



Abb. 6 Diskussion mit dem Verleger Dr. Wolfram Weimer

Verbindung zwischen chirurgischer Erfahrung mit dem Gaumenimplantat und dem Implantaterfolg. Die Implantatverluste (4,5 Prozent über einen Zeitraum von zehn Jahren) bestanden überwiegend aus Frühverlusten während der Einheilphase. Insgesamt erwies sich das Behandlungskonzept als robust gegenüber Faktoren wie Alter, Geschlecht, Typ der Suprakonstruktion, Größe und Richtung orthodontischer Kräfte. „Damit ist das Gau-

menimplantat“, sagt Britta Jung „ein extrem sicheres und zuverlässiges skelettales Verankerungselement für alle Behandlungsaufgaben während der Gesamtdauer der kieferorthopädischen Behandlung.“

Fazit

Ohne Zweifel war der Vortrag sehr interessant. Allerdings hätte uns auch interessiert, welche funktionellen Folgen das Gaumenimplantat hat. Ästhetisch ist es sicherlich

eine gute Möglichkeit, Lücken zu schließen. Jedoch könnte es problematisch sein, die Okklusion zu verändern und Zähne im Zahnbogen nach ästhetischen Vorstellungen zu verschieben.

Neue Entwicklungen

Abschließend stellte Dr. Tebea Flüge (Abb. 4) von der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie neue Entwicklungen bei Knochenaufbauten vor, wenn es um die implantologische Versorgung von großen Zahnlücken geht. Am besten ist es, Augmentationen zu vermeiden und das natürliche Knochenangebot so gut wie möglich zu nutzen. Hierbei hilft die virtuelle Planung in 3D, die es erlaubt, Aufnahmen von Knochen und Weichteilen in einer Abbildung zu kombinieren. Techniken wie der Intraoralscan, die Magnetresonanztomographie und die digitale Volumetomographie machen dies möglich.

„Bis heute kommen bei einer Knochenatrophie trotz neuer Materialien vor allem patienteneigene Kno-

chentransplantate zum Einsatz“, so Dr. Flüge. Bevorzugt werden hierfür Knochen aus dem Unterkiefer und dem Hüftknochen verwendet. Warum Beckenknochen? „Die hohe Anzahl an knochenbildenden Zellen, den Stammzellen, machen den Beckenknochen zu einem sehr potenten Knochentransplantat bei großen Defekten und damit zum derzeitigen

Goldstandard“, so Flüge. Am Klinikum in Freiburg werden Stammzellen im Zusammenspiel mit synthetischen Materialien erforscht (siehe auch Interview mit Prof. Tomakidi). „Diese Möglichkeiten haben den Goldstandard noch nicht verdrängt, werden aber in Zukunft immer größere Bedeutung gewinnen“, sagte Flüge. JH/Rob

Bürgerversicherung

In einer Diskussion mit dem Verleger Dr. Wolfram Weimer (Abb. 6, er war unter anderem auch Chefredakteur von „Die Welt“ und „Focus“) sprachen Dr. Ute Maier (KZV Baden-Württemberg) und Dr. Udo Lenke (Präsident der LZK Baden-Württemberg) über das Thema Bürgerversicherung. Für beide war klar, dass durch die Bürgerversicherung nicht mehr Geld eingenommen werden kann. Ein Beispiel: Ehemals zahlende Privatversicherte sind in der Bürgerversicherung von der Beitragspflicht befreit (wie Kinder oder erwerbslose Ehepartner), empfangen aber Leistungen. Schon heute sei bekannt, dass sich Zahnarztpraxen nicht allein von den Honoraren der gesetzlichen Krankenkassen finanzieren können. Und doch wird das Thema in der Öffentlichkeit nicht allzu stark diskutiert. „Es gibt einen einfachen Grund, weshalb die Medien das Thema Bürgerversicherung nicht so stark aufnehmen: Es glaubt kaum jemand daran, dass die Opposition die Wahlen am 22. September 2013 gewinnen wird“, so Dr. Wolfram Weimer.

