

PN KONGRESSE

Tissue Engineering mit Growth Factors

Geweberegeneration unter Verwendung von Wachstumsfaktoren – Von der Entwicklung bis zur klinischen Realität (Teil I)

Von Sebastiano Andreana, William V. Giannobile, Samuel E. Lynch.



Im Folgenden wird William V. Giannobile, DDS, die grundlegende Biologie und die Prinzipien des Tissue Engineering erläutern, insbesondere in Beziehung zum Parodont. Anschließend geht es um präklinische und klinische Versuche, die Wachstumsfaktoren und andere biologische Modifikatoren verwenden, um eine parodontale Regeneration zu erzielen. Tissue Engineering im Allgemeinen ist eine Kombination von technischer Manipulation und Wissenschaft des Lebens,

Betrachtet man sich den gesamten Körper, dann ist der parodontale Komplex der einzige Ort, an dem eine mineralisierte Struktur in Verbindung mit einer Art transmukosalen Umgebung zu finden ist und wo eine Attachmentstruktur auf einer avaskulären Oberfläche benötigt wird. Das stellt durchaus eine Herausforderung dar, da eine Auseinandersetzung mit multiplen spezialisierten Zelltypen hinzukommt. Sebastiano Andreana, DDS, MS, wird sich nachfolgend mit der Verwendung von Kalzium-

sulfat und Kalziumsulfat (CaSO₄) für die signalisierenden Moleküle für das Gerüst ersetzt. D.h. wir sprechen hier speziell über Wachstumsfaktoren und PRP. Jeder weiß natürlich, dass die Quelle der Patient selbst ist. Kalziumsulfat ist ein Salz. Es besteht also keine Anfälligkeit für die Aktion der Makrophagen, sondern es löst sich in den Körperflüssigkeiten auf. Warum CaSO₄? Es ist biokompatibel, dient als Gerüst und als Träger, und es ist konduktiv, man könnte es als absorbierbar, ja

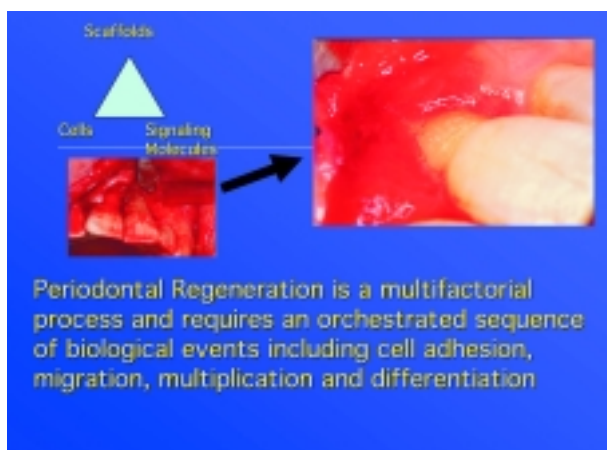
bula gesetzt, diese dann mit vorgehärteten CaSO₄-Scheiben abgedeckt. In der Kontrollgruppe hat man die Defekte von alleine heilen lassen. Aus vorangegangener Erfahrung weiß man jedoch, dass dies nicht von alleine zuheilt, was sich auch in der Kontrollgruppe bewahrheitet hat. Nach drei Wochen konnte man hier sehen, dass Bindegewebe in die Defekte eingewachsen war, während in den Regionen, wo wir CaSO₄-Scheiben eingelegt hatten, bereits Formationen von neuen in Verbindung

tor). Das PDGF wurde sehr langsam in die umgebende Region abgegeben, d.h. nach 23 Tagen konnte man noch PDGF sehen. Das bedeutet, dass CaSO₄ als Träger dient, der PDGF nur sehr langsam abgibt – dies sind natürlich lediglich In-vitro-Daten. Bei der Tissue Engineering Triade kann CaSO₄ als Gerüst dienen. Um das Dreieck zu vervollständigen, müssen Wachstumsfaktoren und plättchenangereicherte Plasma (PRP) in Betracht gezogen werden. Zusammenfassend kann über die Aktivitäten der Wachstums-

