

## 1 Einleitung

### Parodontale Wundheilung

Das optimale Ziel der Parodontaltherapie ist die komplette Wiederherstellung der Form und Funktion der parodontalen Gewebe, die durch Parodontitis verlorengegangen sind (Abb. 1).

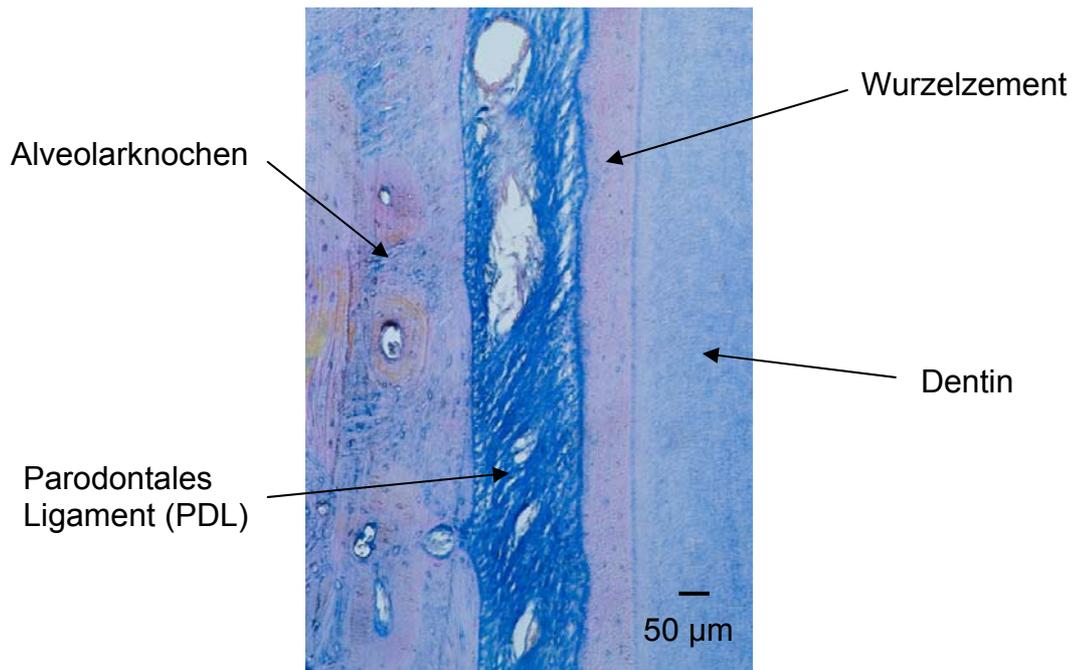


Abb. 1: Parodontaler Halteapparat mit Alveolarknochen, Wurzelzement, Dentin und parodontalem Ligament mit kollagenen Verankerungsfasern (Azan-Färbung, x 40, Präparat vom Hund).

Diese Wiederherstellung umfasst:

- Regeneration des gingivalen Bindegewebes
- Neubildung von Zement
- Neubildung von Knochen
- Wiederherstellung des bindegewebigen Halteapparates mit Fasern, die in die Wurzeloberfläche inserieren

Liegt eine histologisch nachweisbare Wiederherstellung von allen Anteilen des Parodontiums vor, inklusive Alveolarknochen, parodontalem Ligament und Zement, so spricht man von **parodontaler Regeneration**. **Parodontale Reparation** bezeichnet die Bildung neuen Gewebes, das in Struktur und Funktion nicht dem Ausgangsgewebe entspricht und somit einem Narbengewebe ähnelt. **Parodontales Reattachment** ist die Wiederanheftung von Bindegewebefasern

auf einer Wurzeloberfläche, die noch vitales parodontales Ligament aufweist [234]. Vorhersagbare, komplette Regeneration des erkrankten Halteapparates ist außerordentlich schwierig zu erreichen. Es ist dennoch in Studien gezeigt worden, daß die Regeneration biologisch möglich und klinisch realisierbar ist [167, 188].

### **Prinzipien der Wundheilung**

Wundheilungsvorgänge sind ausgiebig in dermalen Wunden untersucht worden. Die grundsätzlichen Prinzipien sind jedoch auch für parodontale Wundheilung in Hinblick auf Regeneration relevant und sollen kurz beschrieben werden. Man unterscheidet drei Phasen:

- Entzündliche und resorptive Phase

Die erste Phase ist gekennzeichnet durch die inflammatorische Antwort, die Bildung des Blutkoagulums mit Wundstabilisierung und anschließender Auflösung des Fibrins. Es dominieren polymorphkernige Zellen und sehr früh treten Epithelzellen auf.

- Proliferative Phase mit Bildung von Granulationsgewebe

In der zweiten Phase herrscht Zellproliferation vor, mit Kapillarsprossung (Angiogenese) sowie Auftreten von Myofibroblasten und Fibroblasten, so dass eine provisorische Wundmatrix entsteht. Morphologisch führt die beginnende Organisation und Reifung des Granulationsgewebes zur Wundkontraktion.

- Reparative Phase mit Matrixbildung und Remodeling

Die abschließende Phase ist charakterisiert durch Gewebereifung, einhergehend mit Kollagenakkumulation, Matrixbildung und Remodeling des neuen Gewebes (Abb. 2).

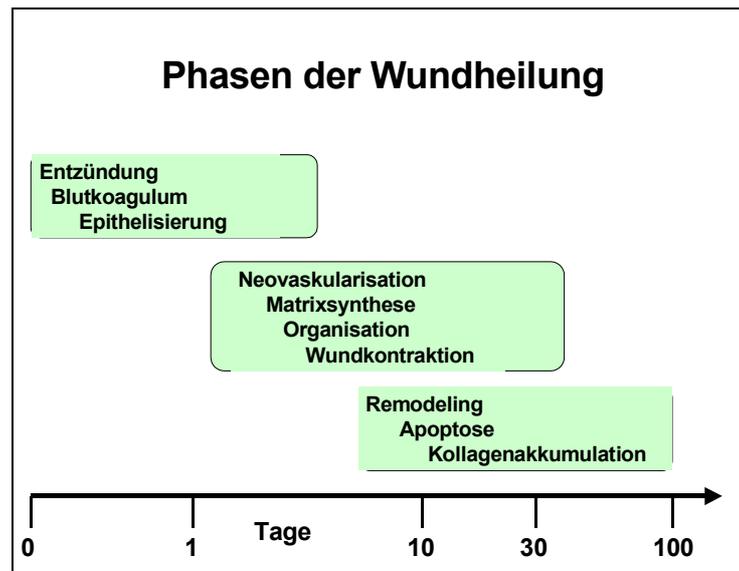


Abb. 2: Phasen der Wundheilung. Entzündlich-resorptive, proliferative und reparative Phase. Der zeitliche Rahmen ist approximativ und kann je nach Wundgebiet differieren (modifiziert nach Clark, 1996 [51]).

## Entzündung und Wundheilung

Mit Entzündung wird die Antwort des vaskularisierten, lebenden Gewebes auf einen Reiz oder eine Verletzung umschrieben. Durch eine spezielle Abfolge von Reaktionen werden die schädigenden Substanzen eliminiert, der Schaden eingegrenzt, das zerstörte Gewebe entfernt und Reaktionen für deren Wiederaufbau initiiert. Dabei sind das vaskuläre System sowie spezielle Entzündungszellen involviert. Die wichtigsten Zellen:

- Polymorphkernige Granulozyten (neutrophile Granulozyten wirken über Phagozytose, eosinophile und basophile Granulozyten über Freisetzung von Mediatoren)
- Monozyten (Freisetzung von Mediatoren)
- Lymphozyten (verschiedene Wirkungen der Untergruppen T- und B-Lymphozyten)
- Thrombozyten (Freisetzung von vasoaktiven Aminen, Wachstumsfaktoren, Mediatoren)

Die Entzündung kann ihrem Wesen nach chronisch oder akut sein. Akute Entzündung, meist mit deutlichen klinischen Symptomen, ist gekennzeichnet durch kürzere Dauer, Ansammlung von Exsudat, Thrombozyten und

Plasmabestandteilen im Gewebe sowie Infiltration von Entzündungszellen (vornehmlich polymorphkernige Leukozyten). Chronische Entzündung ist meist von längerer Dauer, bei weniger ausgeprägten klinischen Symptomen. Zellulär dominieren Monozyten/Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen. Die Proliferation von Blutgefäßen und Bindegewebe deutet auf intermediäre Phasen der Heilung.

