [PD] und „Clinical attachment level“ [CAL]) im Vergleich zur Lappen-OP allein verbessert werden<sup>8</sup>. Es sollte jedoch beachtet werden, dass es derzeit keine histologischen Beweise gibt, die eine tatsächliche parodontale Regeneration nach der Verwendung von PRF belegen. Hinsichtlich der Bedeutung für die Knochenregeneration gibt es bislang ebenfalls keine Evidenz, ob APC hier einen signifikanten und nennenswerten positiven Beitrag leisten<sup>14</sup>.

Möglicherweise werden APC nach Augmentation viel zu schnell abgebaut, um einen positiven Beitrag zur Knochenregeneration leisten zu können<sup>20,50,57</sup>.

Alle der heute bekannten „Biologics“ weisen gewisse Limitationen hinsichtlich einer breiten Anwendung zur parodontalen und Knochenregeneration auf. EMP fördern zwar nachweislich (histologisch) die parodontale Regeneration, es bedarf aber einer hochpräzisen und damit fehlerbehafteten Aufbringung auf die Zahnwurzel. Für APC wurde dahingegen noch kein histologischer Nachweis erbracht. Sowohl für EMP als auch für APC fehlen bislang eindeutige präklinische und klinische Nachweise für einen positiven Effekt auf die Knochenneubildung<sup>14</sup>. Aktuelle wissenschaftliche Ergebnisse zeigen, dass die HA eine wirksame Alternative zu den sonst bekannten „Biologics“ darstellt.

Im Folgenden wird die Datenlage von moderner HA auf die zuvor genannten 4 Kernkriterien für eine erfolgreiche parodontale bzw. Knochenregeneration kurz vorgestellt.

## Verbesserung von Angiogenese und Wundheilung

In Tierstudien zeigte HA vielversprechende Ergebnisse für die Heilung von Bindegewebe<sup>41,55</sup> und erleichterte die Reepithelisierung. Darüber hinaus sorgte die Addition der HA für eine hohe Elastizität des Bindegewebes und höhere mikrovaskuläre Dichte in Hautwunden nach chirurgischen Eingriffen. Die Applikation von HA beschleunigte die Neoangiogenese und verkürzte die Heilungszeit signifikant<sup>32</sup>.

Diese Eigenschaft hat einige klinische Relevanz. Die Anwendung von HA bei menschlichen Hautwunden und bei Hautgeschwüren führte im Vergleich zu den Kontrollen zu einer schnelleren Wundheilung sowohl bei intraoralen<sup>42,58</sup> als auch extraoralen Wunden<sup>23,25</sup>. Zudem trägt HA zu einer narbenfreien Wundheilung bei. Von fötalen Wunden ist bekannt, dass diese narbenfrei ausheilen, weil der HA-Gehalt in fötalen Wunden länger hoch reguliert bleibt als in Wunden der Erwachsenen<sup>33</sup>.

Mit steigender Komplexität der Defekte werden aufwendige Lappentechniken zur Deckung des Augmentationsmaterials benötigt, die das Risiko von postoperativen Komplikationen wie einer Wunddehiszenz und einer Membranexposition erhöhen. Es besteht also der Bedarf nach unterstützenden Materialien zur Verbesserung der Wundheilung.

Die ungestörte Wund- und Weichteilheilung ist einer der entscheidenden Faktoren, um das Ergebnis von Augmentationsverfahren zu maximieren. Einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse zufolge zeigten die nicht exponierten Stellen sowohl bei den einzeitigen als auch bei zweizeitigen Augmentationsverfahren einen signifikant höheren Knochengewinn als Stellen mit und nach einer Wunddehiszenz<sup>27,46</sup>.

## Wundraumschutz

Eine ausgeprägte Entzündungsreaktion kann eine Heilungsverzögerung auslösen und zu einer Schwächung des begrenzenden Gewebes führen. Bei einer

starken Bakterienausbreitung setzen Makrophagen proinflammatorische Zytokine frei, die eine verlängerte entzündliche Phase und ggf. weitere resorptive Prozesse unterstützen<sup>53</sup>.

HA ist am gesamten Prozess der Wundheilung beteiligt. Sie moduliert die Entzündung sowie den gesamten Prozess der Wundheilung und behebt Gewebeschäden in Abhängigkeit von ihrer Molekülgröße<sup>45</sup>.

Durch ihre starken hygroskopischen Eigenschaften (1 g HA kann bis zu 6 l Wasser aufnehmen)<sup>45</sup> bindet HA das eintretende Blut sofort, beschleunigt die Koagulumbildung und sorgt so für eine unmittelbare Stabilisierung des Wundraums.

Die oben erwähnte bakteriostatische Wirkung auf Pathogene<sup>7,43</sup>, deren Präsenz in den gingivalen Läsionen und parodontalen Wunden allgemein üblich ist, wirkt sich zusätzlich positiv aus. Die intraoperative Anwendung von HA kann deshalb die bakterielle Verunreinigung des chirurgischen Wundraums verringern. Dadurch wird das Risiko von postoperativen Infektionen reduziert und eine bessere Vorhersagbarkeit der regenerativen Eingriffe gefördert<sup>43</sup>.

Insbesondere unterstützt die HA durch ihre modulierende Wirkung die Behandlung von chronisch entzündeten Wunden. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die HA die Heilung von diabetischen Wunden verbessert<sup>56</sup>. In einer Tierstudie an diabetischen Ratten wurden die pathologischen Abbauprozesse von Kollagen durch die Gabe von HA stark reduziert. Der Grund hierfür liegt vermutlich in der HA-induzierten Herabregulierung der Makrophagenaktivität. Diese ist bei diabetischen Patienten stärker ausgeprägt als bei gesunden und kann zu unkontrollierter Resorption führen<sup>16</sup>.

All diese Eigenschaften lassen erwarten, dass in einem infraalveolären Parodontaldefekt die alleinige Applikation von HA die erforderliche biologische Unterstützung entfaltet, die ggf. den mechanischen Stabilisierungsbeitrag einer Defektauffüllung durch das Knochenersatzmaterial zur regenerativen Heilung überflüssig macht, wenn eine druckresistente stabile Barrieremembran den Defekt abdeckt.

## Stabilisierung von Knochenersatzmaterial

Ein Verzicht auf die Defektauffüllung mit Knochenersatzmaterial (KEM) bei einer GBR in ausgedehnten Defektsituationen kommt hingegen nicht in Betracht. Bereits beim Wundverschluss und während der frühen Heilungsphase können die Druckkräfte an der augmentierten Stelle zum Kollaps der Membran und zur Verschiebung von Teilen des Augmentats führen<sup>26,28,36,37</sup>. Das Risiko einer bindegewebigen Einscheidung des partikulären Knochenaugmentats anstelle einer erfolgreichen Knochen- bzw. Geweberegeneration wird dadurch größer<sup>22,34,49</sup>.

Dank ihrer pastösen Konsistenz verbessert HA die Stabilität von partikulärem KEM signifikant. Beim Mischen von Knochenersatzgranulat mit HA entsteht eine stabile KEM-Paste („Sticky bone“), vergleichbar der, die mit Blutzentrifugaten erzielt wird. Die mechanische Stabilität des Knochengranulats wird dadurch signifikant gesteigert und eine höhere Volumenstabilität ist die unmittelbare Folge. Auch das Auftragen bzw. das Einbringen eines solchen Augmentats wird wesentlich erleichtert. Begleitet wird das Vorgehen von einer verbesserten Positionsstabilität.

