

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Pfeffer

Untersuchungen zum Einfluss der Augmentationsart auf das Mikrobiom am Implantat

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Karoline Maria Groß
2024

Angaben zu Gutachtern

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Birgit Henrich

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. dent. Michelle Alicia Ommerborn

Für meinen Ehemann André Groß.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Groß K, Sahin D, Kohns Vasconcelos M, Pfeffer K, Schwarz F, Henrich B. Simultaneous presence of *Mycoplasma salivarium* and *Tannerella forsythia* in the implant sulcus after lateral augmentation with autogenous root grafts is associated with increased sulcus probing depth. *PLoS One*. 2022;17(7):e0270962.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde über Quantifizierung ausgewählter Bakterienarten untersucht, ob die Augmentation mit Zahnwurzeln, statt der klassischen Knochenaugmentation, Auswirkung auf das Mikrobiom im Implantatsulcus hat. Insgesamt wurden 36 Patienten einer autogenen, lateralen Alveolarkamm-Augmentation unterzogen. Während bei elf Patienten kortikale, autogene Knochenblöcke aus dem retromolaren Bereich augmentiert wurden, bestand das Augmentationsmaterial bei 14 Patienten aus gesunden, autogenen Zahnwurzeln. Bei weiteren 13 Patienten wurden die Zahnwurzeln von nicht mehr erhaltungswürdigen Zähnen augmentiert. Die Entzündung der Mukosa wurde anhand der Taschensonderungstiefe (TST) an allen Probenentnahmestellen und anhand der Blutung bei der Sondierung (BOP) an einer Teilmenge der Probenentnahmestellen beurteilt. Zudem wurden zu zwei Zeitpunkten (t1, direkt nach Implantation; t2, nach sechs Monaten) standardisierte Proben aus dem submukösen, periimplantären Sulcus und dem Sulcus eines kontralateralen Zahns entnommen. Sieben bakterielle Spezies wurden in den Proben anschließend mittels Taqman-PCR quantifiziert. BOP zeigte sich augmentationsartunabhängig. Die Gesamtbakterienlast war in den Proben der drei Gruppen ebenfalls vergleichbar, jedoch wiesen die periimplantären Sulcusbereiche nach Augmentation mit autogenen Zahnwurzeln eine erhöhte Quantität von *Mycoplasma salivarium* auf, die sechs Monate anhielt (t1 $p = 0,05$, t2 $p = 0,011$). Bei *M. salivarium*-positiven Proben korrelierte die Präsenz von *Tannerella forsythia* mit der Taschensondierungstiefe ($R = 0,25$, $p = 0,035$). Diese Korrelation wurde bei *M. salivarium*-negativen Proben nicht beobachtet. Im Vergleich zu allen anderen Proben war die TST bei Proben mit gleichzeitigem Nachweis von *M. salivarium* und *T. forsythia* größer ($p = 0,022$). Im Rahmen dieser Studie konnte somit gezeigt werden, dass sich ein augmentationsabhängiges Mikrobiom an den Implantaten ausbildet und ein synergistischer Effekt von *M. salivarium* und *T. forsythia* zur Ausbildung tieferer Zahn- und Implantattaschen nach Zahnwurzelaugmentation führt, sodass künftige Langzeitstudien zu Augmentationsverfahren in der Implantologie die Charakterisierung des Mikrobioms als festen Parameter mit einbeziehen sollten.

Abstract

In the present study, dental tooth roots were investigated on the basis of the microbiome in the sulcus with regard to its applicability as an augmentation material in comparison to bone.

In a blind study, a total of 36 patients underwent autogenous lateral alveolar ridge augmentation. While cortical, autogenous bone blocks from the retromolar region were augmented in 11 patients, the augmentation material in 14 patients consisted of healthy, autogenous tooth roots. In another 13 patients, the roots of teeth no longer worthy of preservation were augmented. Inflammation of the mucosa was assessed by pocket depth (PD) at all sampling sites and by bleeding on probing (BOP) at a subset of the sampling sites. In addition, standardised samples were taken from the submucosal peri-implant sulcus and the sulcus of a contralateral tooth at two time points (t1 after implant placement; t2 after six months). Seven bacterial species were subsequently quantified in the samples using Taqman PCR. Gingival inflammation was found to be independent of augmentation type. The total bacterial load was also comparable in the samples of the three groups, but the peri-implant sulcus areas showed an increased quantity of *Mycoplasma salivarium* (*M. salivarium*) after augmentation with autogenous tooth roots, which lasted for six months (t1 $p = 0.05$, t2 $p = 0.011$). In *M. salivarium*-positive samples, the presence of *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) correlated with pocket probing depth ($R = 0.25$, $p = 0.035$). This correlation was not observed in *M. salivarium*-negative samples. Compared to all other samples, the PD was deeper for samples with simultaneous detection of *M. salivarium* and *T. forsythia* ($p = 0.022$).

In conclusion, an augmentation-dependent microbiome was shown on the implants, indicating a synergistic effect of *M. salivarium* and *T. forsythia* in the formation of deeper tooth and implant pockets, so that future long-term studies on augmentation procedures in implantology should include the characterisation of the microbiome as a fixed parameter.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BOP	bleeding on probing
DNA	Desoxyribonucleinsäure
IL	Interleukin
KEM	Knochenersatzmaterial
LPS	Lipopolisaccharide
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl. <u>P</u> olymerase <u>C</u> hain <u>R</u> eaction)
PEC	Plattenepithelkarzinom
spp.	Spezies
TST	Taschensondierungstiefe

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Orales Mikrobiom im Zusammenhang mit parodontaler Entzündung	2
1.2 Parodontitis.....	4
1.3 Therapie nach Zahnverlust.....	10
1.4 Mukositis, Periimplantitis und assoziierte Pathogene	10
1.5 Augmentationsarten	13
1.6 Wurzelaugmentationen.....	14
1.7 Ethikvotum:.....	15
1.8 Ziele der Arbeit	16
1 Simultaneous presence of Mycoplasma salivarium and Tannerella forsythia in the implant sulcus after lateral augmentation with autogenous root grafts is associated with increased sulcus probing depth, Groß K, Sahin D, Kohns Vasconcelos M, Pfeffer K, Schwarz F, Henrich B (2022) .	17
3 Diskussion	18
4 Literaturverzeichnis	27
5 Abbildungsverzeichnis	38
Danksagung	I

1 Einleitung

Der Zahnersatz durch Implantate stellt eine gängige Alternative zur Versorgung eines Lückengebisses dar. Jedoch sind die Kieferkammbedingungen oft nicht ausreichend dimensioniert, so dass augmentiert werden muss (d.h. ein Wiederaufbau des Defektes durch Ersatzknochenmaterial stattfindet). In dieser Studie wurde die laterale Zahnwurzelaugmentation als neue, weniger invasive Methode durch Quantifizierung ausgewählter Bakterien mikrobiologisch beurteilt.

Doch wie kommt es zum Zahnverlust und wie viele Patienten sind in Deutschland davon betroffen? Im Vergleich zum Jahr 1997 hat sich der Zustand der Zähne in Deutschland zwar verbessert, trotzdem fehlen beim deutschen Erwachsenen im Alter von 35 bis 44 Jahren im Durchschnitt 2 Zähne [1]. Bei Senioren von 65-74 Jahren fehlen durchschnittlich sogar 11 Zähne [1]. Selten werden Zahnverluste durch Zahntraumata, wie nach einem schweren Stoß auf den Zahn, oder auch gezielte Zahnentfernung im Rahmen einer kieferorthopädischen Therapie, um Engstände auszugleichen, verzeichnet [2]. Im Praxisalltag stellt den Hauptgrund des Zahnverlustes eine ausgedehnte Zerstörung der Zahnschicht durch Karies oder eine Schädigung des Zahnhalteapparates durch Parodontitis dar [3, 4]. Der Grund für diese Zahnschädigungen durch Karies kann multifaktoriell sein. So spielen umweltbedingte oder genetische Faktoren eine Rolle, aber auch Faktoren wie das Putzverhalten, kohlenhydrathaltige Ernährung, sowie mikrobielle Einflüsse [5-7].

1.1 Orales Mikrobiom im Zusammenhang mit parodontaler Entzündung

Die menschliche Mundhöhle beherbergt eines der vielfältigsten Mikrobiome im Körper, darunter Vertreter aller Reiche: Viren, Pilze, Protozoen, Archaeen und Bakterien [7]. In der Mundhöhle leben allein über 750 Bakterienarten, welche einen direkten Einfluss auf die menschliche Gesundheit haben [8]. Zwei der häufigsten oralen Erkrankungen des Menschen sind Zahnkaries und Parodontitis, welche beide sowohl aus einer komplexen Wechselwirkung zwischen Bakterien und dem Wirt, als auch aus Umweltfaktoren, wie Ernährung und Rauchen, resultieren [7]. Kommensale Bakterien leben meist im Einklang mit dem Wirt, ohne ihm dabei zu schaden, und spielen grundsätzlich eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der oralen Mundgesundheit. Allein das Vorhandensein einer gesunden Mikroflora im Mund hemmt die Besiedlung durch Krankheitserreger [7]. Kommt es jedoch zu einer Dysbiose, beispielsweise durch schlechte Zahnhygiene oder Krankheiten (z.B. Diabetes, Bakteriämie, onkologische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen) [8], kann es am Zahnrand zur Akkumulation pathogener Bakterien im Biofilm kommen (Clusterbildung), was in einer Entzündung des Zahnfleisches, der Gingivitis, resultieren kann [9-12]. Diese ortsspezifische Entzündung des Zahnfleisches zeigt sich durch Zahnfleischrötung und -schwellung [12-14]. Die Plaquebildung beginnt mit der Anlagerung von Speichelpellikeln auf der Zahnoberfläche, auf denen dann Bakterien wie grampositive *Actinomyces spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* und *Candida spp.* als Erstbesiedler haften [15-18]. Zusätzlich haftet auch eine sehr geringe Anzahl an Anaerobiern, wie gramnegative Kokken, wie *Veillonella parvula* (*V. parvula*) und *Neisseria*-Arten unmittelbar nach der Zahnreinigung an der Plaque, da diese in der Lage sind, dem Speichelfluss standzuhalten, [19]. Es wird vermutet, dass der weitere Aufbau des Biofilms durch bakterielles Wachstum und Anheftung anderer Bakterienspezies erfolgt [15, 20, 21]. Es kommt im supragingivalen Raum zum Übergang von einer überwiegend grampositiven, saccharolytischen, aeroben Plaque zu einer gramnegativen, proteolytischen, anaeroben Plaque, die auf die Verfügbarkeit von Nährstoffen, z. B. Nahrungszucker oder Proteinen aus Speichel und

Cervikularflüssigkeit, zurückgeführt wird [15, 22]. Nach drei Wochen ähnelt die ungestörte, supragingivale Plaque der subgingivalen Plaque [23] und erreicht zuerst in der parodontalen Tasche ihren reifen Zustand [19, 24, 25]. Es kommt zur Wechselwirkung und Adhäsion zwischen obligaten Aerobiern und Anaerobiern, aus der sich ein organisierter dreidimensionaler polymikrobieller Biofilm bildet [19]. Aus dessen Polymerproduktion entwickelt sich eine extrazelluläre Matrix, welche einen wichtigen strukturellen Aspekt des Biofilms darstellt, der den Mikroorganismen Schutz vor äußeren Faktoren bietet [19]. Für die Gingivitis wurden bislang noch keine Markerkeime definiert [26-28], jedoch wurden an erkrankter Gingiva häufiger grampositive Anaerobier, wie etwa *Parvimonas micra* (*P. micra*) oder *V. parvula* detektiert.

Wie bei Murphy & Frick in 2013 beschrieben, ist ***Parvimonas micra*** ein obligat anaerobes Bakterium mit einer Größe von 0,3-0,7 µm [29]. Es gehört zu den grampositiven Kokken, kolonisiert neben der Mundhöhle auch den Intestinaltrakt des Menschen [29-31] und wurde bei Parodontitis, Abszessen am Zahn [32] oder im Gehirn [33, 34] gefunden. Es gibt jedoch nur wenige Berichte über Infektionen mit *P. micra* allein, vielmehr findet man den Erreger in der Regel in bakteriellen Gemeinschaften [31].

Veillonella parvula ist, wie *P. micra*, ein streng anaerobes Bakterium und wurde bislang aus dentalen Plaques aber auch der Mukosa von Vagina und dem Magen-Darm-Trakt isoliert [35]. Das Bakterium ist ein so genannter Frühbesiedler im oralen Biofilm [36, 37]. Es kann weder Glukose, noch die meisten anderen Zucker fermentieren, sondern nutzt das von Streptokokken ausgeschiedene Laktat als Kohlenstoffquelle für seinen Wachstum [38]. Daher sind Veillonellen nicht in der Lage, die Zahnoberfläche ohne Streptokokken als Stoffwechseelpartner zu besiedeln [37, 39]. Die Pathogenität von *V. parvula* wird kontrovers diskutiert, denn es wurde sowohl bei gesunden Probanden [40, 41] aber auch bei Patienten mit chronischer Parodontitis detektiert, was es nicht als obligates Paropathogen erscheinen lässt [42]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass *V. parvula* ein lösliches Molekül sezerniert, welches als „Veillonellin“ bezeichnet wird, dass das Wachstum von *Porphyromonas gingivalis*, einem zweifelsfrei paropathogenen Bakterium, fördert und so dessen *in-vivo*-

Besiedlung und Virulenz ermöglicht [36]. Daher spielt *V. parvula* auch eine Rolle bei der Entstehung von Parodontitis.

