

Pulparegeneration in der Praxis: „Pulp Fiction“?

Einem Zahn mit nekrotischer Pulpa neues Leben einzuhauchen, das ist das Ziel der regenerativen Endodontie. Es handelt sich um ein Forschungsfeld, das momentan vielerorts Aufmerksamkeit auf sich zieht. Dieser Artikel soll einen kurzen Überblick über den Stand der Forschung und die tatsächliche Umsetzbarkeit dieses Unterfangens geben.

O bwohl mit einer konventionellen Wurzelkanalbehandlung gute Erfolge erzielt werden, lässt sie den Zahn doch in einem geschwächten Zustand zurück. Zwar ist dadurch eine Erhaltung des Zahnes in über 90% der Fälle möglich [1], doch 6 Monate nach der Behandlung berichten 10% der Patienten weiterhin von Schmerzen [2]. Zudem kann es durch einen undichten koronalen Verschluss oder persistierende apikale Entzündungen zu Reinfektionen kommen [3,4]. Auch der mit der Behandlung einhergehende Verlust an Dentin führt zu einer Schwächung des Zahnes, was in Frakturen resultieren kann [5].

Die Pulpa – ein Rundumtalent

Mit der Entfernung der Pulpa gehen auch ihre wertvollen Funktionen verloren. So ist sie durch ihre formative Funktion auch bei bereits durchgebrochenen Zähnen an der Fertigstellung der Wurzeln beteiligt [6,7]. Zeitlebens werden 0,4 µm Sekundärdentin pro Tag zirkumpulpal angelagert und dies stärkt den Zahn weiter [8]. Auch reaktiv kann sie Dentin sezernieren, um so defensiv auf externe Reize zu reagieren [9]. Die Verteidigungsfunktion der Pulpa wird darüber hinaus durch Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems, wie dendritische Zellen, Fibroblasten, natürliche Killerzellen und B- und T-Zellen getragen [10,11]. Die durch Nervenendigungen nozizeptiv vermittelte Rückkopplung zwischen Zahn und ZNS trägt außerdem zum Schutz vor mechanischer Überlastung bei [12].

An vielen dieser Funktionen sind Odontoblasten beteiligt. Es handelt sich um postmitotische Zellen, die palisadenförmig die Pulpahöhle auskleiden (**Abb. 1**) [13]. Sie partizipieren an der Sinneswahrnehmung [14,15], können Kälteempfindungen weiter-

leiten [16], durch spezielle Rezeptoren können sie Pathogene detektieren [17] und auch für die Dentinbildung sind sie verantwortlich [8]. Doch auch wenn der Odontoblastensaum verletzt ist, kann eine Tertiärdentinbildung erfolgen [18]. In diesem Fall werden Stammzellen aus dem Inneren der Pulpa rekrutiert und differenzieren an der Stelle der Läsion in mineralisierende Zellen [19].

Bei einem konventionell endodontisch behandelten Zahn fehlen alle diese Funktionen, weshalb die Heilung oder Regeneration von irreversibel geschädigtem Pulpagewebe sinnvoll und wünschenswert ist.

Regeneration – eine Begriffserklärung

Spricht man von Pulparegeneration, gilt es einige Begrifflichkeiten zu definieren. Die Heilung eines Defekts kann auf mehrere Arten geschehen (**Abb. 2**). Während Heilung

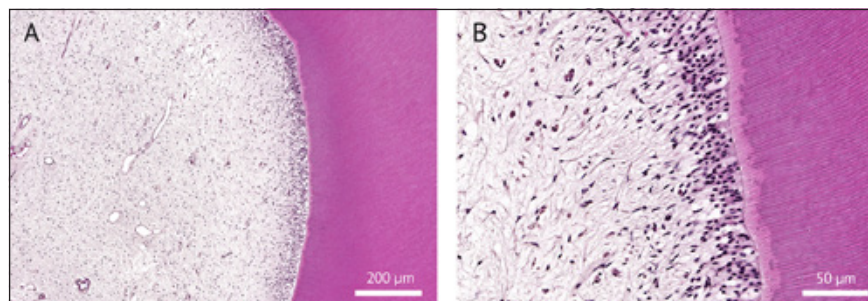


Abb. 1: Histologische Aufbereitung und Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Pulpa-Dentin-Komplexes.

A) Pulpa (links) und Dentin (rechts) bilden einen eng miteinander verbundenen Gewebekomplex.

B) Zu erkennen sind von links nach rechts: Das lockere Bindegewebe der Pulpa mit Fibroblasten, Nerven und Blutgefäßen; säulenförmige, palisadenartig angeordnete Odontoblasten deren Fortsätze in das Dentin hineinragen; unmineralisiertes Prädentin (hellrosa) und mit Tubuli durchzogenes Dentin (dunkler gefärbt).

