

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
STOMATOLOGICKÁ KLINIKA

**Vnitřní resorpce u chronických zánětů
zubní dřene**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Plzeň 2009

MUDr. Jan Netolický

OBSAH

1. ÚVOD	3
2. CÍL PRÁCE.....	4
3. POUŽITÉ ZKRATKY	5
4. TEORETICKÁ ČÁST – současný stav problematiky	6
4.1 Patologické resorpce zubů	6
4.2 Vnitřní resorpce – současný stav problematiky.....	16
5. KLINICKÁ ČÁST.....	30
5.1 Materiál a metodika.....	30
5.2 Výsledky	31
5.3 Diskuse.....	45
5.4 Závěr.....	49
6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	50
6.1 Materiál a metodika	50
6.2 Výsledky.....	51
6.3 Diskuse.....	62
6.4 Závěr	63
7. SOUHRN.....	64
8. SUMMARY	66
9. LITERATURA	68
10. Autorovy publikace vztahující se k tématu	76
Poděkování	78

1. Úvod

Pojem chronický zánět některého orgánu v lidském těle i pro laika znamená vleklé poškození jeho funkce. Po dlouhodobé terapii často onemocnění končí razantním chirurgickým zákrokem, kdy je poškozená část odstraněna. V dimenzích zubního lékařství chronický zánět lokalizovaný v tak malém orgánu jako je lidský zub má nesporně svá specifika. Týkají se jak etiologie, patogeneze, tak možné terapie. Cílem konzervačního zubního lékařství je zajistit jak plnou funkčnost tak i estetický vzhled poškozeného zubu.

Vleklá forma zánětu zubu může probíhat buď v pulpě, a to ve velice specifické formě takzvaného vnitřního granulomu (vnitřní resorpce) nebo častěji na kořeni zubu jako chronický zánět apikálního periodontia (apikální granulom). Neléčené, či špatně ošetřené záněty představují značné riziko. Chronický zánět zubní dřevě může vést k úplné obliteraci dřevě dutiny a kořenového kanálku, což může znemožnit jeho endodontické ošetření. Dalším nebezpečím je vznik resorptivních procesů uvnitř kořenového kanálku, vedoucích až k destrukci zubu.

2. Cíl práce

V dlouhodobé retrospektivní klinické studii sledovat u vnitřního granulomu výskyt nejčastější etiologie, anamnestické údaje, klinické příznaky a formy patogeneze. U vybraných případů aplikovat v klinické praxi v současné době možnou terapii, spočívající v exstirpaci zánětlivě změněné vitální dřevě a kvalitním zaplnění kořenového kanálku s rekonstrukcí zubní korunky.

V experimentální části na extrahovaných zubech statisticky zhodnotit optimální možnosti zaplnění kořenového kanálku poškozeného resorpcí. Na základě zjištěných výsledků doporučit pro praxi nejvhodnější způsob ošetření.

3. POUŽITÉ ZKRATKY

COX-2	Cyklooxygenáza 2
CT	Počítačová tomografie
FGF-2	Fibroblastový růstový faktor 2
FRC	Fibre resin composite
HE	Hematoxylin eosin
IL	Interlukin
k.k.	Kořenový kanálek
LPS	Lipopolysacharidová struktura
M-CSF	Faktor stimulující kolonie makrofágů
MTA	Mineral trioxide aggregate
NaOCl	Chlornan sodný
OPG	Osteoprotegerin
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDL	Periodontální ligamenta
PG E2	Prostaglandin E2
POC	Preosteoklastické buňky
PPD	Přímé překrytí dřeně
PTH	Hormon štítné žlázy
PTHrP	PTH související protein
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand
RCRR	Root canal replacement resorption
RNA	Ribonukleová kyselina
RTG	Rentgen
SEM	Skenová elektronová mikroskopie
TNF	Tumor necrosis factor
ZOE	Zinkoxideugenolový cement

4. TEORETICKÁ ČÁST – současný stav problematiky

4.1. Patologické resorpce zubů

Resorpce stálých zubů byly považovány za nepříznivý a nepředvídatelný fenomén. V posledních 30 letech však vzrostlo množství informací o podstatě osteoklastů a také o tom, jak se chovají v prostředí ústní dutiny (4,5).

Je překvapující, že přestože jsou stálé zuby během celé své existence umístěny v prostředí alveolární kosti, obklopeny aktivními osteoblasty a osteoklasty, nejsou jimi za normálních okolností napadány. Několik experimentálních studií dokazuje že tato odolnost je dána přítomností neporušené buněčné vrstvy cementoblastů a odontoblastů a pravděpodobně vrstvy připojených buněk. V řadě experimentů na zvířecích zubech bylo prokázáno, že fyzikální nebo chemické poškození této buněčné vrstvy vede ke ztrátě ochrany a k vnější nebo vnitřní resorpci kořene.

K pochopení celého rozměru resorpcí zubů je nutné poznat podstatu osteoklastů, buněk s multipotenčním chováním, které hrají velice důležitou úlohu v průběhu celého života zubu.

Následující přehled zahrnuje jednotlivé typy patologických resorpcí zubů významných pro pochopení komplexní problematiky resorptivních pochodů.

4.1.1

Zevní povrchová resorpce kořene (související s obnovou)

[External root surface resorption – repair related resorption]

Etiologie

Podstatou resorpce je vlastní reakce hojení na lokalizované a akutní poranění vláken závěsného aparátu, postihující buňky v blízkosti povrchu kořene (5). Typická je *akutní*, s obnovou související resorpce, objevující se po luxačních poraněních zubů, hlavně u tzv. *laterální luxace*. Může se také objevit u intruze či extruze a replantace. U těchto závažných poranění může postihnout i celý povrch kořene; vyskytuje se také u zlomenin kořene zubů, zejména v blízkosti linie lomu.

Často se také objevuje ve své *chronické* formě, po opakovaných traumatech PDL, jako např. při ortodontické terapii, traumatické okluzi a tlaku vyvíjející se cysty či ektopicky prořezávajícího zubu. Když přestane působit vliv úrazu nebo tlaku, začne spontánní hojení s typickými znaky s obnovou související resorpce.

Patogeneze

Poraněná oblast PDL v blízkosti povrchu kořene je odstraněna makrofágy a osteoklasty. Toto období trvá dva až čtyři týdny. Poté následuje obnova s novotvorbou cementu a nových PDL ligament.

Pokud je odstraněn úraz či tlak, je téměř 100% šance na vyhojení. Pokud dojde k resorpci apexu, je riziko zvýšené pohyblivosti, pokud je konečná délka kořene kratší než 12 mm (5).

4.1.2

S infekcí spojená povrchová resorpce kořene (zánětlivá kořenová resorpce)

[Infection-related root surface resorption – inflammatory root resorption]

Etiologie

Tato resorpce je následkem kombinovaného poranění pulpy a PDL (5). U tohoto typu resorpce jsou bakterie primárně přítomné v k.k. a dentinových tubulech spouštěčem osteoklastické aktivity na povrchu kořene a tento typ resorpce může postihnout celý povrch kořene. S infekcí spojená resorpce je většinou diagnostikována dva až čtyři týdny po úraze. Je to velice rychlý typ resorpce, jež může vyústit v několika měsících i v kompletní resorpci celého kořene. Je téměř výlučně spjata s akutním traumatem a zvláště typická je po intruzi a nebo po replantaci avulsovaného zubu.

Patogeneze

V případě kdy iniciální resorpce penetruje kořenový cement a obnaží dentinové tubuly, bakteriální toxiny přítomné v samotných dentinových tubulech nebo v infikovaném k.k. mohou volně difundovat do prostoru PDL. To vyústit v pokračování osteoklastického procesu spolu se zánětem v PDL spojeným s resorpcí lamina dura a sousedící kosti. Tento proces pokračuje dokud je přítomna infekce. Pokud je bakteriální infekce z k.k. a dentinových tubulů eliminována vhodnou endodontickou terapií, může být resorptivní proces zastaven. Resorpční kavity jsou vyplněny cementem nebo kostí, v závislosti na typu vitální tkáňe nacházející se v blízkosti strany resorpce.

4.1.3

Zevní s úrazem spojená nahrazující resorpce kořene (ankylosa)

[External trauma- related replacement resorption (ankylosis)]

Etiologie

Tato komplikace v oblasti periodontálních ligament je následkem defektu či poranění PDL buněk, zahrnujícím i vrstvu buněk nejbliže ke kořenovému cementu (5). Nejčastější příčinou tohoto typu resorpce je akutní trauma (těžké formy luxací, jako je laterální luxace, intruze a replantace vyraženého zubu). V těchto případech je homeostáza PDL ve větší nebo menší oblasti nedostatečná a vede následně k odlišnému typu hojení s tvorbou kostěného mostu mezi stěnou zubního lůžka a povrchem kořene zubu.

V případě malých poranění (1-4 mm²) se primárně vytvořená ankylosa může znovu naradit cementem a PDL, pokud je zajištěna funkční mobilita zubu (semirigidní dlahování).

U poranění rozsáhlejších (>4 mm²) dojde k tvorbě progresivní ankylosy, zub se stane součástí systému kostní přestavby. To také znamená omezení jeho životnosti. U dětí na dobu 1-5 let, u dospělých je prognóza lepší (5-20 let).

Klinicky se vznik ankylosy projeví jiným pokleповým fenoménem (výrazně kovový zvuk).

4.1.4

Zevní spontánní ankylotická resorpce

[External spontaneous ankylosis resorption]

Etiologie

Tento typ ankylosy postihuje jeden nebo několik málo dočasných nebo stálých zubů (5). Etiologie není v současnosti ještě přesně známá, předpokládá se souvislost s nestabilitou RANK-RANKL-OPG systému.

Patogeneze

Ankylotický proces vede u mladých jedinců k infrapozici postižených zubů a ve všech případech k postupné náhradě kořene zubu alveolární kostí.

U dočasných zubů je nejčastěji postižen druhý molár, u zubů stálých první a druhý molár.

4.1.5

Zevní mnohočetná akylotická nebo zánětlivá resorpce

[External multiple ankylosis or inflammatory resorption]

Etiologie

Vyskytuje se velmi ojediněle, předpokládá se opět defekt v RANK-RANKL-OPG systému (5). V některých případech je pravděpodobný i vliv dědičnosti.

Patogeneze

Mohou být postiženy všechny stálé zuby, proces trvá i 10 až 20 let. Nejčastěji primárně postihne jednu skupinu zubů a postupně postihuje i ostatní skupiny zubů.

V případě tohoto typu resorpce je jediným řešením náhrada postižených zubů implantáty; případné endodontické ošetření ještě více aktivuje resorptivní proces.

4.1.6

Vnitřní povrchová resorpce kořenového kanálku

[Internal (root canal) surface resorption]

Etiologie

Objevuje se v místech, kde dojde k revaskularizaci, jako např. v linii lomu u fraktur kořene nebo v apikální části kořenového kanálku u zubů postižených luxací (5).

Patogeneze

Tvorba pronikající granulační tkáně spouští osteoklastickou aktivitu. Na RTG je možné vidět dočasné rozšíření kořenového kanálku.

Tento stav nevyžaduje žádnou terapii.

4.1.7

Vnitřní zánětlivá kořenová resorpce

[Internal (root canal) inflammatory root resorption]

Etiologie

Málo častý výskyt vnitřní zánětlivé resorpce je pravděpodobně hlavním důvodem toho, že její etiologie nebyla zatím plně pochopena (5,33). Předpokládá se, že musí dojít k poškození buněk odontoblastů a predentinu, jež pokrývají mineralizovaný dentin uvnitř kořenového kanálku; tím se vlastní mineralizovaná tkáň dentinu dostane do přímého kontaktu s buňkami pulpy, jež mají resorpční potenciál. Přesto není zcela jistě známo, jaký typ úrazu či jiné události je zapotřebí k prvotní destrukci, která následně iniciuje resorpci. Za predisponující faktory vnitřní resorpce kořene se v literatuře považují úraz, pulpitidy, pulpotomie, fraktura zubu, transplantace zubu, ortodontická terapie a dokonce i infekce virem Herpes zoster (7,9,34,36,37,47,90,101,108).

Patogeneze

Pokud nedojde k endodontickému ošetření, může resorptivní proces vést až k fraktuře kořene. Jedinou možnou léčbou je včasná exstirpace chronicky zánětlivě změněné zubní dřevě.

4.1.8

Vnitřní nahrazující resorpce kořenového kanálku

[Internal (root canal) replacement resorption]

Etiologie

Při náhradě zničené zubní tkáně se projevuje tkáňová metaplasie, vedoucí k tvorbě kostní tkáně v kořenovém kanálku (5). Ke zničení tkáně pulpy dojde většinou v důsledku úrazu a zničená pulpa je nahrazována vrůstající novou tkání.

Patogeneze

Kořen je postupně nahrazován kostí, v některých případech je nahrazování kostí spontánně zastaveno. Klinicky vše probíhá zcela bez příznaků.

4.1.9

Krčková invazivní resorpce

[Cervical invasive resorption]

Etiologie

Příčinou je defekt v cementové vrstvě nebo cervikální defekt RANK-RANKL-OPG systému (5). K etiologickým faktorům patří zejména trauma, vnitřní bělení a ortodontická terapie, ať už samostatně či ve vzájemné kombinaci. Případy, kdy zůstává příčina neznámá, zahrnujeme pod tzv. idiopatické resorpce (48).

Patogenese

Invazivní krčková resorpce je obvykle bezbolestná, protože zubní dřev se dlouhodobě brání pomocí tvorby terciárního dentinu. Průběh procesu lze v závislosti na stupni postižení zubu rozdělit do 4 tříd (39):

1. Malé invazivní resorptivní léze blízko krčkové oblasti s povrchní penetrací do dentinu.
2. Jasně vytvořené invazivní resorptivní léze, penetrující dentinem do těsné blízkosti koronální části dřevové dutiny. Je přítomna pouze minimální nebo spíše žádná extenze do kořenového dentinu.
3. Invazivní resorptivní léze s hlubší penetrací do dentinu díky většímu objemu resorbované tkáně, zasahující koronální třetinu kořene.
4. Rozsáhlé invazivní resorptivní procesy, které přesahují koronální třetinu kořenového dentinu.

Terapie je možná a její podstatou je odstranění veškeré granulační tkáně a vytvoření optimálních podmínek pro vhodnou rekonstrukci defektu (32,40,74).

4.2. Vnitřní resorpce – současný stav problematiky

4.2.1. Úvod

Vnitřní zánětlivou resorpci kořene můžeme označit za dobře známé, ale zároveň málo prozkoumané onemocnění, které vede k destrukci tvrdých zubních tkání (4,5,7,27,33). Ve své podstatě jsou zubní lékaři schopni rozpoznat a diagnostikovat „vnitřní resorpci“. Ale vnitřní granulom je relativně vzácné onemocnění a patogenesi i etiologii rozumíme pouze z části.

Je všeobecně uznáváno, že vnitřní granulom (vnitřní resorpce, granuloma internum) vzniká na podkladě poruchy metabolismu dřene , provázené degenerativními procesy, které vedou ke chronickému zánětu pulpy. Jeho nejčastější formou je v tomto případě nespecifická granulační tkáň. Zjištění prvotní příčiny vedoucí ke spuštění kaskády degenerativních změn je často velice problematické. Jako nejčastější příčina bývá uváděno akutní či chronické trauma, nebo iatrogení působení (ortodontická terapie, amputace vitální dřene, přímé překrytí dřene aj.) za spoluúčasti bakteriální infekce. Případy, kdy zůstane příčina neznámá, zahrnujeme pod tzv. idiopatické vnitřní resorpce (7,9,34,36,37,47,90,101,108).

4.2.2. Fyziologická resorpce

Samotná resorpce je důležitou součástí velkého množství fyziologických i patologických procesů v lidském těle. Resorpce postihuje tvrdé zubní tkáně jako jsou kosti, sklovina, dentin a kořenový cement (94), ale může také postihnout tkáně měkké a cizorodý materiál, jako jsou například nekrotické tkáně zubní dřevě nebo materiály používané k překrytí pulpy či k plnění kořenového kanálku přetlačené přes apex zubu (18,64,102).

Dobře známým příkladem fyziologické resorpce tvrdých zubních tkání je resorpce kosti v důsledku osteoklastické aktivity, známá jako kostní přestavba. Hormon štítné žlázy (PTH), vylučovaný příštítnými tělísky, zvyšuje různými způsoby celkové množství vápníku v krvi a jeden z nich právě zahrnuje uvolňování vápníku z kostí (57). Patologická nadprodukce PTH, hyperparathyroidismus, vede k dysbalanci ve fyziologickém průběhu cyklů resorpce a apozice a může například být příčinou rentgenového projasnění v čelistech (49,51,55,111). PTH a PTH související protein (PTHrP) indikují spontánní tvorbu osteoklastů a jsou nutné pro erupci zubů (67,77).

Resorpce dočasných zubů je jiným vhodným příkladem fyziologické resorpce (83,24). Tlak prořezávajícího stálého zubu je hybnou silou pro resorpci kořenů dočasných zubů. Celý komplex dějů na primární buněčné úrovni, zahrnující řadu aktivujících i inhibujících cytokinů a dalších komponent je zcela nezbytný k tomu, aby resorpce pobíhala právě u zubu dočasného a kosti v jeho okolí, zatímco prořezávající a vyvíjející se stálý nástupce je před resorpcí ochráněn. Je třeba zdůraznit, že u těchto příkladů fyziologické resorpce není přítomna žádná mikrobiální infekce (33).

4.2.3. Buňky resorbující tvrdé tkáně

Osteoklasty jsou mnohjaderné buňky zodpovědné za resorpci kosti, zatímco odontoklasty způsobují resorpci tvrdých zubních tkání (38,84,88). Mnohjaderné buňky vznikají fúzí mononukleárních buněk. Mikroskopické studie odontoklastů, využívající třídimensionální rekonstrukci ukazují, že několik mononukleárních odontoklastových prekursorových buněk může prodělat fúzi společně mezi sebou nebo dokonce i s již vícejadernými buňkami (21). Mononukleární odontoklasty mohou také aktivně resorbovat tvrdé zubní tkáně, ale během postupující resorpce je přítomna převážná většina buněk vícejaderných. Domon a kol. (22) ve své studii ukazuje, že u dočasných zubů při probíhající resorpci je průměrný počet jader 5,3 a pouze 2,9% resorbujících buněk je mononukleárních. Srovnávací studie dokazují, že odontoklasty resorbující dentin a cement jsou velice podobné těm, které resorbují sklovinu (85). Stejně tak je prokázána blízká podobnost ke kostním osteoklastům. Výzkum klíčových enzymů v osteoklastech a odontoklastech během fyziologické resorpce kořenů u dětských dočasných zubů ukazuje, že nejsou žádné rozdíly v zastoupení těchto molekul u jednotlivých typů klastických buněk (88). Po získání základních znalostí o osteoklastech a odontoklastech nenacházíme žádné rozdíly mezi těmito buňkami. Jediný rozdíl je v místě působení v lidském těle, jinak sdílejí naprosto stejné mechanismy na úrovni buněčné resorpce kostí a zubů (88).