1.2 Parodontitis

Im Unterschied zu der Gingivitis, bei der die Entzündung auf das Zahnfleisch beschränkt und nach der Entfernung des Biofilms reversibel ist, führt die Parodontitis zu dauerhaften Schäden am Zahnhalteapparat. Parodontitis ist eine multifaktorielle, chronische Erkrankung der Gingiva, die häufig durch eine entzündliche Zerstörung des Parodontalgewebes gekennzeichnet ist [43]. Der Zerstörungsgrad des Parodontalgewebes wird als klinischer **Attachmentverlust** durch eine zirkuläre Beurteilung der durchgebrochenen Zähne mit einer standardisierten Parodontalsonde, unter Bezugnahme auf die Schmelz-Zement-Grenze, festgestellt [43] (siehe Abb.1).

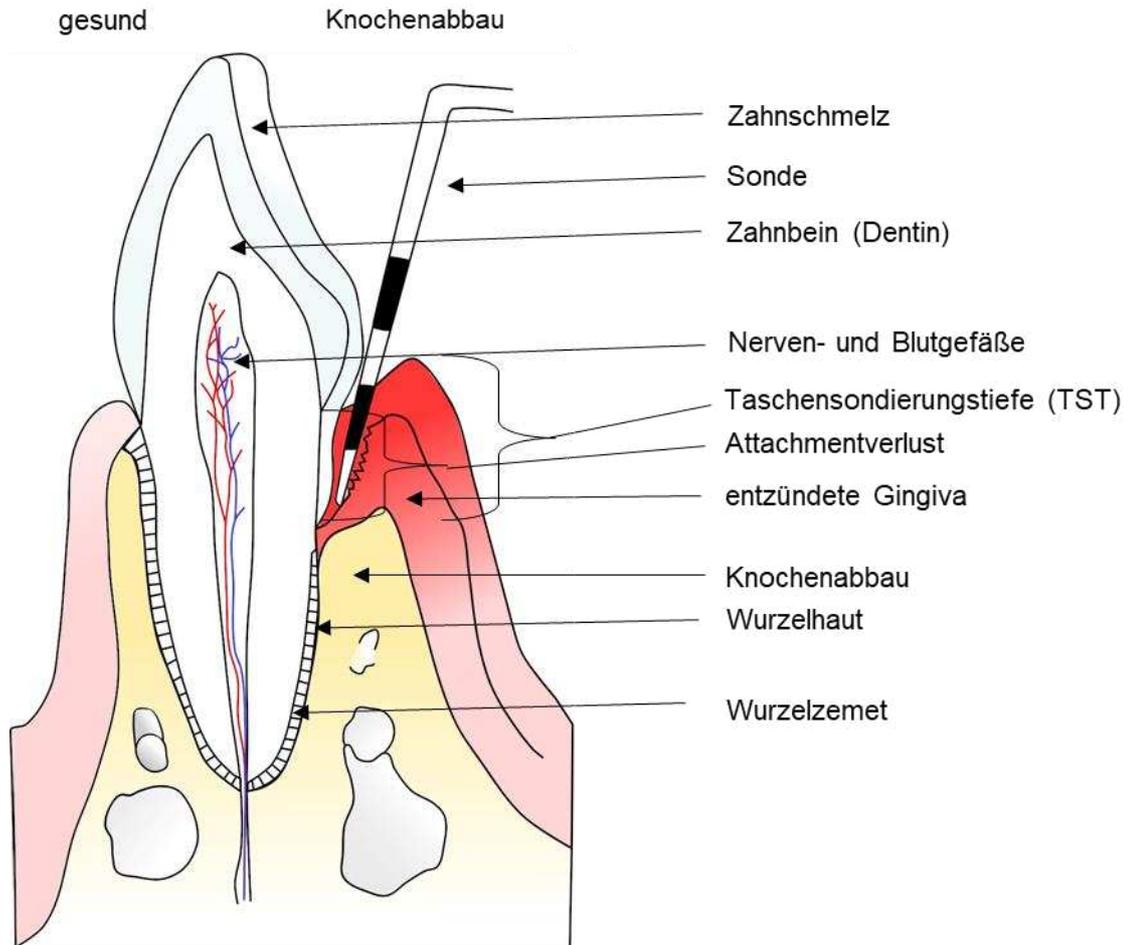


Abb.1.: Zahnhalteapparat und Taschensondierungstiefe

Darstellung des Zahns mit gesundem Zahnhalteapparat (links) und parodontalem Abbau bei Messung der Taschentiefe mit einer Sonde. (rechts)

Mit einer skalierten Sonde wird der Abstand von der Schmelz-Zement-Grenze bis zum Boden der Zahnfleischtasche an mehreren Stellen im Sulcus eines Zahns abgelesen. Im Unterschied dazu kann auch die **Taschensondierungstiefe (TST)** ermittelt werden, bei der die Tiefe vom Zahnfleischrand bis zum Boden der Tasche ermittelt wird und somit zusätzlich zum Attachment auch die Gingiva mit gemessen wird. Im Zuge des *World-Workshops* im Jahr 2017 ist durch Parodontologen ein neuer Skalierungswert festgelegt worden, nach der eine Parodontitis bei einer TST von mindestens vier Millimetern beginnt [43]. Man spricht dann von einer Grad-I-Parodontitis [43].

Ein weiteres Merkmal der Parodontitis ist das Zahnfleischbluten, das nach der Sondierung mit einer Sonde auftreten kann (Bleeding-On-Probing (BOP)) [43, 44]. Das Risiko und der Schweregrad der Parodontitis werden auf einen dysbiotischen Übergang in der Gemeinschaft der im subgingivalen Biofilm lebenden Mikroorganismen zurückgeführt [45-47]. Die dysbiotische Gemeinschaft schwächt die Wirtsimmunität ab, indem sie die Immunüberwachung deaktiviert und gleichzeitig eine Entzündungsreaktion fördert [48]. Erkrankungen der Zähne und des Zahnfleisches, einschließlich Karies und Parodontalerkrankungen, sind immer mit Plaque verbunden, einem polymikrobiellen Biofilm, der sich auf der Zahnoberfläche und Schleimhaut ausbildet.

Die Arbeitsgruppe von Socransky stellte bereits im Jahre 1998 fest, dass bei entzündlichen Veränderungen im humanen Parodontalbereich verschiedene Bakteriengemeinschaften vorzufinden sind, die er in Komplexen zusammenfasste. [49]. Das dazu gehörige Modell beschreibt das Vorhandensein dieser Komplexe und deren Aufbau in zeitlicher Abfolge während eines pathogenen Prozesses von grampositiven hin zu gramnegativen Organismen (siehe Abb. 2). Socransky et al. ordneten die identifizierten Bakterien sechs Komplexen zu, welche die Kooperation der Bakterien während des pathogenen Prozesses beschreiben; wobei die beiden in Abb. 2 orange-gefärbten Komplexe zusammen betrachtet wurden [49, 50].

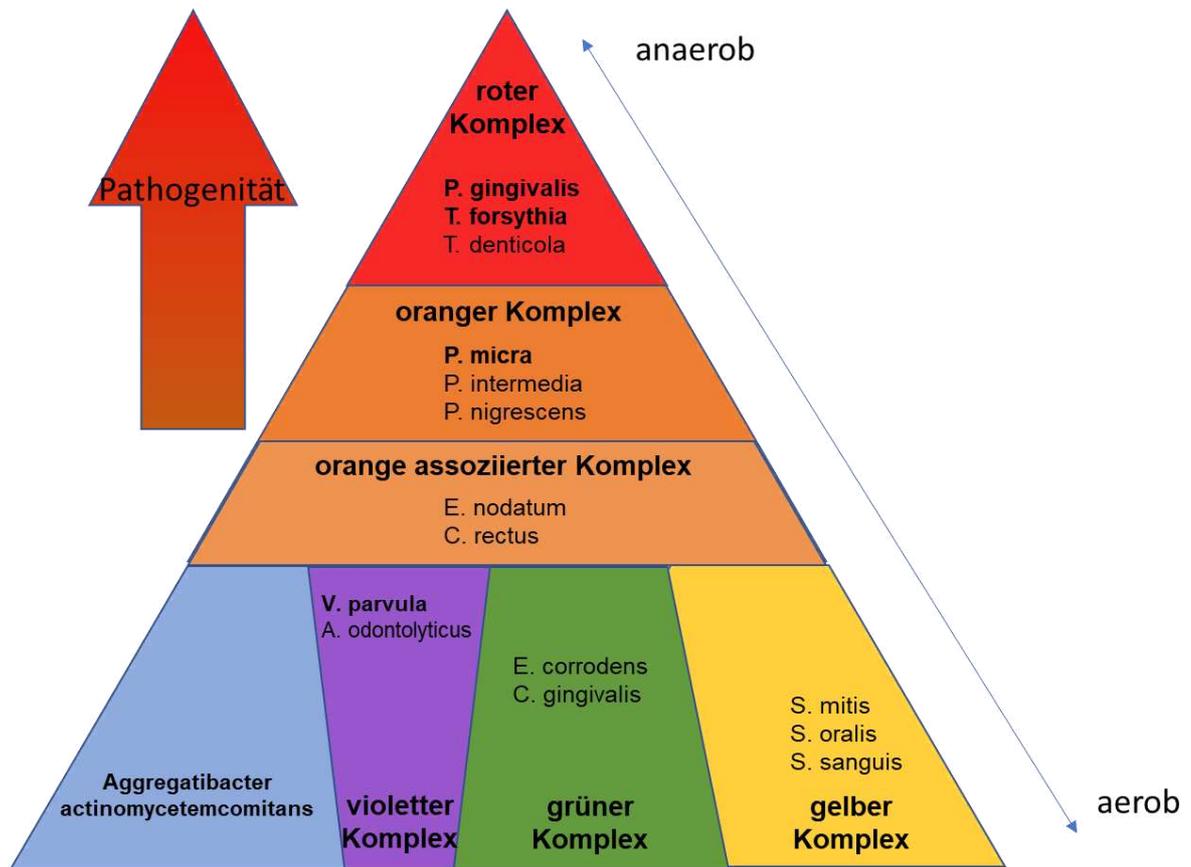


Abb.2.: Pathogenitätspyramide mit Bakterienkomplexen nach Socransky et al. [49, 50]

Die kooperierenden Komplexe sind mit steigender Pathogenität von aerob (rechts) nach anaerob (links oben) angepasst nach Socransky et al. [49, 50] in der Pyramide mit typischen Bakterienvertretern dargestellt. Die in dieser Arbeit analysierten Bakterien sind mit fetter Schrift hervorgehoben.

Der gelbe Komplex wird dabei von grampositiven Keimen der gesunden Mundflora gebildet, wie etwa den Streptokokken und Actinomyceten. Diese werden im sich vertiefenden Sulcus von gramnegativen, fakultativ-Anaerobiern verdrängt, den Bakterien des grünen Komplexes. Anschließend verschiebt sich die bakterielle Besiedelung weiter zu den anaeroben Bakterien, jedoch nimmt das gramnegative, fakultativ anaerobe Bakterium *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* aufgrund seiner hohen Pathogenität eine eigene Gruppe ein [51]. *V. parvula*, das zum violetten Komplex gehört, fördert die Besiedelung mit *P. gingivalis* und ermöglicht so dessen Virulenzausprägung ohne selbst pathogen zu sein [36]. Zusammen mit einigen potentiell pathogenen Bakterien des orangenen Komplexes stellen diese Komplexe die Frühkolonisierer dar. Der orange Komplex beherbergt potentiell pathogene Bakterien, wie

Prevotella intermedia, *P. nigrescens* und *P. micra*. Diese Bakterien können an andere Bakterien binden und somit eine Brücke zu den pathogenen Vertretern des roten Komplexes bilden; sie werden daher auch als Brückenkeime bezeichnet [52, 53]. Das Vorhandensein der Bakterien des orangenen Komplexes gibt den Bakterien des roten Komplexes somit erst die Möglichkeit zur Existenz [54]. Die Bakterien des roten Komplexes, *P. gingivalis*, *T. forsythia* und *Treponema denticola*, gelten als Spätbesiedler und weisen die höchste Pathogenität auf. Die Bakterien des roten Komplexes stehen im Zusammenhang mit erhöhten TST und BOP [49]. *P. gingivalis* oder *T. forsythia* werden zurzeit als wichtigste Erreger der Parodontitis betrachtet [49, 55-65].