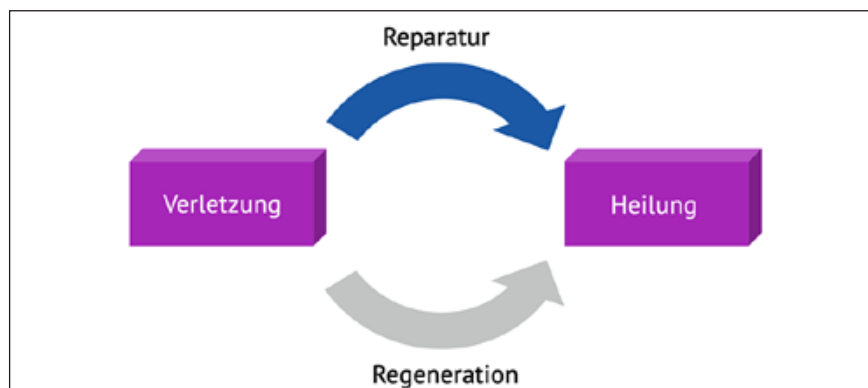


Abb. 2: Sowohl Reparatur als auch Regeneration führen zu einer Heilung.

allgemein den Prozess der Rückbildung einer Erkrankung oder pathologischen Gewebsveränderung betitelt, so wird der Ersatz verloren gegangenen Gewebes durch narbigen Umbau oder die Bildung von ektopischem Gewebe als Reparatur bezeichnet. Es entsteht zum Beispiel eine Narbe. Dahingegen bedeutet die Regeneration eine funktionelle und morphologische Wiederherstellung des ursprünglich vorhandenen Organs oder Gewebes [20-22].

Echte Regeneration wird nur selten in der Natur beobachtet. Eine Art Regeneration passiert im Menschen beispielsweise nach einer Teilentfernung der Leber. Als einziges viszerales Organ kann die Leber verlorenes Gewebe in kurzer Zeit funktionell und morphologisch ersetzen, doch diese Fähigkeit hat die Zahnpulpa leider nicht [23,24]. So wächst auch ein Salamanderschwanz zwar augenscheinlich nach, besteht aber tatsächlich nur aus Knorpel, wichtige Bestandteile wie die Wirbelsegmente fehlen [24]. Viele Heilungsprozesse im menschlichen Körper und der Natur sind demnach definitionsgemäß Reparaturen.

Die Revitalisierung

Ein zur Wurzelkanalfüllung alternatives Verfahren, das in der zahnärztlichen Praxis schon erfolgreich angewendet und durch die European Society of Endodontology empfohlen wird, ist die Revitalisierung [25]. Besonders bei Zähnen mit nicht abgeschlossenem Wurzelwachstum stellt es eine Alternative zur Apexifikation durch einen MTA-Plug dar. Das Vorgehen sieht so aus: Nach Entfernung der nekrotischen Pulpa, medikamentöser Einlage und gründlicher Desinfektion des Kanals, wird eine Einblutung in das Kanallumen erzeugt [26]. Mit dem Blut werden mesenchymale Stammzellen, die in der apikalen Papille wurzelunreifer Zähne ansässig sind, eingeschwemmt. Diese können nun mit dem Blutkoagel als Leitstruktur neues Hart- und Weichgewebe im Wurzelkanal bilden (**Abb. 3**) [27]. Für die Behandlung sind zwei Sitzungen nötig, gefolgt von mehreren Kontrollterminen.

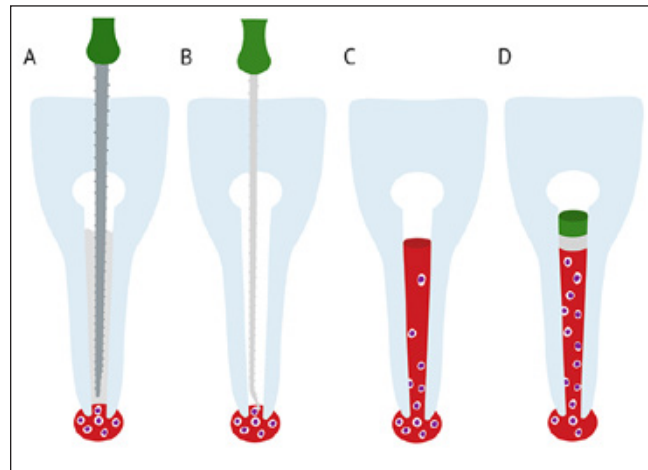


Abb. 3: Die Revitalisierung:

- A)** Aufbereitung und Desinfektion des Wurzelkanals unter Rücksichtnahme auf die dünnen Dentinwände.
- B)** Mit einer abgewinkelten Feile kann eine Einblutung in den Wurzelkanal provoziert werden.
- C)** Dabei werden in der apikalen Papille ansässige Zellen in das Kanallumen eingeschwemmt.
- D)** Das Blutkoagel kann mit einer Kollagenkegel abgedeckt werden. Es folgt der dichte, adhäsive Verschluss.

