

# Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

**Editor-in-chief**  
**Chefredaktor**  
**Rédacteur en chef**  
Jürg Meyer, Basel

**Editors**  
**Redaktoren**  
**Rédacteurs**  
Urs Belser, Genève  
Rudolf Gmür, Zürich  
Peter Hotz, Bern

**Assistant Editor**  
**Redaktions-Assistent**  
**Rédacteur assistant**  
Tuomas Waltimo, Basel

## **Advisory board / Gutachtergremium / Comité de lecture**

T. Attin, Zürich  
P. Baehni, Genève  
J.-P. Bernard, Genève  
C.E. Besimo, Basel  
M. Bornstein, Bern  
D. Bosshardt, Bern  
S. Bouillaguet, Genève  
U. Brägger, Bern  
W. Buchalla, Zürich  
D. Buser, Bern  
M. Cattani, Genève  
B. Ciocchi, Genève  
K. Dula, Bern  
D. Ettl, Zürich  
G. Eyrich, Zürich  
A. Filippi, Basel  
J. Fischer, Zürich  
L.M. Gallo, Zürich  
U. Gebauer, Bern  
R. Glauser, Zürich  
W. Gnoinski, Zürich  
T. Göhring, Zürich  
K.W. Grätz, Zürich  
Ch. Hämmerle, Zürich

N. Hardt, Luzern  
T. Imfeld, Zürich  
K.H. Jäger, Basel  
J.-P. Joho, Genève  
R. Jung, Zürich  
S. Kiliaridis, Genève  
I. Krejci, Genève  
J.Th. Lambrecht, Basel  
N.P. Lang, Bern  
T. Lombardi, Genève  
H.U. Luder, Zürich  
A. Lussi, Bern  
H. Lüthy, Basel  
C. Marinello, Basel  
G. Menghini, Zürich  
R. Mericske-Stern, Bern  
J.-M. Meyer, Chêne-Bougeries  
T. Mitsiadis, Zürich  
A. Mombelli, Genève  
W. Mörmann, Zürich  
F. Müller, Genève  
S. Palla, Zürich  
S. Paul, Zürich  
T. Peltomäki, Zürich

M. Perrier, Lausanne  
B. Pjetursson, Bern  
M. Ramseier, Bern  
M. Richter, Genève  
H.F. Sailer, Zürich  
G. Salvi, Bern  
J. Samson, Genève  
U.P. Saxer, Zürich  
J.-P. Schatz, Genève  
S. Scherrer, Genève  
P.R. Schmidlin, Zürich  
P. Schüpbach, Horgen  
J. Türp, Basel  
H. van Waas, Zürich  
P. Velvart, Zürich  
T. von Arx, Bern  
F. Weber, Zürich  
R. Weiger, Basel  
A. Wichelhaus, Basel  
A. Wiskott, Genève  
M. Zehnder, Zürich  
H.F. Zeilhofer, Basel  
N.U. Zitzmann, Basel

**Publisher**  
**Herausgeber**  
**Editeur**  
Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft SSO  
Société Suisse d'Odonto-Stomatologie  
CH-3000 Bern 7

**Adresse der wissenschaftlichen Redaktion**  
Prof. Jürg Meyer  
Universitätskliniken für Zahnmedizin  
Institut für Präventivzahnmedizin und Orale Mikrobiologie  
Hebelstr. 3  
4056 Basel

# Die Verwendung von Emdogain® in der parodontalen und ossären Regeneration

## Zusammenfassung

Das Ziel der regenerativen Parodontitistherapie ist die Wiederherstellung der verloren gegangenen parodontalen Gewebe, wie Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen. Sowohl tier- als auch humanhistologische Studien zeigten, dass Schmelz-Matrix-Proteine (SMP) die parodontale Regeneration fördern. Des Weiteren haben klinische Studien eine positive Wirkung von Schmelz-Matrix-Proteinen auf die parodontale Wundheilung bewiesen. Die vorliegende Literaturübersicht hat zum Ziel, eine auf der vorhandenen Evidenz basierende Indikation für die Behandlung mit Schmelz-Matrix-Proteinen zu geben.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 117: 598–606 (2007)

### Schlüsselwörter:

Schmelz-Matrix-Proteine, Zementogenese, chirurgische Parodontaltherapie, parodontale Regeneration

Zur Veröffentlichung angenommen: 10. Februar 2007

ANTON SCULEAN<sup>1</sup>, FLORIAN RATHE<sup>1</sup>,  
RÜDIGER JUNKER<sup>1</sup>, JÜRGEN BECKER<sup>2</sup>,  
FRANK SCHWARZ<sup>2</sup> und NICOLE ARWEILER<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Parodontologie, Radboud Universität,  
Nijmegen, Niederlande

<sup>2</sup> Abteilung für Oralchirurgie, Heinrich Heine Universität,  
Düsseldorf, Deutschland

<sup>3</sup> Abteilung für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie,  
Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Deutschland

### Abkürzungsverzeichnis

BMP: Knochenmorphogenetisches Protein, Cbfa1/Runx2: Kernbindungsfaktor A1, DFDBA: Demineralisiertes gefriergetrocknetes Knochen-  
transplantat, DBBM: Deproteiniertes bovines Knochenmineral, EDTA:  
Ethylendiamintetraessigsäure, EMD: Emdogain®, GBR: Gesteuerte Kno-  
chenregeneration, GTR: Gesteuerte Geweberegeneration, IGF-1: Insu-  
linähnlicher Wachstumsfaktor-1, MAP-Kinase: Mitogen aktivierendes  
Protein, mRNA: Boten-Ribonukleinsäure, OFD: Open flap debridement,  
PGA-Träger: Propylen-Glycol-Alginat, P<sup>21</sup>WAF1/cipl: P<sup>21</sup>WAF1/cipl Gen, Smad2:  
Protein zugehörig zur Grossfamilie der decapentaplegisch assoziierten  
Proteine-2, SMP: Schmelz-Matrix-Proteine, TGF-β: Transformierender  
Wachstumsfaktor

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Anton Sculean, MS Head of the Department  
of Periodontology, Radboud University Medical Center,  
P.O. Box 9101, Internal Postal Code 117, NL-6500 Nijmegen,  
Philips van Leydenlaan 25, The Netherlands  
Tel. +31 24 361 63 71, Fax +31 24 361 46 57  
E-Mail: a.sculean@dent.umcn.nl

## Einleitung

Eine Studie von SLAVKIN & BOYDE (1975) hat gezeigt, dass Proteine, die während der Zahnentwicklung von der Hertwig'schen Epithelscheide produziert werden, für die Bildung von azellulärem Zement verantwortlich sind. Diese Proteine, bekannt als Schmelz-Matrix-Proteine (SMP), bilden den grössten Teil der Schmelzmatrix (HAMMARSTRÖM 1997). Sie bestehen zu 90% aus Amelogenin, die verbleibenden 10% bestehen aus prolinreichen Proteinen, wie Tuftelin und anderen Serumproteinen (HAMMARSTRÖM 1997). In einer Serie von Tierexperimenten über die Wurzelentwicklung bei Ratten, Schweinen und Primaten wurde immunhistologisch ein signifikanter Anstieg der Amelogeninkonzentration während der Wurzelentwicklung nachgewiesen (HAMMARSTRÖM 1997). Dies führte zu der Annahme, dass die Apposition der Schmelzmatrix auf der Dentinoberfläche noch vor der Bildung des azellulären Zementes stattfindet, was durch einen Tierversuch bestätigt wurde (HAMMARSTRÖM 1997). Daraufhin isolierte, purifizierte und lyophilisierte man SMP aus den Zahnkeimen von jungen Schweinen. Da SMP extrem hydrophob sind, musste man sie mithilfe eines Propylen-Glycol-Alginat (PGA)-Trägers in eine lösliche Form überführen, bevor sie in der regenerativen Parodontitis-therapie eingesetzt werden konnten (HAMMARSTRÖM 1997). Zum jetzigen Zeitpunkt kann angenommen werden, dass der Hauptbestandteil von Emdogain® (EMD, Straumann/Schweiz) Amelogenin ist.

