

# DAS ORALIOM

DYNAMISCHE INTERAKTIONEN ZWISCHEN ORALEM  
MIKROBIOM, WIRTSZELLEN UNTER EINFLUSS  
ANTHROPOGENER DENTALER ARTEFAKTE

TILMAN FRITSCH, URSULA JACOB, CLAUS MUSS

DOI:10.64447/2025NAM0008



**Tilman Fritsch<sup>1,2,3,4</sup>, Ursula Jacob<sup>1,2,4</sup>, Claus Muss<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> NAM-Institut Salzburg (Österreich)

<sup>2</sup> SBMC-Academy Teufen (Schweiz)

<sup>3</sup> Österreichische Gesellschaft für SportZahnmedizin und -Medizin (ÖGSZM)

<sup>4</sup> Internationale Gesellschaft für angewandte Präventionsmedizin I-GAP Wien (Österreich)

**Korrespondenz:** Prof. Dr. Dr. Tilman Fritsch, NAM-Institut, Salzburg.

**E-Mail:** [info@nam-institut.at](mailto:info@nam-institut.at)

# ZUSAMMENFASSUNG

Die Mundhöhle beherbergt eines der komplexesten mikrobiellen Ökosysteme des menschlichen Körpers mit über 700 identifizierten Bakterienspezies sowie diversen Pilzen, Viren, Archaea und Protozoen [1,2]. Dieses Review stellt erstmals das Konzept des „Oralioms“ vor als ein dynamisches Interaktionsnetzwerk zwischen der oralen mikrobiellen Gemeinschaft, dem Wirtsorganismus und anthropogenen dentalen Artefakten [3,4]. Im Gegensatz zum klassischen Mikrobiom-Konzept integriert das Oraliom zahnmedizinische Restaurationsmaterialien, kieferorthopädische Apparaturen und Mundpflegeprodukte als aktive dritte Komponente, die wesentlich die Mikrobiom-Wirt-Kommunikation moduliert [4,5]. Zahnmedizinische Materialien können auslaugen, degradieren, korrodieren, manche erzeugen galvanische Mikroströme und setzen bioaktive Metallionen oder Substanzen frei, interagieren untereinander und verändern physiochemische Oberflächenparameter, wodurch selektive Dysbiosen mit 5–15facher Amplifikation pathogener Spezies induziert wird [5,6]. Diese materialgetriebene Mikrobiom-Störung propagiert über gestörte Toll-like-Rezeptor-Signaling, pathologische G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Aktivierung und dysregulierte Zytokin-Netzwerke zu systemischen Pathologien wie unter anderem kardiovaskulärer Erkrankungen, metabolischer Dysfunktion und neurodegenerativ oder -psychiatrischer Störungen [7,8,9]. Das Oraliom-Konzept synthetisiert aktuelle Erkenntnisse über molekulare Kommunikationswege, Rezeptor-Dysregulation und therapeutische Interventionsmöglichkeiten dieser neuartigen Triade aus Mikrobiom, Wirt und Artefakten und etabliert damit eine konzeptuelle Basis für die Integration materialbewusster präzisionsmedizinischer Ansätze in der Zahnmedizin [6].

**Schlüsselwörter:** Oraliom, orales Mikrobiom, zahnmedizinische Materialien, Biofilm, Mikrobiom-Wirt-Interaktion, galvanische Korrosion, Dysbiose, systemische Inflammation, Planetary Health

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Die orale Kavität als mikrobiell-materieller Raum

Die Mundhöhle bildet eine einzigartige anatomische Schnittstelle, die gleichzeitig als primäres Habitat für hochdiverse mikrobielle Gemeinschaften und als Eintrittspunkt für zahlreiche anthropogene Interventionen fungiert [10]. Mit einer geschätzten Dichte von 10 Bakterienzellen pro Milliliter Speichel und einer Gesamtpopulation von  $10^{10}$ - $10^{11}$  Mikroorganismen repräsentiert das orale Mikrobiom nach dem intestinalen System die zweitreichste mikrobielle Nische des menschlichen Körpers [2,11]. Moderne molekulare Taxonomie identifizierte über 700 unterschiedliche Bakterienspezies, von denen gegenwärtig etwa 54% kultivierbar sind, während die verbleibenden Spezies ausschließlich durch 16S rRNA-Gensequenzierung erfasst werden [1,12].

Die evolutionäre Ko-Adaptation zwischen Homo sapiens und seinem oralen Mikrobiom erstreckt sich über Millionen von Jahren und formte ein hochintegriertes Superorganismus-System, in dem mikrobielle Metaboliten, Signalmoleküle und strukturelle Komponenten essenzielle physiologische Funktionen modulieren [8,13]. Round & Mazmanian demonstrierten, dass kommensale Mikrobiota kritische Funktionen in der Entwicklung und Homöostase des mukosalen Immunsystems übernehmen, einschließlich der Induktion regulatorischer T-Zellen (Tregs) und der Produktion anti-inflammatorischer Zytokine [9]. Diese symbiotische Beziehung wird jedoch durch die zunehmende Präsenz zahnmedizinischer Artefakte tiefgreifend gestört [14].

## 1.2 Historische Entwicklung: Von der Amalgam-Kontroverse zur NAM-Zahnheilkunde und Oraliom-Konzeption

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit zahnmedizinischen Materialien und deren biologischen Auswirkungen besitzt eine lange Historie. Bereits im 19. Jahrhundert entfachte die sogenannte „Amalgam-Kontroverse“ intensive Debatten über die Sicherheit quecksilberhaltiger Dentallegierungen [15]. Diese frühen Diskussionen fokussierten jedoch primär auf toxikologische Aspekte der Metallionenfreisetzung und ignorierten die komplexen Mikrobiom-Material-Wirt-Interaktionen [11].

Die NAM-Zahnheilkunde (Neurobiologie, Anatomie und Metabolik) etablierte bereits vor 80 Jahren einen integrativen Ansatz in der Zahnmedizin, der die Systematisierung zahnmedizinischer Praktiken mit der Berücksichtigung systemischer Zusammenhänge verknüpfte [12]. Fritsch et al. dokumentierten in der Festschrift zum 80. Geburtstag der NAM-Zahnheilkunde, wie diese Disziplin Kommunikationsräume zwischen verschiedenen medizinischen Fachgebieten schuf und Standards entwickelte, die heute als Vorläufer moderner integrativer Ansätze betrachtet werden können [12].

Die drei Säulen der NAM-Zahnheilkunde – Neurobiologie (neuronale Verschaltungen und Schmerzmechanismen), Anatomie (strukturelle Zusammenhänge zwischen oralen und systemischen Strukturen) und Metabolik (biochemische Stoffwechselprozesse und deren systemische Auswirkungen) – bilden einen theoretischen Rahmen, der die tiefgreifende Vernetzung oraler und systemischer Gesundheit anerkennt [12]. Das Konzept der Mouth-Brain-Body-Connection, das bidirektionale Kommunikationswege zwischen oraler Kavität und dem Gesamtorganismus postuliert [16], wird in der Folgearbeit dieser Publikationsreihe detailliert im Oraliom-Kontext dargestellt.

Diese historische Perspektive bereitete den konzeptuellen Boden für das Oraliom-Paradigma, welches von Fritsch im Jahre 2025 erstmals in der NAM-Zahnheilkunde systematisch formuliert und publiziert wurde [3,4]. Die öffentliche wissenschaftliche Präsentation des Oraliom-Konzepts erfolgte auf der Asian Laser Conference an der Krishna Vishwa Vidyapeeth University im Juli 2025 [3], wo die Integration mikrobieller Ökologie, Materialwissenschaft und Systemmedizin einem internationalen Fachpublikum vorgestellt wurde.

Die moderne mikrobiomische Ära, initiiert durch das Human Mikrobiom Project (HMP) ab 2007, revolutionierte unser Verständnis oraler mikrobieller Gemeinschaften durch kultur-unabhängige Sequenzierungstechnologien [13,17]. Parallel dazu erweiterte die Materialwissenschaft unser Wissen über Oberflächen-Biofilm-Interaktionen und enthüllte, dass Materialien nicht als inerte Substrate fungieren, sondern aktiv mikrobielle Gemeinschaftsstrukturen modulieren [18,19].

### 1.3 Das Oraliom-Konzept: Konzeptuelle Definition und theoretischer Rahmen

Das hier präsentierte Oraliom-Konzept vereint diese divergenten Forschungsstränge - von der historischen NAM-Zahnheilkunde über moderne Mikrobiomforschung bis zur Materialwissenschaft - zu einem integrativen Raum [3,4]. Wir definieren das Oraliom als die Gemeinschaft der dynamischen, multidirektionalen Kommunikationsnetzwerke zwischen drei zentralen Komponenten: erstens die orale mikrobielle Gemeinschaft (Bakterien, Archaeen, Pilze, Viren, Protozoen) mit ihrer intrinsischen genetischen Diversität, metabolischen Kapazität und Signaling-Architektur; zweitens die Wirtszellen, -gewebe und -oberflächen der Mundhöhle, einschließlich ihrer Rezeptorsysteme, Immunkomponenten und bioelektrischen Eigenschaften und drittens die zahnmedizinischen Artefakte und Mundpflegeprodukte als modulierende dritte Komponente mit charakteristischen physikochemischen, elektrochemischen und biochemischen Eigenschaften.

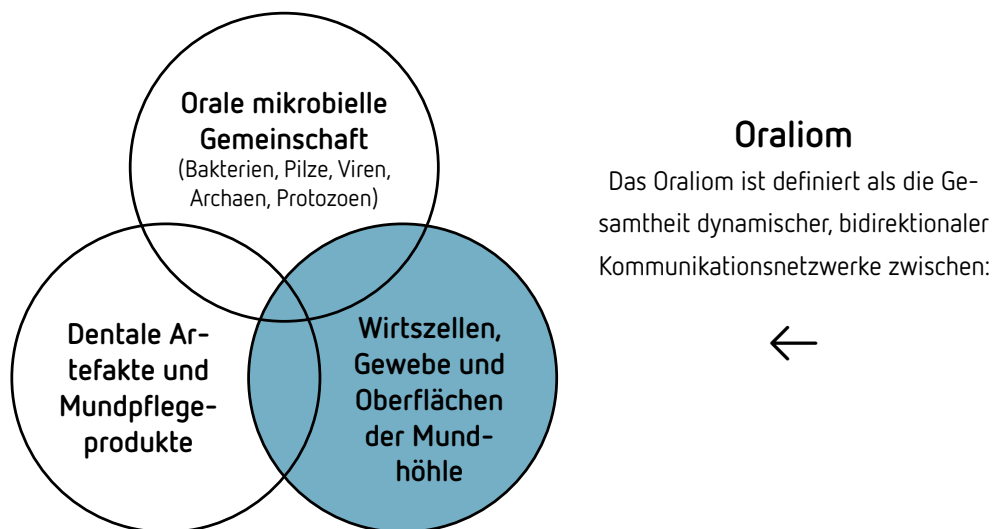


Abbildung 1: Das Oraliom

Diese Triade unterscheidet sich grundlegend vom klassischen Mikrobiom-Konzept durch die explizite Integration anthropogener Materialien als aktive, nicht-passive Teilnehmer in der mikrobiellen Ökologie [4,20]. Das Oraliom erweitert das bestehende Verständnis oraler Mikrobiom-Dynamik um die materielle Dimension und etabliert damit ein neuartiges systembiologisches Framework [3,4].

## 1.4 Emergente Eigenschaften und systemische Implikationen

Das Oraliom manifestiert charakteristische emergente Eigenschaften, die aus der Interaktion seiner drei Hauptkomponenten entstehen und nicht durch isolierte Betrachtung einzelner Elemente vorhergesagt werden können:

**Nichtlineare Dysbiose-Dynamik:** Materialinduzierte Mikrobiomstörungen folgen nicht graduellen Dosis-Wirkungs-Beziehungen, sondern zeigen Schwellenwert-Effekte und bistabile Zustände [21]. Kleine Änderungen in Materialkomposition oder Oberflächeneigenschaften können zu abrupten Phasenübergängen in der Mikrobiom-Gemeinschaftsstruktur führen [22].

**Amplifikationskaskaden:** Initiale lokale Störungen propagieren durch positive Feedback-Mechanismen zu systemweiten Pathologien. Beispielsweise induziert lokale galvanische Korrosion Metallionenfreisetzung, was selektiv resistente Pathogene anreichert, deren Virulenzfaktoren weitere Korrosion stimulieren und zusätzliche Metallionenfreisetzung triggern [23,24].

**Gedächtnis-Effekte:** Das Oraliom zeigt Hysterese-Phänomene, wobei transiente Materialeexpositionen persistierende Mikrobiomalterationen induzieren können, die nach Entfernung des Materials bestehen bleiben [25]. Diese „ökologische Prägung“ resultiert aus stabilen alternativen Gleichgewichtszuständen in der mikrobiellen Gemeinschaftsdynamik [26].

**Systemische Propagation:** Lokale Oraliom-Störungen können über zahlreiche Achsen zu entfernten Organsystemen transmittieren [27,28,29]. Die detaillierten Mechanismen dieser systemischen Verbindungen – einschließlich der Oral-Gut-Achse, der Oral-Brain-Achse und der Oral-Kardiovaskulär-Achse – werden in der Folgearbeit „Das hormetische Oraliom“ im Rahmen der Mouth-Brain-Body-Connection umfassend dargestellt.

## 1.5 Zielsetzung und Gliederung dieses Reviews

Dieses Review synthetisiert aktuelle Erkenntnisse über die komplexen Interaktionen im Oraliom mit folgenden spezifischen Zielsetzungen: Erstens erfolgt eine mechanistische Analyse der materialbedingten

Mikrobiom-Modulationen auf molekularer, zellulärer und ökologischer Ebene. Zweitens wird eine quantitative Charakterisierung der physikochemischen Parameter, Ionen-Konzentrationen und bioelektrischen Signale im Oraliom vorgenommen. Drittens integriert das Review die Wirts-Antworten auf pathologische Mikrobiom-Signale auf Rezeptor-Ebene, einschließlich Toll-like-Rezeptoren, NOD-like-Rezeptoren, G-Protein-gekoppelter Rezeptoren und nukleärer Rezeptoren. Die systemische Pathophysiologie Oraliominduzierter Erkrankungen wird in der Folgearbeit zur Mouth-Brain-Body-Connection behandelt.

Durch diese integrative Perspektive zielt das Oraliom-Konzept darauf ab, eine konzeptuelle Basis für die nächste Generation materialwissenschaftlich-informierter zahnmedizinischer und systemmedizinischer Ansätze zu etablieren und die historischen Einsichten der NAM-Zahnheilkunde mit moderner Mikrobiom-Wissenschaft und Systembiologie zu vereinen [17].

## 2. DAS ORALIOM-KONZEPT: FUNDAMENTALE PRINZIPIEN UND SYSTEMARCHITEKTUR

### 2.1 Tripartite Interaktionsnetzwerk-Architektur

Das Oraliom bildet ein komplexes adaptives System, in dem bidirektionale Kommunikationsflüsse zwischen allen drei Hauptkomponenten existieren [30]. Im Gegensatz zu linearen Kausalketten, in denen Material → Mikrobiom → Wirt-Effekte auftreten würden, zeigt das Oraliom zirkuläre Kausalität und Feedback-Schleifen.

#### **Material Mikrobiom-Interaktionen:**

Die Wechselwirkungen zwischen Materialoberflächen und mikrobiellen Gemeinschaften zeigen sich als dynamischer, selbstverstärkender Prozess. Materialoberflächen determinieren dabei die initiale bakterielle Adhäsion durch van-der-Waals-Kräfte, elektrostatische Wechselwirkungen und hydrophobe Effekte [19]. Sobald Bakterien adhärent werden, beginnen sie ihrerseits die Materialoberflächen durch Biofilm-Mat-

rix-Deposition, Säureproduktion und enzymatische Degradation zu modifizieren [20]. Die Freisetzung von Metallionen selektiert zudem resistente mikrobielle Genotypen [31], welche wiederum korrosionsfördernde Metaboliten wie  $H_2S$  und organische Säuren produzieren und damit den Korrosionsprozess beschleunigen [32].