Der genaue Ablauf kann der **Tabelle 1** entnommen werden, und einzelne Schritte werden anhand eines Fallbeispiels dargestellt (**Abb. 4**). Durch diese Behandlung kann sowohl ein Abheilen der periapikalen Läsion, also auch das Wiedererlangen einer klinischen Kältesensibilität erzielt werden [28,29]. Zwar gibt es einige Evidenz für eine Verlängerung und Verdickung der nicht-ausgewachsenen Wurzeln, doch dieser wünschenswerte Behandlungsausgang kann nicht vorhersagbar beobachtet werden (**Abb. 5**) [30,31].

Wird das Gewebe eines „revitalisierten“ Zahnes histologisch begutachtet, fällt auf, dass es sich hauptsächlich um ektopisches Gewebe wie Zement oder auch Knochen handelt [32,33]. Obwohl dies in vielen Fällen auch als klinischer Behandlungserfolg gewertet werden kann, findet hier dennoch lediglich ein reparativer Prozess statt, keine wirkliche Regeneration [34].

Die Faszination des Tissue Engineerings

Um eine echte Regeneration zu erzielen, gibt es auch Bestrebungen, durch Anwendung des Tissue Engineerings verlorenes Pulpengewebe biologisch zu ersetzen. 3 einzelne Elemente stellen dabei die Säulen des klassischen Tissue Engineerings dar: Stammzellen, Signalmoleküle und ein Gerüstmaterial (**Abb. 6**) [35]. Diese Komponenten können extrakorporal zusammengesetzt und als fertiges Gewebe implantiert werden, in der Zahnheilkunde werden sie jedoch meist erst in situ zusammengebracht [36]. Stammzellen sind im Körper in bestimmten Stammzellnischen anzutreffen, einer Umgebung, die ihr Überleben, ihre Selbsterneuerung und ihre Differenzierung reguliert [37]. Aus verschiedenen Geweben des Zahnes konnten Stammzellen isoliert werden. So zum Beispiel aus der dentalen Pulpa [38], dem parodontalen Ligament [39] oder der apikalen Papille (**Abb. 7**) [40]. Sie können im Labor vermehrt werden und werden bereits für regenerative Zwecke verwendet [41].

| In der ersten Sitzung | |
|---------------------------------------|--|
| Befunderhebung | <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch und radiologisch |
| Vorbereitung des Arbeitsfeldes | <ul style="list-style-type: none"> • Zahnreinigung • ggf. Lokalanästhesie • absolute Trockenlegung mit Kofferdam • Reinigung des Zahnes mit 3% Povidon-Iod |
| Vorbereitung des Wurzelkanals | <ul style="list-style-type: none"> • Präparation des Kanalzugangs • Entfernung nekrotischen Gewebes unter Vermeidung der mechanischen Bearbeitung der Wurzelkanalwände • Längenbestimmung |
| Spülung | <ul style="list-style-type: none"> • Desinfektion mit 1,5-3% Natriumhypochlorid (mit 20 ml für 5 min) • Neutralisation durch Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung • Trocknung mit Papierspitzen • Spülung mit 17% EDTA (mit 20 ml für 5 min) |
| Medikamentöse Einlage | <ul style="list-style-type: none"> • Applikation eines Kalziumhydroxid-Präparates (z.B. UltraCal XS, Ultradent) • adhäsiver Verschluss und Wirken des Medikaments für 2-4 Wochen |
| In der zweiten Sitzung | |
| Klinische Reevaluation | <ul style="list-style-type: none"> • erneute medikamentöse Einlage bei bestehenden Entzündungszeichen |
| Vorbereitung des Wurzelkanals | <ul style="list-style-type: none"> • Vorbereitung des Arbeitsfeldes (s.o.) • Entfernung des koronalen Verschlusses und der medikamentösen Einlage • Spülung mit 17% EDTA und Kochsalzlösung • Trocknung des Wurzelkanals |
| Bildung des Blutkoagels | <ul style="list-style-type: none"> • Induktion einer Einblutung in den Wurzelkanal durch Überinstrumentieren mit einer abgeknickten Feile • Abdecken des Koagulums durch eine Kollagenmatrix (z.B. Parasorb HD Cone, Resorba) • Verschluss des Wurzelkanals mit einem hydraulischen Kalziumsilikatzement (z.B. Biodentine, Septodont) |
| Verschluss der Kavität | <ul style="list-style-type: none"> • Anfrischen des Dentins, selektive Schmelzätzung, Konditionierung • adhäsive Restauration mit einem Komposit |
| Nachkontrollen | <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollen des Behandlungserfolges sind nach 6, 12, 18 und 24 Monaten und danach jährlich nötig • Kriterien für den Behandlungserfolg: Schmerzfreiheit, Rückbildung der Entzündungszeichen, Längen- und Dickenzunahme der Wurzeln, Entwicklung einer Sensibilitätsreaktion, Patientenzufriedenheit |

Tab. 1: Step by Step: Was in der Revitalisierungsbehandlung wann passieren sollte [25,60,61].

