

Aus der Abteilung für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie  
des CharitéCentrums 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchungen zur Pulpareaktion nach direkter  
Überkappung mit Kalziumhydroxid oder  
Kalziumphosphatzement bei kariesfreien dritten Molaren.  
Eine In-vivo-Studie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Zahnarzt Thomas Stiller

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. A. M. Kielbassa  
2. Prof. Dr. E. Hellwig  
3. Prof. Dr. K.-R. Jahn

Datum der Promotion: 14.06.2009

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>II</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
2.1 Struktur und Aufgaben von gesundem Dentin und Pulpa .....	3
2.2 Die eröffnete Pulpakammer.....	6
2.2.1 Regenerationsfähigkeit der eröffneten Pulpakammer .....	6
2.3 Überkappungsmaterialien .....	8
2.3.1 Allgemeine Einführung.....	8
2.3.2 Kalziumhydroxid (Goldstandard) als direktes Überkappungsmaterial .....	8
2.3.3 Adhäsive Systeme für die direkte Überkappung.....	10
2.3.4 Andere Überkappungsmaterialien .....	12
2.4 Kalziumphosphatzement als direktes Überkappungsmaterial.....	14
2.4.1 Allgemeine Einführung.....	14
2.4.2 Biokompatibilität und Verwendung von Kalziumphosphatzementen .....	24
2.4.3 Studien zur direkten Überkappung mit Kalziumphosphatzement .....	28
2.5 Bridging .....	28
2.5.1 Tertiärdentinbildende Zellen .....	28
2.5.2 Kriterien für einen erfolgreichen Wundverschluss durch eine Dentinbrücke .....	30
<b>3 ZIEL DER UNTERSUCHUNG.....</b>	<b>32</b>
<b>4 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>33</b>
4.1 Durchführung des klinischen Teils .....	33
4.2 Probenherstellung .....	35
4.3 Histologische Auswertung .....	36
4.4 Evaluationskriterien .....	37
4.5 Statistische Auswertung .....	38
4.5.1 Methodik .....	38
<b>5 ERGEBNISSE .....</b>	<b>40</b>
5.1 Postoperative Komplikationen.....	40
5.2 Ergebnisse der histologischen und statistischen Auswertung.....	40
<b>6 DISKUSSION .....</b>	<b>49</b>
6.1 Patienten und Methode .....	49
6.1.1 Zahnauswahl .....	49
6.1.2 Patientenauswahl .....	49

---

6.1.3	Überkappungsmaterialien.....	50
6.1.4	Operationsverlauf .....	51
6.1.5	Postoperative Phase.....	51
6.1.6	Histologische Auswertung .....	52
6.1.7	Statistische Auswertung .....	52
6.2	Ergebnisse .....	53
6.2.1	Ursachen für Entzündungsreaktionen .....	53
6.2.2	Bewertung der Entzündungs- und Gewebereaktionen .....	54
6.2.3	Suche nach den Ergebnisursachen.....	55
<b>7</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>60</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>71</b>
11.1	Materialliste .....	71
<b>12</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>72</b>
<b>13</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>73</b>
<b>14</b>	<b>ERKLÄRUNG AN EIDES STATT .....</b>	<b>74</b>

## 1 EINLEITUNG

Die Eröffnung bzw. Freilegung der Pulpa kann aufgrund einer Caries profunda, iatrogen oder als Folge eines Zahntraumas auftreten. Eine schnelle und effektive Therapie ist zwingend erforderlich, da das pulpaie Gewebe seine physiologischen Aufgaben andernfalls nicht über einen längeren Zeitraum unbeeinflusst wahrnehmen kann (Mjör 2002). Bedingung für die erfolgreiche direkte Überkappungstherapie ist eine gesunde und entzündungsfreie Pulpa und die Verwendung eines Materials, welches einen Behandlungserfolg in Aussicht stellt. Zur Zeit wird eine Vielzahl von Materialien, wie zum Beispiel Cyanoacrylate, Dentinbondingsysteme (zum Teil in Kombination mit Dentallasern), Kalziumhydroxidpräparate oder auch Kalziumphosphatzemente, empfohlen oder diskutiert (Rowe 1967; Woehrlen 1977; Woehrlen 1978; Cox et al. 1987; Ford et al. 1996).

Das am häufigsten erfolgreich verwendete Material zur direkten Überkappung ist das Kalziumhydroxid (Hellwig et al. 2007). Ein Kalziumhydroxidpräparat führt nach Applikation zu einer lokalen Gewebenekrose und nicht unbedingt immer zu einem vollständigen Bridging (Klaiber 1984). Deshalb können Kalziumhydroxidpräparate nicht als ideales Überkappungsmittel bezeichnet werden. Weitere Nachteile von Kalziumhydroxidpräparaten sind ihre mechanische Instabilität aufgrund der Resorbierbarkeit und der damit einhergehenden Bildung von so genannten Tunneldefekten, welche eine Eintrittsforte für Bakterien sein können (Cox et al. 1985).

Kalziumphosphatzemente (KPZ) zeichnen sich vor allem durch ihre hohe Biokompatibilität, durch ein schnelles Erreichen ihrer Endhärte und eine osseoinduktive Wirkung aus. Insbesondere durch den neutralen pH-Wert der KPZ wird die Bildung von Hydroxylapatit induziert. Des Weiteren haben KPZ ein günstiges Löslichkeitsverhalten unter physiologischen Bedingungen; das heißt, dass sie sich nicht in Speichel, Blut oder Wasser lösen. Allerdings lösen starke Säuren, die als Stoffwechselprodukt säurebildender Bakterien entstehen, KPZ an (Chow 2001).

In verschiedenen Tierversuchen konnte bereits ein dentinogenetischer Effekt nach direkter Überkappung mit KPZ unterschiedlicher Zusammensetzung nachgewiesen werden (Schroeder et al. 1982; Jean 1988; Zhang 2008). Da bisher keine Studien in der zugänglichen Literatur verfügbar sind, die den Einfluss der KPZ auf die eröffnete humane Pulpa aufzeigen, war das Ziel dieser Studie, die Zahnhartsubstanzbildung und

---

die Reaktion der Pulpa auf Kalziumphosphatzement im Vergleich zu dem Kalziumhydroxidpräparat (Dycal; Dentsply DeTrey, Konstanz, Deutschland) zu untersuchen.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 Struktur und Aufgaben von gesundem Dentin und Pulpa

Der menschliche Zahn ist zum größten Teil aus Dentin aufgebaut. Im koronalen Anteil ist das Dentin von einer Schmelzkappe überzogen, während es im Wurzelbereich von Zement bedeckt ist. Das Dentin bildet zusammen mit der im Inneren liegenden Pulpa eine funktionelle Einheit. An der Grenze zur Pulpa liegt das hypomineralisierte Prädentin, es folgen das zirkumpulpale Dentin und das Manteldentin. Histologisch sieht man an der Pulpa-Dentin-Grenze die Odontoblasten, deren Fortsätze das gesamte Dentin bis zur Schmelz-Dentin-Grenze bzw. zur Dentin-Zement-Grenze durchziehen können. Entlang ihrer Längsachse weisen die Fortsätze 0,35- 0,6 µm dicke Seitenäste auf, die weit in das intertubuläre Dentin hineinreichen und mit den benachbarten Odontoblastenfortsätzen in Kontakt stehen können (Schroeder 2000).

Die Odontoblastenfortsätze liegen in den Dentinkanälchen und werden von Flüssigkeit und organischen Strukturelementen umgeben. Die Anzahl und der Durchmesser der Kanälchen sind beim jungen Menschen erheblich größer als beim älteren. Pulpanah sind die Dentinkanälchen größer und ihre Anzahl pro Fläche nimmt zur Schmelz-Dentin-Grenze hin ab. Die Dentinkanälchen sind von peritubulärem Dentin ausgekleidet. Dieses hat eine dichte, homogene Struktur und ist im Vergleich zu den anderen Dentinstrukturen stärker mineralisiert. Die Dicke des peritubulären Dentins hängt von der Lokalisation des entsprechenden Kanalanteils im Dentin und vom Alter des Individuums ab (Mjör 2001).

Das intertubuläre Dentin trennt die Dentinkanälchen voneinander. Es enthält ein quer zu den Dentinkanälchen verlaufendes Flechtwerk kollagener Fasern. Das Manteldentin bildet die periphere, etwa 30 µm dicke Schicht des Dentins. Das Manteldentin ist im Verhältnis zum zirkumpulpalen Dentin etwas weniger dicht mineralisiert und weist keine Wachstumslinien auf (Mjör 1966). Alle Bereiche des Dentins (Mantel-, zirkumpulpales, inter- und peritubuläres Dentin) sind mit Apatitkristallen durchsetzt. Das peritubuläre Dentin wird als primäre Struktur im Hauptteil des koronalen zirkumpulpalen Dentins gebildet, das heißt, es entsteht als hochgradig mineralisierte Struktur während der Dentinogenese (Takuma 1967). In seiner chemischen Zusammensetzung unterscheidet sich das Dentin sehr stark vom Schmelz, ist aber in seinem Aufbau dem Knochen und

dem Wurzelzement sehr ähnlich. Der Mineralanteil macht 50 Vol.% des Naßgewichtes aus und enthält vor allem Kalzium und Phosphat im Gewichtsverhältnis von 1 : 2,13. Die Kristalle sind etwa 3-4 nm breit und 60-70 nm lang. Ihr Durchmesser liegt bei 20-35 nm (Schroeder 2000). Miller et al. (1971) haben zeigen können, dass koronales peritubuläres Dentin, verglichen mit intertubulärem Dentin, bis zu 9 % stärker mineralisiert ist.

Die organische Matrix des Dentins (20 Vol.%) besteht zu 91-92 % aus Kollagen und zu 10 % aus Wasser. Dieses Kollagen ist fast ausschließlich dem Typ I zuzurechnen, ein kleiner Anteil ist dem Typ-V-Kollagen (3 %) zuzuordnen (Butler 1984). An der Schmelz-Zement-Grenze liegt das Dentin in 10 % der Fälle an der Zahnoberfläche frei (Lehmann 1993).

Das Dentin wird während der gesamten Lebensdauer eines Zahnes gebildet. Dentin, welches bis zum Abschluss des Wurzelwachstums entsteht, heißt primäres (Ortho-) Dentin. Als Sekundärdentin wird das unter physiologischen Bedingungen zu irgendeinem Zeitpunkt danach entstehende Dentin bezeichnet. Irreguläres Dentin, welches auf äußere Reize (Attrition, Karies, Kavitätenpräparation) gebildet wird, heißt Tertiärdentin. Dieses ist das Resultat einer Abwehrleistung der Pulpa-Dentin-Einheit und kann variabel atypische Strukturen annehmen, die unter anderem in stark reduzierter Kanaldichte, unregelmäßiger Kanalanordnung und gewelltem Kanalverlauf zum Ausdruck kommen. Tertiärdentin wird oft nur in sehr lokalisierten Arealen an der Dentin-Pulpa-Grenzfläche gefunden. Diese Areale entsprechen meist jenen Dentinzonen, in denen die Kanälchen durch Attrition, Erosion, Karies oder therapeutische Eingriffe peripher eröffnet wurden (Schroeder 2000).

Die Härte des menschlichen Dentins ist bedeutend geringer als die des Schmelzes, jedoch größer als die des Wurzelzementes oder des Knochens. Sie ist relativ konstant in allen Bereichen des Zahnes und wird mit einer Vickers-Härte von 82,5 kp/mm<sup>2</sup> bei 25 p Belastung angegeben. Lediglich pulpanah ist die Härte mit 50-60 kp/mm<sup>2</sup> reduziert (Schemel et al. 1984).

Trotz ihrer Unterschiede in Struktur und Zusammensetzung sind Pulpa und Dentin untrennbar miteinander verbunden, da physiologische und pathologische Reaktionen in einem dieser Gewebe immer auch das andere betreffen (Mjör et al. 2001). Das Pulpagewebe ist ein lockeres, spezialisiertes Bindegewebe und besteht aus Zellen



(Odontoblasten, Fibroblasten, Ersatzzellen und Abwehrzellen), einer interzellulären oxytalanartigen Grundsubstanz, retikulären und kollagenen Fasern, sowie aus Gefäßen und Nervenfasern (Schroeder 2000).

Nach Abschluss des Wurzelwachstums erscheinen die säulenförmigen Zellkörper der Odontoblasten als variabel dicke, pseudogeschichtete Zelllage, die an der Peripherie der Pulpa das Prädentin überdeckt. Die pseudogeschichteten Zellagen imponieren im Bereich der Kronenpulpa, da die Zellkörper unterschiedlich lang und ineinander geschachtelt sind. Jeder dieser Odontoblasten besitzt einen Fortsatz (Odontoblastenfortsatz), der sich in eines der benachbarten Dentinkanälchen bis an die Schmelz-Dentin- bzw. die Dentin-Zement-Grenze erstreckt (Mjör et al. 2001).

Die Fibroblasten repräsentieren die stärkste Zellpopulation der Pulpa. Sie sind regelmäßig dicht über das gesamte Pulpagewebe verteilt und produzieren die Grundsubstanz sowie die Kollagenfasern. Ihre Form ist flach und spindelartig (Hellwig et al. 2007).

Als Ersatzzellen werden undifferenzierte Mesenchymzellen bezeichnet, welche nach entsprechender Stimulation zu jedem in der Pulpa vorkommenden Zelltyp differenzieren können (auch Odontoblasten). Die in der Pulpa vorhandenen Abwehrzellen sind einzelne, freie Zellen, die nicht so häufig wie die bereits genannten Zelltypen auftreten und unter anderem durch Histiozyten, Monozyten, Lymphozyten und Makrophagen repräsentiert werden (Jontell et al. 1987; Jontell et al. 1996).

Das Pulpagewebe ist durch einen schichtartigen Aufbau charakterisiert, welcher sich besonders in der Kronenpulpa widerspiegelt. Die drei peripher lokalisierten Randzonen lassen sich von der Pulpakernzone abgrenzen, die den größten Teil des Pulpagewebes bildet. Von peripher nach zentral lassen sich diese drei Zonen wie folgt beschreiben:

1. Die Odontoblastenschicht,
2. subodontoblastisch lokalisiert die kernarme (oder Weilsche Zone) und
3. die kernreiche, sogenannte bipolare Zone,

welche reich an undifferenzierten Mesenchymzellen und Fibroblasten ist. In diesem Bereich der Pulpa befinden sich auch starke Verzweigungen des zentralen Nervenbündels, die als Raschkowscher Nervenplexus bezeichnet werden (Klimm 2003).

Die Pulpa bzw. die Pulpazellen werden über zahlreiche Arteriolen und Venolen, welche an der Peripherie der Wurzel- und Kronenpulpa einen dichten Kapillarplexus bilden, mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt. Diese Arteriolen und Venolen treten durch das Foramen apicale und auch durch akzessorische Kanäle in die Pulpakammer ein und bilden innerhalb der Pulpa ein stammartiges Gefäßbündel, um sich dann in der Peripherie wie oben beschrieben aufzuteilen. Unabhängig vom Kapillarplexus existieren zahlreiche arterio-venöse Anastomosen, die systemisch bedingte Blutdruckschwankungen ausgleichen können. Die Anordnung der dünnwandigen Lymphgefäße entspricht ungefähr dem Verlauf der Blutgefäße (Mjör 2001).

Neben den Blut- und Lymphgefäßen treten am Foramen apicale auch die das Pulpagewebe versorgenden Nervenfasern in die Pulpakammer ein. Sie ermöglichen über die afferenten Anteile (A- $\beta$ -, A- $\delta$ - und C-Fasern) die Weiterleitung von Schmerzempfindungen, sowie die Regulation des Blutflusses mit Hilfe von Fasern des vegetativ-autonomen Nervensystems (Nair 1995). Innerhalb der Wurzelpulpa gibt es nur wenige Verzweigungen, die jedoch mit dem Erreichen der Kronenpulpa sehr ausgedehnt erscheinen. Vom Raschkowschen Plexus aus erreichen einige sensible Fasern die Odontoblastenschicht und gelangen zu den benachbarten Odontoblastenfortsätzen bis in das Prädentin, vereinzelt sogar bis in das mineralisierte Dentin (Klimm 2003). Die Basisfunktionen aller lockeren Bindegewebe bestimmen auch den funktionellen Charakter des pulpalen Gewebes, der sich in formativen (Bildung von Dentin durch Odontoblasten aufgrund physiologischer und unphysiologischer Reize), ernährenden, nervalen und abwehrenden Funktionen äußert (Schroeder 2000).

## **2.2 Die eröffnete Pulpakammer**

### **2.2.1 Regenerationsfähigkeit der eröffneten Pulpakammer**

Die Regenerationsfähigkeit der eröffneten Pulpa hängt von verschiedenen Parametern ab. Maßgeblich ist jeweils die individuelle Struktur, die Physiologie und Histopathologie des betreffenden Zahnes. Weitere wichtige Faktoren sind die klinischen Umstände, unter denen die Pulpa eröffnet wird.

So kann die Eröffnung der Pulpa durch eine Caries profunda verursacht sein und hat (bedingt durch die bakterielle Kontamination des Dentins und eventuell auch der Pulpa)

strukturell, physiologisch und histopathologisch ganz andere Heilungsvoraussetzungen bezüglich einer möglichen Regeneration als eine iatrogen oder durch eine Kronenfraktur verursachte Pulpaeröffnung (Mjör 2002).

Eine Caries profunda vermindert also die Erfolgsaussichten einer direkten Überkappung, da die in einer tiefen kariösen Läsion vorhandenen Bakterien oder deren Toxine über die Dentintubuli Zugang zur Pulpakammer erhalten und so die Ursache für eine irreversible Pulpitis darstellen können. So ist in diesem Fall direkt nach Eröffnung der Pulpakammer je nach klinischem Erscheinungsbild des pulpalen Gewebes und nach Beurteilung der Begleitumstände (zum Beispiel Schmerzanamnese) die Entscheidung für eine adäquate Therapie zu treffen. Wenn die Pulpa blassgelb und nicht blutend ist (sowie kein Exsudat austritt), kann man zumindest von einer partiellen Pulpanekrose ausgehen und sollte entsprechende Behandlungsalternativen zur direkten Überkappung in Betracht ziehen. Ist die Farbe der Pulpa rot und die Blutung (falls überhaupt vorhanden) leicht (in zwei bis drei Minuten) zu kontrollieren, kann man eine direkte Überkappungstherapie wählen; Voraussetzung ist hier eine negative Schmerzanamnese (Mjör 2002).

Die direkte Pulpaüberkappung ist bei einer nicht oder nur geringfügig bakteriell kontaminierten Pulpa (nach Kronenfraktur oder iatrogenen Eröffnung) und einer adäquaten Therapie oft erfolgreich (Bergenholtz 2001). Ist ein Teil der gesunden Pulpa mehr oder weniger lang exponiert (z. B. nach einer komplizierten Kronenfraktur oder iatrogen verursacht) und somit der Gefahr einer bakteriellen Kontamination durch die orale Mikroflora ausgesetzt, ist der Erfolg einer direkten Pulpaüberkappung fraglich, aber keinesfalls ausgeschlossen (Heide et al. 1983). Die dauerhafte Besiedlung der Pulpawunde im Bereich der Perforationsstelle durch die anhaltende, ungehinderte Einwanderung von Bakterien, beispielsweise über undichte Füllungsrän­der, führt zu einer chronischen Irritation der Pulpa. In der Folge kann daraus der irreversible Untergang des überkappten Zahnmarks resultieren (Cotton 1974).

## **2.3 Überkappungsmaterialien**

### **2.3.1 Allgemeine Einführung**

Die direkte Pulpaüberkappung hat gegenüber der Wurzelkanalbehandlung wesentliche Vorteile. Nur die vital erhaltene Pulpa kann Ihre physiologischen Funktionen wie zum Beispiel die Bereitstellung von nutritiven Substraten sowie die Bildung von Tertiärdentin erfüllen. Ist die Pulpa irreversibel geschädigt, kommt es zum Verlust der Vitalität des Endodonts. In diesem Falle wird eine endodontische Behandlung des betreffenden Zahnes erforderlich. Eine endodontische Therapie bedeutet den Verlust des Pulpakammerdaches und somit einen Stabilitätsverlust der klinischen Krone gegenüber Scherkräften (Linn et al. 1994).

Kritiker der Methode der direkten Überkappung weisen auf die Möglichkeit der Entstehung einer persistierenden chronischen Entzündung hin (Jaber et al. 1992; Langeland et al. 1971). Durch eine ungeordnete Apposition von Dentin kann so eine partielle oder vollständige Obliteration der Pulpakammer resultieren (Massler 1972; Steltzer et al. 1984). Des Weiteren konnte nach direkter Überkappung häufiger eine interne Resorption beobachtet werden (Via 1955).

Neben dem klassischen Verfahren der direkten Pulpaüberkappung mit Kalziumhydroxid wurden eine Vielzahl anderer Materialien und Substanzen, unter anderem Cyanoacrylate, Hydroxylapatit oder Trikalziumphosphat, Dentinbonding-Systeme, MTA (Mineraltrioxidaggregate) und die Lasertechnologie auf ihre Wirksamkeit bei der Vitalerhaltung der Pulpa überprüft (Rowe 1967; Woehrlen 1977; Woehrlen 1978; Cox et al. 1987; Ford et al. 1996; Bogen 2008; Accorinte et al. 2008).

### **2.3.2 Kalziumhydroxid (Goldstandard) als direktes Überkappungsmaterial**

Kalziumhydroxidpräparate finden seit 1920 regelmäßig und relativ erfolgreich Verwendung bei der direkten Pulpaüberkappung. Grundlage für die verbreitete Anwendung von Kalziumhydroxidpräparaten waren die Forschungsarbeiten von Hermann (1920) und Orban (1929). Hermann erkannte die antibakterielle Wirkung von Kalziumhydroxidpräparaten und der biologischen Verträglichkeit; Orban erforschte den ultrastrukturellen Aufbau und die zelluläre Zusammensetzung der Zahnpulpa.

Die genaue Wirkung von Kalziumhydroxidpräparaten auf das vitale Pulpagewebe bei der direkten Pulpaüberkappung beschrieb Schröder (1985). Die antibakterielle Wirkung des Kalziumhydroxids beruht auf dem hohen pH-Wert (12-14). Die daraus resultierende alkalische Ätznekrose scheint Grundvoraussetzung für die Neubildung von Hartgewebe zu sein, wobei Schröder die initialen Veränderungen der expositionsnahe Schichten des vitalen Pulpagewebes unmittelbar nach Applikation des Kalziumhydroxidpräparates als „oberflächliche dreischichtige Nekrosezone“ charakterisierte.

Die Nekrosezone kann nach Schröder in einen äußeren Bereich, die Schicht der Obliteration, die im wesentlichen als Folge des mechanischen Drucks während der Applikation des Überkappungspräparates entsteht, eine mittlere Überkappungszone des entzündlichen Ödems und schließlich in die tiefe Schicht der Kolliquationsnekrose gegliedert werden. Diese tiefe Schicht der Kolliquationsnekrose geht dabei kontinuierlich in einen Bereich der Koagulationsnekrose über. Den Übergang zwischen den tiefen Schichten der Koagulationsnekrose und dem vitalen Pulpagewebe bildet schließlich die so genannte Demarkationslinie, die aus einer Fällungsreaktion zwischen dem Kalziumhydroxid und Gewebeproteinen zu Proteinkonglomeraten hervorgeht (Stanley 1989).

Frühestens 6 Stunden nach Applikation des Überkappungsmaterials kann im vitalen Gewebe unterhalb der Demarkationslinie eine geringgradige bis mäßige Infiltration durch Entzündungszellen beobachtet werden. Nach wenigen Tagen beginnt dann im Rahmen komplexer Proliferations- und Differenzierungsvorgänge mesenchymaler Zellen die Reorganisation überkappungsnaher Pulpaschichten (Fitzgerald 1979).

In diesem Zusammenhang schrieben Torneck et al. (1983) dem durch das Kalziumhydroxidpräparat hervorgerufenen artifiziell erhöhten Kalzium-Spiegel eine entscheidende Rolle zu. Diese Autoren geben eine direkte Abhängigkeit der Stärke der Proliferationstendenz vom Gehalt an freien Kalziumionen an. Durch die hohe extrazelluläre Kalziumkonzentration wird in den fibroblastenähnlichen Pulpazellen das physiologische Gleichgewicht von intra- und extrazellulärem Elektrolytgehalt verschoben und dadurch zumindest in einem bestimmten Konzentrationsintervall eine erhöhte Zellteilungsfrequenz induziert. Demgegenüber bezweifelten Uitto et al. (1975) einen wesentlichen Einfluss des vergrößerten Kalziumangebots aus dem Überkappungsmaterial auf die Stärke der Proliferationsrate. Vielmehr könnte die vermehrte Proliferationstendenz die unmittelbare Folge eines weitgehend

unspezifischen chemischen Traumas darstellen und somit vor allem vom pH-Wert des Kalziumhydroxidpräparates abhängen (Gordon et al. 1985; Cvek et al. 1987).