„Vielversprechende Kandidaten, um parodontale Gewebe wiederherzustellen“

Stammzellen in der Zahnmedizin

Im Gespräch mit Professor Dr.rer.nat. Pascal Tomakidi, Abteilung für Orale Biotechnologie, Universitätsklinikum Freiburg

ZP: Wo benötigt man in der Zahnmedizin Stammzellen?

Pascal Tomakidi: Im Zusammenhang mit menschlichen Stammzellen unterscheidet man generell zwischen embryonalen Stammzellen (ES), die in der Lage sind, alle Gewebe des Körpers zu bilden und solche, die im erwachsenen, auch adult genannten Entwicklungsstadium des Körpers anzutreffen sind. Aus diesen Zellen entwickelt der Körper zeitlebens neue spezialisierte, sogenannte differenzierte Zellen. Da diese adulten Stammzellen (AS) im Vergleich zu den ES bereits weiter spezialisiert sind, können sie nicht mehr alle, sondern nur noch bestimmte Gewebe bilden. AS Quellen sind Organe, wie zum Beispiel das Fettgewebe, die Haut, das Knochenmark und die Nabelschnur. Die Euphorie der Nutzung von Stammzellen in der regenerativen Medizin ist sehr groß; insbesondere durch die embryonalen Stammzellen und seit 2006 auch durch iPS. Dies sind durch genetische Reprogrammierung von normalen Zellen, wie beispielsweise einer Hautzelle erzeugte, sogenannte induzierte Stammzellen [1]. Jedoch haben sich bisher nur AS in der Medizin etabliert [2]. Allgemein erhofft man sich durch den Einsatz von Stammzellen in der regenerativen Medizin Erfolge bei der Behandlung degenerativer Erkrankungen, von Krebs und bei der Reparatur und/oder Regenera-

tion von geschädigtem Gewebe [3]. Zu den wichtigsten Risikofaktoren im Zusammenhang mit stammzellbasierten Therapieansätzen zählt das unkontrollierte Zell-Wachstum, insbesondere bei ES, sowie unerwünschte Immunantworten [3]. In der Zahnmedizin gelten AS als vielversprechende Kandidaten, um parodontale Gewebe wiederherzustellen, die im Zuge unterschiedlicher Parodontalerkrankungen geschädigt oder gar verloren gegangen sind. Allerdings verhält es sich in der Zahnmedizin wie in vielen anderen medizinischen Fächern, dass sich stammzellbasierte therapeutische Ansätze bisher in der Regel auf das experimentelle Stadium, das heißt, auf die Untersuchungen und damit Arbeiten an AS, ES und/oder iPS im Labor beschränken. Arbeiten unter in vivo Bedingungen (die Verwendung und/oder Prüfung solcher Stammzellen auf ihre therapeutische Eignung in einem lebenden Organismus) sind bisher weitestgehend auf Tierstudien beschränkt. Bezüglich der Zahnmedizin hat man beispielsweise mit sogenannten mesenchymalen Stammzellen, in diesem Fall aus dem Fettgewebe gewonnen, zeigen können, dass diese im Tierversuch parodontales Gewebe regenerieren können [4]. Neben besonderen Botenstoffen (auch Wachstumsfaktoren genannt: Dies sind Biomoleküle, die die