4.2.4. Regulace osteoklastické a odontoklastické aktivity

Osteoklasty samotné nemají receptory pro přímou vazbu PTH, proto je stimulace osteoklastů pomocí PTH nepřímá. PTH nebo PTHrP se váží na osteoblasty, buňky formující kost, což u nich zvýší jejich expresi RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand). RANKL se může vázat na RANK receptor osteoklastických prekursorových buněk. Ty se dále stanou aktivními osteoklasty během vzájemné buněčné fúze (67).

Osteoprotegerin (OPG) je glykoproteid, jenž je vylučovanou částí širokého spektra TNF (tumor necrosis factor) receptorů. OPG má řadu biologických funkcí, včetně regulace kostní přestavby. OPG je silný inhibitor osteoklastické kostní resorpce díky kompetitivní inhibici (spojením OPG ligandu s RANK receptorem osteoklastů a osteoklastických prekursorových buněk) (52,89). Fukushima a kol. (26) popisuje expresi RANKL u buněk periodontálních ligament v průběhu fyziologické resorpce dočasných zubů, zatímco dochází ke snížení vylučování OPG. Expresí RANKL se podílí na genezi odontoklastů a aktivuje fyziologickou resorpci kořene.

Nedávno bylo prokázáno, že TNF- α přispívá k vývoji osteoklastů a mnohjaderných buněk schopných resorbovat dentin (52). Ukazuje se, že lidský TNF- α výrazně stimuluje tvorbu mononukleárních preosteoklastických buněk (POC) v přítomnosti vhodného prostředí osteoblastických buněk. TNF- α také pomáhá diferenciaci hematopoetických progenitorových buněk na POC. POC indukované lidským TNF- α tvoří mnohjaderné buňky, které vykazují schopnost resorbovat dentin po společné kultivaci s primárními osteoblasty. Efekt jak RANKL tak TNF- α na vývoj osteoklastů je inhibován OPG (52).

Studie o vlivu M-CSF (faktor stimulující kolonie makrofágů) na aktivaci osteoklastů si do jisté míry vzájemně odporují. Bylo stanoveno, že M-CSF se neúčastní aktivace osteoklastů cestou přes osteoblasty (99). V jiné studii se ale prokazuje, že M-CSF a rozpustný RANKL produkovaný osteoblasty jsou esenciálními pro formaci osteoklastických prekursorových buněk a samotných osteoklastů (97). Zajímavé také je, že FGF-2 (fibroblastový růstový faktor 2) vykazuje dualistický efekt na diferenciaci/aktivaci osteoklastů (42). Při společné kultivaci osteoblastů a buněk kostní dřeně, FGF-2 stimuluje v konečném důsledku tvorbu osteoklastů. Efekt FGF-2 na tvorbu osteoklastů je inhibován OPG a což je zajímavé, také inhibitorem COX-2 (cyklooxygenáza 2), což naznačuje že FGF-2 stimuluje osteoklasty částečně produkcí

prostaglandinů. Zároveň ale FGF-2 ukazuje přímý vliv na inhibici osteoklastických prekursorů působením proti M-CSF vlivu (42). Prostaglandin E2 upravuje regulaci RANKL v osteoblastech, čímž stimuluje osteoklastickou aktivitu (99).

Ukazuje se, že na regulaci osteoklastické aktivity má také vliv řada dalších faktorů. Aktivátory nebo stimulatory mnohjaderných resorbujících buněk zahrnují PTH, PTHrP, IL-1 (interleukin-1), IL-6, IL-11, PDGF (růstový faktor odvozený z krevních destiček), 1,25 hydroxy vitamin D3, glukokortikoidy a substance P (14,20,44,58,61,76,81,95). Zatímco kalcitonin, estrogen, interferon, IL-4, IL-8, IL-10, IL-18 a kortikosteroidy se podílejí na inhibici osteoklastických a odontoklastických buněk (11,73,78,93).

Zánět způsobený mikrobiální infekcí je považován za hlavní faktor u různých typů progresivních resorpcí. Na druhou stranu úloha jednotlivých mikroorganismů byla velice málo studována. Je popisováno (43), že zničení tří periodontálních patogenů (*Treponema denticola*, *Treponema socranskii* a *Porphyromonas gingivalis*) ultrazvukovými vibracemi vyvolalo formaci osteoklastů v buněčném systému osteoblastů získaných z myších lebečních kostí a buněk kostní dřevě. Destrukce bakterií pomocí ultrazvukových vibrací zvýšilo expresi RANKL a prostaglandinu E2 a snížilo expresi OPG v osteoblastech. Opětné přidání OPG zcela zastavilo tvorbu osteoklastů stimulovanou prvotně zničením bakterií ultrazvukem.

Zvýšení produkce RANKL a stimulace novotvorby osteoklastů bylo rovněž nedávno demonstrováno při inkubaci PDL buněk s celými buňkami *Prevotella intermedia* nebo lipopolysacharidů z *P. nigrescens* (45,109). Výše uvedené bakteriální druhy (*Treponema*, *Porphyromonas* a *Prevotella*) vykazují odlišnosti ve svých povrchových antigenech (včetně lipopolysacharidové struktury, LPS). Díky tomu lze odhadovat, že široký počet bakteriálních druhů má schopnost stimulovat diferenciaci a aktivaci mnohjaderných resorbujících buněk. Zvýšení produkce RANKL se ukázalo také při stimulaci druhu gram-pozitivních bakterií (*Streptococcus pyogenes*) (72,86). Překvapivě nedávno bylo prokázáno, že povrchový materiál pouzdra *Staphylococcus aureus*, jiného gram-pozitivního druhu, stimuluje diferenciaci osteoklastů mechanismem zcela na RANKL nezávislým (56).

Mechanismus aktivace na buněčné úrovni u vnitřní zánětlivé resorpce kořene není zatím přesně znám. Ale popisuje se nesporný význam exprese OPG, RANKL, a M-CSF mRNA u myších odontoblastů a u linií buněk pulpy (80). Je zajímavé, že v kultivačních kulturách byly buňky zubní dřeně inhibitory formace osteoklastů z prekursorových buněk sleziny a kostní dřeně, přestože samy produkují faktory stimulující produkci osteoklastů (RANKL, M-CSF). Předpokládá se, že aktivace resorbujících buněk je závislá na míře rovnováhy mezi stimulujícími a inhibujícími faktory (OPG) (80). Odpovídající studie na periodontálních ligamentech a gingiválních fibroblastech také ukazují na přítomnost inhibičních mechanismů které jsou limitující pro diferenciaci osteoklastů nebo jejich resorpční schopnosti. Přidání M-CSF a RANKL do buněčných kultur vede ke zvýšení resorpční aktivity mnohjaderných buněk (19).

4.2.5. Etiologie a patogeneze vnitřní zánětlivé resorpce

Málo častý výskyt vnitřní zánětlivé resorpce je pravděpodobně hlavním důvodem toho, že její etiologie nebyla zatím plně pochopena. Předpokládá se, že musí dojít k poškození buněk odontoblastů a predentinu, jež pokrývají mineralizovaný dentin uvnitř kořenového kanálku a tím se vlastní mineralizovaná tkáň dentinu dostane do přímého kontaktu s buňkami pulpy, jež mají resorpční potenciál.

Wedenberg a Lindsop (103) ve studii týkající se etiologie a patogeneze vnitřní zánětlivé resorpce kořene stimulovali vývoj vnitřní resorpce u opičích zubů, které byly následně extrahovány po různě dlouhé době pozorování a vyšetřeny řadou mikroskopických a radiologických metod. Kořenové kanálky u opičích řezáků s vitální pulpou byly otevřeny, do pulpy byl injikován Freuds' complete adjuvant (nespecifický stimulátor imunitní odpovědi) a zuby byly buď asepticky uzavřeny výplní a nebo ponechány otevřené do ústní dutiny. U obou experimentálních skupin došlo ke kolonizaci buněk podobných makrofágům na stěně dentinu. Zajímavé je, že u znovu uzavřených zubů bez infekce pulpy byla kolonizace pouze přechodná, zatímco u zubů otevřených, s pulpou výrazně infikovanou mikroflórou dutiny ústní, byla kolonizace resorbujícími buňkami na dentinové stěně mnohem výraznější a trvala delší dobu. Výskyt mnohojaderných buněk byl pozorován pouze v místech, kde byl obnažen dentin. Podle této studie k tomu došlo buď mineralizací predentinu v postižené oblasti a nebo naopak degenerací odontoblastů a vrstvy predentinu. U zubů znovu zaplněných, bez infekce zubní dřeně se počet makrofágům podobných buněk začal opět snižovat 6 až 10 týdnů od začátku experimentu a zároveň docházelo ke zvyšování počtu fibroblastům podobných buněk stejně jako k formaci obrané vrstvy tvořené tvrdou tkání. Naproti tomu u zubů otevřených s infikovanou koronární pulpou nebyl zaznamenán žádný pokles buněk s resorpčním potenciálem. Barvení histologických preparátů podle Browna a Brenna ukázalo, že většina dentinových tubulů v oblasti byla napadena bakteriemi s různým morfotypem (103). To vedlo autory k jednoznačnému závěru, že pro vznik vnitřní kořenové resorpce je nutné obnažení mineralizovaného dentinu. Dále naznačují možné rozdělení vnitřní kořenové resorpce na dva rozdílné typy: *přechodná resorpce* a *progresivní vnitřní resorpce kořene*. První je analogická s přechodnou zevní povrchovou resorpcí kořene a limituje sebe sama, zatímco druhý typ je dále stimulovaný přítomností bakterií a pokračuje v expanzi.

Sahara a kol. (85) sledovali resorpci, způsobenou odontoklasty v povrchové nemineralizované vrstvě predentinu před ztrátou lidských dočasných zubů s pomocí světelné i elektronové mikroskopie. V koronárním dentinu byly nalezeny mnohojaderné buňky na povrchu predentinu, mezi degenerovanými odontoblasty a resorpčními lakunami v nemineralizovaném predentinu. Na jiných místech (v téže studii) mnohojaderné buňky současně resorbovaly jak nemineralizovanou tak mineralizovanou matrix v predentinu. Je zde poukazováno na to, že mnohojaderné odontoklasty mohou resorbovat nemineralizovanou predentinovou matrix *in vivo*, pravděpodobně stejným způsobem také resorbují demineralizovanou organickou matrix v zóně resorpce lemující jejich nerovnou hranici (85). V jiné studii resorbujících se dočasných zubů bylo zjištěno, že zatímco kořeny jsou aktivně resorbovány pomocí odontoklastů, tkáň pulpy nepodléhá žádným zásadním strukturálním změnám. Teprve, když je resorpce kořene téměř dokončena, dochází ke zvýšení počtu zánětlivých buněk detekovatelných v pulpě (84). V tomto stadiu počínají degenerovat odontoblasty, mnohojaderné odontoklasty se objevují na dentinovém povrchu a resorpce postupně pokračuje z predentinu do dentinu. Aktivita odontoklastů se prvotně projeví v krčkové oblasti koronální pulpy, případně se resorpce v dentinu šíří koronálně k rohům pulpy.

Vzácný výskyt dentinové resorpce může být vysvětlen obecným převládáním osteoklastických nebo odontoklastických inhibujících substancí (jako např. OPG) nad aktivátory (např. RANKL). Dále se předpokládá, že dentin obsahuje nekolagenní substanci (komponentu), která může plnit roli inhibitora resorpce v dentinu. Byla studována (104) schopnost stimulovaných a nestimulovaných peritoneálních makrofágů šířit se *in vitro* do různých organických a anorganických složek zubních tkání za účelem stanovit morfologickou evidenci o přítomnosti inhibitorů resorpce v dentinu. Makrofágy se šířily ve sklovině i dentinu, zatímco stejné buňky se nešíří, pokud jsou inkubovány na vrstvě predentinu nebo demineralizovaného dentinu. Z toho se odvozuje, že rezistence vůči resorpci predentinu i dentinu může být způsobena organickou, nekolagenní tkáňovou komponentou. Další experimenty potvrzují, že lze lehce detekovat demineralizovaný dentin a predentin po napuštění guanidin hydrochloridem (105).

Při jiném experimentu byly osteoklasty izolovány z novorozených krys a vsazeny do míst plně mineralizovaného dentinu, demineralizovaného dentinu a predentinu s nebo bez předchozí úpravy guanidin hydrochloridem. Za normálních podmínek osteoklasty (odontoklasty) kolonizovaly a resorbovaly místa s plně mineralizovaným dentinem, zatímco

v místě demineralizovaného dentinu a predentinu nebyly klastické buňky pozorovány. Naopak po úpravě guanidin hydrochloridem došlo k osídlení osteoklasty a jejich šíření na demineralizovaném dentinu a predentinu (106).

Zničení buněk ve vrstvě odontoblastů může nastat nejen jako následek úrazu, ale také v důsledku zánětu, který je reakcí pojivové tkáně pulpy na infekci, která postupuje až už dentinem (zubní kaz) nebo z koronální části dřeně. Odumření buněk odontoblastů lze často vidět v místě mikroabscesu v periferní tkáni pulpy u zubů s hlubokým kazem. Skutečnost, že vnitřní zánětlivá resorpce kořene se vyskytuje také ve střední a apikální části kořenů dolních molárů a premolárů, jež jsou proti úrazu relativně chráněny, lze považovat za známku, že i zánět zubní dřeně může primárně vyvolat vnitřní zánětlivou resorpci kořene. Toto se může projevit, když jsou odontoblasty usmrceny s postupujícím zánětem, ale pulpa v dané oblasti ještě stále jeví známky vitality. Buňky s resorpční kapacitou se mohou stát aktivními a přijít do styku s obnaženým dentinem či predentinem. Jak již bylo zmíněno dříve, některé druhy bakterií vykazují vliv na zvýšení expresi RANKL a aktivaci osteoklastů.

Bez ohledu na možné vyvolávající faktory (trauma, zánět aj), je obecná shoda v tom, že rychlost progresu vnitřní kořenevé resorpce závisí na dvou věcech: tkáň pulpy v místě resorpce musí být vitální a pro pokračování vnitřní zánětlivé resorpce kořene jsou nezbytné mikrobiální stimuly (33). Pulpa koronálně od místa resorpce může být částečně či kompletně nekrotická následkem bakteriální infekce a mikrobiálních antigenů vstupujících do kořenového kanálku. Na druhou stranu, limitovaná povrchová resorpce může být pouze následkem iničiální fáze. Mikrobiologie vnitřní zánětlivé resorpce kořene nebyla doposud více studována. Ale nedávné studie prokazují, že jak gram-pozitivní, tak gram –negativní bakterie stejně jako spirochety mají potenciál ke stimulaci exprese RANKL a aktivaci osteoklastů. Z toho je možno usuzovat, že pravděpodobně není jeden specifický druh který by se častěji než ostatní účastnil v iniciaci a patogenezi vnitřní zánětlivé resorpce kořene (43,45,109).

2.6. Histologické rysy vnitřní zánětlivé resorpce

Zprávy o histologických a mikroanatomických rysech vnitřní zánětlivé resorpce jsou založeny na vyšetření extrahovaných zubů s „přírozně vytvořenými“ vnitřními granulomy a na experimentálně vyvolaných resorpcích na zvířecích modelech (3,103,107).

Wedenberg a Zetterquist (107) při vyšetření 13 dočasných a stálých zubů extrahovaných z důvodů vnitřní resorpce popisují, že progrese resorpce byla rychlejší u dočasných zubů, ale jinak nebyly mezi oběma skupinami zubů žádné jiné rozdíly. Tkáň pulpy v místě resorpce vykazovala hyperemii a různý stupeň zánětu a infiltrace lymfocyty, makrofágy a neutrofilními leukocyty. Bakterie byly zachyceny pouze u zubů, u kterých probíhala rychlá progredující resorpce. Případné bakterie byly přítomny buď v dentinových tubulech nebo v nekrotické části dřevě v koronálním úseku kořenového kanálku. Zároveň autoři popisovali osteoidní nebo cementoidní tkáň v některých úsecích pulpální stěny v místě resorptivního procesu a stejně tak výskyt drobných kalcifikací přímo v tkáni pulpy. V oblasti resorptivního defektu zcela chyběly odontoblasty a zároveň na většině ploch i predentin. K mineralizovanému povrchu dentinu byly připojeny neutrofilny a makrofágy, v resorpčních lakunách se nacházel velký počet odontoklastických buněk. Při skenové elektronové mikroskopii (SEM) byly zjištěny velké odontoklastické buňky (cca. 50 μm).

Histologická variabilita běžného typu vnitřní resorpce je naznačována v literatuře (68). Je popisována „root canal replacement resorption“ (metaloplastic resorption) - RCRR, tedy nahrazující resorpce v kořenovém kanálku (metaloplastická resorpce), která spojuje resorpci dentinu okolo kořenového kanálku a následné ukládání osteoidní či cementoidní tvrdé tkáně. Uvádí se, že RCRR se vyskytuje v případě, když je chronický zánět blízko k oblasti, v níž díky zničení odontoblastů a predentinu došlo k obnažení mineralizovaného dentinu. Ale je velmi obtížné to odlišit od revaskularizace a následné tvorby osteoidní tkáně.

4.2.7. Epidemiologie: prevalence vnitřní zánětlivé resorpce

Epidemiologická data týkající se vnitřní zánětlivé resorpce jsou vzácná nebo zcela chybí. Vnitřní resorpce je z obecného pohledu opravdu tak vzácná, že je velmi obtížné shromáždit spolehlivá data o její prevalenci. Také není známo, zda jsou zde nějaké geografické, věkové nebo pohlavní odlišnosti ve výskytu vnitřní resorpce kořene (33).

Literární údaje jsou velmi rozdílné. Thoma (96) ve studii cca 1000 zubů popisuje výskyt vnitřní resorpce pouze u jednoho zubu. Cabrini a kol. (12) popisoval vnitřní resorpci u osmi z 28 lidských zubů (28%) kde byla provedena pulpotomie koronální pulpy a bylo provedeno PPD s kalcium hydroxidem a ZOE. Tyto zuby byly následně extrahovány 49-320 dní po endodontickém ošetření a zpracovány histologicky. Ahlberg a kol. (2) popisuje dlouhodobé sledování autotransplantovaných horních špičáků s průměrným časem sledování 6 let. Ze 33 zubů zahrnutých ve studii, se u 17 (55%) objevila vnitřní resorpce. Zajímavé je, že u žádného zubu se vnitřní resorpce neprojevila v průběhu prvního roku po autotransplantaci. Většina resorpcí se objevila ve třetím roce nebo později.

Je také nutno myslet na to, že diagnostika vnitřní kořenové resorpce je hlavně založena na interpretaci nálezu rentgenovém snímku. Je tedy nutná resorpce určitého minimálního množství dentinu ve stěně kořenového kanálku, aby mohl být na rentgenu resorptivní defekt spolehlivě zachycen. V případě, že dojde najednou díky rychlému prostupu chronického zánětu k nekróze celé pulpy, přítomná počínající resorpce se zastaví dříve, než mohla být klinicky a radiologicky detekována (33).

Většinou je u pacienta postižen právě jeden zub, občas se objeví resorpce u dvou sousedních zubů. V těchto případech je v anamnéze pacienta trauma jako prvotní vyvolávající etiologická příčina. Na základě omezených studií a klinických zkušeností jednotlivých autorů lze odhadnout prevalenci vnitřní zánětlivé kořenové resorpce v rozmezí 0,01% – 1%. Tento odhad je velmi hrubý a může být nepřesný, ale vychází ze současných dostupných údajů (33).

