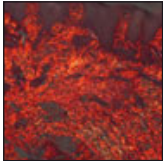


Weichgewebeheilung bei der Socket Preservation: Histologische Untersuchungen



Gaia Pellegrini, DDS, PhD¹
Giulio Rasperini, DDS²
Gregory Obot, DDS³
Davide Farronato, DDS, PhD, PD, AP⁴
Claudia Dellavia, DDS, PhD⁵

Nach der Zahnextraktion wurden 14 Extraktionsalveolen mit porösen bovinen Knochenmineralpartikeln transplantiert und mit einer nicht quervernetzten Kollagenmembran (Testgruppe) bedeckt, während 14 Extraktionsalveolen ungedeckt heilten. Nach fünf und 12 Wochen wurden die mikrovaskuläre Dichte (MVD), der Kollagengehalt und die Anzahl der T- und B-Lymphozyten (T- und B-Lym) im Weichgewebe analysiert. Nach fünf Wochen war in der Testgruppe die MVD signifikant geringer und die T-Lym signifikant höher als bei den Kontrollen ($p < 0,05$). Nach 12 Wochen fand sich kein Unterschied. Das Einbringen einer resorbierbaren Membran scheint eine initiale und transiente Modifikation der normalen Weichgewebeheilung zu induzieren. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2014; 34: 507–515.)

Nach der Zahnextraktion führt die Alveolarkammatrophy dazu, dass sich die vestibuläre Breite der keratinisierten Mukosa reduziert. Nach einer Implantation ist dann die Restauration von dünner, nicht nekrotisierter alveolärer Mukosa umgeben. Daraus ergeben sich Fragen zum Zusammenhang zwischen der Breite des keratinisierten Gewebes (KT) und den ästhetischen Ergebnissen bzw. der langfristigen periimplantären Gesundheit. Der Literatur ist zu entnehmen, dass sich das Vorhandensein und die Menge der keratinisierten Mukosa nicht auf das Langzeitüberleben der Implantate auszuwirken scheinen. Allerdings gilt das Management der periimplantären Weichgewebe als kritisch für das ästhetische Ergebnis^{1,2}. In einem aktuellen Review kamen Cairo et al.³ zu dem Schluss, dass trotz mangelnder wissenschaftlicher Evidenz zur Schlüsselrolle der KT bei der Langzeitstabilität von Implantaten in einer ästhetisch schwierigen Situation ein Weichgewebemanagement indiziert sein kann. Verfahren zur Augmentation von Extraktionsalveolen (z. B. Transplantation, Transplantation plus Kollagenmembran) werden durchgeführt, um die Alveolarkammatrophy nach der Zahnextraktion zu reduzieren, das Hartgewebeprofil für eine Implantation zu verstärken und/oder eine weitere regenerative

¹ Postdoktorandin, Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, Università degli Studi di Milano, Mailand, Italien.

² Assistenzprofessor, Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, Università degli Studi di Milano, Mailand, Italien. IRCCS Ca' Granda Policlinic Hospital, Mailand, Italien.

³ Privatpraxis, Moskau, Russland.

⁴ Assistenzprofessor, Department of Surgical and Morphological Sciences, ITEB Research Center, University of Insubria, Varese, Italien.

⁵ Assistenzprofessorin, Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, Università degli Studi di Milano, Mailand, Italien.

Korrespondenz an: Dr. Gaia Pellegrini, Via Mangiagalli 31, 20133 Mailand, Italien.
Fax: +39 02 503 15387. E-Mail: gaiapellegrini.perio@gmail.com

©2014 by Quintessence Publishing Co Inc.

Operation überflüssig zu machen^{4,5}. Das Abdecken der transplantierten Extraktionsalveole mit einer Kollagenmembran scheint sich auf die Weichgewebeheilung auszuwirken. Kirkland et al.⁶ führten eine klinische Untersuchung der Dimensionsveränderungen der Hart- und Weichgewebe bei einer Alveolarkammatrophy durch. Der Alveolarkamm war seit mindestens sechs Monaten unbezahlt und wurde mit Transplantatmaterial und einer resorbierbaren Membran behandelt. Sie ermittelten 12 Monate nach der Augmentation eine signifikante Reduktion der Weichgewebedicke und schlussfolgerten, dass die Membran die Lappenvaskularisierung stört. In einer weiteren klinischen Studie beschrieben Iasella et al.⁷ die Hart- und Weichgewebereaktion an Extraktionsalveolen, die unbehandelt heilten oder mit einem Knochenersatzmaterial und einer Kollagenmembran behandelt wurden. Die Testalveolen waren nur teilweise vom Lappen bedeckt und mit einer Naht verschlossen. Bei den unbehandelten Extraktionsalveolen beschrieben die Autoren vier bis sechs Monate postoperativ einen Anstieg der Weichgewebedicke im Vergleich zu den Ausgangswerten. Sofern das Transplantatmaterial mit einer Membran abgedeckt wurde, war die Mukosa nach der Heilung dünner⁷. In beiden Studien wurde festgestellt, dass die Verwendung einer Membran und eines Transplantats das Nachwachsen von Gewebe durch eine Beeinträchtigung der Gefäßversorgung stört. Histologische Belege für die Auswirkungen der Kollagenmembran auf die Heilung der Weichgewebe über der Extraktionsalveole fehlen. In der hier vorgestellten Studie wurde histologisch untersucht, wie sich das Einbringen einer Kollagenmembran auf die Weichgewebeheilung über der transplantierten Extraktionsalveole auswirkt.

