

Ursachen und Folgen von Parodontopathien verstehen

DZW-Gespräch mit Prof. Dr. James Deschner, Leiter des klinischen Verbundprojekts KFO 208, sowie den Sprechern der KFO 208 Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen und Prof. Dr. Andreas Jäger

Seit mehr als fünf Jahren fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) zusammen mit der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn die Klinische Forschergruppe (KFO) 208 „Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte“. Die DZW hat von Beginn an immer wieder über dieses große Forschungsprojekt berichtet.

Über aktuelle Erkenntnisse zum Thema sprach jetzt die Zahnärztin und Fachjournalistin Dr. med. dent. Aneta Pecanov-Schröder für die DZW mit Prof. Dr. med. dent. James Deschner, Leiter der deutschlandweit ersten und einzigen von der DFG geförderten Klinischen Forschergruppe in der Zahnmedizin, sowie den Sprechern dieses Verbundprojekts, Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen und Prof. Dr. Andreas Jäger.

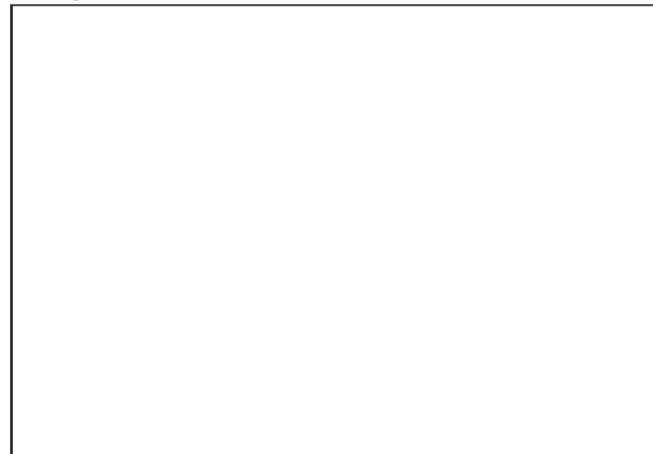
DZW: Zehn Teilprojekte innerhalb der KFO 208 sind den genetischen, zellbiologischen und biomechanischen Zusammenhängen von Parodontopathien auf der Spur. Warum sollten sich die Leser für die gewonnenen Erkenntnisse interessieren?

Prof. Dr. med. dent. James Deschner: Die Parodontitis zählt zu den häufigsten Krankheiten beim Menschen. Sie ist in jeder Zahn-

arztpraxis präsent und will erfolgreich behandelt werden. Durch die alternde Gesellschaft, die inzwischen in der Regel eine gute Kariesprävention und -therapie erfährt, bleiben mehr Zähne erhalten. Damit steigt vermutlich die Zahl der Parodontitis-Erkrankungen zukünftig noch an. Deshalb ist es für Kolleginnen und Kollegen in der Praxis wichtig zu wissen, welche Themen mit Bezug zu parodontalen Erkrankungen beforscht werden und ob neue Erkenntnisse bereits gewonnen werden konnten. Es gibt in jedem Fall noch weiteren (Auf-)Klärbedarf. Die Annahme beispielsweise, dass durch erfolgreiche Präventivmaßnahmen ein Rückgang der Parodontitis-Prävalenz erzielt werden kann, wurde kaum erfüllt. Bisher weiß man, dass Parodontitis durch Bakterien verursacht wird und dass die Entzündung zum Abbau von parodontalen

Geweben führt. Andererseits ist das individuelle Immunsystem oft schlichtweg zu tolerant gegenüber bestimmten Bakterien. Das gilt es weiter zu erforschen. Gut ist sicherlich auch zu wissen, wo und wie man sich an den Studien beteiligen kann. Ich denke da beispielsweise an die Rekrutierung

Anzeige



von Patienten für klinische oder genetische Studien oder die Bereitstellung von Geweben für *in vitro*-Untersuchungen.

DZW: Weshalb war es wichtig, diese Arbeiten im Verbund anzugehen?