Eine Technik oder ein Material muss folgende Kriterien erfüllen, um als «regenerationsfördernd» eingestuft zu werden (WORLD WORKSHOP IN PERIODONTOLOGY 1996): 1. *In-vitro*-Studien, die den Wirkungsmechanismus bestätigen. 2. Kontrollierte histologische Tierstudien, die eine Neubildung von Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen nachweisen. 3. Humane Biopsien, die eine Neubildung von Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen auf einer plaqueinfizierten Wurzeloberfläche nachweisen. 4. Kontrollierte klinische Studien, die einen Gewinn von klinischem Attachment und eine radiologische Knochenneubildung nachweisen.

In den folgenden Ausführungen wird die existierende Literatur bezüglich der Verwendung von EMD beschrieben.

## *In-vitro*-Studien

Der Nachweis, dass parodontale Gewebe mit Hilfe von EMD regeneriert werden können, hat dazu geführt, dass immer mehr Untersuchungen darauf abzielen, die Wirkungsweise von EMD zu erforschen. Dies geschieht mit dem Ziel, die klinischen Behandlungsergebnisse genauer vorhersagen zu können. Für die parodontale Regeneration ist eine stabile Adhäsion des sich während der Wundheilung bildenden Fibrinkoagulums auf der Wurzeloberfläche entscheidend (POLSON & PROYE 1983). Dieses Fibrinkoagulum dient den parodontalen Fibroblasten in der späten Phase der Wundheilung (ca. eine Woche nach OP) als Matrix für die Besiedlung der Wurzeloberfläche und hindert die Epithelzellen an der Apikalproliferation (POLSON & PROYE 1983). HOANG et al. (2002) stellten fest, dass EMD eine Bindung mit Hydroxylapatit des Wurzelzements eingeht. Durch die zelladhäsive Wirkung von EMD dient EMD als Stabilisator des Fibrinkoagulums und erhöht das zelluläre Attachment von parodontalen Fibroblasten auf der denudierten Wurzeloberfläche (HOANG et al. 2002, DAVENPORT et al. 2003). Unter *In-vitro*-Bedingungen führt EMD zu einer gesteigerten Proliferation mesenchymaler Zellen, nicht jedoch epithelialer Zellen (LYNGSTADAAS et al. 2001). In Anwesenheit von EMD kommt es innerhalb von acht Stunden

zu einer Induktion des zyklusabhängigen Proteinkinaseinhibitors  $p^{21WAF1/cip1}$ , wodurch die Zellteilung von Epithelzellen verhindert und der Zellzyklus in der G1-Phase gestoppt wird (KAWASE et al. 2000). Parodontale Fibroblasten reagieren stärker auf die proliferationssteigernde Wirkung von EMD als gingivale Fibroblasten (HOANG et al. 2000). Neben der allgemein gesteigerten Biosyntheseaktivität von parodontalen Fibroblasten kommt es zu einer Produktion der Wachstumsfaktoren IGF-1 und TGF- $\beta$  (OKUBO et al. 2003).

Die Wirkung von EMD (Proliferationssteigerung der Fibroblasten sowie die Hemmung der Epithelzellproliferation) wird ebenfalls für den Wachstumsfaktor TGF- $\beta$  beschrieben (KINGSLEY 1994). KAWASE et al. (2002) zeigten eine ähnliche pharmakologische Wirkung von TGF- $\beta$  und EMD (Aktivierung der MAP-Kinase sowie die Akkumulation von smad2 im Nukleus von Fibroblasten als auch von Epithelzellen) sowie die Möglichkeit einer Blockierung der spezifischen EMD-Wirkung durch Anti-TGF- $\beta$ -Antikörper. Aufgrund dieser Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren dieser Studien, dass TGF- $\beta$  oder TGF- $\beta$ -ähnliche Substanzen in EMD enthalten sind und für die wachstumsregulierende Wirkung von EMD auf Fibroblasten und Epithelzellen verantwortlich sind.

In Anwesenheit von EMD zeigen humane parodontale Fibroblasten morphologische Veränderungen, die auf eine Differenzierung zu Zementoblasten hinweisen (CATTANEO et al. 2003). Weitere Faktoren, wie die Steigerung der alkalischen Phosphatase-Aktivität oder die erhöhte Expression von Genen, die für die Zementoblastogenese verantwortlich sind, sprechen für das Potenzial von EMD, eine Differenzierung von Fibroblasten in Zementoblasten zu initiieren (INOUE et al. 2004).

Es wird angenommen, dass für die Induktion der Zellproliferation von Osteoblasten kein direkter Kontakt zwischen EMD und den Zellen nötig ist, da diese Wirkung durch lösliche Peptide hervorgerufen wird. Es konnte von BOYAN et al. (2000) nachgewiesen werden, dass EMD keine osteoinduktive, sondern eine osteokonduktive Eigenschaft besitzt. Obwohl EMD die osteogenetische Differenzierung von Präosteoblasten fördert, sind die molekularen Mechanismen nicht vollständig bekannt. TAKAYAMA et al. (2005) berichteten von einer signifikanten Erhöhung der Cbfa1/Runx2 mRNA- und Proteinexpression nach EMD-Behandlung von mesenchymalen Zellen (C2C12). Cbfa1/Runx2 ist ein Transkriptionsfaktor, der für die Differenzierung von Präosteoblasten zu reifen Osteoblasten von entscheidender Bedeutung ist. Knochenmorphogenetische Proteine (BMPs) sind in der Lage, die Cbfa1/Runx2-mRNA-Expression zu erhöhen. BMP-2, BMP-4 und BMP-7 (Mitglieder der TGF- $\beta$  Superfamilie) sind die z.Z. diskutierten Wachstumsfaktoren, die die Differenzierung von mesenchymalen Vorläuferzellen zu Osteoblasten oder Chondroblasten initiieren. Aufgrund dieser Studien kann gemutmasst werden, dass EMD eine BMP-ähnliche Wirkung besitzt, die für die Förderung der Knochenneubildung verantwortlich sein könnte.

Eine weitere wichtige Wirkung von EMD ist ein gewisser antibakterieller Effekt und die Störung der bakteriellen Adhäsion (ARWEILER et al. 2002). Eine antiinflammatorische Eigenschaft von EMD konnte von MYHRE et al. (2006) nachgewiesen werden.

