

Regenerative Parodontitistherapie

Prof. Dr. Th. Hoffmann

Inhaltsverzeichnis

Biologische Grundlagen

Begriffsbestimmungen

Therapeutische Beeinflussung der parodontalen Regeneration

Therapieziele und Ergebnisevaluation

Entscheidungsfindung

Patientenassoziierte Faktoren

Defektcharakteristik

Therapieassoziierte Faktoren

Spaltstabilität / Membranexposition

Antibiotikaapplikation

Operationstechniken

Therapieergebnisse

Literaturverzeichnis

Biologische Grundlagen

Bereits vor 40 Jahren wies Björn (5) nach, dass nach therapeutischer Intervention ein langes Saum- oder Verbindungsepithel die behandelte Wurzeloberfläche besiedelt.

Wie Melcher ein knappes Jahrzehnt später feststellte, geht die Neubildung ligamentärer Strukturen von Vorstufen ligamentärer Fibroblasten (Progenitorzellen) ausschließlich aus Bereichen intakten Periodontalligaments aus (65, 66).

In experimentellen Studien am Hund und am Affen wurden folgende Regenerationsmechanismen des Parodonts in Abhängigkeit der Umsatzrate der verschiedenen Gewebe (turn-over) ermittelt (30, 39, 45, 46, 54, 70, 76, 77, 89):

1. nach Instrumentierung der Wurzeloberfläche migriert ein langes Verbindungsepithel bis zur apikalen Instrumentationsgrenze,
2. Kontakt der Zellen aus dem subepithelialen Bindegewebe, Granulationsgewebe oder Knochen mit der Wurzeloberfläche führt zu Wurzelresorptionen, Dentin-Attachment und/oder Ankylose,
3. begrenzte knöcherner Regeneration ist möglich,
4. de-novo-Formation ligamentärer Strukturen erfolgt ausschließlich durch die zielgerichtete Koronalmigration phänotypischer Zellen aus der Region intakten Periodontalligaments und damit sehr limitiert.

Wenngleich die Apikalmigration des Saumepithels als biologisch sinnvoller Mechanismus Wurzelresorptionen und Ankylosen nach mechanischer Bearbeitung der Wurzeloberfläche vorbeugt, behindert diese jedoch eine Koronalmigration der ligamentären Fibroblasten und damit eine optimale Regeneration.

Begriffsbestimmungen

Regeneration ist als die Wiederherstellung von Struktur und Funktion durch Erkrankung oder andere Einflussfaktoren verlorengegangener oder zerstörter Gewebe definiert. Hinsichtlich des alveolären Parodonts bedeutet dies die de-novo-Formation von Zement, Periodontalligament und Alveolarknochen mit entsprechender Faserinsertion und funktioneller Ausrichtung.

Reparation ist dadurch gekennzeichnet, dass entweder Struktur und/oder Funktion nur unvollständig wiederhergestellt werden. Sie umfasst das lange Saumepithel, die bindegewebige (narbige) Anheftung, die limitierte Zementneubildung, das Dentin-Attachment, die knöcherner Auffüllung, die Resorptionen und die Ankylose.

Therapeutische Beeinflussung der parodontalen Regeneration

Die parodontale Regeneration wird durch Proliferation undifferenzierter Mesenchymzellen, deren zielgerichtete Migration (Chemotaxis), Attachment und Differenzierung der verschiedenen Zelltypen (Mesenchymzellen, Fibroblasten, Zementoblasten, Osteoblasten) determiniert.

Klinische und experimentelle Versuche eine echte Regeneration parodontaler Gewebe zu erzielen, haben eine lange Tradition (21, 57, 61, 71, 76, 82, 88, 95, 103). Die Methode der gelenkten beziehungsweise gesteuerten Geweberegeneration (GTR, GPTR) wurde erstmals 1982 (76) publiziert. Ursprüngliche Idee war es, mit Hilfe einer **Membran** (oder „**Barriere**“) den Defekt allseitig etwa zwei bis drei Millimeter überlappend zu umschließen. Damit soll die Apikalmigration des Saumepithels limitiert und den Fibroblasten aus den intakten ligamentären Bereichen die Koronalmigration ermöglicht werden.

Zurzeit wird als Ziel der GTR eine Wundstabilisierung formuliert.

Während die ersten Membranen aus Milliporefiltern sowie expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE) bestanden und in einem Zweiteingriff nach etwa sechs Wochen entfernt werden mussten, ist zwischenzeitlich eine Vielzahl von Materialien geprüft und verfügbar (Tabelle 1).

In der parodontischen Therapie haben sich sowohl die nicht resorbierbaren ePTFE – Membranen, die resorbierbaren Laktid-Glykolid-Polymere und Laktidsäurepolymere als synthetische sowie die Kollagenmembran als natürliche Biomaterialien etabliert.

Therapieziele und Ergebnisevaluation

Das Therapieoptimum regenerativer Maßnahmen intraossärer Defekte besteht in der kompletten Defektauffüllung durch echte Regeneration, das heißt Zement-, Ligament- und Knochenneubildung. Wird dies nicht möglich, ist die Zielformulierung der zweiten Ebene das Erreichen eines Knochenzugewinns und der dritten Ebene eines klinischen Attachmentgewinns.

Bei Furkationsbefall umfasst die Zielformulierung der ersten Ebene die komplette Furkationsschließung, der zweiten eine Umwandlung tiefer Furkationsdefekte in flache (Grad II zu Grad I) und der dritten Ebene einen Gewinn an Knochenhöhe und klinischem Attachment (86).

Der Nachweis echter Regeneration des Parodonts gelingt ausschließlich in histomorphologischen Untersuchungen, wobei selbst hier in der Interpretation der

Markenname	Indi- kation	Zusammensetzung	Degradations- prozess	Design	Barrierefunktion (Wochen)	Metabolisation (Monate)
Atrisorb	GTR	poly (D, L-lactid) + N-methyl-2pyrrolidone	Hydrolyse	in situ formende Folie	4 – 6	2 - 3
BioGidePerio	GTR	Schweinekollagen Typ I und III	enzymatisch	zweilagig	16	7
BioGide	GBR	Schweinekollagen Typ I und III	enzymatisch	zweilagig	16 – 20	7
BioMed	GTR	Rinderkollagen Typ I	enzymatisch	einlagig	6	3
Ethisorb	GTR/GBR	poly(L-lactid-co- glycolid) 10/90	Hydrolyse	Fasergeflecht	4 – 6	3 - 4
Guidor	GTR/GBR	poly (L-lactid-co-D, L-lactid) & Zitronensäure-ester	Hydrolyse	zweilagig	12 - 16	9 - 12
Osmed	GTR	poly (D, L-lactid)	Hydrolyse	einlagig	4 – 6	3 - 4
EpiGuide	GTR	poly (D, D-L, L-lactid)	Hydrolyse	einlagig	4 – 6	3 - 4
Paroguide	GTR/GBR	säurebehandeltes Rinderkollagen	enzymatisch	einlagig Typ I	12	6
Resolut	GTR	poly (D, L-lactid-co-glycolid) 85/15 Folie, Polyglycolidfasern	Hydrolyse	dreilagig	4 – 6	3 - 4
Resolut XT	GBR	poly (D, L-lactid-co-glycolid)	Hydrolyse	einlagig	12	6
Biofix-Membran	GBR	Polyglycolidfasern und -matrix (SR-PGA)	Hydrolyse	einlagig	4 – 6	3 - 4
Vicryl	GTR	poly (L-lactid-co-glycolid) 10/90	Hydrolyse	geflochtenes Netz	4 – 6	2 - 3

Ergebnisse differente Meinungen vorherrschen (9). Es konnte in einer Anzahl experimenteller Studien am Hund und am Affen sowie an Hand wenigen menschlichen Autopsiematerials gezeigt werden, dass die GTR unter Verwendung nicht resorbierbarer ebenso wie resorbierbarer Membranen zu Neubildung von Wurzelzement, Desmodont und alveolärem Stützknochen führt (9, 25).

Neuere Untersuchungen zeigten dies auch für das Schmelzmatrixprotein Emdogain® (33, 34, 37, 67, 90).

Ob die Gewebe eine echte Verbindung mit der behandelten Wurzeloberfläche eingehen, findet unterschiedliche Bewertung. Auf Grund der an entkalkten histologischen Präparaten in der überwiegenden Mehrheit zu beobachtenden Ablösung der regenerierten Strukturen von der Wurzeloberfläche könnte auch nur von einer Auflagerung und demzufolge minderer Qualität des Regenerationsergebnisses ausgegangen werden (89).

Da sich derartige histologische Untersuchungen am Menschen aus ethischen Gründen ebenso wie aus dem Therapieanliegen des Zahnerhaltes verbieten oder zumindest stark einschränken, steht als weitere Bewertungsmöglichkeit die Reentry-Operation zur Verfügung. Sie wird zwar zur Entfernung nicht resorbierbarer Membranen notwendig, erübrigt sich jedoch bei den resorbierbaren Materialien und bleibt demzufolge aus gleichen ethischen Gründen streng limitiert. In ihrem Aussagewert liegt sie deutlich unter der histologischen Prüfung, da klinisch weder eine Bewertung des neugebildeten Gewebes (Knochen, Osteoid, Narbengewebe) noch der Zement- oder Desmodontregeneration gelingt, so dass über die metrische Erfassung der Defektauffüllung lediglich quantitative Aussagen möglich werden.

Dabei kann davon ausgegangen werden, dass nur etwa 50 % des zum Zeitpunkt der Membranentfernung neugebildeten Gewebes maturieren (23, 97).

Somit verbleiben für den Praktiker die Erfassung der Reduzierung der Sondierungstiefe und des Attachmentverlusts sowie die radiografische Diagnostik. Letztere lässt ausschließlich unter standardisiertem Vorgehen (nach Möglichkeit über Subtraktionsradiografie) echte Vergleiche zu (42).

Wenngleich auf diese Weise eine Bewertung der klinischen Dynamik gelingt, ist durch methodische und biologische Limits das Risiko falsch positiver Aussagen nicht auszuschließen (3, 9, 55, 58) und die Spezifizierung abgelaufener Regenerationsleistungen nicht möglich.

Entscheidungsfindung

Die differenzialtherapeutische Entscheidung zu regenerativer Therapie sollte auf der Grundlage wissenschaftlicher Evidenz erfolgen, um Therapiestrategien mit hohem prognostischen Wert umzusetzen (4, 13, 25, 26, 43, 64, 50, 86). Dem Rechnung tragend werden im Folgenden die Ergebnisse repräsentativer Studien sowohl bezüglich der eigentlichen Behandlungsergebnisse als auch der die Therapie beeinflussenden Faktoren zusammenfassend dargestellt. Dabei hat sich gezeigt, dass die Therapieergebnisse im Wesentlichen von Patienten-, Defekt- und Therapieassoziierten Faktoren (Abb. 1 – 3; 6 – 8 am Ende des Scripts; Tab. 2) abhängig sind (13, 50).

