

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

Adresse

Glückstraße 11
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533601
Fax: +49 9131 8536288
www.mkg-chirurgie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Marco R. Kesting

Ansprechpartner

PD Dr. med. Dr. med. dent. Falk Wehrhan
Tel.: +49 9131 8533601
Fax: +49 9131 8536288
mkg-chirurgie@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Tumorforschung
- Regenerationsvorgänge im entzündeten und ersatzschwachen Gewebe
- Oralmedizin
- biomedizinische Technik

Struktur der Klinik

Professuren: 2
Beschäftigte: 100
• Ärzte: 18
• Wissenschaftler: 1
• Promovierende: 20

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Tumorchirurgie und rekonstruktive Chirurgie der Mundhöhle und des Gesichtes
- Traumatologie des Gesichtsschädels
- Chirurgie von Fehlbildungen des Gesichtsschädels und orthognathe Chirurgie
- Kiefergelenkschirurgie
- dentoalveoläre Chirurgie

Forschung

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik liegt auf dem Gebiet der Tumorforschung sowie in der Weiterentwicklung der rekonstruktiven Chirurgie des Fachbereiches. Orale Manifestationen als Ausdruck von Allgemeinerkrankungen werden als Brückenschlag zwischen Zahnmedizin und Medizin untersucht. Eine weitere Arbeitsgruppe widmet sich Digitalisierungsprojekten in Forschung und Lehre. Zudem ist die biomedizinische Forschung ein etablierter Wissenschaftsaspekt der Klinik.

Tumorforschung

- Rekonstruktion und Regeneration im ersatzschwachen Gewebe

Bei der mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Rekonstruktion im vorbestrahlten Ge-

webe mittels mikrovaskulär anastomosierter Transplantate entstehen in 3-20% der Fälle postoperative thromboembolische Komplikationen sowie Wundheilungsstörungen. Pathomorphologisch findet man eine Mediafibrosierung und eine Endothelschädigung sowie eine Übergangsbereich zwischen Transplantat und Lager. Da aktuelle Fibrosemodelle diese als einen fehlgeleiteten Rückgriff der embryonalen Geweberegeneration beschreiben, besteht dieser Forschungsschwerpunkt in der Analyse von hochkonservierten Transkriptionsfaktoren der Fibrogenese in vorbestrahltem Gewebe.

- Tumorimmunologie

Die Karzinogenese und Tumorprogression können als immunologisch vermittelte Prozesse im Sinn einer Toleranzinduktion gegenüber dem Tumor verstanden werden. Wir konnten aufzeigen, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhter Tumormalignität und verstärkter M2-Makrophagen Polarisation besteht. Darüber hinaus werden Regulationsmechanismen der Makrophagenpolarisation analysiert. Zudem liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Untersuchung der prognostischen und pathophysiologischen Bedeutung von Checkpoint Expression; diese wird im Rahmen eines DFG-geförderten Projektes untersucht. Hier konnte bereits eine verstärkte Expression der Immune Checkpoints PD-L1 und PD-L2 bei Mundhöhlenkarzinomen sowie eine Assoziation zwischen Tumorprogression und Checkpoint vermittelter systemischer Immuntoleranz gezeigt werden.

In einem vom Förderverein des Tumorzentrums Erlangen unterstützten Projekt werden zudem durch Einsatz von NanoString-Analysen die Expression von Immune Checkpoints in Gewebeproben und peripherem Blut von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen untersucht.

Daneben wird an der Etablierung eines Immunoscores für eine verbesserte prognostische Beurteilung von Mundhöhlenkarzinomen und Neoplasien der Gesichtshaut gearbeitet. Im Rahmen dieses Projekts wird ein Next-Generation Tissue Microarray erstellt. Das Ziel ist die Ergänzung des TNM Score um immunologische Parameter sowie die Erkennung von Patientensubgruppen, welche besonders von einer adjuvanten Immuntherapie profitieren könnten.

