

**Regeneratív parodontális
sebészet.
Biológiai mediátorok.**

Dőri Ferenc

Semmelweis Egyetem, Parodontológiai Klinika

Komplex parodontális terápia

1. Konzervatív kezelés fázisa

Higiéne

Provizóriumok

Higiéne

- depurálás
- gyökérsimítás
- plakk kontroll
- restaurációk korrekciója
- küret

2. Korrekciós kezelés fázisa

Parodontális sebészet

Orthodontia

Protetika

3. Megtartó kezelés fázisa

„Re-call” (prevenció)

Recidíva kezelés

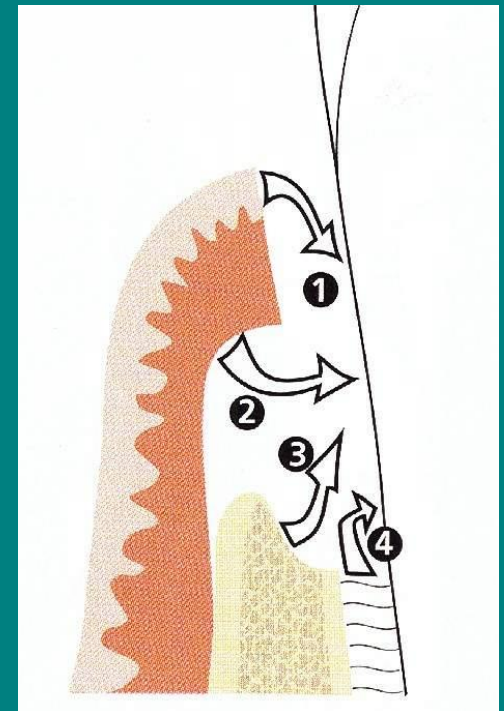
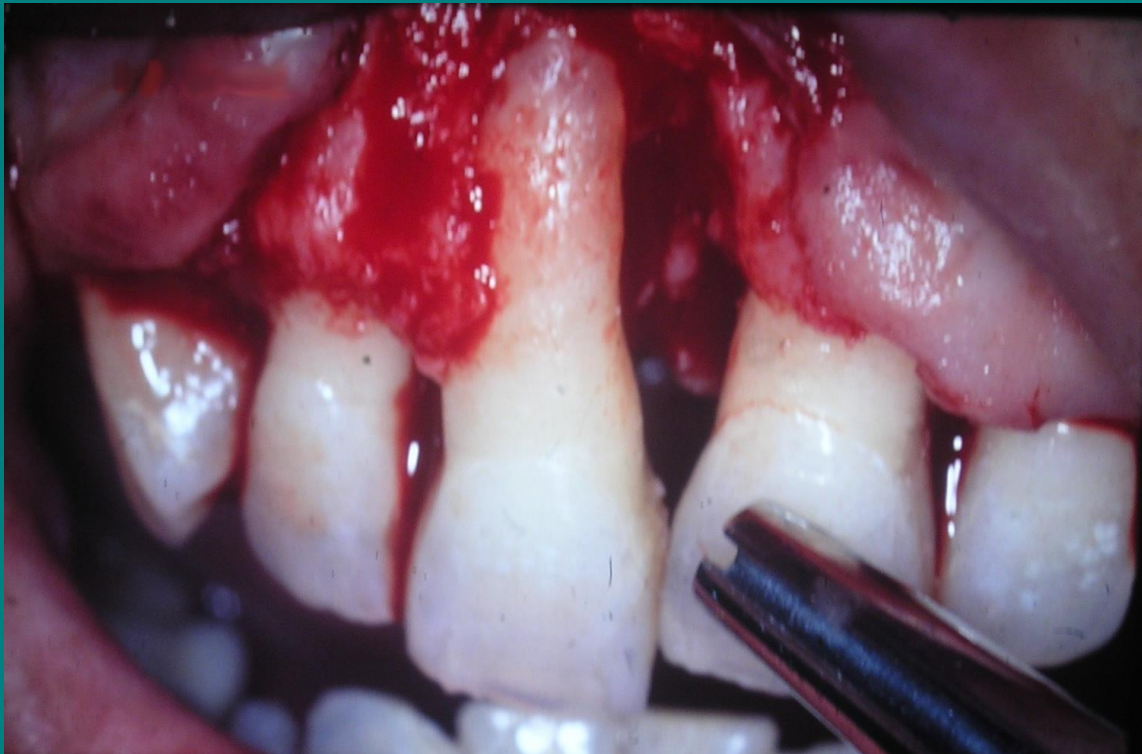
Protetika



A parodontális kezelés legfőbb célja a speciális parodontális szövetek regenerációja

(Gottlow, Nyman, Karring, 1992)

(Spector, 1994)



Parodontális sebészet

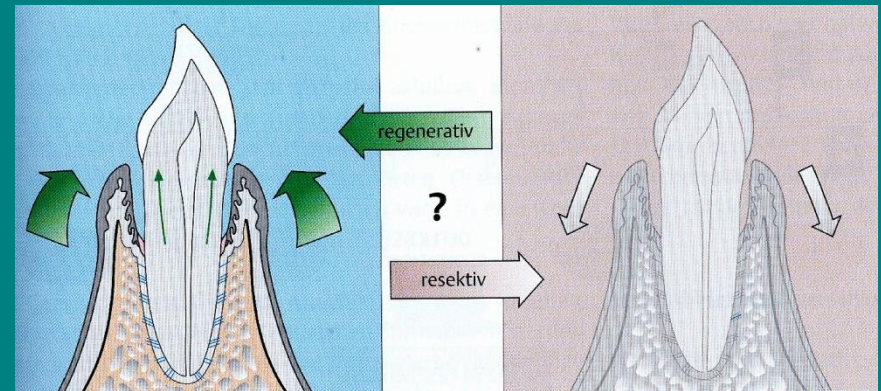
Regenerációs sebészeti eljárások

1. Membrán technikák

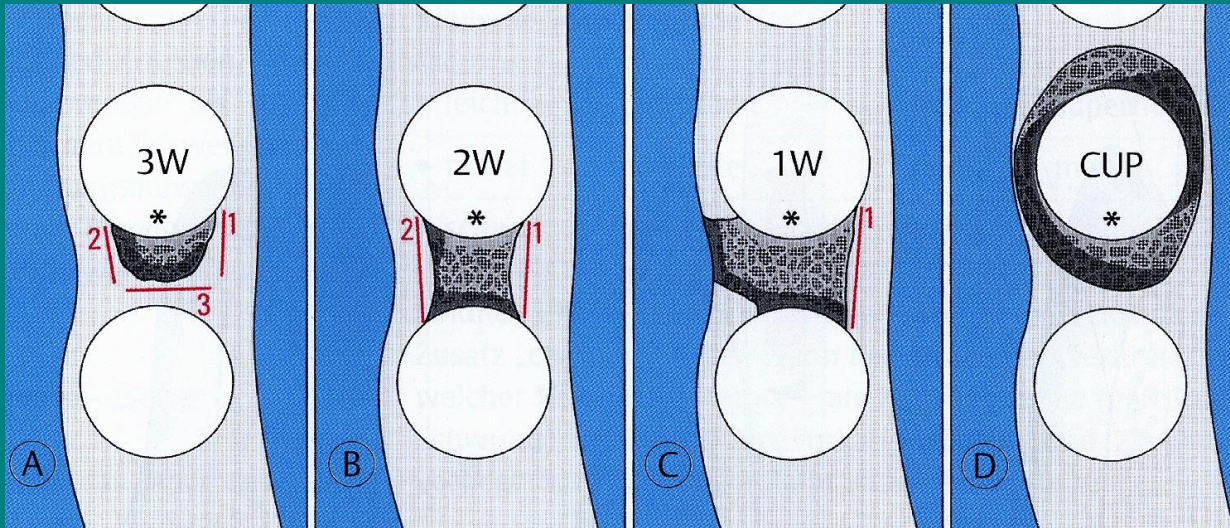
2. Zománc-matrix derivátumok alkalmazása

3. Kombinált műtétek

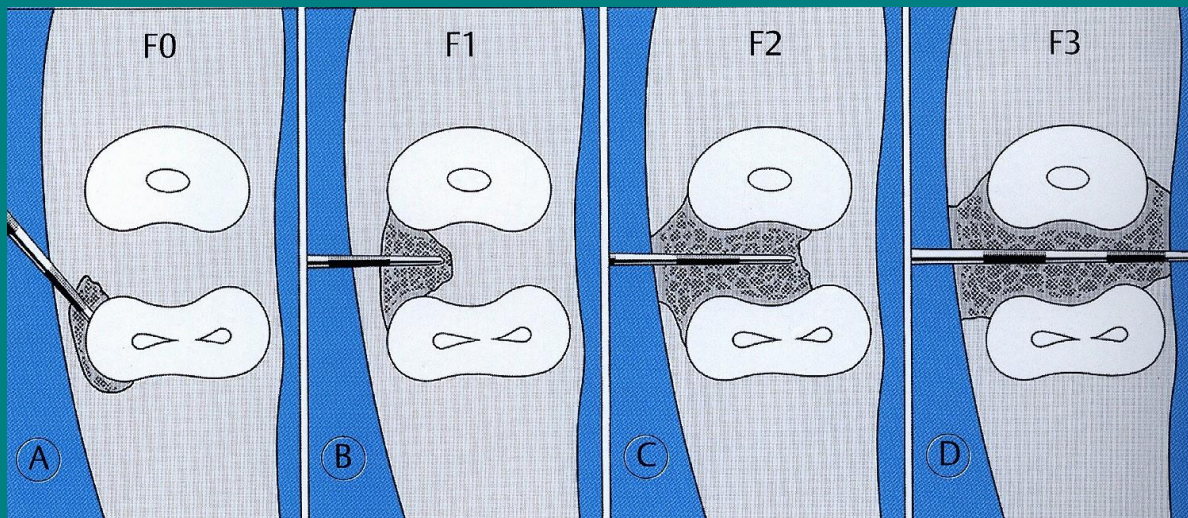
4. **Növekedési faktorok, őssejtek alkalmazása, nanotechnológia... →?**



Csontdefektusok



Furkációléziók



Biológiai mediátorok

- Zománc-matrix derivátumok
(Enamel matrix derivatives/proteins)

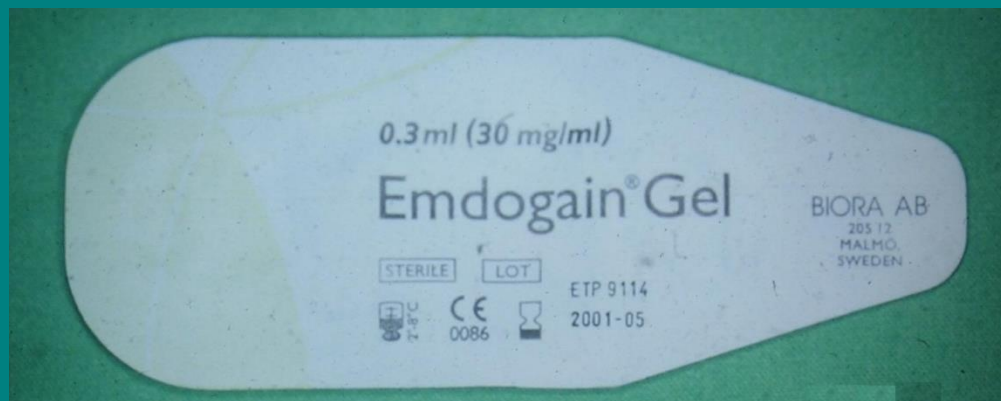
EMD/EMP

- Növekedési faktorok
(Growth Factors, Growth and Differentiation Factors)

GFs/GDFs

A zománc-mátrix proteinek (EMP) kifejlesztése és elfogadása új korszakot nyitott a parodontális regeneratív terápiában

(Caton, 1997)



A zománc-mátrix proteineknek szerepük van a gyökércement képződésében *(Slavkin, Boyde, 1975)* és képesek az acelluláris cement regenerációjának elősegítésére a letisztított gyökérfelszínen

(Hammarström, 1997)

Cement
Gyökérhártyarost
Alveoláris csont



együtt fejlődik

(Ten Cate, 1973)

és

regenerációjuk is asszociált

(Hammarström, Heijl, 1997)

Emdogain®

Alkalmazás:

-önmagában:

- csonttasak-sebészet
- ínyrecesszió sebészete

-csontpótló anyagokkal kombinálva:

- vertikális csontpusztulás
- furkációléziók
- összetett defektusok

Zománc – matrix proteinek

: 90% : - amelogeninek

: 10%:
- proline - tartalmú non-amelogeninek
- „tuftelin”
- „tuft protein”
- szérum proteinek
- syalo - protein

+ ameloblastin, amelin

Amelogenin

-a fog és fogágy kialakulásában fontos szerepet játszó fehérje

Csak a fog- és fogágyképződés idején képződik!

Zománc – matrix proteinek

→ szabályozzák a zománc hydroxyapatit kristályainak kialakulását, növekedését, érését

amelogenin-
→
frakció

acelluláris cementképződés segítése
(zománcképzésen kívüli funkció)

Emdogain



tiszta
gyökérfelszín



A szervezet azt „hiszi”, hogy új
rögzítőapparátus van kialakulóban

Reziduális, oldhatatlan zománc – matrix proteinek a kondicionált gyökérfelszínen



membránszerep



cementoblasztok megjelenése és elszaporodása

(fog és szövetek között)

- meggátolja az apikális epiteliális burjánzást

Emdogain
gél

12-24 óra



vivő – oldat

(propylén-glycol alginát)

eltávozik

Coagulum

+

Oldhatatlan és
adherens
protein réteg a
gyökérfelszínen

Coagulum

2-3 hét



**jól szervezett
granulációs szövet**



cementoblasztaktivitás

Emdogain®

- alkalmassá teszi a gyökérfelszínt a cementújraképződésre
- elősegíti a parodontális szövetek újraképződését
 - acelluláris cement
 - funkcionális gyökérhártyarostok
 - alveoláris csont

Az Emdogain® ösztönzi a szervezet természetes – biológiai reakcióját

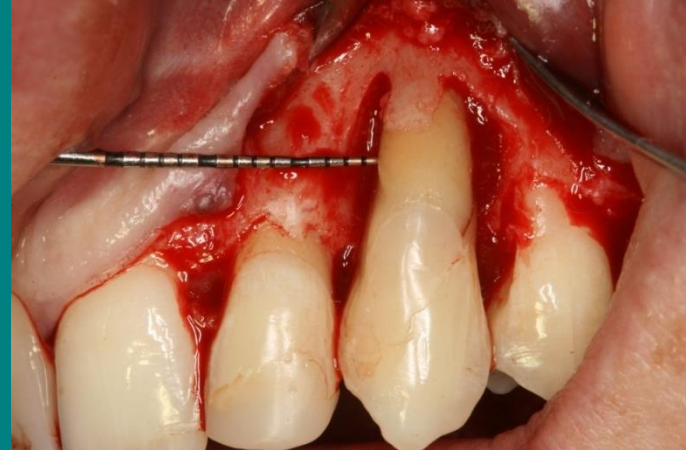
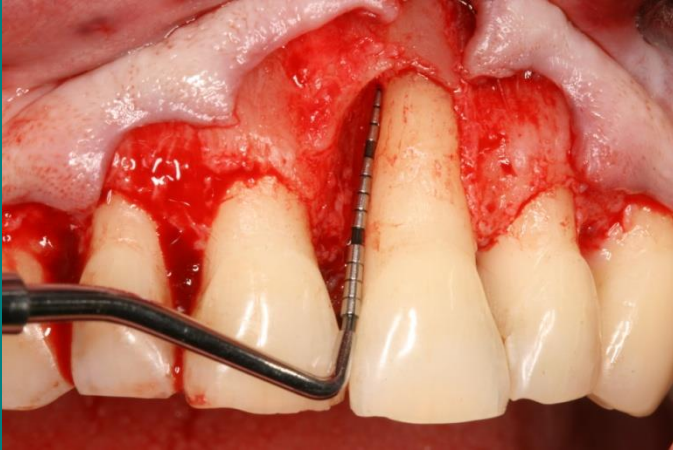
Növekedési és differenciációs faktorok (GDFs)

- melyeket a csontban, gyökércementben és a gyógyuló sebek szöveteiben találtak:
- platelet derived growth factor (**PDGF**)
- vascular endothelial growth factor (**VEGF**)
- transforming growth factors (**TGF - α and β**)
- acidic and basic fibroblast growth factors (**a- és b FGF**)
- epidermal growth factor (**EGF**)
- insulin like growth factors (**IGF – I és II**)
- cementum derived growth factor (**CDGF**)
- parathyroid hormone – related protein (**PTHrP**)
- bone morphogenetic proteins (**BMPs 1-12**)

Növekedési faktorok



Parodontológia



Polypeptid növekedési faktorok :

Természetes biológiai mediátorok, melyek fontos szerepet játszanak a sebgyógyulás folyamatának stimulálásában és szabályzásában.