RINCON et al. (2005) konnten demonstrieren, dass die Kombination aus der proliferations- und migrationssteigernden Wirkung von EMD für die Förderung der Wundheilung von EMD verantwortlich ist. Des Weiteren beschleunigt EMD den Wundverschluss, wahrscheinlich durch Wachstumsfaktoren und Proteinase, die für Revaskularisierung und die Bildung von Granulationsgewebe wichtig sind (MIRASTSCHYJSKI et al. 2004).

Die Förderung der für die Regeneration wichtigen Wundheilungsmechanismen wird hauptsächlich auf die TGF- $\beta$ - und BMP-ähnliche Wirkung von EMD zurückgeführt. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch noch weitestgehend unbekannt.

### Kontrollierte histologische Tierstudien

Kontrollierte histologische Tierstudien haben gezeigt, dass sich EMD in Zellen auf der Wurzeloberfläche anreichert und bis zu vier Wochen nach Applikation nachweisbar ist (ONODERA et al. 2005). Während dieser Zeit wird die Proliferation von Desmodontalzellen in intraossären parodontalen Defekten signifikant gesteigert (ONODERA et al. 2005). Dies deutet darauf hin, dass die Hauptwirkung von EMD in der frühen Phase der parodontalen Wundheilung zum Tragen kommt.

Kontrollierte histologische Tierstudien zeigten weiterhin, dass es bei allen mit EMD behandelten Defekten zu einer parodontalen Regeneration kam, d. h. zur Bildung von azellulärem Zement mit inserierenden parodontalen Fasern und neuem Alveolarknochen. Die Heilung der Kontrolldefekte (koronaler Verschiebelappen ohne EMD) war durch ein langes Saumepithel mit sehr geringer Zement- und Knochenregeneration charakterisiert (HAMMARSTRÖM et al. 1997, SAKALIOGLU et al. 2004). Die Behandlung von Knochendefekten mit EMD allein oder in Kombination mit der GTR-Therapie führt zu einer vergleichbaren Regeneration der parodontalen Gewebe (SCULEAN et al. 2000).

COCHRAN et al. (2003) zeigten, dass die Kombination aus autologem Knochen und EMD zu einer signifikant grösseren Regeneration von parodontalen Knochendefekten führt als nach Lappenoperation (Open flap debridement [OFD]) allein.

Eine tierexperimentelle Studie an Hunden untersuchte die Effektivität von EMD in mandibulären Klasse-II-Furkationsdefekten allein oder in Kombination mit der GTR-Therapie (REGAZZINI et al. 2004). Die Behandlung mit EMD allein führte zu einer signifikanten Regeneration der Furkationsdefekte, während sich die Kombinationstherapie als nachteilig herausstellte. DONOS et al. (2003) behandelten mandibuläre Klasse-III-Furkationsdefekte entweder mittels GTR-Therapie oder durch die Kombination von GTR und EMD. Beide Verfahren resultierten in einer Neubildung von Zement mit inserierenden Kollagenfasern. In Fällen, in denen es zu keiner Membranexposition kam, konnte eine fast vollständige Knochenregeneration der Defekte beobachtet werden. Die Furkationen, die ausschliesslich mit EMD behandelt wurden, zeigten ebenfalls eine Regeneration, jedoch in geringerem Ausmass. Nur wenige kontrollierte histologische Tierstudien haben die Wirkung von EMD auf die Regeneration reiner Knochendefekte (d. h. in Abwesenheit von Desmodontalzellen) untersucht. STENPORT & JOHANSSON (2003) konnten keinen Einfluss von EMD auf die Knochenbildung und Osseointegration von Implantaten nachweisen. Bezüglich der Knochenaugmentation führte weder die Kombination von gesteuerter Knochenregeneration mit EMD (GBR+EMD) noch mit deproteinisiertem bovinem Knochenmineral (GBR+DBBM) oder demineralisiertem gefriergetrocknetem Knochentransplantat (GBR+DFDBA) oder deren Kombination (GBR+EMD+DBBM oder GBR+EMD+DFDBA) zu besseren Ergebnissen als mit GBR-Therapie alleine (DONOS et al. 2005). Auch der Versuch, mit EMD eine ektopische Knochenneubildung zu induzieren, schlug fehl (KOIKE et al. 2005).

Studien über die Schutzwirkung von EMD vor Resorption replantierter Zähne weisen widersprüchliche Ergebnisse auf. So konnten IQBAL & BAMAAS (2001) einen Schutz vor Ersatzresorp-

tionen feststellen, wohingegen ARAUJO et al. (2003) sowie MOLINA & BRENTGANI (2005) dies nicht bestätigten.

Die Daten der Tierstudien zeigen, dass EMD über eine Periode von bis zu vier Wochen auf der Wurzeloberfläche nachgewiesen werden kann. Ausserdem kommt es zu einer vorhersagbaren Neubildung von Zement, Desmodont und Knochen in Rezessions- und Knochendefekten sowie in mandibulären Klasse-II-Furkationsdefekten. Die Kombination von EMD mit der GTR-Therapie scheint zu keiner zusätzlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse zu führen. Weiterhin wurde kein Einfluss von EMD auf die Knochenneubildung unter Abwesenheit von Desmodontalzellen nachgewiesen. Die Mehrzahl der histologischen Tierstudien kann keine schützende Wirkung von EMD vor Resorptionen replantierter Zähne demonstrieren.

### Humanhistologische Studien über die regenerative Wirkung von EMD auf parodontale Defekte

Ergebnisse der ersten humanhistologischen Biopsie nach EMD-Behandlung wurden von HEIJL (1997) veröffentlicht. Die histologische Aufarbeitung eines mandibulären Schneidezahnes zeigte eine neue Schicht von azellulärem Wurzelzement, der 73% des ursprünglichen Defektes bedeckte. Die Knochenregeneration machte 65% des initialen Knochendefektes aus. SCULEAN et al. (1999) zeigten, dass EMD die parodontale Regeneration fördert (Abb. 1) und zu vergleichbaren klinischen und histologischen Ergebnissen wie die GTR-Therapie führt. Diese Resultate wurden von anderen Autoren nicht nur in Bezug auf die Behandlung von intraossären Parodontaldefekten, sondern auch in Bezug auf die Rezessionstherapie bestätigt. Immunohistologische Humanstudien wiesen auf Heilungs- und/oder Umbauprozesse hin, die über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach EMD-Therapie andauern können (SCULEAN et al. 2003a & b). Es wurde jedoch auch gezeigt, dass es nach EMD-Behandlung anstatt zu einer Bildung von azellulärem extrinsischen Faserzement zu einer Bildung von knochenähnlichem Gewebe, das zellulärem intrinsischen Faserzement ähnelt, kommen kann (BOSSHARDT et al. 2005).

Basierend auf der aktuellen Literatur über humanhistologische Studien kann geschlossen werden, dass die Applikation von EMD in Verbindung mit einer chirurgischen Parodontitistherapie die Bildung von neuem Zement, Desmodont und Knochen in Rezessions- und parodontalen Knochendefekten fördert. Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind keine Daten von humanhistologischen Studien vorhanden, die das regenerative Potenzial von EMD in Furkationsdefekten untersucht haben.

