

Therapie mit einer Doppelschicht aus vitalen Zellen, die mit Tissue-Engineering gezüchtet wurden, für die Behandlung von oralen Mukosadefekten: Eine Fallserie



Marc L. Nevins, DMD, MMSc*

In dieser Fallserie wird eine Therapie mit einer Doppelschicht aus vitalen Zellen (bilayered live cell therapy, LCT), die mit Tissue-Engineering gezüchtet wurden, als Alternative zu freien Gingivatransplantaten für orale Mukosadefekte untersucht. Für die Behandlung wurden vier Patienten ausgewählt. Insgesamt wurden fünf Eingriffsbereiche behandelt, deren vestibuläre Tiefe und keratinisierte Mukosa eingeschränkt waren. Bei allen Patienten stand nur begrenzt Transplantatmaterial zur Verfügung bzw. es war ihnen lieber, wenn der Eingriff ohne autogene Weichgewebetransplantate erfolgte. Die oralen Mukosadefekte wurden mit einem Doppelschicht-LCT, einer kreisförmigen Scheibe aus allogenen vitalen, humanen, konfluenten, doppelschichtigen Keratinozyten und Fibroblastenzellen behandelt, die mit Tissue-Engineering gezüchtet wurde. Die Bereiche wurden auf die Wundheilung, das histologische Erscheinungsbild der regenerierten Mukosa und die DNA-Persistenz des LCT hin untersucht. Alle Bereiche heilten komplikationslos ein, waren 14 Tage postoperativ vollständig epithelisiert und zeigten keine signifikanten Nebenwirkungen. Die behandelten Bereiche harmonisierten mit dem umgebenden Gewebe. Die histologische Analyse ergab eine gingivale Gewebearchitektur, die durch ein parakeratinisiertes Epithel mit einer diffusen chronisch entzündlichen Reaktion im Bindegewebe gekennzeichnet war. Die DNA-Persistenz zeigte, dass die Gewebeprobe-paare (Abstriche und Biopsate), die allen Patienten entnommen worden waren, die gleiche patiententypische DNA aufwiesen. Es gab keine Anzeichen für eine andere Herkunft. Es sind noch weitere Forschungsarbeiten notwendig, um den Nutzen von LCT in der klinischen Praxis zu untersuchen. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2010;30:31–39.)

* Assistant Clinical Professor, Department of Periodontology, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

Korrespondenz an: Dr. Marc Nevins, 175 Cambridge Street, Suite 310, Boston, MA 02114, USA; Fax: +1 617-720-0836; E-Mail: marc_nevins@hms.harvard.edu

Patienten, die eine Mukogingivaltherapie benötigen, verschieben die Behandlung häufig, weil bei ihnen nur begrenzt Transplantatmaterial vorhanden ist oder weil sie die unangenehmen Begleiterscheinungen einer Gewebeentnahme vermeiden wollen¹⁻³. Es wurden zwar bereits unterschiedliche plastische Parodontalverfahren entwickelt, um den Bereich der keratinisierten und attached Gingiva aufzubauen^{4,5}, aber aufgrund der Wunden im Spenderbereich und weil mehrere chirurgische Eingriffe notwendig sind, fragen die Patienten häufig nach Behandlungsalternativen. Vorteilhaft wäre daher eine Therapieoption, mit der die Schmerzen der Gewebeentnahme aus dem Gaumen vermieden und gleichzeitig mehrere Zähne in einem Verfahren behandelt werden könnten.