Begleitet von der verstärkten mitotischen Aktivität der Fibroblasten und Endothelzellen kann in der Regel drei Tage nach der Überkappung eine Verdichtung des Gewebes unterhalb der Demarkationslinie, hervorgerufen durch die Sekretion von Präkollagen und organophilen Fasern, beobachtet werden (Feit et al. 1970). Die Fasern zeigen zunächst eine zufällige, später eine bevorzugt radial zur Demarkationslinie orientierte Anordnung. Nach einer weiteren Vermehrung der Faseranteile entsteht ein regelmäßig strukturiertes reifes Kollagengeflecht, das Korff'sche Geflecht. Aus diesen Korff-Fasern entwickelt sich dann ein zweischichtiger, mineralisierter Pulpaverschluß in Form der pulpafern liegenden Fibrodentinschicht und einer pulpanah liegenden, daran unmittelbar angrenzenden Zone regelmäßigen strukturierten tubulären Dentins (Jaber et al. 1991).

In Abhängigkeit vom Alter des Patienten und der davon abhängigen reparativen Potenz des Gewebes wird der weichgewebliche Verschluss aus Kollagen nach unterschiedlich langen Zeiträumen schließlich mineralisiert.

### **2.3.3 Adhäsive Systeme für die direkte Überkappung**

Wegen der bereits erwähnten Nachteile einer direkten Überkappung mit Kalziumhydroxidpräparaten werden von vielen Autoren als Alternative dazu verschiedene Dentinhaftvermittler bzw. adhäsive Systeme diskutiert.

In den vergangenen Jahren ist eine Reihe von Studien über die direkte Überkappung mit Dentinadhäsiven mit zum Teil kontroversen Ergebnissen veröffentlicht worden (Hanks et al. 1991; Hanks et al. 1992; Kashiwada et al. 1991; Ratanasathien et al. 1995; de Souza Costa et al. 2001). Die Ziele dieser Studien waren unter anderem die Evaluation der Biokompatibilität und Zytotoxizität der verwendeten Komposite und Dentinhaftvermittler. Viele In-vitro-Studien haben einen zytotoxischen Effekt einzelner Komponenten adhäsiver Systeme auf Fibroblasten und andere Zellpopulationen nachgewiesen (Hanks et al. 1991; Hanks et al. 1992). Die Primer verschiedener Adhäsivsysteme enthalten hydrophile Monomere wie HEMA (2-Hydroxy-äthylmethacrylat) oder TEGDMA (Tri/Tetra Äthylen-Glykol-Dimethacrylat), deren Zytotoxizität durch die Inhibition der Proteinbiosynthese pulpalen Zellen zustande kommt. Ratanasathien et al. (1995) konnten in einer Studie eine Reihenfolge der Zytotoxizität

verschiedener Bestandteile von Dentinbondingsystemen festlegen: bis-GMA > UDMA > TEGDMA >>> HEMA (geringste Toxizität). Die Zytotoxizität des HEMAs reicht jedoch aus, um 50 % des Zellmetabolismus (innerhalb der ersten 24 h nach Kontakt mit Fibroblasten) zu inhibieren.

In der Literatur wird diskutiert (Schuurs et al. 2000), ob die Toxizität einzelner Bestandteile von Dentinbondingsystemen alleine für das Scheitern einer direkten Überkappung verantwortlich sein könnten, da eine Reihe weiterer Faktoren bei der Verwendung von adhäsiven Systemen einen negativen Einfluss auf den Behandlungserfolg zu haben scheinen. Bei der Konditionierung mit Phosphorsäure könnte bereits eine Pulpairritation entstehen, die durch eine eventuelle Randspaltbildung durch Polymerisationsschrumpfung und einen Temperaturanstieg während der Polymerisation noch synergetisch verstärkt werden könnte (Schuurs et al. 2000). Die Randspaltbildung wurde in diesem Zusammenhang als ein sehr entscheidender Faktor herausgestellt, da bei einer nicht randspaltfreien direkten Überkappung die Gefahr der Reinfektion der Pulpa durch eine Bakterieneinwanderung gegeben ist (Schuurs et al. 2000). Viele Studien belegen das Auftreten von Entzündungsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades nach der Anwendung von adhäsiven Systemen, die letztlich zum Scheitern der direkten Überkappung führten (Tsuneda et al. 1995; de Souza Costa et al. 2001). Auf der anderen Seite gibt es auch Studien mit positiven Ergebnissen (Schuurs et al. 2000). Kashiwada und Takagi (1991) nahmen mit Hilfe von Dentinhaftvermittlern in 64 Fällen eine direkte Überkappung vor. Nur in vier Fällen blieb das beschriebene Verfahren erfolglos und erzwang eine endodontische Versorgung der behandelten Zähne.

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studien über die direkte Pulpaüberkappung mit Dentinadhäsiven wurden mit Hilfe von Tiermodellen ermittelt und sind nicht uneingeschränkt auf die klinische Situation übertragbar. Auch erlaubt eine klinische oder radiologische Auswertung alleine keine tragfähige Aussage über neue Therapiemöglichkeiten bei der direkten Pulpaüberkappung (Costa et al. 2000). Über möglicherweise vermehrt auftretende allergische Reaktionen aufgrund der Monomerverbindungen der Dentinhaftvermittler (beispielsweise HEMA), die bei der direkten Überkappung mit adhäsiven Systemen in direkten Kontakt mit vitalem Weichgewebe kommen, gibt es bislang keine ausreichenden Untersuchungen.

Zusammenfassend betrachtet kann man adhäsive Systeme zur Zeit nicht als Alternative zum Kalziumhydroxid ansehen, da sich noch zu viele Nachteile aus dieser Therapieform ergeben bzw. noch Langzeituntersuchungen verschiedener Adhäsivsysteme ausstehen.

### **2.3.4 Andere Überkappungsmaterialien**

Neben der konventionellen Methode der direkten Überkappung mit Kalziumhydroxid wurde eine Vielzahl von Materialien und Substanzen auf ihre Wirksamkeit bei der Vitalerhaltung der exponierten Pulpa überprüft.

#### **2.3.4.1 Cyanoakrylate**

Isobutyl-Cyanoakrylate finden seit geraumer Zeit in der chirurgischen Therapie Anwendung als Gewebekleber (Bhaskar et al. 1969). Die wasserlöslichen Cyanoakrylester verhalten sich in biologischem Gewebe weitgehend inert und besitzen die charakteristische Eigenschaft, bei Zutritt von Feuchtigkeit zu polymerisieren. Der Einsatz von Cyanoakrylaten zur direkten Überkappung der Zahnpulpa wurde erstmals von Wade (1969) vorgeschlagen. Die experimentelle Anwendung im Tiermodell zeigte, dass mit Hilfe von Cyanoakrylaten die Bildung einer Hartgewebebrücke ausgelöst wurde (Bhaskar et al. 1969; Bhaskar et al. 1969; Wade 1969). Klinisch erwies sich vor allem die einfache Applikation und die rasche Blutstillung als vorteilhaft.

Es wurden jedoch Bedenken hinsichtlich der Qualität des nach Cyanoakrylat-Anwendung zu erwartenden Dentinverschlusses geäußert (Nixon et al. 1972; de Albuquerque et al. 2006). Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten häufig keine vollständige Kontinuität des Bridgings, wodurch ein Einwachsen von pulpaalem Granulationsgewebe in die koronale Kavität möglich wurde (Cvek et al. 1987). In der Folge ist keine dauerhafte Heilung der Pulpawunde mehr zu erwarten. Zusätzlich wurden nach In-vitro-Untersuchungen ausgeprägte cytotoxische Wirkungen der Cyanoakrylate beobachtet (Spangberg et al. 1974; de Albuquerque et al. 2006).

#### **2.3.4.2 Lasertherapie**

Der Laserstrahlung verschiedener Systeme wurde schon in der Vergangenheit eine Reihe von charakteristischen Eigenschaften, wie antimikrobielle Effekte und Induktion einer beschleunigten Wundheilung, zugeschrieben (Byrne 1987; Dederich et al. 1990;



Burns et al. 1993). Da zur erfolgreichen Überkappung zum einen weitgehend keimarme bzw. keimfreie Verhältnisse und zum anderen die Auslösung einer geringgradigen Gewebeirritation die wesentlichen Voraussetzungen für die regenerativen und proliferativen Prozesse darstellen, scheint eine Verbesserung der Ergebnisse nach direkter Überkappung mit Hilfe von Laserstrahlung möglich.

Für den Einsatz eines He-Ne-Lasers sprechen neben antimikrobiellen Effekten (Dobson et al. 1992) auch so genannte photodynamische Wirkungen, die eine direkte Anregung proliferativer zellulärer Reaktionen ermöglichen. Wilder-Smith et al. (1988) konnten mit Hilfe von He-Ne-Laserstrahlung in Kombination mit Kalziumhydroxid im Vergleich zur konventionellen Überkappungstechnik mit alleiniger Applikation von Kalziumhydroxid signifikant bessere klinische Therapieergebnisse erzielen. Allerdings zeigte der He-Ne-Laser jeweils nur als additive Maßnahme zur konventionellen Pulpaüberkappungstechnik mit wässrigen Kalziumhydroxid-Suspensionen die oben beschriebenen positiven Ergebnisse.

Die infrarote Strahlung des Nd:YAG-Lasers scheint insbesondere aufgrund von zwei charakteristischen Eigenschaften für einen Einsatz bei der direkten Überkappung geeignet zu sein. Zum einen konnte ein antimikrobieller Effekt dieser Strahlung nachgewiesen werden (Schultz et al. 1986; Maker et al. 1990), zum anderen erfährt die Nd:YAG-Laserstrahlung im Weichgewebe bzw. an körpereigenen Pigmentstoffen wie Hämoglobin eine besonders hohe Absorption (Goldstein 1995). Das histologische Bild von Präparaten nach Nd:YAG-Laser-Applikation imponierte unter anderem durch eine regelmäßige Bildung hartgeweblicher Regenerate (Arcoria 1995). Insgesamt scheint nach Nd:YAG-Laserbestrahlung eine mit Kalziumhydroxid vergleichbare Regenerationsgeschwindigkeit möglich (Arcoria 1995). Allerdings kann die ektope Dentinablagerung in expositionsfernen Bereichen der Pulpakammer, die vom Strahlenfokus versehentlich erfasst werden, nicht ausgeschlossen werden.

Mit dem CO<sub>2</sub>-Laser gelingt eine Keimabtötung und im Weichgewebe eine strahleninduzierte Koagulation, wodurch eine schnelle Hämostase entsteht (Garden et al. 1986; Byrne 1987). Untersuchungen von Melcer et al. (1984; 1986; 1987) ergaben, dass die Strahlung des CO<sub>2</sub>-Lasers eine für die hartgewebliche Pulparegeneration notwendige erhöhte Proliferationsrate von Odontoblasten auslöst. Allerdings differieren die Therapieergebnisse nach tierexperimenteller Applikation der CO<sub>2</sub>-Laserstrahlung in Abhängigkeit von der untersuchten Tierspezies teilweise erheblich. Während das

histologische Bild nach Bestrahlung von Zähnen an Affen zumindest Tendenzen einer Zahnhartgewebekonstruktion erkennen ließ, fanden sich nach der Applikation dieser Strahlung an Hundezähnen keine Anzeichen für eine Hartgewebekonstruktion. Unabhängig von der Hartgewebekonstruktion wurden in allen Fällen ausgedehnte Zonen mit Granulationsgewebe festgestellt, die möglicherweise eine vollständige Restitution dauerhaft verhindern. Die Ursache der Alteration weiterer Anteile der Pulpa könnten die möglicherweise zu starken physikalischen Parameter der Strahlung sein (Melcer 1986).

#### **2.3.4.3 Mineraltrioxidaggregat (MTA)**

Ein sehr vielversprechendes Material zur direkten Pulpaüberkappung scheint das MTA (mineral trioxide aggregate) zu sein. In verschiedenen Studien wurde die Biokompatibilität und ein sehr guter Dentin-MTA-Verbund, der das Einwandern von Bakterien über einen Randspalt minimiert, nachgewiesen (Torabinejad et al. 1995; Torabinejad et al. 1995; Torabinejad et al. 1995; Bogen et al. 2008; Accorinte et al. 2008). Ein weiteres wichtiges Kriterium zur langfristigen Vitalerhaltung der Pulpa scheint vom MTA erfüllt zu werden. In einer Untersuchung von Ford et al. (1996) konnte nach direkter Überkappung mit MTA an allen in der Studie untersuchten Affenzähnen nach 5 Monaten ein komplettes Bridging festgestellt werden, wobei nur eine Probe von allen untersuchten Zähnen eine Entzündungsreaktion aufwies. In weiteren Studien (Tziafas et al. 2002; Bogen et al. 2008) konnte ebenfalls regelmäßig eine homogene Hartgewebekonstruktion evaluiert werden. Accorinte et al. (2008) beschreiben eine ähnliche Reaktion der humanen Pulpa auf ein Kalziumhydroxidpräparat und MTA; beide Medikamente induzierten in den meisten Fällen ein komplettes Bridging und nur sehr vereinzelt Entzündungsreaktionen.

### **2.4 Kalziumphosphatzement als direktes Überkappungsmaterial**

#### **2.4.1 Allgemeine Einführung**

Für unterschiedliche Kalzium-Phosphatverbindungen, wie Tetra-/Trikalziumphosphat und Hydroxylapatit, wurde bereits in der Vergangenheit eine Reihe von Indikationen auf dem Gebiet der orthopädischen Knochen-, aber auch der Oral- und Parodontalchirurgie als resorbierbares Knochenersatzmaterial zur Auffüllung von ossären Defekten erarbeitet (Bhaskar et al. 1971; Frame 1987). Aufgrund des in der Literatur

beschriebenen osteokonduktiven Effekts (Hentrich et al. 1971) und der außerordentlich hohen Biokompatibilität von Apatit-Verbindungen auf Hart- und Weichgewebe wurde für diese Materialien auch eine dentinogenetische Potenz postuliert, die eine Verwendung der oben genannten Kalziumphosphatverbindungen zur direkten Pulpaüberkappung sinnvoll erscheinen ließ (Heller et al. 1975).

Sübay et al. (1993) beobachteten nach Hydroxylapatit-Applikation an humanen Zähnen ausgedehnte entzündliche Infiltrate, die teilweise ein Drittel der Kronenpulpa erfassten. Auch nach 60 Tagen fanden sich in keinem der untersuchten Zähne Hinweise auf die Bildung von mineralisiertem Gewebe, so dass eine dentinogenetische Wirkung von Hydroxylapatit von Sübay et al. grundsätzlich in Frage gestellt wurde. Nach Untersuchungen an Rattenzähnen wurde neben einer inhomogenen, dystrophen Verkalkung ausgedehnter Bereiche der Pulpa auch über deutliche Zeichen einer chronischen Entzündung berichtet (Jaber et al. 1992).

Aufgrund dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurden verschiedene Ursachen diskutiert. So scheinen die Partikelform und die Partikelgröße eine Rolle zu spielen. Unregelmäßig geformte, scharfkantige Partikel lösen stärkere entzündliche Reaktionen aus als runde Partikel (Bobyne et al. 1982). Größere Partikel mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 300 µm werden vom Gewebe reizloser toleriert als kleinere Partikel. Da der Abstand zwischen den kleineren Partikeln nicht ausreicht, um ein ungestörtes Einwachsen von Zellen zu ermöglichen, bleibt eine Gewebeneubildung aus (Higashi et al. 1996). Durch den neutralen pH-Wert erreichen die KPZ eine hohe Biokompatibilität und können so die Bildung von Hydroxylapatit induzieren (Chow 2001).

#### **2.4.1.1 Vorkommen und Verwendung von Kalziumphosphaten**

Kalziumphosphate sind die Kalziumsalze der Metaphosphorsäure ( $\text{HPO}_3$ ), Orthophosphorsäure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) und der Diphosphorsäure ( $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ). Sie stellen die größte Gruppe von Biomineralien bei den Wirbeltieren dar. Darüber hinaus finden sie vielfältige Anwendung in der Industrie, der Landwirtschaft, der Medizin und dem täglichen Leben (Chow 2001). Kalziumphosphate sind häufig Bestandteil von Kalziumpräparaten und Futtermittelzusätzen, wobei sie sowohl die Zufuhr von Kalzium als auch von Phosphor übernehmen sollen. Monokalziumphosphat (primäres oder einbasisches Kalziumphosphat, Kalziumbiphosphat, Kalziumdihydrogenphosphat,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ) wird in

großen Mengen in Düngemitteln verwendet. Außerdem ist es in zahlreichen Backpulvern und triebmittelhaltigen Mehlsorten und in Zahnpflegemitteln enthalten. Das Dikalziumphosphat (sekundäres oder zweibasisches Kalziumphosphat, Kalziumhydrogenphosphat, Dikalziumphosphatanhydrid,  $\text{CaHPO}_4$ ) und das Trikalziumphosphat (Kalziumphosphat, tertiäres oder dreibasisches Kalziumphosphat,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) werden als Putz- und Poliermittel (auch in der Zahnmedizin), in der Email-, Glas- und Porzellanfabrikation zur Verstärkung der Weißeffekte und Herstellung von Milchglas sowie als Rieselhilfe (1 %) bei Zucker und Salz eingesetzt (Neumüller 1979).

Orthophosphate sind die Salze der tribasischen Phosphorsäure (Orthophosphorsäure,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), zu der die Ionentypen  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  und  $\text{PO}_4^{3-}$  gehören. Die mit den beiden zuletzt genannten Ionen gebildeten Kalziumphosphate sind biologisch relevant. Salze mit  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ -Ionen werden nicht unter physiologischen Bedingungen gefunden, sind aber, wie bereits erwähnt, wichtige Komponenten in Düngemitteln (Chow 2001).

#### **2.4.1.2 Einteilung der Kalziumphosphate (strukturell)**

Die bekannten reinen Kalziumphosphate können in drei grundsätzliche Strukturklassen unterteilt werden:

1. den Apatittyp, der sowohl die Derivate von Hydroxylapatit und Fluorapatit als auch die dem Apatit verwandten Strukturen wie Oktakalziumphosphat und Tetrakalziumphosphat mit einschließt;
2. den Glaserittyp, der alle Formen des Trikalziumphosphats umfasst und
3. Verbindungen mit Kalziumphosphat-Blattstrukturen, zu denen u. a. Monokalziumphosphatmonohydrat, Monokalziumphosphatanhydrid, Dikalziumphosphatdihydrat und Dikalziumphosphatanhydrid gehören (Chow 2001).

##### **2.4.1.2.1 Apatittyp (Fluor-, Chlor- und Hydroxylapatit)**

Der Begriff Apatit steht für einen Strukturtyp von chemischen Verbindungen mit der allgemeinen Formel  $\text{M}_{10}(\text{XO}_4)_6\text{Y}_2$ , der in vielfältiger Weise modifiziert und mit zahlreichen Ionen und Gruppen als Substituenten verbunden sein kann. Häufig wird er aber auch synonym lediglich für die Kalziumphosphate der Form  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{X}_2$  gebraucht, wobei dabei das X in der Regel für Fluorid ( $\text{F}^-$ ), Chlorid ( $\text{Cl}^-$ ) oder die Hydroxylgruppe ( $\text{OH}^-$ ) steht. Apatite stellen die stabilste Phase innerhalb der Kalziumphosphate dar und können als das mögliche Endprodukt vieler chemischer Reaktionen angesehen werden.

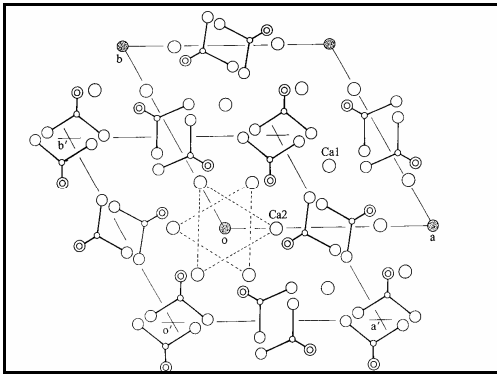


Abb. 1: Kristallstruktur vom Hydroxylapatit (Chow 2001)

In Lösung haben beinahe alle anderen Kalziumphosphate die Möglichkeit, auf direktem Wege oder über Zwischenprodukte Apatite zu bilden. Apatite kommen entweder generell, wie im Falle des Fluor- und des Chlorapatits, oder zumindest überwiegend, wie beim Hydroxylapatit (Abb. 1), in hexagonaler Kristallgitterstruktur vor (Schroeder 1992; Chow 2001).

#### 2.4.1.2.2 Apatittyp (Okta- und Tetrakalziumphosphat)

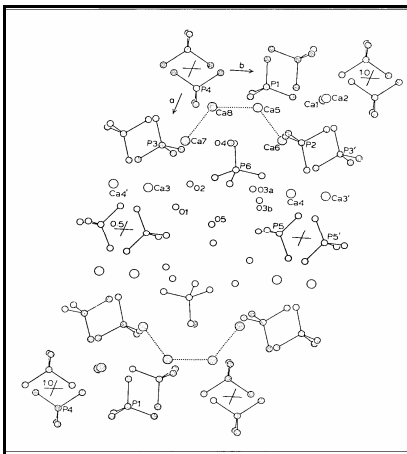


Abb. 2: Kristallstruktur vom Oktakalziumphosphat (Chow 2001)

Oktakalziumphosphat (Abb. 2) besteht aus kleinen, extrem flachen und meist paarigen Kristallen. Die Struktur dieser Kristalle ist triklin. Tetrakalziumphosphat bildet monokline Kristalle und ist aufgrund derer Anordnung mit der Glaseritfamilie verwandt. Es entsteht ab 1420 °C und kann seine Struktur durch langsame Abkühlung im Brennofen auch bei Zimmertemperatur beibehalten (Driessens et al. 1994; Chow 2001).

#### 2.4.1.2.3 Glaserittyp (Trikalziumphosphate)

Der Glaserittyp, benannt nach dem Mineral Glaserit ( $K_3Na(SO_4)_2$ ), ist eine äußerst vielseitige Struktur in der Mineralogie. Beispiele hierfür sind die großen Gruppen der Phosphate, Silikate und Sulfate. Im Glaserit sind die Kationen und Anionen in zwei Arten von zueinander hexagonal stehenden Säulen angeordnet. Die eine beinhaltet nur Kationen ( $Na^+$  und  $K^+$ , Typ I), die andere sowohl Kat- als auch Anionen ( $K^+$  und  $SO_4^{2-}$ , Typ II). Es gibt doppelt so viele Typ-II- wie Typ-I-Säulen. Jede Typ-I-Säule ist von sechs Typ-II-Säulen und jede Typ-II-Säule alternierend von einer Typ-I- und Typ-II-Säule umgeben. So kommt es zu einem Kationen-Anionen-Verhältnis von zwei zu eins. Die

Strukturen der Trikalziumphosphate ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) (Abb. 3) unterscheiden sich mehr oder weniger stark von dem beschriebenen „Idealbild“ des Glaserit durch zum Teil unbesetzte Bindungsstellen. Es gibt vier verschiedene Formen:  $\alpha$ -Trikalziumphosphat (stabile Phase zwischen  $1120\text{ }^\circ\text{C}$  und  $1470\text{ }^\circ\text{C}$ ),  $\alpha'$ -Trikalziumphosphat (stabile Phase über  $1470\text{ }^\circ\text{C}$ ),  $\beta$ -Trikalziumphosphat (stabile Phase unter  $1120\text{ }^\circ\text{C}$ ) und  $\beta'$ -Trikalziumphosphat (stabil bei hohen Druckverhältnissen). Das  $\alpha$ -Trikalziumphosphat kristallisiert in monokliner Form und kann seine Struktur auch bei Zimmertemperatur behalten, wenn es bei den oben genannten Temperaturzuständen gelöscht wird. Das  $\beta$ -Trikalziumphosphat kristallisiert in rhomboedrischer Form. Es ist nicht bekannt, ob eine dieser Formen in biologischen Systemen gebildet werden kann. Allerdings wird das Mineral Whitlockit, das eine dem  $\beta$ -Trikalziumphosphat ähnliche Struktur besitzt, oft in der Natur gefunden. Amorphes Kalziumphosphat ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n \text{H}_2\text{O}$ ) kann ebenfalls in die Kategorie der Trikalziumphosphate eingeordnet werden (Chow 2001).

