

Klinische Forschergruppe 208, Klinische Forschergruppe 208 »Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte«, in: Spitzenforschung in der Zahnheilkunde. Innovationen und Auszeichnungen 2015, hrsg. von der ALPHA Informations-GmbH, Lampertheim 2015, S. 10–29.

Klinische Forschergruppe 208 »Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte«. Ein Rückblick, Fazit und Ausblick

KLINISCHE FORSCHERGRUPPE 208, BONN



Vom September 2008 an förderte die Deutsche Forschungsgemeinschaft gemeinsam mit der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn die Klinische Forschergruppe (KFO) 208 »Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte«. In diesem breit angelegten interdisziplinären Verbundprojekt forschten Parodontologen, Kieferorthopäden, Kardiologen, Dermatologen, Molekularbiologen, Physiker gemeinsam mit Genetikern aus Kiel und Mathematikern aus Lugano über die Ätiologie von Parodontopathien sowie darüber, wie diesen vorgebeugt werden kann und wie sie sich besser diagnostizieren und behandeln lassen (**Abb. 1**). Mit der Etablierung der KFO 208 an der Universität Bonn sollten zudem die forschungsorientierten Strukturen gestärkt, der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert, die Kooperation zwischen Klinikern und Grundlagenforschern intensiviert und der Verbund zwischen Zahnheilkunde und Medizin

gestärkt werden. Mit der thematischen Ausrichtung passte die KFO 208 sehr gut in die Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn (Immunologie und Infektiologie, genetische Medizin und genetische Epidemiologie sowie Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems). Das Verbundprojekt war auf sechs Jahre ausgelegt und wurde zunächst mit ca. drei Millionen Euro unterstützt. Nach drei Jahren fand die Zwischenevaluation dieses interdisziplinären Verbundprojekts statt. Aufgrund des positiven Votums der Gutachterkommission wurde die Förderung der KFO 208 mit erneut drei Millionen Euro durch die DFG und die Medizinische Fakultät der Universität Bonn fortgesetzt. Mit der Etablierung der KFO 208 wurde deren Leiter James Deschner auf eine Professur für »Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde« berufen, die nach der positiven Zwischenevaluation verstetigt wurde. Sprecher der KFO 208 waren Prof. Søren Jepsen, Direktor der Poliklinik für Parodontologie, Zahn-

Abbildung 1

■ Teilprojektleiter der Klinischen Forschergruppe 208 bei der Wiederbegutachtung 2011. Von links nach rechts: Prof. Henrik Dommisch, Prof. Stefan Lossdörfer, Dr. Birgit Rath-Deschner, PD Arne Schäfer, PD Jochen Winter, Prof. Werner Götz, Prof. James Deschner (vorn) und PD Matthias Wenghoefer (hinten), Prof. Natalija Novak, Prof. Søren Jepsen, PD Jean-Pierre Allam, Prof. Nikos Werner, PD Moritz Kebschull (vorn) und Prof. Andreas Jäger (hinten). Nicht auf dem Foto: Prof. Stefan Schreiber, Prof. Christoph Bourauel und Prof. Rolf Krause.



erhaltung und Präventive Zahnheilkunde, sowie Prof. Andreas Jäger, Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie. Die KFO 208 war deutschlandweit die erste und bisher einzige von der DFG geförderte Klinische Forschergruppe in der Zahnmedizin. Die patienten- und krankheitsorientierte Forschung der KFO 208 fand vor allem am Standort Bonn und in enger Kooperation mit den Universitäten Kiel und Lugano statt. Jährlich veranstaltete die KFO 208 einen Workshop, auf dem die Teilprojektleiter und die in den Teilprojekten beschäftigten Nachwuchswissenschaftler (Gerokstipendiaten, Doktoranden, wissenschaftliche und studentische Hilfskräfte) ihre Ergebnisse einer breiten Öffentlichkeit präsentierten. Zusätzlich wurden zwei internationale Symposien von der KFO 208 organisiert. Auf diesen Symposien präsentierten neben den KFO 208-Teilprojektleitern renommierte internationale Referenten aktuelle Forschungsergebnisse aus den Bereichen Parodontologie, Kieferorthopädie, Biomechanik, Genetik, Innere Medizin und Immunologie. Auf dem internationalen Symposium des vergangenen Jahres referierte unter anderem Frau Prof. Martha Somerman, Direktorin des National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR) der National Institutes of Health (NIH), USA, über die

größte Förderinstitution für biomedizinische Forschung in den USA (**Abb. 2**). Mit der Förderung der KFO 208 durch die DFG und die Universität Bonn war es möglich, Forschungsstellen für Doktoranden und Habilitanden, Stellen für BTAs/MTAs und das Sekretariat der KFO 208 bereitzustellen. Zudem konnten zusätzliche Forschungslabore für molekularbiologische Arbeiten in der Bonner Zahnklinik und ein Sekretariat eingerichtet werden. Die Verbesserung der personellen, räumlichen und apparativen Forschungsinfrastruktur an der Bonner Zahnklinik ermöglichte es, die Forschungsprojekte international kompetitiv durchzuführen und den wissenschaftlichen Nachwuchs erfolgreich zu fördern. Der Erfolg spiegelt sich wider vor allem in den zahlreichen internationalen Publikationen und Auszeichnungen (z. B. Miller-Preis, Arnold-Biber-Preis) sowie in der beachtlichen Anzahl von Promotionen und Habilitationen, aber auch Ruferteilungen und Berufungen, die Teilnehmern der KFO 208 zuteilwurden. Bei der KFO 208 handelte es sich um ein interdisziplinäres Verbundprojekt, das ab der zweiten Förderphase aus 9 fachlichen Teilprojekten bestand. Die Teilprojektleiter stammten aus der Parodontologie (Prof. S. Jepsen, Prof. H. Dommisch, PD M. Kebschull, PD J. Winter), Kieferorthopädie (Prof. A.

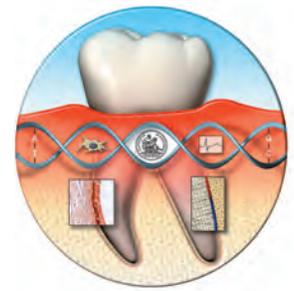


Abbildung 2

■ Referenten und Teilnehmer auf dem internationalen Symposium der Klinischen Forschergruppe 208 2014 in Bonn.



Jäger, Prof. W. Götz, Prof. S. Lossdörfer, Dr. B. Rath-Deschner), Oralmedizinische Technologie (Prof. C. Bourauel), Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie (PD M. Wenghoefer), Experimentellen Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Prof. J. Deschner), Dermatologie (PD Jean-Pierre Allam, Prof. Natalija Novak) und Kardiologie der Universität Bonn (Prof. N. Werner), der Molekularbiologie der Universität Kiel (PD A. Schäfer, Prof. S. Schreiber) sowie der Rechnergestützten Wissenschaften der Universität von Lugano (Prof. R. Krause). Zusätzlich umfasste das Verbundprojekt auch ein eigenes Projekt für die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses sowie ein Koordinationsprojekt. Einige Ergebnisse der Teilprojekte werden im Folgenden kurz dargestellt.

DIE ROLLE ANTIGENPRÄSENTIERENDER ZELLEN BEI CHRONISCHER PARODONTITIS

Das Teilprojekt 1 (PD **J.-P. Allam**, Prof. **N. Novak**) hat sich vor allem den immunentzündlichen Prozessen im gingivalen Epithel und subepithelialen Bindegewebe gewidmet. Speziell bestand das Ziel darin, antigenpräsentierende Zellen (APCs), wie z. B. dendritische Zellen (DCs), Makrophagen (Mo) oder B-Zellen, bezüglich ihrer Lage in den Läsionen bei chronischer Parodontitis zu analysieren und ihre Rolle in Bezug auf Typ17-T-Helferzellen (Th17) zu untersuchen. Biopsien der oralen Mukosa sowie der Gingiva von Stellen mit chronischer Parodontitis wurden mittels Immunhistochemie, Immunfluoreszenz, Flowzytometrie und Real-time PCR analysiert. Die Ergebnisse zeigten eine Dominanz von CD68(+)-Mo-artigen Zellen und CD20(+)-B-Zellen sowie eine starke Th17-Infiltration im Bereich des Taschenbodens in den parodontalen Läsionen, wohingegen CD1a(+)-DCs lediglich im koronalen Anteil nachgewiesen wurden, wo die Th17-Infiltration gering war. Weiterhin zeigten CD68(+)-Mo-artige Zellen eine Expression von CD163, einem typischen Mo-Marker, aber exprimierten gleichzeitig auch typische DCs-Marker, wie z. B. CD11c oder CD209, neben Rezeptoren des innate Immunsystems wie TLR2 und TLR4. Interessanterweise wurde das Th17-induzierende Zytokin IL-23p19 von CD68(+)-Mo-artigen Zellen produziert, aber nicht von CD20(+)-B-Zellen. Zudem resultierte die Stimulation von in vitro generierten CD68(+)-Mo-artigen Zellen durch Lipopolysaccharid von *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) in

einer Hochregulation ihrer IL-23p19 mRNA-Expression, was durch die Blockade von TLR4 gehemmt wurde. Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass IL-17-produzierende Zellen bei chronischer Parodontitis teilweise durch CD68(+)-Mo-artige Zellen, die IL-23p19 bei TLR4-Aktivierung durch *Pg* produzieren, gesteuert werden könnten [Allam et al., 2011a]. Um den potenziellen Nutzen einer Blockade von IL-23p19 und IL-17 zur Hemmung proinflammatorischer Mechanismen bei chronischer Parodontitis als neues Therapieverfahren beurteilen zu können, sind weitere Studien erforderlich. In einem zweiten Projekt wurde zudem die Expression von TGF- β 1, IL-10, Th1-, Th2- und Th17-Zytokinen und -Transkriptionsfaktoren in verschiedenen Regionen der oralen Mukosa und der Haut untersucht [Allam et al., 2011b].

ANTIMIKROBIELLE PEPTIDE IN DER ENTWICKLUNG UND PROGRESSION PARODONTALER ENTZÜNDUNG

Zentraler Fokus des Teilprojekts 2 (Prof. **H. Dommisch**, Prof. **S. Jepsen**) war die Erforschung der frühen angeborenen Immunabwehr (innate immunity) in der Gingiva. Es war das Ziel, die Expression und Regulation antimikrobieller Peptide (humane beta-Defensine 2 und 3, hBD-2, -3; CC-Chemokin-Ligand 20, CCL20; Psoriasin, Pso/S100A7; Calprotectin, S100A8/A9) in gingivalen Zellen (Epithelzellen und Fibroblasten) in vitro sowie in vivo zu untersuchen. Zunächst wurde der Einfluss des oralen kommensalen Bakteriums *Streptococcus gordonii* sowie des parodontalpathogenen Bakteriums *Porphyromonas gingivalis* auf die Expression antimikrobieller Peptide (AMPs) untersucht. Es zeigte sich, dass AMPs als Antwort der Gingivaepithelzellen auf *P. gingivalis* sowie auf natürlichen oralen Biofilm, nicht aber auf Kommensale vermehrt synthetisiert werden. Darüber hinaus konnte erstmals gezeigt werden, dass die parallele Regulation der Expression von AMPs nicht nur in den gingivalen Epithelzellen, sondern auch in gingivalen Fibroblasten im Rahmen von entzündlichen Reaktionen sowie der In-vitro-Wundheilung erfolgt. In Epithelzellen hatte die kombinierte Stimulation mit beiden Bakterien den größten induktiven Effekt auf die AMP-Expression [Dommisch et al., 2015a, 2012]. Bezüglich der Vermittlung durch Zelloberflächenrezeptoren konnte überraschend festgestellt werden, dass die selektive Stimulation der Rezeptoren

TLR-2 und TLR-4 keinen induktiven Effekt auf die AMP-Expression ausübte, sondern eher gegenläufige oder nur minimale (für PAR-2) Einflüsse zeigte. Die Stimulationsversuche mit selektiven Agonisten der genannten Rezeptoren in allen möglichen Kombinationen zeigten, dass tatsächlich die Expression von AMPs nur durch die simultane Stimulation zweier bzw. aller drei Rezeptoren hochreguliert wurde [Dommisch et al., 2015b]. Die Aktivierung des PAR-2-Rezeptors hatte einen entscheidenden Einfluss auf die Expression der untersuchten AMPs. Die kombinierte Stimulation der drei Rezeptoren wird über intrazelluläre Signalwege vermittelt, welche im Rahmen der frühen angeborenen Immunantwort essentiell sind (TIRAP-Komplex, die Proteinkinase C, MAP-Kinase sowie NFκB) [Dommisch et al., 2015b, 2010]. Darüber hinaus konnte erstmals ein ver-