Perspektivisch soll untersucht werden, ob sich eine "liquid-immuno-biopsy" von tumorspezifischer miRNA im peripheren Blut als diagnostischer Marker für Tumorrezidive und als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Tumortherapie mit Checkpoint Inhibitoren eignet. Die langfristige Vision besteht in der Evaluation einer neoadjuvanten low-dose Radioimmuntherapie als Induktionstherapie vor definitiver chi-

urgischer Tumortherapie im Rahmen einer prospektiven Therapiestudie für Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen.

Weiterhin arbeiten wir an der Entwicklung eines Multiple-Marker-Systems zur Frühdiagnose und dem Entartungspotential oraler Leukoplakien. Hierzu sollen mittels Next Generation Sequencing Gene und miRNAs identifiziert werden, die unmittelbar an der malignen Transformation von Leukoplakien beteiligt sind. In retrospektiven Studien konnte bereits gezeigt werden, dass vor allem ein Nachweis der MAGE-A Expression in Leukoplakien hochspezifisch auf eine zeitnahe maligne Transformation hinweist.

Regenerationsvorgänge im entzündeten und ersatzschwachen Gewebe

Da Zähne und Anteile des Kieferknochens Derivate des Neuroektoderms darstellen (kraniale Neuralleiste), verfügen Osteoblast-Progenitoren dieser Region über spezifische zelluläre Eigenschaften, z. B. eine besondere Plastizität. Ausgehend von der Modellerkrankung MRONJ werden osteobiologische und osteoimmunologische Charakteristika und zugrundeliegende Signalwege vergleichend mit extrakranialen Geweben untersucht, um die Exklusivität dieser Erkrankungen in der Kiefer- und Gesichtsregion zu verstehen und die besondere zelluläre Plastizität für regenerative, medizinische Ansätze zu nutzen.

Oralmedizin

Chronisch-entzündliche Erkrankungen, wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Sklerodermie oder Multiple Sklerose, gehen mit einer gestörten Immunreaktion einher. Durch die steigende Inzidenz der Erkrankungen rückt deren Untersuchung, insbesondere hinsichtlich einer interdisziplinären Zusammenarbeit, zunehmend in den Fokus. Aktuelle wissenschaftliche Studien zeigen eine klare Assoziation von chronisch-entzündlichen Erkrankungen und dem Vorliegen einer Parodontitis. Jedoch ist ihre gegenseitige Beeinflussung mit einer möglichen Korrelation von Krankheitsschüben zu spezifischen Keimexpressionen wenig untersucht. Künftig sollen charakteristische Entzündungsmediatoren untersucht werden, um eine mögliche Verknüpfung zwischen dem oralen Biofilm und den Entzündungsreaktionen der systemischen Erkrankungen darzustellen.

Biomedizinische Technik

Unter dem Forschungsbereich biomedizinische Technik sind Forschungsprojekte zur Hart- und Weichgeweberegeneration, Einheilungsprozesse dentaler Implantate sowie zu Laseranwendungen zusammengefasst.

Ein Forschungsschwerpunkt liegt auf der Modulation und Optimierung periimplantärer Gewebe im Rahmen der kaufunktionellen Rehabilitation mittels implantatgetragener Zahnersatz. Dieses bezieht sich auf die präklinische und klinische Untersuchung neuer Techniken und Materialien zur Regeneration von Kieferdefekten und die Langzeitstabilität der Hart- und Weichgewebe nach Kieferaugmentation sowie auf die Regeneration periimplantärer Weichgewebe und deren Einfluss auf die Gesundheit periimplantärer Strukturen. Im Rahmen einer drittmittelgeförderten Studie wird aktuell die Anwendung pluripotenter Stammzellen aus Nabelschnurgewebe in Kombination mit tMP zur Optimierung des periimplantären Hartgewebeangebotes evaluiert.

Weiterhin untersuchen wir im Rahmen der gesteuerten Weichgeweberegeneration den zeitlichen Ablauf der Reperfusion und Vaskularisierung von freien Schleimhauttransplantaten und kollagenen Matrices.

In Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Laserzentrum (BLZ) wird außerdem die gewebespezifische Laserchirurgie untersucht. Der Schwerpunkt liegt hierbei in der Schonung von spezifischem Gewebe durch die berührungsfreie Gewebedifferenzierung bei Weich- und Hartgewebeschirurgie. In Kooperation mit dem BLZ arbeiten wir an dem Entwurf eines Sensor- und Prozessregelungskonzeptes, das den Laserabtrag gewebe selektiv reguliert.