### Klinische Studien über die Schutzwirkung von EMD vor Ersatzresorptionen replantierter Zähne

Obwohl in der Studie von BARRETT et al. (2005) alle 25 Zähne, die nach Avulsion mit EMD behandelt und reimplantiert wurden, über den Beobachtungszeitraum von 32 Monaten klinische Zeichen einer Ersatzresorption entwickelten, konnte EMD Infektionen und Entzündungsreaktionen verhindern. Weiterhin wurden signifikant weniger Resorptionen als im Vergleich zu einer in der älteren Literatur beschriebenen Kontrollgruppe beobachtet (BARRETT & KENNY 1997). Die Ergebnisse von SCHJØTT & ANDREASEN (2005) zeigten weder einen therapeutischen noch einen prophylaktischen Effekt von EMD auf Ersatzresorptionen, wobei die Zähne z.T. extrem langen Trocknungszeiten (bis zu 270 Minuten) ausgesetzt waren. POHL et al. (2005a, b und c) empfah-

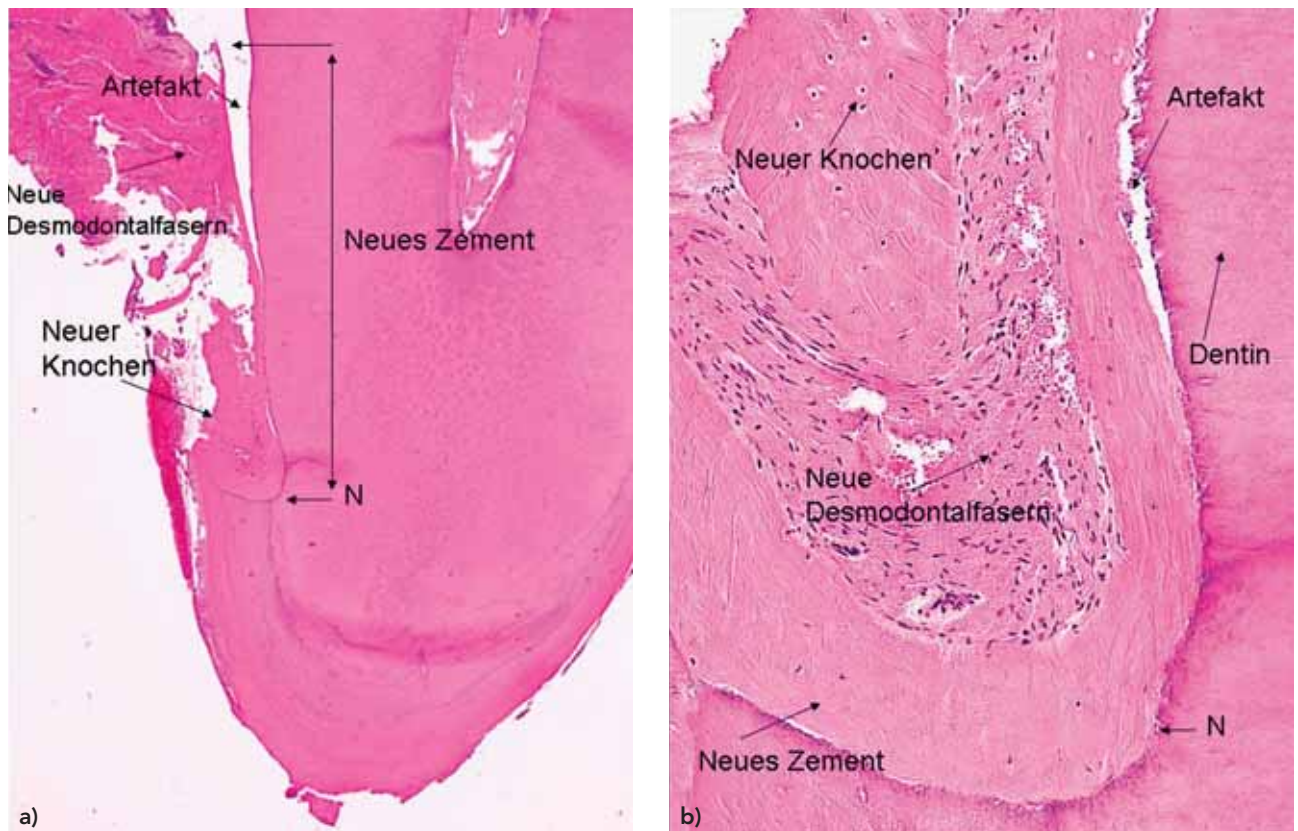


Abb. 1 a) Die Kerbe (N) markiert die apikale Begrenzung des ursprünglichen Defektes. Auf dieser Abbildung ist eine Neubildung von Zement, Knochen und Desmodontalfasern dokumentiert. Der Raum zwischen neugebildetem Zement und Zahn ist ein auf die histologische Aufarbeitung zurückzuführendes Artefakt (25-fache Vergrößerung). b) Ausschnitt der Abb. 1a) (150-fache Vergrößerung)

len zur erfolgreichen Behandlung avulsierter Zähne 1. eine ideale Lagerung der Zähne (Dentosafe; Medice, Iserlohn, Deutschland), 2. eine retrograde, extraorale endodontische Behandlung, 3. eine antiresorptive, regenerative Therapie durch eine lokale Applikation von Glukokortikoiden und EMD sowie die systemische Gabe von Doxizylin. FILIPPI et al. (2002) verhinderten bzw. verzögerten das Auftreten von Ersatzresorption durch die Behandlung mit EMD von bereits ankylosierten Zähnen. Die vorhandene Literatur führt zu der Annahme, dass die Behandlung avulsierter Zähne mit EMD, unter Berücksichtigung der extraoralen Lagerungsdauer, zu einer möglichen Vermeidung bzw. Verzögerung der Ersatzresorption führen kann.

### Kontrollierte klinische Studien über die Wirkung von EMD auf die frühe Wundheilung

Die lokale Applikation von EMD führte nach nicht chirurgischer Parodontitistherapie, inklusive Weichgewebsskürrettage, zu einer besseren Heilung der parodontalen Gewebe als nach Behandlung ohne EMD (WENNSTRÖM & LINDHE 2002). Weitere Studien untersuchten die Wirkung von EMD auf die Heilung von Weichgewebswunden nach chirurgischer Parodontitistherapie. HAGENAARS et al. (2004) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der EMD-Gruppe, wohingegen OKUDA et al. (2001) signifikant geringere Konzentrationen der zinkabhängigen Endopeptidase (Matrix Metalloproteinase-1 und -8 spielen bei der Auflösung von Bindegewebe und Knochen eine grosse Rolle) nach EMD-Behandlung nachwiesen.

Basierend auf den aktuellen Daten kann zum jetzigen Zeitpunkt keine definitive Aussage über das Ausmass des positiven Effektes von EMD auf die frühe Phase der Wundheilung nach konventioneller Parodontitistherapie gezogen werden.

### Kontrollierte klinische Studien über die Wirkung von EMD auf intraossäre Parodontaldefekte

#### Nicht chirurgische Parodontitistherapie

Randomisierte, placebokontrollierte, klinische Studien konnten keinen Effekt von EMD nach Applikation während der nicht chirurgischen Parodontitisbehandlung ausmachen.

