

Auswertung von humanen Rezessionsdefekten nach der Behandlung mit einem koronal verschobenen Lappen und entweder gereinigtem rhPDGF-BB und Beta-Tricalcium-Phosphat oder Bindegewebe: Histologische und Mikro-CT-Untersuchung



Michael K. McGuire, DDS*/E. Todd Scheyer, DDS, MS*
Myron Nevins, DDS**/Peter Schupbach, PhD***

In der vorliegenden Studie wurden die histologischen und mikrocomputer-tomografischen (Mikro-CT) Ergebnisse der Behandlung von gingivalen Rezessionsdefekten untersucht, die entweder mit einem subepithelialen Bindegewebestransplantat oder mit 0,3 mg/ml rekombinantem humanem PDGF-BB (rhPDGF-BB) auf einer Matrix aus Beta-Tricalcium-Phosphat (β -TCP) behandelt worden waren. In sechs Prämolaren mit höchstens 3 mm keratinisiertem marginalem Gewebe, einem Knochenkamm, der 2 bis 3 mm apikal zum neugeschaffenen Gingivarand lag, und einer Rezessionstiefe von mindestens 3 mm wurden chirurgisch gingivale Defekte angelegt. Die Defekte blieben zwei Monate unberührt. Dann wurden vier Defekte mit rhPDGF-BB + β -TCP und einem Wundheilverband behandelt. Zwei Defekte erhielten ein Bindegewebestransplantat. Jeder transplantierte Bereich wurde mit einem koronal verschobenen Lappen abgedeckt. Nach neun Monaten wurden für die Untersuchung Schnitte angefertigt. Alle vier mit rhPDGF-BB + β -TCP behandelten Bereiche wiesen Bindegewebsfasern (Sharpey-Fasern) auf, die senkrecht in neugebildeten Zement und Alveolarknochen inserierten. In den beiden Arealen, die mit einem Bindegewebestransplantat behandelt worden waren, war koronal zum Knochenkamm ein langes Saumepithel zu sehen. Es verliefen Bindegewebsfasern parallel zu den benachbarten Wurzeloberflächen, ohne Anzeichen einer Insertion in den Zement oder den Knochen. Es lagen keine Anzeichen für regenerierten Zement, inserierende Bindegewebsfasern oder unterstützenden Alveolarknochen vor. Es ist möglich, das Parodont bei gingivalen Rezessionsdefekten mit einer durch einen Wachstumsfaktor unterstützten Therapie zu regenerieren. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2009;29:7–21.)

* Privatpraxis, Houston, Texas, USA.

** Privatpraxis, Swampscott, Massachusetts, USA.

*** Assistenzprofessor, School of Dental Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Korrespondenz an: Dr. Michael K. McGuire, 3400 S. Gessner, Suite 102, Houston, TX 77063, USA; Fax: +1 713-952-0614; E-Mail: mkmperio@swbell.net

Die Prognostizierbarkeit der Wurzeldeckung bei gingivalen Rezessionsdefekten ist vor allem wegen der verbesserten Ästhetik und Plaquebeseitigung, der geringeren Empfindlichkeit und zur Vorbeugung von Kariesbefall auf der Wurzeloberfläche wichtig. Laut Trombelli sollen mit Transplantaten zur Wurzeldeckung zwei Ziele erreicht werden: (1) die Wiederherstellung der funktionellen und ästhetischen Morphologie des mukogingivalen Komplexes und (2) die Regeneration des verloren gegangenen parodontalen Attachments. Dazu gehört die Bildung von neuem Zement mit inserierenden Bindegewebsfasern und stützendem Alveolarknochen¹. In zwei neueren systematischen Berichten zu randomisierten kontrollierten klinischen Untersuchungen wurde bestätigt, dass mit den aktuellen Verfahren zur Weichgewebeaugmentation normalerweise effektiv eine Wurzeldeckung erzielt werden kann^{2,3}. In beiden Berichten war mit dem Bindegewebestransplantat eine effektivere Reduzierung der gingivalen Rezession erzielt worden als mit der gesteuerten Geweberegeneration (GTR). Weniger klar ist allerdings, wie gut mit den aktuellen Verfahren zur Wurzeldeckung eine Regeneration des verloren gegangenen parodontalen Attachments mit neuem Zement, inserierenden Bindegewebsfasern und Alveolarknochen erreicht wird.

In der Literatur zur Parodontologie finden sich zahlreiche Artikel dazu, wie effektiv mit den etablierten rezessionsbezogenen Therapien das Gewebe des verloren gegangenen Attachments regeneriert werden kann. Die Untersuchungen zum regenerativen Potenzial der GTR ergaben sehr unterschiedliche Ergebnisse. Es wurden sowohl eine mäßig stabile Regeneration des Parodonts als auch die Bildung eines langen

Saumepithels oder ein Bindegewebsattachment beobachtet⁴⁻⁷. In Studien zur Untersuchung azellulärer Hautmatrix wurden andererseits keine positiven regenerativen Ergebnisse verzeichnet. Vielmehr fand sich immer wieder ein histologisches Muster der fibrösen Adhäsion an den benachbarten Wurzeloberflächen oder eine Kombination aus parallel ausgerichteten Bindegewebsfasern und einem langen Saumepithel^{8, 9}. In histologischen Studien zu Schmelzmatrix-Derivat wurden allerdings positivere Anzeichen eines regenerativen Potenzials beobachtet. So wurde definitiv, wenn auch in begrenztem Umfang, die Regeneration von Zement, parodontalem Ligament (PDL) und stützendem Alveolarknochen festgestellt¹⁰⁻¹². Letztlich wird in den meisten Studien die Ansicht vertreten, dass die Heilung entweder durch ein langes Saumepithel oder durch die Bindegewebsadhäsion an der Wurzeloberfläche erfolgt^{9, 13-17}, auch wenn es in einigen Studien heißt, Bindegewebstransplantate könnten anscheinend zu einer begrenzten Regeneration führen.

Bindegewebstransplantate sind vermutlich die am besten prognostizierbare Technik zur Wurzeldeckung, aber ihre Verwendung unterliegt auch gewissen Einschränkungen: (1) für ein Bindegewebstransplantat ist eine Entnahmestelle erforderlich, (2) für das jeweilige Verfahren steht nur begrenzt Spendergewebe zur Verfügung, und (3) ein invasiver Eingriff im Spenderbereich kann zu einer erhöhten Morbidität führen. In Anbetracht dieser Einschränkungen beim Bindegewebstransplantat und weil es auch noch fraglich ist, ob es tatsächlich fehlenden Zement, PDL und stützenden Alveolarknochen regenerieren kann, bieten die aktuellen Fortschritte beim Tissue Engi-

neering mögliche therapeutische Alternativen, mit denen gingivale Rezessionsdefekte effektiv behandelt werden können und mit denen sich alle drei Gewebstypen des parodontalen Attachments regenerieren lassen.

In einer kürzlich veröffentlichten Pivotsstudie wurde die klinische Effektivität und Sicherheit von β -TCP allein oder mit rhPDGF-BB zur Behandlung signifikanter intraossärer Defekte und Furkationsdefekte der Klassen I und II verglichen. Dies führte dazu, dass die Food and Drug Administration der USA die Verwendung von rhPDGF-BB 0,3 mg/ml auf einer Matrix aus β -TCP (GEM 21S, Osteohealth) für die Behandlung von intraossären Defekten und Furkationsdefekten der Klassen I und II und von gingivalen Rezessionsdefekten genehmigte¹⁸. Seit den späten 1980er Jahren, als entdeckt wurde, dass PDGF die Regeneration von Zement, parodontalem Ligament und Knochen fördert, sind fast 100 Studien zur stimulierenden Wirkung von PDGF auf die Chemotaxis und die Proliferation von PDL und alveolären Knochenzellen bei Tieren und Menschen veröffentlicht worden^{19, 20}. In mehreren neueren Studien wurde dokumentiert, dass PDGF die histologisch nachweisbare vollständige parodontale Regeneration bei schweren humanen intraossären Defekten und Furkationsdefekten der Klasse II fördern kann²¹⁻²³.