4.2.8. Klinické a rentgenologické rysy vnitřní zánětlivé resorpce

Klinická charakteristika vnitřní resorpce je závislá na vývoji a lokalizaci resorptivního defektu. Pokud probíhá resorpce progresivně, za přítomnosti bakteriální infekce, mohou se u zubu, vzhledem k vitální dření, projevovat i příznaky akutní pulpity. Častěji se však setkáváme s bezpříznakovým chronickým zánětem zubní dřeně. Pokud je resorpce lokalizovaná v klinické korunce, nebo blízko ní, může se v pokročilém stadiu projevit narůžovělým či načervenalým prosvítáním tenkou vrstvou skloviny. Tento příznak nazýváme „Pink Spot“ (31). Červená barva je dána velkou vaskularizací granulační tkáně s resorbujícími buňkami. U neléčených zubů s vnitřní resorpcí může dojít ke změně barvy v korunkové části do šediva, pokud díky rozsahu resorpce dojde k nekróze pulpy (33).

Obecně vnitřní resorpce expanduje do doby než se začne s endodontickým ošetřením, nebo než dojde k nekróze pulpy. Rozsáhlý resorptivní defekt může nakonec perforovat kořen směrem do periodontia. Pokud pak dojde k nekróze a následné gangréně pulpy, může se vytvořit dokonce píštěl. Pokud je přítomna perforace do periodontia, pokračování resorpce již není závislé na vitalitě pulpy. Resorbující buňky mohou být nyní vyživovány z tkání v okolí zubu. Při perforaci je také obtížnější kontrola infekce. Dále je značně oslabena rezistence kořene zubu, vzhledem k výrazné ztrátě tvrdých zubních tkání. S postupným rozvojem chronického zánětu dochází k nekróze pulpy a k tím zastavení vnitřní resorpce, protože resorbující buňky jsou odštěřeny od cirkulace a živin (pokud nedošlo k perforaci kořene před vlastní nekrózou pulpy). Nekrózu pulpy v tomto případě můžeme považovat za velice efektivní obranu organismu proti postupující resorpci (33).

4.2.9. Diagnostika a diferenciální diagnostika vnitřní zánětlivé resorpce

Vnitřní zánětlivá resorpce je většinou nejdříve rozpoznána rentgenologicky (69,71). Mnoho lézí je nalezeno náhodně při běžných RTG vyšetřeních z jiných důvodů, protože většina zubů s vnitřní resorpcí je typicky bez jakýchkoliv příznaků. Ve většině případů lze diagnózu snadno stanovit podle symetrického, kruhového nebo oválného projasnění v kořenovém kanálku. Pro tvarově více nepravidelné léze je klíčovým diagnostickým vodítkem nepřítomnost původního průběhu kořenového kanálku v místě resorptivního defektu (28,53,54,62).

Nedávný vývoj radiologických technik umožnil velice přesnou diagnostiku u resorpcí zubů, včetně vnitřní resorpce. Objektivizace resorptivní léze pomocí 3D zobrazení s využitím různých modifikací CT technik značně usnadňuje diferenciální diagnostiku a pomáhá přesně determinovat lokalizaci, rozsah, šíření a pravděpodobnou možnost perforace v mnohem přesnějším detailu, než bylo doposud možné (16,25,59). Redukce radiační zátěže, přesnější výsledky a minimalizace nepřesnosti vyšetření způsobené přítomností kovových materiálů výrazně přispěly k lepšímu rozhodnutí a výběru optimálního léčebného postupu s minimalizací zbytečné ztráty zdravých zubních tkání.

Klinicky viditelné barevné změny klinické korunky se vyskytují u vnitřní i zevní krčkové resorpce pouze v malém procentu případů. Barevné změny spojené s resorptivním procesem mohou být růžová, červená, temně červená šedá či dokonce temně šedá v závislosti na velikosti resorpce a stavu vitality pulpy. Jakmile dojde k nekróze pulpy, začne se původně růžová nebo červená barva měnit na temně červenou až temně šedivou. Jelikož je zevní krčková resorpce na stavu pulpy nezávislá, k barevným změnám k temně šedivé dochází velmi zřídka (33).

4.2.10. Léčba vnitřní zánětlivé resorpce

Jedinou možnou terapií je okamžitá a dobře provedená exstirpace vitální dřeně. Vlastní mechanické opracování a čištění kořenových kanálků u zubů s vnitřní resorpcí vykazuje určité odlišnosti oproti normálnímu endodontickému ošetření (69). U případů aktivní resorpce je typické výrazné krvácení ze zubní dřeně, které může ztěžovat ošetření a orientaci v prostoru kořenových kanálků. Pro zlepšení podmínek je nutná exstirpace apikální části dřeně pod resorptivním defektem. Poté dojde minimálně ke zmenšení či zastavení krvácení. K výrazné redukci krvácení také ve většině případů přispěje vyplachování koncentrovaným roztokem chlornanu sodného. Nebo je možné kořenový kanálek vyplnit provizorně hydroxidem kalcia a uzavřít provizorní výplní (6,110). Díky efektivní nekrotizaci případných zbytků granulační tkáně hydroxidem kalcia nebývá při následném ošetření s krvácením problém. U zubů, kde došlo díky resorpci k perforaci kořene je doporučováno opakované použití hydroxidu kalcia (8).

5. KLINICKÁ ČÁST

5.1. Materiál a metodika

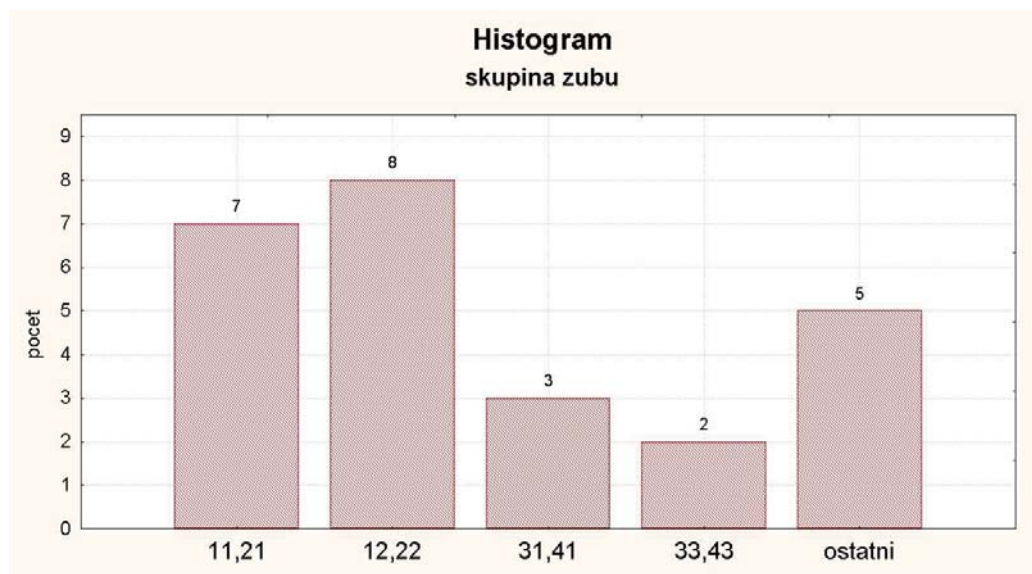
Předložená studie zahrnuje celkem dvacet pět případů zubů s vnitřním granulomem u dvaceti pěti pacientů (11 žen a 14 mužů), kteří byli ošetřeni na Stomatologické klinice LF UK a FN v Plzni v rozmezí let 1985 – 2005. U pacientů byl zaznamenán postižený zub, lokalizace resorptivního procesu, možná etiologie a u indikovaných případů bylo provedeno histologické vyšetření. Jako standardní terapie bylo zvoleno endodontické ošetření s provizorním plněním kořenového kanálku čistými preparáty hydroxidu kalcia a s jeho následným definitivním plněním (dle rozsahu resorpce buď technikou centrálního čepu nebo laterální kondenzací gutaperči ve spojení se sealerem AH 26, AH Plus nebo 2Seal).

Bohužel ne ve všech případech se podařilo zdokumentovat celý průběh a konečný výsledek léčebného procesu, protože někteří pacienti přešli do privátních praxí; tím jsme s nimi ztratili kontakt.

5.2. Výsledky

Klinické sledování

V naprosté většině byly vnitřní resorpcí postiženy zuby frontálního úseku chrupu, a to v 84 %. Nejčastěji, celkem osmkrát, byly vnitřní resorpcí postiženy horní postranní řezáky.



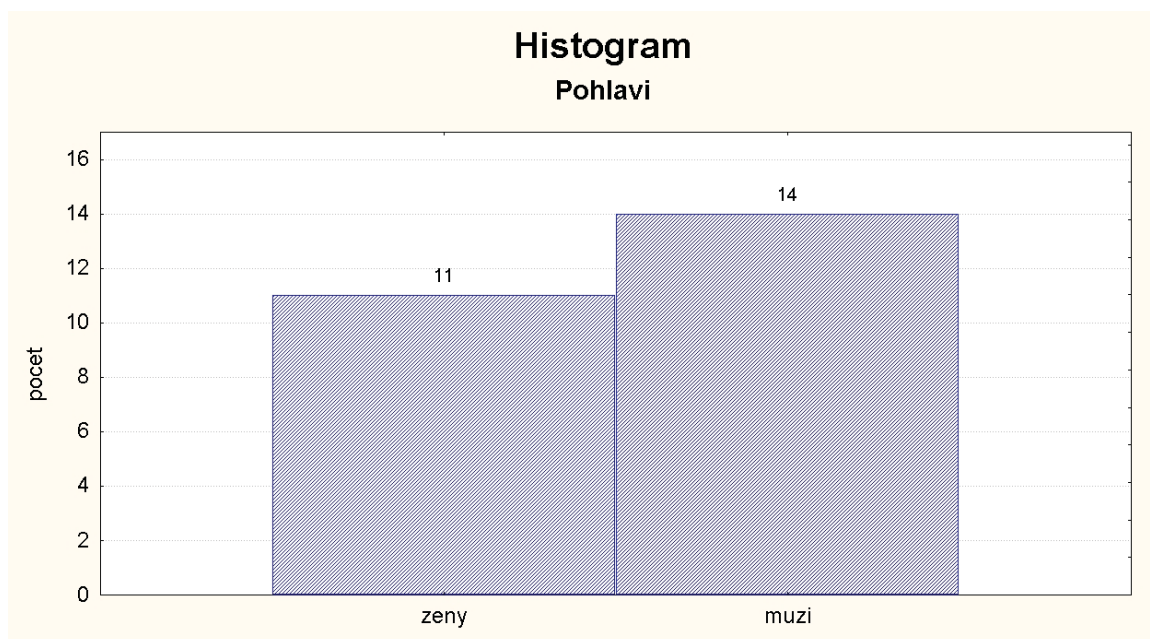
Graf 1: Zastoupení jednotlivých skupin zubů

Klinické sledování

Zuby počet	Celkem	%	Pohlaví		Věk pacienta		
			ženy/muži		nejmladší	nejstarší	průměr
12 22	8	32	2/6		17	40	30.5
11 21	7	28	3/4		22	38	28
43 33	2	8	1/1		22	25	23.5
41 31	3	12	1/2		17	46	27
13	1	4	1/0				44
14	1	4	1/0				24
35	1	4	1/0				32
16	1	4	1/0				55
47	1	4	0/1				45
Σ	25	100	11/14				34,6

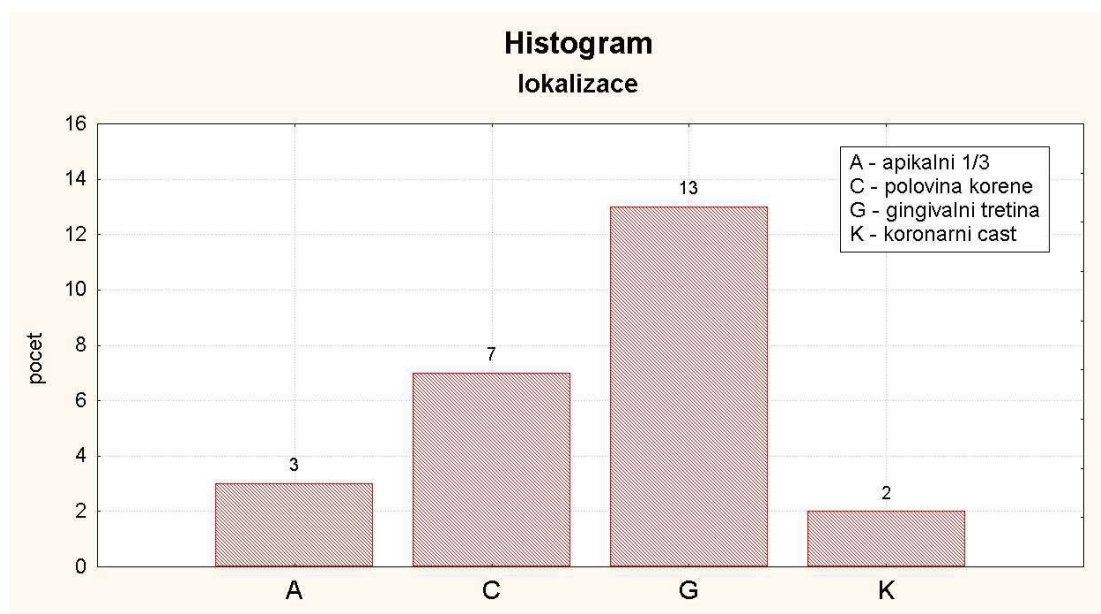
Graf 2: Souhrn klinického sledování u zubů s vnitřní resorpcí

U mužů byl vnitřní granulom zjištěn čtrnáctkrát, u žen jedenáctkrát. Nejmladšímu z pacientů bylo sedmnáct let, nejstaršímu 55 let, průměrný věk všech pacientů byl 34,6 let.



Graf 3: Pacienti s vnitřní resorpcí dle pohlaví

Nejčastěji, celkem třináctkrát, byl vnitřní granulom lokalizován v gingivální třetině kořene (13,30,46), sedmkrát v polovině kořene a třikrát v apikální třetině. Dvakrát jsme našli vnitřní granulom přímo v korunkové části dřeňové dutiny.

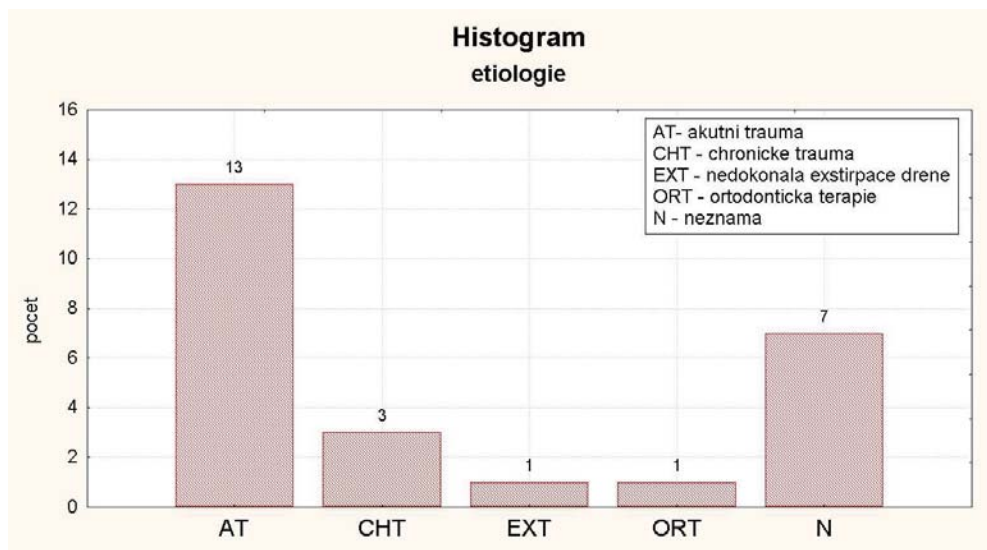


Graf 4: Lokalizace vnitřní resorpce na zubu

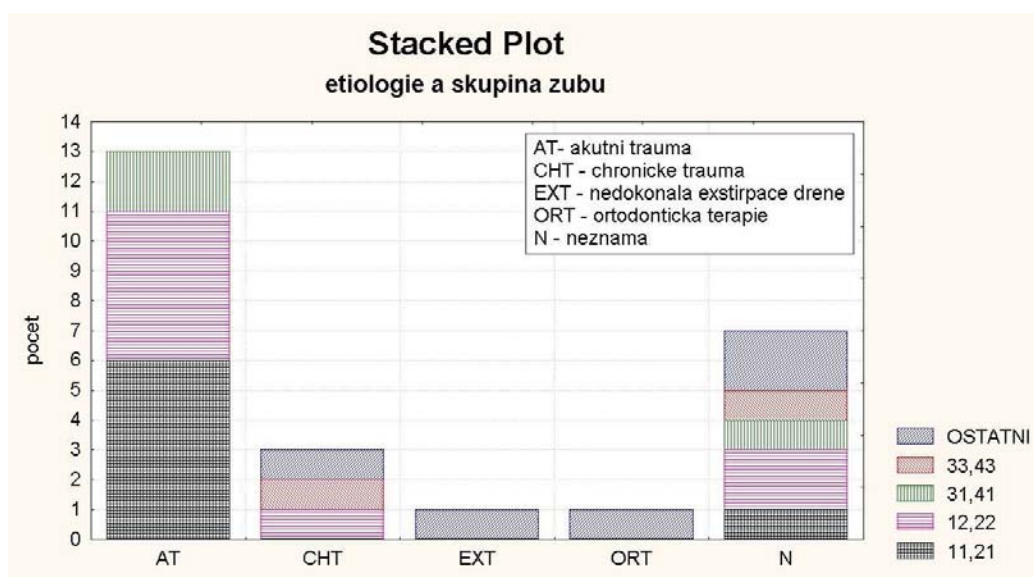
Etiologie:

Ve sledovaném souboru bylo akutní trauma (66,75,79) nejčastější příčinou, která vedla ve svém důsledku ke vzniku resorpce, a to vždy na zubech ve frontálním úseku chrupu.

U druhé nejpočetnější skupiny jsme příčinu nezjistili. U těchto pacientů lze tedy vnitřní resorpci nazvat "idiopatickou". Jelikož ale opět šlo převážně o zuby ve frontálním úseku, je otázka, zda si případné trauma, pokud nebylo provázeno vážnějšími následky, pacienti po několika letech ještě uvědomovali.



