

Stammzellen in der Zahnheilkunde

Kann man Zähne im Labor züchten?

Ein Beitrag von Prof. Dr. Werner Götz, Bonn

Nachwachsende „dritte Zähne“ sind seit Menschen gedenken ein Wunschtraum und werden von Patienten öfter – vielleicht auch scherzhaft – ins Gespräch gebracht. Die moderne Stammzellforschung, die heute in den Medien zu den am häufigsten diskutierten Themen der Biomedizin gehört, hat solchen Wünschen neuen Auftrieb gegeben. „Züchtung von Zähnen“ oder „Neue Zähne durch Stammzellen“ sind Schlagzeilen, die man so oder ähnlich immer häufiger in Printmedien oder im Internet lesen kann.

Stand der dentalen Stammzellforschung

In der Zahnärzteschaft sind die Meinungen zur Stammzellforschung sicher ähnlich breit gefächert wie in der Gesamtbevölkerung und schwanken zwischen Euphorie über neue regenerative Methoden und Ablehnung aus Angst vor dem Niedergang von Prothetik und Zahnerhaltung oder vor dem Ende der boomenden Implantologie. Aus Sicht der Wissenschaft ist die dentale Stammzellforschung tatsächlich schon sehr weit fortgeschritten. Die Ursachen liegen in den generellen Fortschritten der biomedizinischen Stammzellforschung und den Erkenntnissen über die genetischen und molekularen Grundlagen der Zahnentwicklung sowie in der guten Zugänglichkeit der Mundhöhle. Die weltweit massenhaft durch zahnmedizinische und kieferchirurgische Eingriffe anfallenden Zähne und oralen Gewebe ermöglichen die Gewinnung von Stammzellen aus unterschiedlichen Regionen (Abb. 1). Tatsächlich aber spielen bisher in der deutschen Zahnheilkunde stammzellbasierte Behandlungen so gut wie keine Rolle. Dies hat verschiedene Gründe. Neben den allgemeinen administrativen oder gesetzgeberischen Hemmnissen für die Stammzellforschung und der mangelhaften inhaltlichen und räumlichen Verbindung zwischen biomedizinischer Grundlagenforschung und Zahnheilkunde spielt auch das fehlende Interesse der Dentalindustrie eine Rolle. Ganz anders ist die Situation im Ausland. Die in vielen Ländern vorhandene enge Verknüpfung zwischen Forschung, Klinik und Industrie, wie etwa in den USA oder in Ostasien, hat dort zu ersten klinischen Studien mit stammzellunterstützten Techniken in der Zahnmedizin geführt. So kooperieren in Australien Konzerne



Abb. 1: Operativ entfernter retinierter Weisheitszahn als Quelle für unterschiedliche dentale Stammzellen

der Dentalbranche mit Stammzellinstituten an Universitäten. In einigen europäischen Ländern oder in den USA werben kommerziell arbeitende Zellbanken mit dem Angebot, dentale Stammzellen aus Milchzähnen oder extrahierten Zähnen zu isolieren und für mögliche regenerative Anwendungen in der Zukunft einzulagern. Aufgrund intensiver Forschungstätigkeit sowie massiver staatlicher und industrieller Förderung in den USA, aber auch in der Türkei oder in Schwellenländern wie China oder Brasilien, sind von dort in den nächsten Jahren die entscheidenden Fortschritte und Durchbrüche dentaler Stammzelltherapien zu erwarten.

Stammzellen: Eine kurze Einführung

Biologischer Ersatz, unter Verwendung ausgereifter Zellen und Gewebe als auto- oder allogene Transplantate, ist in Medizin und Zahnmedizin schon lange etabliert. Man denke nur an die autogene Chondrozytentransplantation in der Orthopädie oder an die Transplantation autogenen Knochens oder von Mundschleimhaut in der Zahnheilkunde. Die Nachteile dieser Verfahren, wie etwa Abstoßungsrisiken, Überleben am Implantationsort oder Nekrosrisiken, führten zu dem Wunsch, undifferen-

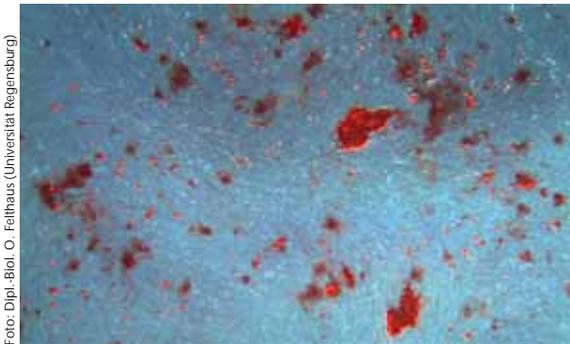


Foto: Dipl.-Biol. O. Felthaus (Universität Regensburg)