Aufgrund der positiven chemotaktischen und proliferativen Wirkung von rhPDGF-BB auf das PDL und die alveolären Knochenzellen sowie der Fähigkeit von rhPDGF-BB, das Parodont zu regenerieren, haben McGuire und Scheyer vor Kurzem die klinischen Ergebnisse von rhPDGF-BB mit β -TCP und einer Kollagenmembran zur Behandlung einer Reihe von gingivalen Rezessionsdefekten untersucht. Sie vergli-

chen dabei die durch den Wachstumsfaktor begünstigten Ergebnisse mit denen des aktuellen klinischen Goldstandards zur Wurzeldeckung, des subepithelialen Bindegewebstransplantats²⁴. In beiden Verfahren wurde nach sechs Monaten eine Wurzeldeckung mit nicht mehr als 1 mm verbliebener Rezession erzielt. Weil die durch PDGF unterstützte Behandlung positive Ergebnisse ergab, insbesondere im Vergleich zu den mit Bindegewebstransplantaten erzielten Ergebnissen, wurde eine umfangreiche klinische Studie eingeleitet.

Da rhPDGF-BB auf entsprechenden Matrizen die parodontale Regeneration bei signifikanten intraossären und Furkationsdefekten fördern kann, wurde in der aktuellen Studie vor allem getestet, ob bei gingivalen Defekten mit rhPDGF-BB mit β -TCP und Kollagen-Wundverbandmatrizen eine ähnliche parodontale Regeneration erzielt werden kann. Zusätzlich wurden die regenerativen Reaktionen auf diese Tissue-Engineering-Methode mit den möglichen regenerativen Reaktionen auf das subepitheliale Bindegewebstransplantat verglichen.

Material und Methode

Die vorliegende Teilstudie gehörte zu einer größeren Studie, in der mehrere klinische Ergebnisse bei der Behandlung von Rezessionsdefekten verglichen wurden. Die angewandten Therapien wurden durch rhPDGF-BB bzw. Bindegewebstransplantate unterstützt. Die klinischen Ergebnisse der aktuellen Substudie wurden nicht in die Daten der größeren Studie aufgenommen. Bei der aktuellen Studie ging es ausschließlich darum, die histologischen regenerativen Reaktionen zu untersuchen, die mit einem Bindegewebstransplantat bzw. einer

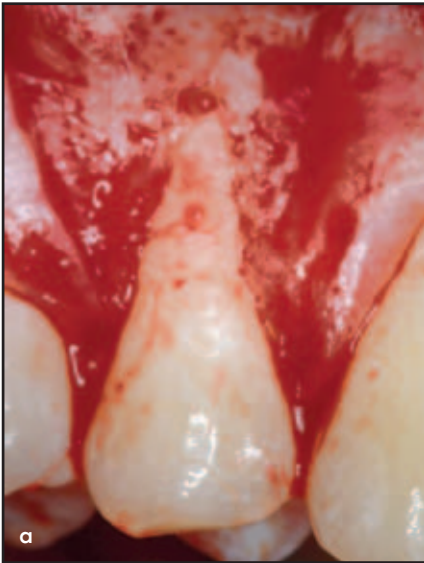


Abb. 1a und 1b (a) Chirurgisch erzeugter gingivaler Rezessionsdefekt, bei dem der Knochenkamm 2 bis 3 mm apikal vom neugeschaffenen Gingivarand entfernt ist. (b) Nach 2 Monaten Heilung befindet sich der Gingivarand etwa 3 mm apikal zur SZG (schwarze Linie).

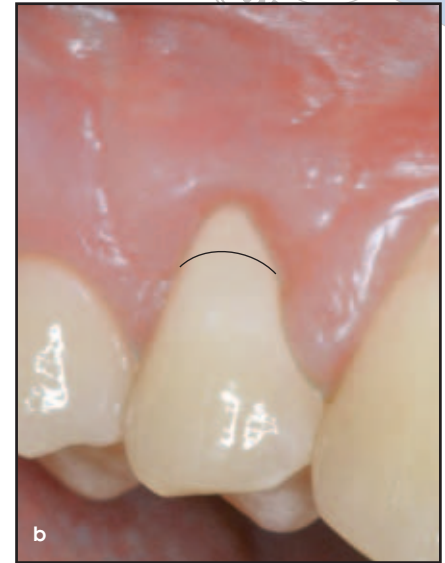


Abb. 2 (links) Korrektur der gingivalen Rezession 2 Monate nach Anlegen des Defekts, entweder mit rhPDGF-BB + β -TCP oder Bindegewebstransplantat, beides mit koronal verschobenem Lappen.



Abb. 3 (rechts) 9 Monate nach der Korrektur des Rezessionsdefekts.

durch einen Wachstumsfaktor unterstützten Behandlung erzielt wurden.

Studienteilnehmer

Die für diese Substudie erforderlichen gingivalen Rezessionsdefekte wurden an ersten Prämolaren erzeugt, die für die Extraktion vorgesehen waren. Dies betraf zwei Patienten, die sich einer kieferorthopädischen Behandlung unterzogen. Diese Patienten wurden im Juni 2006 von einem Kieferorthopäden an die Privatpraxis von zwei der Autoren überwiesen. Die Art der Studie und die damit verbundenen potenziellen Risiken sowie die Tatsache, dass

von den rezessionsbezogenen Eingriffen kein klinischer Nutzen zu erwarten war, wurden mit den Patienten besprochen. Anschließend unterzeichneten sie die Einwilligung nach Information und es wurde die Genehmigung der Ethikkommission eingeholt. Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Patienten die kieferorthopädische Behandlung, die sie sich sonst nicht hätten leisten können, kostenlos.

Gesamtkonzept der Studie

In den ersten Prämolaren, die für die Extraktion vorgesehen waren, wurden chirurgisch Defekte mit den fol-

genden Eigenschaften erzeugt: (1) nicht mehr als 2 bis 3 mm keratinisiertes marginales Gewebe, (2) Knochenkamm 2 bis 3 mm apikal zum neugeschaffenen Gingivarand, (3) Rezessionstiefe mindestens 3 mm (Abb. 1). Um eine normal kontaminierte freiliegende Wurzeloberfläche zu erhalten, blieben die chirurgisch erzeugten Defekte zwei Monate unberührt. Anschließend wurden vier der sechs Defekte mit rhPDGF-BB + β -TCP + Wundheilverband behandelt. Zwei Defekte erhielten ein Bindegewebstransplantat. In jedem Fall wurde der transplantierte Bereich mit einem koronal verschobenem Lappen abgedeckt (Abb. 2 und 3). Neun



Abb. 4 (links) Entnahme en bloc 9 Monate nach der chirurgischen Korrektur der gingivalen Rezessionsdefekte.

Abb. 5 (rechts) Referenzkerben am präoperativen Gingivarand und am Alveolarkamm in den chirurgisch erzeugten Defekten vor der Korrektur der Rezessionsdefekte, entweder mit rhPDGF-BB + β -TCP oder Bindegewebstransplantat, mit koronal verschobenem Lappen.



Monate später wurden die Zähne für die histologische und die Mikro-CT-Untersuchung en bloc entnommen. Die so entstandenen Alveolardefekte wurden mit rhPDGF-BB + FDFA transplantiert (Abb. 4). Mit der kieferorthopädischen Behandlung wurde drei Monate später begonnen.