Allogene Transplantate und synthetische Biomaterialien wurden bei mukogingivalen Eingriffen mit unterschiedlichem Erfolg verwendet^{6,7}. In neueren Untersuchungen wurde die Möglichkeit untersucht, vitale, mit Tissue-Engineering gezüchtete Konstrukte (bilayered live cell therapy, LCT) als Alternativen zu Transplantaten aus dem Gaumen an Zähnen zu verwenden⁸⁻¹⁰. In dem aktuellen Bericht wird die Verwendung von LCT als

Tabelle 1 Daten der Studienpopulation

Proband	Alter	Geschlecht	Bereich	Fallbeschreibung
1	29	M	UK I. zentr. Schneidezahn	Alle unteren Schneidezähne
2	39	W	OK I. erster Prämolare	Einzelzahnbehandlung
			UK I. erster Prämolare	Einzelzahnbehandlung
3	54	W	UK I. erster Prämolare	Unbezahnte Bereiche: UK I. Prämolare und erster Molar
4	64	W	UK I. erster Prämolare	Einzelzahnbehandlung

Therapiealternative zur Behandlung von oralen Mukosadefekten vorgestellt. Das in dieser Fallserie untersuchte LCT wurde bei mehr als 200000 Patienten verwendet, um chronische Hautwunden, darunter das diabetische Fußsyndrom und venöse Ulzera, zu behandeln. Bei LCT handelt es sich um ein doppelschichtiges Konstrukt aus allogenen, vitalen neonatalen Zellen, das aus einer unteren Fibroblastenschicht und einer oberen Keratinozytenschicht besteht, die die Heilung fördern, indem sie die Wunde mit extrazellulärer Matrix versorgen und Zytokine exprimieren¹¹. Die beiden Schichten des Konstrukts agieren offensichtlich synergistisch und liefern ein breiteres Spektrum an Zytokinen, als eine der beiden Schichten es allein könnte^{12, 13}.

In dieser Fallserie wird eine Therapie mit einer Doppelschicht aus vitalen Zellen (LCT), die mit Tissue-Engineering gezüchtet wurden, als Alternative zu freien Gingivatransplantaten für orale Mukosadefekte untersucht. Die Bereiche wurden behandelt und anschließend auf die Wundheilung, das histologische Erscheinungsbild der regenerierten Mukosa und die DNA-Persistenz des LCT hin

untersucht. Für die Untersuchung des Gewebes, das in den behandelten Arealen generiert wurde, wurden drei bis sieben Wochen nach der Behandlung Stanzbiopsate (Durchmesser 2,5 mm) entnommen und für die Analyse eingereicht. Eine Hälfte jedes Biopsats wurde für die histologische Analyse bearbeitet und die andere Hälfte auf die Persistenz der LCT-Implantate untersucht. Dazu wurde die DNA der Biopsate mit DNA-Proben der Studienteilnehmer verglichen.

Material und Methode

Aus einer Privatpraxis wurden vier Probanden ausgewählt, die eine chirurgische Mukogingivaltherapie benötigten (ein Mann, drei Frauen, im Alter von 30 bis 60 Jahren) (Tabelle 1). Sie brauchten eine Therapie mit einem freien Gingivatransplantat, aber entweder konnte aus dem Spenderbereich nicht ausreichend Gewebe entnommen werden oder sie waren nicht bereit, sich im Gaumen ein Transplantat entnehmen zu lassen. Alle Probanden waren systemisch gesund und hatten keine

bekanntes Stoffwechselstörungen. Ein Teilnehmer rauchte seit 20 Jahren täglich eine halbe Schachtel Zigaretten und hörte auch während der Behandlung und im Beobachtungszeitraum nicht mit dem Rauchen auf. Fünf Bereiche wurden behandelt, darunter ein unbezahnter Bereich unter einer viergliedrigen provisorischen implantatgetragenen Brücke.

Alle Teilnehmer erhielten anstelle eines freien Gingivatransplantats ein mit Tissue-Engineering gezüchtetes Doppelschicht-LCT (CelTx, Organogenesis). LCT ist ein vitales Produkt, das aus humanen doppelschichtigen Keratinozyten und Fibroblastenzellen (aus humaner Vorhaut isoliert) auf einer bovinen Typ-I-Kollagenmatrix konstruiert und auf einem Bioreaktor-Tray aus einem Gel als Trägermedium (Agarose) geliefert wird. Das Produkt befindet sich in einer Vorrichtung, die bei Raumtemperatur die Vitalität erhält. Das LCT wurde vorschriftsmäßig innerhalb von 10 Tagen nach Lieferung verbraucht.