Deschner: Parodontitis ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, der man auch nur multidisziplinär begegnen kann. Wenn man sie umfassend, nachhaltig und sichtbar erforschen will, schafft man das nur im Verbund, denn die einzelnen Bereiche be-
fassen sich unter anderem mit

Fragestellungen, welche die Zellbiologie, Immunologie, Genetik, Biomechanik, Physik und Mathematik betreffen. Gelingt es, mit Medizinern und Naturwissenschaftlern zusammenzuarbeiten, kann so auch auf ein anderes Equipment, eine etablierte Infrastruktur und zusätzliche Expertise zurückgegriffen werden. Solche Synergismen liefern umfassendere Ergebnisse und sind nicht nur die Summe aller Teilergebnisse.

DZW: Hätten die bisher gewonnenen Erkenntnisse auch in Einzelprojekten erzielt werden können?

Deschner: Wie gesagt, durch eine konstruktive Zusammenarbeit der einzelnen Projektgruppen und die daraus resultierenden Synergismen lässt sich eine größere Wirkung erzielen. Neben der umfassenden – und zusätzlich vor Ort stattfindenden – Evaluierung der einzelnen Projekte nach drei Jahren ist ein weiteres Merkmal des Verbundprojekts, dass eine nachhaltige Infrastruktur geschaffen worden ist und Gelder für die Organisation, für Symposien, die Öffentlichkeitsarbeit etc. bereitgestellt werden – das gibt es bei Einzelprojekten nicht und eröffnet in vielerlei Hinsicht mehr Möglichkeiten.

DZW: Ziel ist es, die Erkenntnisse in Prävention, Diagnostik und Therapie münden zu lassen, nutzbar im Praxisalltag. Gleichwohl wirken die Ergebnisse noch sehr grundlagenorientiert. Aus welchen Teilprojekten lassen sich aktuell praxisorientierte Erkenntnisse generieren?

Deschner: Was praxisnah ist und was nicht, lässt sich nicht so einfach sagen, denn letztlich ist alles irgendwie mit der Praxis vernetzt. Zum Beispiel befasst sich



Prof. Dr. James Deschner ist Leiter des klinischen Verbundprojekts KFO 208 und an der Zahnklinik der Universität Bonn tätig.
Foto: privat

Teilprojekt 1 mit der Rolle verschiedener Zellen des Immunsystems bei chronischer Parodontitis (PD Jean-Pierre Allam, Prof. Natalija Novak, Dermatologie, Universität Bonn). Dort werden T-Helfer-Subpopulationen untersucht, deren Bedeutung man vor allem aus der Immunologie kennt. Durch Beeinflussung dieser Subpopulationen gelingt es möglicherweise, die Parodontitis besser zu therapieren. Interessant und praxisnah sind auch Überlegungen zur Immuntoleranz: Vielleicht sind einige Menschen bestimmten Bakterien gegenüber zu tolerant. Ein weiterer interessanter Aspekt betrifft die Allergene. Man weiß inzwischen, dass Bakterien mit bestimmten Oberflächen-Antigenen eine Immunantwort hervorrufen können, die sich gegen uns selbst richtet – bedeutend für die Erforschung

ausüben kann. So hemmt es zum Beispiel die regenerationsfördernde Wirkung von Schmelzmatrixproteinen.

DZW: Welche Bedeutung hat das für die Praxis?

Deschner: Dass Parodontitis mit Adipositas, Übergewicht, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus assoziiert ist, hat weitreichende Bedeutung für die Praxis. So kann zum Beispiel davon ausgegangen werden, dass ein adipöser Patient ein erhöhtes Risiko für die Entstehung und Progression einer Parodontitis aufweist. Weiterhin ist denkbar, dass adipöse Patienten auch schlechter auf eine konventionelle oder regenerative Therapie ansprechen. Unsere Studien und klinische Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen legen diese Vermutung nahe. Dass Diabetiker ein

Gestörter Fett- und Zuckerstoffwechsel im Fokus

DZW: Im Fokus des Teilprojekts 3 (PD Dr. Arne Schäfer, Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen, Prof. Dr. S. Schreiber) steht, die Funktionen eines Risikogens (ANRIL) für Herzinfarkt und Parodontitis zu entschlüsseln. Welche Erkenntnisse spielen in der Anwendung respektive im Praxisalltag eine Rolle?

Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen: Bei ANRIL handelt es sich um das wichtigste Risikogen für Herzinfarkt und Parodontitis. Bislang war die Funktion von ANRIL bei der Entstehung beider Erkrankungen völlig unklar. Jetzt wurden erstmals bedeutende Funktionen des Gens entschlüsselt. PD Dr. Arne Schäfer und sein Doktorand Gregor Bochenek entwickelten ein molekularbiologisches Konstrukt, mit dem das ANRIL-Gen zu definierten Zeitpunkten an- und ausgeschaltet werden kann und schleusten dies in Zellkulturen ein. Dann wurde beobachtet, welche Gene beim Ausschalten von ANRIL hoch- oder herunterreguliert werden. Drei Gene, welche in einem wichtigen Zusammenhang zum Fett- und Zuckerstoffwechsel stehen, werden in ihrer Funktion herabgesetzt.

Die Ergebnisse wurden kürzlich in der sehr angesehenen Fachzeitschrift *Human Molecular Genetics* publiziert („The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10“). Ganz ohne Zweifel ist diese Publikation auch für die



Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen, Sprecher der Klinischen Forschergruppe 208 und Direktor der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, Uni Bonn

Wahrnehmung der Parodontitis in der internationalen medizinischen Forschung bedeutsam, da sie auch von einer Vielzahl von Kardiologen und Onkologen gelesen werden wird. Für die Ergebnisse ihrer Arbeit wurden PD Dr. Arne Schäfer und Gregor Bochenek im November mit dem Miller-Preis, der höchsten wissenschaftlichen Auszeichnung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, geehrt. „Unsere Ergebnisse bringen uns bei der Erforschung der genetischen Ursachen des Herzinfarkts einen sehr großen Schritt voran“, sagt Arne Schäfer. „Sie weisen auch darauf hin, dass ein gestörter Fett-

und Zuckerstoffwechsel, vermutlich durch seine Effekte auf die Bildung von Entzündungsmediatoren, eine große Rolle bei der Entstehung der Parodontitis spielt. Parodontitis und die Arteriosklerose, die häufig zu Herzinfarkten führt, scheinen einen gemeinsamen kausalen Zusammenhang zu haben, der möglicherweise auch in Prozessen des Fettstoffwechsels zu finden ist.“

Schäfer weist zudem auf den weltweit einmaligen, großen Einsatz von Zahnärzten insbesondere aus Deutschland, den Niederlanden und Österreich hin, der diese Studie erst möglich gemacht hatte. Nach wie vor werden Patienten mit fortgeschrittener aggressiver Parodontitis gesucht, die bereit sind, sich Blut für genetische Analysen abnehmen zu lassen.

KFO 208 – eine krankheits- und patientenorientierte multidisziplinäre Forschergruppe zur Erforschung von Ursachen und Folgen von Parodontopathien

- gegründet 2008, Leitung: Prof. Dr. med. dent. James Deschner; Sprecher: Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen und Prof. Dr. Andreas Jäger
- deutschlandweit erste und einzige von der DFG geförderte Klinische Forschergruppe in der Zahnmedizin
- Das Verbundprojekt umfasst neun fachliche und zwei strukturelle multidisziplinäre Teilprojekte, die dank der DFG-Förderung und -begleitung sowie der Unterstützung durch die Universität Bonn nachhaltig aufgebaut, etabliert und geprüft wurden.
- nähere Informationen zu den Forschungsinhalten der einzelnen Teilprojekte unter www.ukb.uni-bonn.de/kfo208

der Zusammenhänge von Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen oder rheumatoider Arthritis.