Graf 5: Etiologie vnitřní resorpce



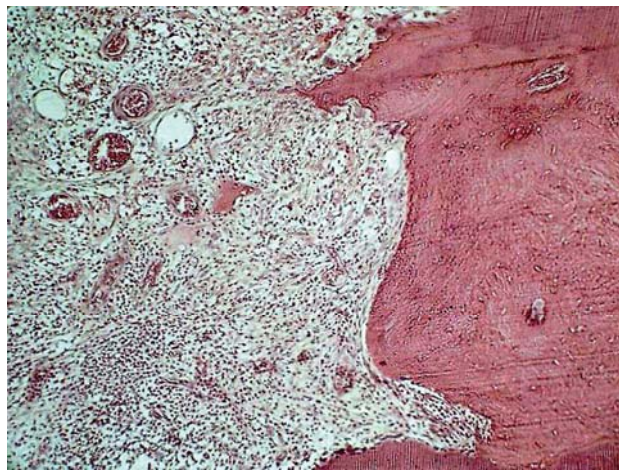
Graf 6: Etiologie a jednotlivé skupiny zubů

Histologie:

Histologické vyšetření jsme provedli u dvou zubů a to dolních špičáků (22-ti letého pacienta a 25-ti leté pacientky). Korunky těchto zubů byly natolik oslabeny, že se odlomily. Po chirurgické extrakci byly zuby elektrolyticky odvápněny, zpracovány celoidinovou technikou a barveny HE.

Histologické nálezy byly v obou případech prakticky shodné:

- první obrázek ukazuje chronický zánět zubní dřeně ve formě chronické nespecifické granulační tkáně, kdy současně vidíme vpravo resorpci dentinu a zároveň i apozici dentinoidní tkáně.



Obr.1: Chronický zánět zubní dřeně, originální zvětšení 40x

- na druhém obrázku je patrná rovněž resorpce stěny kanálku nespecifickou granulační tkání s výraznou tvorbou vaziva, apozicí nově tvořené tvrdé tkáně a volnými dentikly a kalcifikacemi.



Obr.2: Chronický zánět zubní dřeně, originální zvětšení 40x

Diagnostika:

Projevy vnitřního granulomu bývají velmi často asymptomatické a vnitřní granulom je pak zachycen zcela náhodně. Pouze u jednoho pacienta z našeho souboru došlo k akutní exacerbaci chronického zánětu a pacient přišel s příznaky akutní pulpitidy.

Při diagnóze hraje rozhodující úlohu rentgenový snímek. Interpretace rentgenového snímku se nám při klinickém sledování však nejevila tak jednoznačná, jak je většinou uváděno v zahraniční literatuře (15,29,31).

Reakce na testy vitality byla při klinickém vyšetření většinou sporná až neprůkazná.

Při perforaci stěny kořene směrem do periodoncia bývá přítomna pokleповá citlivost.



Obr.3: RTG zubu 22 - vnitřní granulom lokalizovaný v polovině kořene s náznakem rozšířené periodontální štěrbiny mesioálně, v místě zcela resorbovaného dentinu a cementu.

Na následujících obrázcích chceme upozornit na některé zajímavosti, se kterými jsme se při rentgenové diagnostice setkali.

a) Zub 21 s vnitřní resorpcí a současnou apoziací tvrdé zubní tkáně.

Zároveň si můžete všimnout zevní resorpce u zubu 11.

Pacient uváděl v anamnéze trauma před 13 lety.



Obr.4: RTG zubu 21 - současná resorpce i apoziace tvrdé zubní tkáně v centru projasnění.

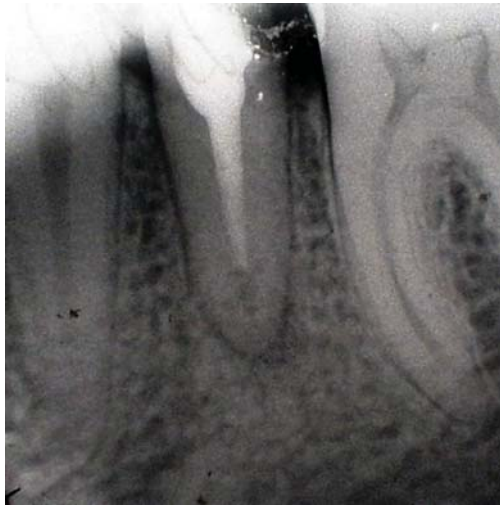
b) Obrázek zubu 21 ukazuje stav po vzniklém vnitřním granulomu;

dřeň znekrotovala a podlehla gangréně, což bylo příčinou vzniku cystogranulomu.



Obr.5: RTG zubu 12 - cystogranulom po vzniklé vnitřní resorpci a následné nekróze a gangréně zubní dřeně

c) Obrázek zubu 35, kde po nedokonale provedené exstirpaci vitální dřeně vznikla netypická resorptivní léze.



Obr.6: RTG zubu 35 – rozdílná homogenita projasnění u vnitřního granulomu v apikální třetině kořene

d) Obrázek dokumentuje vnitřní resorpci v cavum pulpae zubu 47 u 45-tiletého pacienta . Na rozdíl od zubního kazu jsou kontury ostré a hypermineralizované. Distální kořenový kanálek je patrně rozšířen vzniklým resorptivním procesem. Tento případ je také jediný, u něhož došlo k akutní exacerbaci chronického zánětu a pacient přišel s příznaky akutní pulpitidy.



Obr.7: RTG zubu 47 – vnitřní granulom lokalizovaný v cavum pulpae a distálním k.k.

Zajímavým aspektem je u vnitřního granulomu vývoj resorptivního procesu bez léčebného zásahu, který dokumentujeme na dvou případech (70). V prvním se jedná o ženu, u které byla diagnostikována vnitřní resorpce spolu se zevní resorpcí v oblasti gingivální třetiny kořene zubu 21. Vzhledem k velikosti resorptivního defektu v době diagnózy již nebylo možné zcela jednoznačně určit, zda se primárně jednalo o resorpci vnitřní nebo zevní. V anamnéze pacientka uváděla úraz v dětství; byla bez potíží, reakce na poklep byla negativní, reakce na chlad neprůkazná. Vzhledem k rozsahu resorpce a s přihlédnutím k přání pacientky, bylo upuštěno od jakéhokoliv zásahu. Léčebný pokus by s největší pravděpodobností vedl k takovému oslabení klinické korunky, že by její fraktura byla nevyhnutelná a zub by tak byl indikován pouze k extrakci. Zub 21 byl pouze rentgenologicky kontrolován. Ke spontánní fraktuře došlo až po osmnácti letech, v korunkové části nebyly patrné žádné diskolorace.



Obr.8: RTG zubu 21 – vnitřní resorpce spolu se zevní resorpcí v oblasti gingivální třetiny kořene v době stanovení diagnózy



Obr.9: Extrahovaný radix a korunka zubu po 18 letech od stanovení diagnózy (spontánní fraktura)

Ve druhém případě (70) se jedná o muže, u kterého jsme diagnostikovali poúrazovou frakturu v apikální třetině kořene zuby 12. Dlaha byla sejmuta za 6 týdnů, zub byl klinicky klidný s vitální reakcí na chlad. Na rentgenovém snímku po 2 měsících byla fraktura téměř vyhojena, ale na jejím místě byl patrný počínající vnitřní granulom. Pacient byl objednan na extirpaci vitální dřeně. K tomuto výkonu se nedostavil a teprve po devíti letech se nám podařilo jej kontaktovat. Při RTG kontrole jsme resorptivní proces nenalezli, vitalita zuby byla pozitivní, poklep negativní a barva korunky shodná s ostatními zuby.



Obr.10: RTG zuby 12 – počínající vnitřní granulom v místě zhojené fraktury



Obr.11: RTG zuby 12 – vymizení resorptivního procesu (stav 9 let od diagnózy)

Terapie:

Nejdůležitější podmínkou pro úspěšné ošetření zubu s vnitřním granulomem je včasná a dokonalá exstirpace zánětlivě změněné vitální dřeně (69).

Technika provedení exstirpace vitální dřeně při ošetřování zubu s vnitřním granulomem je v podstatě stejná jako při exstirpaci z jiných důvodů. Dochází při ní ovšem k výraznějšímu krvácení, zvláště zůstávají-li v kořenovém kanálku zbytky granulační tkáně.

K výplachu kořenového kanálku jsme používali nejčastěji 0,12% roztok chlorhexidinu.

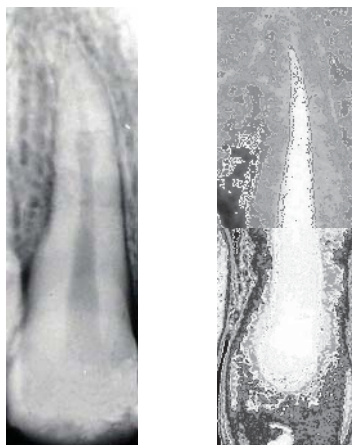
K definitivnímu plnění kořenového kanálku byly použity gutaperčové čepy ve spojení s nedráždivým sealerem.

Určité odlišnosti v terapii jsou dány velikostí granulomu.

a) malý granulom

Zde je nejdůležitější dobré opracování stěn kořenového kanálku a jeho dostatečné rozšíření, které vede k minimalizaci resorptivních lakun ve stěně kořenového kanálku. Zub je možné zaplnit ještě v téže návštěvě.

Při výrazném krvácení je výhodné zaplnit kořenový kanálek asi na dva týdny čistým hydroxidem kalcia, kdy využíváme především jeho nekrotizačních účinků na případné zbytky granulační tkáně, a poté zub zaplnit definitivně, nejlépe laterální kondenzací gutaperči s vhodným sealerem.



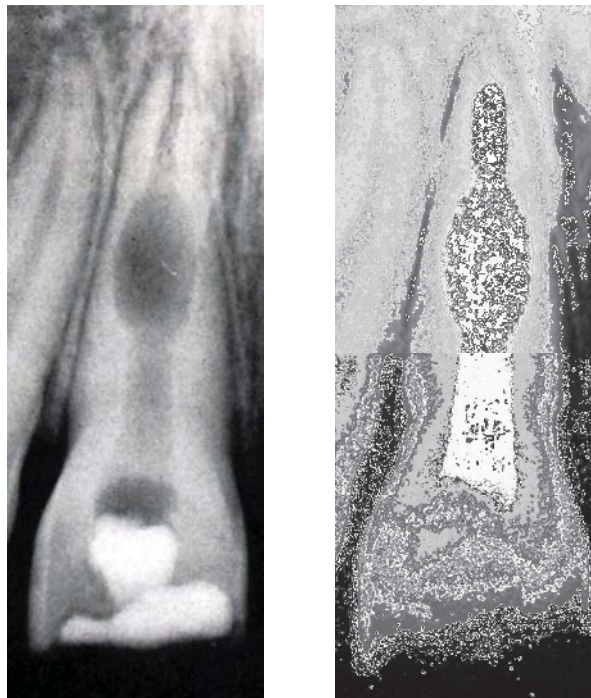
Obr.12: Terapie malého granulomu, zub 12, věk pacienta 23 let

b) střední granulom bez perforace

Terapie je zde v podstatě podobná, pouze je nutno zdůraznit získání dobrého přístupu k lézi i za cenu určitého oslabení kořene. Exstirpace bývá někdy problematická, neboť nástroj často naráží na stěny léze. Kde to umístění granulomu dovolí, je výhodné použít malých dřevěných exkavátorů.

Kořenový kanálek plníme opakovaně hydroxidem kalcia ve tří- až pětítýdenních intervalech, a to nejen z důvodu nekrotizace nepřístupných zbytků granulační tkáně, ale rovněž pro podporu remineralizačních pochodů v místě léze. Uzávěr trepanačního otvoru adhezivním výplňovým materiálem musí být dokonalý. Dojde-li po zaplnění hydroxidem kalcia k bolestivé reakci, je pravděpodobná perforace kořene, i když na rentgenovém snímku ještě není patrná.

Je-li po dvou až třech opakovaných plněních zub klinicky klidný, je možno ho zaplnit definitivní kořenovou výplní. Při větším oslabení stěny kořene je bezpečnější použití sealeru pouze s centrálním čepem, nebo lze použít k obturaci resorptivního prostoru vertikální termokondenzaci gutaperči.



Obr.13: Terapie středního granulomu, zub11, věk pacienta 38 let

c) perforující granulom

Terapie je podobná, s aplikací hydroxidu kalcia však pokračujeme v šesti až osmitýdenních intervalech, dokud na rentgenovém snímku neprokážeme uzávěr perforace tvrdou tkání. Při každém novém plnění se snažíme odstranit materiál z kořenového kanálku převážně dostatečným výplachem tenkou kanylou bez přílišného mechanického opracování, abychom nepoškodili tvořící se bariéru.



Obr. 14: Postupné změny ve struktuře perforujícího vnitřního granulomu v průběhu opakovaného plnění preparáty hydroxidu kalcia u zubu 22, věk pacienta 17 let. Po třetí aplikaci $\text{Ca}(\text{OH})_2$ vymizelo projasnění na mesiální ploše kořene, kanálek byl zaplněn radiopákním materiálem Calcicur (VOCO). Bohužel pacient byl inzultován a při rvačce došlo k fraktuře resorpcí oslabeného zubu.

d) perforující granulom s perforací uloženou vestibulárně

Tyto léze mají oproti ostatním perforujícím lézím určitou výhodu, protože díky své lokalizaci umožňují značné urychlení léčebného procesu chirurgickou intervencí. Uvádíme léčebný postup u pacientky, která byla na naše pracoviště odeslána s diagnózou vnitřního granulomu u zubu 23. U zubu byla uvolněná krčková výplň, která byla nahrazena provizorním cementem k odtlačení gingivy. Při opracování kořenového kanálku kořenový nástroj perforoval vestibulární sliznici. Při revizi perforace jsme po odklopení mukoperiostálního laloku zjistili částečné vymizení alveolární kosti v místě perforace kořene. Do kořenového kanálku jsme zavedli gutaperčový čep, aby při ošetření defektu nedošlo k jeho obliteraci. Kořen v místě perforace byl dostavěn světlem polymerujícím skloionomerním cementem Photac Fil (Espe) a lalok přišit na původní místo. Zub byl zaplněn gutaperčou ve spojení s nedráždivým sealerem AH plus (Dentsply). S odstupem dvou měsíců byla zhotovena definitivní krčková výplň z kompomerního materiálu Dyract (Dentsply).



Obr.15a: RTG zubu 23 – vnitřní granulom v oblasti gingivální třetiny kořene, vestibulární perforace není rentgenologicky patrná



Obr15b: Zub 23 – perforující granulom s perforací uloženou vestibulárně, obliteraci kořenového kanálku při rekonstrukci defektu brání gutaperčový čep.



Obr.15c: Zub 23 – stav po dostavbě resorptivního defektu skloionomerním materiálem a zevní plochy kořene kompomerním materiálem

5.3. Diskuse

Při sledování problematiky vnitřního granulomu se objevilo několik námětů k zamyšlení. První se týká terminologie: zatímco v českých pramenech se běžně setkáváme se třemi pojmy, a to "vnitřní granulom", "vnitřní resorpce" a "granuloma internum", v anglosaské literatuře se standardně používá pouze pojem "internal resorption".

Většina současných znalostí o resorpci dentinu vychází ze studií přirozené resorpce kořenů u dočasných zubů. Mnohojaderné odontoklastické buňky odpovědné za vnitřní zánětlivou resorpci kořene jsou považovány za identické s osteoklastickými buňkami zodpovědnými za resorpci kostí. Několik specifických mediátorů produkovaných celou řadou buněk, přítomných i v pulpě, se může podílet na vývoji mnohojaderných buněk z buněk prekursorových a stimulovat nebo inhibovat resorpci dentinu.

Přes všechny doposud získané údaje, klíčové události pro iniciaci vnitřní zánětlivé resorpce kořene nejsou ještě zcela přesně známy (4,5).

Určité problémy mohou nastat v oblasti diagnostiky. Pacienti jsou většinou bez objektivních potíží a vnitřní granulom je často náhodným nálezem při RTG vyšetření zubů z jiných důvodů. Ovšem je-li jednou diagnostikován, je vhodné začít s terapií ihned.

Interpretace rentgenového snímku se nám při našem klinickém sledování však nezdála zdaleka tak jednoznačná, jak je většinou uváděno v zahraniční literatuře (15,29,31). Za nejspornější bod považujeme otázku stejné radiační denzity léze, neboť podle našich histologických sledování nedochází při vývoji vnitřního granulomu pouze k procesům resorptivním, ale rovněž k pochodům apozičním. Nediferencované mezenchymální buňky, které jsou v granulační tkáni, se přirozeně mohou metamorfovat jak v blasty tak v klasty. Na vzájemném vztahu těchto procesů poté závisí výsledná rychlost resorptivních změn a rovněž změna denzity granulomu při opakovaných rentgenových kontrolách.

Problémem může být zevní krčková resorpce, která se na rentgenu projikuje přes přirozený průběh kořenového kanálku. Zevní krčková resorpce kořene je známá svou malou pravděpodobností perforace do vlastního kořenového kanálku dokud je pulpa vitální. Mikro CT scany zubů s krčkovou resorpcí ukazují zónu dentinu o síle 0,1-0,3 mm, která odděluje zevní krčkovou resorpci od pulpy (17,29). Tato zóna bývá 10-20 krát širší, než je tloušťka vrstvy predentinu. Tato tenká vrstva přesto obsahuje dostatek mineralizované tkáně na to, aby

byla viditelná na RTG jako opákní linie těsně u kořenového kanálku. Tato opákní linie je důležitým diagnostickým znakem pro krčkovou kořenovou resorpci. Pokud se tedy krčková resorpce projikuje přes kořenový kanálek, je možné v této resorpci vidět tenze konturovaný průběh kořenového kanálku.

Diagnosticky složité jsou také případy, kdy zachytíme resorptivní proces již ve fázi perforace stěny kořene do periodoncia. Zde je někdy velmi obtížné posoudit, zda se primárně jedná o vnitřní nebo zevní resorpci (75,82,89). K této problematice můžeme na základě pozorování doplnit, že jedná-li se o primárně zevní resorpci, dřeň se jí dlouho brání tvorbou terciárního dentinu. Dojde-li posléze k perforaci do dřeňové dutiny, nedochází většinou ke vzniku charakteristické oválné léze ve dřeňové dutině, jako je tomu při resorpci vnitřní. Perforace v oblasti orální nebo vestibulární části kořene je na RTG snímku téměř nezjistitelná, což situaci ještě komplikuje.

Klinické vyšetření pomocí sondy je přínosné pro odlišení povrchového kazu kořene a krčkové resorpce. Hranice kazu je prakticky vždy přístupná sondování, zatímco krčková resorpce zpravidla nikoliv, protože začíná často apikálně pod připojovacím epitelem. Samozřejmě v případech rozsáhlých krčkových resorpcí je možné je sondovat, ovšem vzhledem k výrazné bolestivosti pouze v lokální anestezii. I v těchto případech je u resorpce vždy přítomen tvrdý dentinový podklad oproti kazu ze změkklým dentinem. Pouze zřídka by bylo možné klinicky sondovat vnitřní zánětlivou kořenovou resorpci. Předpokladem je perforace resorpce v korunce či kořeni nad hranicí alveolární kosti (33).

Při sledování etiologie nás zaujalo, že v našem souboru jsou nejčastěji postiženými zuby horní postraní řezáky (8 x), a to v šesti případech v důsledku traumatu (akutního nebo chronického). Nabízí se otázka, zda k tomu nemůže vést jejich anatomická stavba: apex zubu bývá často zahnut distálně a palatinálně, a tak při úrazu může snáze nastat poškození nervově-cévního zásobení než u ostatních zubů frontálního úseku; k podpoře této teorie však zatím chybí větší počet zachycených případů.

