

NICHT LOCKER LASSEN!

REGENERIEREN STATT REPARIEREN



ABSTRACTS des Symposiums im Rahmen der
Jahrestagung 2008 der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie e.V.



INHALTSVERZEICHNIS

SEITE	REFERENT	THEMA
4	Univ. Prof. Dr. med. habil. Thomas Hoffmann	Epidemiologie der Parodontitis in Deutschland und ihre Bedeutung für den Behandlungsbedarf
6	Prof. Dr. Dr. Anton Sculean, MSc	Die Verwendung von Emdogain® in der parodontalen und ossären Regeneration
28	Dr. Daniel Engler-Hamm, MSc	Integration der parodontalen Regeneration in die tägliche Praxis



PROF. DR. MED. HABIL. THOMAS HOFFMANN

- 1971 – 1976** Studium der Zahnheilkunde in Halle und Dresden
1976 Staatsexamen in Dresden
1977 Diplom
1976 – 1995 Tätigkeit an der Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde der Medizinischen Akademie Erfurt
1980 Fachzahnarzt und Promotion zum Dr. med.
1986 kommissarischer Leiter der Abteilung Parodontologie der Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde
1990 Oberarzt und Leiter der Abteilung
1990 Mitglied IADR, DGZMK, DGZ, DGP, AfG
1991 Habilitation
1993 Ernennung zum Privatdozenten
1995 C-3 Professur und Stellvertreter des Direktors der Poliklinik für Zahnerhaltung des ZZMK der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden
1998 Vorstandsmitglied der DGP, Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (ZMK) Dresden e. V.
2001 Vorsitzender der Gesellschaft für ZMK Dresden
2002 Vorstandsmitglied der DGZMK
2002 – 2006 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie
2004 – 2007 Präsident elect der DGZMK
2005 Mitglied der Schriftleitung der DZZ
2004 – 2008 Fachkollegiat der DFG
2007 Präsident der DGZMK

EPIDEMIOLOGIE DER PARODONTITIS IN DEUTSCHLAND UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DEN BEHANDLUNGSBEDARF

Karies und Parodontalerkrankungen stellen die Hauptursachen für den Zahnverlust in der Erwachsenen- und Seniorenpopulation dar. Die Kosten der Therapie beider Erkrankungen sowie ihrer Folgeschäden umfassen mit 1,6 Mrd. € ca. 90 % der GKV-Ausgaben für die zahnärztliche Behandlung. Wie die Ergebnisse analytisch epidemiologischer Studien zeigen, ist die Parodontitis als Risikoindikator für chronisch ischämische Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes mellitus, niedergewichtige Frühgeburten, COPD in der älteren Population sowie Fettstoffwechselstörungen einzustufen. Aus diesem medizinischen Zusammenhang sowie der Kostenkomponente resultiert die dringende Notwendigkeit, diesen – als Infektionen differenzierten – beiden Haupterkrankungen der Zahnmedizin auf Bevölkerungsebene effizient vorzubeugen. Wie die Ergebnisse der vierten deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV, Micheelis & Schiffner 2006) zeigen, konnte dieses Ziel in der Kariesprävention bei den Kindern, Jugendlichen und in der Erwachsenenpopulation erreicht werden. Ebenso imponierte eine Zunahme der Zahnzahl gegenüber der DMS III (Erwachsene + 1,5, Senioren + 3,5).

Demgegenüber zeigte sich sowohl in der Erwachsenen- als auch in der Seniorenpopulation auf der Basis der Maximalwerte ein Anstieg der Parodontitisprävalenz. Er betrug bei den 35 – 44 Jährigen für den Grad 3 (Taschentiefe 4 – 5 mm) des Community Periodontal Index (CPI) 20 Prozentpunkte und für den Grad 4 (Taschentiefen ≥ 6 mm) 6 Prozentpunkte. In der Seniorenpopulation (65 – 74 Jahre) wurden für den Grad 3 plus 8 Prozentpunkte und für den Grad 4 plus 15 Prozentpunkte registriert. Auf der Basis des Extent und Seve-

rity Index erfahren diese Prävalenzen, die einer gewissen Überestimierung durch die Maximalwerte zuzuschreiben sind, eine Relativierung. Das bedeutet keine Veränderungen in der Erwachsenenpopulation gegenüber der DMS III und eine moderate Zunahme des durchschnittlichen Attachmentverlusts in der Seniorenpopulation von 0,5 mm sowie der prozentualen Anzahl an Probanden mit Attachmentverlust ≥ 6 mm (+12 %). Aus systematischen Reviews und Metaanalysen (Gunsolley 2006, Hujuel et al. 2005, Needleman et al. 2005) wird deutlich, dass es mittels professioneller Kontrolle des oralen Biofilms ausschließlich gelingt, der gingivalen, nicht aber der parodontalen Entzündung vorzubeugen. Unter diesem Aspekt bedarf es einer Überdenkung aktueller Präventionskonzepte in der Parodontologie.

Andererseits weisen die Daten früherer und aktueller Untersuchungen (Axelsson und Lindhe 1981, Kressin 2003) eindeutig darauf hin, dass das Therapieergebnis der Parodontitis ausschließlich über optimale Kontrolle des oralen Biofilms gehalten werden kann und dass Patienten mit optimaler Mundhygiene eine höhere Zahnzahl aufweisen als solche mit unzureichender (was ebenfalls für die Diskussion des Anstiegs der Parodontitisprävalenz in DMS IV von Bedeutung sein könnte). Die Parodontitistherapie erlangt darüber hinaus aus der Sicht ihres systemischen Effekts (Verbesserung der endothelialen Dysfunktion von Patienten mit schwerer Parodontitis, Senkung der CRP-Titer, Senkung der CRP- und IL 6-Titer und zur Senkung des total- und LDL-Cholesterols) wie dies Seinost et al (2005) und D’Aiuto et al. (2004, 2005) zeigen konnten, eine erweiterte, gesamtgesundheitliche Dimension.

Axelsson P, Lindhe J: The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 8 (1981) 281-294.

D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS: Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodont Res* 39 (2004) 236-241.

D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti M: Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dental Res* 84 (2005) 269-273.

Gunsolley, JC : A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and anti-gingivitis agents. *J Am Dent Assoc* 137 (2006) 1649-1657.

Hujuel PP, Cunha-Cruz J, Loesche WJ, Robertson PB: Personal oral hygiene and chronic periodontitis: a systematic review. *Periodontol* 2000 37 (2005) 29-34.

Kressin NR, Böhrer U, Nunn ME, Spiro A 3rd: Increased preventive practices lead to greater tooth retention. *J Dent Res* 82 (2003) 223-227.

Needleman I, Suvan J, Moles DR, Pimlott J: A systematic review of professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 32 (Suppl. 6) (2005) 229-282.



PROF. DR. DR. ANTON SCULEAN MSC

- 1985–1990** Studium der Zahnheilkunde an der Semmelweis Universität Budapest
- 1990–1991** Assistent in freier Praxis
- 1991–1992** Assistent in der Poliklinik für Parodontologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. Dieter E. Lange)
- 1993–1995** Postgraduierten Ausbildung am Royal Dental College Aarhus (Dänemark), Abteilung für Parodontologie (Direktor: Prof. Dr. Thorkild Karring), seit 1995: Research Associate
- 1997** Facharztprüfung für Parodontologie (Master of Science in Periodontology) am Royal Dental College, Aarhus
- 1998–2002** Oberarzt an der Universitätsklinik Homburg/Saar, Abteilung für Parodontologie und Zahnerhaltung
- 1999** Auszeichnung als Spezialist der DGP für Parodontologie
- 2001** Habilitation im Fach Parodontologie an der Universität des Saarlandes, Homburg
- 2002–2004** Oberarzt und Leiter der Sektion Parodontologie an der Poliklinik für Zahnerhaltung der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
- 2004** Gewinner des Anthony Rizzo Forschungspreises der IADR
- 2004** Leiter der Abteilung für Parodontologie an der Universität Nijmegen

Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie
Erster Vorsitzender der Neuen Arbeitsgruppe Parodontologie (NagP)
Erster Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für Laserzahnheilkunde
Hauptarbeitsgebiete: Regenerative Parodontaltherapie, parodontale Wundheilung, Minimalinvasive Parodontaltherapie, Anwendung von Laser in der Parodontologie, oraler Biofilm
Mitglied im Editorial Board von Journal of Clinical Periodontology, Clinical Oral Implants Research, PERIO (Periodontal Practice Today), Journal de Parodontologie et d'Implantologie Orale, Timisoara
Medical Journal, Implantologie Parodontologie Osteologie sowie Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Zeitschrift Laserzahnheilkunde

DIE VERWENDUNG VON EMDOGAIN® IN DER PARODONTALEN UND OSSÄREN REGENERATION

Schlüsselwörter:

Schmelz-Matrix-Proteine, Zementogenese, chirurgische Parodontaltherapie, parodontale Regeneration

Kurztitel:

Die Verwendung von Schmelz-Matrix-Proteinen

Zusammenfassung:

Das Ziel der regenerativen Parodontitis-therapie ist die Wiederherstellung der verlorengegangenen parodontalen Gewebe, wie Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen. Histologische Studien an Mensch und Tier konnten zeigen, dass Schmelz-Matrix-Proteine (SMP) die parodontale Regeneration fördern. Weiterhin haben klinische Studien demonstriert, dass Schmelz-Matrix-Proteine, die parodontale Wundheilung positiv beeinflussen. Die vorliegende Literaturübersicht hat zum Ziel eine auf der vorhandenen Evidenz basierende Indikation für die Behandlung mit Schmelz-Matrix-Proteinen zu geben.

1. EINLEITUNG

Ergebnisse der Grundlagenforschung haben die Rolle der verschiedenen Arten von Wurzelzement bei der Verankerung des Zahnes in der Alveole und bei den reparativen Prozessen des Parodontiums aufgezeigt. Azellulärer Zement ist für die Insertion von parodontalen Kollagenfasern nötig und deshalb für die Befestigung des Zahnes in der Alveole existentiell (HAMMARSTRÖM 1997). Studien von SLAVKIN & BOYDE (1975) und SLAVKIN (1976) haben gezeigt, dass Proteine, die während der Zahnentwicklung von der Hertwigschen Epithelscheide produziert werden, für die Bildung von azellulärem Zement verantwortlich sind. Diese Proteine, bekannt als Schmelz-Matrix-Proteine (SMP), bilden den grössten Teil der Schmelzmatrix (LINDSKOG & HAMMARSTRÖM 1982, HAMMARSTRÖM 1997). Sie bestehen zu 90% aus Amelogenin, die verbleibenden 10% bestehen aus prolinreichen nicht Amelogeninen, wie Tuffelin und anderen Serumproteinen (HAMMARSTRÖM 1997). Die chemische Struktur von Amelogenin hat sich während der Evolution nur wenig verändert, sogar zwischen verschiedenen Tierspezies wurden nur

wenige Veränderungen nachgewiesen (BROOKES ET AL. 1995). In einer Serie von Tierexperimenten über die Wurzelentwicklung bei Ratten, Affen und Schweinen konnte immunhistologisch ein signifikanter Anstieg der Amelogeninkonzentration während der Wurzelentwicklung nachgewiesen werden (HAMMARSTRÖM 1997). Diese Ergebnisse konnten durch Untersuchungen an menschlichen Zähnen bestätigt werden, wobei in manchen histologischen Schnitten eine dünne Schicht von hochmineralisiertem Schmelz zwischen Dentin und Wurzelzement gefunden werden konnte. Diese Beobachtung führt zu der Annahme, dass die Apposition der Schmelzmatrix auf der Dentinoberfläche noch vor der Bildung des azellulären Zementes stattfindet (HAMMARSTRÖM 1997). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden einige in vivo Versuche am Tiermodell durchgeführt (HAMMARSTRÖM 1997). In einer dieser Untersuchungen wurden die seitlichen Schneidezähne zweier Affen extrahiert und direkt nach Extraktion standardisierte Kavitäten in den mesialen und distalen Wurzeloberflächen geschaffen. Die Testkavitäten wurden anschliessend mit Schmelz-Matrix-Proteinen gefüllt, wohingegen die Kontrollkavitäten ungefüllt blieben. Alle Zähne replantierte man in ihrer ursprünglichen Alveole. Die histologische Untersuchung acht Wochen nach Reimplantation der Zähne zeigte die Bildung von azellulärem Zement in den Defekten, die mit Schmelz-Matrix-Proteinen behandelt wurden. In den unbehandelten Kontrolldefekten hingegen bildete sich reparatives, zelluläres Wurzelzement (HAMMARSTRÖM 1997). Aufgrund dieser Untersuchung isolierte, purifizierte und lyophilisierte man SMP aus den Zahnkeimen von jungen Schweinen. Da SMP extrem hydrophobisch sind, musste man sie mit Hilfe eines Propylen-Glycol-Alginat (PGA) Trägers in eine lösliche Form überführen, bevor sie in der regenerativen Parodontitis-therapie eingesetzt werden konnten (HAMMARSTRÖM 1997).

In einer vor kurzem veröffentlichten Studie wurden Schmelz-Matrix-Proteine und proteolytische Enzyme in Emdogain® (EMD, Straumann/Schweiz) nachgewiesen und mit denen von sich entwickelndem Zahnschmelz junger Schweine verglichen (MAYCOCK ET AL. 2002). Es zeigte sich, dass sich entwickelnder Zahnschmelz Amelogenin, Amelin und Enamelin enthält, Emdogain® (EMD, Straumann/Schweiz) jedoch ausschliesslich Amelogenin. Zum jetzigen Zeitpunkt kann angenommen werden, dass der Hauptbestandteil von EMD Amelogenin ist (HAMMARSTRÖM 1997, MAYCOCK ET AL. 2002).

Eine Technik oder ein Material muss folgende Kriterien erfüllen, um als „regenerationsfördernd“ eingestuft zu werden (WORLD WORKSHOP IN PERIODONTOLOGY 1996):

1. In vitro Studien, die den Wirkungsmechanismus bestätigen.
2. Kontrollierte histologische Tierstudien, die eine Neubildung von Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen aufweisen.
3. Humane Biopsien, die eine Neubildung von Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen auf einer plaqueinfizierten Wurzeloberfläche nachweisen.
4. Kontrollierte klinische Studien, die einen Gewinn von klinischem Attachment und eine radiologische Bildung neuen Knochens nachweisen.
5. In den folgenden Ausführungen wird die existierende Literatur bezüglich der klinischen Verwendung von EMD beschrieben.

2. IN-VITRO STUDIEN ÜBER DAS REGENERATIVE POTENTIAL VON EMD AUF DAS PARODONT

Eine Reihe von in vitro Studien wurden durchgeführt um die Wirkungsmechanismen von EMD auf die Desmodontal- Gingival- und Konchenzellen zu untersuchen (GESTRELIUS ET AL. 1997A, GESTRELIUS ET AL. 1997B, BOYAN ET AL. 2000, HOANG ET AL. 2000, HAASE & BARTOLD 2001, KAWASE ET AL. 2001, LYN-GSTADAAS ET AL. 2001, HOANG ET AL. 2002, OKUBO ET AL. 2003, PALIOTO ET AL. 2004). In einigen Laboruntersuchungen wurden die Migration, die Adhäsion, die Proliferation, die Biosyntheseaktivität und die Bildung von Mineralisationspunkten der oben aufgeführten Zellen nach EMD Applikation untersucht. Um das mögliche Vorkommen von spezifischen polypeptid Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel IGF-I,II, PDGF, TNF, TGFβ, oder Interleukine (IL-6) nachzuweisen, musste eine Immunanalyse durchgeführt werden (GESTRELIUS ET AL. 1997A, GESTRELIUS ET AL. 1997B). Die Ergebnisse haben gezeigt, dass: a) unter in vitro Bedingungen EMD die Proliferation von Desmodontalfibroblasten, nicht aber von Epithelzellen fördert, b) die gesamte Proteinsynthese der Desmodontalfibro-

blasten erhöht, und c) die Bildung von Mineralisationspunkten durch Desmodontalfibroblasten fördert. In den genannten Studien konnten jedoch keine spezifischen polypeptid Wachstumsfaktoren oder Interleukine (IGF-I,II; PDGF, TNF, TGFβ, IL-6) nachgewiesen werden. Desmodontalfibroblasten, die mit EMD behandelt wurden, zeigten eine erhöhte intrazelluläre cAMP Konzentration und autokrine Freisetzung von TGF-1β, IL-6 sowie von PDGF im Vergleich zu Kontrollfibroblasten, die nicht mit EMD behandelt wurden (LYNGSTADAAS ET AL. 2001). Die Proliferationsrate von Epithelzellen war trotz der ebenfalls erhöhten Sekretion von cAMP und PDGF nach EMD Applikation gehemmt (HOANG ET AL. 2000, LYN-GSTADAAS ET AL. 2001). Aufgrund dieser Ergebnisse schlussfolgerte man, dass EMD das Wachstum von mesenchymalen Zellen durch die Wachstumshemmung der Epithelzellen fördert sowie gleichzeitig die Freisetzung von autokrinen Wachstumsfaktoren aus desmodontalen Fibroblasten stimuliert (LYNGSTADAAS ET AL. 2001). OKUBO ET AL. (2003) berichteten von ähnlichen Ergebnissen. Sie konnten demonstrieren, dass EMD keinen nennenswerten Effekt auf die Osteoblastendifferenzierung hat, obwohl es das Zellwachstum sowie IGF-I und TGF-β 1 Produktion von parodontalen Fibroblasten fördert. PALIOTO ET AL. (2004) haben die Wirkung von EMD, IGF-I und der Kombination dieser beiden Faktoren auf die Proliferation, Adhäsion, Migration, und Expression von Typ I Kollagen parodontaler Fibroblasten bestimmt. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Proliferation von PDL Fibroblasten durch EMD und der Kombination von EMD und IGF-I dosis- und zeitabhängig stimuliert wurde. Wohingegen kein Effekt bezüglich Adhäsion, Migration oder Expression von Typ I Kollagen nachgewiesen werden konnte. Allerdings konnten andere Studien zeigen, dass EMD mitogene Faktoren wie TGFβ und BMP ähnliche Wachstumsfaktoren enthält. Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass diese Faktoren die fibroblastische Proliferation stimulieren, sowie zur Mineralisationsinduktion während der parodontalen Regeneration beitragen (KAWASE ET AL. 2001, KAWASE ET AL. 2002, SUZUKI ET AL. 2005, TAKAYAMA ET AL. 2005A).