Chirurgische Erzeugung des Rezessionsdefekts

Im Anschluss an die örtliche Betäubung wurde mit einer Gingivektomie das gesamte keratinisierte marginale Gewebe bis auf 2 bis 3 mm entfernt. Mit einer intrasulkulären Inzision, die mit mesialen und distalen vertikalen Entlastungsschnitten verbunden wurde, konnte ein Lappen voller Dicke gelöst werden. Wo dies nötig war, wurde der koronale Anteil der bukkalen Kortikalis mit einer Ostektomie entfernt, sodass der Knochenkamm 2 bis 3 mm apikal vom neugeschaffenen Gingivarand entfernt war (Abb. 1). Dann

wurde der Mukoperiostlappen apikal verschoben, um einen Rezessionsdefekt von mindestens 3 mm zu erzeugen. Anschließend wurde er mit 5-0 Catgut vernäht.

Chirurgische Behandlung der Test- und Kontrollareale

Zwei Monate nach der Erzeugung der gingivalen Rezessionsdefekte wurden die Test- und Kontrollareale so behandelt, wie kürzlich von McGuire und Scheyer²⁴ beschrieben, allerdings mit den folgenden Ausnahmen. Anstelle einer Kollagen-Barrieremembran wurde ein Kollagen-Wundheilverband (Colla Tape, Integra LifeSciences), der mit rhPDGF-BB getränkt war, über die Test-Wurzeloberflächen gelegt und mit den benachbarten deepithelisierten Papillen vernäht. In der Kontrollgruppe wurden die Bindegewebstransplantate wie üblich platziert, aber nicht mit einem Kollagen-Wundheilverband abgedeckt. Der Kollagen-Wundheilverband hält die

β -TCP-Partikel zusammen und schränkt ihre Migration ein. Außerdem dient er als zusätzliches Reservoir für die Anhaftung und Freisetzung des PDGF. Bei einem herkömmlichen GTR-Verfahren ist eine okklusive Barrieremembran erforderlich, um die Migration von unerwünschten Zelltypen in den transplantierten Defekt auszuschließen. Das durch PDGF unterstützte Verfahren jedoch profitiert möglicherweise von der Umgebung des darüberliegenden Periosts. Dieses ist reich an Osteoblasten und mesenchymalen Zellen, und diese Zelltypen werden aktiv in den darunterliegenden Transplantatbereich einbezogen²⁵⁻²⁷. Die Verwendung eines porösen Kollagenverbands, der mit PDGF getränkt ist, ermöglicht die Aufnahme und chemotaktisch ausgelöste Migration der gewebergenerierenden Zellen aus dem darüberliegenden Periost in den transplantierten Bereich. Zusätzlich wurden, anders als in der früheren Machbarkeitsstudie²³, im präoperativen freien Gingivarand und im

Alveolarkamm aller Test- und Kontrollareale Referenzkerben angebracht (Abb. 5). Welche Zähne die durch den Wachstumsfaktor unterstützte Therapie und welche das Bindegewebstransplantat erhielten, wurde nach dem Zufallsprinzip ermittelt.

Extraktion der Zähne und Transplantation der verbliebenen Defekte

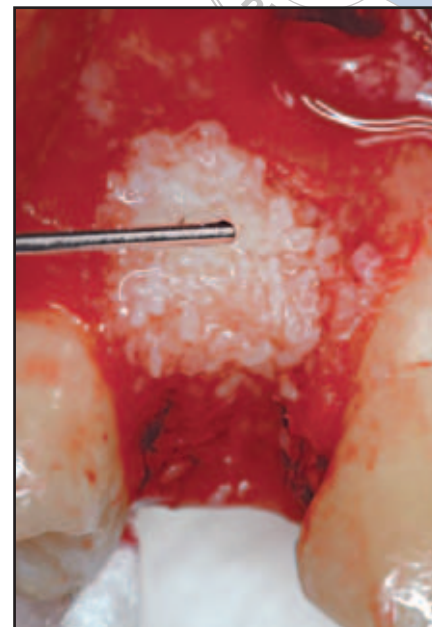
Neun Monate nach der Korrektur der Rezessionsdefekte wurde eine konservative Extraktion aller Zähne en bloc vorgenommen, wie früher bereits von McGuire und Cochran in ihrer histologischen Untersuchung von Rezessionsbereichen, die mit Schmelzmatrix-Derivat oder einem Bindegewebstransplantat behandelt worden waren, beschrieben¹¹. Anders als in der früheren Studie erfolgte die Entnahme en bloc diesmal mit piezochirurgischen Techniken (Abb. 4). Die Biopsate wurden sofort in separate Behälter gegeben, die mit 10 % neutralem gepuffertem Formalin gefüllt waren.

Sofort nach der Entnahme wurden die nun entstandenen Defekte mit gefriergetrocknetem Knochen-Allotransplantat (Life Net) transplantiert, das mit rhPDGF-BB getränkt war (Abb. 6). Drei Monate später wurde mit dem kieferorthopädischen Verschluss aller Test- und Kontrollextraktionsareale begonnen, der ohne Komplikationen verlief. In keinem der Test- und Kontrollbereiche wurden postoperative Komplikationen beobachtet.

Präparation der beschliffenen Schnitte

Die fixierten Biopsate wurden in einer aufsteigenden Äthanolreihe

Abb. 6 Nach der En-bloc-Entnahme der behandelten Bereiche wurden die Test- und Kontrollareale mit rhPDGF-BB + β -TCP + gefriergetrocknetem Knochen-Allotransplantat gefüllt.



dehydriert. Dazu wurde ein Dehydrierungssystem mit Agitation und Vakuum verwendet. Die Blöcke wurden mit dem Einbettkunststoff Technovit 7200 VLC (Kulzer) infiltriert. Die infiltrierten Biopsate wurden in Einbettformen gelegt und unter UV-Licht polymerisiert. Die polymerisierten Blöcke wurden der Länge nach mit einem Trennsystem (Exakt) in Scheiben geschnitten. Anschließend wurden die Schnitte mit einem Exakt-Schleifsystem auf eine einheitliche Dicke von 30 bis 40 μ m beschliffen und poliert. Die Schnitte wurden mit Toluidinblau/Pyronin G eingefärbt und mit einem Leica-MZ-16-Stereomikroskop und einem Leica-6000DRB-Lichtmikroskop untersucht.

Mikro-CT-Analyse

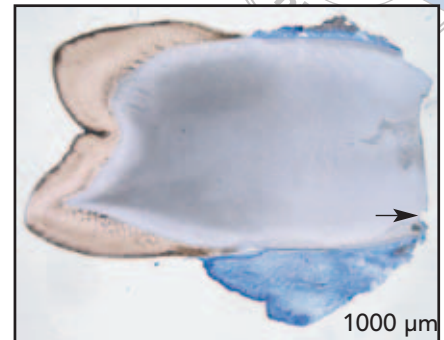
Die Biopsate wurden mit einem hochauflösenden Mikro-CT-System (μ CT 40, Scanco Medical) im Mehrschicht-Modus gescannt. Jedes Bilddaten-Set bestand aus etwa 600

Mikro-CT-Schichtaufnahmen. Die Biopsate wurden in einem hochauflösenden Modus mit einer x-, y- und z-Achsenauflösung von 16 μ m gescannt. Mit einer speziellen Software (Scanco Medical) wurden die Bilddaten-Sets dazu verwendet, dreidimensionale Ansichten der Biopsate zu erstellen.