#### **Mikrobiom Wirt-Interaktionen:**

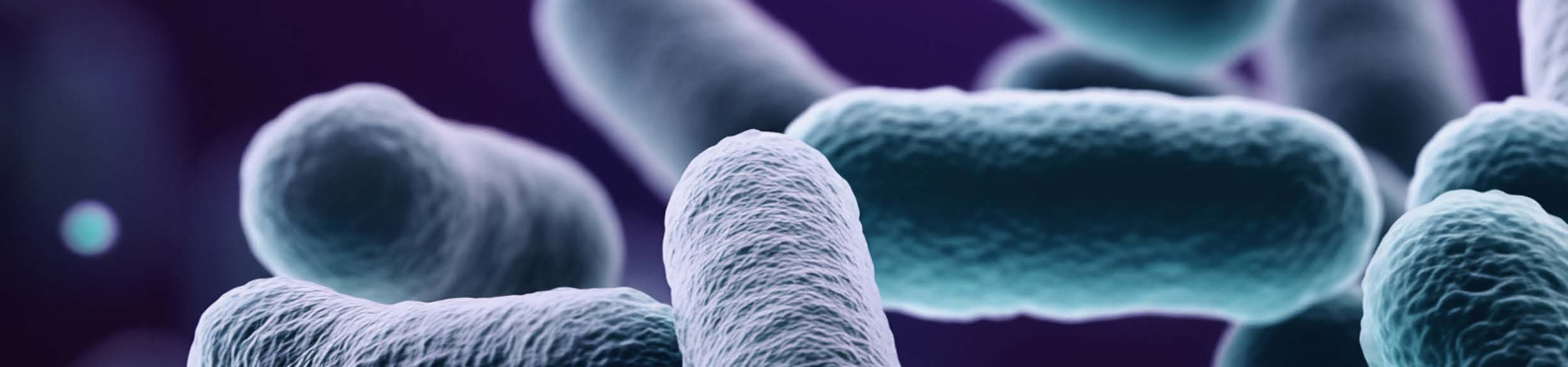
Zwischen mikrobieller Gemeinschaft und Wirtszellen etablieren sich bidirektionale Kommunikationsachsen mit wechselseitiger Beeinflussung. Mikrobielle PAMPs aktivieren Pattern-Recognition-Rezeptoren wie TLRs und NLRs, wodurch Immunantworten initiiert werden [33]. Parallel dazu formen antimikrobielle Peptide des Wirts sowie Immunglobuline aktiv die mikrobielle Gemeinschaftsstruktur [24]. Bakterielle Metaboliten, insbesondere SCFAs und Polyamine, greifen regulatorisch in die Wirts-Genexpression und epigenetische Programmierung ein [34]. Umgekehrt beeinflussen der Ernährungsstatus des Wirts sowie Stresshormone die metabolischen Programme der Bakterien [35].

#### **Material Wirt-Interaktionen:**

Die direkte Material-Wirt-Schnittstelle zeigt ebenfalls reziproke Modulationen. Metallionen aktivieren unmittelbar Wirts-Signaltransduktionskaskaden, darunter  $NF-\kappa B$ , MAPK und Nrf2 [36]. Die Auslaugung von Polymermonomeren induziert zelluläre Stressantworten und triggert die Inflammation [28]. In der Gegenrichtung beschleunigen Entzündungsmediatoren des Wirts die Materialkorrosion durch pH-Änderungen und die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies [29]. Zudem modifiziert die Speichelzusammensetzung kontinuierlich die Materialoberflächenchemie durch Proteinadsorption [37].

Diese neun bidirektionalen Interaktionspfade erzeugen ein hochvernetztes System mit emergenten Eigenschaften, die durch reduktionistische Ansätze nicht erfasst werden können [38].

Nr.	Interaktionspaar	Richtung	Pfad	Mechanismus	Referenz
1	Material ↔ Mikrobiom	Material → Mikrobiom	Oberflächen-determinierte Adhäsion	van-der-Waals-Kräfte, elektrostatische Wechselwirkungen, hydrophobe Effekte	[19] An YH, Friedman RJ. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. J Biomed Mater Res. 1998;43(3):338–348.
2	Material ↔ Mikrobiom	Mikrobiom → Material	Biofilm-Oberflächenmodifikation	Matrix-Deposition, Säureproduktion, enzymatische Degradation	[20] Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. Nat Rev Microbiol. 2010;8(9):623–633.
3	Material ↔ Mikrobiom	Feedback-Schleife	Metallionen-Resistenz-Korrosions-Zyklus	Metallionen selektieren resistente Genotypen → H <sub>2</sub> S/org. Säuren → Korrosionsbeschleunigung	[31] Baker-Austin C et al. Co-selection of antibiotic and metal resistance. Trends Microbiol. 2006;14(4):176–182. [32] Beech IB, Sunner J. Biocorrosion. Curr Opin Biotechnol. 2004;15(3):181–186.
4	Mikrobiom ↔ Wirt	Mikrobiom → Wirt	PAMP-vermittelte Immunaktivierung	PAMPs aktivieren TLRs und NLRs → Immunantworten	[33] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006;124(4):783–801.



5	Mikrobiom ↔ Wirt	Wirt → Mikrobiom	Antimikrobielle Selektion	AMPs und Immunglobuline formen mikrobielle Gemeinschaftsstruktur	[24] Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. Nature.2002;415(6870):389–395.
6	Mikrobiom ↔ Wirt	Bidirektionale metabolische Achse	Metaboliten ↔ Genexpression	SCFAs/ Polyamine → Wirts-Epigenetik; Ernährung/ Stresshormone → bakterielle Programme	[34] Koh A et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: SCFAs as Key Bacterial Metabolites. Cell.2016;165(6):1332–1345. [35] Galley JD et al. Social stressor disrupts colonic microbiota. BMC Microbiol.2014;14:189.
7	Material ↔ Wirt	Material → Wirt	Ionen-/ Monomer-induzierte Signaltransduktion	Metallionen → NF-κB, MAPK, Nrf2; Monomere → Inflammation	[36] Valko M et al. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem.2005;12(10):1161–1208. [28] Bourbia M et al. Cariogenic bacteria degrade dental resin composites. J Dent Res.2013;92(11):989–994.
8	Material ↔ Wirt	Wirt → Material	Entzündungsinduzierte Korrosion	Entzündungsmediatoren → pH-Änderungen + ROS → Materialdegradation	[29] Souza JC et al. Simultaneous degradation by corrosion and wear of titanium in artificial saliva. Wear. 2012;292–293:82–88.

9	Material ↔ Wirt	Wirt → Material	Speichel-Oberflächenmodifikation	Speichelzusammensetzung → Proteinadsorption → Oberflächenchemie	[37] Hannig M, Hannig C. The pellicle and erosion. Monogr Oral Sci.2014,25:206-214.
---	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	---

Tabelle 1: Die neun bidirektionalen Interaktionspfade

## 2.2 Quantitative Oraliom-Signaturen charakteristischer Materialklassen

Verschiedene zahnmedizinische Materialien induzieren unterschiedliche Oraliom-Signaturen, die durch multiparametrische Profilingansätze charakterisiert werden können [39]. Basierend auf aktuellen Metagenomic-, Metatranscriptomic- und Metabolomic-Studien emergieren folgende materialspezifische Pattern. Aus der Fülle der dentalen Werkstoffe wird hier nur auf Amalgam, Titan, Keramik im allgemeinen, Kunststoff, Stahllegierungen, Goldlegierungen und NiTi der Keiferorthopädie eingegangen.

### 2.2.1 Amalgam-assoziiertes Oraliom

#### Mikrobiom-Charakteristika:

Das Amalgam-assoziierte Mikrobiom zeigt tiefgreifende strukturelle Veränderungen gegenüber natürlichen oralen Gemeinschaften. Besonders auffällig zeigt sich eine dramatische Reduktion obligat anaerober kommensaler Spezies um 70–90%, wobei insbesondere *Veillonella* spp. und *Prevotella melaninogenica* betroffen sind [40]. Parallel dazu erfolgt eine selektive Anreicherung quecksilber-resistenter Enterobacteriaceae und Pseudomonadaceae [41]. Diese Verschiebung geht einher mit einer Expansion des bakteriellen Resistoms, wobei die Prävalenz von *merA/B/C*-Operons, die Mercury-Resistance vermitteln, deutlich erhöht ist [42]. Funktionell resultiert daraus eine gestörte SCFA-Produktion (Short-Chain Fatty Acids) mit substantieller Reduktion von Butyrat und Propionat [43].

#### Wirts-Rezeptor-Profil:

Auf Wirtsebene zeigt sich chronische TLR2/TLR4-Hyperaktivierung mit nachfolgend erhöhtem NF- $\kappa$ B-Sig-

ning [44]. Gleichzeitig wird die Induktion regulatorischer T-Zellen supprimiert [45], während systemische Inflammationsmarker wie hsCRP und IL-6 erhöht sein können [46].

#### **Systemische Outcomes:**

Epidemiologische Analysen dokumentieren ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in prospektiven Kohortenstudien [47]. Zudem deuten Cross-Sectional-Studien auf Assoziationen mit systemischen Erkrankungen hin [48].

### **2.2.2 Titan-assoziiertes Oraliom**

#### **Mikrobiom-Charakteristika:**

Titanoberflächen induzieren ein distinkt anders strukturiertes Mikrobiom als Amalgam. Die Diversität zeigt eine moderate Reduktion im Vergleich zu natürlichen Zahnoberflächen [49], jedoch ohne die dramatischen Shifts des Amalgam-assoziierten Oralioms. Charakteristisch erfolgt eine Anreicherung von *Staphylococcus epidermidis* sowie anderen Biofilm-produzierenden Spezies [50]. Auf molekularer Ebene zeigt sich erhöhte Expression von Eisen-Akquisitionsgenen als Adaptation an  $Ti^{+}$ -Ionen [51]. Parallel dazu werden bakterielle SOS-Response-Systeme aktiviert, was mit erhöhten Mutationsraten einhergeht [52].

#### **Wirts-Rezeptor-Profile:**

Die TLR-Aktivierung erscheint ausgeglichener im Vergleich zu Amalgam [53], mit moderaten Zytokinerhöhungen [54]. Pathologisch relevant kann die Phagozytose von Titanpartikeln mit nachfolgenden granulomatösen Reaktionen werden [55].

### **2.2.3 Keramik-assoziiertes Oraliom**

#### **Mikrobiom-Charakteristika:**

Keramische Materialien erzeugen ein grundlegend anderes Oraliom-Profil, charakterisiert durch quantitative Depletionsprozesse. Die Gesamtbakterienanzahl zeigt drastische Reduktionen um 60–80% im CFU-Vergleich [56]. Dabei erfolgt ein disproportionaler Verlust früher Kolonisatoren [57], was zu relativer Anreicherung opportunistischer Pathogene wie *Candida albicans* und *Enterococcus faecalis* führt – bedingt durch reduzierte Konkurrenz [58]. Die räumliche Biofilm-Architektur erfährt fundamentale Störungen mit

Verlust spezialisierter Mikrodomänen [59].

#### **Wirts-Rezeptor-Profil:**

Die reduzierte mikrobielle Stimulation führt zur verminderten konstitutiven TLR-Expression [60], was potenziell die Immuntoleranz-Entwicklung beeinträchtigt [61]. Kompensatorisch erfolgt eine Hochregulation von Defensinen und anderen AMPs [62].

#### **Kritische metabolische Defizite:**

Funktionell zeigen sich substantielle Reduktionen der bakteriellen Vitamin-K<sub>2</sub>-Synthese mit potenziellen systemischen Koagulationseffekten [63]. Die bakterielle NO-Produktion nimmt ab, was mit hypertensiven Tendenzen assoziiert ist [64]. Zudem resultiert der Verlust bakterieller SCFA-Produktion in gestörtem intestinalem Cross-Talk [65].

### **2.2.3.1 Zirkonkeramik**

Zirkoniumdioxid (ZrO<sub>2</sub>) zeigt sich als hochkristallines bioinerte Keramikmaterial mit außergewöhnlicher mechanischer Festigkeit und fundamentalen mikrobiom-modulierenden Eigenschaften. Die tetragonale polykristalline Zirkoniumdioxid-Phase (Y-TZP), stabilisiert durch Yttrium-Oxid-Dotierung, zeigt Biegefestigkeiten von 900–1200 MPa und übertrifft damit konventionelle Dentalkeramiken deutlich [66,67].

#### **Mikrobiom-Charakteristika:**

Das Zirkon-assoziierte Oraliom manifestiert die ausgeprägteste Mikrobiom-Depletion aller keramischen Materialien. Die extreme Oberflächenhydrophilie mit Kontaktwinkeln von 20–30° erzeugt thermodynamisch ungünstige Adhäsionsbedingungen für kommensale Streptokokken [68,69]. Parallel dazu verhindert die hohe Oberflächenenergie die Ausbildung stabiler Speichelpellicel mit bakteriellen Adhäsionsmotiven. Die Bakteriendichte erreicht nur 40–60% der Werte natürlicher Zahnoberflächen, wobei insbesondere Frühkolonisierer wie *Streptococcus sanguis* und *Actinomyces naeslundii* drastisch depletiert sind [70,71].

#### **Wirts-Rezeptor-Profil:**

Die reduzierte mikrobielle Stimulation resultiert in verminderter konstitutiver TLR-Expression und potenziell beeinträchtigt Immuntoleranz-Entwicklung [72,73]. Kompensatorisch erfolgt eine Hochregulation

antimikrobieller Peptide, jedoch ohne die physiologische Mikrobiomdiversität zu restituieren.

#### **Klinische Implikationen:**

Die biomechanische Überlegenheit bei gleichzeitiger Mikrobiom-Depletion [66,71] erzeugt eine klinische Widersprüchlichkeit. Während Zirkonrestorationen exzellente Langzeitstabilität zeigen, bleibt die Frage der langfristigen systemischen Auswirkungen chronischer lokaler Mikrobiom-Depletion ungeklärt.

#### **2.2.3.2 Feldspatkeramik**

Feldspatkeramiken bilden silikatbasierte glaskeramische Systeme mit charakteristischer amorphokristalliner Matrix-Struktur. Die Grundkomposition umfasst Feldspat (60–80%), Quarz (15–25%) und Kaolin (5–15%), wobei die Brenntemperaturen von 850–1100°C die finale Kristallisationsstruktur determinieren.

#### **Mikrobiom-Charakteristika:**

Feldspatkeramik-assoziierte Mikrobiome zeigen intermediäre Depletionsmuster zwischen Zirkon und natürlichen Zahnoberflächen. Die moderate Oberflächenhydrophilie (Kontaktwinkel 45–60°) ermöglicht partielle Besiedlung durch kommensale Spezies. Die Gesamtbakteriendichte erreicht etwa 65–75% natürlicher Referenzwerte. Charakteristisch erfolgt jedoch eine disproportionale Reduktion anaerober Spezies bei relativer Erhaltung aerober Frühkolonisierer [66,74].

#### **Oberflächenmodifikationen:**

Die Glasurschicht, traditionell zur ästhetischen Optimierung appliziert, modifiziert wesentlich die Mikrobiom-Interaktionen. Glasierte Oberflächen zeigen Ra-Werte von 0,1–0,3 µm und reduzierte Bakterienadhäsion, während unglasierte adjustierte Bereiche erhöhte Biofilm-Akkumulation zeigen. Diese intra-prothetische Heterogenität erzeugt mikrobiologische Gradienten mit potentiell pathologischen Konsequenzen [72,74,75].

#### **Ionenfreisetzung und pH-Modulation:**

Im Gegensatz zu Zirkon zeigen Feldspatkeramiken moderate Ionenfreisetzung, insbesondere von Silizium- und Alkalimetall-Ionen. Diese Ionen modulieren den lokalen pH durch Pufferkapazität und beeinflussen damit bakterielle Säuretoleranz-Mechanismen [73,75].

### 2.2.3.3 Lithium-disilikat-Keramik

Lithium-Disilikat-Glaskeramik ( $\text{Li}_2\text{Si}_2\text{O}_5$ ) stellt eine hochfeste pressbare Keramik mit charakteristischer nadelförmiger Kristallstruktur, die mechanische Festigkeit (350–400 MPa) mit verbesserter Ästhetik kombiniert [76,77].

#### Mikrobiom-Charakteristika:

Das Lithium-Disilikat-assoziierte Oraliom manifestiert unterschiedliche Eigenschaften, die von der Oberflächenbehandlung abhängen. Polierte Oberflächen zeigen intermediäre Hydrophilie (Kontaktwinkel 40–55°) mit Bakteriendichten von 60–70% natürlicher Referenzen. Geätzte Oberflächen dagegen präsentieren erhöhte Mikrorauheit ( $R_a$  0,8–1,5  $\mu\text{m}$ ) mit deutlich erhöhter Biofilm-Retention [77,78,79].

#### Lithium-spezifische Effekte:

Die kontinuierliche Freisetzung von Lithium-Ionen aus der Glasmatrix erzeugt neuartige biologische Effekte. Lithium moduliert bakterielle Signaltransduktion durch Inhibition der Inositol-Monophosphatase und beeinflusst damit Quorum-Sensing-Mechanismen. Zusätzlich zeigt Lithium Wirts-gerichtete anti-inflammatorische Eigenschaften durch Modulation der GSK-3  $\beta$ -Aktivität.

