

**ÚJSZERŰ PARODONTÁLIS KEMÉNY- ÉS
LÁGYSZÖVETI REKONSTRUKCIÓS KEZELÉSI
LEHETŐSÉGEK ÁTFOGÓ ÉRTÉKELÉSE**

PhD Tézisfüzet

Molnár Bálint

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Semmelweis Egyetem



Témavezető:

Windisch Péter, DMD, PhD

Hivatalos bírálók:

Szűcs Attila DMD, PhD

Tóth Vilmos DMD, PhD

Szigorlati bizottság:

Elnök: Divinyi Tamás DMD, PhD

Tagok: Simon György, PhD

Radnai Márta, DMD, PhD

2013

BEVEZETÉS

A jelenleg alkalmazott parodontális kemény- és lágszöveti rekonstrukciós technikák hatékonyságával és a páciensek műtéti terhelésével kapcsolatos korlátai miatt szükséges lehet új kezelési módszerek kifejlesztése. Ennek kapcsán szükség volna olyan műtétechnikákra és bioanyagokra, melyek lehetővé teszik a kezelések hatékonyságának növelését és a páciensek terhelésének csökkentését. Az elmúlt évtized során számos új kutatás vizsgálta a humán fogeredetű őssejtekkel végezhető szövettervezési alkalmazások lehetőségét, valamint különböző rekombináns növekedési faktorokat keményszöveti rekonstrukciókban, ill. új xenogén anyagok felhasználását lágszöveti defektusok kezelésére.

Az őssejtkutatás, és az esetleges szövettervezési alkalmazások a szöveti rekonstrukció és a regeneratív orvoslás egy új, érdekes kutatási területét jelentik. A csontvelői stromális őssejtek izolálása és jellemzése óta számos más, hasonló sejtpopulációt azonosítottak. Felnőtt szöveti őssejtek azonosíthatóak számos szövetben, mint a csontvelő, idegszövet, bőr, vázizomzat és gasztrointesztinális traktus.

Nemrég kimutatták felnőtt szöveti őssejtek jelenlétét fogeredetű szövetekben is. Primer sejt kultúrák létrehozását követően tej- (stem cells from human exfoliated deciduous teeth - SHED) és maradófog pulpából (dental pulp stem cells - DPSC) és maradófog parodontális ligamentumból (periodontal ligament stem cells - PDLSC) progenitor sejteket izoláltak. A sejtek indukálhatóak, valamint klonogének voltak, ill. oszteogén/neurogén differenciálódásra voltak képesek.

Míg az őssejtkutatás és a szövettervezési eljárások humán alkalmazása jelenleg nem megoldott, a humán rekombináns növekedési faktorok felhasználása új, ígéretes kezelési lehetőséget nyújt a parodontális keményszöveti rekonstrukcióra. Preklinikai vizsgálatok rámutattak az rhGDF 5, 6, és 7-es típusú növekedési/differenciációs faktorok lehetséges szerepére a parodontális ligamentum regenerációjában. Az rhGDF-5 in vitro és in vivo oszteoinduktív tulajdonságokkal bír. Egy nemrégiben megjelent közlemény kimutatta, hogy a patkány calvaria modellbe ültetett rhGDF-5/ β -TCP lokális csontképződést indukál. Összefoglalva a preklinikai ismeretek alapján elképzelhető, hogy az rhGDF-5 jelentős potenciállal bírhat nem csupán a parodontális sebgyógyulás/regeneráció serkentésében/támogatásában, hanem lehet regeneratív hatása a vázrendszer egyéb keményszöveteiben is. Habár az alkalmazása rhGDF-5 ígéretesnek tűnik a parodontális regenerációban, mostanáig nem történt humán klinikai kipróbálás, ezért az anyag biztonságos alkalmazásával és hatásosságával kapcsolatos adatok nem állnak rendelkezésre.