Im Verlauf der akuten Entzündung und damit der Initiierung der Wundheilung finden sich zunächst vaskuläre Reaktionen (Rubor, Calor, Tumor, Dolor), dann Exsudation von Flüssigkeit und Zellen. Endotheliale Zellen kontrahieren als Antwort auf inflammatorische Mediatoren, bilden interzelluläre Lücken und führen so zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität. Das flüssige Exsudat enthält viele Proteine, wie z.B. Fibrinogen oder Immunglobuline, die sich im Gewebe ansammeln. Die Wirkungen sind vielseitig und umfassen wichtige Funktionen der frühen Abwehr. Mit ansteigender Viskosität des Blutes tritt eine Verlangsamung des Blutflusses ein und Leukozyten treten in Kontakt zum Endothel. Die Adhärenz von Zellen und speziell von Leukozyten zu Endothelzellen wird über spezifische Adhäsionsmoleküle vermittelt, die auf verschiedenen Zelltypen zu finden sind [178]. Drei Gruppen werden unterschieden:

#### 1) Selektine

Selektine auf Leukozytenoberflächen sind an der Verlangsamung der Leukozytenbewegung in den Gefäßen, dem so genannten Rolling, beteiligt. Selektine sind Glykoproteine, die extrazelluläre, transmembrane und intrazelluläre Bestandteile aufweisen [150]. Es gibt drei Gruppen von Selektinen, die entsprechend ihrer ersten Isolierung benannt werden: L (Leucocyte)-Selektin, P (platelet)-Selektin und E (endothelial cell)-Selektin.

#### 2) Integrine

Integrine sind eine Familie von Zelloberflächenrezeptoren für Zell- und Leukozytenadhäsion, die jeweils aus einer  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit bestehen. Sie sind wesentlich beteiligt an direkten Zell-Matrix-Interaktionen, Zell-Zell-Interaktionen und an Bindungen löslicher Proteine. Die Bindung von Liganden an die Rezeptoren generiert ähnliche Signalwege wie die Bindung von Wachstumsfaktoren. Integrine spielen eine wichtige Rolle bei Wundheilungsvorgängen, Matrixbildung und -reifung, die durch hohe Expression

von Integrinen gekennzeichnet sind [55]. Dies trifft besonders auf Fibroblasten zu, deren Migration und Adhäsion zum großen Teil durch Integrine gesteuert wird.

### 3) Zell-Adhäsions-Moleküle (cell adhesion molecules = CAM)

CAM sind eine Familie von endothelialen Proteinen, die in die Leukozytenadhäsion an Endothelzellen involviert sind und zur Superfamilie der Immunglobuline gehören. Sie sind charakterisiert durch Domänen mit Immunglobulin-ähnlichen Sequenzen.

Die CAM wurden entsprechend ihrer Lokalisation und Funktion beim Zellattachement benannt. Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) ist ein Transmembranprotein von ca. 55 kD mit fünf Immunglobulin-ähnlichen Domänen. ICAM-1 gilt als Marker für Lymphozytenaktivierung, der Leukozyten-Integrin binden kann. Die Expression von ICAM-1 auf Zellen, z.B. auf Fibroblasten und Keratinozyten, ist signifikant gesteigert bei Entzündung und wird als Antwort auf Zytokine wie IFN- $\gamma$  oder TNF- $\alpha$  gesehen [122]. Daneben wurde die Expression von ICAM-1 auf Osteoblasten und dessen regulative Rolle bei der Osteoblastenadhäsion und beim Knochenmetabolismus gezeigt [272]. Vaskuläres Adhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) wurde beschrieben als Membran-assoziiertes Glykoprotein auf Endothelzellen, das in die Adhäsion von Melanomzellen und Lymphozyten involviert ist. Die Expression von VCAM-1 wird auch über inflammatorische Zytokine wie IL-1, TNF- $\alpha$  oder IL-4 aktiviert.

Der Migration inflammatorischer Zellen zum Entzündungsherd folgt als letzter Teil der zellulären Antwort bei akuter Entzündung die Phagozytose, bei der Bakterien, Fremdkörper oder zerstörtes Gewebe abgebaut wird. Im ersten Schritt muss der Fremdkörper erkannt und gebunden werden. Dies geschieht mit Hilfe von Opsoninen, speziell Komplement C3b oder Immunglobulinen. Die phagozytierende Zelle umschließt mit ihrer Membran das opsonierte Objekt, nimmt es auf und bildet den Phagosom. Nach Fusion des Phagosoms mit Lysosomen werden Enzyme und Mechanismen wirksam, die zum Abbau und zur Zerstörung des Fremdkörpers führen.

Entzündung ist weiterhin gekennzeichnet durch das Auftreten einer Vielzahl von Mediatoren, wie vasoaktiven Aminen, Proteasen und Arachidonsäuremetaboliten. Bioaktive Polypeptide, besonders Zytokine und Wachstumsfaktoren, spielen bei Entzündungsreaktionen und bei Wundheilungsvorgängen eine wichtige Rolle, da

sie die Aktivität vieler Zellen steuern. Wachstumsfaktoren regulieren vor allem Zellproliferation und Matrixsynthese während der Wundheilung und werden ebenfalls von Thrombozyten und Makrophagen gebildet.

Die grundlegenden Prozesse der parodontalen Wundheilung sind dem beschriebenen Muster der allgemeinen Heilung sehr ähnlich. Dennoch existieren Unterschiede, die für die Qualität und Quantität der Heilung nach parodontalchirurgischen Eingriffen relevant sind. Die Heilung wird wesentlich von Entzündungsreaktionen beeinflusst wie auch vom Vorhandensein des Blutkoagulums, das eine provisorische Matrix bildet, die in der Folge zu Granulationsgewebe organisiert wird. Die Bildung des Granulationsgewebes und die Fibroblastenproliferation sind mit einsetzender Wundheilung assoziiert. Im Granulationsgewebe findet weiter ein Remodeling-Prozess statt, der unter bestimmten Bedingungen zum narbigen Reparationsgewebe oder zur Regeneration führen kann [301].

Die parodontale Regeneration ist auch deshalb einzigartig, weil sie gleichzeitig Weichgewebe (Gingiva und parodontales Ligament) und Hartgewebe (Alveolarknochen und Zement) umfasst. Die Heilung aller Komponenten muss in einer spezifischen, koordinierten Ordnung erfolgen, um Regeneration vorhersagbar zu realisieren. Viele Moleküle und Zellen spielen in diesem Prozess eine Rolle. Auf zellulärer Ebene muss gerichtete Zellmigration stattfinden sowie Adhäsion, Proliferation, Differenzierung und Produktion von Matrixkomponenten. Ein entscheidender Schritt liegt in der Zellrekrutierung, da die Zellselektion weitgehend determiniert, ob Reparatur oder Regeneration resultiert. Insgesamt erscheint die parodontale Wundheilung daher bei weitem komplizierter als die Heilung einer einfachen Weichgewebswunde (Abb. 3).

