

# 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 Gölz

## Ansprechpartner

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

## Forschungsschwerpunkte

- Einfluss verschiedener Regulatoren auf die Entstehung von LKG-Spalten
- Identifizierung genetischer Risikovarianten durch molekulargenetische Untersuchungen
- Orale Symbiose und Dysbiose
- Histologische und histomorphometrische Untersuchung der *Sutura palatina mediana*
- MRT für die kephalometrische Analyse in der kieferorthopädischen Diagnostik
- *In vitro* Simulation orthodontischer Prozesse
- Werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien

## Struktur der Klinik

Professur: 1  
Beschäftigte: 23  
• Ärzte: 10  
• Wissenschaftler: 1  
• Promovierende: 11

## 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
- Kieferorthopädische Erwachsenenbehandlung

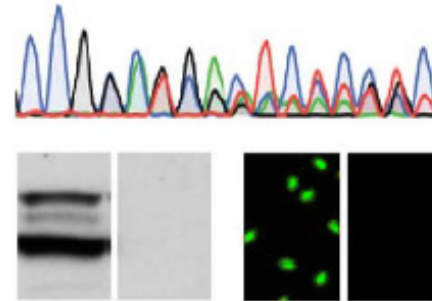
## Forschung

Die Forschung der Zahnklinik 3 beschäftigt sich mit der Aufklärung molekularer Ursachen für viele der Erkrankungen unserer Patienten: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKG-Spalten), kraniofaziale Dysgnathien, dentale Nichtanlagen (Hypo- bzw. Oligodontien) sowie die Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation und Parodontitis. Weitere Themengebiete unserer Forschung sind die Zusammensetzung des oralen Mikrobioms, die histomorphometrische Analyse der *Sutura palatina*, die Anwendung der dreidimensionalen Diagnostik in der Kieferorthopädie, *in vitro* Untersuchungen molekularer Prozesse während

der kieferorthopädischen Behandlung sowie werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien.

## Einfluss verschiedener Regulatoren auf die Entstehung von LKG-Spalten

LKG-Spalten sind häufige angeborene Fehlbildungen. Die Ätiologie ist komplex, wenig verstanden und abhängig von exogenen und genetischen Faktoren. Um die genetischen Ursachen für LKG-Spalten besser zu verstehen, erforschen wir in einem IZKF-geförderten Projekt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie die Funktion von verschiedenen Regulatoren, welche die Gaumenentwicklung steuern.



Analyse eines Gen-Knockouts mittels DNA-Sequenzierung (oben), Western blot (unten links) und Immunfluoreszenzfärbung (unten rechts)

## Identifizierung genetischer Risikovarianten durch molekulargenetische Untersuchungen

Um neue genetische Risikofaktoren für die Entstehung von LKG-Spalten zu identifizieren, werden DNA-Proben von Betroffenen und deren Familienangehörigen 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 führen können. 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 der Fehlbildung. Mit den hier skizzierten molekulargenetischen Untersuchungen analysieren wir ebenfalls auslösende genetische Loci für kraniofaziale Dysgnathien und dentale Nichtanlagen (Hypo- bzw. Oligodontien).

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 Entwicklung neuer Medikamente und Präventionsmaßnahmen unterstützen.

## Orale Symbiose und Dysbiose

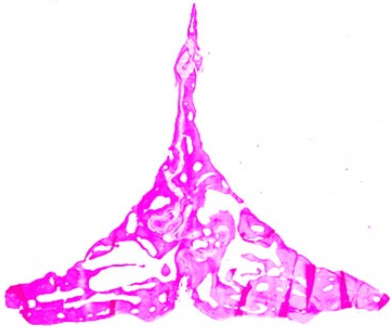
Um Risikopatienten und prognostische Marker für orale Dysbiose und Krankheiten zu detektieren, untersuchen wir in Kooperation mit dem Institut für klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene das orale Mikrobiom und die lokalen Zytokin-Konzentrationen mittels 16S rDNA Sequenzierung und Multiplex Immuno-Assays in verschiedenen Patienten-Kohorten. Wir untersuchen insbesondere die Zusammensetzung des Mikrobioms und die Zytokin-Konzentrationen innerhalb spezifischer oraler Nischen (Gaumen, Zunge, Wange, Sublingualraum, Plaque, Sulkusflüssigkeit und Speichel).