Material und Methode

Für diese einfach geblindete, randomisierte, kontrollierte Studie im Split-Mouth-Design wurden an zwei klinischen Zentren 14 Patienten (Testgruppe) aufgenommen, bei denen zwei kontralaterale obere Prämolaren extrahiert werden mussten. Die Referenzdaten über reifes Weichgewebe stammten von weiteren 10 Patienten, bei denen ein Prämolare zur Extraktion vorgesehen war (geheilte Gruppe).

Alle Patienten mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen: älter als 18 Jahre; keine systemische Erkrankung, Hypertonie oder Stoffwechselerkrankung mit Auswirkung auf den Knochen (z. B. Diabetes); keine Gerinnungsstörungen, keine Einnahme von Medikamenten, die zu einer Gingivahyperplasie führen können (z. B. Phenytoin, Ciclosporin, Nifedipin); keine aktuelle Schwangerschaft, Einnahme von Kontrazeptiva oder Menopause; keine bekannten Malignome, Radio- oder Chemotherapie wegen eines Malignoms in den letzten fünf Jahren; keine periapikale Pathologie oder Eiterung; keine aktive entzündliche Parodontalerkrankung zum Zeitpunkt der Extraktion; ein Plaque-Score und Blutungsscore im gesamten Mund von unter 25 %; keine Parodontaloperation an der Testalveole; keine Keloidnarben. Die Patienten wurden über das Studienprotokoll aufgeklärt und stimmten der Studienteilnahme schriftlich zu. Die Studie erfolgte nach den Grundlagen der Deklaration von Helsinki über Versuche am Menschen. Alle angewandten Verfahren und verwendeten Materialien wurden von der Ethikkommission der Universität Mailand in Mailand, Italien, genehmigt.

Randomisierung

Bei jedem Patienten der Testgruppe wurden zwei Alveolen untersucht: eine Alveole wurde randomisiert der Kontrollgruppe (Onlay-Osteoplastik) und eine der Testgruppe (Transplantat + Membran) zugewiesen. Außerdem wurden sieben dieser Patienten randomisiert der Gruppe mit frühem Endpunkt zugewiesen und sieben der Gruppe mit spätem Endpunkt. Für die Zuordnung von Behandlung und Endpunkt wurden Tabellen mit balancierten, randomisierten, permutierten Blöcken verwendet. Die Behandlung und der Endpunkt wurden dem Operateur bei jedem Patienten unmittelbar nach der Zahnextraktion mitgeteilt. Um eine ungünstige Verteilung der wichtigsten prognostischen Faktoren auf die Test- und Kontrollgruppe sowie auf die Gruppe mit frühem und spätem Endpunkt zu verhindern, wurde bei der Randomisierung berücksichtigt, ob ein erster oder zweiter Prämolare behandelt werden sollte.

Chirurgisches Vorgehen

Bei einem Untersuchungstermin vor dem Eingriff wurde bei allen Patienten eine professionelle Zahnreinigung durchgeführt. Außerdem erhielten sie Anweisungen zum Vermeiden von infektiösen Komplikationen. Die Zahnextraktionen erfolgten mit mikroinvasiven Verfahren, eventuell wurden die Wurzeln mit einem Bohrer abgetrennt und einzeln entfernt. Die Alveole wurde sorgfältig von apikal bis zum Gingivasaum kürettiert und das Sulkusepithel gründlich gereinigt. Die Testalveolen wurden mit Partikeln aus porösem bovinem Knochenmineral (PBBM; Bio-Oss Collagen, Geistlich) gefüllt und mit einer nicht quervernetzten Kollagenmembran (Bio-Gide, Geistlich) abgedeckt



Abb. 1a Extraktionsalveole der Testgruppe unmittelbar nach Zahnextraktion.



Abb. 1b Transplantation der Alveole mit PBBM-Granulat und Abdeckung mit einer Kollagenmembran.

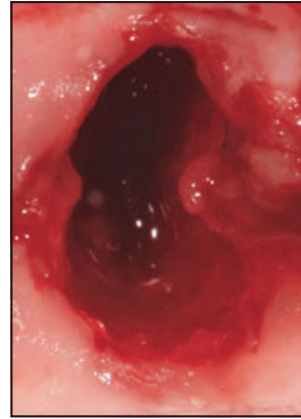


Abb. 2a Extraktionsalveole der Kontrollgruppe unmittelbar nach Zahnextraktion.