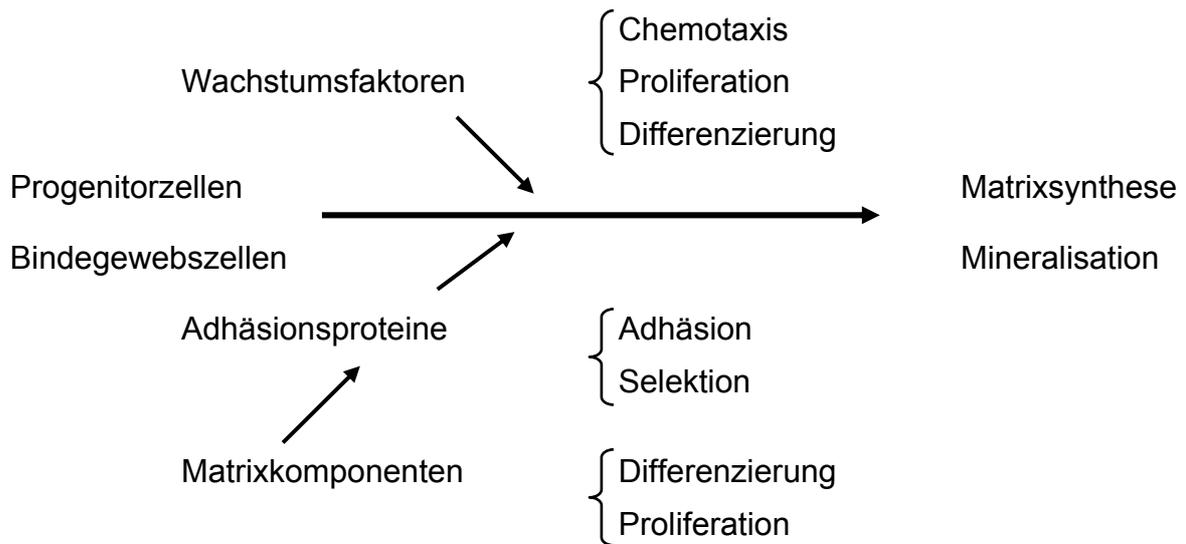


Abb. 3: Übersicht der komplexen Einflussfaktoren der parodontalen Wundheilung (nach Bartold, 1998 [14]).

Die parodontale Wundheilung umfasst verschiedenste Zelltypen wie Fibroblasten, Zementoblasten, Osteoblasten, Endothel- und Epithelzellen [204]. Diese Zellen sind auf unterschiedlichen Ebenen synthetisierend aktiv, beispielsweise bei der Knochen- und Zementneubildung, im Epithel oder bei den Endothelien der Blutgefäße. Eine besondere Rolle spielen die Fibroblasten, die in der Gingiva, dem parodontalen Ligament und dem Periost des Knochens zu finden sind. Die speziellen Bindegewebszellen im Parodontium umfassen eine heterogene Population von Zellen mit unterschiedlichen Charakteristiken und Funktionen [191, 260]. Dabei können zwei Hauptpopulationen unterschieden werden: typische Fibroblasten von Weichgeweben, entsprechend Fibroblasten in Gingiva oder Haut, sowie spezialisierte, Osteoblasten-ähnliche Populationen mit der Fähigkeit zur Bildung von mineralisiertem Gewebe *in vitro* [9, 47]. Diese Osteoblasten-ähnlichen Zellen sind von Bedeutung, da sie bei der Zementogenese sowie der Bildung der Sharpey'schen Fasern des Zementes maßgeblich beteiligt sind und damit wesentlich zur parodontalen Regeneration beitragen [204, 235].

Diesem Zelltyp wird zudem die Fähigkeit zugesprochen, ein spezielles Protein zu synthetisieren, das beim Attachment von alveolären Knochenzellen und PDL-Zellen eine Rolle spielt: Cementum attachment protein (CAP) [12, 205]. CAP wird in der Zementmatrix gefunden und ähnelt strukturell Kollagen Typ I, allerdings

ohne Kreuzreaktion mit entsprechenden Antikörpern. CAP zeigt hohe Affinität zu PDL-Zellpopulationen mit dem Phänotyp mineralisierender Zellen und wurde als spezifischer Marker beschrieben [158].

In vielen Zellkulturstudien wurden die Funktionen von PDL-Zellen und ihre Stimulierbarkeit mit mitogenen Faktoren, besonders Wachstumsfaktoren untersucht [48, 190]. Dabei konnten signifikante Steigerungen wichtiger Funktionen wie Proliferation, Kollagensynthese, Mineralisierung und erhöhte Expression von Messenger-RNA (mRNA) nachgewiesen werden.

Progenitorzellen im Parodontium spielen für die Regeneration eine große Rolle, da sie als Vorläuferzellen aller synthetisierenden Zelltypen gesehen werden. Progenitorzellen erneuern sich permanent, um nach Differenzierung zu spezifischen Zellen, wie z.B. Zementblasten, ihre Funktion im physiologischen Gleichgewicht zu erfüllen. Studien konnten zeigen, daß die Progenitorzellen für parodontale Gewebe im parodontalen Ligament in paravaskulären Zonen liegen [127, 175]. Auch die Herkunft der Progenitorzellen aus dem Alveolarknochen über vaskuläre Verbindungen zum parodontalen Ligament wurde beschrieben. So konnten McCulloch *et al.* nachweisen, dass Zellen aus dem Knochen fähig sind, Zement-ähnliche Strukturen zu bilden [176]. Die entwicklungsgeschichtliche Herkunft aus Dentalfollikelzellen läßt die enge Beziehung zwischen alveolären Osteoblasten wie auch parodontalen Fibroblasten und Zementblasten erkennen. Neben den zellulären Komponenten wird die parodontale Heilung durch molekulare Substanzen gesteuert, die in drei Klassen eingeteilt werden können (Abb. 3):

- Wachstumsfaktoren und inflammatorische Mediatoren  
Funktionen: Regulation der Zellmigration und –proliferation während Entzündung und Wundheilung.
- Matrixkomponenten, wie z.B. Kollagen und Proteoglykane  
Funktionen: Zellproliferation und strukturelle Integrität des neuen Gewebes.
- Adhäsionsproteine, wie z.B. Fibronectin und Laminin  
Funktionen: Rekrutierung und Anheftung von spezifischen Zellen.

## Mitogene Faktoren

Als mitogene Faktoren werden Proteine bzw. Peptide bezeichnet, die die verschiedenen Zellaktivitäten steuern. Dazu gehören u.a. Wachstumsfaktoren, Hormone, Zytokine und Bone Morphogenetic Proteins (BMPs). Diese Faktoren binden an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche, deren Signale intrazellulär über „Zweite Boten“ (Second Messengers) biochemische Reaktionen bewirken. Am Ende können Proteinsynthesen, Zellteilungen, -differenzierungen oder andere Funktionen stehen (Tab.1).

	<b>Molekulargewicht</b>	<b>Zielzellen</b>	<b>Hauptwirkungen</b>
PDGF	28-35 kD	Mesenchymale Zellen	Stimulierung von Wachstum
IGF	7-8 kD	Mesenchymale Zellen	Proliferation, Matrixsynthese
FGF 1-9	16-18 kD	Mesenchymale Zellen	Wachstum, Angiogenese
EGF	6 kD	Epithelzellen	Proliferation, Differenzierung
TGF- $\alpha$	6 kD	Epithelzellen	Proliferation, Differenzierung
TGF- $\beta$	$\approx$ 25 kD	Epithelzellen, Mesenchymale Zellen	Matrixsynthese, Angiogenese
BMP 2-8	16-30 kD	Osteoblasten	Knochenbildung, Zelldifferenzierung
IL-1	17 kD	Inflammatorische Zellen, versch. Zellen	Proliferation, Matrixdegradation
IL-8	10 kD	PMN-Zellen	Chemotaxis
TNF- $\alpha$	17 kD	Versch. Zellen	Proliferation, Matrixdegradation

Tab. 1: Mitogene Faktoren: Überblick über Wachstumsfaktoren und Zytokine mit wichtigen Wirkungen auf Zielzellen (nach Bartold, 1998 [14]).