KEILA ET AL. (2004) haben die Wirkung von EMD auf Knochenmarkszellen (BMSC) und auf gingivale Fibroblasten von Ratten untersucht. EMD erhöhte das osteogenetische Potential der Knochenmarkszellen. Die Anwesenheit von EMD war für diesen Effekt in der initialen Phase der Kultivierung (erste 48 Std.) entscheidend. EMD war jedoch nicht in der Lage eine Differenzierung von gingivalen Fibroblasten in Osteoblasten zu induzieren, verdoppelte aber ihre Anzahl und die Masse der von gingivalen Fibroblasten produzierten Matrix. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Adhäsion, Wachstum und Metabolisierung von desmodontalen Fi-

broblasten signifikant anstieg, wenn EMD in Zellkulturen zugegeben wurde. Weiter gibt es Hinweise darauf, dass EMD den Differenzierungsmechanismus von pluripotenten, mesenchymalen C2C12 Zelllinien in den von Osteoblasten und/oder Chondroblasten umändern könnte (GESTRELIUS ET AL. 1997A, GESTRELIUS ET AL. 1997B, HOANG ET AL. 2000, HAASE & BARTOLD 2001, LYGSTADAAS ET AL. 2001, OHYAMA ET AL. 2002). Desmodontale Fibroblasten zeigten nach EMD Applikation eine signifikante Erhöhung der alkalinen Phosphatase Aktivität (VAN DE PAUW ET AL. 2000, CATTANEO ET AL. 2003). In Anwesenheit von EMD zeigten humane PDL Fibroblasten morphologische Veränderungen, sodass sie eher Zementoblasten als Fibroblasten ähnelten, was auf einen spezifischen Differenzierungsprozess hinweist (CATTANEO ET AL. 2003). Eine vor kurzem erschienene Studie untersuchte den Einfluss von EMD auf die Proliferation und Adhäsion von parodontalen Fibroblasten auf denudierten Wurzeloberflächen (DAVENPORT ET AL. 2003). Die PDL Zellproliferation verbesserte sich nach Applikation von EMD. Die Auswertung unter dem SEM-Mikroskop ergab, dass das zelluläre Attachment zur denudierten Wurzeloberfläche nach EMD Behandlung erhöht war. Weitere Untersuchungen konnte zeigen, dass EMD die mRNA Synthese der Matrixproteine Versican, Byglycan und Decorin signifikant steigert und zu einer vermehrten Synthese von Hyaluron in den gingivalen und desmodontalen Fibroblasten führt (HAASE & BARTOLD 2001). Des Weiteren wird angenommen, dass Integrine in das Zusammenspiel von PDL und gingivalen Fibroblasten mit EMD involviert sind (VAN DER PAUW ET AL. 2002). An dieser Stelle sollte jedoch festgehalten werden, dass in den meisten Studien die Wirkung von EMD sich besser auf desmodontale als auf gingivale Fibroblasten entfaltet. Andere Untersuchungen haben ergeben, dass EMD die Expression von Genen reguliert, die mit der Zementoblastogenese assoziiert sind und somit wiederum den Mineralisationsprozess beeinflussen (TOKIYASU ET AL. 2000, PALIOTO ET AL. 2004). INOUE ET AL. (2004) haben untersucht ob die Applikation von EMD auf verschiedene Materialien, die normalerweise nicht die Zementogenese fördern, wie z.B. Gutta Percha, Kalzium Hydroxid, Amalgam und super EBA Zement den in vitro Phenotyp von PDL Zellen verändern würden. Ihre Ergebnisse weisen daraufhin, dass EMD in der Lage ist den Phenotyp dieser Zellen unter den beschriebenen Bedingungen zu verändern. Auf der anderen Seite gibt es jedoch auch Studien, die keinen Einfluss von EMD auf die Proliferation von Mausfibroblasten und Stromazellen feststellen konnten (GURPINAR ET AL. 2003). In einer weiteren Studie, die sich mit der Koagulumadhäsion auf konditionierten Wurzeloberflächen beschäftigt, wurden humane Dentinblöcke entweder mit gesättigter Zitronensäure oder mit handelsüblicher Ethylendiaminetetraacetat Säure (EDTA) konditioniert (BAKER ET AL. 2005). Man-

che Dentinblöcke wurden zusätzlich entweder mit bovinem Serum Albumin (BSA) oder EMD behandelt. Nach anschließender Applikation von frisch entnommenem menschlichem Blut wurde das geronnene Blut mittels einer Phosphatpufferlösung von den Dentinblöcken abgespült. Die Auswertung der Dentinblöcke erfolgte unter dem SEM-Mikroskop. Die Ergebnisse zeigen, dass EDTA bezüglich der Entfernung der Schmierschicht (Smear-Layer) und der Eröffnung der Dentintubuli mit Freilegung von Kollagen weniger effektiv ist als gesättigte Zitronensäure. Die zur Wundheilung wichtige Adhäsion des Fibrinkoagulums war am ausgeprägtesten bei den mit Zitronensäure behandelten Wurzeloberflächen zu beobachten; wohingegen das Koagulum bei mit EDTA behandelten Dentinoberflächen teilweise durch die Phosphatpufferlösung entfernt wurde. Weiter wies die Untersuchung darauf hin, dass die Adhäsion auf den mit BSA- oder EMD behandelten Oberflächen nur schwach ausgeprägt war und eine Oberflächenstruktur ähnlich der Schmierschicht (Smear-Layer) gebildet wurde.

KAWASE ET AL. (2000) untersuchten die Wirkung von EMD auf die Proliferation von oralen Epithelzellen (SCC 25). Nach dreitägiger Behandlung mit EMD wurde die Zellteilung verhindert und gleichzeitig der Zellzyklus in der G1-Phase gestoppt. Zusätzlich kam es zu einer signifikanten Hemmung der Expression von Zytokeratin-18 (CK 18) durch EMD. Die Autoren dieser Studie folgerten daher einen zytostatischen jedoch keinen zytotoxischen Effekt von EMD auf epitheliale Zellen (KAWASE ET AL. 2000). In einer anderen in vitro Studie zeigte die Kombination aus 4 mg EMD und aktivem demineralisiertem, gefriergetrocknetem Knochen (DFDBA) eine gesteigerte Knocheninduktion (BOYAN ET AL. 2000). Man schlussfolgerte, dass EMD in bestimmten Konzentrationen keine osseoinduktive, vielmehr jedoch eine osteopromotive Eigenschaft besitzt (WORLD WORKSHOP IN PERIODONTOLOGY 1996). SCHWARZ ET AL. (2000) konnten zeigen, dass EMD die initiale Phase der Osteoblastenmaturation fördert, auf reife Osteoblasten jedoch keine Wirkung ausübt.

SCHWARZ ET AL. 2004 haben weiterhin die Wirkung von EMD auf die Adhäsion, Proliferation, und Lebensfähigkeit humaner SaOs(2) Osteoblasten auf Titanimplantaten untersucht. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass EMD die Zellproliferation und die Lebensfähigkeit von SaOs(2)-Osteoblasten auf SLA-Titanimplantaten konzentrationsabhängig erhöht. Die Behandlung von Osteoblasten mit EMD stimulierte signifikant die Zellproliferation sowie die Expression des Fibroblasten Wachstumsfaktors (FGF)-2, verringerte jedoch die Expression der alkalinen Phosphatase (MIZUTANI ET AL. 2003). Es wird ausserdem angenommen, dass EMD seine mitogene Wirkung durch einen EMD-spezifischen Tyrosin Kinase Rezeptor (RTK) über

die extrazellulär signalregulierte Kinase (ERK) 1/2 erlangt (MATSUDA ET AL. 2002). EMD scheint die zelluläre Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten zu steigern, womit die regenerative Wirkung von EMD auf parodontale Knochendefekte erklärt werden könnte (HÄGEWALD ET AL. 2004, HE ET AL. 2004). Es wird ebenfalls angenommen, dass für die Induktion der Zellproliferation ein direkter Kontakt zwischen EMD und Osteoblasten nicht nötig ist, da diese Wirkung durch lösliche Peptide hervorgerufen wird (HE ET AL. 2004). SHIMIZU ET AL. (2004) haben die regulatorische Wirkung von EMD auf die Bone Sialoprotein (BSP) Gentranskription von osteoblasten ähnlichen Zellen untersucht. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass EMD eine Wirkung auf bestimmte Loci des BSP Gens besitzt, die möglicherweise einen Effekt auf die BSP Gentranskription besitzen. BSP ist zusammen mit Osteokalzin und Typ I Kollagen ein Markerprotein der Differenzierung von Osteoblasten (STEIN ET AL. 1996). Den Effekt einer Kombination aus EMD und einem bioaktiven Glas auf die Proliferation und Differenzierung von Preosteoblasten (MC3T3-E1) zu untersuchen, war das Ziel einer vor kurzem erschienen Studie (HATTAR ET AL. 2005). MC3T3-E1 Zellen wurden bis zu 28 Tagen auf den drei folgenden Granulaten kultiviert: Bioglas 45S5 Granulat (BG), mit EMD ummanteltes 45S5 Granulat (BG/EMD) und auf einem weniger bioaktiven Glas (60S), das als Kontrollgranulat diente (60S). Sowohl BG als auch BG/EMD waren in vitro in der Lage, zum einen das Wachstum von MC3T3-E1 und zum anderen die Differenzierung dieser Zellen zu Osteoblasten zu fördern. Jedoch zeigten die auf EMD ummanteltem bioaktivem Granulat kultivierten Preosteoblasten eine signifikant höhere Proteinexpression. PARKAR & TONETTI (2004) bestimmten die selektive Wirkung von EMD auf die Aktivität von 268 Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Genrezeptoren von Desmodontalzellen. Sie fanden heraus, dass 125 der 268 (46%) Gene von PDL Zellen exprimiert wurden. Von diesen 125 Genen wurden 38 in unterschiedlichen Mengen exprimiert, nachdem die PDL Zellen mit EMD behandelt wurden. Von diesen 38 Genen wurde wiederum die Expression von 12 – meist proinflammatorischen Genen - vermindert, wohingegen sich die Expression der restlichen 26 Gene erhöht hat. Viele dieser Gene kodieren Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktorrezeptoren. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass EMD die Expression der Gene vermindert, die in die frühe Entzündungsphase der Wundheilung involviert sind, während gleichzeitig die Transkription der Gene gefördert wird, die Wachstumsfaktoren kodieren. Weiterhin konnte eine modulierende Wirkung von EMD auf die Genexpression von Osteoblasten (MG-63) nachgewiesen werden. So beeinflusste EMD (1) die Signaltransduktion, (2) die Transkription und (3) Translation von DNA, (4) die Regulation des Zellzyklus (Proliferation und Apoptose),

(5) den vesikulären Transport und die lysosomale Aktivität sowie (6) die Zelladhäsion und die extrazelluläre Matrix Produktion (Carinci et al. 2006).

Eine weitere wichtige Wirkung von EMD ist ein gewisser antibakterieller Effekt und die Störung der bakteriellen Adhäsion (SCULEAN ET AL. 2001A, SPAHR ET AL. 2001, ARWEILER ET AL. 2002, NEWMAN ET AL. 2003). Nach vier Tagen ungestörter Plaqueakkumulation wurden bei 24 Patienten mit chronischer Parodontitis Plaqueproben entnommen, die in fünf gleich grosse Teile aufgeteilt wurden (SCULEAN ET AL. 2001A). Jede Probe wurde mit 5 µl der folgenden Lösungen gemischt: 1. NaCl, 2. EMD in Wasser gelöst, 3. EMD auf PGA Trägern, 4. PGA Träger, 5. Chlorhexidin Digluconat (CHX). Anschliessend wurde die Vitalität der Plaqueflora mit Hilfe der Vitalfluoreszenzmikroskopie bestimmt. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass EMD auf PGA Trägern eine sehr stark antibakterielle Wirkung besitzt. Dies führte zur Schlussfolgerung, dass die antibakterielle Wirkung von EMD hauptsächlich auf den Effekt des PGA Trägers zurück zu führen ist. Diese Ergebnisse wurden später durch eine einfach blinde, randomisierte Crossoverstudie bestätigt, die zum ersten mal einen direkten Effekt von EMD auf die Vitalität von supragingivaler Plaque in vivo zeigt (ARWEILER ET AL. 2002). In einer weiteren Untersuchung wies EMD eine inhibitorische Wirkung auf das Wachstum von *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Prevotella intermedia* auf. 24 Stunden nach Applikation von EMD konnten keine lebenden Kolonien dieser Keime nachgewiesen werden. Desweiteren konnte für EMD kein Negativeffekt auf grampositive Bakterien nachgewiesen werden (SPAHR ET AL. 2001). Diese hemmende Wirkung von EMD auf parodontal pathogene Keime konnte auch durch andere Autoren Bestätigung finden (NEWMAN ET AL. 2003, WALTER ET AL. 2005). Neueste Daten weisen darauf hin, dass *Porphyromonas gingivalis* die Wirkung von EMD auf parodontale Fibroblasten in vitro durch einen synergistischen Effekt mit der cystein Protease Arg-Gingipain verringert (INABA ET AL. 2004). Eine vor kurzem veröffentlichte Untersuchung beschäftigte sich als erste mit der modulierenden Wirkung von EMD auf die Zytokinproduktion (TNF-, IL-8, IL-10) in humanem Blut nach Stimulation mit bakteriellen Endotoxinen und konnte für EMD eine antiinflammatorische Eigenschaft nachweisen (Myhre et al. 2006).

RINCON ET AL. (2003) haben sich mit dem Einfluss von EMD auf kultivierte gingivale, parodontale und dermale Fibroblasten beschäftigt. Die Autoren konnten demonstrieren, dass besagte Zellen in vitro einen leeren Raum durch eine Kombination aus Proliferation und Migration füllen. Die Ergebnisse einer Folgestudie der gleichen Forscher

gruppe lieferte Evidenz dafür, dass EMD die Proliferation, das Attachment, sowie die Osteopontin Expression von parodontalen Fibroblasten, Malassez'schen Epithelresten, gingivalen Fibroblasten und alveolären Knochenzellen steigert (RINCON ET AL. 2005). Dies lässt darauf schliessen, dass EMD einen Einfluss auf Zellen ausübt, die in dem Prozess der Wundheilung involviert sind. In einer weiteren Tierstudie mit Kaninchen wurden in erster Linie die in vivo Effekte von EMD auf die Wundheilung der Haut untersucht (MIRASTSCHIJSKI ET AL. 2004). In zweiter Linie wurde der in vitro Effekt von EMD auf dermale Fibroblasten und auf mikrovaskuläre Endothelzellen getestet. Zirkuläre Hautwunden mit einem Durchmesser von 2 cm wurden in 16 Wochen alten Kaninchen drei mal pro Woche mit EMD (30mg/ml) und dem PGA Träger oder mit dem PGA Träger alleine behandelt. Die Behandlung mit EMD erhöhte die Masse an Granulationsgewebe und verkürzte die Zeit bis zur kompletten Epithelisation um 3 Tage. Bei den kultivierten Fibroblasten steigerte EMD den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor um mehr als das fünffache. EMD erhöhte ebenfalls die Freisetzung von Matrixmetalloproteinase-2 aus Fibroblasten und Endothelzellen um mehr als das dreifache. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie schlussfolgerte man, dass EMD die Wundheilung bei Kaninchen wahrscheinlich durch erhöhte Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Proteinase, die für die Bildung von Granulationsgewebe wichtig sind, signifikant beschleunigt. Vergleichbare Ergebnisse zeigen, dass EMD angiogenetische Effekte entfalten kann (YUAN ET AL. 2003). Eine sehr aktuelle Untersuchung zeigt einen hemmenden Effekt von EMD auf die Adhäsion von Brustkrebs Zelllinien (MCF-7) zur Knochenmatrix (TAKAYAMA ET AL. 2005B).

Abschliessend kann festgestellt werden, dass in vitro Studien eindeutig darauf hinweisen, dass EMD wichtige Wundheilungsmechanismen beeinflusst. Es muss aber auch deutlich gemacht werden, dass bis zum heutigen Tage die zugrunde liegenden Moleküle und Mechanismen noch nicht vollständig bekannt sind.

3.1 Kontrollierte histologische Tierstudien über das Regenerationspotential von EMD in parodontalen Defekten

Eine experimentelle Tierstudie an Ratten hatte die Untersuchung der Wirkung und Verteilung von EMD im parodontalen Gewebe von Oberkiefermolaren, die in das subkutane Gewebe des Abdomens transplantiert wurden, zum Ziel (HAMAMOTO ET AL. 2002). Die Molaren wurden mit EMD (Testzähne) oder ohne EMD (Kontrollzähne), sowie entweder sofort nach Extraktion oder erst nach 30 Minuten Trocknungszeit transplantiert. Nach zwei Tagen sowie nach ein, zwei und vier Wochen wurden die Ratten getötet und die Zähne sowohl lichtmikroskopisch als auch immunhistochemisch mit Hilfe

von anti-Amelogenin Antikörpern untersucht. Bei den Zähnen, die sofort nach Extraktion transplantiert wurden, zeigte sich Knochen, der von den Zahnwurzeln durch einen Parodontalspalt getrennt war. Dieses Phänomen zeigte sich unabhängig davon, ob die Zähne zuvor mit EMD behandelt wurden oder nicht. Unter den Zähnen, die mit EMD behandelt, aber erst nach 30 Minuten Trocknungszeit transplantiert wurden, konnte man eine Bildung von neuem Knochen bei fünf von acht Zähnen nach zwei und vier Wochen beobachten.