Mit horizontalen Inzisionen an der Mukogingivalgrenze wurden Empfängerbereiche gespaltener Dicke angelegt. Zur Blutstillung und um den Wundumfang zu reduzieren, wurde

das Oberlippenbändchen durchtrennt und vernäht. Der LCT-Bioreaktor-Tray wurde unter sterilen Bedingungen geöffnet, das LCT von dem Polyvinylträger abgelöst und zu vier Schichten gefaltet, um für das Vernähen eine adäquate Dicke zu haben und eine höhere „Dosis“ der Zelltherapie bereitzustellen. Das so geschichtete LCT wurde den Dimensionen des präparierten bindegewebigen Empfängerbereichs entsprechend zugeschnitten und mit der Basalseite (Fibroblasten) in direktem Kontakt zum Transplantatbett und der Epithelseite zur Oberfläche hin inseriert und mit Polypropylen oder Chromic Gut fixiert. Der Bereich wurde mit einem Verband (mepitel, Mölnlycke Health Care; Coe-Pak, GC America) abgedeckt. Nach dem Eingriff wurden Antibiotika (Amoxicillin, fünf Tage 500 mg dreimal täglich oder Clindamycin, fünf Tage 300 mg dreimal täglich) verschrieben. Die Probanden begannen nach sieben Tagen wieder mit dem Zähneputzen und wandten dazu eine modifizierte Stillman-Technik an. Nach vier Wochen konnten sie den Eingriffsbereich wieder mit Zahnseide reinigen. Sie wurden nach drei Tagen, nach einer, zwei und drei Wochen und nach einem, zwei, drei und sechs Monaten wieder einbestellt und untersucht.

Die Einheilung und das Erscheinungsbild des Gewebes wurden während der Studie beobachtet und alle Komplikationen und außergewöhnlichen Vorkommnisse festgehalten. Rezession und Taschentiefe wurden in der Ausgangssituation und nach sechs Monaten auf den nächsten Millimeter genau gemessen (UNC-Sonde, Hu-Friedy), um Messwerte zum klinischen Attachmentlevel zu erhalten. Die Breite des keratinisierten Gewebes wurde in der Ausgangssituation und nach sechs Monaten gemessen.

Aus dem Gewebe, das in den behandelten Arealen generiert wurde, wurden drei bis sieben Wochen nach der Behandlung Stanzbiopsate (Durchmesser 2,5 mm) entnommen und für die Analyse eingereicht. Eine Hälfte jedes Biopsats wurde in Formalin eingebettet und für die histologische Analyse bearbeitet. Die andere Hälfte wurde eingefroren und auf die Persistenz der LCT-Implantate untersucht. Dazu wurde die DNA der Biopsate mit DNA-Proben aus dem Speichel der Studienteilnehmer verglichen. Die DNA aus dem Speichelproben und den Biopsaten wurde amplifiziert und typisiert. Die Ergebnisse wurden mit Short tandem repeats analysiert.

Ergebnisse

Alle fünf Eingriffsbereiche heilten komplikationslos und ohne signifikante Nebenwirkungen und waren 14 Tage nach dem Eingriff vollständig epithelisiert. Mit den Eingriffen wurde das klinische Ziel einer Verbreiterung der keratinisierten Gingiva ohne Transplantate aus dem Gaumen erreicht. Die behandelten Bereiche harmonisierten mit dem umgebenden Gewebe. Das Gewebe war parodontal gesund. Es traten keine Sondierungsblutungen auf.

Fallberichte

Patient 1 hatte keine attached Gingiva (0 bis 2 mm keratinisierte Gingiva) und ein hoch ansetzendes Frenulum am Gingivarand der unteren Schneidezähne (Abb. 1a). Die Präparation des Empfängerbereichs erfolgte wie für ein freies Gingivatransplantat, indem an der Mukogingivalgrenze quer über das Frenulum eine horizontale Inzision geführt wurde. Dann wurden in der



Abb. 1a (links) und 1b (rechts) Der Bereich wird für das LCT präpariert.

