

# Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie

## Adresse

Glückstraße 11  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533643  
Fax: +49 9131 8532055  
www.kieferorthopaedie.uk-erlangen.de

## Direktorin

Prof. Dr. med. dent. Lina Gözl

## Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Matthias Weider  
Tel.: +49 9131 8545653  
matthias.weider@uk-erlangen.de

## Forschungsschwerpunkte

- MRT in der kieferorthopädischen Diagnostik
- werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien
- Erfassung der Lebensqualität von Müttern eines Kindes mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG-Spalte)
- Identifizierung genetischer Risikovarianten durch molekulargenetische Untersuchungen
- Mechanismen der durch Zahnspangen vermittelten Immuntoleranz gegen Nickelionen

## Struktur der Klinik

- Professur: 1  
Beschäftigte: 26  
• Ärzte: 10  
• Wissenschaftler: 1  
• Promovierende: 3

## Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Behandlung Neugeborener mit LKG-Spalten
- kieferorthopädische Behandlung bei LKG-Spalten
- kieferorthopädische Behandlung bei Dysgnathien / Kieferfehlstellungen
- kieferorthopädische Behandlung bei kraniofazialen Anomalien und Syndromen
- kieferorthopädische Behandlung bei Zahnfehlstellungen
- kieferorthopädische Behandlung bei dentalen Nichtanlagen (Hypo- bzw. Oligodontien)
- evidenzbasierte Kieferorthopädie

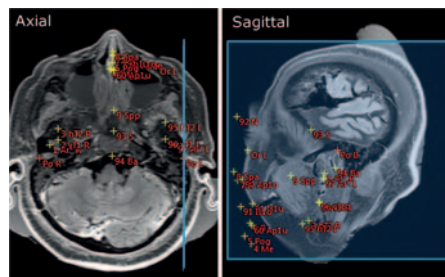
## Forschung

Die Forschung der Zahnklinik 3 beschäftigt sich mit der Anwendung der dreidimensionalen Diagnostik in der Kieferorthopädie. Weitere Themengebiete unserer Forschung sind werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien und die Lebensqualität der Mütter von Kin-

dern mit LKG-Spalte. Daneben etablieren wir ein molekulargenetisches Grundlagenlabor, um die genetischen Ursachen für viele der Erkrankungen unserer Patienten zu identifizieren: LKG-Spalten, kraniofaziale Dysgnathien, dentale Nichtanlagen (Hypo- bzw. Oligodontien) sowie für die Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation und für Parodontitis.

## MRT in der kieferorthopädischen Diagnostik

Seit mehreren Jahren forscht unsere Gruppe intensiv an der Anwendung der dreidimensionalen Diagnostik in der Kieferorthopädie. Die herkömmliche Technologie – die Computertomographie (CT) – ist mittlerweile ein gut untersuchter und etablierter Goldstandard geworden. Trotz exzellenter Genauigkeit und guter Bildqualität wird der Patient bei jeder CT-Aufnahme einer Strahlenbelastung ausgesetzt. Im Gegensatz dazu bietet die Magnetresonanztomographie (MRT) die Möglichkeit einer strahlungsfreien dreidimensionalen Bildgebung an. Daher beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe in Kooperation mit dem Würzburger Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen IIS und mit dem hiesigen Radiologischen Institut mit der Entwicklung neuartiger MRT-Sequenzen mit ultra-kurzen Echozeiten, die die Darstellung der Hartgewebe – wie Zähne und Knochen – möglich machen. Ziel ist die Entwicklung einer Plattform zur Überprüfung der Anwendbarkeit von dreidimensionalen, magnetresonanztomographischen Aufnahmen zur Beantwortung von kieferorthopädischen Fragestellungen entsprechend der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO) zur Indikation von 3D-Aufnahmen und die Einordnung der Qualität dieser MRT-Aufnahmen im Kontext einer alternativen Bildgebung durch DVT-, CT- und industrielle CT-Geräte. Außerdem werden Analysemethoden erarbeitet, die die Anwendung etablierter kephalometrischer Auswertung für zweidimensionale Aufnahmen im dreidimensionalen MRT-Datensatz ermöglichen. Das langfristige Ziel dieses Projektes besteht im Ersatz der routinemäßigen kieferorthopädischen Röntgenaufnahmen durch die strahlungsfreien MRT-Aufnahmen.