A parodontitis kezelésében való alkalmazásuk célja, hogy erősítsék a sebgyógyulási folyamatokat, melyek nélkülük esetleg nem elégségesek a teljes tapadási struktúra (attachment) regenerációjához.

(PP of the AAP)

GFs

Sebgyógyulás

Parodontológia

A gingivális epitheliális sejtek, a gingivális fibroblasztok és a parodontális ligamentum (PDL) fibroblasztjai a legfontosabb sejtek, melyek részt vesznek a lágyszövetek reparációs folyamatában és melyek a new attachment kialakulását célozzák.

A parodontális regeneráció létrejöttéhez szükséges a parodontális ligamentum újraképződése és koronális terjedése, valamint ezzel párhuzamosan a megfelelő cement és alveoláris csont újraképződése.

(PP of the AAP)

GFs

Regeneráció

A gyógyulási és csontregenerációs folyamatokon belül, a koagulum szerveződési fázisában kimagasló szerep jut a növekedési faktoroknak.

(Anitua E.)

Platelet – rich plasma :

(vérlemezkében gazdag plazma)

- több fontos növekedési faktor **autológ** forrása :
 - platelet-derived growth factor (**PDGF**)
 - transforming growth factor beta (**TGF- β**)

(Marx R. E. , 1998)

+ (az insulin – like growth factor – I jelenlétét is dokumentálták) ;
(**IGF- I**)

-emberi vérlemezkék (thrombociták) koncentrációja centrifugálás révén
 338%-os humán autológ vérlemezke koncentrátum

Autológ PRP:

- nem toxikus
- nem vált ki immunreakciókat
- meggyorsítja a már végbemenő sebgyógyulási folyamatokat

vér centrifugálása



sűrűség

platelet - poor plasma (PPP)

thrombocitában szegény plazma

platelet – rich plasma PRP

thrombocitában gazdag plazma

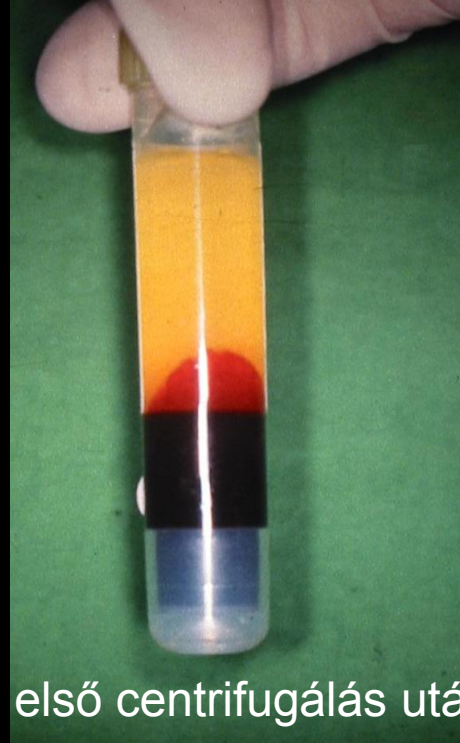
„**the buffy coat**”

red blood cells (RBC)

vörös vértestek



perifériás vérvétel a PRP-hez



első centrifugálás után



második centrifugálás után



pellet
+
rezid. plazma



PRP hozzáadása a grafthoz

Plazma frakciók:

PPP : acellularis plazma

PRP : thrombocitakonzentrátumot
tartalmazó plazma

tartalmazznak: - fibrinogént
- alvadási faktorokat

fibrin kialakulása

: természetes
oszteokonduktív matrix
kialakulása

csontregeneráció

Ős-sejtek

Thrombociták

Makrofágok

- vérlemezkék **élettartama** a sebben : kevesebb mint 5 nap
(növekedési faktorok direkt hatása)

PRP

Gyógyító hatás meghosszabbítása : két mechanizmus:

1. **Csontvelő ős-sejtek**

átalakulása



oszteoblasztok



elválasztás

TGF- β
IGF

oszteoid matrixba (Mustoe T.A.)

2. **Makrofágok** aktiválása és kemotaxisa (makrofágok: a 3. naptól helyettesítik a thrombocitákat, mint a növekedési faktorok fő forrásai (Pierce G.P.);
:PDGF, TGF α , TGF β 1 (Rappolec D. A.)

- a csont és a cement tartalmaz növekedési faktorokat :

pld.: IGF-I,-II, TGF β 1, PDGF

melyek a sérülés során felszabadulnak

(Hauschka P.V.; Miki Y.)

PDGF

Platelet – derived growth factor :

- glykoprotein
- polypeptid, 100 °C-ig stabil
- először thrombocitákban találták
 - /+ makrofágok, endothelialis sejtek (*Ross R.*), monocyták, fibroblasztok, csont-matrix /

PDGF : a thrombociták alfa granulátumaiban található
: a vaszkuláris károsodás helyén szabadul fel a vérlemezkékből

PDGF

keringés

a szövetkárosodás és a seb helye
(proliferatív választ vált ki)

szövetkontinuitás helyreállítása

Szerepe

- a szövetgyógyulás folyamatán belül kezdeményezi a *fibropláziát* (Ross R.)
- stimulálja a kötőszövetes sejtek metabolizmusát és szaporodását

kötőszövet kialakulása

a gyógyuló sebben

(Bowen-Pope D.F.)

- elősegíti az *angiogenezist*:

PDGF

akt.

makrofágok

elv.

faktorok

endothél sejtek

új kapilláris hálózat

- felül-szabályoz más növekedési faktorokat és sejteket

PDGF

mint a sebben lévő fő növekedési faktor elősegíti a :

- revaszkularizációt
- kollagén-szintézist
- csont-regenerációt

PDGF

A PDGF minden izomorfjának van proliferatív hatása a PDL fibroblasztokra (PLF) in vitro.

(Matsuda N. , Oates T. W.)

PDGF : kemotaktikusan hat a PLF-re és elősegíti a kollagén és a teljes protein szintézist.

(Matsuda N.)

TGF- β

- először megváltozott szövetekből izolálták (szarkómák) (*Burgess A.W.*)
- a thrombociták szintetizálják
/+ találtak még a makrofágokban, oszteoblaszokban, stb./

TGF- β

- : a vérlemezkék alfa granulátumaiban helyezkedik el
- : thrombocita degranuláció révén szabadul fel
- + a makrofágok aktívan szekretálják

TGF- β

- a bone morphogenetic proteins (BMPs) tagjai a TGF családnak (*Celeste A. J.*)
(más szerzők szerint ez fordított)
- : az egyetlen ismert növekedési faktor, mely heterotopikus csontképződést vált ki : differenciálatlan mezenchimális sejtek \longrightarrow oszteoblasztok
(oszteoindukció) (*Solheim E.*)

TGF- β

Szerepe

- meghosszabbítja az *ős-sejt proliferációs* rátát:
elősegíti a **csontképződést**
- kezdeményezheti a csontregenerációt
- fenntarthat : egy hosszútávú gyógyulási folyamatot
: egy matur csont - graft remodellációt
- segíti az oszteoblaszt prekursorok kemotaxisát
és mitogenezisét
- *inhibálja az oszteoklasztokat és a csontrezorpciót*

(Mohan S; Pierce G. F.)

Bio-Oss®

/Gyártó: Geistlich, Wolhusen, Switzerland/

- bovin eredetű xenograft
- szervetlen csont matrix
- természetes csontásvány (natural bone mineral)



N B M

Bio-Oss®

- elősegíti az új csont kialakulását és benövését az implantációs területen
- remodeláció: kapcsolt oszteoblaszt-oszteoblaszt tevékenység révén

Bio-Oss®

Tulajdonságok:

- **oszteokonduktív** *(Hämmerle, 1998; Valentini, Maiorana, 2000)*
- kémiai és fizikai tulajdonságai megegyeznek az emberi csontéval
(Giovanoli, 1994; Valdre, 1995)
- mikro- és makropórusai stabilizálják az alvadéket
- oszteointegráció az új csonttal
- lassú rezorpció
- **szerepe van a regeneratív folyamatokban**
(Hürzeler, 1997; Mellonig, 2000)

Trikálciumfoszfát (TCP)

- hasonlitos a HA-hoz, de nem természetes komponense a csontnak
- a szervezetben részben hydroxyapatittá alakul át
- rezorbcio :
 - kémiai struktúra
 - porózitás
 - részecskék nagysága
- kombinálható oszteogén és oszteoinduktív anyagokkal



Cerasorb®

/Gyártó: Curasan Pharma, Kleinostheim, Germany/

- felszívódó fázistiszta β -trikálciumfoszfát,
szervetlen, szintetikus anyag

Tulajdonságok:

- oszteokonduktív
- mikromorfológia: interkonnektáló pórusok
- felszívódó
- biokompatibilis
- független a PH változásaitól



Cerasorb[®]

Felszívódás:

- hidrolízis

(lebomlás) →
PH független

Ca és PO₄ ionok

(Heide, 1973, 1979)

- rezorpció oszteoklasztok révén

(Klein, 1984)



preop.



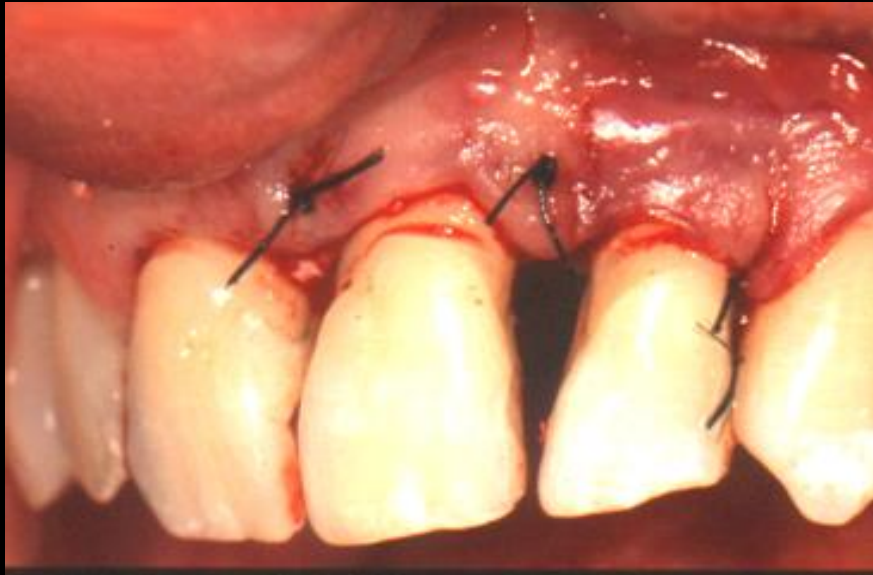
kondicionálás EDTA-val



az EMD alkalmazása



Bio-Oss + EMD



lebenyzárás



1 éves kontroll





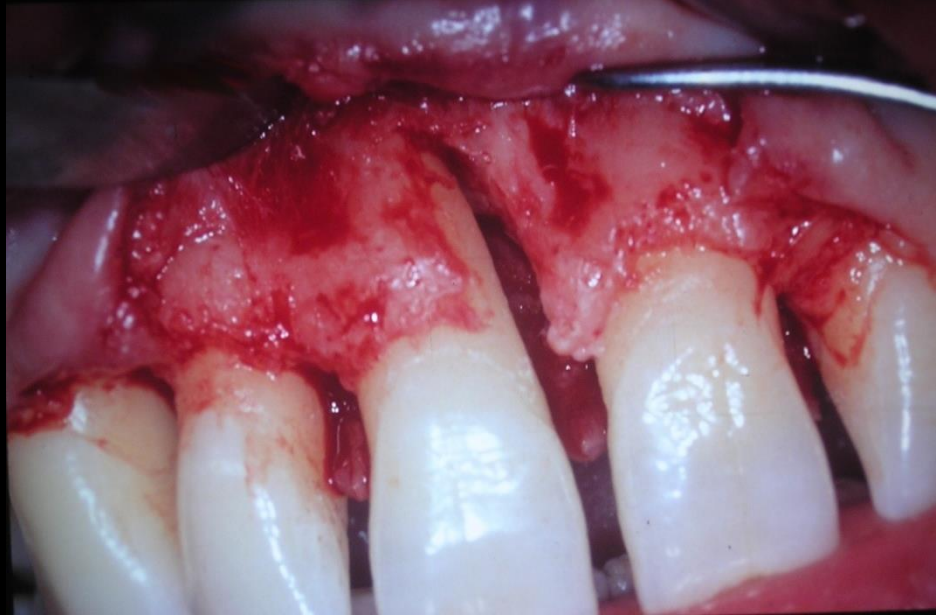
preop. rtg.



1 éves kontroll



preop.