Mit der Mikro-CT-Analyse wurde die 2-D- und 3-D-Struktur des vorher vorhandenen Knochens und des regenerierten Knochens in der Nachbarschaft der Wurzel untersucht. Die 3-D-Kontur des PDL-Bereichs wurde ausgewertet und benachbarter neuer Knochen, der mit einem PDL-Bereich verbunden war, wurde in Bezug auf die Referenzkerben im Knochen und im Gingivarand untersucht, um die histologischen Ergebnisse der parodontalen Regeneration zu verifizieren.



Abb. 7a und 7b Bilder von den Kontrollbereichen. Sowohl das Mikro-CT (links) als auch der beschliffene Schnitt (rechts) zeigen keine Anzeichen einer Knochenneubildung. Die Pfeile deuten die Referenzkerbe im Knochen an.



Ergebnisse

Neun Monate nach der Korrektur der chirurgisch erzeugten Rezessionsdefekte war mit der Bindegewebstransplantat- und der PDGF-Behandlung in allen sechs Arealen eine hundertprozentige Wurzeldeckung erzielt worden. Mit beiden Verfahren wurde die funktionelle und ästhetische Morphologie des mukogingivalen Komplexes wiederhergestellt. Allerdings zeigten sich bei der histologischen und der Mikro-CT-Untersuchung der Blockbiopsate deutliche Unterschiede bei den Ergebnissen der beiden Verfahren. Dies betraf die Bildung von neuem Zement mit inserierenden Bindegewebsfasern und stützendem Alveolarknochen. Die in diesem Artikel abgebildeten histologischen beschliffenen Schnitte und die Mikro-CT-Bilder stehen stellvertretend für die Biopsate aus mehreren Bereichen. Sie sind repräsentativ für die Ergebnisse, die im Rahmen dieser Studie in allen transplantierten Bereichen beobachtet wurden.

Ergebnisse Bindegewebstransplantat (Kontollareale)

In keinem der Kontrollareale fanden sich Anzeichen einer parodontalen Regeneration. Weder in den beschliffenen Schnitten noch in den Biopsaten, die mit dem Mikro-CT untersucht wurden, waren Anzeichen für neuen Knochen zu erkennen (Abb. 7). In jedem Kontrollbereich waren koronal zum Knochenkamm langes Saumepithel und parallel verlaufende Bindegewebsfasern zu erkennen (Abb. 8). Außer einem isolierten Bild mit reaktivem reparativen Zement in einer der gingivalen Kerben war kein regenerierter Zement zu sehen (Abb. 8). Die nähere Untersuchung der beschliffenen histologischen Schnitte an einem Zahn zeigte auch Anzeichen einer Dentinresorption in der Nachbarschaft des dort angebrachten Bindegewebstransplantats (Abb. 9).

Ergebnisse rhPDGF-BB + β -TCP (Testareale)

Im Gegensatz zu den Kontrollarealen wiesen die vier Testbereiche Anzeichen einer Regeneration von Zement, PDL und stützendem Alveolarknochen auf. Sowohl in den beschliffenen Schnitten als auch in den Mikro-CT-Bildern waren signifikante Mengen an regeneriertem Knochen koronal zur Knochen-Referenzkerbe zu sehen. In mehreren Bereichen erstreckte sich dieser regenerierte Knochen gerade apikal zu der gingivalen Kerbe. Das war signifikant (Abb. 10 und 11). Außerdem handelt es sich bei dem regenerierten Knochen auf den Mikro-CT-Bildern um reifen Lamellenknochen, analog zur Lamina dura, die in dentalen periapikalen Röntgenbildern zu beobachten ist. Manchmal sind in den Mikro-CT-Bildern und in den beschliffenen Schnitten unterhalb dieser dichten regenerierten Kortikalis noch Restpartikel von β -TCP zu erkennen. Sie beeinträchtigen anscheinend die stabilere

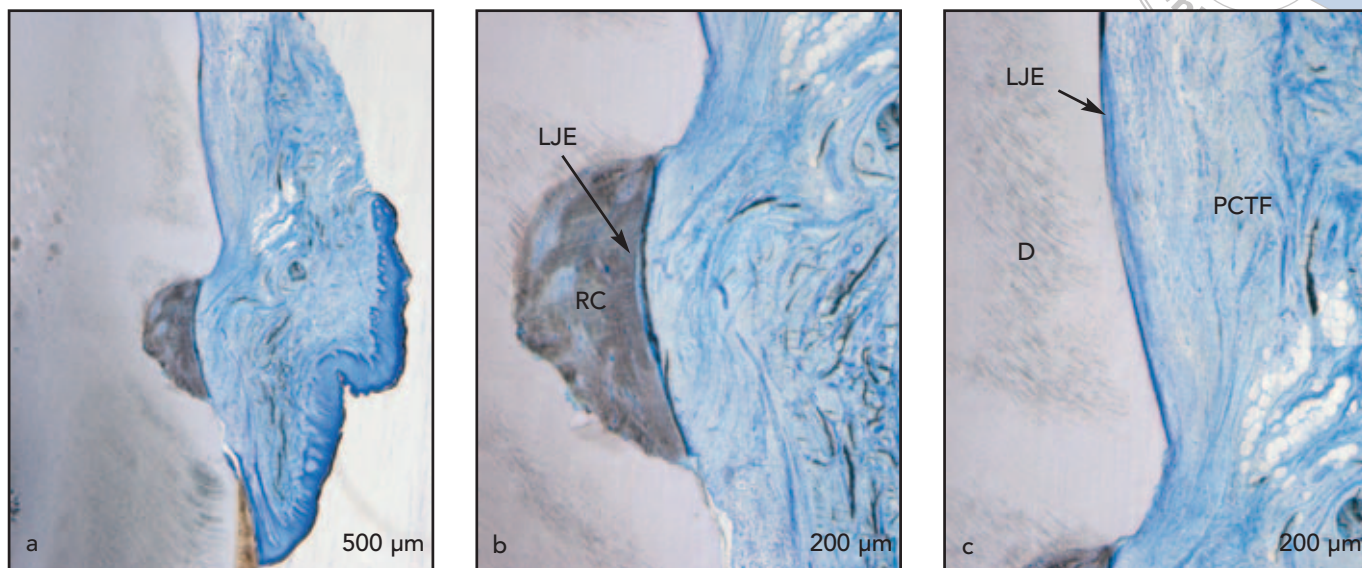
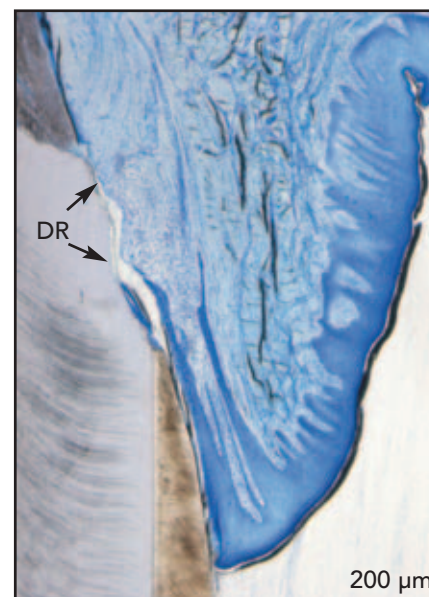


Abb. 8 Bilder von den Kontrollbereichen. Das Bild in geringer Vergrößerung (a) zeigt vor allem parallel ausgerichtete Bindegewebsfasern an der Wurzeloberfläche. Die Gingivakerbe (b) ist mit reaktivem reparativem Zement gefüllt, der mit langem Saumepithel bedeckt ist. Die stärkere Vergrößerung (c) zeigt ein adhäsives Bindegewebsattachment ohne Anzeichen von Zement oder stützendem Knochen und parallel ausgerichtete Bindegewebsfasern. LJE = langes Saumepithel; D = Dentin; PCTF = parallele Bindegewebsfasern; RC = reparativer Zement.