Abb. 2: Osteogen differenzierte Stammzellen aus einem Zahnsäckchen. Die Rotfärbung zeigt eine fortgeschrittene Mineralisation an.

zierte, plastische Zellen für regenerative Zwecke verwenden zu können, die nach Bedarf zu züchten wären und sich vor Ort differenzieren. Stammzellen erfüllen diese Forderungen. Es handelt sich dabei um undifferenzierte, in viele Richtungen entwicklungsfähige Zellen, die selbsterneuerbar sind und eine hohe Entwicklungspotenz haben. Auf bestimmte Signale hin durchlaufen sie eine strukturelle und funktionelle Differenzierung und entwickeln sich zu spezifischen Zellen. Als klassisches Beispiel sei die Entwicklung der einzelnen Zellarten des Blutes aus einer hämatopoetischen Stammzelle angeführt. Stammzellen, die einen gesamten Organismus beziehungsweise alle Zellarten eines Organismus bilden können, werden als totipotent beziehungsweise pluripotent bezeichnet. Mit fortschreitender Differenzierung verlieren sie ihre Potenz und damit auch ihre Fähigkeit zur Bildung beziehungsweise Regeneration von Geweben aller Art. Aus solchen multipotenten Stammzellen oder Progenitorzellen können sich nur noch bestimmte Gewebe- oder Zellarten entwickeln, wie etwa Knochengewebe oder Leberparenchym. Stammzellen besitzen plastische Eigenschaften und können in unterschiedliche Grundgewebearten umgewandelt werden. Aus dentalen Stammzellen können zum Beispiel Nervenzellen oder Endothelien entstehen. Die Isolierung und Charakterisierung von Stammzellen im Labor ist heute mit etablierten Routinemethoden möglich. Viele Stammzellen bevorzugen, nachdem man entsprechende Gewebe in Kultur genommen hat, bestimmte Unterlagen wie beispielsweise Plastik. Sie überleben so und können dann weiter kultiviert, vermehrt und mit zell- und molekularbiologischen Methoden charakterisiert werden. Um zu zeigen, dass man tatsächlich Stammzellen gewonnen hat, ist gefordert, diese im Labor in die Grundgewebe des Körpers zu differenzieren. Durch verschiedene Kultivierungstechniken sollten die Zellen dann zum Beispiel in Epithel, Knochen,

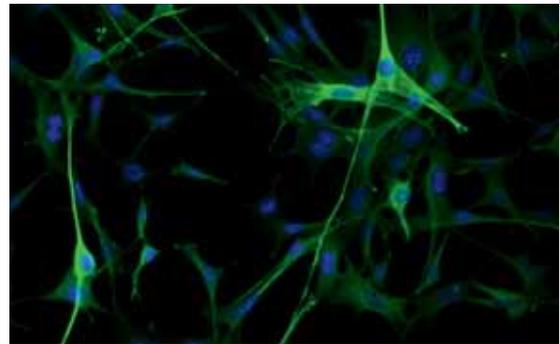


Foto: Dipl.-Biol. O. Felthaus (Universität Regensburg)

Abb. 3: Neuronal differenzierte Stammzellen aus dem Zahnsäckchen. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von Nervenzellmarkern (grün) (Immunhistochemie).

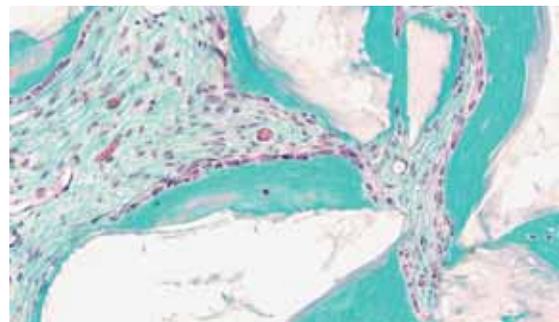


Abb. 4: Knochenbildung (grün) nach Transplantation von Stammzellen aus retinierten Weisheitszähnen auf Knochenersatzmaterial in die Rückenhaut einer Maus

Knorpel, Muskel-, Fett- oder Nervengewebe umgewandelt werden können (Abb. 2 und 3). In In-vitro- oder Tierversuchen können die biologischen Zelleigenschaften weiter untersucht werden (Abb. 4). Da die Entwicklung von Geweben, Organen oder biologischen Implantaten für regenerative Zwecke als eines der Fernziele gesehen wird, ist die Stammzellforschung eng mit der Gentechnologie und dem Tissue Engineering verbunden. Hier haben sich inzwischen kaum noch überschaubare Forschungsgebiete entwickelt, die weltweit Stammzellen mit Trägermaterialien, sogenannte Matrices oder Scaffolds, bioaktiven Faktoren oder anderen Zellen kombinieren und gentechnisch modifizieren, um daraus Gewebe- und Organersatz aller Art zu konstruieren.