#### Kristallstruktur-Mikrobiom-Interaktionen:

Die nadelförmigen Lithium-Disilikat-Kristalle (0,5–5  $\mu\text{m}$  Länge), die nach Ätzprozeduren exponiert werden, erzeugen nanoskalige topographische Features. Diese Strukturen modulieren bakterielle Adhäsion durch Mechanotransduktion und aktivieren spezifische bakterielle Stressantwort-Systeme [76,78].

### 2.2.3.4 Aluminiumoxidkeramik

Aluminiumoxidkeramik ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) in hochdichter polykristalliner Form manifestiert exzeptionelle Härte und bioinerte Eigenschaften, die sie für hochbelastete prothetische Anwendungen qualifizieren [68,73].

#### Mikrobiom-Charakteristika:

Das Aluminiumoxid-assoziierte Mikrobiom zeigt ähnliche Depletionsmuster wie Zirkon, jedoch mit dis-

tinktiven Nuancen. Die extreme Härte (1800–2000 Vickers) ermöglicht Hochglanzpolitur mit minimaler Oberflächenrauheit ( $R_a < 0,05 \mu\text{m}$ ), was bakterielle Adhäsion minimiert. Die Bakteriendichte erreicht lediglich 35–50% natürlicher Werte, wobei die Depletion kommensaler Anaerobier besonders [66,68,81] ausgeprägt ist.

#### **Aluminiumoxid-spezifische Ioneneffekte:**

Im Gegensatz zu Zirkon zeigt Aluminiumoxid messbare, wenn auch geringe, Aluminium-Ionenfreisetzung unter sauren Bedingungen ( $\text{pH} < 5$ ). Diese Ionen akkumulieren bevorzugt in Biofilm-Matrices und modulieren bakterielle Eisenakquisition durch Konkurrenz um Siderophor-Bindungsstellen [80,82].

#### **Immunmodulatorische Effekte:**

Partikuläres Aluminiumoxid, freigesetzt durch tribologischen Verschleiß, aktiviert das NLRP3-Inflammasom in Makrophagen. Dies erzeugt chronische low-grade Inflammation, die paradoxerweise trotz Mikrobiom-Depletion persistiert [83,84].

### **2.2.4 Kunststoff-assoziierte Oraliome**

Polymere Dentalwerkstoffe bilden die heterogenste Materialklasse in der modernen Zahnmedizin und umfassen Komposite, Adhäsive, Prothesenbasiskunststoffe, kieferorthopädische Apparaturen und additive Fertigungsprodukte. Im Gegensatz zu keramischen und metallischen Materialien zeigen Kunststoffe dynamische Oberflächeneigenschaften durch kontinuierliche Degradation, Monomerfreisetzung und Wasserabsorption [18,85,86].

Das Kunststoff-assoziierte Oraliom unterscheidet sich grundsätzlich von Metall- und Keramik-assoziierten Profilen durch mehrere charakteristische Merkmale. Polymere Oberflächen zeigen inhärente Hydrophobie (Kontaktwinkel  $65\text{--}90^\circ$ ) mit präferentieller Adhäsion hydrophober Bakterienspezies. Die kontinuierliche Freisetzung residueller Monomere und Degradationsprodukte selektiert tolerante mikrobielle Genotypen. Zudem erlauben poröse Mikrostrukturen tiefe bakterielle Penetration mit schwer eradizierbaren Biofilm-Reservoirs [85,87].

Diese materialklassen-spezifischen Eigenschaften erzeugen unterschiedliche Oraliom-Signaturen für ver-

schiedene Kunststoffsubtypen, die nachfolgend detailliert charakterisiert werden.

### 2.2.4.1 Füllungskunststoffe, Composite und lichtaushärtende Kunststoffe

Dentale Composite basieren auf Dimethacrylat-Matrixsystemen (typischerweise Bis-GMA, UDMA, TEGDMA) mit anorganischen Füllstoffen (60–80 Gew-%), die über Silane kovalent gekoppelt sind. Die Photopolymerisation generiert hochvernetzte Polymernetzwerke, jedoch mit charakteristischer inkompletter Konversion (55–75% Doppelbindungsumsatz). Diese unvollständige Polymerisation hinterlässt residuale C=C-Doppelbindungen und ungebundene Monomere, die wesentlich die Biokompatibilität und Mikrobiom-Interaktionen modulieren [88,89].

#### Mikrobiom-Charakteristika:

Komposit-assoziierte Mikrobiome zeigen dramatische Verschiebungen gegenüber natürlichen Zahnoberflächen mit charakteristischen pathogenen Shifts. Die hydrophobe Oberflächenchemie (Kontaktwinkel 70–85°) selektiert hydrophobe Pathogene, insbesondere *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp. und *Candida albicans*. Longitudinale Studien dokumentieren 2–3fache Erhöhung der Bakteriendichte gegenüber Glasionomierzement-Kontrollen innerhalb von 6 Monaten. Die Diversität zeigt biphasische Dynamik mit initialer Reduktion, gefolgt von Expansion monomertoleranter Genotypen. Charakteristisch erfolgt Depletion kommensaler *Streptococcus*-Spezies (*S. sanguis*, *S. gordonii*, *S. mitis*) um 40–60%, während kariogene *S. mutans*-Populationen um das 3–5fache expandieren [18,85,90,91].

#### Monomerfreisetzung und mikrobielle Selektion:

Unpolymerisierte Monomere eluieren kontinuierlich aus Kompositmatrices in Konzentrationen von 10–100 µM über Monate bis Jahre. TEGDMA zeigt die höchste Elutionsrate (50–80 µM in den ersten 24 Stunden), gefolgt von HEMA (30–60 µM) und Bis-GMA (5–15 µM aufgrund höheren Molekulargewichts). Diese Monomere zeigen spezies-spezifische antimikrobielle Effekte. Kommensale Streptokokken zeigen minimale Hemmkonzentrationen (MIC) von 50–100 µM für TEGDMA, während *S. mutans* Toleranz bis 200–300 µM aufweist. Diese differentielle Suszeptibilität erzeugt selektiven Druck, der kariogene Dysbiose amplifiziert. Auf molekularer Ebene induzieren Monomere bakterielle Stressantwort-Systeme, insbesondere die SOS-Response und GroEL/ES-Chaperone. *S. mutans* zeigt adaptive Hochregulation von Efflux-Pumpen und Antioxidans-Systemen, die Monomertoleranz vermitteln [92,93,94].

**Degradation und Sekundärkaries:**

Bakterielle Esterasen fragmentieren die Polymermatrix enzymatisch, wobei Bis-GMA zu Bisphenol-A und Methacrylic Acid hydrolysiert wird. Die resultierende Matrix-Degradation exponiert Füllstoffpartikel und erzeugt Mikropalten an der Restaurationsmarginalie. Die Oberflächenrauheit zeigt progressive Zunahme von initialen Ra-Werten von 0,2 µm auf 0,8–1,2 µm nach 2–5 Jahren in vivo. Diese erhöhte Rauheit amplifiziert Biofilm-Retention um das 3–5fache und begünstigt Sekundärkaries-Entwicklung an Restaurationsmarginien. Klinische Langzeitstudien dokumentieren Sekundärkaries-Inzidenzen von 15–25% nach 5 Jahren und 30–50% nach 10 Jahren, die primär durch materialinduzierte Dysbiose getrieben werden [95,96].

**Bisphenol-A-Derivate und endokrine Modulation:**

Bisphenol-A-Glycidylmethacrylat (Bis-GMA) und dessen Degradationsprodukt Bisphenol-A zeigen endokrin-disruptive Eigenschaften durch Bindung an Estrogen-Rezeptoren- $\alpha$  und - $\beta$ . Systemische Absorption dieser Substanzen moduliert potenziell Wirts-Immunkompetenz und beeinflusst damit indirekt die Mikrobiom-Homöostase. In vitro-Studien demonstrieren, dass BPA in nanomolaren Konzentrationen (10–100 nM) die Zytokin-Produktion in Immunzellen moduliert, insbesondere IL-6 und TNF- $\alpha$ . Diese immunmodulatorischen Effekte könnten die Wirts-Resistenz gegen pathogene Expansion kompromittieren und zur Etablierung chronischer oraler Dysbiosen beitragen [97,98].

**2.2.4.2 Additionsvernetzende Kunststoffe wie Provisoriumswerkstoffe und prothetische und kieferorthopädische Basismaterialien**

Additionsvernetzende Silikone (Polyvinylsiloxane) und Polyurethane bilden Basismaterialien für Provisorien, herausnehmbare Prothesen und kieferorthopädische Apparaturen. Die Polymerisation erfolgt über Platin-katalysierte Hydrosilylierung ohne Freisetzung von Nebenprodukten, was diese Materialklasse grundsätzlich von radikalisch polymerisierten Methacrylaten unterscheidet [85,99] [86].

**Provisorische Restaurationen - PMMA und Bis-Acryl-Komposite:**

Provisorische Restaurationen aus Polymethylmethacrylat (PMMA) oder Bis-Acryl-Kompositen zeigen die höchste Biofilm-Akkumulation aller dentalen Werkstoffe. Die Bakteriendichte übersteigt natürliche Zahnoberflächen um das 3–5fache, mit dramatischer Expansion opportunistischer Pathogene [100,101]. Die

hydrophobe Oberflächenchemie (Kontaktwinkel  $75-90^\circ$ ) kombiniert mit erhöhter Rauheit ( $R_a$   $0,5-1,5$   $\mu\text{m}$  nach chairside-Herstellung) erzeugt optimale Bedingungen für bakterielle Adhäsion. *Candida albicans* zeigt präferentielles Wachstum auf PMMA-Oberflächen [102] mit Formation komplexer polymikrobieller Biofilme, in denen Hyphenformation durch bakterielle Signalmoleküle getriggert wird. Die charakteristische Tragedauer von 2–6 Wochen erlaubt Etablierung maturer Biofilme mit erhöhter Antibiotikaresistenz durch Quorum-Sensing-gesteuerte Persistenzzell-Formation [103,104] [105].

#### **Prothesenbasiskunststoffe - PMMA-Oraliom:**

Heiß- und kaltpolymerisierte PMMA-Prothesen entwickeln charakteristische mikrobielle Signaturen, die grundsätzlich von natürlichen oralen Habitaten divergieren. Poröse Strukturen mit Porositätsgraden von 2–8% (kaltpolymerisiert) bzw. 0,5–2% (heißpolymerisiert) erlauben tiefe bakterielle und fungale Penetration bis zu 200–400  $\mu\text{m}$  Tiefe, die konventionellen Reinigungsverfahren widerstehen [106,107]. Diese internen Biofilm-Reservoirs bilden persistente Infektionsquellen. Das PMMA-assoziierte Mikrobiom zeigt charakteristische Dominanz von *Candida albicans* (Prävalenz 40–65% bei Prothesenträgern vs. 15–25% bei natürlich bezahnten Kontrollen) [108,109], *Streptococcus oralis*, und anaeroben Spezies wie *Fusobacterium nucleatum*. Chronische Candidiasis (Prothesenstomatitis) affiziert 15–70% der Prothesenträger [106,110,111] und zeigt sich als Newton-Typ-I bis -III-Läsionen mit charakteristischer papillärer Hyperplasie bei Typ III [112,113,114] [110,115,116].

#### **Kieferorthopädische Kunststoffe:**

Orthodontische Brackets aus Polycarbonat oder Polyurethan und kieferorthopädische Plattenbasen aus PMMA akkumulieren massive Biofilme mit erhöhter Prävalenz kariogener und parodontopathogener Spezies. Die komplexe Oberflächentopographie mit Mikro-Retentionsnischen ( $R_a$   $0,8-2,5$   $\mu\text{m}$ ) kombiniert mit Speichel-Stagnationszonen erzeugt anaerobe Mikroumgebungen. White-Spot-Läsionen entwickeln sich bei 50–70% multibracket-behandelter Patienten innerhalb von 6–24 Monaten [86,117,118] als direkte Konsequenz materialinduzierter lokaler Dysbiose [119,120]. Die Demineralisationsrate erreicht 20–50  $\mu\text{m}$  Schmelztiefenverlust pro Jahr in Bracket-angrenzenden Regionen [121,122,123]. Parodontopathogene wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und *Porphyromonas gingivalis* zeigen 2–4fache Amplifikation, was zu gingivaler Hyperplasie und erhöhten Probing-Tiefen führt [109,111,124].

**Restmonomer und Weichmacher-Effekte:**

Residuelles Methylmethacrylat in unvollständig polymerisierten PMMA-Prothesen (0,2–2 Gew-%, bis 5% bei kaltpolymerisierten Materialien) zeigt dosisabhängige zytotoxische Effekte auf Mukosazellen mit  $IC_{50}$ -Werten von 2–5 mM. Diese Konzentrationen werden lokal in Biofilm-Mikrodomänen erreicht und modulieren mikrobielle Zusammensetzung durch selektive antimikrobielle Aktivität [104,107]. Kommensale Laktobazillen zeigen erhöhte Suszeptibilität (MIC 0,5–1 mM), während Candida-Spezies Toleranz bis 5–10 mM zeigen. Phthalat-Weichmacher in flexiblen Prothesenmaterialien (Di-n-butylphthalat, Diethylhexylphthalat in Konzentrationen von 10–30 Gew-%) akkumulieren in Biofilmen und modulieren bakterielle Membranfluidität. Diese Substanzen zeigen endokrin-disruptive Eigenschaften und könnten systemische Immunmodulation induzieren [20].

**2.2.4.3 Fräskunststoffe aus Fräsblanks**

Industriell vopolymerisierte Kunststoff-Fräsblanks (PMMA, PMMA-UDMA-Hybride, PEEK) zeigen überlegene mechanische und chemische Eigenschaften gegenüber konventionell polymerisierten Materialien durch kontrollierte Hochdruck-Hochtemperatur-Polymerisation unter industriellen Bedingungen. Die resultierende erhöhte Konversionsrate (> 95% vs. 70–85% bei chairside-Polymerisation) und Dichte (1,2–1,3 g/cm<sup>3</sup> vs. 1,15–1,20 g/cm<sup>3</sup>) modifiziert wesentlich die Mikrobiom-Interaktionen [125] [126].

**Mikrobiom-Charakteristika gefräster PMMA-Restaurationen:**

Gefräste PMMA-Restaurationen zeigen deutlich reduzierte Biofilm-Akkumulation (60–70% der Werte konventionell polymerisierter PMMA-Materialien) [125,127] durch verbesserte Oberflächenqualität und reduzierte Porosität. Die minimierte Restmonomer-Konzentration (< 0,1 Gew-% vs. 0,2–2 Gew-% bei konventioneller Polymerisation) eliminiert weitgehend toxische Effekte und reduziert mikrobielle Selektion. Die Bakteriendichte erreicht 120–150% natürlicher Zahnoberflächen (vs. 300–500% bei konventionellem PMMA), mit partieller Erhaltung kommensaler Diversität. Die verbesserte Oberflächenpolitur (Ra 0,1–0,3 µm nach Fräsen und Politur) liegt unterhalb oder nahe dem kritischen Biofilm-Schwellenwert von 0,2 µm. Longitudinale Studien dokumentieren signifikant reduzierte Sekundärkaries-Inzidenzen (8–12% nach 5 Jahren vs. 15–25% bei konventionellen Kompositen).

### **PEEK (Polyetheretherketon) - Hochperformance-Thermoplast:**

PEEK stellt ein hochperformantes thermoplastisches Polymer mit exzeptioneller chemischer Resistenz, mechanischen Eigenschaften (Zugfestigkeit 90–100 MPa, E-Modul 3,5–4 GPa) und Biokompatibilität [128,129]. Das PEEK-assoziierte Mikrobiom manifestiert intermediäre Charakteristika zwischen Metall- und konventionellen Kunststoff-Profilen. Die moderate Hydrophilie (Kontaktwinkel 65–75°) und glatte Oberflächen (Ra 0,1–0,3 µm nach Politur) reduzieren bakterielle Adhäsion deutlich im Vergleich zu PMMA [130,131]. Die Bakteriendichte erreicht 100–120% natürlicher Referenzwerte bei weitgehender Erhaltung mikrobieller Diversität. Die chemische Inertheit minimiert Degradation und Ionenfreisetzung, was langfristige mikrobielle Stabilität begünstigt [132,133,134]. PEEK zeigt keine messbare Monomerelution und keine endokrin-disruptiven Eigenschaften, was systemische Biokompatibilität optimiert [118,120,122,123].