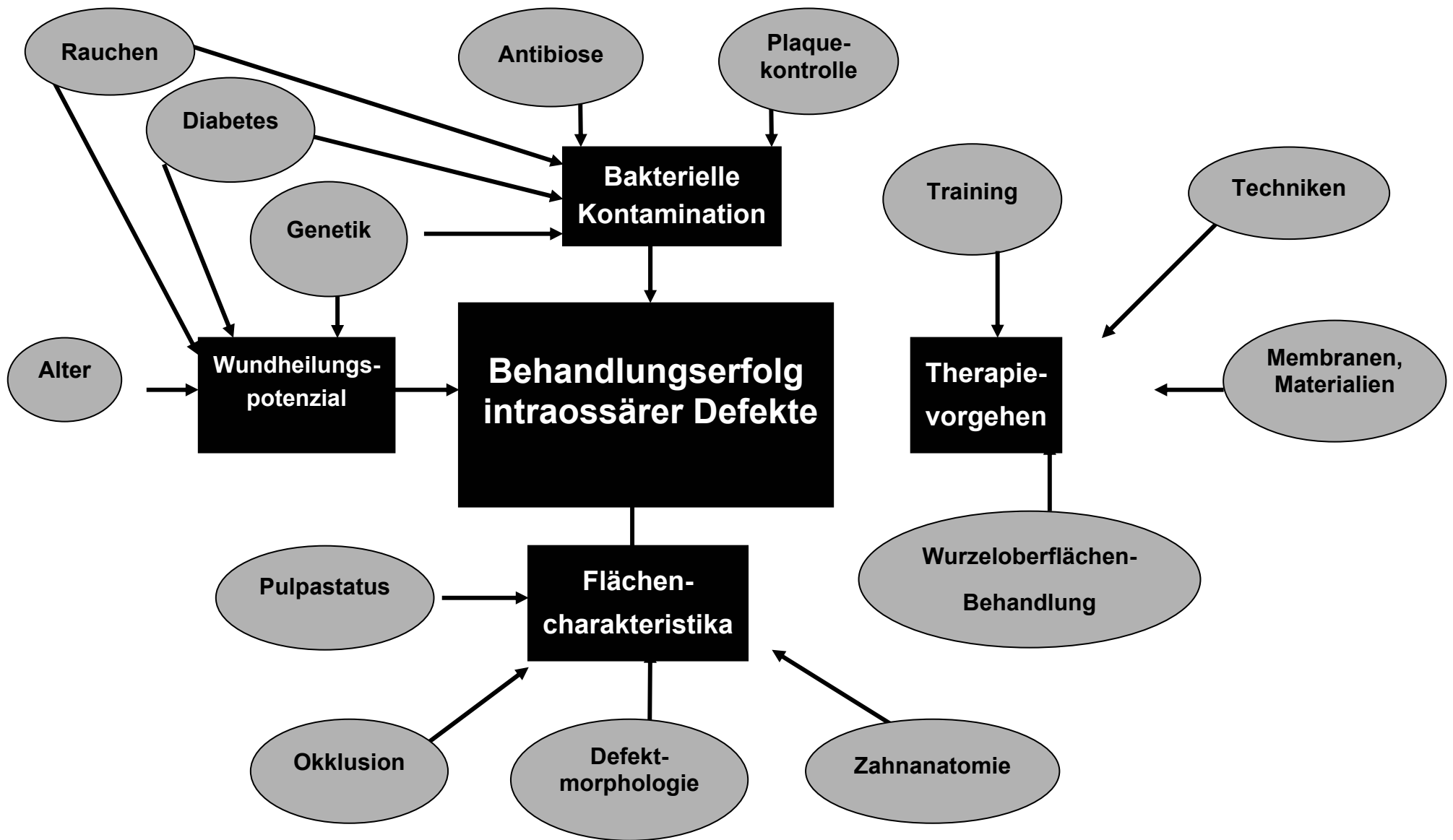
Tab. 2: Das Therapieergebnis beeinflussende Faktoren

Patientenassoziiert	Therapieassoziiert
<ul style="list-style-type: none">• Allgemeinerkrankungen/ Medikationen• Habits (Rauchen)• Plaquekontrolle• Compliance• Defektmorphologie/ -lokalisation• Infektion	<ul style="list-style-type: none">• Vorbereitung• Biomaterialien/Chirurgie• Plantationen• Spaltstabilität• Membranexposition• Antibiotische Therapie

1. Patientenassoziierte Faktoren

Allgemeinerkrankungen

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Diabetes mellitus als Risikofaktor (31, 32, 51) andere Allgemeinerkrankungen (Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose) als Risikoindikatoren (43, 56) der marginalen Parodontitis in Betracht gezogen werden müssen. Inwieweit diese Erkrankungen die individuelle Regenerationspotenz des Parodonts beeinflussen, ist nicht sicher geklärt, wobei in früheren (47) und auch neueren Untersuchungen (84) bei kontrollierten Diabetikern keine Unterschiede in der Therapiereaktivität im Vergleich zu Gesunden festgestellt wurden. Unabhängig davon gilt es, in der Indikation sowie bei der Nachsorge der GTR den allgemeinen Gesundheitsstatus (Infektionskrankheiten, allgemeines Infektionsrisiko, Transplantatpatienten, Multimedikationen, Bindegewebserkrankungen und andere) zu beachten.



Rauchen

Rauchen wurde als Risikofaktor der marginalen Parodontitis bestätigt (31, 32), und es resultierten nach GTR bei Rauchern signifikant schlechtere Ergebnisse als bei Nichtrauchern (15, 50, 63, 83, 97, 99). Dabei wird einerseits die Plaquekomposition, andererseits die Regenerationspotenz beeinflusst (50). Ein Einstellen des Rauchens vor therapeutischer Intervention und während der Heilungsphase könnte zur Verbesserung der Prognose führen (50).

Plauekontrolle / Compliance

Optimale individuelle und professionelle Plauekontrolle stellen eine wesentliche Voraussetzung für den Langzeiterfolg jeden parodontischen Eingriffes dar. Dies trifft in besonderem Maße für die GTR zu, wobei klinisch kontrollierte Studien einen direkten Zusammenhang zwischen niedrigen Plauescores (gegen Null gehend) und stabilem klinischen Attachmentgewinn beziehungsweise höheren Werten (>1) und signifikant geringerem Attachmentgewinn oder auch Attachmentverlust (losing sites) zeigten (6, 7, 15, 16, 17, 40, 50, 59, 60).

Ebenso positiv korreliert ist logischerweise die Compliance des Patienten (14, 15, 96). Bei fehlender Mitarbeit erhöht sich das Risiko des Attachmentverlustes auf das bis zu 50fache (15).

Infektion

Eine wesentliche Voraussetzung für den Behandlungserfolg stellt die Vermeidung der Infektion dar. Dabei stehen Membranexposition und Wundinfektion in einem engen Wechselverhältnis, wobei Ursache und Wirkung nicht eindeutig aufgeklärt sind. Die Resultate mikrobiologisch kontrollierter Regenerationsstudien weisen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen früher Rekolonisation mit paropathogenen Schlüsselkeimen und geringem Attachmentgewinn, ausbleibender Defektauffüllung sowie mitunter Attachmentverlust (losing sites) hin (18, 59, 60, 72, 73, 74). Als kritischer Absolutwert wird die Schwelle von 10^8 Mikroorganismen diskutiert (72). Inwieweit eine virale Infektion mit dem humanen Cytomegalievirus und dem Epstein- Barr- Typ 1- Virus gleichermaßen an einem Behandlungsmißerfolg beteiligt sein kann (94), bleibt in weiteren Studien zu klären.

2. Defektcharakteristik

In die Defektcharakteristik fließen neben der Defektmorphologie Faktoren wie endodontischer Status, okklusale Belastung und Zahnanatomie ein.

intraossäre Knochentaschen:

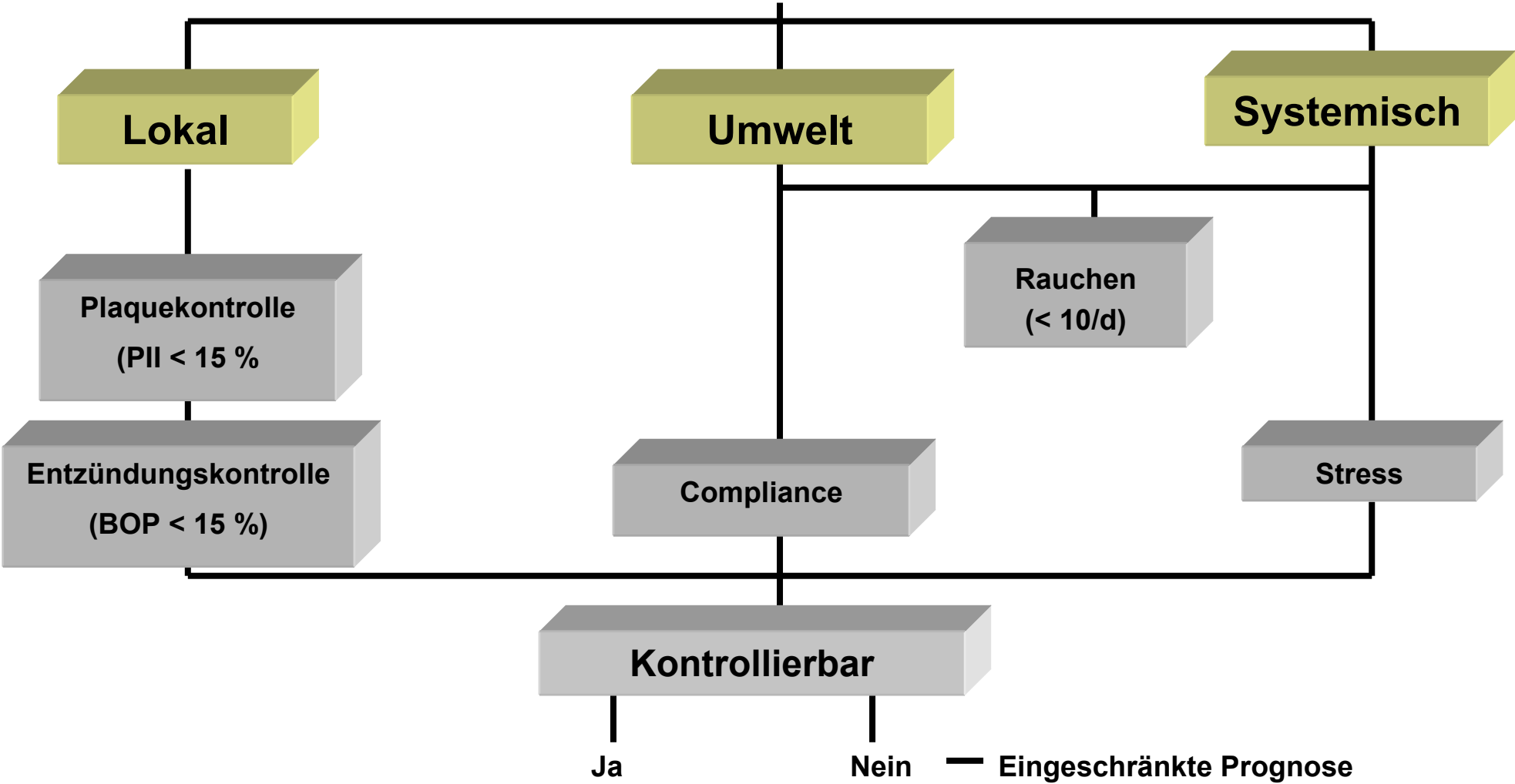
Die generelle **Defekttiefe**, die **Defektbreite** und die Anzahl der den Defekt begrenzenden **Knochenwände** können das Behandlungsergebnis beeinflussen. Einige Autoren dokumentierten bei mehrwandig begrenzten intraossären Defekten signifikant bessere Ergebnisse als bei einwandigen und schüsselförmigen (16, 17). Demgegenüber weisen neuere Ergebnisse darauf hin, dass die Defekttiefe (92), besonders jedoch die Angulation der intraossären Knochentasche einen Einfluss auf den zu erwartenden Attachmentgewinn und die knöcherne Auffüllung haben (13, 96, 98). Dabei korrelieren Defekttiefe und Regenerationsergebnis direkt, Defektbreite oder -angulation und Regenerationsergebnis indirekt miteinander (Tab. 3).

