

Wirkung von Schmelzmatrixproteinen für die parontale Regeneration

Das Grundprinzip einer jeden Parodontalbehandlung ist die kausale Therapie, bei der antiinfektiöse Maßnahmen eine signifikante Keimzahlreduktion der krankheitsauslösenden Bakterien im Biofilm zum Ziel haben (Abb. 1). Im Anschluss daran kann in der korrektiven Phase ein regeneratives Verfahren zur Anwendung gelangen. Ohne ein solches regeneratives Verfahren entsteht nach dem Scaling und der Wurzelglättung in der Regel ein langes Saumepithel (Abb. 2) (Caton & Greenstein, 1993). Das hochgesteckte ultimative Ziel einer parodontalen Behandlung ist jedoch Regeneration, d.h. Wiederherstellung von Struktur und Funktion des Zahnhalteapparates (Abb. 3-4).

Als echte regenerative Therapien haben sich Barrieremembranen und Schmelzmatrixproteine herausgestellt. Barrieremembranen

als anwendersensitiv gelten, d.h. nicht jeder Kliniker kann gleich erfolgreich damit umgehen. Diese Feststellungen sprechen für alternative Kon-

schen Einsatz in der Zahnmedizin bis dato nicht gelungen. Es erstaunt daher umso mehr, dass ein Produkt, welches auf Schmelzmatrixproteinen basiert, nicht nur seinen Einzug in den Dentalmarkt geschafft hat, sondern überdies hinaus seine Position auch noch bis heute erfolgreich halten konnte. Weshalb ausgerechnet Schmelzmatrixproteine und wie ist es dazu gekommen?

Vom ursprünglichen Konzept zum heutigen Wissensstand

Schmelzmatrixproteine dienen in erster Linie der Bildung von Zahnschmelz, der härtesten natürlichen Struktur in unserem Körper (Abb. 5) (Margolis et al., 2006). Die Ameloblasten sind für die Entstehung des Zahnschmelzes verantwortlich. Sie sezernieren zuerst ein Gemisch aus Proteinen, die sich im extrazellulären Milieu selbstständig („self assembly“) zur Schmelzmatrix formieren, die als temporäre organische Matrix betrachtet werden kann (Abb. 6). Schmelzmatrixproteine sind für die Initiation der Kristallbildung mitverantwortlich. Durch den kontrollierten enzymatischen Abbau der Schmelzmatrix können die Schmelzkristallite wachsen, wodurch schließlich die dreidimensional hochkomplexe Struktur der Schmelzstäbe (auch Schmelzprismen genannt) entstehen kann. Mit dem Aufbringen von Emdogain® auf die behandelte Wurzeloberfläche sollen entwicklungsbiologische Vorgänge, die während der Wurzelentstehung stattfinden, nachgeahmt werden (Hammarström, 1997; Hammarström et al., 1997; Gestrelus et al., 2000). Man geht davon aus, dass Zellen der Hertwigschen Epithelscheide Schmelzmatrixproteine synthetisieren und sezernieren und dass diese Proteine Zellen aus dem Zahnsäckchen dazu veranlassen, sich zu Zementoblas-

ten auszudifferenzieren. Als Folge davon soll spezifisch die Bildung von azellulärem Fremdfaserzement ausgelöst werden (Abb. 8). Die Gen- und Proteineexpression gewisser Schmelzmatrixproteine während der Wurzelentstehung wurde tatsächlich in einigen Studien nachgewiesen (Bosshardt & Nanci, 2004). Bis heute konnte jedoch kein kausaler Zusammenhang zwischen Schmelzmatrixproteinen und Zementogenese aufgezeigt werden und die meisten histologischen Untersuchungen zeigen, dass in der Regel eine Zementart entsteht, die eher dem zellulären Eigenfaserzement als dem azellulären Fremdfaserzement gleicht (Abb. 9) (Sculean et al., 1999; Bosshardt et al., 2005; Bosshardt, 2005). Von Interesse ist jedoch die Feststellung, dass ein Zusammenhang zwischen Schmelzmatrixproteinen und der Ausdifferenzierung von Vorläuferzellen zu Ameloblasten und Odontoblasten bestehen soll (Oida et al., 2002; Papagerakis et al., 2003; Veis, 2003).