### **Fräsprozess-induzierte Oberflächenmodifikation:**

Fräsprozesse generieren charakteristische Oberflächentopographien abhängig von Werkzeuggeometrie, Vorschubgeschwindigkeit und Schnitttiefe. Optimierte Frässtrategien mit feinen Werkzeugen (Durchmesser < 1 mm), hohen Drehzahlen (40.000–60.000 rpm) und geringen Vorschüben erreichen Ra-Werte < 0,2 µm direkt nach Fräsen. Post-Fräs-Poliervverfahren mit diamantierten Polierkörpern und Polierpasten verbessern dies weiter auf Ra 0,05–0,15 µm und erreichen quasi-keramische Oberflächenqualitäten. Diese Sub-Schwellenwert-Rauheiten minimieren bakterielle Adhäsion durch Reduktion geometrischer Retentionsnischen und Optimierung hydrodynamischer Scherkräfte während Mastikation und Speichelfluss [128].

## **2.2.4.4 3-D gedruckte Kunststoffe in der Zahnmedizin**

Additive Fertigungstechnologien revolutionieren die dentale Prothetik durch Stereolithographie (SLA), Digital Light Processing (DLP), Material Jetting und Fused Deposition Modeling (FDM). Diese Verfahren generieren jedoch charakteristische Mikrostrukturen mit Layer-by-Layer-Architektur, die grundsätzlich von konventionell gefertigten oder gefrästen Materialien divergieren und unterschiedliche Oraliom-Profile erzeugen [135] [126].

### **Mikrobiom-Charakteristika additiv gefertigter Harze:**

3D-gedruckte Dentalharze (Methacrylat- oder Epoxid-basiert) zeigen deutlich erhöhte Biofilm-Akkumulation gegenüber gefrästen Äquivalenten [66,136]. Die charakteristische Layer-by-Layer-Struktur erzeugt

Oberflächenrauheiten von  $R_a$  0,5–2,0  $\mu\text{m}$  (abhängig von Schichtdicke 25–100  $\mu\text{m}$  und Druckauflösung), die substantiell oberhalb des kritischen Biofilm-Schwellenwerts liegen. Bakteriendichten erreichen 200–300% gefräster PMMA-Kontrollen und 400–600% natürlicher Zahnoberflächen [68,137]. Die Diversität zeigt Shift zugunsten hydrophober Pathogene und Biofilm-produzierender Spezies. Layer-Grenzflächen fungieren als Mikro-Spalten mit erhöhter Retention von Bakterien und Debris. Longitudinale In-vivo-Studien dokumentieren progressive Rauheitszunahme durch enzymatische Degradation an Layer-Interfaces [107,138].

#### **Residuale Photoinitiatoren und Monomere:**

Unvollständige Photopolymerisation in additiv gefertigten Versorgungsgestaltungen resultiert in erhöhten Restmonomer-Konzentrationen (0,5–3 Gew-% abhängig von Post-Processing) verglichen mit industriellen Fräsblanks (< 0,1 Gew-%). Residuale Photoinitiatoren (Camphorquinon, TPO, Lucirin) in Konzentrationen von 0,1–0,5 Gew-% zeigen zytotoxische Effekte und modulieren mikrobielle Genexpression [70,139]. Post-Processing-Verfahren sind kritisch: Thermische Nachhärtung (80–120°C, 15–60 Minuten) und UV-Nachbelichtung (zusätzliche 5–20  $\text{J}/\text{cm}^2$ ) reduzieren Restmonomere auf 0,2–0,8 Gew-%, eliminieren sie jedoch nicht vollständig. Wasch-Prozeduren in Isopropanol oder Ethanol entfernen Oberflächenmonomere, aber interne Reservoirs persistieren. Diese residualen Substanzen zeigen kontinuierliche Elution über Wochen bis Monate und selektieren monomertolerante mikrobielle Genotypen [140].

#### **Porosität und mikrobielle Penetration:**

Layer-Grenzflächen in 3D-gedruckten Strukturen erzeugen inhärente Mikro-Porosität durch unvollständige Verschmelzung nachfolgender Schichten. Diese Porositäten (typischerweise 1–5  $\mu\text{m}$  Durchmesser) ermöglichen bakterielle Penetration bis 100–300  $\mu\text{m}$  Tiefe [72,135], wobei anaerobe Mikroumgebungen in tiefen Poren selektiv obligate Anaerobier wie *Porphyromonas gingivalis* und *Fusobacterium nucleatum* begünstigen. Diese internen Biofilm-Reservoirs widerstehen oberflächlicher Reinigung und antimikrobieller Behandlung und bilden persistente Ausgangspunkte für Rekolonisation. Kapillarkräfte und Konzentrationsgradienten treiben bakterielle Migration in Poren-Netzwerke. Confocal Laser Scanning Microscopy dokumentiert vitale Bakterien bis 200  $\mu\text{m}$  Tiefe nach 4-wöchiger In-vivo-Exposition [127].

#### **Materialspezifische Variabilität und antibakterielle Additive:**

Verschiedene Druckharze zeigen unterschiedliche Mikrobiom-Profile abhängig von Basis-Chemie und

Additiven. Methacrylat-basierte Harze (Bis-GMA, UDMA) zeigen ähnliche Signaturen wie Komposite mit Selektion kariogener Spezies. Epoxid-basierte Harze zeigen alternative Profile mit erhöhter Candida-Prävalenz. Neuartige bioinspirierte Harze mit antibakteriellen Additiven modifizieren das Oraliom grundlegend. Quaternäre Ammoniumverbindungen (QACs) in Konzentrationen von 1–5 Gew-% zeigen breitspektrum-antimikrobielle Aktivität und reduzieren Biofilm-Formation um 40–70% [74,141]. Silber-Nanopartikel (AgNPs, 0,1–1 Gew-%, 10–50 nm Durchmesser) setzen kontinuierlich Ag<sup>+</sup>-Ionen frei und inhibieren bakterielle Respiration [76,142]. Zinkoxid-Nanopartikel (ZnO-NPs) zeigen synergistische Effekte durch ROS-Generierung und Zn<sup>2+</sup>-Ionenfreisetzung [131,143].

### 2.2.4.5 Thermoplastische Kunststoffe bevorzugt als Schienenwerkstoffe

Thermoplastische Polymere (Polyethylenterephthalat-Glycol [PETG], Polypropylen, thermoplastische Polyurethane, Polyamide) werden extensiv für Aufbiss-Schienen, Aligner, Retainer und Sportmundschutz verwendet. Die Umformbarkeit bei erhöhten Temperaturen (120–180°C) ermöglicht individuelle Anpassung durch Tiefziehen oder Thermoforming, generiert jedoch charakteristische mikrostrukturelle Eigenschaften mit molekularer Umorientierung und Residualspannungen [85,136].

#### Schienen-assoziiertes Oraliom und Stagnationseffekt:

Schienen-assoziierte Mikrobiome zeigen dramatische Verschiebungen durch den Speichel-Stagnationseffekt [85,136]. Die kontinuierliche Bedeckung der Zahnoberflächen durch thermoplastische Schienen über 6–8 Stunden nächtlich reduziert Speichel-Clearance um 80–95% und erzeugt anaerobe Mikroumgebungen mit pH-Abfall auf 5,0–5,5 im Schienen-Zahzwischenraum. Bakteriendichten auf Schienen-Innenflächen überschreiten natürliche Werte um das 5–10fache ( $10^7$ – $10^8$  CFU/cm<sup>2</sup>). Das Mikrobiom zeigt Shift zugunsten acidurischer und acidogener Spezies (*S. mutans*, *Lactobacillus* spp.) sowie obligater Anaerobier (*Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.). Candida-Prävalenz steigt auf 35–55% bei Schienen-Trägern vs. 15–25% bei Kontrollen. Die reduzierte Selbstreinigung durch Zunge und Wangen amplifiziert Plaque-Akkumulation um das 3–4fache [144].

#### PETG-spezifische Eigenschaften und Degradation:

PETG-Schienen zeigen moderate Hydrophilie (Kontaktwinkel 55–70°) und initiale glatte Oberflächen (Ra 0,2–0,5 µm) [145], die bakterielle Adhäsion initial limitieren. Jedoch generiert Abrasion durch okklusale

Kräfte (100–400 N bei Bruxismus) progressiv erhöhte Rauheit mit Ra-Zunahme auf 0,8–1,5 µm nach 6–12 Monaten. Enzymatischer Abbau durch bakterielle Esterasen fragmentiert PETG-Ketten durch Hydrolyse von Ester-Bindungen, was Materialeigenschaften beeinträchtigt und mikrobielle Penetration in oberflächennahe Bereiche (20–50 µm) ermöglicht. Wasserabsorption (0,2–0,4 Gew-% nach 6 Monaten) induziert Plastifizierung mit erhöhter Flexibilität und reduzierter Verschleißresistenz [146].

#### **Chronische Exposition und systemische Effekte:**

Nächtliches Tragen von Aufbiss-Schienen (6–8 Stunden täglich) über Monate bis Jahre etabliert chronische Exposition gegenüber schienen-assoziierten Dysbiosen. Die mögliche systemische Relevanz dieser chronischen Exposition bedarf weiterer Untersuchung [85].

#### **2.2.4.6 Adhäsive und Bonding-Systeme**

Dentale Adhäsivsysteme bilden eine kritische Schnittstelle zwischen Zahnhartsubstanz und Restaurationmaterialien, die wesentlich die Mikrobiom-Interaktionen an Restaurationsmarginien moduliert. Moderne Adhäsive basieren auf hydrophilen und hydrophoben Methacrylat-Monomeren (HEMA, Bis-GMA, UDMA, TEGDMA) mit funktionellen Gruppen zur Dentin-Interaktion (10-MDP, 4-META, Phenyl-P). Die unvollständige Polymerisation in der Hybrid-Layer-Zone (Konversionsraten 40–65% aufgrund hoher Feuchte und kurzer Belichtungszeit) erzeugt eine permeable Grenzschicht mit kontinuierlicher Monomerelution [82,147]. Diese Zone manifestiert 2–5 µm Dicke und zeigt erhöhte Wasseraufnahme (Wasserbaum-Formation) mit bakterieller Penetration entlang Kollagenfibrillen. Bakterielle Esterasen und Kollagenasen degradieren progressiv die Hybrid-Layer-Matrix [83,148], was zu Marginal-Gap-Formation (10–50 µm Breite nach 2–5 Jahren) und erhöhter Mikroleakage führt. Diese Mikrospalten fungieren als Mikrobiom-Nischen mit selektiver Anreicherung acidurischer und proteolytischer Spezies [90,149]. Self-Etch-Adhäsive zeigen geringere Degradation durch Elimination des separaten Ätz-Schritts und reduzierten kollagenen Abbau [129,150,151].

#### **2.2.4.7 Prothesenzähne und konfektionierte Kunststoffzähne**

Konfektionierte Prothesenzähne aus hochvernetzten PMMA- oder Komposit-Materialien zeigen unterschiedliche Oraliom-Profile gegenüber natürlichen Zähnen durch fundamental divergierende Oberflächeneigenschaften. Industriell vopolymerisierte Prothesenzähne zeigen initial glatte Oberflächen (Ra 0,2–0,4

µm) und hohe Konversionsraten (> 95%), jedoch erfolgt progressive Degradation durch okklusale Abrasion und chemischen Abbau. Die Abrasionsrate erreicht 50–150 µm Höhenverlust pro Jahr bei normalem Kauverhalten [94,152], was exponierte Füllstoffpartikel und erhöhte Rauheit (Ra 0,8–1,5 µm nach 3–5 Jahren) generiert. Das Mikrobiom zeigt charakteristische Akkumulation in Abrasionsfacetten mit 3–5-facher Bakteriendichte-Erhöhung [153,154]. Die chemische Zusammensetzung mit cross-linking agents und Farbpigmenten moduliert bakterielle Adhäsion, wobei stark vernetzte Systeme reduzierte Wasseraufnahme (0,5–1,5 Gew-%) und damit limitierte Penetration zeigen. Prothesenzahn-Basis-Verbindungen bilden Schwachstellen mit erhöhter Spaltbildung und Biofilm-Retention, besonders bei chemischer Verbindung (PMMA-Monomer-Infiltration) vs. mechanischer Retention. Die Kombination von Prothesenzahn-Mikrobiom und PMMA-Basis-Mikrobiom erzeugt synergistische Dysbiose-Effekte mit summierter pathogener Last [85,155] [133,134].

### 2.2.5 Stahl und Stahllegierungen in der Prothetik und Kieferorthopädie

Austenitische Edelmstähle (AISI 304/316L) bilden mit einer typischen Zusammensetzung von 65–75 % Eisen, 17–20 % Chrom und 8–18 % Nickel eine der ältesten und am weitesten verbreiteten Materialklassen in der zahnmedizinischen Prothetik und Kieferorthopädie. Die  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ -Passivierungsschicht verleiht dem Material seine charakteristische Korrosionsresistenz, die jedoch im dynamischen oralen Milieu durch zahlreiche Faktoren beeinträchtigt wird. Seit Einführung der Stahlkronen in die Kinderzahnheilkunde 1947 durch Engel und deren Popularisierung durch Humphrey 1950 haben sich Edelmstahllegierungen als Standardmaterial für präformierte Kronen, kieferorthopädische Brackets, Bänder und Bögen sowie Platzhalter etabliert [156].

#### Mikrobiom-Charakteristika:

Das Stahl-assoziierte Oraliom manifestiert unterschiedliche Verschiebungen, die fundamental durch die mikrobiologisch induzierte Korrosion (MIC) geprägt werden. Orale Mikrobiota bilden auf 316L-Edelmstahl-oberflächen komplexe Multi-Spezies-Biofilme, die die Pitting-Korrosion massiv beschleunigen. Das Pitting-Potenzial sinkt von  $1268 \pm 29$  mV vs. SCE unter abiotischen Bedingungen auf unter 500 mV vs. SCE in Anwesenheit oraler Mikrobiota [157]. Die Korrosionsstromdichte steigt in Gegenwart von Biofilmen um mindestens das Vierfache gegenüber der abiotischen Kontrolle ( $28,0 \pm 2,3$  nA  $\text{cm}^{-2}$  vs. 115–184 nA  $\text{cm}^{-2}$ ) [157]. Subgingivale Mikrobiota beschleunigen die Korrosion von 316L-Edelmstahl zusätzlich über extrazel-

luläre Elektronentransfermechanismen und die Produktion organischer Säuremetabolite, wobei elektroaktive Mikroorganismen hauptverantwortlich für die beschleunigte Korrosion sind [158]. *Porphyromonas gingivalis*, ein prominenter Vertreter des oralen Mikrobioms, induziert intergranulare Korrosion an 316L-Edelstahl mit signifikant erhöhter Freisetzung von Fe-, Cr- und Ni-Ionen über einen 30-tägigen Kulturzeitraum. Dabei werden etwa  $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  Ni und  $9,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  Cr freigesetzt, während Fe 30-fach mehr als in Kontrollen eluiert wird [159].

#### **Nickel- und Chrom-Ionenfreisetzung:**

Die Freisetzung von Nickel- und Chromionen aus Edelstahllegierungen folgt einem charakteristischen biphasischen Muster. In-vitro-Studien dokumentieren, dass die Nickelfreisetzung nach etwa einer Woche ein Maximum erreicht und anschließend abnimmt, während die Chromfreisetzung während der ersten zwei Wochen ansteigt und sich danach stabilisiert. Die Nickelfreisetzung übersteigt die Chromfreisetzung durchschnittlich um das 37-fache [160]. Verlötete Edelstahl-Gesichtsbögen zeigen die höchste Korrosionsanfälligkeit, während Bögen die geringste Ionenfreisetzung aufweisen [161]. Multiple Faktoren modulieren die Ionenfreisetzung: Temperatur, mikrobielle Flora, orale Enzyme, Speichel-pH, Plaque und die physikochemischen Eigenschaften von Nahrungsmitteln und Getränken [162]. Besonders relevante Faktoren sind fluoridhaltige Mundspülungen und saure Getränke, die die Korrosion signifikant verstärken [163]. In der Kinderzahnheilkunde ist die kumulierte Exposition besonders beachtenswert, da Kinder unter Vollnarkose bis zu acht Stahlkronen simultan erhalten können, wobei Nickelionen von der Zahnwurzel absorbiert werden – die Nickelkonzentration im Zement überkronter Zähne liegt 5–6-fach höher als bei nicht überkronen Zähnen [164].