Zellen produzieren und mit denen sie wechselseitig kommunizieren), kann das Verhalten von Stammzellen auch über biomechanische Kräfte beeinflusst werden. Viele Zellen unseres Körpers sind solchen Kräften ausgesetzt; so zum Beispiel Zellen der Wangenschleimhaut in der Mundhöhle beim Kauen, Schlucken oder Sprechen. Versuche der Stammzellkulturen zeigten, dass die biomechanische Kraft der Umgebung auf die Zelle, diese in ihrem Verhalten beeinflusst, das heißt, ob sich eine Stammzelle zu einer Zelle ausbildet, die Eigenschaften einer Muskelzelle oder einer Knochenzelle besitzt [5]. Für experimentelle Ansätze zur Biomechanik verwenden wir in unserem Labor Modell-Oberflächen mit definierten, biome-

chanischen Eigenschaften. Dabei sind die definierten Kräfte, die auf die Zellen wirken, durch die Steifigkeit von kleinen Pfosten, auch Pillare genannt, vorgegeben. Diese definierten Eigenschaften ermöglichen experimentell direkte Rückschlüsse, ob, und wenn ja, in welchem Maße (qualitativ/quantitativ) die Biomechanik das Zellverhalten – beispielsweise einer Stammzelle oder einer Zelle eines parodontalen Gewebes – beeinflusst (Abb. 1).

Der große Vorteil des Arbeitens mit definierten biomechanischen Umgebungsbedingungen ist, dass solche nach dem Ursache-Wirkungs-Prinzip gewonnenen Erkenntnisse, direkt für die Entwicklung neuer Biomaterialien verwendet werden können. Im Erkenntnistransfer können sie gezielt in den Bereich der biomechanischen Materialeigenschaften einfließen, da man die biomechanischen Effekte auf das Zellverhalten ja zuvor im Experiment erarbeitet hat.

ZP: Woran forschen Sie aktuell?

Pascal Tomakidi: Die Abteilung für Orale Biotechnologie, gegründet im Oktober 2008, ist räumlich in der Mund-, Zahn- und Kieferklinik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg untergebracht. Sie verfolgt das Ziel, in einem am Forschungsstandort Freiburg ansässigen Netzwerk aus unterschiedlichen wissenschaftlichen Disziplinen, klinisch relevante Fragestellungen an der Schnittstelle von Lebenswissenschaften und Materialwissenschaften zu bearbeiten. In das Netzwerk eingebunden sind neben klinisch tätigen Medizinern, Wissenschaftler der Chemie, Biophysikalischen Chemie, Physik, Biologie und Biotechnologie. Aus dem Bereich Lebenswissenschaften verwenden wir menschliche Zellen und in der Kulturschale gezüchtete Gewebe, sogenannte Gewebeäquivalente. Damit prüfen wir die im Netzwerk entwickelten, neuartigen Zell-Trägermaterialien, auch Biomaterialien genannt, auf ihre Eignung für bestimmte klinische Einsätze. Dieser Prozess, auch „präklinische Validierung“ genannt, zeigt uns einerseits, ob das jeweilige von uns entwickelte Biomaterial operativ tauglich ist und andererseits, ob es von den Ziel-Zellen angenommen wird. Dies bedeutet, ob sich die Zellen des Gewebes, das wieder erneuert werden soll, auf diesem Material wohlfühlen. Nur wenn diese Bedingung erfüllt ist, ist eine wichtige Voraussetzung dafür gegeben, dass das Trägermaterial die Heilung eines Zell-/Gewebedefektes wirksam unterstützt, beziehungsweise beim Aufbau/Augmentation oder gar der Regeneration eines Gewebes hilfreich ist. Hierbei spielen die zuvor erwähnten Gewebeäquivalente (Abb. 2), eine unserer Kernkompetenzen, eine besondere Rolle, da sie Untersuchungen unter