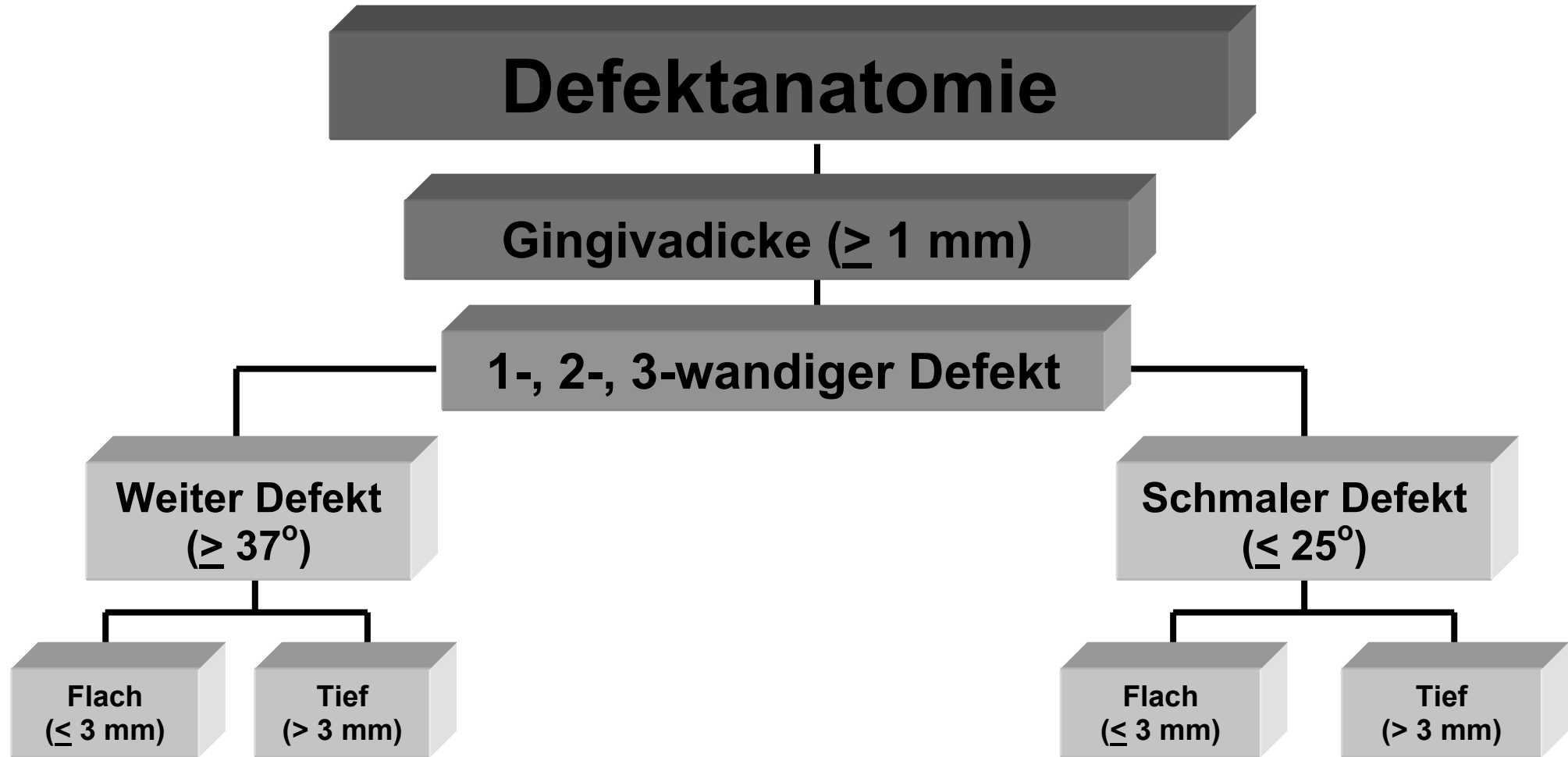
Tab. 3: Faktoren, die den Attachmentgewinn signifikant beeinflussen (nach 22)

	Koeffizient	t-Werte	P-Wert
Initialer Attachmentverlust	0,40	6,20	< 0,001
Defekttiefe	0,26	6,23	0,004
Defektweite	- 0,38	- 2,97	0,035
Exposition	- 0,23	- 2,05	0,042
Plaque	0,81	- 3,70	0,003

Schüsselförmige Resorptionen und horizontale Defekte weisen die geringsten Aussichten auf Regeneration auf, was sich einerseits aus der Schwierigkeit der Spaltstabilisation, andererseits aus den geringen Ressourcen intakter Ligamentfläche ableitet. Wenngleich titanverstärkte, nicht resorbierbare ePTFE-Membranen eine bessere Spaltstabilität bewirken sollen, ist mit den genannten Defekten ebenso wie mit der Einbeziehung parodontisch „hoffnungsloser“ Zähne die Indikation der GTR überschritten und eine Kalkulierbarkeit der Ergebnisse nicht möglich (25, 26).

Patienten – assoziierte Faktoren





—————→ **Verbesserte Voraussagbarkeit / Prognose** —————→

Zum Einfluss endodontisch behandelter Zähne auf die parodontale Regeneration liegt keine ausreichende Evidenz vor. Fallkontrollstudien zeigen, dass der endodontische Status einerseits ohne Einfluss auf das Regenerationsergebnis sein kann oder es andererseits negativ beeinflusst (50).

Furkationsbefall Grad II (F II):

Generell führt die GTR an Unterkiefermolaren zu signifikant besseren Ergebnissen als an Oberkiefermolaren, liegen an bukkalen Bifurkationen oberer Molaren im Gegensatz zu den approximalen Furkationen günstigere Voraussetzungen vor (59, 68, 78, 81). Molaren mit hohem Wurzelstamm ermöglichen eine bessere Membran- und Lappenfixation als solche mit einem sehr schmalen Wurzelstamm. Ausgeprägte Konkavitäten im Bereich des Wurzelstamms oder des Furkationseingangs erschweren die Membranadaptation und sind gegebenenfalls, ebenso wie in die Furkation reichende Schmelzprojektionen durch odontoplastische Maßnahmen zu korrigieren.

3. Therapieassoziierte Faktoren

Ebenso wie biologische, morphologische und subjektive patientenbezogene Faktoren (Wirtsreaktivität, Genetik, Alter) die differenzialtherapeutische Entscheidung und den Behandlungserfolg beeinflussen, bedürfen jene des Therapievorgehens einer Diskussion.

Vorbehandlung

Die **Vorbehandlung** vor der GTR stellt eine **conditio sine qua non** dar. Sie dient, als eine der wesentlichsten Grundlagen des chirurgischen Therapieerfolgs, einerseits dem Training und der Kontrolle der Mundhygiene sowie der Patientenaufklärung, andererseits der Behandlung der gingivalen und parodontalen Entzündung (mit Einschätzung der individuellen Therapiereaktivität) und ist demzufolge **gleichermaßen akribisch** durchzuführen wie die darauffolgende regenerative Therapie.

Biomaterialien

Die hauptsächlichen Anforderungen an die in der GTR eingesetzten Biomaterialien sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Am meisten untersucht wurden die ePTFE-Membranen.

Tab. 4: Anforderungen an in der GTR verwendete Biomaterialien

Membran-eigenschaften	Biologische/klinische Bedeutung	Ziel
Biokompatibilität	<ul style="list-style-type: none"> • minimale Fremdkörperreaktion • keine chronische Entzündung • keine immunogene Reaktion • keine toxische Reaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • gute Gewebeakzeptanz • keine negative Beeinflussung der GTR • Optimierung der Wundheilung • keine Immunreaktion/Sensibilisierung
Zellokklusivität	<ul style="list-style-type: none"> • Verhinderung der Zellpassage • Ermöglichung der Passage von Makromolekülen, Gasen (Ernährung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Berechenbare Isolation des Defektraumes
Platzhalterfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Schaffung und Erhaltung eines Platzes für Koagulum • Definieren eines maximalen Raumes für potentielle Regeneration 	<ul style="list-style-type: none"> • Material ist steif / fest genug, einen Zwischenraum zu kreieren und zu erhalten • Material verfügt über entsprechende Resorptionskinetik
Gewebsintegration	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrostruktur des Materials erlaubt ein Einwachsen/Attachment des Bindegewebes 	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilisation der Wunde und des Lappens • Verhinderung der Epithelmigration
Wundstabilisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilisierung der bedeckenden Gewebe • Schutz der Wunde • Sicherung einer Verbindung an den Rändern des Materials 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung des Risikos der <ul style="list-style-type: none"> - Rezessionsbildung - Wundinfektion - sekundären Taschenbildung

Vergleichende Untersuchungen der nicht resorbierbaren mit den resorbierbaren Materialien zeigen, dass im Wesentlichen mit beiden Membrantypen analoge Ergebnisse (Tab. 5) erzielt werden können (8, 10, 11, 13, 27, 52, 86, 101). In einigen Studien fielen jedoch die Resultate für Vicryl-Netz[®] (41) und die Kollagenmembranen (2, 10) ungünstiger aus, was auf strukturelle sowie resorptionskinetische Ursachen zurückzuführen ist.