#### Chirurgische Parodontaltherapie

Nebenwirkungen, wie z.B. Unverträglichkeit oder allergische Reaktionen, wurden bisher sogar nach mehrmaliger Anwendung nicht nachgewiesen (FROUM et al. 2004).

Die meisten Daten kontrollierter klinischer Studien zeigen nach Parodontalchirurgie mit zusätzlicher Applikation von EMD einen signifikant höheren Attachmentgewinn und Defektauffüllung (Abb. 2), verglichen mit Kontrolldefekten, die nicht mit EMD behandelt wurden (HEIJL et al. 1997, PONTORIERO et al. 1999, SCULEAN et al. 2001a). Die Ergebnisse dieser Studien wurden von aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten über die regenerative Parodontitistherapie mit EMD bestätigt (ESPOSITO et al. 2005). Ausserdem wurde in mehreren Studien eine signifikant



Abb. 2 a) Dreiwandiger Knochendefekt an Zahn 32 distal; b) nach Applikation von Emdogain®; c) klinische Situation bei Reentry, ein Jahr nach Therapie

bessere Konsistenz der suprakrestalen Weichgewebe nach chirurgischer Parodontitistherapie mit EMD beobachtet als nach alleiniger Lappenoperation (OFD) (TROMBELLI et al. 2002, TONETTI et al. 2004). Die Einnahme von Amoxicillin und Metronidazol oder eines selektiven Zyko-oxygenase-2-Hemmers scheint keine zusätzliche Verbesserung der klinischen Ergebnisse zu liefern (SCULEAN et al. 2001b, 2003c). Es konnte in Bezug auf klinische Parameter kein Unterschied zwischen der EMD-Behandlung mit und ohne EDTA-Gel gefunden werden (SCULEAN et al. 2006a). Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Multizenterstudie verglich die klinischen Erfolge der EMD- mit der GTR-Behandlung unter Anwendung von resor-

bierbaren Membranen (SANZ et al. 2004). Die Studie konnte keine Überlegenheit der einen Behandlungsmethode über die andere nachweisen. Es kam jedoch bei allen mit GTR behandelten Defekten zu mindestens einer Komplikation (meist Membranexposition), hingegen nur bei 6% der mit EMD behandelten Defekte. Vergleichsstudien berichteten von ähnlichen Resultaten nach Behandlung von parodontalen Knochendefekten mit EMD oder GTR, wobei die Art der Membran (nicht resorbierbar oder resorbierbar) keine Rolle spielte (PONTORIERO et al. 1999, SCULEAN et al. 2001a, SANZ et al. 2004).

Aktuelle Daten zeigen, dass die nach EMD-Behandlung von parodontalen Knochendefekten erreichten klinischen Ergebnisse über einen Zeitraum von bis zu acht Jahren erhalten werden können (HEDEN & WENNSTRÖM 2006, SCULEAN et al. 2006b).

### Kombinationstherapien in der Behandlung von intraossären Parodontaldefekten

Experimentelle und klinische Studien konnten nachweisen, dass das Ausmass der Regeneration stark von dem sich unter dem Mukoperiostlappen befindendem Freiraum abhängt (WIKESJÖ & SELVIG 1999). Ein Kollabieren des Mukoperiostlappens in den Defekt kann den für die Regeneration benötigten Raum verkleinern und somit das Behandlungsergebnis negativ beeinflussen. Um dieser Komplikation vorzubeugen, wurden Kombinationen aus EMD und GTR sowie EMD und Knochenersatzmaterialien und/oder Knochentransplantaten getestet.

Die Kombination von EMD und GTR scheint jedoch, verglichen mit der jeweiligen Einzeltherapie, zu keiner zusätzlichen Verbesserung der klinischen Ergebnisse zu führen (SCULEAN et al. 2001a). Daten einer humanhistologischen Studie weisen darauf hin, dass die Kombination von EMD und natürlichem Knochen oder bioaktiven Gläsern zur Neubildung von Wurzelzement, Desmodont sowie Mineralisationen zirkulär um die implantierten Materialien führen kann (SCULEAN et al. 2005a), wobei eine kontrollierte klinische Studie keine signifikant besseren klinischen Ergebnisse nach Behandlung mit EMD und bioaktivem Glas gegenüber der alleinigen EMD-Therapie feststellte (SCULEAN et al. 2005b). Eine Regeneration der parodontalen Gewebe nach alleiniger Behandlung mit bioaktivem Glas wurde humanhistologisch nicht nachgewiesen; die Glaspartikel waren grundsätzlich bindegewebig eingekapselt (SCULEAN et al. 2005a).

Eine zusätzliche Verbesserung der Hart- und Weichgewebisparameter kann durch die Kombination aus EMD und DFDBA oder natürlichem Knochen erreicht werden (ZUCHELLI et al. 2003, GURINSKY et al. 2004). Andere klinische Studien konnten wiederum keine Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber der Einzeltherapien ermitteln (SCULEAN et al. 2002a, SCULEAN et al. 2002b).

Die Art des Knochenersatzmaterials sowie das Volumen und die Konfiguration des Defektes sind ebenfalls wichtige Faktoren, die einen Einfluss auf die klinischen Resultate nach regenerativer Therapie besitzen. Weitere kontrollierte, klinische Studien sind notwendig, um die Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber der Einzeltherapie zu ermitteln.

### Kontrollierte klinische Studien über die Therapie von Rezessionen

Histologische Ergebnisse von Tier- und Humanstudien haben gezeigt, dass es nach einer Behandlung von bukkalen Rezessionsdefekten mit koronalem Verschiebelappen und EMD nicht nur zu einer vorhersagbaren Rezessionsdeckung, sondern auch zur

Regeneration parodontaler Strukturen kommt (HAMMARSTRÖM et al. 1997, HEIJL 1997, SCULEAN et al. 2000).

Die Behandlungen von bukkalen Miller-Klasse-I- und II-Rezessionen mit koronalem Verschiebelappen und EMD führten, im Unterschied zum koronalen Verschiebelappen allein, zu einer signifikant grösseren Breite keratinisierter Gingiva (HÄGEWALD et al. 2002). Andere Studien fanden jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsmethoden (MODICA et al. 2000, DEL PIZZO et al. 2005).

Die Ergebnisse von SPAHR et al. (2005) lassen darauf schliessen, dass die zusätzliche Applikation von EMD bessere Langzeitergebnisse liefert (bis zu zwei Jahren) als die Behandlung mit koronalen Verschiebelappen alleine.

Kontrollierte, klinische Studien weisen widersprüchliche Ergebnisse im Vergleich zwischen koronalem Verschiebelappen und EMD sowie koronalem Verschiebelappen und einem freien Bindegewebsstransplantat bei Miller-Klasse-II-Rezessionen auf. Während MCGUIRE & NUNN (2003) bessere Ergebnisse mit der Kombination aus koronalem Verschiebelappen und EMD erzielten, berichten NEMCOVSKY et al. (2004) und OFER et al. (2006) von besseren Ergebnissen durch Behandlung mit koronalem Verschiebelappen und einem subepithelialen Bindegewebsstransplantat. Eine histologische Untersuchung zweier Biopsien zeigte nach Rezessionsbehandlung mit koronalem Verschiebelappen und EMD eine Regeneration parodontaler Gewebe. Die Rezessionsdeckung durch koronale Verschiebelappen mit freiem Bindegewebsstransplantat führte hingegen zur Bildung eines langen Saumepithels mit Zeichen von Wurzelresorptionen (MCGUIRE & COCHRAN 2003).