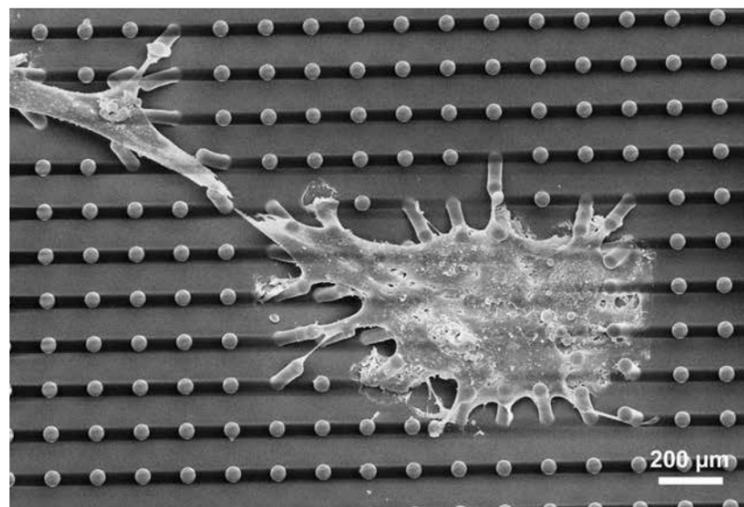


Abb. 1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer mesenchymalen Stammzelle auf Mikropfosten/Mikropillars mit einem Durchmesser von 5 µm und Abständen von 9 µm. Durch Elastizität der Pfosten sowie ihre Abstände können wir die Biomechanik definiert einstellen.

körperähnlichen Bedingungen ermöglichen.

Gewebeäquivalente können wir gegenwärtig für die menschliche Haut, die Mundschleimhaut und die Hornhaut fertigen [6, 7]. Hieraus lassen sich Ergebnisse erarbeiten, die im Vorfeld von erforderlichen Tierversuchen, erste Hinweise auf das Verhalten und damit die Situation des neuen Biomaterials im Körper liefern. Deshalb liegt unseren aktuellen Aktivitäten im Bereich Forschung eine zweistufige Strategie zu Grunde: In Stufe eins entwickeln wir neuartige Biomaterialien zunächst für die Versorgung von Weichgewebedefekten und erforschen mit Grundlagenwissenschaftlichen Technologien aus Zell- und Molekularbiologie sowie nachgeschaltet im Tierversuch ihre operativ-klinische Eignung. In Stufe zwei wird dann die Rückführung des im Labor und im Tier experimentell erprobten Materials in die Klinik und damit den Menschen geplant. Hierzu wird zeitnah eine mit Experten nach streng festgelegten Kriterien ausgearbeitete klinische Studie durchgeführt. Aufgrund der Zielprojektion der Rückführung des neu entwickelten Biomaterials in die Klinik, wird diese Art von Forschung auch als „Translationale Forschung“ bezeichnet.

ZP: Wie ist der Forschungsstand zum Trägermaterial?

Pascal Tomakidi: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt beschäftigen wir uns schwerpunktmäßig mit der experimentellen Entwicklung und Erprobung von zwei Biomaterialien, die aus unterschiedlichen Grundkomponenten bestehen, und daher im Bereich der Weichgewebedefektversorgung unterschiedliche Anwendungsmöglichkeiten besitzen. Grundsätzlich lassen sich beide Materialien zellfrei zur reinen Defektversorgung einsetzen oder aber im Vorfeld der operativen Rückführung in die Klinik im Labor mit Zellen des zu regenerierenden Gewebes besiedeln. In diesem Fall fungieren sie als Zell-Trägermaterial. Bei zellfreier Anwendung dient das Material nach Einbringung in die Wunde, beispielsweise eines Defekts der Haut oder der Mundschleimhaut/Oralmukosa, als Leitschiene für die Zellen des Gewebes, das wieder aufgebaut werden soll. Deshalb wählt man als Ausgangskomponenten des Biomaterials solche Stoffe, an die sich Zellen per se gerne anheften und auf ihm herumwandern und/oder sich teilen, um dann sehr wirkungsvoll für den Wundverschluss zu sorgen, wie dies zum Beispiel auf den körpereigenen kollagen-basierten Stoff Gelatine zutrifft. Oder man bringt in das Ausgangsmaterial gewisse Helfermoleküle ein, die, ähnlich der Körperfunktion, das Anheften, Wandern und sich Teilen von Zellen unterstützen. Diese Strategie wird „Biofunktionalisierung“ genannt. Die Erfolgsaussichten des Materials im Sinne der klinischen Anwendung werden über die zuvor beschriebene präklinische Validierung und den Tierversuch geprüft, wobei letzterer neben der klinischen Eignung auch wichtige

Hinweise über die generelle Körperverträglichkeit des neuen Materials liefert, das heißt, ob es beispielsweise ohne Auslösung von Entzündungs- oder Immunreaktionen vom Körper angenommen wird. Diese Körperverträglichkeit wird auch „Biokompatibilität“ genannt.