Abb. 2b Die Alveole wurde nur mit PBBM-Granulat transplantiert und nicht abgedeckt.

(Abb. 1a und 1b). Die Kontrollalveolen wurden nur mit PBBM transplantiert und heilten offen (Abb. 2a und 2b). In der geheilten Gruppe heilten die Extraktionsalveolen spontan. Bei allen Extraktionsalveolen wurden die Lappen mit nicht resorbierbarem Gore-Tex 5-0 (W. L. Gore) verschlossen und heilten sekundär. Die Patienten stellten sich im ersten Monat postoperativ einmal wöchentlich zur Kontrolle vor.

Probenverarbeitung

Nach fünf Wochen in der Gruppe mit frühem Endpunkt und nach 12 Wochen in der Gruppe mit spätem Endpunkt sowie ein Jahr nach der Zahnextraktion in der geheilten Gruppe wurden aus der Mitte der Extraktionsalveole Stanzbiopsate des Weichgewebes entnommen. Sie wurden unmittelbar nach der Entnahme routinemäßig für die histochemischen

und immunhistochemischen Analyse präpariert⁸⁻¹⁰. Um die Gewebemorphologie zu untersuchen, wurden vier Schnitte von jedem Präparat nach dem Standardprotokoll mit Mayer-Hämatoxylin-Eosin (h&e; Bio-Optica) gefärbt. Für die Untersuchung des Kollagengehalts im Bindegewebskompartiment⁸ wurden fünf Schnitte je Präparat mit Pikrosiriusrot (Bio-Optica) gefärbt.

Für die immunhistochemische Analyse wurden vier Schnitte aus jedem Präparat mit jedem der folgenden primären Antikörper inkubiert: CD20 (präeluiert; Bio-Optica) und CD3 (1:50; Santa Cruz Biotech) zur Charakterisierung der B- und T-Zellen des entzündlichen Infiltrats und CD31 (präeluiert; Bio-Optica) zur Charakterisierung der Blutgefäße. Die optimale Verdünnung der Antikörper wurde mithilfe von Schnittpräparaten humaner Tonsillen ermittelt. Die immunhistochemische Färbung erfolgte mit polymerer Meerrettichperoxidase (wie an anderer Stelle beschrieben)^{9,10}.

Histomorphometrische Untersuchung

Alle Proben (gefärbte und immungefärbte) wurden mit einem Lichtmikroskop untersucht (Eclipse E600, Nikon). In den Schnittpräparaten, die mit CD20- und CD3-Antikörpern behandelt wurden, wurden die markierten Zellen mit einem Bildverarbeitungssystem (Bio Image Analyzer, ICH) quantifiziert und der Gehalt an B-Lymphozyten (CD20) und T-Lymphozyten (CD3) als Flächenindex (B-Lym und T-Lym) angegeben, wozu 10 Felder mit einer starken 400-fachen Vergrößerung betrachtet wurden⁹. In den mit CD31-Antikörpern behandelten Schnittpräparaten wurde der Anteil der Mikrogefäße im Bindegewebe (mikrovaskuläre Dichte, MVD) nach dem Delesse-Prinzip mit einem Punktzählverfahren berechnet¹⁰. Die mit Siriusrot gefärbten Schnitte wurden unter dem Lichtmikroskop und mit polarisiertem Licht untersucht. Die Bilder wurden bei 200-facher

Vergrößerung aufgenommen und mit einem Bildverarbeitungsprogramm (Bio Image Analyzer) (wie an anderer Stelle besprochen) digitalisiert⁸. Das Bindegewebe wurde von der Gingivasektion getrennt und der Kollagengehalt als Flächenindex (AA%) angegeben, als Verhältnis der mittleren mit Siriusrot gefärbten Oberfläche zum bindegewebigen Anteil des Präparats.

Statistische Auswertung

Die Merkmale der Patienten der beiden Endpunktgruppen wurden mit dem Wilcoxon/Mann-Whitney-Test auf die Altersverteilung und mit dem Chi-Quadrat-Test auf die Geschlechterverteilung untersucht. Für jeden Parameter (B-Lym, T-Lym, MVD und AA%) wurden getrennt für die Test- und für die Kontrollgruppe sowie für die Gruppen mit frühem und spätem Endpunkt Mittelwert, Standardabweichung und Varianzkoeffizient berechnet. Bei den Patienten mit verschiedenem Endpunkt wurden diese Daten beim selben Patienten (Test- vs. Kontrollalveolen) mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest verglichen (Signifikanz bei $p \leq 0,05$). In jeder Gruppe (Test und Kontrolle) wurden alle Variablen in den Gruppen mit den beiden Endpunkten mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test verglichen (Signifikanz bei $p \leq 0,05$). Um die Gewebereifung nach 12 Wochen zu untersuchen, wurden die Werte der Test- und Kontrollgruppe (später Endpunkt) mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test mit den Werten der geheilten Gruppe verglichen (Signifikanz bei $p < 0,05$).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 24 nicht rauchende Patienten (neun Frauen und 15

