

Ralf Smeets¹, Ole Jung¹, Henning Hanken¹, Alexander Gröbe¹, Max Heiland¹, Daniel Rothamel², Daniel Grubeanu³, Gerhard Iglhaut⁴, Andreas Kolk⁵, Adrian Kasaj⁶

Regenerative Verfahren in der Zahnmedizin – was ist heute möglich?

Regenerative procedures in dentistry – what is possible today?



Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten? / Why should you read this article?

Sie sollten diesen Beitrag lesen, wenn Sie sich über den aktuellen wissenschaftlichen Stand der regenerativen Verfahren in der Zahnmedizin informieren möchten, neue bereits verfügbare Therapiemöglichkeiten kennen und verstehen lernen wollen oder zukünftig neue Ansätze von Anfang an mitgestalten möchten.

You should read the following article if you want to find out more about the current state of scientific knowledge of regenerative approaches in dentistry, to become acquainted with new and already available treatment options or if you like to be part of future regenerative applications and concepts from the start.

Einleitung: Regenerative Verfahren in der Zahnmedizin basieren auf unterschiedlichen Komponenten wie Schmelz-Matrix-Proteinen, Platelet Rich Plasma, Platelet Rich Fibrin, Wachstumsfaktoren sowie Stammzell- und Gentherapie. Diese Ansätze kommen entweder einzeln oder als Kombination zum Einsatz.

Material und Methoden: Unter Berücksichtigung der inhomogenen klinischen Studienlage weisen alle Ansätze unterschiedliche Effektivitäts- und Sicherheitsprofile auf, welche ihren momentanen und zukünftigen klinischen Nutzen bestimmen. Dabei konnten einzelne Produktklassen überzeugen, wohingegen andere ihren Nutzen bisher nicht eindeutig belegen konnten.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: In diesem Artikel werden alle Teilgebiete regenerativer Verfahren vorgestellt sowie etwaige Nutzen und Sicherheitsprofile mit grundlagenwissenschaftlichen- als auch klinischen Studien unterlegt. (Dtsch Zahnärztl Z 2015; 70: 448–457)

Schlüsselwörter: regenerative Verfahren; Schmelz-Matrix-Proteine; Platelet Rich Plasma; Platelet Rich Fibrin; Wachstumsfaktoren; Gentherapie; Stammzelltherapie

Introduction: Regenerative processes in dentistry comprise enamel matrix proteins, platelet rich plasma, platelet rich fibrin, growth factors, stem cell- and gene therapy. The mentioned methods can be applied individually or in combination.

Materials and Methods: By focusing the inhomogeneous clinical trial situation, all approaches reveal different effectiveness, costs and safety profiles, which determine their current and future clinical convenience. Thereby, single approaches are convincing, whereas other have not unveiled their benefits.

Results and Conclusion: In this article, mentioned topics of regenerative processes are presented in consideration of their cost and safety profile with basic science and clinical studies.

Keywords: regenerative processes; enamel matrix proteins; platelet rich plasma; platelet rich fibrin; growth factors; gene therapy; stem cell therapy

¹ Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Köln

³ Hochschule Fresenius, Limburger Straße 2, 65510 Idstein

⁴ Zahnarztpraxis Dr. Gerhard Iglhaut, 87700 Memmingen

⁵ Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

⁶ Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Peer-reviewed article: eingereicht: 15.04.2014, revidierte Fassung akzeptiert: 17.03.2015

DOI 10.3238/dzz.2015.0448-0457

Einleitung

In der zahnmedizinischen Praxis nehmen regenerative Verfahren durch ihre verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten immer mehr an Bedeutung zu. Sie können als Teilbereiche des klinisch angewandten Tissue Engineering (TE) angesehen werden und verfolgen das Ziel einer möglichst nativen Kompensation.

Folgende regenerative Verfahren können unterschieden werden:

- Schmelz-Matrix-Proteine
- Thrombozytenkonzentrate: Platelet Rich Plasma (PRP), Platelet Rich Fibrin (PRF)
- Wachstumsfaktoren
- Stamm- und Genzelltherapie

Das Feld des TE als Geweberegenerationstechnik mit dem Ziel des funktionell vollständigen oder teilweisen Gewebersatzes greift dabei definitionsgemäß auf 4 Faktoren zurück, welche als unabdingbare Grundlage gelten und für regenerative Forschungsansätze berücksichtigt werden müssen (Abb. 1) [21, 22, 36, 66–68]:

- Zellen: z.B. Osteoblasten, Myoblasten, mesenchymale Stammzellen (MSCs)
- Gerüstsubstanzen (Matrizes/Scaffolds)
- Proteine: Wachstumsfaktoren
- Kulturmedien

In diesem Artikel werden im Folgenden die großen Wissens- und Themengebiete regenerativer Verfahren systematisch beschrieben, erläutert sowie mit relevanten aktuellen Studien aus dem zahnmedizinischen- und kieferchirurgischen Fachgebiet unterlegt. Aufgeführte Produkte stellen lediglich Beispiele dar.

1. Schmelzmatrixproteine

Ein wissenschaftlich gut dokumentierter Ansatz zur Regeneration parodontaler Strukturen stellt der Einsatz von Schmelzmatrixproteinen (Emdogain, Straumann AG, Basel, Schweiz) dar (Abb. 2). Das biologische Konzept basiert dabei auf der Annahme, dass schmelzbildende Proteine (Amelogenine) die Zementogenese positiv beeinflussen [4]. Neben einer Neubildung von Knochenzement werden ebenfalls Wachstumsfaktoren aus den desmodontalen Fibroblasten freigesetzt [17–20]. Dabei bietet sich eine isolierte Applikation von Emdogain bei kleineren selbsterhaltenden Defekten an, wohingegen Kombinationstherapien mit Knochen-

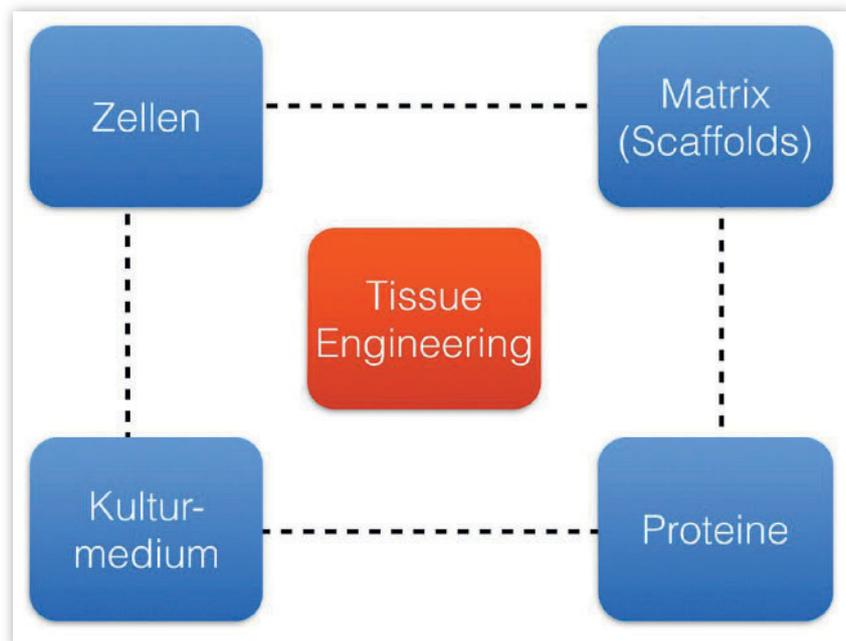


Abbildung 1 Faktorenviereck des Tissue Engineering.