PDGF: Platelet derived growth factor; IGF: Insulin-like growth factor; FGF: Fibroblast growth factor; EGF: Epidermal growth factor; TGF- $\beta$ : Transforming growth factor  $\beta$ ; BMP: Bone morphogenetic proteins; IL: Interleukin; TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor  $\alpha$ .

Die Zielzellen für Wachstumsfaktoren sind vornehmlich mesenchymale, epitheliale und endotheliale Zellen, während Zytokine bzw. Lymphokine überwiegend auf inflammatorische Zellen wirken. Mitogene Faktoren haben viele gemeinsame Eigenschaften und stimulieren gleiche Signale in unterschiedlichen Zellarten [187]. Die effektiven Wirkungen hängen in der Regel neben der Art der Zielzelle von mehreren Faktoren ab. Unterschiedliche mitogene Faktoren wirken oftmals zusammen auf eine Zelle ein, wobei der Effekt additiv, synergistisch, aber auch konträr sein kann.

### **Signaltransduktion**

Der erste Schritt in der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren besteht in der Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Diese Rezeptoren umfassen eine Familie von mindestens 50 Transmembran-Proteinen, deren C-terminale Enden meist intrazellulär und N-terminale Enden extrazellulär liegen.

Die Bindung der Wachstumsfaktoren erfolgt an die extrazelluläre N-terminale Seite und induziert dadurch intrazelluläre Veränderungen mit Freisetzung von Second Messengers. Wichtige Messengers sind Proteinkinasen (z.B. Proteinkinase C), die Phosphorylierungsreaktionen katalysieren und damit Signalpeptide aktivieren,  $\text{Ca}^{2+}$ , cAMP oder Diacylglycerol (DAG). Eine zentrale Transduktion extrazellulärer Signale erfolgt über die MAPK (Mitogen activated protein kinase), die Zellfunktionen wie Differenzierung oder Proliferation initiiert. Durch die MAPK-Aktivierung werden am Ende Transkriptionsfaktoren gebildet und Genexpression induziert. Während PDGF und EGF über diesen Mechanismus wirken, binden andere Wachstumsfaktoren an das transmembrane G-Protein, das intrazellulär die Bildung von cAMP katalysiert und Proteinkinase A aktiviert. Durch die Art der Signaltransduktion können durchaus unterschiedliche Funktionen in verschiedenen Zellarten aktiviert werden; so bewirkt beispielsweise FGF Zellproliferation in Fibroblasten, aber Differenzierung in anderen Zellen [242]. Auch die Dauer der MAPK-Aktivierung kann eine Rolle spielen. Kürzere Aktivierung führt in der Regel zur Stimulierung der Mitose, während längere Aktivierung die Zelldifferenzierung induziert.

Die Wege der Signaltransduktion zeigen bei Aktivierung mit unterschiedlichen Wachstumsfaktoren sehr viele Ähnlichkeiten, und die Reaktionswege sind häufig

redundant. Somit kann die gleiche biologische Aktivität über verschiedene Faktoren stimuliert werden. Ebenso spielt aber die Regulation über Hemmmechanismen, wie z.B. Degradation des Rezeptors oder des Liganden, eine große Rolle, da sonst Abnormalitäten oder onkogene Wirkungen resultieren. Hier tritt häufig keine Inhibition auf, wenn nur ein Reaktionsweg gehemmt wird.

### **Extrazelluläre Matrix**

Die extrazelluläre Matrix (ECM, extracellular matrix) ist für Zellproliferation und – differenzierung und damit für die Wundheilungsvorgänge ein wesentlicher Faktor. Viele Zellen, besonders Fibroblasten, müssen sich an ein Substrat anheften und ausbreiten können, bevor sie sich weiter vermehren. Der entscheidende Vorgang im Zellzyklus ist der Übergang von der ersten Gap-Phase (G1) zur Synthesephase (S-Phase); nach Überwindung des Restriktionspunktes benötigen die Zellen dann kein Attachment mehr. Die extrazelluläre Matrix stellt das Substrat für das Attachment dar, so dass die Zellen dreidimensional angeordnet sind. Da die Matrix die Zellpolarität und die räumliche Anordnung von Oberflächenrezeptoren bestimmt, werden Zellfunktionen wesentlich beeinflusst. Mit bzw. ohne Matrix können bisweilen gegensätzliche Wirkungen auf dieselbe Stimulans beobachtet werden. So fördert die extrazelluläre Matrix nach Stimulierung mit Wachstumsfaktoren die Zelldifferenzierung, hemmt aber die Zellteilung. Matrixvermittelte Signalwege bestimmen zu einem großen Teil die gewebetypische Genexpression und damit die Art der Gewebereifung [223]. Die Wirkung kann jedoch nur in der Aktivierung von determinierten Mustern der Genexpression liegen, nicht in deren Veränderung.

Mesenchymale Zellen befinden sich meist in einer Matrix vornehmlich aus Kollagen Typ I, während endotheliale und epitheliale Zellen in Kontakt mit einer Basallamina aus Kollagen Typ IV und Laminin liegen. Die Wirkungen der Matrix hängen von der Adhäsion der Zellen zu Makromolekülen der Matrix ab, wobei diese Zellkontakte im Wesentlichen durch Integrine vermittelt werden. Außerdem stellt die extrazelluläre Matrix ein Reservoir für Wachstumsfaktoren und Zytokine dar, wie z.B. für IGF-1 und FGF. Die Matrix besteht aus:

- Fibrillären Proteinen (z.B. Kollagene, Elastin, Fibronectin)
- Adhäsionsproteinen (z.B. Integrine)

- Anderen Proteinen und Proteoglykanen (z.B. Laminin, Osteopontin, Osteonektin)

### Wichtige Komponenten der extrazellulären Matrix

Kollagene: Kollagene sind Hauptbestandteile der Matrix und von großer Bedeutung für die Wundheilungsprozesse. Man kennt heute mindestens 19 verschiedene Kollagentypen, die die typische Triple-Helix-Struktur mit drei  $\alpha$ -Ketten aufweisen bei einem hohen Anteil der Aminosäuren Prolin und Lysin. Der Aufbau der Kollagene erfolgt nach einem definierten Muster über die Bildung von Pro- $\alpha$ -Ketten, Aggregation und Cross-linking. Die Kollagensynthese wird über multiple Mediatoren gesteuert, die hemmend oder fördernd wirken können [1, 68, 251] (Tab.2).

Mediator	Vorkommen / Herkunft	Wirkung
PDGF	Thrombozyten, Makrophagen, Epithel	+
FGF	Thrombozyten, Makrophagen, Matrix	+
IGF	Serum, Matrix	+
TGF- $\beta$	Thrombozyten, Makrophagen	+
IFN- $\gamma$	Lymphozyten	-
TNF- $\alpha$	Monozyten/Makrophagen	-
IL-1	Makrophagen, viele Zellen	-

Tab. 2: Mediatoren der Kollagensynthese mit fördernden (+) oder hemmenden (-) Wirkungen (nach Clark, 1996 [51]).

Fibronektin: Fibronektin ist ein Glykoprotein, das für die Zelladhäsion von großer Bedeutung ist und besonders auf Fibroblasten und mesenchymale Zellen anziehend wirkt. Es wurde nachgewiesen, daß Fibronektin das Attachment von Fibroblasten auf der Wurzeloberfläche fördert [280] [72].