Stammzellarten und ihre Bedeutung in der dentalen Stammzellforschung

Embryonale Stammzellen

In der Öffentlichkeit werden Stammzellen meist zuerst mit embryonalen Stammzellen in Verbindung gebracht. Die Diskussion über deren politische und ethische Aspekte bestimmt seit vielen Jahren die öffentliche Auseinandersetzung über die Stammzellforschung. Die toti- oder pluripotenten Zellen werden aus „überschüssigen“ Embryonen nach

In-vitro-Fertilisation gewonnen. In der dentalen Stammzellforschung haben sie bisher, im Gegensatz zur Forschung zum Beispiel bei neurodegenerativen Erkrankungen, keine große Rolle gespielt, obwohl aus ihnen prinzipiell alle orofazialen Gewebe entwickelt werden könnten. Verschiedene Forschergruppen haben bereits gezeigt, dass man aus ihnen Osteoblasten, Osteoklasten oder Fibroblasten der Wurzelhaut (Parodontal-Ligament, PDL) herstellen kann. Erste Versuche lassen darauf hoffen, dass aus ihnen auch schmelzproduzierende Ameloblasten generiert werden können. Wenn man embryonale Stammzellen mit ausgereiften PDL-Zellen kultiviert, entwickeln sich aus ihnen Fibroblasten und osteozytenartige Zellen, die in der Lage sind, denudierte Wurzeloberflächen zu besiedeln.

Induzierte pluripotente Stammzellen

Als Alternative zu embryonalen Stammzellen haben sich in jüngster Zeit sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) etabliert. Durch gentechnologische Verfahren können durch Reprogrammierung quasi alle reifen Zellen gesunder und kranker Menschen in ihren Stammzellstatus zurückversetzt werden. Inzwischen gelingt dies auch mithilfe eines Cocktails aus Proteinen, der der Zelle „verabreicht“ wird. Aus diesen dann in einen „jungfräulichen“ Zustand versetzten pluripotenten Zellen lassen sich wieder alle gewünschten Zellarten entwickeln. iPS sind noch weit entfernt von einem Einsatz beim Menschen. Allerdings gelten sie inzwischen als ideale Modellsysteme zur Erforschung von Krankheiten und zur Testung neuer Medikamente. iPS wurden inzwischen auch aus verschiedenen dentalen Zellarten hergestellt, darunter auch aus Pulpazellen oder Gingivafibroblasten. Dass iPS-Behandlungen im zahnmedizinischen Bereich möglich wären, zeigte 2010 die Veröffentlichung eines chinesisch-amerikanischen Forscherteams. Sie stimulierten aus Zellen der Vorhaut stammende iPS mit Schmelzmatrixproteinen und transplantierten sie in experimentell erzeugte parodontale Defekte der Maus. Nach 24 Tagen hatten sich neuer Alveolar-knochen, Wurzelzement und Desmodont gebildet.

Adulte Stammzellen

Als ethisch problemlos und jederzeit verfügbar gelten die pluri- oder multipotenten adulten Stammzellen, die mittlerweile in fast allen Organen des menschlichen Körpers, selbst im Gehirn, nachgewiesen wurden. Diese Zellen dienen dem physiologischen Gewebeumbau und der Regeneration oder

Reparatur nach Schädigungen aller Art. Die nur in sehr geringer Zahl vorhandenen Zellen sitzen im Gewebe in sogenannten Stammzellnischen, in denen sie „schlafen“ und aus denen sie nach entsprechender Stimulierung aktiviert werden können. Typische Stammzellnischen finden sich zum Beispiel in den Darmkrypten, aus denen heraus sich das Darmepithel regenerieren kann, oder im Verbund mit Muskelzellen als sogenannte Satellitenzellen. Von besonderem Interesse für die Stammzellforschung sind als Unterart der adulten Stammzellen die mesenchymalen Stammzellen, aus denen sich mesenchymale Gewebe wie Knorpel oder Knochen entwickeln können, die aber aufgrund ihrer Plastizität im Labor inzwischen in alle möglichen Zellarten transformierbar sind. Als häufigste Quelle für mesenchymale Stammzellen galt bisher das Knochenmark, aus dem man sie operativ oder durch Punktion als „Bone Marrow Stem Cells“ (BMSCs) gewinnen kann (Abb. 5). Ganz ähnliche Zelltypen finden sich im Nabelschnurblut oder im Blut Neugeborener sowie in fast allen Organen des erwachsenen Menschen, aus denen eine Isolation ohne große Belastung möglich ist. Ende 2011 wurden weltweit fast 4000 präklinische und klinische Studien gezählt, in denen mesenchymale Stammzellen angewendet werden. Dazu zählen auch Studien zur Behandlung des Herzinfarkts, neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson, von Inkontinenz oder von Osteonekrosen.