Darstellung der neu entwickelten kephalometrischen Auswertung im dreidimensionalen MRT-Datensatz

## Werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien

Ein weiterer Forschungsbereich sind werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien und deren Biokompatibilität bzw. die Herstellung antibakteriell wirksamer Materialien für den kieferorthopädischen Anwendungsbereich in Kooperation mit der TU München. Langfristig soll z. B. durch Anwendung dieser Materialien als „Bracketbefestigungsmaterial“ die Anzahl und Größe der entmineralisierten Bereiche nach Entfernung festsitzender Multibracketapparaturen reduziert werden, um nachfolgend das Kariesrisiko für Patienten zu minimieren.

## Erfassung der Lebensqualität von Müttern eines Kindes mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG-Spalte)

Im Rahmen der Babybehandlung führen wir eine Studie zur Erfassung der Lebensqualität von Müttern eines Kindes mit LKG-Spalte durch, an welcher insgesamt zwölf Universitätskliniken beteiligt sind. Das Ziel der Studie ist die prospektive Einschätzung der mütterlichen Lebensqualität, des Kohärenzgefühls und der sozialen Unterstützung nach der Geburt eines Kindes mit LKG-Spalte. Der zu erfassende Zeitraum des ersten Lebensjahres stellt unserer Erfahrung nach für die betroffenen Eltern eine enorme Belastung dar. Um Änderungen der mütterlichen Lebensqualität zu erfassen, werden die Daten zu drei verschiedenen Messzeitpunkten erhoben. Zusätzlich werden als Kontrollgruppe Mütter, die ein gesundes Kind zur Welt gebracht haben, befragt. Die gesammelten Daten werden zur Analyse des Behandlungsablaufes und möglicher Defizite sowie zur Einschätzung der Versorgungssituation der betroffenen Mütter herangezogen.



Erfassung der Lebensqualität von Müttern eines Kindes mit LKG-Spalte

## Identifizierung genetischer Risikovarianten durch molekulargenetische Untersuchungen

Um genetische Risikofaktoren für die Entstehung von LKG-Spalten zu identifizieren, werden DNA-Proben von Betroffenen und deren Fami-

lienangehörigen untersucht und die Ergebnisse mit Daten aus Kontrollgruppen verglichen. Dabei kommen in Kooperation mit den Instituten für Humangenetik des UK Erlangen und des Universitätsklinikums Bonn Methoden der Hochdurchsatz-Sequenzierung (next generation sequencing) zum Einsatz, mit denen sich große Teile des Erbguts bis hin zum gesamten Genom untersuchen lassen. Ziel ist dabei immer das Auffinden von (gegebenenfalls vererbten) Änderungen in der DNA-Sequenz in Patienten, die zum Auftreten der Fehlbildung führten. Die im Rahmen einer solchen Untersuchung identifizierten chromosomalen Regionen dienen als Ausgangspunkte für die Identifizierung und Charakterisierung verantwortlicher Gene, die anschließend eingehend analysiert werden sollen, z. B. bezüglich ihrer biologischen Funktion und der dadurch möglichen Verursachung des Krankheitsbildes. Mit den hier skizzierten molekulargenetischen Untersuchungen analysieren wir ebenfalls auslösende genetische Loci für kraniofaziale Dysgnathien, dentale Nichtanlagen (Hypo- bzw. Oligodontien) und zukünftig für die Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation. In weitergehenden molekulargenetischen Untersuchungen wollen wir Genvarianten identifizieren, die zur Entstehung und Progredienz von Parodontitis beitragen. Der Einfluss einer erblichen Komponente bei dieser Erkrankung wird auf 33 bis 50% geschätzt, wobei erst wenige Risikovarianten entdeckt werden konnten. Um weitere Genvarianten zu identifizieren, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für Parodontitis einhergehen, führen wir expression quantitative trait locus (eQTL)-Analysen durch. Mit dieser innovativen Methode können Veränderungen im Transkriptom von mit parodontalen Virulenzfaktoren stimulierten Immunzellen identifiziert und auf bestimmte Genvarianten zurückgeführt werden. Mit derselben Methodik beschäftigen wir uns darüber hinaus mit dem Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung von Atherosklerose und von Allergien gegen Metalle, wie Nickel. Für diese umfassenden eQTL-Analysen kooperieren wir mit dem Institut für Humangenetik und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn sowie mit der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Heidelberg und dem Zentrum für Humangenetik des Universitätsklinikums Marburg. Im günstigen Fall ergeben sich aus unseren molekulargenetischen Untersuchungen neue diagnostische Möglichkeiten, wodurch sich im Sinne einer personalisierten Medizin die geeigneten Behandlungsmaßnahmen ableiten lassen. Die gewonnenen Erkenntnisse können auch die Ent-