Abb. 9 Kontrollbereich. Die Dentinresorption (DR) neben dem Bindegewebstransplantat ist zu erkennen.



Knochenbildung, wie sie in den Bereichen zu erkennen ist, in denen das β -TCP bereits resorbiert ist (Abb. 12).

Zusätzlich zum stützenden Alveolarknochen waren in allen vier Testarealen regeneriertes PDL und zellulärer Zement zu erkennen. Mehrere

der beschliffenen Schnitte weisen einen einheitlichen PDL-Bereich mit Bindegewebsfasern auf, die senkrecht in den regenerierten zel-

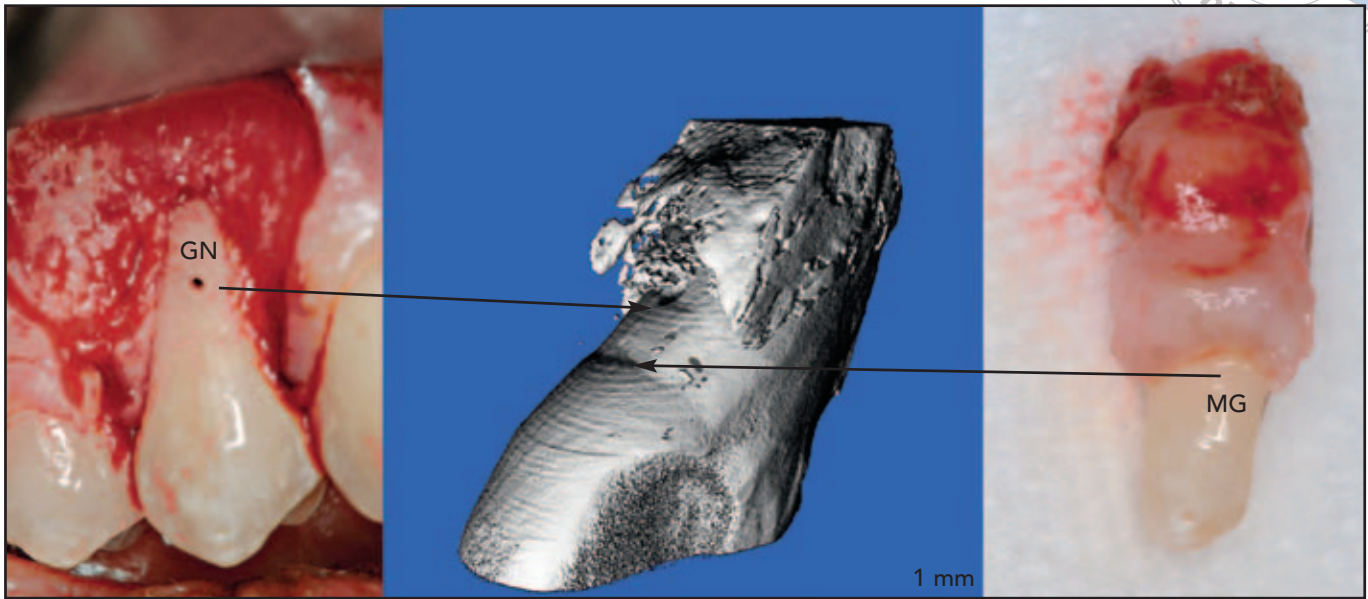


Abb. 10 (links) Klinische Ansicht eines Testbereichs unmittelbar vor der Behandlung mit rhPDGF-BB + β -TCP, einem Kollagen-Wundheilverband und einem koronal verschobenen Lappen. Die Referenzkerben im Knochen und in der Gingiva wurden 2 Monate nach Erzeugung des Rezessionsdefekts angebracht. GN = Gingivakerbe. (Mitte) Das Mikro-CT-Bild, das 9 Monate nach der Behandlung mit dem Wachstumsfaktor gemacht wurde, zeigt eine signifikante koronale Knochenbildung fast bis zur Gingivakerbe. (rechts) 9 Monate nach der Behandlung mit rhPDGF-BB + β -TCP ist eine vollständige Wurzelabdeckung erzielt. MG = marginale Gingiva.

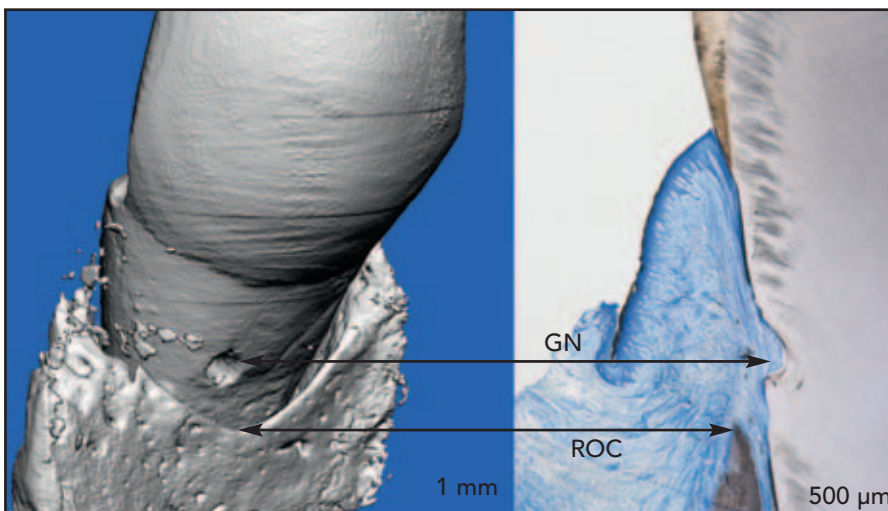


Abb. 11 (links) 9 Monate nach der Behandlung mit dem Wachstumsfaktor ist dichte Kortikalis zu erkennen, die sich direkt apikal zu der Referenzkerbe in der Gingiva (GN) gebildet hat. (rechts) In diesem beschliffenen Schnitt haben sich neuer Knochen und PDL fast bis zu der Gingiva-Referenzkerbe (GN) gebildet, was die Mikro-CT-Befunde bestätigt. ROC = regenerierter Knochenkamm.

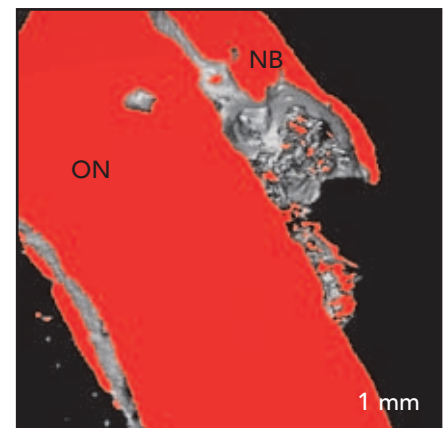


Abb. 12 in diesem transversalen Mikro-CT-Bild eines Testareals ist neuer Knochen (NB) koronal zur Knochen-Referenzkerbe (ON) zu sehen. Koronal liegt neuer Knochen über den Restpartikeln des β -TCP vor.



Abb. 13a In dieser Ansicht mit geringerer Vergrößerung ist ein Testbereich mit einem gut definierten PDL direkt apikal zu der gingivalen Referenzkerbe (GN) zu sehen.