Demzufolge sollte bei den resorbierbaren Materialien den Laktid-Glykolid- sowie den Laktidsäurepolymeren der Vorzug eingeräumt werden (20).

Wurzelkonditionierung

Eine Konditionierung der Wurzeloberfläche (Zitronensäure, Tetracyclin-HCL) führt klinisch zu keinem verbesserten Regenerationsergebnis (26, 48, 86) und kann daher unterbleiben.

Plantationen

Derzeit steht eine von autologen bis zu alloplastischen Materialien reichende Palette von Implantationsmöglichkeiten zur Verfügung (41). Es muss jedoch kritisch hinterfragt werden, inwieweit eine Plantation dem eigentlichen Anliegen der Regenerationssteuerung (de-novo-Formation von Zement, Periodontalligament und Alveolarknochen) gerecht wird.

Beschränkt man das Therapieziel auf die Beförderung der Knochenneubildung, wurden unter Einsatz autologen sowie gefriergetrockneten, dekalzifizierten Knochens vergleichbare Ergebnisse wie unter Membrantechnik beobachtet (1, 24, 28, 52, 68, 69, 87, 100). Alloplastische Materialien fördern die parodontale Regeneration nicht (26), histologisch imponiert eine bindegewebige Einkapselung des Materials.

Emdogain®

Entwicklungsgeschichtlich ist die Schmelzmatrix an der Bildung von Schmelz, Wurzelzement und partiell ligamentärer Strukturen beteiligt, wobei es beim Menschen lediglich während der Wurzelbildung in deren apikalen Bereich zur Sezernierung von Amelogenin kommt. Unter Kontakt mit follikulären Mesenchymzellen wird der Schmelzmatrix ein azelluläres Zementoid aufgelagert. Die Applikation von Emdogain® (aufbereitetes porzines Schmelzmatrixprotein) dient dem Ziel, diese Reaktionsabläufe der Parodontogenese zur Beförderung der Regeneration des Parodonts auszunutzen.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass unter dieser Vorgehensweise vergleichbare Regenerationsergebnisse an intraossären sowie an F II- Defekten unterer Molaren wie nach Membrantherapie resultieren können (19, 36, 37, 38, 67, 80, 91, DGP-Statement).

Die Sicherheit der klinischen Anwendung des Schmelzmatrixproteins, auch nach wiederholter Applikation ist geprüft (104). Die wiederholte Anwendung im Abstand von 2-6 Wochen ließ keine Unterschiede in den Antikörpertitern im Vergleich zur Ausgangssituation nachweisen. Dies deutet auf ein niedriges immunogenes Potenzial des Schmelzmatrixproteins hin.

Da diese Ergebnisse zum Teil auf Fallkontrollstudien basieren, werden weitere Resultate klinisch kontrollierter, vor allem Langzeitstudien, die nötige Evidenz liefern.

Platelet Rich Plasma

Wachstumsfaktoren wie Platelet-Derived-Growth-Factor oder Transforming-Growth-Factor- β spielen eine bedeutende Rolle in der Chemotaxis, Proliferation und Differenzierung phänotypischer Zellen.

Die Anwendung konzentrierter Blutplättchenfraktionen, die beide Wachstumsfaktoren enthalten, hat gezeigt, dass sowohl die Maturationsrate des Knochens als auch die Knochendichte signifikant höher als ohne deren Einsatz ausfielen (62). Für die klinische Applikation im Rahmen der parodontalen Regeneration fehlt jedoch bisher ausreichende wissenschaftliche Evidenz.

Spaltstabilität / Membranexposition

In der Realisierung dieses (mehr mechanischen als biologischen) Zieles spielen sowohl material- als auch operationstechnische Faktoren eine Rolle. Die Membranen müssen in ihrer Resorptionskinetik auf die Zeitdauer der Regenerationsabläufe abgestimmt sein, über eine ausreichende Stabilität und Steifheit/Festigkeit verfügen und sich unkompliziert und sicher handhaben lassen. Ihre optimale Fixation, die einerseits einer Membrankollabierung in den Defekt andererseits einer Membranaufwerfung entgegenwirkt, ist sowohl für die spannungsfreie Reposition des Mukoperiostlappens und die Prävention mechanisch bedingter Membranexposition als auch für die Spaltraumstabilisierung wesentlich (99). Ebenso gilt es, in dem vier- bis sechswöchigen postoperativen Zeitraum mechanische Irritationen im Operationsgebiet zu vermeiden, was den Ersatz der mechanischen durch eine chemische Plaquekontrolle (Chlorhexidinspülung, -gelapplikation) erforderlich macht.

Die GTR ist mit einem Risiko der Membranexposition von etwa 30 % innerhalb der beiden ersten und bis zu 50 % innerhalb der ersten vier Wochen post operationem (22) behaftet. Exponierte Membranen wirken als Kappillarspalt für die bakterielle Besiedlung (Infektion), und eine Exposition innerhalb der ersten beiden postoperativen Wochen reduziert den Attachmentgewinn und die Knochenauffüllung signifikant (18, 35, 72, 73, 74, 85, 93, 94, 102)(Tab. 5).

Tab. 5: Unter Membranexposition während der ersten beiden postoperativen Wochen resultieren signifikant geringere klinische Attachmentgewinne und knöcherne Defektfüllung (nach 22)

	2 Wochen		4 Wochen	
	ja	nein	ja	nein
Attachmentgewinn	4,2	*	5,0	4,8 ns 4,9
% Knochenauffüllung	71	*	83	79 ns 81

Dies unterstreicht die Bedeutung eines spannungsfrei adaptierten und fixierten, eventuell koronal verschobenen sowie die Membran allseitig bedeckenden Mukoperiostlappens, was durch gewebeschonendes chirurgisches Vorgehen (sulkuläre Inzision, Papilla-Preservation-Technik), gegebenenfalls Periostschlitzungen und sichere Lappenfixation (Horizontale, vertikale Matratzennähte, lateral geführte Nähte) erreicht wird.

Antibiotikaapplikation

Die Notwendigkeit zusätzlicher antibiotischer Therapie wird in der Literatur sehr heterogen diskutiert (50), wobei die Meinungen sowohl zur Applikationsform (lokal versus systemisch) als auch zum Applikationszeitpunkt (prä- versus postoperativ) auseinandergehen. Während in einigen Untersuchungen verbesserte Regenerationsergebnisse nach Antibiotikagabe resultierten (73), konnten andere Studien dies nicht verifizieren (58, 59, 72). Prinzipiell macht sich eine **adjunktive Antibiotikatherapie** im Rahmen der GTR **nicht notwendig**, wobei sie durchaus im Einzelfall zur Sicherung entsprechender Ergebnisse der Vorbehandlung angezeigt sein kann. Wesentlich sind die **postoperative Chlorhexidindigluconat-Verordnung**, die in den ersten zwei bis drei Wochen als täglich zweimalige Spülung (0,2%) und in der dritten/vierten Woche als Gelapplikation erfolgen sollte, sowie die wöchentliche **professionelle Mundhygiene** und eine entsprechende **Nachsorge**.

Operationstechniken

Cortellini & Tonetti (13) wiesen in ihrer Übersicht eigener Studien der Jahre 1990 bis 1997 nach, dass eine strikte Beachtung der aufgeführten Faktoren verbunden mit einer Optimierung der Operationstechnik einen zusätzlichen klinischen Attachmentgewinn von durchschnittlich 1,4 mm (Vergleich 1990 vs 1997) nach sich ziehen kann. Als wesentliche Eckpunkte des chirurgischen Vorgehens sind folgende aufzuführen:

- minimalinvasives Vorgehen,
- Papillenschonung,
- interproximaler Gewebeerhalt,
- sicherer Wundverschluss,
- optimale Nachsorge.

Bei breiten Interdentalräumen und ausreichender Gingivadicke empfiehlt sich eine Inzisionstechnik im Sinne der „Modifizierten Papilla-Preservation-Technik“ oder des „Interproximalen Gewebeerhalts“ :

Modifizierte Papilla-Preservation-Technik

- Horizontalinzision durch die bukkale Papillenbasis,
- Mesiodistal intrasulkuläre Inzision,
- Präparation des bukkalen Mukoperiostlappens,
- Trennung der Papille von der Oberfläche der Nachbarzähne und des Knochens,
- Präparation des oralen Mukoperiostlappens mit mobilisierter Papille,
- Vertikale Entlastungsschnitte und Periostschlitzung fakultativ.

Interproximaler Gewebeerhalt

- Trianguläre (weite) Umschneidung der oralen Papille,
- Schonungsvolle Präparation und Mobilisation mit bukkalem Mukoperiostlappen,
- Präparation des oralen Mukoperiostlappens,
- Vertikale Entlastungsschnitte und Periostschlitzung fakultativ.

Voraussetzungen für diese Vorgehensweise sind:

- lokale Entzündungsfreiheit (Gewebeonus),
- Ausreichende Dicke der oralen Gingiva (>1mm),
- Minimale Breite des Interdentalraumes 2mm.

Der Wundverschluss erfolgt durch:

- Horizontale intern gekreuzte Matrazennaht in der Region der Papillenbasis (bukkal beginnend) zur koronalen Verschiebung und sicheren Fixation des Lappens,
- Vertikale (intern gekreuzte) Matrazennaht zum (tensionsfreien) Verschluss der interdentalen Region .

Beträgt die Breite des Interdentalraumes weniger als 2 mm sollte die „Vereinfachte Papilla-Preservation-Technik“ angewandt werden:

- Inzision durch die den Defekt deckende Papille von medio-bukkal des betroffenen zum Kontaktpunkt des Nachbarzahnes (Skalpell parallel zur Zahnachse),
- Weiterführung als intrasulkuläre Inzision an den Nachbarzähnen,
- Präparation des bukkalen Mukoperiostlappens,
- Schonungsvolle Präparation der interproximalen Bindegewebes gemeinsam mit dem oralen Mukoperiostlappen,
- Vertikale Entlastungsschnitte und Periostschlitzung fakultativ.

Der Wundverschluss erfolgt durch:

- Horizontale intern gekreuzte Matrazennaht von mediobukkal des Defekt-Nachbarzahnes über den margo alveolaris an der approximalen Wurzeloberfläche geführt nach mediopalatinal und zurück („offset“- oder lateral geführte Matrazennaht),
- Bei schmalem Approximalraum folgt eine Situationsnaht, bei breiterem zwei,
- Bei breitem Approximalraum und genügend Gewebeangebot folgt eine vertikale Matrazennaht.

Therapieergebnisse (Tab. 6 - 8)

In Abhängigkeit des Ausgangsbefundes werden in der Therapie intraossärer Defekte klinische Attachmentgewinne von zwei bis vier (im Einzelfall mehr als vier) Millimetern erzielt.

Vergleichbare Ergebnisse zur Behandlung von Furkationsdefekten sind in einzelnen Studien (F II geschlossen oder in F I überführt) dokumentiert (15, 29, 79).