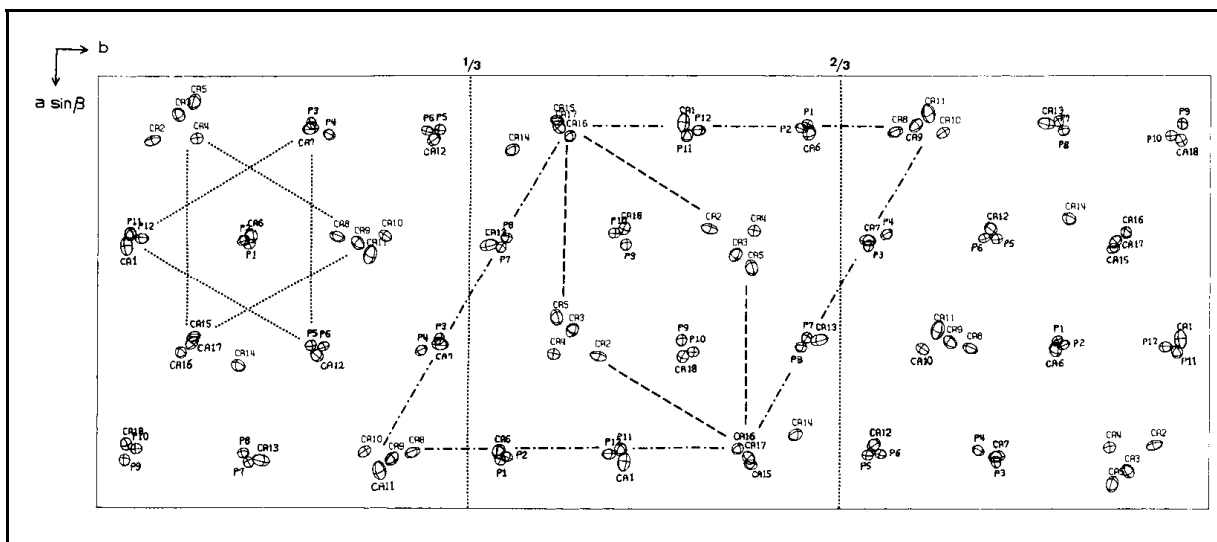


Abb. 3: Kristallstruktur vom Trikalziumphosphat (Chow 2001)

#### 2.4.1.2.4 Verbindungen mit Kalziumphosphat-Blattstrukturen

Dikalziumphosphatdihydrat (Abb. 4) ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ) kommt als Mineral namens Brushit vor. Es kristallisiert in monokliner Form. Im Gegensatz dazu kristallisieren das Dikalziumphosphatanhydrid ( $\text{CaHPO}_4$ , in der Natur als Monetit) und das Monokalziumphosphatmonohydrat ( $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) in trikliner Form (Neumüller 1979; Chow 2001).

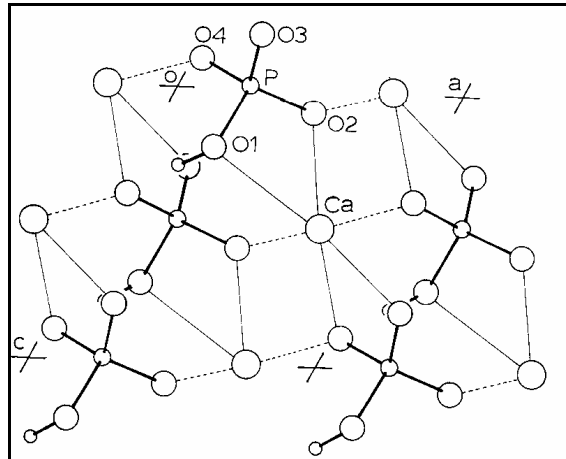


Abb. 4: Kristallstruktur vom Dikalziumphosphatdihydrat (Chow und Eanes, 2001)

### 2.4.1.3 Chemie der Kalziumphosphatzemente

#### 2.4.1.3.1 Einteilung der Kalziumphosphatzemente (chemisch)

Kalziumphosphatzemente können bezüglich ihrer Ausgangsstoffe untergliedert werden in:

1. Zemente, die aus Kalziumphosphatverbindungen oder kalzium- und phosphathaltigen Stoffen bestehen; Wasser oder kalzium- bzw. phosphathaltige Lösungen dienen als Anmischflüssigkeit;
2. Zemente, die aus den selben Ausgangsstoffen wie unter 1) aufgeführt bestehen; als Anmischflüssigkeit wird eine organische Säure verwendet;
3. Zemente, die ebenfalls aus den selben Ausgangsstoffen wie unter 1) aufgeführt bestehen; als Anmischflüssigkeit dient eine wässrige Lösung von Monomeren;
4. Zemente, die Mischungen aus Kalziumphosphaten und Polymeren darstellen; hierbei spielen die Kalziumphosphate eher als Füllstoff eine Rolle und die Abbindereaktion wird hauptsächlich durch die Polymerisation des Monomers bestimmt; diese Materialien werden mehr den Kompositen zugerechnet (Chow 2001).

### 2.4.1.3.2 Chemisches Reaktionsprinzip

Grundsätzlich sind alle im Kapitel 2.3.2.2 aufgeführten Kalziumphosphate als Komponenten für Kalziumphosphatzemente in verschiedenen Untersuchungen verwendet worden. Das Prinzip der chemischen Abbindereaktionen ist immer ähnlich und kann anhand der unterschiedlichen Löslichkeiten der einzelnen Kalziumphosphate erklärt werden. Zeichnet man diese Löslichkeiten in Form des negativen dekadischen Logarithmus der Kalziumionenkonzentration als Ordinate in Bezug zum pH-Wert als Abszisse in ein Koordinatensystem, so erhält man ein Löslichkeitsdiagramm. Die gebildeten Funktionskurven beschreiben das Löslichkeitsverhalten der Kalziumphosphate unter verschiedenen pH-Werten, ausgedrückt als Kalziumionenkonzentration der gesättigten Lösung.

Liegt die Kurve eines Kalziumphosphats bei einem bestimmten pH-Wert unter der eines anderen, so ist es geringer löslich und damit stabiler als das andere. Beispielsweise ist Hydroxylapatit über einen weiten Bereich relativ stabil. Das erklärt, weshalb die meisten mineralisierten Gewebe keine reinen Formen des Hydroxylapatits beinhalten. An dem Schnidepunkt zweier Kurven ist die Lösung mit den beiden Salzen, die zu diesen Bedingungen gleich stabil sind, gesättigt. Tetrakalziumphosphat ist von den genannten Salzen das am stärksten lösliche unterhalb des pH-Werts 8,5. Oberhalb dessen trifft das für Dikalziumphosphatanhydrid zu. Die relative Stabilität der unterschiedlichen Salze ist die treibende Kraft für die Abbindereaktion und die Bildung eines Kalziumphosphatzements. Solange beide Ausgangsstoffe im Überschuss vorhanden sind, und die Rate der Unlöslichkeit jener größer ist als die Rate der Endproduktbildung

(in diesem Fall Hydroxylapatit), bleibt die Zusammensetzung der Lösung in der Nähe des entsprechenden pH-Werts am Schnittpunkt der beiden Funktionskurven (in diesem Fall 8,5) nahezu konstant, und die Umsetzung zum Endprodukt läuft weiter. Während der Reaktion des Tetra-kalziumphosphats mit dem Dikalziumphosphatanhydrid liegt folglich der pH-Wert bei 8,5 und somit nur geringfügig über dem physiologischen pH-Wert. Das

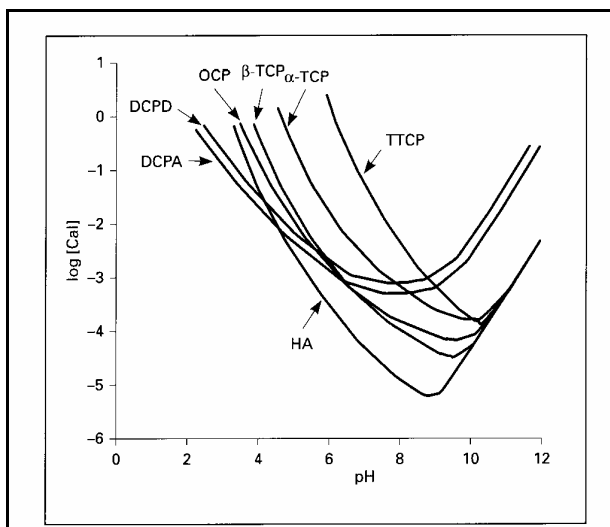


Abb. 5: Löslichkeitsdiagramm (Chow 2001)



ist eine Begründung für die hohe Biokompatibilität des gebildeten Zements (Chow 2001). Die Anmischflüssigkeit kann durchaus aktiv an der chemischen Reaktion beteiligt sein. Oftmals dient sie aber als Medium, worin die Ausgangsstoffe in Lösung gehen (Abb. 5) und die Reaktionsprodukte ausgefällt werden (Chow 2001).

#### **2.4.1.4 Beispiele für Kalziumphosphatzemente**

##### **2.4.1.4.1 Tetrakalziumphosphat + Dikalziumphosphatanhydrid/-dihydrat**

Der „BROWN/CHOW-Zement“ aus dem Jahre 1983 kann als Grundlage aller modernen, erhärtenden Kalziumphosphatzemente bezeichnet werden. Er reagiert nach vier Stunden beinahe vollständig zu Hydroxylapatit und besteht vorrangig aus kleinen, stäbchenförmigen und einigen platten Kristallen (Fukase et al. 1990). Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, dass lediglich die frühen Kristallkeime stöchiometrisch Hydroxylapatit darstellen und bei weiterem Wachstum ein Kalziummangel im Apatit ( $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ ) nachweisbar ist (Brown et al. 1991). Dahingegen soll die Anwesenheit von Phosphationen in der Anmischflüssigkeit die Rate der Hydroxylapatitbildung steigern (Takagi et al. 1998). Eine Verkürzung der Abbindezeit dieses Zements auf etwa eine Stunde wird durch Zugabe von geringen Mengen an Hydroxylapatitkristallkeimen und Kalziumfluorid ( $\text{CaF}_2$ ) erreicht (Chow et al. 1987).

##### **2.4.1.4.2 $\alpha$ -Trikalziumphosphat + $\beta$ -Trikalziumphosphat + Hydroxylapatit**

Ginebra et al. (1997) untersuchten einen Zement bestehend aus  $\alpha$ -Trikalziumphosphat mit Zusatz von  $\beta$ -Trikalziumphosphat (17 %) und Hydroxylapatit (2 %). Als Anmischflüssigkeit diente 2,5 %ige Dinatriumhydrogenphosphatlösung ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Lösung). Die Abbindereaktion war das Ergebnis der Hydrolyse vom  $\alpha$ -Trikalziumphosphat, das nach 24 Stunden zu 80 % in Hydroxylapatit umgesetzt worden war, während  $\beta$ -Trikalziumphosphat nicht an der Reaktion teilnahm. Die Mikrostruktur des abgebundenen Zements bestand aus Clustern von großen Platten mit radialer oder paralleler Orientierung in einer Matrix kleiner plattenförmiger Kristalle.

##### **2.4.1.4.3 $\alpha$ -Trikalziumphosphat + Dikalziumphosphatanhydrid + Hydroxylapatit**

Ein Zement, bestehend aus  $\alpha$ -Trikalziumphosphat (63,2 %), Dikalziumphosphatanhydrid (27,7 %) und Hydroxylapatit (9,1 %), angemischt mit destilliertem Wasser,

bildet Hydroxylapatit mit Kalziumdefizit. Dikalziumphosphatanhydrid nimmt nicht signifikant an der Reaktion teil. Nach zwölf Tagen und nahezu 100 %iger Umsetzung erreicht dieser Zement eine Druckfestigkeit von ungefähr 40 MPa (Fernandez et al. 1996).

#### **2.4.1.4.4 $\alpha$ -Trikalziumphosphat + Kalziumkarbonat**

Das  $\alpha$ -Trikalziumphosphat, angemischt mit Kalziumkarbonat ( $\text{CaCO}_3$ ) und Phosphatlösung (1 mol/l), ergibt einen reinen, kristallinen Typ-B-Karbonatapatit (Markovic et al. 1996). Sugawara et al. (1995) implantierten einen ebensolchen Zement, allerdings mit niedriger konzentrierter Phosphatlösung (0,25 mol/l), subkutan bei Ratten. Nach zwei bis vier Wochen wurde eine hohe Kompatibilität gegenüber dem Gewebe beobachtet. Bei Zugabe von Monokalziumphosphatmonohydrat zur Zementmischung erreicht der Karbonatapatit nach 24 Stunden eine Druckfestigkeit von 55 MPa (Morgan et al. 1997).

#### **2.4.1.4.5 $\beta$ -Trikalziumphosphat + Monokalziumphosphatmonohydrat**

Der Einfluss von Sulfat-Ionen auf einen Zement aus  $\beta$ -Trikalziumphosphat und Monokalziumphosphatmonohydrat wurde von Bohner et al. (1996) untersucht. Lag die Sulfationenkonzentration unter 0,1 mol/l, war die Aushärtezeit signifikant verlängert, was auf einen hemmenden Effekt dieser Ionen auf die Bildung des Dikalziumphosphatdihydrats hindeutete. Lag sie darüber, kam es zu einer rasanten Verkürzung der Aushärtezeit, einer Verkleinerung der Kristallgröße und einem Anstieg der Härte.

#### **2.4.1.4.6 Tetrakalziumphosphatfreie Zemente**

Takagi et al. (1998) stellten unterschiedliche Zemente ohne Tetrakalziumphosphat her. Als Ausgangsstoffe dienten Dikalziumphosphatanhydrid oder -dihydrat,  $\alpha$ -Trikalziumphosphat oder amorphes Kalziumphosphat und als zusätzliches Kalziumreservoir Kalziumhydroxid ( $\text{Ca(OH)}_2$ ) bzw. Kalziumkarbonat ( $\text{CaCO}_3$ ). Teilweise ergaben diese Mischungen Kalziumphosphatzemente, deren physikalische Eigenschaften mit denen der tetrakalziumphosphathaltigen vergleichbar sind. Als eine wichtige Voraussetzung dafür gelten hohe Konzentrationen von Phosphationen in der Anmischflüssigkeit.

#### **2.4.1.4.7 Weitere Zementmischungen**

In einer umfangreichen Studie von Driessens et al. (1994) wurden insgesamt 450 Stoffkombinationen dahingehend untersucht, ob sie Zemente der folgenden Kriterien bilden können:

1. Wurde das angestrebte Produkt gebildet?
2. War die Aushärtezeit kürzer als 60 Minuten?
3. Ist die Druckfestigkeit nach eintägiger Lagerung in Ringerlösung bei 37 °C höher als 2 MPa?

Diese Forderungen konnten die Reaktionsprodukte von 15 Mischungen erfüllen. Dazu gehörten drei Dikalziumphosphatdihydrate, drei Kalziummagnesiumphosphate, sechs Oktakalziumphosphate und drei Hydroxylapatite mit Kalziumdefizit. Durch Zugabe von Chlorid, Kalium oder Natrium werden keine entscheidenden Verbesserungen der Eigenschaften von Kalziumphosphatzementen erreicht (Bermudez et al. 1994).

#### **2.4.1.4.8 Zemente mit Monomeren als Anmischflüssigkeit**

Die relativ langsame Aushärtung und geringe Endhärte der Kalziumphosphatzemente limitieren deren Anwendungsmöglichkeiten auf mechanisch wenig beanspruchte Gebiete (Fukase et al. 1990). Deshalb gab es zahlreiche Versuche, diese Schwächen durch den Einsatz hydrophiler Monomere als Anmischflüssigkeit zu überwinden (Sugawara et al. 1989; Miyazaki et al. 1993; Dickens-Venz et al. 1994). Die Druckfestigkeit konnte oft auf diese Weise gesteigert werden, obwohl die Bildung von Hydroxylapatit reduziert oder gar nicht mehr nachweisbar war. Allerdings ging dies mit einer Verkürzung der Reaktions- und auch Verarbeitungszeit einher; dieses war zum Teil so drastisch, dass keine akzeptable Applizierbarkeit mehr gewährleistet werden konnte.

Genau diesen Nachteil wollten Matsuya et al. (1996) mit der Verwendung eines weniger reaktionsfreudigen Monomers ausgleichen. Mit einer 30 %igen wässrigen Lösung von Polymethylvinylethermaleinsäure gelang es, die Druckfestigkeit des Kalziumphosphatzements (Tetrakalziumphosphat + Dikalziumphosphatanhydrid) um ca. 40 % auf durchschnittlich 71,01 MPa (nach 24 Stunden) zu steigern. Der Prozess der Aushärtung wurde vor allem durch die Säure-Base-Reaktion zwischen den Karboxylgruppen der Maleinsäure und dem Kalziumphosphat bestimmt. Eine Bildung von Hydroxylapatit wurde nicht beobachtet.

Mit dem gleichen Zement wurde der Einfluss der Korngröße vom Tetrakalziumphosphat untersucht (Matsuya et al. 1999). Längeres Mahlen des Pulvers verkleinert die Partikel- und Kristallgröße und verstärkt die Verzerrung innerhalb des Kristallgitters. Das wiederum erhöht die Reaktionsbereitschaft des Tetrakalziumphosphats und fördert das Ausmaß an Verbindungen zwischen den Molekülen der Polymethylvinylethermaleinsäure. Dies führt insgesamt zu einer verbesserten mechanischen Stabilität des Zements.

## **2.4.2 Biokompatibilität und Verwendung von Kalziumphosphatzementen**

Kalziumphosphatzemente, die in medizinischen und zahnmedizinischen Bereichen Anwendung finden, müssen unter feuchten Bedingungen, ohne merkliche Wärmeentwicklung, nahe des neutralen pH-Werts und in kurzer Zeit aushärten. Sie dürfen möglichst keine Entzündungsreaktionen bei Hart- und Weichgeweben verursachen. Die Zemente sollten leicht applizierbar sein. Bei chirurgischen Eingriffen zur Augmentation und Rekonstruktion ist in der Regel die Resorbierbarkeit erwünscht und zwar in der Geschwindigkeit, wie neuer Knochen gebildet wird (Schmitz et al. 1999; Chow et al. 2001). In Fällen, bei denen eher die Abdichtung im Vordergrund steht, ist es langfristig gesehen vermutlich besser, wenn der Zement nicht oder nur gering resorbierbar ist. Ein Beispiel hierfür ist die Verwendung innerhalb der Endodontie.

### **2.4.2.1 Kompatibilität gegenüber Knochen- und Weichgewebe**

Liu et al. (1997) zeigten, dass der von ihnen verwendete Zement (Tetrakalziumphosphat + Dikalziumphosphatanhydrid + Hydroxylapatit) nicht toxisch ist. Alle Tests zur Mutagenität und potentiellen Karzinogenität waren negativ. Bei der Implantation in den Femoralknochen von Hasen konnte nach einem Monat mikroskopisch eine enge Verbindung zum umliegenden Knochen beobachtet werden. Lediglich eine dünne Bindegewebsschicht mit einer geringen Anzahl von Lymphozyten und Plasmazellen, aber ohne Fremdkörperriesenzellen und Makrophagen wurde gefunden. Bei einem ähnlichen Zement, bestehend aus Tetrakalziumphosphat, Dikalziumphosphatdihydrat, Hydroxylapatit und Natriumfluorid, eingebracht in Kieferknochendefekte von Affen, wurde sogar nach zwei Monaten ein direkter Verbund der Zementpartikel mit neu gebildetem Knochen beobachtet, wobei sich keine binde-

gewebigen Schichten dazwischen befanden. Der Zement scheint eine osteokonduktive Wirkung zu haben (Lu et al. 1988).

Ein etwas anderes histologisches Bild zeigte sich nach fünf Wochen bei einer Studie an Ratten. Der Abbau des in periapikale Läsionen eingebrachten Kalziumphosphatzements war zwar ebenfalls in hohem Maße mit Knochenneubildung und schließlich der Defektheilung verbunden, jedoch wurden hier im Gegensatz zu Liu et al. (1997) zumindest in der ersten Woche sehr wohl Fremdkörperriesenzellen und Makrophagen in der Umgebung des Zements gefunden. So kann man wahrscheinlich davon ausgehen, dass die Zementresorption in diesem Fall nicht allein durch osteoklastische Vorgänge, sondern auch durch Phagozytose erfolgte (Yoshikawa et al. 2000).

Der gleiche Zement, angemischt mit verdünntem Glycerin, wurde in einer weiteren Studie an Affen als Wurzelfüllpaste verwendet. Alle Füllungen wurden bewusst apikal überstopft. Der Kalziumphosphatzement verursachte im Vergleich zu Grossmans Sealer (Canals; Showa Yakuin Kako, Tokio, Japan) und N2 (Hager und Werken, Duisburg, Deutschland) über den gesamten Zeitraum von sechs Monaten die geringsten Entzündungsreaktionen im periapikalen Gewebe. Direkter Kontakt zu neu gebildeten Knochenstrukturen konnte nur beim Kalziumphosphatzement gefunden werden (Hong et al. 1991). Hierzu muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die beiden Vergleichsprodukte Stoffe enthalten, die seit Jahren für ihre mehr oder weniger starke Toxizität bekannt sind. Es handelt sich dabei um Eugenol bzw. Paraformaldehyd.

Sugawara et al. (1992) führten histopathologische Untersuchungen durch, um die Biokompatibilität von herkömmlichen Wurzelfüllmaterialien im Vergleich zu Kalziumphosphatzementen zu analysieren. Das Pulver des Zements beinhaltete Tetrakalziumphosphat und Dikalziumphosphatanhydrid. Dabei verwendeten sie unterschiedliche Anmischflüssigkeiten (Polyethylenglykol, flüssiges Paraffin, Glycerin) und gaben bei einigen Mischungen noch Zirkoniumdioxid ( $ZrO_2$ ) hinzu. Die besten Resultate nach einmonatiger subkutaner Implantation bei Ratten erzielten sämtliche Zementkombinationen und das Hydroxylapatit im Vergleich zu den anderen überprüften endodontischen Materialien: Grossmans Sealer, Kalziumhydroxid-Iod-Paste (Vitapex; Neo Dental Chemical Products, Tokio, Japan) und Guttapercha (GC, Tokio, Japan).

### **2.4.2.2 Verwendung als Knochenersatzmaterial**

In der Kraniochirurgie wird meist mit autogenem Knochen oder mit Methylmethakrylaten (MMA) gearbeitet. In einer Studie von Costantino et al. (1992) wurden Schädeldefekte an Katzen entweder mit dem „BROWN/CHOW-Zement“, einer Mischung dessen mit autogenem Knochen, mit MMA oder gar nicht gefüllt. Die besten Ergebnisse konnten in den Fällen beobachtet werden, die mit dem Kalziumphosphatzement bzw. der Zement-Knochen-Mischung versorgt worden waren. Die Knochenbildung resultierte aus der Kombination von Osteokonduktion und Implantatresorption.

Erste klinische Ergebnisse bei der Verwendung als Knochenersatzmaterial im Bereich des Schädels stimmen optimistisch (Kamerer et al. 1994; Kveton et al. 1995). Friedman et al. (2000) bezeichneten den Kalziumphosphatzement als überlegen gegenüber MMA bei Rekonstruktionen im knöchernen Gesichts- und Stirnbereich.

### **2.4.2.3 Verwendung als Wurzelfüllmaterial**

In der Studie von Sugawara et al. (1990) übertraf die Dichtigkeit der lateral kondensierten Wurzelfüllungen mit Guttapercha, bei denen Kalziumphosphatzement als Wurzelfüllpaste verwendet worden war, die der mit Grossmans Sealer durchgeführten Wurzelfüllungen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Krell et al. (1985). Dort wurde beim Kalziumphosphatzement eine signifikant höhere Farbstoffpenetration ermittelt. Als mögliche Erklärung könnten der größere Korndurchmesser des Zementpulvers und das geringere Pulver-Flüssigkeitsverhältnis angeführt werden.