A mukogingivális deformitások gyakran társulnak előrehaladott fogágybetegséghez, de annak jelenléte nélkül is kialakulhatnak. A parodontális lágyrészfdefektusok korrekciójára ígéretes alternatívát kínálhat kötőszövet átültetés helyett a xenograft anyagok alkalmazása. A többszörös szomszédos ínrecessziók (multiple adjacent gingival recessions - MAGR) kezelése a mai napig kihívást jelent a klinikusok számára a nehezített lágyrész menedzsment és sebgyógyulás miatt. Ennek okai a megnövekedett avaszkuláris felszínének jelenléte, a kedvezőtlenebb vérellátás, az eltérő mélységű ínrecessziók és a fogak változatos elhelyezkedése. Az ilyen műtéteknél alkalmazott kötőszöveti szabadlebenszövet (SCTG) átültetés gyakran több posztoperatív panasszal jár a páciensek számára, továbbá a műtéti idő hosszabb, előfordulhatnak műtéti szövődmények, mint utóvérzés és a donor terület érzékiessége. Ezek elkerülésére történtek kísérletek új anyagok kifejlesztésére, melyek helyettesíthetik az átültetett kötőszövetet, ezáltal csökkentve a panaszokat és növelve a páciensek hajlandóságát a kezelésre. Egy újonnan kifejlesztett sertés eredetű felszívódó kollagénmátrix (Mucograft[®], Geistlich Pharma, Wolhusen, Switzerland) nemrég került forgalomba azzal a céllal, hogy helyettesítse a kötőszövet átültetést parodontális plasztikai sebészeti beavatkozásokban. Összefoglalva elmondható, hogy a Mucograft[®] alkalmazása alternatívát jelenthet a kötőszövet átültetés helyett, ez indokolja további vizsgálatok elvégzését. Mindazonáltal legjobb tudásunk szerint eddig nem történtek prospektív randomizált, kontrollált vizsgálatok az új kollagénmátrix kötőszövet átültetéssel történő összehasonlítására MAGR defektusok kezelésére.

CÉLKITŰZÉSEK

Az in vitro és klinikai kutatásokból származó adatok számos alapvető kérdést vetnek fel a fent említett újszerű regeneratív technikák és bioanyagok élehetséges jövőbeni klinikai alkalmazásával kapcsolatban. Ezek fő célja, hogy lefektessék a metodikai alapjait a későbbi szövettervezési alkalmazásoknak, valamint, hogy vizsgálják a jelenleg elérhető bioanyag prototípusok humán klinikai hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát. Az elvégzett in vitro és klinikai vizsgálatok célkitűzései a következők voltak:

- Parodontális ligamentum eredetű sejt kultúrák létrehozása, a zománcmátrix proteinek (enamel matrix derivatives - EMD) sejtproliferációra kifejtett hatásának vizsgálata, felnőtt szöveti összejek in vitro jellemzése
- Parodontális ligamentum eredetű összejek in vitro oszteogén differenciációs protokolljainak kidolgozása későbbi szövettervezési alkalmazások számára
- A parodontális keményszöveti rekonstrukcióra tervezett β -TCP hordozóhoz kötött rhGDF-5 humán rekombináns növekedési faktor hatásosságának és biztonságos alkalmazhatóságának vizsgálata egy bevezető randomizált kontrollált klinikai vizsgálatban
- Egy új kollagén mátrix (Mucograft[®]) hatásosságának és biztonságos alkalmazhatóságának vizsgálata többszörös ínrecsessziók fedésében egy bevezető esetközlésben
- A Mucograft[®] segítségével elérhető klinikai eredmények és a páciensek elégedettségének vizsgálata kötőszövet átültetéssel összehasonlítva többszörös ínrecsessziók kezelésében egy randomizált, kontrollált vizsgálatban

MÓDSZEREK

A jelen doktori tézisek egy irodalmi összefoglaló, két in vitro-, valamint három klinikai kutatás eredményeit foglalja össze.

Az in vitro kutatás a Semmelweis Egyetem Orálbiológiai Tanszékén zajlott. Az összes klinikai kutatásban résztvevő páciens kemény- és lágyszöveti rekonstrukciója a Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinikáján történt.

I. Vizsgálat Irodalomkutatást végeztünk hogy a további in vitro- és klinikai kutatások előtt releváns információkat gyűjtsünk a vonatkozó szakirodalomból. Az információk gyűjtéséhez az EMD parodontális regeneratív alkalmazásának lehetőségeit hasonlítottuk össze az irányított szövetgeneráció (gudied tissue regeneration – GTR), és más egyéb kezelésekkel az elérhető irodalmi adatok alapján.