Durch den positiven Beitrag zur Wundraumstabilisierung und zur beschleunigten Wundheilung wird die volumenkritische frühe postoperative Phase nach Augmentation dank HA deutlich verkürzt. Eine zuletzt erschienene Publikation bestätigt, dass die Kombination aus KEM und HA für eine verbesserte Stabilität im Wundgebiet sorgt<sup>59</sup>.

## Unterstützung regenerativer Prozesse durch Hyaluronsäure

Aufgrund seiner Interaktivität mit verschiedenartigen Zelltypen werden durch adjuvante Zugabe von HA sämtliche regenerativen Prozesse, die zur Regeneration oraler Gewebe benötigt werden, stimuliert.

### Weichgeweberegeneration

Durch Zugabe von HA werden die Migration und die Proliferation von humanen palatinalen und gingivalen Fibroblasten begünstigt. Diese zwei Zelltypen

sind an der Regeneration des Weichgewebes nach parodontal-rekonstruktiven Eingriffen beteiligt, z. B. bei der Augmentation mit palatinalen Bindegewebe-transplantaten (BGT) oder bei den freien Schleimhauttransplantaten (FST)<sup>3</sup>.

In einer kürzlich publizierten prospektiven Vergleichsstudie wurde der Einfluss von HA auf das Ergebnis einer chirurgischen Wurzeldeckung von *Miller*-Klasse-I-Rezessionen mithilfe einer koronalen Verschiebelappentechnik untersucht. In der HA-Gruppe wurde eine statistisch signifikant bessere Abdeckung der Zahnwurzeloberfläche erzielt. Zudem wiesen Patienten aus der HA-Gruppe nach 1 Woche post operationem statistisch signifikant weniger Unbehagen und Schwellungen auf<sup>38</sup>. Die HA-Applikation ist im Vergleich zu EMP wesentlich vereinfacht, da die Wundstelle nicht trocken sein muss und eine Konditionierung der Wurzeloberfläche mit EDTA-Gel entfällt. Aufgrund der pastösen und zugleich flüssigkeitsbindenden Eigenschaft von HA ist eine lagestabile Applikation erst recht in Anwesenheit von Blut o. Ä. problemlos möglich. HA bleibt dabei im Wundgebiet ohne abzufließen per se stehen, beim Einbluten wird das Blut gebunden und die Fibrinbildung so begünstigt.

### Parodontale Regeneration

HA vergrößert nicht nur die Oberflächenrauigkeit von Dentin, sondern begünstigt auch die Proliferation von parodontalen Ligamentzellen (PDL)<sup>39</sup>.

In mehreren klinischen Studien wird bei adjuvanter Anwendung von HA ein statistisch signifikanter positiver Effekt hinsichtlich einer Verringerung von BOP, PD und des zusätzlichen CAL Gewinns im Vergleich zu Kontrollen erzielt – sowohl bei nicht chirurgischer als auch bei chirurgischer Applikation<sup>6,15</sup>.

### Knochenregeneration

Basierend auf den vielversprechenden in-vitro-Daten zu HA auf die Stimulation der Osteoblasten<sup>40,44,47</sup> sind mehrere in-vivo-Studien durchgeführt worden, die das regenerative Potenzial auf die Knochenregeneration evaluiert haben.

Mehrere Tierversuche zeigten eindrucksvoll, dass HA den Heilungsprozess nach der Zahnextraktion insbesondere in der ersten und kritischen Phase signifikant beschleunigte, gekennzeichnet sowohl



durch eine schnellere Blutgefäßversorgung als auch eine frühere Verknöcherung der Alveole<sup>31,35</sup>.

Dieses Ergebnis konnte in einer klinischen Studie bestätigt werden. Die Zugabe von HA führte bei der Knochenheilung in den Extraktionsalveolen zu einem signifikant höheren Prozentsatz an neu gebildetem Knochen als das Blutkoagulum allein<sup>2</sup>.

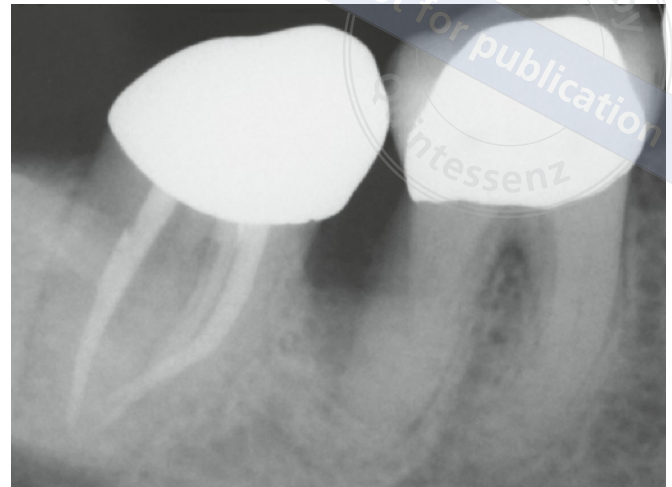
In einer weiteren Studie (externer Sinuslift) zeigte die Kombination eines synthetischen Tricalciumphosphats (TCP) mit HA signifikant mehr Knochenneubildung, weniger verbleibendes Knochenersatzmaterial und eine höhere Volumenstabilität des augmentierten Bereichs als das TCP allein<sup>52</sup>.

## Fallbericht 1

Die Patientin im Alter von 65 Jahren befand sich in der Zahnklinik der Universität Witten/Herdecke (UW/H) seit 2016 unter interdisziplinärer Beobachtung wegen Sondierungsstellen mit persistierender Tiefe von > 10 mm an den Zähnen 47 interradikulär und 46 distal. Beide waren mit Pusentleerung trotz systemischer Antibiotikamedikation vergesellschaftet. Die Röntgenbefunde aus den Jahren 2016 und 2017 zeigen den tiefen infraossären Knochendefekt an 46 distal (Abb. 2 und 3). Eine chirurgische Inspektion ergab eine vertikale Wurzelfraktur des Zahnes 47. Der Zahn wurde daraufhin entfernt.

Nach der Ausheilung der Extraktionsstelle imponierte der infraalveoläre Knochendefekt am Zahn 46 ca. 6 bis 8 Monate später mit unveränderten Werten und der Persistenz der chronisch-eitrigen Entzündung. Vor der regenerativen Taschentherapie mittels GTR wurde eine lokale antibiotische Behandlung der akut entzündeten Situation mit Ligosan (Fa. Kulzer, Hanau) durchgeführt (Abb. 4 und 5). Dieser Behandlungsschritt reduzierte nach zweifacher Applikation die Entzündungsausbreitung. Abbildung 6 zeigt das weiterhin bestehende Ausmaß des Defekts mit einer Sondierungstiefe von > 10 mm.