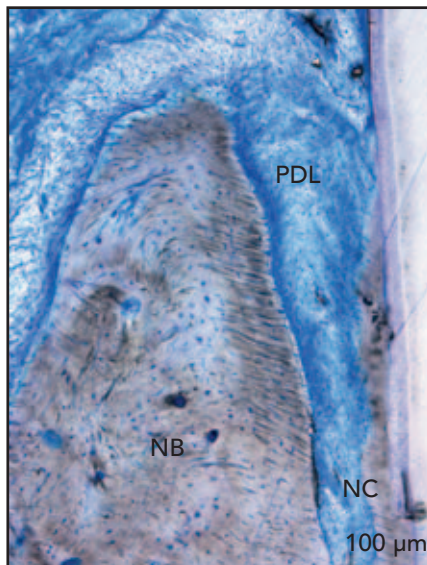


Abb. 13b Bei stärkerer Vergrößerung sind die senkrecht ausgerichteten Bindegewebsfasern zu erkennen, die in den neugebildeten Knochen (NB) und in den zellulären Zement (NC) inserieren. PDL = parodontales Ligament.

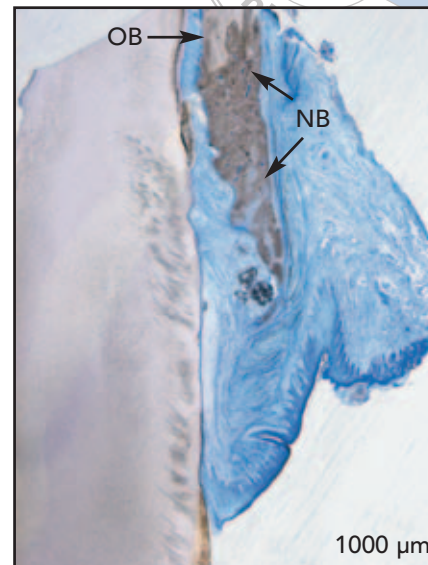


Abb. 14 In dieser stärkeren Vergrößerung sind 9 Monate nach der Transplantation mit rhPDGF-BB + β -TCP neugebildeter Zement, PDL und Knochen zu sehen. Die Grenze zwischen dem alten Knochen (OB) und dem regenerierten Knochen (NB) ist deutlich zu erkennen. Der neue Knochen geht vom ursprünglichen Alveolarkamm aus.

lulären Zement und den Knochen inserieren (Abb. 13 und 14).

Neun Monate nach der Transplantation mit rhPDGF-BB + β -TCP war die Regeneration des parodontalen Attachmentgewebes bei der Untersuchung der beschliffenen Schnitte deutlich zu erkennen. In einer der Knochenreferenzkerben waren verschiedene Stadien der Zementregeneration zu erkennen. Es waren Zementoblasten zu erkennen, die aktiv hoch zellulären, nicht mineralisierten Zement oder Zementoid bildeten. Neben dem Zementoid hat sich neumineralisierter Zement gebildet (Abb. 15).

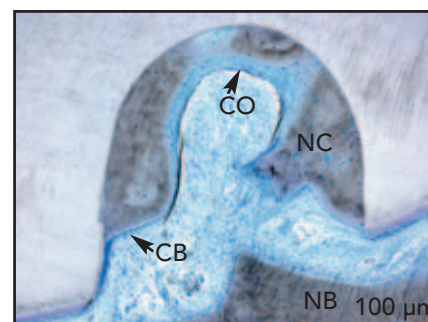


Abb. 15 Testareal. Verschiedene Phasen der Zementbildung in einer der Knochenreferenzkerben. Zementoblasten (CB) bilden aktiv zellulären, nicht mineralisierten Zement (Zementoid; CO). Neben dem Zementoid hat sich mineralisierter Zement (NC) gebildet. NB = neuer Knochen.

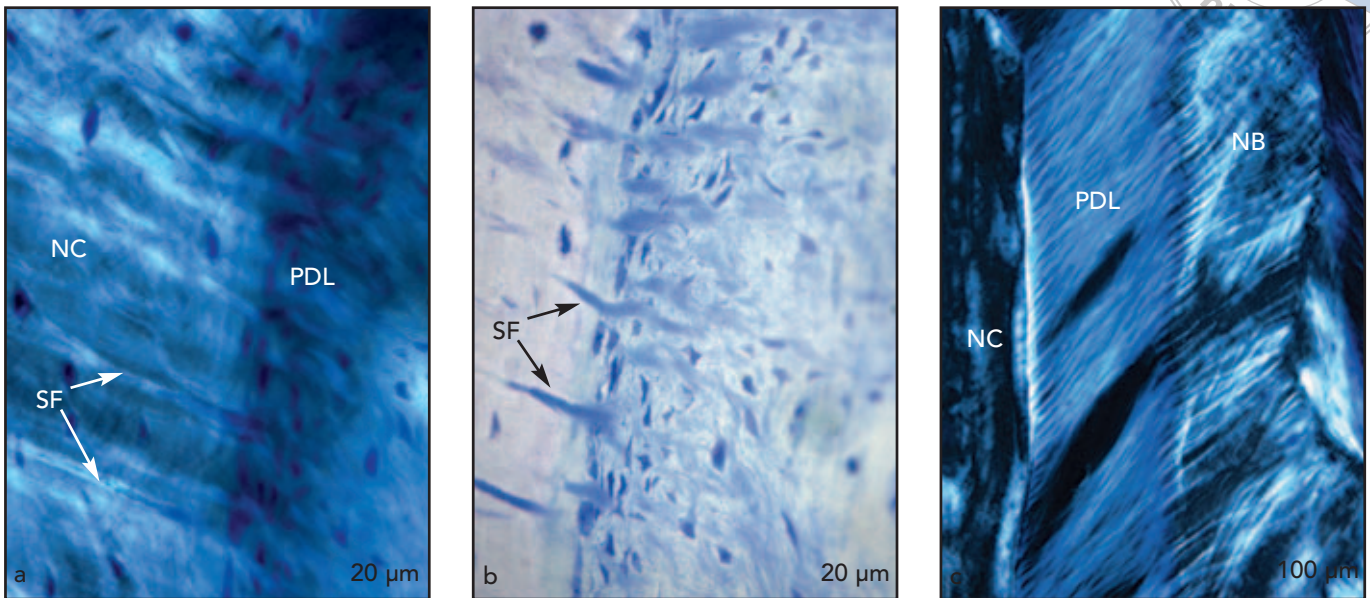


Abb. 16a bis 16c Testareal. Unter polarisiertem Licht sind die Sharpey-Fasern (SF) zu erkennen, die in den neugebildeten Knochen (NB) und den Zement (NC) inserieren. In dem beschliffenen Schnitt sind auch gut definierte Bindegewebsfasern zu erkennen, die in den regenerierten Zement inserieren. PDL = parodontales Ligament.

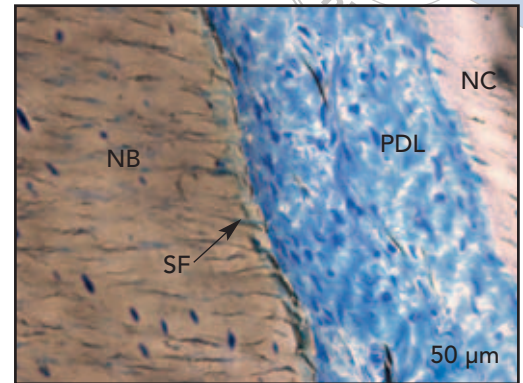
Per definitionem erfordert die parodontale Regeneration, dass PDL-Fasern in Zement und Knochen inserieren. Unter polarisiertem Licht waren Sharpey-Fasern zu erkennen, die im Bereich der Knochen-Referenzkerbe in den neugebildeten Zement und Knochen inserierten (Abb. 16). In den beschliffenen Schnitten waren auch gut definierte Gewebefasern zu erkennen, die in den regenerierten Zement und Knochen inserierten (Abb. 17).