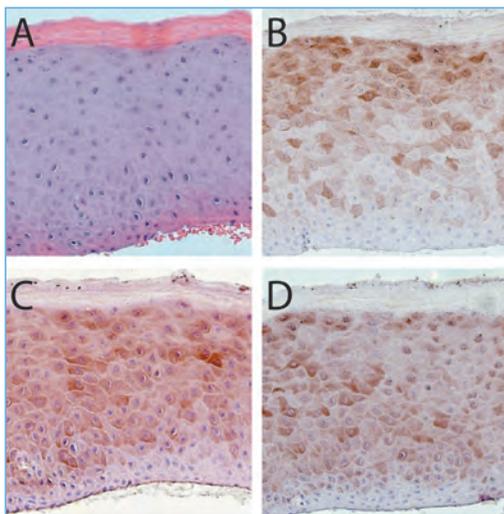


Abbildung 3

■ Lokalisation antimikrobieller Peptide (AMPs) in der humanen Gingiva. **A.** Hämatoxylin-Eosin-Färbung; **B.** Immunhistochemische Färbung mit Antikörper gegen Psoriasin/S100A7. Die Psoriasin-Expression ist im Stratum granulosum sowie Stratum spinosum des gingivalen Epithels besonders ausgeprägt; **C.** Lokalisation von hBD-1 und **D.** von hBD-2 mittels immunhistologischer Darstellung. HBD-1 ist im Stratum granulosum sowie Stratum spinosum exprimiert, während hBD-2 vornehmlich im Stratum spinosum des gingivalen Epithels synthetisiert wird. Keines der untersuchten AMPs wird in der Basalzellschicht exprimiert [aus Dommisch & Jepsen, 2015].

stärkender Einfluss interner Mediatoren (z. B. Histamin) auf die AMPs-Expression in gingivalen Zellen gezeigt werden [Dommisch et al., 2015c]. Ein weiterer Aspekt im Rahmen des Teilprojekts 2 waren In-vivo-Untersuchungen zur Expression von AMPs während der frühen gingivalen Entzündung am Modell der experimentellen Gingivitis. Die Untersuchungen zeigten, dass die in vitro untersuchten AMPs ebenfalls in vivo nachzuweisen sind (**Abb. 3**). Eine Erhöhung der Genexpression der AMPs zeigte sich in gingivalen Biopsien bereits 3 Tage nach Induktion einer experimentellen Gingivitis. Begleitende Untersuchungen zur In-vivo-Proteinexpression zeigten, dass die AMPs bereits in der gesunden, nicht entzündeten Gingiva exprimiert und innerhalb der ersten zwei Wochen im Rahmen der frühen gingivalen Entzündung hochreguliert werden. Diese Untersuchungen zeigten erstmals die frühe In-vivo-Regulation antimikrobieller Peptide der humanen Gingiva als Antwort auf den natürlich maturierten dentalen Biofilm [Dommisch et al., 2015d; Hirschfeld et al., 2015]. Die gewonnenen Erkenntnisse verdeutlichen die Komplexität der Ätiopathogenese der Parodontitis (**Abb. 4**) und entsprechende frühe antimikrobielle Mechanismen in der Gingiva [Dommisch & Jepsen, 2015; Jepsen &

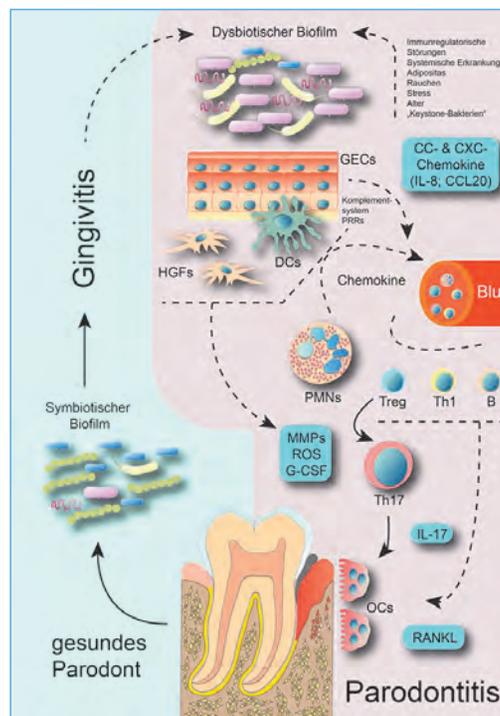


Abbildung 4

■ Schematische Darstellung der immunomikrobiellen Pathogenese der Parodontitis [adaptiert nach Hajishengallis, 2014, und Bartold & Van Dyke, 2013]. CCL20 = CC-Chemokininligand 20; DCs = dendritische Zellen; GECs = gingivale Epithelzellen; G-CSF = Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor; HGFs = humane gingivale Fibroblasten; IL-8 oder CXCL8 = Interleukin-8; IL-17 = Interleukin 17; MMPs = Matrix-Metalloproteinasen; OCs = Osteoklasten; PMNs = polymorphkernige neutrophile Granulozyten; PPRs = Pattern-Recognition-Rezeptoren; RANKL = Rezeptoraktivator für NFκappaB-Ligand; ROS = reaktive Sauerstoffmoleküle; Th = T-Helferzelle; Treg = regulatorische Helferzelle [aus Jepsen & Dommisch 2014].

Dommisch, 2014]. Kommensale und pathogene Bakterien werden selektiv von gingivalen Zellen erkannt und führen über entsprechende Rezeptoren zu einer antimikrobiellen Antwort, welche durch interne Mediatoren modifiziert werden kann.

IDENTIFIKATION UND CHARAKTERISIERUNG GENETISCHER RISIKOFAKTOREN DER PARODONTITIS

Die individuelle Krankheitsanfälligkeit der Parodontitis wird durch das Zusammenspiel zwischen dem Immunsystem, der oralen Mikroflora und Lifestyle-Faktoren (z. B. Rauchen und Ernährung) bestimmt. Aus Zwillingsstudien ist bekannt, dass die Basis für die beobachtete familiäre Aggregation schwerer Formen der Parodontitis nicht nur umwelt- oder sozioökologischer, sondern auch genetischer Natur ist. Dabei wird, im Gegensatz zur chronischen Parodontitis (CP), bei der sich die negativen Effekte von Lifestyle- und Umweltfaktoren unter Umständen jahrzehntelang akkumulieren, bei der aggressiven Parodontitis (AgP) ein relativ stärkerer Anteil genetischer Einflussfaktoren vermutet [Schäfer et al., 2015a]. Ziel der Arbeiten der ersten Förderperiode des Teilprojekts 3 (PD **A. Schäfer**, Prof. **S. Jepsen**, Prof. **S. Schreiber**) war die systematische Validierung der in der Literatur beschriebenen Kandidatengene. Zu diesem Zweck wurde zunächst innerhalb eines internationalen Netzwerkes durch spezialisierte Kliniken der Parodontologie aus Deutschland, Österreich und den Niederlanden die weltweit größte klinische Analysepopulation der AgP und der CP aufgebaut, die derzeit ca. 1.200 AgP- und 2.200 CP-Patienten umfasst. Anschließend wurde die DNA der Patienten und Kontrollen isoliert und in der weiteren genetischen Untersuchung innerhalb der selektierten Gene die Häufigkeit der DNA-Sequenzvarianten zwischen den Patienten und Kontrollen verglichen. Interessanterweise wurde von der Vielzahl der in der Literatur beschriebenen Risikogene der Parodontitis in dieser statistisch aussagekräftigen Stichprobe die weitest größte Zahl der Kandidatengene nicht repliziert. Es konnten aber Assoziationen zu den Genen *COX-2* [Schaefer et al., 2010], *DEFB1* [Schaefer et al., 2009a] und *IL10* [Schaefer et al., 2013] bestätigt werden. Da auch eine Vielzahl epidemiologischer Studien eine Verbindung zwischen koronarer Herzkrankheit (KHK) und Parodontitis

gezeigt hatten, wurden in diesem Teilprojekt in verschiedenen aufeinanderfolgenden Studien auch alle bislang bekannten Risikogene der KHK auf ihre mögliche Relevanz für die Parodontitis untersucht. Es konnten die Gene *ANRIL* [Schaefer et al., 2013, 2011, 2009b] und Plasminogen (*PLG*) [Schaefer et al., 2015b] als wichtige Risikogene für die Parodontitis repliziert werden. *ANRIL* ist das bedeutendste Risikogen des Herzinfarktes und konnte bislang von den Teilprojektleitern und anderen Arbeitsgruppen mehrfach unabhängig sowohl für AgP als auch CP repliziert werden. Die biologische Funktion dieses Gens war jedoch unbekannt. Daher wurde in der zweiten Förderperiode der Schwerpunkt der Forschung auf die molekularbiologische Charakterisierung dieses Gens gelegt. Es konnte nachgewiesen werden, dass durch eine spezifische und zeitabhängige Reduktion der Transkriptmengen einer spezifischen *ANRIL* Isoform, von allen bekannten 28.000 Genen des Humangenoms, die Expression der Gene *ADIPOR1*, *VAMP3* und *C11ORF10* am stärksten verändert wurde [Bochenek et al., 2013]. Die Funktion dieser Gene weist auf die große Bedeutung des Lipidmetabolismus für die Parodontitis hin.

BIOMECHANISCHE KRÄFTE UND ADIPOSITAS ALS RISIKOFAKTOREN FÜR DIE PARODONTALE REGENERATION

Die Regeneration parodontaler Gewebe, d. h. die Wiederherstellung ihrer ursprünglichen Form, Architektur und Funktion, kann durch die lokale Applikation von Schmelzmatrixproteinen (EMD) unterstützt werden. Allerdings sind die Ergebnisse nach regenerativer Therapie nur sehr begrenzt vorhersagbar. Dafür zeichnen möglicherweise exogene und endogene Faktoren verantwortlich, die Einfluss auf parodontale Zellen und deren Antwort auf bioaktive Moleküle nehmen könnten [Deschner, 2013]. So sind zum Beispiel die EMD-behandelten parodontalen Gewebe bei inadäquater Kontrolle des mikrobiellen Biofilms entzündlichen Reizen sowie beim Kauen und dentalen Parafunktionen komplexen biomechanischen Kräften ausgesetzt. Im Teilprojekt 4 (Prof. **J. Deschner**) wurde daher untersucht, ob inflammatorische Signale und/oder biomechanische Kräfte die Antwort von parodontalen Ligament (PDL)-Zellen auf EMD modulieren. EMD stimulierte die Wundfüllrate, Proliferation und Adhäsion von PDL-Zellen. In

Anwesenheit einer entzündlichen Umgebung oder biomechanischen Belastung waren die positiven Effekte von EMD signifikant reduziert. EMD stimulierte auch die Synthese von Wachstumsfaktoren und Kollagen sowie die Kalziumablagerung in PDL-Zellkulturen. Diese positiven Effekte von EMD wurden ebenfalls durch Entzündung und biomechanische Kräfte signifikant gehemmt. Entzündung und biomechanische Signale inhibierten auch die stimulativen Effekte von EMD auf die Synthese von BMP- und TGF β -Rezeptoren [Nokhbehsaim et al., 2011a, 2011b, 2011c]. Bezüglich der Interaktionen zwischen biomechanischer Belastung und Entzündung auf PDL-Zellen konnte gezeigt werden, dass für längere Zeit applizierte biomechanische Kräfte die IL-1 β -induzierte Herunterregulation von Matrixmolekülen und Osteogenese-assoziierten Proteinen verstärken, aber die IL-1 β -Effekte auf die Synthese von Entzündungsmolekülen hemmen [Nokhbehsaim et al., 2010]. Zusätzlich zu den regenerativen Effekten führte EMD auch zu einer Herunterregulation von Entzündungsmediatoren, wobei diese antiinflammatorischen Aktivitäten von EMD durch biomechanische Kräfte gehemmt wurden [Nokhbehsaim et al., 2012]. Zusammengefasst zeigen die oben genannten Studien, dass lokale Faktoren, wie z. B. Entzündung oder biomechanische Kräfte, die regenerationsfördernden Effekte von EMD auf parodontale Zellen beeinträchtigen können und für ein optimales Therapieergebnis soweit wie möglich kontrolliert werden müssen [Deschner & Nokhbehsaim, 2013]. In weiteren In-vitro- und In-vivo-Studien wurde auch der Einfluss von Adipositas, die mit Parodontitis assoziiert ist, auf die regenerative parodontale Therapie untersucht [Deschner & Hagner, 2014a, 2014b]. Hierbei standen vor allem aus dem Fettgewebe freigesetzte