Osteopontin: Osteopontin (früher: BSP I, MW 61 kDa) ist ein phosphoryliertes Protein aus der extrazellulären Matrix von Knochen und Zähnen mit multiplen Funktionen in Bildung, Remodeling und Erhaltung mineralisierter Gewebe [121,

259]. Osteopontin fungiert auch als Adhäsionsmolekül, das im parodontalen Ligament, besonders auch während der Entwicklung des ligamentären Halteapparates und des Zementes an Mineralisationsfronten nachgewiesen wurde [31, 58, 165].

Osteonektin (SPARC, Secreted protein acidic and rich in cysteine): Osteonektin ist ein nicht-kollagenes Glykoprotein (MW 32 kDa) in der Matrix mineralisierender Gewebe mit Kalzium- und Kollagen-bindenden Eigenschaften und spielt eine bedeutende Rolle im Mineralisationsprozess [279]. Zusammen mit BSP und Osteocalcin gehört Osteonektin zu den wichtigsten nicht-kollagenen Proteinen in der ECM von Knochen und ist an Mineralisationsprozessen im parodontalen Ligament beteiligt [128, 191].

Osteocalcin: Osteocalcin (MW 5-6 kDa) findet sich in der extrazellulären Matrix, vor allem von Knochen und anderen mineralisierenden Geweben, und ist an Kalzifizierungsprozessen beteiligt [16, 69]. Es gilt als Marker von aktivem Knochenmetabolismus [21, 132].

Bone Sialoprotein (BSP): BSP (früher: BSP II) als Adhäsionsmolekül ist vor allem in die Zementbildung involviert und spielt bei der Zementblastendifferenzierung bzw. frühen Mineralisierung eine Rolle [164]. BSP gehört zur Gruppe der phosphorylierten Glykoproteine (MW 70-80 kDa), ist Bestandteil der ECM und findet sich in Assoziation zu Zementblasten, Osteoblasten und Osteozyten [262]. BSP gilt als Serummarker für das Monitoring von Remodeling-Prozessen im Knochen [213, 307].

Zellaktivitäten werden über Interaktionen mit anderen Zellen gesteuert. Dies kann durch direkte Kontakte über die Plasmamembranen geschehen (im Entwicklungsgewebe) sowie oftmals über lösliche parakrine (Wirkung auf benachbarte Zellen) oder endokrine (Wirkung auf entfernte Zellen via Zirkulation) Faktoren. Allseitiger Kontakt mit anderen Zellen kann aber weiteres Wachstum verhindern (Kontaktinhibition), wie aus Zellkulturen bekannt ist.

Die Fähigkeit zur Regulation von Zellteilung und -wachstum ist ein essentieller Teil von Entwicklung, Wachstum und Heilung. Bei der Wundheilung müssen in einer komplexen Abfolge von Signalreaktionen unterschiedliche Zellfunktionen stimuliert werden. Die regulierenden Mechanismen und die vorhandenen Zellarten bestimmen, ob eine Wunde durch Reparatur oder Regeneration verheilt. Viele

der Mediatoren und extrazellulären Matrixproteine, ergänzt durch parodontal-spezifische Faktoren, sind in den parodontalen Geweben nachgewiesen worden und bestimmen die Art der Heilung [129, 142].

### **Heilung nach Parodontaltherapie**

Obwohl einige klinische Studien die Bildung neuen Attachments in infraalveolären Knochentaschen beschrieben haben [70, 224], zeigten histologische Studien, dass neues parodontales Attachment nicht vorhersagbar durch subgingivale Kürettage oder Lappenoperation erreichbar ist [27, 41, 156]. Im Gegenteil konnte gezeigt werden, dass die parodontale Wundheilung vornehmlich in der Bildung eines langen Saumepithels resultiert, welches in der Regel bis an die Basis des ursprünglichen Defekts reicht [40, 212, 267].

#### Heilung nach Kürettage

Parodontale Therapie mit Scaling und Wurzelglättung bewirkt erhebliche histologische Veränderungen in der entzündeten Tasche. Neben der Entfernung von Bakterien und Bakterienprodukten werden das Taschenepithel und teilweise oder vollständig der Zement von der Wurzeloberfläche entfernt. Innerhalb der ersten Woche lässt sich histologisch eine deutliche Reduktion des entzündlichen Infiltrats in der Tasche beobachten. Das Blutkoagulum wird organisiert, wobei gleichzeitig eine apikal gerichtete Migration von Epithelzellen auftritt (meist bis an die Basis des Defekts) und ein langes Saumepithel gebildet wird. Die neuen Saumepithelzellen entstehen durch Teilung von Basalzellen der angrenzenden oralen Epithelien, wenn das originäre Saumepithel vollständig entfernt wurde oder aus Kombinationen von neuem und altem Epithel [154]. Man kann diese Art der Heilung als weichgewebige Reparatur charakterisieren. Ob das lange Saumepithel weiterer Taschenbildung und Attachmentverlust Vorschub leistet, wurde kontrovers diskutiert. Studien konnten bei adäquatem Recall und guter Mundhygiene allerdings keine Disposition für weiteren Attachmentverlust nachweisen [168].

#### Heilung nach Parodontalchirurgie

Die chirurgische Behandlung der parodontalen Gewebe gewährleistet eine besser kontrollierbare Heilung, da neben der Entfernung der ätiologischen Faktoren auch

die Reduktion der Taschentiefen, die Entfernung von infiziertem Gewebe und der direkte Zugang zur Wurzeloberfläche optimiert werden. Die Heilungsphasen ähneln den allgemeinen Prinzipien der Wundheilungsvorgängen, andererseits werden sie durch den primären Wundverschluß beschleunigt [297]. Die Bildung des Blutkoagulums erfolgt initial zwischen dem Lappen und den darunter gelegenen Geweben. Nach kurzer Zeit wird es in Granulationsgewebe umgebaut, gleichzeitig überbrücken Epithelzellen die Distanz zwischen dem Lappenrand und dem Zahn. Meist wird der Alveolarknochen etwas resorbiert und im Laufe der primären Heilung remodelliert. Bei konventioneller Lappenoperation resultiert meist nur wenig bindegewebiges Attachment auf der Wurzeloberfläche, während das Saumepithel in apikaler Richtung bis zur Basis des Defekts wächst [41]. Diese reparative Heilung erscheint als übliches Muster nach Parodontalchirurgie. Listgarten *et al.* [157] machten bei Ratten die Beobachtung, daß eine koronale Migration der apikalen Anteile des Saumepithels auftritt und durch bindegewebiges Attachment ersetzt wird. Damit erscheinen die Heilungsvorgänge auch langfristig als dynamischer Prozess.

Neben den biologischen Voraussetzungen spielen für die Heilung auch klinisch-topographische oder Patienten-bezogene Parameter eine große Rolle, wie z.B. die Größe des Defektes, die Defektkonfiguration oder der Einfluss des Rauchens. Die vaskuläre und zelluläre Umgebung des Defekts bestimmt somit wesentlich die Heilungsvorgänge [301].

## **Regenerative Verfahren**

Viele Techniken zur Wundheilung und Regeneration parodontaler Defekte wurden untersucht und sind in klinischem Gebrauch. Die heute geläufigen Verfahren sind aber in ihrem Ergebnis wenig vorhersagbar, da Regeneration eine optimale Reaktion vieler Komponenten miteinander zur Voraussetzung hat.