Eine regenerativ-chirurgische Weiterbehandlung unter Anwendung von synthetischer Membran und HA sollte eine effektive, biologisch nachhaltige Defektauffüllung im Sinne der Ausbildung eines neuen klinischen Attachments erzielen. Abbildung 7 zeigt die Situation nach Darstellung des Defekts und



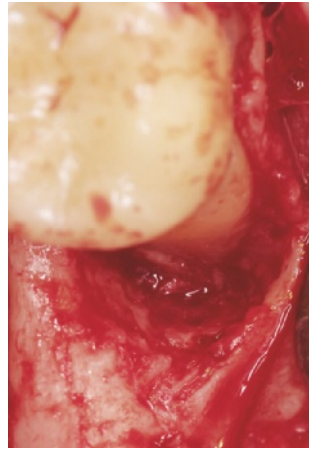
**Abb. 2** Röntgenbefund aus dem Jahr 2016 zeigt tiefen infraalveolären Parodontaldefekt distal von Zahn 46



**Abb. 3** Die wiederholte Aufnahme aus 2017 zeigt den progressiven Verlauf der periapikalen Läsion in Regio 47 bei Persistenz des infraalveolären Parodontaldefektes an 46



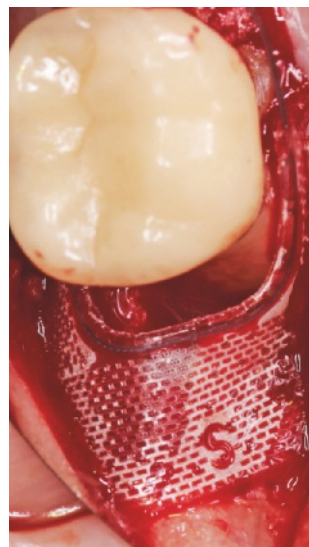
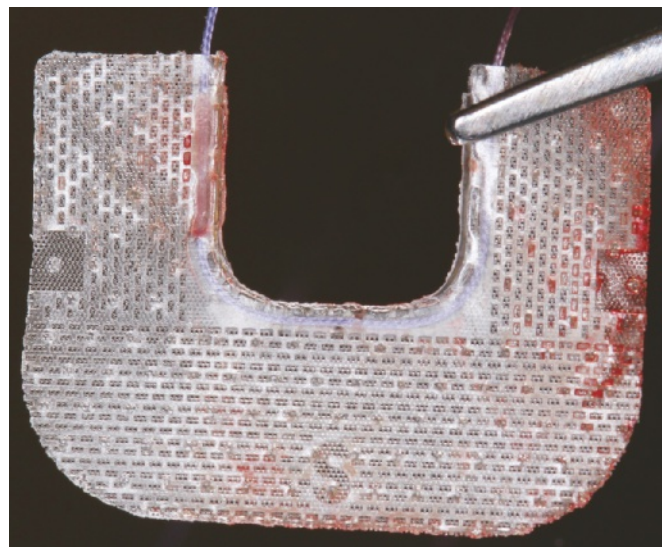
**Abb. 4** Situation nach Extraktion von Zahn 47



**Abb. 5** Okklusalansicht von Zahn 46 nach Ligasan-Einlage (Fa. Kulzer, Hanau)

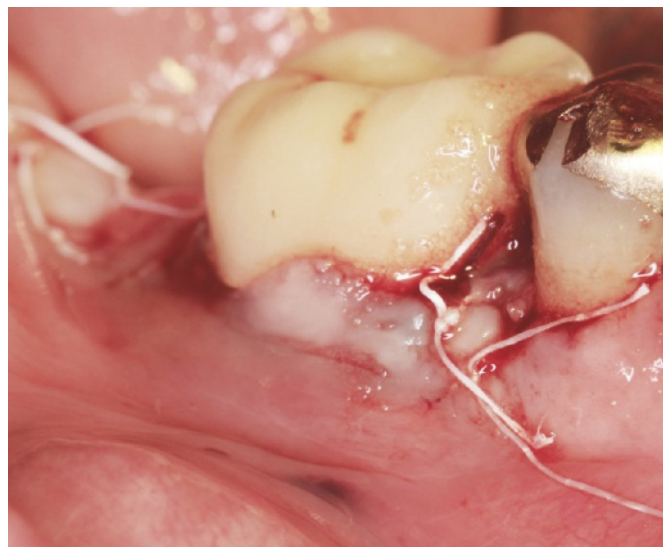
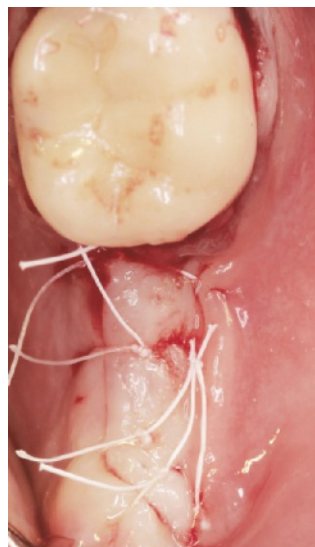
**Abb. 6** Tiefer intraossärer Defekt (ST > 10 mm)

**Abb. 7** Situation nach Darstellung des Defekts und Entfernung des Granulationsgewebes



**Abb. 8** Resorbierbare vorkonturierte GTR-Barrieremembran mit eingearbeitetem Faden (Guidor matrix barrier, Fa. Sunstar, Schönau)

**Abb. 9** Abdeckung des mit vernetzter HA (hyaDent BG) aufgefüllten Defekts mit Membran und Membranfixation mit Adaptationsnähten. Die Membran überlappt die krestalen Knochenkanten zur Stabilisierung um einige Millimeter



**Abb. 10** Benetzung der Membran mit HA zur Verbesserung der Wundheilung

**Abb. 11** Situation nach Wundverschluss mit PTFE-Naht (BioTex, Fa. Regedent)

**Abb. 12** Erzielung vollständiger spannungsfreier Membranabdeckung durch die Technik der koronalen Lappenrepositionierung

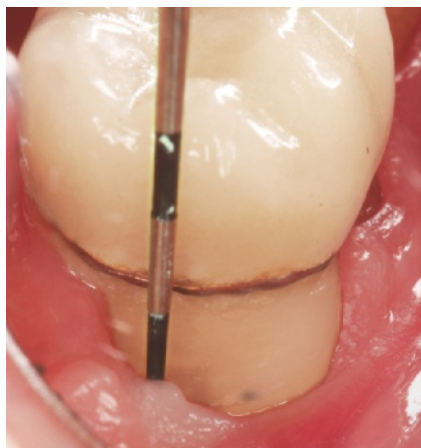


**Abb. 13** Reizfreie Situation nach Nahtentfernung 2 Wochen post operationem



**Abb. 14** Gute Primärheilung zum Zeitpunkt der Nahtentfernung 2 Wochen post operationem

**Abb. 15** Reevaluation 9 Monate post operationem zeigt deutlich verringerte Sondierungswerte von ca. 3 mm bei einer Gingivarezession von ungefähr zusätzlichen 2 mm gegenüber der Ausgangsposition



**Abb. 16** Radiologische Kontrolle 9 Monate post operationem: komplette Auffüllung des Knochendefekts. Der Parodontalspalt erscheint konsistent bis zum Oberrand des marginalen Knochens, sodass ein erfolgreiches regeneratives Ergebnis anzunehmen ist

Entfernung des Granulationsgewebes. Der Defekt wurde mit vernetzter HA gefüllt (hyaDent BG) und mit einer vorkonturierten resorbierbaren GTR-Barrieremembran (Guidor matrix barrier, Fa. Sunstar, Schönau) abgedeckt, die mit in die Membranstruktur eingearbeiteten Haltenähten um Zahn 46 eng adaptiert wurde (Abb. 8 und 9). Die Membran wurde über die erhaltenen Knochenränder um einige Millimeter überlappend positioniert. Zur Verbesserung der Wundheilung wurde die Membran vor dem Wundverschluss mit HA benetzt (Abb. 10). Abbildungen 11 und 12 zeigen die Situation nach Wundverschluss. Die Patientin wurde angewiesen, jede mechanische Reizung des Wundgebietes für eine Dauer von 4 bis 6 Wochen zu meiden, die mechanische Reinigung in Regio 46 durch Spülung mit Chlorhexidin (CHX, 0,12 %) für die ersten zwei Wochen post operationem zu ersetzen sowie Doxycyclin 100 mg zweimal täglich 10 Tage lang einzunehmen.