Bisher noch zu wenig untersucht sind die Heilungs-, Regenerations- oder Reparaturvorgänge am Zahn oder in der Mundhöhle, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Aktivierung vorhandener adulter Stamm- oder Progenitorzellen stehen. Dazu gehören auch die Fähigkeit der Odontoblasten beziehungsweise des Pulpagewebes zur Sekundär-, Tertiärdentin- und Dentikelbildung, die Wundheilung der Mundhöhlenschleimhaut oder die Repa-



Abb. 5: Humane mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark in der Zellkultur



Foto: Dipl.-Biol. O. Felthaus (Universität Regensburg)

Abb. 6: Stammzellen aus der Milchzahnpulpa in der Zellkultur

ratur von Wurzelresorptionen. Auch bei vielen zahnärztlichen und chirurgischen Behandlungen wie Pulpa- oder Parodontaltherapien oder bei der Distaktionsosteogenese sind Stammzellen im Spiel. Schließlich basiert auch die Osseointegration nach Implantatinsertion auf der Fähigkeit von Knochenstamm- oder Vorläuferzellen, auf das Interface aufzuwandern und dort Knochen zu bilden. Untersuchungen der letzten Jahre haben für die Zähne und die Mundhöhle die Existenz zahlreicher Stammzellnischen nachgewiesen, in denen Stammzellen identifiziert und isoliert werden konnten. Inzwischen ist bekannt, dass selbst in pathologisch veränderten dentalen und orofazialen Geweben oder in Fehlbildungen Stammzellen nachzuweisen sind. Dies betrifft zum Beispiel Pulpitiden, Parodontitiden, apikale Prozesse, LKG-Spalten oder Odontome.

Stammzell-Homing

Die zunehmenden Kenntnisse zur Existenz und zur Biologie der Stammzellnischen haben einen neuen Zweig der Stammzellforschung entstehen lassen, das sogenannte Stammzell-Homing. Bei diesen Verfahren versucht man präexistente Stamm- oder Vorläuferzellen vor Ort zu aktivieren und sie zu Wanderungen an den gewünschten Ort zu bewegen. Mit Hilfe von Scaffolds, bioaktiven Faktoren oder chemotaktisch wirkenden Molekülen sollen die Zellen angezogen und zur Differenzierung vor Ort gebracht werden. In der Zahnheilkunde könnte dies bedeuten, dass stammzellaktivierende Faktoren auf Membranen in einen parodontalen Defekt eingebracht werden. Diese könnten dort durch Stammzellen aus der näheren Umgebung, wie etwa aus dem Alveolarknochen, eine Regeneration zumindest von Teilen des Zahnhalteapparates bewerkstelligen. Im Tierversuch wurden bereits Zahnmodelle aus unterschiedlichen Materialien getestet, um die herum

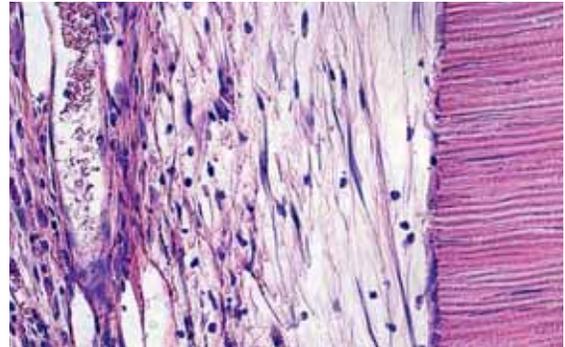


Foto: Priv.-Doz. Dr. K. Galler (Universität Regensburg)

Abb. 7: Neubildung von Pulpagewebe mit Blutgefäßen nach Implantation eines mit Pulpastammzellen und bioaktiven Faktoren gefüllten Dentinzyllinders in eine Maus

sich nach Implantation in eine Extraktionsalveole und Zugabe von Homing-Faktoren eine Art Parodont bilden konnte. Aufgrund des offenen Apex und der großen Pulpakammer wären zum Beispiel Schneidezähne mit noch nicht abgeschlossener Wurzelbildung nach Traumatisierung Kandidaten für solche Homing-Verfahren.