#### **Immunologische Implikationen:**

Nickel wurde 2008 von der American Contact Dermatitis Society zum „Kontaktallergen des Jahres“ ernannt. Die Prävalenz der Nickelsensibilisierung betrifft 10–15 % der Allgemeinbevölkerung, mit höherer Inzidenz bei Frauen und Kindern. Die Nickelallergie zeigt sich als Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion, mediiert durch T-Lymphozyten, wobei der TLR4-Signalweg eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Kontaktallergie spielt [165]. Orale Manifestationen umfassen lichenoide Reaktionen, Stomatitis und gingivale Entzündungen. Insbesondere in der Kieferorthopädie ist die prolongierte Exposition gegenüber nickelfreisetzenden Apparaturen klinisch relevant, da die Sensibilisierung bereits im Alter von 2–5 Jahren beginnt und ihren Höhepunkt mit 10–15 Jahren erreicht. Moderne Edelstahlkronen enthalten 8–10 % Ni-

ckel anstelle der früheren 72 % in Nickel-Chrom-Kronen, was die allergene Belastung signifikant reduziert hat [156].

### **Galvanische Korrosion im Multi-Material-Oraliom:**

Die gleichzeitige Präsenz verschiedener metallischer Materialien in der Mundhöhle – etwa Edelstahlbrackets in Kombination mit NiTi- oder Edelstahlbögen, Amalgamfüllungen und Titanimplantaten – erzeugt galvanische Kopplungen mit beschleunigter Korrosion des anodischen Partners [161]. Diese elektrochemische Heterogenität potenziert die Ionenfreisetzung und modifiziert die lokale Mikrobiom-Zusammensetzung durch selektiven Druck auf elektrosensitive Spezies. Das galvanische Korrosionspotenzial variiert erheblich zwischen verschiedenen Kronenmarken und -zusammensetzungen, wobei die Passivierungsschicht nicht allein durch Chrom, sondern auch durch Eisen, Nickel und Molybdän gebildet werden kann [166].

## **2.2.6 Goldlegierungen in der zahnmedizinischen Prothetik**

### **Mikrobiom-Charakteristika:**

Goldlegierungen repräsentieren die älteste Materialklasse in der zahnmedizinischen Prothetik und nehmen im Oraliom-Konzept eine Sonderstellung ein. Im Gegensatz zu unedlen Legierungen zeigen hochgoldhaltige Legierungen (>75 Gew-% Au) eine exzeptionelle elektrochemische Stabilität mit minimaler Ionenfreisetzung [167]. Die Captex™-Technologie, eine Goldlegierung mit 88 Gew-% Goldgehalt, demonstriert eine 71 %ige Reduktion der Gesamtbakterienzahl im Vergleich zu natürlichen Zahnoberflächen, quantifiziert durch DNA:DNA-Hybridisierung von 40 Bakterienspezies [168]. Diese Plaque-Inhibition wird der niedrigen Porosität der Hochgold-Oberfläche und der einzigartigen elektrochemischen Korrosionsresistenz zugeschrieben.

Die Beziehung zwischen Goldlegierungen und bakterieller Adhäsion ist jedoch komplex und nicht einheitlich. Grivet et al. untersuchten die Adhäsion von *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis* und *S. sanguinis* an Edel- und Nichtedelmetall-Legierungen und fanden paradoxerweise die höchste bakterielle Adhärenz bei der hochgoldhaltigen Legierung und die niedrigste bei der Nichtedelmetall-Legierung [169]. Diese scheinbar widersprüchlichen Befunde erklären sich durch die differentielle Interaktion zwischen Oberflächenhydrophobizität, Oberflächenenergie und speziesspezifischen Adhäsionsmechanismen. Goldlegierungen zeigen

typischerweise eine höhere Oberflächenhydrophobizität, die die initiale Adhäsion hydrophober Bakterien-spezies über Van-der-Waals-Kräfte begünstigt, während die fehlende Ionenfreisetzung im Gegensatz zu unedlen Legierungen keinen bakteriostatischen Selektionsdruck ausübt [170].

#### **Legierungszusammensetzung und Oraliom-Modulation:**

Die Oraliom-Signatur von Goldlegierungen variiert fundamental mit ihrer Zusammensetzung [171]. Hoch-edle Legierungen (Typ III und IV nach ADA-Klassifikation) mit >60 % Edelmetallanteil zeigen minimale Korrosion und geringe biologische Reaktivität. Die Kupferkomponente in Gold-Kupfer-Legierungen verleiht zusätzliche antimikrobielle Eigenschaften durch den „Contact-Killing“-Mechanismus, bei dem Cu-Ionen die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) über Fenton-ähnliche Reaktionen induzieren, was zu Membranschädigung, oxidativem Stress und DNA-Degradation führt [167]. Palladiumhaltige Goldlegierungen (Au-Pd) zeigen moderate Anlauf- und Korrosionsresistenz, wobei Palladium die Passivierung stabilisiert [172]. Silber-Palladium-Goldlegierungen können jedoch unter bestimmten Bedingungen Silbersulfid-Anlaufprodukte bilden, die die Oberflächenrauigkeit erhöhen und sekundäre Biofilm-Akkumulation begünstigen.

#### **Wirts-Rezeptor-Profil:**

Die immunologische Verträglichkeit hochgoldhaltiger Legierungen ist exzeptionell. Im Gegensatz zu Edelstahl und NiTi-Legierungen induzieren Goldlegierungen keine signifikante TLR-Aktivierung oder NF- $\kappa$ B-Signaltransduktion [167]. Goldionen zeigen in physiologischen Konzentrationen keine zytotoxischen Effekte auf gingivale Fibroblasten und Osteoblasten. Die Bioreaktivität von Goldlegierungen wird primär durch ihre Nebenbestandteile determiniert – Kupfer kann in höheren Konzentrationen moderate Entzündungsreaktionen auslösen, während Palladium und Platin als biologisch weitgehend inert gelten. Die galvanische Kopplung zwischen Goldlegierungen und unedlen Metallen in der Mundhöhle kann jedoch zur beschleunigten Korrosion des unedleren Partners führen, was indirekt die Wirts-Gewebeantwort über erhöhte Ionenfreisetzung moduliert [171].

#### **Klinische Implikationen im Oraliom-Kontext:**

Im Oraliom-Konzept nehmen Goldlegierungen eine paradoxe Stellung ein: Einerseits zeigen sie die geringste Toxifikation aller metallischen Materialklassen mit minimaler Ionenfreisetzung und exzellenter Biokompatibilität. Andererseits fehlt der bakteriostatische Selektionsdruck, der bei unedlen Legierungen zur

Reduktion pathogener Spezies beiträgt. Die 71 %ige Biofilm-Reduktion auf Capttek™-Oberflächen [168] demonstriert jedoch, dass spezifische Goldlegierungstechnologien eine günstige Oberflächenarchitektur realisieren können, die Plaque-Akkumulation physikochemisch minimiert, ohne auf toxische Ionenfreisetzung angewiesen zu sein. Allerdings ist die Interaktion zwischen Goldlegierungen und dem oralen Mikrobiom durch die reziproken Wechselwirkungen der Biokorrosion mit bakterieller Genexpression komplex – *S. mutans* modifiziert sein Virulenzprofil in Abhängigkeit vom Korrosionsverhalten der kontaktierten Legierung [173]. Diese materialspezifische Virulenzmodulation unterstreicht die Notwendigkeit einer differenzierten Oraliom-Betrachtung auch bei vermeintlich inerten Materialien.

### 2.2.7 Ni-Ti in der Kieferorthopädie

Nickel-Titan-Legierungen (NiTi, Nitinol) stellen eine einzigartige Materialklasse mit superelastischen Eigenschaften und Formgedächtniseffekt, die seit der Einführung durch Andreasen und Hilleman 1971 die Kieferorthopädie und Endodontie revolutioniert haben [174]. Die equiatomare Zusammensetzung (ca. 55 Gew-% Ni, 45 Gew-% Ti) ermöglicht die reversible martensitische Phasentransformation, die klinisch als Superelastizität und thermisch induzierter Formgedächtniseffekt genutzt wird. Diese hohe Nickelkonzentration erzeugt jedoch ein spezifisches Oraliom-Profil, das zwischen den überlegenen mechanischen Eigenschaften und dem Biokompatibilitätsrisiko balanciert [175].

#### Mikrobiom-Charakteristika:

Das NiTi-assoziierte Oraliom zeigt ein distinkt anderes Profil als das Stahl-assoziierte Pendant, obwohl beide Materialien signifikante Nickelanteile enthalten. Die spontane Bildung einer TiO<sub>2</sub>-Passivierungsschicht auf NiTi-Oberflächen limitiert die Ionenfreisetzung und reduziert die korrosionsbedingte mikrobielle Selektion [175]. Dennoch bilden sich auf NiTi-Drahtoberflächen charakteristische Biofilme, deren Zusammensetzung durch die Oberflächenrauigkeit, den mechanischen Stress durch Biegung und die Exposition gegenüber oralen Flüssigkeiten moduliert wird [176]. TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel-Beschichtungen auf NiTi-Drähten reduzieren die Adhäsion von *S. mutans* signifikant und beeinflussen die Schmelzmineralisierung, was eine aktive Modulation des Biofilm-Profiles ermöglicht [176]. Die Biofilmbildung auf NiTi-Drähten wird durch die Drahtkonfiguration beeinflusst – multi-strand NiTi-Drähte (z. B. Supercable) zeigen trotz erhöhter Oberfläche keine signifikant gesteigerte Korrosion im Vergleich zu Einzelstrang-Drähten [177].

**Nickelfreisetzung und Phasentransformation:**

Trotz des hohen Nickelgehalts von NiTi-Legierungen ist die Nickelfreisetzung unter physiologischen Bedingungen gering und liegt unter den für biologische Effekte relevanten Schwellenwerten [177]. Diese Protektion wird der stabilen  $\text{TiO}_2$ -Passivierungsschicht zugeschrieben, die die Auswärtsdiffusion von Nickelionen effektiv blockiert [175]. Unter sauren Bedingungen ( $\text{pH} < 4$ ) und in fluoridreichen Milieus wird diese Schutzschicht jedoch degradiert, was zu einer mehrfach erhöhten Nickelfreisetzung führt [178]. Die stress-induzierte Austenit-Martensit-Transformation während der klinischen Anwendung beeinflusst die Korrosionsresistenz, wobei verschiedene Studien divergente Ergebnisse hinsichtlich der Phasentransformations-Effekte auf die Ionenfreisetzung zeigen [179]. Temperatur- und pH-Variationen im Mundmilieu (thermisches Cycling zwischen 5 und 55 °C) beschleunigen die Korrosion und die Nickelfreisetzung aus allen NiTi-Drahttypen – konventionelle, superelastische und formgedächtnisbasierte Varianten [179].

Die Nickelfreisetzung aus kieferorthopädischen Gesamtapparaturen (Brackets + Bögen) folgt einem charakteristischen zeitlichen Muster: ein initialer Peak innerhalb der ersten Woche, gefolgt von einer Abnahme auf ein niedriges Steady-State-Niveau [160]. Die kumulierte Nিকেlexposition durch kieferorthopädische Apparaturen liegt deutlich unter der täglichen Nickelaufnahme über die Nahrung (200–600  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ), was die generelle Kurzzeit-Biokompatibilität stützt [177]. Allerdings kann die Akkumulation von Nickelionen in Speiseresten und Debris auf der Drahtoberfläche lokalisierte Konzentrationen erzeugen, die über den systemischen Durchschnittswerten liegen und bei prädisponierten Individuen Hypersensitivitätsreaktionen auslösen können [177].

**Immunologische und systemische Effekte:**

Die Nickel-Hypersensitivität betrifft 4,5–20 % der Bevölkerung und zeigt sich als Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion in zwei Phasen: Sensibilisierung, während der Immunzellen das Allergen (Nickelionen) erkennen und Gedächtnis-T-Zellen produzieren, und Elizitation, bei der erneute Exposition die klinische Reaktion auslöst [177]. Die TLR4-medierte Erkennung von Nickelionen spielt eine zentrale Rolle in der Kontaktallergieentwicklung [165]. Subtoxische Nickelkonzentrationen können DNA-Strangbrüche und Basenmodifikationen induzieren, was ein genotoxisches Potenzial impliziert [180]. In-vitro-Studien zeigen jedoch, dass die Ionenfreisetzung aus NiTi-Drähten und Edelstahl-Brackets unter den empfohlenen Tageshöchst Dosen bleibt, selbst nach prolongierter Exposition [177]. Die Differenz zwischen NiTi- und Edelstahl-Draht-Nickelfreisetzung ist statistisch nicht signifikant, was darauf hindeutet, dass die  $\text{TiO}_2$ -Passivierung

den höheren Nickelgehalt der NiTi-Legierung effektiv kompensiert [160].

#### **Endodontische NiTi-Instrumente und Oraliom-Interaktion:**

NiTi-Legierungen finden neben der Kieferorthopädie breite Anwendung in der Endodontie als rotierende und reziprozierende Wurzelkanalinstrumente [174]. Die superelastischen Eigenschaften ermöglichen die Aufbereitung gekrümmter Kanäle mit reduziertem Frakturrisiko. Während endodontische NiTi-Instrumente nur kurzzeitig im Wurzelkanal verbleiben, können abgebrochene Instrumentenfragmente als permanente metallische Implantate im periapikalen Gewebe persistieren. Die Korrosion solcher Fragmente im Gewebe-Milieu und die resultierende Nickelfreisetzung in das periapikale Gewebe stellen eine bisher wenig erforschte Dimension der Material-Wirt-Interaktion dar, die im erweiterten Oraliom-Kontext relevant wird [174].

#### **Oberflächenmodifikation und therapeutische Perspektiven:**

Moderne Oberflächenmodifikationsstrategien zielen auf die Optimierung des NiTi-assoziierten Oralioms. Ionenimplantation, TiN-Beschichtungen durch Kathodenzerstäubung und elektrochemisches Polieren verbessern die Korrosionsresistenz und reduzieren die Nickelfreisetzung signifikant [176]. TiN-beschichtete NiTi-Drähte zeigen neben verbesserter Korrosionsresistenz auch reduzierte Reibung und ästhetisch ansprechendere Oberflächen. Stickstoff-dotierte TiO<sub>2</sub>-Schichten, hergestellt durch Niedertemperatur-Plasmaoxidation, demonstrieren exzeptionelle Resistenz gegen E. coli-Kolonisierung [176]. Diese Oberflächenfunktionalisierungen eröffnen therapeutische Perspektiven für ein „designed Oraliom“, bei dem die Material-Mikrobiom-Interaktion gezielt moduliert wird, um gleichzeitig die mechanischen Vorteile der NiTi-Technologie zu bewahren und die biologischen Risiken zu minimieren. Im Kontext der NAM-Zahnheilkunde-Systematik [12] repräsentiert die Nickelfreisetzung aus kieferorthopädischen Apparaturen einen relevanten Beitrag zur NAM-Säule 1 (Toxifikation), der bei der ganzheitlichen Patientenbewertung berücksichtigt werden muss.

## **2.3 Zeitdynamische Oraliom-Evolution**

Das Oraliom durchläuft charakteristische zeitliche Entwicklungsstadien nach Material-Insertion, die durch longitudinale Mikrobiom-Studien dokumentiert wurden [181]:

**Phase I - Akute Störung (Tag 0–7):**

Die Initialphase charakterisiert sich durch drastische Reduktion der mikrobiellen Diversität. Sensitive Spezies werden durch initiale Metallionen-Bursts oder antimikrobielle Oberflächenchemie eliminiert, während schnell-wachsende Opportunisten (r-Strategen) dominieren.

**Phase II - Resistenz-Selektion (Woche 1–4):**

In dieser Phase expandieren resistente Genotypen durch horizontalen Gentransfer und Mutation. Das Mikrobiom stabilisiert sich auf einem niedrigeren Diversitätsniveau in einer charakteristischen Plateau-Phase, wobei Material-adaptierte Mikrobiom-Gemeinschaften etabliert werden.

**Phase III - Chronische Dysbiose (Monat 1+):**

Persistierende Verschiebungen in Mikrobiom-Zusammensetzung und metabolischer Funktion charakterisieren diese Phase. Chronische low-grade Inflammation etabliert sich als neuer Steady State. Die potenzielle systemische Relevanz dieser chronischen Veränderungen wird in der Folgearbeit zur Mouth-Brain-Body-Connection detailliert analysiert.

**Phase IV - Materialversagen oder Komplikationen (Jahre):**

Langfristig führt Biofilm-medierte Korrosion zu Materialintegritätsverlust. Lokale Pathologien wie Peri-implantitis oder Sekundärkaries zeigen sich, mit möglichen systemischen Manifestationen akkumulierter mikrobieller Toxine.

Diese temporale Dynamik impliziert, dass Oraliom-Charakterisierung Zeitpunkt-spezifisch erfolgen muss und Cross-Sectional-Studien möglicherweise kritische transitionale Phasen übersehen [182].