Eine kritische Analyse vorliegender Daten zeigt jedoch, dass das Hauptziel des kompletten Furkationsschlusses selten erreicht wird, nur tendenzielle klinische, keine signifikanten Unterschiede zur mechanischen Infektionsbekämpfung resultieren (86).

Eine Zusammenfassung der Daten (86) lässt folgende Aussagen zu:

- Durchschnittlicher horizontaler Attachmentgewinn 2 – 2,5 mm (mechanisch 1 – 1,5 mm)
- Durchschnittlicher vertikaler Attachmentgewinn 2mm (mechanisch 1mm)
- Defktauffüllung 0 % - 60 %
- FII zu FI 20 % - 50 %
- Ergebnisse unabhängig vom Membrantyp
- Keine Verbesserung der Ergebnisse durch
 - o Wurzelkonditionierung
 - o Plantationen
- Keine voraussagbaren Erfolgsaussichten bei
 - o Unterkiefermolaren mit FIII
 - o Oberkieferfurkationsdefekten

Aktuelle Daten metaanalytischer Untersuchungen

Needleman, I.G. et al.

Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects (Cochrane review).

In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software

Um die Effizienz der GTR bei der Therapie intraossärer Defekte zu beurteilen, wurde sie mit der gegenwärtigen Standardmethode der chirurgischen Parodontitistherapie, der Lappenoperation, verglichen.

Dazu erfolgte eine elektronische MEDLINE Recherche bis zum Oktober 2000. Per Hand wurden das Journal of Periodontology, das Journal of Clinical Periodontology, das Journal of Periodontal Research und die Bibliografien aller relevanten Zeitschriften durchgesehen, ebenfalls bis zum Oktober 2000. Zusätzlich wurden Expertengruppen kontaktiert.

Es gingen randomisierte kontrollierte Studien von mindestens 12 Monaten Dauer, die die GTR (mit oder ohne Knochenersatzmaterial) mit Lappenoperationen in der Therapie intraossärer Defekte verglichen, in die Prüfung ein.

Ausgeschlossen waren Furkationsbeteiligung und die spezielle Therapie der Early Onset Periodontitis.

Letztlich konnten 11 Studien in die Metaanalyse einbezogen werden, 10 prüften GTR allein und 2 GTR+Knochenersatzmaterial (eine Studie testete beides).

Resultate:

- Für den Attachmentlevel betrug der Unterschied zwischen GTR allein und Lappenoperation 1,11 mm und für GTR+Knochenersatzmaterial 1,25 mm, d.h. die Ergebnisse beider Analysen zeigten einen nur gering höheren, aber statistisch signifikanten, Attachmentgewinn für GTR.
Um mittels GTR an einer Stelle einen Attachmentgewinn von mindestens 2 mm mehr zu erreichen als mit Lappenoperation, müssen 8 Stellen mit GTR behandelt werden (NNT).
- Für die Reduzierung der Sondierungstiefe ergaben sich ebenfalls geringe aber statistisch signifikante Vorteile für die GTR von 0,8 mm.
- Keine signifikanten Unterschiede zwischen GTR und Lappenoperation konnten für die Rezessionen eruiert werden.
- Bezüglich der Beurteilung der Hartgewebe mittels Re-entry-Operation wurde ein statistisch signifikanter Gewinn von 1,39 mm für die GTR gefunden.

Zusammenfassung:

Die GTR war in allen Parametern gering überlegen, allerdings bei großer Variabilität zwischen den Studien. Diese Heterogenität lässt nur begrenzt Schlussfolgerungen zum klinischen Nutzen der GTR zu. Wenngleich Evidenz für die verbesserten Resultate nach GTR gegenüber der konventionellen Lappenoperation besteht, bleiben die Faktoren, die für diesen Erfolg verantwortlich sind, unklar.

Zur besseren Vergleichbarkeit empfehlen die Autoren, die Publikationen weiterer Studien an den CONSORT-Richtlinien zu orientieren (www.consort-statement.org). Anliegen zukünftiger Untersuchungen wird es sein, neue Faktoren zu identifizieren, die für den Therapieerfolg nach GTR verantwortlich sind.

Die Lappenoperation sollte die Kontrollgruppe in diesen Studien bleiben.

(Ende Cochrane)

Unter strenger Indikationsbefolgung und Berücksichtigung der das Therapieergebnis beeinflussenden Faktoren kann die GTR eine Bereicherung der parodontischen Therapiepalette darstellen.

Überschreiten der Indikation sowie Nichtbeachtung der Einflussfaktoren führen zu vermeidbaren Misserfolgen.

siehe dazu auch:

DGP/DGZMK- Statement Emdogain (www.dgzmk.de)

DGP/DGZMK-Statement Regeneration (www.dgzmk.de)

Tab. 6: Zusammenfassende Übersicht wesentlicher Studienergebnisse zur GTR intraossärer Defekte mit nicht resorbierbaren und resorbierbaren Membranen (modifiziert nach (13))

Autoren	Membran	n	Attachement-Gewinn	SD	Sondierungstiefe nach 1 Jahr	S
Becker et al. 1988	ePTFE	9	4,5	1,7	3,2	1
Chung et al. 1990	Kollagen	10	0,6	0,6		
Handelsmann et al. 1991	ePTFE	9	4	1,4	3,9	1,4
Quteish et al. 1992	Kollagen	26	3	1,5	2,19	0,44
Selvig et al. 1992	ePTFE	26	0,8	1,3	5,4	
Proestakis et al. 1992	ePTFE	9	1,2	1,3	3,5	0,88
Kersten et al. 1992	ePTFE	13	1	1,1	5,1	0,9
Becker et al. 1993	ePTFE	32	4,5		3,88	0,26
Cortellini et al. 1993	ePTFE	40	4,1	2,5	2	0,6
Falk et al. 1993	Polymer	25	4,5	1,6	3	1,1
Laurell et al. 1994	Polymer	47	4,9	2,4	3	1,4
Cortellini et al. 1994	Rubber dam	5	4	0,7	2,4	0,5
Cortellini et al. 1995	ePTFE	15	4,1	1,9	2,7	1
	Titanverst. ePTFE	15	5,3	2,2	2,1	0,5
Al-Arrayed et al. 1995	Kollagen	19	3,9		2,5	
Cortellini et al. 1995	ePTFE	14	5	2,1	2,6	0,9
	ePTFE	14	3,7	2,1	3,2	1,8
Mattson et al. 1995	Kollagen	13	2,5	1,5	3,6	0,6
	Kollagen	9	2,4	2,1	4	1,1
Cortellini et al. 1995	ePTFE	11	4,5	3,3	1,7	
	ePTFE	11	3,3	1,9	1,9	
Mellando et al. 1995	ePTFE	11	2	0,9		
Chen et al. 1995	Kollagen	10	2	0,4	4,2	0,4
Cortellini et al. 1996	ePTFE	12	5,2	1,4	2,9	0,9
	Polymer	12	4,6	1,3	3,3	0,9
Tonetti et al. 1996	ePTFE	23	5,3	1,7	2,7	
Becker et al. 1996	Polymer	30	2,9	2	3,6	1,3
Kim et al. 1996	ePTFE	19	4	2,1	3,2	1,1
Gouldin et al. 1996	ePTFE	25	2,2	1,4	3,5	1,3
Murphy 1996	ePTFE	12	4,7	1,4	2,9	0,8
Cortellini et al. 1996	Polymer	10	4,5	0,9	3,1	0,7
Falk et al. 1997	Polymer	203	4,8	1,5	3,4	1,6
Caffesse et al. 1997	Polymer	6	2,3	2	3,8	1,2
	ePTFE	6	3	1,2	3,7	1,2
Kilic et al. 1997	ePTFE	10	3,7	2	3,1	1,4
Benque et al. 1997	Kollagen	52	3,6	2,2	3,9	1,7
Christgau et al. 1997	ePTFE	10	4,3	1,2	3,6	1,1
	Polymer	10	4,9	1	3,9	1,1
Cortellini et al. (in press)	Polymer	18	4,9	1,8	3,6	1,2
Tonetti et al. 1998	Polymer	69	3	1,6	4,3	1,3
Cortellini et al. 1998	Polymer	23	3	1,7	3	0,9
gewichtetes Mittel		943	3,86	1,69	3,35	1,19

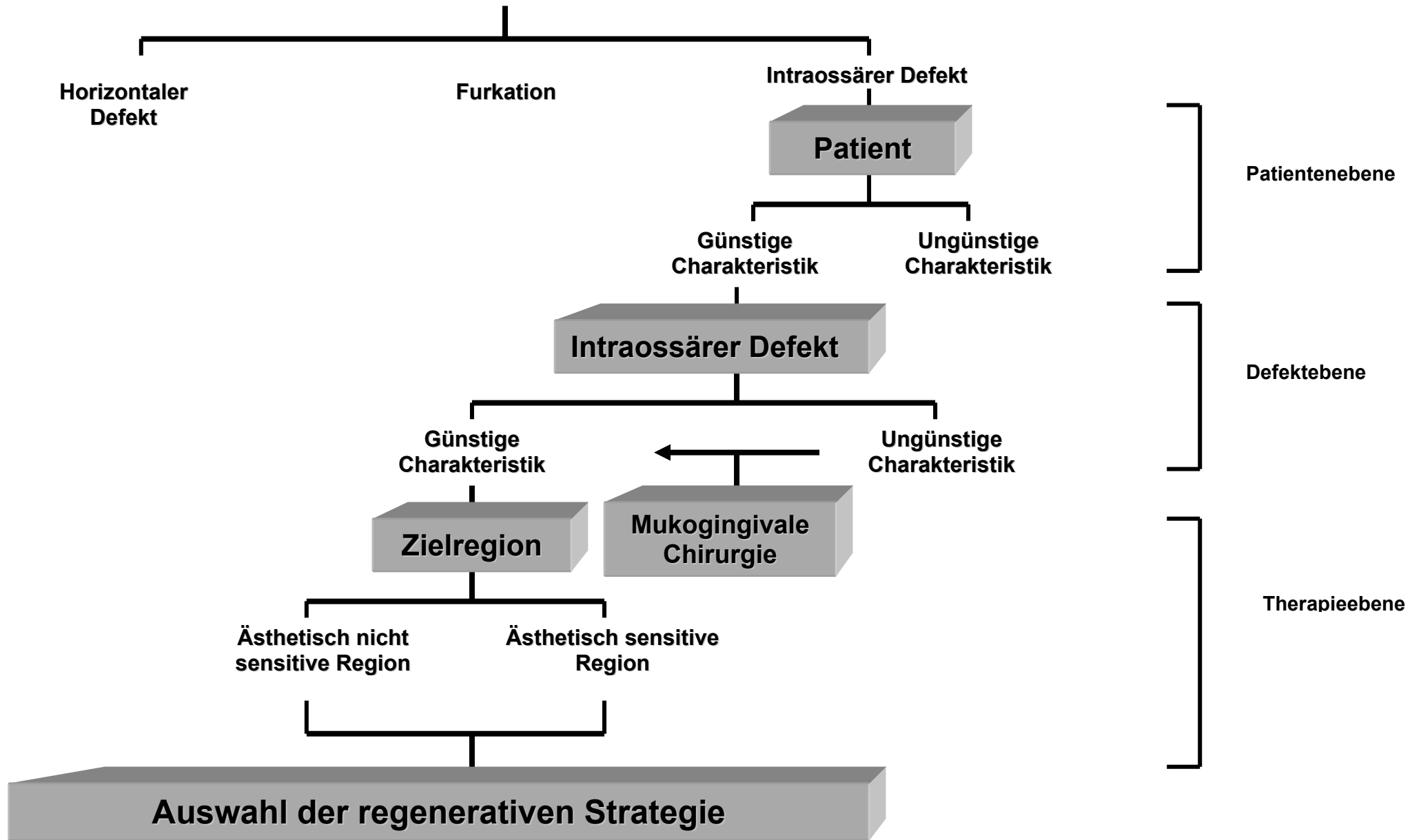
Tab. 7: Vergleich der Regenerationsergebnisse intraossärer Defekte nach GTR und Lappenoperation (modifiziert nach (13)).