Jedinou možnou terapií je okamžitá a správně provedená exstirpace vitální dřeň. Sami jsme sice zaznamenali výše uvedený případ spontánního zastavení a vymizení resorpce, ale ve shodě s ostatními autory ho považujeme za vzácný (35,70). Je to však důkaz přítomnosti apozičních pochodů v průběhu vývoje vnitřního granulomu, i když v naprosté většině případů nakonec převládá resorpce, vedoucí po různě dlouhé době ke ztrátě zubu (10).

Různě vyznačené chronické zánětlivé změny v pulpě bývají příčinou přetrvávající bolesti zubní dřeně při extirpaci i po dobře provedené místní či intraligamentární anestézii. Mnohdy si musíme vypomoci i anestézií intrapulpální.

Jelikož většina literárních zdrojů týkajících se vnitřní resorpce jsou kasuistická sdělení není, jednoznačně definován přesný protokol pro chemomechanickou instrumentaci kořenového kanálku v těchto případech. Výraznou roli hraje chemické narušení a rozrušení přítomné granulační tkáně. Oproti námi doposud používanému způsobu je v literatuře doporučovaná výrazná irigace chlornanem sodným v 5% koncentraci jako velice důležitá součást v průběhu ošetření kořenového kanálku (98). Je to zvláště důležité u rozsáhlých resorpcí a v případech resorpcí s malou perforací. U malých resorpcí není role NaOCl tak výrazná, k odstranění obsahu k.k. výrazně přispěje i vlastní mechanické opracování kořenového kanálku. U rozsáhlých perforací, vzhledem k možné iritaci tkání v okolí zubu, je naopak výhodná buď nižší koncentrace NaOCl (1-2% roztok) (33,91), nebo použití jiných výplachových roztoků, např. námi standardně používaný 0,12 chlorhexidin.

Tvar resorptivního ložiska většinou znemožňuje jeho přímou instrumentaci v celém rozsahu. Vytvoření přímého přístupu k vlastní resorpci většinou není možné pro riziko přílišného oslabení kořene zubu. To je důvod, proč je v těchto případech doporučováno požití ultrazvukových koncovek (92). Použití ultrazvuku umožní lepší penetraci výplachového roztoku do všech míst resorpce a uvolnění zbytků granulační tkáně nepřístupných při opracovávání k.k. kořenovými nástroji. Toto je v současné době ještě efektivnější s použitím speciálních laserových endodontických koncovek. Pro dosažení vzdálených míst resorptivního ložiska je také možné využít ruční kořenové nástroje s předechnutou špičkou v rozsahu 1-3 mm (33). Ve vhodných případech tím lze získat lepší kontakt se stěnou resorpční kavity a tím i šanci na efektivnější odstranění zbytků granulační tkáně. Ačkoliv použití ultrazvuku a natrium hypochloridu je nejvíce efektivní při čištění rozsáhlých resorptivních defektů, není možné opominout úlohu pečlivého mechanického opracování kořenového kanálku (91).

Aplikace léčiv do k.k. mezi jednotlivými návštěvami se v endodoncii používá pro docílení co nejlepšího dezinfekčního efektu. Při léčbě vnitřní resorpce má použití kalcium hydroxidu další dva důležité cíle (91): zastavení krvácení a nekrotizaci zbytkové granulační tkáně a zároveň umožnění jejího lepšího rozpuštění při následném výplachu NaOCl. Pro možnost

lepší aplikace stojí za úvahu použít pro dočasné plnění kořenových kanálků v průběhu remineralizační terapie kalciumhydroxidové pasty smíchané spolu s glycerinem v poměru 8:1 (13). Vzhledem k omezenému přístupu vlastními kořenovými nástroji do všech částí resorptivního defektu je role chemických prostředků velice důležitá pro kompletní vyčištění kořenového kanálku. Studie zaměřené na efektivitu NaOCl a kalcium hydroxidu odstranit zbytkové tkáně z kořenového kanálku ukazují na jejich aditivní či dokonce synergický efekt (6,63,65,98,100,110). V případech neperforující resorpce je dostatečná doba aplikace kalcium hydroxidu do k.k. na dobu 1-2 týdnů. Toto je dostatečná doba pro dobré odstranění zbytkových tkání v příští návštěvě výplachy a instrumentací. Ultrazvuk napomáhá jak odstranění zbytku granulační tkáně tak i k očištění k.k. před definitivní kořenovou výplní. V případě perforující resorpce se doba pro ponechání kalcium hydroxidu v k.k. prodlužuje a jeho výměna se opakuje až i 1 rok pro jistotu kompletního zhojení dané perforace (7,8,69). K posouzení prognózy u zubů s perforující vnitřní resorpcí nejsou známé srovnávací studie při použití krátkodobé či dlouhodobé léčby s kalcium hydroxidem. Je možné, že nový materiál, mineral trioxide aggregate (MTA), způsobí změnu v doposud doporučovaných postupech pro léčbu vnitřní resorpce. Mnoho studií dokumentuje úspěšnost MTA při pulpotomiích u dočasných molárů. MTA je s výhodou používán pro retrográdní plnění k.k. nebo pro plnění kořenových kanálků u zubů s nedokončeným vývojem (1,50). Zatím sice chybí dlouhodobé klinické studie o použití MTA při ošetření zubů s vnitřní resorpcí, ale je možné, že do budoucna bude koncept ošetření spočívat v dokonalém chemomechanickém ošetření kořenového kanálku (včetně využití ultrazvuku a výplachů NaOCl) a provizorním vyplnění k.k. kalcium hydroxidem v první návštěvě. Následně, pokud bude pacient bez obtíží, bude při druhé návštěvě resorptivní defekt zaplněn MTA (87).

Vzhledem k málo častému výskytu vnitřní zánětlivé kořenové resorpce není překvapující, že je velice málo prací, které se zabývají dlouhodobými výsledky ošetření a prognózou zubů s léčenou vnitřní resorpcí. Přes nedostatek klinických studií lze podle jednotlivých kasuistických sdělení a klinických zkušeností předpokládat, že prognóza ošetření je velice dobrá u zubů, kde nedošlo k výraznému oslabení zbývajících tvrdých zubních tkání resorptivním procesem (13,23,41,60,92).

5.4. Závěr

Vnitřní granulom tvořený nespecifickou granulační tkání vyvolá ve stěně kořenového kanálku procesy resorpce, ale občas i apozici tvrdé zubní tkáně. Nejčastějším etiologickým faktorem bývá úraz.

Diagnosa je často náhodná.

V případě perforace do periodoncia, zejména při lokalizaci léze v gingivální třetině kořene, je mnohdy diagnosticky obtížné rozlišit, zda se jedná primárně o vnitřní či zevní resorpci.

Konzervativní terapie je možná; spočívá v dokonalé exstirpaci vitální dřeně s následným opakovaným provizorním plněním kořenového kanálku hydroxidem kalcia a kvalitním definitivním zaplněním kořenového kanálku. U rozsáhlých neperforujících resorpcí je výhodné použít k výplachům koncentrovaný roztok NaOCl.

Využití světlem polymerujících skloionomerních cementů či nověji materiálu na bázi MTA při rekonstrukci zevních resorptivních defektů kořene považujeme za nadějně.

U zubů s rozsáhlou resorpcí v koronální části k.k. je vhodné uvažovat o využití FRC čepů pro zvýšení pevnosti oslabeného kořene a prevenci možné fraktury.

Prognóza úspěšnosti léčby u zubů s vnitřní resorpcí je velice dobrá, pokud nedejde následkem resorpce k přílišnému oslabení zbytku zubu. Při vhodné léčbě s využitím moderních endodontických postupů a materiálů je dobrá i prognóza u perforujících resorptivních lézí.

6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1. Materiál a metodika

Při vlastním endodontickém ošetření je velkým problémem nejen dokonalé mechanické opracování, ale zejména kvalitní, homogenní zaplnění resorptivního defektu ve stěně kořenového kanálku. Cílem autorů bylo porovnat kvalitu plnění kořenových kanálků u zubů s uměle vytvořeným vnitřním granulomem při použití čtyř různých technik pro plnění kořenového kanálku.

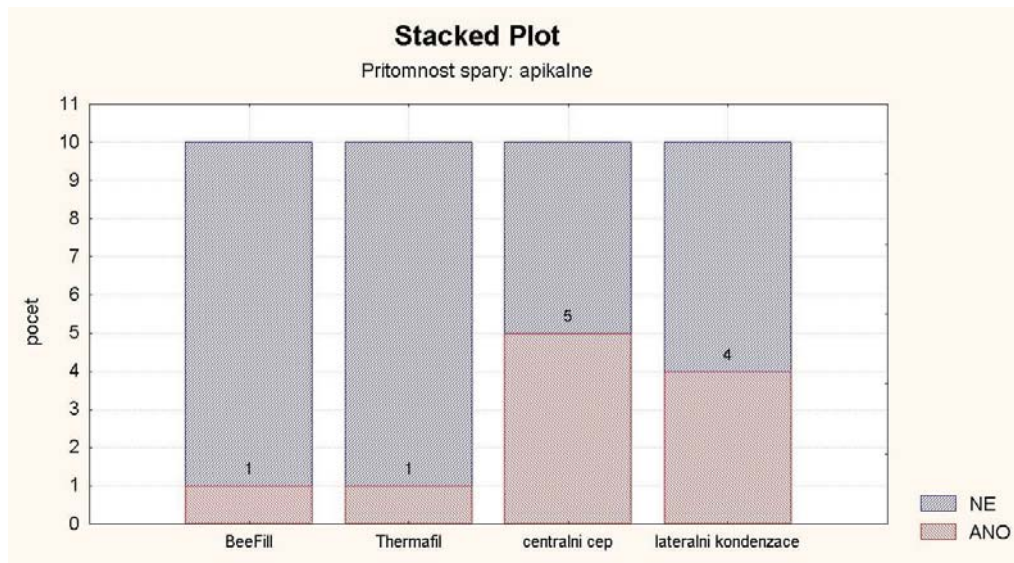
40 extrahovaných jednokořenových a jednokanálkových zubů (špičáky a horní řezáky) bylo rozděleno do 4 sobě odpovídajících skupin po 10 zubech. Každý zub byl příčně rozříznut v polovině kořenového kanálku. Kuličkovým vrtáčkem o standardním průměru 2,7mm byla vytvořena dutina, odpovídající resorptivnímu procesu. Zuby byly opět slepeny vteřinovým lepidlem na bázi ethylkyanakrylátu, trepanovány a kořenové kanálky opracovány rotačními nikltitanovými nástroji MTwo (VDW) do velikosti 25/07. Jako výplach byl používán 0,12% roztok chlorhexidinu. Následně byly zaplněny čtyřmi odlišnými technikami:

1. Centrální čep a sealer
2. Laterální kondenzace gutaperči
3. Thermafil
4. BeeFill

Jako sealer byl použit materiál 2Seal (VDW). Výsledek zaplnění byl posouzen na RTG snímcích jak ve vestibulo-orální tak i v mesio-distální projekci. Pak byla kvalita zaplnění resorptivního defektu hodnocena pomocí methylenové modře aplikované po dobu 24 hodin do kavity v koronární části dřevné dutiny. Na příčných řezech na třech místech kořenového kanálku – nad a pod uměle vytvořeným granulomem a přímo v něm jsme hodnotili přítomnost spáry a hloubku průniku barviva do kořenového kanálku.

6.2. Výsledky

Přítomnost spáry v apikálním řezu:



Graf 7: Přítomnost spáry v apikálním řezu



BeeFill



Thermafil



Centrální čep



Laterální kondenzace

Obr.16: Přítomnost spáry v apikálním řezu:

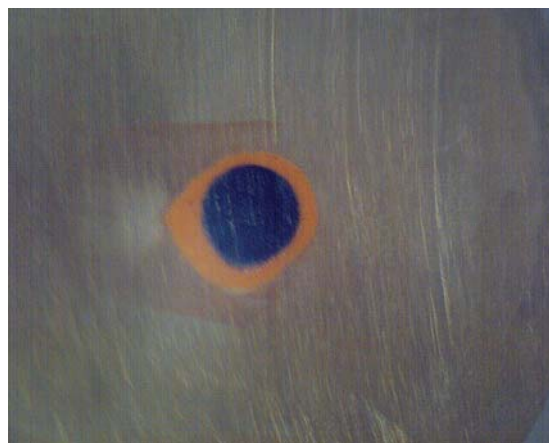
Nejhorší kvalita plnění v apikální části zubů s uměle vytvořeným resorptivním defektem byla u techniky centrálního čepu (5 spár z 10 ošetřených zubů), u laterální kondenzace to byly spáry 4 a u zubů zaplněných Thermafilem a BeeFilem po 1 spáře.

Pro úplnost uvádíme i příklady apikálních řezů bez defektu v kořenové výplni.

Apikální řez beze spáry:



BeeFill



Thermafil



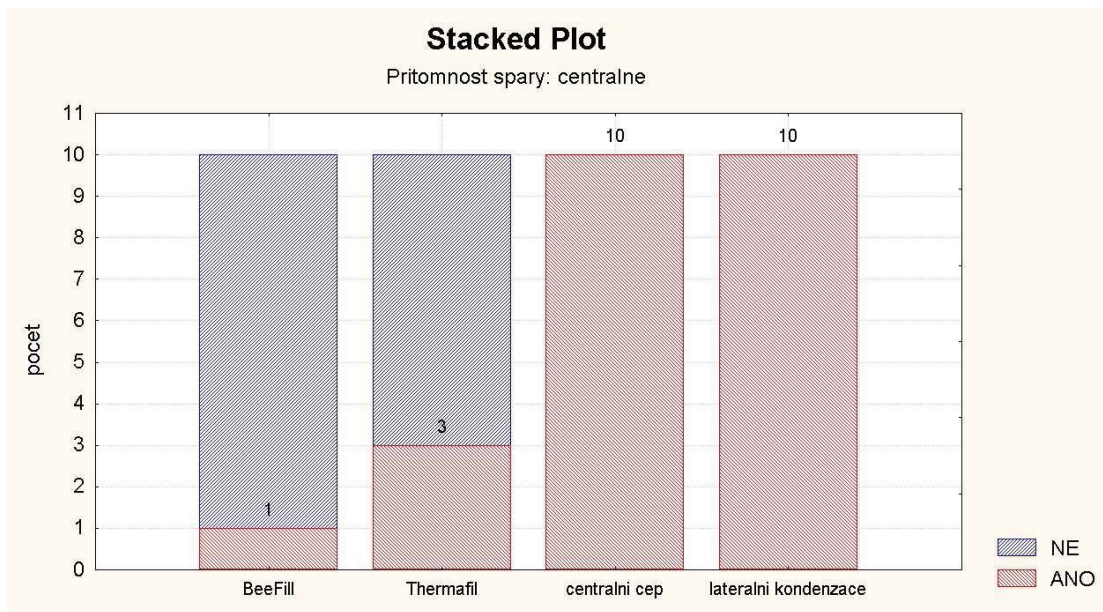
Centrální čep



Laterální kondenzace

Obr.17: Apikální řezy beze spár

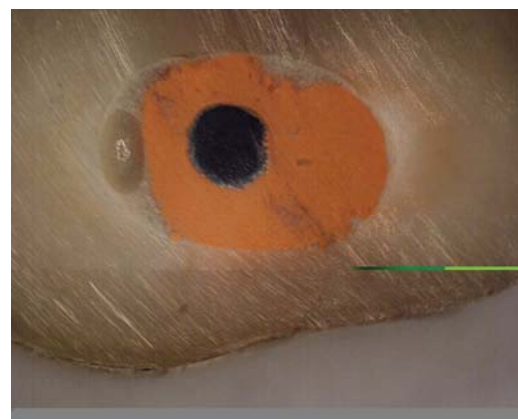
Přítomnost spáry v řezu granulomem:



Graf 8: Přítomnost spáry v řezu granulomem



BeeFill



Thermafil



Centrální čep



Laterální kondenzace

Obr.18: Přítomnost spáry v řezu granulomem

Jako zcela nevhodné se pro plnění vlastního resorptivního defektu ukázaly techniky centrálního čepu a laterální kondenzace (10 pár z 10 ošetřených zubů), u zubů zaplněných Thermafilem to byly spáry 3 a u BeeFilu spára 1.

Pro úplnost uvádíme i příklady řezů v granulomu bez defektu v kořenové výplni (u všech řezů granulomem při plnění centrálním čepem i laterální kondenzací byl defekt přítomný).

Řez v granulomu beze spáry:



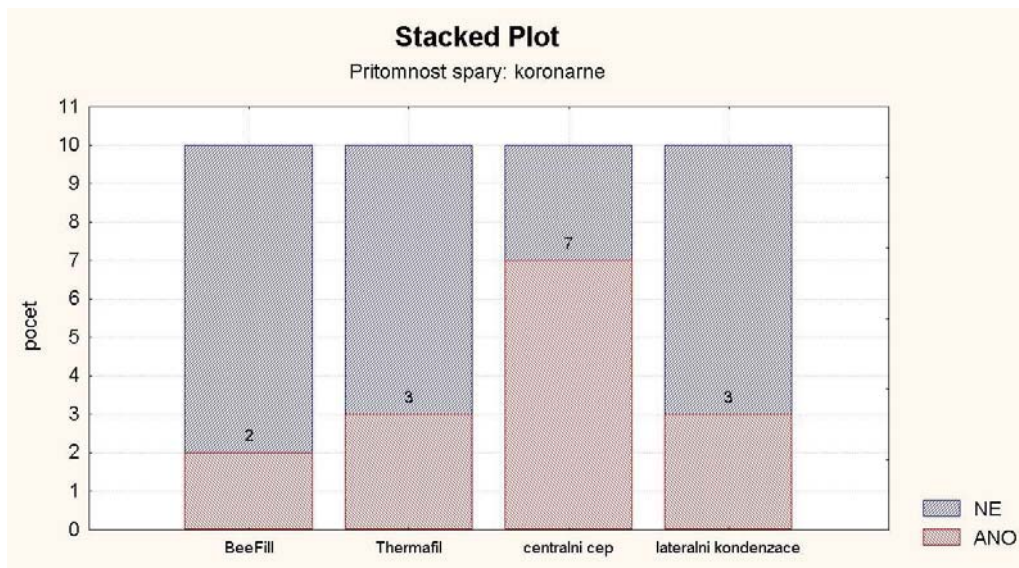
BeeFill



Thermafil

Obr.19: Řez v granulomu beze spáry

Přítomnost spáry v koronárním řezu:



Graf 9: Přítomnost spáry v koronárním řezu



BeeFill



Thermafil



Centrální čep



Laterální kondenzace

Obr.20: Přítomnost spáry v koronárním řezu

Nejhorší kvalita plnění v koronární části zubů s uměle vytvořeným resorptivním defektem byla u techniky centrálního čepu (7 spár z 10 ošetřených zubů), u laterální kondenzace a u zubů zaplněných Thermafilem to byly spáry 3 a u BeeFilu spára 1.

Pro úplnost uvádíme i příklady apikálních řezů bez defektu v kořenové výplni.