Porphyromonas gingivalis ist Teil des roten Komplexes und gehört zu den gramnegativen, anaeroben Spätbesiedlern [26, 66]. Es ist das bei Parodontitispatienten am häufigsten isolierte Paropathogen [67], wird aber auch mit anderen systemischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis [68], koronaren Herzerkrankungen [69] und onkologischen Erkrankungen in Verbindung gebracht [70, 71]. Wie in der Übersichtsarbeit von Fine et al. im Jahr 2018 zusammengefasst, wurden in der Hälfte der Studien ab 1998 *P. gingivalis* [56, 64, 72, 73] und *T. forsythia* [62-65] als Risikomarker für eine so genannte *aggressive Parodontitis* genannt [74]. Im Rahmen des *World-Workshops* im Jahr 2017 wurde eine neue Klassifikation der Parodontitis nach Stadium und Grad erstellt, um sie umfangreicher betrachten und beurteilen zu können [74]. Neuere Studien deuten darauf hin, dass die Besiedlung mit *P. gingivalis* nicht zwangsläufig eine Erkrankung auslöst, sondern dass die spezieübergreifende Interaktion mit dem früh kolonisierenden, symbiotischen Kommensalen *V. parvula* die Kolonisierung und Virulenz des Pathogens erst ermöglicht [36, 48].

Tannerella forsythia, ein gramnegativer Anaerobier, wurde 1986 von Tanner und Mitarbeitern als *Bacteroides forsythus* (*B. forsythus*) bezeichnet und 2002 der Gattung *Tannerella* zugeordnet [75, 76]. Übergewichtige und fettleibige Menschen, die eher von Parodontalerkrankungen betroffen sind, weisen im Vergleich zu Menschen mit normalem Körpergewicht eine stärkere Kolonisierung mit *T. forsythia* auf [75]. Außerdem ist das Vorhandensein von *P. gingivalis* und *T. forsythia* im Mund mit einem erhöhten Risiko für Speiseröhrenkrebs verbunden

[77]. Yoneda stellte 2001 einen synergistischen Effekt von *T. forsythia* mit anderen Erregern fest, der die Bildung von Abszessen fördert [78]. *T. forsythia* trägt zur verstärkten Progression der Parodontitis bei [55], da es eine Reihe an Virulenzfaktoren aufweist, die zu einer autodestruktiven Immunreaktion des Wirts führen [79]. Die chronische Parodontitis führt letztendlich nicht nur zu einer Zerstörung des Gewebes, sondern schließt den Alveolarknochen mit ein. Wenn sie unbehandelt bleibt, wird die Krankheit letztlich zum Zahnverlust führen. Parodontitis ist für einen erheblichen Teil der Zahnverluste und der Kieferfunktionsstörungen bei den Patienten verantwortlich, verursacht erhebliche Kosten für die zahnärztliche Versorgung und hat negative Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit [44].

1.3 Therapie nach Zahnverlust

Fehlen einer oder mehrere Zähne, gibt es zahlreiche Möglichkeiten, diesen Verlust zu ersetzen. Dazu gehören herausnehmbare Prothesen, mit oder ohne Klammern, oder, wenn genügend Ankerzähne vorhanden sind, auch festsitzende Brücken. Sind die Nachbarzähne noch intakt, sodass man diese durch das Beschleifen für eine Brücke nicht schädigen möchte, oder sind überhaupt keine Zähne mehr vorhanden, gibt es die Möglichkeit, ein Implantat setzen zu lassen. Die Implantologie hat sich zu einer vorteilhaften Versorgung von teilweise oder vollständig zahnlosen Kiefern entwickelt [80]. Wenn noch genügend Knochen-substanz vorhanden ist, wird für die Implantation ein chirurgischer Lappen gebildet, um durch die Gingiva zum Kochen zu gelangen und in mehreren Schritten ein Implantat zu setzen. Dieses heilt dann entweder bei geschlossener oder bei geöffneter Gingiva ein. Es kann jedoch auch zu Misserfolgen bei der Implantatbehandlung kommen. Der Verlust eines Implantates kann durch eine Periimplantitis geschehen, welcher eine Mukositis vorausgeht [81, 82].

1.4 Mukositis, Periimplantitis und assoziierte Pathogene

Die periimplantäre Mukositis ist, ähnlich der Gingivitis, eine Entzündung der Weichteile, welche ein enossales Implantat umgibt, ohne dass der stützende Knochen verloren geht. Sie wird durch eine Schwellung und Rötung, sowie durch Bluten auf Sondierung erfasst [82]. Es wird angenommen, dass die Mukositis durch eine Biofilmmakkumulation verursacht wird und bei Beseitigung des Biofilms reversibel ist [82, 83]. Es kommt hierbei zu einer dysbiotischen Verschiebung in Richtung gramnegativer, anaerober Bakterien (wie *P. gingivalis* und *P. denticola*) [84]. Die periimplantäre Mukositis kann sich unbehandelt zur Periimplantitis entwickeln [82].

Periimplantitis bezeichnet dabei den pathologischen Zustand, der in den Geweben um Zahnimplantate auftritt und durch eine Entzündung des periimplantären Bindegewebes und einen fortschreitenden Verlust des stützenden Knochens gekennzeichnet ist [85] (siehe Abb.3).

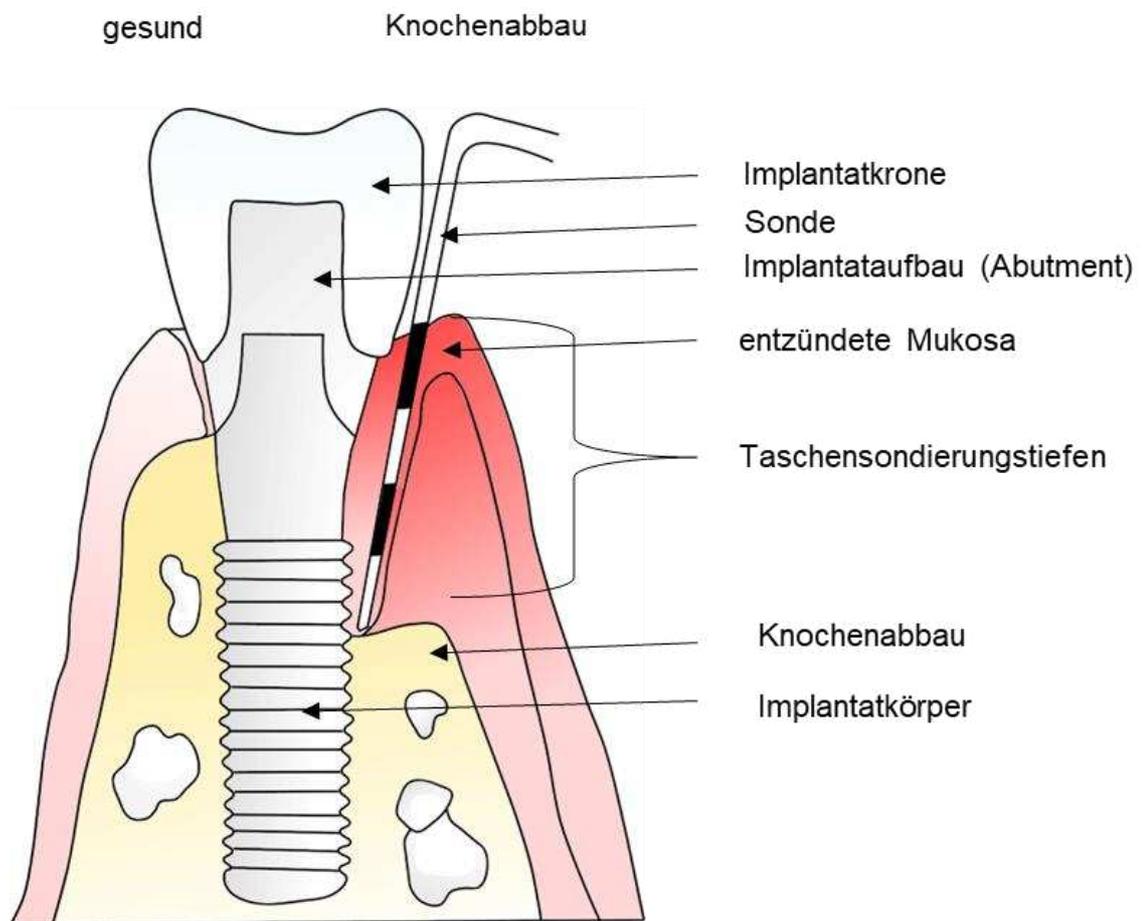


Abb.3.: Implantat und Taschensondierungstiefe

Schematische Darstellung des Implantats mit gesundem Halteapparat (links), und bei parodontalem Knochenabbau und der Messung der Taschentiefe an einem Periimplantitis-geschädigten Implantat mit einer Sonde (rechts).

Durch Periimplantitis geschädigte Implantate weisen neben der röntgenologischen Verlaufsmessung klinisch ein BOP und erhöhte TST im Vergleich zu den Ausgangsmessungen auf [83, 85]. Liegen keine früheren Röntgenbilder vor, sind Knochenniveaus ≥ 3 mm apikal des koronalsten Teils des intraossären Bereichs des Implantats zusammen mit BOP mit der Diagnose einer Periimplantitis vereinbar [83]. Die Mikroflora einer Periimplantitis ähnelt der einer Parodontitis, weist jedoch eine noch unzureichend charakterisierte Diversität an Mikroorganismen auf [86]. Somit kann eine Parodontitisvorgeschichte eine Risikoindikation für eine periimplantäre Erkrankung darstellen [87-90].

In einer Studie von Persson et. al. 2014, in der knapp 80 Spezies analysiert wurden, ergab sich ein erhöhtes Aufkommen von 19 Bakterienarten an Periimplantitisstellen im Vergleich zu gesunden Implantatstellen, allen voran *P. gingivalis* und *T. forsythia* [87]. In einer Vorstudie von Schwarz et al. aus dem Jahre 2015, in der die bakteriellen Unterschiede zwischen einem Implantatsulcus mit dem Sulcus eines gesunden Zahns verglichen wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Quantität der sechs analysierten Bakterienarten: *M. salivarium*, *V. parvula*, *Staphylococcus aureus*, *P. gingivalis*, *P. micra* und *T. forsythia* [91]. Die Periimplantitis wies meist sowohl anaerobe, gramnegative Bakterien auf [92, 93], wie *P. gingivalis* und *Prevotella intermedia*, als auch anaerobe, gramnegative Kokken wie *Veillonella spp.* [86, 87]. Es konnten jedoch auch opportunistische Keime wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden [87, 93-96], die als fakultativ pathogene Erreger meist als Kommensalen in der Mikroflora der Mundhöhle vorkommen, im immunsupprimierten Wirt jedoch auch pathogenes Potential besitzen.

***Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)**, ein grampositives Bakterium, das fakultativ anaerob wächst [97], ist meist ein harmloser Besiedler von Haut und oropharyngealer Mukosa; es kann jedoch auch eine Vielzahl von Krankheiten verursachen. Diese reichen von mäßig schweren Hautinfektionen bis hin zu Lungenentzündung und Sepsis mit hoher Mortalitätsrate [98]. Primär kommt *S. aureus* im Nasenvorhof vor, wurde jedoch auch, zusammen mit *P. gingivalis*, in Zahnfleischtaschen und Implantatsulci gefunden [99-101]. *S. aureus* kolonisiert den Sulcus früh und persistiert für eine lange Zeit [102, 103].

Mycoplasma salivarium ist ebenfalls ein opportunistischer oralen Erreger, der selten im Zusammenhang mit der Parodontitis genannt wurde [104]. *M. salivarium* hält sich bevorzugt in dentalen Biofilmen und gingivalen Sulci auf, ähnlich wie die bereits beschriebenen pathogenen Parodontalbakterien [105, 106], wobei seine Konzentration und Inzidenz im subgingivalen Biofilm und Speichel von parodontalerkrankten Patienten höher detektiert worden war als bei zahngesunden Patienten [107, 108]. Dass *M. salivarium* zudem auf oralem Leukoplakie- und Plattenepithelzellkarzinom-gewebe [109, 110], Exanthem

(Lichen planus) [111], und in submasseterischem Abszess [112] detektiert wurde, könnte jedoch auch auf sein pathophysiologisches Potential hinweisen.

1.5 Augmentationsarten

Um nach Zahnverlust ein Implantat setzen zu können, muss der Kiefer bestimmte Gegebenheiten aufweisen. In den ersten 12 Monaten nach einer Zahnextraktion verliert der Kieferknochen an dieser Stelle fast 50% seiner ursprünglichen Knochenbreite [113-115]. Für eine suffiziente Implantation, d.h. einen abgeschlossenen Verbund zwischen Knochen und Implantat (Osteointegration), ist ein ausreichend dimensioniertes Knochenlager von Bedeutung [116]. Daher wird ein Kieferkammdefekt durch Knochenaufbau (Augmentation) behoben, damit ein ausreichend stabiles Implantatlager vorhanden ist [59, 117-121].