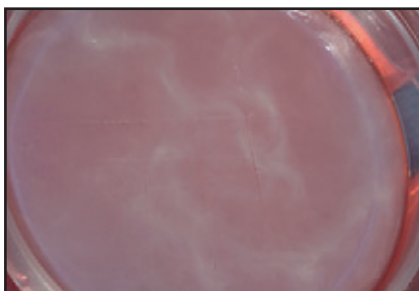


Abb. 1c (links) und 1d (rechts) Der LCT-Bioreaktor-Tray mit LCT wird zu vier Schichten gefaltet, um die nötige Dicke und ausreichende Dosis für die Therapie zu haben.

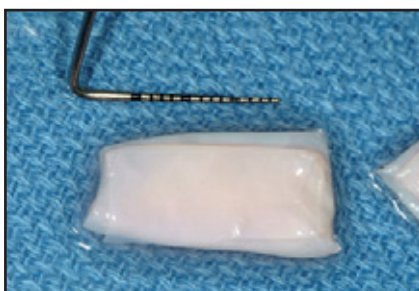


Abb. 1e (links) LCT in der entsprechenden Größe und Faltung für die Behandlung. Die Epithelzellen befinden sich an der Oberfläche, die Dermalzellen werden direkt auf das Wundbett gelegt.



Abb. 1f (rechts) Das LCT wird über das Bindegewebebelager gelegt.



Abb. 1g (links) Der LCT-Bereich 3 Tage nach dem Eingriff.



Abb. 1h (rechts) Der LCT-Bereich nach 4 Wochen.



Abb. 1i (links) Nach 4 Wochen wird ein Stanzbiopsat von 2,5 mm entnommen.



Abb. 1j (rechts) Die behandelten Bereiche nach 26 Monaten. Sie zeigen ein stabiles Ergebnis.



Abb. 2a (links) und **2b** (rechts) Ausgangssituation bei Patientin 3. Der unbezahnte Bereich und die Präparation des Empfängerbereichs sind zu sehen.



Abb. 2c (links) Insertion des LCT.

Fig 2d (rechts) Bereich 7 Monate nach dem Eingriff.



labialen Mukosa im Bereich des durchtrennten Frenulumansatzes 6-0 Chromic-Gut-Nähte angelegt (Abb. 1b). 20-x¹⁰-mm² vierschichtiges LCT (Abb. 1c bis 1e) wurde mit 7-0 Polypropylen mit einer fortlaufenden Umschlingungsnaht und Einzelknopfnähten fixiert (Abb. 1f). Über den Eingriffsbereich wurde ein Doppelschichtverband (mepitel, Coe-Pak) aufgebracht. Der Verband und die Fäden wurden nach drei Tagen entfernt (Abb. 1g).

Der Patient kam drei, sieben, 14 und 28 Tage nach dem Eingriff zur Untersuchung der Wundheilung und supragingivalen Plaquebeseitigung und erhielt dabei Anweisungen zur Mundhygiene. 28 Tage nach dem Eingriff (Abb. 1h und 1i) wurde aus dem Eingriffsbereich ein Stanzbiopsat entnommen. Aus dem heilenden Gewebe und dem Speichel des Patienten wurden für die vergleichende Analyse DNA-Proben gewonnen.

Die Einheilung verlief komplikationslos und die LCT-Therapie führte zu einer Verbreiterung der keratinisierten Gingiva mit klinisch gesundem Gewebe und minimalen Sondierungstiefen ohne Bluten auf Sondieren. Beim Follow-up-Termin nach 26 Monaten zeigte sich, dass der behandelte Bereich stabil war (Abb. 1j).