Zum Zeitpunkt der Nahtentfernung 2 Wochen post operationem zeigte sich ein reizfreies klinisches Bild mit guter primärer Wundheilung (Abb. 13 und 14). Nach der Nahtentfernung wurde die Patientin angewiesen, die Regio für weitere 4 Wochen mit CHX-Gel zu behandeln, die Zahnbürstenkarenz blieb solange aufrechterhalten.

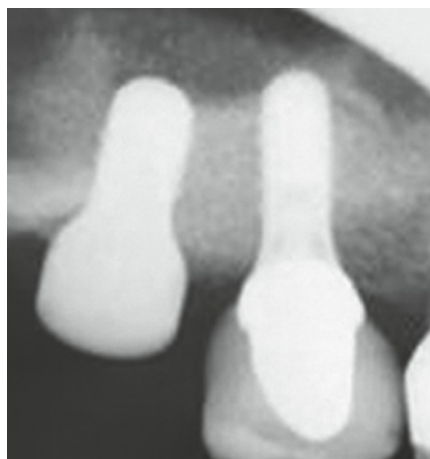
Die Reevaluation erfolgte 9 Monate post operationem, die ermittelte Sondierungstiefe lag bei ca. 2 bis 3 mm ohne Anzeichen einer Blutung (Abb. 15). Die radiologische Kontrolle zeigte zu diesem Zeitpunkt eine nahezu komplette knöcherne Auffüllung des vormals weit offenen Knochendefekts (Abb. 16). Die beiden Befunde zusammen deuten auf einen deutlichen Gewinn des neuen klinischen Attachments hin, wobei der Zuwachs unter Berücksichtigung einer geringfügig angestiegenen Gingivarezession von ca. 2 mm etwa 6 mm vertikal ausmacht.



## Fallbericht 2

Eine Nichtraucherin wurde im Alter von 54 Jahren einer Auffüllung der Sinuskavität in Regio 15 bis 17 mittels lateralen Zugangs mit gleichzeitiger lateraler Augmentation vor 8 Jahren in der Abteilung für Parodontologie der UW/H unterzogen. Die im Zuge einer zweizeitigen Versorgung eingebrachten 2 Straumann-Implantate mussten im Zeitraum von 2013 bis 2018 sukzessive viermal explantiert bzw. substituiert werden, wobei 3 von 4 zunächst eine erfolgreiche Integration zeigten und auch prothetisch versorgt werden konnten (Abb. 17). Nach dem zuletzt eingetretenen Verlust des vollständig desintegrierten Implantats in Regio 15 wurde die Indikation zur Revision des Augmentationsgebietes 15 bis 17 gestellt. Die Wiederherstellung der Kaufunktion sollte erneut durch eine festsitzende implantatgetragene Konstruktion erfolgen.

Der Befund der digitalen Volumentomografie (DVT, Abb. 18) zeigt einen ausgeprägten lateralen Knochendefekt in Regio 16 bis 17 mit ausreichender Knochenhöhe im zuvor augmentierten Sinusbereich. Aufgrund der Ausdehnung des Defekts und der Vorgeschichte der Patientin sollte erneut eine GBR-Maßnahme mit einem langsam resorbierendem Knochenaufbaumaterial (The Graft, Fa. Regedent, Dettelbach) und einer langsam resorbierenden Membran (Ossix Plus, Fa. Regedent) durchgeführt werden. Zur Verbesserung der Lagestabilität der Knochenpartikel und zur Förderung von Wund- und Knochenheilung sollte HA (hyaDent BG) adjuvant zum Einsatz kommen. Der Umfang der GBR wur-



**Abb. 17** Röntgenologischer Befund von Implantaten 15 und 16

de bewusst offengelassen, da keine Klarheit über den klinischen Zustand der knöchernen Strukturen subantral bestand.

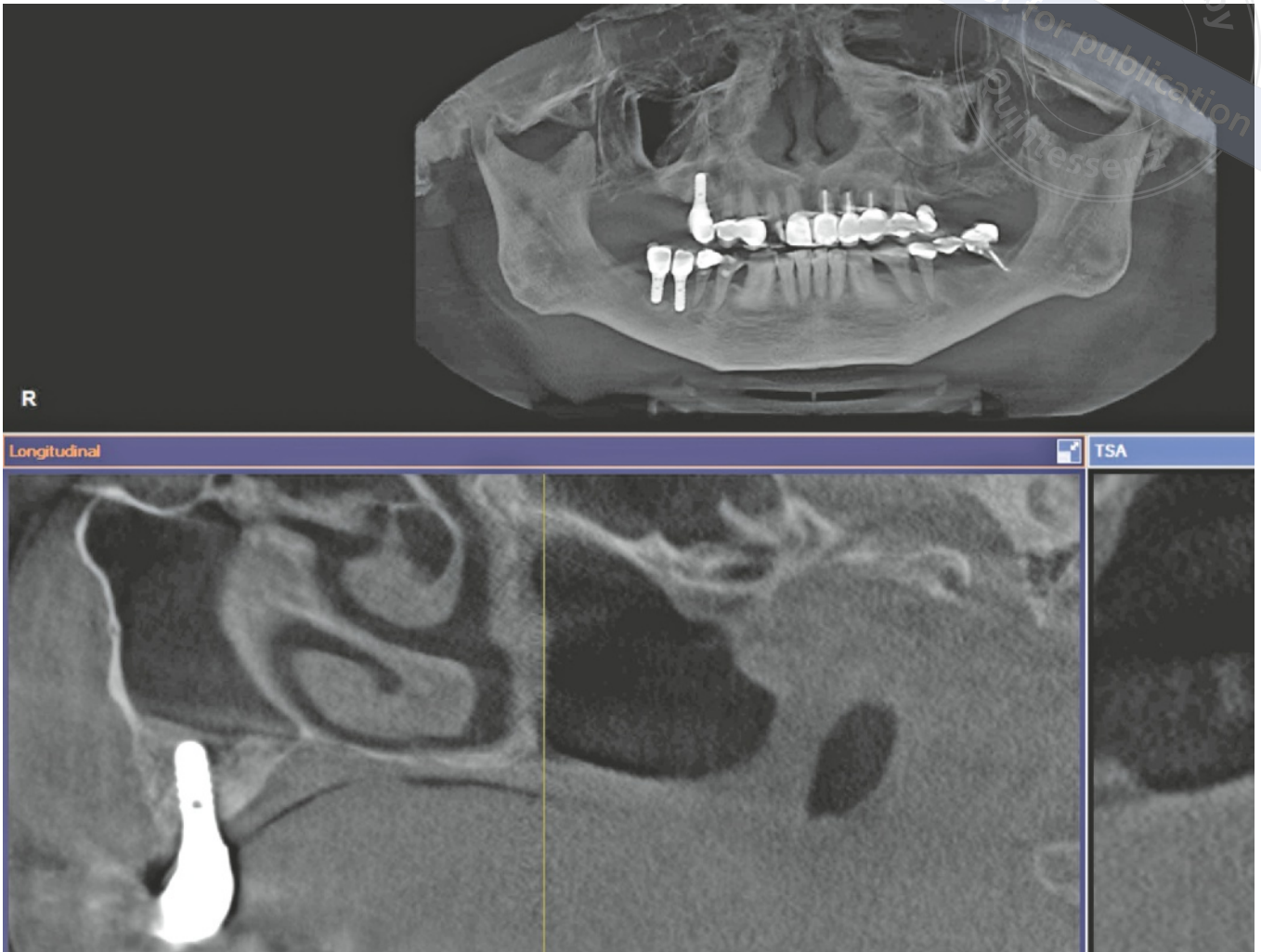
Abbildung 19 zeigt die Situation nach Darstellung und umfangreicher Degranulation des Defekts. Der Sinusboden imponierte klinisch durch eine adäquate, ausreichende Verknöcherung, sodass keine Revision des Sinuslifts notwendig wurde. Das langsam resorbierende porcine Knochenmineral wurde in etwas Kochsalzlösung rehydratisiert, die überschüssige Flüssigkeit abgesaugt und mit ca. einem Drittel der Gesamtmenge von HA vermischt, bis sich eine formstabile Paste („Sticky bone“) eingestellt (Abb. 20 und 21).