Koronární řez beze spáry:



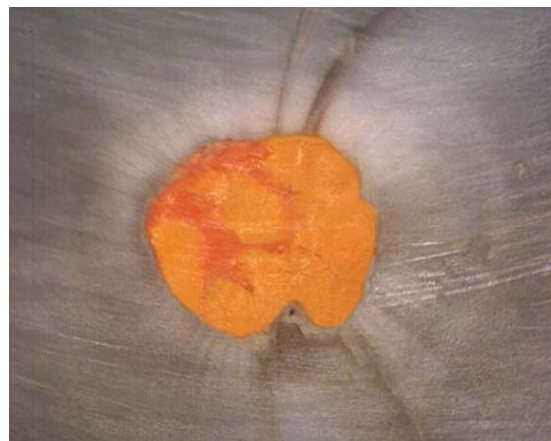
BeeFill



Thermafil



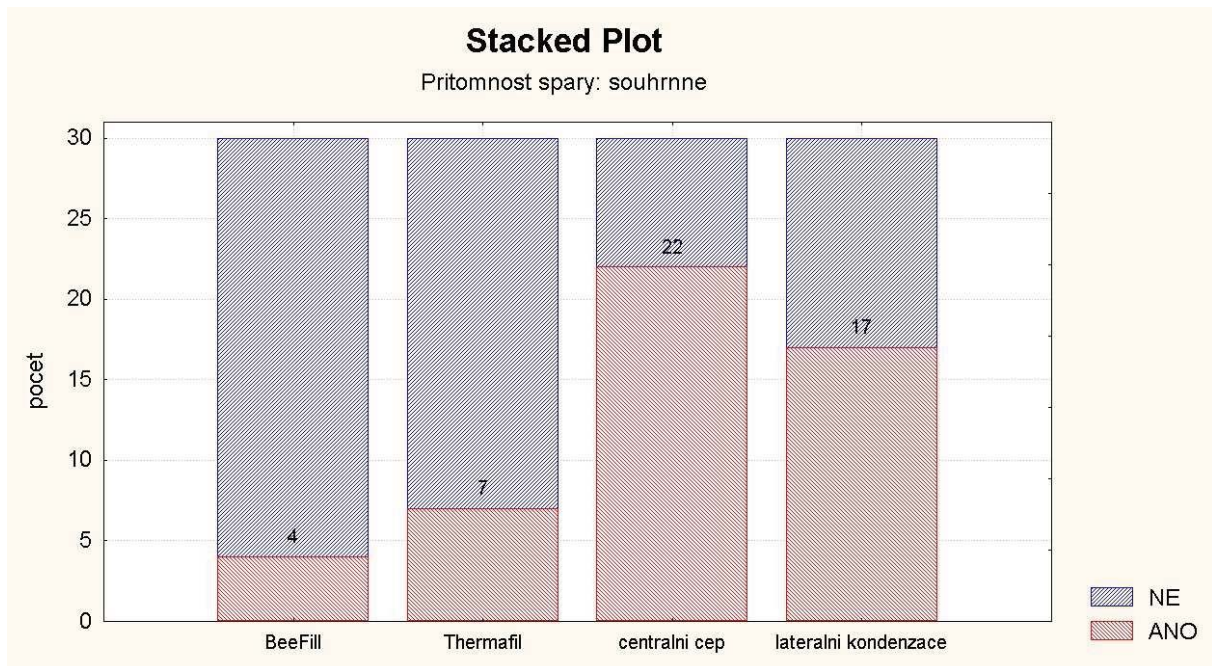
Centrální čep



Laterální kondenzace

Obr.21: Koronární řez beze spáry

Celkový přehled o přítomnosti spár ve všech třech řezech:



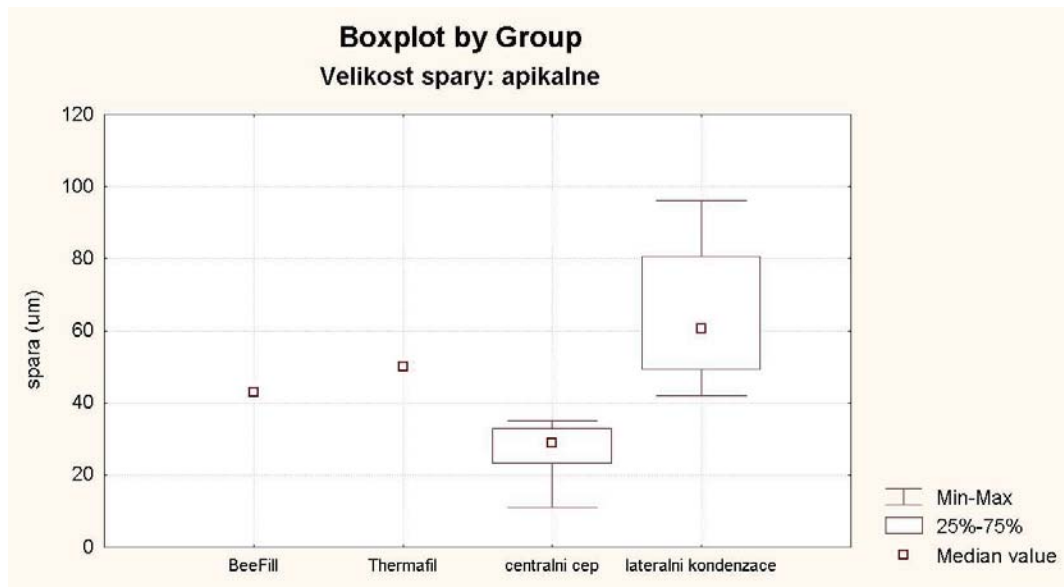
Graf 10: Celkový počet spár ve všech řezech

Souhrnně se jako nevhodné pro plnění zubů s vnitřním granulomem ukázaly techniky centrálního čepu (22 spár z 30 řezů) a laterální kondenzace (17 spár z 30 řezů).

Uspokojivých výsledků bylo dosaženo u zubů zaplněných Thermafilem (7 spár z 30 řezů).

Jednoznačně nejlepší technikou pro plnění zubů s vnitřním granulomem se ukázala přímá aplikace nahřáté gutaperči do kořenového kanálku s resorptivním defektem, v našem případě reprezentovaná přístrojem BeeFil (4 spáry z 30 řezů).

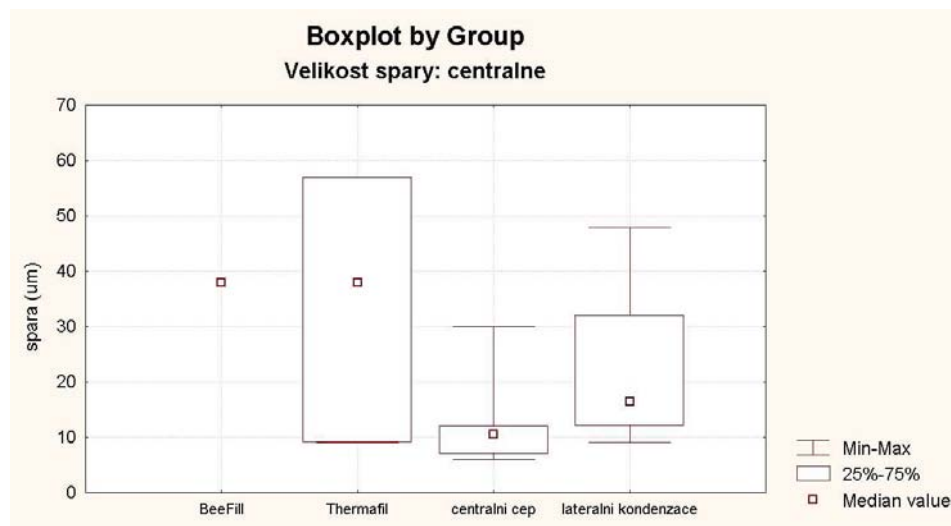
Velikost spáry v apikálním řezu:



Graf 11: Velikost spáry v apikálním řezu

Velikost spáry apikálně je největší u laterální kondenzace, což je dáno pravděpodobně horší adaptací gutaperčových čepů spreaderem díky resorptivním defektu nad tímto místem.

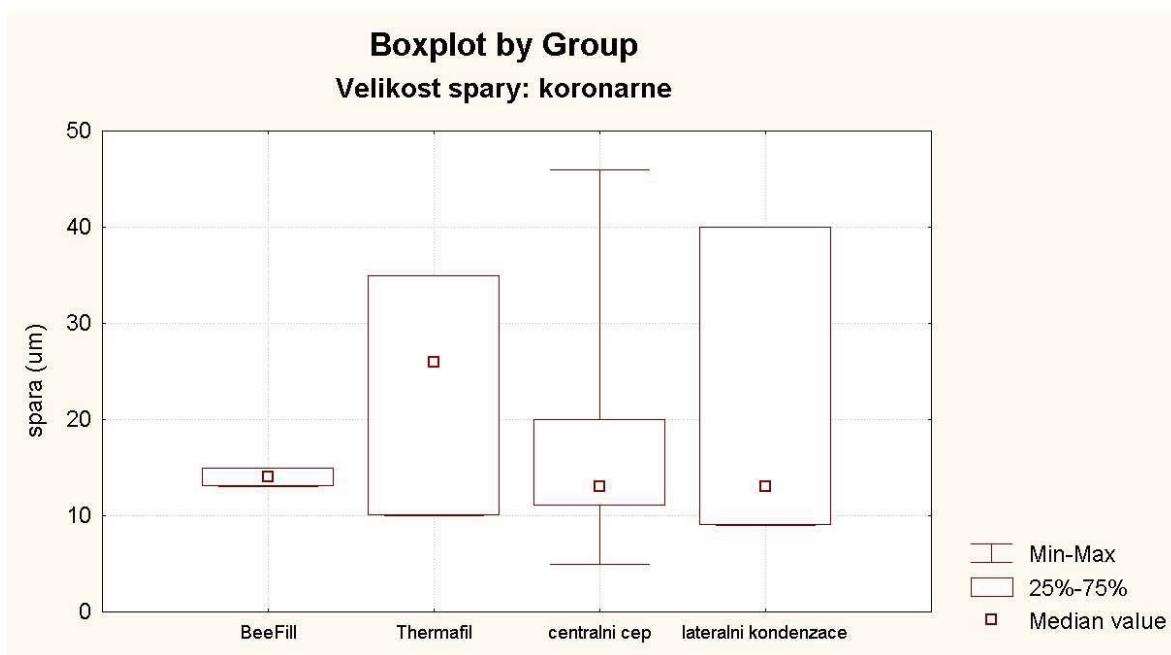
Velikost spáry v řezu granulomem:



Graf 12: Velikost spáry v řezu granulomem

Při řezu granulomem jsou největší spáry u BeeFillu a Thermafilu, ale mají pouze ojedinělý výskyt. U centrálního čepu a laterální kondenzace se naopak nacházel defekt na každém řezu, ale průměrná velikost spáry je podstatně menší.

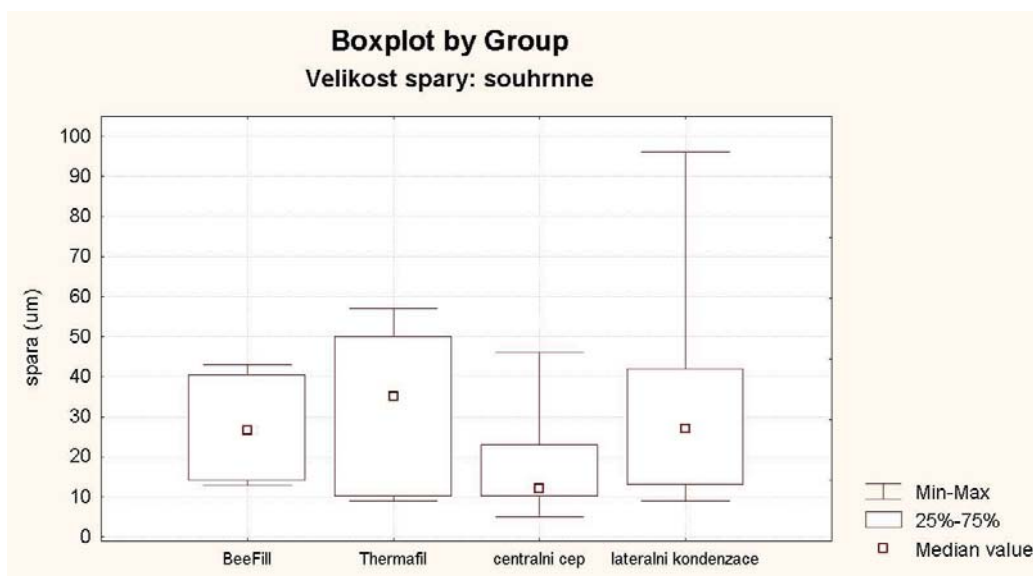
Velikost spáry v koronárním řezu:



Graf 13: Velikost spáry v koronárním řezu

Koronárně naopak největší výkyv vykazuje technika centrálního čepu, která byla předchozích dvou řezech naopak nejpříznivější.

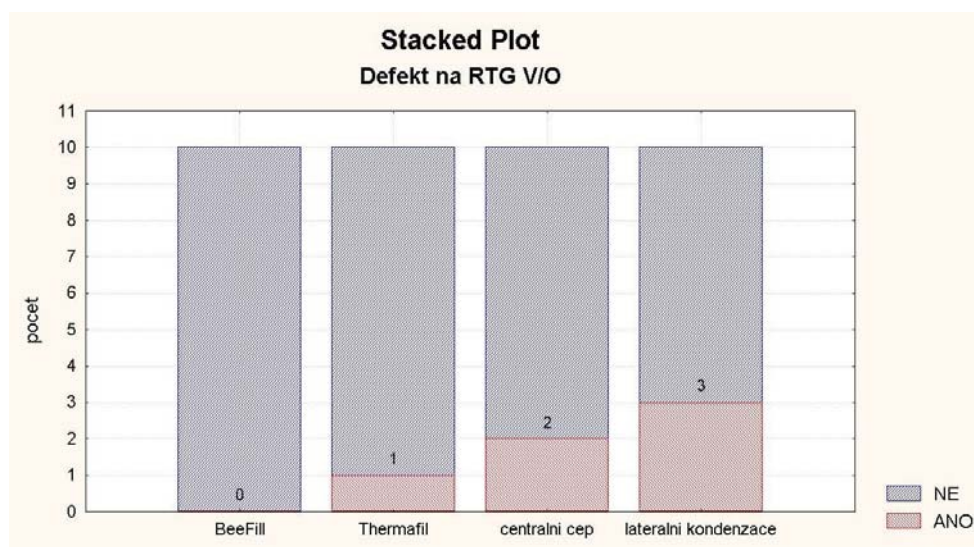
Celkový přehled o velikosti spáry ve všech třech řezech:



Graf 14: Celkový přehled o velikosti spáry ve všech třech řezech

Celkově má nejmenší spáru technika centrálního čepu, ale pro svoji celkovou četnost spár ji to výrazně znevýhodňuje oproti ostatním technikám plnění k.k.

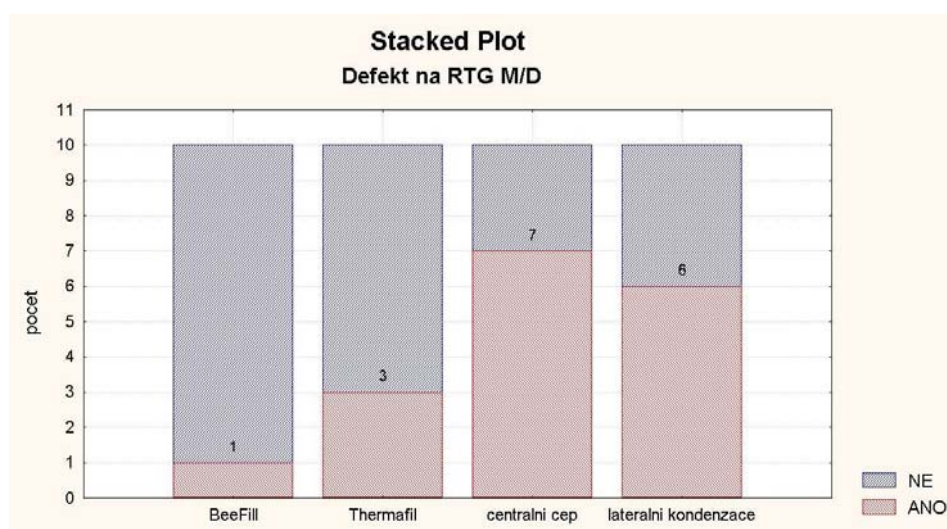
Přítomnost defektu na RTG ve vestibulo-orální projekci:



Graf 15: Přítomnost defektu na RTG ve V/O projekci

Tato projekce je shodná s projekcí na zuby v dutině ústní. Díky tomu že u zubů využitých v experimentu je kořenový kanálek většinou mesio-distálně oploštělý, je celkový počet defektů zachycených na RTG ve V/O projekci výrazně menší než jejich skutečný počet zachycený na příčných řezech.

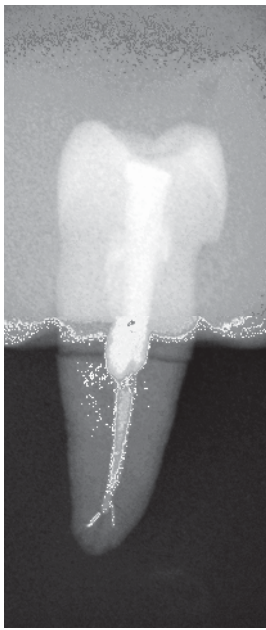
Přítomnost defektu na RTG v mesio-distální projekci:



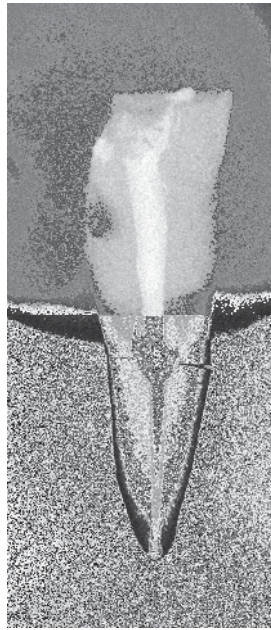
Graf 16: Přítomnost defektu na RTG v M/D projekci

Teprve RTG v M/D projekci zvýrazní rozdílnost v kvalitě plnění. Přesto je řada defektů skryta RTG kontrole díky výborné rentgenkontrasnosti sealeru.

Defekt na RTG snímku:



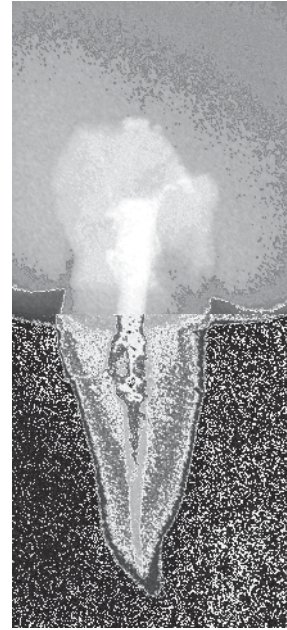
BeeFill



Thermafil



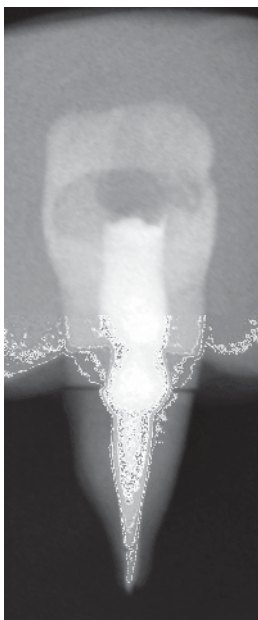
Centrální čep



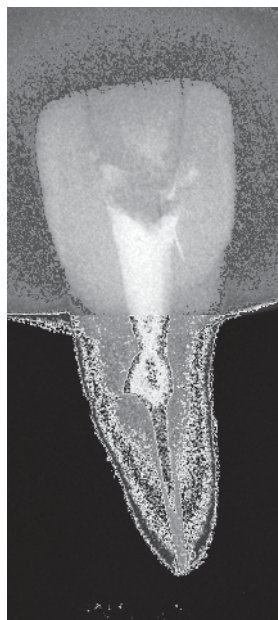
Laterální kondenzace

Defekt v kořenové výplni se vyskytnul u všech čtyř technik plnění k.k., ale samozřejmě s jinou četností výskytu.