Moleküle, sogenannte Adipokine (z. B. NAMPT, Leptin und Adiponektin) im Fokus der In-vitro- und In-vivo-Projekte. Die Genexpressionsanalysen offenbarten, dass NAMPT die Synthese von proinflammatorischen (CCL2) und matrixdegradierenden Molekülen (MMP1) in PDL-Zellen induziert [Nokhbehsaim et al., 2013a] (**Abb. 5**). Außerdem zeigte sich, dass NAMPT zahlreiche positive Effekte von EMD, z. B. die Stimulation der Zellproliferation und -migration, der Synthese von Wachstumsfaktoren und Matrixmolekülen sowie der osteogenen Differenzierung, hemmte [Nokhbehsaim et al., 2013b]. Wie NAMPT inhibierte auch Leptin die regenerationsfördernden Effekte von EMD [Nokhbehsaim et al., 2014a]. Im Gegensatz dazu förderte Adiponektin die stimulativen Effekte von EMD auf PDL-Zellen [Nokhbehsaim et al., 2014b]. Die Versuche offenbarten auch, dass diese Adipokine nicht nur im Fettgewebe, sondern auch in parodontalen Zellen selbst produziert werden und dass deren Synthese durch parodontal-pathogene Bakterien, Entzündungsmoleküle und biomechanische Kräfte reguliert wird [Damanaki et al., 2014; Kraus et al., 2012a; Nogueira et al., 2014; Nokhbehsaim et al., 2014a, 2014b, 2013a]. Diese Studien legen nahe, dass Adipokine in parodontalen Zellen produziert und durch mikrobielle, entzündliche und biomechanische Signale moduliert werden. Weiterhin zeigen diese Untersuchungen, dass die stimulativen Effekte von EMD durch NAMPT und Leptin inhibiert sowie durch Adiponektin gefördert werden (**Abb. 6**). Adipokine könnten daher einen Pathomechanismus darstellen, über den Adipositas zur Entstehung und Progression einer Parodontitis sowie zu schlechterer parodontaler Heilung beitragen könnte. Andererseits könnten Adipokine aus dem entzündeten Parodont über die systemische Zirkulation Ein-

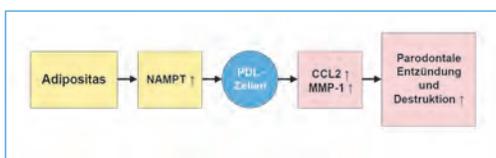


Abbildung 5

■ NAMPT, deren Serumspiegel bei Adipositas erhöht ist, stimuliert PDL-Zellen zur Synthese von proinflammatorischen (CCL2) und proteolytischen (MMP1) Molekülen und verstärkt dadurch die parodontale Entzündung und Destruktion [Deschner et al., 2014].

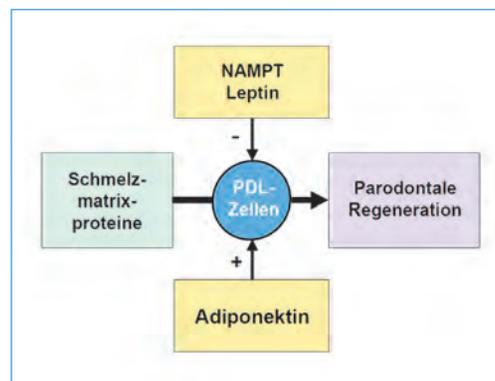
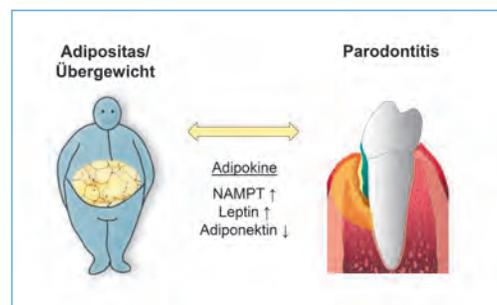


Abbildung 6

■ Schmelzmatrixproteine (EMD) stimulieren eine Vielzahl von PDL-Zellfunktionen, die für die parodontale Regeneration essenziell sind. Während NAMPT und Leptin die regenerationsfördernden Effekte von EMD hemmen, verstärkt Adiponektin die EMD-Effekte [Deschner et al., 2014].

Abbildung 7

■ Die Serumspiegel von NAMPT und Leptin sind bei Adipositas und Parodontitis erhöht. Im Gegensatz dazu ist der Adiponektin-Serumspiegel bei beiden Erkrankungen gesenkt. Adipokine könnten daher einen wichtigen Pathomechanismus darstellen, über welchen Adipositas mit Parodontitis und schlechterer Heilung nach Parodontistherapie assoziiert ist [Deschner et al., 2014].



BIOMECHANIK DES PDL

Das PDL besteht im Wesentlichen aus zwei verschiedenen Phasen (Faserapparat und Gewebeflüssigkeit), die aus biomechanischer Sicht unterschiedliche Funktionen erfüllen: Der Faserapparat des PDLs verankert den Zahn im Kieferknochen. Kräfte und Drehmomente, die auf den Zahn während funktioneller (zum Beispiel Kauen oder Schlucken) oder pathologischer Belastung (zum Beispiel Knirschen) wirken, werden durch das PDL vom Zahn auf den Kieferknochen übertragen. Die im PDL enthaltene Flüssigkeit wirkt wie ein Stoßdämpfer, der schnelle und hohe Belastungen der Zähne, wie sie zum Beispiel beim Kauen auftreten, auffängt. Bei einer Erkrankung des Parodontiums, wie zum Beispiel Gingivitis oder Parodontitis, kann dieses Bindegewebe beschädigt und in seiner Funktion beeinträchtigt werden. Diese Beeinträchtigungen können sich auch in einer Veränderung der (bio-)mechanischen Eigenschaften des PDLs und damit einer Änderung der Zahnbeweglichkeit widerspiegeln. Eine sorgfältige messtechnische Erfassung der Zahnbeweglichkeit in Relation mit dem jeweiligen parodontalen Status kann zukünftig dabei helfen, Prognose und Therapieplanung zu optimieren. Neben den Parodontalerkrankungen wird auch der Einfluss einer kieferorthopädischen Behandlung auf die Eigenschaften des PDLs diskutiert. Dabei stellt sich die Frage, inwieweit durch eine kieferorthopädische

Behandlung die Haltfunktion des Parodontiums und die Materialeigenschaften des PDLs beeinflusst werden. Klinisch sind oftmals Veränderungen unmittelbar nach Abschluss einer kieferorthopädischen Therapie dadurch offensichtlich, dass die bewegten Zähne eine deutlich erhöhte Beweglichkeit im Vergleich zu nicht bewegten Zähnen aufweisen. Diese erhöhte Zahnbeweglichkeit scheint sich jedoch in relativ kurzen Zeitintervallen von einer Woche bis zu einem Monat wieder zu normalisieren. Ziel des Teilprojekts 5 (Prof. C. Bourauel, Prof. R. Krause) im Rahmen der KFO 208 war es, biomechanische Veränderungen des Zahnhalteapparats durch Gingivitis, Parodontitis oder als Folge einer kieferorthopädischen Behandlung im Rahmen von klinischen Studien zu dokumentieren und mit Hilfe mathematischer Modelle die Veränderungen der mechanischen Kenngrößen (Elastizitätsmoduln für die verschiedenen Gewebe, hydrodynamische Parameter für die Flüssigkeitsphase) zu simulieren. Hierfür war es zunächst erforderlich, ein Gerät zur präzisen intraoralen Messung von Zahnbeweglichkeiten zu entwickeln. Hieraus erhält man einen Zusammenhang aus klinisch aufgebrachten Kräften und Zahnauslenkungen für den individuellen Patienten, das mit einem idealen, theoretischen Verhalten verglichen werden kann. Im Verlauf der ersten Förderphase wurde ein Messgerät konstruiert, mit dem der zu untersuchende Zahn in einer definierten Weise belastet und die durch diese Aktivierung hervorgerufene Zahnbewegung ermittelt werden kann. Das entwickelte intraorale Belastungssystem (Abb. 8) ist in einer Publikation eingehend beschrieben [Drolshagen et al., 2011] und besteht aus einem piezoelektrischen Aktuator, der eine vorgegebene Aktivierung im Bereich der maximalen Dicke des PDLs von bis zu 0,2 mm ermöglicht. Durch die Flexibilität des Piezoaktors sind unterschiedlichste Auslenkungszeiten von

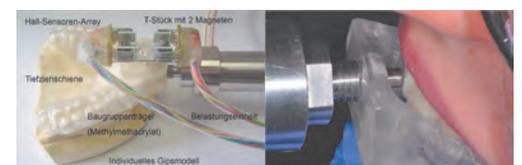
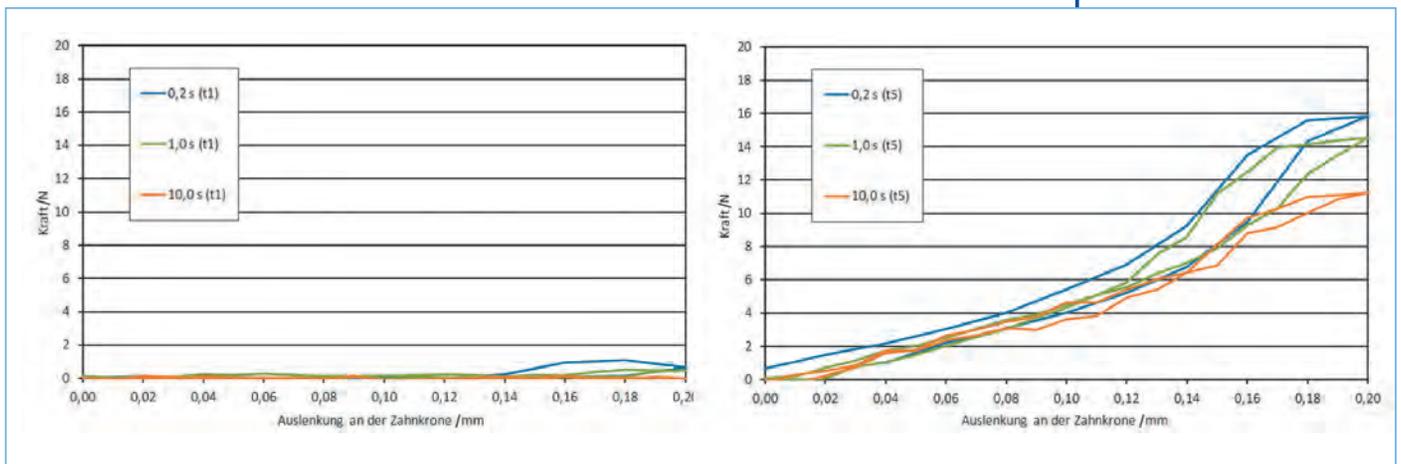


Abbildung 8

■ Links: Aufbisschiene mit montiertem Belastungsgerät und Hall-Sensor-Array für den Bewegungsnachweis. Rechts: Messgerät im Mund eines Probanden.