Figure 1 Factor quadrangle Tissue Engineering.

ersatzmaterialien (KEM) bei größeren und nicht selbsterhaltenden Defekten angezeigt sind. Eine Überlegenheit der Kombinationstherapien mit KEM konnte bisher allerdings nicht nachgewiesen werden [55–58].

Aufgrund der biochemischen Eigenschaften präzipitieren die Amelogenine nach der Applikation von Emdogain innerhalb von Sekunden auf der zuvor gereinigten Wurzeloberfläche zu einer unlöslichen Proteinmatrix, welche die Zelldifferenzierung und das Zellwachstum im gesunden parodontalen Ligament (PDL) induziert. Auf diese Weise wird eine Regeneration aller Gewebstypen des Parodonts (Zement, PDL, Alveolarknochen) erreicht.

Im Rahmen der parodontalen Rezessionsdeckung führte die Verwendung von Emdogain im Vergleich zu einer konventionellen parodontal-chirurgischen Behandlung zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Wurzeldeckung, des klinischen Attachments sowie zu einer Reduktion der Sondierungs- und Taschentiefe [29]. Ähnliche Ergebnisse konnten *Esposito et al.* nachweisen [19, 20]. Auch konnte ein signifikanter Gewinn an keratinisierter Gingiva beobachtet werden [4].

Die umfangreiche wissenschaftliche und klinische Dokumentation und die nachgewiesene klinische Sicherheit Em-

dogains sowie die hohe Vorhersagbarkeit des klinischen Resultats sind besonders herauszustellen.

2. Thrombozytenkonzentrate

Die Anwendung von Blutprodukten in der regenerativen Medizin geht auf die Entwicklung von Fibrinklebern in den 1970er Jahren zurück, die durch Mischung verschiedener, aus dem menschlichen Blut gewonnener, Proteine hergestellt werden. Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Produkte sind jedoch eingeschränkt, da wichtige zelluläre Komponenten des Blutes fehlen, die im Wundheilungsprozess eine zentrale Rolle einnehmen. Thrombozytenkonzentrate sind Weiterentwicklungen dieses einfachen Konzepts, die unter Verwendung verschiedener Techniken und Protokolle durch Zentrifugation des Patientenbluts gewonnen werden. Vor allem durch die in den α -Granula der Thrombozyten enthaltenen Wachstumsfaktoren (z.B. TGF, PDGF, FGF, EGF; vgl. Tab. 1) verspricht man sich eine begünstigte Gewebeheilung durch Förderung von Angiogenese, Chemotaxis, Stammzellen-Differenzierung sowie Zellproliferation und -differenzierung [9, 50]. Die auf dem Markt erhältlichen Produkte werden in Platelet Rich Plasma (PRP) und Platelet Rich Fibrin (PRF) eingeteilt [13].



Abbildung 2 Emdogain und dessen Applikation.
Figure 2 Emdogain and its application.

(Mit freundlicher Unterstützung von Straumann AG, Basel, Schweiz)
(With friendly permission of Straumann AG, Basel, Switzerland)

2.1. Platelet Rich Plasma (PRP)

PRPs bezeichnen Thrombozytenkonzentrate, die durch zwei Zentrifugationsschritte („soft“ und „hard spin“) mit anschließender Kalziumchlorid- und xenogener Thrombingabe gewonnen werden. Dadurch werden künstliche, mit Thrombozyten angereicherte, Fibrinmatrices erzeugt, welche je nach Protokoll leukozytenfrei (Pure Platelet-Rich Plasma, P-PRP) oder leukozytenhaltig (Leukocyte Platelet-Rich Plasma, L-PRP) sind. Kommerziell erhältliche P-PRP-Systeme sind Endoret (PRGF, BTI, Vitoria, Spanien) und Vivistat PRF (Alleroed, Dänemark), welche mit nur einem Zentrifugationsschritt und ohne xenogenes Thrombin auskommen. Auf dem Markt erhältliche L-PRP-Systeme sind beispielsweise Harvest Smart-Prep (Harvest Technologies, Plymouth, USA) und Biomet GPS III (Biomet Inc., Warsaw USA).

Bisherige Untersuchungsergebnisse sind trotz des vielversprechenden theoretischen Konzepts nicht konsistent. So konnte PRP in Verbindung mit autologem Knochen bei parodontalen intraossären Defekten einerseits das klinische Ergebnis verbessern, andererseits zeigte die gleiche Kombination bei Sinusaugmentationen keine Vorteile zur Augmentation mit autologem Knochen allein [25, 31]. Metzler et al. stellten in diesem Zusammenhang höhere Knochenformationsraten von PRP in Verbindung mit den Knochenersatzmaterialien Bio-Oss (Geistlich Biomaterials, Baden-Baden, Deutschland) und Algipore (Dentsply

Implants Manufacturing GmbH, Mannheim, Deutschland) fest, wobei Biogran (Biomet 3i, München, Deutschland) mit und ohne PRP keinerlei Knochenwachstum aufzeigte [45]. In Verbindung mit autologem Knochenersatzmaterial führte PRP nach 6 Monaten zu höheren Knochenneformationen als ohne dessen Zugabe [31]. Die alleinige Anwendung von PRPs in der Behandlung intraossärer Defekte und Furkationen ist dagegen klinisch kaum dokumentiert.

Weiterhin werden PRPs in verschiedenen anderen klinischen Bereichen eingesetzt, insbesondere in der Sportmedizin und Orthopädie [10]. Sie eignen sich jedoch weniger für tägliche zahnmedizinische Applikationen, da die Herstellung kostenintensiv ist. Da PRPs sowohl in flüssiger als auch in aktivierter, fester Form zur Verfügung stehen, können sie injiziert oder auf Wunden appliziert zu einem Gel aktiviert werden. Als Nachteile sind eine aufwendige Herstellungsweise (z.B. mehrere Pipettierschritte) und ein durch die künstliche Aktivierung generiertes ungünstig quervernetztes Fibrinnetzwerk zu nennen [39, 72].