Wie dem auch sei, das ursprüngliche Konzept, auf dem die Entwicklung und Vermarktung von Emdogain® basiert, hat eine gewaltige Veränderung erfahren. Heute belegt eine große Zahl von Studien, dass Emdogain®, wie auch andere nicht kommerziell erhältliche Schmelzmatrix-Produkte, ein viel größeres Wirkungsspektrum aufweisen als ursprünglich angenommen (Bosshardt, 2004). Neben ihrer Funktion in der Biomineralisation dienen Schmelzmatrixproteine unter anderem zur Steuerung der Zelladhäsion, als Botenstoffe für Zellproliferation und Zelldifferenzierung und als Auslöser für die Synthese von Zytokinen und Wachstumsfaktoren.

Heutiger Wissensstand bezogen auf parodontale Wundheilung und Regeneration

Nach dem Zurücklegen des Lappens kann der Raum zwischen dem Lappen und der Wurzeloberfläche theoretisch durch Zellen aus vier verschiedenen Geweben besiedelt werden: 1) Epithelzellen aus dem oralen Gingivaepithel; 2) Zellen aus dem gingivalen Bindegewebe; 3) Zellen aus dem Knochen des Alveolarfortsatzes und 4) Zementoblasten. Klassische Studien haben gezeigt, dass die Zellen, die einen neuen Zahnhalteapparat aufbauen können, aus dem parodontalen Ligament abstammen (Karring et al., 1993). Ein Produkt zur Förderung der parodontalen Regeneration sollte daher einen eindämmenden Einfluss auf das Wachstum von Epithelzellen haben, desmodontale Zellen mehr zur Proliferation anregen als gingivale Fibroblasten, als auch Knochen- und Zementbildung unterstützen. Zudem wäre ein positiver Effekt auf die Wundheilung und ein

hemmender Einfluss auf Bakterien ein wünschenswertes Plus. Kann Emdogain® oder andere auf Schmelzmatrixproteinen basierende Pro-

dukte diesen hohen Ansprüchen gerecht werden? Tatsächlich belegen über 100 experimentelle (nichtklinische und nichthistologische) Stu-

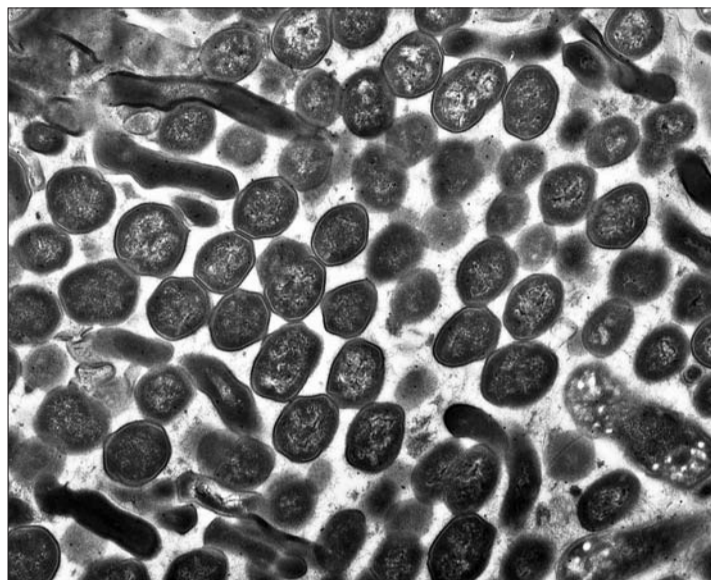


Abb. 1: Transmissionselektronenmikroskopisches Bild eines aus Bakterien bestehenden Biofilms auf der Wurzel eines menschlichen Zahnes.