wicklung neuer Medikamente und Präventionsmaßnahmen unterstützen.

### **Mechanismen der durch Zahnsparungen vermittelten Immuntoleranz gegen Nickelionen**

In einem zellbiologischen Projekt beschäftigen wir uns mit den Ergebnissen unserer Meta-Analyse, wonach eine kieferorthopädische Behandlung die Inzidenz der Nickelallergie signifikant reduziert und somit einen protektiven Effekt zu haben scheint. Wir wollen die molekularen Mechanismen dieser oralen Toleranzinduktion aufklären, insbesondere inwiefern gingivale dendritische Zellen und Gewebsfibroblasten der oralen Schleimhaut zur Ausbildung der Immuntoleranz beitragen könnten. Dies könnte sich möglicherweise ganz allgemein zur Bekämpfung von Allergien nutzen lassen.

### **Lehre**

Der Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde – insbesondere Kieferorthopädie beteiligt sich an der curricularen Lehre des Studiengangs Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist das Skills Lab. Dort werden im Rahmen des kieferorthopädischen Technikkurses und der Behandlungskurse klinikbasierte, praktische Übungsprogramme angeboten. Diese sind mit umfangreichen Übungsmaterialien zur kieferorthopädischen Befunderhebung und -auswertung sowie der kontrollierten klinischen Anwendung kieferorthopädischer Apparaturen ausgestattet. Zudem werden medizinisch-naturwissenschaftliche Promotionen betreut, und die Weiterbildung zum Fachzahnarzt bzw. zur Fachzahnärztin der Kieferorthopädie wird im Rahmen des Bayerischen Curriculums durchgeführt.

### **Ausgewählte Publikationen**

Ludwig KU et al. Imputation of orofacial clefting data identifies novel risk loci and sheds light on the genetic background of cleft lip ± cleft palate and cleft palate only. *Hum Mol Genet.* 2017; 26:829-842

Papageorgiou SN, Kutschera E, Memmert S, Gözl L, Jäger A, Bourauel C, Eliades T. Effectiveness of early orthopaedic treatment with headgear: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod.* 2017; 39:176-187

Detterbeck A, Hofmeister M, Haddad D, Weber D, Schmid M, Hölzing A, Zabler S, Hofmann E, Hiller KH, Jakob P, Engel J, Hiller J, Hirschfelder U. Determination of the mesiodistal tooth width via 3D imaging techniques with and without ionizing radiation: CBCT, MSCT, and  $\mu$ CT versus MRI. *Eur J Orthod.* 2017;39(3):310-319

Grozdinska A, Hofmann E, Schmid M, Hirschfelder U. Prevalence of temporomandibular disorders in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Orofac Orthop.* 2018;79(4):277-288

Böhmer AC, Gözl L, Kreuzsch T, Kramer FJ, Pötzsch B, Nöthen MM, Jäger A, Mangold E, Knapp M, Ludwig KU. In-

vestigation of dominant and recessive inheritance models in genome-wide association studies data of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Birth defects research.* 2018; 110:336-341

Hofmann E, Detterbeck A, Chepura T, Kirschneck C, Schmid M, Hirschfelder U. Oculoauriculovertrebral spectrum and maxillary sinus volumes: CT-based comparative evaluation. *J Orofac Orthop.* 2018 Jul;79(4): 259-266

# Department of Orthodontics and Orofacial Orthopedics

Chair of Dental, Oral, and Maxillofacial Medicine – especially Orofacial Orthopedics

## Address

Glückstraße 11  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8533643  
Fax: +49 9131 8532055  
www.kieferorthopaedie.uk-erlangen.de