2.2. Platelet Rich Fibrin (PRF)

Je nach Leukozytengehalt werden PRFs in leukozytenfreie (Pure Platelet-Rich Fibrin, P-PRF, Fibrinet PRFM, Cascade Medical, Wayne, USA) und leukozytenhaltige (Leukocyte Platelet-Rich Fibrin) Produkte unterteilt [13]. Während P-PRF in seinem Herstellungsprotokoll dem von L-PRPs ähnelt, unterscheidet sich L-PRF

von PRPs in seiner Herstellungsweise und der Qualität der gebildeten Fibrinmatrix beträchtlich [6, 8, 9, 63]. Im Gegensatz zu PRPs wird die L-PRF-Fibrinmatrix ohne Zugabe von Antikoagulantien oder Aktivatoren in einem einzigen Zentrifugationsschritt hergestellt [9]. Durch den auf natürliche Weise einsetzenden Gerinnungsprozess entsteht ein dichtes und optimal quervernetztes Fibrinnetzwerk, in das Thrombozyten und Leukozyten eingebettet sind [11]. Während der natürlichen Konzentrierung und Aktivierung von Thrombozyten im entstehenden Fibrinpolymer werden kontinuierlich Wachstumsfaktoren freigesetzt [12]. Die zusätzlich im Fibringerüst gebundenen Leukozyten unterstützen die gewebeheilungsfördernden Eigenschaften der Thrombozyten, indem sie den der Wundheilung zugrunde liegenden Entzündungsprozess durch die Freisetzung von Zytokinen kontrollieren und ebenfalls Wachstumsfaktoren, wie etwa VEGF, freisetzen [75]. Auch zeigt L-PRF bei parodontalen sowie anderen intraossären Defekten in kürzlich publizierten Studien meist signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich der Parameter Schmerzentwicklung, Gewebeheilung (Defekttiefe, Defektfülle, Attachmentgewinn) und Knochendichte mit früherer Entwicklung eines trabekulären Netzwerks [38, 40, 65]. Im Rahmen von Sinuslifts konnte der Einsatz von L-PRF mit Bio-Oss allerdings keine Vorteile aufzeigen [77].

Diese klinischen Effekte sind nach Anwendung einer L-PRF-Fibrinmatrix

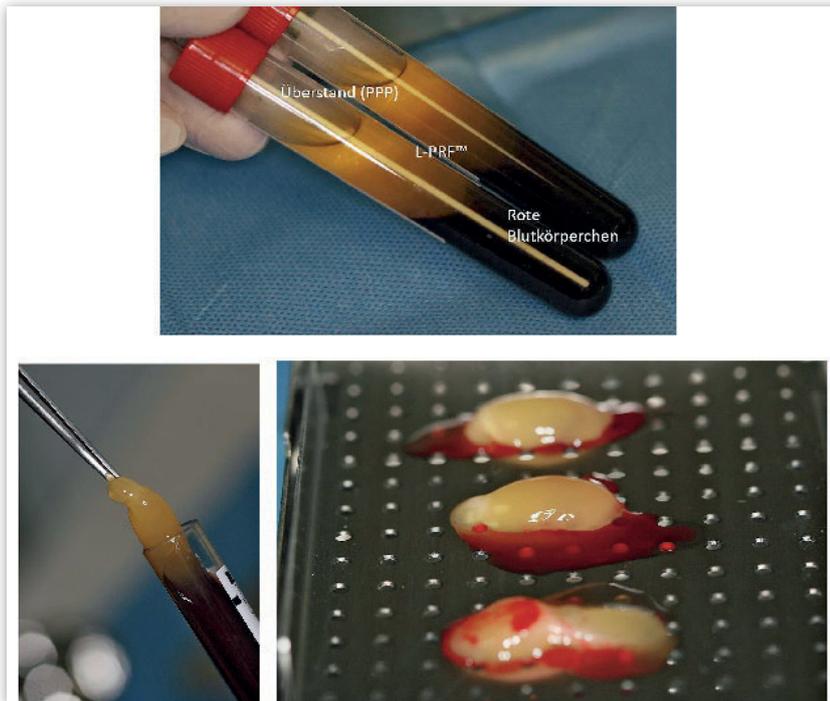


Abbildung 3 Herstellung von L-PRF. Bild oben: Patientenblut nach Zentrifugation, links unten: Entnahme des L-PRF-Fibrinclots nach Zentrifugation, rechts unten: L-PRF-Fibrinclots in der Xpression-Processing-Box.

(Mit freundlicher Unterstützung von botiss biomaterials GmbH, Berlin, Deutschland und Siegfried Hoelzer, Königsbach-Stein/Tuttlingen, Deutschland)

Figure 3 Manufacturing of L-PRF. Picture above: patient's blood after centrifugation, bottom left: withdrawal of the L-PRF fibrin clot after centrifugation, bottom right: L-PRF fibrin clot in the Xpression-processing-box.

(With friendly permission of botiss biomaterials GmbH, Berlin, Germany and Siegfried Hoelzer, Königsbach-Stein/Tuttlingen, Germany)

beobachtet worden bzw. die makro- und mikroskopischen Eigenschaften beziehen sich dabei auf eine L-PRF-Fibrinmatrix, die nach dem in der Literatur beschriebenen Originalprotokoll („Choukrouns PRF“) hergestellt wurde, das als IntraSpin L-PRF System (Intra-Lock International Inc., Boca Raton, USA) (Abb. 3) vermarktet wird. Eine neue Untersuchung zeigt, dass sich die auf dem Markt erhältlichen Systeme zur Herstellung von L-PRF beträchtlich unterscheiden, wobei eine Überlegenheit des IntraSpin L-PRF Systems gegenüber anderen kommerziell erhältlichen Verfahren wie A-PRF (Advanced PRF, Process for PRF, Nizza, Frankreich) oder der Salvin-Methode (Salvin Dental Specialties, Charlotte, USA) hinsichtlich Quantität und Qualität des erzeugten Fibrinclots und der Zellvitalität dargestellt wird [2].

Aufgrund ihrer schnellen und unkomplizierten Herstellungsweise dienen L-PRF-Fibrinmatrizes zur täglichen An-

wendung im oralen sowie maxillofazialen Bereich und lassen sich einfach mit etablierten chirurgischen Techniken kombinieren [10, 62].

3. Wachstumsfaktoren

Bereits im Jahr 1965 konnte *Urist* zum ersten Mal eine Knochen- sowie chondrogene Induktion durch die Anwendung von demineralisierter Knochenmatrix nachweisen, was darauffolgend zur Entdeckung, Benennung und Einteilung der „Bone Morphogenetic Proteins“ (BMP) und weiterer Wachstumsfaktoren (WF) sowie Zytokine führte (Tab. 1) [73]. Als die wichtigsten Vertreter sind hierbei neben BMP als Untergruppe der „Transforming Growth Factors“ (TGF) die „Fibroblast Growth Factors“ (FGF), „Insulin-like Growth Factors“ (IGF), „Vascular Endothelial Growth Factors“ (VEGF), „Platelet Derived Growth Factors“ (PDGF) und „Epi-

dermal Growth Factors“ (EGF) zu nennen [30]. So steuern beispielsweise die BMP während der Embryogenese die Gewebedifferenzierung durch Umwandlung von mesenchymalen Stammzellen in Osteo- und Chondroblasten, wobei BMP-2 als einer der bekanntesten und wichtigsten Vertreter entscheidend in Form eines linearen Dosis-Wirkungs-Profils die Knochenformation ermöglicht [37].