Um einen fortgeschrittenen Kieferkammdefekt zu rehabilitieren, haben sich verschiedene Knochenersatzmaterialien (KEM) durchgesetzt. Anwendung als KEM finden zum einen xenogene Knochenblöcke von Rind oder Schwein [122], welche eine gute Verfügbarkeit haben und zudem osteokonduktiv als Gerüst wirken. Als nachteilig hatte sich gezeigt, dass es zu Knochenresorptionen kommen kann [123]. Zum anderen finden auch synthetische Materialien als Knochenersatzmaterial in der Augmentation Anwendung. Deren gute Verfügbarkeit und die Osteokonduktivität bieten Vorteile, Nachteile sind hingegen die kleine Partikelgröße und ein schweres Handling, sowie die längere Einheilungszeit im Vergleich zum menschlichen und tierischen Knochen, [124, 125].

Allogenes Spendermaterial, also demineralisierter, gefriergetrockneter Spenderknochen, ist sowohl osteokonduktiv als auch -induktiv und stellt eine gute Alternative zu autogenen Knochenblöcken dar [126-128], welche den derzeitigen Behandlungsstandard darstellen [129, 130]. Bei autogenen Knochenblöcken, also dem Wiederaufbau des Defektes durch Eigenknochenmaterial, werden diese intraoral aus der retromolaren Mandibula entnommen und zur Defektauffüllung verwendet [124, 131, 132]. Nachteile

ergeben sich, wenn aufgrund von Traumata, Atrophien oder entzündlichen Prozessen nur wenige potentielle intraorale Entnahmestellen zur Verfügung stehen. Außerdem kann eine Entnahme mit Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen, Entzündungen und erhöhter Bruchanfälligkeit, sowie Morbidität, für den Patienten einhergehen [129, 131-133]. Als weitere Alternative zur Aufarbeitung des Knochenblocks wurden in den letzten Jahren autogene Zahnwurzelfragmente erfolgreich zur Volumenerweiterung des Alveolarkamms eingesetzt [59, 95, 134-137].

1.6 Wurzelaugmentationen

Bei der autogenen Zahnwurzelaugmentation wird nach Extraktion des Zahns die Zahnkrone auf Höhe der Schmelz-Zement-Grenze abgetrennt und die Wurzel der Defektgröße angepasst. Der Zahnwurzelzement wird auf der zum Knochen gewandten Seite vollständig abgetragen, um eine Ankylose am Empfängerknochen zu fördern (siehe Abb.4.).

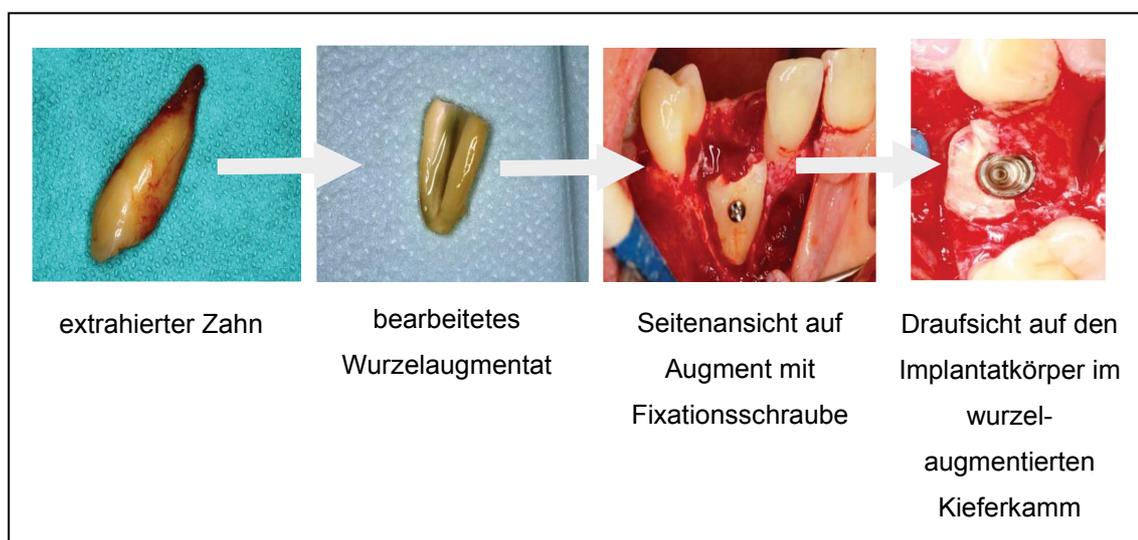


Abb.4.: Prozedere der Zahnaufbereitung

Klinische Bilder: Original aus dem Archiv der Westdeutschen Kieferklinik, Düsseldorf

Strukturell weist die Zahnhartsubstanz Ähnlichkeit zum Knochen auf [138-140]. An der Kontaktfläche der Zähne zum Kieferknochen entsteht eine

Ersatzresorption und Ankylose [134, 139, 141]. Bei Meta-Analysen zur Bewertung von Knochenaufbaumaterialien zur vertikalen Defektdeckung wurde bisher in erster Linie röntgenologisch die Knochenresorption im zeitlichen Verlauf bewertet oder die Knochenkammbreite und Höhe gemessen [142, 143]. Die Kontrollgruppen erhielten jeweils autogene Knochenblocktransplantate und der Bewertungszeitraum fand vor der Implantation statt [142, 143]. Klinisch und röntgenologisch zeigte sich die Zahnwurzelaugmentation erfolgreich [95, 144-146]. Es ergab sich eine vergleichbare Knochenmikrostruktur innerhalb des transplantierten Bereichs [145].

Die Arbeitsgruppe von Schwarz et al. teilte 2018 die Patienten ihrer Studie in zwei Gruppen ein, die sich in der Art der Zahnwurzelaugmentate unterschied [95]. In der ersten Gruppe fanden sich Patienten, bei denen gesunde, impaktierte Zähne, wie beispielsweise Weisheitszähne augmentiert wurden. Bei der zweiten Gruppe wurde das Augmentat aus nicht mehr erhaltungswürdigen, geschädigten Zähnen hergestellt. Anschließend fand eine Beurteilung des klinischen Erfolgs in Bezug auf die Heilung des Weichgewebes, der entstandenen Kieferkammbreite [95] und anhand von klinischen Parametern, wie BOP und TST, statt [147]. Bei parodontal geschädigten Zähnen wurde der Wurzelzement vollständig entfernt. Im Falle einer infizierten Pulpa wurde eine Reinigung der Pulpa mit Handinstrumenten durchgeführt. Bei gesunden Zähnen wurde die Zahnpulpa im Bereich der Wurzel sogar erhalten. Die Fixierung des präparierten Zahnfragmentes erfolgte mit einer Osteosyntheseschraube aus Titan. Die klinischen Parameter, wie BOP und TST, sowie die Schleimhautrezession, die Kieferkammbreite und das klinische Attachmentlevel wurden erfasst und ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen der zahnwurzel- und knochenblockaugmentierten Gruppe und zeigen somit den Erfolg dieser Augmentationsart [95, 147, 148]. Eine mikrobiologische Beurteilung war jedoch nicht in die Bewertung der neuen Augmentationsmethode eingeflossen.

1.7 Ethikvotum:

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat die Durchführung der aufgeführten Arbeit von Groß et al. [149]

genehmigt (Ethik-Genehmigungsnummer 4837R), und alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung.

1.8 Ziele der Arbeit

Bei der hier vorgestellten Studie handelt es sich um den mikrobiologischen Teil der Interventionsstudie von Schwarz et al., in der die Auswirkungen zwei verschiedener Zahnwurzelaugmentate (Wurzeln von gesunden, impaktierten Zähnen und Wurzeln von nicht mehr erhaltungswürdigen Zähnen) im Vergleich zum Goldstandard (autogene Knochenblockaugmentate) auf die Breite des Alveolarkamms untersucht wurden [95].

Das Ziel dieser Dissertation lag darin, die Anwendbarkeit des lateralen Zahnwurzelaugmentats mikrobiologisch zu bewerten. Basierend auf den drei Augmentationsgruppen: autogene Knochenblockaugmentate (Gruppe 1), Wurzeln impaktierter gesunder Zähne (Gruppe 2) und Wurzeln nicht mehr erhaltungswürdiger Zähne (Gruppe 3) sollten mittels *real-time PCR* die Paropathogene *Porphyromonas gingivalis*, *Parvimonas micra* und *Tannerella forsythia*, der Frühbesiedler *Veillonella parvula*, der Wundinfektionserreger *Staphylococcus aureus* und der orale Kommensal *Mycoplasma salivarium* im Sulcus von Implantat und gegenüberliegendem Zahn (Kontrollprobe) jedes Patienten quantifiziert werden.

Dies sollte zur Klärung der Fragen beitragen,

1. ob das Augmentationsmaterial Auswirkungen auf die gingivale Mikroflora hat,
2. ob eine der Augmentationsarten zu einer Erhöhung der Paropathogenlast führt,
3. ob *Staphylococcus aureus* je nach Augmentationsart Wundinfektionen hervorruft und
4. ob und welche Rolle *M. salivarium* am Implantat spielt.

- 1 Simultaneous presence of Mycoplasma salivarium and Tannerella forsythia in the implant sulcus after lateral augmentation with autogenous root grafts is associated with increased sulcus probing depth, Groß K, Sahin D, Kohns Vasconcelos M, Pfeffer K, Schwarz F, Henrich B (2022)**

3 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Art des Augmentationsmaterials keinen Einfluss auf die Gesamtbakterienlast im Sulcus des Implantates hatte, sich jedoch die Quantität einiger getesteter Bakterien veränderte. Bei den sechs untersuchten Keimen hat sich kein signifikanter Unterschied in der Qualität und Quantität von *Veillonella parvula*, *Parvimonas micra*, *Porphyromonas gingivalis*, und *Tannerella forsythia* zwischen den Augmentationsgruppen gezeigt. Von 152 Proben waren nur drei Proben positiv auf den Wundinfektionskeim *Staphylococcus aureus*, wobei sich diese Proben jeweils auf die drei Augmentationsarten aufteilten. Auffällig war, dass die *S. aureus*-positiven Patientenproben keine Zahn-, sondern nur Implantat-Seiten betrafen. Das Vorkommen von *S. aureus* an Implantaten war zu erwarten, da diese Spezies bereits in *in-vitro*-Untersuchungen eine Affinität zu Titan, einer unbelebten Oberfläche, gezeigt hatte [150]. Zwei der drei *S. aureus*-positiven Proben waren zum Zeitpunkt t1 gewonnen worden, also unmittelbar nach der Freilegung des Implantats, und nur eine Probe zum Zeitpunkt t2, sechs Monate später. Dies ließ vermuten, dass ein längerer Betrachtungszeitraum voraussichtlich nicht zu einer Erhöhung der *S. aureus*-Nachweise geführt hätte. Dieser These widersprechen jedoch die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Fürst et. al., die 2007 eine Analyse von 40 Bakterien bei 14 Probanden an Implantat und Zahn über einen Zeitraum von drei Monaten hinweg vornahm. Trotz kürzeren zeitlichen Verlaufs, als in der hiesigen Studie, wurde dort festgestellt, dass sich die Anzahl der *S. aureus*-positiven Proben auf Zahnseite nach 12 Wochen um das 1,5-fache auf ca. 39 % erhöht hatte, während sich die Nachweisrate von *S. aureus* auf Implantatseite um das 2,5-fache auf etwa 15 % erhöhte [103]. Dies wirft die Frage auf, wodurch die Unterschiede zwischen den Ergebnissen beider Studien zustande gekommen sein könnten. In der Durchführung beider Studien können zwei grundlegende Unterschiede festgestellt werden: So wurden unterschiedliche Methoden zur Quantifizierung der Bakterienarten gewählt und unterschiedliche Kriterien für die Auswahl der Patienten angewendet.