II. vizsgálat Az első in vitro vizsgálatban parodontális ligamentum eredetű sejtenyészeteket hoztunk létre és felnőtt szöveti összejteket (PDLSC) azonosítottunk a tenyészetekben. Az EMD sejt kultúrák életképességére kifejtett hatását is vizsgáltuk. Kidolgoztuk a további in vitro kutatások metodikai alapjait.

III. vizsgálat A második in vitro vizsgálatban a fenntartható PDLSC és DPSC sejt kultúrák differenciáltására alkalmas protokollokat dolgoztunk ki. Az optimalizált farmakológiai kezelések segítségével a parodontális ligamentum, ill. pulpa eredetű összejek oszteogén, valamint ideigi differenciációját vizsgáltuk.

IV. vizsgálat A bevezető klinikai vizsgálat a intraoszer defektusok parodontális lebenyes műtéttel, ill. parodontális lebenyes műtéttel és β -TCP hordozóra kötött rhGDF-5 segítségével történő kezelésének klinikai és hisztológiai eredményeit vizsgálta. A publikáció a vizsgálati protokollról, a biztonságos alkalmazhatóságról, a korai sebgyógyulásról és a 24 hetes klinikai eredményekről

számol be, a hisztológiai eredményekről egy másik közlemény tudósít részletesen (Stavropoulos et al. 2011).

V. vizsgálat A második klinikai vizsgálat egy bevezető prospektív esetközlésből származó adatokról számol be, melyet a Mucograft® biztonságos alkalmazhatóságának és hatékonyságának tanulmányozására végeztünk Miller I-II osztályú többszörös ínrecessziók kezelésére.

VI. vizsgálat A harmadik klinikai vizsgálat egy prospektív, randomizált, kontrollált split-mouth klinikai vizsgálatról tudósít. Ennek során Miller I-II osztályú többszörös ínrecessziók kezelését végeztük MCAT technikával és Mucograft®, vagy SCTG alkalmazásával.

EREDMÉNYEK

I. vizsgálat - Irodalomkutatás

A vizsgált adatok alapján az alábbi eredményeket kaptuk:

- a) A sebészi feltárásban alkalmazott EMD elősegíti a teljes értékű parodontális regenerációt. Zárt kürett során a tasakba bevitt EMD nincs hatással a parodontális regenerációs folyamatra.
- b) A mély parodontális csonttasakok esetében az EMD-vel kombinált műtéti kezelés szignifikánsan jobb posztoperatív klinikai paramétereket eredményezett, mint a műtéti kezelés önmagában.
- c) Az EMD kezelés kapcsán nyert klinikai eredmények megegyeznek a GTR technikákkal elérhető regenerációs eredményekkel, és a posztoperatív eredmények tartósak.
- d) A vertikális csonttasakok EMD+GTR kombinációs kezelése nem adott szignifikánsan jobb posztoperatív eredményt, mint a két technika önmagában alkalmazva.
- e) Az EMD bizonyos csontpótló anyagokkal és csont- graftokkal kombinálva bizonyos mértékig javítja a regeneráció mértékét a csak EMD-mal kezelt esetekkel összehasonlítva. További jól kontrollált vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy ez az adjuváns hatás milyen mértékű, mennyire kiszámítható és milyen csontpótlóval működik a legoptimálisabb módon.
- f) A recessziós defektusok EMD+ koronárisan elcsúsztatott lebenyes technikával kezelve kiszámítható fognyaki fedést mutattak, és az EMD elősegítette új cement, Sharpey-rost és alveoláris csont képzését, és ugyanakkor fokozta a keratinizált íny tömegét is. Az EMD-vel kombinált műtét tartósabb posztoperatív eredményeket garantál, mint a koronárisan elcsúsztatott lebenyetechnika önmagában.
- g) Az EMD mandibularis II. fokú furkációléziók esetében fokozhatja a parodontális regenerációt, és a klinikai eredmények megegyeznek a GTR műtét után kapott regenerációs paraméterekkel.