Die Polypeptide mit einer Größe zwischen 6 und 45 kDa spielen aufgrund ihrer osteoinduktiven Eigenschaften sowohl bei der endogenen als auch exogenen Knochenregeneration eine entscheidende Rolle, da autogene und allogene Knochentransplantate nur begrenzt verfügbar und xenogene sowie synthetische Materialien teilweise Therapiebegrenzungen durch ihre Biokompatibilitäts- und Degradationseigenschaften aufweisen [21, 30, 36, 37]. Die molekulargenetische Steuerung und Koordination der Geweberegeneration durch WF und Zytokine ist allerdings bis heute nicht vollständig verstanden, wobei bisher verschiedene faktorenabhängige intrazelluläre Kaskaden aufgezeigt werden konnten [30]. Auf- und Abbauprozesse wirken physiologisch und nach externer Zugabe dosisabhängig, welche wiederum von der Lokalisation und dem Alter des Individuums abhängen [32]. Neben einer maximalen Wirkungs-dauer von wenigen Minuten bis Stunden können diese beispielsweise durch einige genterapeutischen Ansätze verlängert werden [32].

Als kommerzielle WF sind Osigraft (Vertrieb zurzeit unbekannt) und Infuse (Medtronic, Memphis, USA) vorhanden, wobei beide Produkte nicht im dentalchirurgischen Bereich in Deutschland zugelassen sind. Osigraft enthält dabei BMP-7, Infuse enthält rekombinantes BMP-2 in Verbindung mit einem Kollagenvlies.

In den aktuellen Forschungsansätzen werden meist einzelne Unterformen sowie Kombinationen verwendet. So lässt sich beispielsweise das BMP in 2 Hauptgruppen, BMP -2/-4 und OP-1, mit den Wachstumsfaktoren 2 und 4 (BMP -2/-4-Gruppe) sowie 5 bis 8 (OP-1-Gruppe) unterteilen, wobei BMP-Heterodimere eine höhere Potenz aufweisen als Homodimere [30].

Insgesamt zeigten sich Kombinationsansätze mit verschiedenen Fakto-

| Wachstums- und Differenzierungsfaktoren | Therapieziel | Wirkung |
|--|--|---|
| TGF-β, 1–3 (transforming growth factors) | Knochenneubildung | Stimulation der Migration von Osteoprogenitorzellen, Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Synthese extrazellulärer Matrix |
| -BMP (bone morphogenetic proteins) | Knochenneubildung | - <i>in vitro</i> : Differenzierung mesenchymaler Stammzellen zu Osteoblasten - <i>in vivo</i> : Zelldifferenzierung bei allen Schritten der Knochenneubildung |
| FGF (fibroblast growth factor) | Knochenneubildung, Angiogenese, Weichgewebeheilung | - Förderung der Zellteilung- und Zelldifferenzierung, Kapillarisation, Wundheilung |
| IGF (insulin-like growth factor) | Knochenneubildung | Synthese von Knochenmatrix, antiapoptotischer Effekt |
| VEGF, A-C (vascular endothelial growth factor) | Angiogenese | Induktion der Gefäßneubildung zur Versorgung neugebildeten Knochens |
| PDGF, A-D (platelet derived growth factor) | Knochenneubildung, Angiogenese, Weichgewebeheilung | - Weichgewebeheilung durch Stimulation neutrophiler Granulozyten und Makrophagen - Knochenneubildung durch Aktivierung diverser Knochenzelltypen und der Gefäßneubildung |
| EGF (epidermal growth factor) | Knochenneubildung | <i>in vitro</i> : Differenzierung von Zellen ektodermaler- und mesodermaler Herkunft |
| Zytokine (z.B. IL-11) | Knochenstoffwechsel | Stimulation/Inhibition von Osteoblasten, Osteoklasten und weiteren Vorläuferzellen |
| Systemische wirksame Proteine (PTH, PGE-2, Vitamin D3) | Knochenneubildung, Knochenstoffwechsel | Förderung der Knochenneubildung in Kombination mit Wachstumsfaktoren wie BMP-2 |

Tabelle 1 Übersicht Wachstumsfaktoren.

Table 1 Growth factors: synopsis.

ren singulären Versuchsanordnungen überlegen, was in der multifaktoriellen Natur der Osteogenese und Ossifikation zu begründen ist [21, 37]. Kombinationen von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und anderen Peptiden wie FGF-2 und BMP-2, VEGF und BMP-2 oder PDGF-BB und IGF-1 bewirken synergistische Effekte [21, 30, 37]. So konnten Sun et al. höhere Wirksamkeiten für BMP-2/-7-Heterodimere bei periimplantären Defekten im Minipig-Tiermodell aufzeigen, als für die Applikation der besagten Faktoren allein [71]. Dabei zeigte rhBMP-7 allein höhere Knochenformationsraten als BMP-2 [3].

Die Verwendung von rekombinantem humanen BMP (rhBMP-2) in Verbindung mit β -Tricalcium-Phosphat (β -TCP, Cerasorb) und dem Osteosyntheseplattensystem MatrixMandible (Synthes) zur Rekonstruktion eines atrophischen Unterkiefers mit Implantatversorgung konnte nach 14 Monaten

eine volle Funktionstüchtigkeit ohne Komplikationen aufzeigen [42]. Bei Sinusaugmentationen führte Osigraft dagegen zu keiner Zunahme neuen Knochens [7]. Auch rekombinanter humaner PDGF (rhPDGF-BB) führte in einer randomisierten klinischen Studie zu keinen signifikant besseren Ergebnissen bezüglich neu gebildeten Knochens [46]. Hier könnte das neuartige Produkt GEM21S (Osteohealth, Shirley, New York, USA), ein rekombinanter PDGF (rh-PDGF), in Verbindung mit β -TCP Abhilfe verschaffen. In Studien von Nevins et al. konnte dieser Wachstumsfaktor bei parodontalen Defekten sowohl das klinische Attachment als auch das Knochenwachstum steigern [10, 13].

Die weitere Erforschung dieses Gebiets mit dem Ziel, signifikant wirksame Wachstumsfaktorkombinationen für den klinischen Einsatz ausfindig zu machen, erscheint daher vielversprechend [30, 31, 50, 69]. So verspricht

beispielsweise die SLM-Technik („selective laser melting“) mit Aufbringung von Zytokinen bzw. Wachstumsfaktoren auf KEM-Oberflächen großes Potenzial. Mittels SLM-fabrizierter hochporöser Titanimplantate konnten eine höhere Osteokonduktion- und Osteointegration erzielt werden als mit entsprechend unbehandelten Implantaten [23, 33, 76]. Fukuda et al. erzielten dabei mit Porositäten zwischen 500 und 600 μ m signifikant bessere Ergebnisse [23].