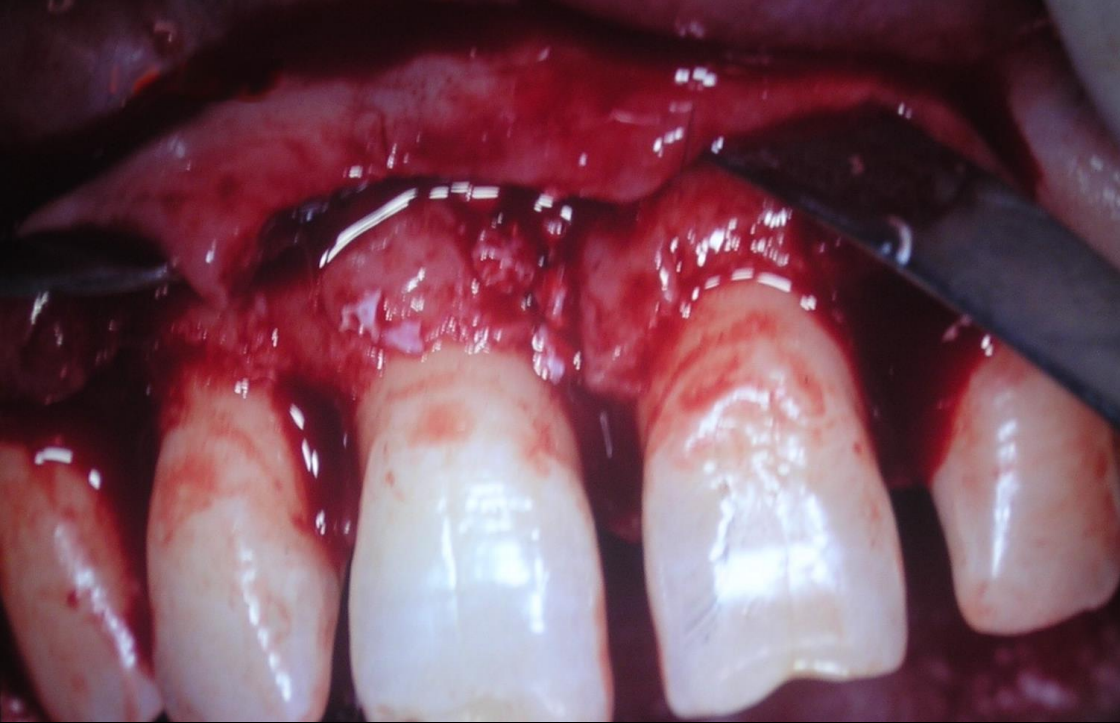
mély defektus



EDTA



EMD



Bio-Oss + EMD



1 éves kontroll



csonttasak + furkációlézió



EMD



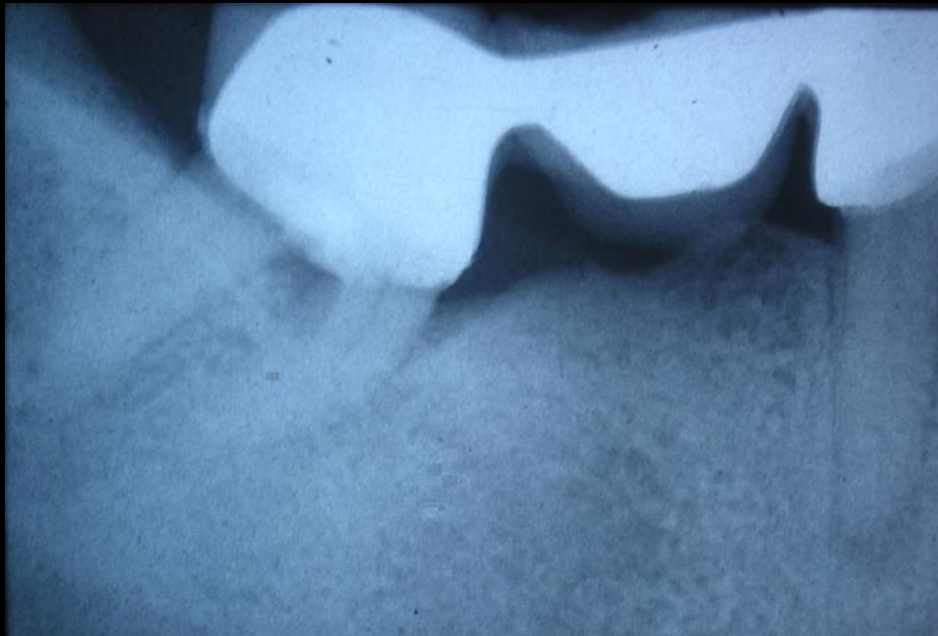
β -TCP + EMD



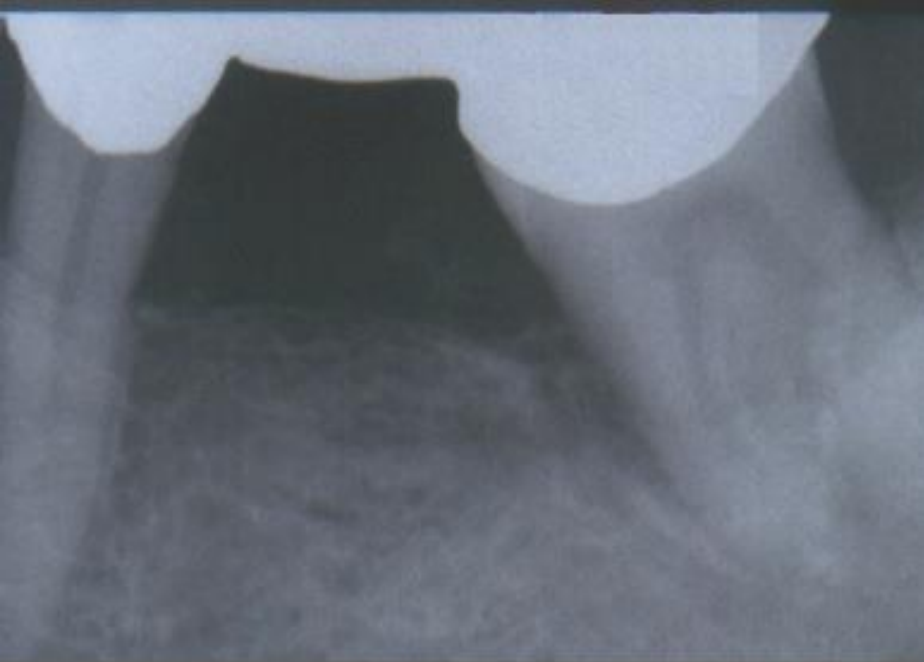
lebenyzárás



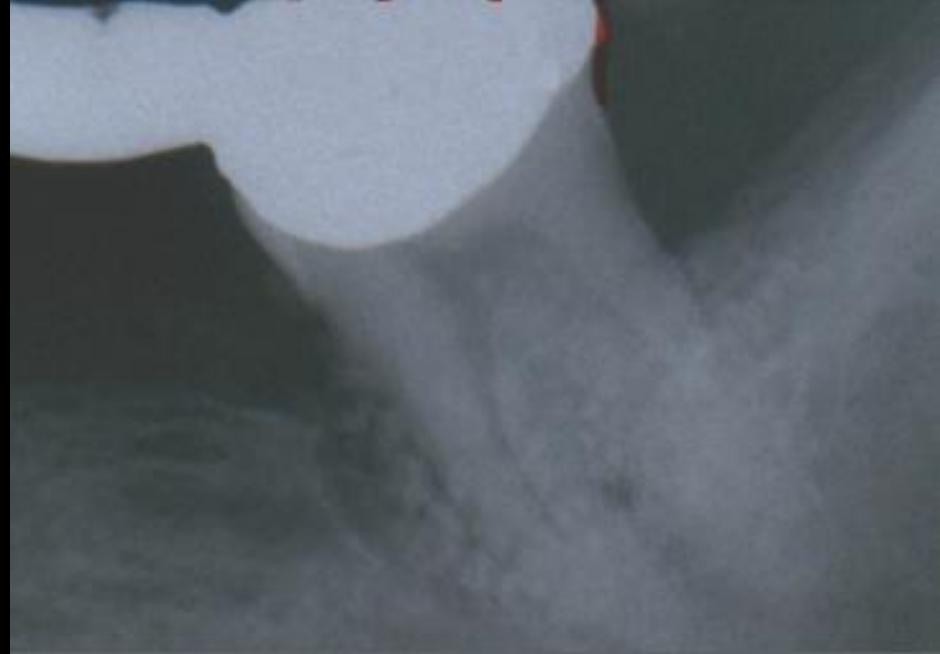
preop. rtg.



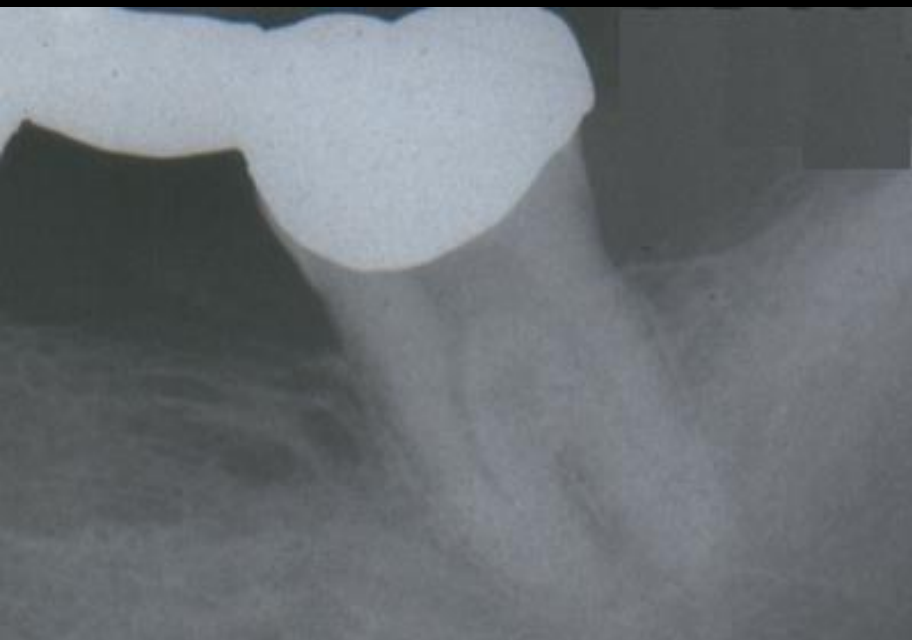
1 éves kontroll



preop. rtg.

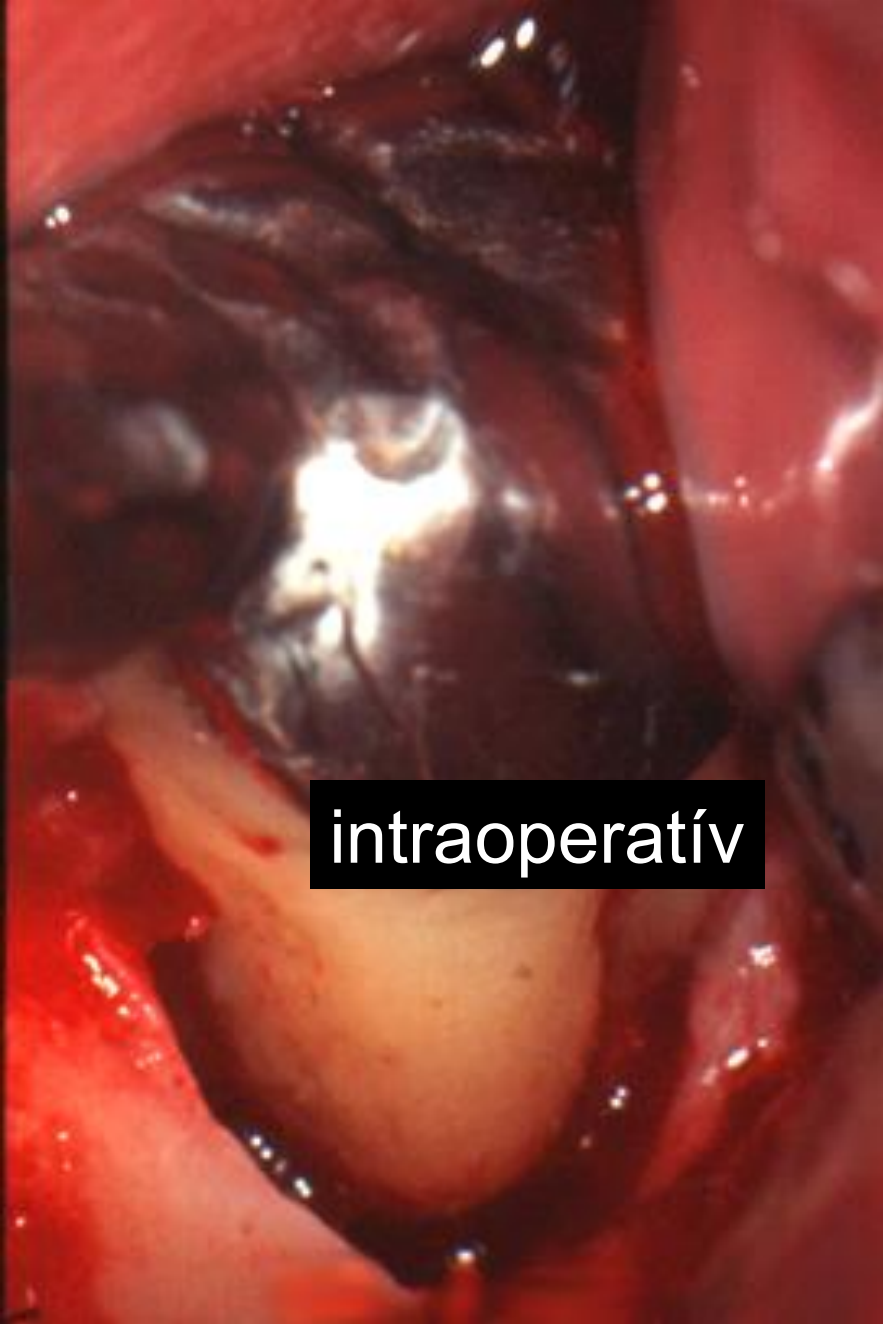


közvetlen műtét után



EMD + β -TCP
(Emdogain + Cerasorb)

1 éves kontroll



intraoperatív

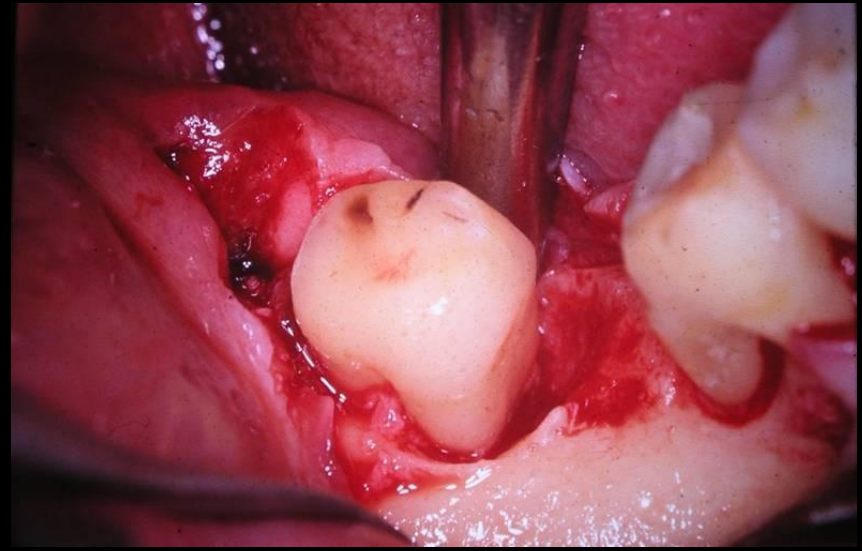


1 éves „re-entry”

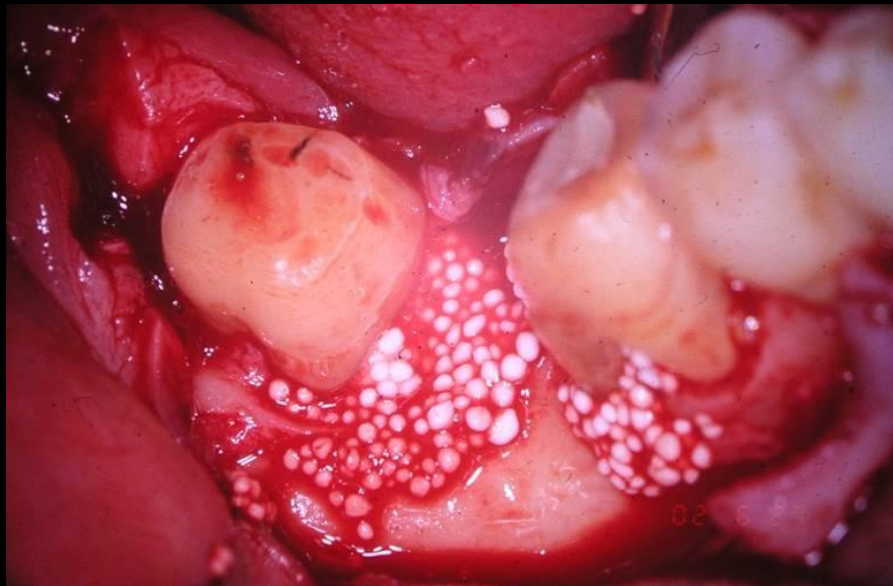
β -TCP + EMD



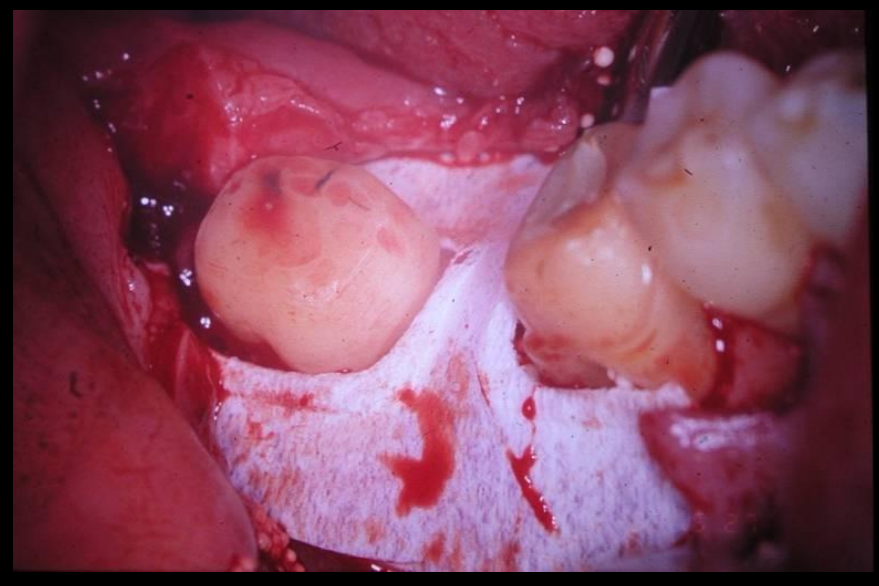
preop.