II. vizsgálat - Fogeredetű őssejtek izolálása és jellemzése

Kimutattuk, hogy mind a PDL, mind a pulpa eredetű sejtek kitapadó klonogén, fibroblaszt morfológiájú sejtcsoportokat képesek létrehozni, hasonlóan más egyéb mesenchymalis őssejtenyészetekhez. Ezen kolóniaformáló sejtpopulációk (PDLSC és DPSC) magas proliferációs aktivitást mutattak, ezt igazolta a sejtszám kétnaponta történő megkétszereződése a tenyésztés során. Átlagosan 25-30 kolóniaformáló egységet találtunk 10^5 sejtben, ez a szám egyezik a mesenchymalis őssejtekre vonatkozó irodalmi adatokkal. Ennél a fogva a a sejteket a konfluencia eléréséig hetente egyszer ültettük át. A monolayerek általában a sejtizolálás után két héttel alakultak ki, a konfluencia elérésekor a sejtek proliferációs aktivitása lecsökkent a kontakt gátlásnak köszönhetően. Az izolált PDL tenyészetek képesek voltak monolayer sejt kultúrákban fenntartani, több esetben jóval 20

passzáson túl. A tápfolyadékban alkalmazott szérumszintjének vizsgálatára a sejteket 24 óráig szérumszintmentes körülmények között tartottuk, majd 20% FBS jelenlétében, ill. továbbra is szérumszintmentesen tenyésztettük tovább a-MEM tápfolyadékban. Az MTT assay rendszerünk validálására belső kontrollként bizonyos edényekbe csak feleannyi sejtet ültettünk. Eredményeink azt mutatták, hogy az FBS serkentette a sejtprolifерációt a szérumszintmentes tenyésztéshez képest.

Eredményeink szerint az EMD hatása a szérumszintmentesítéshez viszonyítva 25, 50, 100, 200, 400 µg/ml koncentrációban nem lineáris. Az EMD 200 and 400 µg/ml koncentrációban jelentős proliferatív hatást fejtett ki a PDL eredetű primer sejt kultúrák életképességére. A PDL sejtek migrációját lehetett megfigyelni a plazstik felszínre bevonását követően az EMD cseppek irányába. Ezt fáziskontraszt mikroszkópos felvételekkel igazoltuk.

A DPSC PDLSC tenyészetek egy frakciója STRO-1 mesenchymalis őssejtmarker pozitívítást mutatott, mely jellemzi a csontvelői őssejt tenyészeteket is. A STRO-1 immunpozitivitás fokozatosan csökkent a passzázsok során, de a sejtek 8,47%-a STRO-1 pozitív volt még magas passzázs-számok esetén is. A CD34 haemopoetikus őssejtmarker 21%-ban fordult elő, míg a c-kit embrionális őssejtmarker a sejtek 18%-ában volt jelen a PDL kultúrákban.

III. vizsgálat - Fogeredetű őssejtök oszteogén és neuronális differenciációja

Ezekben a kísérletekben a DPSC és PDLSC tenyészeteket dexamethazon, L-aszkorbinsav 2-foszfát és b-glycerofoszfát tartalmú oszteogén tápfolyadékban tartottuk. Ilyen körülmények között a tenyészetek egyöntetűen képesek voltak nagy kalciumtartalmú Alizarin-vörös festődésű göcök létrehozására. A depozitumok lazán szétszóródva helyezkedtek el a tenyésztőfelszínen, mint különálló mineralizációs göcök. A kontroll tenyészetek kalcium depozitumok jeleit nem mutatva tapadtak le. Ez a megfigyelés igazolja a korábbi megfigyeléseket, miszerint a DPSC és PDLSC sejtek képesek megfelelő farmakológiai előkezelés hatására az in vitro oszteogén differenciálódásra.