Insgesamt ist der Einsatz von Wachstumsfaktoren in der klinischen Praxis umstritten, da bislang keine Kosten-Nutzen-Effizienz gezeigt werden konnte. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass bislang nur wenige klinische Studien zu der Thematik durchgeführt wurden. Als entscheidender Nachteil von Wachstumsfaktoren sind die insgesamt hohen Kosten, die mögliche kanzerogene Wirkung nebst bisher geringer Verfügbarkeit, die kurze lokale

| Stammzellen | Therapieansatz | Eigenschaften der Stammzellen, Beschreibung des Versuchsansatzes | Versuchsergebnis |
|--|-------------------------------|--|--|
| DPSCs (dental pulp stem cells) - Versuch | Zahnregeneration | Differenzierung zu Odontoblasten, Chondroblasten, Osteoblasten, Adipozyten, Muskelzellen, Nerven in vitro DPSCs auf einem synthetischen hergestellten Scaffold im Mausversuch | Regeneration von Zahnpulpa und Dentin |
| DPPSCs (dental pulp pluripotent stem cells) | | Differenzierung in Entoderm, Mesoderm und Ektoderm in vitro | |
| SHED (human exfoliated deciduous teeth) - Versuch | Zahnregeneration, Angiogenese | Differenzierung in neurale Zellen, Odontoblasten für die Dentin- und Knochenregeneration sowie anderen nicht dentalen mesenchymalen Zellderivaten in vitro; SHED haben höhere Proliferationskapazitäten als DPSCs SHED aus Scaffolds im Mausversuch | Differenzierung in Odontoblasten für die Dentinregeneration; angiogene Zellformationen |
| PDLSC (stem cells from human periodontal ligament) - Versuch | Knochenregeneration | Differenzierung von Zement und parodontalen Strukturen PDLSCs zur Ausheilung periimplantärer Defekte bei Implantatversorgung | Regeneration periimplantärer Defekte |
| SCAP (stem cells from the root apical papilla) | | | |
| SCDF (stem cells from dental follicle) - Versuch | Zahnregeneration | Differenzierung in verschiedenen Zelllinien SCDF im Mausversuch | Geringe Indizien der Zement- und Knocheninduktion |
| DPSC + SCAP auf PLGA-Scaffold | Pulparegeneration | DPSC + SCAP auf PLGA- Scaffolds im Mausversuch | Vollständige Pulparegeneration im Zahnkanal |
| ERM (epithelial rests of Malassez) | | Differenzierung in epitheliale Strukturen wie Schmelzepithel | |

Tabelle 2 Möglicher Einsatz dentaler Stammzellen.

Table 2 Possible applications for stem cells.

(Abb. 1, Tab. 1 u. 2: R. Smeets)

Wirkdauer und die wenigen zugelassenen Indikationen im zahnärztlichen Bereich hervorzuheben.

4. Genterapeutische Ansätze

Die bisher nicht ausräumbaren Nachteile der rekombinanten WF in Verbindung mit dem allgemein steigenden Kostendruck im Gesundheitswesen haben das Interesse an Alternativen zu WF mit ähnlichem Wirkungsgrad in den letzten Jahren erhöht. Deshalb hat sich der Bereich der präklinischen Entwicklung genterapeutischer Ansätze zur Heilung von Gewebedefekten bzw. die Züchtung ganzer Ersatzstrukturen in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt. Grundsätzlich kann hier zwischen Verfahren auf der Basis des viralen und nicht-viralen Gentransfers sowie der Stammzelltherapie unterschieden werden [35, 36]. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit des in vivo- und ex vivo-Gentransfers [21].

Gentransfer

Die Formation von Zellen, Proteinen und Matrix kann auch mithilfe therapeutisch wirksamer Nukleinsäuren (NS) induziert werden. Hierbei wird durch das Einbringen von NS, die für bestimmte Proteine codieren (z.B. BMP-2), in Zielzellen die Expression der gewünschten Faktoren induziert. Es werden die drei Schritte der Transduktion bzw. Transfektion, Transkription und Translation erwünschter Produkte ex- und in vivo unterschieden [21]. Für den klinischen Einsatz genterapeutischer Ansätze steht vor allem die Kosteneffizienz im Mittelpunkt, da ex vivo hergestellte Faktoren zum einen teuer sind und zum anderen unerwünschte Nebenwirkungen (z.B. maligne Entartungen) bei höherer Morbidität und Mortalität hervorrufen können [21, 35]. Der Gentransfer kann durch virale (Adenovirus, Retrovirus, adeno-assoziiertes Virus [AAV]) und nicht-virale (z.B. Plasmide) Vektoren erfolgen [21, 35, 36]. Das gezielte Einbringen

von DNA in eine Zelle mittels nicht-viralen Ansatzes wird als Transfektion, entsprechend unter Nutzung viraler Agenzien als Transduktion bezeichnet. Es werden viele Anforderungen an ein ideales Vektorsystem gestellt. Grundsätzlich sollte der ideale Vektor nicht immunogen wirken, seine Zielzellen mit hoher Spezifität transduzieren bzw. transfizieren, die Zellfunktion nicht beeinflussen sowie von extern kontrollierbar sein [21, 35, 36]. Während in nicht-viralen Ansätzen insgesamt höhere NS-Mengen eingesetzt werden müssen, können virale Vektoren immunogen (Adenovirus) und mutagen (Retrovirus) wirken, wobei die häufig verwendeten adenoviralen Vektoren eine höhere Transduktionseffizienz als nicht-virale Genfähren aufweisen [21]. Hierbei konnten BMP-2 tragende Baculoviridae-Vektoren mit einem hohen Sicherheitsprofil überzeugen [5]. Der Gentransfer findet schließlich in vivo oder ex vivo statt.

In diesem Zusammenhang entwickelten Kolk et al. einen auf PDLLA (Poly[D,L]lactid)-Basis geschützten, auf Titanoberflächen aufzubringenden, Copolymer-Vektor, von welchem in Zellen auf Titanoberflächen das BMP-2-Gen effizient exprimiert werden konnte. Diese sichere Methode mit programmierter Freisetzung des Vektors könnte gut auf andere Modelle und Materialien übertragen werden und ist vor allem für den implantologischen Bereich interessant [35].

Zou et al. konnten das osteogene Potenzial von BMSCs (Knochenmarks-Stammzellen) durch lentivirale Transduktion mit HIF-1 α (CHIF) steigern [68]. In einem weiteren Beispiel für viralen Gentransfer konnten Liu et al. humane adipogene Stammzellen (hADSCs) lentiviral mit NEL-like molecule 1 (NEL1) und BMP2 transduzieren, was in einer erhöhten osteogenen Differenzierungsrate resultierte [41]. Statt mit viralen Vektoren konnten Ramasubramanian et al. dieselben Stammzellen auch mithilfe von Poly(β -Aminoester)- und Lipidmolekülen mit BMP2, siGNAS sowie siNoggin transfizieren, wodurch eine erhöhte osteogene Differenzierungsrate erzielt werden konnte [49]. Shi et al. konnten in vitro Fettstammzellen von Ratten durch die Nutzung von PLGA-Plasmiden mit BMP-4 transfizieren, was in vivo zu signifikant höheren Knorpel-Wachstumsraten im Vergleich zur Kontrollgruppe führte [61].

Trotz vielversprechender präklinischer Daten und vergleichsweise niedriger Kosten konnte sich der Gentransfer aus verschiedenen Gründen wie Praktikabilität und Sicherheitsbedenken nicht in der zahnärztlichen Praxis durchsetzen. Dies erklärt auch, warum im Gegensatz zu anderen Einsatzgebieten, wie der kardialen Regeneration, noch keine klinischen Studienergebnisse vorliegen.

Stammzelltherapie

Der sich rasant entwickelnde Forschungsbereich um Stammzellapplikationen im kraniofazialen Bereich hat in den letzten Jahren weitere aussichtsreiche Ergebnisse im Bereich von verschiedenen Kieferknochendefekten aufzeigen können. Detailliertere Informationen zu diesem Thema werden in dem Artikel von Morszeck et al. beschrieben, daher wird im Folgenden nur ein anwenderorientierter Überblick gegeben [47].