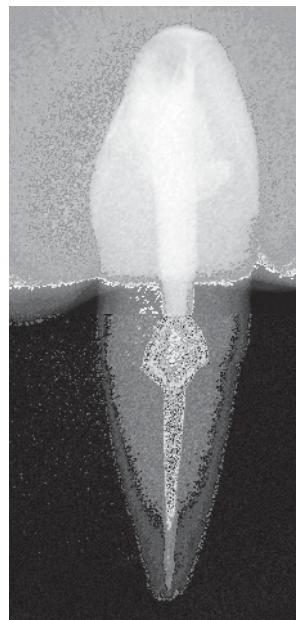
RTG snímek bez defektu:



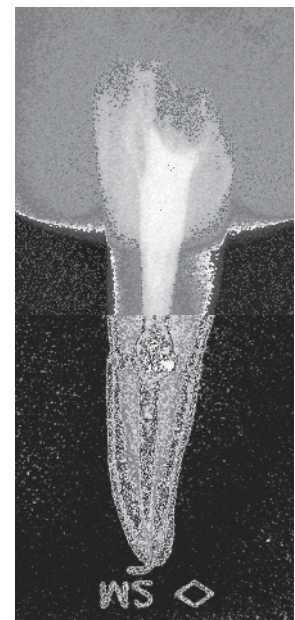
BeeFill



Thermafil



Centrální čep



Laterální kondenzace

Při pohledu na tyto RTG snímky je nutno si uvědomit, že běžná RTG kontrola v projekci dané postavením zubu v zubním oblouku nemá zdaleka stoprocentní vypovídající hodnotu.

6.3. Diskuse

Tato experimentální studie přinesla jasnou odpověď na otázku kvality plnění u jednotlivých technik. Souhrnně se jako nevhodné pro plnění zubů s vnitřním granulomem ukázaly techniky centrálního čepu (22 spár z 30 řezů) a laterální kondenzace (17 spár z 30 řezů).

Uspokojivých výsledků bylo dosaženo u zubů zaplněných Thermafilem (7 spár z 30 řezů).

Jednoznačně nejlepší technikou pro definitivní plnění zubů s vnitřním granulomem se ukázala přímá aplikace nahřáté gutaperči do kořenového kanálku s resorptivním defektem, v našem případě reprezentovaná přístrojem BeeFil (4 spáry z 30 řezů).

Velikost spáry byla sice nejmenší u techniky centrálního čepu, ale pro svoji celkovou četnost ji to výrazně znevýhodňuje oproti ostatním technikám plnění k.k. Naopak největší velikost spáry je u laterální kondenzace, což je dáno pravděpodobně horší adaptací gutaperčových čepů spreaderem díky přítomnosti resorptivního defektu.

Musíme mít také napaměti, že klasická RTG technika, díky vysoké rentgenkontrastnosti používaných sealerů, nám neposkytne zcela spolehlivou informaci o reálné kvalitě plnění kořenového kanálku. Proto lze jen doporučit následné postendodontické ošetření spočívající v kvalitním zapečetění vchodu do kořenového kanálku postiženého resorptivním defektem a zaplnění zubní korunky výplní umožňující využití adhezivních technik.

6.4. Závěr

Není žádný obecně platný konsenzus pro materiál a techniku primárně doporučovanou pro definitivní zaplnění kořenového kanálku u zubů s vnitřní resorpcí. Jednotlivá kasuistická sdělení a klinické zkušenosti preferují využití teplé gutaperči před ostatními technikami plnění k.k. Dá se předpokládat, že u perforujících lézí bude teplá gutaperča nahrazena spíše MTA pro jeho lepší vlastnosti v této indikaci. I když protokol použití MTA, zahrnující speciální nosiče MTA, ultrazvuk, obrácené papírové čepy jako pluggery, RTG kontrolu MTA plnění v počáteční fázi kondenzace, není úplně jednoduchý, je zcela nezbytný pro výslednou kvalitu kořenové výplně (57).

Také v našem experimentu nejlepší kvalitu uzávěru a plnění vykazovala termoplastická gutaperča přímo injikovaná do kořenového kanálku.

Dříve problematické homogenní zaplnění resorptivního defektu ve stěně kořenového kanálku je dnes při použití moderních obturačních technik možné (66).

7. SOUHRN

Práce se zabývá současnými možnostmi ošetření u zubů s vnitřním granulomem. Cílem bylo zjistit výskyt nejčastější etiologie, anamnestické údaje, klinické příznaky a formy patogeneze vnitřního granulomu a také stanovit nejvhodnější způsob ošetření takto postižených zubů, včetně definitivního plnění kořenového kanálku.

V klinické části byla provedena retrospektivní studie 25 případů (14 mužů a 11 žen) zubů s vnitřním granulomem, které byly zachyceny na naší klinice v rozmezí let 1985 až 2005. V naprosté většině byly vnitřní resorpcí postiženy zuby frontálního úseku chrupu, a to v 84 %. Nejčastěji, celkem osmkrát, byly vnitřní resorpcí postiženy horní postranní řezáky. Nejmladšímu z pacientů bylo sedmnáct let, nejstaršímu 55 let, průměrný věk všech pacientů byl 34,6 let. Nejčastěji, celkem třináctkrát, byl vnitřní granulom lokalizován v gingivální třetině kořene, sedmkrát v polovině kořene a třikrát v apikální třetině. Dvakrát jsme našli vnitřní granulom přímo v korunkové části dřevné dutiny. V našem souboru bylo akutní trauma nejčastější příčinou, která vedla ve svém důsledku ke vzniku resorpce, a to vždy na zubech ve frontálním úseku chrupu.

Projevy vnitřního granulomu bývají velmi často asymptomatické a vnitřní granulom je pak zachycen zcela náhodně. Pouze u jednoho pacienta z našeho souboru došlo k akutní exacerbaci chronického zánětu a pacient přišel s příznaky akutní pulpitidy. Při diagnóze hraje rozhodující úlohu rentgenový snímek. Interpretace rentgenového snímku se při našem klinickém sledování však nejevila zdaleka tak jednoznačná, jak je většinou uváděno v zahraniční literatuře.

Nejdůležitější podmínkou pro úspěšné ošetření zubu s vnitřním granulomem je včasná a dokonalá exstirpace zánětlivě změněné vitální dřevě. Technika provedení exstirpace vitální dřevě při ošetřování zubu s vnitřním granulomem je v podstatě stejná jako při exstirpaci z jiných důvodů. Dochází při ní ovšem k výraznějšímu krvácení, zvláště zůstávají-li v kořenovém kanálku zbytky granulační tkáně. K výplachu kořenového kanálku jsme používali nejčastěji 0,12% roztok chlorhexidinu a k odstranění zbytků granulační tkáně provizorní plnění k.k. Ca(OH)₂. K definitivnímu plnění kořenového kanálku byly použity gutaperčové čepy ve spojení s nedráždivým sealerem. Určité odlišnosti v terapii jsou dány velikostí granulomu.

V experimentální části jsme porovnali kvalitu plnění kořenových kanálků u zubů s uměle vytvořeným vnitřním granulomem při použití čtyř různých technik pro plnění kořenového kanálku (centrální čep, laterální kondenzace gutaperči, Thermafil, BeeFill).

Prokázali jsme, že konzervativní terapie u zubů s vnitřním granulomem je možná; spočívá v dokonalé exstirpaci vitální dřeně s následným opakovaným provizorním plněním kořenového kanálku hydroxidem kalcia (krátkodobým či dlouhodobým) a kvalitním definitivním zaplněním kořenového kanálku.

Experimentální studie přinesla jasnou odpověď na otázku kvality plnění u jednotlivých technik. Souhrnně se jako nevhodné pro plnění zubů s vnitřním granulomem ukázaly techniky centrálního čepu (22 spár z 30 řezů) a laterální kondenzace (17 spár z 30 řezů).

Uspokojivých výsledků bylo dosaženo u zubů zaplněných Thermafilem (7 spár z 30 řezů).

Jednoznačně nejlepší technikou pro definitivní plnění zubů s vnitřním granulomem se ukázala přímá aplikace nahřáté gutaperči do kořenového kanálku s resorptivním defektem, v našem případě reprezentovaná přístrojem BeeFil (4 spáry z 30 řezů).

Obecně je prognóza úspěšnosti léčby u zubů s vnitřní resorpcí velice dobrá, pokud nedojde díky resorpci k přílišnému oslabení zbytku zubu. Při vhodné léčbě s využitím moderních endodontických postupů a materiálů je dobrá i prognóza u perforujících resorptivních lézí.

8. SUMMARY

This study is focused on the contemporary possibilities of the treatment of the teeth with internal root resorption. The aim was to find out the most frequent etiological factors, anamnestic information, clinical findings and forms of the pathogenesis of internal root resorption and also to determine the most convenient way of treatment of the affected teeth, including the way of definite root canal filling.

Clinical part of this study included a retrospective study of 25 cases (14 men and 11 women) of teeth with internal resorption that they were diagnosed and treated in our department, in the period between 1985–2005. Most of internal root resorption cases (84%) were located in the frontal region of the oral cavity. The most frequent teeth afflicted with internal resorption (total of 8 teeth) were upper lateral incisors. The youngest among patients was 17 years old, the oldest was 55 years old and the average age of all patients was 34,6 years. The most frequent localization of internal resorption (13 out of 25 cases) was in the gingival root third, then in middle root third (7 out of 25 cases) and finally in apical root third (3 out of 25 cases). Two times we diagnosed internal resorption in the crown part of pulp cavity. In our study group, acute trauma was the most frequent cause of occurrence of internal resorption which in these cases occurred always in frontal region of oral cavity.

Clinically, internal resorption is in most of the cases asymptomatic and this is why it is diagnosed accidentally (by x-ray which is done for some other reason). Only in one patient of this group acute exacerbation of chronic inflammation was diagnosed and the patient presented with symptoms of acute pulpitis. X-ray pictures play a determining role in diagnosis of internal resorption. Interpretation of x-ray pictures during clinical follow-ups was not always unambiguous, as it is usually described in foreign literature.

The most important condition for a successful treatment in teeth with internal resorption is the on-time and perfectly done extirpation of the inflammatory vital pulp. The technique for vital pulp extirpation during treatment of internal resorptions is practically the same as in vital pulp extirpation due to other reasons. Cases of extensive bleeding from the root canal indicate remaining remnants of granulation tissue in the root canal. We used Chlorhexidine 0,12% for rinsing of the root canals. Gutta-percha points in combination with non-irritating sealers were used for the definite root canal filling. Certain variations in the therapy are due to differences in the size of internal resorption.

In the experimental part of this study, we compared the quality of root canal fillings in teeth with artificially prepared internal granuloma (a preparation in the root of the teeth was performed, simulating perforating internal root resorption) after use of four, different root-filling techniques (central gutta-percha cone, lateral condensation, Thermafil, BeeFill).

We demonstrated that conservative treatment in the teeth with internal granuloma is possible; it consists of perfect extirpation of vital pulp followed by repeated filling of the root canal with calcium hydroxide (long-term or short-term) and finally quality definite root canal filling.

The experimental part provided a clear answer on the quality of root filling in each individual technique. Summarizing, the most unsuitable root filling technique in teeth with internal resorption is the central gutta-percha cone (22 microleakage in 30 sections) and lateral condensation (7 microleakage in 30 sections).

Quite satisfactory results were presented in teeth filled with Thermafill (7 microleakage in 30 sections).

The best results though, for definite root filling in teeth with internal resorption, were presented by the technique of direct application of hot gutta-percha into the root canal with resorptive defect with BeeFill instrument (4 microleakage in 30 cuts).

Generally, prognosis for success of treatment in teeth with internal resorption is quite good, in cases that the tooth is not extensively weakened because of advanced resorption. After a suitable treatment with the use of modern endodontic methods and materials, the prognosis is quite satisfactory, even in teeth with resorptive lesions with perforation.

9. LITERATURA

1. Aeinehchi M, Dadvand S, Fayazi S, Bayat-Movahed S. Randomized controlled trial of mineral trioxid aggregate and formocresol for pulpotomy in primary molar teeth. *Int Endod J*. 2007; 40: 261-267.
2. Ahlberg K, Bystedt H, Eliasson S, Odenrick L. Long-term evaluation of autotransplanted maxillary canines with completed root formation. *Acta Odontol Scand* 1983; 41: 23-31.
3. Allen AL, Gutmann JL. Internal root resorption after vital root resection. *J Endod* 1977;3:438-440
4. Andreasen JO, Andreasen FM: Luxation injuries. In:Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L: Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth, Blackwell Munksgaard, 2007
5. Andreasen JO, Bakland LK: Pathologic tooth resorption. In: Ingle JI, Bakland LK, Baumgartner JC: Ingle's Endodontics 6, BC Decker Inc, 2008.
6. Andersen M, Lund A, Andreasen JO, Andreasen FM. In vitro solubility of human pulp tissue in calcium hydroxide and sodium hypochlorite. *Endod Dent Traumatol* 1992; 8: 104-108.
7. Barclay C. Root resorption:Internal root resorption. *Dent. Update*,Sept. 1993; 20: 7: 292-294
8. Benenati F. Treatment of a mandibular molar with perforating internal resorption. *J Endod* 2001; 27: 474-475.
9. Brady J, Lewis DH. Internal resorption complicating orthodontic tooth movement. *Br J Orthod* 1984; 11: 155-157.
10. Brown CE. A case indicative of rapid, destructive internal resorption. *J Endod* 1987; 19: 516-8
11. Burger D, Dayer JM. Inhibitory cytokines and cytokine inhibitors. *Neurology* 1995; 45: S39-S43
12. Cabrini R, Maisto O, Manfredi E. Internal resorption of dentine, histopathologic control of eight cases after pulp amputation and capping with calcium hydroxide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1957; 10: 90-96.
13. Caliskan M.K., Turkun M. : Prognosis of permanent teeth with internal resorption: a clinical review. *Endod. Dent. Traumatol.*, Apr. 1997, vol.13, no.2, p.75-81
14. Canalis EM, McCarthy TL, Centrella M. Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *J Cell Physiol* 1989; 140: 530-537.

15. Cohen S., Burns R.C.: Pathways of the Pulp, Mosby, 2002, 628-633
16. Cotton TP, Geisler TM, Holden DT, Schwartz SA, Schindler WG. Endodontic applications of conebeam volumetric tomography. J Endod 2007; 33: 1121-1132
17. Couve E. Changes in the predentin thickness and mineralization front configuration in developing human premolars. Acta Anat (Basel) 1987; 130: 324-328.
18. Cox CF., Bergenholtz G.: Healing sequence in capped inflamed dental pulps of Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). Int Endod J, 1986;19: 113-120
19. De Vries TJ, Schoenmaker T, Wattanaroonwong N, van den Hoonaard M, Nieuwenhuijse A, Beertsen W, Everts V. Gingival fibroblasts are better at inhibiting osteoclasts formation than periodontal ligament fibroblasts. J Cell Biochem 2006; 98: 370-382.
20. Delany AM, Dong Y, Canalis E. Mechanism of glucocorticoid action on bone cells. J Cell Biochem 1994; 56: 295-302
21. Domon T., Yasuda M., Osanai M., Suzuki R., Takahashi S., Yamamoto T., Wakita M. Increase in odontoclast nuclei number by fusion: a three-dimensional reconstruction of cell fusion of human odontoclast Anat Rec 1998; 252: 462-471
22. Domon T., Yasuda M., Osanai M., Suzuki R., Takahashi S., Yamamoto T., Wakita M. Mononuclear odontoclast participation in tooth resorption: the distribution of nuclei in human odontoclasts. Anat Rec 1997; 249: 449-457
23. Eidelman E, Rotstein I, Gazit D. Internal coronal resorption of a permanent molar: a conservative approach for treatment. J Clin Pediatr Dent 1997;21:287-290
24. Eronat C., Eronat N., Aktug M.: Histological investigation of physiologically resorbing primary teeth using Ag-NOR staining method. Int J Paediatr Dent 2002; 12: 2007-214
25. Friedland B, Faiella RA, Bianchi J. Use of rotational tomography for assessing internal resorption. J Endod 2001; 27: 797-799
26. Fukushima H., Kajiya H., Takada A., Okamoto F., Okabe K.: Expression and role of RANKL in periodontal ligament cells during physiological root-resorption in human deciduous teeth Eur J Oral Sci 2003; 111: 346-352
27. Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption – diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. Dent Traumatol 2003; 19: 175-182
28. Gartner A.H., Mack T., Somrlott R.G., Walsh L.C.: Differential diagnosis of internal and external root resorption. Journal of Endodontics, Nov. 1976, vol.2, no.11, p.329-334

29. Goldberg M, Rapoport O, Septier D, Palmier K, Hall R, Embery G, Young M, Ameye L. Proteoglycans in predentin: the last 15 micrometers before mineralization. *Connect Tissue Res* 2003; 44: 184-188.
30. Gorlin JK, Goldman MH. *Thoma's orsl pathology, Volume 1*. St. Louis: CV Mosby, 1970, 210-2
31. Gulabivala K., Searson L.J. : Clinical diagnosis of internal resorption :an exception of the rule. *Int. Endod .J.*, Sep.1995, vol.28, no.5, p.255-260
32. Gulsahi A., Gulsahi K., Ungor M.: Invasive cervical resorption: clinical and radiological treatment of 3 cases, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: e65-e72
33. Haaspalo M., Unni E.: Internal inflammatory root resorption: the unknown resorption of the root, *Endodontic Topics*, 2006, 14, 60-79
34. Hargaves K.M., Goodis H.E.: *Seltzer and Bender's Dental Pulp*. Quintessence Publishing Co, Inc, 2002, s.438-445
35. Hartness D.J.: Fractured root with internal resorption repair and formation of callus. *Journal of Endodontics*, 1975, vol.1, p. 73-75
36. Hecová H.: Pozdní následky úrazů stálých zubů, *LKS*, 2003, roč. 13, č.2, s.14-17
37. Hecová H., Fiala P., Vais P., Merglová V.: Póúrazová resorpce stálých zubů, *Prakt. zub. Léč*, roč. 54, 2006, č.1, s. 3-8.
38. Heithersay GS: Invasive cervical resorption: An analysis of potential predisposing factors, *Quintessence Int* 1999; 30:27-37
39. Heithersay GS: Clinical, radiologic, and histopatologic features of invasive cervical resorption, *Quintessence Int* 1999; 30:83-95
40. Heithersay GS: Treatment of invasive cervical resorption : An analysis of result using topical application of trichloroacetic acid, curettage, and restoration, *Quintessence Int* 1999; 30:96-110
41. Herrin HK, Ludington JR Jr. Restoring a tooth with massive internal resorption: a clinical review. *J Am Dent Assoc* 1990;121:271-274
42. ChikazuD., Katagiri M., Ogasawara T., Ogata N., Shimoaka T., Takato T., Nakamura K., Kawaguchi H.: Regulation of osteoclast differentiation by fibroblast growth factor 2: stimulation of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoclast differentiation factor expression in osteoblasts and inhibition of macrophage colony-stimulating factor function in osteoclast precursors. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2074-2081