Die Gelatine (das erste Biomaterial) lässt sich über ein spezielles Verfahren so behandeln, dass sie nicht direkt, sondern zeitlich steuerbar im und vom Körper abbaubar ist. Das passiert im flüssigen Milieu – das auch eine Wunde sein kann – und ist abhängig von der chemischen Komposition der Gelatinefasern (GL), das heißt, ob dünn im Nanometer-Bereich oder dick im Mikrometer-Bereich. Da die Faserdicke von dünn nach dick – entsprechend den Anforderungen der geplanten klinischen Indikation – einstellbar

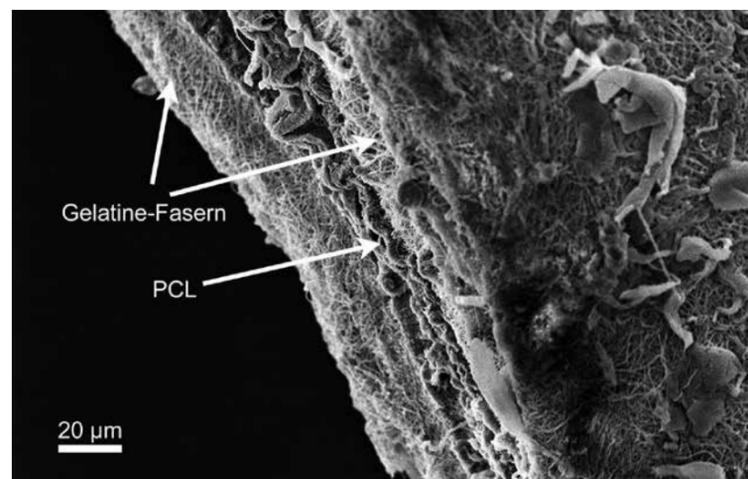


Abb. 3 Querschnitt durch ein Biohybrid-Multigradienten-Schichtsystem-Vlies (BGSV) mittels Rasterelektronenmikroskopie. Die Pfeile zeigen an, dass es sich um eine Sandwich-Konstruktion handelt, das heißt, Unterschicht Gelatine, Mittelschicht Polycaprolakton, Oberschicht wieder Gelatine.

ist, kann ein Biomaterial-Vlies gefertigt werden, das einen Fasergradienten aufweist [8]. Als zweite Komponente ist in dem neuartigen Gradienten-Biomaterial-Vlies ein Nicht-Naturstoff, also eine synthetische Komponente enthalten: das sogenannte Polycaprolakton (PCL), was chemisch ein Abkömmling der Milchsäure ist. Der Vorteil des PCL liegt in der deutlich höheren biomechanischen Stabilität gegenüber der GL, so dass ein neuartiges Biomaterial hierdurch wesentlich reißfester wird, was für die spätere operative Handhabung ein wichtiges Kriterium ist. Zusätzlich