0,1 s bis hin zu Minuten möglich. Die Aufzeichnung der durch die Aktivierung resultierenden Druckkräfte erfolgt durch einen Kraftsensor, während simultan die resultierende Zahnauslenkung unabhängig und nichtinvasiv durch die Verwendung zweier an der belasteten Zahnkrone befestigter Magnete sowie zweier Arrays von je acht Hall-Sensoren bestimmt wird. Die vollautomatische Steuerung der Piezoauslenkung, Messung der Kraft und die Auswertung der Hallsensor-Signale übernehmen drei Mikrokontroller mit integrierten A/D-Wandlern. Die Befestigung der Belastungseinheit am Zahnbogen erfolgt durch eine patientenindividualisierte Aufbisschiene, bestehend aus einer biokompatiblen Tiefziehschiene sowie kaltpolymerisierendem Prothesenkunststoff. Das gemessene Kraft/Auslenkungsverhalten wird anschließend mit simulierten Ergebnissen an patientenindividualisierten Rechenmodellen verglichen. Hierbei können Änderungen durch vertikalen Knochenabbau bei Parodontitis von solchen unterschieden werden, die durch Änderungen der Materialeigenschaften des PDLs bedingt sind. Entsprechende Rechenmodelle wurden ebenfalls in der ersten Förderperiode entwickelt und mit verschiedenen In-vitro-Modellen überprüft [Favino et al., 2013; Papadopoulou et al., 2014, 2013]. In der zweiten Förderperiode sollten die entwickelte Messtechnik und die theoretischen Modelle nun in klinischen Studien erprobt werden. Hierzu wurden zunächst als Referenz die biomechanischen Eigenschaften eines unbelasteten PDLs mit Hilfe des intraoralen Messgeräts an fünf unbehandelten Probanden bestimmt [Keilig et al., 2015]. Im weiteren Projektverlauf wurden Patienten untersucht, bei

denen entweder eine parodontologische Therapie oder eine kieferorthopädische Behandlung erfolgte. Dabei sollte gezeigt werden, wie sich die Materialparameter des Parodonts im Verlauf der Parodontaltherapie oder nach Abschluss der kieferorthopädischen Behandlung verändern. Da die Studie mit den Parodontitis-Patienten noch nicht vollständig abgeschlossen ist, wird hier als Beispiel kurz auf die Ergebnisse der KFO-Studie eingegangen [Koneremann et al., 2015]. Hier wurden insgesamt 21 Patienten nachuntersucht. Es erfolgten Messungen der Zahnbeweglichkeit mit dem intraoralen Messgerät unmittelbar nach Debonding sowie nach 2, 7 und 14 Tagen sowie in einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten nach Debonding. Es wurde eine feste Auslenkung von 0,2 mm vorgegeben, die innerhalb von 0,2, 0,5, 1, 2, 5 und 10 Sekunden realisiert wurde. Die Kraft/Auslenkungs-Kurven wurden gemessen und im Zeitverlauf analysiert. Hierbei zeigte sich zum einen, dass bei den meisten Patienten unmittelbar nach Debonding nahezu keine Kräfte gegen die Auslenkung zu messen waren (**Abb. 9, links**). Dies korreliert mit der klinisch beobachteten erhöhten Zahnbeweglichkeit unmittelbar nach Abschluss einer kieferorthopädischen Therapie. Zum anderen stiegen die Kräfte zu späteren Messzeitpunkten stark an, je schneller der Zahn ausgelenkt wurde. Dies verdeutlicht die Zeitabhängigkeit des PDLs (**Abb. 9, rechts**). Außerdem zeigte sich, dass die biomechanischen Eigenschaften des PDLs sich extrem schnell, nach etwa 7 bis höchstens 14 Tagen, regenerierten. Die klinischen Messungen wurden durch Fortentwicklung der mathematischen Modelle begleitet, und die Messergebnisse wurden für die Modellvalidierung eingesetzt [Favi-

Abbildung 9

■ Exemplarische Darstellung der gemessenen Kraft/Auslenkungskurven für einen ausgewählten Patienten zu den Zeitpunkten T1 (direkt nach Entbänderung, links) und T5 (nach 5 Monaten, rechts) für Belastungsdauern von 0,2, 1 und 10 Sekunden. Die x-Achse zeigt die applizierte Auslenkung der Zahnkrone, während die y-Achse die resultierende Kraft darstellt.

no et al., 2015]. Das Gerät hat sich im klinischen Einsatz sehr gut bewährt. Weitere klinische Studien werden folgen und sollen die Bedeutung der biomechanischen Eigenschaften des Zahnhalteapparats im Rahmen zahnmedizinischer Therapien aufzeigen.

PARODONTALE INFEKTIONEN UND ATHEROSKLEROSE

Parodontale Infektionen zeigen eine über eine Vielzahl von Studien konsistente positive Assoziation mit Atherosklerose und ihren Folgeerkrankungen. In ersten Interventionsstudien hatte Parodontitistherapie einen positiven Einfluss auf subklinische Marker der Atherosklerose [Kebuschull et al., 2010, Jepsen et al., 2011, Kebuschull & Jepsen, 2011]. Die dieser Verbindung zugrunde liegenden Mechanismen sind hingegen nur unzureichend erforscht. Das Teilprojekt 6 (Prof. **N. Werner**, PD **M. Kebuschull**) untersuchte den Einfluss von parodontalen Infektionen auf die Regenerationsfähigkeit des Endothels, der wesentlichen Zellpopulation bei der Entwicklung der Atherosklerose. Ein gesundes Endothel ist kritisch für vaskuläre Gesundheit, die endotheliale Dysfunktion ist der erste Schritt bei der Entwicklung der Atherosklerose [Colombo et al., 2014]. Beschädigungen der Endothelzellschicht durch Noxen – potenziell auch durch zirkulierende Parodontalpathogene – können zumindest teilweise durch zirkulierende Endothelzell-regenerierende Progenitorzellen aus dem Knochenmark (z.B. Sca1+/flk1+ Zellen) wieder regeneriert werden. Eine verminderte Endothelzell-Regeneration nach Beschädigung ist mit der Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen kausal verbunden [Steinmetz et al., 2010]. Bei einer akuten Bakteriämie mit dem Parodontalpathogen *Porphyromonas gingivalis* im Mausmodell zeigte sich eine starke Mobilisation von Sca1/VEGFR2 positiven endothelialen Progenitoren im peripheren Blut und eine Depletion derselben Population im Knochenmark mit einer möglicherweise kompensatorischen Gegenregulation – eine starke Erhöhung des OPG/RANKL-Quotienten wies auf eine der Mobilisation entgegengesetzte Retention von Knochenmarkszellen hin [Kebuschull et al., 2013]. In der chronischen Situation im oralen Parodontitismodell im ApoE-defizienten Atherosklerosemodell mit Verlust von zahntragendem Alveolarknochen konnte durch die Infektion eine verschlechterte Endo-

thelfunktion und verstärkte Atherosklerose nachgewiesen werden, auch hier mit einer deutlichen Verschiebung hin zu einem pro-retentiven Phänotyp [Hoyer et al., 2014, Tiyerili et al., 2015]. In der Tat waren bei den infizierten Tieren verstärkt Progenitoren im Knochenmark angesammelt, die trotz des peripheren Gefäßschadens nicht mobilisiert wurden. Um zu untersuchen, ob diese Retention im Knochenmark tatsächlich eine Folge der parodontalen Infektion war, wurde ex vivo unter kontrollierten Bedingungen ein Hinterlauf der Maus perfundiert und das Perfusat untersucht [Steinmetz et al., 2015]. Hierbei fand sich trotz der nahezu verdoppelten Anzahl von Sca1/VEGFR2-positiven Zellen im Knochenmark der parodontal Infizierten gegenüber den nicht infizierten Kontrollen kein Unterschied in der forcierten Mobilisation. Dieses Ergebnis ist ein deutlicher Hinweis auf einen Mobilisationsdefekt endothelregenerierender Zellen aus dem Knochenmark als Folge der parodontalen Infektion, der die verschlechterte Gefäßgesundheit bei Patienten mit Parodontitis miterklären könnte.

STRESS IM PARODONT: MECHANIK, ENTZÜNDUNG UND HYPOXIE

Der Zahnhalteapparat unterliegt durch Okklusion und Mastikation einem lebenslangen biomechanischen Stress, der durch Erkrankungen wie Bruxismus oder Entzündung sowie durch Lebensstilfaktoren, wie z.B. Rauchen oder durch zahnärztliche Eingriffe, noch verstärkt wird. Stress-Einflüsse können jedoch durch Wachstumsfaktoren, die in den Geweben und Flüssigkeiten der Mundhöhle vorhanden sind, modifiziert werden. Im Zentrum der Forschungen des Teilprojekts 7 (Prof. **W. Götz**, Dr. **B. Rath-Deschner**) standen Untersuchungen zum Einfluss von Komponenten des Insulin-like Growth Factor (IGF)-Systems im Zusammenhang mit biomechanischem, entzündlichem und hypoxischem Stress. Diese Fragestellungen wurden sowohl mittels In-vitro-Studien an isolierten humanen Zellen des PDLs als auch durch tierexperimentelle Studien und Untersuchungen an Patientenbiopsien aus dem Parodont bearbeitet. Es zeigte sich, dass das IGF-System unter Sauerstoffmangel und Entzündung eine wichtige Rolle als Stress-Regulator im Zahnhalteapparat spielt und im Zusammenspiel mit mechanischer Belastung sogar eher anabole Wirkungen ausübt [Deschner et al., 2012; Kheralla et al., 2010;

Pavlidis et al., 2009, Rath-Deschner et al., 2009]. Die Ergebnisse sind für regenerative Forschungen am Parodont in der Zukunft auch von klinischer Bedeutung. Es zeigte sich weiterhin, dass Hypoxie ein weitaus bedeutender Stressor für PDL-Zellen ist, als bisher angenommen. Angesichts der bereits bekannten Zusammenhänge zwischen Sauerstoffmangel und oxidativem Stress wurde dann in der zweiten Bewilligungsperiode der Forschergruppe der wissenschaftliche Schwerpunkt auf die Untersuchung von schädigenden Sauerstoffradikalen (ROS) im Zusammenhang mit Entzündung und Hypoxie und das Verhalten antioxidativer Schutzmechanismen gelegt. Dazu wurden nicht nur PDL-Zellen, sondern auch Osteoblasten und Osteoklasten in die Untersuchungen mit einbezogen, um auch Vorgänge des Knochenabbaus im Gefolge von Parodontitiden oder Periimplantitiden zu simulieren. Weiterhin wurde eine klinische Studie initiiert, bei der an Patienten mit entzündlichen Parodontopathien, Allgemeinerkrankungen (z.B. Diabetes) oder bei oralchirurgischen Eingriffen Sauerstoffmessungen am Zahnhalteapparat durchgeführt und die Befunde mit Nachweisen von Faktoren des oxidativen Stresses in Biopsien aus dem Parodont korreliert werden sollten. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass entzündliche und hypoxische Einflüsse auf die untersuchten Zellen die Expression verschiedener inflammatorischer und hypoxischer Mediatoren induzieren, und es zu einer Akkumulation von ROS und anderen Faktoren, die oxidativen Stress regulieren, sowie einem Kollaps protektiver Systeme kommt [Gölz et al., 2015a, 2014]. Auch Faktoren, die als Tumorsuppressor fungieren, wie p53, wurden im Parodont, reguliert. Erste Ergebnisse der klinischen Studie deuten darauf hin, dass Patienten mit entzündlichen Parodontopathien oder Raucher signifikant schlechtere Werte für Sauerstoffsättigung aufweisen. Die Forschungen geben einen Anstoß zu weiteren Studien, die sich mit therapeutisch-regenerativen Verfahren, wie z. B. einer lokalen oder systemischen Behandlung mit Antioxidantien in der Zahnmedizin, beschäftigen.

PARATHORMON UND PARODONTALE REGENERATION

Teilprojekt 8 (Prof. **S. Lossdörfer**, Prof. **A. Jäger**) widmete sich der Rolle von PDL-Zellen und deren Interaktion mit Immunzellen bei der Regulation

regenerativer Prozesse im Rahmen entzündlicher Parodontalerkrankungen. Dieses Teilprojekt konnte zu der Erkenntnis beitragen, dass PDL-Zellen osteoblastäre Charakteristika aufweisen und analog zu Osteoblasten auf hormonelle Stimulation mit Reifegrad-abhängigen Änderungen wichtiger Zellfunktionen reagieren [Lossdörfer et al., 2006, 2005]. Die intermittierende Parathormon-Administration (iPTH) ist als anabole therapeutische Option zur Behandlung knöcherner Defekte etabliert, und es häufen sich Hinweise auf eine Wirksamkeit von PTH auch im kraniofazialen Bereich. Diese Befunde machen PDL-Zellen zu vielversprechenden Zielzellen in dem Bemühen, regenerative parodontale Prozesse durch PTH zu unterstützen. In der ersten Förderperiode wurde das vorhandene Wissen erweitert und untersucht, ob sich die anabole Potenz von PTH durch Kombination mit anderen anabolen Wachstumsfaktoren erhöhen lässt, was sich in vitro nicht bestätigt hat. Des Weiteren wurde der PTH-Rezeptor von PDL-Zellen im Vergleich zu Osteoblasten und Nierenzellen näher untersucht und es konnten charakteristische Besonderheiten herausgearbeitet werden. Schließlich konnten die grundsätzlichen Signaltransduktionswege, die PDL-Zellen nutzen, um den PTH-Effekt auf die Proliferation, Differenzierung und die Produktion von lokalen Faktoren intrazellulär weiterzuleiten, aufgezeigt werden [Lossdörfer et al., 2011] (**Abb. 10**). In der zweiten Förderperiode stand das Zusammenspiel von PDL- und Immunzellen im Fokus des Interesses. In zahlreichen In-vitro- und In-vivo-Versuchen wurde die Bedeutung des Zytokins High Mobility Group Box Protein 1 (HMGB1) für die Regulation der Interaktion beider Zellarten nach Zellstress herausgearbeitet. Dabei kristallisierte sich eine duale Rolle für das freigesetzte HMGB1 heraus, die zunächst in einer Initiierung einer Entzündungsreaktion von den PDL-Zellen bestand und in einer Anlockung, Differenzierung und Aktivierung immunkompetenter Makrophagen resultierte [Wolf et al., 2014a]. In der sich später anschließenden Phase reparativer Prozesse zeigte sich eine anabole Potenz von HMGB1 bezüglich der Stimulation von Proliferation und Differenzierung von residualen PDL-Zellen sowie eine Unterstützung regenerativer Prozesse zur Wiederherstellung eines funktionalen PDLs [Wolf et al., 2014b]. Schließlich wurde die Beeinflussbarkeit dieser HMGB1-abhängigen Regelkreise durch iPTH nachgewiesen [Wolf et al., 2013]. Abschließend wurde die Wichtigkeit einer Interaktion von mesenchy-

malen Zellen und Immunzellen für die Vermittlung des anabolen PTH-Effektes belegt. Dabei war in Kokultursversuchen von PDL- und T-Zellen ein signifikant stärkerer PTH-Einfluss auf die Proliferation und Differenzierung zu verzeichnen als bei der isolierten Stimulation von PDL-Zell-Monokulturen. Der beteiligte Signaltransduktionsweg zeigte sich Wnt10b-abhängig (**Abb. 10**). Insgesamt untermauern die in diesem Teilprojekt erhobenen Daten die Annahme, dass PDL-Zellen auf verschiedene Weise zur Regulation des parodontalen Remodelings beitragen und in dieser Funktion auch beeinflusst werden können.