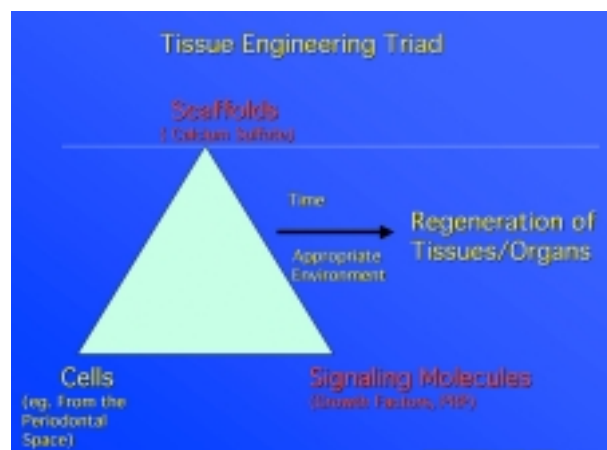
motaxis und Proliferation ein.

Anwendung von PRP

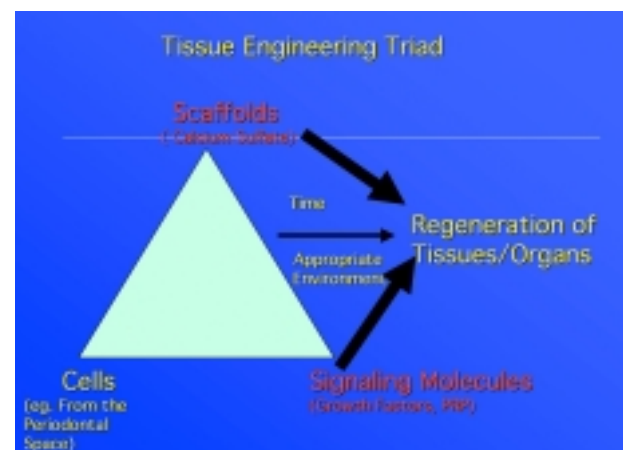
Das Thema Wachstumsfaktoren und PRP ist eine relativ neue Technik, mit der in den späten 1990er Jahren begonnen wurde. Daher steht verhältnismäßig wenig an Forschungsergebnissen über die Verwendung von PRP zur Verfügung. Jedoch steigt die Zahl der Veröffentlichungen zu diesem Thema stetig. Die Schlüsselrolle hierbei



Parodontale Regeneration ist ein multifaktorieller Prozess und verlangt eine gesteuerte Sequenz biologischer Abhandlungen von Zelladhäsion, Migration, Multiplikation und Differenzierung.



Tissue Engineering Triade 1.



Tissue Engineering Triade 2.

um die Gewebefunktionen zu erhalten, zu verbessern oder gar wiederherzustellen. Biomimetik ist ein eigenständiger Prozess, der versucht, natürliche Prozesse zu imitieren, um eine Regeneration des Gewebes auszulösen. In Harvard wurde vergangenes Jahr eine Studie veröffentlicht, welche das erste Beispiel von Tissue Engineering an einem Zahn darstellt. Sie zeigt eine Zahnkrone mit dazugehörigen Strukturen, die dem natürlichen Zahn sehr ähnlich sind. Hier kam ein biomimetischer Prozess zur Anwendung, welcher in der Lage war, Zähne zu regenerieren. Dieses Ergebnis lässt hoffen, dass eines Tages eine Reproduktion dieser Strukturen möglich sein wird. Ziel der Forschungen ist, Gewebe so zu ersetzen, dass es dem Original ähnlich oder gar identisch ist. Bei dem Versuch, das Gewebe um die Wurzeloberfläche des Zahnes zu regenerieren, trifft man auf einige Herausforderungen. Das schwierigste Problem hierbei ist wahrscheinlich die Kontrolle der Pathogene in der Mikrobiologie, da diese immer wieder Komplikationen bei der Wundheilung verursachen. Man weiß inzwischen, dass es 300 verschiedene Spezies von Bakterien im Mundbereich gibt und mindestens ein Dutzend identifizierte parodontale Pathogene. Diese müssen von der Wurzeloberfläche eliminiert werden, um eine Reinfektion der Region zu vermeiden.