Die Dichtigkeit des Kalziumphosphatzements als alleiniges Wurzelfüllmaterial ist ebenbürtig mit der herkömmlicher Materialien wie lateral kondensiertes Guttapercha und Sealapex<sup>®</sup>. Wegen der hohen Biokompatibilität bevorzugen Cherng et al. (2001) und Chohayeb et al. (1987) dennoch Kalziumphosphatzement, weil dadurch gleichzeitig stärkere entzündliche Reaktionen des periapikalen Gewebes bei versehentlichem Überstopfen vermieden werden. Um eine spätere Stiftpräparation zu ermöglichen, empfehlen sie, einen einzelnen Silberstift als Platzhalter in die Wurzelfüllung mit einzubringen.

Gruninger et al. (1984) sehen diesen Zement aufgrund seiner ausgezeichneten Ergebnisse in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen als geeignetes Material zur

Reparatur und Regeneration von Knochen- und Parodontaldefekten sowie als zahnmedizinisches Wurzelkanalfüllmaterial.

#### **2.4.2.4 Andere Kalziumphosphatzemente**

Neben dem bisher beschriebenen „BROWN/CHOW-Zement“ sind vor allem seit den neunziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts eine Vielzahl von anderen Zementen mit zum Teil vergleichbaren Eigenschaften entwickelt worden. Häufig verwendete Komponenten der Zementmischungen stellen Trikalziumphosphate dar.

Constantz et al. (1998) konnten anhand von Implantationen in die Oberschenkelknochen von Hasen zeigen, dass Brushit-Zemente (Monokalziumphosphatmonohydrat + Trikalziumphosphat + Kalziumoxid mit und ohne Kalziumkarbonatzusatz) nicht dauerhaft stabil sind und in Apatite umgeformt werden. Vor der Transformation ist die Reaktion des Immunsystems auf den Zement vorrangig von Makrophagen bestimmt, während sie danach hauptsächlich von Osteoklasten dominiert wird. Werden die genannten Ausgangsstoffe in einem anderen Verhältnis zueinander gemischt, können sich von vornherein niedrigkristalline Karbonatapatite bilden, die nahezu keine Antikörperreaktionen hervorrufen und deren Resorption mehr oder weniger von Anfang an osteoklastisch verläuft.

Ein aus  $\alpha$ -Trikalziumphosphat, Dikalziumphosphatdihydrat und Hydroxylapatit bestehender Zement besaß eine hervorragende Biokompatibilität gegenüber Knochen- und Muskelgewebe von Hunden (Yuan et al. 2000). Jansen et al. (1995) verwendeten einen Kalziumphosphatzement, um Knochendefekte in Schienbeinen von Ziegen zu füllen. Er bestand wiederum hauptsächlich aus  $\alpha$ -Trikalziumphosphat und zu 15 % aus  $\beta$ -Trikalziumphosphat mit kleinen Beimengungen von Hydroxylapatit (ca. 2 %). Nach drei und auch nach sechs Monaten lag der Zement zu etwa 85 % in Form von Hydroxylapatit vor. Das  $\beta$ -Trikalziumphosphat war nicht umgewandelt worden. Die histologische Untersuchung ergab, dass die Anwesenheit des Zements das Einwachsen des Knochens stimuliert hatte. Aktive resorptive Prozesse und der Umbau der Zementpartikel wurden beobachtet. Entzündliche Reaktionen konnten nicht nachgewiesen werden und das verbliebene Material war von reifem Knochen umgeben.

Auch in anderen Anwendungsbereichen, wie zum Beispiel als retrogrades Wurzelfüllmaterial (Roy et al. 1974; Snyder Williams et al. 1996; Roy et al. 2001), als Material für apikale Stopps (Coviello et al. 1979; Goodell et al. 1997), als Wur-

zelfüllpaste (Krell et al. 1984) und als Material zur direkten Pulpaüberkappung (Heller et al. 1975; Jean et al. 1988; Chohayeb et al. 1991; Yoshimine et al. 1995) bewiesen verschiedene Kalziumphosphate bzw. Kalziumphosphatzemente in In-vitro-Studien und Tierversuchen physikalische und biologische Ebenbürtigkeit oder sogar Überlegenheit zu herkömmlichen Materialien.

Da Kalziumphosphate die wichtigste anorganische Komponente der Zähne sind, liegt es nahe, mit deren Lösungen Remineralisationen und den Verschluss von Dentintubuli zu erreichen. Vor allem die unterschiedliche Konzentration und der pH-Wert der Kalziumphosphatlösungen scheinen für den Erfolg eine Rolle zu spielen (Tung et al. 1993).

### **2.4.3 Studien zur direkten Überkappung mit Kalziumphosphatzement**

Es gibt zur Zeit nur sehr wenig Studien zur direkten Überkappung mit Kalziumphosphatzementen, wobei die Ergebnisse dieser Studien ausnahmslos im Tiermodell evaluiert wurden (Heller et al. 1975; Jean et al. 1988; Chohayeb et al. 1991; Yoshimine et al. 1995). Yoshimine et al. (1995) evaluierten die Pulpageweberreaktionen nach direkter Pulpaüberkappung mit einem Tetrakalziumphosphatzement (nach Einteilung von Chow (2001) KPZ der 3. Kategorie) an 10 bis 15 Wochen alten Ratten nach 1, 3, 7 und 10 Wochen. Nach 10 Tagen konnte eine Hartgewebeneubildung ohne Anzeichen von Entzündungsreaktionen der Pulpa bei allen 27 Proben beobachtet werden. Die vollständig ausgebildeten Dentinbrücken waren in direktem Kontakt zum KPZ.

## **2.5 Bridging**

### **2.5.1 Tertiärdentinbildende Zellen**

An der Bildung einer zweischichtigen Neodentinbrücke sind zwei unterschiedliche Zellarten beteiligt (Baume et al. 1981). Die Fibrodentinschicht ist demnach Produkt von Pulpoblasten, fibroblastenähnlichen Zellen, die aus dem pulpalen Ektomesenchym hervorgegangen sind. Die Schicht des tubulären Dentins wird in gleicher Weise wie bei der physiologischen Dentinbildung durch Odontoblasten gebildet. Bis heute scheint nicht abschließend geklärt, woher die neuen Odontoblasten zur Produktion des tubulären Dentins stammen. Zum einen könnten die Odontoblasten direkt aus



prädeterminierten Zellen der zellreichen Pulpaschicht hervorgehen und sich ohne weitere zytokinetische Zwischenschritte unmittelbar am Aufbau des tubulären Dentins beteiligen (Stanley 1962; Takuma et al. 1971; Torneck et al. 1983). Zum anderen ist eine Neudifferenzierung und anschließende Migration von Odontoblasten aus zunächst undifferenzierten Stammzellen möglich (Sveen et al. 1968; Feit et al. 1970; Fitzgerald 1979; Tziafas et al. 1990).

Nach Ergebnissen autoradiographischer Untersuchungen an Primatenzähnen von Fitzgerald et al. (1990) sowie nach Beobachtungen von Yamamura (1985) scheint der Mechanismus der Differenzierung neuer Odontoblasten aus primär undifferenzierten Stammzellen, bzw. die Redifferenzierung dieses Zelltyps aus anderen pulpalen Zellarten an der Restitution nach einer direkten Überkappung zumindest entscheidend beteiligt. Demnach bilden sich neue Odontoblasten aus fibroblastenähnlichen Zellen, die in tieferen Schichten der Pulpa anzutreffen sind (Avery 1981).

Die Odontoblasten durchlaufen erst mehrfache Teilungs-, Differenzierungs- und Migrationsvorgänge, um sich schließlich im Bereich der präformierten Dentinschicht anzuordnen. Von einigen Autoren wird das Vorhandensein einer mineralisierten primären Fibrodentinschicht als Voraussetzung zur sekundären Bildung des tubulären Dentins gefordert (Nakashima 1989; Nakashima 1990; Tziafas et al. 1990; Tziafas et al. 1992). Möglicherweise kommt der primären Fibrodentinschicht in Verbindung mit der Auslösung der erwähnten Differenzierungsvorgänge im Rahmen der Bildung von Neodontoblasten eine wichtige Aufgabe zu (Yamamura 1985). So wurde von Thesleff postuliert, dass eine Zelldifferenzierung zu Odontoblasten nur in Anwesenheit odontogenetischer epithelialer mikromorphologischer Strukturen stattfindet (Thesleff 1986). Unter Umständen kann die primär gebildete Fibrodentinschicht einen Ersatz für diese epithelialen Strukturen bieten.

In diesem Zusammenhang könnte das extrazelluläre Matrixprotein Fibronectin eine entscheidende Aufgabe im Rahmen der zellulären Migrations- und Differenzierungsvorgänge erfüllen. Nach Yoshida et al. (1996) könnte zunächst eine Fibronectin-vermittelte Migration, Adhäsion und Proliferation von Fibroblasten an den Bereich der Demarkationslinie stattfinden. In der Folge wird in der von den primär im Bereich der Expositionsstelle formierten Fibroblasten gebildeten Fibrodentinschicht das Strukturprotein Fibronectin vermehrt eingelagert, wodurch schließlich eine Differenzierung geeigneter Zellen in Odontoblasten induziert wird. Ein vergleichbarer

Mechanismus der Zelldifferenzierung wird auch für die primäre Dentinbildung während der Zahnentwicklung postuliert. Demnach erfüllt das in die Basalmembran des inneren Schmelzepithels eingelagerte Fibronektin ebenfalls die Aufgabe der Induktion von Zellmigrations-, Differenzierungs- und Proliferationsprozessen in den primären Odontoblasten (Yoshida et al. 1996).

### **2.5.2 Kriterien für einen erfolgreichen Wundverschluss durch eine Dentinbrücke**

Die radiologische Darstellbarkeit des neugebildeten, mineralisierten Pulpaverschlusses eröffnet die Möglichkeit der nicht invasiven Überprüfung des Therapieergebnisses. Allerdings ist der Wert des radiologischen Nachweises einer Hartgewebebrücke umstritten (Santini 1986).

In diesem Zusammenhang wird insbesondere die Möglichkeit einer erhöhten Porosität der Neodentinbrücke, hervorgerufen durch perforierende Kanäle für Blutgefäße und Nervenfasern, besonders herausgestellt (Goldberg et al. 1984; Cox et al. 1996). Als Beweis für diese Hypothese wurde von mehreren Autoren auf Ergebnisse histologischer Untersuchungen verwiesen, nach denen in einigen Fällen trotz der Bildung eines hartgeweblichen Verschlusses der Pulpaperforation Mikroabzesse und chronisch entzündliche Infiltrate im pulpalen Weichgewebe gefunden werden konnten (Langeland et al. 1971). Dem stehen die Beobachtungen einer Vielzahl anderer Autoren gegenüber, die nach direkter Überkappung gesunder, klinisch symptomloser Zähne nach artifizierter Eröffnung die Bildung eines neuen Dentinverschlusses ohne Anzeichen eines entzündlichen Geschehens beobachten konnten (Holz et al. 1973). Nach Holland (1979) und Klaiber (1984) weist die neugebildete Dentinbrücke in der Regel keine pathologisch erhöhte Permeabilität im Vergleich zu gesundem Primärdentin auf. Unabhängig davon scheint eine makroskopisch vollständig ausgebildete Neodentinbarriere einen ausreichenden Schutz der Pulpa vor externen Irritationen zu bieten (Berk et al. 1975; Hørsted et al. 1981). Als Erklärung für die in einigen Fällen trotz Bildung einer Hartgewebebrücke zu findende pulpale Entzündung kann der im diskreten Ausmaß - und deshalb radiologisch nicht sichtbare - unvollständige Verschluss der Perforation dienen (Brannstrom 1984; Cox et al. 1985).

Durch den vorzeitigen Zutritt von pathogenen Mikroorganismen über Spalträume einer nicht dicht abschließenden Deckfüllung werden die restitutiven Prozesse irreversibel

unterbrochen, weshalb die vollständige Integrität des pulpalen Siegels nicht mehr hergestellt werden kann und somit in der Folge einer persistierenden Infektion des vitalen Pulpagewebes der Weg geebnet wird (Massler 1972).

### 3 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Bei der direkten Überkappung wären ein vollständiges Bridging, wenig oder keine Entzündungsreaktion und eine fehlende Ausbildung von Nekrosen Bedingungen für den langfristigen Erfolg dieser Therapie. Kalziumhydroxidpräparate können diese Anforderungen nicht immer erfüllen. Deshalb war es das Ziel dieser Studie, ein alternatives Überkappungsmaterial zu dem bisherigen Goldstandard zu untersuchen. Da bisher keine Studien in der zugänglichen Literatur verfügbar sind, die den Einfluss der KPZ als Medikament für die direkte Pulpaüberkappung der humanen Pulpa aufzeigen, wurden in der vorliegenden Untersuchung die Reaktionen der Pulpa (mögliche Entzündungsreaktionen, Zahnhartsubstanzbildung und Nekrosebildung) auf KPZ im Vergleich zu dem Kalziumhydroxidpräparat Dycal (nach einer, vier und zwölf Wochen) evaluiert.

Diese Studie soll die folgenden Fragestellungen untersuchen:

- Kann KPZ ein vollständiges Bridging induzieren?
- Entstehen bei der Verwendung von KPZ lokale Gewebenekrosen?
- Verursacht KPZ weniger beziehungsweise mildere Entzündungsreaktionen als Dycal?
- Ist KPZ aufgrund seiner Materialeigenschaften und seiner einfachen Anwendungsweise dem Dycal insgesamt überlegen?

Die Null-Hypothese besagte, dass KPZ nicht mehr Zahnhartgewebeneubildung, mehr Entzündungsreaktionen und Nekrosebildungen verursacht als Dycal. Die Alternativ-Hypothese lautete: Die Verwendung von KPZ verursacht, verglichen mit Dycal, signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der untersuchten Evaluationskriterien Entzündung, Zahnhartgewebeneubildung und Nekrosebildung.

## 4 MATERIAL UND METHODEN

### 4.1 Durchführung des klinischen Teils

(Zahnmedizinische Fakultät der Universität Istanbul, Türkei)

Die Patientenanzahl betrug 24, wobei zwei kariesfreie dritte Molaren bei jedem der Patienten in einem Kiefer oder in beiden Kiefern lokalisiert waren. Des Weiteren waren die Patienten zwischen 20 und 30 Jahre alt und hatten keine Allgemeinerkrankungen. Aus diesen 24 Patienten wurden 3 Gruppen mit jeweils 4 männlichen und 4 weiblichen Patienten gebildet.

Bei einem der beiden dritten Molaren wurde mit Kalziumsalicylatzement (Dycal; zusammengesetzt aus einer Basispaste mit 1,3-Butylenglykoldisalicylat, Calciumphosphat, Calciumwolframat, Zinkoxid und Eisenoxid-Pigmenten sowie einem Katalysator mit Calciumhydroxid, Zinkstearat, Zinkoxid, Titanoxid, N-äthyl-o/ptoluensulfonamid und Eisenoxid-Pigmenten), bei dem anderen dritten Molaren mit Kalziumphosphatzement (das Zementpulver war zusammengesetzt aus Trikalziumphosphat, Magnesiumphosphat, Magnesiumhydrogenphosphat und Strontiumcarbonat, die Anmischflüssigkeit bestand aus einer wässrigen Lösung von Diammonium-hydrogen-phosphat) direkt überkappt.

Bei 48 kariesfreien Weisheitszähnen wurden mit einem Diamantschleifer der ISO-Größe 014 (Komet, Gebr. Brasseler, Lemgo, Deutschland) Klasse-I-Kavitäten präpariert und die Pulpakammer unter Infiltrationsanästhesie im Oberkiefer und unter Leitungsanästhesie im Unterkiefer (Ultracain D-S; Hoechst Marion Roussel, Frankfurt, Deutschland) mit einem langsam laufenden Rosenbohrer der ISO-Größe 012 (Komet, Gebr. Brasseler, Lemgo, Deutschland) eröffnet (Abb. 7). Dabei war zu beachten, dass die Lokalisation der Pulpakammereröffnung des entsprechenden Zahnes bei der später folgenden Probenherstellung leicht aufzufinden war (die Pulpakammereröffnung war immer im mesio-bukkalen Anteil des Pulpakammerdaches lokalisiert).



Abb. 6: Kariesfreier dritter Molar.



Abb. 7: Nach Trepanation.

Nach Blutstillung (mit physiologischer Kochsalzlösung) wurde die Wundfläche mit Kalziumphosphatzement bzw. Dycal (Abb. 8) abgedeckt und nach Aushärtung die noch verbliebene Kavität mit einem Glasionomerzement (Medifil; Promedica Dental Material, Neumünster, Deutschland) gefüllt (Abb. 9).



Abb. 8: Überkappung mit Dycal.



Abb. 9: Deckfüllung mit Glasionomerzement.

In der ersten Gruppe betrug die Liegedauer der Medikamente eine Woche, in der zweiten Gruppe vier Wochen und in der dritten Gruppe zwölf Wochen. Nach der jeweiligen Liegedauer wurden die Zähne dann unter Infiltrationsanästhesie im Oberkiefer und unter Leitungsanästhesie im Unterkiefer extrahiert.

Der klinische Teil dieser Studie war nicht verblindet; er wurde an der Zahnmedizinischen Fakultät der Universität Istanbul (Türkei) unter der fachlichen Leitung von Herrn Prof. Dr. Tanner Yücel durchgeführt und von der dortigen Ethikkommission überprüft und genehmigt.

## 4.2 Probenherstellung

Direkt nach der Extraktion wurde das apikale Wurzel Drittel der Zähne entfernt und der verbleibende Zahnanteil für mindestens 3 Tage in 10%igem Formalin (Apotheke der Universität Istanbul, Istanbul, Türkei) fixiert. Dies geschah in einem jeweils eigenen Behältnis mit entsprechender Beschriftung.

Die Zähne wurden dann für zwei Stunden gewässert und anschließend zum Entkalken für zwölf Wochen in eine 25-%ige Lösung des Dinatriumsalzes Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) (Apotheke des UKBF, Berlin, Deutschland) mittels Gazesäckchen gehängt (Abb. 10), so dass ein Absinken komplexer Kalziumverbindungen möglich war (Romeis 2002).



Abb. 10: 9-12 Wochen Lagerung in der EDTA-Lösung auf einem Rütteltisch mittels Gazesäckchen

Nach der Entkalkung folgte ein schonender Wasserentzug. Als Lösungsmittel diente eine schrittweise, in der Konzentration ansteigende Alkoholreihe, die nicht zum völligen, aber möglichst schonenden Wasserentzug und damit zu einer weiteren Härtung der weichgeweblichen Anteile führte, und zugleich alle Lipide aus den Zellen und Geweben herauslöste (Sobotta 2002). Die so präparierten Zähne wurden dann in Paraffin (Histowax; Reichert-Jung, Wien, Österreich) eingebettet.

Anschließend wurden die eingebetteten Proben (diese Teil der Studie war verblindet, die einzelnen Proben waren mit einer Codierung versehen) auf einen Holzblock (Abb. 11) festgewachst; mit Hilfe eines Microtoms (Abb. 13) wurden je nach Präparat unterschiedlich viele (10-15 Schnitte) 6  $\mu\text{m}$  dicke verwertbare Längsschnitte (die in ihrer Bildebene Kavität und Pulpa aufwiesen) angefertigt, welche dann mit Hämatoxylin-Eosin (HE) angefärbt und ausgewertet wurden.

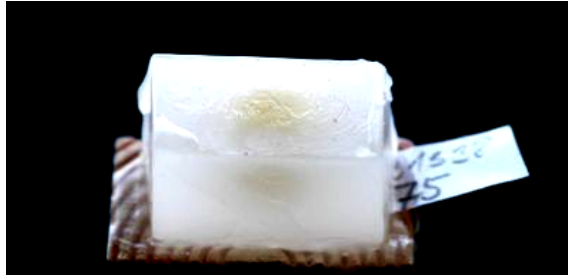


Abb. 11: Auf einem Holzblock festgewachste Probe, welche vorher in Parafin eingebettet wurde.

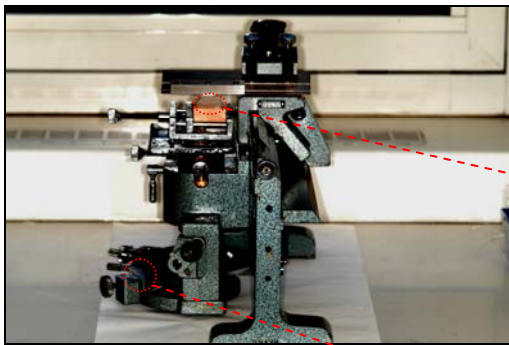


Abb. 12: Schlitten-Microtom mit Probe.

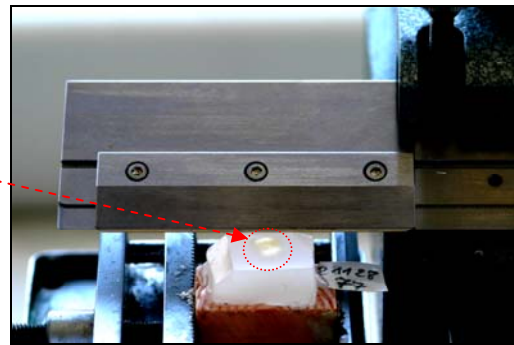


Abb. 13: Probe während des Schneidens.



Abb. 14: Einstellung der gewünschten Dicke (6  $\mu\text{m}$ )

### 4.3 Histologische Auswertung

Für die histologische Untersuchung wurde von jedem Zahn jeweils das Schliffpräparat ausgewählt, welches die größte Kontaktzone zwischen dem Überkappungsmaterial und der Pulpa aufwies. Zur Beurteilung des Bridgings wurden sämtliche der Auswertung zur Verfügung stehenden Schnitte des jeweiligen Präparates (10-15 Schnitte) verwendet.



Die Auswertung der Präparate erfolgte ebenfalls verblindet (es erfolgte keine Mehrfachauswertung, jedoch eine Wiederholung der Untersuchungen nach 10 Tagen) unter fachlicher Anleitung von Prof. Dr. Canan Alatlıy im pathohistologischen Institut der Universität Istanbul (Türkei) mit Hilfe der Lichtmikroskopie (Axioskop 2; Carl Zeiss Micro-Imaging, Berlin, Deutschland) bei 20-, 40- und 100-facher Vergrößerung der Präparate (Beurteilung von eventuellen Entzündungsreaktion, Zahnhartsubstanzneubildung und Nekrosen) (Stüben 1973; Klaiber 1984).

Beurteilt wurden:

- Zellzahl gesamt
- Granulozyten
- Lymphozyten
- Plasmazellen
- Makrophagen
- Eosinophile Granulozyten
- mehrkernige Riesenzellen
- Erythrozyten außerhalb der Gefäße
- Thrombenbildung
- Nekrosebildung, -lokalisierung und -ausdehnung
- Zahnhartsubstanzneubildung, -lokalisierung, -ausbildung (anhand von Serienschnitten)

Anhand der Zellzusammensetzung (Granulozyten, Lymphozyten, mehrkernige Riesenzellen, Plasmazellen, Makrophagen,) fand eine qualitative Einordnung der entzündlichen Reaktion statt.

#### **4.4 Evaluationskriterien**

Entzündung, Hartgewebeneubildung und Nekrose wurden in Anlehnung an die Untersuchungen von Klaiber (1984) nach folgendem Schema beurteilt:

##### Entzündung

Grad 0-1: Einzelne Endzündungszellen: Hauptsächlich Lymphozyten und Plasmazellen, in unmittelbarer Nähe des Überkappungsmaterials, einige Erythrozyten außerhalb der Gefäße.

Grad 2: Lokalisierte Entzündung in der Region von Perforation und Überkappungsmaterial; Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten, mehrkernige Riesenzellen, Zirkulationsstörungen, Thrombenbildung.

Grad 3: Entzündungszellen und Zirkulationsstörungen in der gesamten Kronenpulpa

#### Hartsubstanzneubildung

- A. Vollständiges Bridging.
- B. Unvollständiges Bridging oder diffuse und irreguläre Hartsubstanzbildung in der Pulpa; Hartgewebeanlagerung um eingestoßene Dentinsplitter.
- C. Geringe Hartsubstanzbildung an Dentinwänden und/oder eingestoßenen Dentinsplittern.
- D. Keine Hartsubstanzbildung.

#### Nekrose

Grad 0: Keine Nekrose.

Grad 1: Unterschiedlich große nekrotische Areale im Wundflächenbereich vermengt mit Überkappungsmaterial, Dentinsplittern und geronnenem Blut.

Grad 2: Größere Nekrosebezirke oder gesamte Pulpa nekrotisch.