## Kontrollierte, klinische Studien über die Behandlung von Furkationsdefekten

Es gibt bisher nur wenige Daten von kontrollierten, klinischen Studien, die die Furkationsbehandlung unter Verwendung von EMD untersucht haben. Die Behandlung von mandibulären Klasse-II-Furkationsdefekten mit EMD oder GTR zeigte, dass beide Verfahren zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Parameter führen. Die Behandlung mit EMD resultierte jedoch in einer signifikant grösseren Reduktion der horizontalen Furkationstiefe und vergleichsweise geringen Inzidenz von postoperativen Beschwerden, wie Schmerz und Schwellung, als im Vergleich zur GTR-Therapie (JEPSEN et al. 2004, MEYLE et al. 2004).

## Schlussfolgerungen

Basierend auf der aktuellen Literatur können folgende Schlüsse gezogen werden:

a. Die chirurgische Parodontitistherapie von tiefen Knochendefekten unter Verwendung von EMD fördert die parodontale Regeneration. Die Applikation von EMD während der nicht chirurgischen Parodontitistherapie führt zu keiner Regeneration des Parodonts.

b. Die chirurgische Behandlung von tiefen Knochendefekten mit EMD kann zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Parameter führen, wenn man die Ergebnisse mit denen der Lappenoperation (OFD) ohne EMD-Applikation vergleicht. Die Resultate nach Behandlung mit EMD sind vergleichbar mit den Resultaten nach GTR-Therapie und können über einen Zeitraum von mindestens acht Jahren erhalten werden.

c. Die Behandlung von Knochendefekten mit einer Kombination aus EMD und GTR führt zu keiner zusätzlichen Verbesserung im Vergleich zur Einzelanwendung der beiden Verfahren.

d. Die Kombination von EMD mit Knochentransplantaten/Knochenersatzmaterialien kann im Vergleich zur Verwendung von EMD alleine zu verbesserten klinischen Ergebnissen der Weich- und Hartgewebsparameter führen.

e. Die Behandlung von Rezessionsdefekten mit koronalen Verschiebelappen und EMD kann zu einer Neubildung von Zement, Desmodont und Knochen führen und scheint die Breite der keratinisierten Gingiva signifikant zu vergrössern. Die Applikation von EMD liefert stabilere Langzeitergebnisse als die Anwendung des koronalen Verschiebelappens ohne Verwendung der EMD.

f. Die Regeneration von mandibulären Klasse-II-Furkationsdefekten wird durch die Applikation von EMD gefördert. Die klinischen Ergebnisse sind mit denen der GTR-Therapie vergleichbar.

g. Die Behandlung avulsierter Zähne mit EMD kann unter Berücksichtigung der extraoralen Lagerungsdauer und des Schweregrads des Traumas zu einer Reduktion der Resorptionsflächen und somit zu einer möglichen Vermeidung bzw. Verzögerung der Ersatzresorption führen.

## Summary

SCULEAN A, RATHE F, JUNKER R, BECKER J, SCHWARZ F, ARWEILER N: **The use of Emdogain® in periodontal and osseous regeneration** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 117: 598–606 (2007)

The goal of regenerative periodontal therapy is the reconstitution of the lost periodontal structures (i. e. the new formation of root cementum, periodontal ligament and alveolar bone). Results from basic research have pointed to the important role of an enamel matrix protein derivative (EMD) in periodontal wound healing. Histological results from experiments in animals and from human case reports have shown that treatment with EMD promotes periodontal regeneration. Moreover, clinical studies have indicated that treatment with EMD positively influences periodontal wound healing in humans. The goal of the current overview is to present the clinical indications for regenerative therapy with EMD based on the existing evidence.

## Résumé

L'objectif de la thérapie parodontale régénératrice est la régénération des tissus parodontaux perdus, tels que le ciment radiculaire, le ligament parodontal et l'os alvéolaire. Des études histologiques sur les animaux et sur l'homme démontrent que les protéines dérivées de la matrice amélaire (EMP) favorisent la régénération parodontale. De plus, des études cliniques ont montré un effet positif des protéines dérivées de la matrice amélaire sur la cicatrisation parodontale. Cet article a pour objectif, de tenter de faire le point, à l'aide des études parues à ce jour, sur les indications du traitement parodontal avec les protéines dérivées de la matrice amélaire.

## Literaturverzeichnis

- ARAÚJO M, HAYACIBARA R, SONOHARA M, CARDAROPOLI G, LINDHE J: Effect of enamel matrix proteins (Emdogain®) on healing after re-implantation of «periodontally compromised» roots. J Clin Periodontol 30: 855–861 (2003)
- ARWEILER N B, AUSCHILL T M, DONOS N, SCULEAN A: Antibacterial effect of an enamel matrix protein derivative on in vivo dental biofilm vitality. Clin Oral Invest 6: 205–209 (2002)