Autoren	Membran	GTR		Lappen-OP	
		n	Attachment-Gewinn (mm)	n	Attachment-Gewinn (mm)
Chung et al. 1990	Kollagen	10	0,6 ± 0,6	10	-0,7 ± 0,9
Quteish & Dolby 1992	Kollagen	26	3,0 ± 1,5	26	1,8 ± 0,9
Proestakis et al. 1992	ePTFE	9	1,2 ± 2,0	9	0,6 ± 1,0
Al-Arrayed et al. 1995	Kollagen	14	3,9	14	2,7
Mattson et al. 1995	Kollagen	9	2,4 ± 2,1	9	0,4 ± 2,1
Cortellini et al. 1995	ePTFE	15	4,1 ± 1,9	15	2,5 ± 0,8
Cortellini et al. 1995	Titanverst. ePTFE	15	5,3 ± 2,2	-	-
Cortellini et al. 1996	ePTFE	12	5,2 ± 1,4	12	2,3 ± 0,8
Cortellini et al. 1996	Polymer	12	4,6 ± 1,2	-	-
Kim 1996	ePTFE	19	4,0 ± 2,1	18	2,0 ± 1,7
Kilic 1997	ePTFE	10	3,7 ± 2,0	10	2,1 ± 2,0
Tonetti 1998	Polymer	69	3,0 ± 1,6	67	2,2 ± 1,5
Cortellini 1998	Polymer	23	3,0 ± 1,7	23	1,6 ± 1,8
gewichtetes Mittel		243	3,4 ± 1,8	213	1,8 ± 1,4

Tab. 8: Vergleich der Regenerationsergebnisse von Unterkiefermolaren FII-Defekten nach GTR und Lappenoperation (modifiziert nach (86)).

Autoren	Membran	n	TT-Reduktion	Rez.	Attachment-Gewinn (mm)		Defektfüllung (mm)			Studie	
					Vertikal	Horizontal	Vertikal	Horizontal	%		
Caton et al. 1994	Polyglactin	20	3.9	0.8	3.1	2.0	-	-	-	Randomisiert Klin. Kontroll.	15 zu FI
	Lappenoperation	20	1.6	1.0	0.6	0.1				Re-evaluation 6 Monate	1 zu FI
Lekovic et al. 1989	BGW Matrix	15	4.2	0.7	2.4	-	2.0	1.6	-	Randomisiert Klin. Kontroll.	-
	Lappenoperation	15	1.6	1.1	0.5	-	-1.3	-0.2	-	Randomisiert Klin. Kontroll. Re-entry 6 Monate	
Wang et al. 1994	Kollagen	12	2.8	0.8	1.7	-	2.5	2.0	50(10)	Randomisiert Klin. Kontroll.	4/12 > 50 % horizontale Auffüllung
	Lappenoperation	12	1.9		1.1	1.1		1.5	50(5)	Re-entry 6 Monate	2/12 > 50 % horizontale Auffüllung
Van Swol et al. 1993	Kollagen	28	1.9	-	1.4	-	1.7	2.3	-	Randomisiert Klin. Kontroll.	5/28 > 50 % Auffüllung
	Lappenoperation	10	1.3	0.8	0.4	-				Re-entry 3 Monate	0/10 > 50 % Auffüllung
Paul et al. 1992	Kollagen	7	1.5	0.1	1.6	-	0.7	0.9	-	Randomisiert Klin. Kontroll.	Keine Auffüllung
	Lappenoperation	7	0.9	0.1	1.0	-	0.4	0.0	-	Re-entry 6 Monate	