Keiner der Zähne mit verspäteter Transplantation, die nicht mit EMD behandelt wurden, zeigte Knochenneubildung. Nur bei einem der Testzähne, die nach 30 Minuten Trocknungszeit transplantiert wurden, konnte eine externe Wurzelresorption beobachtet werden, wohingegen bei allen nicht mit EMD behandelten, getrockneten Kontrollzähnen eine Wurzelresorption auftrat. EMD konnte nach zwei Tagen auf allen transplantierten Zähnen, die vorher damit behandelt wurden, nachgewiesen werden. Die Schmelz/Matrix-Proteine waren auch noch vier Wochen nach Transplantation präsent. Daten einer Tierstudie mit Hunden konnten zeigen, dass die Applikation von EMD in intraossäre parodontale Defekte, die Proliferation von Desmodontalzellen signifikant steigert (ONODERA ET AL. 2005). Dieser Effekt war jedoch auf die ersten vier Wochen nach Applikation limitiert, was darauf hindeutet, dass die Hauptwirkung von EMD in einer frühen Phase der parodontalen Wundheilung zum Tragen kommt. In einem weiteren Tierexperiment mit Ratten wurde eine das Parodontium fenestrierende Wunde geschaffen, in der keine Biofilmbildung oder Einwachsen von Epithel möglich war. Diese Wunden wurden entweder nur mit dem PGA-Träger (Kontrolle) oder mit EMD (Test) gefüllt (CHANO ET AL. 2003). Die Tiere wurden nach 7, 14 und 21 Tagen getötet. Die immunhistochemische Untersuchung der histologischen Präparate auf Osteopontin, Bone Sialoprotein und Osteokalzin (Markerproteine, der osteogenetischen Differenzierung) sowie α -smooth muscle actin (Marker für Myofibroblasten), konnte keine Effekte von EMD auf die Expression dieser Matrixproteine nachweisen. Es wurde geschlussfolgert, dass der Effekt von EMD auf die Wundheilung des Parodontiums unabhängig von der Differenzierung der hier untersuchten Zellen ist (CHANO ET AL. 2003). In einer kontrollierten histologischen Studie wurden Rezessionsdefekte geschaffen und anschliessend entweder mit einem koronalen Verschiebelappen und EMD (Test) oder mit einem koronalen Verschiebelappen ohne EMD (Kontrolle) behandelt (HAMMARSTRÖM ET AL. 1997). Bis zur Opfierung der Tiere wurden keine Mundhygienemassnahmen durchgeführt. Acht Wochen nach der Operation wurden die Tiere getötet und die jeweiligen Kiefersegmente histologisch aufgearbeitet. In allen Testdefekten zeigte sich die Bildung eines neuen

Parodonts durch Bildung von azellulärem Zement mit inserierenden Kollagenfasern und neuem Alveolarknochen. Bei den Kontrolldefekten war die Heilung durch ein langes Saumepithel mit sehr geringer Zement- und Knochenregeneration charakterisiert. Falls die Kontrolldefekte eine Zementneubildung zeigten, war diese meist zellulär und nur teilweise an der Wurzeloberfläche verankert. Ein interessanter Aspekt dieser Arbeit ist die Tatsache, dass in Testdefekten keine Wurzelresorption auftrat, während in den Kontrolldefekten die externe Wurzelresorption ein häufig zu beobachtendes Phänomen darstellte. In einer anderen experimentellen Studie an Affen wurden chirurgisch erzeugte Fenestrationsdefekte, mit a) Guided Tissue Regeneration (GTR), b) EMD oder c) koronalem Verschiebelappen (Kontrolle) behandelt wurden. Alle drei Methoden erhöhten die Bildung von neuem bindegewebigem Attachment und neuem Knochen ohne wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Ausserdem zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass Fenestrationsdefekte kein ideales Modell zur Untersuchung verschiedener Arten von regenerativen Behandlungsmöglichkeiten darstellt (SCULEAN ET AL. 2000A). In zwei weiteren Studien an Affen, wurden ebenfalls chirurgisch erzeugte Rezessions- und Knochendefekte geschaffen und anschliessend einer Infektion mit dentaler Plaque ausgesetzt (SCULEAN ET AL. 2000B, SCULEAN ET AL. 2000C). Nach initialer Parodontaltherapie, bestehend aus Mundhygienemassnahmen und lokaler Applikation von Chlorhexidin, wurden die Defekte mit a) Guided Tissue Regeneration (GTR) b) EMD c) EMD + GTR oder d) offener Kürettage (Kontrolle) behandelt. Die histologische Untersuchung zeigte, dass die Heilung der Kontrolldefekte im Wesentlichen durch die Bildung eines langen Saumepithels und einer sehr begrenzten parodontalen Regeneration bestand. Die Behandlung mit GTR, EMD und der Kombination aus EMD + GTR resultierte vorhersehbar in der Neubildung von Zement mit inserierenden Kollagenfasern, sowie von Alveolarknochen (SCULEAN ET AL. 2000B, SCULEAN ET AL. 2000C).



Abb. 1

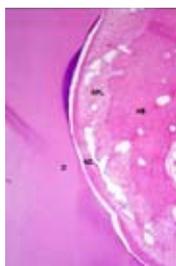


Abb. 2

Vergleichbare Ergebnisse konnten von durch Parodontitis bedingten Knochendefekten, sowie von chirurgisch geschaffenen Knochendefekten, Rezessionen und Dehizensdefekten bei Hunden berichtet werden (COCHRAN ET AL. 2003A, SALLUM ET AL. 2003, SAKALIOGLU ET AL. 2004, SALLUM ET AL. 2004). Die Kombination von

autologem Knochen und EMD zeigte eine signifikant grössere parodontale Regeneration von parodontalen Knochendefekten im Vergleich zur offenen Kürettage (COCHRAN ET AL. 2003B).

Eine tierexperimentelle Studie an Hunden untersuchte histomorphometrisch die Effektivität von EMD in mandibulären Klasse II Furkationsdefekten mit oder ohne GTR (REGAZZINI ET AL. 2004). Experimentelle Klasse II Defekte wurden in vier Prämolaren geschaffen. Die Furkationsdefekte wurden mit Gutta Percha gefüllt, um eine Entzündungsreaktion zu initiieren, die eine spontane Defektregeneration verhindert. 21 Tage nach Defektbildung wurden folgende Behandlungen durchgeführt: a) Guided Tissue Regeneration (GTR), b) EMD Applikation oder c) eine offener Kürettage (Kontrolle). Die histologische Analyse acht Wochen nach der Therapie zeigte, dass die Heilung der Defekte in der Kontrollgruppe durch ein langes Saumepithel und begrenzter Knochenregeneration charakterisiert war. Die Behandlung durch EMD führte zu einer signifikanten Regeneration der Furkationsdefekte, während die Kombination mit einer Membran sich als nachteilig herausstellte. Eine weitere Studie an Affen untersuchte histologisch die Heilung von mandibulären Klasse III Furkationen nach Behandlung mit den Therapiemöglichkeiten wie sie betreibt in der vorherigen Studie beschrieben wurde: a) Guided Tissue Regeneration (GTR) b) EMD c) EMD + GTR oder d) Lappenoperation (open flap debridement) (Kontrolle) (DONOS ET AL. 2003). Die Behandlung mit GTR oder EMD + GTR resultierte in einer Neubildung von Zement mit inserierenden Kollagenfasern, während neuer Knochen nur da gebildet wurde, wo die Membran nicht frei lag. Die Furkationen, die ausschliesslich mit EMD behandelt wurden, zeigten Bildung von neuem bindegewebigem Attachment (d.h. Zement mit inserierenden Kollagenfasern) und Knochen in variierendem Ausmass, während die Kontrolldefekte nur sehr geringe und unvorhersagbare Knochen- und Attachmentneubildungen aufwiesen. Die Daten der Tierstudien zeigen, dass EMD über eine Periode von wenigstens vier Wochen auf der Wurzeloberfläche nachgewiesen werden kann. Ausserdem kam es zu einer vorhersagbaren Neubildung von Zement, Desmodont und Knochen in Fenestrations-, Rezessions- und Knochendefekten, sowie in mandibulären Klasse II Furkationsdefekten.

3.2 Kontrollierte histologische Tierstudien über die Wirkung von EMD auf die Knochenregeneration

Bis jetzt existieren nur sehr wenige kontrollierte histologische Tierstudien und keinerlei randomisierte klinische Studien zu diesem Thema. Da die Regeneration des Alveolarknochens ein Teil der Regeneration des gesamten Parodonts darstellt, wurden die in vitro Studien

über die molekulare Wirkung von EMD auf Osteoblasten und osteoblastische Vorläuferzellen bereits in Kapitel 2 abgehandelt. Dieses Kapitel beschäftigt sich nun mit der Regeneration des nicht-parodontalen Knochens. CASATI ET AL. (2002) untersuchten in einer Tierstudie an Hunden die regenerative Wirkung von EMD auf bukkale, periimplantäre Knochendefekte (d.h. in Abwesenheit von Desmodontalzellen). Drei Monate nach der Extraktion des ersten, zweiten, dritten und vierten mandibulären Prämolaren sowie des ersten Molaren, wurden auf jeder Seite des Unterkiefers zwei Implantate gesetzt. Man entfernte noch während der Implantation den bukkalen Knochen über die gesamte Länge des Implantates. Die bukkalen Knochendefekte wurden wie folgt behandelt: (1) EMD Applikation, (2) Guided Bone Regeneration (GBR) mittels einer resorbierbaren Membran (Resolut XT® Flagstaff, USA) (3) EMD + GBR, (4) keine Behandlung der Kontrolldefekte. Nach zwei Monaten wurden in jedes Tier weitere vier Implantate in gleicher Art und Weise implantiert. Die histologischen Ergebnisse drei Monate nach der ersten Operation zeigten, dass nur die Defekte, die mit EMD + GBR behandelt wurden in Bezug auf die Grösse des neugebildeten Knochens im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant bessere Daten aufwiesen. Die Autoren dieser Studie schlussfolgerten, dass EMD auch in Abwesenheit von Desmodontalzellen einen Einfluss auf die Bildung von neuem Knochen haben könnte. Da DONOS ET AL. (2004) der Meinung waren, dass die gelartige Konsistenz von EMD das Kollabieren der Membran in den Knochendefekt begünstigt, was zu einer reduzierten Knochenneubildung führt, untersuchten sie u.a. den Effekt der Kombination aus GBR (Bio-Guide® Geistlich, Wolhusen, Schweiz), EMD und demineralisierten bovinen Knochens (DBK, Bio-Oss® Geistlich, Wolhusen, Schweiz), auf die Knochenregeneration bei standardisierten Knochendefekten der Calvaria von Ratten. Die Ergebnisse konnten eindeutig zeigen, dass es durch die Anwendung des GBR Verfahrens zu einer vorhersagbaren Knochenregeneration kam. Es konnte jedoch ebenfalls gezeigt werden, dass weder (1) EMD alleine, (2) DBK alleine, (3) EMD +DBK noch die Kombination aus (4) GBR und EMD (5) GBR und DBK oder (6) GBR und EMD + DBK zu signifikant besseren Resultaten im Vergleich zu GBR allein führte. Da die vertikale Dimension des neugebildeten Knochens in den Gruppen (5) und (6) statistisch signifikant grösser war als bei allen anderen Gruppen, gingen die Autoren davon aus, dass DBK lediglich die Membran vor dem Kollabieren schützt. In einer weiteren Studie (DONOS ET AL. 2005) wurde der zusätzliche Nutzen von EMD mit oder ohne DBK in der GBR (nicht-resorbierbare PTFE Membran) am Ramus des Unterkiefers von Ratten untersucht. Weder die Kombination aus GBR und EMD noch GBR und DBK oder GBR und EMD + DBK führten zu signifikant besseren Resultaten als die GBR Therapie alleine. KOIKE ET AL. (2005) untersuchten die Wirkung von EMD

auf die ektopische Knochenbildung an Ratten. Sie benutzten dazu mineralisierte und demineralisierte Dentinproben, injizierten in diese EMD oder PGA, wobei die Kontrollproben unbehandelt blieben. Anschliessend implantierte man die so behandelten Dentinproben in den Musculus rectus abdominis der Ratten. Die Ergebnisse zeigten, dass weder EMD noch PGA in der Lage waren, eine ektopische Knochenbildung zu initiieren.

Die Daten der hier aufgeführten Studien weisen darauf hin, dass EMD keine osteoinduktive Wirkung auf die Regeneration von nicht-parodontalen Knochendefekten besitzt.

3.3 Kontrollierte histologische Tierstudien über die Schutzwirkung von EMD vor Ersatzresorptionen replantierter Zähne

IQBAL & BAMAAS (2001) reimplantierten Frontzähne von Hunden nach einer Trocknungszeit von 15, 30 und 60 Minuten. Sie stellten fest, dass die Inzidenz von „normalem“ Desmodont umgekehrt proportional zur extraalveolären Trocknungszeit war. Weiterhin zeigten die Ergebnisse, dass das prozentuale Vorkommen von normalen Desmodont in der EMD Gruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe und umgekehrt zeigte sich ein signifikant höheres prozentuales Vorkommen von Ersatzresorptionen in der Kontrollgruppe als im Vergleich zur EMD Gruppe.

In einer experimentellen Tierstudie an Hunden wurde der Effekt von EMD auf die Heilung nach Reimplantation von parodontal kompromittierten Wurzeln untersucht (ARAUJO ET AL. 2003). Nach Extraktion trocknete man die Wurzeln der Gruppe A für 60 Minuten, wobei die Wurzeln der rechten Kieferhälfte vor der Reimplantation mit EMD behandelt wurden, die der linken Kieferhälfte erhielten keine weitere Behandlung. In die Zahnwurzeln der Gruppe B wurde eine Kerbe als Referenzpunkt präpariert. Oberhalb dieser Kerbe entfernte man durch vorsichtiges kurettieren die vitalen Zementoblasten. Auch hier erfolgte die Behandlung mit EMD nur bei Wurzeln der rechten Kieferhälfte. Die nach sechs Monaten angefertigten histologischen Schnitte wurden nach Ersatz-, entzündlicher sowie Oberflächenresorption untersucht. In beiden Gruppen konnte kein Unterschied zwischen Test- und Kontrollwurzeln festgestellt werden. Diese Ergebnisse konnten durch weitere Studien Bestätigung finden (LAM & SAE-LIM 2004, MOLINA & BRENTGANI 2005).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Mehrzahl der histologischen Tierstudien keine schützende Wirkung von EMD vor Ersatzresorptionen replantierter Zähne demonstrieren können.

4. ERGEBNISSE VON HUMAN-HISTOLOGISCHEN STUDIEN ÜBER DIE REGENERATIVE WIRKUNG VON EMD AUF PARODONTALE DEFEKTE

Ergebnisse der ersten humanhistologischen Biopsie wurden von HEIJL (1997) veröffentlicht. Ein auf experimentell-chirurgischem Weg geschaffener Rezessionsdefekt an einem mandibulären Schneidezahn wurde mit EMD behandelt. Nach einer Heilungsperiode von vier Monaten wurden der Zahn wie auch das umliegende Hart- und Weichgewebe chirurgisch entfernt und histologisch aufgearbeitet. Die histologische Untersuchung zeigte eine neue Schicht von azellulärem Wurzelzement, der 73 % des ursprünglichen Defektes bedeckte. Die Knochenregeneration machte 65 % des initialen Knochendefektes aus. YUKNA & MELLONIG (2000) behandelten 10 intraossäre Parodontaldefekte in 8 Patienten mit EMD. Die histologische Auswertung, die sechs Monate nach der Behandlung durchgeführt wurde, zeigte bei drei Biopsien eine komplette parodontale Regeneration (durch Neubildung von Zement, Desmodont und Knochen). Während bei drei weiteren Biopsien die Heilung durch neues bindegewebiges Attachment (neues Zement mit inserierenden Kollagenfasern) charakterisiert war. Vier Defekte heilten durch die Bildung eines langen Saumepithels ohne jegliches Anzeichen einer Regeneration. In einer vergleichenden klinischen und histologischen Studie wurde die Heilung von intraossären Parodontaldefekten nach Behandlung mit EMD oder Guided Tissue Regeneration (GTR) mittels einer bioresorbierbaren Membran (SCULEAN ET AL. 1999A) untersucht. Sechs Monate nach Therapie betrug der klinische Attachmentgewinn (CAL-Gewinn) 3.2 ± 1.2 mm in der EMD Gruppe und 3.6 ± 1.7 mm in der GTR Gruppe. Die histologische Aufarbeitung zeigte, dass die Heilung in beiden Gruppen durch eine parodontale Regeneration charakterisiert war (SCULEAN ET AL. 1999A). Die Mittelwerte von neuem bindegewebigem Attachment betrugen 2.6 ± 1.0 mm in der EMD Gruppe und 2.1 ± 1.0 mm in der GTR Gruppe. Die Mittelwerte für die Knochenregeneration betrugen 0.9 ± 1.0 mm in der EMD Gruppe und 2.1 ± 1.0 mm für die GTR Gruppe. Eine reparative Heilung durch ein langes Saumepithel trat nur bei einer Biopsie der EMD Gruppe auf. Die Ergebnisse dieser Studie lieferten den Beweis, dass EMD die parodontale Regeneration fördert und zu vergleichbaren klinischen und histologischen Ergebnissen wie die GTR Therapie führt. Diese Resultate wurden von anderen Autoren nicht nur in Bezug auf die Behandlung von Knochendefekten, sondern auch in Bezug auf die Rezessionstherapie bestätigt (MELLONIG 1999, SCULEAN ET AL. 2000D, RASPERINI ET AL. 2000, CARNIO ET AL. 2002, MCGUIRE & COCHRAN 2003, MAZJOUB ET AL. 2005). Weitere immunohistologische Humanstudien konnten ebenfalls zeigen, dass EMD bis zu vier Wochen nach Behandlung

noch auf der Wurzeloberfläche nachzuweisen ist. Ebenso wiesen diese Studien auf Heilungs- und/oder Umbauprozesse hin, die über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach EMD Therapie andauern können (SCULEAN ET AL. 2002A, SCULEAN ET AL. 2003A, SCULEAN ET AL. 2003B). In einer sehr aktuellen humanhistologischen Studie wurden die sich regenerierenden Gewebe charakterisiert, die sich auf der Wurzeloberfläche in dem Zeitraum zwischen zwei und sechs Wochen nach Behandlung von parodontalen Knochendefekten mit EMD bilden (BOSSHART ET AL. 2005, BOSSHART ET AL. 2006). Das neu gebildete Gewebe war dick, kollagenös, ohne extrinsische Fasern und besass eine irreguläre Oberflächenstruktur. Die Anwesenheit eines elektronendichten, organischen Materials in der Kollagenmatrix lässt darauf schliessen, dass zumindest teilweise Mineralisationen vorlagen. Eingelagerte Zellen waren häufig zu beobachten und die Zellen auf der Matrixoberfläche waren sehr gross. Es wurde darauf geschlossen, dass es nach der Behandlung mit EMD, statt zu einer Bildung von azellulärem extrinsischem Faserzement, zur Bildung eines knochengleichen Gewebes, das zellulärem intrinsischem Faserzement ähnelt, kommt. Des weiteren könnte EMD sowohl die Bildung von mineralisiertem Bindegewebe auf denudierten Wurzeloberflächen als auch die Matrixauflagerung auf alten, intakten Zementoberflächen fördern. Es sollte an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass keinerlei parodontale Regeneration nachgewiesen werden konnte, wenn die EMD Applikation in die parodontalen Defekte auf eine nicht-chirurgische Art und Weise erfolgte (SCULEAN ET AL. 2003C). Basierend auf der aktuellen Literatur von humanhistologischen Studien kann geschlossen werden, dass die Applikation von EMD in Verbindung mit einer chirurgischen Parodontitisstherapie die Bildung von neuem Zement, Desmodont und Knochen in Rezessions- und parodontalen Knochendefekten fördert. Ferner ist EMD, sofern es während einer Lappenoperation appliziert wurde, mindestens für einen Zeitraum von vier Wochen auf der Wurzeloberfläche nachzuweisen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind keine Daten von humanhistologischen Studien vorhanden, die das regenerative Potential von EMD in Furkationsdefekten untersucht haben.