Stammzellen (SCs) werden zum einen gemäß ihrer Quelle zum anderen nach ihren Differenzierungs- und Teilungseigenschaften unterschieden [47, 60].

Hierbei können SCs entweder embryonalen- oder adulten (somatischen) Ursprungs sein, wobei sich embryonale SCs meist symmetrisch (aus einer embryonalen Stammzelle entstehen häufig zwei neue identische embryonale Stammzellen) und adulte Stammzellen meist asymmetrisch (aus einer adulten Stammzelle entstehen eine Stamm- sowie eine Nicht-Stammzelle) teilen [47, 60]. Dieses Phänomen erklärt u.a. die eingeschränkten Applikationsmöglichkeiten adulter SCs in den Forschungsansätzen.

Weiterhin muss bezüglich der Differenzierungseigenschaften der SCs zwischen pluripotenten embryonalen SCs und multipotenten somatischen SCs mit eingeschränktem Differenzierungspotenzial unterschieden werden [47]. Dentale SCs sind beispielsweise multipotent.

Neben neuralen Stammzellen (NSCs), multipotenten mesenchymalen Stammzellen (MSCs) und Stammzellen aus der Neuralleiste (NCSCs) haben ektomesenchymale Stammzellen (EMSCs) als deren Abkömmlinge sowie Vorläufer der meisten dentalen Stammzellen in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Dies kann u.a. dadurch begründet werden, dass NSCs durch ihre Lage im Hippocampus sowie unterhalb des lateralen Ventrikels schwer zu erreichen sind und MSCs in verschiedenen Studien bisher zu viele Variablen in ihrer Handhabung und Praktikabilität aufgezeigt haben [26]. NCSCs/EMSCs haben gegenüber embryonalen SCs sowie pluripotenten Progenitorzellen außerdem den Vorteil, in vivo keine Tumoren zu induzieren [26, 74].

Aus EMSCs differenzieren sich Neuronen, Chondrozyten, Muskelzellen, Adipozyten sowie, bis auf den Zahnschmelz, Zähne [26]. Dabei können aus menschlichen Zahnanteilen an verschiedenen Stellen EMSCs mit unterschiedlichen Differenzierungs- und Therapiepotenzialen gewonnen werden (Tab. 2) [26, 74].

So werden dentalen Pulpa-Stammzellen (DPSCs) osseointegrative Eigenschaften mittels Erhöhung des Knochen-Implantat-Kontakts sowie dentin- und parodontalbildende Eigenschaften zugeschrieben [28, 34].

Das gesamte Potenzial der SCs im zahnmedizinischen Bereich konnte die Arbeitsgruppe um Tsuji et al. in verschiedenen Forschungsarbeiten aufzeigen [27, 71]. In einer 2009 publizierten Studie konnte in durch TE hergestellten Zahnkeimen das Wachsen kompletter funktionaler Zähne ohne Schmelzepithelüberzug in Mäusen induziert werden [27]. Der biotechnologisch hergestellte Zahn hatte dabei die korrekte Struktur sowie Härte (bezüglich des mineralisierten Gewebes für den Kauvorgang) und zeigte Reaktionen auf schädliche Reize wie mechanischen Stress und Schmerzen. Die Autoren selbst sehen dabei die Züchtung des Zahns im Tiermodell als zukünftig notwendigen ersten Schritt an, bevor dieser etwa in den menschlichen Kiefer implantiert wird [27, 47, 71].

Auch für die tägliche Praxis sind Ansätze verfügbar, welche perspektivisch umsetzbar sein dürften. So beschreibt beispielsweise Osteocel (Nuvasive, Fairborn, USA) ein zelluläres allogenes Material, welches mit MSC bestückt ist. Sandler et al. konnten hierdurch erfolgreich die Kieferkammhöhe steigern [65]. Als weitere Produkte dieser Art sind AlloStem (AlloSource, Centennial, USA), map3 (rti surgical, Alachua, USA) und Trinity (Blackstone Medical, Springfield, USA) zu nennen, wobei keines der genannten Produkte in Deutschland zugelassen ist. Als ähnlicher Ansatz zur Isolierung von Knochenmark mit seinen enthaltenen Stammzellen ist das Harvest BMAC (Harvest Technologies GmbH, München, Deutschland) zu nennen, welches allerdings nicht ohne Herstellerlaubnis nach §13 AMG und entsprechender Arzneimittelzulassung der Behörden angewendet werden kann. Sauerbier et al. konnten mit dem BMAC-Verfahren eine gute Grundlage zur Implantatversorgung schaffen [52, 53].

Schlussfolgerung und Fazit für die Praxis

Regenerative Verfahren konnten mit ihren vielversprechenden Behandlungsergebnissen in den letzten Jahren ein hohes Wachstumspotenzial aufzeigen, das in den nächsten Jahren auch wirtschaftlich an Bedeutung gewinnen wird. Dabei stehen vor allem Effizienzsteigerungen und Erhöhung des Sicherheitsprofils im Vordergrund.

Unter allen o.g. regenerativen Verfahren ist der Einsatz von Schmelzmatrixproteinen im Rahmen der regenerativen Parodontaltherapie mit validen klinischen Studiendaten belegt. Kommerziell erhältliche WFs konnten ebenfalls gute Ergebnisse beim Knochenaufbau für die dentale Implantatversorgung aufzeigen. Hier wirkt das Kosten-Nutzen-Verhältnis wie auch die zum Teil umprogrammierte Pharmakokinetik, unter anderem mit Hinsicht auf etwaige Risiken, relativierend. Die ebenfalls bekannten und in klinischen Studien oft verwendeten PRP und PRF konnten bei alleiniger Anwendung keine überzeugenden Resultate liefern und zeigten sich auch bei kombinierter Anwendung im Vergleich zu anderen singulären Versuchsarrangements nicht überlegen.

Zukünftig bedeutsam werden könnten die sowohl auf dem Laborlevel als auch im Rahmen präklinischer Studien erfolgreichen gentherapeutischen Ansätze, bei denen der derzeitige Forschungsschwerpunkt eindeutig in der Verbesserung der Freisetzung und der Patienten-

sicherheit durch lokale Begrenzung der Wirksamkeit liegt. Dabei konnten virale- sowie nicht-virale gentherapeutische Studien ein gesteigertes Knochen- und Knorpelwachstum durch Integration der DNA mit verschiedenen WF-Kombinationen erzielen. Ggfs. wird in Zukunft auch die Verwendung der RNA anstelle der DNA eine verstärkte Rolle spielen. Die RNA als Arbeitskopie der DNA wirkt nicht immunogen und stellt damit einen Beitrag zur Verbesserung der Sicherheit dar. Auch die fast vollständige Entwicklung eines Zahns in einem stammzelltherapeutischen Mausmodell weckt Hoffnungen auf zukünftige Weiterentwicklungen in diesem Umfeld. Allerdings müssen die gentherapeutischen Ansätze erst noch in klinischen Studien erfolgreich überprüft und etabliert werden. Im Bereich der Stammzelltherapie könnte vor allem die relativ einfache Isolierung von Knochenmarkspirat weiter an Bedeutung gewinnen.