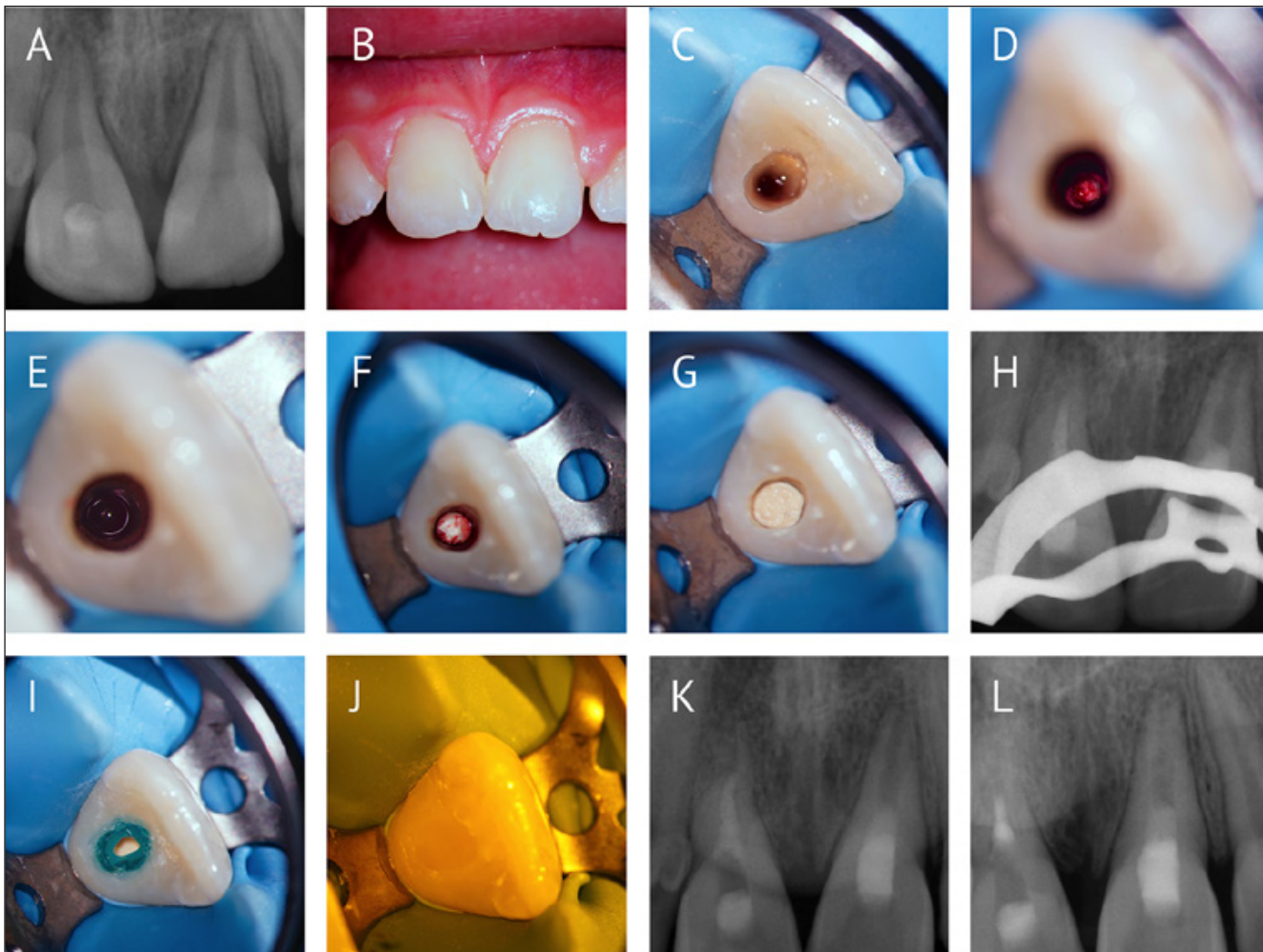


Abb. 4: Revitalisierung des Zahnes 21 [61].