Bei Patientin 3 war der Bereich des linken Prämolars unbezahnt. Nach der Extraktion und Ridge Preservation zeigte sich eine Wucherung der alveolären Mukosa, die sich bis zur koronalen Seite des unbezahnten Kamms erstreckte (Abb. 2a). Mesial und distal des unbezahnten Bereichs befanden sich Dentalimplantate, die eine provisorische Brücke trugen. Die Patientin brauchte eine Gingivaaugmentation einschließlich einer Vestibulumplastik zur Verbreiterung der keratinisierten Mukosa und zur Normalisierung der verschobenen Mukogingivalgrenze. Apikal zur Mu-

kogingivalgrenze wurde eine horizontale Inzision geführt. Die Mukosa koronal der Inzision wurde mit einem Schnitt gespaltener Dicke entfernt, um den Empfängerbereich für das LCT zu präparieren (Abb. 2b), das mit 5-0 Chromic Gut fixiert wurde (Abb. 2c). Die Einheilung verlief ohne Komplikationen. Vier bis 12 Wochen nach dem Eingriff, während der Reifungsphase, zeigte der Bereich eine geringfügige koronale Migration der Mukogingivalgrenze. Das postoperative Ergebnis nach sieben Monaten war erfolgreich (Abb. 2d).

Histologische Analyse

Drei bis sieben Wochen nach dem Eingriff wurden mit einem Stanzgerät Gewebeproben entnommen. Die histologische Analyse zeigte Gingivagewebe, das durch ein parakeratinisiertes Epithel mit einer diffusen chronisch entzündlichen Reaktion im Bin-

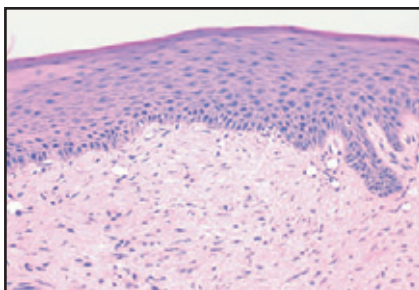


Abb. 3 (links) Das Biopsat, das nach 35 Tagen entnommen wurde, zeigt parakeratinisiertes Epithel mit normaler Gewebeorganisation und -struktur (Hämatoxylin und Eosin). Das Bindegewebe zeigt sehr vereinzelt ein chronisch entzündliches Infiltrat, das in dem Papillengewebe direkt neben dem Epithel am deutlichsten ausgeprägt ist (Originalvergrößerung x 10).

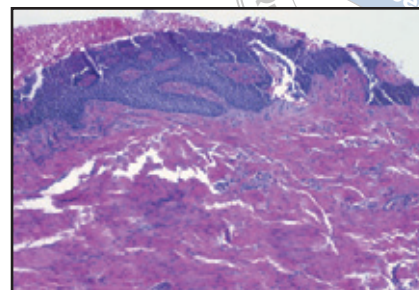


Abb. 4 (rechts) Biopsat des unbezahn-ten Bereichs nach 26 Monaten (Hämatoxylin und Eosin).

degewebe gekennzeichnet war (Abb. 3). Insgesamt wiesen alle Biopsate ein normales Oberflächenepithel auf. Eins der Biopsate (Abb. 3) zeigte eine dünne, rosafarbene Epithelschicht, die mit einem frühen Übergang zu einem orthokeratinisierten Epithel zusammenhängen könnte. Es kann sich dabei um eine frühe Phase der Reifung zu einem stärker keratinisierten Epithel handeln.

Ein Follow-up-Biopsat nach 26 Monaten aus einem unbezahn-ten Bereich (Abb. 4) zeigte ein gesundes parakeratotisches Epithel normaler Dicke mit verlängertem interpapil-lärem Epithel. Das Stroma zeigte keine Entzündung. Es bestand aus normalem fibrösem Bindegewebe.

DNA-Persistenz

Die Untersuchung der DNA-Persistenz zeigte, dass jedes Gewebeproben-paar (Abstrich und Biopsat), das den Patienten entnommen worden war, die gleiche typische DNA aufwies. Es gab keine Anzeichen für eine andere Herkunft. Das zeigte, dass bei allen vier Probanden in den heilenden

transplantierten Bereichen zum Zeit-punkt der Biopsie (20, 29, 35 und 45 Tage) nur die körpereigene DNA vor-lag.