Wichtige dentale Stammzellen

Pulpa

Im Jahr 2000 publizierte der Biologe S. Gronthos zum ersten Mal die Isolierung von Stammzellen aus der Pulpa menschlicher Zähne. Inzwischen sind diverse Subpopulationen multi- oder pluripotenter Stammzellen bekannt und charakterisiert und können aus Pulpen bleibender Zähne, überzähliger Zähne, von Milchzähnen oder der Zahnpapille, also der Pulpanlage in Zahnkeimen, gewonnen werden (Abb. 6). Die Zellen wurden als Progenitorzellen in einer Zellschicht unterhalb der Odontoblasten oder als unreife Stammzellen um Blutgefäße herum gefunden. Pulpastammzellen sind langlebig und lassen sich jahrelang konservieren – eine wichtige Eigenschaft für die mögliche Einlagerung in Zellbanken. Sie gehören inzwischen zu den am besten erforschten Stammzellen aus dem dentalen Bereich und werden für mögliche Anwendungszwecke auf allen möglichen Scaffolds wie etwa Kalziumhydroxid oder Implantatoberflächen getestet. Da sich aus ihnen im Tierversuch nach subkutaner Transplantation zahnartige Gebilde bestehend aus Pulpa und einer Dentinkrone entwickeln, lag es nahe, ihre Eignung für regenerative Zwecke in der Endodontie zu testen. Zahlreiche Tierexperimente haben inzwischen gezeigt, dass sie etwa nach Pulpaamputation in der Lage sind, neues, vaskularisiertes Pulpagewebe zu regenerieren (Abb. 7). Ihre praktische Nutzung wäre auch im Rahmen einer „biologischen Füllungstherapie“ möglich. Aus

extrahierten Weisheitszähnen des Patienten isolierte Pulpastammzellen könnten im Labor therapeutisch einsetzbares, autogenes Dentin produzieren. Diskutiert wird auch über inlayartige Dentin-Pulpa-Komplexe, die im Labor aus patienteneigenen Stammzellen hergestellt und passgerecht in entsprechend vorbereitete Kavitäten transplantiert werden könnten. Derartige Verfahren böten auch der Dentaltechnik neue Berufsfelder, in denen der Techniker als Bioingenieur fungiert. Hybridkonstrukte aus stammzellbasiert hergestellten autogenen Zahnhartsubstanzen und herkömmlichen dentalen Werkstoffen werden im Sinne einer Synthese zwischen dentaler Technologie und Biotechnologie (zahntechnisches Bioengineering) hergestellt.

Da aus Pulpastammzellen auch Osteoblasten generiert werden können, liegt auch ihre Nutzung für Augmentationen am Kieferknochen nahe. Eine italienische Forschergruppe konnte aus Pulpastammzellen extrahierter Weisheitszähne vaskularisierten Knochen herstellen, der im Rahmen einer klinischen Studie denselben Patienten zusammen mit Knochenersatzmaterial zur krestalen Augmentation implantiert wurde. Dieses Konstrukt war klinisch und histologisch der Augmentation mit zellfreiem Ersatzmaterial auf der Kontrollseite überlegen. Stammzellen aus der Pulpa gewinnen auch in der übrigen medizinischen Stammzellforschung eine immer größere Bedeutung, da sie sich aufgrund ihrer Plastizität in unterschiedliche Zellarten des Körpers entwickeln lassen, darunter in Leber-, Herzmuskel- oder Nervenzellen sowie in Epithelzellen der Hornhaut des Auges. Dadurch könnten dentale Stammzellen in Zukunft zum Einsatz bei regenerativen Therapien an verschiedenen inneren Organen, des Nervensystems oder des Auges eine Bedeutung erlangen. Tierversuche der letzten Jahre untermauern diese Optionen. Pulpastammzellen konnten durch Infarkt teilweise untergegangenes Myokard regenerieren, förderten die Gefäßneubildung bei Durchblutungsstörungen und wirkten neuroprotektiv. Sie induzierten sogar die Regeneration von Gehirngewebe, das zum Beispiel nach einem Schlaganfall untergegangen war, oder von geschädigtem Rückenmark.