- A) u. B)** Zustand nach Avulsion und Replantation des Zahnes 11 auf Grund eines Frontzahntraumas. 21 wies zuerst eine leichte Lockerung und eine positive Sensibilitätsreaktion auf. Bei der ersten Nachkontrolle wurde jedoch eine Nekrose diagnostiziert.
- C)** Der Zahn wurde trepaniert, der Wurzelkanal vorbereitet und gespült.
- D)** Der Wurzelkanal wurde getrocknet und es ist vitales Gewebe am apikalen Ende zu erkennen.
- E)** Durch das Überinstrumentieren mit einer Feile wurde eine Blutung erzeugt die langsam im Wurzelkanal anstieg.
- F) u. G)** Das Blutkoagulum wurde mit einer Kollagenmatrix abgedeckt und der Kanal mit einem modifizierten Kalziumsilikatzement verschlossen.
- H)** Eine Kontrollröntgenaufnahme wurde erstellt.
- I) u. J)** Die Kavität wurde durch Schmelzätzung, Konditionierung und Füllung mit einem Komposit verschlossen.
- K) u. L)** Nach 6 und 12 Monaten wurden Kontrollröntgenbilder angefertigt. Es zeigten sich keine pathologischen Befunde oder klinische Beschwerden. Ein Wiedererlangen der Kältesensibilität konnte nicht festgestellt werden.

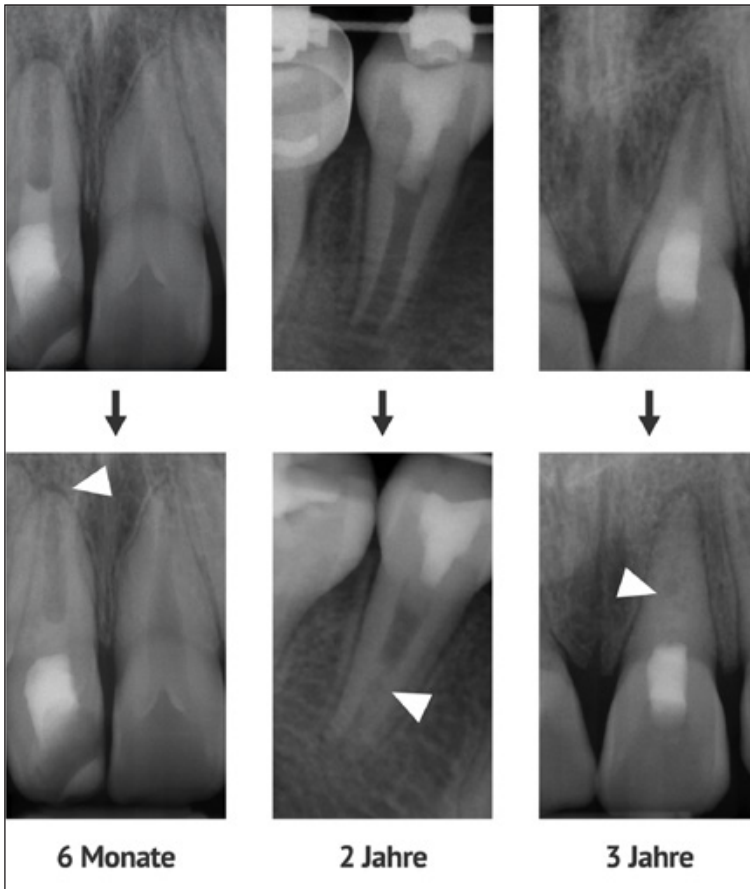


Abb. 5: Der Behandlungserfolg nach einer Revitalisierungstherapie kann verschieden ausfallen, es kann zur Verlängerung der Wurzeln und Verkleinerung des Foramen apikale kommen (links), ektopische Mineralisation kann auftreten (mittig) oder der Kanal kann obliterieren (rechts).

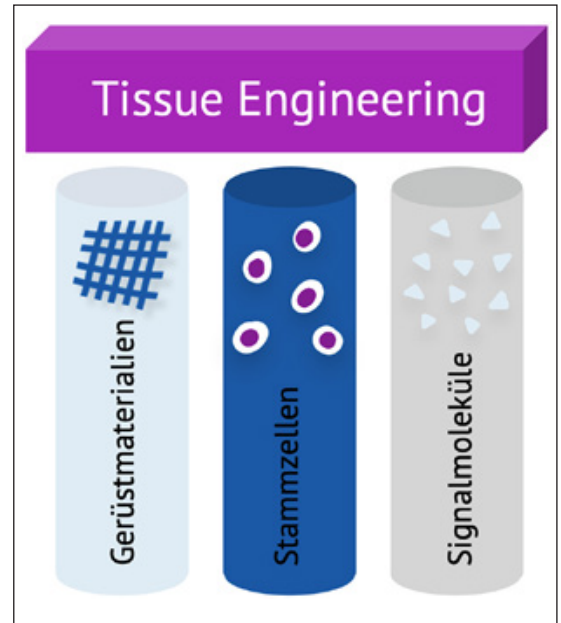


Abb. 6: Die drei Säulen des Tissue Engineerings.