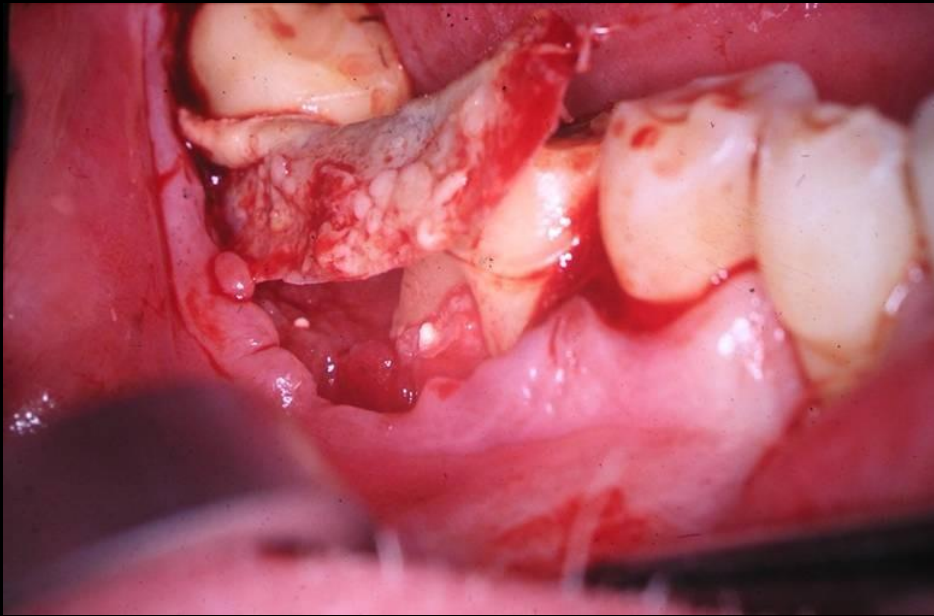
csontdefektus



PRP + β -TCP a defektusban



fedés e-PTFE membránnal



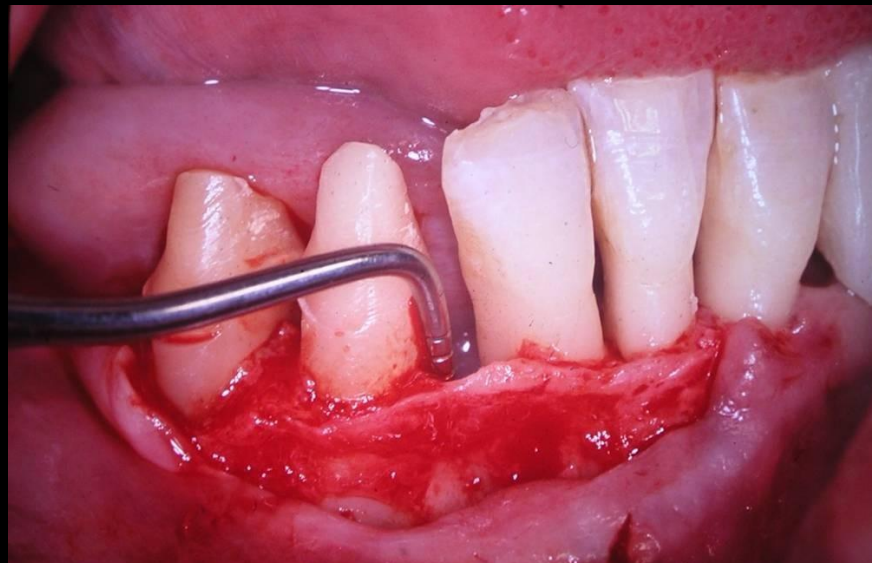
membrán eltávolítása
6 hét után



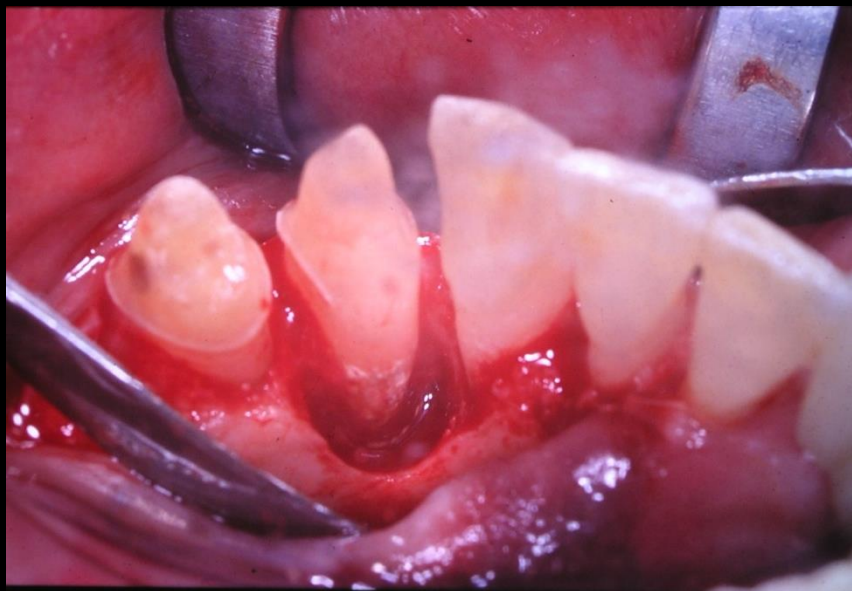
„re-entry” 6 hét után



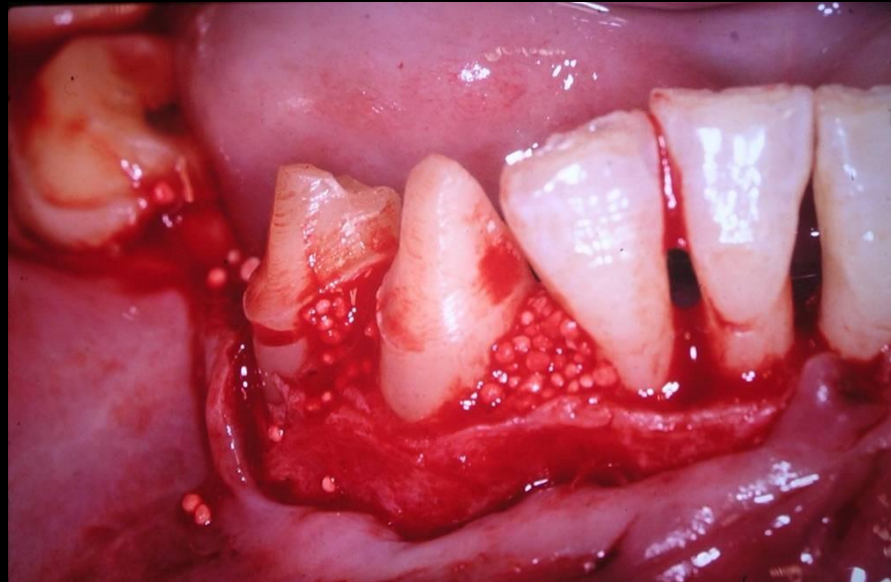
preop.