Männer) mit einem mittleren Alter von 54,9 Jahren (Bereich: 41 bis 70 Jahre) in die Studie aufgenommen. Von ihnen gehörten sieben zur Gruppe mit frühem Endpunkt, sieben zur Gruppe mit spätem Endpunkt und 10 zur geheilten Gruppe. Fünf und 12 Wochen postoperativ wurden in der Test- und in der Kontrollgruppe jeweils sieben Proben entnommen. Außerdem wurden 10 Proben aus der geheilten Gruppe entnommen, sodass insgesamt 38 Proben analysiert wurden. Zum Zeitpunkt der Entnahme waren alle Bereiche gesund, keratinisiert und sie heilten klinisch normal.

Histologische Untersuchungen

Die Biopsate der Test- und der Kontrollgruppe wiesen fünf Wochen postoperativ keine signifikanten Unterschiede auf. Im zentralen Anteil der Proben war durchgängig Epithel vorhanden und es bestand eine Gewebeinvagination. Gelegentlich war das Epithel in diesem zentral eingedellten Bereich nicht vollständig keratinisiert und dünner als das angrenzende Epithel (Abb. 3 und 4). In einigen Fällen wies das Bindegewebe in der Nähe des Epithels kleine, umschriebene entzündliche Infiltrate auf. Sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe waren die Partikel des Knochenersatzmaterials teilweise abgebaut und eng von sehr zellreichem Bindegewebe umgeben (Abb. 3 und 4). Insgesamt enthielt das Bindegewebe in den Proben der Gruppe mit frühem Endpunkt lockere und schlecht organisierte Kollagenfasern (Abb. 5a und 5b). In keiner der Proben aus der Testgruppe fanden sich Überreste der Kollagenmembran. Nach 12 Wochen war das subepitheliale Bindegewebe insgesamt normal organisiert, enthielt aber weiterhin kleine, umschriebene entzündliche

Bereiche. Es fanden sich keine verbliebenen Transplantatpartikel. Beim späten Endpunkt war das Bindegewebe reifer und besser organisiert und enthielt dicke, gut organisierte und gut ausgerichtete Kollagenbündel. Die Kollagenfaserverteilung und -organisation war in der Testgruppe stärker verändert als in der Kontrollgruppe (Abb. 5c und 5d).

Histomorphometrische Ergebnisse

Die Tabellen 1 und 2 fassen die für die Test- und Kontrollgruppe nach fünf und 12 Wochen berechneten Daten der MVD (CD31) zusammen sowie den Gehalt von B-Lym (CD20), T-Lym (CD3) und Kollagen (AA%; Siriusrot). Nach fünf Wochen (Tabelle 1) war das Gewebe in den mit Transplantat und resorbierbarer Membran behandelten Alveolen signifikant schlechter vaskularisiert ($p < 0,05$) und enthielt signifikant mehr T-Lym ($p < 0,02$) als die nur mit Füllmaterial behandelten Alveolen ($p < 0,05$). Nach 12 Wochen (Tabelle 2) unterschieden sich diese Daten nicht signifikant zwischen der Test- und der Kontrollgruppe. Der Varianzkoeffizient (CV) betrug für die Daten der Gruppe mit frühem Endpunkt 27 bis 157 % und erreichte für die B-Lym (Testgruppe) seinen Höchstwert. Nach 12 Wochen betrug der CV 12 bis 80 % und wies weiterhin für die B-Lym (Kontrollgruppe) den höchsten Wert auf. Die Auswertung der geheilten Gruppe ergab folgende Mittelwerte \pm Standardabweichung: MVD = $8,64 \pm 2,68$ %, T-Lym = $2,54 \pm 1,60$ %, B-Lym $0,94 \pm 1,19$ % und AA% = $61,83 \pm 11,55$ %. Alle Variablen (MVD, Lym T, Lym B und AA%) der Test- und der Kontrollgruppe wurden für den frühen und späten Endpunkt verglichen. Außerdem wurden dieselben Variablen der Test- und der Kontrollgruppe am späten Endpunkt mit den Daten der geheilten Gruppe

Abb. 3a und 3b Mikrofotografien eines Präparats aus einer Testalveole nach fünfwöchiger Heilung. Der zentrale Defektanteil (CEP) heilte verzögert; er war invaginiert und dünner als das angrenzende Epithel (EP). Der subepitheliale Bereich (SEA) enthielt ein mittelschweres entzündliches Infiltrat (LI). In dem zellreichen Bindegewebe fanden sich keine Überreste der Kollagenmembran, aber noch vereinzelt Transplantatpartikel (BP) (H&E; Vergrößerung x 25 [a] und x 100 [b]).

