

Experimentieren für die Zukunft der Endodontie

Hypoxie-basierende Strategien für die Regeneration der Pulpa. Von Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Hermann Agis, PhD, Medizinische Universität Wien, Universitätszahnklinik Wien, Fachbereich Zahnerhaltung und Parodontologie.

Die Vitalität des Zahnes wird durch die Pulpa über die Blutversorgung und Innervation gewährleistet. Zahntraumata, die gehäuft bei Kindern und Jugendlichen auftreten, können zu einem Sauerstoffmangel in der Pulpa führen. Hypoxie im oralen Gewebe spielt auch bei autologer Zahntransplantation oder bei experimentellen Ansätzen, wie bei Zelltransplantation oder dem Tissue Engineering, eine wichtige Rolle, da auch hier die Zellen transients Hypoxie ausgesetzt werden. Um diese Ansätze zu optimieren und weiter zu entwickeln, ist deshalb ein klares Verständnis der zellulären Antwort auf die niedrigen Sauerstoffspiegel notwendig.

Auswirkungen des Sauerstoffmangels

Das multidisziplinäre Team unseres Competence Center for Tissue Engineering and Cell-Based Therapies erforscht deshalb die Wirkung von Sauerstoffmangel und Hypoxiemimetika auf die Pulpa. In aktuellen Arbeiten konnten wir zeigen, dass Pulpazellen unter dem Einfluss von Hypoxie die Produktion von proangiogenen Molekülen steigern, welche die Blutgefäßbildung fördern und so möglicherweise die Revaskularisation unterstützen. Hierzu zählen Vascular Endothelial Growth Factor und Angiogenin. Interessanterweise steigern die Zellen auch die Produktion von Angiopoietin-like 4, einem Faktor, welchem eine antiangiogene Wirkung sowie die Förderung der Hartgewebsresorption nachgesagt wird. Weiters zeigen unsere Studien, dass

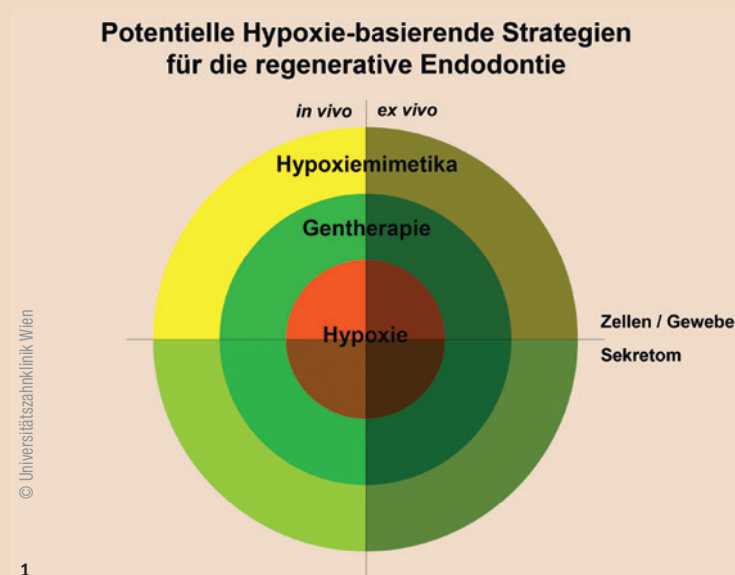


Abb. 1: Mögliche Hypoxie-basierende Strategien für die regenerative Endodontie bauen auf der Anwendung von Hypoxiemimetika (pharmakologisch simulierter Hypoxie), Gentherapie (durch Veränderung der Genetik der zellulären Sauerstoffsensoren) und Hypoxiekonditionierung (Absenkung der Sauerstoffspiegel) auf. Die Applikation kann in vivo oder ex vivo erfolgen und Zellen, Gewebe oder die Anwendung des Sekretoms (Zellüberstand) betreffen. Siehe auch: Müller AS, Janjić K, Lilaj B, Edelmayr M, Agis H. Hypoxia-based strategies for regenerative dentistry—Views from the different dental fields. *Archives of Oral Biology*. 2017 DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.029.