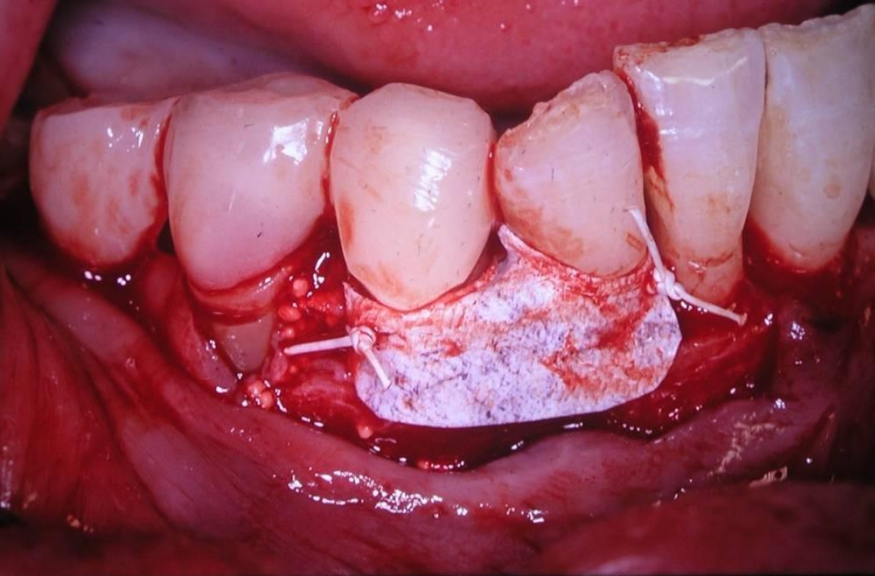
meziolinguális defektus



linguálnézet



PRP + β -TCP



fedés e-PTFE membránnal



membrán eltávolítás 6 hét után



membrán eltávolítása utáni állapot



6 hónapos kontroll

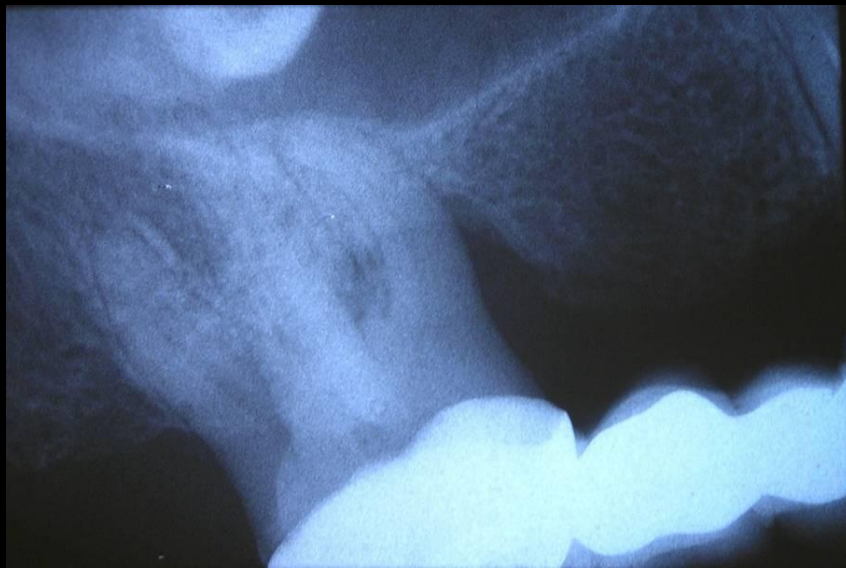
PRP + β -TCP + GTR



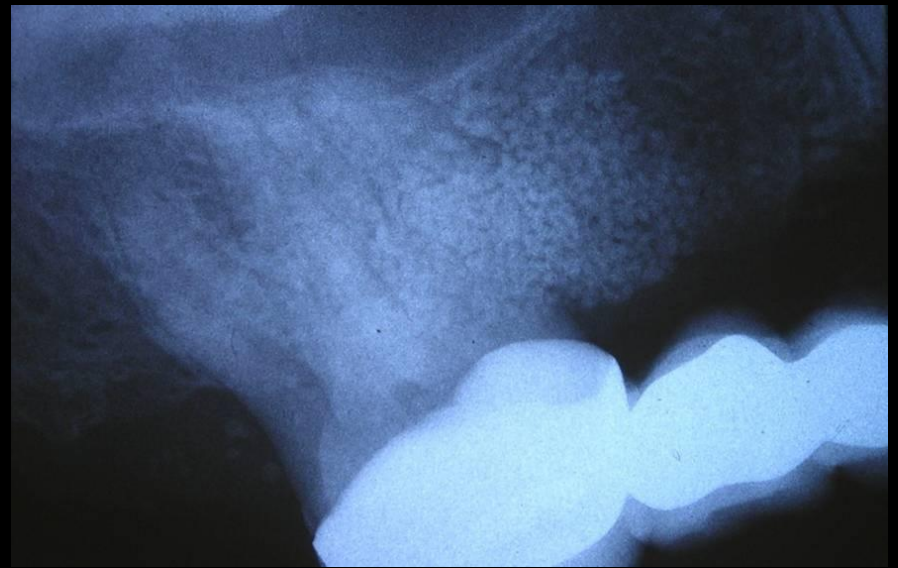
preop. röntgen



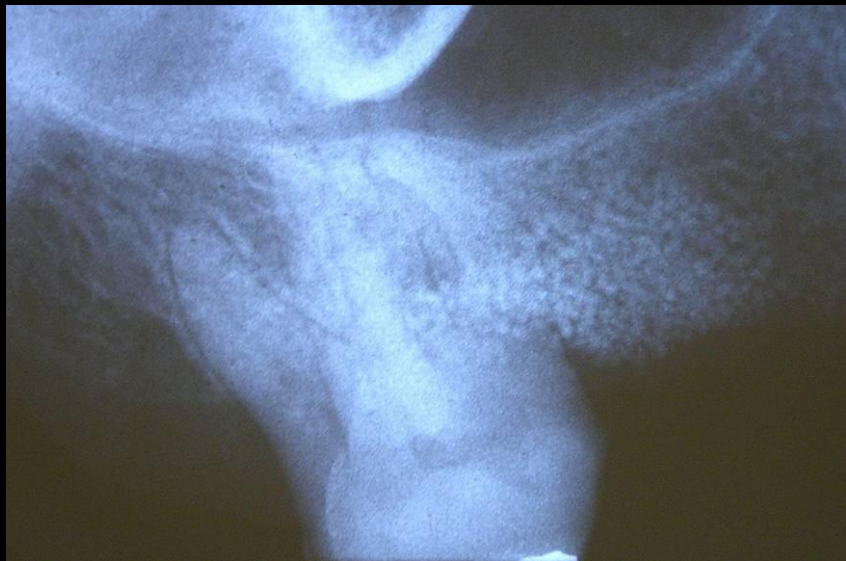
kontroll 12 hónap után



preop. röntgen

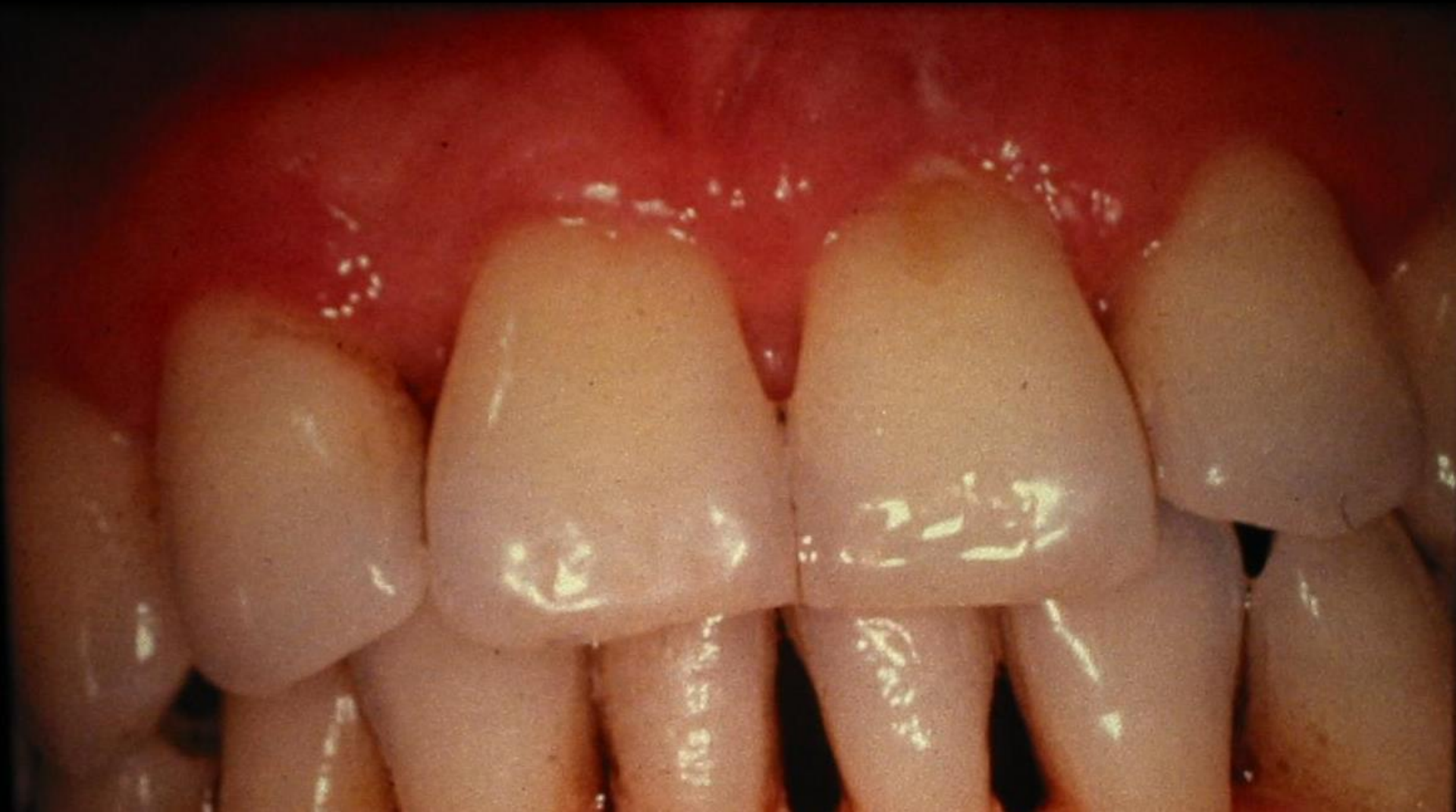


közvetlen műtét után



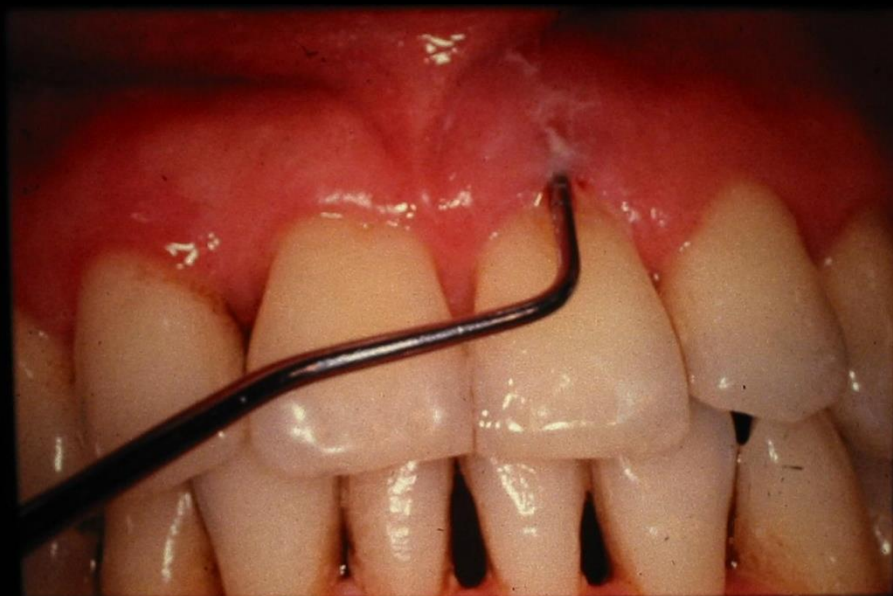
12 hónapos kontroll

PRP + β -TCP + GTR

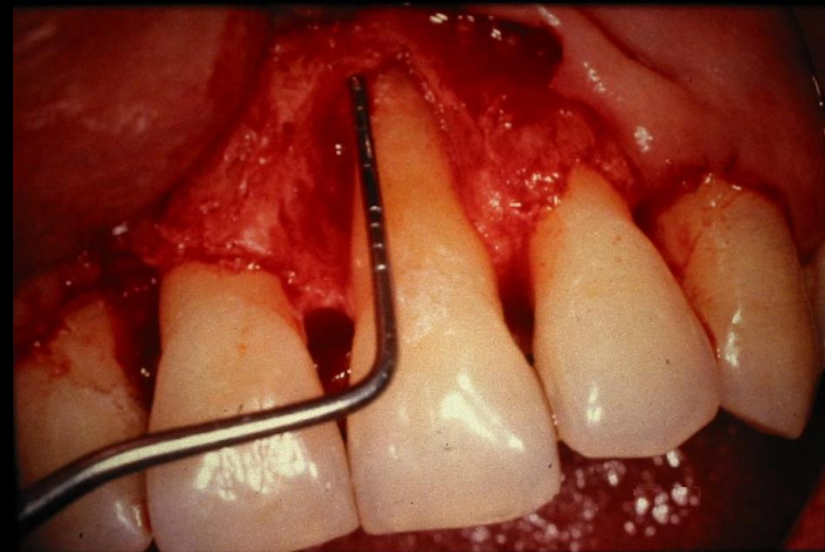
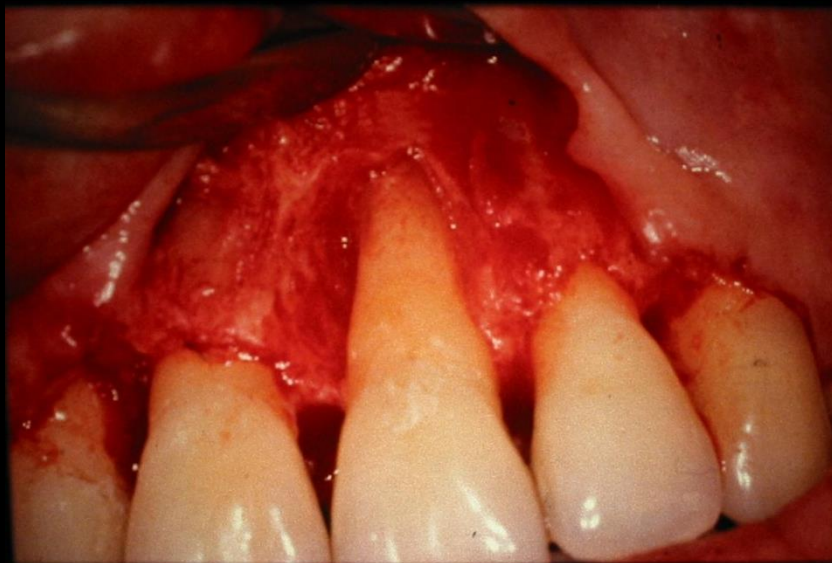
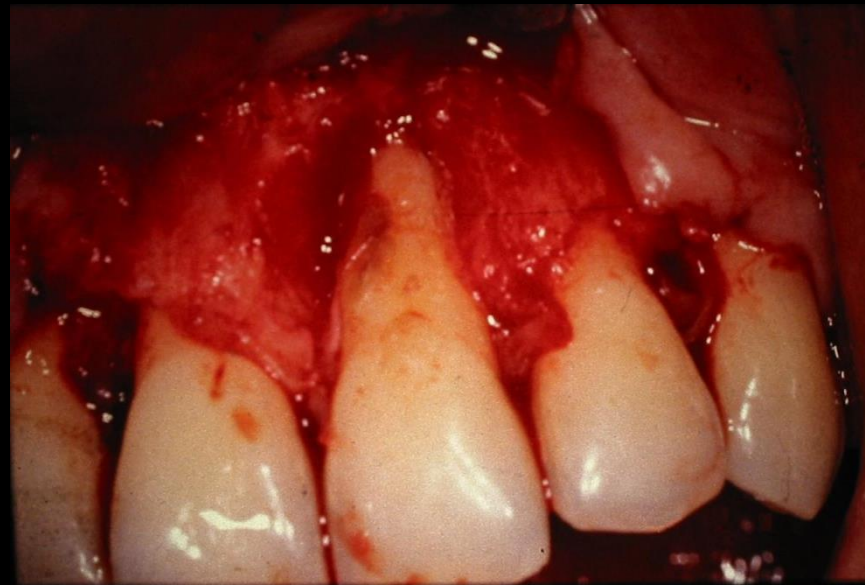


preop.

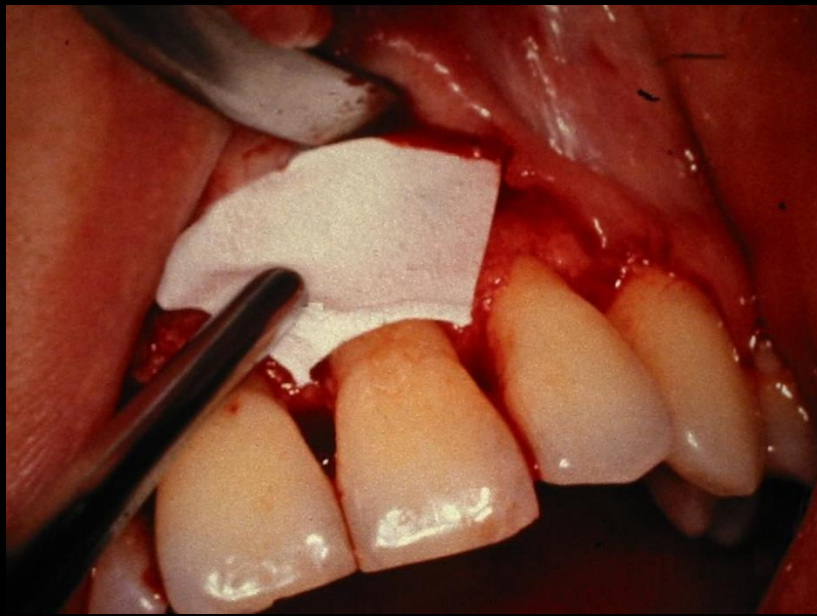
PRP+NBM+GTR



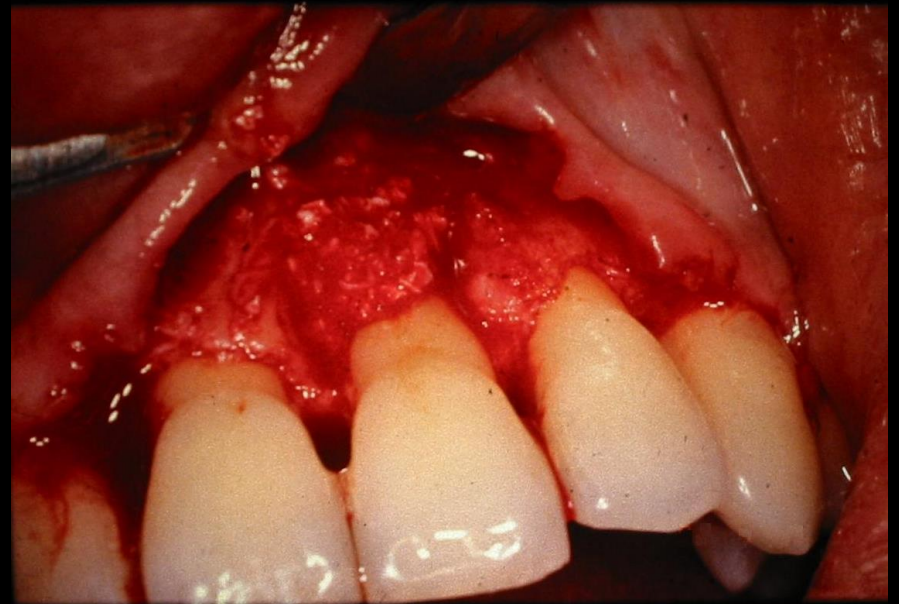
preop.



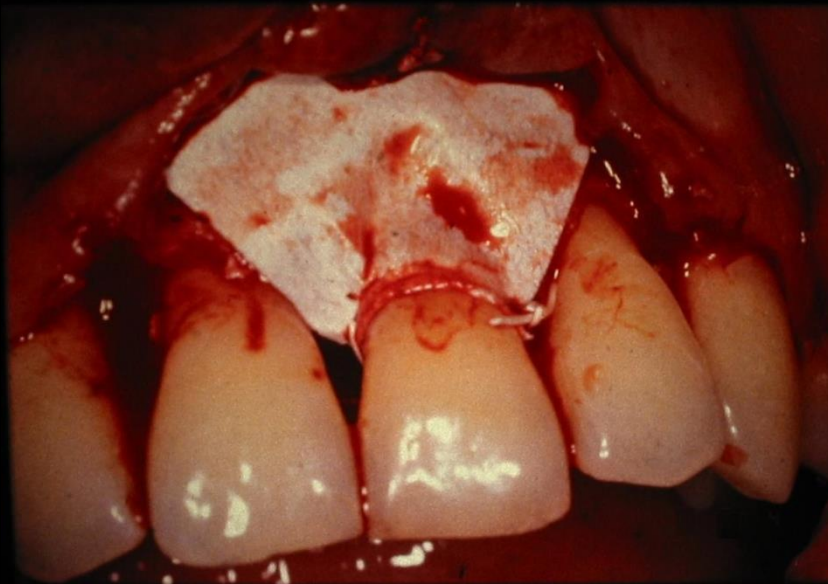
a defektus



a membrán próbája



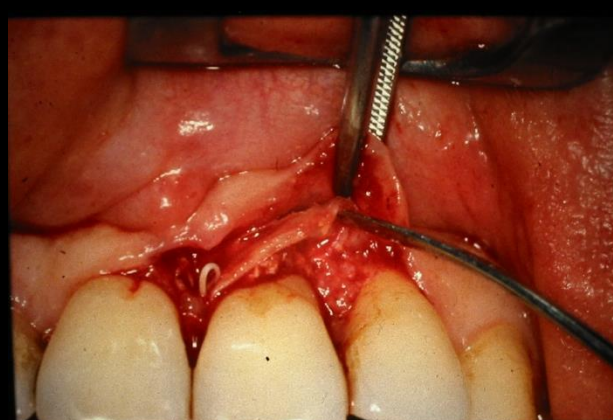
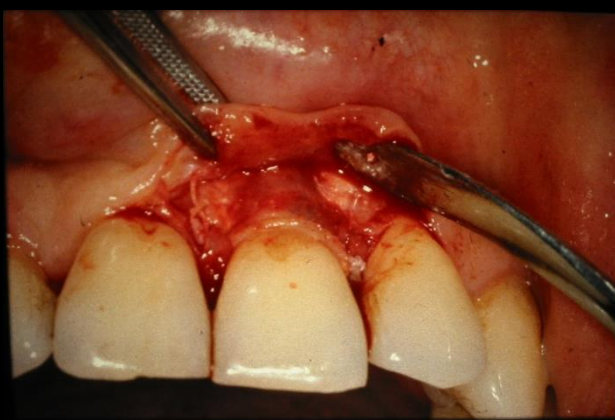
NBM + PRP a defektusban



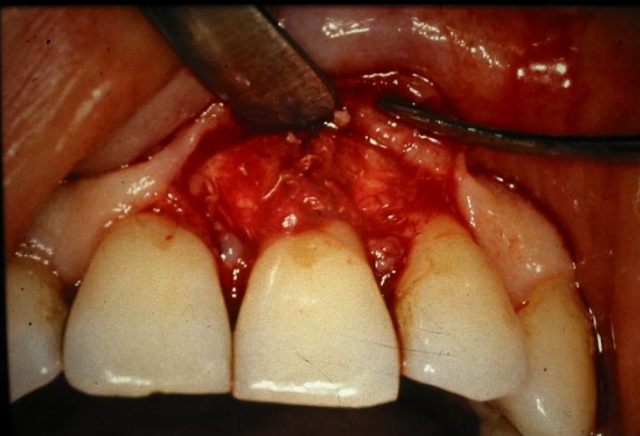
a membrán rögzítése



varratok



membrán eltávolítása 6 hét után



postop. 6 hónap után

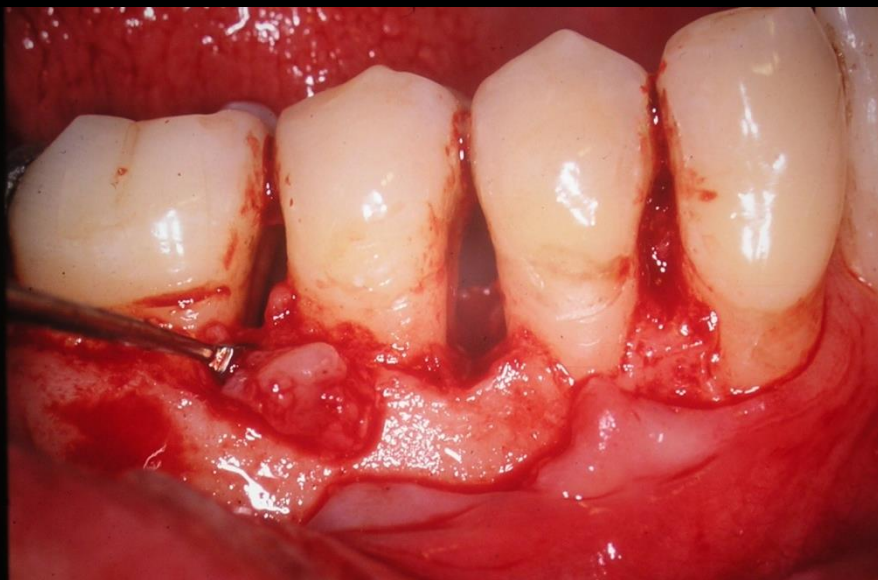


preop.