Lehre

Die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Für die Studierenden der Zahnmedizin wurde ein zweitägiges extracurriculares Elektivum „Implantologie ilect“ entwickelt. Hierbei besteht die Möglichkeit, am Modell (Kunststoff- sowie Schweinekiefer) freihändig und navigiert zu implantieren. Außerdem können Sinuslifttechniken und Periimplantitistherapien umgesetzt werden. Für Medizinstudierende wurde das Wahlfach „Skills Lab Facial Surgery“ konzipiert. Im Rahmen dieses Kurses erlernen sie Grundlagen lokaler Lappenplastiken am Schweinemodell. Zudem werden theoretische und praktische Kenntnisse mikrochirurgischer Techniken vermittelt. Die (post-) curriculare Lehre der Zahnmedizin umfasst zudem digitale Lehrangebote, welche in Kooperation mit der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik sowie der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar in München konzipiert wurden. Der durch die Virtuelle Hochschule Bayern

(VHB) geförderte Kurs „eReconstruction“ ermöglicht es fachinteressierten Teilnehmerinnen und Teilnehmern, gebührenfrei Aspekte der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie zu erlernen. Eine Erweiterung des Angebotes in Kooperation mit weiteren (zahn-)medizinischen Fachdisziplinen des UK Erlangen sowie der Ludwig-Maximilians-Universität in München um radiologische und oralchirurgische Curricula wurde im Sinne einer finanziellen Förderung durch die VHB genehmigt.

Für Medizinstudierende besteht außerdem die Möglichkeit, Famulaturen sowie das Wahlfach „Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie“ im Praktischen Jahr zu belegen.

Weiterhin werden (zahn-) medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Kesting MR, Koerdt S, Rommel N, Mücke T, Wolff KD, Nobis CP, Ringel F, Frohwitter G. Classification of orbital exenteration and reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017. 45(4): 467-473

Weber M, Wehrhan F, Baran C, Agaimy A, Büttner-Herold M, Preidl R, Neukam FW, Ries J. PD-L1 expression in tumor tissue and peripheral blood of patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2017. 8(68): 112584-112597

Buchbender M, Neukam FW, Lutz R, Schmitt CM. Treatment of enucleated odontogenic jaw cysts: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018. 125(5): 399-406

Frohwitter G, Rau A, Kesting MR, Fichter A. Microvascular reconstruction in the vessel depleted neck - A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018. 46(9): 1652-1658

Lutz R, Schmitt CM, Buchbender M, Neukam FW. Diagnosis, avoidance and management of complications of implant-based treatments. *Eur J Oral Implantol*, 2018. 11: S21-S25

Wehrhan F, Büttner-Herold M, Distel L, Ries J, Moebius P, Preidl R, Geppert C, Neukam FW, Kesting MR, Weber M. Galectin 3 expression in regional lymph nodes and lymph node metastases of oral squamous cell carcinomas. *BMC Cancer*, 2018. 18(1): 823

Internationale Zusammenarbeit

Dr. E. Felszeghy, EARC (kft), Semmelweis-Universität, Budapest: Ungarn

Prof. Dr. Dr. E. Nkenke, Medizinische Universität, Wien: Österreich

Department of Oral and Cranio-Maxillofacial Surgery

Chair of Dental, Oral, and Maxillofacial Medicine – especially Oral and Maxillofacial Surgery

Address

Glückstrasse 11
91054 Erlangen
Phone: +49 9131 8533601
Fax: +49 9131 8536288
www.mkg-chirurgie.uk-erlangen.de

Director

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Marco R. Kesting

Contact

PD Dr. med. Dr. med. dent. Falk Wehrhan
Phone: +49 9131 8533601
Fax: +49 9131 8536288
mkg-chirurgie@uk-erlangen.de

Research focus

- Tumor research
- Regeneration processes in inflamed and weakly replaced tissue
- Oral medicine
- Biomedical technology