Ein sich nach der Parodontaltherapie schnell bildendes bindegewebiges Attachment würde die wichtigen Zellen mit dem Potential zur Bildung neuen Knochens, neuen Zements und eines parodontalen Ligaments enthalten. Weiterhin wäre dann ein

physiologisches, kurzes Saumepithel zu erwarten, mit den Vorteilen geringerer Taschentiefe und damit leichter Erhaltungstherapie. Das Fehlen eines bindegewebigen Attachments wird im Allgemeinen der schnellen Migration der Epithelzellen zugeschrieben, die verhindert, dass andere Zelltypen in Kontakt zur Wurzeloberfläche kommen. Fibroblasten aus dem parodontalen Ligament (PDL-Zellen) besitzen das Potential zur regenerativen Heilung und zur Bildung eines neuen Halteapparates mit funktionell orientierten Fasern [134, 192, 193]. Nyman *et al.* [194] konnten erstmals histologisch zeigen, dass das Einsetzen einer Membran als Barriere gegen die Proliferation von gingivalen Bindegewebe- und Epithelzellen im Heilungsprozess zur parodontalen Regeneration führt, zumindest in den tieferen Anteilen des Halteapparates. Aus diesen Untersuchungen hat sich klinisch die Membrantechnik als gesteuerte Geweberegeneration (Guided Tissue Regeneration=GTR) etabliert, bei der die Membran mechanisch die Selektion der für die Regeneration relevanten Zellen bewirkt. Die Membran verhindert das Einwachsen der gingivalen Zellen in den Defekt während der Heilungsphase, fördert die Wundstabilität, die Adhäsion des Blutkoagulums und erhält den Raum für regenerative Zellen. In klinischer Hinsicht hat sich die Membrantechnik gegenüber anderen parodontalchirurgischen Methoden vor allem bei der Regeneration von infraalveolären Defekten als überlegen erwiesen, wie Meta-Analysen der vorliegenden klinischen Studien gezeigt haben [146, 188]. Die histologische Entsprechung des klinischen Attachmentgewinns blieb aber oftmals ungeklärt.

Ein Problem der Membrantechnik liegt, neben der technischen Schwierigkeit, in der ungenügenden Vorhersagbarkeit der Ergebnisse. Auch scheinen klinische Situationen, wie z.B. Furkationsbefall Grad III, nicht erfolgversprechend regenerativ auszuheilen [210]. Daher werden Therapieformen zur Steuerung der Regeneration angestrebt, die gezielt Mechanismen und Faktoren für Zellrekrutierung und –aktivierung im parodontalen Wundgebiet stimulieren.

### Konditionierung der Wurzeloberfläche

Bei der Regeneration muss die Wurzeloberfläche eine geeignete Bindungsstelle für Zellen und die Synthese von Fasern darstellen. Die erkrankte Oberfläche ist kontaminiert mit bakteriellen Produkten und gekennzeichnet durch Kollagenverlust sowie Veränderungen in der mineralischen Zusammensetzung.

Man hat daher versucht, die Oberflächen zu konditionieren, um das Attachment von PDL-Fibroblasten zu fördern.

Zitronensäure: In Tierstudien konnte gezeigt werden, daß die Demineralisierung mit Zitronensäure die Heilung förderte und Zementneubildung vermehrt auftrat [215]. Die Wirkung liegt in der Entfernung des Smear Layers auf der Wurzeloberfläche sowie in der Freilegung von Kollagenfibrillen des Dentins [207]. In humanen Studien konnten aber keine signifikanten Verbesserungen der regenerativen Heilung nachgewiesen werden [79].

Tetrazykline: Tetrazykline werden zur Wurzelkonditionierung wegen ihres azidischen Charakters eingesetzt sowie wegen ihrer Wirkungen als bakteriostatisches Antibiotikum und als Kollagenase-Inhibitor [94]. In Studien konnte gesteigerte parodontale Regeneration gezeigt werden [50], in anderen Untersuchungen aber auch nur geringe Verbesserungen [198], so dass die abschließende Beurteilung noch offen ist.

Fibronectin: Fibronectin als Glykoprotein der extrazellulären Matrix spielt in der Zelladhäsion eine bedeutende Rolle. Da Fibronectin das Attachment von Fibroblasten auf der Wurzeloberfläche fördert, wurde es klinisch zur Steuerung der regenerativen Heilung eingesetzt [72]. Fibronectin wurde auch zusammen mit Zitronensäure verwendet, um als Bindeglied bei exponierten Kollagenfasern zu fungieren [33, 206]. Dennoch konnte gezeigt werden, dass in vivo durch die vorhandene Plasmakonzentration von Fibronectin schnell eine Sättigung eintrat und darüber hinaus kein zusätzlicher Effekt erzielt wurde [200, 256].

EDTA (Ethylen-Diamintetraessigsäure): EDTA bindet Kalziumionen als Komplex und bewirkt damit eine Demineralisierung bei physiologischem pH-Wert [17]. Die Wurzelkonditionierung mit EDTA zeigte eine gleichmäßige Demineralisierung der Oberfläche, ohne gleichzeitig die Vitalität der Fibro- oder Osteoblasten im Wundheilungsgebiet zu verändern [18, 19]. Wurzelkonditionierungen mit EDTA oder Zitronensäure als alleinige Massnahmen resultierten aber nicht in signifikant erhöhter parodontaler Regeneration [20, 169, 173].

### Implantation von Knochen und –ersatzmaterialien

Knochenmaterialien wurden schon seit langem in infraalveoläre Defekte implantiert, um die Wunde aufzufüllen und zu stabilisieren [222]. Die Materialien

können dabei als Leitschiene für Knochenneubildung dienen (Osteokonduktion) oder eigenständig Knochenbildung induzieren (Osteoinduktion). Als Basis steht dabei die Annahme, dass das Knochenwachstum von Zellen begleitet wird, die in der Lage sind, neuen Zement mit inserierenden Fasern zu bilden [25]. Verschiedene Materialien wurden in Studien zur parodontalen Regeneration untersucht, die bei geeigneten Bedingungen auch histologisch Neubildung des Halteapparates gezeigt haben [10, 26, 36, 303]. Viele Studien haben sich aber auf Fallstudien oder klinische Messungen beschränkt, so dass nicht verlässlich auf parodontale Regeneration geschlossen werden kann [203, 263, 309]. Die fehlende Vorhersagbarkeit der Ergebnisse ist bei der Anwendung dieser Materialien nach wie vor ein großes Problem, obwohl klinische Messungen gegenüber konventioneller Lappenoperation im Durchschnitt mehr Attachmentgewinn zeigten [216].

## Biologische Steuerung der Regeneration

Erfolgreiche Behandlung gründet auf das Verstehen der biologischen Prozesse, die in diesem komplexen System eine Rolle spielen. Die zukünftige regenerative Therapie wird ein exakteres Verständnis der molekularen Mediatoren und zellulären Differenzierungsprozesse umfassen, um mit hoher Vorhersagbarkeit parodontale Regeneration zu erreichen. Man hat bereits verschiedene biologische Ansätze zur regenerativen Heilung untersucht, die teilweise im klinischen Gebrauch sind (Abb. 4).