Der Knochendefekt wurde mit dem KEM-HA-Gemisch augmentiert und mit der vernetzten Kollagenmembran abgedeckt. Dabei fungierte die Membran auf der bukkalen Defektseite wie eine Stützbarriere für das „Sticky bone“-Material, dessen Ausdehnung sie um einige Millimeter überdeckte. Nach der Defektauffüllung wurde die Membran nach palatinal umgeschlagen und unter den etwas abgelösten palatinalen Volllappen zu Fixationszwecken untergeschoben (Abb. 22). Die Membran wurde mit einer weiteren Lage HA beschichtet (nicht gezeigt) und die Wunde nach entsprechender Periostschlitzung spannungsfrei mit PTFE-Nähten verschlossen (BioTex, Fa. Regedent).

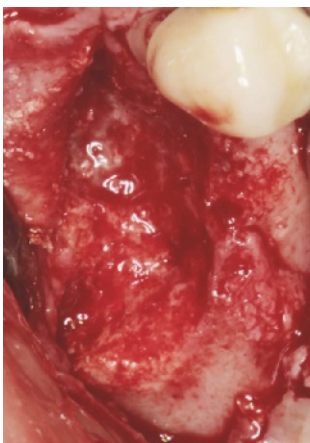
Die Patientin erhielt die Anweisung eine Woche lang mit CHX (0,12 %) zu spülen und im Operationsgebiet die mechanische Reinigung zu unterlassen. Begleitend wurde Amoxicillin 1.000 mg für 6 Tage post operationem verordnet. Die Nahtentfernung erfolgte 10 Tage post operationem. Zu diesem Zeitpunkt stellte sich eine sehr positive frühe Wundheilung ein (Abb. 23). Der weitere Heilungsverlauf blieb komplikationslos. Die Implantation erfolgte 9 Monate post operationem. Die klinische Situation vor Defektdarstellung zeigte stabile Gewebeerhältnisse ohne erkennbaren Volumenverlust (Abb. 24).

Das Röntgenkontrollbild vor der erneuten Implantation zeigte eine gleichmäßige Struktur im Bereich der erneuten Augmentation mit einer homogenen Opazität (Abb. 25). In Abbildung 26 nach Lappenpräparation wird der optimale Volumenerhalt deutlich. Zu diesem Zeitpunkt erscheint der

copyright by  
not for publication  
publisses



**Abb. 18** DVT-Befund zeigt deutlichen lateralen Knochendefekt in Regio 15 und 16 mit ausreichender Knochenhöhe im augmentierten Sinusbereich



**Abb. 19** Situation nach Darstellung des Defekts und Degranulation. Der Sinusboden erscheint klinisch verknöchert



**Abb. 20** Anmischen der mit Kochsalzlösung rehydratisierten porcinen Knochenpartikel (The Graft, Fa. Regedent) mit HA (hyaDent BG)



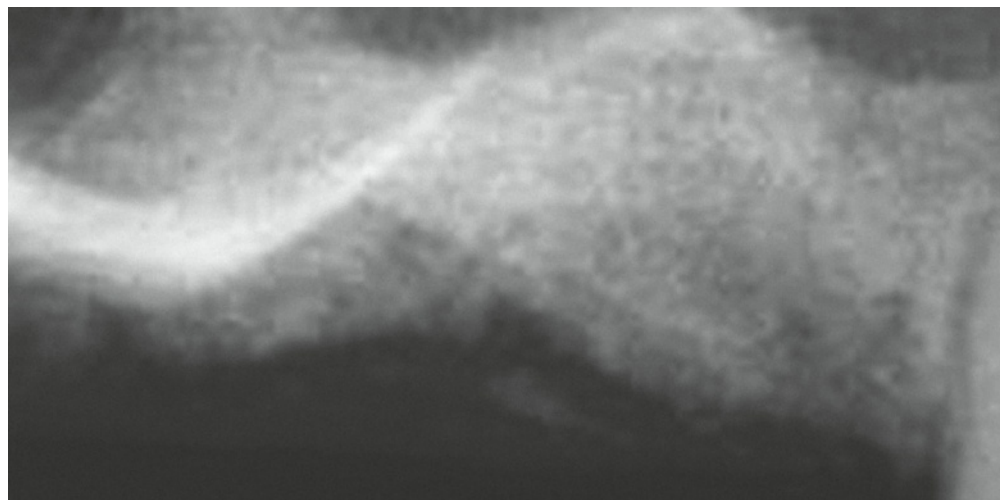
**Abb. 21** „Sticky bone“ aus Knochenersatzmaterial (KEM) und HA



**Abb. 22** Situation nach Augmentation des Defekts und Abdeckung mit langsam resorbierender vernetzter Kollagenmembran (Ossix Plus, Fa. Regedent)

**Abb. 23** Reizfreie Situation nach Nahtentfernung ca. 10 Tage post operationem

**Abb. 24** Stabile Gewebeerhältnisse des augmentierten Defekts 9 Monate post operationem



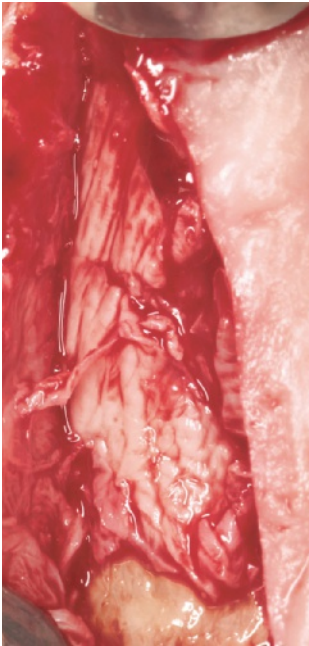
**Abb. 25** Das Kontrollröntgenbild zeigt nach ca. 9 Monaten nach Augmentation eine homogene Struktur mit gleichmäßiger Opazität im Operationsbereich