Parodontitis ist signifikant mit Adipositas, Übergewicht, Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom verbunden. Ein Teilprojekt befasst sich mit der Assoziation zwischen Parodontitis und Adipositas. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist noch unklar. Es wird angenommen, dass Adipokine (entzündungsfördernde Moleküle, die im Fettgewebe synthetisiert und ins Blut abgegeben werden) eine Rolle spielen. Das Teilprojekt untersucht unter anderem, welche Effekte das Adipokin Visfatin auf das Parodont

erhöhtes Risiko für Parodontitis aufweisen und Parodontitis die Blutzuckereinstellung bei Diabetes verschlechtert, ist seit langem bekannt. Neu ist aber nun, dass auch Adipositas und Übergewichtigkeit, die zu Diabetes Typ 2 beitragen, in enger Verbindung mit Parodontitis stehen. Interessant dürfte auch sein, wie die Assoziation zwischen Adipositas mit Parodontitis zustande kommt. Eigene Studien deuten darauf hin, dass Adipokine, die verstärkt im vermehrten Fettgewebe bei adipösen Patienten gebildet werden, die Entzündung im Parodont verstärken. Im Rahmen tierexperimenteller Studien wurde von anderen Forschern interessanter-

weise gezeigt, dass der durch Diabetes verstärkte parodontale Knochenabbau gehemmt werden kann, wenn man die „glykierten“ Proteine, die bei erhöhtem Blutzucker entstehen, mit bestimmten Molekülen „abfängt“. Übertragen auf Adipositas-Patienten mit Parodontalerkrankungen wäre so beispielsweise denkbar, ein entsprechendes Gel in die Zahnfleischtasche zu applizieren, das entzündungsfördernde Adipokine „wegbindet“. So ließen sich der Krankheitsverlauf und die Therapie möglicherweise positiv beeinflussen. Nicht auszuschließen ist aber auch, dass Parodontitis über verschiedene Mechanismen (Appetit-anregende Bakterien oder Nahrungsauswahl) die Entstehung einer Adipositas fördert oder aber gemeinsame Risikofaktoren, zum Beispiel bestimmte Genvarianten, für den Zusammenhang verantwortlich sind.

DZW: Wenn Sie die Erkenntnisse bündeln – wie geht es weiter? Fließen sie konkret in therapeu-

tische Ansätze und neue Produkte ein?

Deschner: From the bench to the clinic – das ist das Ziel. Der Zahnarzt kann aber heute schon im Aufklärungsgespräch sagen, dass es die soeben erwähnten Assoziationen gibt. Demnach haben adipöse Menschen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einer Parodontitis zu erkranken. Zudem wird die Parodontitis vermutlich stärker ausgeprägt sein. Damit ist auch die Wahrscheinlichkeit, an den Folgen einer Parodontitis zu leiden (inklusive Zahnausfall und Allgemeinerkrankungen) höher als bei jemandem, der normalgewicht ist. Die Sensibilisierung der Zahnärzte (und auch der Gesellschaft) für dieses Thema ist wichtig. Vor einiger Zeit wäre es undenkbar gewesen zu behaupten, Übergewicht beziehungsweise Fettleibigkeit hänge mit Parodontitis zusammen. Aber heute weiß man aufgrund der Forschung mehr.

DZW: Welche Erkenntnisse haben Sie überrascht?

Deschner: Es deutet einiges darauf hin, dass man die Bedeutung der Entzündung für die Heilung bisher überschätzt hat. Heute würde ich nicht mehr unterschreiben, dass man einen ausgeprägten Entzündungsprozess als Phase für die Wundheilung in jedem Falle braucht.

Die zweite überraschende Erkenntnis: Wir hatten erwartet, dass sich geringe biomechanische Kräfte positiv auf die Heilung von Parodontopathien auswirken – das war aber nicht der Fall, zumindest in unseren bisherigen präklinischen Studien. Egal ob gering oder stärker, jede mechanische Belastung wirkte sich zumeist negativ aus. Daraus schlussfolgern wir, dass mit der Ausschaltung von Belastungen, zumindest in der anfänglichen Phase der parodontalen Heilung, bessere Ergebnisse erzielt werden könnten. Weiterhin ist es unserem Genetik-Projekt (Prof. S. Schreiber, PD

Dr. A. Schäfer, beide Klinische Molekularbiologie, Universität Kiel, und Prof. S. Jepsen, Parodontologe, Universität Bonn) gelungen, Genabschnitte im Rahmen dieses Forschungsprojekts erfolgreich als Parodontitis-Risikofaktoren zu identifizieren.