Zahnhalteapparat

Stammzellnischen wurden auch im PDL nachgewiesen, hier in enger Nachbarschaft zu Blutgefäßen oder in der Nähe zum Alveolarknochen (Abb. 8). Diese PDL-Stammzellen sind in der Lage, alle Anteile des Parodonts sowie einige extraorale Gewebe zu bilden. Bei der Behandlung apikaler Defekte nach induzier-

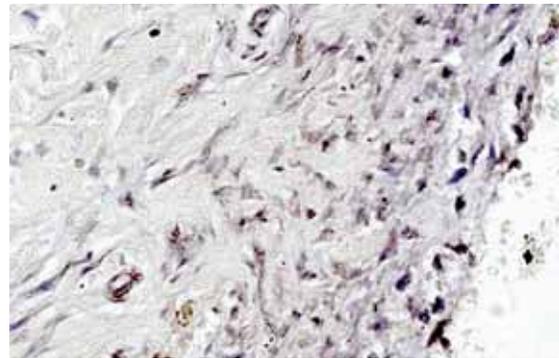


Abb. 8: Identifizierung eines Stammzellmarkers (Braunfärbung) in Zellen des Desmodonts eines retinierten Weisheitszahnes (Immunhistochemie)

ter Parodontitis beim Hund zeigte sich, dass die Transplantation von PDL-Stammzellen regenerative Vorgänge auslöste. Es bildeten sich neue Kollagenfasern, neues Wurzelzement, aber auch Knochen, Gefäße und Nerven. Innovative Konzepte in der Parodontologie haben solche Stammzellen schon im Fokus und propagieren die Kombination herkömmlicher regenerativer Maßnahmen, wie die Anwendung von Membranen, Schmelzmatrixproteinen oder Knochenersatzmaterialien, mit Stammzellen. Stammzellbesiedelte Scaffolds könnten passgenau und aufgrund von DVT-Daten eventuell mithilfe von CAD/CAM-Techniken patientenindividuell generiert und in Defekte eingebracht werden. Versuche an Hunden zeigten, dass polymere Membranen, die wurzelseitig mit PDL-Stammzellen und knochenseitig mit einem Knochenersatzmaterial beschichtet waren, an Molaren mit dreiwandigen Parodontaldefekten zu einer radiologisch und klinisch messbaren Regeneration unter Bildung von Fasern, Zement und Knochen führten. In Taiwan wurde 2010 eine erste klinische Studie an drei Patienten mit insgesamt 16 Zähnen abgeschlossen, in welcher PDL-Zellen auf Knochenersatzmaterial in parodontale Defekte eingebracht wurden. Hier zeigte sich nach 32 bis 76 Monaten ein effektives Ergebnis. Die Bildung eines Zahnhalteapparates im lebenden Tier gelang einer japanischen Arbeitsgruppe erstmalig 2006. Eine Mischung aus humanen PDL- und Pulpastammzellen wurde zusammen mit einem Implantatkörper aus Hydroxylapatit in die Extraktionsalveole eines Schweins eingebracht und mit einer Keramikkrone versorgt, mit der das Tier drei Monate lang kaute. Radiologische und histologische Untersuchungen ergaben später, dass sich ein zahnwurzelartiges Gebilde mit einstrahlenden desmodontalen Fasern gebildet hatte. Damit ist die Vorstellung von der Schaffung eines natürlichen Zahnhalteapparates um Implantate herum mithilfe von Stammzellen in

den Fokus der Forschung gerückt. Im Tierversuch gibt es bereits erfolversprechende Ergebnisse durch die Beschichtung SLA-modifizierter Titanoberflächen.

Knochen

Die Erforschung von Knochenstamm- und -vorläuferzellen ist für viele medizinische Fächer von großer Relevanz. Knochenersatz über eine mesenchymale Stammzelltherapie bei verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen und Knochenheilungsstörungen wird in der Orthopädie und Unfallchirurgie schon seit Jahren klinisch erprobt. Dabei diente das Studium der Frakturheilung als Modell für die Rekrutierung und Aktivierung solcher Stammzellen und ihre osteogene Entwicklung. Angesichts der einschlägig bekannten Probleme beim Einsatz autogener Knochentransplantate oder von Knochenersatzmaterialien in der Oral- oder MKG-Chirurgie wird der Einsatz von Stammzellen als machbare Alternative angesehen. Als Quelle für Knochenstamm- oder progenitorzellen kommen viele extraorale Entnahmorte infrage, vor allem Knochenmark, Periost oder Synovia. Mesenchymale Stammzellen aus Fettgewebe eignen sich ebenfalls zur Herstellung von knochenbildenden Zellen, wobei durch die Zunahme plastisch-ästhetischer Eingriffe mit Fettentfernung eine ergiebige Quelle besteht. Intraoral bietet sich der Kieferknochen selbst an (Abb. 9), aber auch Periost, extrahierte Zähne oder der Bichatsche Fettpfropf. Osteogene Stammzellen wurden vor längerer Zeit auch in der Kieferhöhlenschleimhaut entdeckt.