5. ERGEBNISSE VON KLINISCHEN STUDIEN ÜBER DIE SCHUTZWIRKUNG VON EMD VOR ERSATZRESORPTIONEN REPLANTIRTER ZÄHNE

FILIPPI ET AL. (2001) extrahierten 16 bereits ankylosierte Zähne. Extraoral erfolgte eine retrograde Wurzelkanalbehandlung sowie die Applikation von EMD vor Reimplantation mit anschließender Schienung für 10-14 Tage. Die Zähne wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 15 Monaten (4-24 Monate) nachuntersucht. Elf Zähne zeigten keinerlei Anzeichen für ein Fortschreiten der Ersatzresorption, bei vier Zähnen, mit anamnestisch schwerem Trauma, konnte ein Fortschreiten der Ersatzresorption beobachtet werden und ein Zahn musste nach erneutem Trauma extrahiert werden. Der durchschnittliche Überlebenszeitraum der Zähne betrug 10,2 Monate (FILIPPI ET AL. 2002). Aufgrund der Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren, dass die Behandlung von Ersatzresorptionen, nach leichten bis mittelschweren Traumata, durch Reimplantation mit vorheriger EMD Applikation ein Fortschreiten verhindern, bzw. ein verzögertes Auftreten der Ersatzresorption erreicht werden kann. Die Ergebnisse von SCHJØTT & ANDREASEN (2005) zeigten jedoch, dass EMD weder einen therapeutischen noch einen prophylaktischen Effekt für Ersatzresorptionen besitzt. Bereits nach sechs Monaten konnte bei allen behandelten Zähnen ein Fortschreiten bzw. ein Beginn der Ersatzresorption beobachtet werden. Obwohl in einer anderen Studie (BARRETT ET AL. 2005) alle 25 Zähne, die nach Avulsion mit EMD behandelt und reimplantiert wurden über den Beobachtungszeitraum von 32 Monaten klinische Zeichen einer Ersatzresorption entwickelten, konnte EMD Infektionen und Entzündungsreaktionen verhindern. Weiterhin zeigten die Ergebnisse signifikant weniger Resorptionen als im Vergleich zu zwei, in der älteren Literatur beschriebenen Kontrollgruppen (ANDERSSON ET AL. 1989, BARRETT & KENNY 1997). In einer weiteren Studie von CHAPPUIS & VON ARX (2005) wurden 45 Zähne replantiert und über einen Zeitraum von 12 Monaten nachuntersucht. Die Erfolgsrate betrug 57,7 %, 42,3 % der Zähne zeigte externe Wurzelresorptionen davon 28,9 % Ersatzresorption, 6,7 % entzündungsbedingte Resorptionen und 6,7 % Oberflächenresorptionen. Die Autoren machten neben dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum die Behandlung der avulsierten Zähne mit EMD, der lokalen und systemischen Tetrazyklinbehandlung, sowie der hohen Anzahl von ideal gelagerten Zähnen nach Avulsion (Dentosafe; Medice, Iserlohn, Deutschland) für die, im Vergleich zu anderen Studien, hohe Erfolgsrate verantwortlich. Die vorhandene Literatur führt zu der Annahme, dass die Behandlung avulsierten Zähne mit EMD, unter Berücksichtigung der extraoralen Lagerungsdauer und Schweregrad des Traumas, zu einer Reduktion der Resorptionsflächen und somit zu einer möglichen Vermeidung bzw. Verzögerung der Ersatzresorption führen kann.

6. KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN ÜBER DIE WIRKUNG VON EMD AUF DIE FRÜHE WUNDHEILUNG

Mehrere Studien haben versucht, die Wirkung von EMD auf die frühe Wundheilung zu bestimmen (OKUDA ET AL. 2001, WENNSTRÖM & LINDHE 2002, HAGENAARS ET AL. 2004). In einer doppel-blinden, Halbseitenvergleich, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie mit 28 Patienten, die an einer moderaten chronischen Parodontitis litten, wurde ein Scaling und Rootplaning, sowie eine Weichgewebeskürettage durchgeführt, um das Taschenepithel und das angrenzende Granulationsgewebe zu entfernen (WENNSTRÖM & LINDHE 2002). Alle experimentellen Taschen wurden vorsichtig mit Salzlösung gespült. Wenn die Blutung aus der parodontalen Tasche zum Stillstand kam, wurde ein 24 %iges EDTA Gel für 2 Minuten in den Defekt appliziert. Die Taschen wurden gründlich gespült um die EDTA Reste zu entfernen. Anschliessend kam es zur randomisierten, subgingivalen Applikation von EMD (Test) oder nur des Trägers (Kontrolle). Alle Taschen wurden nach ein, zwei und drei Wochen klinisch nachkontrolliert. Zusätzlich wurde eine visuelle Analogskala (VAS) genutzt, um die Beschwerden nach Behandlung zu dokumentieren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass lokal appliziertes EMD in vorher instrumentierten Taschen die frühe Wundheilung der parodontalen Weichgewebe erhöht. Eine Woche nach Behandlung war die Anzahl der Patienten, die einen VAS Wert ≤ 20 für den mit EMD behandelten Quadranten angaben, signifikant höher als die für den Kontrollquadranten. Eine weitere Studie untersuchte die Wirkung von EMD auf die Heilung von Weichgewebswunden nach parodontaler Chirurgie durch klinische Untersuchungen und mit Hilfe von Patientenangaben über postoperative Beschwerden. Patienten, bei denen eine parodontale Lappenoperation durchgeführt werden musste, wurden entweder mit dem modifizierten Widmanlappen und EMD Applikation (Test) oder nur mit dem Widmanlappen (Kontrolle) behandelt. Klinische Parameter wurden während der Operation ein, vier und acht Wochen nach der Behandlung untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass alle erhobenen Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und EMD Gruppe aufwiesen. Eine Ausnahme stellte hier die gingivale Schwellung eine Woche postoperativ dar, bei der die Testgruppe einen höheren Wert zeigte. Aufgrund dieser Ergebnisse schlossen die Autoren dieser Studie, dass die frühe Phase der Wundheilung nach parodontaler Lappenoperation mit EMD Applikation sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht unterscheidet. Basierend auf den aktuellen Daten kann zum jetzigen Zeitpunkt keine definitive Schlussfolgerung über das Ausmass des positiven Effektes von EMD auf die frühe Phase der Wundheilung nach konventioneller Parodontaltherapie gezogen werden.

7. KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN ÜBER DIE WIRKUNG VON EMD AUF INTRAOSSÄRE PARODONTALDEFEKTE

7.1 Nicht-chirurgische Parodontaltherapie

Zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Studien haben die zusätzliche Wirkung von EMD bei nicht-chirurgischer Parodontitis in parodontalen Knochendefekten untersucht (GUTIERREZ ET AL. 2003, MOMBELLI ET AL. 2005). Keine der beiden Studien konnte einen signifikanten Effekt von EMD Applikation während der nicht-chirurgischen Parodontitisbehandlung ausmachen. In einer sehr aktuellen Studie wurde die entzündungshemmende Wirkung von EMD in der nicht-chirurgischen Parodontaltherapie untersucht. Dazu behandelte man kontralaterale Quadranten von 16 Patienten nach Scaling und Wurzelglättung entweder mit EMD oder Placebo. Gleichzeitig wurde der Hälfte der Patienten 250 mg Metronidazol und 375 mg Amoxicillin für 7 Tage dreimal täglich verabreicht. Die Änderung in der Expression von Entzündungsmediatoren wurde in der Sulkusflüssigkeit vor der Behandlung, sowie 10 Tage, 2, 6 und 12 Monaten nach Behandlung ermittelt. Klinisch konnte eine signifikant bessere Heilung nur bei den mit Antibiotikum behandelten Patienten beobachtet werden. Für EMD, wenn in Kombination mit nicht-chirurgischer Parodontitisbehandlung appliziert, konnte in einem statistischen Modell zudem kein Effekt auf die Expression von Entzündungsmediatoren nachgewiesen werden (GIANNOPOULOU ET AL. 2006).

7.2 Chirurgische Parodontaltherapie

Nebenwirkungen, wie z.B. Unverträglichkeit oder allergische Reaktionen, konnten sogar nach mehrmaliger Anwendung bisher noch nicht nachgewiesen werden (ZETTERSTRÖM ET AL. 1997, PETINAKI ET AL. 1998, NIKOLOPOULOS ET AL. 2002, FROUM ET AL. 2004). Eine Multicenterstudie untersuchte das Sensibilisierungspotential von EMD in einer Gruppe von Parodontitispatienten, die wenigstens zweimal, mit einem zeitlichen Abstand von mindestens zwei Monaten zwischen den Operationen, mit EMD behandelt wurden. Intraossäre Defekte bei 376 Patienten von 11 universitären postgraduierten Programmen für Parodontologie und fünf privaten Zahnarztpraxen wurden mit einer offenen Kürettage behandelt. Nach dem Reinigen der Wurzeloberfläche konditionierte man diese entweder mit Zitronensäure (pH = 1) oder mit 24 % igem EDTA, anschließend wurde der Defekt mit steriler NaCl-Lösung gespült und mit EMD versorgt. Eine zweite Operation der restlichen Testdefekte erfolgte in gleicher Art und Weise mindestens acht Wochen nach der ersten Behandlung. Die Ergebnisse demonstrierten keine negativen klinischen Reaktionen nach zweimaliger Applikation von EMD. Alle subjektiven und objektiven Beschwerden der Patienten waren typische

Beschwerden nach parodontaler Lappenoperation und konnten nicht auf die Anwendung von EMD zurückgeführt werden. Kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass die Behandlung von parodontalen Knochendefekten mit EMD zu einer signifikanten Reduktion von Sondierungstiefe und Gewinn and klinischem Attachment führt. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Multicenterstudie erforschte die Effektivität von EMD bei 33 Patienten mittels des Halbseitenvergleichs (HEJL ET AL. 1997). Die Ergebnisse nach 36 Monaten demonstrierten einen mittelwertigen Attachmentgewinn von 2,2 mm in der Testgruppe und 1,7 mm in der Kontrollgruppe (Lappenoperation (open flap debridment)). Die radiographisch ermittelte Knochenneubildung betrug 2,6 mm in der Testgruppe, entsprechend einer Defektfüllung von 66%. Die Kontrollgruppe hingegen zeigte keinerlei Knochenregeneration. In einer weiteren kontrollierten klinischen Studie von FROUM ET AL. (2001), wurde die Behandlung von intraossären Defekten durch Lappenoperation (open flap debridment) mit und ohne EMD verglichen. 23 Patienten mit jeweils mindestens zwei intraossären Defekten (insgesamt 53 Defekte) wurden mit offener Kürettage und EMD behandelt, 31 Defekte nur mit offener Kürettage allein. Nach einer Heilungsperiode von 12 Monaten eröffnete man die Defekte wieder, um die Defektauffüllung zu messen. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Lappenoperation (open flap debridment) mit EMD, im Vergleich zur offenen Kürettage allein, zu einer dreifach grösseren Defektfüllung führten (74% Defektfüllung durch Lappenoperation (open flap debridment) + EMD gegenüber 23 % Defektfüllung durch Lappenoperation (open flap debridment) allein) (FROUM ET AL. 2001). In einer weiteren prospektiven, kontrollierten klinischen Studie wurden 40 Patienten chirurgisch entweder mit EMD oder GTR (mit einer nicht-resorbierbaren oder zwei verschiedenen resorbierbaren Membranen) behandelt. Diese Verfahren wurden mit offener Kürettage als Kontrolle verglichen (PONTORIERO ET AL. 1999). Alle vier regenerativen Verfahren zeigten gleiche Ergebnisse in Bezug auf Taschentiefenreduktion und Attachmentgewinn, sowie signifikant bessere Resultate als die Kontrollbehandlung. Eine prospektive, randomisierte, klinische Multicenterstudie berichtet über die Behandlung von parodontalen Knochendefekten mittels Papillenerhaltungslappens mit und ohne zusätzlicher Anwendung von EMD (TONETTI ET AL. 2002). Insgesamt wurden 83 Test- und 83 Kontrolldefekte behandelt. Nach einem Jahr zeigten sich signifikant höhere Attachmentgewinne in der Testgruppe als in der Kontrollgruppe (TONETTI ET AL. 2002). Andererseits hat eine andere randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen offener Kürettage mit EMD und offener Kürettage alleine in bezug auf klinische und radiologische Parameter feststellen können (RÖSING ET AL. 2005). Die meisten Daten kontrollierter klinischer Studien zeigen nach Parodontalchirurgie mit

zusätzlicher Applikation von EMD einen signifikant höheren Attachmentgewinn und Defektauffüllung, verglichen mit Kontrolldefekten, die nicht mit EMD behandelt wurden (HEIJL ET AL. 1997, PONTORIERO ET AL. 1999, OKUDA ET AL. 2000, SILVESTRI ET AL. 2000, SCULEAN ET AL. 2001B, FROUM ET AL. 2001, ZUCHELLI ET AL. 2002, TONETTI ET AL. 2002, WACHTEL ET AL. 2003). Diese Schlussfolgerung entspricht denen von aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten über regenerative parodontale Therapie (GIANNONBILE & SOMERMAN 2003, ESPOSITO ET AL. 2005, TROMBELLI 2005). Weiterhin konnte demonstriert werden, dass die Kombination aus Chirurgie und EMD Applikation zu signifikant grösseren Verbesserungen der suprakrestalen Weichgewebeskonsistenz führt als nach Lappenoperation (Open Flap Debridement, kurz OFD) ohne EMD (TROMBELLI ET AL. 2002, YILMAZ ET AL. 2003, TONETTI ET AL. 2004, Jentsch und Purschwitz 2008). Die Einnahme von Amoxicillin und Metronidazol oder eines selektiven Zyko-oxygenase-2 Hemmers scheint keine zusätzliche Verbesserung der klinischen Ergebnisse zu liefern (SCULEAN ET AL. 2001C, 2003D). Es konnte ebenfalls kein Unterschied, in Bezug auf klinische Parameter, zwischen der EMD Behandlung mit und ohne EDTA Gel gefunden werden (SCULEAN ET AL. 2006, PARASHIS ET AL. 2006). Vergleichsstudien berichteten von ähnlichen Resultaten nach Behandlung von parodontalen Knochendefekten mit EMD oder GTR, wobei die Art der Membran (nicht-resorbierbar oder resorbierbar) keine Rolle spielte (PONTORIERO ET AL. 1999, SCULEAN ET AL. 1999B, SILVESTRI ET AL. 2000, SCULEAN ET AL. 2001B, ZUCHELLI ET AL. 2002, SILVESTRI ET AL. 2003, SANZ ET AL. 2004). Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Multicenterstudie verglich die klinischen Erfolge von EMD mit GTR Behandlung unter Zuhilfenahme von resorbierbaren Membranen (SANZ ET AL. 2004). 75 Patienten mit fortgeschrittener chronischer Parodontitis wurden in sieben Zentren aus drei Ländern rekrutiert. Das chirurgische Verfahren beinhaltete die Reinigung der Wurzeloberfläche unter Sicht durch Zugang mittels eines einfachen Papillenerhaltungslappens. Nach Elevation des Lappens erfolgte entweder die Applikation von EMD oder die Fixierung einer resorbierbaren GTR Membran. Die Ergebnisse der Versuche konnten keine Überlegenheit der einen Behandlungsmethode über die andere nachweisen. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass es bei allen mit GTR behandelten Fällen zu mindestens einer Komplikation (meist Membranfreilegung) kam, hingegen nur bei 6 % der mit EMD behandelten Zähne.

Sehr aktuelle Daten zeigen, dass die nach EMD Behandlung von parodontalen Knochendefekten erreichten klinischen Ergebnisse über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren erhalten werden konnten (HEIJL ET AL. 1997, ZETTERSTRÖM ET AL. 1997, SCULEAN ET AL.

2001D, 2003E, 2004, 2006B, 2007A, 2007B, 2008A, GLISE ET AL. 2004, PARODI ET AL. 2004, FRANCI ET AL. 2004, 2005, RASPERINI ET AL. 2005, HEDEN & WENNSTRÖM 2006).