Befallener Zahn



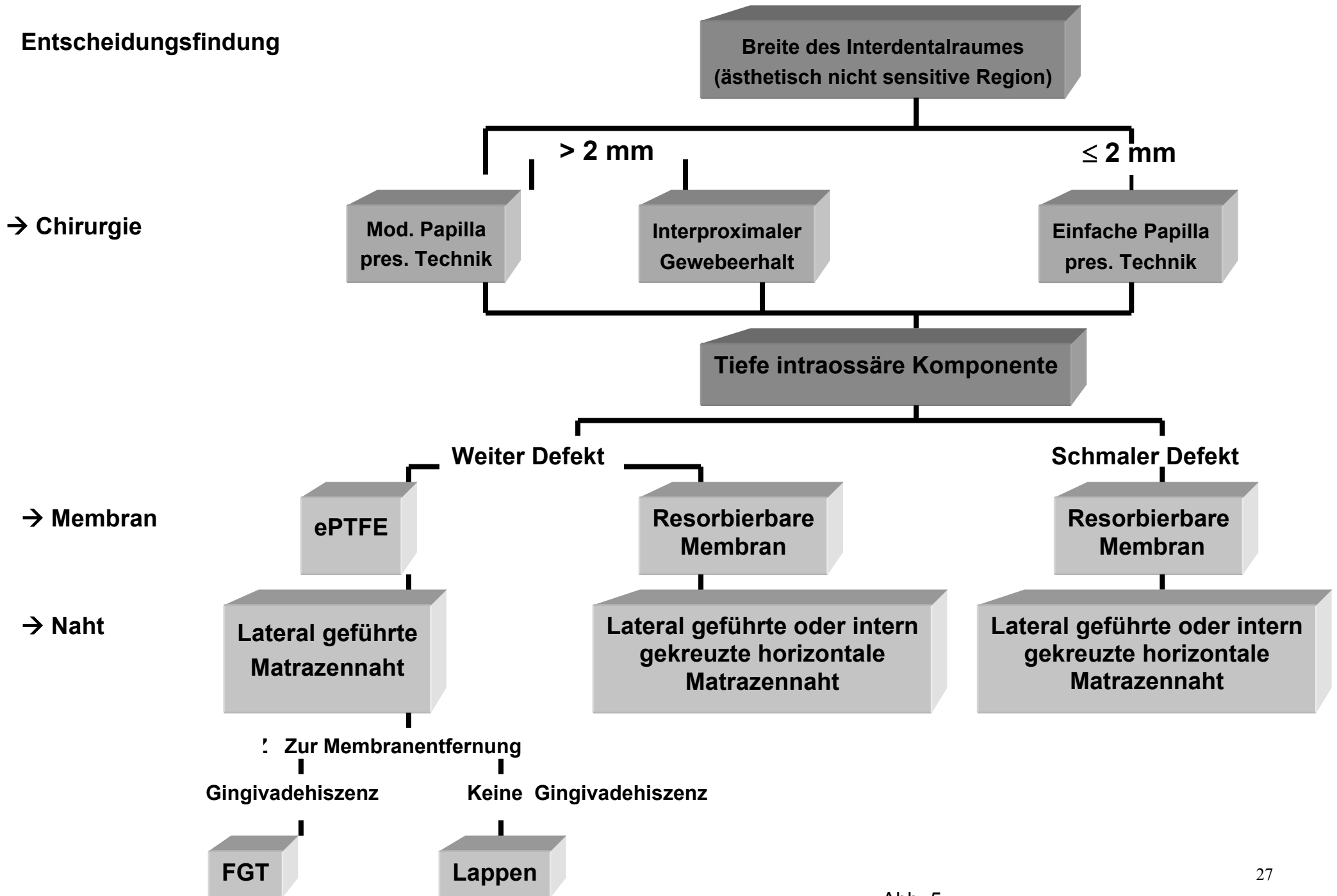


Abb. 5

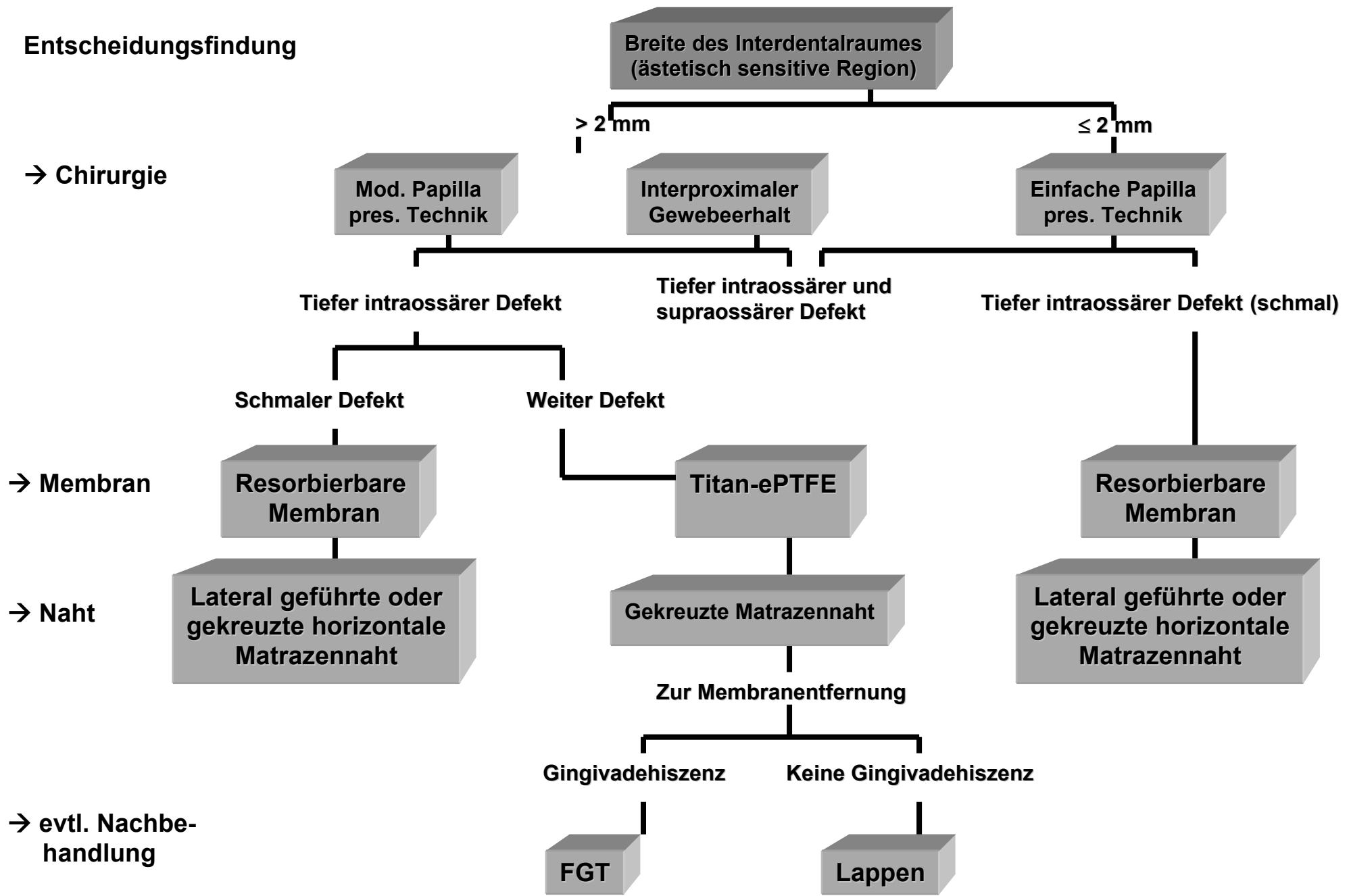


Abb. 6

Literaturverzeichnis

1. Andergrogg, C., Martin, S., Gray, J., Mellonig, J., Gehr, M.: Clinical evaluation of the use of decalcified freeze-dried bone allograft with guided tissue regeneration in the treatment of molar furcation invasions. *J Periodontol* 62 (1991), 264 – 268.
2. Andersson, B., Bratthall, G., Kullendorff, B., Grondahl, K., Rohlin, M., Attström, R.: Treatment of furcation defects: guided tissue regeneration versus coronally positioned flap in mandibular molars. A pilot study. *J Clin Periodontol* 21 (1994), 211 – 216.
3. Armitage, G.C.: Periodontal diseases: Diagnosis. *Ann Periodontol* 1 (1996), 37 – 215.
4. Bader, J.D., Shugars, D.A.: Variarion, treatment outcomes, and practice guidelines in dental practice . *J Dent Educ* 59 (1) (1995), 61 – 95.
5. Björn, H.: Experimental studies an reattachment. *Dent Prac Dent Rec* 11 (1961), 351 – 354.
6. Bowers, G., Felton, F., Middleton, C., Glynn, D., Sharp, S., Mellonig, J., Corio, R., Emerson, J., Park, S., Suzuki, J., Ma, S., Romberg, E., Reddi, A.H.: Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J Periodontol* 62 (1991), 690 – 702.
7. Bowers, G.M., Chadroff, B., Carnevale, R., Mellonig, J., Corio, R., Emerson, J., Stevens, M., Romberg, E.: Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans: part III. *J Periodontol* 60 (1989), 683 – 693.
8. Caffesse, R. G., Mota, L. F., Quinones, C. R., Morrison, E. C. : Clinical comparison of resorbable and non-resorbable barriers for guided periodontal tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 24 (1997), 747 – 752.
9. Caton, J.G.: Overview of clinical trials on periodontal regeneration. *Ann Periodontol* 2 (1997), 215 – 222.
10. Caton, J., Greenstein, G., Zappa, U.: Synthetic bioabsorbable barrier for regeneration in human periodontal defects. *J Periodontol* 65 (1994), 1037 – 1045.
11. Christgau, M., Schmalz, G., Wenzel, A., Hiller, K-A.: Periodontal regeneration of intrabony defects with resorbable and non-resorbable membranes: 30-month results. *J Clin Periodontol* 24 (1997), 17 – 27.
12. Chung, K.M., Salkin, L.M., Stein, M.D., Freedman, A.L.: Clinical evaluation of a biodegradable collagen membrane in guided tissue regeneration. *J Periodontol* 61 (1990), 732 – 736.

13. Cortellini, P., Pini Prato, G.P., Tonetti, M.S.: Long-term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *J Clin Periodontol* 23 (1996), 106 – 111.
14. Cortellini, P., Pini Prato, G., Tonetti, M.: Periodontal regeneration of human infrabony defects (V). Effect of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol* 21 (1994), 606 – 610.
15. Cortellini, P., Pini Prato, G., Tonetti, M.S.: Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol* 64 (1993), 254 – 260.
16. Cortellini, P., Pini Prato, G., Tonetti, M.S.: Periodontal regeneration in human infrabony defects. II. Reentry procedures and bone measures. *J Periodontol* 64 (1993), 261 – 268.
17. Cortellini, P., Tonetti, M. S.: Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000 22 (2000), 104 – 132.
18. De Sanctis, M., Zucchelli, G., Clauser, C.: Bacterial colonization of barrier material and periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 23 (1996), 1039 – 1046.
19. Eger, T., Müller, H. P.: Parodontale Regeneration in vertikalen Knochendefekten mit resorbierbaren Membranen und Schmelz-Matrix-Proteinen. *Dtsch Zahnärztl Z* 53 (1998) 3 – 8.
20. Eickholz, P., Kim, T-S., Holle, F.: Guided tissue regeneration with non-resorbable and biodegradable barriers: 6 month results. *J Clin Periodontol* 24 (1997), 92 – 101.
21. Ellegaard, B., Karring ,T., Løe, H.: Retardation of epithelial migration in new attachment attempts in intrabony defects in monkeys. *J Clin Periodont* 3 (1976), 23 – 27.
22. Falk, H., Laurell, L., Ravald, N., Teiwik, A.,Persson, R.: Guided tissue regeneration therapy of 203 consecutively treated intrabony defects using a bioabsorbable matrix barrier. Clinical and radiographic findings. *J Periodontol* 68 (1997), 571 – 581.
23. Flores-de-Jacoby, L., Zimmermann, A., Tsalikis, L.: Experiences with guided tissue regeneration in the treatment of advanced periodontal disease: a clinical re-entry study. Part I: vertical, horizontal and combined vertical and horizontal periodontal defects. *J Clin Periodontol* 21 (1994), 113 – 117.
24. Gantes, B., Martin, M., Egelberg, J.: Treatment of periodontal furcation defects: Part II. Bone regeneration in mandibular Class II defects. *J Clin Periodontol* 15 (1988), 232 – 239.
25. Garrett, S.: Specific tissues in clinical trials on the use of barrier membranes in periodontal regeneration. *Ann Periodontol* 2 (1997), 240 – 258.

26. Garrett, S.: Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol* 1 (1996), 621 – 666.
27. Garrett, S., Polson, A.M., Stoller, N.H., Risko, C.L., Caton, J.G., Harrold, Ch., Bogle, G., Greenwell, H., Lowenguth, R.A., Duke, S.P., DeRouen, T.A.: Comparison of a bioabsorbable GTR barrier to a non-absorbable barrier in treating human Class II furcation defects. A multi-center parallel design randomized single-blind trial. *J Periodontol* 68 (1997), 667 – 675.
28. Garrett, S., Martin, M., Engelberg, J.: Treatment of periodontal furcation defects: coronally positioned flaps versus dura mater membranes in class II defects. *J Clin Periodontol* 17 (1990), 179 – 185.
29. Gottlow, J., Laurell, L., Nyman, S., Hugoson, A., Rowald, N., Fornell, J., Johard, G.: Treatment of furcation degree II involvements in humans with bioresorbable and nonresorbable GTR devices. *J Dent Res* 72 (1993), 825.
30. Gottlow, J., Nyman, S., Karring, T., Lindhe, J.: New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 11 (1984), 494 – 503.
31. Grossi, S.G., Genco, R.J., Machtei, E.E., Ho, A.W., Koch, G., Dunford, R., Zambon, J.J., Hausmann, E.: Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 66 (1995), 23 – 29.
32. Grossi, S.G., Zambon, J.J., Ho, A.W., Koch, G., Dunford, R.G., Machtei, E.E., Norderyd, O.M., Genco, R.J.: Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 65 (1994), 260 – 267.
33. Hammarström, L.: Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol* 24 (1997), 658.
34. Hammarström, L., Heijl, L., Gestrelus, S.: Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol* 24 (1997), 669.
35. Haney, J.M., Nilvéus, R.E., McMillan, P.J., Wikesjö, U.M.E.: Periodontal repair in dogs: Expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes support wound stabilization and enhance bone regeneration. *J Periodontol* 64 (1993), 883 – 890.
36. Heden, G., Wennström, J., Lindhe, J.: Periodontal tissue alterations following Emdogain® treatment of periodontal sites with angular bone defects. *J Clin Periodontol* 26 (1999), 855 – 860.
37. Heijl, L.: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* 24 (1997), 693.
38. Heijl, L., Heden, G., Svardström, G., Östgren, A.: Enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment on intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 24 (1997), 705.

39. Hoffmann, Th., Gängler, P.: Regeneration des Parodonts bei spontaner marginaler Parodontitis – eine tierexperimentelle Studie. DZZ 48 (1993), 407 – 413.
40. Hugoson, A., Ravald, N., Fornell, J., Johard, G., Teiwik, A., Gottlow, J.: Treatment of Class II furcation involvements in humans with bioresorbable and nonresorbable guided tissue regeneration barriers. A randomized multi-center study. J Periodontol 66 (1995), 624 – 634.
41. Hutmacher, D., Hürzeler, M.B.: Biologisch abbaubare Polymere und Membranen für die gesteuerte Gewebe- und Knochenregeneration. Implantologie 1 (1995), 21 – 37.
42. Iversen, B., Albandar, J.M., Oydna, J., Gjermo, P.: Bone density changes after 1 year in periodontal lesions treated surgically with or without ePTFE membrane placement. J Clin Periodontol 23 (1996), 512 – 516.
43. Jeffcoat, M. K., Lewis, C. E., Reddy, M. S., Wang, C.-Y., Redford, M. S.: Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. Periodontology 2000 23 (2000), 94 – 102.
44. Jeffcoat, M. K. , McGuire, M., Newman, M.: Evidence-based periodontal treatment. J Am Dent Assoc 128 (1997), 713 – 724.
45. Karring, T., Nyman, L., Lindhe, J., Sirtat, M.: Potential for root resorption during periodontal wound healing. J Clin Periodontol 11 (1984), 42 – 52.
46. Karring, T., Nyman, L., Lindhe, J.: Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. J Clin Periodontol 7 (1980), 96 – 105.
47. Kensche, B., Hoffmann, Th., Gängler, P., Göring, H.-D.: Periodontalerkrankungen bei primären Immundefekten und Diabetes mellitus. Med. aktuell 13 (1987), 412 – 413.
48. Kersten B.G., Chamberlain A.D.H., Khorsandi S., Wikesjö, U.M., Selvig, K.A., Nilveus, R.E.: Healing of the intrabony periodontal lesion following root conditioning with citric acid and wound closure including expanded ePTFE membranes. J Periodontol 63 (1992), 876-882.
49. Kim, C. K. , Choi, E. J. , Cho, K. S. , Chai, J. K. , Wikesjö, U. M.E. : Periodontal repair in intrabony defects treated with a calcium carbonate implant and guided tissue regeneration. J Periodontol 67 (1996), 1301 – 1306.
50. Kornman, K. S., Robertson, P. B.: Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. Periodontology 2000 22 (2000), 22 – 43.
51. Lalla, E., Lamster, I. B., Drury, S., Fu, C., Schmidt, A. M.: Hyperglycemia, glycooxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated Periodontitis. Periodontology 2000 23 (2000), 50 – 62.