Diskussion

Diese Fallserie zeigt das Potenzial des mit Tissue-Engineering gezüchteten doppelschichtigen LCT für die Be-handlung von oralen Mukosadefek-ten: Alle fünf behandelten Bereiche verheilten mit histologisch normaler gingivaler Mukosa, und klinisch zeigte sich eine Zunahme der Breite der ker-atinisierten Gingiva. Die Verwendung des LCT wird an teilbezahn-ten Bereichen demonstriert. Die Therapie führte hier zu einer Zunahme des ker-atinisierten Gewebes und einer ver-besserten vestibulären Anatomie, womit die Mundhygiene erleichtert wurde. Die so erzielte Gewebefarbe und -beschaffenheit harmonierte mit der umgebenden oralen Mukosa. In dieser Hinsicht war die Ästhetik dem Erscheinungsbild, das bei freien Gingivatransplantaten zu erwarten ist, überlegen. Dort weichen Farbe und Beschaffenheit der transplan-

tierten Bereiche häufig vom umge-benden Gewebe ab.

Bei der Suche nach einer Alter-native zu gingivalen Transplantaten wurden synthetische Biomaterialien und allogene Materialien getestet, aber diese inerten Materialien haben zu recht unterschiedlichen Ergeb-nisse geführt. Das liegt vielleicht darin, dass sie nicht leicht revascularisiert werden oder dass sie kaum oder gar keinen Stimulus für eine aktive Einhei-lung enthalten¹⁴⁻¹⁷. Wachstumsfak-toren, die die Wundheilung stimu-lieren können und gleichzeitig die Dauer der postoperativen Beschwer-den verkürzen, sind offensichtlich vielversprechend^{18, 19}. LCT kann die Einheilung fördern, indem es die Wunde mit extrazellulärer Matrix ver-sorgt und Zytokine exprimiert¹¹. Die beiden Schichten des Konstrukts agieren offensichtlich synergistisch und liefern ein breiteres Spektrum an Wachstumsfaktoren, als es eine der beiden Schichten allein könnte^{12, 13}. LCT produziert eine Vielfalt von angio-genen Wachstumsfaktoren, wie z. B. den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor und den basischen Fibroblastenwachstumsfaktor, die in

den frühen Phasen der Wundheilung wichtige Induktoren der Vaskularisierung sind. LCT produziert kontinuierlich Beta-Defensin, was potenziell die bakterielle Belastung in der Nähe des Defekts reduziert und zu einer rascheren und komplikationsloseren Einheilung führt²⁰.

McGuire et al.¹⁰ untersuchten LCT als Alternative zu autogenen freien Gingivatransplantaten in einer kontrollierten Splith-Mouth-Pilotstudie an 25 Patienten. LCT wurde mit freien Gingivatransplantaten in den kontralateralen Quadranten verglichen, die unzureichende Zonen aus attached Gingiva aufwiesen. Es generierte prognostizierbar neues keratinisiertes Gewebe, ohne dabei dieselbe Morbidität oder potenziellen klinischen Schwierigkeiten zu zeigen, die im Zusammenhang mit palatinalen Autotransplantaten auftreten können. Nach sechs Monaten zeigte sich in 24 der 25 Testbereiche eine Zunahme des keratinisierten Gewebes. In drei Viertel der Bereiche waren die Streifen aus keratinisierter Gingiva 2 mm breit oder breiter. Beim klinischen Attachmentlevel, der Rezession, den Entzündungswerten und dem Muskeltonus wurde kein Unterschied zwischen den Kontroll- und Testbereichen festgestellt. Außerdem war LCT den freien Gingivatransplantaten bei der Farb- und Gewebeanpassung überlegen. Verständlicherweise zogen die Studienteilnehmer die LCT-Therapie einer Behandlung mit Autotransplantaten aus dem Gaumen vor.