## **4.5 Statistische Auswertung**

### **4.5.1 Methodik**

Um eine Aussage treffen zu können, ob die Differenzen der Ergebnisse in den einzelnen Gruppen signifikant sind, wurde zur statistischen Auswertung die ordinale logistische Regression (OLR) angewendet (Agresti 2007; Bender et al. 2007). Berücksichtigt wurden hierbei die beiden Faktoren Medikament (zwei Stufen) und Liegedauer (3 Stufen). Es wurde eine geschichtete Auswertung für die einzelnen Liegedauern mit Kreuztabellen und einer Prüfung auf signifikanten Zusammenhang zwischen dem verwendeten Medikament (Dycal oder Kalziumphosphatzement) und dem jeweiligen Evaluationskriterium durchgeführt. Die OLR eignet sich zur Auswertung ordinaler Datensätze (ordinale Zielvariablen waren die Entzündungsgrade, Nekrosegrade und die Grade der Zahnhartsubstanzneubildung) und zum Vergleich der

erklärenden Variablen (Dycal und KPZ sind die Einflussgrößen, da sie mehrere andere Größen erklären) untereinander (Bender et al. 2007).

Die ermittelten Werte wurden in dem Computerprogramm SPSS 15.01 (SPSS Software, München, Deutschland) erfasst und so der statistischen Auswertung zugeführt. Ein Unterschied wurde dann als statistisch signifikant definiert, wenn die Wahrscheinlichkeit  $p$  für sein Auftreten kleiner oder gleich der kritischen Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  von 5 % ist ( $p \leq 0,05$ ).

## 5 ERGEBNISSE

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Untersuchungen zur Pulpareaktion nach direkter Überkappung mit Kalziumhydroxid und Kalziumphosphatzement bei kariesfreien 3. Molaren dargestellt.

### 5.1 Postoperative Komplikationen

Nach vereinzelt aufgetretenen, leichten postoperativen Beschwerden blieben sämtliche Zähne bis zur Extraktion schmerzfrei, so dass alle 48 Zähne der Probenherstellung für die abschließend folgende lichtmikroskopische Untersuchung verwendet werden konnten.

### 5.2 Ergebnisse der histologischen und statistischen Auswertung

In der nachstehenden Tabelle I ist die histologische Auswertung nach den oben angegebenen Evaluationskriterien für die Zeiträume zusammengefasst. In der linken Spalte sind die verwendeten Überkappungsmaterialien KPZ und Dycal nach Ihrer Liegedauer sortiert in den jeweiligen Zeilen aufgeführt. Die weiteren Spalten stellen die verwendeten Evaluationskriterien und deren Einteilung in Bezug zu KPZ und Dycal dar.

Tabelle I: Zusammenfassung der histologischen Auswertung

	Entzündung			Hartsubstanzneubildung				Nekrose		
	Grad 0-1	Grad 2	Grad 3	A	B	C	D	Grad 0	Grad 1	Grad 2
KPZ 1 Woche	2	2	4	0	0	1	7	2	5	1
Dycal 1 Woche	2	3	3	0	0	2	6	0	7	1
KPZ 4 Wochen	4	2	2	0	2	1	5	2	6	0
Dycal 4 Wochen	8	0	0	0	0	4	4	4	4	0
KPZ 12 Wochen	4	3	1	1	3	2	2	1	4	3
Dycal 12 Wochen	6	2	0	1	3	2	2	3	4	1

Der Grad der Hartsubstanzneubildung und der Grad der Nekrose bei KPZ und Dycal waren nach einer Liegedauer von einer Woche (Abb. 15 und Abb. 16, jeweils der gleiche Patient) und vier Wochen (Abb. 17 und Abb. 18, jeweils der gleiche Patient)

annähernd gleich, das heißt ohne signifikante Unterschiede ( $p > 0,05$ ; OLR). Auch die Gesamtauswertung ergab keine signifikanten Unterschiede (Nekrose:  $p = 0,295$ ; OLR, Zahnhartgewebeneubildung:  $p = 0,762$ ; OLR). Es konnte eine signifikante Verschiebung zu niedrigeren Werten, das heißt besseren Einstufungen bezüglich der Zahnhartsubstanzneubildung bei beiden Medikamenten nach zwölf Wochen im Vergleich zur vierwöchigen Liegedauer festgestellt werden ( $p = 0,001$ ; OLR).

Die geschichtete Auswertung für die einzelnen Liegedauern ergab auch für den Parameter Entzündung keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt waren die Werte von Dycal jedoch signifikant niedriger als die Werte von KPZ ( $p = 0,041$ ; OLR). Dycal ist demnach entzündungshemmender als KPZ. Die Werte hängen signifikant von der Liegedauer ab ( $p = 0,005$ ; OLR). Eine Liegedauer von vier Wochen vermindert im Verhältnis zu einer Liegedauer von einer Woche das Entzündungsrisiko signifikant um den Faktor 1/10. Die Veränderung zwischen vier Wochen Liegedauer und zwölf Wochen Liegedauer war nicht mehr signifikant ( $p = 0,573$ ; OLR).

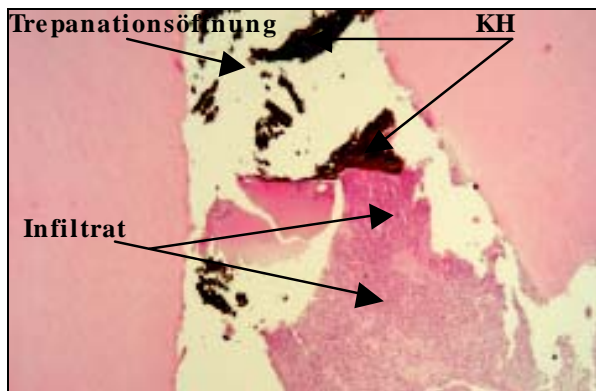


Abb. 15: Zahn 38 mit Dycal überkappt, Liegedauer: Eine Woche. Entzündung: Grad 3. Hartgewebeneubildung: D. Nekrosegrad: 1. (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung)

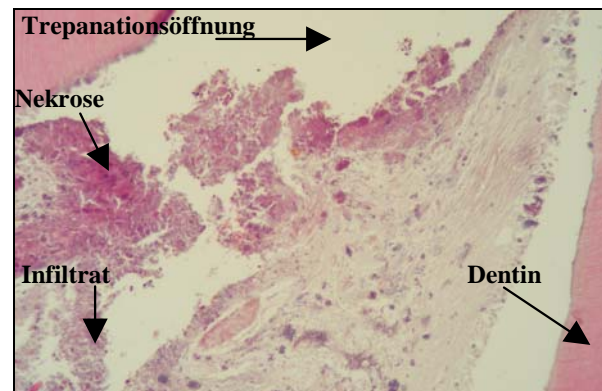


Abb. 16: Zahn 48 mit KPZ überkappt, Liegedauer: Eine Woche. Entzündung: Grad 3. Hartgewebeneubildung: D. Nekrosegrad: 2. (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung)

In Abb. 15 erkennt man nach einer einwöchigen Liegedauer von Kalziumhydroxid großflächig verteilte Entzündungszellen und keine Zahnhartsubstanzneubildung. Im Vergleich dazu sieht man in Abb. 16 ein ähnliches Bild: Hier lag KPZ ebenfalls eine Woche und verursachte ein fast identisches Bild: neben zahlreichen und in der gesamten Kronenpulpa verteilten Lymphozyten, mehrkernigen Riesenzellen und Granulozyten kann man große nekrotische Areale erkennen.

Abb. 17 zeigt den histologischen Befund einer mit Dycal überkappten Pulpa nach vier Wochen. Die Zahnhartgewebeneubildung unterhalb des Materials Dycal ist deutlich zu erkennen. In der Pulpa befinden sich kaum Entzündungsmerkmale. Der Vergleich mit dem in Abb. 18 dargestellten Präparat (KPZ nach einer Liegedauer von ebenfalls vier Wochen) ergibt wiederum ein sehr ähnliches Bild; auch hier sind nur vereinzelt Entzündungszellen zu erkennen. Das etwas unregelmäßige Bridging ist unterhalb des KPZ sehr gut zu erkennen.

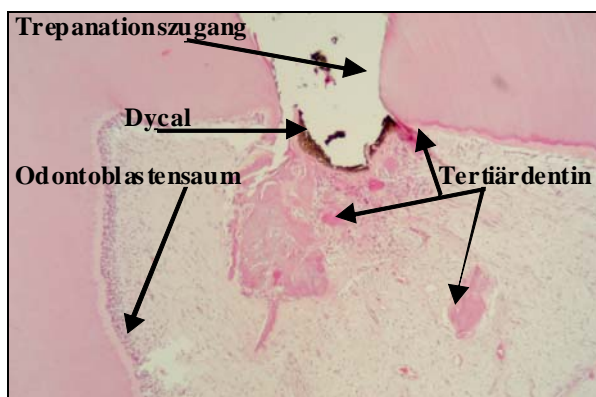


Abb. 17: Zahn 28 mit Dycal überkappt, Liegedauer: 4 Wochen, Entzündung: Grad 0-1. Hartgewebeneubildung: C. Nekrosegrad: 1. (HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung)

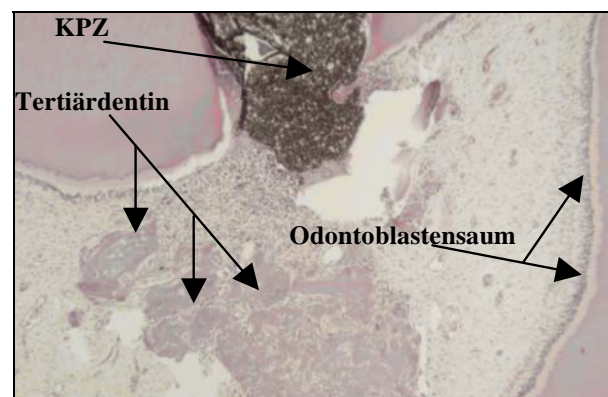


Abb. 18: Zahn 18 mit KPZ überkappt, Liegedauer: 4 Wochen, Entzündung: Grad 0-1. Hartgewebeneubildung: B. Nekrosegrad: 1. (HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung)

Nach 12 Wochen (Abb. 19 und Abb. 20, jeweils der gleiche Patient) hatte Kalziumhydroxid im Vergleich zu KPZ bezüglich der Evaluationskriterien Entzündung und Nekrose geringfügig bessere Ergebnisse vorzuweisen; jedoch ergab die OLR keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Hartsubstanzneubildung war nach 12 Wochen identisch ( $p = 1$ ; OLR).

In Abb. 19 (Dycal nach 12 Wochen Liegedauer) und Abb. 20 (KPZ nach 12 Wochen Liegedauer) ist dieses Ergebnis exemplarisch dargestellt. Man erkennt einen sehr ähnlichen, fast identischen Wundheilungsverlauf nach einer zwölfwöchigen direkten Pulpaüberkappung mit den verwendeten Materialien Dycal und KPZ bei dem gleichen Patient.

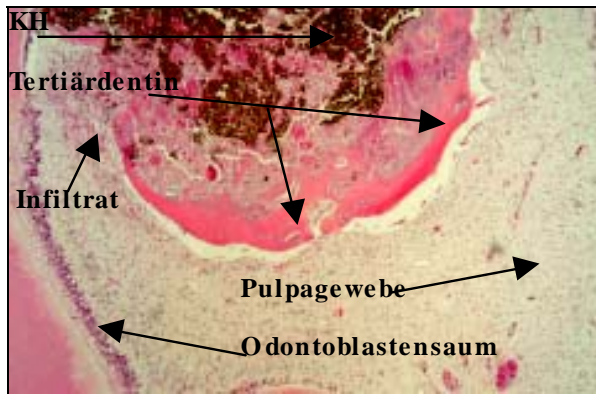


Abb. 19: Zahn 28 mit Dycal überkappt, Liegedauer: 12 Wochen, Entzündung: Grad 0-1 Hartgewebeneubildung: B. Nekrosegrad: 1. (HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung)

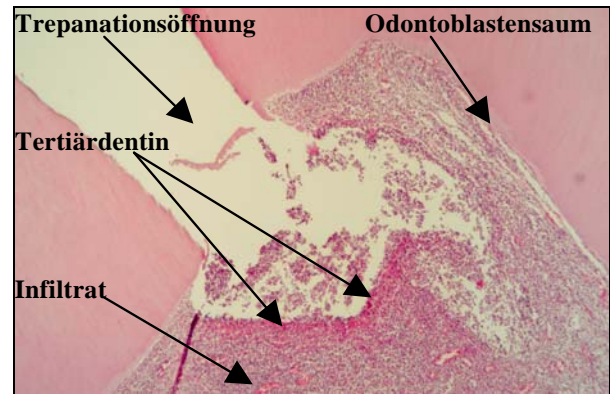


Abb. 20: Zahn 18 mit KPZ überkappt, Liegedauer: 12 Wochen, Entzündung: Grad 2 Hartgewebeneubildung: B. Nekrosegrad: 1. (HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung)

Nach 12 Wochen konnte in zwei Fällen (Abb. 21 und Abb. 22, Tab. 1) ein vollständiges, in 6 Fällen ein unvollständiges Bridging (Abb. 19 und Abb. 20) beobachtet werden.

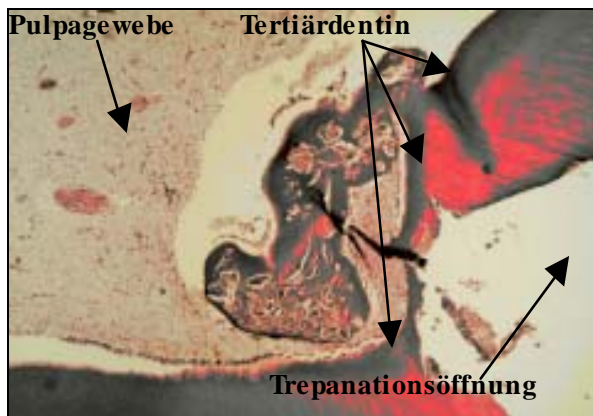


Abb. 21: Zahn 18 mit Dycal überkappt, Liegedauer: 12 Wochen, Entzündung: Grad 0-1. Hartgewebeneubildung: A. Nekrosegrad: 1. (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung)

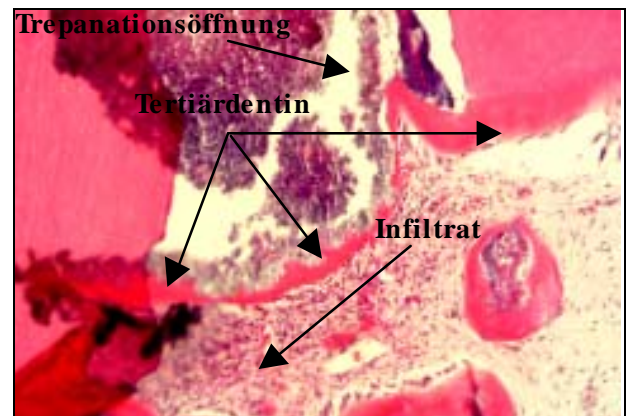


Abb. 22: Zahn 28 mit KPZ überkappt, Liegedauer: 12 Wochen, Entzündung: Grad 0-1. Hartgewebeneubildung: A. Nekrosegrad: 1. (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung)

Die folgenden Diagramme stellen die Ergebnisse aus Tabelle 1 bezogen auf die jeweiligen Gruppen dar. Auf der Y-Achse ist jeweils die Anzahl der Zähne abzulesen, die mit dem auf der X-Achse abzulesenden Evaluationskriterium bewertet wurden. Die meist nur geringfügigen Abweichungen in den Ergebnissen werden hier durch die Verwendung der Balkendiagramme besonders deutlich.



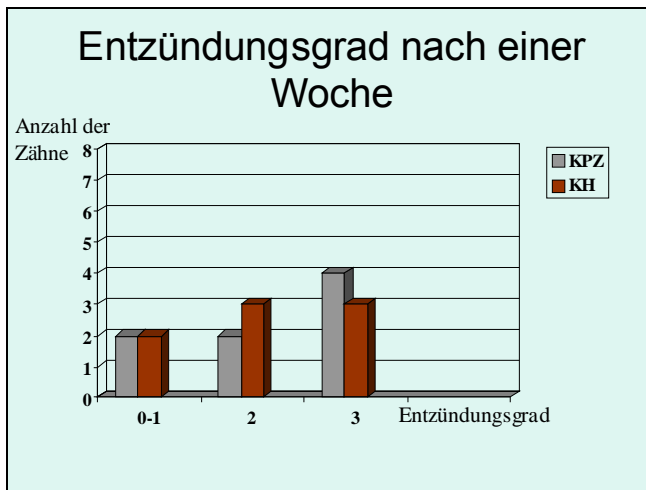


Abb. 23: Die Entzündungsgrade sind nach einer Woche Liegedauer von Dycal und KPZ ohne signifikante Unterschiede ( $p = 1,000$ ).

Die Entzündungsgrade waren bei Dycal und KPZ nach einer Woche (Abb. 23) sehr ähnlich. Diese Ergebnisse spiegeln hier deutlich die geringfügigen Abweichungen zwischen dem verwendeten Dycal und dem KPZ wider ( $p = 1,000$ ).

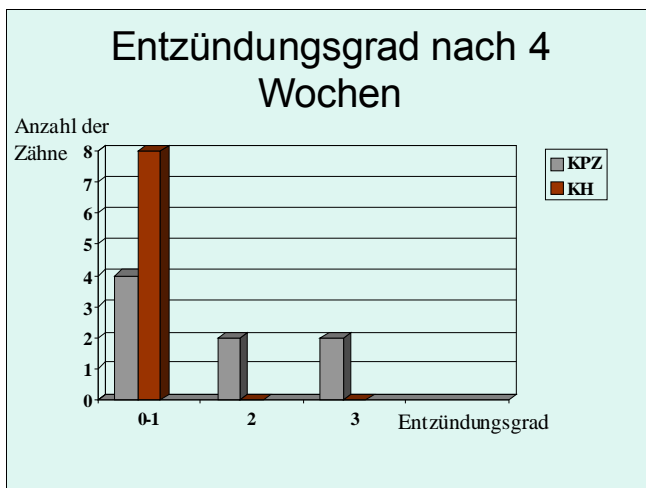


Abb. 24: Die Entzündungsgrade sind nach 4 Wochen Liegedauer von Dycal besser als die von KPZ, jedoch ohne signifikante Unterschiede ( $p = 0,077$ ).

In der Abb. 24 (Entzündungsgrad nach vier Wochen) kann man bei den mit Dycal überkappten Zähnen einen besseren Verlauf des Entzündungsgechehen ablesen, der Unterschied war auch hier nicht signifikant ( $p = 0,077$ ).



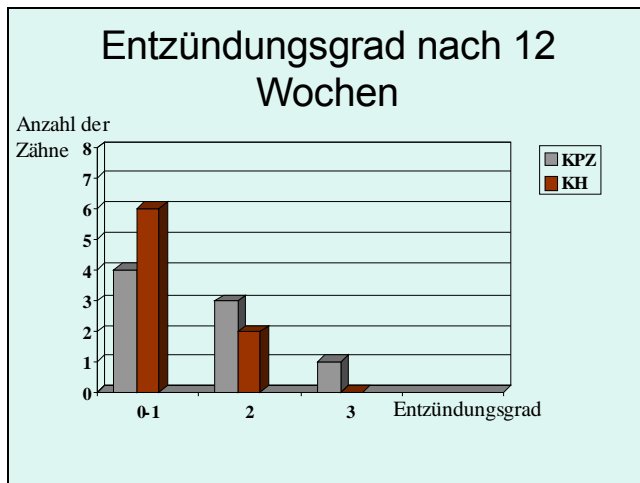


Abb. 25: Die Entzündungsgrade sind nach 12 Wochen Liegedauer von Dycal besser als die von KPZ, jedoch ohne signifikante Unterschiede ( $p = 0,608$ ).

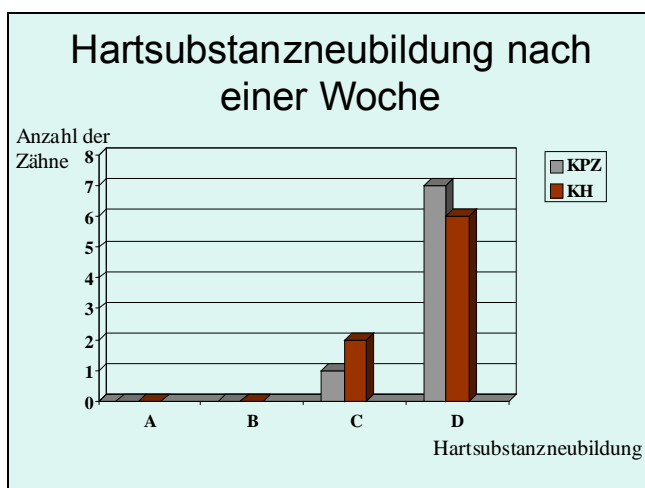


Abb. 26: Die Hartsubstanzneubildung ist nach einer Woche Liegedauer von Dycal und KPZ annähernd gleich, ohne signifikante Unterschiede ( $p = 1$ ).

Nach 12 Wochen waren die Entzündungsreaktionen sowohl beim Dycal als auch beim KPZ meistens nur mild bis moderat ausgeprägt (Abb. 25). Beide in dieser Studie verwendeten Materialien zeigten nach 12 Wochen Liegedauer Ihre besten Ergebnisse bezüglich des Evaluationskriteriums Entzündung.

Die Zahnhartsubstanzneubildung nach direkter Pulpaüberkappung mit Dycal und KPZ stellt sich in den folgenden Diagrammen (Abb. 26, 27 und 28) dar. Unter allen verwendeten Evaluationskriterien waren hier die geringsten Unterschiede zwischen Dycal und KPZ festzustellen. Die Balken in den Diagrammen veranschaulichen diesen Umstand besonders in Abb. 28. Dort waren die Ergebnisse bezüglich des Evaluationskriteriums Zahnhartsubstanzneubildung nach zwölf Wochen identisch ( $p = 1,000$ ).

In Abb. 26 kann man erkennen, dass die Zahnhartsubstanzneubildung bei dem verwendeten Kalziumhydroxidpräparat (Dycal) und dem KPZ in einem sehr ähnlichem Ausmaß stattgefunden hat ( $p = 1,000$ ). Beide Materialien konnten nach einer Woche meistens keine oder nur sehr wenig Zahnhartsubstanz neu bilden.

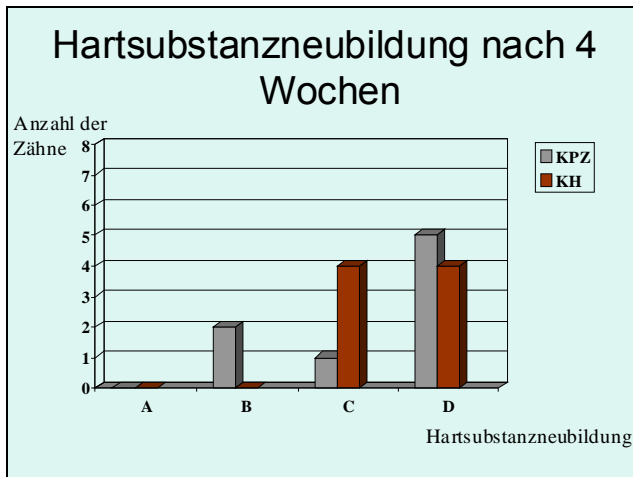


Abb. 27: Die Hartsubstanzneubildung ist nach 4 Wochen Liegedauer von KPZ etwas besser als bei Dycal, auch hier ohne signifikante Unterschiede ( $p = 1,000$ ).

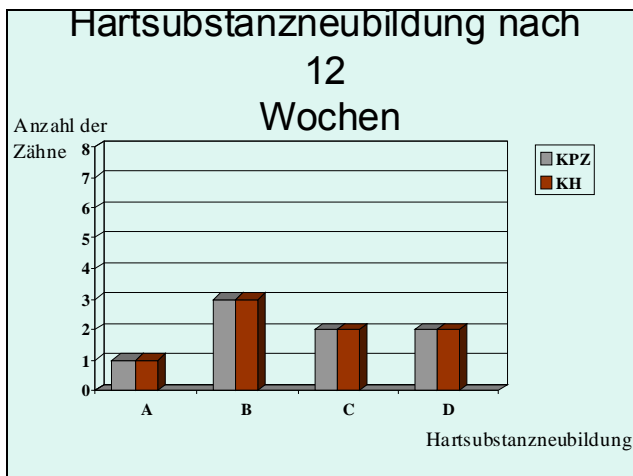


Abb. 28: Die Hartsubstanzneubildung ist nach 12 Wochen Liegedauer von KPZ und Dycal absolut identisch ( $p = 1,000$ ).