52. Laurell, L., Gottlow, J., Zybutz, M., Persson, R.: Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A Literatur Review: J Periodontol 69 (1998), 303 – 313.
53. Lekovic, V., Kenney, E., Kovacevic, K., Carranza, F.: Evaluation of guided tissue regeneration in Class II furcation defects: a clinical re-entry study. J Periodontol 60 (1989), 694 – 698.
54. Lin, L.M., Gängler P., Skribner, J., Hoffmann, Th.: Reattachment oder Neu-Attachment bei apikal-marginalem Knochenverlust des Periodonts. Eine klinisch-histologische Diskussion. Zahn-Mund-Kieferheilkd. 78 (1990), 119 –125.
55. Listgarten, M.A.: Periodontal probing. What does it mean? J Clin Periodontol 7 (1980), 68 – 90.
56. Lösche, W., Pohl, A., Karapetow, F.: Plasma lipids and blood glucose in patients with marginal periodontitis. J Dent Res 76 (1997), 408.
57. Lynch, S.E., Williams, R.C., Polson, A.M., Howell, T.H., Reddy, M.S., Zappa, U.E., Antonlades, H.N.: A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. J Clin Periodontol 16 (1989), 545 – 548.
58. Machtei, E. E.: Outcome variables for the study of periodontal regeneration. Ann Periodontol 2 (1997), 229 – 239.
59. Machtei, E. E., Cho, M. I., Dunford, R., Norderyd, J., Zambon, J.J., Genco, R.J.: Clinical, microbiological, and histological factors which influence the success of regenerative periodontal therapy. J Periodontol 65 (1994), 154 – 161.
60. Machtei, E.E., Dunford, R., Norderyd, O.M., Zambon, J.J., Genco, R.J.: Guided tissue regeneration and anti-infective therapy in the treatment of Class II furcation defects. J Periodontol 64 (1993), 968 – 973.
61. Marshall, J., B.: A remarkable case of pyorrhea alveolaris, with reproduction of bone, occurring in the practice of Dr. Allport, Chicago, Ill. J Am Med Assoc. 1 (1883), 641 – 643.
62. Marx, R. E., Carlson, E. R., Eichstaedt, R. M., Schimmele, S. R., Strauss, J. E., Georgeff, K. R.: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85 (1998), 638 – 646.
63. Mayfield, L., Söderholm G., Hallström H., Kullendorff, B., Edwardsson, S., Bratthall, G., Brägger, U., Attström, R.: Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a bioabsorbable membran. A controlled clinical study. J Clin Periodontol 25 (1998), 585 – 595.
64. McGuire, M.K., Newman, M.G., Whitley, N.: Evidence-based periodontal regenerative therapy. Current Opinion in Periodontology 3 (1996), 109 – 117.

65. Melcher, A.H.: On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 47 (1976), 256 – 260.
66. Melcher, A.H.: Repair of wounds in the periodontium of the rat. Influence of periodontal ligament on osteogenesis. *Arch Oral Biol* 15 (1970), 1183 – 1204.
67. Mellonig, J.: Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: Technique and clinical and histologic case report. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 19 (1999), 9 – 19.
68. Mellonig, J.: Clinical evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of grade II molar furcation invasions. *Int J Periodontics Restorative Dent* 3 (1994), 255 – 271.
69. Mellonig, J., Bowers, G., Bright, R., Lawrence, J.: Clinical evaluation of freeze-dried bone allografts in periodontal osseous defects. *J Periodontol* 47 (1976), 125 – 131.
70. Merte, K., Gängler, P., Hoffmann, Th.: Morphologische Untersuchungen der zahnbildungs- und funktionsabhängigen Variationsmuster der periodontalen Regeneration. *Zahn-Mund-Kieferheilkunde* 71 (1983), 566 – 574.
71. Morris, M. L., Thompson, R. A. : Healing of human periodontal tissue following surgical detachment. *Periodontics* 1 (1963), 189 –195.
72. Nowzari, H., Slots, J.: Microorganisms in polytetrafluoroethylene membranes for guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 21 (1994), 203 – 210.
73. Nowzari, H., Smith MacDonald, E., Flynn, J., London, R.M., Morrison, J.L. Slots, J.: The dynamics of microbial colonization of barrier membranes for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 67 (1996), 694 – 702.
74. Nowzari, H., Matian, F., Slots, J.: Periodontal pathogens on polytetrafluoroethylene membrane for guided tissue regeneration inhibit healing. *J Clin Periodontol* 22 (1995), 469 – 474.
75. Nydgaard-Ostby, P., Tellefsen, G., Sigurdsson, T.J., Zimmermann, G.J., Wikesjö, U.M.E.: Periodontal healing following reconstructive surgery: effect of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 23 (1996) 1073 – 1079.
76. Nyman, S., Lindhe, J., Karring, T., Rylander, H.: New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 9 (1982), 290 – 296.
77. Nyman, S., Lindhe, J., Karring, J., Planten, J.: Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue *J Clin Periodontol* 5 (1978) 213 – 225.
78. Pontoriero R., Lindhe J., Guided tissue regeneration in the treatment of degree II furcations in maxillary molars. *J Clin Periodontol* 22 (1995), 756-763.

79. Pontoriero, R., Lindhe, J., Nyman, S., Karring, T., Rosenberg, E., Sanavi, F.: Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molars: a clinical study. *J Clin Periodontol* 15 (1988), 247 – 254.
80. Pontoriero, R., Wennström, J., Linde, J.: The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 26 (1999) 833 – 840.
81. Proestakis, G., Bratthall, G., Söderholm, G., Kullendorf, B., Gröndahl, K., Rohein, M., Attström, R.: Guided tissue regeneration in the treatment of infrabony defects on maxillary premolars. A pilot study. *J Clin Periodontol* 19 (1992), 766 – 773.
82. Register, A.A.: Bone and cementum induction by dentin demineralized in situ. *J Periodontol* 44 (1973), 49 – 54.
83. Rosenberg, E.S., Dent H.D., Cutles, S.A., The effect of cigarette smoking on the long-term success of guided tissue regeneration: a preliminary study. *Ann R Aust Coll Dent Surg* 112 (1994), 89-93.
84. Safkan-Seppala, Ainamo, B., J.: Periodontal conditions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 19 (1992), 24 – 29.
85. Sander, L., Karring, T.: New attachment and bone formation in periodontal defects following treatment of submerged roots with guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 22 (1995), 295 – 299.
86. Sanz, M., Giovandoli, J. L.: focus on furcation defects: guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000 22 (2000), 169 – 189.
87. Schallhorn, R., MacClain, P.: Combined osseous composite grafting, root conditioning, and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 8 (1988), 13 – 23.
88. Schallhorn, R.G., Hiatt W.H., Boyce, W.: Iliac transplants in periodontal therapy. *J Periodontol* 41 (1970), 566 – 580.
89. Schroeder, H.E.: *Pathobiologie oraler Strukturen*. Karger, Basel u.a., 1997.
90. Sculean, A., Donos, N., Brex, M., Reich, E., Karring, T. : Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. *J Clin Periodontol* 27 (2000) 466 – 472.
91. Sculean, A., Reich, E.: Behandlung intraossärer Knochendefekte mit Emdogain®. *Fallberichte. Dtsch Zahnärztl Z* 53 (1998).
92. Selvig, K.A., Kersten, B.G., Wikesjö U.M.E.: Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: influence of defect configuration on healing response. *J Periodontol* 64 (1993), 730 – 733.

93. Selvig, K.A., Kersten, B.G., Chamberlain, A.D.H., Wikesjö, U.M.E., Nilvéus, R.E.: Regenerative surgery of intrabony periodontal defects using ePTFE barrier membranes: scanning electron microscopic evaluation of retrieved membranes versus clinical healing. *J Periodontol* 63 (1992), 974 – 978.
94. Smith MacDonald, Erika, Nowzari, H., Contreras, A., Flynn, Jane, Morrison, J. Slots, J.: Clinical and microbiological evaluation of a bioabsorbable and a nonresorbable barrier membrane in the treatment of periodontal intraosseous lesions. *J Periodontol* 69 (1998), 445 – 453.
95. Terranova, V.P., Martin, G.R.: Molecular factors determining gingival tissue interaction with tooth structure. *J Periodont Res* 17 (1982) 530 – 533.
96. Tonetti, M. S., Pini Prato, G. Cortellini, P.: Factors affecting healing of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol* 23 (1996), 548 – 556.
97. Tonetti, M. S. Pini Prato, G., Cortellini, P.: Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in intrabony defekts. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol* 22 (1995), 229 – 234.
98. Tonetti, M. S., Pini Prato, G., Cortellini, P.: Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response *J Periodontol* 64 (1993) 934 – 940.
99. Trombelli, L., Kim, C.K., Zimmermann, G.J., Wikesjö, U.M.E.: Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol* 24 (1997), 366 – 371.
100. Wallace, S., Gellin, R., Miller, M., Mishken, D.: Guided tissue regeneration with and without decalcified freeze-dried bone in mandibular Class II furcation invasions *J Periodontol* 65 (1994), 244 – 254.
101. Weltman, R., Trejo, P.M., Morrison, E., Caffesse, R.: Assessment of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects with bioabsorbable and non-resorbable barriers. *J Periodontol* 68 (1997), 5822 – 591.
102. Yoshinari, N., Tohya, T., Mori, A., Koide, M., Kawase, H., Takada, T., Inagaki, K. , Noguchi, T.: Inflammatory cell population and bacterial contamination of membranes used for guided tissue regenerative procedures. *J Periodontol* 69 (1998), 460 – 469.
103. Yuktanandana, I.: Bone graft in the treatment of intrabony periodontal pocket in dogs. A histological investigation. *J Periodontol* 30 (1959), 17 – 25.
104. Zetterström, O. et al. Clinical safety of enamel matrix derivate (Emdogain) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol* 24 (1997) 679.