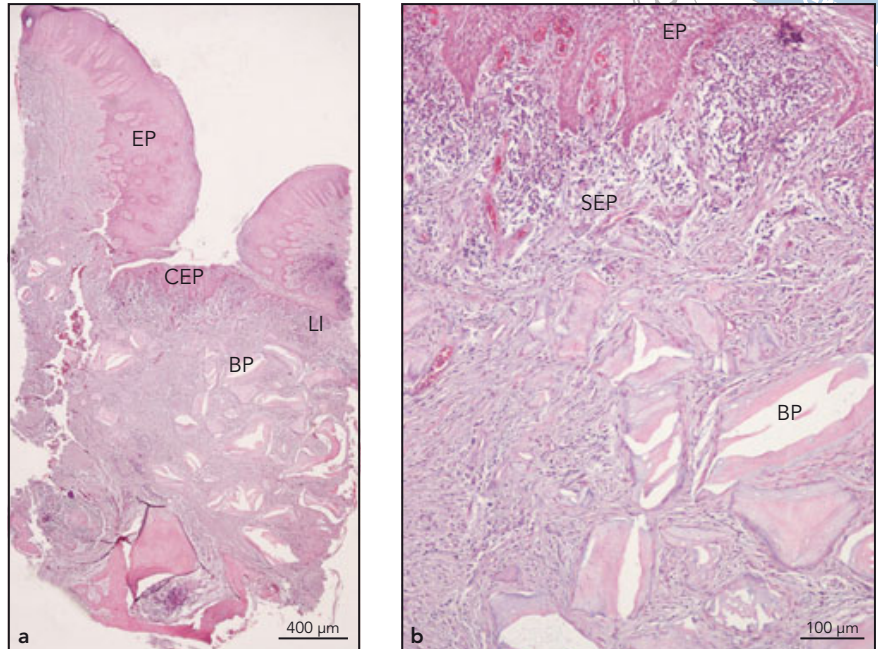
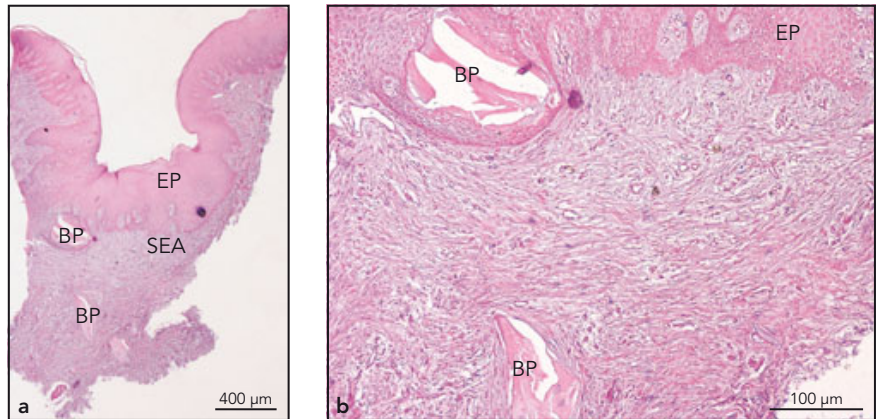


Abb. 4a und 4b Mikrofotografien eines Präparats aus einer Kontrollalveole nach fünfwöchiger Heilung. Das EP ist intakt. Im SEA fanden sich vereinzelte Entzündungszellen. Überreste der Kollagenmembran waren nicht vorhanden, während sich im zellreichen Bindegewebe noch vereinzelt Transplantatpartikel fanden (H&E; Vergrößerung x 25 [a] und x 100 [b]).