MDS-Plot zur Veranschaulichung der Diversität der Mikrobiome zweier Probanden innerhalb verschiedener oraler Nischen

### Histologische und histomorphometrische Untersuchung der Sutura palatina mediana

Der harte Gaumen ist für die kieferorthopädische Behandlung von enormer Wichtigkeit. Durch Erweiterung der *Sutura palatina* können der Oberkiefer und gleichsam der Nasenboden transversal nachentwickelt werden. Die Verbesserung der Nasenatmung als Nebeneffekt der kieferorthopädischen Therapie hat demnach auch hohe allgemeinmedizinische Relevanz. Je nach Alter des Patienten erfolgt diese Erweiterung entweder mittels herausnehmbaren Zahnspangen oder bei Erwachsenen chirurgisch unterstützt in Form einer Distraktionsosteogenese wobei die cut-off Werte hier oftmals empirischer Natur sind. Ziel des vorliegenden Projektes ist, weitere Einblicke hinsichtlich der Morphologie sowie des Metabolismus der *Sutura palatina mediana* verschiedener Altersgruppen zu gewinnen. Histologische und immunohistochemische Färbungen sowie histomorphometrische Analysen werden in Kooperation mit dem Institut für Funktionelle und Klinische Anatomie durchgeführt, um die strukturellen Gegebenheiten der *Sutura palatina mediana* zu erfassen.



HE-Färbung der Sutura palatina mediana

### MRT für die kephalometrische Analyse in der kieferorthopädischen Diagnostik

Bereits seit einigen Jahren erforscht unsere Abteilung das Potential und die Möglichkeiten von dreidimensionaler Bildgebung bezogen auf kieferorthopädische Fragestellungen. Im Rahmen der kieferorthopädischen Diagnostik und Behandlungsplanung wird standardmäßig ein Fernröntgenseitenbild aufgenommen und als Basis für die kephalometrische Analyse verwendet. Allerdings birgt diese zweidimensionale Röntgenaufnahme mehrere Nachteile: unter anderem Strukturüberlagerungen bedingt durch die zweidimensionale Abbildung dreidimensionaler Strukturen, die Abhängigkeit der Darstellung von der Positionierung des Kopfes und zu guter Letzt die Belastung durch Röntgenstrahlung. Um diese Limitationen zu umgehen arbeiten wir an einer Methode, die Magnetresonanztomographie (MRT) zur kephalometrischen Analyse zu verwenden. Diese Technologie wurde jedoch entgegengesetzt der kephalometrischen Bedürfnisse ursprünglich zur Abbildung des Weichgewebes erfunden. Durch neue Entwicklungen in den letzten Jahren wurde aber auch die Darstellung von Hartgewebe (wie Knochen und Zähne) ermöglicht, so dass eine Verwendung zur Kephalmetrie in Frage kam. In Kooperation mit dem Fraunhofer Institut in Würzburg und der Radiologie des UK Erlangen entwickelten wir in mehreren Vorstudien eine spezielle Aufnahme sequenz, die unseren kieferorthopädischen Anforderungen entspricht.

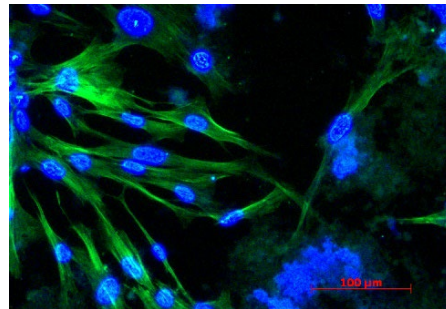
Mit mehreren, aufeinander aufbauenden Studien wollen wir die klinische Vergleichbarkeit von auf Fernröntgenseitenbild und auf MRT basierenden kephalometrischen Analysen zeigen. Das Langzeit-Ziel unseres Projektes ist die Einführung der MRT als mögliches diagnostisches Mittel in der Kieferorthopädie und folglich auch die Reduzierung der Strahlenbelastung insbesondere für Kinder und Jugendliche.