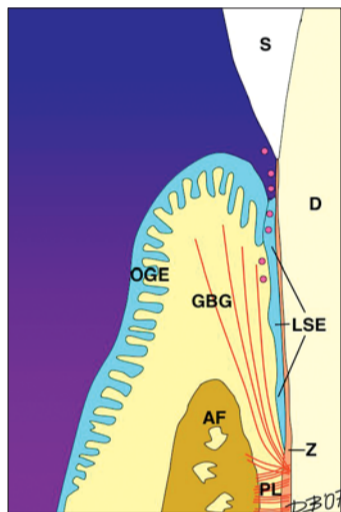


Abb. 2: Schemazeichnung zur Darstellung der Bildung eines langen Saumepithels (LSE) nach einer nichtregenerativen Parodontaltherapie. AF = Alveolarfortsatz; D = Dentin; GBG = gingivales Bindegewebe; OGE = orales Gingivaepithel; PL = parodontales Ligament; S = Schmelz; Z = Wurzelzement.

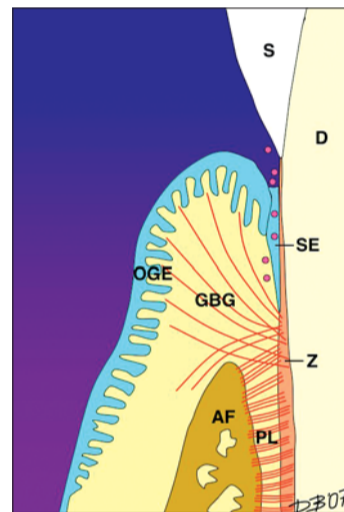


Abb. 3: Schemazeichnung zur Darstellung parodontaler Regeneration mit der Wiederherstellung von Struktur und Funktion des Parodonts. AF = Alveolarfortsatz; D = Dentin; GBG = gingivales Bindegewebe; OGE = orales Gingivaepithel; PL = parodontales Ligament; S = Schmelz; SE = Saumepithel; Z = Wurzelzement.

haben den Nachteil eines zweiten Eingriffs bei Anwendung nichtresorbierbarer Materialien. Zudem werden gegen die Mundhöhle hin exponierte Barrieremembranen – ob resorbierbar oder nicht – rasch von Bakterien besiedelt und begünstigen somit deren Invasion ins Gewebe und verzögern den Wundheilungsprozess und die Bildung neuer Gewebe. Zu erwähnen sei auch, dass sie

zepte in der regenerativen Parodontaltherapie. Seit Jahrzehnten werden Wachstums-/Differenzierungsfaktoren für die Regeneration des Parodonts tierexperimentell getestet (King, 2001). Die am meisten untersuchten molekularen Faktoren heißen Bone Morphogenetic Proteins (BMPs). BMP-2 und BMP-7 gelten als vielversprechend – dennoch ist ihnen der Durchbruch für den klini-