Hypoxie und Hypoxiemimetika auch einen Einfluss auf die peripheren circadianen Uhren haben können, die auch in Zellen von oralem Gewebe wie der Gingiva, dem parodontalen Ligament und der Pulpa exprimiert werden.

Regenerationsförderung

Hypoxiemimetika sind also ein mögliches Werkzeug, um die proangiogene Kapazität der Zellen zu steigern und dadurch die Regeneration zu fördern. Eine weitere Schlüsselrolle in der Regeneration kommt dem Wnt-Signalweg zu, welcher

einer feinregulierten Kontrolle durch die Inhibitoren SOST und DKK-1 unterliegt. Aktuell erforscht unser Competence Center in einer Studie die Wirkung von Hypoxie auf SOST und DKK-1. Die European Society of Endodontology unterstützt dieses Projekt mit dem Research Award. Die Klärung der Rolle von SOST und DKK-1 ist von klinischer Relevanz, da Medikamente in der Entwicklung sind, welche die Wirkung von SOST und DKK-1 modulieren. Derzeit ist der Einfluss dieser Ansätze auf die Pulpa unklar.

Mikrogewebe

Tissue Engineering zeigte sich in experimentellen präklinischen Studien als ein mögliches „Tool“ zur Regeneration der Pulpa. Zumeist werden in diesen Studien Zellen auf einer Matrix aus Trägermaterial verwendet. Der Erfolg dieser Strategien verlangt die Umwandlung und den Abbau des Trägermaterials im Zuge der Heilung. Neu sind trägermaterialfreie Strategien, die auf der Transplantation von kugelförmigen Mikrogeweben aus Pulpazellen, sogenannte Sphäroide, basieren. Wir konnten in einer aktuellen Studie, welche im renommierten *International Endodontic Journal* publiziert wurde, zeigen, dass die Konditionierung von Pulpazellen mit Hypoxie bzw. Hypoxiemimetika die Produktion von proangiogenen Faktoren steigern kann, ohne dabei die Bildung der Mikrogewebe zu verhindern. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, ob dieser Ansatz von „Zelltraining“ die Effizienz der Zelltransplantation für die Pulpa-regeneration steigern kann. Ein weiteres Zukunftswerkzeug für die regenerative Endodontie ist der 3-D-Druck. Die Partnerschaft in einem nationalen Forschungsnetzwerk zu den Themen Additive Manufacturing und 3-D-Druck (M3dRES), welches durch die Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft (FFG) unterstützt wird, eröffnet unserem Competence Center ein innovatives Methodenspektrum, um neue Ansätze für die regenerative Endodontie zu entwickeln. Ziel wird sein, Patienten und Zahnärzte

mit Innovationen die Zukunft der regenerativen Endodontie zu ermöglichen. [DU](#)

Weiterführende Literatur:

Müller AS, Janjić K, Lilaj B, Edelmayr M, Agis H. Hypoxia-based strategies for regenerative dentistry—Views from the different dental fields. *Archives of Oral Biology*. 2017 DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.029.

Janjić K, Lilaj B, Moritz A, Agis H. Formation of spheroids by dental pulp cells in the presence of hypoxia and hypoxia mimetic agents. *Int Endod J*. 2017 DOI: 10.1111/iej.12806.

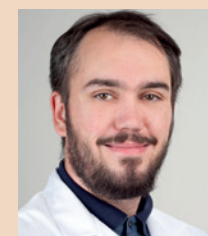
Janjić K, Edelmayr M, Moritz A, Agis H. L-mimosine and hypoxia can increase angiogenin production in dental pulp-derived cells. *BMC Oral Health*. 2017 DOI: 10.1186/s12903-017-0373-6.