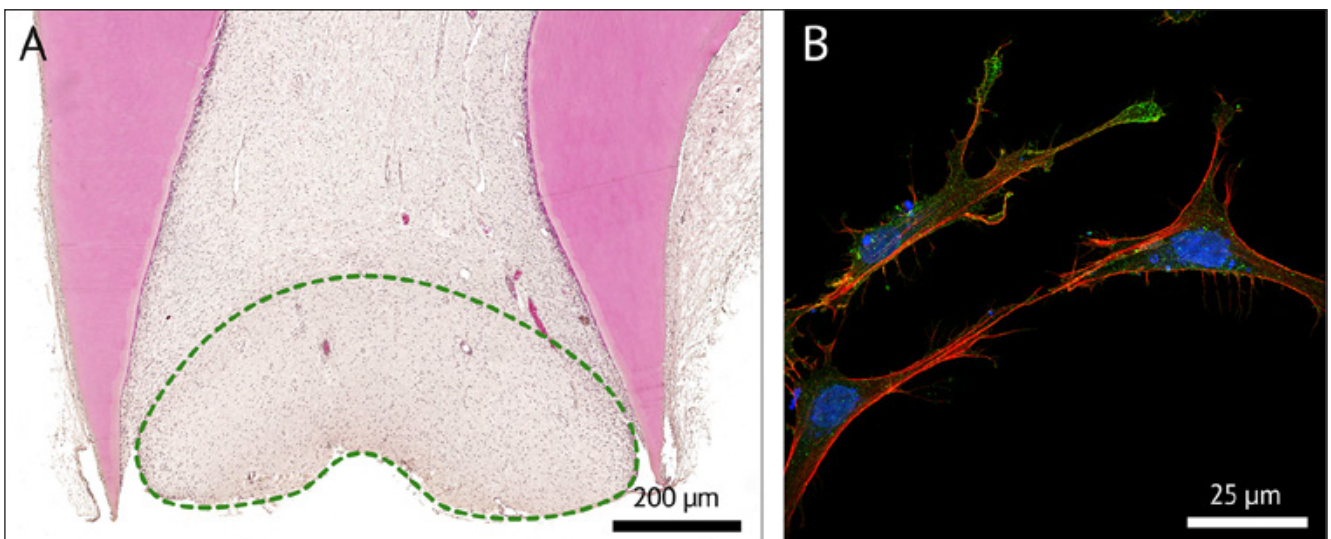


Abb. 7: Die Stammzellen der apikalen Papille
A) Histologische Aufbereitung und Hämatoxylin-Eosin-Färbung der Wurzel eines nicht ausgewachsenen Zahnes. Die Papille wurde markiert.
B) Fluoreszenzfärbung der aus der apikalen Papille isolierten Stammzellen.

Ein geeignetes Gerüstmaterial muss die natürliche Umgebung der Zielzellen in ihrem mechanischen und biochemischen Aufbau nachahmen. Es soll Migration, Anhaftung und Proliferation von Zellen erleichtern. Außerdem muss es in den Wurzelkanal injizierbar sein und durch die Zellen abbaubar [42]. Auf ihre Eignung hin untersucht werden beispielsweise Kollagen, selbstorganisierende Peptide und Fibrin [43-45].

Signalmoleküle sollen eine odontogene Differenzierung der Stammzellen anstoßen. Es handelt sich um verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine, die rekombinant hergestellt oder endogen aus Blutplasma oder Dentin gewonnen werden können [46-48]. Zellen, die mit geeigneten Signalmolekülen kultiviert werden, können sich in Endothelzellen, Nervenzellen, Fibroblasten und in odontoblastenähnliche Zellen verwandeln, die sogar Dentin anlagern können [49,50].

Die Zelltransplantation

Die Möglichkeit, durch Transplantation von Stammzellen in einem Gerüstmaterial, gespickt mit Signalmolekülen, neues Pulpagewebe zu generieren, konnte schon mehrfach im Tiermodell demonstriert werden [51,52]. Auch in einer klinischen Studie konnte das Prinzip an 9 Patienten mit guten Ergebnissen getestet werden [53]. Doch klinisch gestaltet sich diese Anwendung in der Zahnarztpraxis schwierig. Für die Gewinnung der autologen Stammzellen muss meist ein Zahn geopfert werden. Es folgt eine aufwändige Isolierung und In-vitro-Expansion der Zellen (**Abb. 8**). All dies bedarf einer sehr spezifischen Indikation, teurer Laborausstattung und führt demnach zu hohen Kosten [54].