Der Unterschied in der von Fürst et al. verwendeten DNA-DNA-Checkerboard-Methode zu der hier verwendeten real-time PCR liegt darin, dass die DNA-DNA-Checkerboard-Methode die direkte Bindung von DNA-Molekülen quantifiziert, während in der real-time PCR-Analyse die DNA in einer Vervielfältigungsreaktion (Amplifikation) indirekt quantifiziert wird. Im Ergebnis zeigten beide Methoden aber eine ähnliche Sensitivität [151], sodass dieser Unterschied wohl nicht zu einer höheren Detektionsrate von *S. aureus* geführt haben wird. Eine Analyse des Patientenkollektivs ergab, dass in der Studie von Fürst et al. keine klinischen Einschränkungen gemacht wurden. So wurden zwar, wie in dieser Studie, sowohl Patienten mit einer guten Mundhygiene, als auch Patienten mit stabilen parodontalen Verhältnissen inkludiert, aber Patienten mit systemischen Erkrankungen oder Raucher, im Gegensatz zu dieser Studie, nicht explizit ausgeschlossen [103]. Der Umstand, dass Patienten mit systemischen Erkrankungen, wie Diabetes, oder aber auch Raucher ebenfalls beprobt worden sind, könnte zu einem erhöhten Vorkommen von *S. aureus* geführt haben [103]. Die Arbeitsgruppe Hutcherson et al. stellte 2015 heraus, dass Tabakrauch die bakterielle Oberfläche verändert und die generelle Biofilmbildung von *S. aureus* fördert [152]; somit ist denkbar, dass der Biofilm am Implantat, und Zahn, durch den Tabakkonsum quantitativ mehr *S. aureus* aufweisen kann. Vergleichbar mit den Ergebnissen von Fürst et al. hatte die Arbeitsgruppe von Persson in ihrer Studie aus 2014 unter anderem auch Proben von Rauchern inkludiert und brachte *S. aureus* mit einem periimplantären Geschehen in Verbindung [87]. Eine Studie der Arbeitsgruppe Schwarz aus 2015 widerspricht diesen Ergebnissen, da hier *S. aureus* zwar bei vier von zehn Patienten mit gesunden Implantaten, hingegen nur bei einem von 19 Patienten mit Periimplantitis gefunden wurde [91]. In dieser Studie wurden, wie in der hiesigen Arbeit, subgingivale Sulcusproben von Zahn und Implantat analysiert. Diese waren, anders als in dieser Arbeit, zwei Gruppen zugeordnet: Patienten mit gesunder Gingiva oder mit periimplantärem Geschehen [91]. So bleibt die Rolle von *S. aureus* als möglichem periimplantitisassoziiertem Pathogen unklar. Die geringe Anzahl der *S. aureus*-positiven Proben in der hiesigen Studie lässt diesen Keim in jedem Falle ungeeignet erscheinen, als Marker für die Bewertung der Auswirkung der Augmentationsart auf das Mikrobiom am Implantat zu fungieren.

Die Art des Augmentationsmaterials hatte ebenfalls keinen Einfluss auf das Vorkommen von *V. parvula*, da diese an allen Implantaten der untersuchten Augmentationsgruppen, sowie den entsprechenden Vergleichsproben am Zahn, ohne signifikante Unterschiede in Qualität und Quantität gleichermaßen festzustellen waren. Dies war zu erwarten, da *V. parvula* als Frühbesiedler dentaler Oberflächen bekannt ist und bereits 30 Minuten nach Implantatinsertion an diesem detektiert werden kann [103]. Die Arbeitsgruppe von Chang publizierte 2023, dass die Präsenz von *V. parvula* im Speichelmikrobiom von Plattenepithelkarzinom-Patienten (PEC) abnimmt und belegte eine proliferations- und invasionshemmende, aber Apoptose-fördernde Funktion von *V. parvula* in diesen Zellen [153]. Diesen Einfluss der pathologisch entarteten Zellen des PEC auf die quantitative Abnahme von *V. parvula* [153] hätte man bei entstehenden Entartungen der geschädigten Zellen während bei Einheilung der Zahnaugmentate erwarten können. Da hier jedoch keine Korrelation des Augmentationsmaterials mit einer Abnahme von *V. parvula* gefunden wurde, scheint dieses kein genereller Marker für die Umbauprozesse am Augmentat zu sein. Die reine Präsenz von *V. parvula* kann jedoch eine nötige Voraussetzung für die Entstehung einer Periimplantitis sein. Zwar wurde *V. parvula* gleichermaßen an gesunden, wie auch an Implantaten mit Periimplantitis gefunden [40-42, 154], doch wird wie eingangs erwähnt, durch das Sezernieren von „Veillonellin“, das Wachstum des Paropathogens *P. gingivalis in vitro* gefördert [36]. Dies könnte zur Folge haben, dass *V. parvula* zwar nicht direkt eine Periimplantitis herbeiführt, aber seine Präsenz als Voraussetzung angesehen werden kann, um *P. gingivalis* die Kolonisierung zu ermöglichen.

P. gingivalis wurde in der hiesigen Arbeit nur bei den Patientengruppen mit Zahnwurzel-Augmentation nachgewiesen und das nicht nur am Implantat, sondern auch am als Vergleichsprobe beprobten, gesunden Zahn. *P. gingivalis* birgt als Erreger des roten Komplexes [55, 57] somit das Risiko für ein pathologisches Geschehen bei den Patienten der Zahnwurzel-Augmentationsgruppen. Die reine Anwesenheit von *P. gingivalis* ist jedoch auch nicht prädikativ für eine Entzündung, denn Griffen et al. stellte 2012 heraus, dass *P. gingivalis* sowohl in gesunden Zahnfleischtaschen als auch in parodontalen Taschen vorkommen kann [155]. Savicic et al. stellte 2022 die Hypothese auf, dass die Konzentration von *P. gingivalis* ausschlaggebend für die Pathogenität

in periimplantären Läsionen ist [156]. Da der Literaturlage kein Schwellenwert für die Quantität der Paropathogene zu entnehmen ist, der für die Auslösung einer Parodontalerkrankung erreicht werden muss, die Arbeitsgruppe von Nastich 2020 jedoch herausfand, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen der Konzentration von *P. gingivalis* und der Taschensonderungstiefe gab [157], wurde in der hiesigen Studie die Anwesenheit von *P. gingivalis* in Bezug auf die Taschensondierungstiefe beurteilt. Periimplantitis-geschädigte Gewebe weisen neben dem Abbau des stützenden Knochens, klinisch ein BOP und erhöhte TST im Vergleich zu den Ausgangsmessungen auf [83, 85]. In dieser Studie war *P. gingivalis* nicht mit einer erhöhten TST assoziiert, was innerhalb der sechs Monate nach Implantatsetzung weder für das Vorliegen einer *P. gingivalis* assoziierten Parodontitis noch die Entwicklung einer *P. gingivalis* assoziierten Periimplantitis sprach. So bleibt in Langzeitstudien zu untersuchen, wie sich Präsenz und Quantität dieses Pathogens in Abhängigkeit der Augmentationsart entwickelt, und ob es erst später zu Veränderungen der Taschensondierungstiefe kommt.

Orale und endodontische Mikroorganismen, wie *P. gingivalis*, sind dafür bekannt, von ihren primären Habitaten in den systemischen Kreislauf zu translozieren, mit Hilfe mononukleärer Zellen (als „trojanische Pferde“) dann entfernte Organe zu erreichen und, wie für die Arthritis beschrieben, sogar Immunzellen zu internalisieren [158-160]. Die Arbeitsgruppe Sahingur et al. stellte 2010 fest, dass sowohl *P. gingivalis* als auch *T. forsythia* mononukleärer Zellen aktivieren, was zur Produktion pro-inflammatorischer Zytokine führt [161]. Zusätzlich erkannten Singh et al. 2022 und Wen et al. 2020 eine karzinogene Wirkung von *P. gingivalis* und beide beschrieben ein gehäuftes Vorkommen bei Plattenepithelkarzinomen der Gingiva [162, 163]. Die Studienergebnisse von Wen et al. 2020 weisen darauf hin, dass *P. gingivalis* eine krebsfördernde Mikroumgebung erzeugt, in dem es durch Eindringen in orale Läsionen zu einer verstärkten Akkumulation von unreifen, myeloischen Zellen führt, die in der Lage sind, die durch T-Zellen vermittelte Immunantworten zu unterdrücken und somit zur Tumorprogression beizutragen [163]. So scheint *P. gingivalis* präferenziell dysbiotische Mukosa zu kolonisieren [163]. Da die Augmentationsart keinen Einfluss auf die Präsenz von *P. gingivalis* zeigte, scheint die Zahnwurzelaugmentationsart nicht zur dysbiotischen Mukosa zu führen.

Bei der Auswertung der gemessenen Taschensondierungstiefen ließ sich feststellen, dass bei Implantatsetzung (Probennahme Zeitpunkt t1) kein Unterschied bezüglich der Augmentationsmaterialien detektiert werden konnte. Bei allen beprobten Taschen lag der kalkulierte Mittelwert der Taschentiefe in einem als „klinisch gesund“ zu bezeichnenden Bereich von 3 mm und das sowohl auf Implantat- als auch auf Zahnseite. Ein schwacher Hinweis auf parodontalen Abbau ließ sich zum Zeitpunkt t2 lediglich in der Patientengruppe erkennen, bei denen nicht erhaltungswürdige Zähne als Wurzelaugmentat verwendet worden sind. Hier betrug die mediane Taschentiefe 4 mm, was gemäß Skalierung des *World-Workshops* aus dem Jahr 2017 hinweislich für eine Parodontitis-erkrankung ist [43]. (Für eine Periimplantitisdiagnose sind bislang nur Taschensondierungstiefen von weit über 3 mm festgelegt worden [83] und bedarf einer Verlaufskontrolle).

Wie für ein Paropathogen zu erwarten, gab es in dieser Studie für *T. forsythia* eine positive Korrelation zwischen seiner Quantität und der Taschentiefe ($R = 0,25$, $p = 0,002$) [149]. *T. forsythia* trägt zur verstärkten Progression der Parodontitis bei [55], wobei eine Reihe an Virulenzfaktoren eine autodestruktive Immunreaktion des Wirts induzieren [79], was letztendlich zu tieferen Zahntaschen führt [149]. Bei genauer Betrachtung der Studienergebnisse zeigte sich eine Korrelation zwischen der Anwesenheit von *T. forsythia* und einer tieferen Tasche jedoch nur bei Anwesenheit von *M. salivarium* [149]. Bislang wurde *M. salivarium* als oraler Keim beschrieben, der nur in wenigen Fällen bei Erkrankungen detektiert wurde. Obwohl, wie eingangs beschrieben, *M. salivarium* lange Zeit als orales Apathogen eingestuft wurde, mehren sich die Beschreibungen von invasiven Infektionen, die – insbesondere bei (immun) geschwächten Personen – einen langsam fortschreitenden, indolenten klinischen Verlauf nehmen können [164]. In der hiesigen Studie wurde ein dauerhaft erhöhtes Vorkommen von *M. salivarium* in der Patientengruppe festgestellt, bei der die Augmentation mit vitalen Zahnwurzeln vorgenommen wurde. Dies könnte damit verbunden sein, dass die bei dieser Augmentationsvariante meist verwendeten Weisheitszahnwurzeln über eine größere anatomische Komplexität verfügten [165], die trotz entsprechender Zahnwurzelaufbereitung noch residuale Gewebereste – mit anhaftenden Keimen – enthielten [149]. In einer noch

laufenden Studie ergaben sich zudem Hinweise, dass der Zahnstatus eine Voraussetzung für die orale Präsenz von *M. salivarium* ist; das orale Mikrobiom zahnloser Erwachsener war im Gegensatz zu den bezahnten Probanden in der Regel *M. salivarium*-frei (persönliche Mitteilung von Prof. Henrich, Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene).

Es wurde wiederholt gezeigt, dass *M. salivarium* gehäuft und in höheren Quantitäten im Sulcus entzündeter Gingiva nachzuweisen ist [105, 106, 166, 167]. In der Studie von Forest 1979 wurde eine Korrelation zwischen Taschentiefe und Quantität an *M. salivarium* bei Patienten mit chronischer Parodontitis nachgewiesen [168], auf das gleichzeitige Vorhandensein von *T. forsythia* wurde aber in den jeweiligen Studien nicht getestet [149]. Aufgrund der Ergebnisse der hiesigen Studie, dass *T. forsythia* nur in Gegenwart von *M. salivarium* mit einer größeren Taschentiefe korreliert, erscheint es wahrscheinlich, dass *T. forsythia* bei den dort beschriebenen Patienten zu einer chronischen Parodontitis beigetragen hat. Dieser Befund legt nahe, dass *M. salivarium* entweder die Pathogenität von *T. forsythia* erhöht oder selbst nur in Gegenwart von *T. forsythia* ein pathogenes Potenzial aufweist [149]. Wie in der aus dieser Arbeit hervorgegangenen Publikation (Groß et al., 2022) diskutiert wurde, zeigte sich in einem C57BL/6 (B6) -Mausmodell (nach Priming der Zellen mit Lipopolysacchariden (LPS)) die Induktion von IL-1 β in Makrophagen und dendritischen Zellen und wurde als möglicher Mechanismus für die Co-Pathogenität von *M. salivarium* und gramnegativen Paropathogenen, wie *T. forsythia*, vorgeschlagen [149, 167]. *T. forsythia* wurde schon häufig in tiefen Parodontaltaschen nachgewiesen, wo es mit *P. gingivalis* und *T. denticola* in den oberflächlichen Schichten des subgingivalen Biofilms als Mikrokolonie neben dem Taschenepithel co-lokalisiert [169]. Auch *M. salivarium* besitzt die Grundvoraussetzung zur Biofilmbildung, was durch Mikrokoloniebildung auf avitalen Oberflächen (Glas und Polyethylen-Stents) gezeigt werden konnte [170]. In zukünftigen Studien sollte *M. salivarium* mit in die Analyse dieser interbakteriellen Interaktionen einbezogen werden, um seine mögliche Rolle im subgingivalen Biofilm bei Parodontitis und Periimplantitis klären zu können.