## Directress

Prof. Dr. med. dent. Lina Gölz

## Contact

Dr. rer. nat. Matthias Weider  
Phone: +49 9131 8545653  
matthias.weider@uk-erlangen.de

## Research focus

- MRI in orthodontic diagnosis
- Material scientific examinations of orthodontic materials
- Quality of life of mothers of children with cleft lip and/or palate
- Identification of genetic risk variants by molecular genetics
- Mechanisms of dental brace-induced immune tolerance against nickelions

## Structure of the Department

Professorship: 1  
Personnel: 26  
• Doctors (of Medicine): 10  
• Scientist: 1  
• Graduate students: 3

## Clinical focus areas

- Treatment of newborn babies with cleft lip and/or palate
- Orthodontic treatment of cleft lip and/or palate
- Orthodontic treatment of dysgnathia / malformations of the upper and/or lower jaw
- Orthodontic treatment of craniofacial anomalies and syndromes
- Orthodontic treatment of tooth displacement
- Orthodontic treatment of tooth agenesis (hypo- or oligodontia)
- Evidence-based orthodontics

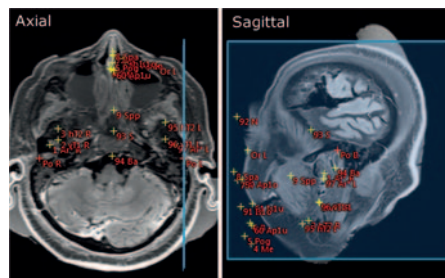
## Research

Research of the Department of Orthodontics and Orofacial Orthopedics includes the implementation of three-dimensional diagnosis in orthodontics. Other research areas are material scientific examinations of orthodontic materials and the quality of life of mothers of children with cleft lip and/or palate (CL/P). Besides this, we are currently building up a molecular genet-

ics laboratory to identify genetic causes for many of our patients' conditions: CL/P, craniofacial dysgnathia, tooth agenesis (hypo- or oligodontia) as well as molar incisor hypomineralization and periodontitis.

## MRI in orthodontic diagnosis

Our department has focused on the application of three-dimensional diagnosis in orthodontics for several years. The conventional technique, computer tomography (CT), has become a well-established gold standard. In spite of excellent accuracy and image quality, each new CT scan exposes patients to radiation. In contrast, magnetic resonance imaging (MRI) allows a three-dimensional, radiation-free medical imaging. Therefore, we are collaborating with the Fraunhofer Institute for Integrated Circuits IIS in Würzburg and the Institute of Radiology of UK Erlangen to develop new MRI sequences with ultra-short echo times in order to enable imaging of hard tissue like teeth and bones. Aim of this study is the development of a platform to examine the practicability of three-dimensional (3D) MRI imaging in orthodontic issues due to the statement of the German society of Orthodontics (DGKFO) on the indication of 3D-imaging and the evaluation of MRI as an alternative imaging technique to CBCT (cone beam computed tomograph), MSCT (multi slice computed tomograph), and industrial MSCT. Moreover, we develop methods of analysis to enable the use of established two-dimensional cephalometric analysis in three-dimensional MRI data sets. The long-term aim of this project is to replace the routine orthodontic X-ray imaging with radiation-free MRI.



Representation of the newly developed cephalometric analysis in three-dimensional MRI data set

## Material scientific examinations of orthodontic material

Further research fields are material scientific examinations of orthodontic materials, their biocompatibility, and the development of antibacterial material for orthodontic applications in collaboration with the Technical University of

Munich. In the long term, by using these materials as bonding material for brackets we want to reduce number and size of demineralized areas after removal of fixed multibracket appliances, thus minimizing risk of caries for patients.

## Quality of life of mothers of children with cleft lip and/or palate

We want to assess the quality of life of mothers having a baby with CL/P. The aim of this study with 12 participating university hospitals is the prospective evaluation of mothers' quality of life, their sense of coherence, and social support after birth of a baby with CL/P. In order to measure changes in quality of life we collect data at three specific time points during the first year – resembling a period of enormous mental stress for parents. Mothers of healthy children are interviewed as controls. Collected data serve to analyze the course of treatment and possible deficits and to estimate the care situation of affected mothers.