Az 1. és 2. idegi differenciációs protokoll rövidtávú és reverzibilis neuronális differenciálódást hozott létre a sejtek 48 óra után bekövetkező halálával. A 3. protokoll, az általunk kidolgozott háromlépcsős 9 napos eljárás mind a pulpa, mind a PDL eredetű, kezdetben fibroblaszt morfológiát mutató tenyészetek határozott neuronális differenciációt mutattak a sejtek túlélése mellett. 9 nap differenciáltatást követően a pulpa, ill. PDL sejtek túlnyomó többsége összetett neuronális morfológiát mutatott, bipoláris és sztelláris sejtformákkal. Azonban a sejtek egy része megőrizte eredeti morfológiáját, és a neuronális sejtek nyúlványai alatt tapadt meg. Ezek a sejtek elemek valószínűleg gliális irányba differenciálódtak, a kialakuló új idegi sejtek támogatására. Ezért valószínűleg nélkülözhetetlenek a neuronális túléléshez. A DPSC és PDLSC sejtek nagyon hasonló expressziós mintázatot mutattak a neuronális differenciáltatás során. A vimentin mesenchymalis szöveti marker szintje erősen lecsökkent a neurogén indukció hatására. Ez az érés során némileg enyhült. Az NSE neuronális marker expressziója folyamatosan nőtt, majd stabilan fennmaradt a maturáció során. Az immuncitokémiai igazolt fehérjeexpresszió jól egyezett a génexpressziós mintázattal.

IV. vizsgálat - rhGDF-5/β-TCP kezelést követő gyógyulás - randomizált kontrollált vizsgálat

A műtéteket követően szövödménymentes sebgyógyulást tapasztaltunk. Primer sebgyógyulás volt megfigyelhető a kontroll csoport minden páciensénél, ill. 10-ből 9 esetben a teszt csoportban. 6 hónappal később mindkét kezelés szignifikáns tsakmélység (probing depth – PD) csökkenést és klinikai tapadási szint (clinical attachment level – CAL) nyereséget eredményezett a kiinduláshoz képest. A rhGDF-5/β-TCP kezelés magasabb, de nem szignifikánsan kedvezőbb PD csökkenést (3.7±1.2 vs. 3.1±1.8 mm; p=0.26) és CAL nyereséget (3.2±1.7 vs. 1.7± 2.2 mm; p=0.14)

eredményezett. Az ínrecesszió csökkenés szignifikánsan kedvezőbb volt a teszt csoportban (1.4 ± 1.0 vs. 0.5 ± 0.8 mm; $p=0.12$).

Egyik páciensben sem volt kimutatható anti-rhGDF-5 antitest a bevonáskor és a 3. és 9. vizitek alkalmával. Egyik páciensben sem volt megfigyelhető érdemi mennyiség az rhGDF-5-ből a vérplazmában. Két tesztcsoportba tartozó páciensnél találtunk rhGDF-5-öt a vérplazmában bevonáskor (Vizit 1) és műtét után (Vizit 3 és 9). Egy páciens esetében 46.7 pg/mL rhGDF-5 volt a kimutatható koncentráció kiinduláskor, (rhGDF-5/ β -TCP behelyezés előtt) és 47.3 pg/mL a 3. viziten, majd 57.9 pg/mL a 9. viziten. A másik páciens esetében ezek az értékek a következők voltak: 514 pg/mL (kiindulás) vs. 427 pg/mL (Vizit 3), 690 pg/mL (Vizit 9). Mivel az rhGDF-5 kimutatható volt a plazmában a parodontális műtét előtt, és nem változott a vizsgálat során, az ok-okozati összefüggés kizárható. Minden egyéb minta esetében a kimutatható mennyiség alatt (<40.0 pg/mL) maradtak az rh-GDF-5 szintek. Ennél fogva valószínűsíthető, hogy téves pozitív eredményekről van szó.

V. vizsgálat - Mucograft® kezelést követő gyógyulás - esetközlés

A posztoperatív sebgyógyulás szövödménymentes volt mind a 8 esetben. Nem volt kimutatható komplikáció, mint például allergiás reakció, mátrix szabaddá válása, tályogok, vagy fertőzések kialakulása a vizsgálat időtartama során. Minden páciens befejezte a vizsgálatot, egy páciens sem tűnt el a az utánkövetés során. Minden páciensnél csökkent a fognyaki érzékenység. 12 hónappal a műtétet követően teljes gyökérfelszín fedés volt elérhető 2 páciensnél a 8-ból, valamint 30 fagon a 42 recesszióból (71%). Az átlagos fedés 84% volt. Az átlagos ínrecesszió mélység, -szélesség, gingiva vastagság és keratinizált íny szélesség paraméterekben jelentős javulás következett be ($p<0.0001$) a kiinduláshoz képest, míg a tasakmélység értékek nem mutattak szignifikáns változást.