EFFEKTE PARODONTOPATHOGENER FAKTOREN AUF ORALE NEOPLASMIEN

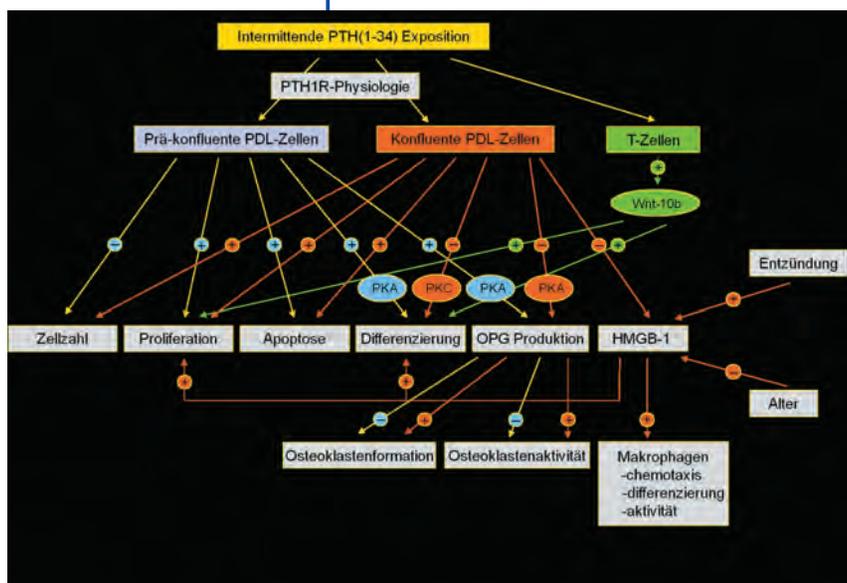
Mit dem Zusammenhang oraler und systemischer Erkrankungen, insbesondere der Bedeutung parodontopathogener Faktoren bei der Entstehung und Progression oraler Tumore, beschäftigt sich das Teilprojekt 10 (PD **J. Winter**, PD **M. Wenghoefer**). Antimikrobielle Peptide, die als Abwehrmoleküle gegen Bakterien vermehrt bei Parodontitis in der Mundhöhle auftreten, können als molekularer Link zwischen Inflammation und Tumorentstehung angesehen werden [Winter & Wenghoefer, 2012]. Diese Peptide spielen eine Rolle bei der Entstehung und Progression oraler Läsionen durch die Aktivierung des EGF-Rezeptors

und von Onkogenen, was zu einer Steigerung des Proliferationsverhaltens oraler Zellen führt. Erstmals konnten mit Hilfe proteomischer Ansätze Protein-Interaktionspartner von Defensinen identifiziert werden, die deren Funktion bei proliferativen Prozessen untermauern. Außerdem sind die zellulären Signaltransduktionswege, die durch die antimikrobiellen Peptide über den EGF-Rezeptor moduliert werden, aufgeklärt worden [Glassmann et al., 2014]. Weiterhin hat sich gezeigt, dass sich α -Defensine als putative molekulare Marker in der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren eignen [Winter et al., 2012]. Durch das Erstellen eines Genexpressionsprofils von humanen Defensinen an 30 verschiedenen Tumorzelllinien ergab sich ein Muster, das eine eindeutige Unterscheidung aufgrund des für die jeweilige Tumorzelle charakteristischen Patterns ermöglichte. Sollten sich diese Resultate in größeren Studien mit Tumorgewebe bestätigen, könnten Defensine als Tumormarker zur Charakterisierung und damit zur Krebsdiagnostik herangezogen werden. Parodontopathogene Bakterien zeigten deutliche Effekte auf orale knocheninvasive Plattenepithelkarzinomzellen und Knochenzellen bezüglich Proliferation und potentieller Invasivität. Hierbei spielt vor allem die Achse MMP-TIMP eine wesentliche Rolle. Weiterhin werden durch die Bakterienstimulation von den Tumorzellen Moleküle freigesetzt, die bei gesunden Zellen zu einer malignen Transformation führen können. Insofern scheinen parodontopathogene Faktoren einen erheblichen Einfluss auf die Initiation und Progression oraler Läsionen zu haben.

FÖRDERUNG DES WISSENSCHAFTLICHEN NACHWUCHSES

Das Ziel des Teilprojekts 9 (Prof. **J. Deschner**, Prof. **S. Jepsen**, Prof. **A. Jäger**) der KFO 208 bestand vor allem darin, den zahnmedizinischen Nachwuchs sowohl methodisch als auch fachlich auf verschiedenen Ebenen wissenschaftlich zu fördern. So wurden im Teilprojekt 9 vor allem Promotions- und Habilitationsstellen zur Verfügung gestellt. Diese Stellen ermöglichten es den Doktoranden und Habilitanden, für eine gewisse Zeit von den klinischen Verpflichtungen für die Durchführung anspruchsvoller Forschungsprojekte freigestellt zu werden. Die Forschungsprojekte des Teilprojekts 9 fanden in enger Kooperation mit den anderen Teilprojekten der KFO 208 statt und verstärk-

Abbildung 10
■ Schematische Zusammenfassung der Reifegrad-abhängigen Wirkung von PTH(1-34) auf PDL-Zellen sowie der eigenen Befunde zur Interaktion von PDL- und Immunzellen.



ten dadurch die Vernetzung innerhalb des Verbundprojekts. Zudem waren insbesondere die sogenannten »Gerok«-Stellen vor allem auch dafür vorgesehen, die Zusammenarbeit mit den Bonner Instituten für Mikrobiologie, Immunologie und Genetik zu intensivieren. Zusätzlich wurden u. a. enge Kooperationen mit den Instituten für Anatomie, Pathologie, Toxikologie und Pharmakologie sowie der Klinik für Anästhesiologie aufgebaut, die eine hervorragende Ergänzung zu den KFO 208-internen Vernetzungen mit der Medizinischen Fakultät über die Dermatologie (Teilprojekt 1) und Kardiologie (Teilprojekt 6) darstellten. Im Folgenden werden einige Projekte und deren Ergebnisse kurz vorgestellt.

Frau PD **Anna Konermann** untersuchte z. B. die Rolle der PDL-Zellen bei der innate und adaptiven Immunantwort im Parodont. Ihre Ergebnisse zeigten, dass PDL-Zellen die lokale innate und adaptive Immunantwort durch Fähigkeit zur Phagozytose und Expression Antigen-präsentierender-zellspezifischer sowie immunmodulatorischer Moleküle modulieren. Weiterhin interagieren sie mit Zellen der innate und adaptiven Immunabwehr direkt durch Zell-Zell-Kontakte sowie indirekt durch Sekretion löslicher Stoffe unter entzündlichen sowie entzündungsfreien Bedingungen. Hierdurch modulieren PDL-Zellen die Chemotaxis, Maturation und Phagozytosefähigkeit dieser Immunzelltypen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass PDL-Zellen in die pathologisch-destruktiven entzündlichen Mechanismen der bakteriell induzierten Parodontitis und der im Rahmen orthodontischer Zahnbewegungen oftmals stattfindenden Wurzelresorptionen involviert sind. Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass PDL-Zellen phänotypische und funktionelle Voraussetzungen besitzen, um aktiv die Immunantwort im Parodont zu modulieren, und außerdem zur Interaktion mit Immunzellen befähigt sind [Konermann et al., 2012a, 2012b].

Herr PD **Michael Wolf** konnte durch Anwendung eines Tissue Engineering-basierten In-vivo-Modells das Differenzierungspotential von PDL-Zellen dokumentieren und die Hypothese bestätigen, dass PDL-Zellen aktiv am Remodellingprozess beteiligt sind [Wolf et al., 2012]. Weitere auf Zellebene und dann später im Tiermodell durchgeführte Untersuchungen zeigten, dass PDL-Zellen eine basale Expression von HMGB1-Protein aufweisen [Wolf et al., 2014c]. Auf Basis

der gewonnenen Daten konnte geschlossen werden, dass humane PDL-Zellen das Potential aufweisen, eine zentrale regulatorische Rolle in regenerativen parodontalen Prozessen zu übernehmen. Speziell die Beeinflussbarkeit der Migration und osteoklastären Differenzierung von Makrophagen durch Mediatoren, wie beispielsweise HMGB1, welche von PDL-Zellen im Rahmen der Zahnbewegung abgegeben werden und den Ablauf der parodontalen Umbauprozesse und somit auch die Entstehung von Zahnwurzelresorptionen regulieren, deuten darauf hin, dass PDL-Zellen einen interessanten Ansatzpunkt für eine mögliche Einflussnahme auf parodontale Reparaturmechanismen darstellen [Wolf et al., 2014a]. In Anlehnung an bereits etablierte auf HMGB1 ausgerichtete Therapiekonzepte aus dem Bereich der Arthritis-Therapie könnte sich dies zukünftig u. a. für die Steuerung der parodontalen Umbauprozesse und die Prävention von kieferorthopädisch-induzierten Wurzelresorptionen als hilfreich erweisen.

Frau Dr. **Lisa Hierse** hat sich mit dem Einfluss von IGF und TGF α auf die Expression antimikrobieller Peptide in gingivalen Epithelzellen beschäftigt. Die durchgeführten Experimente zeigten erstmals, dass die genannten Moleküle nicht nur einen direkten Einfluss auf die Proliferation gingivaler Epithelzellen und Fibroblasten haben, sondern dass diese ebenfalls die Expression der antimikrobiellen Peptide (z. B. hBD-2, CCL20) maßgeblich beeinflussen können [Domisch et al., 2015a].

Herr Dr. **Tim Backhaus** hat sich mit der Expression antimikrobieller Peptide in gingivalen Epithelzellen und Fibroblasten nach bakterieller Stimulation in vitro sowie in Biopsien beschäftigt. Die Experimente zeigten, dass in gingivalen Zellen deutliche Unterschiede bezüglich der Genexpression antimikrobieller Peptide (AMPs) nach Stimulation mit Kommensalen im Vergleich zum pathogenen Bakterium bestehen. Während sich die Expression von AMPs nach Stimulation mit *S. gordonii* nur minimal veränderte, zeigte die Stimulation mit *P. gingivalis* eine Hochregulation der AMPs in gingivalen Epithelzellen. Der stimulative Effekt von *P. gingivalis* veränderte sich erheblich im Sinne der Hochregulation, wenn die Epithelzellen im Vorhinein mit *S. gordonii* inkubiert wurden. Die Biopsien gesunder und entzündeter Gingiva konnten zeigen, dass AMPs sowohl im

epithelialen als auch im subepithelialen Anteil der Gingiva exprimiert werden [Dommisch et al., 2012].

Humane β -Defensine gehören zu einer Familie großer kationischer, amphiphiler Peptide und sind Bestandteil der angeborenen Immunabwehr. Ziel der Studie von Herrn Dr. **Dominik Kraus** war es zu klären, ob hBDs neben ihrer Funktion in der lokalen Immunabwehr im Knochen, auch in der Lage sind, die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten zu beeinflussen. Nur die Stimulation mit hBD-2 führte zu einer Steigerung der Proliferation. Des Weiteren führte die Inkubation mit hBD-2 und -3 zu einer gesteigerten osteoblastären Differenzierung. hBD-1 hingegen zeigte keine oder nur geringe Effekte auf die untersuchten Parameter. Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass hBDs neben ihrer bekannten Funktion als antimikrobielle Peptide und Vertreter der angeborenen Immunabwehr auch eine Förderung von Proliferations- und Differenzierungsvorgängen in Osteoblasten induzieren. Hierbei ergab sich ein differenzielles Wirkungsmuster [Kraus et al., 2012b].