Eine osteogene Differenzierung mit Knochenbildung kann inzwischen routinemäßig durchgeführt werden und erfolgt durch die Behandlung mit osteogenen Faktoren oder Wachstumsfaktoren wie BMPs. Die Zahl der bisher weltweit mit Knochenstammzellen durchgeführten Tierversuche, klinischen Studien oder Einzelbehandlungen ist fast nicht mehr zu überschauen. Für die klinische Anwendung wird das Aufbringen der Zellen auf unterschiedliche Scaffolds oder Ersatzmaterialien mit oder ohne den Einsatz osteoinduktiver Faktoren favorisiert. Eine Vermischung mit pastösen oder gelartigen Trägermaterialien führt zur Bildung eines „injizierbaren Knochens“. In der Literatur finden sich inzwischen zahlreiche Berichte über die klinische Anwendung solcher stammzellbasierter Verfahren. Die Palette reicht von Defektauffüllungen oder der „Socket Preservation“ bis hin zum Einsatz beim Sinuslift, der Distraktionsosteogenese, in der Spaltchirurgie oder sogar bis zum Ersatz von Kieferhälften nach Hemimaxillektomie. Ein erstes stammzellunterstütztes Verfahren

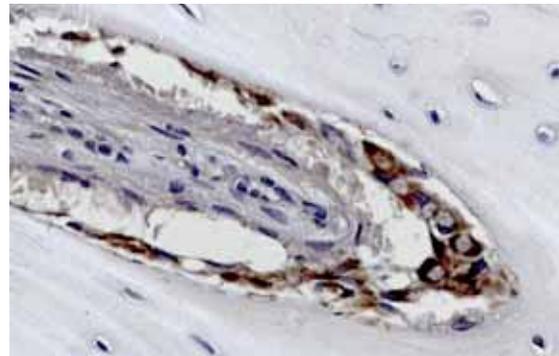


Abb. 9: Identifizierung eines Zellmarkers für Osteoblastenvorläuferzellen (Braunfärbung) an Spongiosabalkchen aus menschlichem Kieferknochen (Immunhistochemie)

zur „chairside“ Knochenaugmentation wird von der Dentalindustrie bereits angeboten und findet in einigen deutschen Kliniken und Praxen schon Anwendung. Insgesamt scheint der Einsatz von Knochenstammzellen an der Schwelle zur klinischen Anwendung zu stehen. Allerdings fehlen bisher Langzeitbeobachtungen und randomisierte klinische Studien und die Beurteilung dieser neuen Methoden hinsichtlich ihres Erfolgs und Kostenaufwands im Vergleich mit herkömmlichen Standards wie zum Beispiel dem autogenen Knochenersatz.

Züchtung ganzer Zähne

Während die bisher dargestellten Stammzellmethoden eher für regenerative Verfahren am noch erhaltenen Zahn geeignet sind oder für die Bildung eines Parodonts infrage kommen, bleibt die Frage nach der Neubildung oder „Züchtung“ von ganzen Zähnen, die auch in Form und Funktion den Ansprüchen menschlicher Zähne gerecht werden. Die Forschung zur Induktion ganzer Zähne ist tatsächlich schon alt. Schon Anfang des letzten Jahrhunderts hatte man erkannt, dass die Rekombination von Anteilen explantierter Zahnkeime im Reagenzglas als Organkultur zu züchten ist und dass nach Transplantation daraus zahnähnliche Gebilde entstehen, die zumindest Dentin- und Pulpastrukturen aufweisen. Im Tierversuch konnte in den letzten Jahrzehnten gezeigt werden, dass die Implantation solcher Zellgemische zum Beispiel in Extraktionsalveolen zur Bildung von Zahnkeimen mit Krone, Pulpa und Zahnhalteapparat und primitiver Wurzel führt, wobei Stamm- und Progenitorzellen der Zahnkeime miteinander interagieren. In Kombination mit anderen Stammzellen konnten sogar Hybridgebilde aus Zahnkeimen mit umgebendem Knochen erzeugt werden. Ein Problem stellte allerdings die Unfähigkeit dieser experimentell erzeugten Zahnanlagen zum

Durchbruch dar. Eine japanische Forschergruppe schaffte aber 2009 den Durchbruch. Ihnen gelang es, in-vitro rekombinierte und gezüchtete Zahnkeime bei Mäusen in den nach Molarenextraktion zahnlosen Alveolarknochen zu implantieren. Bei der Hälfte der Mäuse fand eine spontane Eruption und ein Hochwachsen des Zahns bis in die Okklusionsebene nach circa 50 Tagen statt. Die Zähne waren funktionstüchtig und konnten sogar kieferorthopädisch bewegt werden. Die histologische Untersuchung ergab das Vorliegen einwurzeliger Zähne mit vollständig entwickelter Krone, Pulpa und Parodont. Außerdem waren Blutgefäße und Nervenfasern eingesprosst. Die Härtegrade von Schmelz und Dentin entsprachen denen normaler Mäusezähne.