### In vitro Simulation orthodontischer Prozesse

Bei der kieferorthopädischen Behandlung kommt es durch Zug- und Druckbelastungen zum Auf- und Abbau von Knochenmaterial. Um die molekularen Vorgänge während dieser Prozesse aufzuklären und das Knochen-remodelling besser zu verstehen, benutzen wir verschiedene Zellkultur-basierte *in vitro* Modelle wie die Simulation orthodontischer Druckkräfte durch die Applikation von Glasplättchen mit definiertem Gewicht auf humane Parodontalligament-Fibroblasten.

### Werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien

Ein weiterer Forschungsbereich sind werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien und die Herstellung antibakteriell wirksamer Materialien für den kieferorthopädischen Anwendungsbereich. 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. Des Weiteren werden Zyto- und Genotoxizitätsuntersuchungen von orthodontischen Composite Materialien durchgeführt. Hierbei werden insbesondere genetische Veränderungen, respektive Methacrylat-induzierte Doppelstrangbrüche mittels  $\gamma$ H2AX Assay aufgedeckt und klinisch relevante EC-50 Kurven etabliert.



Calcein-Färbung (grün) und DAPI-Gegenfärbung (blau) auf humane Gingiva-Fibroblasten zur Detektion lebender Zellen

### 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 Befundauswertung sowie der kontrollierten klinischen Anwendung kieferorthopädischer Apparaturen ausgestattet. Zudem werden medizinische sowie naturwissenschaftliche Promotionen betreut, und die

Weiterbildungsassistentinnen und –assistenten werden im Rahmen des Bayerischen Curriculums zum Fachzahnarzt bzw. zur Fachzahnärztin der Kieferorthopädie weitergebildet.

### Ausgewählte aktuelle Publikationen

Safi S, Frommholz D, Reimann S, Götz W, Bourauel C, Neumann AL, Hoerauf A, Ilges H, Safi AF, Jäger A, Hübner MP, Gözl L (2019) Comparative study on serum-induced arthritis in the temporomandibular and limb joint of mice. *Int J Rheum Dis* DOI 10.1111/1756-185x.13486

Buerfent BC, Gözl L, Hofmann A, Ruhl H, Stamminger W, Fricker N, Hess T, Oldenburg J, Nöthen MM, Schumacher J, Hübner MP, Hoerauf A (2019) Transcriptome-wide analysis of filarial extract-primed human monocytes reveal changes in LPS-induced PTX3 expression levels. *Sci Rep* 9(1):2562. DOI 10.1038/s41598-019-38985-x

Taubmann A, Willershausen I, Walter C, Al-Maawi S, Kaina B, Gözl L (2020) Genotoxic and cytotoxic potential of methacrylate-based orthodontic adhesives. *Clinical Oral Investigations* DOI 10.1007/s00784-020-03569-x

Weider M, Schröder A, Docheva D, Rodrian G, Enderle I, Seidel CL, Andreev D, Wegner M, Bozec A, Deschner J, Kirschnick C, Proff P, Gözl L (2020) A Human Periodontal Ligament Fibroblast Cell Line as a New Model to Study Periodontal Stress. *International journal of molecular sciences* 21(21) DOI 10.3390/ijms21217961

Seidel CL, Gerlach RG, Wiedemann P, Weider M, Rodrian G, Hader M, Frey B, Gaipil US, Bozec A, Cieplik F, Kirschnick C, Bogdan C, Gözl L (2020) Defining Metaniches in the Oral Cavity According to Their Microbial Composition and Cytokine Profile. *International journal of molecular sciences* 21(21) DOI 10.3390/ijms21218218

Seidel A\*, Seidel CL\*, Weider M, Junker R, Gözl L, Schmetzer H (2020) Influence of Natural Killer Cells and Natural Killer T Cells on Periodontal Disease: A Systematic Review of the Current Literature. *International journal of molecular sciences* 21(24) DOI 10.3390/ijms21249766; \*contributed equally