<p>1. Wirkungen von SMD auf Epithelzellen Verlangsamung der Zellproliferation, zytostatische, nicht aber zytotoxische Wirkung.</p>
<p>2. Wirkungen von SMD auf gingivale Fibroblasten Verglichen mit desmodontalen Fibroblasten, schlechtere Zellhaftung und Zellausbreitung sowie weniger starke Auswirkung auf Zellproliferation. Anstieg der Synthese von Makromolekülen.</p>
<p>3. Wirkungen von SMD/SMP auf osteogene Zellen Stimulierung der Zellproliferation und Einfluss auf die Zelldifferenzierung, Anstieg der Synthese von Knochenmatrixproteinen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren sowie ektopische Bildung von Knorpel und Knochen.</p>
<p>4. Wirkungen von SMD/SMP auf Zellen aus dem Desmodont Stimulierung der Zellproliferation und Zelladhäsion sowie Anstieg des Zellmetabolismus, der Totalproteinsynthese und der Synthese von Matrixmolekülen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren.</p>
<p>5. Wirkungen von SMD auf Zementoblasten Einfluss auf die In-vitro-Mineralisation, Förderung der In-vivo-Mineralisation und Modulation der Genexpression extrazellulärer Matrixproteine.</p>
<p>6. Wirkungen von SMD auf Wundheilung und Abwehr Beschleunigung der frühen Wundheilung, erhöhte Zellproliferation von spezifischen Lymphozyten, Fibroblasten und Endothelzellen, Unterstützung der Angiogenese, Anstieg der Expression von Wachstums- und Reparaturgenen sowie reduzierte Expression von Entzündungsgenen.</p>
<p>7. Wirkungen von Emdogain®/SMD/PGA auf Bakterien Antibakterielle Eigenschaften.</p>

Abb. 7

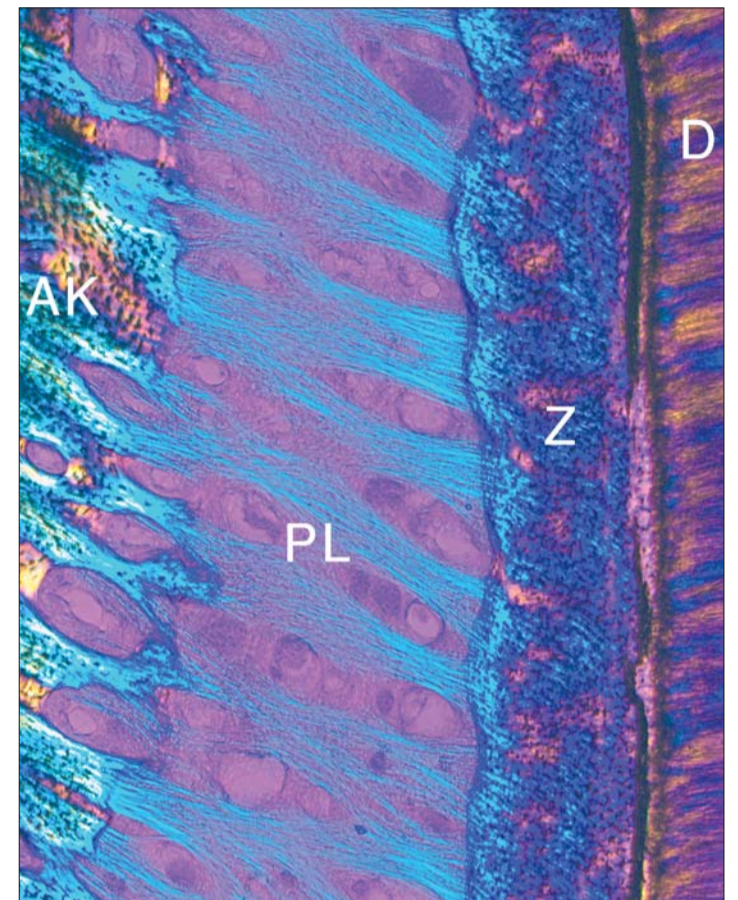


Abb. 4: Polarisationsoptisches Bild des Zahnhalteapparates bestehend aus Wurzelzement (Z), parodontalem Ligament (PL) und Alveolarknochen (AK). D = Dentin.