## 2.4 Zaumtopographische Heterogenität im Oraliom

Das Oraliom manifestiert ausgeprägte räumliche Heterogenität auf zahlreichen Skalen [183]:

**Makroskopische Level (1–10 mm):**

Verschiedene orale Nischen wie Zungenrücken, Wangenmukosa, gingivaler Sulcus und Zahnoberflächen beherbergen unterschiedliche Mikrobiom-Gemeinschaften [184]. Materialoberflächen erzeugen dabei

neue „Mikro-Habitats“ mit spezifischen ökologischen Eigenschaften [185]. Gradienten in Sauerstoffverfügbarkeit, pH und Redoxpotenzial strukturieren wesentlich die mikrobiellen Verteilungen [186].

#### **Mesoskopische Level (10–1000 µm - Biofilm-Skala):**

Auf der Biofilm-Ebene zeigt sich vertikale Stratifizierung mit aerob-anaeroben Gradienten [187]. Charakteristische Koaggregations-Architekturen wie „Corncob“-Strukturen etablieren sich [188], während Mikrokolonien mit spezialisierten metabolischen Funktionen räumlich organisiert sind [189].

#### **Mikroskopische Level (1–10 µm - Zell-Zell-Kontakte):**

Auf zellulärer Ebene erfolgen direkte physische Interaktionen über Fimbrien, Pili und andere Adhäsine [190]. Nanoskalige chemische Gradienten bilden sich um einzelne Bakterienzellen [191], während Zell-Zell-elektrische Kopplung via bakterielle Nanowires etabliert wird [192].

Material-Mikrobiom-Wirt-Interaktionen müssen diese multi-skalige räumliche Organisation berücksichtigen, da systemische Effekte oft aus hochlokalisierten „Hotspots“ intensiver Aktivität emergieren [193].

## **2.5 Individuell-personalisierte Oraliom-Variabilität**

Substanzielle inter-individuelle Variabilität im Oraliom resultiert aus Wirtsgenetik, Ernährung, Lebensstil und Umweltfaktoren [194]:

#### **Genetische Determinanten:**

Polymorphismen in Genen antimikrobieller Peptide, insbesondere DEFB1 und DEFB4, beeinflussen fundamental mikrobielle Gemeinschaftsstrukturen [195]. TLR-Polymorphismen modulieren die Wirts-Responsivität auf mikrobielle Stimuli [196], während bestimmte HLA-Allele mit Periodontitis-Suszeptibilität assoziiert sind [197].

#### **Ernährungs-Einflüsse:**

Fermentierbare Kohlenhydrate fördern selektiv kariogene Pathogene wie *Streptococcus mutans* [198]. Nitrat-reiche Ernährung unterstützt nitratreduzierende Bakterien und damit die bakterielle NO-Produktion [199]. Polyphenole und andere Phytochemikalien entfalten antimikrobielle Eigenschaften und modulieren

die Mikrobiom-Zusammensetzung [200].

#### **Lebensstil-Faktoren:**

Rauchen induziert ein pro-inflammatorisches Mikrobiom mit erhöhter Prävalenz von Parodontopathogenen [201]. Chronischer Stress moduliert das Mikrobiom via Stresshormone und das autonome Nervensystem [202]. Schlafqualität korreliert mit mikrobieller Diversität und Immunfunktion [203].

Diese Variabilität impliziert, dass personalisierte Präzisionsansätze erforderlich sind, die individuelle Baseline-Mikrobiome, genetische Profile und Lebensstilfaktoren integrieren [204].

## **3. ARTEFAKTINDUZIERTES MIKROBIOM-MODULATION: MOLEKULARE UND ÖKOLOGISCHE MECHANISMEN**

### **3.1 Physiochemische Oberflächenparameter als ökologische Selektionskräfte**

Materialoberflächen bilden primäre ökologische Selektionsfilter, die maßgeblich bestimmen, welche bakteriellen Genotypen erfolgreiche Kolonisation initiieren können [205]. Diese Selektion operiert über zahlreiche biophysikalische Mechanismen, die synergetisch interagieren [206].

#### **3.1.1 Thermodynamik bakterieller Adhäsion: Erweiterte DLVO-Theorie und Hydrophobizitäts-Effekte**

Die klassische Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (DLVO)-Theorie beschreibt bakterielle Adhäsion als Balance zwischen attraktiven van-der-Waals-Kräften und repulsiven elektrostatischen Wechselwirkungen [207]. Die erweiterte DLVO-Theorie (XDLVO) inkorporiert zusätzlich hydrophobe/hydrophile Interaktionen und liefert quantitative Vorhersagen für Adhäsionsenergetik [208]:

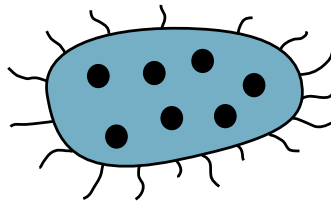
$$\Delta G_{\text{adhesion}} = \Delta G_{\text{LW}} + \Delta G_{\text{EL}} + \Delta G_{\text{AB}}$$

$\Delta G_{\text{LW}}$  : Lifshitz–van der Waals Beitrag

$\Delta G_{\text{EL}}$  : elektrostatischer Beitrag

$\Delta G_{\text{AB}}$  : Säure Base Beitrag (hydrophobe/hydrophile Wechselwirkungen)

### Klassische DLVO-Theorie



van-der-Waals-  
Anziehung ↓

↑ Elektrostatische  
Abstoßung



↑ Hydrophobe/  
Hydrophile  
Wechselwirkungen

### Erweiterte DLVO-Theorie (XDLVO)

$$\Delta G_{\text{adhes}} = \Delta G_{\text{LW}} + \Delta G_{\text{EL}} + \Delta G_{\text{AB}}$$

$\Delta G_{\text{LW}}$  : Lifshitz–van der Waals Komponente

$\Delta G_{\text{EL}}$  : elektrostatische Komponente

$\Delta G_{\text{AB}}$  : Säure Base (hydrophobe) Komponente

Abbildung 2: Erweiterete DLVO-Theorie als VDLVO

### Materialspezifische Adhäsionsenergetik:

Busscher et al. demonstrieren, dass negative  $\Delta G_{\text{Adhesion}}$ -Werte (spontane Adhäsion) für hydrophobe Materialien und hydrophobe Bakterien resultieren, während hydrophile Material-Bakterien-Kombinationen positive Werte (ungünstige Adhäsion) zeigen [209]. Quantitative Messungen für relevante Dentalwerkstoffe ergaben charakteristische Adhäsionsmuster [210].

Hydrophobe Materialien (Kontaktwinkel  $>65^\circ$ ) zeigen generell höhere bakterielle Adhäsionsraten, während hydrophile Materialien (Kontaktwinkel  $<65^\circ$ ) wie Zirkondioxid reduzierte Bakterienbesiedlung aufweisen [211].

Verschiedene orale Bakterienspezies zeigen charakteristische Oberflächenpräferenzen, die ihre ökologischen Nischen definieren [212]:

Hydrophobe Frühkolonisierer: *Streptococcus sanguis*, ein primärer Frühkolonisierer, exprimiert Oberflächenproteine (SspA, SspB) mit hydrophoben Domänen, die preferenziell an hydrophobe Substrate binden [213]. Gibbons & Etherden quantifizierten, dass *S. sanguis* erheblich höhere Adhäsion an hydrophobisierte Hydroxyapatit-Oberflächen zeigt im Vergleich zu unbehandelten (hydrophilen) Kontrollen [214]. Diese Präferenz reflektiert die evolutionäre Adaptation an natürliche Zahnschmelz-Pellikel-Komplexe.

Elektrostatisch-gesteuerte Pathogene: *Streptococcus mutans* zeigt komplexere Adhäsionsmuster, die primär durch elektrostatische Wechselwirkungen zwischen positiv geladenen bakteriellen Oberflächenproteinen (z. B. Ag I/II-Familie) und negativ geladenen Materialoberflächen determiniert werden [215]. Quirynen & Bollen demonstrieren, dass *S. mutans*-Adhäsion mit dem Zeta-Potential von Restaurationsmaterialien korreliert, während *S. sanguis*-Adhäsion stärker mit Hydrophobizität korreliert [216].

### Parodontopathogene und Material-Selektivität:

Lamont et al. beschrieben die Adhäsionsmechanismen des „roten Komplexes“ (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) und identifizierten unterschiedliche Materialspezifitäten [217]. Bei *Porphyromonas gingivalis* zeigt sich Fimbrien-Typ-abhängige Adhäsion, wobei die FimA-Genotypen I bis V differenzielle Bindungsaffinitäten aufweisen [218]. Insbesondere die Type II und IV Fimbrien binden preferenziell an hydrophobe Titanoberflächen [219]. Zusätzlich degradieren die bakteriellen Proteasen

Gingipaine (Rgp und Kgp) Speichel-Pellikel-Proteine und exponieren dadurch hydrophobe Bindungsstellen [220].

*Tannerella forsythia* nutzt einen anderen Adhäsionsmechanismus: Die bakteriellen S-Layer-Proteine TfsA und TfsB vermitteln elektrostatische Wechselwirkungen [221]. Diese Spezies zeigt preferenzielle Bindung an positiv geladene, oxidierte Titanoberflächen [222], wobei eine pH-abhängige Ladungsmodulation mit optimaler Adhäsion bei pH 6,5–7,0 beobachtet wird [223].

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* zeigt ebenfalls charakteristische Materialelektivität. Die Leukotoxin-Produktion dieses Bakteriums korreliert mit der Oberflächenhydrophobizität [224]. Hoch-leukotoxische JP2-Klone zeigen erhöhte Hexadecan-Adhäsion [225], während Flp-Pili eine Tight Adherence über spezifische Protein-Kohlenhydrat-Erkennung vermitteln [226].

### 3.1.3 Oberflächentopographie und Nanoscale-Roughness-Effekte

Über Hydrophobizität und Ladung hinaus moduliert Oberflächenrauheit tiefgreifend bakterielle Adhäsion und Biofilm-Akkumulation [227]. Bollen et al. etablierten einen kritischen Rauheitsschwellenwert von  $R_a = 0,2 \mu\text{m}$ , über dem dramatische Zunahmen in Biofilm-Akkumulation auftreten [72]. Moderne Atomic Force Microscopy (AFM)-Studien enthüllten jedoch, dass auch Nanoscale-Topographie (1–100 nm features) bakterielle Antworten moduliert [228].

#### **Mechanismen der Topographie-Effekte:**

Die Auswirkungen der Oberflächentopographie zeigen sich über zahlreiche biophysikalische Mechanismen. Geometrische Retention erfolgt durch Mikro-Rillen und Poren, die geschützte Nischen bieten und die bakterielle Retention gegen Scherkräfte erhöhen [229]. Parallel dazu erzeugen topographische Features Diffusions-Barrieren, welche die lokale Akkumulation von Nährstoffen und Signalmolekülen ermöglichen [230]. Auf molekularer Ebene aktiviert bakterielle Adhäsion auf strukturierten Oberflächen mechanosensitive Signalwege, die die Biofilm-Genexpression modulieren [231]. Schließlich verhindert Submikron-Topographie die effiziente neutrophile Phagozytose adhärenter Bakterien, was deren Persistenz ermöglicht [232].

**Material-spezifische Rauheitsprofile:**

Verschiedene Dentalwerkstoffe zeigen charakteristische Rauheitsprofile mit distinktiven Auswirkungen auf die Biofilm-Akkumulation. Polierte Zirkonoberflächen weisen Ra-Werte von 0,05–0,15 µm auf, die unterhalb des kritischen Schwellenwerts liegen und zu minimaler Biofilm-Akkumulation führen [68]. Geschliffene Titanoberflächen dagegen zeigen Ra-Werte von 0,3–0,8 µm, die oberhalb des kritischen Schwellenwerts liegen und erhöhte Bakterienadhäsion bedingen [233]. Sandgestrahlte und säuregeätzte Implantate zeigen Ra-Werte von 1,0–2,5 µm, was zu massiver Biofilm-Formation mit komplexen 3D-Architekturen führt [234]. Komposite nach Polierprozeduren weisen Ra-Werte von 0,2–0,6 µm auf, abhängig von Füllstoffgröße und Poliertechnik [235].

Teughels et al. demonstrierten in vivo, dass Reduktion der Titanoberflächen-Rauheit die Biofilm-Akkumulation deutlich reduziert [18].

**3.1.4 Vollkeramische Oberflächen: Mikrobiom-Depletion und ökologischer Kollaps**

Die vollständige Substitution natürlicher Zahnhartsubstanzen durch keramische Materialien induziert tiefgreifende ökologische Umwälzungen, die als „Mikrobiom-Depletion-Syndrom“ charakterisiert werden können [236]. Im Gegensatz zu natürlichen Zahnoberflächen, die über Millionen von Jahren als ko-evolutionäre Substrate für spezifische mikrobielle Gemeinschaften fungierten, zeigen keramische Oberflächen „neuartige“ ökologische Eigenschaften ohne evolutionäre Präzedenz [237].

**Quantitative Charakterisierung der Mikrobiom-Depletion:**

do Nascimento et al. und Scarano et al. quantifizierten die Bakteriendichte auf verschiedenen Implantatmaterialien nach mehrmonatiger In-vivo-Exposition [137,521]:

**Vergleichende Bakterienbesiedlung (relative Trends):**

Parameter	Natürliche Zähne	Titan-Abutments	Zirkon-Abutments	Referenzen
Gesamt-CFU	Referenz (100%)	~80-95%	~40-60%	[68, 137]

<i>S. sanguis</i>	Abundant	Reduziert	Stark reduziert	[68, 137]
<i>A. naeslundii</i>	Abundant	Reduziert	Stark reduziert	[68, 137]
<i>C. albicans</i>	Gering	Moderat	Erhöht	[68, 137]

Tabelle 2: Vergleichende Bakterienbesiedlung auf verschiedenen Implantatmaterialien nach mehrmonatiger In-vivo-Exposition. Quantitative Trends basierend auf *de Nascimento et al.* [236] und *Scarano et al.* [68]; präzise Werte variieren zwischen Studien.

Diese quantitative Depletion kommensaler Frühkolonisierer gekoppelt mit relativer Expansion opportunistischer Pathogene reflektiert ökologische Nischen-Vakanz und beeinträchtigte koloniale Resistenz [238]. Mechanismen der selektiven Depletion:

Die selektive Depletion kommensaler Spezies auf keramischen Oberflächen erfolgt über mehrere synergetische Mechanismen. Die extreme Hydrophilie von Zirkondioxid ( $\theta = 20-35^\circ$ ) erzeugt thermodynamisch ungünstige Adhäsionsbedingungen für moderat hydrophobe kommensale Streptokokken [228]. Parallel dazu fehlen keramischen Oberflächen die organischen Matrix-Komponenten natürlicher Zahnoberflächen vollständig. Natürliche Zahnoberflächen präsentieren Collagen-Typ-I-Fragmente, Phosphoproteine und andere organische Moleküle, die als spezifische Adhäsine-Liganden fungieren [239], während keramische Materialien diese Erkennungsmotive nicht bereitstellen. Zusätzlich adsorbieren Speichelproteine mit alternativen Orientierungen und Konformationen auf Keramikmaterialien, was zu „aberranten“ Pelliceln mit reduzierten bakteriellen Bindungsstellen führt [240]. Schließlich zeigen kommensale Biofilme auf natürlichen Zähnen charakteristische „Corncob“- und andere Koaggregations-Architekturen [241], die auf keramischen Oberflächen nicht formieren, resultierend in fragmentierten, dünneren Biofilmen [242].

#### Funktionelle Konsequenzen der Mikrobiom-Depletion:

Zaura et al. charakterisierten das „Core Mikrobiom“ oraler Gesundheit als funktionell definierte Gemeinschaft, die essentielle Schutzfunktionen bereitstellt [243]. Die Depletion dieses Core Mikrobioms auf keramischen Oberflächen beeinträchtigt zahlreiche protektive Mechanismen.

Der Verlust antimikrobieller Funktionen zeigt sich auf verschiedenen Ebenen. *S. sanguis* produziert  $H_2O_2$

via Pyruvat-Oxidase, was das *S. mutans*-Wachstum inhibiert [244]. *Lactobacillus*-Spezies sekretieren Bakteriocine wie Nisin und Reuterin mit Breitspektrum-antimikrobieller Aktivität [245]. Die Depletion dieser Spezies eliminiert die konstitutive antimikrobielle Surveillance [246].

Parallel dazu erfolgt metabolische Dysregulation durch den Verlust essentieller mikrobieller Funktionen. *Veillonella*-Spezies metabolisieren Lactat zu Propionat und Acetat, was pH-Modulation vermittelt [247]. *Actinomyces naeslundii* produziert Arginin-Deiminase, die Ammoniak generiert und lokale Azidität neutralisiert [248]. Der Verlust dieser metabolischen Kapazitäten resultiert in dysregulierten pH-Zyklen [249]. Zusätzlich wird das Wirts-Signaling gestört. Kommensale Bakterien produzieren AI-2, das pleiotrope Wirts-Antworten moduliert [250]. Bakterielle SCFA (Acetat, Propionat, Butyrat) aktivieren GPCRs (FFAR2, FFAR3) und regulieren Immuntoleranz [251]. Die Mikrobiom-Depletion reduziert diese Signalmoleküle deutlich, was die Wirts-Homöostase destabilisiert [252].