VI. vizsgálat - A Mucograft® kezelés eredményeinek összehasonlítása kötőszövet átültetéssel – randomizált kontrollált vizsgálat

Minden páciens befejezte a vizsgálatot és részt vett az összes kontroll viziten. A mátrix szabaddá válása egy esetben sem volt megfigyelhető. Nem tapasztaltunk egyik kezelés esetében sem szövödményeket. 12 hónappal a műtétet után a keratinizált íny szélesség átlaga 2.1 ± 0.9 mm értékről 2.4 ± 0.7 mm értékre nőtt a teszt oldalakon, míg 2.0 ± 0.7 mm értékről 2.7 ± 0.8 mm-re a kontroll oldalakon. A két kezelés között nem volt szignifikáns különbség. 12 hónapnál nem volt különbség az átlagos tasakmélységekben a két csoportban. Mindkét kezelés szignifikáns ínrecesszió csökkenést és tapadásnyereséget eredményezett a kiinduláshoz képest. A teszt oldalakon az átlagos ínrecesszió mélység lecsökkent 1.9 ± 0.6 mm-ről 0.6 ± 0.5 mm-re 12 hónap után, míg a kontroll oldalakon ezek az értékek 1.8 ± 0.5 mm vs. 0.2 ± 0.3 mm voltak. Mindkét kezelés statisztikailag szignifikáns tapadásnyereséget eredményezett (1.9 ± 0.6 mm és 1.4 ± 0.4 mm a teszt, ill. Kontroll csoportokban). Egy évvel a műtétet követően az eredményeket százalékosan értékelve mindkét kezelés szignifikáns változást eredményezett: $71\% \pm 21\%$ (teszt), $90\% \pm 18\%$ (kontroll). A kezelések közti különbség szignifikánsan nagyobb volt a kontrollban ($p=0.0004$). 12 hónapot követően a teszt oldalak közül 5 páciens esetében, a kontroll oldalakon 13 páciens esetben volt megfigyelhető teljes gyökérfelszín fedés, a különbség szignifikáns volt a kontroll javára ($p=0.0305$). Az ínrecesszió szélesség szignifikánsan csökkent a kiinduláshoz képest 6, ill. 12 hónappal később. A két kezelés között nem volt szignifikáns különbség ($p>0.05$). Az átlagos műteti időtartam alacsonyabb volt ($p<0.0001$) a teszt oldalakon (42.5 ± 4.8 min) a kontrollhoz képest (58.6 ± 6.6 min). A posztoperatív kapcsolatokkal kapcsolatos VAS értékek alacsonyabbak voltak a teszt oldalakra vonatkoztatva. Minden páciensnél csökkent a fognyaki érzékenység.

KÖVETKEZTETÉSEK

I. vizsgálat

A mély intraoszer defektusok sebészi kezelése EMD alkalmazásával elősegíti a parodontális regenerációt. Az EMD nem sebészi alkalmazásával nem volt kimutatható parodontális regeneratív gyógyulás. A mély intraoszer defektusok sebészi kezelése során EMD alkalmazásával szignifikánsan kedvezőbb változás érhető el a klinikai paraméterekben, mint lebonyolított esetén, EMD alkalmazása nélkül. Az EMD kezelést követően elérhető eredmények hasonlóak a GTR technika alkalmazásakor tapasztaltakkal, és hosszú távon fenntarthatóak. Mindemellett jelentős tapadásvesztés kialakulása esetén újszerű kezelési módszerekre lehet szükség a jelenlegi regeneratív technikák hatékonyságának növelésére.

II. vizsgálat

Sikerült stabilizált sejtenyészeteket létrehozniuk emberi gyökérhártya-szövetből. Modellünk lehetővé teszi a foggyökérhártya eredetű és potenciálisan fogágy regenerálására képes sejtek osztódásának és differenciálódásának molekuláris szintű tanulmányozását. Eredményeink megalapozzák a PDLSC tenyészetek proliferációjának és differenciálódásának későbbi vizsgálati módszereit. Az azonosított PDL eredetű felnőtt szöveti sejtek később alkalmazhatóak lehetnek szövettervezési alkalmazásokban a parodontális regeneráció területén.