- BARRETT E J & KENNY D J: Survival of avulsed permanent maxillary incisors in children following delayed replantation. *Endod Dent Traumatol* 13: 269–275 (1997)
- BARRETT E J, KENNY D J, TENENBAUM H C, SIGAL M J, JOHNSTON D H: Replantation of permanent incisors in children using Emdogain®. *Dent Traumatol* 21: 269–275 (2005)
- BOSSHARDT D D, SCULEAN A, WINDISCH P, PIETURSSON B E, LANG N P: Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth. *J Periodontol Res* 40: 158–167 (2005)
- BOYAN B D, WEESNER T C, LOHMANN C H, ANDREACCHIO D, CARNES D L, DEAN D D, COCHRAN D L, SCHWARZ Z: Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *J Periodontol* 71: 1278–1286 (2000)
- CATTANEO V, ROTA C, SILVESTRI M, PIACENTINI C, FORLINO A, GALLANTI A, RASPERINI G, CETTA G: Effect of enamel matrix derivative on human periodontal fibroblasts: proliferation, morphology and root surface colonization. An in vitro study. *J Periodontol Res* 38: 568–574 (2003)
- COCHRAN D L, JONES A, HEIJL L, MELLONIG J T, SCHOOLFIELD J, KING G N: Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. *J Periodontol* 74: 1269–1281 (2003)
- DAVENPORT D R, MAILHOT J M, WATAHA J C, BILLMAN M A, SHARAWY M M, SHROUT M K: Effects of enamel matrix protein application on the viability, proliferation, and attachment of human periodontal ligament fibroblasts to diseased root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol* 30: 125–131 (2003)
- DEL PIZZO M, ZUCHELLI G, MODICA F, VILLA R, DEBERNARDI C: Coronally advanced flap with or without enamel matrix derivative for root coverage: a 2 year study. *J Clin Periodontol* 32: 1181–1187 (2005)
- DONOS N, SCULEAN A, GLAVIND L, REICH E, KARRING T: Wound healing of degree III furcation involvements following guided tissue regeneration and/or Emdogain. A histologic study. *J Clin Periodontol* 30: 1061–1068 (2003)
- DONOS N, BOSSHARDT D, LANG N, GRAZIANI F, TONETTI M, KARRING T, KOSTOPOULOS L: Bone formation by enamel matrix proteins and xenografts: an experimental study in the rat ramus. *Clin Oral Impl Res* 16: 140–146 (2005)
- ESPOSITO M, GRUSOVIN M G, COULTHARD P, WORTHINGTON H V: Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 19(4): CD003875 (2005)
- FILIPPI A, POHLY, VON ARX T: Treatment of replacement resorption with Emdogain® – a prospective clinical study. *Dent Traumatol* 18: 138–143 (2002)
- FROUM S, WEINBERG M A, NOVAK J, MAILHOT J, MELLONIG J, VAN DYKE T, MCCLAIN P, PAPAPANOU P N, CHILDERS G, CIANCIO S, BLIEDEN T, POLSON A, GREENSTEIN G, YUKNA R, WALLACE M L, PATTERS M, WAGENER C: A multicenter study evaluating the sensitization potential of enamel matrix derivative after treatment of two intrabony defects. *J Periodontol* 75: 1001–1008 (2004)
- GURINSKY B S, MILLS M P, MELLONIG J T: Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 75: 1309–1318 (2004)
- HAGENAARS S, LOUWERSE P H, TIMMERMAN M F, VAN DER VELDEN U, VAN DER WEIJDEN G A: Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain application. *J Clin Periodontol* 31: 850–856 (2004)
- HAMMARSTRÖM L: Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol* 24: 658–668 (1997)
- HAMMARSTRÖM L, HEIJL L, GESTRELIUS S: Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol* 24: 669–677 (1997)
- HÄGEWALD S, SPAHR A, ROPOLA E, HALLER B, HEIJL L, BERNIMOU-LIN J: Comparative study of Emdogain (and coronally advanced flap technique in the treatment of human gingival recessions. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 29: 35–41 (2002)
- HEDEN G, WENNSTRÖM J L: Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J Periodontol* 77: 295–301 (2006)
- HEIJL L, HEDEN G, SVARDSTRÖM G, ÖSTGREN A: Enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 24: 705–714 (1997)
- HEIJL L: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* 24: 693–696 (1997)
- HOANG A M, OATES T W, COCHRAN D L: In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J Periodontol* 71: 1270–1277 (2000)
- HOANG A M, KLEBE R J, STEFFENSEN B, RYU O H, SIMMER J P, COCHRAN D L: Amelogenin is a cell adhesion protein. *J Dent Res* 81: 497–500 (2002)
- INOUE M, LEGEROS R Z, HOFFMAN C, DIAMOND K, ROSENBERG P A, CRAIG R G: Effect of enamel matrix proteins on the phenotype expression of periodontal ligament cells cultured on dental materials. *J Biomed Mater Res A* 69: 172–179 (2004)
- IQBAL M K, BAMAAS N S: Effect of enamel matrix derivative (Emdogain®) upon periodontal healing after replantation of permanent incisors in Beagle dogs. *Dent Traumatol* 17: 36–45 (2001)
- JEPSEN S, HEINZ B, JEPSEN K, ARJOMAND M, HOFFMANN T, RICHTER S, REICH E, SCULEAN A, GONZALEZ J R, BODEKER R H, MEYLE J: A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal Class II furcation involvement in mandibular molars. Part I: study design and results for primary outcomes. *J Periodontol* 75: 1150–1160 (2004)
- KAWASE T, OKUDA K, YOSHIE H, BURNS D M: Cytostatic action of enamel matrix derivative (Emdogain®) on human oral squamous cell carcinoma-derived SCC25 epithelial cells. *J Periodontol Res* 35: 291–300 (2000)
- KAWASE T, OKUDA K, YOSHIE H, BURNS D M: Anti-TGF-beta antibody blocks enamel matrix derivative-induced upregulation of p21<sup>WAF1/cip1</sup> and prevents its inhibition of human oral epithelial cell proliferation. *J Periodontol Res* 37: 255–262 (2002)
- KINGSLEY D M: The TGF-β superfamily: New members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 18: 6962–6970 (1994)
- KOIKE Y, MURAKAMI S, MATSUZAKA K, INOUE T: The effect of Emdogain on ectopic bone formation in tubes of rat demineralized dentin matrix. *J Periodontol Res* 40: 385–394 (2005)
- LYNGSTADAAS S P, LUNDBERG E, EKDAHL H, ANDERSSON C, GESTRELIUS S: Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 28: 181–188 (2001)
- MCGUIRE M K, COCHRAN D L: Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 2: Histological evaluation. *J Periodontol* 74: 1126–1135 (2003)
- MCGUIRE M K, NUNN M: Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix



- derivative or connective tissue. Part 1: Comparison of clinical parameters. *J Periodontol* 74: 1110–1125 (2003)
- MEYLE J, GONZALEZ J R, BODEKER R H, HOFFMANN T, RICHTER S, HEINZ B, ARJOMAND M, REICH E, SCULEAN A, JEPSEN K, JEPSEN S: A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part II: secondary outcomes. *J Periodontol* 75: 1188–1195 (2004)
- MIRASTSCHIJSKI U, KONRAD D, LUNDBERG E, LYNGSTADAAS S P, JORGENSEN L N, AGREN M S: Effects of a topical enamel matrix derivative on skin wound healing. *Wound Repair Regen* 12: 100–108 (2004)
- MODICA F, DEL PIZZO M, ROCCUZZO M, ROMAGNOLI R: Coronally advanced flap for the treatment of buccal gingival recessions with and without enamel matrix derivative. A split-mouth study. *J Periodontol* 71: 1693–1698 (2000)
- MOLINA G O & BRENTGANI L G: Use of enamel matrix protein derivative before dental reimplantation: A histometric analysis. *Implant Dent* 14: 267–271 (2005)
- MYHRE A E, LYNGSTADAAS S P, DAHLE M K, STUESTOL S J, THIEMERMANN C, LILLEAASEN P, WANG J E, AASEN A O: Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. *J Periodontol Res* 41: 208–213 (2006)
- NEMCOVSKY C E, ARTZI Z, TAL H, KOZLOVSKY A, MOSES O: A multicenter comparative study of two root coverage procedures: coronally advanced flap with addition of enamel matrix proteins and subpedicle connective tissue graft. *J Periodontol* 75: 600–607 (2004)
- OFER M, ARTZI Z, SCULEAN A, KOZLOVSKY A, ROMANOS G E, NEMCOVSKY C E: Comparative study of 2 root coverage procedures. A 24-month follow-up multicenter study. *J Periodontol* 77: 195–202 (2006)
- OKUDA K, MIYAZAKI A, MOMOSE M, MURATA M, NOMURA T, KUBOTA T, WOLFF L F, YOSIE H: Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinases-1 and -8 in gingival crevicular fluid following treatment with enamel matrix derivative (Emdogain®). *J Periodontol Res* 36: 309–316 (2001)
- OKUBO K, KOBAYASHI M, TAKIGUCHI T, TAKADA T, OHAZAMA A, OKAMATSU Y, HASEGAWA K: Participation of endogenous IGF-I and TGF- $\beta$  1 with enamel matrix derivative-stimulated cell growth in human periodontal ligament cells. *J Periodontol Res* 38: 1–9 (2003)
- ONODERA H, SHIBUKAWA Y, SUGITO H, OTA M, YAMADA S: Periodontal regeneration in intrabony defects after application of enamel matrix proteins with guided tissue regeneration: an experimental study in dogs. *Biomed Res* 26: 69–77 (2005)
- POHL Y, FILIPPI A, KIRSCHNER H: Results after replantation of avulsed permanent teeth. I. Endodontic considerations. *Dent Traumatol* 21: 80–92 (2005a)
- POHL Y, FILIPPI A, KIRSCHNER H: Results after replantation of avulsed permanent teeth. II. Periodontal healing and the role of physiologic storage and antiresorptive-regenerative therapy. *Dent Traumatol* 21: 93–101 (2005b)
- POHL Y, FILIPPI A, KIRSCHNER H: Results after replantation of avulsed permanent teeth. III. Tooth loss and survival analysis. *Dent Traumatol* 21: 102–110 (2005c)
- POLSON A M, PROYE M P: Fibrin linkage: A precursor for new attachment. *J Periodontol* 54: 141–147 (1983)
- PONTORIERO R, WENNSTRÖM J, LINDHE 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: 833–840 (1999)
- REGAZZINI P F, NOVAES A B JR, DE OLIVEIRA P T, PALIOTO D B, TABA M JR, DE SOUZA S L, GRISI M F: Comparative study of enamel matrix derivative with or without GTR in the treatment of class II Furcation lesions in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 24: 476–487 (2004)
- RINCON J C, XIAO Y, YOUNG W G, BARTOLD P M: Enhanced proliferation, attachment and osteopontin expression by porcine periodontal cells exposed to Emdogain. *Arch Oral Biol* 50: 1047–1054 (2005)
- SAKALIOGLU U, ACIKGOZ G, AYAS B, KIRTILOGLU T, SAKALIOGLU E: Healing of periodontal defects treated with enamel matrix proteins and root surface conditioning – and experimental study in dogs. *Biomaterials* 25: 1831–1840 (2004)
- SANZ M, TONETTI M S, ZABALEGUI I, SICILIA A, BLANCO J, REBELO H, RASPERINI G, MERLI M, CORTELLINI P, SAUVAN J E: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol* 75: 726–733 (2004)
- SCHJØTT M, ANDREASEN J O: Emdogain® does not prevent progression after replantation of avulsed teeth: a clinical study. *Dent Traumatol* 21: 46–50 (2005)
- SCULEAN A, DONOS N, WINDISCH P, GERA I, BRECX M, REICH E: Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontol Res* 34: 310–322 (1999)
- SCULEAN A, DONOS N, REICH E, BRECX M, KARRING T: Healing of recession-type defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. A pilot study in monkeys. *J Parodontol Implant Orale* 19: 19–31 (2000)
- SCULEAN A, WINDISCH P, CHIANTELLA G C, DONOS N, BRECX M, REICH E: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 28: 397–403 (2001a)
- SCULEAN A, BLAES A, ARWEILER N, REICH E, DONOS N, BRECX M: The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol* 72: 190–195 (2001b)
- SCULEAN A, BARBÉ G, CHIANTELLA G C, ARWEILER N B, BERAKDAR M, BRECX M: Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 73: 401–408 (2002a)
- SCULEAN A, CHIANTELLA G C, WINDISCH P, GERA I, REICH E: Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain®) combined with a bovine derived xenograft (Bio-Oss®) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodont Rest Dent* 22: 259–267 (2002b)
- SCULEAN A, JUNKER R, DONOS N, WINDISCH P, BRECX M, DÜNKER N: Immunohistochemical evaluation of matrix molecules associated with wound healing following treatment with an enamel matrix protein derivative in humans. *Clin Oral Invest* 7: 167–174 (2003a)
- SCULEAN A, BERAKDAR M, WINDISCH P, REMBERGER K, DONOS N, BRECX M: Immunohistochemical investigation on the pattern of vimentin expression in regenerated and intact monkey and human periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 48: 77–86 (2003b)
- SCULEAN A, BERAKDAR M, DONOS N, AUSCHILL T M, ARWEILER N B: The effect of postsurgical administration of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *Clin Oral Invest* 7: 108–112 (2003c)
- SCULEAN A, WINDISCH P, KEGLEVICH T, GERA I: Clinical and histological evaluation of an enamel matrix protein derivative

- combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodont Rest Dent* 25: 139–147 (2005a)
- SCULEAN A, PIETRUSKA M, SCHWARZ F, WILLERSHAUSEN B, ARWEILER N B, AUSCHILL T M: Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 32: 111–117 (2005b)
- SCULEAN A, BERAKDAR M, WILLERSHAUSEN B, ARWEILER N B, BECKER J, SCHWARZ F: Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol* 77: 1167–1172 (2006a)
- SCULEAN A, SCHWARZ F, MILIAUSKAITE A, KISS A, ARWEILER N, BECKER J, BREX M: Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: 8-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 77: 1879–1886 (2006b)
- SLAVKIN H C, BOYDE A: Cementum: An epithelial secretory product? *J Dent Res* 53: 157 (1975)
- SPAHR A, HÄGEWALD S, TSOUFIDOU F, ROMPOLA E, HEIJL L, BERNIMOULIN J P, RING C, SANDER S, HALLER B: Coverage of Miller class I and II recession defects using enamel matrix proteins versus coronally repositioned flap technique: a 2 year report. *J Periodontol* 76: 1871–1880 (2005)
- STENPORT V, JOHANSSON C B: Enamel matrix derivative and titanium implants. An experimental pilot study in the rabbit. *J Clin Periodontol* 30: 359–363 (2003)
- TAKAYAMA T, SUZUKI N, NARUKAWA M, TOKUNAGA T, OTSUKA K, ITO K: Enamel matrix derivative stimulates core binding factor alpha1/Runt-related transcription factor-2 expression via activation of Smad in C2C12 cells. *J Periodontol* 76: 244–249 (2005)
- TONETTI M S, FOURMOUSIS I, SAUVAN J, CORTELLINI P, BRÄGGER U, LANG N P: Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 31: 1092–1098 (2004)
- TROMBELLI L, BOTTEGA S, ZUCHELLI G: Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 29: 433–439 (2002)
- WENNSTRÖM J L, LINDHE J: Some effects of enamel matrix proteins on wound healing in the dento-gingival region. *J Clin Periodontol* 29: 9–14 (2002)
- WIKESJÖ U M E, SELVIG K A: Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000 19: 21–39 (1999)
- WORLD WORKSHOP IN PERIODONTOLOGY: The American Academy of Periodontology. *Ann Periodontol* 1: 618–670 (1996)
- ZUCHELLI G, AMORE C, MONTEBUGNOLI L, DE SANCTIS M: Enamel matrix proteins and bovine porous mineral in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol* 74: 1725–1735 (2003)