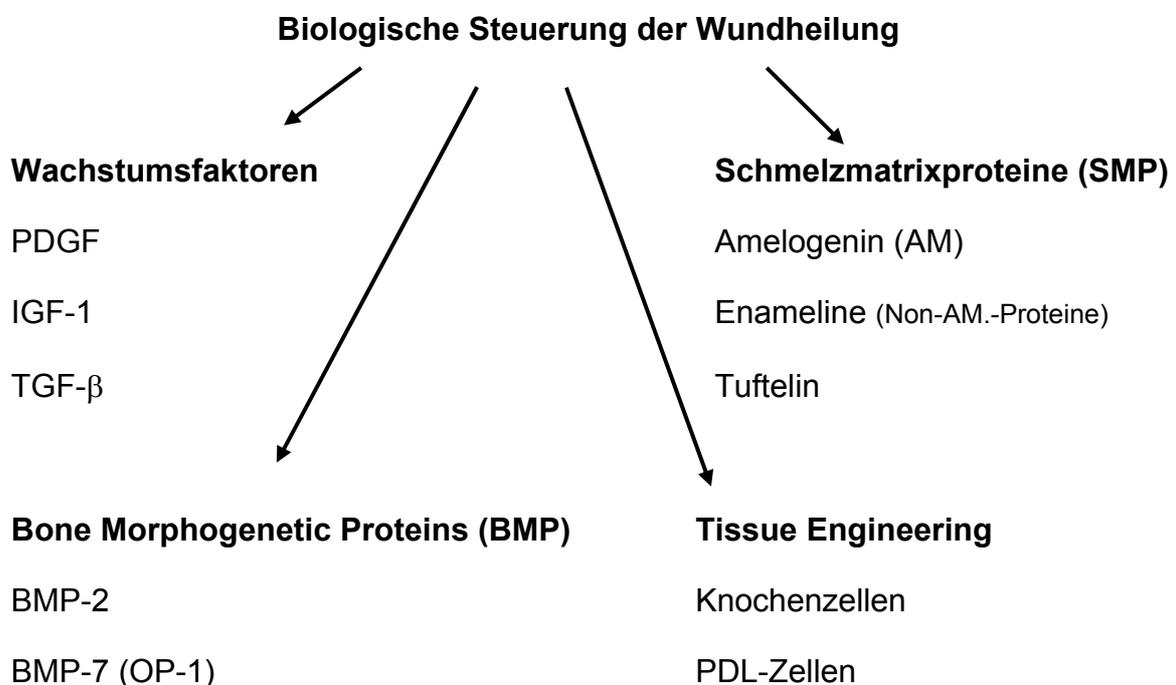


Abb. 4: Neue Ansätze der gesteuerten Geweberegeneration des Parodonts.

### Wachstumsfaktoren

Viele Vorgänge der Wundheilung und Aktivierung von kompetenten Zellen werden durch Wachstumsfaktoren gesteuert. Es ist naheliegend, diese Wirkungen zur Förderung der parodontalen Regeneration zu nutzen und sie im Rahmen eines parodontalchirurgischen Eingriffs einzusetzen. Die Effekte dieser Polypeptidfaktoren sind auch in vitro untersucht worden, wobei Zellaktivitäten der

PDL-Fibroblasten wie Proliferation und Proteinsynthese stimulierbar waren [171]. Damit erscheinen Wachstumsfaktoren als geeignete Kandidaten zur biologisch gesteuerten Regeneration, obwohl ihre Aktivitäten im komplexen Zusammenspiel der Heilung nicht spezifisch sind. In ersten klinischen Tierstudien von Lynch *et al.* [161, 162] mit der Kombination von PDGF und IGF-1 konnten signifikante Steigerungen der Neubildung von Zement, Knochen und Attachment nachgewiesen werden. Dies wurde in späteren Untersuchungen bestätigt [48, 199, 226]. Die erste humane Studie mit PDGF und IGF-1 konnte bei einer noch geringen Patientenzahl ebenfalls mehr klinisches Attachment nachweisen, besonders in Furkationsbereichen [120]. Als Alternative zur Stimulierung mit rekombinanten Proteinen wurde die Verwendung autologer Wachstumsfaktoren vorgeschlagen, die durch Konzentration der Thrombozyten aus dem peripheren Blut gewonnen werden [197, 292]. Diese Methode wurde vornehmlich in der Knochenrekonstruktion bzw. für Sinus-Augmentationen angewendet [170]. Daten aus der Literatur zur Effektivität dieser Methode zeigen widersprüchliche Resultate, so dass die Wirksamkeit in Frage gestellt ist [221]. Für einen routinemäßigen Einsatz in der Parodontalchirurgie liegen zurzeit weder für die rekombinanten noch für die autologen Wachstumsfaktoren genügend Daten vor.

### **Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)**

BMPs umfassen eine große Familie von Faktoren, die erstmals in induktiven Knochenextrakten nachgewiesen wurden, mit hauptsächlich Wirkung auf Osteoblasten oder Osteoblastenzelllinien [283]. Wang *et al.* [291] konnten die Proteinstrukturen weiter aufklären und BMP auch rekombinant herstellen. BMPs wirken primär auf die Zelldifferenzierung, können aber auch Mitose fördern [306]. Ihre Hauptwirkung liegt in der Differenzierung von mesenchymalen Progenitorzellen zu reifen Osteoblasten oder Chondroblasten und konnten die phänotypische Expression von PDL-Zellen verändern. Daher sind BMPs geeignete Kandidaten für knöcherne Regeneration, wurden aber auch in der parodontalen Regeneration untersucht [276]. Mehrere Tierstudien zeigten, dass die Applikation von BMPs, vornehmlich BMP-2 und BMP-7, die parodontale Regeneration mit Neubildung von Zement, Faserapparat und Knochen fördern konnte [141, 246]. Die präzisen Mechanismen der BMPs in der parodontalen

Heilung sind aber zum großen Teil ungeklärt, so dass dieses Verfahren in der Parodontologie bisher klinisch keine Bedeutung erlangt hat.

### **Tissue Engineering**

Seit einigen Jahren wird evaluiert, inwieweit die Prinzipien des Tissue Engineering neben dem Einsatz in der Knochenrekonstruktion auch in der parodontalen Regeneration Anwendung finden können [13]. Das Tissue Engineering, d.h. die Kultivierung primärer Zellen mit nachfolgender Replantation, wurde vor allem im Bereich der Knochen- und Knorpelrekonstruktion mit positiven Wirkungen eingesetzt [2, 125, 232]. Viele Aspekte, wie z.B. die Eigenschaften des Carriers oder die zusätzliche Stimulierung mit BMPs, sind noch ungeklärt und werden intensiv untersucht [124, 185, 233, 277]. Zur parodontalen Regeneration wurden erste Grundlagenuntersuchungen mit PDL-Zellen an infraalveolären Defekten bei Schweinen durchgeführt, die nach Applikation der kultivierten Zellen mehr regenerative Heilung zeigten [145]. Auch das Tissue Engineering von Zementblasten-Populationen ist kürzlich beschrieben worden [132]. Für parodontale Defekte ist aber kein evidenz-basiertes Verfahren etabliert, so dass eine klinische Anwendung bislang sehr eingeschränkt stattfindet.

### **Schmelzmatrixproteine (SMP)**

Mit der Applikation von SMP auf die Wurzeloberfläche zur biologischen Steuerung der Regeneration wurde erstmals versucht, einen Mechanismus, der in der embryonalen Entwicklung eine Rolle spielt, auf die Situation beim Erwachsenen zu übertragen. SMP spielen eine bedeutende Rolle in der Biomineralisation und in der Induktion zellulärer Effekte [75, 105]. Sie wurden strukturbiochemisch als Produkt der Hertwig'schen Epithelscheide nachgewiesen auf der Oberfläche der sich entwickelnden Wurzel, unmittelbar vor Zementbildung und dem nachfolgenden Aufbau des Halteapparates [76, 80, 153, 253]. Hierbei wurde gezeigt, dass die Interaktion zwischen den ektomesenchymalen Follikelzellen und den SMP eine entscheidende stimulierende Bedeutung hat bei der Zementblastendifferenzierung sowie der Bildung des azellulären Faserzements auf der Wurzeloberfläche mit inserierenden Fasern [106, 167, 252, 254, 255]. In einer neueren Studie wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass die Follikelzellen Progenitorzellen enthalten, die sich nach geeigneter Stimulierung zu Zementblasten differenzieren können [108].