sulfat als Träger und Aktivator für Wachstumsfaktoren in plättchenangereichertem Plasma (PRP) auseinandersetzen. Verwendet wird ein Gerüst von Knochen, Kollagen, Knochenmineralien und synthetischen Materialien, in denen sich Moleküle mit Wachstumsfaktoren und Morphogenen befinden, außerdem Zellen wie Osteoblasten, Fibroblasten und Chondrozyten. Das Zusammenwirken dieser Faktoren, in entsprechender Zeit und entsprechender Umgebung, führen zu einer Geweberegeneration, auch bekannt als Tissue Engineering Triade. Die Regeneration von PA-Strukturen bewirkt auch eine Rekonstruktion des Alveolarknochens, des Parodontalligaments (desmodontaler Zellen) und des Zements zum ursprünglichen Zustand. Die Regeneration des Parodonts ist ein multifaktorieller Vorgang, der eine orchestrierte Folge von biologischen Geschehnissen, inklusive Zelladhäsion, Migration und Differenzierung beinhaltet. Man muss sich all dieser Funktionen bewusst sein, die die Zellen ausführen. Sie müssen zuerst die Zellen rufen, diese müssen dann zu einem bestimmten Ort gelangen, sich hier multiplizieren, in verschiedenen Formen Kolonien bilden und heranreifen. Es sind also vielfältige Aufgaben, welche die Zellen durchführen müssen. Wir haben die Tissue Engineering Triade ge-

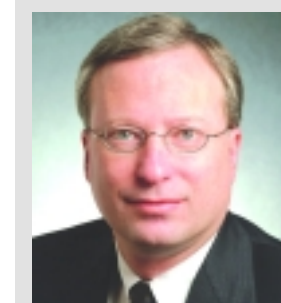
sogar „auswaschbar“ bezeichnet. Die Geschichte seiner Verwendung lässt sich weit zurückverfolgen. Warum wird es als „Plaster of Paris“ bezeichnet? Es ist ein weißes Pulver, ein Gips und hat seinen Namen von Ursprung in der Nähe von Montmartre in Paris. Im Lexikon der medizinischen Terminologie und Chirurgie aus dem Jahr 1867 wird es als ein natürlicher Gips, ein Kalksulfat bezeichnet, das zu 28 Prozent aus verschiedenen Kalksorten besteht, zu 40 Prozent aus Schwefelsäure und zu 18 Prozent aus Wasser. Bereits im 17. Jahrhundert wurde es zum Eingipsen verwendet und fand über 100 Jahre klinische Anwendung. Die ersten Referenzen aus Deutschland stammen von Dressmann aus dem Jahre 1892. Hier wurde CaSO₄ angewandt, um Knochendefekte auszugleichen. Damals wurde das Kalziumsulfat mit 5% Phenolgemisch. Phenol wirkt antimikrobisch, was besagt, dass schon damals CaSO₄ als Träger benutzt wurde. CaSO₄-Versuche Laut neuester Berichte wird CaSO₄ als biologisch abbaubarer Träger verwendet. Es dient als resorbierbare Barriere im GTR- (guided tissue regeneration) Prozess. Versuche an einer Maus aus dem Jahr 1997 sollten die regenerierende Wirkung von CaSO₄ nachweisen. Es wurden Defekte von kritischem Ausmaß im Bereich der Mandi-