Diskussion

Die Behandlungsziele für gingivale Rezessionsdefekte können in drei Hauptkategorien unterteilt werden: (1) die Wiederherstellung der schützenden funktionellen Morphologie des mukogingivalen Komplexes, (2) die Wiederherstellung des ästhetischen anatomischen Gleichgewichts zwischen dem marginalen Gewebe und der benachbarten Zahnwurzel und Krone und (3) die Regeneration des verloren gegangenen parodontalen Attachments, wozu die Bildung von neuem Zement mit inserierenden Bindegewebsfasern und stützendem Alveolarknochen gehört¹. In zahlreichen

Veröffentlichungen, darunter zwei neuere systematische Berichte zu randomisierten kontrollierten klinischen Untersuchungen, wurde bestätigt, dass mit den aktuellen Verfahren zur Weichgewebeaugmentation normalerweise die funktionelle und ästhetische Morphologie des mukogingivalen Komplexes bei Rezessionsdefekten wiederhergestellt werden kann^{2,3}. Bezeichnenderweise konnte in den beiden systematischen Berichten das subepitheliale Bindegewebestransplantat die gingivale Rezession effektiver reduzieren als die GTR. Insofern gilt das Bindegewebestransplantat vielen Klinikern als Goldstandard für die Behandlung von Rezessionsdefekten.

Abb. 17 Testareal. Bei stärkerer Vergrößerung des beschliffenen Schnitts sind die Bindegewebsfasern zu erkennen, die in den neugebildeten Zement (NC) und den Knochen (NB) inserieren. SF = Sharpey-Fasern; PDL = parodontales Ligament.



Weniger sicher ist allerdings, ob mit dem Bindegewebestransplantat das andere wesentliche Ziel der Rezessionstherapie erreicht werden kann, nämlich die Regeneration des kompletten parodontalen Attachments. Es wird zwar von ein paar Fällen berichtet, in denen das Bindegewebestransplantat anscheinend zu einer begrenzten Regeneration führte, aber aus den meisten Studien geht hervor, dass die Heilung entweder durch langes Saumepithel oder durch Bindegewebeadhäsion an die Wurzeloberfläche erfolgt^{9, 12-16}.

In der vorliegenden Studie führten sowohl das Bindegewebestransplantat als auch die Therapie mit PDGF neun Monate nach der Korrektur in allen sechs Arealen zur hundertprozentigen Wurzeldeckung. Beide Verfahren führten zur Wiederherstellung der schützenden funktionellen Morphologie des mukogingivalen Komplexes sowie zur Wiederherstellung des ästhetischen anatomischen Gleichgewichts zwischen dem marginalen Gewebe und der

benachbarten Zahnwurzel und Krone. Allerdings waren signifikante Unterschiede bei der Regeneration von neuem Zement mit inserierenden Bindegewebsfasern und stützendem Alveolarknochen erkennbar.

In keinem der mit einem Bindegewebestransplantat behandelten Areale fanden sich Anzeichen einer echten parodontalen Regeneration. In beiden Fällen lag koronal zum Knochenkamm langes Saumepithel vor. In einem Biopsat war zu erkennen, dass das lange Saumepithel reparativen Zement bedeckte, der sich in der gingivalen Referenzkerbe gebildet hatte. In keinem der Bereiche fanden sich Anzeichen für die Bildung von neuem Knochen oder Zement. Koronal zu den Knochen-Referenzkerben hatte sich reichlich Bindegewebe gebildet. Allerdings verliefen die Kollagenfasern parallel zu den benachbarten Wurzeloberflächen, ohne Anzeichen von inserierenden Gewebefasern. Dies deutete in beiden behandelten Bereichen auf ein ad-

häsives Bindegewebeattachement hin. Wichtig ist auch, dass in einem der beschliffenen Schnitte aus einem Kontrollareal Anzeichen einer Dentinresorption zu erkennen waren. Es kommt zwar nicht häufig vor, aber in der Literatur wurde durchaus schon von einer äußeren Wurzelresorption nach einer Bindegewebestransplantat-Behandlung berichtet. Carnio et al. berichteten von einem Fall einer starken labialen Wurzelresorption zwei Jahre nach einer klinisch erfolgreichen Wurzeldeckung mit einem Bindegewebestransplantat und einem koronal verschobenen Lappen²⁸. Nach der Entnahme des Zahns en bloc aus prothetischen Gründen fanden die Autoren Anzeichen einer „Ersatzresorption“, d. h. einer Wurzelresorption, gefolgt von der direkten Ablagerung von Knochen an der resorbierten Oberfläche. In einem zweiten Fallbericht wiesen Hokett et al. bei der Wiedereröffnung ein Jahr nach der Bindegewebestransplantation eine starke Wurzelresorption und einen labialen Knochenabbau

nach²⁹. Da keine positiven röntgenologischen Befunde vorlagen, die Wurzeldeckung stabil war und bei den Patienten keine Symptome auftraten, hätten die Autoren diese Resorption nicht entdeckt, wenn der Zahn nicht histologisch untersucht worden wäre. Außerdem lässt sich nicht definitiv nachweisen, dass das Bindegewebestransplantat direkt die Resorption bewirkt hatte.

Im Gegensatz zu den Kontrollarealen wiesen alle vier Testareale (Behandlung mit β -TCP, das mit 0,3 mg/ml rhPDGF-BB getränkt war) Anzeichen einer echten parodontalen Regeneration auf. Mehrere der beschliffenen Schnitte verschiedener Zähne zeigten signifikante Mengen an neuem zellulärem Zement koronal zu den Knochen-Referenzkerben. Es waren signifikante Mengen an regeneriertem Knochen koronal zu den Knochen-Referenzkerben zu sehen, der sich in mehreren Fällen bis apikal zu den gingivalen Referenzkerben erstreckte. Unter polarisiertem und nicht polarisiertem Licht waren Bindegewebsfasern, Anzeichen des regenerierten PDL, zu erkennen, die in den neugebildeten Knochen und Zement inserierten.

Die Informationen, die die 2-D- und 3-D-Mikro-CT-Bilder lieferten, erweiterten die durch die histologischen Schnitte gewonnenen Erkenntnisse noch. Der regenerierte Knochen erschien häufig als reife Kortikalis. Das deutet auf eine neugebildete Lamina dura hin, wie sie in dentalen Röntgenaufnahmen zu erkennen ist. In den transversalen Mikro-CT-Bildern waren die Referenzkerben im Knochen und in der Gingiva deutlich zu erkennen. So war die koronale Ausdehnung der Knochenbildung, die häufig bis an die gingivale Kerbe heranreichte, gut zu erkennen. In den transversalen Bildern war zwischen dem rege-

nerierten Zement und dem Knochen häufig ein gut definierter, einheitlicher Bereich zu erkennen, der dem PDL entsprach, das in den beschliffenen Schnitten zu sehen war. Unterhalb des neugebildeten Knochens sind in mehreren Bildern auch noch restliche β -TCP-Partikel zu erkennen. In einer vor Kurzem veröffentlichten Studie von Ridgway et al.²³ wurde rhPDGF-BB auf β -TCP zur Behandlung von starken intraosären Defekten untersucht. Dabei ergab sich, dass Restpartikel des biokeramischen Trägermaterials eine robustere Regeneration, wie sie durch das PDGF in Gang gesetzt wird, einschränken können²³. Wie in der Studie von Ridgway et al. war die Knochenneubildung in den Bereichen mit restlichen β -TCP-Partikeln zwar vorhanden, aber eingeschränkt.