In der vorliegenden Studie wurden zwar *M. salivarium* und *T. forsythia* in größerer Zahl in tieferen Zahnfleischtaschen nachgewiesen, aber ihr Vorhandensein oder ihre Häufigkeit war nicht mit Bluten auf Sondierung (BOP) assoziiert [149]. Eine Taschentiefe von ≥ 4 mm ist ein starker und häufig verwendeter Marker für Parodontitis, und frühere Studien zeigten trotz Taschentiefen von vier Millimetern keinen signifikanten Unterschied in der Blutungsneigung auf Sondierung zwischen periimplantären und kontralateralen Zahnbereichen [171]. Die Blutung bei Sondierung (BOP) wurde als primärer Marker für akute Entzündungen anerkannt [12, 172]. Tiefere Taschen wiesen nicht auf eine akute Mukositis hin, die als Blutung auf Sondierung auf mindestens einer Seite des Implantats, aber ohne gleichzeitigen Anstieg der Taschensondierungstiefe im Vergleich zum Ausgangswert, gekennzeichnet war [82]. Eine periimplantäre Mukositis gilt als Vorläufer einer Periimplantitis [82]. An BOP-positiven periimplantären Stellen konnten schwache Hinweise auf tiefere Taschen gefunden werden, was ebenfalls ein schwacher Hinweis auf eine Periimplantitis ist, die durch eine Entzündung im periimplantären Bindegewebe und einen fortschreitenden Verlust des stützenden Knochens gekennzeichnet ist [85]. Es bliebe in einer größer angelegten Studie zu untersuchen, ob sich die Blutung auf Sondierung an den Implantaten im Vergleich zur Zahnseite abhängig vom Augmentationsmaterial zeigt. Es wäre wünschenswert, die Art des Augmentationsmaterials (anders als in der hiesigen Studie) den Probanden zufällig zuweisen zu können, um Einflüsse auf die Ergebnisse zu minimieren. Dies ist vor dem Hintergrund der endogenen Zahnverfügbarkeit bei Zahnwurzelaugmentation jedoch limitiert. Die klinischen Merkmale der drei Augmentationsgruppen dieser Studie waren jedoch bereits evaluiert worden [147] und zeigten untereinander keine klinisch relevanten Unterschiede, die einen Einfluss auf die Ergebnisse hätten haben können. So stellt die Nicht-Randomisierung der Studie eher keine Limitierung dar, die Probenanzahl pro Augmentationsgruppe schon eher. Die Stichprobengröße der Studie war in erster Linie für klinische Vergleiche gewählt worden und hatte dort statistische Beweiskraft für die mikrobiologischen Befunde [149], so dass die Probenanzahl pro Augmentationsgruppe in einigen Fällen zu gering für eine statistische Signifikanzberechnung war. Zudem wäre die Gewinnung einer augmentationsunabhängigen Probe vorweg wünschenswert gewesen, um die gruppenunabhängige Verteilung der ausgewählten Bakterien zu ermitteln.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße könnten weitere und weniger ausgeprägte mikrobiologische Unterschiede zwischen den Augmentationsgruppen übersehbar gewesen sein. In einer länger angelegten Studie mit mehr Probanden sollte das BOP an allen Entnahmestellen gemessen und idealerweise eine röntgenologische Beurteilung des Implantatstatus eingeschlossen werden, um den Stellenwert der hiesigen Ergebnisse aufzuzeigen und ein klareres Bild der beteiligten Mechanismen zu erhalten. Der klinische Erfolg der lateralen Wurzeltransplantat-Augmentation wurde bereits in früheren Studien mit der Bewertung der Kieferkambbreite [95, 144], des BOP, TST, Schleimhautrezessionen und klinischer Attachmentlevel gezeigt. Dieser Erfolg ließ sich damit begründen, dass die Implantate bis zum Ende der Nachbeobachtung, d. h. 26 Wochen nach Implantation, unverändert erhalten blieben [147]. Die hiesige Studie weist mit den *M. salivarium*-/*T. forsythia*-Befunden auf ein augmentationsabhängiges Mikrobiom an den Implantaten hin, sodass künftige Langzeitstudien zu Implantat-Augmentationsmethoden mikrobiologische Parameter mit einbeziehen sollten [147]. Um einen eventuellen Bakterieneintrag mit dem Augmentat zu minimieren, wurden die Prämolaren in der Studie von Schwarz et al. 2019 bei einer Probandengruppe autoklaviert (d.h. thermisch sterilisiert) [173]. In der entsprechenden Kontrollgruppe wurden die augmentierten Zähne unbehandelt für die vertikale Augmentation verwendet [173]. Die Osseointegration war bei den unbehandelten Zahnaugmentaten teilweise begünstigt, was gegen eine Infektion des Augmentats durch Verschleppung von Bakterien spricht [173]. In keinem dieser Berichte wurde jedoch die mikrobiologische Besiedlung an den Implantationsstellen charakterisiert. Die hiesige Studie schließt somit eine Lücke und weist mit den *M. salivarium*-/*T. forsythia*-Befunden auf ein augmentationsabhängiges Mikrobiom an den Implantaten hin, so dass künftige Langzeitstudien zu Implantat-Augmentationsmethoden mikrobiologische Parameter mit erheben sollten. Da sich in dieser Studie keiner der untersuchten Spezies als Markerkeim für Periimplantitis identifizieren ließ, was der kleinen Probenanzahl und Selektion der nachgewiesenen Bakterien geschuldet sein mag, könnten zukünftige Studien um metagenomische Analysen erweitert werden. So würden umfassendere Erkenntnisse über das periimplantäre Mikrobiom in Abhängigkeit des Augmentationsmaterials gewonnen und bakterielle Gemeinschaften mit *M.*

salivarium und *T. forsythia* zu identifizieren sein. Zudem ließe sich das Verständnis des augmentationsabhängigen periimplantären Mikrobioms auf pathophysiologische Prozesse in der Periimplantitis vertiefen und böte die Grundlage, den langfristigen Erhalt von Implantaten zu sichern.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keines der drei angewandten Augmentationsverfahren zu einer allgemeinen Veränderung der Menge an gingivalen Mikroorganismen führte. Fünf der sechs untersuchten Bakterien wiesen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit ihres Vorkommens in den einzelnen Augmentationsgruppen auf. Allerdings konnte ein erhöhtes Vorkommen des Pathogen *M. salivarium* in den Sulci derer Patienten detektiert werden, bei denen eine der beiden neuen Zahnwurzel-Augmentationsmethoden angewandt wurde.

Die Analyse von nur sechs Bakterienarten hat in dieser Arbeit nicht nur ein augmentationsabhängiges Mikrobiom an den Implantaten gezeigt, sondern auch auf einen synergistischen Effekt von *M. salivarium* und *T. forsythia* bei der Ausbildung tieferer Zahn- und Implantattaschen hingewiesen, so dass künftige Langzeitstudien zu Augmentationsverfahren in der Implantologie die Charakterisierung des Mikrobioms als festen Parameter mit einbeziehen sollten.

4 Literaturverzeichnis

1. Jordan RA, Bodechtel C, Hertrampf K, Hoffmann T, Kocher T, Nitschke I, et al. The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) - rationale, design, and methods. *BMC Oral Health*. 2014;14:161.
2. Glockmann E, Panzner, K.-D., Huhn, P., Sigusch, B. W. und Glockmann,, K. Ursachen des Zahnverlustes in Deutschland. Dokumentation einer bundesweiten Erhebung (2007). Köln: Institut der Deutschen Zahnärzte. 2011.
3. Glockmann E, Köhler, J. und Vollandt, R. Gründe für Zahnverlust in den neuen Bundesländern. Eine epidemiologische Feldstudie in den Jahren 1994/95. *IDZ-Information*. 1999(1).
4. Reich E. Gründe für Zahnverlust in den westlichen Bundesländern. *IDZ-Information*. 1993(1).
5. Zhang JS, Chu CH, Yu OY. Oral Microbiome and Dental Caries Development. *Dentistry journal*. 2022;10(10).
6. De Soet JJ, van Gemert-Schriks MC, Laine ML, van Amerongen WE, Morré SA, van Winkelhoff AJ. Host and microbiological factors related to dental caries development. *Caries Res*. 2008;42(5):340-7.
7. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):137-43.
8. Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol*. 2018;200(4):525-40.
9. Huang S, Li Z, He T, Bo C, Chang J, Li L, et al. Microbiota-based Signature of Gingivitis Treatments: A Randomized Study. *Sci Rep*. 2016;6:24705.
10. Loe H, Theilade E, Jensen SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *The Journal of periodontology*. 1965;36:177-87.
11. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Loe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontol Res*. 1966;1:1-13.
12. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S46-s73.
13. Parameter on plaque-induced gingivitis. *American Academy of Periodontology. J Periodontol*. 2000;71(5 Suppl):851-2.
14. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S17-s27.
15. Zijng V, van Leeuwen MB, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, et al. Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS One*. 2010;5(2):e9321.
16. Li J, Helmerhorst EJ, Leone CW, Troxler RF, Yaskell T, Haffajee AD, et al. Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. *J Appl Microbiol*. 2004;97(6):1311-8.
17. Hannig C, Hannig M, Rehmer O, Braun G, Hellwig E, Al-Ahmad A. Fluorescence microscopic visualization and quantification of initial bacterial colonization on enamel in situ. *Arch Oral Biol*. 2007;52(11):1048-56.

18. Dige I, Raarup MK, Nyengaard JR, Kilian M, Nyvad B. *Actinomyces naeslundii* in initial dental biofilm formation. *Microbiology (Reading, England)*. 2009;155(Pt 7):2116-26.
19. Kurtzman GM, Horowitz RA, Johnson R, Prestiano RA, Klein BI. The systemic oral health connection: Biofilms. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(46):e30517.
20. Lai CH, Listgarten MA, Rosan B. Immunoelectron microscopic identification and localization of *Streptococcus sanguis* with peroxidase-labeled antibody: localization of *Streptococcus sanguis* in intact dental plaque. *Infect Immun*. 1975;11(1):200-10.
21. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Jr., Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol 2000*. 2006;42:47-79.
22. Xie H, Cook GS, Costerton JW, Bruce G, Rose TM, Lamont RJ. Intergeneric communication in dental plaque biofilms. *J Bacteriol*. 2000;182(24):7067-9.
23. Listgarten MA, Mayo HE, Tremblay R. Development of dental plaque on epoxy resin crowns in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol*. 1975;46(1):10-26.
24. Sbordone L, Bortolaia C. Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig*. 2003;7(4):181-8.
25. Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. *BMC Oral Health*. 2006;6 Suppl 1(Suppl 1):S14.
26. Tanner A, Maiden MF, Macuch PJ, Murray LL, Kent RL, Jr. Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):85-98.
27. Riviere GR, Smith KS, Tzagaroulaki E, Kay SL, Zhu X, DeRouen TA, et al. Periodontal status and detection frequency of bacteria at sites of periodontal health and gingivitis. *J Periodontol*. 1996;67(2):109-15.
28. Preus HR, Anerud A, Boysen H, Dunford RG, Zambon JJ, Løe H. The natural history of periodontal disease. The correlation of selected microbiological parameters with disease severity in Sri Lankan tea workers. *J Clin Periodontol*. 1995;22(9):674-8.
29. Murphy EC, Frick IM. Gram-positive anaerobic cocci--commensals and opportunistic pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(4):520-53.
30. Rams TE, Feik D, Listgarten MA, Slots J. *Peptostreptococcus micros* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1992;7(1):1-6.
31. Shimizu K, Horinishi Y, Sano C, Ohta R. Infection Route of *Parvimonas micra*: A Case Report and Systematic Review. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2022;10(9).
32. Cobo F, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Navarro-Marí JM. Pleural effusion due to *Parvimonas micra*. A case report and a literature review of 30 cases. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(4):285-92.
33. Cesta N, Foroghi Biland L, Neri B, Mossa M, Campogiani L, Caldara F, et al. Multiple hepatic and brain abscesses caused by *Parvimonas micra*: A case report and literature review. *Anaerobe*. 2021;69:102366.
34. Kim EY, Baek YH, Jung DS, Woo KS. Concomitant Liver and Brain Abscesses Caused by *Parvimonas Micra*. *Korean J Gastroenterol*. 2019;73(4):230-4.