III. vizsgálat

Eredményeink igazolták, hogy megfelelő indukció hatására a DPSC és PDLSC sejtek képesek oszteogén és neurogén differenciálódásra. További vizsgálatok szükségesek az alkalmazott in vitro protokollok optimalizálására, hogy lehetővé váljon a differenciált fogeredetű sejtek klinikai alkalmazása. Az eddig rendelkezésre álló adatok alátámasztják, hogy a pulpa-, ill. PDL eredetű sejtek potenciálisan alkalmasak lehetnek szövettervezési alkalmazásokban történő felhasználásra mind fogászati, mind neuroregeneratív eljárásokban.

IV. vizsgálat

A bemutatott randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményei igazolják, hogy az rhGDF-5/ β -TCP alkalmazása a vizsgált összetételben biztonságos volt és biológiailag megalapozott az alkalmazása. A későbbiekben további, kellő esetszámmal tervezett randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok szükségesek a most bemutatott új eljárás hatékonyságának igazolására a parodontális terápiában

V. vizsgálat

Eredményeink igazolják, hogy a Miller I és II osztályú többszörös ínrecessziók MCAT technikával történő kezelése Mucograft® alkalmazásával statisztikailag és klinikailag szignifikáns gyökérfelszín fedést eredményezhet. További vizsgálatok szükségesek a Mucograft® kezelés hatékonyságának vizsgálatára más kiegészítő eljárások alkalmazásával összehasonlítva.

VI. vizsgálat

A bemutatott eredmények arra utalnak, hogy a Mucograft® alternatív kezelési lehetőséget jelenthet SCTG alkalmazásával szemben a műtét időtartama és a páciensek terhelésének csökkentésével. A Mucograft® alkalmazása MCAT technikával többszörös ínrecessziók esetén alacsonyabb gyökérfelszín fedést eredményezett, mint SCTG alkalmazása MCAT technikával.

A JELÖLT PUBLIKÁCIÓS LISTÁJA

Kapcsolódó közlemények

(I) Sculean A, Windisch P, Döri F, Keglevich T, Molnár B, Gera I. (2007) Emdogain in regenerative periodontal therapy. A review of the literature. *Fogorv Sz*, 100(5): 220-32, 211-9.

(II) Molnár B, Kádár K, Király M, Porcsalmy B, Somogyi E, Hermann P, Grimm WD, Gera I, Varga G. (2008) Isolation, cultivation and characterisation of stem cells in human periodontal ligament. *Fogorv Sz*, 101(4): 155-61.

(III) Kádár K, Király M, Porcsalmy B, Molnár B, Rác GZ, Blazsek J, Kállo K, Szabo EL, Gera I, Gerber G, Varga G. (2009) Differentiation potential of stem cells from human dental origin - promise for tissue engineering. *J Physiol Pharmacol*, 60 Suppl 7: 167-75. IF: 1.489

(IV) Windisch P, Stavropoulos A, Molnár B, Szendrői-Kiss D, Szilágyi E, Rosta P, Horváth A, Capsius B, Wikesjö UM, Sculean A. (2012) A phase IIa randomized controlled pilot study evaluating the safety and clinical outcomes following the use of rhGDF-5/ β -TCP in regenerative periodontal therapy. *Clin Oral Investig*, 16(4): 1181-9. IF: 2.364

(V) Molnár B, Aroca S, Keglevich T, Gera I, Windisch P, Stavropoulos A, Sculean A. (2013) Treatment of multiple adjacent Miller Class I and II gingival recessions with collagen matrix and the modified coronally advanced tunnel technique. *Quintessence Int*, 44(1): 17-24. IF: 0.762

(VI) Aroca B, Molnár B, Windisch P, Gera I, Salvi GE, Nikolidakis D, Sculean A. (2013) Treatment of multiple adjacent Miller class I and II gingival recessions with a Modified Coronally Advanced Tunnel (MCAT) technique and a collagen matrix or palatal connective tissue graft. A randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 40(7): 713-20. IF: 2.996

Kapcsolódó absztraktok

Varga G, Molnár B, Kádár K, Ovári G, Windisch P, Gera I. (2005) Adult Stem Cells in Primary Culture From Human Dental Tissues. *J Dent Res*, 84:(Spec. Issue B) abs. no. 0149.