Das Zell-Homing

Um die Nachteile der Zelltransplantation zu umgehen, wurde der sogenannte Zell-Homing-Ansatz entwickelt. Es handelt sich um eine Variation des klassischen Tissue Engineerings, bei dem in der apikalen Papille ansässige Stammzellen genutzt werden. Der Schritt der Zellisolierung fällt weg, es wird lediglich ein Gerüstmaterial mit geeigneten Signalmolekülen in den leeren Wurzelkanal injiziert. Die Signalmoleküle üben nun einen chemotaktischen Effekt auf Stammzellen aus, die in den Wurzelkanal einwandern und differenzieren [54,55]. Die Wahl passender Signalmoleküle ist somit von großer Bedeutung. Eine mögliche Quelle solcher Moleküle ist das Dentin selbst. Eingebettet in der Dentinmatrix befinden sich viele über 800 verschiedene Proteine, darunter Zytokine, Wachstumsfaktoren und neurotrophe Faktoren [56,57]. Bei der Zahnentwicklung werden sie durch Odontoblasten sezerniert und im Laufe der Dentinapposition in der mineralisierten Matrix eingebettet und konserviert [8].

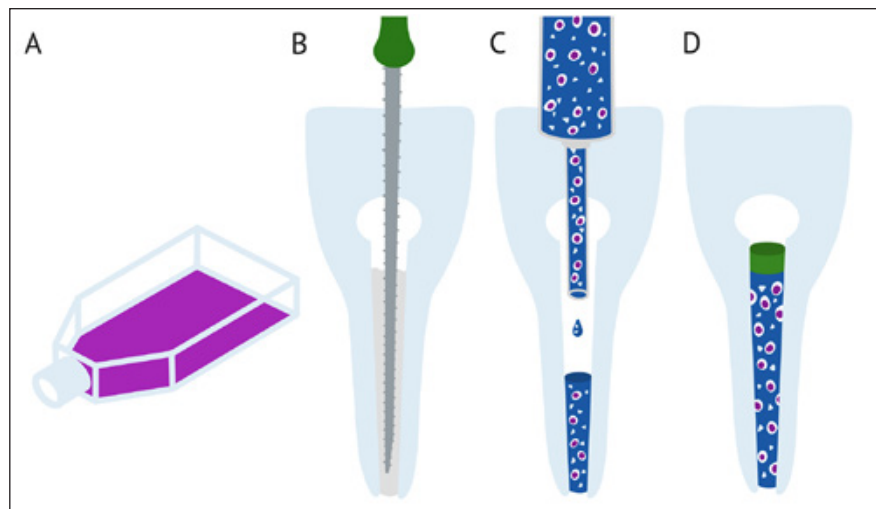


Abb. 8: Die Zelltransplantation

- A)** Stammzellen werden beispielsweise aus Weisheitszähnen des Patienten isoliert und in vitro expandiert.
- B)** Der Wurzelkanal des Empfängerzahnes muss aufbereitet und desinfiziert werden.
- C)** Die Stammzellen werden, gemeinsam mit Signalmolekülen, in einem Gerüstmaterial injiziert.
- D)** Anschließend wird die Kavität adhäsiv verschlossen. Die Zellen können proliferieren, differenzieren und ggf. mineralisieren.

Durch Demineralisierungsvorgänge, wie beispielsweise einer Karies oder EDTA-Spülung, können diese Dentinmatrixproteine freigesetzt werden und ihre Funktion entfalten [49]. Ein ähnlicher Vorgang geschieht bei der Applikation von Kalziumhydroxidpräparaten, die durch ihren basischen pH ebenfalls eine Demineralisation auslösen [15]. In einem Laborverfahren isoliert, konnten sie untersucht und ihre Fähigkeit, Migration und Differenzierung zu veranlassen, nachgewiesen werden. Doch auch chairside können ausreichende Mengen von Dentinmatrixproteinen aus aufbereiteten Wurzelkanälen isoliert werden, um biologische Effekte auszulösen [58].

Die Durchführung einer regenerativen Therapie durch den Zell-Homing-Ansatz könnte in einer zahnärztlichen Praxis wie folgt aussehen: Nach der Wurzelkanalaufbereitung und Desinfektion schließt sich bei Zähnen mit ausgewachsenen Wurzeln eine leichte Erweiterung des Foramen apikale an. Der Wurzelkanal kann nun mit EDTA unter Ultraschallaktivierung gespült werden, um Dentinmatrixproteine zu lösen. Das aufgefangene EDTA kann durch Aufbereitungs- und Zentrifugationsschritte neutralisiert werden, und die Dentinmatrixproteine werden aufkonzentriert. Nun werden die Signalmoleküle zu einem Gerüstmaterial wie Fibrin gegeben; das Material kann in den Wurzelkanal injiziert werden und dort aushärten. Abschließend wird die Kavität mit einem Kalziumsilikat-zement verschlossen und adhäsiv abgedeckt (**Abb. 9**) [59]. Diesen Ablauf gilt es momentan in klinischen Studien zu validieren.