Insgesamt sind viele regenerative Ansätze verfügbar, die vor allem zukünftig großes Potenzial versprechen. Der wesentliche Markterfolg bzw. die Durchset-

zung der Produkte und Verfahren ist dabei vor allem davon abhängig, welche Wirksamkeiten diese in genehmigten klinischen Studien in Deutschland und anderen Ländern beweisen können. 

Interessenkonflikte: Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets gibt an, drittmittelgeförderte Forschungsprojekte, Vortragshonorare und Reisekostenrückerstattungen der Firmen BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, CAMLOG Vertriebs GmbH, botiss dental GmbH, Gebrüder Martin GmbH & Co. KG, Straumann GmbH und Heraeus Kulzer GmbH durchgeführt oder erhalten zu haben. Einige Projekte befinden sich aktuell noch in der Bearbeitungsphase.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
r.smeets@uke.de

Literatur

1. Al-Zer H, Apel C, Heiland M et al.: Enrichment and schwann cell differentiation of neural crest-derived dental pulp stem cells. *In Vivo* 2015;29:319–326
2. Barr T, McNamara AJA, Sándor GKB, Clokie CML, Peel SAF: Comparison of the osteoinductivity of bioimplants containing recombinant human bone morphogenetic proteins 2 (Infuse) and 7 (OP-1). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:531–540
3. Castellanos A, de la Rosa M, de la Garza M, Caffesse RG: Enamel matrix derivative and coronal flaps to cover marginal tissue recessions. *J Periodontol* 2006;77:7–14
4. Chen C-Y, Wu H-H, Chen C-P et al.: Biosafety assessment of human mesenchymal stem cells engineered by hybrid baculovirus vectors. *Mol pharm* 2011;8:1505–1514
5. Choukroun J AF, Schoeffler C, Vervelle A: Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie* 2001; 42:55–62
6. Corinaldesi G, Piersanti L, Piattelli A, Iezzi G, Pieri F, Marchetti C: Augmentation of the floor of the maxillary sinus with recombinant human bone morphogenetic protein-7: a pilot radiological and histological study in humans. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51: 247–252
7. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A et al.: Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dental alveolar surgery. *Current pharmaceutical biotechnology* 2012;13:1207–1230
8. Dohan DMLR, Choukroun J, Diss A et al.: Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:e37–e44
9. Dohan Ehrenfest DM et al.: A PACT (Platelet & Advanced Cell Therapies) for Regenerative Medicine. *POSEIDO* 2014;2:105–166
10. Dohan Ehrenfest DMRL, Andia I, Zumbstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T: Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014;4:3–9
11. Dohan Ehrenfest DMRL, Diss Antoine, Mouhyi J, Charrier JB: Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol* 2010;81:546–555
12. Dohan Ehrenfest DMRL, Doglioli P, Sammartino G: Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009;27:63–69
13. Dohan Ehrenfest DMRL, Albrekston T: Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology* 2009;27:158–167
14. Dohan Ehrenfest DM, Kang BS, Del Corso M et al.: The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 1: evaluation of the vibration shocks of 4 models of table centrifuges for L-PRF. *POSEIDO* 2014;2:129–139
15. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Kang BS et al.: The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 3: comparison of the growth factors content and slow release between the original L-PRF and the modified A-PRF (Advanced Platelet-Rich Fibrin) membranes. *POSEIDO* 2014;2:155–166
16. Esposito M, Coulthard P, Thomsen P, Worthington HV: Enamel matrix derivative for periodontal tissue regeneration in treatment of intrabony defects: a Cochrane systematic review. *J Dent Educ* 2004; 68:834–844
17. Esposito M, Coulthard P, Worthington HV: Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2003;CD003875

18. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV: Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2005;CD003875
19. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV: Enamel matrix derivative (Emdogain(R)) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2009;CD003875
20. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV: Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *A Cochrane systematic review. Euro J Oral Implantol* 2009;2:247–266
21. Fischer J, Kolk A, Wolfart S et al.: Future of local bone regeneration – Protein versus gene therapy. *J Craniomaxillofac Surg: official publication of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery* 2011;39:54–64
22. Frerich B: Tissue Engineering in der MKG-Chirurgie. *Journal der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie* 2004;29:33–38
23. Fukuda A, Takemoto M, Saito T et al.: Osteoinduction of porous Ti implants with a channel structure fabricated by selective laser melting. *Acta biomater* 2011;7:2327–2336
24. Hammarström L: The role of enamel matrix proteins in the development of cementum and periodontal tissues. *Ciba Found Symp* 1997;205:246–255; discussion 255–260
25. Hassan KS, Alagl AS, Abdel-Hady A: Torus mandibularis bone chips combined with platelet rich plasma gel for treatment of intrabony osseous defects: clinical and radiographic evaluation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41: 1519–1526
26. Ibarretxe G, Crende O, Aurrekoetxea M, García-Murga V, Etxaniz J, Unda F: Neural crest stem cells from dental tissues: A new hope for dental and neural regeneration. *Stem Cells Int* 2012; 2012:1–12
27. Ikeda E, Morita R, Nakao K et al.: Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106: 13475–13480
28. Ito K, Yamada Y, Nakamura S, Ueda M: Osteogenic potential of effective bone engineering using dental pulp stem cells, bone marrow stem cells, and periosteal cells for osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26: 947–954
29. Jaiswal GR, Kumar R, Khatri PM, Jaiswal SG, Bhongade ML: The effectiveness of enamel matrix protein (Emdogain®) in combination with coronally advanced flap in the treatment of multiple marginal tissue recession: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol* 2012;16:224–230
30. Kempen DHR, Creemers LB, Alblas J et al.: Growth factor interactions in bone regeneration. *Tissue Eng Part B* 2010;16: 551–566
31. Khairy NM, Shendy EE, Askar NA, El-Rouby DH: Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:249–255
32. King WJ, Krebsbach PH: Growth factor delivery: how surface interactions modulate release in vitro and in vivo. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:1239–1256
33. Kirkland NT, Birbilis N, Staiger MP: Assessing the corrosion of biodegradable magnesium implants: a critical review of current methodologies and their limitations. *Acta Biomater* 2012;8:925–936
34. Kodonas K, Gogos C, Papadimitriou S, Kouzi-Koliakou K, Tziapas D: Experimental formation of dentin-like structure in the root canal implant model using cryopreserved swine dental pulp progenitor cells. *J Endodont* 2012;38:913–919
35. Kolk A, Haczek C, Koch C et al.: A strategy to establish a gene-activated matrix on titanium using gene vectors protected in a polylactide coating. *Biomater* 2011;32: 6850–6859
36. Kolk A, Handschel J, Drescher W et al.: Current trends and future perspectives of bone substitute materials – From space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg: official publication of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery* 2012;40:706–718
37. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J: Robbins and Cotran pathologic basis of disease, Professional Edition: Expert Consult – Online and Print, 8e (Robbins Pathology). Saunders, 2009
38. Lee J-W, Kim S-G, Kim J-Y et al.: Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol* 2012;113: 459–463
39. Leitner GC GR, Neumuller J et al.: Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang* 2006;91: 135–139
40. Lekovic V, Milinkovic I, Aleksic Z et al.: Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol Res* 2012;47:409–417
41. Liu Y, Chen C, He H et al.: Lentiviral-mediated gene transfer into human adipose-derived stem cells: role of NELL1 versus BMP2 in osteogenesis and adipogenesis in vitro. *Acta Biochim Biophys Sin* 2012;44: 856–865
42. Lopes NMA, Vajgel A, Oliveira DM, Santana Santos T, Wassall T: Use of rhBMP-2 to reconstruct a severely atrophic mandible: a modified approach. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1566–1570
43. McGuire MK et al.: Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 2: Histological evaluation. *J Periodontol* 2003; 74:1126–1135
44. McGuire MK et al.: Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue: comparison of clinical parameters at 10 years. *J Periodontol* 2012;83:1353–1362
45. Metzler P, Wilmowsky C, Zimmermann R, Wiltfang J, Schlegel KA: The effect of current used bone substitution materials and platelet-rich plasma on periosteal cells by ectopic site implantation: An in-vivo pilot study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40:409–415
46. Mishra A, Avula H, Pathakota KR, Avula J: Efficacy of modified minimally invasive surgical technique in the treatment of human intrabony defects with or without use of rhPDGF-BB gel – a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2013;40: 172–179
47. Morszceck C, Gosau M: Stammzellen in der oralen Regeneration. *Dtsch Zahnärztl Z* 2013;68:348–352
48. Pinto NR, Pereda A, Jiménez P et al.: The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 2: macroscopic, photonic microscopy and Scanning Electron Microscopy analysis of 4 kinds of L-PRF clots and membranes. *POSEIDO* 2014;2:141–154
49. Ramasubramanian A, Shiigi S, Lee GK, Yang F: Non-viral delivery of inductive and suppressive genes to adipose-derived stem cells for osteogenic differentiation. *Pharm Res* 2011;28:1328–1337
50. Sánchez-González DJ, Méndez-Bolaina E, Trejo-Bahena NI: Platelet-rich plasma peptides: Key for regeneration. *Int J Pept* 2012;2012:1–10
51. Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I et al.: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol* 2004;75: 726–733
52. Sauerbier S, Rickert D, Gutwald R et al.: Bone marrow concentrate and bovine bone mineral for sinus floor augmentation: a controlled, randomized, single-blinded clinical and histological trial-per-protocol analysis. *Tissue Eng Part A* 2011;17: 2187–2197
53. Sauerbier S, Stricker A, Kuschnierz J et al.: In vivo comparison of hard tissue regeneration with human mesenchymal stem cells processed with either the FICOLL method or the BMAC method. *Tissue Eng Part C Methods* 2010;16:215–223
54. Sculean A et al.: Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:374–381
55. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Gera I, Reich E: Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) combined with a bovine-derived xeno-