DZW: Die Forschungen sind auf sechs Jahre angelegt. Wurde mit der Zusammenfassung der Ergebnisse beim letzten Workshop eine „Schlussphase“ eingeläutet? Kann KFO 208 weiter gefördert werden?

Deschner: Eine Verlängerung ist nicht möglich. Wir haben das Ziel und wir spüren die Verpflichtung gegenüber der DFG, der Fakultät und der Universität Bonn, das Projekt auf jeden Fall in einer anderen Form fortzusetzen. Wir wollen darin weiter forschen und gleichzeitig die Nachwuchsarbeit vorantreiben. So hat sich zum Beispiel innerhalb der Klinischen



Einen Beitrag und ein Interview mit dem Miller-Preisträger PD Dr. Arne Schäfer (Mitte) finden Sie auch auf www.dzw.de, Shortlink <http://dzw.de/OPIKJ>

Foto: DZW-tv

Forscherguppe eine Vielzahl von jungen Kolleginnen und Kollegen promoviert beziehungsweise sogar habilitiert. In diesem Sommer wird erst einmal nach sechs Jahren Forschung mit monatlichen Seminaren, jährlichen Work-

shops und einem internationalen Symposium ein weiteres internationales Symposium stattfinden, auf dem wir die Ergebnisse aus unserem multidisziplinären Projekt umfassend präsentieren werden. ■

Neues Mediator-Protein für Gewebedestruktionen untersucht

DZW: In Teilprojekt 8 (Prof. Dr. Stefan Lossdörfer, Prof. Dr. Andreas Jäger, und Dr. Michael Wolf) richtet sich das Forschungsinteresse auf das „High Mobility Group Box Protein 1“ (HMGB1). Welche Bedeutung hat HMGB1 in der Zahnheilkunde und Kieferorthopädie?

Prof. Dr. Andreas Jäger: Das erst kürzlich entdeckte, auch als „Alarmin“ bezeichnete Protein High-mobility-group-box-protein 1 (HMGB1) ist der aktuell neu definierten Gruppe der „stress-induzierten“ Proteine zuzuordnen. Diese zumeist konstitutiv vorhandenen Proteine werden im Rahmen von induzierten Gewebeumbauprozessen sezerniert und dienen nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand der Regulation von Umbauprozessen.

Eine Fehlregulation dieser Mediatoren kann in unserem Bereich zum Beispiel an der Entstehung parodontaler Schäden an Hart- und Weichgeweben wie beispielsweise von Resorptionen an der Zahnwurzel, parodontalem Knochenabbau und Attachementverlust beteiligt sein. So konnte auch bereits in Untersuchungen bei Patienten mit entzündlichen Parodontalerkrankungen ein erhöhter HMGB1-Spiegel als Marker für eine akute Gewebereaktion in der Sulkusflüssigkeit nachgewiesen werden.

In den Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnte das HMGB1-Protein erstmals in den Zellen des Zahnhalteapparats (PDL-Zellen) lokalisiert werden und eine spezi-



Prof. Dr. Andreas Jäger, Sprecher der Klinischen Forschergruppe 208 und Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie, Uni Bonn.

fische Rolle in der Koordination von lokalen immunologischen Prozessen aufgezeigt werden. Die Regulation von HMGB konnte hierbei insbesondere im parodontalen Remodelling in der Folge mechanischer Stimuli, wie sie auch unter anderem auch bei der kieferorthopädischen Zahnbewegung auftreten, nachgewiesen werden.

Der Fokus derzeitiger Untersuchungen konzentriert sich neben der Aufschlüsselung der beteiligten Signaltransduktionswege von HMGB1 auf die Erforschung körpereigener Faktoren mit zytoprotektiven Eigenschaften zur Regulation der HMGB1-Expression. Der Wunschgedanke hierbei ist es, möglicherweise künftig überschießende Immunreaktionen und die damit vergesellschafteten Gewebedestruktionen auch im Bereich des Zahnhalteapparats kontrollieren zu können.