

Dominic Finke

Dr. med. dent.

## **Surgery-First – ein neues Konzept zur Behandlung von skelettalen Dysgnathien: Untersuchungen zu möglichen molekularen Grundlagen**

Fach/Einrichtung: Mund-Zahn-Kieferheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. dent. Christopher J. Lux

In der modernen Kieferorthopädie wächst das Bestreben nach schnellerer, unauffälliger und effizienter Therapie stetig. Die etablierten Konzepte der Dysgnathiechirurgie führen oftmals, aus Sicht der Patienten, nicht schnell genug zu einer Verbesserung der Hauptproblematik. Die „surgery-first“ Methode, stellt eine Alternative dar, die für den Patienten eine sofortige Verbesserung der Situation bedeutet und außerdem, die anschließende Therapiezeit deutlich verkürzt. Diese Verkürzung ist ursächlich in der stark verkürzten Dauer der orthodontischen Zahnbewegung begründet, die bei dieser Therapiestrategie nach dem chirurgischen Eingriff stattfindet. Durch die Operation und die daran anschließenden Prozesse von Wund- und Knochenheilung, kommt es zur verstärkten Produktion und Freisetzung von einer Vielzahl von Faktoren. Diese auf zellulärer Ebene wirksamen Signalmoleküle, sogenannte Zytokine und Wachstumsfaktoren, beschleunigen zahlreiche biologische Prozesse, die für den Heilungsprozess notwendig sind. Die Mechanismen und die beteiligten molekularen Faktoren sind bei der Knochenheilung ähnlich denjenigen, die den Umbau des Knochens während der orthodontischen Zahnbewegung steuern.

Obwohl Veränderungen bei der Knochenhomöostase nach chirurgischen Eingriffen bereits seit langem beschrieben sind und von Frost als „regional acceleratory phenomenon“ (RAP) bezeichnet wurden, gibt es zu den Ursachen kaum Studien. Die Untersuchungen, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, gehen davon aus, dass eine lokale Reaktion, die durch die operative Osteotomie ausgelöst wurde, für die beschleunigte Zahnbewegung bei „surgery-first“ Patienten verantwortlich sein könnte

Diese Hypothese wird weiterhin dadurch unterstützt, dass Frakturheilung und die kieferorthopädische Zahnbewegung einige Analogien aufweisen. Bei der kieferorthopädischen Zahnbewegung kommt es zu einer iatrogen induzierten Remodellierung von Knochen. Die bei diesem knöchernen Umbau vorherrschenden Zytokinen und Wachstumsfaktoren sind analog denen, die auch bei der Frakturheilung beteiligt sind.

Zunächst war es daher notwendig eine Auswahl dieser Botenstoffe vor und nach der Operation bei den Patienten zu bestimmen. Dies erfolgte anhand von Flüssigkeit aus dem gingivalen Sulkus. Die Entnahme fand prä- und postoperativ statt. Die Bestimmung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren in der Sulkusflüssigkeit war aufgrund der geringen verfügbaren Menge nur durch die Anwendung eines neuartigen „multiplex“ Analysesystems (zytometrische Immunassays) möglich. Im Einzelnen wurden folgende Faktoren quantitativ zu verschiedenen prä- und postoperativen Zeitpunkten bestimmt: (i.) pro-inflammatorische Zytokine (Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6, TNF (Tumornekrosefaktor) - $\alpha$ , (ii.) Matrix-Metalloproteinasen (MMP-2), (iii.) Mitglieder der TGF („Transforming-Growth-Factor“) - $\beta$  Superfamilie (TGF- $\beta$ 1-3, BMPs („Bone Morphogenic Proteins“) und (iv.) angiogenen Faktoren (VEGF („Vascular Endothelial Growth Factor“). Die untersuchten Zytokine und Wachstumsfaktoren sind nachweislich an der Frakturheilung, sowie der Knochenremodellierung während der orthodontischen Zahnbewegung beteiligt. Erstmals konnte mit dieser Arbeit ein Verlauf der fraktur-assoziierten Wachstumsfaktoren und Zytokine gezeigt werden. Erwartungsgemäß konnte zunächst ein Anstieg der pro-inflammatorischen Zytokine beobachtet werden. Im weiteren Heilungsverlauf gewannen dann Wachstumsfaktoren aus der TGF- $\beta$  Superfamilie die Oberhand. Insgesamt entsprach der beobachtete Verlauf der Konzentrationen von wesentlichen Signalmolekülen dem erwarteten Verlauf, im Zuge einer Knochenheilung. Dies konnte erstmals in diesem Umfang, an Sulkusflüssigkeit und erstmals für den Verlauf der Heilung eines Kieferknochens nach Osteotomie gezeigt werden.

Um die Auswirkungen dieser Zytokine auf das Wachstum und die Differenzierung von primären humanen Osteoblasten der „surgery-first“ Patienten zu untersuchen, wurden die gemessenen Konzentrationen der Zytokine in ein Verhältnis zueinander gesetzt und als Zytokincocktails zur Stimulation dieser Zellen benutzt. Die Osteoblasten wurden dazu aus Knochenmaterial extrahiert und kultiviert, welches während der Umstellungsosteotomien, der Dysgnathiepatienten abgetragen wurde.

Zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Stimulation wurden verschiedene Proliferations- und osteogene Differenzierungsmarker auf mRNA-Ebene mit Hilfe quantitativer PCRs untersucht. Es zeigte sich, dass osteogene Transkriptionsfaktoren signifikant induziert wurden. Die mit der Matrixmaturierung assoziierten Faktoren, wie die alkalische Phosphatase, das integrinbindende Sialoprotein und Osteopontin wurden durch die Stimulation ebenfalls, mit geringer Verzögerung induziert. Osteocalcin, ein Marker der fortgeschrittenen Differenzierung, wurde im Versuch erst spät induziert. Die Analyse der Proliferationsmarker

zeigte eine unmittelbare Induktion, welche reziprok zur Induktion der Differenzierungsmarker wieder herunterreguliert wurde. Die erhobenen Daten sprechen für eine zunächst proliferative Induktion, die im Verlauf in eine Induktion der Differenzierungsmarker übergeht und schlussendlich eine Mineralisation anzeigt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit dem Verlauf einer Frakturheilung und legen nahe, dass ein Stimulus, wie er nach einer Dysgnathie Operation auftritt, lokal ebenfalls die Zahnbewegung beschleunigen kann. Diese Ergebnisse sind vielversprechend im Hinblick auf die ursprüngliche Hypothese dass durch die durch die Knochenfraktur freigesetzten Faktoren die Knochenremodellierung im Umfeld verändern und dadurch die Zahnbewegung beschleunigen könnten.