Abb. 3



Abb. 4

Darüberhinaus wurde auch gezeigt, dass EMD die gleichzeitige Behandlung von multiplen Knochendefekten und die Anwendung von mikrochirurgischen Lappentechniken ermöglicht (CORTELLINI AND TONETTI 2007A, 2007B, CORTELLINI ET AL. 2008).

7.3 Kombinationstherapien in der Behandlung von intraossären Parodontaldefekten

Experimentelle und klinische Studien konnten nachweisen, dass das Ausmass der Regeneration stark von dem sich unter dem Mukoperiostlappen befindendem Freiraum abhängt (TONETTI ET AL. 1996, WIKESJÖ ET AL. 2000). Ein Kollabieren des Mukoperiostlappens in den Defekt kann den für die Regeneration benötigten Raum verkleinern und somit das Behandlungsergebnis negativ beeinflussen. Um dieser Komplikation vorzubeugen, wurden Kombinationen aus EMD und GTR, sowie EMD und Knochenersatzmaterialien getestet. Untersuchungen von tierhistologischen und humanhistologischen Studien zeigten eine parodontale Regeneration von Knochendefekten durch manche dieser Kombinationen. In einer prospektiven, kontrollierten klinischen Studie wurde die Behandlung von parodontalen Knochendefekten mit EMD, GTR, Kombination von EMD mit GTR und offener Kürettage evaluiert (SCULEAN ET AL. 2001B). Die Ergebnisse haben gezeigt, dass alle drei regenerativen Verfahren zu signifikanter Verbesserung der klinische Parameter, verglichen mit offener Kürettage führen. Die Kombination von EMD und GTR führte jedoch zu keiner zusätzlichen Verbesserung. Vergleichbare Ergebnisse werden von anderen Studien berichtet (MINABE ET AL. 2002, SIPOS ET AL. 2005). Eine sehr aktuelle prospektive, kontrollierte Studie hat im Halbseitenvergleich bei 11 Patienten mit insgesamt 12 gepaarten parodontalen Knochendefekten EMD alleine mit der Kombination von EMD und Tetrazyklin überzogenen, expandierten Polytetrafluorethylen (e-PTFE) Membranen verglichen (SIPOS ET AL. 2005). Klinische Parameter wurden nach 6 und 12 Monaten nach Therapie erhoben. Nach 12 Monaten konnte ein mittlerer klinischer Attachmentgewinn von 1.28 mm (SD: \pm 2.04 mm) in der EMD Gruppe und 1.65mm (SD: \pm 1.29) mm in der EMD + GTR Gruppe ermittelt werden. Diese Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Mehrere Studien haben die Wirkung der Kombination von EMD mit verschiedensten Knochenersatzmate-

rialien und/oder Knochentransplantaten in der Behandlung von parodontalen Knochendefekten untersucht. Daten von humanhistologischen Studien weisen darauf hin, dass die Kombination von EMD und natürlichem Knochen oder bioaktiven Gläsern zur Neubildung von Wurzelzement, Desmodont sowie Mineralisationen zirkulär um die implantierten Materialien führen kann (SCULEAN ET AL. 2003F, SCULEAN ET AL. 2005A, SCULEAN ET AL. 2008B). Ergebnisse eines aktuellen Fallberichts und einer kontrollierten klinischen Studie haben gezeigt, dass die Kombination aus EMD und autologem Knochen sowohl zu einer signifikanten Reduktion der Sondierungstiefe, als auch zu einem signifikanten Gewinn an Attachment führen kann. Diese Verbesserung war signifikant höher als nach Behandlung mit EMD alleine (TROMBELLI ET AL. 2006, GUIDA ET AL. 2007). Wenn der Defekt hingegen nur mit bioaktivem Glas gefüllt wurde, kam es zu einer Heilung, die durch ein langes Saumepithel charakterisiert war. Die Partikel des bioaktiven Glases waren grundsätzlich bindegewebig eingekapselt (SCULEAN ET AL. 2005A). Ergebnisse aus einer vor kurzem publizierten humanhistologischen Studie konnten zeigen, dass die Kombination von EMD und einem synthetischen Knochenersatzmaterial aus Hydroxylapatit und Kalziumphosphat in einer Neubildung von Desmodont und Wurzelzement resultieren kann (SCULEAN ET AL. 2008C).



Abb. 5



Abb. 6

Diese Kombination resultierte allerdings in keinen zusätzlichen klinischen Verbesserungen verglichen mit der alleinigen Applikation von EMD. Therapie (JEPSEN ET AL. 2008). Daten von kontrollierten klinischen Studien, die die Behandlungen von Knochendefekten mit EMD alleine oder in Kombination mit verschiedenen Arten von Knochentransplantaten und/oder Knochenersatzmaterialien verglichen, weisen daraufhin, dass die Kombination aus EMD und DFDBA, autologem Knochen oder natürlichem Knochenmineral zu einer zusätzlichen Verbesserung der Hart- und Weichgewebsparameter führen kann (LEKOVIC ET AL. 2000, VELASQUEZ-PLATA ET AL. 2002, ZUCHELLI ET AL. 2003, GURINSKY ET AL. 2004, GUIDA ET AL. 2007). Die Erreichten Ergebnisse konnten über einem Zeitraum von 5 Jahren erhalten werden (SCULEAN ET AL. 2008B). Eine weitere Untersuchung, die die Kombination von EMD und einem bioaktiven Glas gegen EMD alleine testete, konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen (SCULEAN ET AL. 2005B).

Weiterhin konnten klinische Studien im Vergleich der Kombination von EMD mit Knochentransplantat/Knochenersatzmaterial gegen Knochentransplantat/Knochenersatzmaterial alleine keine Vorteile der Kombinationstherapie ermitteln (SCHEYER ET AL. 2002, SCULEAN ET AL. 2002B, SCULEAN ET AL. 2002C, DÖRI ET AL. 2005). Die Art des Knochentransplantates/Knochenersatzmaterials, sowie das Volumen und die Konfiguration des Defektes sind ebenfalls wichtige Faktoren, die einen Einfluss auf die klinischen Resultate nach regenerativer Therapie besitzen. Weitere kontrollierte, klinische Studien sind notwendig, um die genauen Indikationen und Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber einer Therapie mit EMD alleine zu ermitteln.

8. KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN ÜBER DIE THERAPIE VON REZESSIONEN

Histologische Ergebnisse von Tier- und Humanstudien haben gezeigt, dass es bei Behandlung von bukkalen Rezessionsdefekten mit koronalen Verschiebelappen und EMD nicht nur zur Rezessionsdeckung, sondern vielmehr auch zur Bildung von Zement, Desmodont und Knochen kommt (HAMMARSTRÖM ET AL. 1997, HEJL 1997, SCULEAN ET AL. 2000B, RASPERINI ET AL. 2000, CARNIO ET AL. 2002, SALLUM ET AL. 2003, MCGUIRE ET AL. 2003). In zwei kontrollierten klinischen Studien wurden die Behandlungen von bukkalen Miller Klasse I und II Rezessionen mit koronalem Verschiebelappen und EMD gegen den koronalen Verschiebelappen alleine im Halbseltenvergleich untersucht (MODICA ET AL. 2000, HÄGEWALD ET AL. 2002). Über einen kurzen Zeitraum (bis zu einem Jahr), zeigten die Ergebnisse keine Unterschiede der beiden Therapien. Die zusätzliche Applikation von EMD führte jedoch zu einer statistisch signifikant grösseren Breite von keratinisierter Gingiva (HÄGEWALD ET AL. 2002). In einer anderen randomisierten, kontrollierten, klinischen Studie wurden 58 kontralaterale Stellen bei 17 Patienten mit ≥ 2 mm tiefen bukkalen Rezessionen der Miller Klassen I, II und III mit koronalem Verschiebelappen und EMD (Test) oder koronalem Verschiebelappen alleine (Kontrolle) behandelt (CUEVA ET AL. 2004). Nach sechs Monaten erhöhten sich die Mittelwerte der Testdefekte bezüglich der Breite der keratinisierten Gingiva um 0,60 mm, und die Mittelwerte der Kontrolldefekte zeigten einen Verlust von 0,05 mm. Testdefekte demonstrierten bessere Ergebnisse bezüglich der Rezessionsdeckung (92,9 % Rezessionsdeckung nach sechs Monaten) im Vergleich zu den Kontrolldefekten (66,8 % Rezessionsdeckung nach sechs Monaten) (CUEVA ET AL. 2004). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer anderen kontrollierten klinischen Studie, bei der die Behandlung von 22 Patienten mit Miller Klasse I oder II Rezessionen durch koronalen Verschiebelappen entweder mit oder ohne

EMD verglichen wurde, publiziert (CASTELLANOS ET AL. 2006). Bei einem Vergleich der beiden Behandlungen nach einem Jahr konnten bei der EMD Gruppe signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der vertikalen Rezessionsdeckung und der Verbreiterung der keratinisierten Gingiva festgestellt werden. Die durchschnittlich erreichten Wurzeldeckungen für die Test- und Kontrollgruppe waren 88,6 % und 62,2 % (CASTELLANOS ET AL. 2006). Eine weitere Studie über zwei Jahre, in der die Therapie von bukkalen Miller Klasse I und II Rezessionsdefekten mit koronalem Verschiebelappen kombiniert mit EMD im Vergleich zum koronalen Verschiebelappen alleine untersucht wurde, kam zu folgendem Ergebnis: eine komplette Deckung der Rezessionen konnte über den Untersuchungszeitraum in 53 % der Fälle in der EMD Gruppe, jedoch nur in 23 % der Fälle in der Kontrollgruppe erhalten werden (SPAHR ET AL. 2005). In der Kontrollgruppe verschlechterten sich 47 % der behandelten Rezessionen auch während des zweiten Jahres, wohingegen sich nur 22 % der Testdefekte in der EMD Gruppe verschlechterten, was darauf schliesst, dass die zusätzliche Applikation von EMD bessere Langzeitergebnisse liefern könnte. In einer kontrollierten, klinischen Studie mit 17 Patienten wurde im Halbseitenvergleich die Behandlung von bukkalen Miller Klasse II Rezessionen mit koronalem Verschiebelappen und EMD (Testgruppe) oder mit koronalem Verschiebelappen und einem freien Bindegewebsstransplantat (Kontrollgruppe) verglichen (MCGUIRE & NUNN 2003). Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die durchschnittlich erreichte Rezessionsdeckung ein Jahr nach Therapie 95,1 % in der Testgruppe und 93,8 % in der Kontrollgruppe betrug. 100 % Rezessionsdeckung wurde in 89,5 % der Fälle in der Testgruppe und in 79 % der Fälle in der Kontrollgruppe erreicht. Die histologische Untersuchung von zwei Biopsien demonstrierte, dass die Rezessionsbehandlung aus koronalem Verschiebelappen und EMD in einer Neubildung von Zement, Desmodont und Alveolarknochen resultiert. Die Rezessionsdeckung durch koronale Verschiebelappen mit freiem Bindegewebsstransplantat führte zur Bildung eines langen Saumepithels mit Zeichen von Wurzelresorptionen (MCGUIRE & COCHRAN 2003). Vergleichbare Ergebnisse konnten von einer kontrollierten, klinischen Multicenterstudie berichtet werden. In dieser Studie verglich man die klinische Effektivität zwischen koronalem Verschiebelappen mit zusätzlicher Applikation von EMD (Test) und dem koronalen Verschiebelappen mit subepithelalem Bindegewebsstransplantat (Kontrolle) (NEMCOVSKY ET AL. 2004). Nach 12 Monaten konnte eine durchschnittliche Rezessionsdeckung von $71.7\% \pm 16.14\%$ für die Testgruppe und $87.0\% \pm 12.22\%$ für die Kontrollgruppe ermittelt werden. Diese Ergebnisse haben gezeigt, dass das Verfahren mit subepithelialer Transplantation eines freien Bindegewebsstransplantates dem koronalen Verschiebelappen mit EMD Applikation in Bezug auf die durchschnittliche prozentuale Re-

zessionsdeckung und die Verbreiterung der keratinisierten Gingiva überlegen war. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass kontrollierte, klinische Studien bei Behandlung von Rezessionsdefekten mit koronalem Verschiebelappen und EMD von stabilen Langzeitergebnissen (bis zu zwei Jahren) und der Verbreiterung der keratinisierten Gingiva berichten. Dies lässt auf einen Effekt von EMD auf die Proliferation und Keratinisation von gingivalen Fibroblasten schliessen (HÄGEWALD ET AL. 2002, BERLUCCHI ET AL. 2002, MCGUIRE & NUNN 2003, CUEVA ET AL. 2004, NEMCOVSKY ET AL. 2004, TRABULSI ET AL. 2004, DEL PIZZO ET AL. 2005, SPAHR ET AL. 2005, OFER ET AL. 2006). In einer vor kurzem veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit über die Therapie von Rezessionen konnte eindeutig gezeigt werden, dass die zusätzliche Applikation von EMD im Rahmen einer Rezessionsdeckung mit koronalem Verschiebelappen, in deutlich besseren und stabileren Ergebnissen resultiert, als mit koronalem Verschiebelappen alleine (CAIRO ET AL. 2008).

9. KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN ÜBER DIE BEHANDLUNG VON FURKATIONSDEFEKTEN

Es gibt bisher nur wenige Daten von kontrollierten klinischen Studien, die die Furkationsbehandlung durch Lappenoperationen mit und ohne EMD untersucht haben. Eine randomisierte, kontrollierte, klinische Multicenterstudie führte im Halbseitenvergleich die Behandlung von mandibulären Klasse II Furkationsdefekten mit EMD oder GTR durch (JEPSEN ET AL. 2004, MEYLE ET AL. 2004, HOFFMANN ET AL. 2006). Eine Gesamtzahl von 44 Patienten mit 90 vergleichbaren Defekten an kontralateralen Molaren wurde untersucht. Die Defekte wurden zufällig entweder mit EMD oder mit GTR unter Verwendung resorbierbarer Membranen therapiert. Klinische Parameter wie Position der marginalen Gingiva, Sondierungstiefe, Blutung auf Sondierung, vertikaler Attachmentlevel und vertikale Knochen Sondierungstiefe (gemessen unter Zuhilfenahme einer Schiene an fünf Stellen pro Zahn) wurden 8 und 14 Monate nach Therapie erhoben. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass beide Verfahren zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Parameter führen. Die Reduktion der horizontalen Furkationstiefe betrug im Median 2,8 mm (interquartiles Intervall: 1,5 mm, 3,5 mm) in den Testdefekten, im Vergleich zu einem Median von 1,8 mm (interquartiles Intervall: 1,0 mm, 2,8 mm) in Kontrolldefekten. In der Testgruppe zeigten 8 von 45 Furkationsdefekten und in der Kontrollgruppe 3 von 45 einen komplettem Furkationsverschluss. Einen teilweisen Verschluss der Furkation konnte in beiden Gruppen bei 27 von 45 Defekten beobachtet werden. Keine Veränderung zeigten 9 von 45 Testdefekten und 11 von 45

Kontrolldefekten, eine Verschlechterung wiesen 1 von 45 Testfurkationen und 4 von 45 Kontrollfurkationen auf. Eine Woche post operationem waren in der Testgruppe 62 % der Defekte schmerzfrei und 44 % der Defekte ohne Schwellung, wohingegen in der Kontrollgruppe nur 12 % der Defekte Schmerzfreiheit und 6 % keine Schwellung aufwiesen. Aus dieser Studie wurde geschlossen, dass es nach EMD Behandlung zu einer signifikant grösseren Reduktion der horizontalen Furkationstiefe und vergleichsweise geringen Inzidenz von postoperativen Beschwerden wie Schmerz und Schwellung kam als im Vergleich zur GTR Therapie. Diese Ergebnisse wurden vor kurzem durch eine andere Studie bestätigt (BARROS ET AL. 2005). Die chirurgische Therapie von proximalen Klasse II Furkationsdefekten mit EMD führte jedoch zu keinen eindeutigen Vorteile gegenüber der Lappenoperation alleine (CASARIN ET AL. 2008). In einer unlängst veröffentlichten Studie wurde EMD und gezüchtetes Gewebe (dreidimensional auf bioabsorbierbarem Träger gezüchtete humane, neonatale, dermale Fibroblasten) gegeneinander und in Kombination für die Behandlung von Klasse III Furkationsdefekten, in einem Tiermodell (Affe) getestet. Obwohl die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, zeigte die Behandlung mit gezüchteten dermalen Fibroblasten sowohl als Einzeltherapie als auch in Kombination mit EMD eindeutig schlechtere Ergebnisse. Die Autoren vermuteten, dass eine evtl. Immunreaktion der Tiere gegen die humanen Fibroblasten für die schlechteren Ergebnisse dieses Materials mitverantwortlich sein könnte (HOVEY ET AL. 2006).