Effekte von parodontopathogenen Bakterien auf orale knocheninvasive Plattenepithelkarzinomzellen sind von Frau **Tatjana Hoppe** untersucht worden. Mit der Auswirkung dieser Bakterien auf Osteoblasten hat sich Frau **Vera Göser** befasst. Diese Studien halfen, die der Assoziation zwischen Parodontitis und oralen Neoplasien zugrundeliegenden Pathomechanismen besser zu verstehen.

An der Universität Kiel waren Frau **Thoa Phan** und Frau **Ruth Albert** als studentische Hilfskräfte des Teilprojekts 9 mit der systematischen Befundung der Röntgenbilder von Parodontitispatienten befasst. Sie bestimmten den prozentualen Abbau des Alveolarknochens für jeden Zahn anhand der Röntgenbilder von mehreren hundert Patienten. Auf diese Weise konnten die Patienten in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden und die Auswertung genetischer Assoziationstests kann nun in nach Schweregrad des Krankheitsbildes genau unterscheidbaren Untergruppen erfolgen.

Im Rahmen des Teilprojektes 9 untersuchte Frau Dr. **Josefine Hirschfeld** die Präsenz neutrophiler Granulozyten in dentaler Plaque und deren Po-

tential, Biofilmbildung zu inhibieren. Ersteres fand im Zusammenhang mit einer experimentellen Gingivitis-Studie statt, wobei dentale Biofilmpollen genommen und immunhistochemisch sowie konfokalmikroskopisch untersucht wurden. Auch die Effekte häufig vorkommender Bakterienpezies auf die Zytokinsekretion durch Neutrophile und die Generierung von sogenannten Neutrophil Extracellular Traps (NETs) wurden analysiert. Des Weiteren wurden In-vitro-Biofilme oraler Streptokokken angezüchtet und die Inhibition der Biofilm-Anheftung an Hydroxylapatit (HA)-Oberflächen durch Neutrophile eruiert. Die Resultate zeigten, dass Neutrophile einen integralen Bestandteil dentaler Plaque darstellen und von einigen bakteriellen Spezies zur NET-Formation und Zytokinsekretion stimuliert werden. Außerdem waren Neutrophile in der Lage, die Anheftung von Biofilmen an HA-Oberflächen zu verhindern [Hirschfeld et al., 2015; Hirschfeld, 2014].

Herr **Tobias Waller** beschäftigte sich mit der immunmodulatorischen Funktion von outer membrane vesicles (OMV), Lipid-haltigen Membranvesikeln, die von Gram-negativen Bakterien in den Extrazellularraum abgegeben werden. Die Experimente zeigten, dass OMV von *Porphyromonas gingivalis* aus bakteriellen Lipiden mit TLR2- und TLR4-Aktivität bestehen, aber keine detektierbaren Mengen an Nukleinsäuren enthalten, so dass sie vermutlich primär durch die Aktivierung von Oberflächen-TLR zur Immunmodulation beitragen. OMV induzieren die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen aus PBMC und Monozyten; in der Folge können sie allerdings die Monozyten gegenüber der sekundären Stimulation mit dem Bakterium desensibilisieren. Die induzierte Anergie verhindert die Reaktivität gegenüber dem Bakterium, nicht jedoch die Responsivität gegenüber intrazellulärer Stimulation mit DNA-Liganden. Es konnte gezeigt werden, dass die induzierte Toleranz primär TNF betrifft und die Inhibition der TNF-Sekretion durch den TLR4 vermittelt wird. Die Daten zeigten dabei eine zentrale Rolle des PKB/Akt/mTOR-Signalwegs und eine verstärkende Rolle des OMV-induzierten IL-10 [Waller et al., 2015].

Frau Dr. **Lina Götz** untersuchte u. a. die Auswirkungen von oxidativem Stress und Entzündung auf das Parodontium. Die Versuche offenbarten, dass unter Hypoxie eine parodontale Entzündung zu oxidativem Stress führte, der maßgeblich durch

die gesteigerte Bildung von NADPH-Oxidase 4 und den »Kollaps« der antioxidativen/protektiven Redox-Systeme induziert wurde. Zudem konnte die Relevanz zweier wichtiger Signalwege (NF- κ B und HIF) in diesem Zusammenhang näher beleuchtet werden. Außerdem konnten die In-vitro-Befunde durch immunhistochemische Untersuchungen an Gewebeproben von gesunden Donoren und Patienten mit Gingivitis, Parodontitis oder Periimplantitis validiert werden [Gölz et al., 2015a, 2014]. Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Identifizierung von Genvarianten, welche die Expression von Genen unter exogener Stimulation regulieren (expression quantitative trait loci (eQTL)-Analyse) [Gölz et al., 2015b].

Der Fokus der Forschung von Frau Dr. **Svenja Memmert** lag auf der Untersuchung der Reaktion von parodontalen Zellen auf entzündliche und hypoxische Stresssituationen. Ziel der Studien war es vor allem, die Regulation des Proteins p53 in PDL-Zellen unter den genannten Stimulationen in vitro und in vivo zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass hypoxische und entzündliche Stimulationen zunächst zu einer signifikanten Erhöhung der p53-mRNA-Expressionsrate und des p53-Proteinlevels führten. Diese Beobachtungen wurden durch den Nachweis der nukleären Translokation von p53 nach entzündlicher Stimulation ergänzt. Des Weiteren zeigte sich bei prolongierter Hypoxie-Einwirkung ein Absinken des p53-Proteinlevels, was mit einer Verbesserung der Zellvitalität einherging. In Gewebeschnitten aus parodontalen Biopsien von Patienten mit verschiedenen entzündlichen Parodontopathien waren verstärkte Immunreaktivitäten für p53 zu beobachten. Zusammenfassend deuten die Daten darauf hin, dass p53 eine wichtige Rolle in der Homöostase von PDL-Zellen spielen könnte. Weiterhin scheint p53 eine Bedeutung in der Pathogenese parodontaler Erkrankungen zu haben [Memmert et al., 2015].

Frau **Anna Damanaki** beschäftigte sich in ihrem Forschungsprojekt mit der Synthese und Regulation von Adipokinen in der Gingiva. Adipokine (z. B. NAMPT) sind Moleküle, die im Fettgewebe synthetisiert und ins Blut abgegeben werden und einen Pathomechanismus darstellen könnten, welcher der Assoziation zwischen Parodontitis und Adipositas zugrunde liegt. Ihre Studien offenbarten, dass NAMPT nicht nur im Fettgewebe, sondern auch in gingivalen Zellen produziert wird

und dass deren Synthese von parodontalpathogenen Bakterien und Entzündungsmolekülen reguliert wird. Weiterhin wiesen Biopsien von parodontalerkrankten Patienten im Vergleich mit parodontalgesunden Individuen eine signifikant höhere NAMPT-Expression auf. Diese Resultate unterstützen die Annahme, dass dieses Adipokin eine pathophysiologische Rolle bei der Entstehung und Progression von parodontalen Erkrankungen spielen könnte [Damanaki et al., 2014, Deschner et al., 2014]. Die In-vitro-Experimente wurden durch tierexperimentelle Studien komplettiert.

Im Mittelpunkt der Experimente von Frau **Sema Keser** stand der mögliche Einfluss von Adipokinen auf die parodontale Regeneration. Ihre und weitere Ergebnisse der Forschergruppe zeigten, dass die regenerative Kapazität von PDL-Zellen durch die proinflammatorischen Adipokine NAMPT und Leptin gehemmt und durch das anti-inflammatorische Adipokin Adiponektin gefördert wird [Nokhbehsaim et al., 2014a, 2014b, 2013b].

Herr **Spyridon Papageorgiou** untersuchte mittels einer Meta-Analyse, welchen Einfluss Übergewichtigkeit und Adipositas auf das Therapieergebnis nach einer Parodontitistherapie haben. Obwohl derzeit noch wenige Studien vorliegen, die in eine Meta-Analyse einbezogen werden können, lassen die Daten vermuten, dass Adipositas Einfluss auf einige Heilungsparameter hat [Papageorgiou et al., 2015a]. In einer anderen von ihm durchgeführten Meta-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass nicht-randomisierte Studien und insbesondere retrospektive Studien Ergebnisse produzieren, die systematisch verzerrt sind. Dieses hat Auswirkungen für klinische Forschung in der Zahnmedizin und evidenzbasiertes »Decision-making« [Papageorgiou et al., 2015b]. In einem weiteren Projekt wurde eine Finite-Elemente-Analyse vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Finite-Elemente-Studie implizierten, dass alle Komponenten der festsitzenden kieferorthopädischen Apparatur die Biomechanik der Zahnbewegung beeinflussen. Daher sollte das biomechanische Verhalten der kieferorthopädischen Apparaturen in Rahmen der klinischen Entscheidungsfindung zusammen mit Ästhetik und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden [Papageorgiou et al., 2015c].

In vielen weiteren Projekten haben wissenschaftliche und studentische Hilfskräfte des Teilprojekts 9 erfolgreich geforscht, was durch die vielen abgeschlossenen Promotionen und die zahlreichen Autorschaften in internationalen Publikationen belegt wird.

Die verschiedenen Projekte der KFO 208 unterstreichen die Notwendigkeit und den Erfolg einer interdisziplinären Zusammenarbeit, auch weit über die Grenzen der Zahnmedizin hinaus, um schlussendlich bestehende Behandlungskonzepte für Parodontopathien verbessern und gesundheitliche Risiken für den Gesamtorganismus reduzieren zu können. Auch nach dem Abschluss der KFO 208 im August dieses Jahres bleibt die in den letzten Jahren etablierte räumliche und apparative Forschungsinfrastruktur an der Bonner Zahnklinik bestehen. Durch die vielen promovierten und habilitierten Mitarbeiter, die zudem durch die interdisziplinären Projekte sehr gut untereinander, aber auch national und international vernetzt sind, bestehen optimale Voraussetzungen für die zukünftige Forschung. Ein Beleg für die Nachhaltigkeit der mehrjährigen Förderung durch die DFG und Medizinische Fakultät der Universität Bonn ist auch die neugegründete Sektion für Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (EZMK). Bei der Sektion für EZMK (Leiter: Prof. James Deschner; <http://www.ukb.uni-bonn.de/ezmk>) handelt es sich um eine der Bonner Zahnklinik zugeordnete, eigenständige Forschungssektion, deren Kernaufgabe vor allem darin besteht, die grundlagenwissenschaftliche und translationale Forschung am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde durch eine enge Kooperation mit den Polikliniken der Zahnklinik, mit verschiedenen Kliniken der Medizinischen Fakultät sowie nationalen und internationalen Partnern zum Wohle der Patienten und im Sinne der wissenschaftlichen Nachwuchsförderung zu verstärken. Zum Abschluss der mehrjährigen Förderung möchte sich die KFO 208 sehr herzlich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn bedanken. Herzlicher Dank gilt aber auch den vielen Kooperationspartnern sowie den zahlreichen Kolleginnen und Kollegen, die uns in den letzten Jahren immer unterstützt haben und ohne deren Hilfe der Erfolg der KFO 208 undenkbar gewesen wäre. Weitere Informationen können auf der Homepage der KFO 208 abgerufen werden: <http://www.ukb.uni-bonn.de/kfo208>