Follow-up nach drei Jahren

Unseres Wissens nach werden in der vorliegenden Studie zum ersten Mal definitive histologische Nachweise einer parodontalen Regeneration von Rezessionsdefekten durch die Behandlung mit einem Wachstumsfaktor vorgelegt. Die regenerativen Ergebnisse dieser Studie deuten zwar darauf hin, dass die Behandlung von Rezessionsdefekten mit PDGF prognostizierbar zur Bildung von neuem Zement, inserierenden Bindegewebsfasern und stützendem Alveolarknochen führen kann, aber langfristige Ergebnisse bei natürlich aufgetretenen Rezessionsdefekten würden die Regeneration nach einer Therapie mit Wachstumsfaktoren noch weiter bestätigen. Im Rahmen eines langfristigen Follow-up zu der früheren klinischen Machbarkeitsstudie wurde drei Jahre nach der Behandlung mit rhPDGF-BB + β -TCP die Wiederer-

öffnung gestattet (Abb. 18). Wie in den klinischen Fotos zu erkennen ist, lagen vor der Behandlung 8 mm labialer Knochenabbau vor. Drei Jahre später zeigt der Gewinn von 2 bis 3 mm stützendem labialem Knochen das Potenzial eines positiven regenerativen Ergebnisses nach einer Therapie mit Wachstumsfaktoren. Außerdem waren die positiven Zunahmen bei der Wurzeldeckung, die nach sechs Monaten im Studienverlauf zu sehen waren, drei Jahre nach der ursprünglichen chirurgischen Korrektur erhalten geblieben. Auch dies deutet darauf hin, dass rhPDGF-BB + β -TCP eine sinnvolle Alternative zum Bindegewebestransplantat und zu anderen Therapien für die Behandlung von gingivalen Rezessionsdefekten ist.



Abb. 18 Bei der Wiedereröffnung 3 Jahre nach der Behandlung einer signifikanten gingivalen Rezession mit rhPDGF-BB + β -TCP zeigen sich 3 mm neuer labialer Knochen.

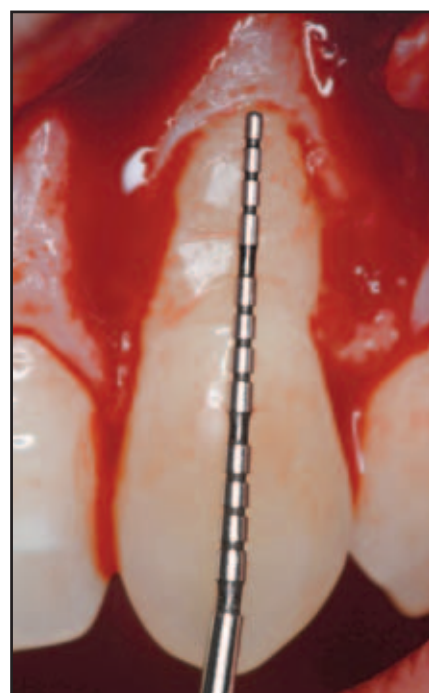
Abb. 18a (links) Intraoperative Messungen vor dem Eingriff.

Abb. 18b (rechts) Weichgewebe-Wurzeldeckung 6 Monate nach der chirurgischen Korrektur.



Abb. 18c (links) Weichgewebe-Wurzeldeckung 3 Jahre nach der chirurgischen Korrektur.

Abb. 18d (rechts) Klinische Anzeichen von Knochenwachstum über einer vorher freiliegenden Wurzeloberfläche nach 3 Jahren.



Danksagung

Die Autoren danken den folgenden Personen für ihre Hilfe bei diesem Projekt: Carol Waring, RDH, Cindy Wainscott, CDA, und Jacqueline A. Campbell, DDS (Perio Health Professionals, Houston, TX) für ihre Unterstützung bei der klinischen Studie und bei der Erstellung des Manuskripts, Jennifer Gramazio (Osteohealth, Shirley, NY) für ihre Hilfe bei der Bildbearbeitung und Dr. Marc Nevins (Boston, MA) für seine Anleitung zu den Blockschnitten. Unser besonderer Dank gilt Dr. Stuart Kay (Huntington, NY) für seine Hilfe bei der Organisation und der Erstellung des Manuskripts.

Literatur

1. Trombelli L. Periodontal regeneration in gingival recession defects. *Periodontol* 2000;19:138–150.
2. Rocuzzo M, Bunino M, Needleman I, Sanz M. Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl 3):178–194.
3. Oates TW, Robinson M, Gunsolley JC. Surgical therapies for the treatment of gingival recession. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:303–320.
4. Cortellini P, Clauser C, Pini Prato G. Histologic assessment of new attachment following the treatment of a human buccal recession by means of a guided tissue regeneration procedure. *J Periodontol* 1993;64:387–391.
5. Parma-Benfenati S, Tinti C. Histologic evaluation of new attachment utilizing a titanium-reinforced barrier membrane in a mucogingival recession defect. A case report. *J Periodontol* 1998;69:834–839.
6. Vincenzi G, De Chiesa A, Trisi P. Guided tissue regeneration using a resorbable membrane in gingival recession-type defects: A histologic case report in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18: 24–33.
7. Harris RJ. Histologic evaluation of root coverage obtained with GTR in humans: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:240–251.
8. Richardson CR, Maynard JG. Acellular dermal graft: A human histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:21–29.
9. Cummings LC, Kaldahl WB, Allen EP. Histologic evaluation of autogenous connective tissue and acellular dermal matrix grafts in humans. *J Periodontol* 2005;76: 178–186.
10. Rasperini G, Silvestri M, Schenk RK, Nevins ML. Clinical and histologic 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* 2000;20:269–275.
11. 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* 2003;74:1126–1135.
12. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* 1997;24:693–696.
13. Goldstein M, Boyan BD, Cochran DL, Schwartz Z. Human histology of new attachment after root coverage using subepithelial connective tissue graft. *J Clin Periodontol* 2001;28:657–662.
14. Harris RJ. Successful root coverage: A human histologic evaluation of a case. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999;19: 439–447.
15. Bruno JF, Bowers GM. Histology of a human biopsy section following the placement of a subepithelial connective tissue graft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:225–231.
16. Harris RJ. Human histologic evaluation of root coverage obtained with a connective tissue with partial thickness double pedicle graft. A case report. *J Periodontol* 1999;70:813–821.
17. Majzoub A, Landi L, Grusovin MG, Cordioli G. Histology of connective tissue graft. A case report. *J Periodontol* 2001;72: 1607–1615.

18. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, et al. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol* 2005; 76:2205–2215.
19. Lynch SE, Williams RC, Polson AM, et al. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 1989; 16:545–558.
20. Matsuda N, Lin WL, Kumar MI, Cho MI, Genco RJ. Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol* 1992;63: 515–525.
21. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M. Periodontal regeneration in human Class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:213–225.
22. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol* 2003;74: 1282–1292.
23. Ridgway HK, Mellonig JT, Cochran DL. Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:171–179.
24. McGuire MK, Scheyer ET. Comparison of recombinant human platelet-derived growth factor-BB plus beta tricalcium phosphate and a collagen membrane to subepithelial connective tissue grafting for the treatment of recession defects: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:127–133.
25. Malizos KN, Papatheodorou LK. The healing potential of the periosteum molecular aspects. *Injury* 2005;36 Suppl 3:S13–19.
26. Emans PJ, Surtel DA, Frings EJ, Bulstra SK, Kuijjer R. In vivo generation of cartilage from periosteum. *Tissue Eng* 2005;11: 369–377.
27. Stevens MM, Marini RP, Schaefer D, Aronson J, Langer R, Shastri VP. In vivo engineering of organs: The bone bioreactor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 11450–11455.
28. Carnio J, Camargo PM, Kenney EB. Root resorption associated with a subepithelial connective tissue graft for root coverage: Clinical and histologic report of a case. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003 ;23:391–398.
29. Hokett SD, Peacock ME, Burns WT, Swiec GD, Cuenin MF. External root resorption following partial-thickness connective tissue graft placement: A case report. *J Periodontol* 2002;73:334–339.