Kieferkamm immer noch von den Resten der Ossix Plus-Membran bedeckt. Nach Entfernung der Membranreste zu histologischen Untersuchungszwecken zeigt sich ein optimal ausgeheiltes Knochenkamm ohne sichtbare Reste des Knochenersatzmaterials und einer deutlichen Schicht der krestalen Kortikalis (Abb. 27). Nach der Osteotomie, bei der eine Stanzbiopsie entnommen wurde, konnten ohne weitere augmentative Maßnahmen 2 Implantate (Straumann BLT 4,1 mm x 10 mm, Fa. Straumann, Freiburg i. Br.) entsprechend dem standardisierten transgingivalen Heilungsprotokoll primär stabil eingebracht werden (Abb. 28 und 30). Zur Absicherung des Heilerfolgs wurde post operationem Azithromycin

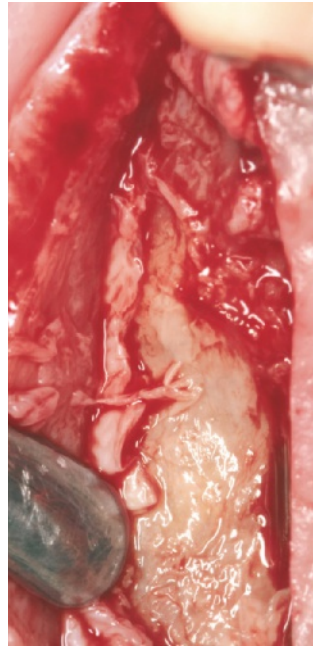
500 mg für 3 Tage verordnet. Die Implantatintegration verlief unauffällig, die Patientin gab keine Beschwerden an. Die erneute ZE-Versorgung erfolgt in Kürze.

Die histologische Auswertung der Knochenbiopsie des augmentierten Areals ergab einen optimal gefüllten Defektraum mit klaren Anzeichen einer fortgeschrittenen Ossifikation. Es waren hohe Anteile an neu gebildetem Knochen erkennbar, vereinzelt waren noch Reste des langsam resorbierenden xenogenen Knochenminerals sichtbar, die vollständig in den neu gebildeten Knochen eingebettet waren (Abb. 31a und b).

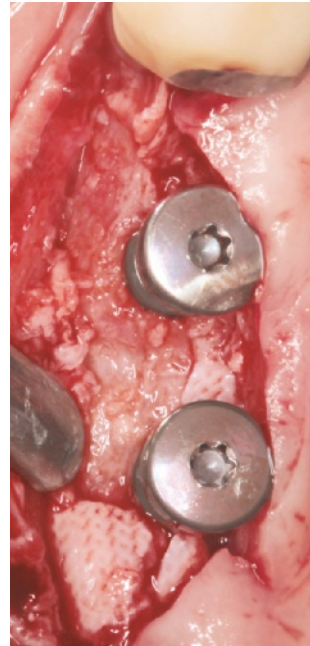




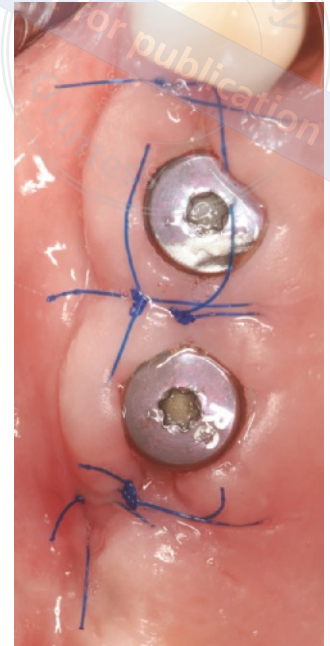
**Abb. 26** Situation nach Lappenpräparation zeigt optimalen Volumenerhalt, die Reste der Ossix Plus-Membran sind immer noch sichtbar



**Abb. 27** Nach Entfernung der Membranreste: optimal ausgeheilter Knochendefekt ohne sichtbare Reste des Knochenersatzmaterials, mit einer offensichtlichen Kortikalisierung und ohne Einbuße in der Kieferkammbreite



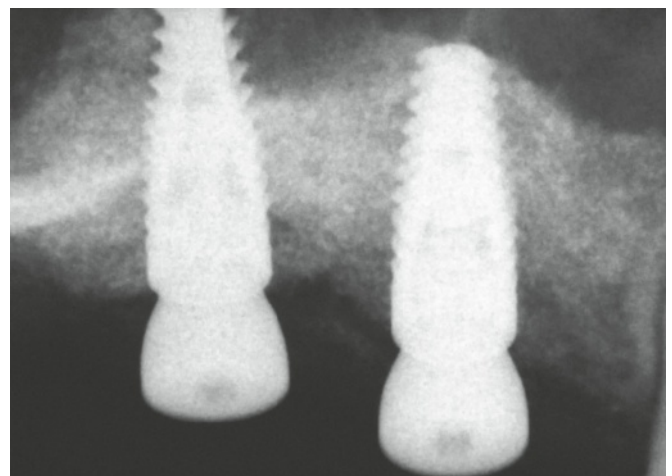
**Abb. 28** Situation nach Insertion von 2 Implantaten (Straumann BLT 4,1 mm x 10 mm, Fa. Straumann, Freiburg i. Br.). Die sichtbaren Membranreste werden absichtlich in situ belassen: Es besteht keine Notwendigkeit, diese zu entfernen. Die Implantate sind minimal supracrestal positioniert, um den Abstand vom Knochenrand zur Abutmentverbindung etwas zu erhöhen



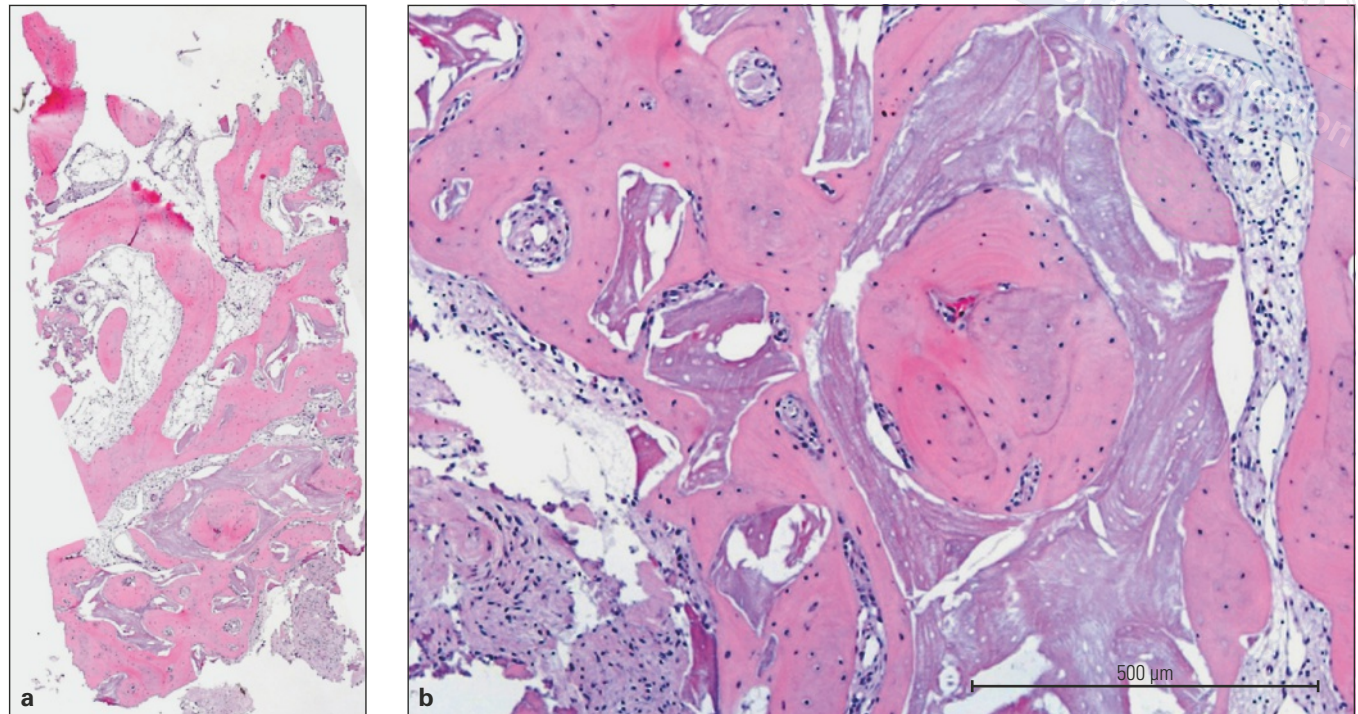
**Abb. 29** Transgingivales Heilungsprotokoll