In diesem Bericht zeigte die histologische Auswertung klinisch normales Gewebe, das aus parakeratinisiertem Epithel bestand. Das klinische Gesamtbild des „regenerierten Gewebes“ unterschied sich zwar von dem der benachbarten alveolären Mukosa, und zum Zeitpunkt der ersten Biopsie (20 bis 45 Tage postoperativ) war eine vollständige Rei-

fung zu einem orthokeratinisierten Epithel nicht festzustellen. Die histologische Untersuchung zeigte ein parakeratinisiertes Epithel (mit noch vorhandenen Kernen in den oberflächlichsten Schichten, ohne ein Stratum granulosum). Die Diskrepanzen zwischen dem Gesamtbild und den mikroskopischen Beobachtungen sind vielleicht damit zu erklären, dass dieses Epithel regeneriert wurde. Wenn das Gewebe sich noch in einem hyperproliferativen Stadium und noch nicht völlig im Ruhezustand befand, konnten in der oberflächlichsten Schicht des Epithels noch Kerne vorliegen. Eine mögliche Indikation für eine so frühe Reifung zu einem orthokeratinisierten Epithel ist in Abbildung 3 zu sehen. Das zweite Biopsat, das nach 26 Monaten entnommen wurde (Abb. 4), zeigte eine reifere Keratinisierung des Oberflächenepithels.

Die Analyse der DNA-Persistenz deutete darauf hin, dass zum Zeitpunkt der ersten Biopsie kein LCT vorlag. Bei der Anwendung in anderen dermalen Wunden nekrotisiert ein ähnliches vitales Zellkonstrukt relativ bald nach der Transplantation (etwa innerhalb von sieben bis 14 Tagen). Das heißt nicht, dass die gut adaptierten Basalzellen nicht lebensfähig wären; vermutlich sind sie es und tragen zur Regeneration bei. Deshalb könnte es auch nützlich sein, die Biopsate zu einem früheren Zeitpunkt zu entnehmen, um die Lebensfähigkeit des Gewebes nachzuweisen. Die Untersuchung dieses „Vitalitätsfensters“ wäre für die Abklärung der biologischen Reaktion des Gewebes hilfreich. Während das LCT sich im Heilungsbereich quasi auflöst, wirkt es anscheinend wundheilungsfördernd, im Gegensatz zu einem Autotransplantat.

Die Ergebnisse dieser kleinen Fallserie sowie die anderen Nachweise der Anwendung von vitalen Zellkons-



trunkten in chronischen dermalen Wunden deuten darauf hin, dass LCT die Heilung von oralen Mukosawunden durch eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, die der heilenden Wunde entsprechen, fördern könnte. Die Zytokine könnten nicht nur die Zellproliferation verbessern, sondern auch die Angiogenese, eine entscheidende Komponente der oralen Wundheilung. Das LCT wirkt mehr wie eine Wundheilungstherapie als wie ein Transplantatmaterial und bringt die patienteneigenen Zellen dazu, in den Eingriffsbereich zu migrieren, sodass neues Gewebe entsteht. Da das LCT nach den ersten Wochen nicht mehr vorliegt, liefern vielleicht die Zytokine und die entsprechenden Kaskadensysteme der Zellen einen „Anstoß“ zur Wundheilung.

Danksagung

Es gab für diese Fallserie keine direkte finanzielle Unterstützung. Dr. Nevins hat die klinische Forschung, die von Organogenesis, Canton, Massachusetts, gefördert wurde, durchgeführt und beratend begleitet. Der Autor bedankt sich bei Dr. Jonathan Garlick, Tufts University, Boston, Massachusetts, für die histologische Präparation und Analyse.