10. SCHLUSSFOLGERUNG

Basierend auf der aktuellen Literatur können folgende Schlüsse gezogen werden:

- a. Die chirurgische Parodontaltherapie von tiefen Knochendefekten unter Verwendung von EMD fördert die parodontale Regeneration. EMD ermöglicht die gleichzeitige Behandlung von multiplen Knochendefekten und die Anwendung von mikrochirurgischen Lappentechniken.
- b. Die chirurgische Parodontaltherapie (Open Flap Debridement) unter Verwendung von EMD resultierte in besseren klinischen Ergebnissen als die chirurgische Parodontaltherapie alleine.
- c. Die Applikation von EMD während der nicht-chirurgischen Parodontaltherapie führt zu keiner Regeneration des Parodonts.
- d. Die chirurgische Behandlung von tiefen Knochendefekten mit EMD kann zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Parameter führen, vergleicht man die Ergebnisse mit denen der Lappenoperation (open flap debridement) ohne EMD Applikation. Die Resultate nach Behandlung mit EMD sind vergleichbar

- mit den Resultaten nach GTR Therapie und können über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren erhalten werden.
- e. Die Behandlung von Knochendefekten mit einer Kombination aus EMD und GTR führt zu keinen besseren Ergebnissen als nach Einzelanwendung der beiden Verfahren.
 - f. Die Kombination von EMD mit Knochentransplantaten/ Knochenersatzmaterialien kann im Vergleich zur Verwendung von EMD alleine zu verbesserten Ergebnissen der Weich- und Hartgewebs Parameter führen. Nichtsdestotrotz sind weitere Studien nötig, um die möglichen Vorteile einer Kombinationstherapie gegenüber der Einzeltherapie definitiv zu klären.
 - g. Die Behandlung von Rezessionsdefekten mit koronalen Verschiebelappen und EMD kann zu einer Neubildung von Zement, Desmodont und Knochen führen und scheint die Breite der keratinisierten Gingiva signifikant zu vergrössern. Die Applikation von EMD liefert stabilere Langzeitergebnisse als die Anwendung des koronalen Verschiebelappens ohne Verwendung der EMD.
 - h. Die Regeneration von mandibulären Klasse II Furkationsdefekten wird durch die Applikation von EMD gefördert. Die klinischen Ergebnisse sind mit denen der GTR Therapie vergleichbar.
 - i. Die Daten von histologischen Tierstudien weisen darauf hin, dass EMD keine osteoinduktive Wirkung auf die Regeneration von nicht-parodontalen Knochendefekten besitzt.
 - j. Die Behandlung avulsierter Zähne mit EMD kann unter Berücksichtigung der extraoralen Lagerungsdauer und Schweregrad des Traumas, zu einer Reduktion der Resorptionsflächen und somit zu einer möglichen Vermeidung bzw. Verzögerung

- ANDERSSON L, BODIN I, SORENSSEN S: Progression of root resorption following replantation of human teeth after extended extraoral storage. *Endod Dent Traumatol* 5: 38-47 (1989)
- ARAUJO M, HAYACIBARA R, SONOHARA M, CARDAROPOLI G, LINDHE J: Effect of enamel matrix proteins (Emdogain®) on healing after re-implantation of "periodontally compromised" roots. *J Clin Periodontol* 30: 855-861 (2003)
- ARWEILER NB, AUSCHILL TM, DONOS N, SCULEAN A: Antibacterial effect of an enamel matrix protein derivative on in vivo dental biofilm vitality. *Clin Oral Invest* 6: 205-209 (2002)
- BAKER DL, STANLEY PAVLOW SA, WIKESJÖ UM: Fibrin clot adhesion to dentin conditioned with protein constructs: an in vitro proof-of-principle study. *J Clin Periodontol* 32: 561-566 (2005)
- BARRETT EJ & KENNY DJ: Survival of avulsed permanent maxillary incisors in children following delayed replantation. *Endod Dent Traumatol* 13: 269-275 (1997)
- BARRETT EJ, KENNY DJ, TENENBAUM HC, SIGAL MJ, JOHNSTON DH: Replantation of permanent incisors in children using Emdogain®. *Dent Traumatol* 21: 269-275 (2005)
- BARROS RRM, OLIVEIRA RR, NOVAES JR AB, GRISI MFM, SOUZA SLS, TABA JR M, PALLIOTO DB: Treatment of class II furcation defects with guided tissue regeneration or enamel matrix derivative proteins – a 12 month comparative clinical study. *PERIO (Periodontal Practice Today)* 2: 275-284 (2005)
- BERLUCCHI I, FRANCHETTI L, DEL FABRO M, TESTORI T, WEINSTEIN RL: Enamel matrix proteins (Emdogain) in combination with coronally advanced flap or subepithelial connective tissue graft in the treatment of shallow gingival recessions. *Int J Periodont Rest Dent* 22: 583-593 (2002)
- BOSSHARDT DD, SCULEAN A, WINDISCH P, PIETURSSON BE, LANG NP: Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth. *J Periodont Res* 40: 158-167 (2005)
- BOSSHARDT DD, SCULEAN A, DONOS N, LANG NP: Pattern of mineralization after periodontal tissue engineering with enamel matrix proteins. *Eur J Oral Sci* 114 Suppl.1: 225-231 (2006)
- BOYAN BD, WEESNER TC, LOHMANN CH, ANDREACCHIO D, CARNES DL, DEAN DD, COCHRAN DL, SCHWARZ Z: Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *J Periodontol* 71: 1278-1286 (2000)
- BROOKES SJ, ROBINSON C, KIRKHAM J, BONASS WA: Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch Oral Biol* 40: 1-4 (1995)
- CAIRO F, PAGLIARO U, NIERI M: Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review. *J Clin Periodontol* 35 (Suppl. 8): 136-162 (2008)
- CARINI F, PIATELLI A, GUIDA L, PERROTTI V, LAINO G, OLIVA A, ANNUNZIATA M, PALMIERI A, PEZZETTI F: Effects of Emdogain on osteoblast gene expression. *Oral Dis* 12: 329-342 (2006)
- CARNIO J, CAMARGO PM, KENNEY EB, SCHENK RK: Histological evaluation of 4 cases of root coverage following a connective tissue graft combined with an enamel matrix derivative preparation. *J Periodontol* 73: 1534-1543 (2002)
- CASARIN RC, DEL PELOSO RIBEIRO E, NOCITI FH JR, SALLUM AW, SALLUM EA, AMBROSANO GM, CASATI MZ: A double-blind randomized clinical evaluation of enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class-II furcation involvements. *J Clin Periodontol* 35: 429-437 (2008)
- CASATI MZ, SALLUM EA, NOCITI FH, CAFFESSE RG AND SALLUM AW: Enamel matrix derivative and bone healing after guided bone regeneration in dehiscence-type defects around implants. A histomorphometric study in dogs. *J Periodontol* 73: 789-796 (2002)
- CASTELLANOS AT, DE LA ROSA MR, DE LA GARZA M, CAFFESSE RG: Enamel matrix derivative and coronal flaps to cover marginal tissue recessions. *J Periodontol* 77: 7-14 (2006)
- CATTANEO V, ROTA C, SILVESTRI M, PIACENTINI C, FORLINO A, GALANTI A, RASPERINI G, CETTA G: Effect of enamel matrix derivative on human periodontal fibroblasts: proliferation, morphology and root surface colonization. An in vitro study. *J Periodont Res* 38: 568-574 (2003)
- CHANO L, TENENBAUM HC, LEKIC PC, SODEK J, MCCULLOCH CA: Emdogain regulation of cellular differentiation in wounded rat periodontium. *J Periodont Res* 38: 164-174 (2003)
- CHAPPUIS V & VON ARX T: Replantation of 45 avulsed permanent teeth: a 1-year follow-up study. *Dent Traumatol* 21: 289-296 (2005)
- COCHRAN DL, KING GN, SCHOOLFIELD J, VELASQUEZ-PLATA D, MELLONIG JT, JONES A: The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses. *J Periodontol* 74: 1043-1055 (2003a)
- COCHRAN DL, JONES A, HEJL L, MELLONIG JT, SCHOOLFIELD J, KING GN: Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. *J Periodontol* 74: 1269-1281 (2003b)
- CORTELLINI P, TONETTI MS: A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. *J Clin Periodontol* 34: 87-93 (2007a)
- CORTELLINI P, TONETTI MS: A minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intra-bony defects. I: clinical outcomes and morbidity. *J Clin Periodontol* 34: 1081-1088 (2007b)
- CORTELLINI P, PINI PRATO G, TONETTI MS: Single minimally invasive surgical technique with enamel matrix derivative to treat multiple adjacent intra-bony defects: clinical outcomes and patient morbidity. *J Clin Periodontol* 35: 605-613 (2008)
- CUEVA MA, BOLTCHI FE, HALLMON WW, NUNN ME, RIVERA-HIDALGO F, REES T: A comparative study of coronally advanced flaps with and without the addition of enamel matrix derivative in the treatment of marginal tissue recession. *J Periodontol* 75: 949-956 (2004)
- DAVENPORT DR, MAILHOT JM, WATAHA JC, BILLMAN MA, SHARAWY MM, SHROUT MK: Effects of enamel matrix protein application on the viability, proliferation, and attachment of human periodontal ligament fibroblasts to diseased root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol* 30: 125-131 (2003)
- DEL PIZZO M, ZUCHELLI G, MODICA F, VILLA R, DEBERNARDI C: Coronally advanced flap with or without enamel matrix derivative for root coverage: a 2 year study. *J Clin Periodontol* 32: 1181-1187 (2005)
- DONOS N, SCULEAN A, GLAVIND L, REICH E, KARRING T: Wound healing of degree III furcation involvements following guided tissue regeneration and/or Emdogain. A histologic study. *J Clin Periodontol* 30: 1061-1068 (2003)
- DONOS N, LANG N, KAROUSSIS IK, BOSSHARDT D, TONETTI M, KOSTOPOULOS L: Effect of GBR in combination with deproteinized bovine bone mineral and/or enamel matrix proteins on the healing of critical-size defects. *Clin Oral Impl Res* 15: 101-111 (2004)
- DONOS N, BOSSHARDT D, LANG N, GRAZIANI F, TONETTI M, KARRING T, KOSTOPOULOS L: Bone formation by enamel matrix proteins and xenografts: an experimental study in the rat ramus. *Clin Oral Impl Res* 16: 140-146 (2005)

- DÖRI F, ARWEILER N, GERA I, SCULEAN A: Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or -tricalcium phosphate. *J Periodontol* 76: 2236-2243 (2005)
- ESPOSITO M, GRUSOVIN MG, COULTHARD P, WORTHINGTON HV: Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 19(4): CD003875 (2005)
- FILIPPI A, POHL Y, VON ARX T: Treatment of replacement resorption with Emdogain® - preliminary results after 10 months. *Dent Traumatol* 17: 134-138 (2001)
- FILIPPI A, POHL Y, VON ARX T: Treatment of replacement resorption with Emdogain® - a prospective clinical study. *Dent Traumatol* 18: 138-143 (2002)
- FRANCETTI L, DEL FABRO M, BASSO M, TESTORI T, WEINSTEIN R: Enamel matrix proteins in the treatment of intra-bony defects. A prospective 24-month clinical trial. *J Clin Periodontol* 31: 52-59 (2004)
- FRANCETTI L, TROMBELLI L, LOMBARDO G, GUIDA L, CAFIERO C, ROC-CUZZO M, CARUSI G, DEL FABRO M: Evaluation of efficacy of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects: a 24-month multicenter study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 25: 461-473 (2005)
- FROUM SJ, WEINBERG MA, ROSENBERG E, TARNOW D: A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12-month re-entry study. *J Periodontol* 72: 25-34 (2001)
- FROUM S, WEINBERG MA, NOVAK J, MAILHOT J, MELLONIG J, VAN DYKE T, MCCLAIN P, PAPANANOU PN, CHILDERS G, CIANCIO S, BLIEDEN T, POLSON A, GREENSTEIN G, YUKNA R, WALLACE ML, PATTERS M, WAGENER C: A multicenter study evaluating the sensitization potential of enamel matrix derivative after treatment of two intrabony defects. *J Periodontol* 75: 1001-1008 (2004)
- GUIDA L, ANNUNZIATA M, BELARDO S, FARINA R, SCABBIA A, TROMBELLI L: Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *J Periodontol* 78: 231-238 (2007).
- GESTRELIUS S, ANDERSSON C, JOHANSSON AC, PERSSON E, BRODIN A, RYDHAG L, HAMMARSTRÖM L: Formulation of enamel matrix derivative surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol* 24: 678-684 (1997a)
- GESTRELIUS S, ANDERSSON C, LIDSTRÖM D, HAMMARSTRÖM L, SOMMERMAN M: In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 24: 685-692 (1997b)
- GIANNIBILE WW & SOMERMAN M: Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing. A systematic review. *Ann Periodontol* 8: 193-204 (2003)
- GIANNOPOULOU C, ANDERSEN E, BROUCHUT P, PLAGNAT D, MOMBELLI A: Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: Biological Response. *J Periodontol* 77: 707-713 (2006)
- GLISE JM, BLANC A, MONNET-CORTI V, BORGHETTI A: Resultats a 3 ans du traitement de lesions infra-osseuses a l'aide de proteines derivees de la matrice amelaire. *J Parodontol Implant Orale* 23: 189-196 (2004)
- GURINSKY BS, MILLS MP, MELLONIG JT: Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 75: 1309-1318 (2004)
- GURPINAR A, ONUR MA, CEHRELI ZC, TASMAN F: Effect of enamel matrix derivative on mouse fibroblasts and marrow stromal osteoblasts. *J Biomater Appl* 18: 25-33 (2003)
- GUTIERREZ MA, MELLONIG JT, COCHRAN DL: Evaluation of enamel matrix derivative as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 30: 739-745 (2003)
- HAASE HR & BARTOLD PM: Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. *J Periodontol* 72: 341-348 (2001)
- HAGENAARS S, LOUWERSE PH, TIMMERMAN MF, VAN DER VELDEN U, VAN DER WEIJDEN GA: Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain application. *J Clin Periodontol* 31: 850-856 (2004)
- HAMAMOTO Y, KAWASAKI N, JARNBRING F, HAMMARSTRÖM L: Effects and distribution of the enamel matrix derivative Emdogain in the periodontal tissues of rat molars transplanted to the abdominal wall. *Dent Traumatol* 18: 12-33 (2002)
- HAMMARSTRÖM L: Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol* 24: 658-668 (1997)
- HAMMARSTRÖM L, HEIJL L, GESTRELIUS S: Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol* 24: 669-677 (1997)
- HATTAR S, ASSELIN A, GREENSPAN D, OBOEUF M, BERDAL A, SAUTIER JM: Potential of biomimetic surfaces to promote in vitro osteoblast-like cell differentiation. *Biomaterials* 26: 839-848 (2005)
- HÄGEWALD S, SPAHR A, ROMPOLA E, HALLER B, HEIJL L, BERNIMOULIN J: Comparative study of Emdogain® and coronally advanced flap technique in the treatment of human gingival recessions. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 29: 35-41 (2002)
- HÄGEWALD S, PISCHON N, JAWOR P, BERNIMOULIN JP, ZIMMERMANN B: Effects of enamel matrix derivative on proliferation and differentiation of primary osteoblasts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98: 243-249 (2004)
- HE J, JIANG J, SAFAVI KE, SPANGBERG LS, ZHU Q: Direct contact between enamel matrix derivative (EMD) and osteoblasts is not required for EMD-induced cell proliferation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98: 370-370 (2004)
- HEDEN G & WENNSTRÖM JL: Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J Periodontol* 77: 295-301 (2006)
- HEIJL L, HEDEN G, SVARDSTRÖM G, ÖSTGREN A: Enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 24: 705-714 (1997)
- HEIJL L: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* 24: 693-696 (1997)
- HOANG AM, OATES TW, COCHRAN DL: In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J Periodontol* 71: 1270-1277 (2000)
- HOANG AM, KLEBE RJ, STEFFENSEN B, RYU OH, SIMMER JP, COCHRAN DL: Amelogenin is a cell adhesion protein. *J Dent Res* 81: 497-500 (2002)
- HOFFMAN T, RICHTER S, MEYLE J, GONZALES JR, HEINZ B, ARJOMAND M, SCULEAN A, REICH E, JEPSEN K, JEPSEN S, BOEDEKER RH: A randomized clinical multicenter trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars - patient factors and treatment outcome. *J Clin Periodontol (im Druck)* (2006)
- HOVEY LR, JONES AA, MCGUIRE M, MELLONIG JT, SCHOOLFIELD J, COCHRAN DL: Application of periodontal tissue engineering using enamel matrix derivative and a human fibroblast-derived dermal substitute to stimulate periodontal wound healing in class III furcation defects. *J Periodontol* 77: 790-799 (2006)