## Diskussion

Die Anwendung der HA zur Unterstützung der regenerativen Heilung der Hartgewebe erscheint berechtigt und sinnvoll. In der GTR ist der puristische Ansatz, einen hohen Attachmentgewinn unter Verzicht auf KEM zu erreichen, gerade hinsichtlich der späteren Beurteilungsmöglichkeiten attraktiv. Da verständlicherweise kein Zugang zu einer Biopsieentnahme verfügbar ist, bietet sich zur Beurteilung des Attachmentgewinns lediglich der Einsatz von sogenannten Surrogatparametern wie der Erhebung von Sondierungstiefe und der Messung der Gingivarezession an. Der radiologische



**Abb. 30** Röntgenkontrolle nach Implantation



**Abb. 31a und b** Knochenbiopsie des augmentierten Areals zeigt einen komplett regenerierten Knochendefekt. Hoher Anteil an neu gebildetem Knochen, vereinzelt sind Reste des langsam resorbierenden Knochenminerals sichtbar, die in neu gebildeten Knochen eingebettet sind. Das Präparat zeigt die unterschiedlich weit fortgeschrittene Osteogenese in und an xenogenem KEM, die neugebildete Spongiosa mit bindegewebigen Anteilen und KEM-Resten

Befund ergänzt diese klinisch basierten Parameter durch die Wiedergabe des Limbus alveolaris an der behandelten Stelle. Deshalb bedeutet eine radiologisch bestätigte Defektausheilung, die ohne eine Beteiligung von KEM erreicht wurde, einen sicheren Hinweis auf die stattgefundenen regenerativen Prozesse im ehemaligen Parodontaldefekt.

In der GBR eröffnet die Anwendung der Kombination von HA sowohl mit dem KEM als auch mit einer kreuzvernetzten, standfesten Membran eine möglicherweise zusätzliche Wirkung in der Wundgegend, die offensichtlich die knöcherne Heilung effektiv unterstützt<sup>59</sup>.

## Zusammenfassung

Der adjuvante Einsatz von HA bei GBR/GTR-Protokollen unterstützt bei der Schaffung eines toxinfreien Wundgebiets, verbessert die Wundraumstabilisierung, beschleunigt die Wundheilung und fördert regenerative Prozesse zur parodontalen und Knochenregeneration. Vor dem Hintergrund der limitierten Evidenz aus vergleichenden klinischen Studien scheint HA mehrere relevante Kriterien für einen verbesserten regenerativen Behandlungserfolg bei komplexen Defekten zu erfüllen. Weitere randomisierte kontrollierte Studien sollten die Qualitäten dieser Behandlungsoption klarer beleuchten.

## Literatur

1. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22: 49-70.
2. Alcantara CEP, Castro MAA, Noronha MS et al. Hyaluronic acid accelerates bone repair in human dental sockets: A randomized triple-blind clinical trial. *Braz Oral Res* 2018;32:e84.
3. Asparuhova MB, Kiryak D, Eliezer M, Mihov D, Sculean A. Activity of two hyaluronan preparations on primary human oral fibroblasts. *J Periodontol Res* 2019;54(1):33-45.
4. Bashutski J, Wang H-L. Biologic agents to promote periodontal regeneration and bone augmentation. *Clin Adv Periodontics* 2011;1(2):80-87.
5. Benic GI, Hämmerle CH. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontology* 2000 2014;66:13-40.
6. Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE et al. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2015;42(3):236-246.
7. Carlson GA, Dragoo JL, Samimi B et al. Bacteriostatic properties of biomatrices against common orthopaedic pathogens. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;321: 472-478.
8. Castro AB, Meschi N, Temmerman A et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: Intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2017;44(1):67-82.
9. Chen F, Ni Y, Liu B et al. Self-crosslinking and injectable hyaluronic acid/RGD-functionalized pectin hydrogel for cartilage tissue engineering. *Carbohydr Polym* 2017;166:31-44.
10. Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. *N Am J Med Sci* 2013; 5(5):309-315.
11. Dahlin C, Andersson L, Linde A. Bone augmentation at fenestrated implants by an osteopromotive membrane technique. A controlled clinical study. *Clin Oral Implants Res* 1991;2:159-165.
12. de Brito BB, Mendes Brazao MA, de Campos ML et al. Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical-size bone defects. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(8):938-942.
13. Deed R, Rooney P, Kumar P et al. Early-response gene signalling is induced by angiogenic oligo-saccharides of hyaluronan in endothelial cells. Inhibition by non-angiogenic, high-molecular-weight hyaluronan. *Int J Cancer* 1997;71(2):251-256.
14. Donos N, Dereka X, Calciolari E. The use of bioactive factors to enhance bone regeneration: A narrative review. *J Clin Periodontol* 2019;Suppl 21: 124-161.
15. Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N, Teich S. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2019; 23(9):3423-3435.
16. Eliezer M, Sculean A, Miron RJ et al. Hyaluronic acid slows down collagen membrane degradation in uncontrolled diabetic rats. *J Periodontol Res* 2019;54(6):644-652.
17. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: A Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21: 696-710.
18. Friedmann A, Strietzel FP, Maretzki B, Pitaru S, Bernimoulin JP. Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Implants Res* 2002;(6):587-594.
19. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984;11(8): 494-503.
20. Gruber R, Karreth F, Kandler B et al. Platelet-released supernatants increase migration and proliferation, and decrease osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells under in vitro conditions. *Platelets* 2004;15:29-35.
21. Hägi TT, Laugisch O, Ivanovic A, Sculean A. Regenerative periodontal therapy. *Quintessence Int* 2014;45(3): 185-192.
22. Hämmerle CH, Jung RE, Yaman D, Lang NP. Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: A report of twelve consecutive cases. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:19-25.
23. Humbert P, Mikosinski J, Benchikhi H, Allaert FA. Efficacy and safety of a gauze pad containing hyaluronic acid in treatment of leg ulcers of venous or mixed origin: A double-blind, randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2013;10(2):159-166.