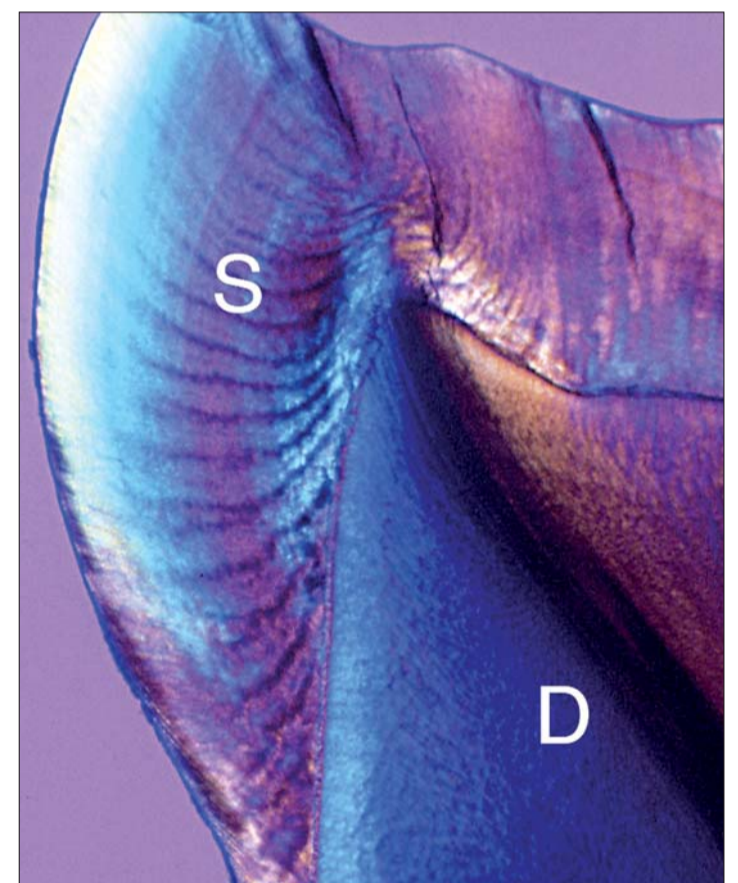


Abb. 5: Polarisationsoptisches Bild eines menschlichen Zahnes zur Darstellung von Zahnschmelz (S) und Dentin (D).

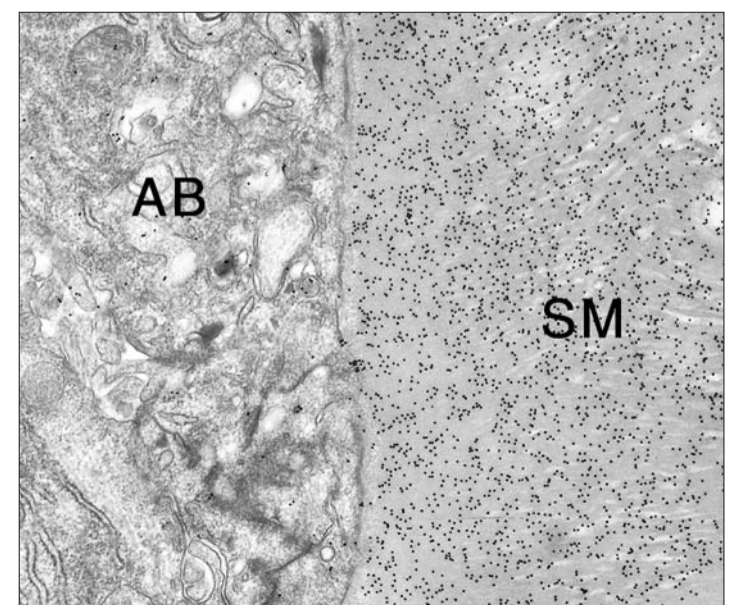


Abb. 6: Immunzytochemische Markierung mit einem Antikörper gegen Amelogenine in einem ultradünnen Schnitt im Transmissions-Elektronen-Mikroskop. Die schwarzen Punkte sind Goldpartikel in der Größenordnung von 12 nm und markieren das Vorhandensein von Amelogeninen in der frisch sezernierten Schmelzmatrix (SM), die aus einer großen Menge von Proteinen aufgebaut ist. AB = Ameloblast.