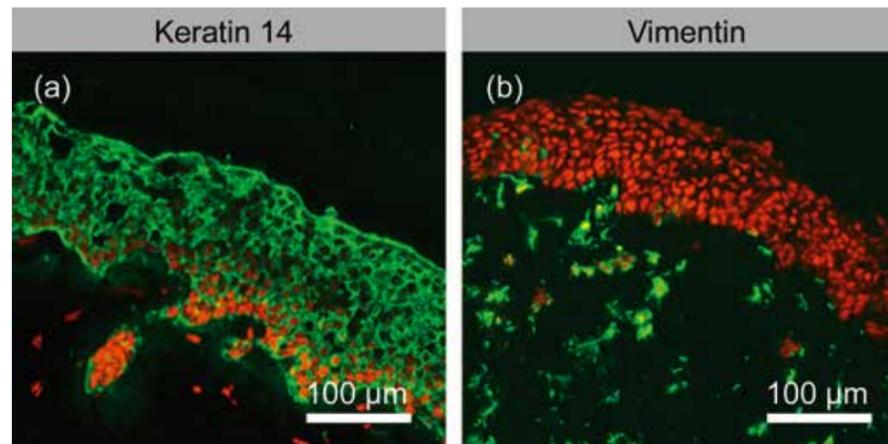


Abb. 2 Fluoreszenzoptische Darstellung von in vitro Mundschleimhaut-Gewebeäquivalenten. (a) das Strukturmolekül Keratin 14 (grün) zeigt die Epithelzellen (Mundschleimhaut-Keratinocyten), Zellkerne in rot. (b) Strukturmolekül Vimentin (grün) zeigt die Bindegewebszellen (Mundschleimhaut-Fibroblasten), Zellkerne in rot.

erhöht es die Verweildauer des Materials im Körper, da es gegenüber GL weniger rasch abgebaut wird. Dieses PCL kann zusammen mit der GL in einem Verfahren, das „Elektrospinning“ genannt wird, in Form

grund seiner dem Zell-/Gewebetyp und den jeweiligen operativ-klinischen Anforderungen anpassbaren biomechanischen Eigenschaften, eignet sich das BGSV optimal für die Versorgung von Weichgewebedefekten, wie zum Beispiel der Haut oder der Oralmukosa (Abb. 4). Da es bei der Herstellung keinen Größenlimitierungen unterliegt, ist es ideal auch für großflächige Gewebedefekte.

Das zweite Biomaterial ist ein Polymer in Gelform, also ein aus vielen Einzelmolekülen bestehendes Gel, dessen Einzelgrundstoff, das Monomer, der Alkohol Polyethylenglykol (PEG) ist. Da ein solches Gel in wässrigem Milieu quillt, wird es auch als Hydrogel bezeichnet. Solche PEG-Hydrogele sind aussichtsreiche Kandidaten auch im Rahmen biomedizinischer Anwendungen, da sie unter anderem als Depots für pharmakologisch wirksame Substanzen dienen können [9], und/oder durch Biofunktionalisierung, wie weiter oben beschrieben, auch für das Zellwachstum nutzbar gemacht werden können. Auch bei solchen Hydrogelen können wir die biomechanischen Eigenschaften und damit die Geschwindigkeit des Abbaus im Körper durch den Vernetzungsgrad beziehungsweise die Vernetzungsdichte der Monomere steuern. Darüber hinaus sind wir in der Lage diese Hydrogele durch einen Außenreiz, dies kann ein körpverträgliches Molekül sein, zu einem gewünschten Zeitpunkt aufzulösen. Dieser Zeitpunkt ist unabhängig von der durch den Vernetzungsgrad vorgegebenen Auflösungszeit. Durch diese Steuerbarkeit über einen Außenreiz, werden diese Hydrogele auch „sti-