43. Choi BK, Moon SY, Cha JH, Kim KW, Yoo YJ. Prostaglandin E2 is a main mediator in receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand-dependent osteoclastogenesis induced by porphyromonas gingivalis, treponema palidum and treponema socranskii. *J Periodontol* 2005; 76: 813-820
44. Chole RA, Tinling SP. Adaptive bone remodeling in the middle ear substance-P dependent. *Am J Otol* 1998; 19: 521-524
45. Chung YH, Chang EJ, Kim SJ, Kim HH, Kim HM, Lee SB, Ko JS. Lipopolysaccharide from *Prevotella nigrescens* stimulates osteoclastogenesis in cocultures of bone marrow mononuclear cells and primary osteoblasts. *J Periodontal res* 2006; 41: 288-296
46. Chvian N. Root resorption. In: Cohen S, Burns RC, eds. *Pathways of the pulp*. 3rd ed. St. Louis: CV Mosby, 1984, 513-4
47. Ingle J.I.: *Endodontics*. Philadelphia: Lea&Febiger 1972, p.338-345
48. Iqbal MK: Clinical and scanning electron microscopic features of invasive cervical resorption in a maxillary molar, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: e49-e54
49. Kanzawa M., Sugimoto T., Kobayashi T, Kobayashi A, Chihara K.: Association between parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene polymorphism and the extent of bone mass reduction in primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 2000; 32: 355-358
50. Karp J, Bryk J, Menke E, McTigue D. The complete endodontic obturation of an avulsed immature permanent incisor with mineral trioxide aggregate: a case report. *Pediatr Dent* 2006; 28:273-278
51. Keyser JS.: Postma GN.: Brown tumor of the mandible. *Am J Otorinolaryngol* 1996; 17: 407-410. Review.
52. Komine M., Kukita A., Kukita T., Ogata Y., Hotokebuchi T., Kohashi O.: Tumor necrosis factor-alpha cooperates with receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in generation of osteoclasts in stromal cell-depleted rat bone marrow cell culture. *Bone* 2001; 28: 474-483
53. Kouřilová J., Šochmanová L.: Vnitřní granulom. *Prakt. zub. Lék.*, 2000, roč. 48, č.6,s. 184-188
54. Kvapilová J. : Léčebné možnosti zubů s vnitřním granulomem. *Prakt. zub Lék.*,1971, r.19, č.1, s.65-72
55. Lanske B., Kronenberg HM.: Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and parathyroid hormone (PTH)/PTHrP receptor. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1998: 8: 297-320. Review.

56. Lau Ys, Wang W, Sabokbar A, Simpson H, Nair S, Henderson B, Berendt A, Athanasou NA. Staphylococcus aureus capsular material promotes osteoclast formation. *Injury* 2006; 37(Suppl 2): S41-S48
57. Locker FG.: Hormonal regulation of calcium homeostasis. *Nurs Clin North Am* 1996; 31: 797-803. Review
58. Lotz E, Vaughan JH, Carson DA. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 1988; 241: 1218-1220
59. Lyroudia KM, Dourou VI, Pantedilou OC, Labbrianidis T, Pitas IK. Internal root resorption studied by radiography, stereomicroscope, scanning electron microscope, and computerized 3D reconstructive method. *Dent Traumatol* 2002; 18: 148-152.
60. Mangani F, Ruddle CJ. Endodontic treatment of a “very particular” maxillary central incisor. *J Endod* 1994; 20: 560-561.
61. Manolagas SC, Jilka RL: Bone marrow, cytokines and bone remodeling-emerging insights into the patho-physiology of osteoporosis. *New Engl J Med* 1995; 332: 305-31
62. Mayerová D., Mašek V.: Některé zajímavé případy patologické resorpce tvrdých zubních tkání. *Prakt. zubní Lék.*, 1977,r.25, č.3, s.65-72
63. Metzler RS, Montgomery S. Effectiveness of ultrasonics and calcium hydroxide for the debridement of human mandibular molars. *J Endod* 1989; 15: 373-378.
64. Mjør I., Dahl E., Cox C.:Healing of pulp exposures: an ultrastructural study. *J Oral Pathol Med* 1991;20:496-501
65. Morgan RW, Carnes DL Jr, Montgomery S. The solvent effects of calcium hydroxide irrigating solution on bovine pulp tissue. *J Endod* 1991; 17: 165-168.
66. Morse DR. Internal root resorption obturated by the gutta-percha endodontic method: Report of a case. *The compendium of Continuing Education* 1985,6: 414-23
67. Nakchbandi IA., Weir EE., Insogna KL.Philbrick WM., Broadus AE: Parathyroid hormone-related protein induces spontaneous osteoclast formation via a paracrine cascade *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7296-7300
68. Ne RF, Witherspoon DE, Gutmann JL. Tooth resorption. *Quintessence Int* 1999; 30: 9-25.
69. Netolický J.,Záhlavová E.: Vnitřní granulom a současné možnosti jeho ošetření. *Progresdent*, 7, 2001, č.1, 6-9
70. Netolický J., Záhlavová E.: Vnitřní granulom – dva netradiční případy, *Prakt. zub. Lék.*, roč.52, 2004, č.3, s.93-98

71. Novák L., Záhlová E.: Patologické resorpce tvrdých zubních tkání - příčiny, diagnostika, terapie. *Prakt. zubní Lék.*, 1989, r.37, č.8, s.251-256
72. Okahashi N, Sakurai A, Nakagawa I, Fujiwara T, Kawabata S, Amano A, Hamada S. Infection by *Streptococcus pyogenes* induces the receptor activator of NF-kappa b ligand expression in mouse osteoblastic cells. *Infect Immunol* 2003: 71: 948-955
73. Oursler MJ, Landers JP, Riggs BL, Spelsberg TC. Oestrogen effects on osteoblasts and osteoclasts. *Ann Med* 1993: 25: 361-371
74. Peřinka L., Bartůšková Š.: Resorpce zubu v oblasti krčku. *Quintessenz*, 1999, roč.8, č.6, s.12-16
75. Peřinka L.: *Základy klinické endodoncie*. Praha: Quintessenz 2003. 288 s.
76. Peters M., Meyer ZUM., Buschenfelde KH, Rose-John S: The function of the soluble IL-6 receptor in vivo. *Immunol Lett* 1996: 54: 177-184
77. Philbrick WM., Dreyer BE, Nakchbandi IA., Karaplis AC.: Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998: 95:11846-11851.
78. Pierce AM, Lindskog S. The effect of an antibiotic/corticosteroid paste on inflammatory root resorption in vivo. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987: 64:216-220
79. Rabinowitch BZ. Internal resorption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972, 33:263-282
80. Rani CS, MacDougall M. Dental cells express factors that regulate bone resorption. *Mol Cel Biol Res Commun* 2000: 3: 145-152
81. Reichel H., Koeffler HP., Norman AW.: The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *New Engl J Med* 1989: 320: 980-991
82. Stejskalová J. a kol.: *Konzervační zubní lékařství*. Praha: Galén a UK v Praze 2003. 235s.
83. Sahara N: Cellular events at the onset of physiological root resorption in rabbit deciduous teeth *Anat Rec* 2001: 264: 387-396
84. Sahara N., Okfuji N., Toyoki A., Suzuki I., Deguchi T, Suzuki K.: Odontoclastic resorption at the pulpal surface of coronal dentin prior to the shedding of human deciduous teeth. *Arch Histol Cytol* 1992: 55: 273-285
85. Sahara N., Aschizava Y., Nakamura K., Deguchi T., Suzuki K.: Ultrastructural features of odontoclasts that resorb enamel in human deciduous teeth prior to shedding *Anat Rec* 1998: 252: 215-228

86. Sakurai A, Okahashi N, Nakagawa I, Kawabata s, Amano A, Ooshima T, Hamada S. Streptococcus pyogenes infection induces septic arthritis with increased production of the receptor activator of the NF-kappa B ligand. *Infect Immunol* 2003; 71: 6019-6026
87. Sari S, Sonmez D. Internal resorption treated with mineral trioxide aggregate in a primary molar tooth: 18-month follow up. *J Endod* 2006;32:69-71
88. Sasaki T.: Differentiation and functions of osteoclasts and odontoclasts in mineralized tissue resorption. *Micros Res Technol.* 2003; 15: 483-495
89. Smith BB., Cosenza ME., Mancini A., Dunstan C., Gregson R., Martin SW., Smith SY., Davis H.: A toxicity profile of osteoprotegerin in the cynomolgus monkey. *Int J Toxicol* 2003; 22: 403-412
90. Solomon CS, Coffiner MO, Chalfin HE. Herpes zoster revisited: implicated in root resorption. *J Endod* 1986; 12: 210-213
91. Spångberg LZ, Haaspalo M. Rationale and efficacy of root canal medicaments and filling materials with emphasis on treatment outcome. *Endodontic topics* 2002; 2: 35-58. Review.
92. Stamos DE, Stamos DG. A new treatment modality for internal resorption *J Endod* 1986;12:315-319
93. Suda T., Testa NG, Allen TD, Onions D, Jarrett O. Effect of hydroxycortisone on osteoclasts generated in cat bone marrow cultures. *Calcif Tissue* 1983; 35: 82-86
94. Takeda S., Karsenty G.: Central control of bone formation *J Bone Miner Metab* 2001;19:195-198
95. Talmage RV: A study of the effect of parathyroid hormone on bone remodeling and on calcium homeostasis *Clin Orthop* 1967; 54: 163-173
96. Thoma K. Central osteoclastic resorption of dentine and complete repair with osteodentine in the permanent tooth of an adult. *Dent Items Interest* 1935; 57: 28.
97. Tsurukai T., Udagawa N., Matuzaki K., Takahashi N., Suda T.: Role of macrophage-colony stimulating factor and osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *J Bone Miner Metab* 2000; 18: 177-184
98. Turkun M, Cengiz T. The effects of sodium hypochlorite and calcium hydroxide on tissue dissolution and root canal cleanliness. *Int Endod J* 1997; 30: 335-342.
99. Udagava N., Takahashi N., Jimi E., Matsuzaki K., Tsurukai T., Itoh K., Nakagawa N., Yasuda H., Goto M., Tsuda E., Higashio K., Gillespie MT., Martin TJ., Suda T.: Osteoblasts/stromal cells stimulate osteoclast activation through expression of osteoclast differentiation factor/RANKL but not colony-stimulating factor: receptor activator of NF-kappa B ligand. *Bone* 1999; 25: 517-523

100. Wadachi R, Araki K, Suda H. Effect of calcium hydroxide on the dissolution of soft tissue on the root canal wall. *J Endod* 1998; 24: 326-330.
101. Walton RE, Leonard LA. Cracked tooth: an etiology for “idiopathic” internal resorption? *J Endod* 1986; 12: 167-169
102. Watts A., Paterson RC.: Cellular response in the dental pulp: a review. *Int Endod J* 1981; 14: 10-19. Review
103. Wedenberg C, Lindskog S. Experimental internal resorption in monkey teeth, *Endod Dent Traumatol* 1985;1:221-227
104. Wedenberg C, Lindskog S. Evidence for a resorption inhibitor in dentin. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 205-211.
105. Wedenberg C. Evidence for a dentin-derived inhibitor of macrophage spreading. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 381-388.
106. Wedenberg C, Yumita S. Evidence for an inhibitor of osteoclast attachment in dentinal matrix. *Endod Dent. Traumatol* 1990; 6: 255-259.
107. Wedenberg C, Zettequist L. Internal resorption in human teeth – a histological, scanning electron microscopic and enzyme histochemical study. *J Endod* 1987; 13: 255-259.
108. Weine F.S.: *Endodontic Therapy*, Mosby 1996, s.160-162
109. Yamamoto T, Kita M, Oseko F, Nakamura T, Imanishi J, Kanamura N. Cytokine Production in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res* 2006; 41: 554-559
110. Yang SF, Rivera EM, Baumgardner KR, Walton RE, Stanford C. Anaerobic tissue-dissolving abilities of calcium hydroxide and sodium hypochlorite. *J Endod* 1995; 21: 613-616.
111. Yonemura K., Suzuki H., Fujikagi Y., Hishida A.: New insights on the pathogenesis of hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Am J Med Sci* 2000; 320: 334-336

10. Autorovy publikace vztahující se k tématu

Publikace:

1. Netolický J., Záhlavová E.: Klinická studie sledující hojení rozsáhlých chronických periapikálních lézí, Čes. Stomat., roč.104, 2004, č.3, s.99-106.
2. Netolický J., Záhlavová E.: Vnitřní granulom – dva netradiční případy, Prakt. zub. Lék., roč.52, 2004, č.3, s.93-98.
3. Netolický J., Záhlavová E.: Vnitřní granulom – současný stav problematiky, Čes. Stomat., roč.107, 2007, č. 1, s.14-21.
4. Záhlavová E., Netolický J.: Vitální metody ošetření zubní dřeně – přímé překrytí dřeně, Čes. Stomat., roč.107, 2007, č. 4, s.89-93.
5. Netolický J., Záhlavová E., Mašek V.: Invazivní krčková resorpce – dva ojedinělé případy, LKS, roč.18, 2008, č.11, s.320-323
6. Tzigkounakis V., Merglová V., Hecová H., Netolický J.: Retrospective clinical study of 90 avulsed permanent teeth in 58 children, Dental Traumatology, vol. 24, 2008, 6, p. 598-602 (Impact Factor: **1.093**)
7. *Netolický J., Záhlavová E., Tzigkounakis V., Merglová V., Hecová H.: Internal inflammatory root resorption – a retrospective clinical study of 25 teeth.
Odesláno do Dental Traumatology (IF 1,093) v lednu 2009.*

Postery:

1. Netolický J., Záhlavová E.: Internal Resorption and Contemporary Possibilities of its Treatment, 11. kongres European Society of Endodontology, Athény, Řecko, 2.-5.10.2003
2. Záhlavová E., Netolický J.: Problem of the long-termed success after endodontic treatment, 11. kongres European Society of Endodontology, Athény, Řecko, 2.-5.10.2003

3. Netolický J., Záhlavová E.: Internal Resorption – Two Untraditional Cases, 12. kongres European Society of Endodontology, Dublin, Irsko, 15.-17.9.2005
4. Záhlavová E., Netolický J.: Methods of Vital Pulp Therapy – Direct Pulp Capping, 12. kongres European Society of Endodontology, Dublin, Irsko, 15.-17.9.2005
5. Netolický J., Záhlavová E.: Vnitřní granulom – současný stav problematiky, Pražské dentální dny, 12.-15.10. 2005 Praha
6. Netolický J., Záhlavová E.: Internal Resorption – The Current State of the Problem, FDI Annual World Dental Congress, 22.-25.9. 2006, Shenzhen, Čína
7. Netolický J., Záhlavová E.: Hojení rozsáhlých chronických periapikálních lézí, Pražské dentální dny, 11.-14.10. 2006 Praha
8. Záhlavová E., Netolický J.: Vitální metody ošetření zubní dřeně – přímé překrytí dřeně, Pražské dentální dny, 11.-14. 10. 2006 Praha
9. Netolický J., Záhlavová E.: Internal Resorption – The Current State of the Problem, IFEA 7th World Endodontic Congress, 22.-25.8.2007, Vancouver, Kanada
10. Záhlavová E., Netolický J.: Invasive Cervical Resorption – Two Rare Cases, IFEA 7th World Endodontic Congress, 22.-25.8.2007, Vancouver, Kanada
11. Záhlavová E., Netolický J.: Invazivní krčková resorpce – dva ojedinělé případy, Pražské dentální dny, 10.-12. 10. 2007 Praha
12. Netolický J., Záhlavová E.: Quality of the root canal filling of teeth with internal resorption – comparison of four different filling technique, FDI Annual World Dental Congress, 24.-27.9.2008 Stockholm
13. Netolický J., Záhlavová E.: Kvalita plnění u zubů s vnitřním granulomem – srovnání čtyř různých technik, Pražské dentální dny, 15.-17.10. 2008 Praha

Přednášky:

1. Záhlová E., Netolický J.: Diagnostika v endodoncii z pohledu RTG snímků, Vinohradské stom. dny, 19.9.2002
2. Netolický J.: Stanovení pracovní délky – elektrometricky či rentgenologicky, Pražské dentální dny 22.-25.10.2003
3. Netolický J., Záhlová E.: Vnitřní granulom – dva netradiční případy, Pražské dentální dny, 13.-16.10. 2004 Praha
4. Netolický J.: Moderní endodoncie – rotační revoluce. Jarní stomatologické fórum ČSK, 19.3.2005 Praha
5. Netolický J., Záhlová E.: Vnitřní granulom – současný stav problematiky, Plzeňské pracovní dny, 4.-5.12 2005, Plzeň
6. Netolický J., Záhlová E.: Modern endodontic treatment, Edukacia na otocima, 2.-3.6. 2006, Vis, Chorvatsko
7. Záhlová E., Netolický J.: Methods of Vital Pulp Therapy – Direct Pulp Capping, Edukacia na otocima, 2.-3.6. 2006, Vis, Chorvatsko
8. Netolický J., Záhlová E.: Současné možnosti plnění kořenových kanálků, Pražské dentální dny, 11.-14. 10. 2006 Praha
9. Netolický J., Záhlová E.: Invazivní krčková resorpce – dva ojedinělé případy, Plzeňské pracovní dny, 14. a 15.11.2008, Plzeň

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval všem, kteří mne v průběhu tvorby disertační práce jakkoli podpořili a bez nichž by tato práce nemohla vzniknout.

Jmenovitě patří poděkování mé školitelce Doc. MUDr. Evě Záhlové, CSc. za poskytnutí námětu, odborné vedení a cenné rady v průběhu celé práce.

Děkuji prof. MUDr. Janu Kilianovi, DrSc. za podnětné rady a cenné připomínky k mé práci a za pozornost a celkový přístup v průběhu mé dosavadní profesní dráhy.

Děkuji také MUDr. Jiřímu Benešovi, Ph.D. z Ústavu biofyziky Lékařské fakulty UK v Plzni za pomoc při provedení světelné mikroskopie.

Poděkování patří i kolektivu Konzervačního oddělení Stomatologické kliniky FN v Plzni za spolupráci na klinické části mé práce.

Za statistické zpracování dat děkuji Ing. Stanislavu Kormundovi.

Dále bych rád poděkoval vedení Stomatologické kliniky LF UK a FN v Plzni v čele s přednostou Doc. MUDr. Antonínem Zichou, CSc. za umožnění realizace této práce.

Na závěr bych rád poděkoval své rodině za trpělivost a celkovou podporu po celou dobu mého postgraduálního studia.