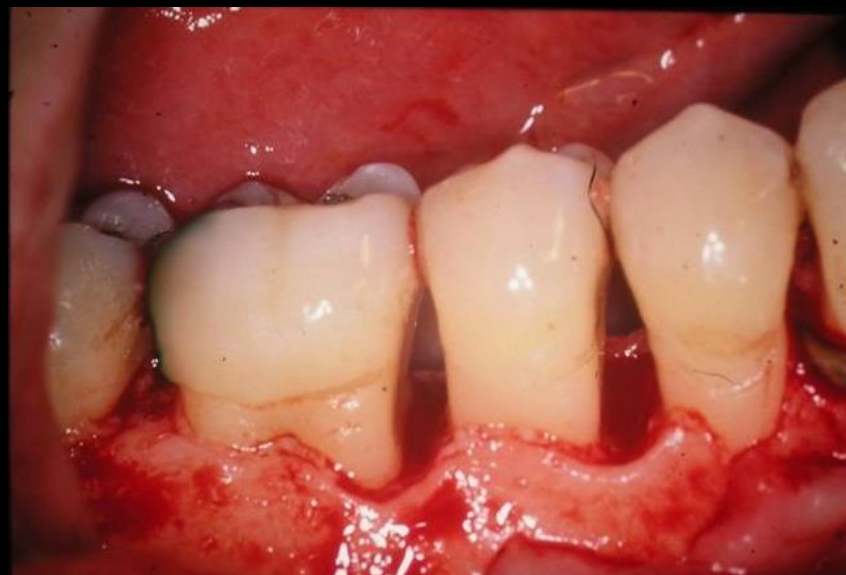
RTG felvétel



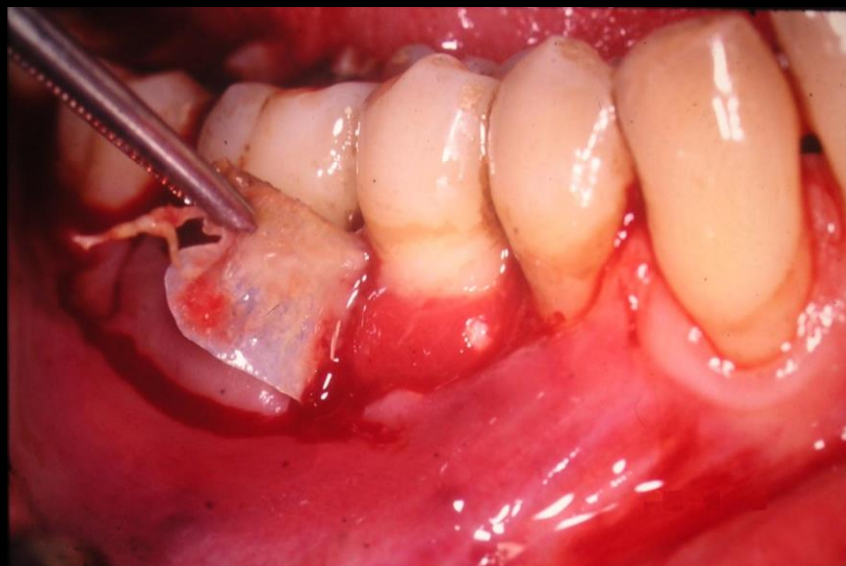
12 hónap után



a granulációs szövet eltávolítása

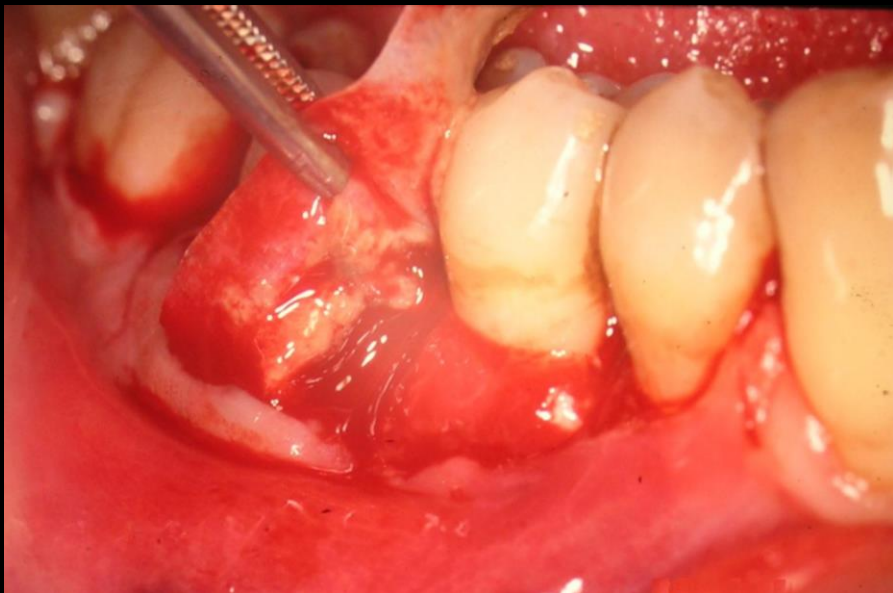


„deep scaling” és „root planing” után



membrán eltávolítás 6 hét után

PRP + NBM +
GTR



membrán eltávolítás



gyógyuló szövet



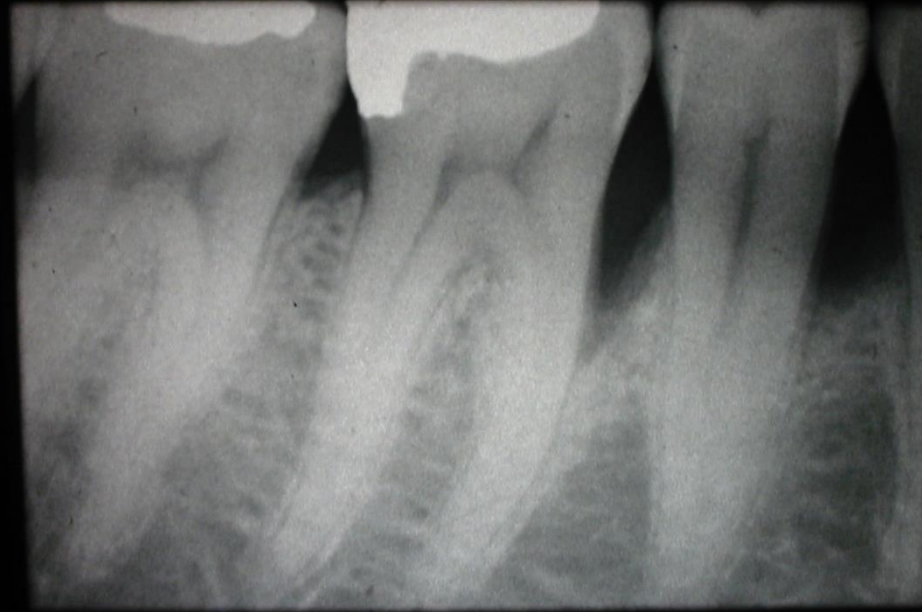
4 hetes kontroll



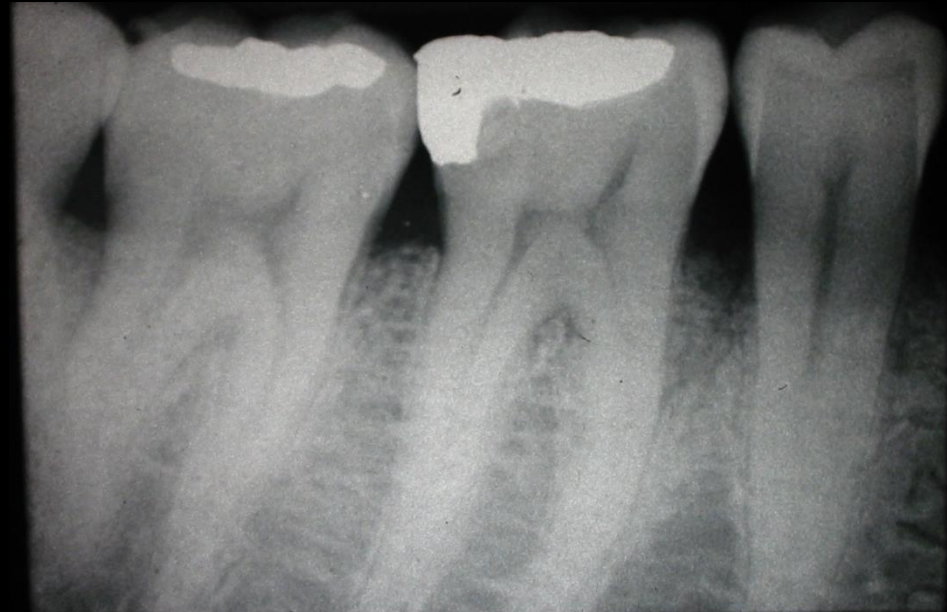
2 hónapos kontroll

PRP + NBM + GTR

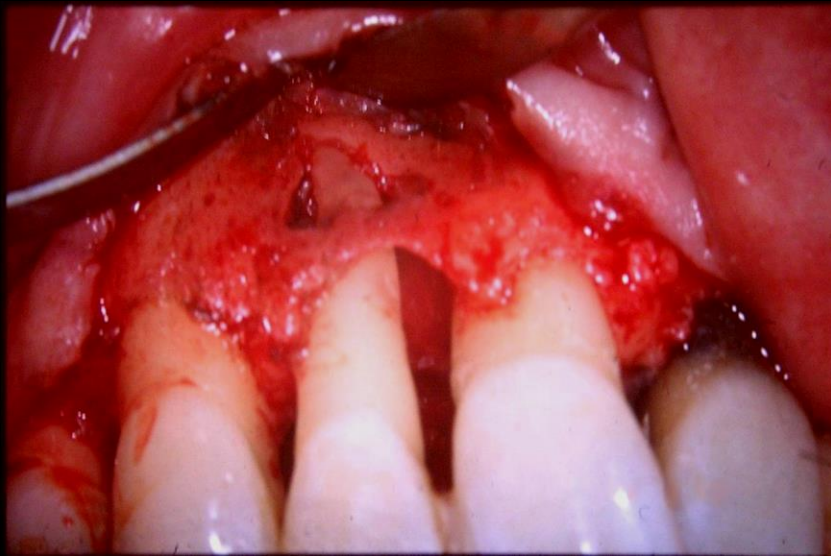
PRP + NBM + GTR



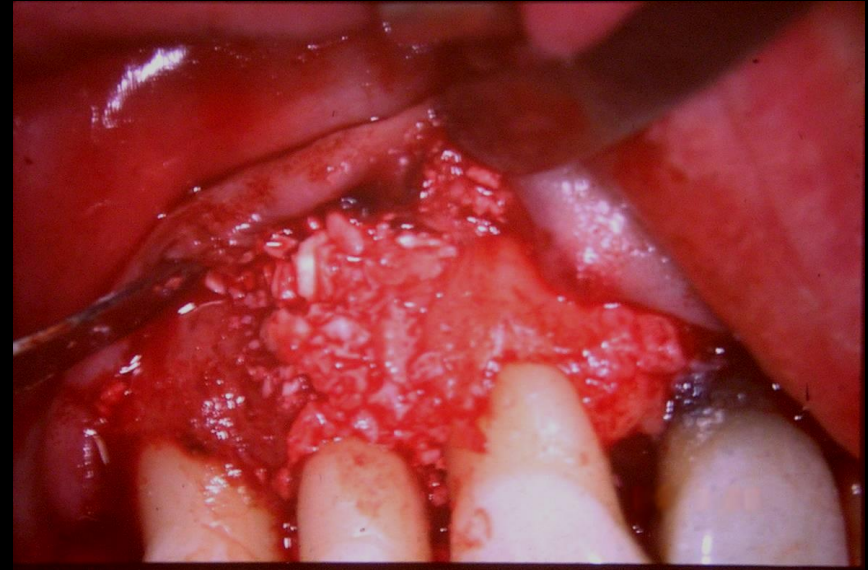
preop.



12 hónapos kontroll



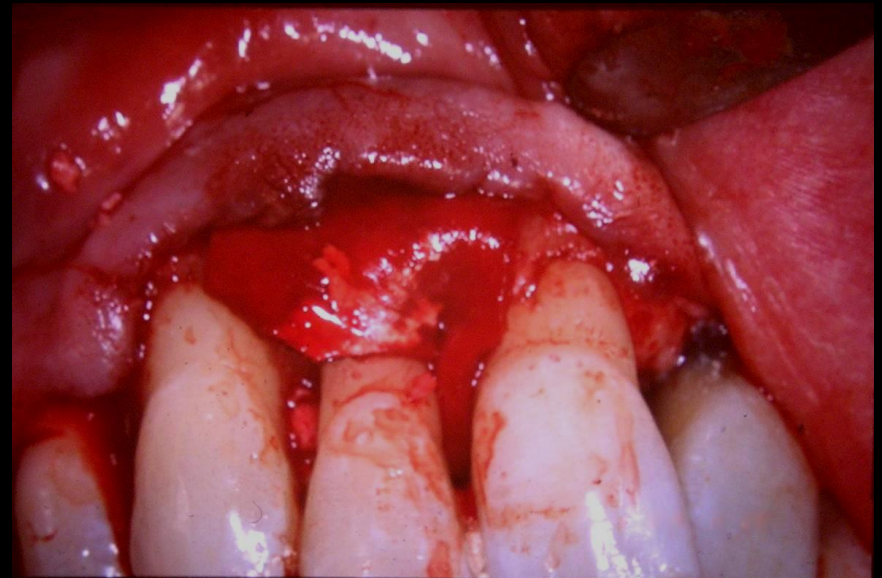
összetett defektus



Bio-Oss + PRP

PRP + NBM + GTRr

fedés Bio-Gide Perio
membránnal





preop.



postop.
7 nappal



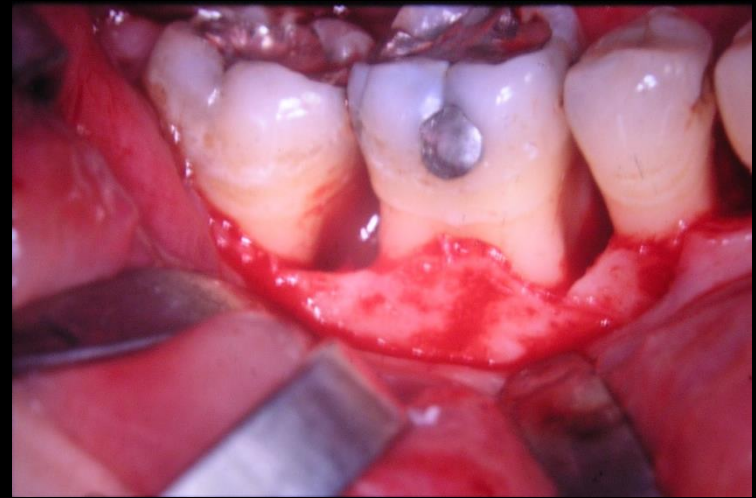
1 éves kontroll

PRP + NBM + GTRr

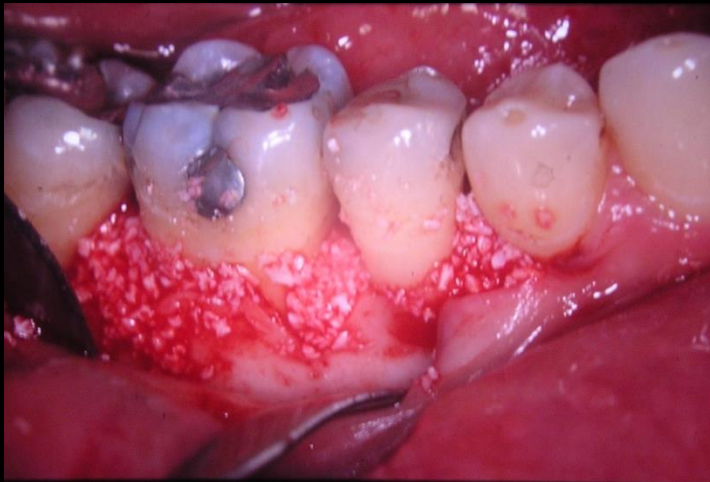
PRP + NBM + GTRr



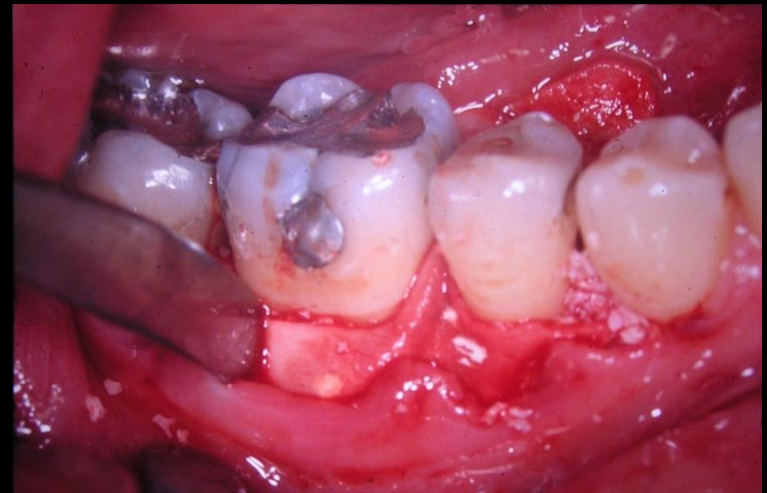
preop.



a defektus



Bio-Oss + PRP applikálása



fedés kollagén
membránnal (Bio-Gide Perio)

PRP + NBM + GTRr



preop.



postop. 1 héttel



postop. 1 évvel

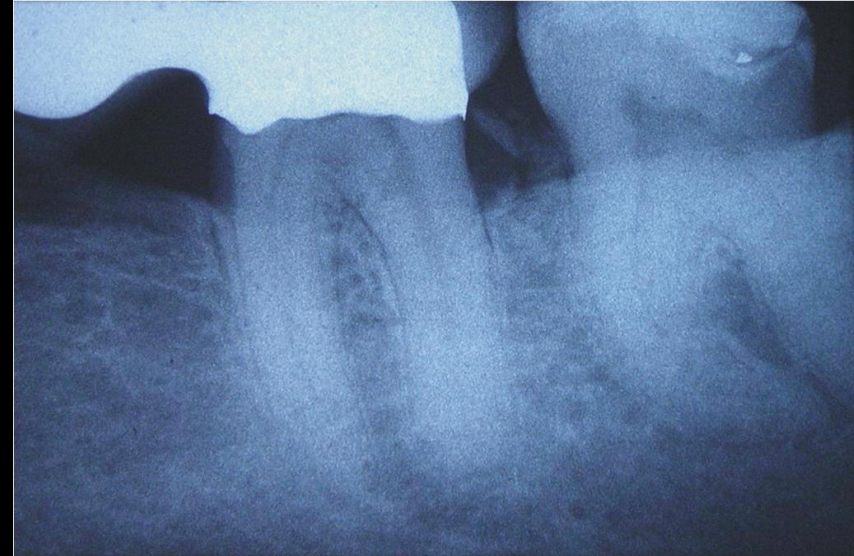


klinikai kontroll 1 évvel
postop.