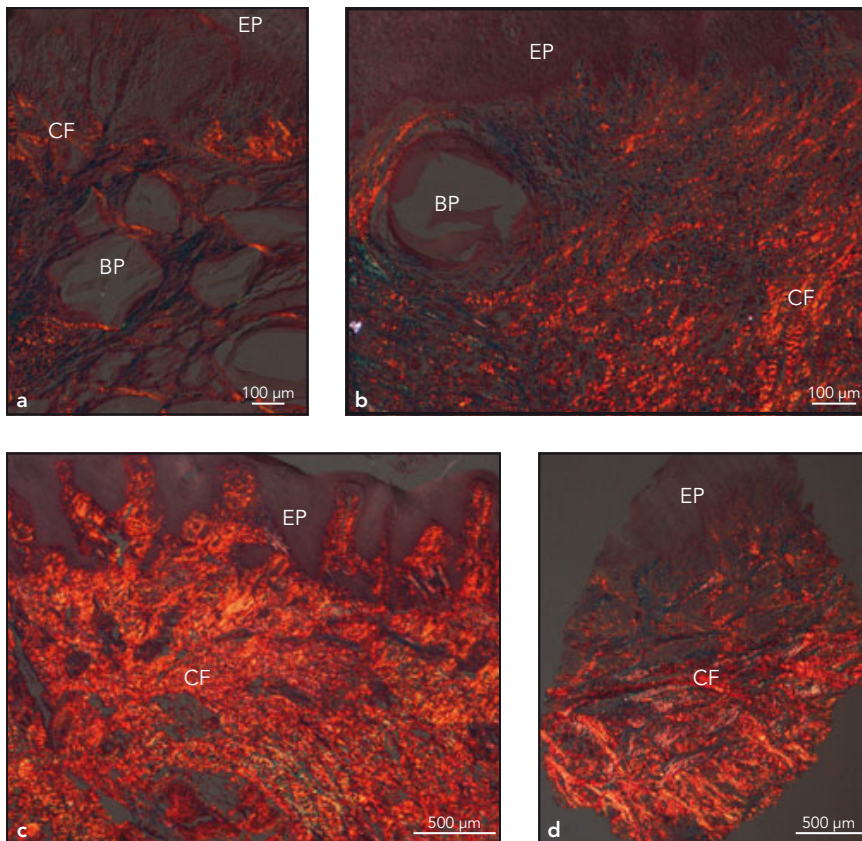


Abb. 5 Mikrofotografien mit polarisiertem Licht der Test- (a und c) und der Kontrollgruppe (b und d) am frühen und späten Endpunkt. Am frühen Endpunkt (a und b) enthält das Bindegewebe vereinzelt Kollagenfasern (CF) im Bereich der verbliebenen Transplantatpartikel (BP). Nach 12 Wochen (c und d) finden sich im Bindegewebe gut organisierte Kollagenfaserbündel (in der Testgruppe mehr als in der Kontrollgruppe). EP = Epithel (Siriusrot; Vergrößerung x 100 [a und b] und x 40 [c und d]).

Tabelle 1		Histomorphometrische Daten der Test- und der Kontrollgruppe 5 Wochen postoperativ			
Gruppe	MVD (%)	B-Lym (%)	T-Lym (%)	AA%	
Test	6,2 SA: 3,15	1,9 SA: 2,99	2,6 SA: 2,09	33,9 SA: 10,29	
Kontrolle	9,4 SA: 3,8	1,2 SA: 1,28	1,7 SA: 1,9	39,6 SA: 10,51	
p-Wert*	< 0,05	NS	< 0,02	NS	

NS = nicht signifikant, SA = Standardabweichung.
* Jeder Parameter wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für paarige Stichproben überprüft (Signifikanz bei $p < 0,05$).

Tabelle 2		Histomorphometrische Daten der Test- und der Kontrollgruppe 12 Wochen postoperativ			
Gruppe	MVD (%)	B-Lym (%)	T-Lym (%)	AA%	
Test	9,2 SA: 2,4	1 SA: 0,52	2 SA: 0,81	54,6 SA: 10,26	
Kontrolle	10,2 SA: 1,23	1,4 SA: 1,10	3,4 SA: 0,97	46,2 SA: 18,46	
p-Wert*	NS	NS	NS	NS	

NS = nicht signifikant, SA = Standardabweichung.
* Jeder Parameter wurde mit einem Test für paarige Stichproben und einer Pearson-Korrelation überprüft.

verglichen. In der Testgruppe waren die MVD und der Kollagengehalt 12 Wochen postoperativ höher als nach fünf Wochen (MDV: $p \leq 0,05$; AA%: $p < 0,01$). Die entzündlichen Infiltrate (T- und B-Lym) nahmen in der Kontrollgruppe nach 12 Wochen zu und in der Testgruppe ab, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. In der geheilten Gruppe war der Kollagengehalt signifikant höher als in der Kontrollgruppe am späten Endpunkt ($p < 0,05$). Die restlichen für die Test- und die Kontrollgruppe berechneten Variablen ähnelten den Daten der abgeheilten Gruppe.

Diskussion

In klinischen Studien^{6,7} wurden bei der Verwendung von Kollagenmembranen makroskopische Veränderungen der Weichgewebeheilung beschrieben. Auch heute noch wird kontrovers beurteilt, welchen Einfluss die Kollagenmembran auf die biologischen Prozesse in der frühen Heilungsphase hat und was ihre klinischen Auswirkungen sind.

In der vorliegenden Studie wurden durch die Betrachtung verschiedener histologischer Parameter mehrere Aspekte der Weichgewebeheilung untersucht. Der Weichgewebetonus, der auf der Organisation und Reifung von Kollagen beruht, ist für einen korrekten intraoperativen Lappenschluss und die spätere Versiegelung des Abutments gegenüber Bakterien aus der Mundhöhle von Bedeutung. Aus histologischen Studien über die Kollagenfasern und die parodontale Gesundheit am Menschen geht ein enger Zusammenhang zwischen der Gingivitis und dem Umbau der Kollagenfasern hervor^{11,12}. Metalloproteinasen, entzündliche Zellinfiltrate, durch die Entzündung aktivierte ortsständige Zellen und Bakterien induzieren den Abbau von Bindegewebe¹².

In der hier vorgestellten Studie bildete sich in dem Bindegewebe über der resorbierbaren Membran auf transplantierten Alveolen nur verzögert schlechter organisiertes Kollagen als bei den nicht abgedeckten Alveolen.