- INABA H, KAWAI S, NAKAYAMA K, OKAHASHI N, AMANO A: Effect of enamel matrix derivative on periodontal ligament cells in vitro is diminished by *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol* 75: 858-865 (2004)
- INOUE M, LEGEROS RZ, HOFFMAN C, DIAMOND K, ROSENBERG PA, CRAIG RG: Effect of enamel matrix proteins on the phenotype expression of periodontal ligament cells cultured on dental materials. *J Biomed Mater Res A* 69: 172-179 (2004)
- IQBAL MK, BAMAAS NS: Effect of enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) upon periodontal healing after replantation of permanent incisors in Beagle dogs. *Dental Traumatology* 17: 36-45 (2001)
- JEPSEN S, HEINZ B, JEPSEN K, ARJOMAND M, HOFFMANN T, RICHTER S, REICH E, SCULEAN A, GONZALEZ JR, BODEKER RH, MEYLE J: A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal Class II furcation involvement in mandibular molars. Part I: study design and results for primary outcomes. *J Periodontol* 75: 1150-1160 (2004)
- JENTSCH H, PURSCHWITZ R: A clinical study evaluating the treatment of supra-alveolar-type defects with access flap surgery with and without an enamel matrix protein derivative: a pilot study. *J Clin Periodontol* 35: 713-718 (2008)
- JEPSEN S, TOPOLL H, RENGERS H, HEINZ B, TEICH M, HOFFMANN T, ELMACHOT E, MEYLE J, JERVØE-STORM PM: Clinical outcomes after treatment of intra-bony defects with an EMD/synthetic bone graft or EMD alone: a multicentre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 35: 420-428 (2008)
- KAWASE T, OKUDA K, YOSHIE H, BURNS DM: Cytostatic action of enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) on human oral squamous cell carcinoma-derived SCC25 epithelial cells. *J Periodont Res* 35: 291-300 (2000)
- KAWASE T, OKUDA K, MOMOSE M, KATO Y, YOSHIE H, BURNS DM: Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. *J Periodont Res* 36: 367-376 (2001)
- KAWASE T, OKUDA K, YOSHIE H, BURNS DM: Anti-TGF-beta antibody blocks enamel matrix derivative-induced upregulation of p21WAF1/cip1 and prevents its inhibition of human oral epithelial cell proliferation. *J Periodont Res* 37: 255-262 (2002)
- KEILA S, NEMCOVSKY CE, MOSES O, ARTZI Z, WEINREB M: In vitro effects of enamel matrix proteins on rat bone marrow cells and gingival fibroblasts. *J Dent Res* 83: 134-138 (2004)
- KOIKE Y, MURAKAMI S, MATSUZAKA K, INOUE T: The effect of Emdogain on ectopic bone formation in tubes of rat demineralized dentin matrix. *J Periodont Res* 40: 385-394 (2005)
- LAM K & SAE-LIM V: The effect of Emdogain® gel on periodontal healing in replanted monkeys' teeth. *Oral Sur, Oral med, Oral Pathol, Oral Radiol & Endod* 97: 100-107 (2004)
- LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M, NEDIC M, ALEKSIC Z, KENNEY BE: A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 71: 1695-1701 (2000)
- LINDSKOG S, HAMMARSTRÖM L: Formation of intermediate cementum III: 3H-tryptophan and 3H-proline uptake into the epithelial root sheath of Hertwig in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol* 2: 172-177 (1982)
- LYNGSTADAAS SP, LUNDBERG E, EKDAHL H, ANDERSSON C, GESTRELLUS S: Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 28: 181-188 (2001)
- MATSUDA N, HORIKAWA M, WATANABE M, KITAGAWA S, KUDO Y, TAKATA T: Possible involvement of extracellular signal-regulated kinases 1/2 in mitogenic response of periodontal ligament cells to enamel matrix derivative. *Eur J Oral Sci* 110: 439-444 (2002)
- MAYCOCK J., WOOD SR, BROOKES SJ, SHORE RC, ROBINSON C, KIRKHAM J: Characterization of a porcine amelogenin preparation, EMDOGAIN, a biologic treatment treatment for periodontal disease. *Connect Tissue Res* 43: 472-476 (2002)
- MAZJOUB Z, BOBBO M, ATIYEH F, CORDIOLI G: Two patterns of histologic healing in an intrabony defect following treatment with an enamel matrix derivative: a human case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 25: 283-294 (2005)
- MCGUIRE MK & COCHRAN DL: Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 2: Histological evaluation. *J Periodontol* 74: 1126-1135 (2003)
- MCGUIRE MK & NUNN M: Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 1: Comparison of clinical parameters. *J Periodontol* 74: 1110-1125 (2003)
- MELLONIG JT: Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 19: 9-19 (1999)
- MEYLE J, GONZALEZ JR, BODEKER RH, HOFFMANN T, RICHTER S, HEINZ B, ARJOMAND M, REICH E, SCULEAN A, JEPSEN K, JEPSEN S: A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part II: secondary outcomes. *J Periodontol* 75: 1188-1195 (2004)
- MINABE M, KODAMA T, KOGOU T, TAKEUCHI K, FUSHIMI H, SUGIYAMA T, MITARAI E: A comparative study of combined treatment with a collagen membrane and enamel matrix proteins for the regeneration of intrasosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 22: 595-605 (2002)
- MIRASTSCHIJSKI U, KONRAD D, LUNDBERG E, LYNGSTADAAS SP, JORGENSEN LN, AGREN MS: Effects of a topical enamel matrix derivative on skin wound healing. *Wound Repair Regen* 12: 100-108 (2004)
- MIZUTANI S, TSUBOI T, TAZOE M, KOSHIHARA Y, GOTO S, TOGARI A: Involvement of FGF-2 in the action of Emdogain on normal human osteoblastic activity. *Oral Dis*; 9: 210-217 (2003)
- MODICA F, DEL PIZZO M, ROCCUZZO M, ROMAGNOLI R: Coronally advanced flap for the treatment of buccal gingival recessions with and without enamel matrix derivative. A split-mouth study. *J Periodontol* 71: 1693-1698 (2000)
- MOLINA GO & BRENTGANI IG: Use of enamel matrix protein derivative before dental reimplantation: A histometric analysis. *Impl dent* 14: 267-271 (2005)
- MOMBELLI A, BROCHUT P, PLAGNAT D, CASAGNI F, GIANNINOPOULOU C: Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. *J Clin Periodontol* 32: 225-230 (2005)
- MYHRE AE, LYNGSTADAAS SP, DAHLE MK, STUESTOL SJ, THIEMERMANN C, LILLEAASEN P, WANG JE, AASEN AO: Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. *J Periodont Res* 41: 208-213 (2006)
- NEMCOVSKY CE, ARTZI Z, TAL H, KOZLOVSKY A, MOSES O: A multicenter comparative study of two root coverage procedures: coronally advanced flap with addition of enamel matrix proteins and subpedicle connective tissue graft. *J Periodontol* 75: 600-607 (2004)

- NEWMAN SE, COSCIA SA, JOTWANI R, IACONO VJ, CUTLER CW: Effects of enamel matrix derivative on *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol* 74: 1191-1195 (2003)
- NIKOLOPOULOS S, PETINAKI E, CASTANAS E: Immunologic effects of Emdogain in humans: one-year results. *Int J Periodont Rest Dent* 22: 269-277 (2002)
- OFER M, ARTZI Z, SCULEAN A, KOZLOVSKY A, ROMANOS GE, NEMCOVSKY CE: Comparative study of 2 root coverage procedures. A 24-month follow-up multicenter study. *J Periodontol* 77: 195-202 (2006)
- OHYAMA M, SUZUKI N, YAMAGUCHI Y, MAENO M, OTSUKA K, ITO K: Effect of enamel matrix derivative on the differentiation of C2C12 cells. *J Periodontol* 73: 543-550 (2002)
- OKUDA K, MOMOSE M, MIYAZAKI A, MURATA M, YOKOHAMA S, YONEZAWA Y, WOLFF LF, YOSHIE H: Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol* 71: 1821-1828 (2000)
- OKUDA K, MIYAZAKI A, MOMOSE M, MURATA M, NOMURA T, KUBOTA T, WOLFF LF, YOSIE H: Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinases-1 and -8 in gingival crevicular fluid following treatment with enamel matrix derivative (EMDOGAIN). *J Periodont Res* 36: 309-316 (2001)
- OKUBO K, KOBAYASHI M, TAKIGUCHI T, TAKADA T, OHAZAMA A, OKAMATSU Y, HASEGAWA K: Participation of endogenous IGF-I and TGF-beta 1 with enamel matrix derivative-stimulated cell growth in human periodontal ligament cells. *J Periodont Res* 38, 1-9 (2003)
- ONODERA H, SHIBUKAWA Y, SUGITO H, OTA M, YAMADA S: Periodontal regeneration in intrabony defects after application of enamel matrix proteins with guided tissue regeneration: an experimental study in dogs. *Biomed Res* 26: 69-77 (2005)
- PALITO DB, COLETTA RD, GRANER E, JOLY JC, DE LIMA AF: The influence of enamel matrix derivative associated with insulin-like growth factor-I on periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol* 75: 498-504 (2004)
- PARASHIS AO, TSIKLAKIS K, TATAKIS D: EDTA gel root conditioning: lack of effect on clinical and radiographic outcomes of intrabony defect treatment with enamel matrix derivative. *J Periodontol* 77: 103-110 (2006)
- PARKAR MH & TONETTI M: Gene expression profiles of periodontal ligament cells treated with enamel matrix proteins in vitro: analysis using cDNA arrays. *J Periodontol* 75: 1539-1546 (2004)
- PARODI R, SANTARELLI GAE, GASPARETTO BEE: Treatment of intrabony defects with Emdogain: results at 36 months. *Int J Periodontics Restorative Dent* 24: 57-63 (2004)
- PETINAKI E, NIKOLOPOULOS S, CASTANAS E: Low stimulation of peripheral lymphocytes, following in vitro application of Emdogain. *J Clin Periodontol* 25: 715-720 (1998)
- PONTORIERO R, WENNSTRÖM J, LINDHE J: The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 26: 833-840 (1999)
- RASPERINI G, SILVESTRI M, SCHENK RK, NEVINS ML: Clinical and histological evaluation of human gingival recession treated with a subepithelial connective tissue graft and enamel matrix derivative (Emdogain): a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 20: 269-275 (2000)
- RASPERINI G, SILVESTRI M, RICCI G: Long-term clinical observation of treatment of intrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): surgical reentry. *Int J Periodontics Restorative Dent* 25: 121-127 (2005)
- REGAZZINI PF, NOVAES AB JR, DE OLIVEIRA PT, PALITO DB, TABA M JR, DE SOUZA SL, GRISI MF: Comparative study of enamel matrix derivative with or without GTR in the treatment of class II Furcation lesions in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 24: 476-487 (2004)
- RINCON JC, HAASE HR, BARTOLD PM: Effect of Emdogain on human periodontal fibroblasts in an in vitro wound healing model. *J Periodont Res* 38: 290-295 (2003)
- RINCON JC, XIAO Y, YOUNG WG, BARTOLD PM: Enhanced proliferation, attachment and osteopontin expression by porcine periodontal cells exposed to Emdogain. *Arch Oral Biol* 50: 1047-1054 (2005)
- RÖSING CK, AASS AM, MAVROPOULOS A, GJERMO P: Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 76: 129-133 (2005)
- SAKALIOGLU U, ACIKGOZ G, AYAS B, KIRTILOGLU T, SAKALIOGLU E: Healing of periodontal defects treated with enamel matrix proteins and root surface conditioning – and experimental study in dogs. *Biomaterials* 25: 1831-1840 (2004)
- SALLUM EA, CASATI MZ, CAFFESSE RG, FUNIS LP, NOCITI JUNIOR FH, SALLUM AW: Coronally positioned flap with or without enamel matrix protein derivative for the treatment of gingival recessions. *Am J Dent* 16: 287-291 (2003)
- SALLUM EA, PIMENTEL SP, SALDANHA JB, NOGUEIRA-FILHO GR, CASATI MZ, NOCITI FH, SALLUM AW: Enamel matrix derivative and guided tissue regeneration in the treatment of dehiscence-type defects: a histomorphometric study in dogs. *J Periodontol* 75: 1357-1363 (2004)
- SANZ M, TONETTI MS, ZABALEGUI I, SICILIA A, BLANCO J, REBELO H, RASPERINI G, MERLI M, CORTELLINI P, SAUVAN JE: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol* 75: 726-733 (2004)
- SCHEYER ET, VELASQUEZ-PLATA D, BRUNSVOLD MA, LASHO DJ, MELLONIG JT: A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 73: 423-432 (2002)
- SCHJØTT M & ANDREASEN JO: Emdogain® does not prevent progression after replantation of avulsed teeth: a clinical study. *Dent Traumatol* 21: 46-50 (2005)
- SCHWARTZ Z, CARNES DL JR, PULLIAM R, LOHMANN CH, SYLVIA VI, LIU Y, DEAN DD, COCHRAN DL, BOYAN BD: Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. *J Periodontol* 71: 1287-1296 (2000)
- SCHWARZ F, ROTHAMEL D, HERTEN M, SCULEAN A, SCHERBAUM W, BECKER J: Effect of enamel matrix protein derivative on the attachment, proliferation, and viability of human SaOs(2) osteoblasts on titanium implants. *Clin Oral Invest* 8: 165-171 (2004)
- SCULEAN A, DONOS N, WINDISCH P, GERA I, BRECX M, REICH E: Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodont Res* 34: 310-322 (1999a)
- SCULEAN A, DONOS N, BLAES A, LAUERMANN M, REICH E, BRECX M: Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. *J Periodontol* 70: 255-262 (1999b)
- SCULEAN A, DONOS N, BRECX M, KARRING T, REICH E: Healing of fenestration-type defects following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Invest* 4: 50-56 (2000a)
- SCULEAN A, DONOS N, REICH E, BRECX M, KARRING T: Healing of recession-type defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. A pilot study in monkeys. *J Periodontol Implant Oral* 19: 19-31 (2000b)

- SCULEAN A, DONOS N, BRECX M, REICH E, KARRING T: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. An experimental study in monkeys. *J Clin Periodontol* 27: 466-472 (2000c)
- SCULEAN A, CHIANTELLA GC, WINDISCH P, DONOS N: Clinical and histologic evaluation of treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). *Int J Periodont Rest Dent* 20: 375-381 (2000d)
- SCULEAN A, AUSCHILL TM, DONOS N, BRECX M, ARWEILER N: Effect of an enamel matrix derivative (Emdogain) on ex vivo dental plaque vitality. *J Clin Periodontol* 28: 1074-1078 (2001a)
- SCULEAN A, WINDISCH P, CHIANTELLA GC, DONOS N, BRECX M, REICH E: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 28: 397-403 (2001b)
- SCULEAN A, BLAES A, ARWEILER N, REICH E, DONOS N, BRECX M: The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol* 72: 190-195 (2001c)
- SCULEAN A, DONOS N, MILIAUSKAITE A, ARWEILER N, BRECX M: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or bioresorbable membranes. A four year follow up split-mouth study. *J Periodontol* 72: 1695-1701 (2001d)
- SCULEAN A, WINDISCH P, KEGLEVICH T, FABI B, LUNDGREN E, LYN-GSTADAAS PS: Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. *Clin Oral Invest* 6: 183-187 (2002a)
- SCULEAN A, BARBÉ G, CHIANTELLA GC, ARWEILER NB, BERAKDAR M, BRECX M: Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 73: 401-408 (2002b)
- SCULEAN A, CHIANTELLA GC, WINDISCH P, GERA I, REICH E: Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain®) combined with a bovine derived xenograft (Bio-Oss®) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodont Rest Dent* 22: 259-267 (2002c)
- SCULEAN A, JUNKER R, DONOS N, WINDISCH P, BRECX M, DÜNKER N: Immunohistochemical evaluation of matrix molecules associated with wound healing following treatment with an enamel matrix protein derivative in humans. *Clin Oral Invest* 7: 167-174 (2003a)
- SCULEAN A, BERAKDAR M, WINDISCH P, REMBERGER K, DONOS N, BRECX M: Immunohistochemical investigation on the pattern of vimentin expression in regenerated and intact monkey and human periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 48: 77-86 (2003b)
- SCULEAN A, WINDISCH P, KEGLEVICH T, GERA I: Histologic evaluation of human intrabony defects following non-surgical periodontal therapy with and without application of an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol* 74: 153-160 (2003c)
- SCULEAN A, BERAKDAR M, DONOS N, AUSCHILL TM, ARWEILER NB: The effect of postsurgical administration of a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *Clin Oral Invest* 7: 108-112 (2003d)
- SCULEAN A, CHIANTELLA GC, MILIAUSKAITE A, BRECX M, ARWEILER NB: Four-year results following treatment with an enamel matrix protein derivative: a report of 46 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 23: 345-351 (2003e)
- SCULEAN A, WINDISCH P, KEGLEVICH T, CHIANTELLA GC, GERA I, DONOS N: Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative combined with a bovine-derived xenograft. *Int J Periodont Rest Dent* 23: 47-55 (2003f)
- SCULEAN A, DONOS N, SCHWARZ F, BECKER J, BRECX M, ARWEILER NB: Five year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 31: 545-549 (2004)
- SCULEAN A, WINDISCH P, KEGLEVICH T, GERA I: Clinical and histological evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodont Rest Dent* 25: 139-147 (2005a)
- SCULEAN A, PIETRUSKA M, SCHWARZ F, WILLERSHAUSEN B, ARWEILER NB, AUSCHILL TM: Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 32: 111-117 (2005b)
- SCULEAN A, BERAKDAR M, WILLERSHAUSEN B, ARWEILER NB, BECKER J, SCHWARZ F: Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol* 77: 1167-1172 (2006a)
- SCULEAN A, SCHWARZ F, MILIAUSKAITE A, KISS A, ARWEILER N, BECKER J, BRECX M: Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: an 8-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 77: 1879-1886 (2006b)
- SCULEAN A, SCHWARZ F, CHIANTELLA GC, MILIAUSKAITE A, ARWEILER NB, BECKER J: Nine year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative: a report of 26 cases. *Int J Periodont Rest Dent* 27: 221-229 (2007a)
- SCULEAN A, PIETRUSKA M, ARWEILER NB, AUSCHILL TM, NEMCOVSKY C: Four year results of a prospective controlled clinical study evaluating treatment with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. *J Clin Periodontol* 34: 507-513 (2007b)
- SCULEAN A, KISS A, MILIAUSKAITE A, SCHWARZ F, ARWEILER NB, HANNIG M: Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 35: 817-824 (2008a)
- SCULEAN A, CHIANTELLA GC, ARWEILER NB, BECKER J, SCHWARZ F, STAVROPOULOS A: Five year clinical and histologic results following treatment of intrabony defects with an enamel matrix derivative combined with a natural bone mineral. *Int J Periodont Rest Dent* 28: 153-161 (2008b)
- SCULEAN A, WINDISCH P, SZENDRÖHKISS D, HORVATH A, ROSTA P, BECKER J, GERA I, SCHWARZ F: Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix derivative combined with a biphasic calcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects. *J Periodontol* 79: 1991-1999 (2008c)
- SHIMIZU E, NAKAJIMA Y, KATO N, NAKAYAMA Y, SAITO R, SAMOTO H, OGATA Y: Regulation of rat bone sialoprotein gene transcription by enamel matrix derivative. *J Periodontol* 75: 260-267 (2004)
- SILVESTRI M, RICCI G, RASPERINI G, SARTORI S, CATTANEO V: Comparison of treatments of intrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J Clin Periodontol* 27: 603-610 (2000)
- SILVESTRI M, SARTORI S, RASPERINI G, RICCI G, ROTA C, CATTANEO V: Comparison of intrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane. *J Clin Periodontol* 30: 386-393 (2003)
- SIPOS PM, LOOS BG, ABBAS F, TIMMERMAN MF, VAN DER VELDEN U: The combined use of enamel matrix proteins and a tetracycline-coated expanded polytetrafluoroethylene barrier membrane in the treatment of intra-osseous defects. *J Clin Periodontol* 32: 765-772 (2005)