24. Jepsen S, Gennai S, Hirschfeld J et al. Regenerative surgical treatment of furcation defects: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol* 2019 Dec 20 [Epub ahead of print].
25. Juhasz I, Zoltan P, Erdei I. Treatment of partial thickness burns with Zn-hyaluronan: lessons of a clinical pilot study. *Ann Burns Fire Disasters* 2012; 25(2):82-85.
26. Kaner D, Friedmann A. Soft tissue expansion with self-filling osmotic tissue expanders before vertical ridge augmentation: A proof of principle study. *J Clin Periodontol* 2011;38(1):95-101.
27. Kaner D, Soudan M, Zhao H et al. Early healing events after periodontal surgery: Observations on soft tissue healing, microcirculation, and wound fluid cytokine levels. *Int J Mol Sci* 2017;18(2).
28. Kaner D, Zhao H, Arnold W, Terheyden H, Friedmann A. Pre-augmentation soft tissue expansion improves scaffold-based vertical bone regeneration - A randomized study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2017;28(6):640-647.
29. Kang JH, Kim YY, Chang JY, Kho HS. Influences of hyaluronic acid on the anticandidal activities of lysozyme and the peroxidase system. *Oral Dis* 2011;17(6): 577-583.
30. Kawano M, Ariyoshi W, Iwanaga K et al. Mechanism involved in enhancement of osteoblast differentiation by hyaluronic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 405(4):575-580.
31. Kim JJ, Song HY, Ben Amara H, Kyung-Rim K, Koo KT. Hyaluronic acid improves bone formation in extraction sockets with chronic pathology: A pilot study in dogs. *J Periodontol* 2016;87(7):790-795.
32. King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on healing. *Surgery* 1991;109(1): 76-84.
33. Longaker T, Chiu ES, Adzick NS et al. Studies in fetal wound healing: V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound healing. *Ann Surg* 1991;213(4):292-296.
34. Meijndert L, Raghoobar GM, Meijer HJ, Vissink A. Clinical and radiographic characteristics of single-tooth replacements preceded by local ridge augmentation: A prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1295-1303.
35. Mendes RM, Silva GA, Lima MF et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Arch Oral Biol* 2008;53(12):1155-1162.
36. Mertens C, Braun S, Krisam J, Hoffmann J. The influence of wound closure on graft stability: An in vitro comparison of different bone grafting techniques for the treatment of one-wall horizontal bone defects. *Clin Implant Dent Relat Res* 2019;21(2):284-291.
37. Mir-Mari J, Wui H, Jung RE, Hämmerle CHF, Benic GI. Influence of blinded wound closure on the volume stability of different GBR materials: An in vitro cone-beam computed tomographic examination. *Clin Oral Impl Res* 2016;27:258-265.
38. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M et al. Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: A systematic review. *Tissue Eng Part B Rev* 2017;23(1):83-99.
39. Mueller A, Fujioka-Kobayashi M, Mueller HD et al. Effect of hyaluronic acid on morphological changes to dentin surfaces and subsequent effect on periodontal ligament cell survival, attachment, and spreading. *Clin Oral Investig* 2017;21(4):1013-1019.
40. Nobis B, Dittmar T, Ostermann T, Weiler J, Friedmann A. Hyaluronic acid impact on osteogenic differentiation of SaOS-2-Cells in airlift model. *J Dent Res* 2020;99 [Epub ahead of print].
41. Oryan A, Moshiri A, Meimandi Parizi AH, Raayat Jahromi A. Repeated administration of exogenous sodium-hyaluronate improved tendon healing in an in vivo transection model. *J Tissue Viability* 2012;21(3):88-102.
42. Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA. Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2019;23(3):1133-1141.
43. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S et al. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol* 1999;70:370-374.
44. Prince CW. Roles of hyaluronan in bone resorption. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5(1):12.
45. Rajan P, Dusanapudi LN, Kumar CS, Nair D. Hyaluronic acid - A simple, unusual polysaccharide: A potential mediator for periodontal regeneration. *Univ Res J Dent* 3(3):113-119.
46. Sanz-Sánchez I, Ortiz-Vigón A, Sanz-Martín I, Figuero E, Sanz M. Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: A systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2015;94(9 Suppl):128S-142S.
47. Sasaki T, Watanabe C. Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. *Bone* 1995;16(1):9-15.
48. Schwarz F, Sager M, Rothamel D et al. Einsatz nativer und quervernetzter Kollagenmembranen

- für die gesteuerte Gewebe- und Knochenregeneration. Schweiz Monatsschr Zahnmed 2006;116: 1112-1123.
49. Sculean A. Current clinical concepts in regenerative periodontal therapy. Perio Insight 2017;5:1-5.
50. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: A new grafting protocol. Implant Dent 2009;18(2):102-111.
51. Stavropoulos A, Karring T. Long-term stability of periodontal conditions achieved following guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: Case series results after 6-7 years. J Clin Periodontol 2004;31(11): 939-944.
52. Stiller M, Kluk E, Böhner M et al. Performance of  $\beta$ -tricalcium phosphate granules and putty, bone grafting materials after bilateral sinus floor augmentation in humans. Biomaterials 2014;35(10):3154-3163.
53. Terheyden H. Weichteil-dehiszenzen bei Augmentationen und Implantatinsertionen. Implantologie 2011;19(4): 359-366.
54. Tsitoura E, Tucker R, Suvan J et al. Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. J Clin Periodontol 2004;31(8):643-647.
55. Tuncay I, Ozbek H, Atik B, Ozen S, Akpinar F. Effects of hyaluronic acid on postoperative adhesion of tendo calcaneus surgery: an experimental study in rats. J Foot Ankle Surg 2002;41 (2):104-108.
56. Voigt J, Driver VR. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Wound Repair Regen 2012;20:317-331.
57. Weibrich G, Kleis WK, Hitzler WE, Hafner G. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-ingrowth-factors kit to produce platelet-rich plasma: A technical report. Int J Oral Maxillofac Implants 2005;20:118-123.
58. Yildirim S, Özener HÖ, Dogan B, Kuru B. Effect of topically-applied hyaluronic-acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-blind, randomized, controlled clinical trial. J Periodontol 2017;15:1-14.
59. Zhai P, Peng X, Li B et al. The application of hyaluronic acid in bone regeneration. Int J Biol Macromol 2020;151:1224-1239.
60. Zhao N, Wang X, Qin L et al. Effect of hyaluronic acid in bone formation and its applications in dentistry. J Biomed Mater Res A 2016;104(6):1560-1569.



### **Anton Friedmann**

*Univ.-Prof. Dr. med. dent.*

*E-Mail: anton.friedmann@uni-wh.de*

*Abteilung für Parodontologie  
Department für Zahn-, Mund- und  
Kieferheilkunde  
Fakultät für Gesundheit  
Universität Witten/Herdecke  
Alfred-Herrhausen-Straße 50  
58455 Witten*

### **Werner Götz**

*Prof. Dr. med.*

*Labor für Oralbiologische  
Grundlagenforschung  
Poliklinik für Kieferorthopädie  
Zentrum für Zahn-, Mund- und  
Kieferheilkunde der Rheinischen  
Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Welschnonnenstraße 17  
53111 Bonn*