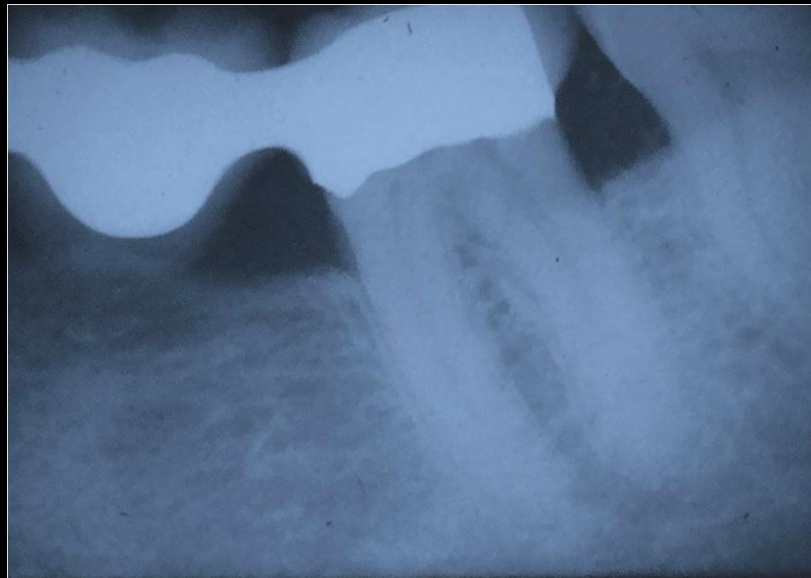
PRP + NBM



preop.



postop. 1 évvel



postop. 5 évvel

PRP + NBM



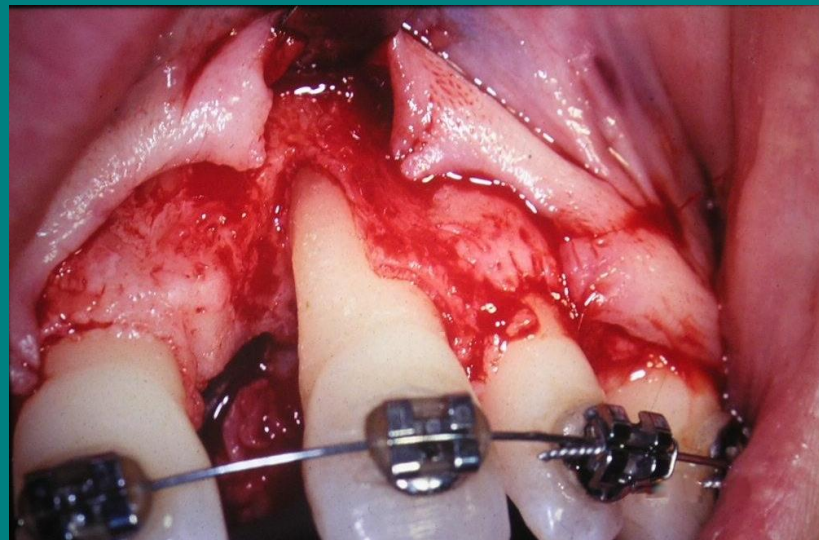
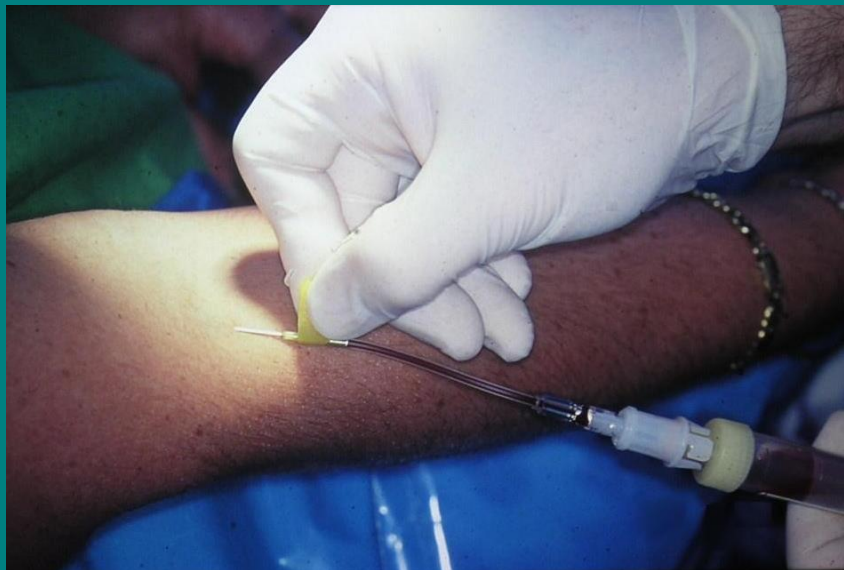
preop.



1 éves kontroll



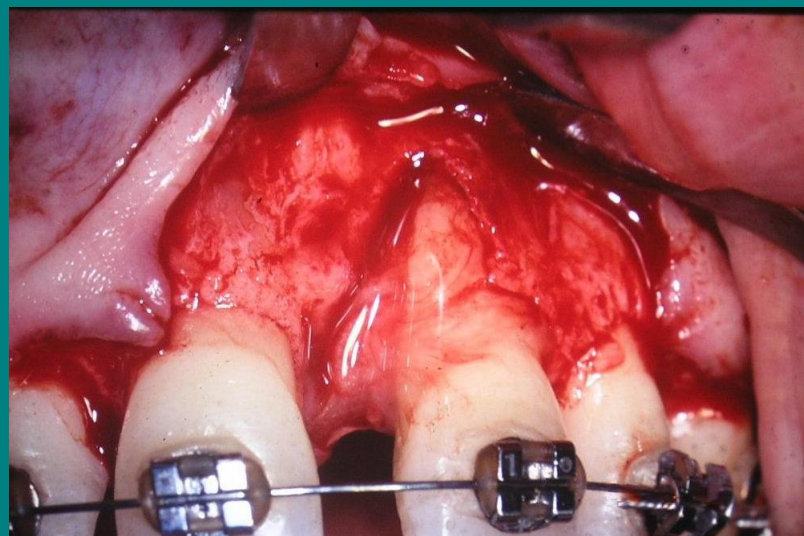
5 éves kontroll



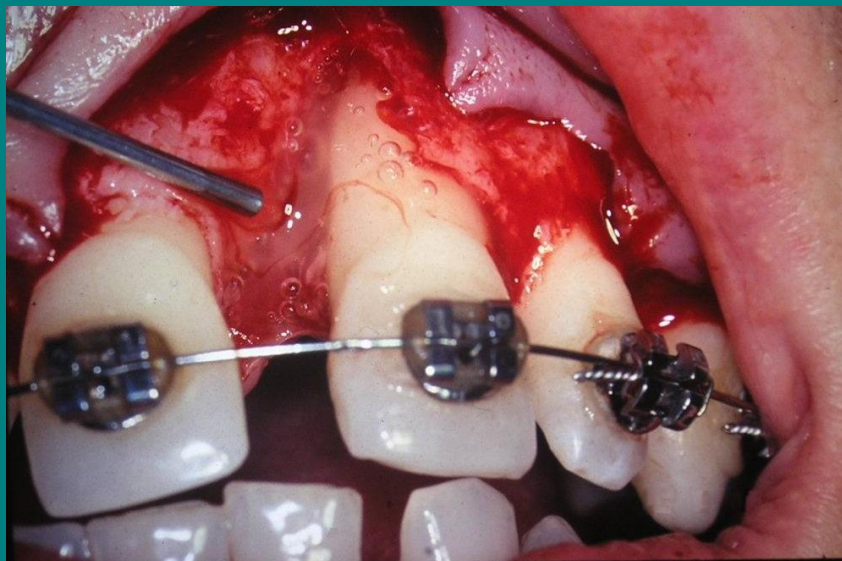
a defektus



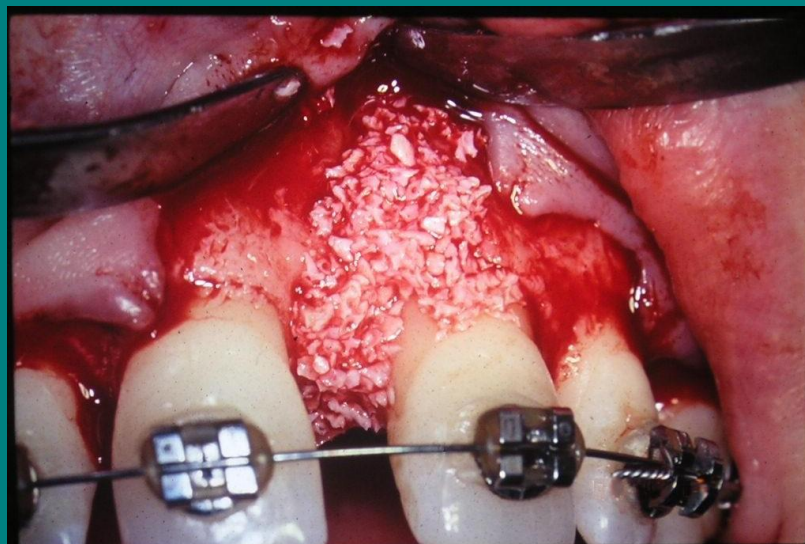
EMD + NBM + PRP



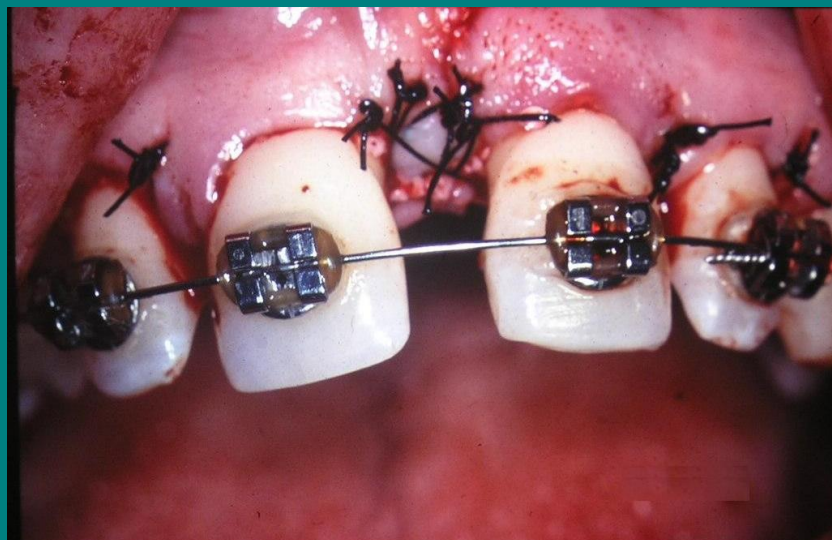
kondicionálás EDTA-val



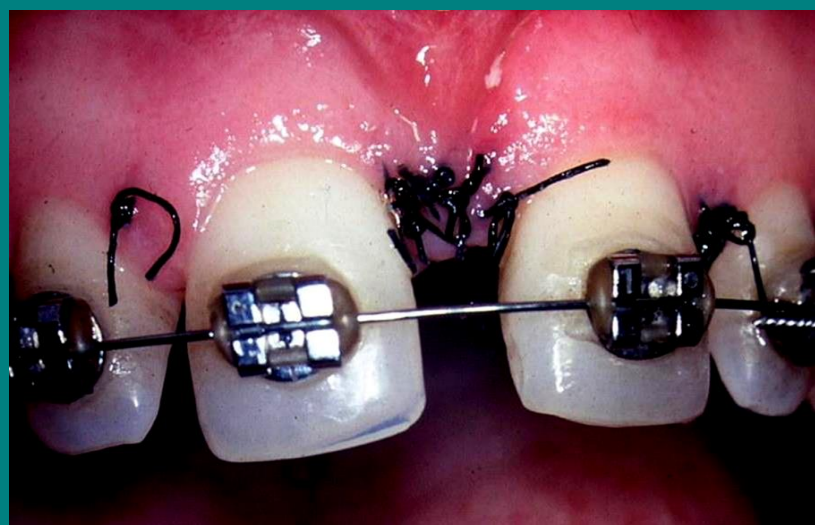
Emdogain alkalmazása



NBM + PRP a defektusban



varratok

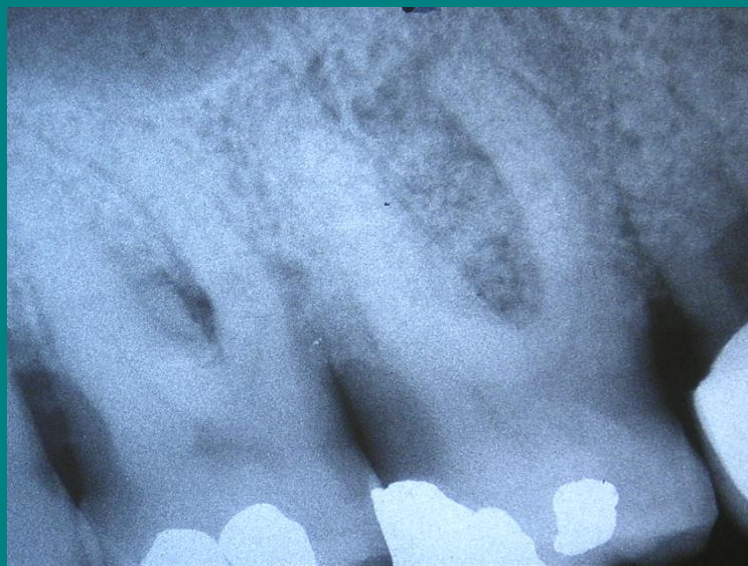


10 nappal műtét után



preop rtg.