- SLAVKIN HC & BOYDE A: Cementum: An epithelial secretory product? *J Dent Res* 1975; 53: 157 (abstr. 409).
- SLAVKIN HC: Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: Cementogenesis revisited. *J Periodontol* 47: 249-255 (1976)
- SPAHR A, LYNGSTADAAS SP, BOECKH C, ANDERSSON C, PODBIELSKI A, HALLER B: Effect of the enamel matrix derivative Emdogain® on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol* 29: 62-72 (2001)
- SPAHR A, HÄGEWALD S, TSOULFIDOU F, ROMPOLA E, HEIJL L, BERNIMOULIN JP, RING C, SANDER S, HALLER B: Coverage of Miller class I and II recession defects using enamel matrix proteins versus coronally repositioned flap technique: a 2 year report. *J Periodontol* 76: 1871-1880 (2005)
- STEIN GS, LIAN JB, STEIN JL: Transcriptional control of osteoblast growth and differentiation. *Physiol Rev* 76: 593-629 (1996)
- SUZUKI S, NAGANO T, YAMAKOSHI Y, GOMI K, ARAI T, FUKAE M, KATAGIRI T, OIDA S: Enamel matrix derivative gel stimulates signal transduction of BMP and TGF-β. *J Dent Res* 84: 510-514 (2005)
- TAKAYAMA T, SUZUKI N, NARUKAWA M, GOLDBERG HA, OTSUKA K, ITO K: Enamel matrix derivative is a potent inhibitor of breast cancer cell attachment to bone. *Life Sci* 76: 1211-1221 (2005a)
- TAKAYAMA T, SUZUKI N, NARUKAWA M, TOKUNAGA T, OTSUKA K, ITO K: Enamel matrix derivative stimulates core binding factor alpha1/Runt-related transcription factor-2 expression via activation of Smad in C2C12 cells. *J Periodontol* 76: 244-249 (2005b)
- TOKIYASU Y, TAKATA T, SAYGIN E, SOMERMAN MJ: Enamel factors regulate expression of genes associated with cementoblasts. *J Periodontol* 71: 1829-1839 (2000)
- TONETTI MS, PINI PRATO G, CORTELLINI P: Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol* 23: 548-556 (1996)
- TONETTI MS, LANG NP, CORTELLINI P, SUVAN JE, ADRIAENS P, DUBRAVEC D, FONZAR A, FOURMOUSIS I, MAYFIELD L, ROSSI R, SILVESTRI M, TIEDEMANN C, TOPOLL H, VANGSTED T, WALLKAMM B: Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 29: 317-325 (2002)
- TONETTI MS, FOURMOUSIS I, SAUVAN J, CORTELLINI P, BRÄGGER U, LANG NP: Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 31: 1092-1098 (2004)
- TRABULSI M, OH TJ, EBER R, WEBER D, WANG HL: Effect of enamel matrix derivative on collagen guided tissue regeneration-based root coverage procedure. *J Periodontol* 75: 1446-1457 (2004)
- TROMBELLI L, BOTTEGA S, ZUCCHELLI G: Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 29: 433-439 (2002)
- TROMBELLI L: Which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect? *Periodontol* 2000 23: 88-105 (2005)
- TROMBELLI L, ANNUNZIATA M, BELARDO S, FARINA R, SCABBIA A, GUIDA L: Autogenous bone graft in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of deep periodontal intra-osseous defects: a report of 13 consecutively treated patients. *J Clin Periodontol* 33: 69-75 (2006)
- VAN DER PAUW MT, VAN DEN BOS T, EVERTS V, BEERTSEN W: Enamel matrix-derived protein stimulates ATTACHMENT of periodontal ligament fibroblast and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor 1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Periodontol* 71: 31-43 (2000)
- VAN DER PAUW MT, EVERTS V, BEERTSEN W: Expression of integrins by human periodontal ligament and gingival fibroblasts and their involvement in fibroblast adhesion to enamel matrix-derived proteins. *J Periodont Res* 37: 317-323 (2002)
- VELASQUEZ-PLATA D, SCHEYER ET, MELLONIG JT: Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 73: 433-440 (2002)
- WACHTEL H, SCHENK G, BOHM S, WENG D, ZUHR O, HÜRZELER MB: Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 30: 496-504 (2003)
- WALTER C, JAWOR P, BERNIMOULIN JP, HÄGEWALD S: Moderate effect of enamel matrix derivative (Emdogain®) on Porphyromonas gingivalis growth in vitro. *Arch Oral Biol* (2005)
- WENNSTRÖM JL & LINDHE J: Some effects of enamel matrix proteins on wound healing in the dento-gingival region. *J Clin Periodontol* 29: 9-14 (2002)
- WIKESJÖ UME & SELVIG KA: Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000 19: 21-39 (2000)
- WORLD WORKSHOP IN PERIODONTOLOGY: The American Academy of Periodontology. *Ann Periodontol* 1: 618-670 (1996)
- YILMAZ S, KURU B, ALTUNA-KIRAC E: Enamel matrix proteins in the treatment of periodontal sites with horizontal type of bone loss. *J Clin Periodontol* 30: 197-206 (2003)
- YUAN K, CHEN CL, LIN MT: Enamel matrix derivative exhibits angiogenic effect in vitro and in a murine model. *J Clin Periodontol* 30: 732-738 (2003)
- YUKNA RA & MELLONIG J: Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol* 71: 752-759 (2000)
- ZETTERSTRÖM O, ANDERSSON C, ERIKSSON L, FREDERIKSSON A, FRISKOPP J, HEDEN G, JANSSON B, LUNDGREN T, NILVEUS R, OLSSON A, RENVERT S, SALONEN L, SJÖSTRÖM L, WINELL A, ÖSTGREN A, GESTRELIUS S: Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol* 24: 697-704 (1997)
- ZUCHELLI G, BERNARDI F, MONTEBUGNOLI L, DE SANCTIS: Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol* 73: 3-12 (2002)
- ZUCHELLI G, AMORE C, MONTEBUGNOLI L, DE SANCTIS M: Enamel matrix proteins and bovine porous mineral in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol* 74: 1725-1735 (2003)

Legenden:

Abb. 1

Die Heilung nach regenerativer Therapie mit Straumann Emdogain resultierte in einer Regeneration von Zement (NC), Desmodont (NPL) und Knochen (NB) koronal der Markierung (N) welcher den tiefsten Punkt der Knochentasche zeigt. D: Dentin.

Abb. 2

Höhere Vergrößerung der in Abb. 1 dargestellten Bereiche. NC: Zement, NPL: Desmodont, NB: Knochen, D: Dentin.

Abb. 3

Die intraoperative Situation zeigte einen sehr tiefen intraossären Defekt.

Abb. 4

Vier Jahre nach regenerativer Therapie mit Straumann Emdogain zeigte das Reentry eine fast vollständige Regeneration des intraossären Defekts.

Abb. 5

Die Heilung nach regenerativer Therapie mit Straumann Emdogain und einem Knochenersatzmaterial (Straumann Bone Ceramic) resultierte in einer Regeneration von Zement (NC), Desmodont (NPL) und Knochen (NB) in einem intraossären Defekt. D: Dentin, G: Knochenersatzmaterial.

Abb. 6

Höhere Vergrößerung des in Abb. 5 dargestellten Bereichs. NC: Zement, NPL: Desmodont, NB: Knochen, G: Knochenersatzmaterial.



DR. MED. DENT. DANIEL ENGLER-HAMM, MSC

- 1997–2002** Studium der Zahnheilkunde an der Universität Witten/Herdecke
- 2000–2002** Promotion: „Retrospektive Analyse osseointegrierter Titanimplantate und Empfehlungen zur klinischen Implantatnachsorge“
- 2003–2006** Immatrikuliert in das postgraduierten Programm für Parodontologie an der Tufts-University
- Seit 2004** Redaktionsbeirat: Dentale Implantologie und Parodontologie, Flohr-Verlag, Rottweil
- 2004–2006** „Master of Science“ Programm der Tufts University School of Dental Medicine, Boston, USA
- 2006** Ernennung zum Spezialisten der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP)
- 2006** Erreichen des „Diplomate of the American Board of Periodontology“ Status
- 2006–2007** Abteilung für prothetische Zahnheilkunde, Tufts University School of Dental Medicine, Boston, USA. Dies im Rahmen des Stipendiums „Lazzara Fellowships in Advanced Implant Surgery“ der American Academy of Periodontology Foundation
- Seit 2007** Redaktionsbeirat: Oralchirurgie Journal, OEMUS-Verlag, Leipzig
- 2007** Anerkennung des „Tätigkeitsschwerpunkt Implantologie“ der Deutschen Gesellschaft für Implantologie
- Seit 2007** Tätigkeit in Fachpraxis Dr. Steinmann, München
- Seit 2007** Freier Redakteur und Referent für www.dental-online-college.de

INTEGRATION DER PARODONTALEN REGENERATION IN DIE TÄGLICHE PRAXIS

Viele von uns fragen sich immer wieder, warum die Regeneration (GTR) an manchen Zähnen funktioniert während sich an anderen kein Erfolg einstellt. Die wissenschaftliche Literatur bestätigt im Allgemeinen unsere Beobachtung der Unvorhersehbarkeit einer regenerativen Therapie^{1 2 3}. Selbstverständlich kann Emdogain zu einem signifikant besseren Ergebnis führen als der modifizierte Widman-Lappen, allerdings ist uns der Grund für die Unregelmäßigkeit der Therapieerfolge nicht bewusst.

Von der wissenschaftlichen Seite her scheint die klinische Unregelmäßigkeit bezogen auf den Erfolg der regenerativen Behandlung somit belegt zu sein und führt dazu, dass viele Praktiker aus Angst vor einem Misserfolg von einer regenerativen Therapie Abstand nehmen. Desweiteren erhält der proaktive oder unwissende Kliniker einen Freischein, die GTR Therapie auch an weniger "idealen" Defekten durchzuführen, bei entsprechend geringer Erfolgswahrscheinlichkeit.

Ist der Erfolg der GTR-Behandlung wirklich nicht vorhersehbar?

Liegt es vielleicht am manuellen Geschick des Operators oder gar an einzelnen bzw. der Summation von verschiedenen Risikofaktoren wie zum Beispiel Rauchen, Diabetes mellitus, etc.? An dieser Stelle vertreten verschiedene Kliniker und Wissenschaftler sicherlich unterschiedliche Meinungen.^{4 5 6 7 8 9 10}

Der Referent wird veranschaulichen, welche Gründe seiner Ansicht nach Ursache für diese Unsicherheiten sind und wie eine regenerative Therapie möglicherweise vorhersehbar und erfolgreich durchgeführt werden kann.¹¹

Der Vortrag wird zunächst die Frage der Prognoseeinschätzung von Zähnen kurz wiederholen.^{12 13 14 15} Anhand der Einzelzahnprognose lässt sich die Faszination der regenerativen Therapie am besten veranschaulichen. Eine Verbesserung der Prognose von fragwürdig (gut – mittelmässig – schlecht – fragwürdig – hoffnungslos) zu gut oder zu mittelmässig ist ein großartiges Therapieergebnis, da es die Verweildauer eines parodontal geschädigten Zahnes in der Mundhöhle möglicherweise deutlich verlängern kann.

Welche Einzelzahnprognose ist eigentlich am besten für die regenerative Therapie geeignet? Ist die Indikation eher bei Zähnen mit mittelmässiger, schlechter oder fragwürdiger Prognose zu suchen, und kann es sein, dass vielleicht gerade Zähne mit schlechter oder fragwürdiger Prognose heutzutage eher extrahiert als regeneriert werden?

In Folge werden die unterschiedlichen Indikationen für die regenerative Therapie in der klinischen Praxis aufgezeigt und differentialdiagnostisch erläutert¹¹.

Der Referent stellt die Hypothese auf, dass die regenerative Therapie bei richtiger Indikationsstellung nicht unvorhersehbare Ergebnisse aufzeigt, sondern vorhersehbare und signifikante Verbesserungen des parodontalen Attachments die Regel sein können.^{16 17} Der Referent begründet dies mit einer strengen differentialdiagnostischen Therapieauswahl zwischen dem modifizierten Widman-Lappen, der implantologischen Rehabilitation, der resektiven Parodontitis-therapie sowie der regenerativen Therapie. Die Vorlesung wird in aller Kürze die unterschiedlichen Indikationen aufzeigen und die Vorhersehbarkeit der regenerativen Behandlung bei der Therapie von infraossären Defekten darstellen und begründen.

Leider ist es unmöglich, in einer 45-minütigen Vorlesung auf alle relevanten Details einzugehen, da der Prozess der therapeutischen Entscheidungsfindung sowie dessen praktische Umsetzung fast das gesamte parodontale Behandlungsspektrum umfasst.

Falls aber die Vorlesung oder die Thematik Ihr Interesse geweckt haben sollte, lädt Sie die Firma Straumann sowie der Referent ganz herzlich in das **Straumann Emdogain Trainingszentrum** der Fachpraxis Dr. Steinmann und Dr. Engler-Hamm **in München** zu einer praktischen und theoretischen Wissensvertiefung ein.¹⁸ Alternativ haben Sie auch die Möglichkeit, einen von zwei Ganztageskursen zum Thema: "Entscheidungsfindung in der Parodontaltherapie" im Jahr 2009 in der Europäischen Akademie für zahnärztliche Fortbildung (EAZF) in München zu absolvieren.

¹¹ Needleman IG, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ, Worthington HV. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. [update in Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD001724; PMID: 16625546]. Cochrane Database of Systematic Reviews. (2):CD001724, 2001.

²¹ Aichelmann-Reidy ME, Reynolds MA. Predictability of clinical outcomes following regenerative therapy in intrabony defects. *Journal of Periodontology*. 79(3):387-93, 2008 Mar.

³¹ Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.

⁴¹ Kornman KS, Robertson PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontology* 2000. 22:22-43, 2000 Feb.

⁵¹ Cortellini P, Tonetti MS. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000. 22:104-32, 2000 Feb.

⁶¹ Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I, Sicilia A, Blanco J, Rebelo H, Rasperini G, Merli M, Cortellini P, Suvan JE. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *Journal of Periodontology*. 75(5):726-33, 2004 May.

⁷¹ Zohar R, Tenenbaum HC. How predictable are periodontal regenerative procedures?. *Journal Canadian Dental Association*. 71(9):675-80, 2005 Oct.

⁸¹ Hoffmann T, Richter S, Meyle J, Gonzales JR, Heinz B, Arjomand M, Sculean A, Reich E, Jepsen K, Jepsen S, Boedeker RH. A randomized clinical multicentre trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part III: patient factors and treatment outcome. *Journal of Clinical Periodontology*. 33(8):575-83, 2006 Aug.

⁹¹ Slotte C, Asklow B, Lundgren D. Surgical guided tissue regeneration treatment of advanced periodontal defects: a 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Periodontology*. 34(11):977-84, 2007 Nov.

¹⁰¹ Cortellini P, Tonetti MS. Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: scientific evidence and clinical experience. *Journal of Periodontology*. 76(3):341-50, 2005 Mar.

¹¹¹ Engler-Hamm & Glindemann Entscheidungsfindung in der Parodontaltherapie – vom Scaling bis zur Extraktion. *ZZI* 2006;22(3):228-235.

¹²¹ McGuire MK. Prognosis vs outcome: predicting tooth survival. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*. 21(3):217-20, 222, 224 passim; quiz 230, 2000 Mar.

¹³¹ Fardal O, Johannessen AC, Linden GJ. Tooth loss during maintenance following periodontal treatment in a periodontal practice in Norway. *Journal of Clinical Periodontology*. 31(7):550-5, 2004 Jul.

¹⁴¹ Muzzi L, Nieri M, Cattabriga M, Rotundo R, Cairo F, Pini Prato GP. The potential prognostic value of some periodontal factors for tooth loss: a retrospective multilevel analysis on periodontal patients treated and maintained over 10 years. *Journal of Periodontology*. 77(12):2084-9, 2006 Dec.

¹⁵¹ Eickholz P, Kaltschmitt J, Berbig J, Reitmeir P, Pretzl B. Tooth loss after active periodontal therapy. 1: patient-related factors for risk, prognosis, and quality of outcome. *Journal of Clinical Periodontology*. 35(2):165-74, 2008 Feb.

¹⁶¹ Rosling B, Nyman S, Lindhe J. The effect of systematic plaque control on bone regeneration in infrabony pockets. *J Clin Periodontol*. 1976;3(1):38-53.

¹⁷¹ Slotte C, Asklow B, Lundgren D. Surgical guided tissue regeneration treatment of advanced periodontal defects: a 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Periodontology*. 34(11):977-84, 2007 Nov.

¹⁸¹ Wittwer BA, Engler-Hamm D. Kursbeschreibung. Ist die regenerative Therapie vorhersagbar? *Dent Implantol* 12, 5, 388-390 (2008).

Fall 1: Regeneration

Zahn 26 hat eine 8 mm Sondierungstiefe nach Phase I-Therapie (vorher 11 mm), einen tiefen infraossären Knochendefekt und eine fragwürdige – hoffnungslose Prognose.



Klinisch zeigt sich ein dreiwandiger Knochendefekt sowie eine Klasse III Furkation.



1 Jahr nach regenerativem Eingriff beträgt die Sondierungstiefe nur noch 4 – 5 mm. Die Prognose des Zahnes ist gut – mittelmässig.



Fall 2: Resektion

Die Zähne 46 und 47 haben einen mittleren Wurzelstamm und kleine infraossäre Knochendefekte.



Inkompletter passiver Zahndurchbruch liegt vor und umfangreicher restaurativer Therapiebedarf besteht. Die Sondierungstiefen liegen bei 5 – 6 mm nach Phase I Therapie. Die Prognose der Zähne ist gut-mittelmässig.



Nach resektiver Therapie beträgt die Sondierungstiefe nur noch 2 – 3 mm. Die Prognose der Zähne ist gut.



Das Abschlussröntgenbild zeigt eine durch resektive Therapie bedingte plane, interdental Alveolarkammarchitektur. Das Vorhandensein einer intakten Lamina Cribiformis lässt auf stabile parodontale Verhältnisse schliessen.



www.straumann.com

International Headquarters

Institut Straumann AG
Peter Merian-Weg 12
CH-4002 Basel, Switzerland
Phone +41 (0)61 965 11 11
Fax +41 (0)61 965 11 01

National Distributor

Straumann GmbH
Jechtinger Straße 9
79111 Freiburg
Tel.: 0761/4501 0
Fax: 0761/4501 149
info.de@straumann.com
www.straumann.de

Kundenberatung/Bestellannahme

Tel.: 0761/4501 333
Fax: 0800/4501 400
order.de@straumann.com