Schlussfolgerungen

In diesem Fallbericht wird die Heilung von oraler Mukosa, die mit LCT behandelt wurde, gezeigt. 14 Tage nach dem Eingriff waren alle Bereiche vollständig epithelisiert. Es traten keine signifikanten Nebenwirkungen auf. Die behandelten Bereiche harmonisierten mit dem umgebenden Gewebe. Die Gewebeproben zeigten eine gingivale Gewebearchitektur, die durch ein parakeratinisiertes Epithel gekennzeichnet war. Die Ergebnisse der DNA-Persistenz zeigten, dass zum Zeitpunkt der Biopsie nur die körpereigene DNA der Probanden vorlag; es gab also keine LCT-Persistenz. Diese ersten Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Therapie zur Behandlung von Mukosadefekten in unbezahnten Bereichen angewandt werden könnte. Es sind noch weitere klinische und histologische Studien notwendig, um den Nutzen von LCT in der klinischen Praxis zu untersuchen.



Literatur

1. Harris RJ. Clinical evaluation of 3 techniques to augment keratinized tissue without root coverage. *J Periodontol* 2001;72:932–938.
2. Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol* 2006;77:2070–2079.
3. Kloostra PW, Eber RM, Wang HL, Inglehart MR. Surgical versus non-surgical periodontal treatment: Psychosocial factors and treatment outcomes. *J Periodontol* 2006;77:1253–1260.
4. American Academy of Periodontology: Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. Chicago: American Academy of Periodontology, 1989.
5. Wennström JL. Mucogingival therapy. *Ann Periodontol* 1996;1:671–701.
6. Harris RJ. A short-term and long-term comparison of root coverage with an acellular dermal matrix and a subepithelial graft. *J Periodontol* 2004;75:734–743.
7. 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.
8. Stricker A, Schramm A, Marukawa E, Lauer G, Schmelzeisen R. Distraction osteogenesis and tissue engineering—New options for enhancing the implant site. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:297–302.
9. McGuire MK, Nunn ME. Evaluation of the safety and efficacy of periodontal applications of a living tissue-engineered human fibroblast-derived dermal substitute. I. Comparison to the gingival autograft: A randomized controlled pilot study. *J Periodontol* 2005;76:867–880.
10. McGuire MK, Scheyer ET, Nunn ME, Lavin PT. A pilot study to evaluate a tissue-engineered bilayered cell therapy as an alternative to tissue from the palate. *J Periodontol* 2008;79:1847–1856.
11. Milstone LM, Aggari MM, Sinartz PM, Hardin-Young J. Growth factor expression, healing, and structural characteristics of graft skin (Apligraf). *Wounds* 2000;12(suppl A):10–12.
12. Tomic-Canic M. Keratinocyte cross-talks in wounds. *Wounds* 2005;12(suppl A):3–5.
13. Kirsner RS. The science of bi-layered cell therapy. *Wounds* 2005;12(suppl A):6–9.
14. Prato GP, Rotundo R, Magnani C, Soranzo C, Muzzi L, Cairo F. An autologous cell hyaluronic acid graft technique for gingival augmentation: A case series. *J Periodontol* 2003;74:262–267.
15. Yukna RA, Tow HD, Carroll PB, Vernino AR, Bright RW. Comparative clinical evaluation of freeze-dried skin allografts and autogenous gingival grafts in humans. *J Clin Periodontol* 1977;4:191–199.
16. Bholra M, Newell DH, Hancock EB. Acellular dermal allograft for vestibuloplasty—An alternative to autogenous soft tissue grafts in preprosthetic surgical procedures: A clinical report. *J Prosthodont* 2003;12:133–137.
17. Pini Prato G, Tinti C, Vincenzi G, Magnani C, Cortellini P, Clauser C. Guided tissue regeneration versus mucogingival surgery in the treatment of human buccal gingival recession. *J Periodontol* 1992;63:919–928.
18. 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* 2004;75:600–607.
19. Kaigler D, Cirelli JA, Giannobile WV. Growth factor delivery for oral and periodontal tissue engineering. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:647–662.
20. Bilbo PR, Nolte CJM, Oleson MA, Mason VS, Parenteau NL. Skin in complex culture: The transition from “culture” phenotype to organotypic phenotype. *J Toxicol Cut Ocular Tox* 1993;12:183–196.