Schlussfolgerung

Die vollständige Pulparegeneration ist also doch keine reine Fiktion. Dieser Behandlungsansatz wird stetig weiter erforscht und entwickelt, und wird in naher Zukunft weiteren Einzug in den klinischen Alltag nehmen. Bis es so weit ist, stellt jedoch die Revitalisierungsbehandlung, welche reproduzierbar zu klinischem Erfolg führt, eine gute Alternative zur konventionellen endodontischen Behandlung unserer Patienten dar. ■

Autoren:
Ella Ohlsson, Matthias Widbiller

Bilder: © ???

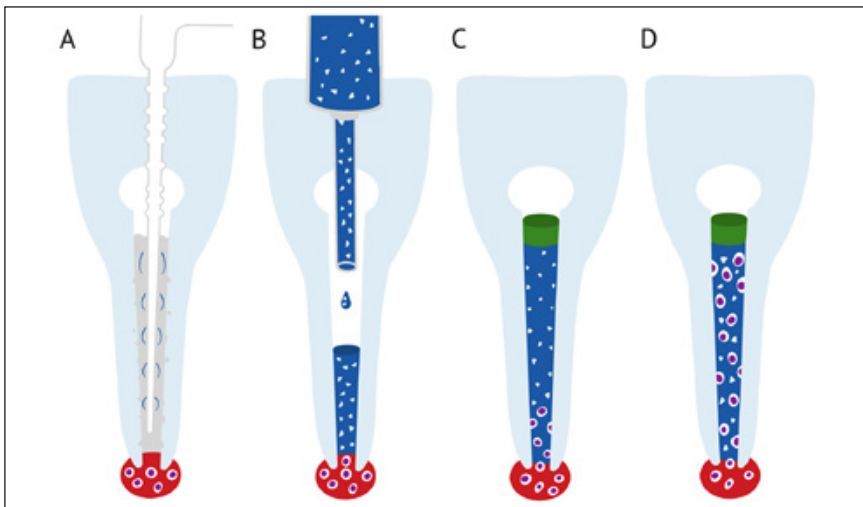


Abb. 9: Das Zell-Homing.

- A)** Nach Aufbereitung des Wurzelkanals können Dentinmatrixproteine durch EDTA und Ultraschallaktivierung aus den Kanalwänden herausgelöst werden. Bei Zähnen mit ausgewachsener Wurzel kann eine Vergrößerung des Foramen apikale nötig sein.
- B)** Die in ein neutrales Lösungsmittel überführten Dentinmatrixproteine werden aufkonzentriert und in einem Gerüstmaterial in den Wurzelkanal injiziert.
- C)** Aus der periapikalen Umgebung des Zahnes werden durch die Homing-Moleküle Stammzellen attrahiert und migrieren in den Wurzelkanal.
- D)** Die Stammzellen können angeregt durch die Signalmoleküle differenzieren. Zellen können sich an die Dentinwände heften und zu odontoblastenähnlichen Zellen werden.

Literaturverzeichnis unter
www.zmk-aktuell.de/literaturlisten

ZÄ Ella Ohlsson

2016–2021 Studium der Zahnheilkunde an der Universität Regensburg

2021 Approbation

Seit 2022 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des Universitätsklinikums Regensburg

Seit 2020 Forschung im Bereich der regenerativen Endodontie

2021 bis voraussichtlich 2022 Studium der molekularen Medizin

**PD Dr. Matthias Widbiller**

2008–2013 Studium der Zahnheilkunde an der Universität Regensburg

Seit 2014 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des Universitätsklinikums Regensburg

2015 Promotion

2016 Zertifizierung zum Endodontologen der DGZ/DGET/APW/DGZMK und Tätigkeitsschwerpunkt Endodontie

Seit 2016 Betreuung des Zahntraumazentrums am Universitätsklinikum Regensburg

2017–2018 Post-Doc am Department of Endodontics des University of Texas Health Science Center San Antonio (UTHSCSA), Texas, USA

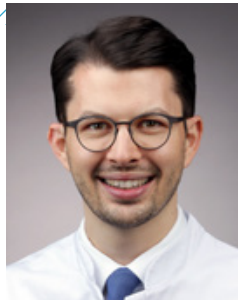
2019 Habilitation

Seit 2019 Oberarzt

Seit 2021 Leitung des Forschungslabors

Klinische Schwerpunkte: dentale Traumatologie, Vitalerhaltung der Zahnpulpa, regenerative endodontische Verfahren

Forschungsgebiete: Tissue Engineering der dentalen Pulpa, bioaktive Moleküle der Dentinmatrix

**Dr. Matthias Widbiller**

Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie

Universitätsklinikum Regensburg

Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

Tel.: 0941 944-6024

Fax: 0941 944-6025

matthias.widbiller@ukr.de