SMP wurden erstmals als extrazelluläre Proteine in der Matrix des sich entwickelnden, noch nicht mineralisierten Schmelzes nachgewiesen und aus dieser Matrix durch Guanidin-HCl extrahiert [278]. Die extrahierten SMP sind ein Gemisch verschiedener Proteine, Peptide und Degradationsprodukte und umfassen elektrophoretisch mehr als 10 Proteinbanden im Bereich zwischen 5-65 kDa [220]. Hauptbestandteile der SMP sind Amelogenine, daneben können Enameline (Non-Amelogenin azidische Proteine), Ameloblastin, Tuftelin, Dentin-Sialophosphoprotein, Enamelysin (MMP-20), Enamel Matrix Serine-Protease-I und weitere Peptide nachgewiesen werden [63, 64].

Amelogenine, hydrophobe, schwer lösliche Proteine, umfassen mehr als 90 % der extrazellulären Proteine der sich entwickelnden Schmelzmatrix. Eine Amelogenin-Hauptbande findet sich in der Elektrophorese bei ca. 23-25 kDa, jedoch finden sich weitere Banden von Degradations- bzw. Aggregationsprodukten mit niedrigeren und höheren Molekulargewichten [220]. Strukturelle Studien zeigten die Funktionen von rekombinantem Maus-Amelogenin bei der Kontrolle des Kristallwachstums, -morphologie und -orientierung [73]. Amelogenin bzw. Splicing-Produkten des Amelogenin-Gens wurde eine Rolle als Signalmolekül bei

Reifungsprozessen von Prä-Odontoblasten während der Zahnbildung zugeschrieben [287]. Bei Untersuchungen an Amelogenin-defizienten Knockout-Mäusen wurde nachgewiesen, dass Amelogenin die Organisation der Schmelzkristalle und die Schmelzdicke determiniert, hingegen nicht die Initiation des Mineralisierungsprozesses [91]. Wegen der geringen Konzentration und kontinuierlichen Degradation des Amelogenins während der Schmelzentwicklung und Mineralisation ist es generell schwierig, durch Purifikation das intakte Protein zu isolieren [61]. Die Primärstruktur des Amelogenins und die Genlokalisierung wurden bei verschiedenen Spezies beschrieben [39, 88, 182, 257, 311]. Amelogenin ist bei den untersuchten Spezies hochkonserviert und umfasst bei ähnlichen Genstrukturen sieben Exons [90, 288]. Das Amelogenin-Gen ist beim Menschen sowohl auf dem X-Chromosom als auch auf dem Y-Chromosom lokalisiert [228]. Beide Gentranskripts aus dem X- und Y-Chromosom sind funktionell aktiv [89].

Bei den SMP mit höheren Molekulargewichten dominieren zwei Banden bei ca. 55 und 65 kDA, die den Enamelin-Proteinen zugeordnet werden [60-62]. Auf Grund ihrer azidischen Struktur und ihrer Bindung an Kristalloberflächen wurden die Enameline beschrieben als potentielle Kerne und Regulatoren des Kristallwachstums [64, 253, 278, 293].

Im Jahre 1997 konnten klinisch-histologische Studien zeigen, dass die Applikation der SMP auf die Wurzeloberfläche während chirurgischer Parodontaltherapie die regenerative Heilung mit kompletter Neubildung aller Anteile des Halteapparates fördern konnte [107, 112]. Es wurde geschlossen, dass der primäre biologische Effekt der SMP in der Förderung der Zementbildung liegt, mit nachgeordneter Wirkung auf die Ausbildung eines gerichteten Faserapparates. Aufbauend auf diesen Untersuchungen entwickelte sich neben der klinischen Anwendung ein intensiver Forschungsbereich zur Rolle der SMP in der parodontalen Wundheilung.

In diesem Kontext wurde *in vitro* gezeigt, dass SMP bei humanen PDL-Fibroblasten die Zellproliferation, Proteinsynthese und Anzahl mineralisierter Areale steigern konnte [83]. Schwartz *et al.* zeigten im Jahr 2000, dass die Wirkung auf Zellen auch vom Differenzierungsgrad abhängt, da undifferenzierte Progenitorzellen vermehrt mit Proliferation reagierten, während sich reifere Zellen

zu mineralisierenden Phänotypen differenzierten [236]. Neuere Studien zu den Effekten von SMP auf PDL-Zellen konnten neben einer gesteigerten Expression von alkalischer Phosphatase und erhöhtem Zellattachment auch eine Stimulierung der Produktion von Wachstumsfaktoren wie TGF- $\beta$  nachweisen und damit eine indirekte Regulation durch SMP [163, 285]. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass Amelogenin sowohl für PDL-Zellen als auch für Knochenzellen ein hochwirksames Adhäsionsprotein darstellt [117]. Erhöhte Zellproliferation sowie morphologische Differenzierungen von PDL-Zellen nach Behandlung mit SMP wurden in einer aktuellen In-vitro-Untersuchung bestätigt [42]. Insgesamt existieren somit für SMP deutliche Hinweise auf zelluläre und molekulare Charakteristiken, die eine fördernde Rolle der SMP in der parodontalen Regeneration begründen.

Klinische Untersuchungen zeigten signifikant mehr Attachmentgewinn nach Anwendung der SMP, vor allem bei infraalveolären Defekten [196, 239, 250]. In einer Vergleichsstudie wiesen infraalveoläre Defekte nach Behandlung mit SMP oder verschiedenen Membranen einen gleichgroßen Attachmentgewinn auf, der jeweils signifikant über der Kontrollbehandlung mit Lappenoperation lag [211]. In einer prospektiven Multicenter-Studie wurde gegenüber Lappenoperation ebenfalls signifikant mehr Attachmentgewinn und mehr Sondierungstiefenreduktion durch Anwendung von SMP beobachtet [282]. Auch die kombinierte Behandlung infraalveolärer Defekte von SMP mit bovinem Knochenmineral zeigte nach 6 Monaten im Split-mouth-Design gegenüber Lappenoperation signifikant mehr Taschenreduktion (2,3 mm) und Gewinn an klinischem Attachment (2,0 mm) [35]. Eine neuere Meta-Analyse der Literaturdaten zu infraalveolären Defekten zeigte, dass die zusätzliche Anwendung von SMP signifikant mehr Attachmentgewinn und mehr Sondierungstiefenreduktion ergab als die Behandlung mit konventioneller Lappenoperation [71]. In einer kontrollierten Vergleichsstudie zu Rezessionsbehandlungen wurde nach 12 Monaten signifikant mehr keratinisierte Gingiva beobachtet, obwohl das Ausmaß an klinischer Rezessionsdeckung nicht unterschiedlich war [100]. Die vorliegenden Daten zeigen das Potential der Anwendung von SMP, obwohl bis heute viele Mechanismen der Regeneration mit SMP unklar sind.

Nahezu alle publizierten Studien zu SMP wurden mit dem kommerziell verfügbaren Präparat Emdogain® (EMD, Biora, Malmö, Schweden) durchgeführt, einer Mischung verschiedener Proteine. EMD wird aus Zahnkeimen von Jungschweinen isoliert und besteht überwiegend aus Amelogeninen, jedoch zeigen sich in der Elektrophorese Proteinbanden im Bereich zwischen 3–65 kDa mit einer Hauptbande bei etwa 25 kDa [172]. Es ist aber bislang ungeklärt, welche der Komponenten des EMD für die Förderung der regenerativen Heilung essentiell sind, d.h. ob Amelogenin allein, andere Proteine des EMD oder Kombinationen der Proteine wirksam sind. In der vorliegenden Studie sollen daher *in vitro* und *in vivo* die Wirkungen von Fraktionen der SMP sowie von rekombinantem humanem Amelogenin als einzelner, definierter Protein untersucht werden.