In der folgenden Abbildung (27) lässt sich die Zahnhartsubstanzneubildung nach 4 Wochen ablesen. Man erkennt auch hier keine bedeutenden Unterschiede zwischen Dycal und KPZ, die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p = 1,000$ ). Beide untersuchten Medikamente haben nach 4 Wochen neue Zahnhartsubstanz bilden können, jedoch konnte weder Dycal noch KPZ ein vollständiges Bridging nach 4 Wochen Liegedauer induzieren. Durch die Liegedauer von 4 Wochen ergab sich keine signifikante Verschiebung zu Einstufungen, die eine vermehrte Zahnhartgewebeneubildung ausdrücken würden, als nach einer Woche.

Nach 12 Wochen (Abb. 28) konnten beide verwendeten Materialien signifikant mehr ( $p = 0,001$ ) Zahnhartsubstanz bilden als nach einer Woche oder nach 4 Wochen Liegedauer. Sowohl Dycal als auch KPZ bildeten innerhalb von 12 Wochen Zahnhartgewebe mit identischer Verteilung auf die verwendeten Evaluationskriterien der Zahnhartsubstanzneubildung ( $p = 1,000$ ).

denen Evaluationskriterien der Zahnhartsubstanzneubildung ( $p = 1,000$ ).

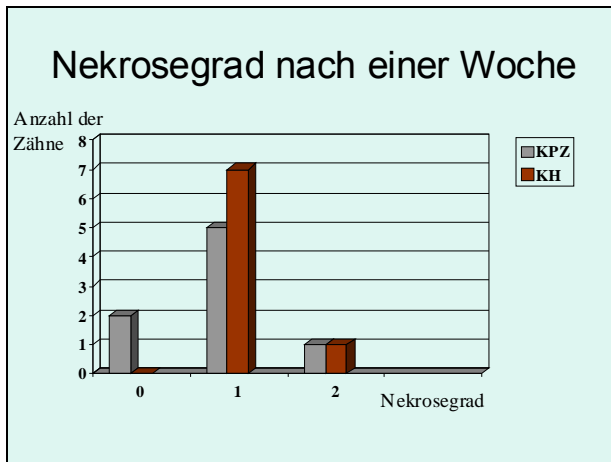


Abb. 29: Die Nekrosegrade sind nach einer Woche Liegedauer von KPZ und Dycal annähernd gleich, das heißt ohne signifikanten Unterschied ( $p = 0,636$ ).

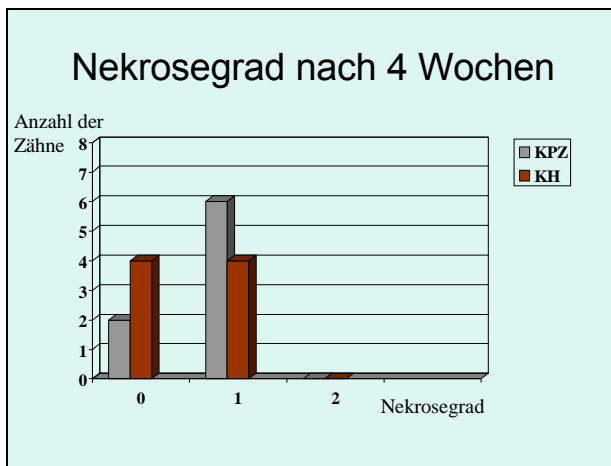


Abb. 30: Die Nekrosegrade sind nach 4 Wochen Liegedauer von KPZ und Dycal ähnlich, das heißt ohne signifikanten Unterschied ( $p = 0,608$ ).

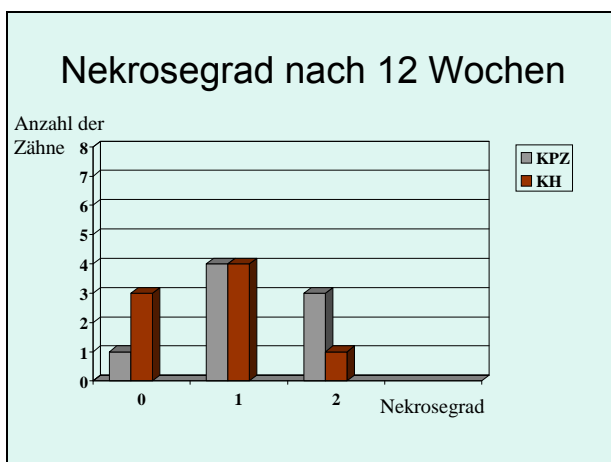


Abb. 31: Die Nekrosegrade sind nach 12 Wochen Liegedauer von KPZ und Dycal ähnlich, ohne signifikanten Unterschied ( $p = 0,307$ ).

Die Verlaufsformen der Nekrosegrade sind in den drei folgenden Abbildungen (Abb. 29, 30 und 31) beschrieben. Wie bei dem verwendeten Evaluationskriterium Zahnhartsubstanzneubildung waren auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen Dycal und KPZ festzustellen. Nach einer Woche konnte man 87,5 % der mit Dycal und 62,5 % der mit KPZ überkappten Zähne einen Nekrosegrad 1 zuordnen. Beide Medikamente verursachten nach einer Woche Liegedauer insgesamt ähnliche Ausprägungen der Nekrosegrade ( $p = 0,636$ ).

Nach 4 Wochen (Abb. 30) wiesen 50 % der mit Dycal und 25 % der mit KPZ überkappten Zähne keine Nekrosen auf. Alle anderen der nach vier Wochen untersuchten Zähne hatten einen Nekrose Grad 1. Es gab keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,608$ ).

Nach 12 Wochen (Abb. 31) waren die Nekrosegrade bei Dycal und KPZ sehr ähnlich verteilt, es gab keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,307$ ).

Aufgrund der zum Teil sehr erschwerten Zugänglichkeit der 3. Molaren wurde der Rosenbohrer teilweise unbeabsichtigt tief in das Pulpagewebe eingestoßen und in der Folge das Überkappungsmaterial relativ tief im Pulpagewebe appliziert. Trotzdem blieb eine Bildung von

Tertiärdentin sowohl beim Dycal als auch beim KPZ nicht aus (Abb. 32 und 33).

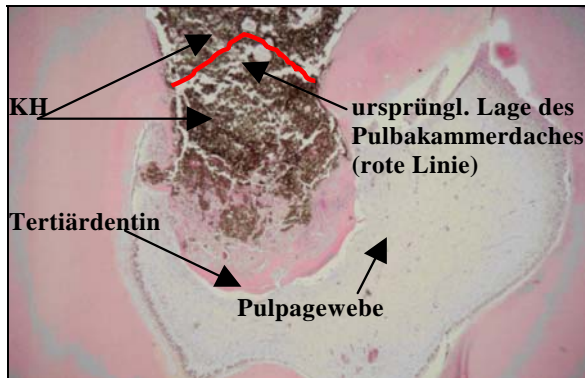


Abb. 32: Zahn 28 mit Dycal überkappt, Liegedauer: 12 Wochen, Entzündung: Grad 0-1. Hartgewebeneubildung: B. Nekrosegrad: 1. (HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung)

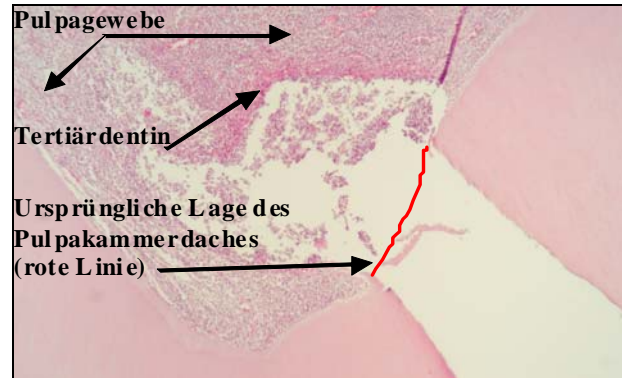


Abb. 33: Zahn 18 mit KPZ überkappt, Liegedauer: 12 Wochen, Entzündung: Grad 2. Hartgewebeneubildung: B. Nekrosegrad: 1. (HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung)

In Abb. 33 und Abb. 34 kann man erkennen, dass der Rosenbohrer bei der Eröffnung des Kavums jeweils tief in das Pulpagewebe eingedrungen war, bei beiden verwendeten Materialien kam es dennoch zu einer Hartgewebeneubildung.

Die Zahnhartsubstanzbildung um eingestoßene Dentinsplitter war bei Dycal und KPZ sehr massiv (Abb. 34 und Abb. 35). Auffällige Dentinresorptionen konnten nicht gefunden werden.

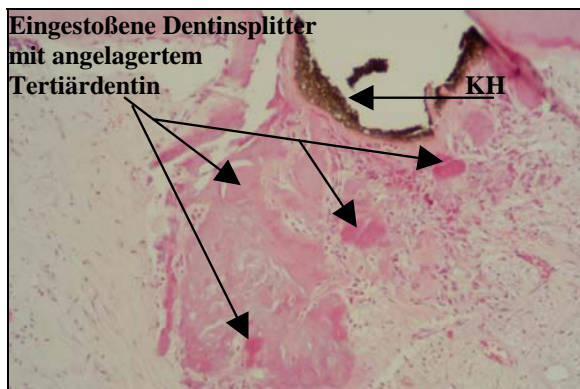


Abb. 34: Massive Zahnhartsubstanzbildung um eingestoßene Dentinsplitter nach der direkten Überkappung mit Dycal. (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung)

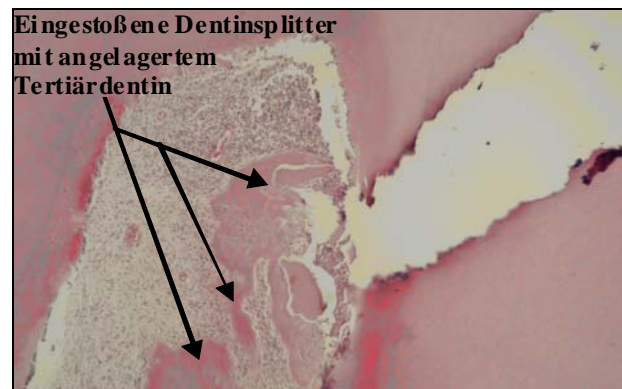


Abb. 35: Ebenfalls massive Zahnhartsubstanzbildung um eingestoßene Dentinsplitter nach direkter Überkappung mit KPZ. (HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung)

Beide Überkappungsmaterialien hatten unabhängig von der Liegedauer ähnliche oder gleiche Auswirkungen bezüglich der verwendeten Evaluationskriterien auf das Pulpagewebe.

## **6 DISKUSSION**

### **6.1 Patienten und Methode**

#### **6.1.1 Zahnauswahl**

Vom Grundsatz her sollten bei In-vivo-Studien an humanen Proben Zähne ausgewählt werden, die aus kieferorthopädischen oder infektionsprophylaktischen Gründen extrahiert werden müssen. So konnten in dieser Studie die beiden zu untersuchenden Materialien unter realen klinischen Bedingungen verglichen werden, da alle für die Studie verwendeten Zähne aus mindestens einem der oben genannten Gründe extrahiert werden mussten.

Wegen der Vergleichbarkeit der Zähne untereinander fiel die Wahl auf die dritten Molaren, wobei die beiden zu vergleichenden Materialien jeweils an einem Patienten an jeweils einem dritten Molaren appliziert wurden. Auf ein Rotationssystem bezüglich der zu versorgenden Zähne konnte verzichtet werden, da es keine Hinweise darauf gibt, dass sich die Erfolgsaussichten einer endodontischen Behandlung zwischen dritten Molaren im I, II, III. oder IV. Quadranten unterscheiden. Der Zugang zu den dritten Molaren war im Allgemeinen als schwierig zu bezeichnen und wirkte sich in der vorliegenden Untersuchung nachteilig aus, da eine absolute Trockenlegung nicht bei jedem Zahn durchgeführt werden konnte. Zur Vereinheitlichung der Studienbedingungen wurde deshalb in allen Fällen auf die Verwendung von Spanngummi verzichtet.

#### **6.1.2 Patientenauswahl**

Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, wurde bei der Auswahl der Patienten auf deren Lebensalter (alle Patienten zwischen 20 und 30 Jahre alt) und auf deren Gesundheitszustand (alle Patienten waren ohne Allgemeinerkrankungen; die zu untersuchenden Zähne waren kariesfrei) geachtet. So konnte sichergestellt werden, dass die Abwehrleistung des Pulpagewebes dem Alter entsprechend vergleichbar war und des Weiteren nicht durch allgemeine Erkrankungen beeinflusst wurde.

### 6.1.3 Überkappungsmaterialien

Die Auswahl des Überkappungsmaterials stellt ein wesentliches Kriterium für eine erfolgreiche direkte Pulpaüberkappung dar (Mjör 2002). Durch ein (chemisch) toxisches oder allergenes Material können verstärkt Entzündungen auftreten, welche einen Therapieerfolg unwahrscheinlich werden lassen (Sonada et al. 2001). Als solche Materialien werden von Sonada et al. (2001) Eugenol und zum Teil auch kunststoffbasierte Materialien genannt. Bei einer entzündungsfreien und von intaktem Dentin umgebenen, eröffneten Pulpa besteht Evidenz, dass hier Kalziumhydroxidpräparate das Mittel der Wahl sind, da deren Biokompatibilität und hohe Erfolgsrate in der Literatur ausführlich dokumentiert sind (Hørsted et al. 1981; Sonada et al. 2001; Hellwig et al. 2007).

In welcher Darreichungsform das Kalziumhydroxidpräparat verwendet werden soll, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Auch wenn sich gezeigt hat, dass aushärtende Präparate weniger OH<sup>-</sup>-Ionen als Kalziumhydroxid-Suspensionen abgeben (Staehele und Pioch 1988), so ermöglichen sie dennoch eine bakterizide, bakteriendichte Unterfüllung beziehungsweise Füllung und es kommt auch hier häufig zu einem Verschluss der Perforationsöffnung und Therapieerfolg (Cvek et al. 1987; Lim und Kirk 1987; Fitzgerald und Heys 1991). In aktuellen Studien wurde Dycal als Kalziumhydroxidpräparat und Goldstandard zur direkten Pulpaüberkappung angewendet und als gut wirksames Kalziumhydroxidpräparat beschrieben (Accorinte et al. 2008; Lu et al. 2008; Yasuda et al. 2008). Da Dycal im Vergleich zu wässrigen Kalziumhydroxid-Suspensionen sehr sicher appliziert werden kann, wurde es in der vorliegenden Untersuchung als Kalziumhydroxidpräparat verwendet.

Auf der Suche nach einem dem Dycal vergleichbaren oder überlegenen Material bietet sich die große Gruppe der Kalziumphosphatzemente an, da einige Vertreter sowohl eine sehr hohe Biokompatibilität als auch Dichtigkeit aufweisen und darüber hinaus oftmals einfach zu handhaben sind (siehe Kapitel 2.4). KPZ haben wegen Ihrer ausgezeichneten Biokompatibilität ein hohes Entwicklungspotential für Anwendungen in der Endodontie (Noetzel und Kielbassa 2005). So wurde ein dentinogener Effekt nach direkter Pulpaüberkappung in Tierversuchen bereits mehrfach nachgewiesen (Schroeder et al. 1982; Jean 1988).

#### **6.1.4 Operationsverlauf**

Grundsätzlich ist die Verwendung eines Kofferdams bei endodontischen Behandlungen empfehlenswert, aber nicht immer durchführbar (de Lourdes Rodrigues Accorinte et al. 2006). Aufgrund der teilweise sehr schwierigen Erreichbarkeit der 3. Molaren war ein Fixieren des Kofferdams nicht immer möglich. Um ein vergleichbares Ergebnis zu erzielen, wurde daher generell auf die Anwendung des Kofferdams verzichtet und eine relative Trockenlegung durchgeführt. Die Anwendung der absoluten Trockenlegung bei der direkten Pulpaüberkappung ist nach Möglichkeit vorzuziehen, da sie den bestmöglichen Schutz vor einer Kontamination des pulpalen Gewebes mit Speichel bietet. Sie ist aber für den Therapieerfolg keine absolut notwendige Bedingung; eine relative Trockenlegung kann bei gewissenhafter Durchführung ausreichenden Schutz vor einer Kontamination mit Speichel gewähren (de Lourdes Rodrigues Accorinte et al. 2006).

Die Größe der Pulpaeröffnung ergab sich ungefähr aus dem Durchmesser des verwendeten Rosenbohrers (Komet, ISO-Größe 12). Der Durchmesser der dann tatsächlichen entstandenen Eröffnung wich von der eigentlichen ISO-Größe des verwendeten Rosenbohrers ab, da je nach Eindringtiefe des Rosenbohrers ein anderer Perforationsdurchmesser entstand. Für die später untersuchten Gewebereaktionen spielt die Größe der Pulpaeröffnung jedoch keine entscheidende Rolle, da die Wundheilung nicht in Abhängigkeit zur Perforationsgröße steht (Fuks et al. 1987; Andreasen et al. 2007). Bei einer partiellen Pulpotomie nach einem Frontzahntrauma mit komplizierter Kronenfraktur (mit breitflächig exponierter Pulpa) wird zum Beispiel eine viel größere Wundfläche als die zu erwartende Größe einer Wundfläche einer partiellen Pulpaeröffnung in den meisten Fällen erfolgreich mit Kalziumhydroxidpräparaten versorgt (Filipi 2007).

#### **6.1.5 Postoperative Phase**

Der Zeitraum zwischen der jeweiligen direkten Überkappung und der dann folgenden Extraktion der Zähne erstreckte sich über 7, 28 und 84 Tage. Diese Beobachtungszeiträume können bei Betrachtung diverser durchgeführter In-vivo-Studien zu direkten Überkappungen (Klaiber 1984; de Souza Costa et al. 2001) als üblich und absolut ausreichend angesehen werden.

### **6.1.6 Histologische Auswertung**

Prinzipiell stehen für die mikroskopische Beurteilung von Zahnpräparaten zwei Standardverfahren zur Verfügung. Zum einen besteht die Möglichkeit, die Präparate mit der Trenn-Dünnschliff-Technik für die mikroskopische Beurteilung aufzubereiten. Dieses Verfahren eignet sich aber eher zur Beurteilung von Zahn-Knochen-Präparaten (Donath 1985) und lässt keine ausreichende Beurteilung von Weichgeweben (in diesem Fall die Beurteilung des Pulpagewebes) zu.

Das zweite, in dieser Studie angewandte Verfahren (siehe Kapitel 4.2) lässt hingegen eine genaue Beurteilung der Hart- und Weichgewebe zu. Nach dem Extrahieren werden die Zahnpräparate dekalzifiziert und in Paraffin eingebettet, wodurch anschließend die Anfertigung von histologischen Schnitten mit einem Mikrotom erfolgen kann (Kim et al. 2001).

Sämtliche histologischen Ergebnisse geben immer nur die jeweilige Situation zum Zeitpunkt der Extraktion wieder und stellen daher eine Art „Momentaufnahme“ dar. Die hohe Genauigkeit einer immunhistologischen Auswertung bezüglich der Zelldifferenzierung, wie sie anhand von entkalkten, in Paraffin eingebetteten Schnittpräparaten möglich wäre, ist zur Beurteilung einer Entzündung nicht zwingend erforderlich. Vielmehr ist das Gesamtbild aus Entzündungsherd und umliegendem Gewebe für eine Bewertung der Biokompatibilität sinnvoll. Eine Klassenbildung der untersuchten Parameter in drei bis vier Grade ist bei histopathologischen Auswertungen allgemein üblich; eine weitergehende Unterteilung würde im Widerspruch zum Datenmaterial stehen und eine Genauigkeit vortäuschen, die nicht erzielbar ist (Orstavik et al. 1992).

### **6.1.7 Statistische Auswertung**

Da die Testvariablen (Entzündungsgrade, Nekrosegrade und die Grade der Zahnhartsubstanzneubildung) ordinal mit wenig Ausprägungen skaliert waren, eignete sich in diesem Fall die ordinal logistische Regression für die statistische Auswertung (Agresti 2007; Bender et al. 2007). Die Berechnung von arithmetischen Mittelwerten in den einzelnen Gruppen wäre eine Alternative zu dem oben beschriebenen Verfahren. Aufgrund der kleinen Stichprobenumfänge würde der ermittelte Wert jedoch stark von Ausreißern beeinflusst und so ein verfälschtes Ergebnis zustande kommen.



Im Rahmen der mikroskopischen Untersuchung erfolgte bei jedem Präparat eine qualitative und quantitative Auswertung sämtlicher, differenzierbarer Entzündungszellen (Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und mehrkernige Riesenzellen). Des Weiteren wurden wichtige Parameter wie Zirkulationsstörung, Thrombenbildung, Hartsubstanzneubildung und Nekrosegrade bestimmt. Dieses breite Spektrum an Informationen ist einerseits zur genauen Analyse der Entzündung notwendig, eignet sich allerdings auf der anderen Seite kaum für die statistische Auswertung. Da bei akuten Entzündungen Granulozyten überwiegen, jedoch bei chronischen Entzündungen mehrere Zelltypen in erhöhter Zahl zu finden sind, würden bei der Berechnung der arithmetischen Mittelwerte von vornherein die Präparate mit akuten Entzündungen günstigere Ergebnisse erzielen.

Eine statistische Lösung dieses Problems würde auf eine große erreichbare Genauigkeit zielen, die jedoch im Widerspruch zu dem in der vorliegenden Studie erhobenen Datenmaterial steht (Orstavik et al. 1992). Für die Beurteilung der Biokompatibilität der beiden Testmaterialien sind folgende, grundlegende Kriterien von Bedeutung:

Verursacht das verwendete Material eine Entzündung?

Wenn ja, wie stark ist diese Entzündung?

Wie reagiert das angrenzende Gewebe?

Somit fanden folgende Merkmale für die statistische Auswertung Verwendung:

- Ausprägung der Entzündung in den einzelnen Gruppen
- Hartsubstanzneubildung in den einzelnen Gruppen
- Nekrosegrade in den einzelnen Gruppen

## **6.2 Ergebnisse**

### **6.2.1 Ursachen für Entzündungsreaktionen**

Geht man, wie in dieser Untersuchung, von iatrogenen Pulpakammerperforationen und ursprünglich gesundem Pulpagewebe aus, so entsteht als erstes durch das rotierende Instrument eine mechanische und eventuell thermische Traumatisierung des Pulpagewebes. Dieses Ereignis wird jedoch relativ gut vom Gewebe verkraftet, wenn dabei das Instrument nicht allzu tief in die Pulpa eingedrungen ist, sondern eher eine

oberflächliche Touchierung stattfindet (Filipi 2007). Zum zweiten können Keime in den Defekt gelangen. Dies kann beispielsweise durch eine unsaubere Arbeitsweise (ungenügende Trockenlegung des Arbeitsfeldes, unsteriles Instrumentarium u. a.) geschehen.

Die in der vorliegenden Studie durchgeführte relative Trockenlegung ist hinsichtlich einer Keimreduktion weniger zuverlässig als eine absolute Trockenlegung, kann aber bei gewissenhafter Anwendung ausreichend sein (de Lourdes Rodrigues Accorinte et al. 2006). Die von de Lourdes Rodrigues Accorinte et al. (2006) durchgeführte Studie evaluierte die Ergebnisse nach direkter Pulpaüberkappung mit einem Kalziumhydroxidpräparat in zwei Gruppen (Gruppe 1 ohne Kofferdam, mit relativer Trockenlegung; Gruppe 2 mit Kofferdam): Die Ausprägungen der Entzündungen waren in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. In beiden Gruppen waren überwiegend milde Entzündungsreaktionen und immer ein Bridging zu beobachten. Eine Ergebnisbeeinflussung im Sinne einer Keimverschleppung durch die in der vorliegenden Untersuchung angewandte relative Trockenlegung lässt sich trotz der oben aufgeführten Ergebnisse von Accorinte (2006) nicht völlig ausschließen.