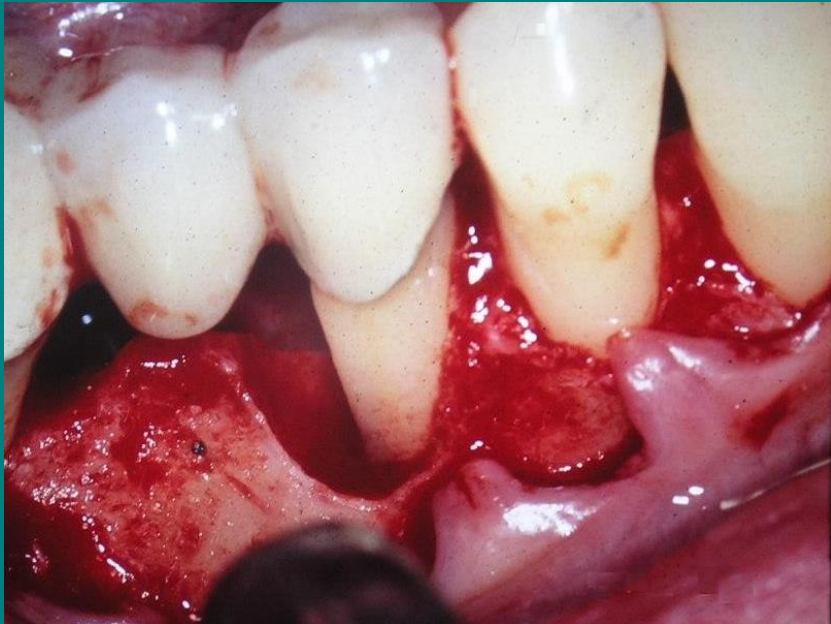
EMD + NBM + PRP



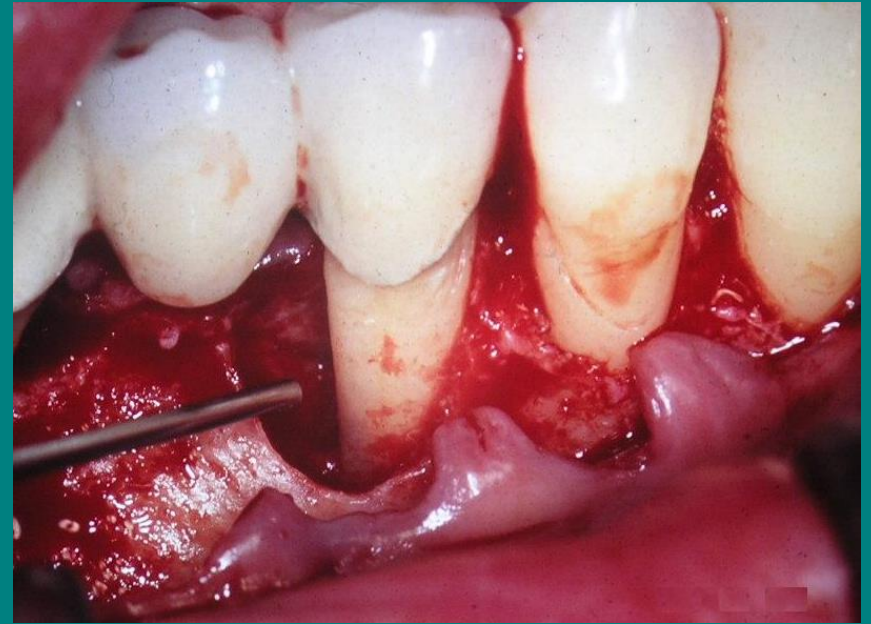
1 héttel a műtét után



1 éves kontroll



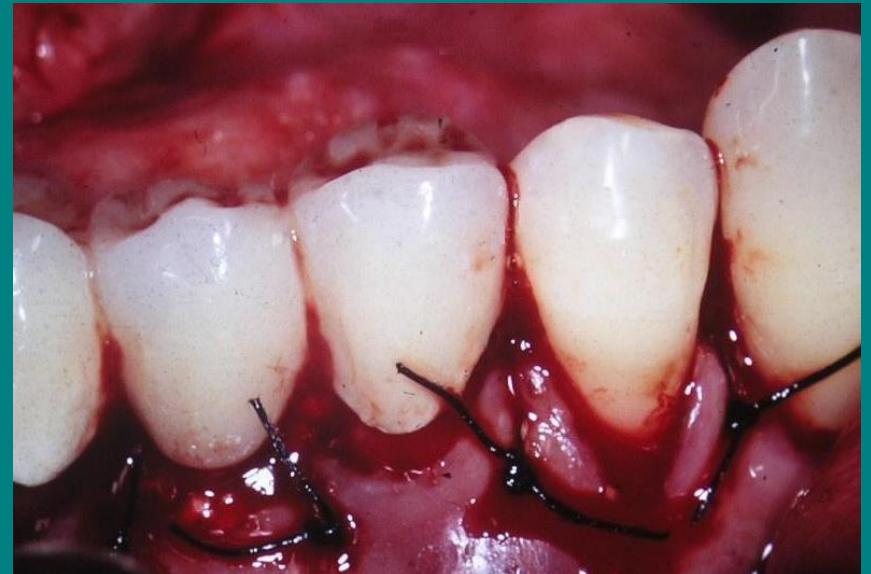
mély csontdefektus



EMD



NBM + PRP



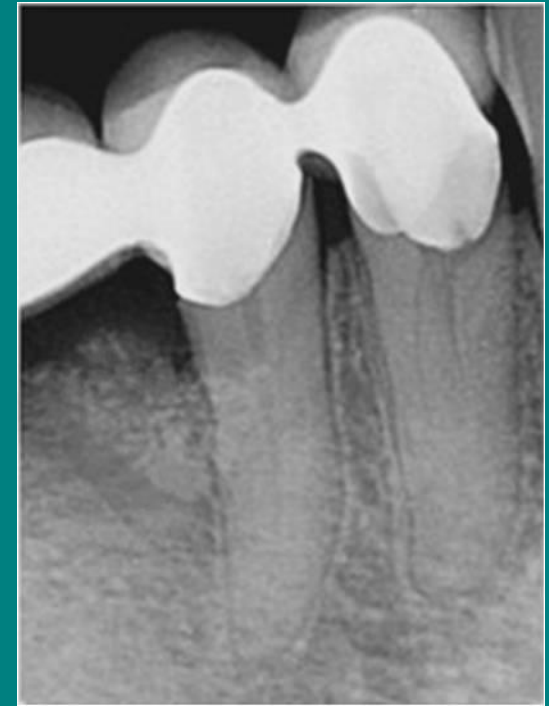
varratok



preop.



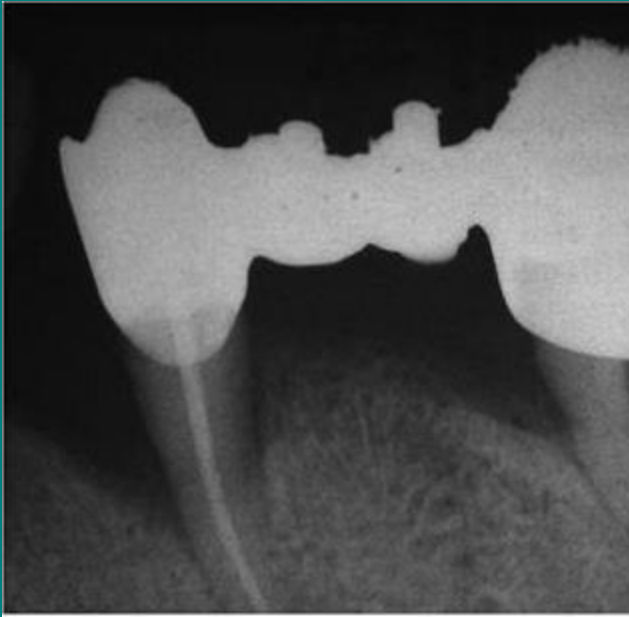
1 év után



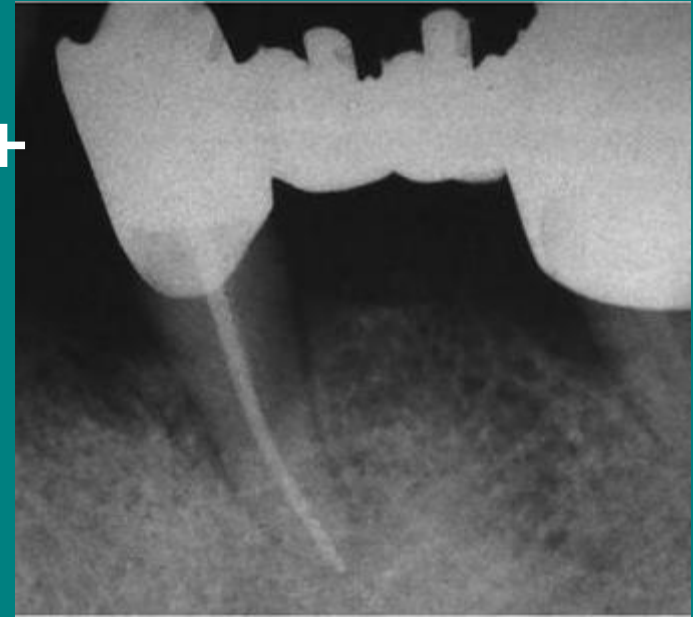
5 év után

NBM + PRP + EMD

NBM + PRP +
EMD



preop.



1 év postop.



5 év postop.



preop.



1 év múlva



preop. rtg.

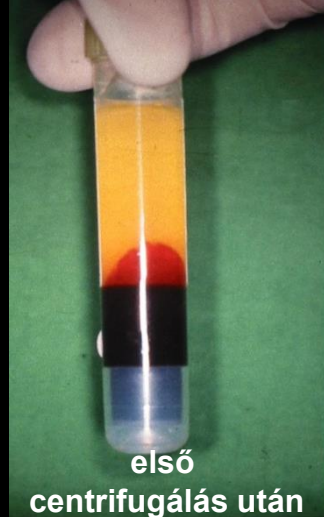
EMD + NBM



1 éves kontroll rtg.



perifériás vérvétel a PRP-hez



első centrifugálás után



második centrifugálás után

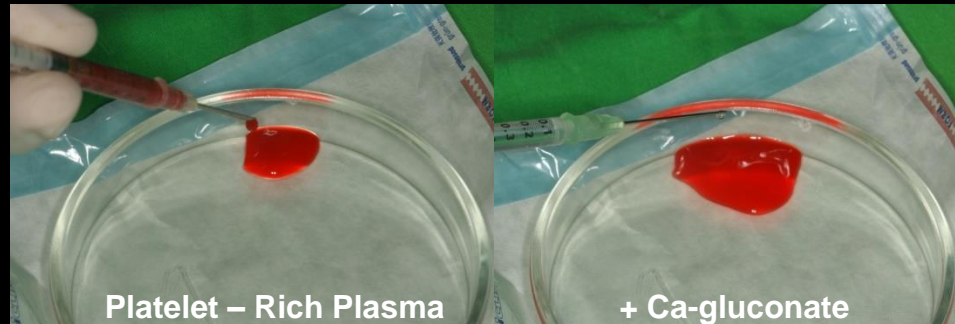


pellet + rezid. plazma

Platelet – Rich Gel preparálás

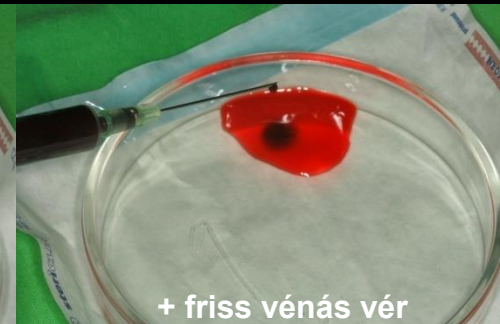


intraop. vérvétel PRG preparáláshoz



Platelet – Rich Plasma

+ Ca-gluconate

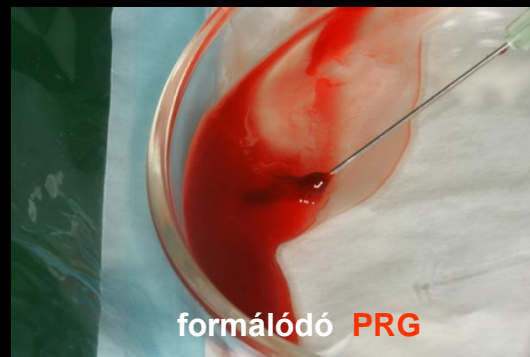


+ friss vénás vér



vénás vér

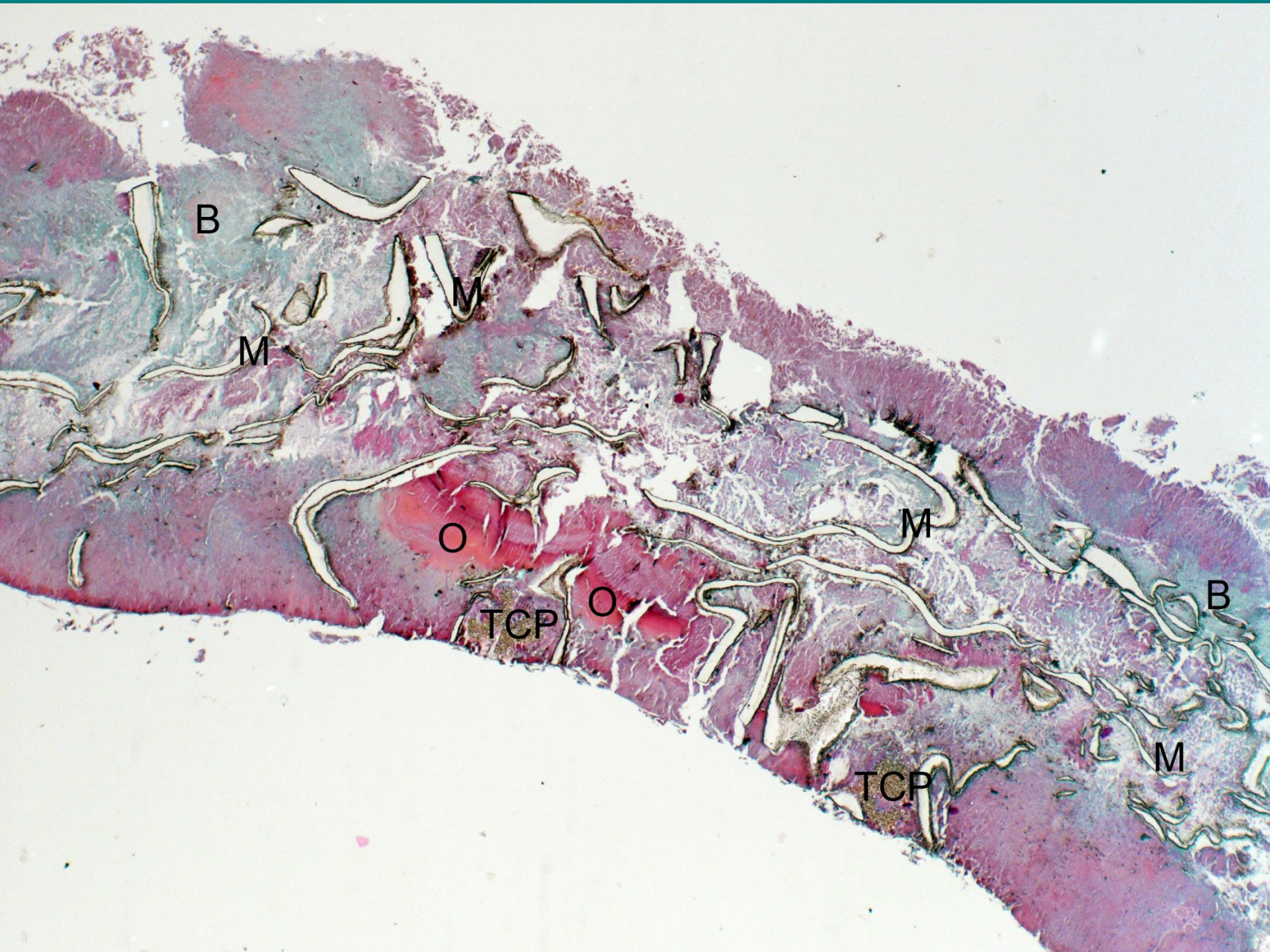
PRP



formálódó PRG



PRG



B

M

O

TCP

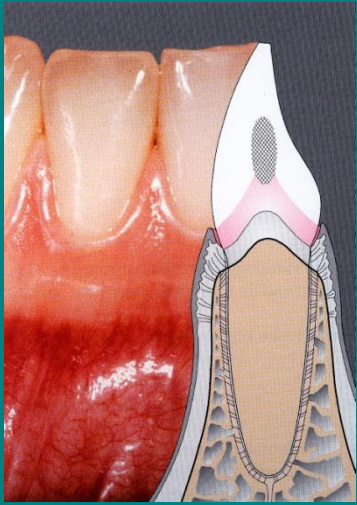
O

M

B

M

TCP



DCDM A