LITERATUR

- Allam J.P., Duan Y., Heinemann F., Winter J., Götz W., Deschner J., Wenghoefer M., Bieber T., Jepsen S., Novak N. IL-23-producing CD68(+) macrophage-like cells predominate within an IL-17-polarized infiltrate in chronic periodontitis lesions. *J Clin Periodontol* 2011a; 38 (10): 879–86.
- Allam J.P., Duan Y., Winter J., Stojanovski G., Fronhoffs F., Wenghoefer M., Bieber T., Peng W.M., Novak N. Tolerogenic T cells, Th1/Th17 cytokines and TLR2/TLR4 expressing dendritic cells predominate the microenvironment within distinct oral mucosal sites. *Allergy* 2011b; 66 (4): 532–9.
- Bochenek G., Häsler R., El Mokhtari N.E., König I.R., Loos B.G., Jepsen S., Rosenstiel P., Schreiber S., Schaefer A.S. The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10. *Hum Mol Genet* 2013; 22 (22): 4516–27.
- Colombo P.C., Onat D., Harxhi A., Demmer R.T., Hayashi Y., Jelic S., LeJemtel T.H., Bucciarelli L., Kebschull M., Papananou P., Uriel N., Schmidt A.M., Sabbah H.N., Jorde U.P. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J* 2014; 35 (7): 448–54.
- Damanaki A., Nokhbehsaim M., Eick S., Götz W., Winter J., Wahl G., Jäger A., Jepsen S., Deschner J. Regulation of NAMPT in human gingival fibroblasts and biopsies. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 912821.
- Deschner B., Rath B., Jäger A., Deschner J., Denecke B., Memmert S., Götz W. Gene analysis of signal transduction factors and transcription factors in periodontal ligament cells following application of dynamic strain. *J Orofac Orthop* 2012; 73 (6): 486–95, 497.
- Deschner J. & Hagner M. Rolle der Adipositas bei Entstehung und Progression von Parodontitis. *Adipositas* 2014a; 8: 59–64.
- Deschner J. & Hagner M. Rolle der Adipositas bei Entstehung und Progression von Parodontitis. *Parodontologie* 2014b; 25 (4): 395–402.
- Deschner J., Eick S., Damanaki A., Nokhbehsaim M. The role of adipokines in periodontal infection and healing. *Mol Oral Microbiol* 2014; 29 (6): 258–69.
- Deschner J., Nokhbehsaim M. Regulatory effects of inflammatory and biomechanical signals on regenerative periodontal healing. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28 (6): e472-7.
- Deschner J. Schmelzmatrixproteine – Molekulare und zelluläre Aspekte. *Parodontologie* 2013; 24 (4): 379–384.
- Domisch H., Chung W.O., Jepsen S., Hacker B.M., Dale B.A. Phospholipase C, p38/MAPK, and NF-kappaB-mediated induction of MIP-3alpha/CCL20 by Porphy-

- romonas gingivalis. *Innate Immun* 2010; 16 (4): 226–34.
- Dommisch H., Chung W.O., Plötz S., Jepsen S. Influence of histamine on the expression of CCL20 in human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res* 2015c; doi: 10.1111/jre.12265.
- Dommisch H., Jepsen S. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. *Periodontol 2000* 2015; 69 (1): 96–110.
- Dommisch H., Olk G., Schmidt-Heinisch L., Jepsen S. Antimicrobial peptide expression requires simultaneous induction of TLR2, TLR4, and PAR-2 via shared intracellular pathways in gingival epithelial cells 2015b (in preparation).
- Dommisch H., Reinartz M., Backhaus T., Deschner J., Chung W., Jepsen S. Antimicrobial responses of primary gingival cells to Porphyromonas gingivalis. *J Clin Periodontol* 2012; 39 (10): 913–22.
- Dommisch H., Staufenbiel I., Schulze K., Stiesch M., Winkel A., Fimmers R., Dommisch J., Jepsen S., Miosge N., Adam K., Eberhard J. Expression of antimicrobial peptides and interleukin-8 during early stages of inflammation: An experimental gingivitis study. *J Periodontol Res* 2015d; doi: 10.1111/jre.12271.
- Dommisch H., Winter J., Götz W., Miesen J., Klein A., Hierse L., Deschner J., Jäger A., Eberhard J., Jepsen S. Effect of growth factors on antimicrobial peptides and pro-inflammatory mediators during wound healing. *Clin Oral Investig* 2015a; 19 (2): 209–20.
- Drolshagen M., Keilig L., Hasan I., Reimann S., Deschner J., Brinkmann K.T., Krause R., Favino M., Bourauel C. Development of a novel intraoral measurement device to determine the biomechanical characteristics of the human periodontal ligament. *J Biomech* 2011; 44 (11): 2136–43.
- Favino M., Bourauel C., Krause R. A non-linear poroelastic model of the periodontal ligament. *International Journal of Computational Methods in Engineering Science and Mechanics* 2015 (in press).
- Favino M., Gross C., Drolshagen M., Keilig L., Deschner J., Bourauel C., Krause R. Validation of a heterogeneous elastic-biphasic model for the numerical simulation of the PDL. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2013; 16 (5): 544–53.
- Glassmann A., Winter J., Kraus D., Veit N., Probstmeier R. Pharmacological suppression of the Ras/MAPK pathway in thyroid carcinoma cells can provoke opposite effects on cell migration and proliferation: The appearance of yin-yang effects and the need of combinatorial treatments. *Int J Oncol* 2014; 45 (6): 2587–95.
- Gölz L., Buerfent B.C., Hofmann A., Hübner M.P., Rühl H., Fricker N., Schmidt D., Oldenburg J., Jepsen S., Deschner J., Hoerauf A., Nöthen M., Schumacher J., Jäger A. Genome-wide transcriptome induced by Porphyromonas gingivalis LPS supporting the notion of host's derived periodontal destruction and implications in systemic diseases. *Innate Immunity* 2015b (minor revision).
- Gölz L., Memmert S., Rath-Deschner B., Jäger A., Appel T., Baumgarten G., Götz W., Frede S. LPS from P. gingivalis and hypoxia increases oxidative stress in periodontal ligament fibroblasts and contributes to periodontitis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 986264.
- Gölz L., Memmert S., Rath-Deschner B., Jäger A., Appel T., Baumgarten G., Götz W., Frede S. Hypoxia and P. gingivalis synergistically induce HIF-1 and NF- κ B activation in PDL cells and periodontal diseases. *Mediators Inflamm* 2015a; 2015: 438085.
- Hirschfeld J., Dommisch H., Skora P., Horvath G., Latz E., Hoerauf A., Waller T., Kawai T., Jepsen S., Deschner J., Bekeredjian-Ding I. Neutrophil extracellular trap formation in supragingival biofilms. *Int J Med Microbiol* 2015; 305 (4–5): 453–63.
- Hirschfeld J. Dynamic interactions of neutrophils and biofilms. *J Oral Microbiol* 2014; 6: 26102.
- Hoyer F.F., Khoury M., Slomka H., Keschull M., Lerner R., Lutz B., Schott H., Lütjohann D., Wojtalla A., Becker A., Zimmer A., Nickenig G. Inhibition of endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase increases atherosclerotic plaque vulnerability in mice. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 66: 126–32.
- Jepsen S., Dommisch H. Die parodontale Entzündung. *Zahnärztliche Mitteilungen* 2014; 104, 24A: 32–40.
- Jepsen S., Keschull M., Deschner J. [Relationship between periodontitis and systemic diseases]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2011; 54 (9): 1089–96.
- Keschull M., Demmer R.T., Papapanou P.N. »Gum bug, leave my heart alone!« – epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010; 89 (9): 879–902.
- Keschull M., Haupt M., Jepsen S., Deschner J., Nickenig G., Werner N. Mobilization of endothelial progenitors by recurrent bacteremias with a periodontal pathogen. *PLoS One* 2013; 8 (1): e54860.
- Keschull M., Jepsen S. Parodontitis und Atherosklerose. *Zahnärztliche Mitteilungen* 2011; (18): 28–35.
- Keilig L., Drolshagen M., Tran K.L., Hasan I., Reimann S., Deschner J., Brinkmann K.T., Krause R., Favino M., Bourauel C. In vivo measurements and numerical analysis of the biomechanical characteristics of the human periodontal ligament. *Ann Anat* 2015; pii: S0940-9602(15)00112-0. doi: 10.1016/j.aanat.2015.08.004.
- Kheralla Y., Götz W., Kawarizadeh A., Rath-Deschner B., Jäger A. IGF-I, IGF-IR and IRS1 expression as an early reaction of PDL cells to experimental tooth movement in the rat. *Arch Oral Biol* 2010; 55 (3): 215–22.

- Konermann A., Deschner J., Allam J.P., Novak N., Winter J., Baader S.L., Jepsen S., Jäger A. Antigen-presenting cell marker expression and phagocytotic activity in periodontal ligament cells. *J Oral Pathol Med* 2012a; 41: 340–7.
- Konermann A., Keilig L., Dirk C., Al-Malat R., Skupin J., Bourauel C., Jäger A. In vivo measurement of tooth mobility after orthodontic therapy with fixed multibracket appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015 (under review).
- Konermann A., Stabenow D., Knolle P.A., Held S.A., Deschner J., Jäger A. Regulatory role of periodontal ligament fibroblasts for innate immune cell function and differentiation. *Innate Immun* 2012b; 18: 745–52.
- Kraus D., Deschner J., Jäger A., Wenghoefer M., Bayer S., Jepsen S., Allam J.P., Novak N., Meyer R., Winter J. Human β -defensins differently affect proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblast-like MG63 cells. *J Cell Physiol* 2012b; 227 (3): 994–1003.
- Kraus D., Winter J., Jepsen S., Jäger A., Meyer R., Deschner J. Interactions of adiponectin and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* on human oral epithelial cells. *PLoS One* 2012a; 7 (2): e30716.
- Lossdörfer S., Götz W., Jäger A. Parathyroid hormone modifies human periodontal ligament cell proliferation and survival in vitro. *J Periodontol Res* 2006; 41 (6): 519–26.
- Lossdörfer S., Götz W., Jäger A. PTH(1-34) affects osteoprotegerin production in human PDL cells in vitro. *J Dent Res* 2005; 84 (7): 634–8.
- Lossdörfer S., Kraus D., Abuduwali N., Jäger A. Intermittent administration of PTH(1-34) regulates the osteoblastic differentiation of human periodontal ligament cells via protein kinase C- and protein kinase A-dependent pathways in vitro. *J Periodontol Res* 2011; 46 (3): 318–26.
- Memmert S., Gözl L., Pütz P., Jäger A., Deschner J., Appel T., Baumgarten G., Rath-Deschner B., Frede S., Götz W. Regulation of p53 under hypoxic and inflammatory conditions in periodontium 2015 (under review).
- Nogueira A.V., Nokhbehsaim M., Eick S., Bourauel C., Jäger A., Jepsen S., Cirelli J.A., Deschner J. Regulation of visfatin by microbial and biomechanical signals in PDL cells. *Clin Oral Investig* 2014; 18 (1): 171–8.
- Nokhbehsaim M., Deschner B., Bourauel C., Reimann S., Winter J., Rath B., Jäger A., Jepsen S., Deschner J. Interactions of enamel matrix derivative and biomechanical loading in periodontal regenerative healing. *J Periodontol* 2011b; 82 (12): 1725–34.
- Nokhbehsaim M., Deschner B., Winter J., Bourauel C., Jäger A., Jepsen S., Deschner J. Anti-inflammatory effects of EMD in the presence of biomechanical loading and interleukin-1 β in vitro. *Clin Oral Investig* 2012; 16 (1): 275–83.
- Nokhbehsaim M., Deschner B., Winter J., Bourauel C., Rath B., Jäger A., Jepsen S., Deschner J. Interactions of regenerative, inflammatory and biomechanical signals on bone morphogenetic protein-2 in periodontal ligament cells. *J Periodontol Res* 2011c; 46 (3): 374–81.
- Nokhbehsaim M., Deschner B., Winter J., Reimann S., Bourauel C., Jepsen S., Jäger A., Deschner J. Contribution of orthodontic load to inflammation-mediated periodontal destruction. *J Orofac Orthop* 2010; 71 (6): 390–402.
- Nokhbehsaim M., Eick S., Nogueira A.V., Hoffmann P., Herms S., Fröhlich H., Jepsen S., Jäger A., Cirelli J.A., Deschner J. Stimulation of MMP-1 and CCL2 by NAMPT in PDL cells. *Mediators Inflamm* 2013a; 2013: 437123.
- Nokhbehsaim M., Keser S., Jäger A., Jepsen S., Deschner J. Regulation of regenerative periodontal healing by NAMPT. *Mediators Inflamm* 2013b; 2013: 202530.
- Nokhbehsaim M., Keser S., Nogueira A.V., Cirelli J.A., Jepsen S., Jäger A., Eick S., Deschner J. Beneficial effects of adiponectin on periodontal ligament cells under normal and regenerative conditions. *J Diabetes Res* 2014b; 2014: 796565.
- Nokhbehsaim M., Keser S., Nogueira A.V., Jäger A., Jepsen S., Cirelli J.A., Bourauel C., Eick S., Deschner J. Leptin effects on the regenerative capacity of human periodontal cells. *Int J Endocrinol* 2014a; 2014: 180304.
- Nokhbehsaim M., Winter J., Rath B., Jäger A., Jepsen S., Deschner J. Effects of enamel matrix derivative on periodontal wound healing in an inflammatory environment in vitro. *J Clin Periodontol* 2011a; 38 (5): 479–90.
- Papadopoulou K., Hasan I., Keilig L., Reimann S., Eliades T., Jäger A., Deschner J., Bourauel C. Biomechanical time dependency of the periodontal ligament: a combined experimental and numerical approach. *Eur J Orthod* 2013; 35 (6): 811–8.
- Papadopoulou K., Keilig L., Eliades T., Krause R., Jäger A., Bourauel C. The time-dependent biomechanical behaviour of the periodontal ligament – an in vitro experimental study in minipig mandibular two-rooted premolars. *Eur J Orthod* 2014; 36 (1): 9–15.
- Papageorgiou S.N., Keilig L., Hasan I., Jäger A., Bourauel C. Effect of material variation on the biomechanical behaviour of orthodontic fixed appliances: a finite element analysis. *Eur J Orthod* 2015c; pii:cjv050.
- Papageorgiou S.N., Reichert C., Jäger A., Deschner J. Effect of overweight/obesity on response to periodontal treatment: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015a; 42 (3): 247–61.
- Papageorgiou S.N., Xavier G.M., Cobourne M.T. Basic study design influences the results of orthodontic clinical investigations. *J Clin Epidemiol* 2015b; pii: S0895-4356(15)00153-5.
- Pavlidis D., Bourauel C., Rahimi A., Götz W., Jäger A. Proliferation and differentiation of periodontal ligament cells