35. Singh M, Teles F, Uzel NG, Papas A. Characterizing Microbiota from Sjögren's Syndrome Patients. *JDR clinical and translational research*. 2021;6(3):324-32.
36. Hoare A, Wang H, Meethil A, Abusleme L, Hong BY, Moutsopoulos NM, et al. A cross-species interaction with a symbiotic commensal enables cell-density-dependent growth and in vivo virulence of an oral pathogen. *The ISME journal*. 2021;15(5):1490-504.
37. Palmer RJ, Jr., Diaz PI, Kolenbrander PE. Rapid succession within the *Veillonella* population of a developing human oral biofilm in situ. *J Bacteriol*. 2006;188(11):4117-24.
38. Luppens SB, Kara D, Bandounas L, Jonker MJ, Wittink FR, Bruning O, et al. Effect of *Veillonella parvula* on the antimicrobial resistance and gene expression of *Streptococcus mutans* grown in a dual-species biofilm. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23(3):183-9.
39. McBride BC, Van der Hoeven JS. Role of interbacterial adherence in colonization of the oral cavities of gnotobiotic rats infected with *Streptococcus mutans* and *Veillonella alcalescens*. *Infect Immun*. 1981;33(2):467-72.
40. Stingu CS, Jentsch H, Eick S, Schaumann R, Knöfler G, Rodloff A. Microbial profile of patients with periodontitis compared with healthy subjects. *Quintessence Int*. 2012;43(2):e23-31.
41. Bizhang M, Ellerbrock B, Preza D, Raab W, Singh P, Beikler T, et al. Detection of nine microorganisms from the initial carious root lesions using a TaqMan-based real-time PCR. *Oral Dis*. 2011;17(7):642-52.
42. Heller D, Silva-Boghossian CM, do Souto RM, Colombo AP. Subgingival microbial profiles of generalized aggressive and chronic periodontal diseases. *Arch Oral Biol*. 2012;57(7):973-80.
43. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S159-s72.
44. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-s82.
45. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(12):745-59.
46. Sakanaka A, Kuboniwa M, Shimma S, Alghamdi SA, Mayumi S, Lamont RJ, et al. *Fusobacterium nucleatum* Metabolically Integrates Commensals and Pathogens in Oral Biofilms. *mSystems*. 2022;7(4):e0017022.
47. Byrne SJ, Dashper SG, Darby IB, Adams GG, Hoffmann B, Reynolds EC. Progression of chronic periodontitis can be predicted by the levels of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(6):469-77.
48. Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med*. 2015;21(3):172-83.
49. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-44.
50. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-87.

51. Krueger E, Brown AC. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: From mechanism to targeted anti-toxin therapeutics. *Mol Oral Microbiol.* 2020;35(3):85-105.
52. Tadjedin FM, Masulili SLC, Rizal MI, Kusdhany LS, Turana Y, Ismail RI, et al. The Red and Orange Complex Subgingival Microbiome of Cognitive Impairment and Cognitively Normal Elderly with Periodontitis. *Geriatrics (Basel, Switzerland).* 2022;7(1).
53. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol.* 2012;27(6):409-19.
54. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013;62(1):59-94.
55. Chigasaki O, Aoyama N, Sasaki Y, Takeuchi Y, Mizutani K, Ikeda Y, et al. *Porphyromonas gingivalis*, the most influential pathogen in red-complex bacteria: A cross-sectional study on the relationship between bacterial count and clinical periodontal status in Japan. *J Periodontol.* 2021;92(12):1719-29.
56. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *Journal of immunology research.* 2014;2014:476068.
57. Olsen I, Lambris JD, Hajishengallis G. *Porphyromonas gingivalis* disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1340085.
58. Takeuchi H, Nakamura E, Yamaga S, Amano A. *Porphyromonas gingivalis* Infection Induces Lipopolysaccharide and Peptidoglycan Penetration Through Gingival Epithelium. *Frontiers in oral health.* 2022;3:845002.
59. Zhuang LF, Watt RM, Mattheos N, Si MS, Lai HC, Lang NP. Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(1):13-21.
60. Shaddox LM, Huang H, Lin T, Hou W, Harrison PL, Aukhil I, et al. Microbiological characterization in children with aggressive periodontitis. *J Dent Res.* 2012;91(10):927-33.
61. Schulz S, Porsch M, Grosse I, Hoffmann K, Schaller HG, Reichert S. Comparison of the oral microbiome of patients with generalized aggressive periodontitis and periodontitis-free subjects. *Arch Oral Biol.* 2019;99:169-76.
62. Li Y, Feng X, Xu L, Zhang L, Lu R, Shi D, et al. Oral microbiome in chinese patients with aggressive periodontitis and their family members. *J Clin Periodontol.* 2015;42(11):1015-23.
63. Feng X, Zhang L, Xu L, Meng H, Lu R, Chen Z, et al. Detection of eight periodontal microorganisms and distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in Chinese patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2014;85(1):150-9.
64. Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Mestnik MJ, Mayer MP, Feres M. Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009;36(9):739-49.
65. Chahboun H, Arnau MM, Herrera D, Sanz M, Ennibi OK. Bacterial profile of aggressive periodontitis in Morocco: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2015;15:25.
66. Hong BY, Furtado Araujo MV, Strausbaugh LD, Terzi E, Ioannidou E, Diaz PI. Microbiome profiles in periodontitis in relation to host and disease characteristics. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127077.

67. Katz J, Onate MD, Pauley KM, Bhattacharyya I, Cha S. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival squamous cell carcinoma. *International journal of oral science*. 2011;3(4):209-15.
68. Li Y, Guo R, Oduro PK, Sun T, Chen H, Yi Y, et al. The Relationship Between *Porphyromonas Gingivalis* and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;12:956417.
69. Genco RJ, Van Dyke TE. Prevention: Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(9):479-80.
70. Whitmore SE, Lamont RJ. Oral bacteria and cancer. *PLoS Pathog*. 2014;10(3):e1003933.
71. Irfan M, Delgado RZR, Frias-Lopez J. The Oral Microbiome and Cancer. *Front Immunol*. 2020;11:591088.
72. Gajardo M, Silva N, Gómez L, León R, Parra B, Contreras A, et al. Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Chilean population. *J Periodontol*. 2005;76(2):289-94.
73. Takeuchi Y, Umeda M, Ishizuka M, Huang Y, Ishikawa I. Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Japanese population. *J Periodontol*. 2003;74(10):1460-9.
74. Fine DH, Patil AG, Loos BG. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S103-s19.
75. Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol 2000*. 2010;54(1):106-16.
76. Sakamoto M, Suzuki M, Umeda M, Ishikawa I, Benno Y. Reclassification of *Bacteroides forsythus* (Tanner et al. 1986) as *Tannerella forsythensis* corrig., gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2002;52(Pt 3):841-9.
77. Malinowski B, Węsierska A, Zalewska K, Sokołowska MM, Bursiewicz W, Socha M, et al. The role of *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis* in pathogenesis of esophageal cancer. *Infect Agent Cancer*. 2019;14:3.
78. Yoneda M, Hirofuji T, Anan H, Matsumoto A, Hamachi T, Nakayama K, et al. Mixed infection of *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides forsythus* in a murine abscess model: involvement of gingipains in a synergistic effect. *J Periodontal Res*. 2001;36(4):237-43.
79. Friedrich V, Gruber C, Nimeth I, Pabinger S, Sekot G, Posch G, et al. Outer membrane vesicles of *Tannerella forsythia*: biogenesis, composition, and virulence. *Mol Oral Microbiol*. 2015;30(6):451-73.
80. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol 2000*. 2017;73(1):7-21.
81. Tarnow DP. Increasing Prevalence of Peri-implantitis: How Will We Manage? *J Dent Res*. 2016;95(1):7-8.
82. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S237-s45.
83. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S286-s91.
84. Zhou N, Huang H, Liu H, Li Q, Yang G, Zhang Y, et al. Microbiota analysis of peri-implant mucositis in patients with periodontitis history. *Clin Oral Investig*. 2022;26(10):6223-33.

85. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S267-S90.
86. Pye AD, Lockhart DE, Dawson MP, Murray CA, Smith AJ. A review of dental implants and infection. *J Hosp Infect*. 2009;72(2):104-10.
87. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;16(6):783-93.
88. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):292-304.
89. van Winkelhoff AJ, Goené RJ, Benschop C, Folmer T. Early colonization of dental implants by putative periodontal pathogens in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*. 2000;11(6):511-20.
90. Yamazaki M, Yamazaki K, Baba Y, Ito H, Loos BG, Takahashi K. The Stages and Grades of Periodontitis Are Risk Indicators for Peri-Implant Diseases- A Long-Term Retrospective Study. *Journal of personalized medicine*. 2022;12(10).
91. Schwarz F, Becker K, Rahn S, Hegewald A, Pfeffer K, Henrich B. Real-time PCR analysis of fungal organisms and bacterial species at peri-implantitis sites. *International journal of implant dentistry*. 2015;1(1):9.
92. Renvert S, Lindahl C, Renvert H, Persson GR. Clinical and microbiological analysis of subjects treated with Brånemark or AstraTech implants: a 7-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(4):342-7.
93. Mombelli A, Décaillot F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:203-13.
94. Leonhardt A, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10(5):339-45.
95. Schwarz F, Hazar D, Becker K, Sader R, Becker J. Efficacy of autogenous tooth roots for lateral alveolar ridge augmentation and staged implant placement. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 2018;45(8):996-1004.
96. Rakic M, Grusovin MG, Canullo L. The Microbiologic Profile Associated with Peri-Implantitis in Humans: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(2):359-68.
97. Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. *Staphylococcus aureus* biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. *Virulence*. 2011;2(5):445-59.
98. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 2021;12(1):547-69.
99. Mulla M, Mulla M, Hegde S, Koshy AV. In vitro assessment of the effect of probiotic *Lactobacillus reuteri* on peri-implantitis microflora. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):408.
100. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(12):751-62.
101. Albertini M, López-Cerero L, O'Sullivan MG, Chereguini CF, Ballesta S, Ríos V, et al. Assessment of periodontal and opportunistic flora in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26(8):937-41.
102. Salvi GE, Fürst MM, Lang NP, Persson GR. One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(3):242-8.

103. Fürst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(4):501-8.
104. Zhang F, He S, Jin J, Dong G, Wu H. Exploring salivary microbiota in AIDS patients with different periodontal statuses using 454 GS-FLX Titanium pyrosequencing. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2015;5:55.
105. Engel LD, Kenny GE. *Mycoplasma salivarium* in human gingival sulci. *J Periodontal Res.* 1970;5(3):163-71.
106. Kumagai K, Iwabuchi T, Hinuma Y, Yuri K, Ishida N. Incidence, species, and significance of *Mycoplasma* species in the mouth. *J Infect Dis.* 1971;123(1):16-21.
107. Mazzali de Ilja R. [Incidence and quantification of mycoplasma in saliva in patients with periodontal disease and subjects with healthy gingiva]. *Acta Odontol Venez.* 1990;28(2-3):81-7.
108. Colombo AP, Boches SK, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, et al. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol.* 2009;80(9):1421-32.
109. Mizuki H, Abe R, Mikami T. Ultrastructural Changes during the Life Cycle of *Mycoplasma salivarium* in Oral Biopsies from Patients with Oral Leukoplakia. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2017;7:403.
110. Henrich B, Rumming M, Sczyrba A, Velleuer E, Dietrich R, Gerlach W, et al. *Mycoplasma salivarium* as a dominant coloniser of Fanconi anaemia associated oral carcinoma. *PLoS One.* 2014;9(3):e92297.
111. Mizuki H, Abe R, Kogi S, Mikami T. Immunohistochemical detection of *Mycoplasma salivarium* in oral lichen planus tissue. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(8):649-56.
112. Grisold AJ, Hoenigl M, Leitner E, Jakse K, Feierl G, Raggam RB, et al. Submasseteric abscess caused by *Mycoplasma salivarium* infection. *J Clin Microbiol.* 2008;46(11):3860-2.
113. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003;23(4):313-23.
114. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23 Suppl 5:1-21.
115. Chappuis V, Araújo MG, Buser D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontol 2000.* 2017;73(1):73-83.
116. Schwarz F, Ferrari D, Balic E, Buser D, Becker J, Sager M. Lateral ridge augmentation using equine- and bovine-derived cancellous bone blocks: a feasibility study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(9):904-12.
117. van Steenberghe D, Lekholm U, Bolender C, Folmer T, Henry P, Herrmann I, et al. Applicability of osseointegrated oral implants in the rehabilitation of partial edentulism: a prospective multicenter study on 558 fixtures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1990;5(3):272-81.
118. Brägger U, Karoussis I, Persson R, Pjetursson B, Salvi G, Lang N. Technical and biological complications/failures with single crowns and fixed

- partial dentures on implants: a 10-year prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(3):326-34.
119. Bahat O. Brånemark system implants in the posterior maxilla: clinical study of 660 implants followed for 5 to 12 years. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15(5):646-53.
120. Andersson L, Emami-Kristiansen Z, Högström J. Single-tooth implant treatment in the anterior region of the maxilla for treatment of tooth loss after trauma: a retrospective clinical and interview study. *Dent Traumatol.* 2003;19(3):126-31.
121. Andersson L. Dentin xenografts to experimental bone defects in rabbit tibia are ankylosed and undergo osseous replacement. *Dent Traumatol.* 2010;26(5):398-402.
122. Bhatavadekar N, Gandhi Y, Padhye N. Comparative Assessment of Bovine Versus Porcine Xenograft for Augmentation: A Randomized Prospective Cohort Study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2022;42(6):789-96.
123. Rothamel D, Schwarz F, Herten M, Ferrari D, Mischkowski RA, Sager M, et al. Vertical ridge augmentation using xenogenous bone blocks: a histomorphometric study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24(2):243-50.
124. Zijdeveld SA, Zerbo IR, van den Bergh JP, Schulten EA, ten Bruggenkate CM. Maxillary sinus floor augmentation using a beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(3):432-40.
125. Shalash MA, Rahman HA, Azim AA, Neemat AH, Hawary HE, Nasry SA. Evaluation of horizontal ridge augmentation using beta tricalcium phosphate and demineralized bone matrix: A comparative study. *Journal of clinical and experimental dentistry.* 2013;5(5):e253-9.
126. Zhang H, Yang L, Yang XG, Wang F, Feng JT, Hua KC, et al. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. *Orthop Surg.* 2019;11(5):725-37.
127. Pérez-González F, Molinero-Mourelle P, Sánchez-Labrador L, Sáez-Alcaide LM, Limones A, Cortés-Bretón Brinkmann J, et al. Assessment of clinical outcomes and histomorphometric findings in alveolar ridge augmentation procedures with allogeneic bone block grafts: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(2):e291-e8.
128. Laino L, Iezzi G, Piattelli A, Lo Muzio L, Cicciù M. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with sandwich technique: bone block from the chin area versus corticocancellous bone block allograft--clinical and histological prospective randomized controlled study. *BioMed research international.* 2014;2014:982104.
129. Nkenke E, Radespiel-Troger M, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Winkler G, Neukam FW. Morbidity of harvesting of retromolar bone grafts: a prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(5):514-21.
130. Sanz-Sánchez I, Ortiz-Vigón A, Sanz-Martín I, Figuero E, Sanz M. Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res.* 2015;94(9 Suppl):128s-42s.
131. Carlsen A, Gorst-Rasmussen A, Jensen T. Donor site morbidity associated with autogenous bone harvesting from the ascending mandibular ramus. *Implant Dent.* 2013;22(5):503-6.