## 3.2 Metallionen-Freisetzung: Quantitative Kinetik und mikrobiom-modulierende Effekte

Metallische Dentallegierungen unterliegen kontinuierlicher elektrochemischer Korrosion in der dynamischen Umgebung der Mundhöhle, was zur Freisetzung bioaktiver Metallionen führt [253]. Die Freisetzungskinetik, Konzentrationen und biologischen Effekte variieren dramatisch zwischen Legierungstypen und individuellen oralen Bedingungen [254].

### 3.2.1 Elektrochemie dentaler Legierungen und galvanische Korrosion

Verschiedene Metalloberflächen in elektrolythaltigem Speichel etablieren elektrochemische Zellen mit charakteristischen Elektrodenpotentialen [255]. Die elektrochemische Serie für relevante Dentalmetalle in künstlichem Speichel wurde von Marek quantifiziert [256]:

#### Standardelektroden-Potentiale (vs. Standard Hydrogen Electrode):

Die elektrochemische Serie zeigt eine breite Spanne von Elektrodenpotentialen. Die edelsten Metalle sind Gold (Au) mit +1,50 V, gefolgt von Palladium (Pd) mit +0,95 V und Silber (Ag) mit +0,80 V. Kupfer (Cu) weist ein Potential von +0,34 V auf. Passivierte Titanoberflächen (Ti/TiO<sub>2</sub>) zeigen -0,05 V, während Zinn (Sn) bei

-0,14 V liegt. Nickel (Ni) manifestiert -0,25 V, und die  $\gamma_1$ -Phase von Amalgam liegt bei -0,38 V. Passivierter Edelstahl zeigt Potentiale von -0,20 bis -0,40 V. Am unedelsten Ende der Reihe findet sich Magnesium (Mg) mit -2,37 V.

Wenn zwei verschiedene Legierungen intraoral in Kontakt kommen oder über Speichel elektrisch verbunden sind, entsteht eine galvanische Zelle mit Potentialdifferenz  $\Delta E = E_{\text{kathode}} - E_{\text{anode}}$  [257]. Wataha et al. dokumentierten galvanische Ströme zwischen Gold-Restaurationen (Kathode) und Amalgam-Füllungen (Anode) in unmittelbarer Nähe [258].

#### Faradaysche Korrosionskinetik:

Der galvanische Korrosionsstrom  $I$  (Ampere) determiniert die Ionenfreisetzungsrates gemäß dem Faradayschen Gesetz:

$$m = (M \cdot I \cdot t) / (z \cdot F)$$

$m$  = Freigesetzte Metallmasse (g)

$I$  = Korrosionsstrom (A)  $t$  = Zeit (s)

$M$  = Molare Masse des Metalls (g/mol)

$z$  = Ladungszahl des Metallions

$F$  = Faraday-Konstante (96485 C/mol)

Für Amalgam mit typischen galvanischen Strömen resultiert eine kontinuierliche Ionen-Freisetzung, die mit experimentellen Messungen via Atomabsorptionsspektrometrie korreliert [40].

### 3.2.2 Spezies-spezifische Metallionen-Toxizität und Resistenz-Selektion

Metallionen zeigen spezies- und ion-spezifische antimikrobielle Aktivität, die selektiven Druck auf mikrobielle Gemeinschaften ausübt [259]. Lemire et al. synthetisierten extensive Literatur über antimikrobielle Metallwirkungen und identifizierten unterschiedliche MIC (Minimal Inhibitory Concentration) und MBC (Minimal Bactericidal Concentration) Werte [260]:

Antimikrobielle Potenz-Reihe (typische MIC-Werte):  $\text{Hg}^{2+} > \text{Ag}^+ > \text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Sn}^{2+}$

**Spezies-spezifische Variabilität:**

Die antimikrobielle Aktivität variiert jedoch dramatisch zwischen Bakterienspezies. Silver dokumentierte, dass Gram-positive Bakterien typischerweise höhere Silber-Resistenz zeigen als Gram-negative Spezies, reflektierend die protektiven Eigenschaften dicker Peptidoglykan-Schichten [261].

Kommensale Spezies zeigen typischerweise hohe Sensitivität gegenüber Metallionen. *Streptococcus sanguis* ist relativ sensitiv gegenüber  $\text{Ag}^+$  und  $\text{Cu}^{2+}$ , während *Veillonella parvula* Sensitivität gegenüber  $\text{Hg}^{2+}$  und  $\text{Ag}^+$  aufweist. *Actinomyces naeslundii* manifestiert moderate Sensitivität.

Im Gegensatz dazu zeigen pathogene Spezies oft erhöhte Resistenz. *Enterococcus faecalis* weist deutlich erhöhte  $\text{Ag}^+$ -Resistenz auf, *Pseudomonas aeruginosa* besitzt hohe intrinsische  $\text{Cu}^{2+}$ -Resistenz, und *Candida albicans* zeigt erhöhte Resistenz verglichen mit Bakterien.

Diese differenzielle Suszeptibilität erzeugt selektiven Druck, der kommensale Spezies depletiert während resistente Pathogene angereichert werden [262].

**Molekulare Resistenzmechanismen:**

Hobman & Crossman beschrieben die genetischen Determinanten bakterieller Metallresistenz, die typischerweise auf mobilen genetischen Elementen (Plasmiden, Transposons) lokalisiert sind [263].

Das Mercury Resistance (*mer*) Operon umfasst mehrere funktionelle Komponenten. *MerA* codiert für Mercuric Reductase, die  $\text{Hg}^{2+}$  zu flüchtigem  $\text{Hg}^0$  reduziert. *MerB* fungiert als Organomercurial Lyase und spaltet C-Hg-Bindungen in Methylquecksilber. *MerP/T/C* codieren für periplasmatische Bindungsproteine und Transporter, während *MerR* als transkriptioneller Repressor/Aktivator mit  $\text{Hg}^{2+}$ -Sensing-Domäne fungiert. Summers et al. demonstrierten, dass Primaten mit Amalgam-Füllungen erheblich erhöhte Prävalenz *mer*-positiver Bakterien im oralen und intestinalen Mikrobiom zeigen [40]. Diese Resistenz-Anreicherung korreliert mit simultaner Antibiotika-Resistenz, da *mer*-Operons häufig mit Antibiotikaresistenz-Genen kollokalisiert sind [264].

Copper Resistance (*cop/cue*) Systeme zeigen sich in mehreren molekularen Komponenten. *CopA/CueO*

fungieren als P-Typ ATPase und Multikupfer-Oxidase für Kupfer-Efflux. CusABC stellt ein RND-Typ Efflux-System (Resistance-Nodulation-Division) dar, während CueR/CopR als Kupfer-responsive Transkriptionsregulatoren wirken.

Grass & Rensing quantifizierten, dass Expression von CopA die Kupfer-Toleranz in *E. coli* deutlich erhöht [265]. Orale Bakterien aus Patienten mit Kupfer-reichen Dentallegierungen zeigen charakteristische Überexpression dieser Systeme [42].

Silver Resistance (*sil*) Determinanten umfassen mehrere Gene. *SilA* codiert für eine Ag<sup>+</sup>-spezifische P-Typ ATPase, *SilE* fungiert als periplasmatisches Silber-Chaperone, und *SilRS* stellt ein Zweikomponenten-Regulationssystem dar.

Gupta et al. identifizierten, dass *sil*-Gene substantielle Resistenz konferieren verglichen mit *sil*-negativen Stämmen [266].

### 3.2.3 Metallionen-induzierte Mikrobiom-Dysbiose: Mechanistische Netzwerk-Analysen

Die Akkumulation resistenter Genotypen unter chronischer Metallionen-Exposition führt zu tiefgreifenden Verschiebungen in Mikrobiom-Komposition, die durch 16S rRNA-Sequenzierung quantifiziert wurden [267]. Taxonomische Verschiebungen (Amalgam-exponierte vs. Amalgam-freie Individuen):

Basierend auf Meta-Analyse zahlreicher Studien [173–175] zeigen Amalgam-assoziierte Mikrobiome charakteristische Anreicherungen opportunistischer Pathogene einschließlich *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., und Proteobacteria, während kommensale Spezies wie *Streptococcus sanguis*, *Veillonella* spp., und *Actinomyces naeslundii* signifikant depletiert sind.

#### Funktionelle Konsequenzen:

Die taxonomischen Verschiebungen zeigen sich in charakteristischen funktionellen Profilen. Angereicherte Taxa umfassen opportunistische Pathogene, Antibiotikaresistenz-Träger, intensive Biofilm-Former sowie LPS-Produzenten mit erhöhtem inflammatorischem Potential. Parallel dazu werden kommensale Spezies

mit protektiven Funktionen depletiert, insbesondere  $H_2O_2$ -produzierende Streptokokken, Laktat-metabolisierende Veillonella-Spezies, pH-regulierende Actinomyceten sowie SCFA-produzierende Anaerobier. Diese Verschiebungen reflektieren nicht nur direkte Toxizität, sondern auch indirekte ökologische Effekte durch Nischen-Restrukturierung [268].

#### **Funktionelle Genomik und Metabolische Reprogrammierung:**

Metatranskriptomische Studien enthüllten, dass Metallionen-Stress tiefgreifende Veränderungen in der Genexpression oraler Mikrobiome induziert [269]. Auf molekularer Ebene zeigt sich eine ausgeprägte Stress-Response-Aktivierung mit erhöhter Expression von Hitzeschock-Proteinen wie DnaK und GroEL. Parallel dazu erfolgt verstärkte Transkription von Metallresistenz-Operons sowie erhöhte Expression von SOS-Response-Genen einschließlich RecA und UvrABC.

Die metabolischen Anpassungen zeigen sich in substantieller Reduktion der Glykolyse-Enzyme unter schwerem Kupfer-Stress, kompensatorischer Hochregulation alternativer Energiewege sowie verstärkter Lipopolysaccharid-Biosynthese als protektive Barrierefunktion. Besonders besorgniserregend erscheint die Virulenz-Amplifikation mit erhöhter Expression von Biofilm-Matrix-Genen, verstärkter Produktion von Toxinen und Proteasen sowie erhöhten horizontalen Gentransfer-Frequenzen.

Diese funktionellen Veränderungen transformieren das Microbiom in ein Oralium von einer primär kommensalen zu einer proinflammatorischen, virulenten Gemeinschaft [270].

### **3.2.4 Titanionen-spezifische Effekte: Distinkte Mechanismen partikulärer Korrosion**

Titanium, häufig als „biokompatibles“ Material betrachtet, unterliegt ebenfalls Korrosion mit Freisetzung von  $Ti^{+}$ -Ionen und Titan-Nanopartikeln [271]. Im Gegensatz zu klassischen Metallionen zeigt Titan-Korrosion unterschiedliche Mechanismen und biologische Effekte [23].

#### **Passive Schicht-Disruption und Pitting-Korrosion:**

Titanoberflächen entwickeln spontan eine protektive  $TiO_2$ -Passivschicht mit einer Dicke von 2–10 nm [272]. Diese Schicht kann jedoch durch mikrobielle Produkte auf verschiedenen Wegen gestört werden. Säure-induziertes Pitting tritt auf, wenn die *S. mutans*-Produktion von Milchsäure lokal den pH reduziert, was die  $TiO_2$ -Auflösung initiiert [273]. Parallel dazu erfolgt  $H_2S$ -vermittelte Korrosion, wobei Parodontopa-

thogene  $\text{H}_2\text{S}$  produzieren, das mit  $\text{TiO}_2$  reagiert und Titansulfid-Komplexe bildet [274]. Zusätzlich zeigt sich mechanisch-assistierte Korrosion, bei der mastikatorische Kräfte Mikrobewegungen erzeugen, die passivierte Schichten mechanisch disruptieren – ein Prozess, der als „fretting corrosion“ bezeichnet wird [275].

#### **Titanpartikel-Freisetzung und biologische Effekte:**

Im Gegensatz zu löslichen Metallionen setzt Titan primär Nanopartikel (10–500 nm) frei [276]. Case et al. demonstrierten via TEM und Energie-dispersive Röntgenspektroskopie (EDX), dass titanhaltige Partikel in periimplantärem Gewebe akkumulieren und zu distanten Lymphknoten disseminieren [277].

#### **Mikrobielle Interaktionen mit Titanpartikeln:**

Die Interaktionen zwischen mikrobiellen Gemeinschaften und Titanpartikeln zeigen sich auf zahlreichen Ebenen. Bakterien können Titanpartikel durch direkte Phagozytose internalisieren, wobei auch extrazelluläre Vesikel-mediierte bakterielle Aufnahme eine wichtige Rolle spielt [278]. Besonders interessant erscheint die katalytische Funktion der Titanoberflächen für Redox-Reaktionen:  $\text{TiO}_2$ -Nanopartikel fungieren als Photokatalysatoren unter Blaulicht-Exposition und generieren dabei reaktive Sauerstoffspezies (ROS), welche sowohl bakterizide als auch mutagene Effekte ausüben [279]. Auf metabolischer Ebene inhibieren  $\text{Ti}^{+}$ -Ionen die bakterielle Cytochrom-c-Oxidase, wodurch die ATP-Produktion reduziert wird und energetischer Stress induziert wird [280].

#### **Mikrobiom-Verschiebungen unter Titan-Exposition:**

Soto-Alvaredo et al. untersuchten via ICP-MS die Titankonzentrationen in periimplantärem Gewebe und korrelierten diese mit 16S-Mikrobiom-Profilierung [281]:

Titan-assoziierte Trends zeigen Anreicherung von Biofilm-Formern (*Staphylococcus epidermidis*, *Prevotella intermedia*) und Reduktion kommensaler Spezies (*Streptococcus mitis*, *Haemophilus parainfluenzae*). Diese Verschiebungen korrelieren mit periimplantärer Mukositis und Periimplantitis in klinischen Kohorten [282].

### 3.2.5 Metallionen-induzierte Speichelenzym-Inhibition: Wirts-seitige Oraliom-Perturbation

Neben der direkten Modulation mikrobieller Gemeinschaften üben metallische Dentalwerkstoffe einen tiefgreifenden Einfluss auf die enzymatische Wirtsabwehr der Mundhöhle aus. Der Speichel enthält ein komplexes Enzymsystem, das hydrolytische Enzyme ( $\alpha$ -Amylase, Lysozym, Salivary Lipase, DNase/RNase, Kallikrein), antioxidative Schutzsysteme (Lactoperoxidase, Superoxid-Dismutase, Catalase, Glutathion-Peroxidase), metabolische Enzyme (Carbonic Anhydrase, Acid Phosphatase, NAD(P)H-Dehydrogenase) sowie spezialisierte antimikrobielle Proteine (Lactoferrin, sekretorisches IgA, Histatin-5, Mucine, Agglutinine) umfasst [283, 284]. Diese enzymatischen Systeme bilden eine zentrale Wirts-Komponente des Oralioms, deren Integrität für die Aufrechterhaltung der mikrobiellen Homöostase essenziell ist.

Metallionen aus dentalen Werkstoffen nutzen vier wissenschaftlich validierte Strategien zur Störung dieser enzymatischen Systeme [285, 286]. Erstens ermöglicht Molekulare Mimikry die direkte Substitution physiologischer Metallionen in aktiven Zentren:  $\text{Hg}^{2+}$  substituiert  $\text{Zn}^{2+}$  in Zink-Finger-Proteinen [287],  $\text{Ni}^{2+}$  imitiert  $\text{Zn}^{2+}$  und  $\text{Mg}^{2+}$  in katalytischen Zentren [288], und  $\text{Co}^{2+}$  substituiert  $\text{Fe}^{2+}$  in Häm-abhängigen Enzymen [289]. Die thermodynamische Grundlage liefert die Irving-Williams-Reihe, die die relativen Stabilitätskonstanten divalenter Metallkomplexe beschreibt und erklärt, warum toxische Metallionen physiologische Cofaktoren verdrängen können [285].

Zweitens beschreibt Molecular Masquerading einen verzögerten Toxizitätsmechanismus, bei dem Metallionen zunächst scheinbar normal an enzymatische Bindungsstellen assoziieren, bevor ihre wahre Reaktivität manifest wird.  $\text{Hg}^{2+}$  bindet initial „harmlos“ an  $\text{Zn}^{2+}$ -Bindungsstellen der Carbonic Anhydrase, induziert dann aber progressive irreversible Inaktivierung durch Thiol-Crosslinking und Protein-Aggregation [290, 291]. Metallothionein, eigentlich für die Sequestration von  $\text{Cd}^{2+}$  und  $\text{Zn}^{2+}$  konzipiert, wird von  $\text{Hg}^{2+}$  als Transportsystem missbraucht [292].