Molnár B, Aroca S, Keglevich T, Windisch P, Gera I, Sculean A. (2012) Treatment of Miller Class I-II multiple gingival recessions with the modified coronally advanced tunnel technique by means of a bioresorbable collagen matrix (Mucograft®): A prospective pilot case series. *J Clin Periodontol*, 39:(S13) 262-263.

Aroca S, Molnár B, Keglevich T, Gera I, Windisch P, Salvi GE, Sculean A. (2012) Treatment of Miller Class I-II multiple gingival recessions with the modified coronally advanced tunnel technique by means of a bioresorbable collagen matrix (Mucograft®) or a connective tissue graft: A prospective, randomized, controlled split-mouth clinical trial. *J Clin Periodontol*, 39:(S13) 58.

Sculean A, Molnár B, Gera I, Salvi GE, Stavropoulos A, Windisch P, Aroca S. (2012) Treatment of multiple recessions with Mucograft® or connective tissue graft. *J Dent Research*, 91:(B) 154.

Nem kapcsolódó közlemények

Óvári G, Molnár B, Tarján I, Hermann P, Gera I, Varga G. (2007) Gene polymorphisms in periodontitis and hypodontia: methodological basis of investigations. *Fogorv Sz*, 100(5): 266-72, 259-65.

Kádár K, Porcsalmy B, Király M, Molnár B, Jobbágy-Ovári G, Somogyi E, Hermann P, Gera I, Varga G. (2009) Isolating, culturing and characterizing stem cells of human dental pulp origin]. *Fogorv Sz*, 102(5): 175-81.

Király M, Porcsalmy B, Pataki A, Kádár K, Jelitai M, Molnár B, Hermann P, Gera I, Grimm WD, Ganss B, Zsembery A, Varga G. (2009) Simultaneous PKC and cAMP activation induces differentiation of human dental pulp stem cells into functionally active neurons. *Neurochem Int*, 55(5): 323-32. IF: 3.541

Economopoulos TL, Asvestas PA, Matsopoulos GK, Molnár B, Windisch P. (2012) Volumetric difference evaluation of registered three-dimensional pre-operative and post-operative CT dental data. *Dentomaxillofac Radiol*, 41(4): 328-39. IF: 1.081

Molnár B. Agresszív fogágybetegségben szenvedő páciens komplex parodontológiai-implantációs protetikai ellátása Astra Tech fogászati implantátumok segítségével. (2012) *Magyar Fogorvos*, 21:(1) 22-26.

Nem kapcsolódó absztraktok

Óvári G, Stiedl P, Molnár B, Király M, Porcsalmy B, Gera I, Varga G. Single Nucleotide Polymorphism Studies in Periodontitis: Methodological Basis. (2008) *J Dent Research*, 87:(Spec. Issue C) abs. no. 0545.

J-Óvári G, Molnár B, Varga G, Gera I. Single nucleotide polymorphism studies in periodontitis in Hungarian population: methodological basis. (2009) *J Clin Periodontol*, 39:(Supplement 9) 91.

Török B, Molnár B, Gera I, Windisch P. (2012) Implant therapy of edentulous sites originating from advanced horizontal-vertical periodontal defects after tooth extraction. *J Clin Periodontol*, 39:(S13) 304.

Tóth P, Szathmári P, Molnár B, Török B, Gera I, Windisch P. Periimplant tissue stability around modified Sandblasted Large-grid Acid-etched (SLActive) implant surface in augmented bone. (2012) *J Clin Periodontol*, 39:(S 13) 155-156.

Stiedl P, Páska C, Jobbágy-Óvári G, Hontvári D, Soós B, Molnár B, Nagy G, Varga G, Gera I. Genetic determinants of periodontitis in the Hungarian population. (2012) *J Dent Research*, 91:(B) Paper 2652.

Chikány T, Molnár B, Gera I, Windisch P, Kemper R. Role of vestibuloplasty in the treatment of periimplantitis: a report of 3 cases. (2012) *J Clin Periodontol*, 39:(S13) 159.