- following short-term tooth movement in the rat using different regimens of loading. *Eur J Orthod* 2009; 31 (6): 565–71.
- Rath-Deschner B., Deschner J., Reimann S., Jäger A., Gotz W. Regulatory effects of biomechanical strain on the insulin-like growth factor system in human periodontal cells. *J Biomech* 2009; 42 (15): 2584–9.
- Schaefer A. S., Bochenek G., Jochens A., Ellinghaus D., Dommisch H., Güzeldemir-Akçakanat E., Graetz C., Harks I., Jockel-Schneider Y., Weinspach K., Meyle J., Eickholz P., Linden G. J., Cine N., Nohutcu R., Weiss E., Hourri-Haddad Y., Iraqi F., Folwaczny M., Noack B., Strauch K., Gieger C., Waldenberger M., Peters A., Wijmenga C., Yilmaz E., Lieb W., Rosenstiel P., Doerfer C., Bruckmann C., Erdmann J., König I., Jepsen S., Loos B. G., Schreiber S. Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015b; 8 (1): 159–67.
- Schaefer A. S., Bochenek G., Manke T., Nothnagel M., Graetz C., Thien A., Jockel-Schneider Y., Harks I., Staufenberg I., Wijmenga C., Eberhard J., Güzeldemir-Akçakanat E., Cine N., Folwaczny M., Noack B., Meyle J., Eickholz P., Trombelli L., Scapoli C., Nohutcu R., Bruckmann C., Doerfer C., Jepsen S., Loos B. G., Schreiber S. Validation of reported genetic risk factors for periodontitis in a large-scale replication study. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (6): 563–72.
- Schäfer A., Dommisch H., Jepsen S. Neue Aspekte der Parodontitis. *Genetische Risikofaktoren. Zahnärztliche Mitteilungen* 2015a; 105, 12A: 1–8.
- Schaefer A. S., Richter G. M., Dommisch H., Reinartz M., Nothnagel M., Noack B., Laine M. L., Folwaczny M., Groessner-Schreiber B., Loos B. G., Jepsen S., Schreiber S. CDKN2BAS is associated with periodontitis in different European populations and is activated by bacterial infection. *J Med Genet* 2011; 48 (1): 38–47.
- Schaefer A. S., Richter G. M., Groessner-Schreiber B., Noack B., Nothnagel M., El Mokhtari N. E., Loos B. G., Jepsen S., Schreiber S. Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS Genet* 2009b; 5 (2): e1000378.
- Schaefer A. S., Richter G. M., Nothnagel M., Laine M. L., Noack B., Glas J., Schrezenmeier J., Groessner-Schreiber B., Jepsen S., Loos B. G., Schreiber S. COX-2 is associated with periodontitis in Europeans. *J Dent Res* 2010; 89 (4): 384–8.
- Schaefer A. S., Richter G. M., Nothnagel M., Laine M. L., Rühlung A., Schäfer C., Cordes N., Noack B., Folwaczny M., Glas J., Dörfer C., Dommisch H., Groessner-Schreiber B., Jepsen S., Loos B. G., Schreiber S. A 3' UTR transition within DEF1 is associated with chronic and aggressive periodontitis. *Genes Immun* 2009a; 11 (1): 45–54.
- Steinmetz M., Lucanus E., Zimmer S., Nickenig G., Werner N. Mobilization of sca1/flk-1 positive endothelial progenitor cells declines in apolipoprotein E-deficient mice with a high-fat diet. *J Cardiol* 2015; pii: S0914-5087(15)00058-1.
- Steinmetz M., Nickenig G., Werner N. Endothelial-regenerating cells: an expanding universe. *Hypertension* 2010; 55 (3): 593–9.
- Tiyerili V., Becher UM, Camara B, Yildirimtürk C, Aksoy A, Keb-schull M, Werner N, Nickenig G, Müller C. Impact of peroxisome proliferator-activated receptor α on angiotensin II type 1 receptor-mediated insulin sensitivity, vascular inflammation and atherogenesis in hypercholesterolemic mice. *Arch Med Sci* 2015;11(4):877-85.
- Waller T., Kesper L., Hirschfeld J., Dommisch H., Kölpin J., Oldenburg J., Uebele J., Hoerauf A., Deschner J., Jepsen S., Bekerredjian-Ding I. Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles induce selective TNF tolerance in a TLR4- and mTOR-dependent manner. 2015 (under review).
- Winter J., Pantelis A., Kraus D., Reckenbeil J., Reich R., Jepsen S., Fischer H. P., Allam J. P., Novak N., Wenghoefer M. Human α -defensin (DEFA) gene expression helps to characterise benign and malignant salivary gland tumours. *BMC Cancer* 2012; 12: 465.
- Winter J., Wenghoefer M. Review: Human Defensins: Potential Tools for Clinical Applications. *Polymers* 2012; 4 (1): 691–709.
- Wolf M., Lossdörfer S., Abuduwali N., Jäger A. Potential role of high mobility group box protein 1 and intermittent PTH (1–34) in periodontal tissue repair following orthodontic tooth movement in rats. *Clin Oral Investig* 2013; 17 (3): 989–97.
- Wolf M., Lossdörfer S., Abuduwali N., Meyer R., Kebir S., Götz W., Jäger A. Effect of intermittent PTH(1-34) on human periodontal ligament cells transplanted into immunocompromised mice. *Tissue Eng Part A* 2012; 18 (17–18): 1849–56.
- Wolf M., Lossdörfer S., Craveiro R., Jäger A. High-mobility group box protein-1 released by human-periodontal ligament cells modulates macrophage migration and activity in vitro. *Innate Immun* 2014a; 20 (7): 688–96.
- Wolf M., Lossdörfer S., Küpper K., Jäger A. Regulation of high mobility group box protein 1 expression following mechanical loading by orthodontic forces in vitro and in vivo. *Eur J Orthod* 2014c; 36 (6): 624–31.
- Wolf M., Lossdörfer S., Römer P., Craveiro R. B., Deschner J., Jäger A. Anabolic properties of high mobility group box protein-1 in human periodontal ligament cells in vitro. *Mediators Inflamm* 2014b; 2014: 347585.



Prof. Dr. med. dent. James Deschner war Leiter der Klinischen Forschergruppe 208 »Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte« von 2008-2015. Seit 2015 leitet er die selbständige und der Bonner Universitätszahnklinik zugeordnete »Sektion für Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde«. Nach dem zahnmedizinischen Studium an der Freien Universität Berlin begann er seine wissenschaftliche Laufbahn als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin, Charité. 1997 Promotion an der Freien Universität Berlin. Von 1998 bis 2002 war er als Oberarzt an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodon-

tologie der Universität zu Köln tätig. Seit 2000 Spezialist der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie. In den Jahren 2002 und 2003 arbeitete er als Postdoktorand am Department of Oral Medicine and Pathology/School of Dental Medicine der University of Pittsburgh, USA, und von 2003 bis 2006 als Visiting Assistant Professor an der Section of Oral Biology am Ohio State University College of Dentistry; zugleich war er von 2004 bis 2005 Adjunct Assistant Professor an der Section of Orthodontics des Ohio State University College of Dentistry. Nach der Rückkehr nach Deutschland setzte er seine wissenschaftliche Laufbahn in der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde der Universität Bonn fort; 2007 folgte die Habilitation an der Universität Bonn und 2008 die Übernahme der Leitung der Klinischen Forschergruppe 208. 2008 erhielt er einen Ruf auf die Professur für Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Universität Bonn und 2013 einen Ruf auf die Professur für Parodontologie an der Charité Berlin. Seit 2009 ist er Universitätsprofessor für »Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn. Vorstandstätigkeit in der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung (AfG) in der DGZMK von 2009 bis 2013 und seit 2014 in der Neuen Arbeitsgruppe Parodontologie (NAgP).

KONTAKT



Prof. Dr. med. dent. James Deschner
Sektion für Experimentelle Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde
Zentrum für Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Welschnonnenstraße 17
53111 Bonn
Tel. 0228 / 287-22650
Fax 0228 / 287-22081
E-Mail: james.deschner@uni-bonn.de

Prof. Dr. med. dent. Dr. med. Søren Jepsen, MS ist Direktor der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde der Universität Bonn. Er studierte zuerst Zahnmedizin und später Medizin an der Universität Hamburg. 1982 – 1985 war er Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde an der Universität Hamburg. 1987 begann er, gefördert durch den DAAD, seine Fachzahnarztzubereitung Parodontologie an der Loma Linda University (LLU), Kalifornien, USA. Nach einer Praxisvertretung 1989 forschte er von 1990 bis 1991 als Postdoktorand, gefördert durch die DFG, am dortigen Laboratory for Mineral Metabolism. Zugleich absolvierte er das Master of Science-Programm (Parodontologie/Implantologie) der LLU. 1992 wurde er Oberarzt in der Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie an der Universität Kiel. 2002 Berufung auf den Lehrstuhl für Zahnerhaltung und Parodontologie an der Universität Bonn und Übernahme der Leitung der Poliklinik. Unter seinen zahlreichen wis-

enschaftlichen Auszeichnungen sind vor allem der Eugen-Fröhlich-Preis der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP) 1997 und der Cochrane-Preis für Evidenzbasierte Zahnmedizin 2007 zu nennen. 2005 Wahl in die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina. 2008 erhielt er einen Ruf an die Universität Bern, Schweiz. Von 2008 bis 2015 war Herr Prof. Jepsen – gemeinsam mit Prof. Dr. Andreas Jäger – Sprecher der Klinischen Forschergruppe 208 »Ursachen und Folgen von Parodontopathien«.

Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen, MS

Direktor der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Welschnonnenstraße 17
53111 Bonn
Tel. 0228 / 287-22480
Fax 0228 / 287-22161
E-Mail: jepsen@uni-bonn.de



KONTAKT



Prof. Dr. med. dent. Andreas Jäger ist Past Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO) und Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie der Universität Bonn. Nach dem zahnmedizinischen Studium in Göttingen und erster Tätigkeit in zahnärztlicher Praxis wurde er Wissenschaftlicher Assistent an der Abteilung Kieferorthopädie der zahnmedizinischen Klinik in Göttingen. Promotion 1983. 1985 erwarb er die Anerkennung als Fachzahnarzt für Kieferorthopädie und wurde im selben Jahr zum Oberarzt der Göttinger Poliklinik für Kieferorthopädie ernannt. Die Habilitation erfolgte 1991 in Göttingen. 1996 Ernennung zum außerplanmäßigen Professor in Göttingen und 1997 Berufung nach Bonn sowie Übernahme der Leitung der Poliklinik für Kieferorthopädie. 2009–2013 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO). Seit 2014 Chief Editor

des Journal of Orofacial Orthopedics. Verschiedene nationale und internationale wissenschaftliche Preise, Gutachter und Mitglied im Editorial Board verschiedener nationaler und internationaler Zeitschriften. Von 2008 bis 2015 war Herr Prof. Jäger – gemeinsam mit Prof. Dr. Søren Jepsen – Sprecher der Klinischen Forschergruppe 208 »Ursachen und Folgen von Parodontopathien«.

Prof. Dr. Andreas Jäger

Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Welschnonnenstraße 17
53111 Bonn
Tel. 0228 / 287-22449
Fax 0228 / 287-22588
E-Mail: andreas.jaeger@ukb.uni-bonn.de



KONTAKT