Assessing quality of life of mothers of children with CL/P

## Identification of genetic risk variants by molecular genetics

In order to identify risk factors for CL/P, we examine DNA samples from a broad range of patients and, if applicable, their relatives and compare them to data from control groups. In cooperation with the Institutes of Human Genetics of the university hospital of Bonn and of UK Erlangen, we perform next generation sequencing analyses enabling us to analyze large regions of DNA up to whole genomes. Our aim is always to pinpoint (possibly inherited) changes in the patient's DNA sequence that lead to the manifestation of the disease. Chromosomal regions identified in this way serve to find and characterize responsible genes. Those genes are examined in detail with regard to their biological function and how it might cause the cleft. Using the described molecular genetic methods, we also seek to identify relevant genetic loci for craniofacial dysgnathia, tooth agenesis (hypo- or oligodontia) and in future for molar incisor hypomineralization.

In further molecular genetic analyses, we seek to identify gene variants contributing to formation and progression of periodontitis. Although the impact of a genetic component is estimably 33 – 50 %, only a few risk variants have been identified up to now. In order to identify unknown genetic variants causing a higher risk for periodontitis, we perform expression quantitative trait locus (eQTL) analyses. By this innovative method, we can identify changes in the transcriptome of immune cells stimulated with periodontal virulence factors and attribute them to certain gene variants. With the same technique, we investigate on genetic factors influencing atherosclerosis and allergies against metals. For these comprehensive analyses, we cooperate with the Institute of Human Genetics and the Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology of the university hospital of Bonn and with the Department of Cardiology, Angiology and Pneumonology of the university hospital of Heidelberg and Center of Human Genetics of the university hospital of Marburg. At best, our molecular genetic analyses lead to new diagnostic possibilities that could direct appropriate therapeutic measures in the sense of personalized medicine. The acquired knowledge might also help to develop new medication and preventive measures.

### **Mechanisms of dental brace-induced immune tolerance against nickel ions**

In a cell biological project we focus on the fact that small amounts of nickel ions released from dental braces can desensitize the immune system. Thus, they may exert a protective effect against the development of nickel allergies. We want to elucidate the molecular mechanisms how dendritic cells as well as fibroblasts of the gingiva may contribute to immune tolerance. This might prove useful for fighting allergies in general.

### **Teaching**

The Chair of Dental, Oral, and Maxillofacial Medicine – especially Orofacial Orthopedics is engaged in dental medicine. Within the scope of orthodontic analysis and treatment, the curriculum comprises comprehensive clinically based material. Skills lab work enables the students to collect and evaluate diagnostic data and to control the clinical application of orthodontic devices.

In addition, MD and PhD theses are supervised, and residents are further trained to become specialized orthodontists according to the Bavarian Curriculum.

### **Selected publications**

Ludwig KU et al. Imputation of orofacial clefting data identifies novel risk loci and sheds light on the genetic background of cleft lip ± cleft palate and cleft palate only. *Hum Mol Genet.* 2017; 26:829-842

Papageorgiou SN, Kutschera E, Memmert S, Gözl L, Jäger A, Bourauel C, Eliades T. Effectiveness of early orthopaedic treatment with headgear: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod.* 2017; 39:176-187

Detterbeck A, Hofmeister M, Haddad D, Weber D, Schmid M, Hölzing A, Zabler S, Hofmann E, Hiller KH, Jakob P, Engel J, Hiller J, Hirschfelder U. Determination of the mesio-distal tooth width via 3D imaging techniques with and without ionizing radiation: CBCT, MSCT, and  $\mu$ CT versus MRI. *Eur J Orthod.* 2017;39(3):310-319

Grozdinska A, Hofmann E, Schmid M, Hirschfelder U. Prevalence of temporomandibular disorders in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Orofac Orthop.* 2018;79(4):277-288

Böhmer AC, Gözl L, Kreusch T, Kramer FJ, Pöttsch B, Nöthen MM, Jäger A, Mangold E, Knapp M, Ludwig KU. Investigation of dominant and recessive inheritance models in genome-wide association studies data of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Birth defects research.* 2018; 110:336-341

Hofmann E, Detterbeck A, Chepura T, Kirschneck C, Schmid M, Hirschfelder U. Oculoauriculovertebral spectrum and maxillary sinus volumes: CT-based comparative evaluation. *J Orofac Orthop.* 2018 Jul;79(4): 259-266