Structure of the Department

Professorships: 2
Personnel: 100
• Doctors (of Medicine): 18
• Scientist: 1
• Graduate students: 20

Clinical focus areas

- Tumor surgery and reconstructive surgery of the oral cavity and the face
- Traumatology of the facial skull
- Surgery of facial skull deformities and orthognathic surgery
- TMJ surgery
- Dentoalveolar surgery

Research

The scientific focus of the Department of Oral and Cranio-Maxillofacial Surgery relies on tumor research and the further development of reconstructive surgery. Oral manifestations as expressions of general diseases are investigated as a bridge between Dentistry and Medicine. Another research focus is dedicated to digitalization projects in research and teaching. In addition, biomedical research is an established scientific aspect of the Department.

Tumor research

- Reconstruction and regeneration of weak tissues

In 3-20% of cases, postoperative thromboembolic complications and wound healing disorders

occur during oral and maxillofacial reconstruction in pre-irradiated tissue using microvascular anastomosed grafts. Pathomorphologically, media fibrosis and endothelial damage as well as overexpression of proliferative cytokines are found in the transition area between graft and storage. Since current fibrosis models describe this as a misguided recourse to embryonic tissue regeneration, this research focus consists in the analysis of highly conserved transcription factors of fibrogenesis in pre-irradiated tissue.

• Tumor immunology

Carcinogenesis and tumor progression can be understood as immunologically mediated processes in the sense of tolerance induction towards the tumor. We were able to show that there is a correlation between increased tumor malignancy and increased M2 macrophage polarization. In addition, regulatory mechanisms of macrophage polarization are currently analyzed. An additional focus lies on the investigation of the prognostic and pathophysiological significance of checkpoint expression; this is investigated within the framework of a DFG-funded project. Here, an increased expression of the immune checkpoints PD-L1 and PD-L2 in oral cavity carcinomas as well as an association between tumor progression and checkpoint mediated systemic immune tolerance could already be shown.

In a project supported by the Förderverein of the Tumorzentrum Erlangen, the expression of immune checkpoints in tissue samples and peripheral blood of patients with oral cavity carcinoma is investigated by means of NanoString analyses.

In addition, we are working on the establishment of an immunoscore for an improved prognostic assessment of oral cavity carcinomas and neoplasias of the facial skin. Within the framework of this project, a Next-Generation Tissue Microarray will be created. The aim is to supplement the TNM score with immunological parameters and to identify patient subgroups that might benefit particularly from adjuvant immunotherapy.

In the future, it will be investigated whether a „liquid-immuno-biopsy“ of tumor-specific miRNA in peripheral blood is suitable as a diagnostic marker for tumor recurrences and as a predictive marker for the response to tumor therapy with checkpoint inhibitors. The long-term vision is to evaluate neoadjuvant low-dose radioimmunotherapy as induction therapy prior to definitive surgical tumor therapy in a prospective therapy study for patients with oral cavity carcinoma.

We are also working on the development of a multiple marker system for early diagnosis and the malign transformation potential of oral leukoplakia. Next generation sequencing will be used to identify genes and miRNAs that are directly involved in the malignant transformation of leukoplakia. In retrospective studies, it has already been shown that the detection of MAGE-A expression in leukoplakia is a highly specific indication of a timely malignant transformation.

Regeneration processes in inflamed and weakly replaced tissue

Since teeth and parts of the jawbone are derivatives of the neuroectoderm (cranial neural crest), osteoblast progenitors of this region have specific cellular properties, e.g. a special plasticity. Based on the model disease MRONJ, osteobiological and osteoimmunological characteristics and underlying signaling pathways are compared with extracranial tissues in order to understand the exclusivity of these diseases in the jaw and facial region and to use the special cellular plasticity for regenerative medical approaches.

Oral medicine

Chronic inflammatory diseases, such as inflammatory bowel disease, scleroderma or multiple sclerosis, are associated with a disturbed immune reaction. Due to the increasing incidence of the diseases, their examination is becoming increasingly important, especially with regard to interdisciplinary cooperation. Current scientific studies show a clear association between chronic inflammatory diseases and the presence of periodontitis. However, their mutual influence with a possible correlation of disease relapses to specific germ expressions has scarcely been studied. In the future, characteristic inflammatory mediators will be investigated to demonstrate a possible link between the oral biofilm and the inflammatory responses of systemic diseases.