mulus-responsive“ Hydrogele genannt, und gehören aufgrund dieser Eigenschaft zu den intelligenten oder anglistisch auch als „smart polymers“ bezeichneten Polymeren. Gerade diese Steuerbarkeit ist beispielsweise im Zusammenhang mit der gerichteten Freisetzung eines „Agens“ (beispielsweise Pharmaka oder biologisch wirksame Stoffe, die das Zellwachstum ansprechen) von enormer Bedeutung, da das Agens so mit einer der klinischen Indikation angemessenen Raum-Zeit-Wirkung freigesetzt wird, und nicht etwa zu früh oder zu spät. Ein weiterer Vorteil des Hydrogels besteht darin, dass auch bei Nicht-Schaltung der Vernetzungsgrad der Monomere und damit die zeitverzögerte Auflösung des Hydrogels ein in ihm gebundenes Agens ebenfalls chronologisch als Depot freigibt, und nicht etwa auf ein Mal, was im Falle einer klinischen Anwendung unter Umständen zu unangenehmen Begleiterscheinungen führen kann. Im Kontext solcher steuerbaren Hydrogele haben unsere experimentellen Analysen bisher ergeben, dass verschiedenen Zelltypen des Zahnhalteapparates auf ihnen wachsen können (Abb. 5), und dass sie in der Lage sind, zeitversetzt wirksam, solche Botenstoffe also Wachstumsfaktoren freizusetzen, die das Wachstum von Zellen des Zahnfleisches unterstützen [10]. Im Vergleich zu dem BGSV sind Hydrogele aber aus fertigungstechnischen Gründen bis heute größenlimitiert, so dass sie optimale Kandidaten für kleine Gewebedefekte sind. In der Zahnmedizin ist ein denkbarer Indikationsbereich die „Gingivarezektion“, dies sind altersbedingte oder durch kontinuierliche mechanische Fehlbelastung beim Zähneputzen entstandene Rückgänge des, dem Zahn anliegenden, Gingiva-Epithels/Zahnfleisch.

Ziel der Abteilung für Orale Biotechnologie in Freiburg ist es, Erkenntnisse aus der Forschung der Zahnmedizin zur Verfügung zu stellen. Dabei sollen zukünftig die Fächer der Zahnheilkunde zusammen mit fachübergreifenden Disziplinen der Forschung, Konzepte erstellen, welche die Regeneration der parodontalen Gewebe intendieren.

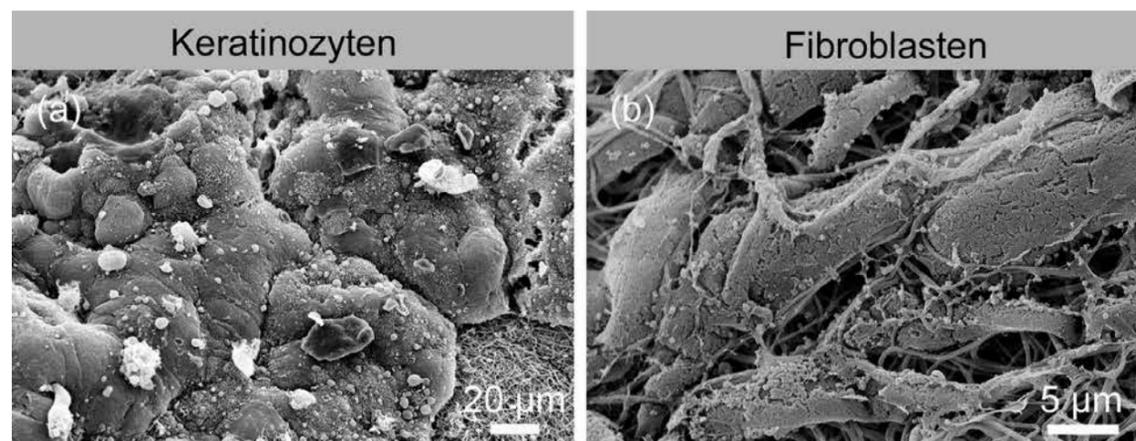


Abb. 4 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von mit Zellen bewachsenem Biohybrid-Multigradienten-Schichtsystem-Vliesen (BGSVs). (a) zeigt Epithelzellen (Mundschleimhaut-Keratinocyten) auf Gelatine-Fasern. (b) zeigt Bindegewebszellen (Mundschleimhaut-Fibroblasten) auf den Fasern.

Literaturweise finden Sie unter www.die-zahnaerztliche-praxis.de