Tritt jedoch eine Perforation während der Kariesexkavation auf, so ist eine Keimverschleppung in das Pulpagewebe praktisch unvermeidbar (Mjör 2002). Letztlich kann auch das Material zum Verschluss der Perforation Entzündungsreaktionen im angrenzenden Gewebe hervorrufen (Mjör 2002). Da in der vorliegenden Untersuchung direkte Überkappungen an gesunden Zähnen vorgenommen wurden, kann davon ausgegangen werden, dass nahezu alle beobachteten Gewebereaktionen auf das verwendete Überkappungsmaterial zurückzuführen waren.

## **6.2.2 Bewertung der Entzündungs- und Gewebereaktionen**

Die Entzündungsgrade der untersuchten Zähne waren nach einer Woche sowohl beim Dycal als auch beim KPZ gleichmäßig auf die verwendeten Evaluationskriterien verteilt. Aus diesen Ergebnissen lässt sich weder eine hohe noch eine niedrige Biokompatibilität der beide verwendeten Materialien ableiten. Nach 4 Wochen konnte man beim Dycal, wenn überhaupt, nur eine sehr milde Form der Entzündung nachweisen; nach 12 Wochen waren immerhin noch 75% gar nicht oder nur sehr mild von Entzündungsreaktionen betroffen, was insgesamt betrachtet für eine gute Biokompatibilität von Dycal spricht. Somit kann diese Untersuchung die in unzähligen

Studien beobachtete gute Biokompatibilität von Kalziumhydroxidpräparaten bestätigen (Stüben et al. 1973; Subay et al. 1993; Lu et al. 2008).

Der experimentelle Kalziumphosphatzement zeigte bezüglich dieses Evaluationskriteriums signifikant schlechtere Ergebnisse. Der Grund hierfür ist wohl in der Materialzusammensetzung zu finden und muss in weiteren Studien untersucht werden.

Betrachtet man die Hartschubstanzneubildung, so sind beide Materialien im Stande, nach einer gewissen Verlaufszeit Zahnhartgewebeneubildung und ein vollständiges Bridging zu induzieren. Diese Ergebnisse untermauern die von Chaung et al. (1996), Chow (2001) sowie Yoshimine et al. (1995) im Tiermodell evaluierten osteoinduktive und dentinogene Potenz des Kalziumphosphatzements.

### **6.2.3 Suche nach den Ergebnisursachen**

Der in der vorliegenden Untersuchung verwendete experimentelle Kalziumphosphatzement befindet sich noch in der Entwicklungs- und Erprobungsphase, so dass hier Veränderungen sowohl innerhalb der quantitativen als auch der qualitativen Zusammensetzung eine Erhöhung der Gewebeverträglichkeit ermöglichen könnten. Ansatzpunkte wären beispielsweise die Korngröße des Pulvers, die Konzentration der Anmischflüssigkeit sowie der pH-Wert (Jansen et al. 1995; Takechi et al. 1998; Matsuya et al. 1999). Weitere Untersuchungen sind hierzu erforderlich.

Im Falle des Kalziumhydroxids handelt es sich um ein vielfach getestetes Produkt, wobei auch die gewählte Applikationsform ein Kriterium für die Wirksamkeit ist (Klaiber 1981). Das in der vorliegenden Studie verwendete Dycal schnitt in der Studie von Klaiber (1981) hinsichtlich des Toxizitätsgrades neben frischem Kalziumhydroxidmaterial am besten ab und erwies sich als das verträglichste Material in der Studie von Klaiber (1981). Ein weiteres oft diskutiertes Kriterium zur Wirksamkeit von Kalziumhydroxidpräparaten ist der tatsächliche pH-Wert beziehungsweise die Menge der abgegebenen Hydroxylionen des verwendeten Materials. Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, dass die Kalzium- und Hydroxylionenabgabe bei verschiedenen Kalziumhydroxidpräparaten unterschiedlich hoch ist (Staehele et al. 1988). Bei wässrigen Suspensionen ist sie am größten, bei Zementen (Dycal gehört in die Gruppe der Kalziumsalicylatzemente) nachweislich geringer (Staehele et al. 1988). In

einer aktuellen Studie von Subramaniam (2006) konnte Dycal nach einer Woche Liegedauer einen pH-Wert von 11,08 nachweisen; Dycal hatte somit geringfügig weniger Hydroxylionen abgeben als die in der Studie von Subramaniam (2006) zum Vergleich herangezogene Kalziumhydroxid-Suspension (pH-Wert nach einer Woche: 12,56). Beide Kalziumhydroxidpräparate zeigten eine gleichmäßige und langsame Abgabe von Hydroxylionen über den gesamten beobachteten Zeitraum von sieben Tagen, was einen positiven Einfluss auf die Zahnhartsubstanzneubildung bei der direkten Pulpaüberkappungen hat (Subramaniam 2006).

Die Verwendung einer wässrigen Kalziumhydroxid-Suspension in Verbindung mit einer festen Unterfüllung hätte in der vorliegenden Untersuchung vielleicht einen besseren Wirkungsgrad als Dycal gehabt und damit eventuell signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zum verwendeten experimentellen Kalziumphosphatzement erzielen können. Demgegenüber steht jedoch ein nicht von der Hand zu weisender Nachteil wässriger Kalziumhydroxidverbindungen; sie sind zum Teil sehr schlecht applizierbar und können so nicht immer zuverlässig am gewünschten Ort wirken (Stockton 1999). So erscheint die Anwendung von wässrigen Suspensionen bei einer Studie dieser Größenordnung problematisch.

Betrachtet man die mit Kalziumhydroxidpräparaten erzielbaren Erfolgsquoten bei direkten Überkappungen, so kann man durchaus von einer zahnmedizinischen Standardbehandlung sprechen. Unübersehbar sind jedoch die bereits erwähnten Nachteile, so dass es durchaus sinnvoll erscheint, Alternativen zu suchen. Ob der in dieser Studie verwendete KPZ eine solche Alternative darstellt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Das schnelle Erreichen der hohen Endhärte und die Nichtresorbierbarkeit von KPZ sind deutliche Vorteile in der Anwendung, da weitere Füllungsmaterialien bei diesem Procedere der direkten Überkappung wegfallen. Die beim KPZ vermehrt aufgetretenen Entzündungsreaktionen sind als nachteilig zu bewerten und müssen in weiteren Studien untersucht werden. Auch müsste eine dauerhafte Randständigkeit des hier verwendeten Kalziumphosphatzementes in weiteren Untersuchungen belegt werden.

## 7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Aus den vorher beschriebenen Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Ein vollständiges Bridging wurde bei beiden Präparaten beobachtet, so dass sich mit beiden untersuchten Materialien bei materialgerechter Verarbeitung direkte Pulpaüberkappungen mit guten Erfolgsaussichten durchführen lassen können.

Die von verschiedenen Autoren formulierten Anforderungen bezüglich der Biokompatibilität an Materialien zur direkten Pulpaüberkappung konnten beide untersuchten Materialien trotz der beobachteten lokalen Gewebenekrosen und milden Entzündungsreaktionen erfüllen.

Eine Gesamtüberlegenheit des KPZ gegenüber Dycal lässt sich trotz der einfachen Applizierbarkeit, der einphasigen Anwendung sowie der kurzen Abbinde- und Aushärtezeit aus den vorliegenden Ergebnissen nicht ableiten, da signifikant mehr Entzündungsreaktionen beim KPZ auftraten als beim Kalziumhydroxidpräparat Dycal.

Die beobachteten milden Entzündungsreaktionen und lokalen Gewebenekrosen zeigen, dass quantitative und qualitative Verbesserungen in der Zusammensetzung des KPZ durchgeführt werden müssen, um ein KPZ mit besseren Eigenschaften, als Dycal sie hat, zu erhalten.

Die aufgestellte Null-Hypothese wird bezüglich der Entzündungsreaktionen nicht abgelehnt. In allen anderen Punkten wird die Null-Hypothese abgelehnt, so dass man beiden in dieser Studie verwendeten Überkappungsmaterialien eine sehr ähnliche Auswirkung auf das umliegende Gewebe zuweisen kann.

## 8 ZUSAMMENFASSUNG

Das Standardverfahren der direkten Pulpaüberkappung mit Kalziumhydroxidpräparaten ist seit vielen Jahren klinisch erfolgreich angewendet worden. Dennoch sind einige Materialeigenschaften der Kalziumhydroxidpräparate teilweise als nachteilig zu bewerten.

Da bisher keine Studien in der zugänglichen Literatur verfügbar sind, die den Einfluss der KPZ als Medikament für die direkte Pulpaüberkappung der humanen Pulpa aufzeigen, war das Ziel dieser Studie, die Zahnhartsubstanzbildung und die Reaktionen (mögliche Entzündungsreaktionen und Nekrosebildung) der Pulpa auf einen experimentellen Kalziumphosphatzement im Vergleich zu Kalziumhydroxid zu untersuchen.

Die Patientenzahl betrug 24, wobei zwei kariesfreie dritte Molaren bei jedem der Patienten in einem Kiefer oder in beiden Kiefern lokalisiert waren. Aus diesen 24 Patienten wurden dann 3 Gruppen mit jeweils 8 Patienten gebildet. Bei einem der beiden dritten Molaren wurde mit dem Kalziumhydroxidzement Dycal, bei dem anderen mit KPZ direkt überkappt. In der ersten Gruppe betrug die Liegedauer der Medikamente eine Woche, in der zweiten Gruppe vier Wochen und in der dritten Gruppe zwölf Wochen. Nach der jeweiligen Liegedauer wurden die Zähne dann unter Infiltrations- und Leitungsanästhesie extrahiert und so der histologischen Untersuchung zugeführt.

Der Grad der Hartsubstanzneubildung und der Grad der Nekrose bei KPZ und Dycal waren nach einer Liegedauer von einer, vier und zwölf Wochen annähernd gleich (Zahnhartgewebeneubildung:  $p = 0,762$ ; OLR, Nekrose:  $p = 0,295$ ; OLR), das heißt ohne signifikante Unterschiede ( $p > 0,05$ ). Dycal konnte signifikant bessere Ergebnisse bezüglich des Evaluationskriteriums Entzündungsgrad erzielen ( $p = 0,041$ ; OLR).

Die in dieser Studie verwendeten Materialien zur direkten Pulpaüberkappung können aufgrund der vorliegenden Ergebnisse als gleichwertig eingestuft werden. Das hier verwendete Kalziumhydroxidpräparat und der Kalziumphosphatzement verursachten meist nur milde bis moderate Entzündungsreaktionen, so dass eine klinische Verwendbarkeit des experimentellen Kalziumphosphatzementes nach weiteren, noch folgenden Untersuchungen durchaus vorstellbar ist. Der in der vorliegenden Studie getestete Trikalziumphosphatzement befindet sich noch in der Entwicklungsphase, so dass hier Veränderungen sowohl innerhalb der quantitativen als auch der qualitativen Zusammensetzung eine Erhöhung der Gewebeerträglichkeit ermöglichen könnten. Ansatzpunkte wären beispielsweise die Korngröße des Pulvers, die Konzentration der Anmischflüssigkeit sowie deren pH-Wert.

## 9 SUMMARY

*Evaluation of the human pulp reaction after direct pulp capping with calcium hydroxide and calcium phosphate cement in caries-free third molars. An in vivo study*

Direct pulp capping with calcium hydroxide has been considered as clinically successful. Nevertheless, calcium hydroxide still has some material properties with negative qualities.

Only scanty information can be found about clinical studies that describe the influence of the tricalcium phosphate cement as a medicament for direct pulp capping of the human pulp. Therefore the purpose of this study was to evaluate the grade of dentin bridge formation and the tissue reactions (possible inflammatory reactions and eventually grades of necrosis) of the human pulp to an experimental tricalcium phosphate cement (TCP) compared to calcium hydroxide (CH).

Twenty four patients were examined. Every patient had at least two caries-free third molars. Three groups with each eight patients were formed from these twenty four. One of the two third molars was treated with CH, while the other one was capped directly with TCP. In the first group the observation period was one week, in the second group four weeks and in the third group twelve weeks. After the respective observation period, the teeth were extracted under local anaesthesia and then evaluated histologically.

The class of dentin bridge formation and the grade of necrosis for TCP and CH were nearly identical (dentin bridge formation:  $p = 0,762$ ; OLR, grade of necrosis:  $p = 0,295$ ; OLR) after the observation periods of one, four and twelve weeks ( $p > 0,05$ ). Concerning the criterion inflammation, CH showed compared to TCP significant better effects ( $p = 0,041$ ; OLR).

The materials that were used in this study for the direct pulp caused similar effects. The CH and TCP cement caused mostly gentle to moderate inflammatory reactions. Therefore a clinical applicability of the experimental tricalcium phosphate cement can be considered conceivable. The TCP that was tested in this study is still in the development process. That means that changes of the composition (quantitative and quality-wise) could allow a better tissue response. A possible starting point could be the powder grain size, the concentration of the liquid part or its pH-value. For this further studies would be necessary.

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

- Accorinte, M. L., A.D. Loguercio, A. Reis et al. (2008). "Response of human pulps capped with different self-etch adhesive systems." *Clin Oral Investig* 12: 119-27
- Accorinte, M. L., A.D. Loguercio, A. Reis et al. (2008). "Response of human dental pulp capped with MTA and calcium hydroxide powder." *Oper Dent* 33: 488-95.
- Agresti, A. (2007). *An Introduction to Categorical Data Analysis*. New Jersey.
- Andreasen, J.O., F.M. Andreasen, L. Andersson (2007). *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*. Copenhagen: Blackwell Munksgaard.
- Arcoria, C. (1995). *Laser effects on the dental pulp*. Lasers in dentistry. L. Miserendino. Chicago, Quintessence: 71.
- Avery, J. (1981). "Repair potential of the pulp." *J Endod* 7: 205-212.
- Baume, L. J. und J. Holz (1981). "Long term clinical assessment of direct pulp capping." *Int Dent J* 31: 251-260.
- Bender, R., A. Ziegler und S. Lange (2007) "Logistische Regression." *Dtsch Med Wochenschr* 132: 33-35
- Bergenholtz, G. (2001). "Factors in Pulpal Repair after Oral Exposure." *Adv Dent Res* 15: 84.
- Berk, H., A. A. Krakow und H. R. Stanley (1975). "Clinical situations in which amputation is preferred to pulp capping because of biologic considerations." *J Am Dent Assoc* 90: 801-805.
- Bermudez, O., M. G. Boltong, F. C. Driessens, et al. (1994). "Chloride- and alkali-containing calcium phosphates as basic materials to prepare calcium phosphate cements." *Bio-materials* 15: 1019-1023.
- Bhaskar, S. N., J. M. Brady, L. Getter, M. F. Grower und T. Driskell (1971). "Biodegradable ceramic implants in bone. Electron and light microscopic analysis." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 32: 336-346.
- Bhaskar, S. N. und D. E. Cutright (1969). "Healing of skin wounds with butyl cyanoacrylate." *J Dent Res* 48: 294-297.
- Bhaskar, S. N., D. E. Cutright, R. C. Boyers und P. M. Margetis (1969). "Pulp capping with iso-butyl cyanoacrylate." *J Am Dent Assoc* 79: 640-644.
- Bhaskar, S. N., D. E. Cutright und V. Van Osdel (1969). "Tissue response to cortisone containing and cortisone free calcium hydroxide." *ASDC J Dent Child* 36: 193-198.
- Boby, J. D., G. J. Wilson, D. C. MacGregor, R. M. Pilliar und G. C. Weatherly (1982). "Effect of pore size on the peel strength of attachment of fibrous tissue to porous-surfaced implants." *J Biomed Mater Res* 16: 571-584.
- Bogen, G., J. S. Kim und L. K. Bakland (2008). "Direct pulp capping with mineral trioxide aggregate: an observational study." *J Am Dent Assoc* 139: 305-15.



- Bohner, M., J. Lemaitre, K. Ohura und P. Hardouin (1996). "Effects of sulfate ions on the in vitro properties of TCP-MCPM-water mixtures. Preliminary in vivo results." *Ceram Trans* 48: 245-259.
- Brannstrom, M. (1984). "Communication between the oral cavity und the dental pulp associated with restorative treatment." *Oper Dent* 9: 57-68.
- Brown, P. W. und M. Fulmer (1991). "Kinetics of hydroxyapatite formation at low temperature." *J Am Ceram Soc* 74: 934-940.
- Burns, T., M. Wilson und G. J. Pearson (1993). "Sensitisation of cariogenic bacteria to killing by light from a helium-neon laser." *J Med Microbiol* 38: 401-405.
- Butler, W. (1984). *Dentin collagen: Chemical structure and role in remineralization. Dentin and Dentinogenesis*. A. Linde. Boca Raton, CRC Press.II: 37-45.
- Byrne, P. (1987). "Carbon dioxide laser irradiation of bacterial targets in vitro." *J Hospital Infec* : 265.
- Chang, H. M., C. H. Hong, C. P. Chiang, et al. (1996). "Comparison of calcium phosphate cement mixture and pure calcium hydroxide as direct pulp-capping agents." *J Formos Med Assoc* 95: 545-550.
- Cherng, A. M., L. C. Chow und S. Takagi (2001). "In vitro evaluation of a calcium phosphate cement root canal filler/sealer." *J Endod* 27: 613-615.
- Chohayeb, A. A., J. C. Adrian und K. Salamat (1991). "Pulpal response to tricalcium phosphate as a capping agent." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71: 343-345.
- Chohayeb, A. A., L. C. Chow und P. J. Tsaknis (1987). "Evaluation of calcium phosphate as a root canal sealer-filler material." *J Endod* 13: 384-387.
- Chow, L. (2001). *Calcium Phosphate Cements. Octacalcium Phosphate*. E. Eanes. Basel, Karger: 158-163.
- Chow, L. C. und E. D. Eanes (2001). *Octacalcium phosphate*. Basel, Karger.
- Chow, L. C., S. Takagi, A. Sugawara, E. D. Eanes und B. R. Heywood (1987). "X-ray diffraction and electron microscopic characterization of calcium phosphate cement setting reactions." *J Dent Res* 66: 672.
- Constantz, B. R., B. M. Barr, I. C. Ison, et al. (1998). "Histological, chemical, and crystallographic analysis of four calcium phosphate cements in different rabbit osseous sites." *J Biomed Mater Res* 43: 451-461.
- Costa, C. A., J. Hebling und C. T. Hanks (2000). "Current status of pulp capping with dentin adhesive systems: a review." *Dent Mater* 16: 188-197.
- Costantino, P. D., C. D. Friedman, K. Jones, L. C. Chow und G. A. Sisson (1992). "Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty." *Plast Const Sur* 90: 174-185.
- Cotton, W. R. (1974). "Bacterial contamination as a factor in healing of pulp exposures." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 38: 441-450.
- Coviello, J. und J. D. Brilliant (1979). "A preliminary clinical study on the use of tricalcium phosphate as an apical barrier." *J Endod* 5: 6-13.

- Cox, C. F., G. Bergenholtz, D. R. Heys, et al. (1985). "Pulp capping of dental pulp mechanically exposed to oral microflora: a 1-2 year observation of wound healing in the monkey." *J Oral Pathol* 14: 156-168.
- Cox, C. F., C. L. Keall, H. J. Keall, E. Ostro und G. Bergenholtz (1987). "Biocompatibility of surface-sealed dental materials against exposed pulps." *J Prosthet Dent* 57: 1-8.
- Cox, C. F., R. K. Subay, E. Ostro, S. Suzuki und S. H. Suzuki (1996). "Tunnel defects in dentin bridges: their formation following direct pulp capping." *Oper Dent* 21: 4-11.
- Cvek, M., L. Granath, P. Cleaton-Jones und J. Austin (1987). "Hard tissue barrier formation in pulpotomized monkey teeth capped with cyanoacrylate or calcium hydroxide for 10 and 60 minutes." *J Dent Res* 66: 1166-1174.
- de Albuquerque D. S., L. F. Gominho, R. A. Dos Santos (2006). "Histologic evaluation of pulpotomy performed with ethyl-cyanoacrylate and calcium hydroxide." *Braz Oral Res* 20: 226-30.
- de Lourdes Rodrigues Accorinte, M., A. Reis, A. Dourado Loguercio, V. Cavalcanti de Araujo und A. Muench (2006). "Influence of rubber dam isolation on human pulp responses after capping with calcium hydroxide and an adhesive system." *Quintessence Int* 37: 205-212.
- de Souza Costa, C. A., A. B. Lopes do Nascimento, H. M. Teixeira und U. F. Fontana (2001). "Response of human pulps capped with a self-etching adhesive system." *Dent Mater* 17: 230-240.
- Dederich, D. N., M. A. Pickard, A. S. Vaughn, J. Tulip und K. L. Zakariassen (1990). "Comparative bactericidal exposures for selected oral bacteria using carbon dioxide laser radiation." *Lasers Surg Med* 10: 591-594.
- Dickens-Venz, S. H., S. Takagi, L. C. Chow, et al. (1994). "Physical and chemical properties of resin-reinforced calcium phosphate cements." *Dent Mater* 10: 100-106.
- Dobson, J. und M. Wilson (1992). "Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser." *Arch Oral Biol* 37: 883-887.
- Donath, K. (1985). "The diagnostic value of the new method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissue (Sage-Schliff (sawing and grinding) technique)." *Pathol Res Pract* 179: 631-633.
- Driessens, F. C. M., M. G. Boltong, O. Bermudez, et al. (1994). "Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements." *J Mater Sci Mater Med* 5: 164-170.
- Feit, J., M. Metelova und Z. Sindelka (1970). "Incorporation of 3H thymidine into damaged pulp of rat incisors." *J Dent Res* 49: 783-786.
- Fernandez, E., M. P. Ginebra, M. G. Boltong, et al. (1996). "Kinetic study of the setting reaction of a calcium phosphate bone cement." *J Biomed Mater Res* 32: 367-374.
- Flipi, A. und G. Krastl (2007). "Traumatologie im Milch- und Wechselgebiss." *Quintessenz* 58: 01-13
- Fitzgerald, M. (1979). "Cellular mechanics of dentinal bridge repair using 3H-thymidine." *J Dent Res* 58(Spec Issue D): 2198-2206.

- Fitzgerald, M. und R. J. Heys (1991): "A clinical and histological evaluation of conservative pulp therapy in human teeth." *Oper Dent* 16: 101-112
- Ford, T. R., M. Torabinejad, H. R. Abedi, L. K. Bakland and S. P. Kariyawasam (1996). "Using mineral trioxide aggregate as a pulp-capping material." *J Am Dent Assoc* 127: 1491-1494.
- Frame, J. W. (1987). "Hydroxyapatite as a biomaterial for alveolar ridge augmentation." *Int J Oral Maxillofac Surg* 16: 642-655.
- Friedman, C. D., P. D. Costantino, C. H. Synderman, L. C. Chow und S. Takagi (2000). "Reconstruction of the frontal sinus and frontofacial skeleton with hydroxyapatite cement." *Arch Facial Plast Surg* 2: 124-129.
- Fukase, Y., E. D. Eanes, S. Takagi, L. C. Chow und W. E. Brown (1990). "Setting reactions and compressive strengths of calcium phosphate cements." *J Dent Res* 69: 1852-1856.
- Fukase, Y., E. D. Eanes, S. Takagi, L. C. Chow und W. E. Brown (1990). "Setting reactions and compressive strengths of calcium phosphate cements." *J Dent Res* 69: 1852-1856.
- Fuks, A.B., A. Cosack, H. Klein, E. Eidelman (1987). "Partial pulpotomy as a treatment alternative for exposed pulps in crown-fractured permanent incisors." *Endod Dent Traumatol*:100-102.
- Garden, J. M., J. K. Robinson, P. M. Taute, et al. (1986). "The low-output carbon dioxide laser for cutaneous wound closure of scalpel incisions: comparative tensile strength studies of the laser to the suture and staple for wound closure." *Lasers Surg Med* 6: 67-71.
- Ginebra, M. P., E. Fernandez, E. A. De Maeyer, et al. (1997). "Setting reaction and hardening of an apatitic calcium phosphate cement." *J Dent Res* 76: 905-912.
- Goldberg, F., E. J. Massone und C. Spielberg (1984). "Evaluation of the dentinal bridge after pulpotomy and calcium hydroxide dressing." *J Endod* 10: 318-320.
- Goldstein, A. (1995). *Clinical applications of the Nd:YAG laser. Lasers in Dentistry*. L. Misere-  
rendino, Quintessence Publishing Co. Inc.: 199.
- Goodell, G. G., T. O. Mork, J. W. Hutter und B. K. Nicoll (1997). "Linear dye penetration of a calcium phosphate cement apical barrier." *J Endod* 23: 174-177.
- Gordon, T. M., D. M. Ranly und B. D. Boyan (1985). "The effects of calcium hydroxide on bovine pulp tissue: variations in pH and calcium concentration." *J Endod* 11: 156-160.
- Gruninger, S. E., C. Siew, L. C. Chow, et al. (1984). "Evaluation of the biocompatibility of a new calcium phosphate setting cement." *J Dent Res* 63: 200, Abst. 270.
- Hanks, C. T., S. E. Strawn, J. C. Wataha und R. G. Craig (1991). "Cytotoxic effects of resin components on cultured mammalian fibroblasts." *J Dent Res* 70: 1450-1455.
- Hanks, C. T., J. C. Wataha, R. R. Parsell und S. E. Strawn (1992). "Delineation of cytotoxic concentrations of two dentin bonding agents in vitro." *J Endod* 18: 589-596.
- Heide, S. und I. A. Mjör (1983). "Pulp reactions to experimental exposures in young permanent monkey teeth." *Int Endod J* 16: 11-19.