Andere Methoden haben das Ziel, während der vorgeburtlichen Entwicklung die Bildung von Zahnkeimen in der Mundhöhle zu induzieren. Die Kenntnisse über embryonale Induktionsvorgänge, die zur Zahnbildung und -entwicklung führen, und ihre Steuerung durch Signalmoleküle ermöglichen eine Nachahmung dieser Prozesse. Die Implantation sogenannter ektomesenchymaler Zellen der Maus, die während bestimmter Entwicklungsabschnitte das Zahnepithel beeinflussen, in die eigentlich zahnlosen Kiefer eines Hühnerembryos führte tatsächlich zur Bildung von Zahnkeimen. Weiterhin werden genetische Ansätze zur Zahnbildung im lebenden Organismus erforscht. Aufgrund der inzwischen gut erforschten genetischen Grundlagen der Zahnentwicklung und der Entstehung von Hypo- oder Hyperdontien und anderer angeborener Störungen der Zahnentwicklung sind verschiedene Verdachtsgene beziehungsweise Genmutationen identifiziert worden. Manipulationen an diesen Genen oder deren gezieltes An- oder Abschalten führen zum Beispiel bei der Maus zur Bildung und zum Durchbruch überzähliger Zähne oder beim normalerweise zahnlosen Huhn zur Ausbildung von Zahnkeimen. Allerdings werden momentan in der dentalen Stammzellforschung diese genetischen Ansätze nicht sehr intensiv verfolgt.

Risiken der dentalen Stammzelltechnologien

Eine in der Diskussion mit klinisch tätigen Kollegen sehr häufig gestellte Frage ist die nach einem Entartungsrisiko von Stammzellen. Diese Befürchtungen werden unter Stammzellforschern weniger geteilt, zumal die häufig eingesetzten adulten Stammzellen eher als antitumorös gelten. Allerdings gab es in den letzten Jahren immer wieder Hinweise auf erhöhte Tumorrisiken nach Stammzelltherapien beziehungsweise -transplantationen, vor allem bei der Behand-

lung mit neuronalen Stammzellen. Ein Entartungsrisiko für embryonale Stammzellen und iPS ist schon lange bekannt. Neue Theorien zur Krebsentstehung gehen davon aus, dass sogenannte Tumorstammzellen eine große Rolle in der Ätiologie und dem Wachstum von Malignomen spielen. Inwieweit Zusammenhänge zwischen solchen Tumorstammzellen und den normalen Stammzellen unseres Körpers bestehen, ist noch wenig erforscht. Allerdings gibt es zwischen ihnen biologische Gemeinsamkeiten und eine Entstehung von Tumorstammzellen aus normalen Stammzellen ist nicht ausgeschlossen. In der dentalen Stammzellforschung wurde jedoch bisher noch über keine Nebenwirkungen im Sinne einer Tumorbildung im Zusammenhang mit Behandlungen bei Mensch und Tier berichtet. Stärker thematisiert werden in der Forschung Fragen der Alterung von Stammzellen. Zwar können bis ins hohe Alter in unterschiedlichen Körperregionen noch Stamm- oder Progenitorzellen nachgewiesen werden, doch unterliegen sie wahrscheinlich unterschiedlich starken Funktionseinbußen.

Ausblick

Die Realität der dentalen Stammzellforschung im Jahre 2012 stellt sich so dar, dass zwar die experimentelle Forschung weit fortgeschritten ist, aber die Übertragung in die klinische Anwendung wohl noch in weiter Zukunft liegt, vor allem was den Ersatz ganzer Zähne anbelangt. Experten gehen zurzeit von Zeiträumen von bis zu 30 Jahren aus, bis der „nachwachsende“ Zahn beim Patienten realisierbar sein wird. In der Zahnerhaltung, der zahnärztlichen Prothetik und in der Implantologie könnte die Stammzellforschung als Ergänzung herkömmlicher erprobter Behandlungsmethoden zu einer fortschreitenden „Biologisierung“ regenerativer Techniken führen. Auf einem vollkommen anderen Blatt steht die Frage nach der zukünftigen Finanzierbarkeit dentaler Stammzelltherapien und ihrer gesundheitsökonomischen Bedeutung. Allerdings werden in Zukunft in der Praxis immer mehr „gut informierte“ Patienten nach dentalen Stammzellen oder Stammzellbanken fragen, sodass es notwendig sein wird, als Zahnarzt das notwendige Wissen zu haben, um hierzu kompetent informieren und beraten zu können.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Werner Götz
Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn
Poliklinik für Kieferorthopädie
Welschnonnenstraße 17, 53111 Bonn
wgoetz@uni-bonn.de