stehenden Präosteoid-Zellen zu sehen waren. Nach 18 Wochen sah man in der Kontrollgruppe mehr Bindegewebe. Dagegen war in der CaSO₄-Gruppe eine Konstruktion von Knochen zu sehen. Dabei handelte es sich nicht nur um ein frühes Knochenstadium, sondern dieser Knochen konnte für lange Zeit dort erhalten bleiben. Ein anderer Fall: Eine junge Frau hatte einen 12-mm-Defekt bis zur Wurzelspitze. Nach 18 Monaten sah man eine Taschentiefe von 2 mm. Das Gingiva Gewebe liegt direkt an der Schmelz-Zement-Grenze. Hier wurde CaSO₄ als Füllmaterial und als Träger verwendet. Wenn man CaSO₄ als Trägersubstanz betrachtet, werden hier chemische Substanzen oder Moleküle transportiert. Eine der besten Anwendungsmöglichkeiten sind Sinuslift-Operationen. In einigen Fällen wurde CaSO₄ als Träger für FDBA verwendet. Zunächst wurde ein Sinuslift vorgenommen und danach Implantate gesetzt. Es entstand hier wunderbar neuer Knochen, wo es zuvor keinen gab. Sieht man sich die Bilder mikroskopisch an, sind nach einem Jahr immer noch Regionen von azellulärer knöcherner Matrix nachweisbar. Es gab keine Entzündungen oder sonstige Komplikationen. In einer veröffentlichten Arbeit über mikroskopisch betrachtete Moleküle auf Trägern wurden 10 mg CaSO₄ in sterilen Röhrchen inkubiert mit 30 µl PDGF (Parodontal growth fac-

faktoren bei den parodontalen Fibroblasten ausgesagt werden, dass PDGF im Bereich der Chemotaxis, der Proliferation und Kollagen-Synthese agiert. TGF (Tissue growth factor) wirkt im Bereich der Kollagensynthese, IGF (Insulin growth factor) wirkt auf die Chemotaxis und Proliferation und PDGF plus IGF wirken zusammen auf die Che-

spielt die Verwendung des autogenen Blutes des Patienten, da PRP auch bei Knochen- und Hauttransplantaten verwendet wird. Historisch lässt sich diesbezüglich nicht viel belegen. Marx und Wittmann sind Herausgeber der ersten Berichte über PRP, dessen ursprüngliche Anwendung als Alternative zum Fibrinogen-Kleber gedacht war. Von der späteren

PN Kurzvita



Dr. Samuel E. Lynch

- 1985 D.M.D. an der Southern Illinois University School of Dental Medicine
- 1989 Zertifikat für die Spezialisierung in Parodontologie von der Harvard School of Dental Medicine
- 1989 Verleihung des Doctorate of Medical Sciences (D.M.Sc.) durch die Harvard Medical School
- 1989 bis 1995 während der Ausbildung Tätigkeit an der Fakultät in Harvard
- zusätzlich, während dieser Zeit Tätigkeit als verantwortlicher Direktor für Forschung und Entwicklung am Institut für Molekularbiologie
- 1995 wurde er zum Vizepräsident der Sankyo Pharmaceuticals und zum Di-

- rektor der Osteohealth Company (ein Geschäftszweig von Sankyo) ernannt
- Medizinischer Professor an der State University of New York at Stony Brook
- 2000 Gründung der BioMimetic Pharmaceuticals, Inc. in Nashville, TN (Biotechnologie-Firma mit Schwerpunkt Tissue Engineering), deren Vorsitzender und Generaldirektor er derzeit ist
- erhielt zahlreiche Stipendien, u.a. sechs vom National Institute of Health (NIH)
- wissenschaftlicher Kritiker von Studien des National Institute of Arthritis and Musculoskeletal Systems (NIAMS) und National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR), Zweigstellen des NIH
- Mitglied des redaktionellen Gremiums und Kritiker am International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry, Journal of Periodontology, Journal of Periodontal Research, Journal of Dental Research, Archives of Oral Biology und Darm- und Wundheilung und Regeneration
- weitgehende Publikationen in der USA und International
- seit 1989 unterhält er halbtätig eine private Praxis für Parodontologie und Implantologie