- Heller, A. L., J. F. Koenigs, J. D. Brilliant, R. C. Melfi und T. D. Driskell (1975). "Direct pulp capping of permanent teeth in primates using a resorbable form of tricalcium phosphate ceramic." *J Endod* 1: 95-101.
- Hellwig, E., J. Klimek und T. Attin (2007). Einführung in die Zahnerhaltung. Freiburg.
- Hentrich, R. L., G. A. Graves, H. G. Stein und P. K. Bajpai (1971). "An evaluation of inert and resorbable ceramics for future clinical orthopedic applications." *J Biomed Mater Res* 5: 25-51.
- Hermann, B. W. (1920). Kalziumhydroxid als Mittel zum Behandeln und Füllen von Wurzelkanälen. Med. Diss. Würzburg.
- Higashi, T. und H. Okamoto (1996). "Influence of particle size of hydroxyapatite as a capping agent on cell proliferation of cultured fibroblasts." *J Endod* 22: 236-239.
- Holland, R. (1979). "Permeability to the hard tissue bridge formed after pulpotomy with calciumhydroxide: a histologic study." *J Am Dent Assoc* 99: 472.
- Holz, J. und L. J. Baume (1973). "[Biological testing for compatibility of intermediate filling materials with the dental pulp and dentin]." *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 83(12): 1369-1458.
- Hong, Y. C., J. T. Wang, C. Y. Hong, W. E. Brown und L. C. Chow (1991). "The periapical tissue reactions to a calcium phosphate cement in the teeth of monkeys." *J Biomed Mater Res* 25: 485-498.
- Hørsted, P., K. El Attar und K. Langeland (1981). "Capping of monkey pulps with Dycal and a Ca-eugenol cement." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 52: 531-553.
- Jaber, L., C. Mascres und W. B. Donohue (1991). "Electron microscope characteristics of dentin repair after hydroxylapatite direct pulp capping in rats." *J Oral Pathol Med* 20: 502-508.
- Jaber, L., C. Mascres und W. B. Donohue (1992). "Reaction of the dental pulp to hydroxyapatite." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73: 92-98.
- Jansen, J. A., J. E. De Ruijter, H. G. Schaecken, et al. (1995). "Evaluation of tricalciumphosphate/hydroxyapatite cement for tooth replacement: an experimental animal study." *J Mater Sci Mater Med* 6: 653-657.
- Jean, A. (1988). "Effects of various calcium phosphate biomaterials on reparative dentin bridge formation." *J Endod* 14: 83-87.
- Jean, A., B. Kerebel, L. M. Kerebel, R. Z. Legeros und H. Hamel (1988). "Effects of various calcium phosphate biomaterials on reparative dentin bridge formation." *J Endod* 14: 83-87.
- Jontell M, Gunraj MN, Bergenholtz G (1987). "Immunocompetent cells in the normal dental pulp". *J Dent Res* 66: 1149-53.
- Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, Bergenholtz G. (1998). "Immune defense mechanisms of the dental pulp" *Crit Rev Oral Biol Med.* 9: 179-200.
- Kamerer, D. B., C. D. Friedman, P. D. Costantino, C. H. Snyderman und B. F. Hirsch (1994). "Hydroxyapatite cement: A new method for achieving watertight closure in transtemporal surgery." *Am J Otol* 15: 47-49.

- Kashiwada, T. und M. Takagi (1991). "New restoration and direct pulp capping systems using adhesive composite resin." *Bull Tokyo Med Dent Univ* 38: 45-52.
- Kim, M., B. Kim und S. Yoon (2001). "Effect on the healing of periapical perforations in dogs of the addition of growth factors to calcium hydroxide." *J Endod* 27: 734-737.
- Klaiber, B. (1981). "Überkappungsmaterialien im Zellkulturtest." *Dtsch Zahnärztl Z* 36: 148-155.
- Klaiber, B. (1984). "Pulpareaktion und Hartschubstanzbildung nach direkter Überkappung der Pulpa menschlicher Zähne mit Kerr Life und Caulk Dycal." *Dtsch Zahnärztl Z* 39: 282-286.
- Klimm, H. W. (2003). *Endodontologie. Grundlagen und Praxis*. Köln.
- Krell, K. F. und J. S. Wefel (1984). "A calcium phosphate cement root canal sealer-scanning electron microscopic analysis." *J Endod* 10: 571-576.
- Krell, K. V. und S. Madison (1985). "Comparison of apical leakage in teeth obturated with a calcium phosphate cement or Grossman's cement using lateral condensation." *J Endod* 11: 336-339.
- Kveton, J. F., C. D. Friedman, J. M. Piepmeier und P. D. Costantino (1995). "Reconstruction of suboccipital craniectomy defects with hydroxyapatite cement: a preliminary report." *Laryngoscope* 105: 156-159.
- Langeland, K., W. E. Dowden, L. Tronstad und L. K. Langeland (1971). "Human pulp changes of iatrogenic origin." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 32: 943-980.
- Lehmann, K. (1993). *Einführung in die Zahnheilkunde*. München-Wien-Baltimore, Urban & Schwarzenberg.
- Lim, K. C. und E. Kirk (1987): "Direct pulp capping: a review." *Endod Dent Traumatol* 3: 213-219
- Linn, J. und H. H. Messer (1994). "Effect of restorative procedures on the strength of endodontically treated molars." *J Endod* 20: 479-485.
- Liu, C., W. Wang, W. Shen, et al. (1997). "Evaluation of the biocompatibility of a nonceramic hydroxyapatite." *J Endod* 23: 490-493.
- Lu, J., C. Siew und P. J. Robinson (1988). "New attachment following the use of a novel calcium phosphate system." *J Dent Res* 67: 352, Abst. 1913.
- Lu, Y., T. Liu, H. Li et al. (2008). "Histological evaluation of direct pulp capping with a self-etching adhesive und calcium hydroxide on human pulp tissue." *Int Endod J* 41: 643-50
- Maker, V. K. und R. L. Kaplan (1990). "Contact neodymium-yttrium-aluminum garnet laser acts as a sterilizing scalpel." *Surg Gynecol Obstet* 170: 17-20.
- Markovic, M., S. C. Takagi und L. C. Chow (1996). "Calcium phosphate cements with incorporated carbonate ions." *J Dent Res* 75: Abst. 59.
- Massler, M. (1972). "Therapy conducive to healing of the human pulp." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 34: 122-130.

- Matsuya, Y., J. M. Antonucci, S. Matsuya, S. Takagi und L. C. Chow (1996). "Polymeric calcium phosphate cements derived from poly(methyl vinyl ether-maleic acid)." *Dent Mater* 12: 2-7.
- Matsuya, Y., S. Matsuya, J. M. Antonucci, et al. (1999). "Effect of powder grinding on hydroxyapatite formation in a polymeric calcium phosphate cement prepared from tetracalcium phosphate and poly(methyl vinyl ether-maleic acid)." *Biomaterials* 20: 691-697.
- Melcer, J. (1986). "Latest treatment in dentistry by means of the CO2 laser beam." *Lasers Surg Med* 6: 396-398.
- Melcer, J., M. T. Chaumette und F. Melcer (1987). "Dental pulp exposed to the CO2 laser beam." *Lasers Surg Med* 7(4): 347-352.
- Melcer, J., M. T. Chaumette, F. Melcer, et al. (1984). "Treatment of dental decay by CO2 laser beam: preliminary results." *Lasers Surg Med* 4: 311-321.
- Miller, W. (1971). "Inorganic components of the peritubular dentine in young human permanent teeth." *Caries Res* 5: 64-72.
- Miyazaki, K., T. Horibe, J. M. Antonucci, S. Takagi und L. C. Chow (1993). "Polymeric calcium phosphate cements: analysis of reaction products and properties." *Dent Mater* 9: 41-45.
- Mjör, I. A., O. B. Sveen, K. J. Heyeraas (2001). "Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 1: normal structure and physiology." *Quintessence International* 32(6): 427-46
- Mjör, I. A., M.R. Smith, M. Ferrari, F. Mannocci (2001) "The structure of dentine in the apical region of human teeth." *Int Endod J* 34: 346-53
- Mjör, I. A. (2002). "Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 7: The exposed pulp." *Quintessence International* 33: 113-135.
- Mjor, I. A. (1966). "Microradiography of human coronal dentine." *Arch Oral Biol* 11: 225-233.
- Morgan, E. F., D. N. Yetkinler, B. R. Constantz und R. H. Dauskardt (1997). "Mechanical properties of carbonated apatite bone mineral substitute: strength, fracture and fatigue behaviour." *J Mater Sci Mater Med* 8: 559-570.
- Nair, P. N. (1995) "Neural elements in dental pulp and dentin." *OralSurgOralMedOralPathOralRadioEndod* 80: 710-719
- Nakashima, M. (1989). "Dentin induction by implants of autolyzed antigen-extracted allogeneic dentin on amputated pulps of dogs." *Endod Dent Traumatol* 5: 279-286.
- Nakashima, M. (1990). "An ultrastructural study of the differentiation of mesenchymal cells in implants of allogeneic dentine matrix on the amputated dental pulp of the dog." *Arch Oral Biol* 35: 277-281.
- Neumüller, O. (1979). "Römpps Chemie-Lexikon." Frank'sche Verlagshandlung W.Keller & Co., Stuttgart: 572-573.
- Nixon, G. S. und C. M. Hannah (1972). "N-butyl cyanoacrylate as a pulp capping agent." *Br Dent J* 133: 14-18.
- Noetzel, J. und A. M. Kielbassa (2005). "Kalziumphosphatzemente in der Medizin und Zahnmedizin - eine Literaturübersicht." *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 115: 1148-1156

- Orban, B. (1929). "Contribution to the histology of the dental pulp and periodontal membrane with specific reference to the cells of "defense" of these tissues." J Am Dent Assoc 16: 965-996.
- Orstavik, D. und I. A. Mjor (1992). "Usage test of four endodontic sealers in *Macaca fascicularis* monkeys." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 73: 337-344.
- Ratanasathien, S. (1995). "Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts." Journal of Dental Research 74: 1162-1167.
- Romeis, B. (2002). Mikroskopische Technik. München-Wien-Baltimore, Urban und Schwarzenberg.
- Rowe, A. H. (1967). "Reaction of the rat molar pulp to various materials." Br Dent J 122: 291-300.
- Roy, C. O., B. G. Jeansonne und T. F. Gerrets (2001). "Effect of an acid environment on leakage of root-end filling materials." J Endod 27: 7-8.
- Roy, D. M. und S. K. Linnehan (1974). "Hydroxyapatite formed from coral skeletal carbonate by hydrothermal exchange." Nature 247: 220-222.
- Santini, A. (1986). "Long-term clinical assessment of pulpotomies with calcium hydroxide containing Ledermix in human permanent premolars and molars." Acta Odontol Pediatr 7: 45-50.
- Schemel W, Hummel K, Krekeler G: Härteprüfung an Schmelz, Dentin und Zement rezenter menschlicher Zähne. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1984;10.
- Schmitz, J. P., J. O. Hollinger und S. B. Milam (1999). "Reconstruction of bone using calcium phosphate bone cements: a critical review." J Oral Maxillofac Surg 57: 1122-1226.
- Schröder, U. (1985). "Effects of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation." J Dent Res 64 Spec No: 541-548.
- Schroeder, A., H. Stich und J. Raveh (1982). "[Reaction of healthy young simian dental pulp to a biocement. A preliminary report]." SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 92: 581-585.
- Schroeder, H. E. (1992). Orale Strukturbiologie. Stuttgart, Thieme.
- Schultz, R. J., G. P. Harvey, M. E. Fernandez-Beros, et al. (1986). "Bactericidal effects of the neodymium:YAG laser: in vitro study." Lasers Surg Med 6: 445-448.
- Schuurs, A. H., R. J. Gruythuysen und P. R. Wesselink (2000). "Pulp capping with adhesive resin-based composite vs. calcium hydroxide: a review." Endod Dent Traumatol 16: 240-250.
- Snyder Williams, S. und J. L. Gutmann (1996). "Periradicular healing in response to Diaket root-end filling material with and without tricalcium phosphate." Int Endod J 29: 84-92.
- Sobotta (2002). Sobotta Atlas Histologie. München-jena, Welsch, Ulrich.
- Sonada, H., S. Inokshi, M. Otsuki, J. Tagami (2001): Pulp tissue reaction to four dental cements. Oper Dent 26: 201-207

- Spangberg, L., H. Rodrigues und K. Langeland (1974). "Biologic effect of dental materials. 6. Effects of isobutyl cyanoacrylate on HeLa cells in vitro." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 37: 438-440.
- Staehele, H. J. und T. Pioch (1988). "[Alkalizing effect of preparations containing calcium hydroxide]." *Dtsch Zahnärztl Z* 43: 308-312.
- Staehele, H. J. und W. Hoppe (1988). "Calcium hydroxide preparations - classification and clinical use." *Zahnärztl Mitt* 78: 1409-24.
- Stanley, H. R. (1962). "The cells of the dental pulp." *Oral Surg* 15: 849.
- Stanley, H. R. (1989). "Pulp capping: conserving the dental pulp--can it be done? Is it worth it?" *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68: 628-639.
- Steltzer S. und I. B. Bender (1984). *The dental pulp*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia.
- Stockton, L. W. (1999). "Vital pulp capping: a worthwhile procedure." *J Can Dent Assoc* 65: 328-31
- Stüben, J. (1973). "Tierexperimentelle Untersuchungen über die Sekundärdentinbildung nach indirekter Überkappung mit verschiedenen Medikamenten." *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 28: 385-389.
- Subay, R. K. und S. Asci (1993). "Human pulpal response to hydroxyapatite and a calcium hydroxide material as direct capping agents." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76: 485-492.
- Subramaniam P., S. Konde, P. Prashanth (2006). "An *in vitro* evaluation of pH variations in calcium hydroxide liners." *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 24: 144-5
- Sugawara, A., J. M. Antonucci, S. Takagi, L. C. Chow und M. Ohashi (1989). "Formation of hydroxyapatite in hydrogels from tetracalcium phosphate/dicalcium phosphate mixtures." *J Nihon Univ Sch Dent* 31: 372-381.
- Sugawara, A., L. C. Chow, N. Nishimura, et al. (1995). "Histopathological reactions of a new calcium phosphate cement." *J Dent Res* 74 (spec iss): 191, Abst. 1434.
- Sugawara, A., L. C. Chow, S. Takagi und H. Chohayeb (1990). "In vitro evaluation of the sealing ability of a calcium phosphate cement when used as a root canal sealer-filler." *J Endod* 16: 162-165.
- Sugawara, A., M. Nishiyama, K. Kusama, et al. (1992). "Histopathological reactions of calcium phosphate cement." *Dent Mater J* 11: 11-16.
- Sveen, O. B. und R. R. Hawes (1968). "Differentiation of new odontoblasts and dentine bridge formation in rat molar teeth after tooth grinding." *Arch Oral Biol* 13: 1399-1409.
- Takagi, S., L. C. Chow und K. Ishikawa (1998). "Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements." *Biomaterials* 19: 1593-1599.
- Takagi, S., L. C. Chow und K. Ishikawa (1998). "Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements." *Biomaterials* 19(17): 1593-1599.
- Takechi, M., Y. Miyamoto, K. Ishikawa, et al. (1998). "Initial histological evaluation of anti-washout type fast-setting calcium phosphate cement following subcutaneous implantation." *Biomaterials* 19: 2057-2063.



- Takuma, S. (1967). Band 1: Structural and Chemical Organization of Teeth. New York.
- Takuma, S. und N. Nagai (1971). "Ultrastructure of rat odontoblasts in various stages of their development and maturation." *Arch Oral Biol* 16: 993-1011.
- Thesleff, I. (1986). "Dental papilla cells in culture. Comparison of morphology, growth and collagen synthesis with two other dental-related embryonic mesenchymal cell populations." *Cell Differ* 18: 189-198.
- Torabinejad, M., C. U. Hong, F. McDonald und T. R. Pitt Ford (1995). "Physical and chemical properties of a new root-end filling material." *J Endod* 22: 349-353.
- Torabinejad, M., A. F. Rastegar, J. D. Kettering und T. R. Pitt Ford (1995). "Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material." *J Endod* 21: 109-112.
- Torabinejad, M., P. W. Smith, J. D. Kettering und T. R. Pitt Ford (1995). "Comparative investigation of marginal adaptation of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials." *J Endod* 21: 295-299.
- Torneck, C. D., H. Moe und T. P. Howley (1983). "The effect of calcium hydroxide on porcine pulp fibroblasts in vitro." *J Endod* 9: 131-136.
- Tsuneda, Y., T. Hayakawa, H. Yamamoto, T. Ikemi und K. Nemoto (1995). "A histopathological study of direct pulp capping with adhesive resins." *Oper Dent* 20: 223-229.
- Tung, M. S., H. J. Bowen, G. D. Derkson und D. H. Pashley (1993). "Effects of calcium phosphate solutions on dentin permeability." *J Endod* 19: 383-387.
- Tziafas, D. und I. Kolokuris (1990). "Inductive influences of demineralized dentin and bone matrix on pulp cells: an approach of secondary dentinogenesis." *J Dent Res* 69: 75-81.
- Tziafas, D., I. Kolokuris, A. Alvanou und K. Kaidoglou (1992). "Short-term dentinogenic response of dog dental pulp tissue after its induction by demineralized or native dentine, or predentine." *Arch Oral Biol* 37: 119-128.
- Tziafas, D., O. Pantelidou, A. Alvanou, G. Belibasakis und S. Papadimitriou (2002). "The dentinogenic effect of mineral trioxide aggregate (MTA) in short-term capping experiments." *Int Endod J* 35: 245-254.
- Uitto, V. J., R. Antila und R. Ranta (1975). "Effects of topical glucocorticoid medication on collagen biosynthesis in the dental pulp." *Acta Odontol Scand* 33: 287-298.
- Via, F. (1955). "Evaluation of deciduous molars treated by pulpotomy and calcium hydroxide." *J Am Dent Assoc* 50: 34.
- Wade, G. W. (1969). "Pulpal and periapical tissue response to butyl 2-cyanoacrylate." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 28: 226-234.
- Wilder-Smith, P. (1988). "The soft laser: therapeutic tool or popular placebo?" *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 66: 654-658.
- Woehrlen, A. E., Jr. (1977). "Evaluation of techniques and materials used in pulpal therapy based on a review of the literature: part I." *J Am Dent Assoc* 95: 1154-1158.
- Woehrlen, A. E., Jr. (1978). "Evaluation of techniques and material used in pulpal therapy based on a review of the literature: part II." *J Am Dent Assoc* 96: 107-112.

- Yamamura, T. (1985). "Differentiation of pulpal cells and inductive influences of various matrices with reference to pulpal wound healing." *J Dent Res* 64 Spec No: 530-540.
- Yasuda, Y., M. Ogawa, T. Arakawa et al. (2008). "The effect of mineral trioxide aggregate on the mineralization ability of rat dental pulp cells: an in vitro study." *J Endod* 34: 1057-60.
- Yoshida, K., N. Yoshida, H. Nakamura, M. Iwaku und H. Ozawa (1996). "Immunolocalization of fibronectin during reparative dentinogenesis in human teeth after pulp capping with calcium hydroxide." *J Dent Res* 75: 1590-1597.
- Yoshikawa, M. und T. Toda (2000). "Reconstruction of alveolar bone defect by calcium phosphate compounds." *J Biomed Mater Res* 53: 430-437.
- Yoshimine, Y. und K. Maeda (1995). "Histologic evaluation of tetracalcium phosphate-based cement as a direct pulp-capping agent." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79: 351-358.
- Yoshimine, Y. und K. Maeda (1995). "Histologic evaluation of tetracalcium phosphate-based cement as a direct pulp-capping agent." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79: 351-358.
- Yuan, H., Y. Li, J. D. de Bruijn, K. de Groot and X. Zhang (2000). "Tissue responses of calcium phosphate cement: a study in dogs." *Biomaterials* 21: 1283-1290.
- Zhang W, X. F. Walboomers , J. A. Jansen (2008). "The formation of tertiary dentin after pulp capping with a calcium phosphate cement, loaded with PLGA microparticles containing TGF-beta1." *Biomed Mater Res A* 85: 439-44

## 11 ANHANG

### 11.1 Materialliste

- Mat. 01 Aqua dest.; Apotheke des UKBF, Berlin, Deutschland
- Mat. 02 Diamantschleifer Komet (ISO-Größe 014); Gebr.Brasseler, Lemgo, Deutschland
- Mat. 03 Digitalkamera DP 10; OLYMPUS Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland
- Mat. 04 Dycal; Dentsply DeTrey GmbH, Konstanz, Deutschland
- Mat. 05 EDTA (25 %); Apotheke des UKBF, Berlin, Deutschland
- Mat. 06 Eosin; Merck KG, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 07 Ethanol (70 bis 100 %); Merck KG, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 08 Extraktionszangen für dritte Molaren, Aesculap AG, Tuttlingen Deutschland
- Mat. 09 Formalin (10 %); Apotheke des UKBF, Berlin, Deutschland
- Mat. 10 Hämatoxylin; Merck KG, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 11 Histowax; Reichert-Jung, Wien, Österreich
- Mat. 12 Merck pH-Indikatorpapier, Merck KG, Darmstadt, Deutschland
- Mat. 13 Kochsalzlösung (0,9 %); Apotheke des UKBF, Berlin, Deutschland
- Mat. 14 Medifil; Promedica Dental Material GmbH, Neumünster, Deutschland
- Mat. 15 Mikroskop Axioskop 2, Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Berlin, Deutschland
- Mat. 16 Natriumhypochlorit (40 %); Apotheke des UKBF, Berlin, Deutschland
- Mat. 17 Plexiglasobjektträger; Dia-Plus Messner GmbH, Oststeinbek, Deutschland
- Mat. 18 Rosenbohrer Komet (ISO-Größe 012); Gebr. Brasseler, Lemgo, Deutschland
- Mat. 19 Schlitten-Microtom, Reichert-Jung, Wien, Österreich
- Mat. 20 Trikalziumphosphatzement; Augmentech AT, Wetzlar, Deutschland
- Mat. 21 Ultracain D-S; Hoechst Marion Roussel, Frankfurt, Deutschland
- Mat. 22 Watterollen; Roeko, Coltène/Whaledent GmbH, Langenau, Deutschland
- Mat. 23 Zementstopfer; A. Deppeler S. A., Rolle, Schweiz

## 12 DANKSAGUNG

Mein Dank im Zusammenhang mit dieser Arbeit gilt einer Vielzahl von Personen, ohne deren Unterstützung eine solche Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Mein besonderer Dank gilt:

... meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Andrej M. Kielbassa, für die stete Unterstützung und für die zahlreichen wertvollen Hinweise und Ratschläge sowie konstruktiven Diskussionen während der wissenschaftlichen Betreuung und die umgehende Erstellung des Erstgutachtens,

... Herrn Prof. Dr. Taner Yücel für die hervorragende Organisation der klinischen Versuchsanordnung,

... Herrn Prof. Dr. Canan Alatlý für die Auswertung der histologischen Präparate,

... Herrn Prof. Dr. Peter Martus und Herrn Dr. Konrad Neumann für die Erstellung der Statistik,

... Herrn Dr. Ralf Rößler für die stets kompetente Beratung bei Fragestellungen bezüglich der Kalziumphosphatzemente.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner lieben Frau Emilie und meinen Eltern Gisela und Udo, ohne deren Unterstützung die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

### **13 LEBENSLAUF**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Thomas Stiller

**14 ERKLÄRUNG AN EIDES STATT**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den

Thomas Stiller