Im ersten bis dritten Monat wiesen die mit einer Membran behandelten Alveolen mehr Kollagenfasern mit einem höheren Reifungsgrad auf als Alveolen, die nicht mit einer Membran abgedeckt wurden. Dadurch erreichten die mit einer Membran abgedeckten Alveolen ähnliche Werte wie in der geheilten Gruppe und in früheren klinischen Studien^{11,12}.

Außerdem wurde in der vorliegenden Studie die akute oder chronische Entzündung, die normalerweise nach dem Umbau der Kollagenmembran auftritt, untersucht.

Es ist bekannt, dass das Immunsystem an der mukosalen/epithelialen Wundheilung und Reepithelisierung beteiligt ist¹³⁻¹⁶. Bei Mäusen aktivieren während der Wundheilung beschädigte Keratinozyten benachbarte dendritische epidermale $\gamma\delta$ -T-Zellen, die durch Expression von Keratinozytenwachstumsfaktor (KGF) und Zytokine zur Proliferation der Keratinozyten und Reepithelisierung der Wunde beitragen¹⁴. Die Rekrutierung von Lymphozyten, dendritischen Zellen und mononukleären Leukozyten, die wenige Stunden nach einer Verletzung der Gingiva durch Heraufregulation der CCL25-Genexpression stattfindet, wurde bestätigt¹⁵. Vor Kurzem wurden Art und Charakter der $\gamma\delta$ -T-Zellen beim Menschen definiert¹⁶. Patino et al.¹³ beobachteten an Alveolen, die mit einer nicht quervernetzten Kollagenmembran (Bio-Gide) behandelt wurden, eine Fremdkörperreaktion mit vorübergehendem leichtem und lokalem Anstieg der Gewebemakrophagen. Der Anteil der T- und B-Lymphozyten war im Vergleich zu Kontrollalveolen (Kochsalzlösung) nicht erhöht¹³.

In der hier vorgestellten Studie wurden bis zur 12. Woche in der Testgruppe signifikant mehr T-Lymphozyten nachgewiesen als in der Kontrollgruppe; danach verschwand dieser Unterschied. Die Anzahl der B-Lymphozyten unterschied sich weder zwischen der Test- und Kontrollgruppe noch zwischen den Gruppen mit verschiedenen Endpunkten signifikant. Das Ausmaß der Entzündung in der Test- und der Kontrollgruppe entsprach nach drei Monaten dem Ausmaß in der abgeheilten Gruppe. Diese Ergebnisse spiegeln die typische T-Zell-vermittelte akute Entzündungsreaktion beim Umbau der Kollagenmembran wider. Der normale Heilungsverlauf wurde nur in den ersten drei Monaten nach der Transplantation durch die Membran beeinträchtigt. Da Implantationen in der Regel mindestens drei Monate nach der Transplantation der Extraktionsalveolen durchgeführt werden, sollte sich diese vorübergehende Entzündung der Mukosa darauf nicht negativ auswirken.

Ein zentraler Aspekt der Wundheilung ist die Angiogenese, da die Gefäße Nährstoffe und Entzündungszellen in den Wundbereich leiten. Bei dem Umbau und der Maturation werden keine angiogenetischen Zytokine mehr ausgeschüttet, sodass sich die Kapillaren zurückziehen¹⁷. Aus den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie lässt sich ableiten, dass die Kollagenmembran in der frühen Wundheilung die Angiogenese im Weichgewebe stört. Allerdings wurde in beiden Geweben drei Monate nach der Transplantation eine vergleichbare Vaskularisierung wie in den Proben der geheilten Gruppe beobachtet. In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zum Einfluss von Kollagenmembranen auf die Vaskularisierung bei neu gebildetem Weichgewebe und die transmembranöse Gefäßneubildung. In klinischen Studien wurden nach

der Augmentation von Extraktionsalveolen mit Verwendung einer Barriermembran Veränderungen der Weichgewebepdicke ermittelt^{6,7}. Die Autoren vermuteten, dass die Membran und das Transplantat die Gefäßversorgung der heilenden Gewebe und damit das Nachwachsen von Gewebe behinderten^{6,7}. In präklinischen Studien wurde in den mit einer Membran behandelten Alveolen eine vorzeitige Angiogenese beobachtet, die parallel zum Abbau der Membran stattfand^{18,19}. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass die Membran in dem von den Autoren verwendeten Modell komplett von Subkutangewebe umschlossen¹⁹ oder die Matrix luftexponiert war¹⁸, während sie in der vorliegenden Studie gegenüber der Mundhöhle exponiert verblieb. Tal und Pitaru²⁰ beobachteten bei resorbierbaren Membranen, die gegenüber der Mundhöhle exponiert waren, einen vollständigen Abbau innerhalb weniger Tage. Die meisten Eigenschaften einer Kollagenmembran beruhen auf ihrer dreidimensionalen Struktur. Die rasche Desintegration durch orale Kollagenasen und bakterielle Besiedlung kann den Nutzen der Membran für die Vaskularisierung und das Einwachsen von Gewebe gefährden. Daher sollten diese Ergebnisse als Beleg für eine Interaktion zwischen dem lebenden Tiergewebe und der Kollagenstruktur gewertet werden. Beim klinischen Einsatz sind jedoch auch andere Interaktionen möglich. In der hier vorgestellten klinischen Studie wies das nach fünfwöchiger Heilung entnommene Gewebe keine Membranüberreste auf.

Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung aller gewonnenen Daten der vorliegenden Studie zur Entzündung, dem Kollagengehalt und der mikrovaskulären

Dichte scheint die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass selbst eine rasch abgebaute Membran die Vaskularisierung der heilenden Weichgewebe stört und eine vorübergehende entzündliche Akutreaktion auslöst. Da die Membran jedoch erst das Blutkoagulum und später das Granulationsgewebe schützt, beschleunigt sie die Weichgewebereifung. Dieser Effekt ist durch den Kollagengehalt in der Kontrollgruppe nach 12 Wochen, der im Gegensatz zur Testgruppe deutlich unter dem der geheilten Gruppe lag, belegt. Die bei der Test-, der Kontroll- und der geheilten Gruppe ähnlichen entzündlichen Zellzahlen und die vergleichbare Vaskularisierung zeigen, dass sich Umbau und Entzündung in dem in der Test- und der Kontrollgruppe neugebildeten Weichgewebe nach 12 Wochen normalisiert hatten. Aus klinischer Sicht stabilisiert, beschleunigt und verbessert eine Membran die Heilung in der initialen Heilungsphase, weil sie das Blutkoagulum schützt.

Interessenerklärung

Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Wennström JL, Bengazi F, Lekholm U. The influence of the masticatory mucosa on the peri-implant soft tissue condition. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:1–8.
- Kim BS, Kim YK, Yun PY, et al. Evaluation of peri-implant tissue response according to the presence of keratinized mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:e24–e28.
- Cairo F, Pagliaro U, Nieri M. Soft tissue management at implant sites. *J Clin Periodontol* 2008;35:163–167.
- Nevins M, Camelo M, De Paoli S, et al. A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:19–29.
- Rasperini G, Canullo L, Dellavia C, Pellegrini G, Simion M. Socket grafting in the posterior maxilla reduces the need for sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010;30:265–273.
- Kirkland G, Greenwell H, Drisko C, Wittwer JW, Yancey J, Rebitski G. Hard tissue ridge augmentation using a resorbable membrane and a particulate graft without complete flap closure. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:382–389.
- Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, et al. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: A clinical and histologic study in humans. *J Periodontol* 2003;74:990–999.
- Gagliano N, Moscheni C, Dellavia C, et al. Morphological and molecular analysis of idiopathic gingival fibromatosis: A case report. *J Clin Periodontol* 2005;32:1116–1121.
- Dellavia C, Canullo L, Allievi C, Lang NP, Pellegrini G. Soft tissue surrounding switched platform implants: An immunohistochemical evaluation. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:63–70.
- Canullo L, Pellegrini G, Allievi C, Trombelli L, Annibaldi S, Dellavia C. Soft tissues around long-term platform switching implant restorations: A histological human evaluation. Preliminary results. *J Clin Periodontol* 2011;38:86–94.
- Séguier S, Godeau G, Brousse N. Collagen fibers and inflammatory cells in healthy and diseased human gingival tissues: A comparative and quantitative study by immunohistochemistry and automated image analysis. *J Periodontol* 2000;71:1079–1085.
- Ejeil A-LL, Igondjo-Tchen S, Ghomrasseni S, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* 2003;74:188–195.
- Patino MG, Neiders ME, Andreana S, Noble B, Cohen RE. Cellular inflammatory response to porcine collagen membranes. *J Periodontal Res* 2003;38:458–464.
- Jameson J, Ugarte K, Chen N, et al. A role for skin gammadelta T cells in wound repair. *Science* 2002;296:747–749.

-
15. McGrory K, Flaitz CM, Klein JR. Chemokine changes during oral wound healing. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324:317–320.
16. Kalyan S, Kabelitz D. Defining the nature of human $\gamma\delta$ T cells: A biographical sketch of the highly empathetic. *Cell Mol Immunol* 2013;10:21–29.
17. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol* 1998;152:1445–1452.
18. Wehrhan F, Nkenke E, Melnychenko I, et al. Skin repair using a porcine collagen I/III membrane—Vascularization and epithelization properties. *Dermatol Surg* 2010;36:919–930.
19. Schwarz F, Rothamel D, Hertel M, Sager M, Becker J. Angiogenesis pattern of native and cross-linked collagen membranes: An immunohistochemical study in the rat. *Clin Oral Implants Res* 2006;17: 403–409.
20. Tal H, Pitaru S. Formation of new periodontal attachment apparatus after experimental root isolation with collagen membranes in the dog. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:231–242.