132. Aloy-Prosper A, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M. The outcome of intraoral onlay block bone grafts on alveolar ridge augmentations: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(2):e251-8.
133. Chiapasco M, Di Martino G, Anello T, Zaniboni M, Romeo E. Fresh frozen versus autogenous iliac bone for the rehabilitation of the extremely atrophic maxilla with onlay grafts and endosseous implants: preliminary results of a prospective comparative study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17 Suppl 1:e251-66.
134. Schwarz F, Golubovic V, Becker K, Mihatovic I. Extracted tooth roots used for lateral alveolar ridge augmentation: a proof-of-concept study. *J Clin Periodontol*. 2016;43(4):345-53.
135. Parvini P, Sader R, Sahin D, Becker J, Schwarz F. Radiographic outcomes following lateral alveolar ridge augmentation using autogenous tooth roots. *International journal of implant dentistry*. 2018;4(1):31.
136. Becker K, Drescher D, Hönscheid R, Golubovic V, Mihatovic I, Schwarz F. Biomechanical, micro-computed tomographic and immunohistochemical analysis of early osseous integration at titanium implants placed following lateral ridge augmentation using extracted tooth roots. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(3):334-40.
137. Bazal-Bonelli S, Sánchez-Labrador L, Cortés-Bretón Brinkmann J, Pérez-González F, Ménez-García C, Martínez-González JM, et al. Clinical performance of tooth root blocks for alveolar ridge reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2022;51(5):680-9.
138. Kim YK, Kim SG, Yun PY, Yeo IS, Jin SC, Oh JS, et al. Autogenous teeth used for bone grafting: a comparison with traditional grafting materials. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2014;117(1):e39-45.
139. Andersson L, Ramzi A, Joseph B. Studies on dentin grafts to bone defects in rabbit tibia and mandible; development of an experimental model. *Dent Traumatol*. 2009;25(1):78-83.
140. Pang KM, Um IW, Kim YK, Woo JM, Kim SM, Lee JH. Autogenous demineralized dentin matrix from extracted tooth for the augmentation of alveolar bone defect: a prospective randomized clinical trial in comparison with anorganic bovine bone. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(7):809-15.
141. Bormann KH, Suarez-Cunqueiro MM, Sinikovic B, Kampmann A, von See C, Tavassol F, et al. Dentin as a suitable bone substitute comparable to β -TCP--an experimental study in mice. *Microvasc Res*. 2012;84(2):116-22.
142. Hameed MH, Gul M, Ghafoor R, Khan FR. Vertical Ridge Gain with Various Bone Augmentation Techniques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Prosthodont*. 2019;28(4):421-7.
143. Urban IA, Montero E, Monje A, Sanz-Sánchez I. Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2019;46 Suppl 21:319-39.
144. Schwarz F, Schmucker A, Becker J. Initial case report of an extracted tooth root used for lateral alveolar ridge augmentation. *J Clin Periodontol*. 2016;43(11):985-9.
145. Becker K, Jandik K, Stauber M, Mihatovic I, Drescher D, Schwarz F. Microstructural volumetric analysis of lateral ridge augmentation using differently conditioned tooth roots. *Clin Oral Investig*. 2019;23(7):3063-71.

146. Shejali J, Thomas R, Kumar T, Shah R, Mehta DS, Gayathri GV. Immediate Ridge Augmentation Using Autogenous Tooth Root as a Block Graft in a Periodontally Hopeless Extraction Site: A Pilot Study. *J Oral Implantol.* 2020;46(1):41-9.
147. Schwarz F, Hazar D, Becker K, Parvini P, Sader R, Becker J. Short-term outcomes of staged lateral alveolar ridge augmentation using autogenous tooth roots. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2019;46(9):969-76.
148. Schwarz F, Sahin D, Becker K, Sader R, Becker J. Autogenous tooth roots for lateral extraction socket augmentation and staged implant placement. A prospective observational study. *Clin Oral Implants Res.* 2019;30(5):439-46.
149. Groß K, Sahin D, Kohns Vasconcelos M, Pfeffer K, Schwarz F, Henrich B. Simultaneous presence of *Mycoplasma salivarium* and *Tannerella forsythia* in the implant sulcus after lateral augmentation with autogenous root grafts is associated with increased sulcus probing depth. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270962.
150. Harris LG, Richards RG. Staphylococcus aureus adhesion to different treated titanium surfaces. *J Mater Sci Mater Med.* 2004;15(4):311-4.
151. Haffajee AD, Yaskell T, Torresyap G, Teles R, Socransky SS. Comparison between polymerase chain reaction-based and checkerboard DNA hybridization techniques for microbial assessment of subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol.* 2009;36(8):642-9.
152. Hutcherson JA, Scott DA, Bagaitkar J. Scratching the surface - tobacco-induced bacterial biofilms. *Tob Induc Dis.* 2015;13(1):1.
153. Chang X, Chen Y, Cui D, Wang Y, Zhou Y, Zhang X, et al. Propionate-producing *Veillonella parvula* regulates the malignant properties of tumor cells of OSCC. *Med Oncol.* 2023;40(3):98.
154. Papapanou PN, Park H, Cheng B, Kokaras A, Paster B, Burkett S, et al. Subgingival microbiome and clinical periodontal status in an elderly cohort: The WHICAP ancillary study of oral health. *J Periodontol.* 2020;91 Suppl 1(Suppl 1):S56-s67.
155. Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, Yang ZK, et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *The ISME journal.* 2012;6(6):1176-85.
156. Savčić N, Henjaš D, Jezdić M, Đinić Krasavčević A, Milinković I. *Porphyromonas Gingivalis* in Different Peri-Implant Conditions: a Pilot Cross - Sectional Study. *Acta Stomatol Croat.* 2022;56(4):387-94.
157. Nastych O, Goncharuk-Khomyn M, Foros A, Cavalcanti A, Yavuz I, Tsaryk V. Comparison of Bacterial Load Parameters in Subgingival Plaque during Peri-implantitis and Periodontitis Using the RT-PCR Method. *Acta Stomatol Croat.* 2020;54(1):32-43.
158. Berthelot JM, Wendling D. Translocation of dead or alive bacteria from mucosa to joints and epiphyseal bone-marrow: facts and hypotheses. *Joint Bone Spine.* 2020;87(1):31-6.
159. Bordagaray MJ, Fernández A, Garrido M, Astorga J, Hoare A, Hernández M. Systemic and Extraradicular Bacterial Translocation in Apical Periodontitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2021;11:649925.
160. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in

- serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009;36(12):1004-10.
161. Sahingur SE, Xia XJ, Alamgir S, Honma K, Sharma A, Schenkein HA. DNA from *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* induce cytokine production in human monocytic cell lines. *Mol Oral Microbiol.* 2010;25(2):123-35.
162. Singh S, Singh AK. *Porphyromonas gingivalis* in oral squamous cell carcinoma: a review. *Microbes and infection.* 2022;24(3):104925.
163. Wen L, Mu W, Lu H, Wang X, Fang J, Jia Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* Promotes Oral Squamous Cell Carcinoma Progression in an Immune Microenvironment. *J Dent Res.* 2020;99(6):666-75.
164. Totten AH, Xiao L, Crabb DM, Ratliff AE, Waites KB, Hwangpo T, et al. Septic polyarthritis with *Mycoplasma salivarium* in a patient with common variable immunodeficiency: case report and review of the literature. *Access microbiology.* 2021;3(4):000221.
165. Sidow SJ, West LA, Liewehr FR, Loushine RJ. Root canal morphology of human maxillary and mandibular third molars. *J Endod.* 2000;26(11):675-8.
166. Watanabe T, Matsuura M, Seto K. Enumeration, isolation, and species identification of mycoplasmas in saliva sampled from the normal and pathological human oral cavity and antibody response to an oral mycoplasma (*Mycoplasma salivarium*). *J Clin Microbiol.* 1986;23(6):1034-8.
167. Sugiyama M, Saeki A, Hasebe A, Kamesaki R, Yoshida Y, Kitagawa Y, et al. Activation of inflammasomes in dendritic cells and macrophages by *Mycoplasma salivarium*. *Mol Oral Microbiol.* 2016;31(3):259-69.
168. Forest N. [Characterization of *Mycoplasma salivarium* in periodontal diseases]. *J Biol Buccale.* 1979;7(4):321-30.
169. Ng HM, Kin LX, Dashper SG, Slakeski N, Butler CA, Reynolds EC. Bacterial interactions in pathogenic subgingival plaque. *Microb Pathog.* 2016;94:60-9.
170. Henrich B, Schmitt M, Bergmann N, Zanger K, Kubitz R, Häussinger D, et al. *Mycoplasma salivarium* detected in a microbial community with *Candida glabrata* in the biofilm of an occluded biliary stent. *J Med Microbiol.* 2010;59(Pt 2):239-41.
171. Farina R, Filippi M, Brazioli J, Tomasi C, Trombelli L. Bleeding on probing around dental implants: a retrospective study of associated factors. *J Clin Periodontol.* 2017;44(1):115-22.
172. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S9-s16.
173. Schwarz F, Mihatovic I, Popal-Jensen I, Parvini P, Sader R. Influence of autoclavation on the efficacy of extracted tooth roots used for vertical alveolar ridge augmentation. *J Clin Periodontol.* 2019;46(4):502-9.

5 Abbildungsverzeichnis

Abb.1.: Zahnhalteapparat und Taschensondierungstiefe	5
Abb.2.: Pathogenitätspyramide mit Bakterienkomplexen nach Socransky et al. [49, 50].....	7
Abb.3.: Implantat und Taschensondierungstiefe	11
Abb.4.: Prozedere der Zahnaufbereitung	14

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. B. Henrich, für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung, die aufgebrauchte Zeit und Mühe und die gleichzeitige Gewährung von Freiräumen danken. Ihre Motivation, Anregungen und Ideen haben maßgeblich zu dieser Arbeit beigetragen. Eine bessere fachliche und menschliche Unterstützung hätte ich mir nicht wünschen können. Vielen, lieben Dank!

Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. Frank Schwarz für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und seine geduldige Unterstützung bei allen Fragen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Malte Kohns Vasconcelos, des Universitäts-Kinderspitals Basel, der mir bei der Publikation zu Seite stand und weit über statistische Fragen hinaus Unterstützung, Anregung und Vorbild war.

Mein außerordentlicher Dank gilt den freundlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aus der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Aufnahme der Westdeutschen Kieferklinik. Im Besonderen sind hier die Mitarbeiter der Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

der HHU, Dana Belick, Meike Rosenblatt and Sebastian Scharf, zu nennen, die mir nicht nur einen emotionalen Rückhalt boten. Dafür bin ich sehr dankbar.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern Celina und Markus Pajonk, ohne die ein Studium und diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wären. Sie haben mir nicht nur den Rücken freigehalten, sondern nahezu mitstudieren müssen und mich unermüdlich zu jeder Tag- und Nachtzeit unterstützt und auf meinem

Weg begleitet. Und nicht zuletzt möchte ich meinem besten Freund und Ehemann André Groß für einfach alles danken und meinem Sohn Kasper Groß der auch in jungen Jahren schon Verständnis für meine Abwesenheit durch die Niederschrift zeigte und stolz von meinem Vorhaben berichtete, was mich sehr motivierte. Ein weiterer Dank gilt Familie Buschmann, die mich auch neben meinen beruflichen Interessen begleiten und mir immer zur Seite stehen.