- graft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22: 259–267
56. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Chiantella GC, Gera I, Donos N: Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative combined with a bovine-derived xenograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:47–55
 57. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I: Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:139–147
 58. Sculean A, Windisch P, Szendrői-Kiss D et al.: Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix derivative combined with a biphasic calcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects. *J Periodontol* 2008;79: 1991–1999
 59. Sculean A et al.: Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008;35:817–824
 60. Sherley JL: Asymmetric cell kinetics genes: the key to expansion of adult stem cells in culture. *ScientificWorldJournal* 2002;2:1906–1921
 61. Shi J, Zhang X, Zhu J et al.: Nanoparticle delivery of the bone morphogenetic protein 4 gene to adipose-derived stem cells promotes articular cartilage repair in vitro and in vivo. *Arthroscopy* 2013;29: 2001–2011.e2002. doi: 10.1016/j.arthro. 2013.09.076.
 62. Simonpieri A DCM, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G: Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1231–1256
 63. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A et al.: Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1231–1256
 64. Sindler AJ BS, Reynolds MA: Evaluation of allogenic cellular bone graft for ridge augmentation: A case report. *J Periodontol* 2013;3:159–165
 65. Singh A, Kohli M, Gupta N: Platelet rich fibrin: A novel approach for osseous regeneration. *J Maxillofac Oral Surg* 2001;11: 430–434
 66. Smeets R, El-Moawen A, Jung O et al.: From bench to application: Current practices in tissue engineering and its realisation at maxillofacial units in Germany, Austria and Switzerland. *J Craniomaxillofac Surg* 2014d: S1010–S182(14) 00045–6
 67. Smeets R, Hanken H, Jung O et al.: Knochenersatzmaterialien-Aktueller Stand und ein Ausblick in die Zukunft. *Der MKG-Chirurg* 2014;7:53–67
 68. Smeets R, Jung O, Hanken H et al.: Was können regenerative Materialien in der Zahnmedizin leisten – und wo sind die Grenzen? *Dtsch Zahnärztl Z* 2014;12: 708–721
 69. Smeets R, Maciejewski O, Gerresen M et al.: Impact of rhBMP-2 on regeneration of buccal alveolar defects during the osseointegration of transgingival inserted implants. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol* 2009;108:e3–e12
 70. Sun P, Wang J, Zheng Y, Fan Y, Gu Z: BMP2/7 heterodimer is a stronger inducer of bone regeneration in peri-implant bone defects model than BMP2 or BMP7 homodimer. *Dent Mater J* 2012;31: 239–248
 71. Takahashi C, Yoshida H, Komine A, Nakao K, Tsuji T, Tomooka Y: Newly established cell lines from mouse oral epithelium regenerate teeth when combined with dental mesenchyme. *In vitro cellular & developmental biology*. *Animal* 2010;46:457–468
 72. Tamimi FM MS, Tresguerres I, Jerez LB: A comparative study of two methods for obtaining platelet-rich plasma. *J Oralmaxillofac Surg* 2007;65:1084–1093
 73. Urist MR: Bone: formation by auto-induction. 1965. *Clinic Orthop Relat Res* 2002;4–10
 74. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT: Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. *Trends Cell Biol* 2010;20:715–722
 75. Werther K, Christensen IJ, Nielsen HJ: Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) in circulating blood: significance of VEGF in various leucocytes and platelets. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:343–350
 76. Wild M, Schumacher R, Mayer K et al.: Bone regeneration by the osteoconductivity of porous titanium implants manufactured by selective laser melting: A histological and micro computed tomography study in the rabbit. *Tiss Eng Part A* 2013;19:2645–2654
 77. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X: Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:321–328
 78. Zou D, He J, Zhang K et al.: The bone-forming effects of HIF-1 α -transduced BMSCs promote osseointegration with dental implant in canine mandible. *PLoS ONE* 2012;7:e32355

BEAUTIFIL Flow Plus

Injizierbares Hybrid-Komposit

- Geeignet für alle Kavitätenklassen
- Einfache Anwendung und schnelle Politur
- Natürliche Ästhetik über wirksamen Chamäleon-Effekt
- Hohe Radiopazität
- Nachhaltige Fluoridfreisetzung

F00 – Zero Flow

Standfest mit außergewöhnlicher Modellierbarkeit zum mühelosen Formen der okklusalen Anatomie, Randleisten und komplizierter Oberflächendetails



F03 – Low Flow

Moderate Fließfähigkeit zur Restauration von Fissuren, gingivanahen Defekten und zum Auftragen als Baselineer