Janjić K, Kurzmann C, Moritz A, Agis H. Expression of circadian core clock genes in fibroblasts of human gingiva and periodontal ligament is modulated by L-mimosine and hypoxia in monolayer and spheroid cultures. *Arch Oral Biol*. 2017 DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.03.007.

Janjić K, Cvikl B, Moritz A, Agis H. Dental pulp regeneration. *International Journal of Stomatology & Occlusion Medicine* 2016 DOI: 10.1007/s12548-015-0139-1.

Müller HD, Cvikl B, Janjić K, Nürnberger S, Moritz A, Gruber R, Agis H. Effects of Prolyl Hydroxylase Inhibitor L-mimosine on Dental Pulp in the Presence of Advanced Glycation End Products. *J Endod*. 2015 DOI: 10.1016/j.joen.2015.08.002.

Kontakt



Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Hermann Agis, PhD

Medizinische Universität Wien
Universitätszahnklinik
Fachbereich Zahnerhaltung
und Parodontologie
Competence Center Tissue
Engineering and Cell-Based
Therapies
Sensengasse 2a
1090 Wien, Österreich



Abb. 2: Die Forschung an experimentellen Strategien für die regenerative Endodontie weist neue Wege in die Zukunft. – **Abb. 3:** Mikrogewebe und 3-D-Druck bieten innovative Möglichkeiten für die Endodontie.

Schiefer Biss könnte Zeichen für frühkindlichen Stress sein

Amerikanische Studie an 6.654 Jugendlichen belegt Zusammenhang.

Bisher galt ein geringes Geburtsgewicht als Kennzeichen für frühkindlichen Stress, welcher die Lebenserwartung sowie die Anfälligkeit für Krankheiten des Kindes beeinflusst. Forscher haben jetzt aber herausgefunden, dass auch ein asymmetrischer Biss ein Hinweis darauf sein kann.

Die ersten 1.000 Tage nach der Geburt sind entscheidend für den weiteren Verlauf des Lebens. Bisher gilt lediglich ein geringes Geburtsgewicht

wicht als Kennzeichen für frühkindlichen Stress, der sich negativ auf die Lebenserwartung und das Immunsystem auswirken kann. Für den weiteren Verlauf der 1.000 Tage gab es bisher kein weiteres Merkmal, das weitere Rückschlüsse zuließ. Bis jetzt. Eine amerikanische Studie, die im *American Journal of Human Biology* veröffentlicht wurde, hat herausgefunden, dass auch ein asymmetrischer Biss ein Zeichen für frühkindlichen Stress sein kann.

Sekundenschnelle Diagnose möglich

Bisher nutzten lediglich Anthropologen solche Fehlstellungen, um Umweltbelastungen nachzuweisen. Dass sie aber durchaus auch am lebenden Objekt Rückschlüsse auf Stress zulassen, hat die amerikanische Studie festgestellt. Zudem besteht der Vorteil, dass die Asymmetrie direkt in der Zahnarztpraxis innerhalb weniger Sekunden diagnostiziert werden kann. Im Gegensatz zu

Über- und Unterbiss ist eine Asymmetrie, die nach links oder rechts verlagert ist, nicht genetisch, sondern durch Umweltstress verursacht.

Für ihre Untersuchungen wurden die Daten von 6.654 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 aus den Jahren 1966 bis 1970 ausgewertet. Das Ergebnis zeigte, dass einer von vier Jugendlichen einen asymmetrischen Biss hatte. Außerdem stellten die Forscher fest, dass die untersuchte Generation vermehrt an Dia-

betes und Fettleibigkeit im Erwachsenenalter leidet.

Es sind nun weitere Untersuchungen notwendig, die belegen müssen, dass Asymmetrien im Untergesicht ein sicheres Zeichen für chronische Erkrankungen bei lebenden Menschen sind, sowie Schädelasymmetrien bei Leichen bereits mit degenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden können. [DU](#)

Quelle: ZWP online