Biomedical technology

The research area biomedical technology comprises research projects on hard and soft tissue regeneration, healing processes of dental implants, and laser applications.

One research focus is on the modulation and optimization of peri-implant tissue in the context of chewing functional rehabilitation using implant-supported dentures. This refers to the preclinical and clinical investigation of new techniques and materials for the regeneration of jaw defects and the long-term stability of hard and soft tissue after jaw augmentation as

well as the regeneration of peri-implant soft tissue and its influence on the health of peri-implant structures. The use of pluripotent stem cells from umbilical cord tissue in combination with tMP to optimize the supply of peri-implant hard tissue is currently being evaluated in a third-party funded study.

Furthermore, we investigate the temporal course of reperfusion and vascularization of free mucosal grafts and collagen matrices in the context of guided soft tissue regeneration.

In cooperation with the Bavarian Laser Center (BLC), tissue-specific laser surgery is also being investigated. The focus here is on the protection of specific tissue through non-contact tissue differentiation in soft and hard tissue surgery. In cooperation with the BLC, we are working on the design of a sensor and process control concept that regulates laser ablation tissue-selectively.

Teaching

The Department of Oral and Cranio-Maxillofacial Surgery participates in the curricular teaching of Medicine and Dentistry with compulsory and optional subjects. A two-day extracurricular elective „Implantology 1lect“ was developed for dentistry students. Here it is possible to implant plastic models and pig jaws freehand and navigated. In addition, sinus lift techniques and peri-implantitis therapies are implemented.

The optional subject „Skills Lab Facial Surgery“ was designed for students of medicine. In this course, students learn the basics of local flaps on a pig model. In addition, theoretical and practical knowledge of microsurgical techniques is imparted.

The (post-) curricular teaching of dentistry also includes digital courses, which were conceived in cooperation with the Department of Hand Plastic Surgery and the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Klinikum rechts der Isar in Munich. The course „eReconstruction“, sponsored by the Virtual University of Bavaria (VHB), enables interested participants to learn aspects of plastic-reconstructive surgery free of charge. In cooperation with other (dental) medical disciplines of UK Erlangen and the Ludwig-Maximilians-University in Munich, the VHB has approved an extension of the range of services to include radiological and oral surgical curricula. For students of medicine, there is also the possibility of taking clinical traineeships as well as the elective subject „Oral and Maxillofacial Surgery“ in the practical year.

Furthermore, (dental) medical and scientific doctorates are supervised.

Selected publications

Kesting MR, Koerdt S, Rommel N, Mücke T, Wolff KD, Nobis CP, Ringel F, Frohwitter G. Classification of orbital exenteration and reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017. 45(4): 467-473

Weber M, Wehrhan F, Baran C, Agaimy A, Büttner-Herold M, Preidl R, Neukam FW, Ries J. PD-L1 expression in tumor tissue and peripheral blood of patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2017. 8(68): 112584-112597

Buchbender M, Neukam FW, Lutz R, Schmitt CM. Treatment of enucleated odontogenic jaw cysts: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018. 125(5): 399-406

Frohwitter G, Rau A, Kesting MR, Fichter A. Microvascular reconstruction in the vessel depleted neck - A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018. 46(9): 1652-1658

Lutz R, Schmitt CM, Buchbender M, Neukam FW. Diagnosis, avoidance and management of complications of implant-based treatments. *Eur J Oral Implantol*, 2018. 11: S21-S25

Wehrhan F, Büttner-Herold M, Distel L, Ries J, Moebius P, Preidl R, Geppert C, Neukam FW, Kesting MR, Weber M. Galectin 3 expression in regional lymph nodes and lymph node metastases of oral squamous cell carcinomas. *BMC Cancer*, 2018. 18(1): 823

International cooperations

Dr. E. Felszeghy, EARC (kft), Semmelweis University, Budapest: Hungary

Prof. Dr. Dr. E. Nkenke, Medical University, Vienna: Austria