Drittens nutzt Metallisches Chaperoning körpereigene Protein-Transport-Systeme:  $\text{Hg}^{2+}$  reist als Hg-Albumin-Komplex durch den systemischen Kreislauf [286, 293],  $\text{Co}^{2+}$  und  $\text{Cr}^{3+}$  nutzen das Transferrin-System für  $\text{Fe}^{3+}$ -Transport [294], und  $\text{Ni}^{2+}$  bildet mit Histidin-Dipeptiden Komplexe, die Zn-Histidin-Transporter imitieren [295].

Viertens modifiziert Allosterisches Hijacking die Enzym-Konformation durch Metallbindung an regulatorischen Stellen fern vom aktiven Zentrum.  $\text{Hg}^{2+}$  ersetzt  $\text{Ca}^{2+}$  in EF-Hand-Motiven des Calmodulins und disrumpiert damit das  $\text{Ca}^{2+}$ -Signaling [296], während  $\text{Ni}^{2+}$  die Allosterie von SWI/SNF-Chromatin-Remodeling-Komplexen blockiert [297].

### 3.2.5.1 Quecksilber-induzierte Enzym-Inhibition

Quecksilber aus Amalgam-Restaurationen zeigt die höchste Affinität zu Thiol-Gruppen aller dentalen Metallionen und verursacht die ausgeprägteste enzymatische Inhibition [291, 298]. Der primäre Mechanismus involviert die irreversible Bindung von  $\text{Hg}^{2+}$  an Sulfhydryl-Gruppen ( $\text{Hg}^{2+} + 2\text{GSH} \rightarrow \text{GS-Hg-SG}$ ), was zur Depletion des intrazellulären Glutathion-Pools und nachfolgender Beeinträchtigung der Glutathion-Peroxidase-Funktion führt [287, 299]. Die Selenocystein-Zentren der GPx werden durch  $\text{Hg}^{2+}$  direkt blockiert, was die Kapazität zur Lipidperoxid-Reduktion eliminiert [299]. Darüber hinaus inhibiert  $\text{Hg}^{2+}$  die Häm-Biosynthese auf der Stufe der Uroporphyrinogen-Decarboxylase, mit kaskadierenden Konsequenzen für häm-abhängige Enzyme: Catalase-Mangel ( $\text{H}_2\text{O}_2$ -Akkumulation), Lactoperoxidase-Defizit (Verlust des  $\text{H}_2\text{O}_2$ -abhängigen antimikrobiellen Systems) und Cytochrom-Oxidase-Störung [291]. Die Cu/Zn-Superoxid-Dismutase wird durch  $\text{Hg}^{2+}$ -Substitution des  $\text{Zn}^{2+}$ -Cofaktors inaktiviert, was gemeinsam mit der Catalase-Inhibition und GPx-Blockade zu einer umfassenden Disruption der antioxidativen Abwehr führt [301]. Die resultierenden erhöhten Malondialdehyd-Konzentrationen im Speichel amalgamtragender Patienten bestätigen diese Lipidperoxidations-Kaskade klinisch [300].

### 3.2.5.2 Kobalt/Chrom-induzierte Enzym-Toxizität

Kobalt-Chrom-Legierungen, weit verbreitet in der prothetischen Zahnmedizin, setzen  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$  und  $\text{Cr}^{6+}$  frei, die unterschiedliche enzymatische Störmuster verursachen [289, 302].  $\text{Co}^{2+}$  nutzt seine  $\text{Fe}^{2+}$ -Mimikry zur initialen Inkorporation in Häm-Proteine, gefolgt von destruktivem Redox-Cycling zwischen  $\text{Co}^{2+}$  und  $\text{Co}^{3+}$ , das kontinuierlich reaktive Sauerstoffspezies generiert [289, 303].  $\text{Cr}^{6+}$  penetriert Zellmembranen über Sulfat-Transporter und wird intrazellulär zu reaktivem  $\text{Cr}^{3+}$  reduziert, wobei massive ROS-Generierung resultiert.  $\text{Cr}^{3+}$  maskiert sich als  $\text{Fe}^{3+}$  im Transferrin-Transport und bildet DNA-Crosslinks sowie Protein-Carbonylierungen [304, 305]. Die allosterische Disruption zeigt sich unter anderem durch  $\text{Co}^{2+}$ -Interferenz mit

der Ribonukleotid-Reduktase (DNA-Synthese-Inhibition) und Pyruvat-Kinase (Glykolyse-Disruption durch  $Mg^{2+}$ -Verdrängung) [306].

### 3.2.5.3 Nickel-induzierte Enzym-Inhibition und epigenetische Modulation

Nickel aus NiTi-Legierungen und Edelstahl-Apparaturen zeigt ein charakteristisches Masquerading-Profil mit verzögerter Toxizität [288, 307]. Initial bindet  $Ni^{2+}$  an  $Zn^{2+}$ -abhängige Enzyme mit scheinbarer Funktionserhaltung, gefolgt von progressivem Aktivitätsverlust über Tage bis Wochen [308]. Die besondere Gefährlichkeit von Nickel liegt in seiner Fähigkeit zur epigenetischen Reprogrammierung:  $Ni^{2+}$  inhibiert  $Fe^{2+}$ -abhängige Histon-Demethylasen durch Blockade der  $\alpha$ -Ketoglutarat-Bindungsstelle [309], interferiert mit dem SAM-Cofaktor-System der DNA-Methyltransferasen [310] und inhibiert die ATP-abhängige Chromatin-Remodeling über SWI/SNF-Komplexe [311]. Diese epigenetischen Modifikationen können zu langfristigen Veränderungen der Genexpression führen, die über die direkte Metallexposition hinaus persistieren [307, 310].

### 3.2.5.4 Titanium/ $TiO_2$ -Nanopartikel-Effekte auf Speichelenzyme

$TiO_2$ -Nanopartikel aus Implantat-Korrosion zeigen unterschiedliche Mechanismen der Enzym-Störung, die sich grundsätzlich von löslichen Metallionen unterscheiden [312]. Photokatalytische ROS-Generierung ( $TiO_2 + hv \rightarrow e^- + h^+$ ;  $H_2O + h^+ \rightarrow OH\cdot + H^+$ ;  $O_2 + e^- \rightarrow O_2\cdot^-$ ) verursacht irreversible Protein-Carboxylierung, Lipidperoxidation und DNA-8-OHdG-Bildung [313, 314]. Ein einzigartiger Mechanismus ist die Protein-Corona-Formation:  $TiO_2$ -Nanopartikel adsorbieren körpereigene Proteine (Albumin, IgG, Fibrinogen) und maskieren sich damit als biomimetische Strukturen [101, 315]. Diese Corona bestimmt die zelluläre Aufnahme und das biologische Schicksal der Nanopartikel. Die direkte Adsorption von Speichelenzymen an  $TiO_2$ -Oberflächen – dokumentiert für Lysozym und  $\alpha$ -Amylase – führt zu Konformationsänderungen mit Aktivitätsverlust und funktioneller Sequestrierung antioxidativer Enzyme [316, 317].

### 3.2.5.5 Oraliomspezifische Enzym-Pathway-Störungen

Die metallinduzierte Speichelenzym-Inhibition konvergiert zu vier charakteristischen Oraliom-Störungsmustern [283, 284]. Der antimikrobielle System-Kollaps resultiert aus der simultanen Inhibition von Lysozym, Lactoperoxidase und Lactoferrin durch Metallionen, was die enzymatische Pathogen-Kontrolle beein-

trächtigt und das Überwachsen opportunistischer Spezies begünstigt. Die Redox-Homöostase-Disruption durch kombinierte SOD-, Catalase- und GPx-Inhibition etabliert einen chronischen oxidativen Stress-Zustand mit nachfolgender Gewebeschädigung und Barriere-Kompromittierung. Verdauungsenzym-Insuffizienz durch Metallion-vermittelte  $\alpha$ -Amylase- und Lipase-Inhibition erzeugt unverdaute Substrate, die als Fermentationssubstrat für azidogene Bakterien dienen und den pH-Wert zugunsten kariogener Spezies verschieben. Schließlich beeinträchtigt die Immunsystem-Modulation durch Reduktion von IgA und Histatin-5 die mukosale Immunbarriere und ermöglicht opportunistische Infektionen, insbesondere Candida-Überwachstum [318, 319].

Diese wirtsseitige enzymatische Störung wirkt synergistisch mit der in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen direkten mikrobiellen Toxizität (3.2.2) und der Resistenz-Selektion (3.2.3). Metallionen verursachen somit eine duale Oraliom-Störung: einerseits durch direkte Selektion resistenter und pathogener Mikroorganismen, andererseits durch Schwächung der enzymatischen Wirtsabwehr, die diese Verschiebungen normalerweise kompensieren würde. Die quantitativen Dosis-Wirkungs-Beziehungen dieser Enzym-Inhibitionen und ihre potenzielle Biphazizität werden in der Folgearbeit „Das Oraliom trifft Hormesis“ systematisch analysiert.

### 3.3 Kompositassoziierte Mikrobiommodulationen: Monomerauslaugung und Polymerisations-Stress

Dentalkomposite repräsentieren komplexe Mehrphasen-Materialien aus organischer Matrix (Bis-GMA, TEGDMA, UDMA), anorganischen Füllstoffen (Silica, Glas-Partikeln) und Kopplungsagenten (Silanen) [320]. Trotz Photopolymerisation verbleiben unpolymerisierte Monomere, die kontinuierlich in das orale Milieu eluieren und dort zahlreiche Interaktionen mit Mikrobiom und Wirtsgewebe eingehen [321].

#### 3.3.1 Quantifizierung der Monomer-Elution: Analytische Charakterisierung

Moderne HPLC-MS/MS-Techniken ermöglichen die präzise Quantifizierung eluierter Monomere aus Komposit-Restorationen [322]. Durner et al. beschrieben die Elutionskinetik gängiger Komposite über 30 Tage in vitro [322] und beschrieben eine initiale Burst-Phase (Tag 0–7) mit substantieller Monomerfreisetzung, gefolgt von einer Plateau-Phase mit kontinuierlicher niedriger Elution. Die Gesamtmenge variiert je nach

Polymerisationsgrad (typisch 70–85 % Konversion) und Materialkomposition [324]. Unter Annahme einer typischen Class-II-Restauration resultiert eine initiale Monomer-Exposition im  $\mu\text{M}$ - bis  $\text{mM}$ -Bereich lokal, mit systemischen Konzentrationen im niederen  $\mu\text{M}$ -Bereich [323].

### 3.3.2 Zelluläre Toxizität und Stress-Signaling durch Monomere

Monomere zeigen pleiotrope zytotoxische Effekte auf orale Epithelzellen und Fibroblasten über zahlreiche zelluläre Mechanismen [325]. Bis-GMA intercaliert als hydrophobes Molekül in Lipiddoppelschichten und verändert die Membranfluidität; Schweikl et al. wiesen via Fluoreszenz-Anisotropie-Messungen nach, dass Bis-GMA die Membranfluidität gingivaler Fibroblasten erheblich reduziert [326, 327].

TEGDMA reagiert kovalent mit Glutathion (GSH) via Michael-Addition zu TEGDMA-SG-Addukten und depletiert damit intrazelluläre Antioxidans-Reserven [328]. Spagnuolo et al. quantifizierten, dass TEGDMA das intrazelluläre GSH innerhalb kurzer Zeit erheblich reduziert [329], was in ROS-Akkumulation und Aktivierung von Nrf2-Stressantworten resultiert [330]. Parallel dazu stören Monomere mitochondriale Atmungsketten-Komplexe, reduzieren die ATP-Produktion und induzieren apoptotisches Signaling [331]; Chang et al. bestätigten diese mitochondrialen Funktionsstörungen unter TEGDMA-Exposition via Seahorse-Analyser [331]. Darüber hinaus induziert TEGDMA DNA-Strangbrüche sowohl über ROS-Mechanismen als auch durch direkte Alkylierung [332], wie Genotoxizitäts-Assays (Comet Assay, Mikronukleus-Test) bestätigten [333].

Die konzentrationsabhängige Zytotoxizität, ermittelt über MTT-Assays und Live/Dead-Färbungen, zeigt charakteristische  $\text{IC}_{50}$ -Profile: Bis-GMA weist die höchste Toxizität mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten im niederen  $\text{mM}$ -Bereich auf, gefolgt von UDMA im intermediären und TEGDMA im höheren  $\text{mM}$ -Bereich, während HEMA die geringste akute Toxizität zeigt. Klinische Elutionskonzentrationen liegen typischerweise unterhalb akuter zytotoxischer Schwellen, was auf vorwiegend subletale Stress-Effekte hindeutet [334].

### 3.3.3 Bakterielle Antworten auf Monomere: Adaptive vs. maladaptive Reaktionsmuster

Im Gegensatz zu Säugetierzellen zeigen Bakterien gemischte Antworten auf Komposit-Monomere [88]. Van Landuyt et al. bestimmten MIC-Werte für orale Bakterien, wobei verschiedene Spezies unterschiedli-

che Sensitivitäten aufweisen [89]. Da klinisch relevante Konzentrationen häufig nahe oder unterhalb vieler MIC-Werte liegen, dominieren subletale Effekte [335].

Paradoxerweise stimulieren subletale Monomerkonzentrationen häufig die Biofilm-Formation [92]. Die Mechanismen dieser Stimulation sind vielschichtig: TEGDMA aktiviert alternative Sigma-Faktoren, die EPS-Biosynthese-Gene hochregulieren [93]. Monomere interferieren mit der AI-2-vermittelten Kommunikation und stimulieren paradoxerweise die Biofilm-Formation bei intermediären Konzentrationen [336]. Subletaler Monomer-Stress induziert bakterielle Lyse einer Subfraktion und setzt extrazelluläre DNA frei, die als Biofilm-Matrix-Komponente fungiert [97]. Algarni dokumentierte, dass subletale TEGDMA-Konzentrationen die *S. mutans*-Biofilm-Masse erheblich steigern [327] – ein Beispiel für adaptive Stress-Antworten mit maladaptiven Konsequenzen für den Wirt [193].

Yao et al. demonstrierten, dass TEGDMA-Exposition bakterielle SOS-Response-Systeme aktiviert, was zu erhöhter RecA-Expression, gesteigerter Spontanmutationsfrequenz und beschleunigter Entwicklung von Antibiotikaresistenz führt [337]. Langzeit-Exposition oraler Bakterien gegenüber subletalen Monomerkonzentrationen könnte somit mikrobielle Evolution in Richtung Resistenz und Virulenz treiben [338].

### 3.3.4 Mikrobiom-Assemblierung auf Komposit-Oberflächen: Biogeographie und Sukzession

Moderne 16S-Sequenzierungs-Studien beschrieben die temporale Entwicklung von Biofilmen auf Komposit-Restaurationen in vivo [339]. In der frühen Kolonisation (Tag 1–3) dominieren *Streptococcus* spp. mit moderater Diversität und primär aeroben bzw. fakultativ anaeroben Spezies. Die intermediäre Phase (Woche 1–4) zeigt eine Expansion von *Veillonella* spp. und *Fusobacterium* spp. als Brücken-Organismen mit zunehmender Diversität und Koaggregation. In murenen Biofilmen (ab Monat 1) etablieren sich komplexe Multi-Spezies-Gemeinschaften mit höchster Diversität und signifikanter Präsenz strikt anaerober Spezies. Montoya et al. reviewten die Interaktionen zwischen oralem Mikrobiom und Komposit-Biomaterialien und identifizierten charakteristische mikrobielle Signaturen [340]: Komposite zeigen typischerweise eine erhöhte Abundanz von *Lactobacillus* spp. (potenzielle Sekundärkaries-Initiatoren), eine Anreicherung von *Candida* spp. und eine Reduktion nitratreduzierender Bakterien (*Rothia*, *Veillonella*). Diese Mikrobiom-Signaturen korrelieren mit klinischen Outcomes wie der Sekundärkaries-Inzidenz [341].

### 3.4 Mundpflegeproduktvermittelte Mikrobiommodulation

Topische antimikrobielle Agenzien in Mundspüllösungen und Zahnpasten bilden die dritte Hauptkategorie Oraliommodulierender Artefakte. Diese Substanzen induzieren unterschiedliche mikrobiologische und immunologische Effekte, die sich grundsätzlich von Materialassoziierten Störungen unterscheiden [342].

#### 3.4.1 Chlorhexidin: Mechanismen, Mikrobiom-Dysbiose und systemische Konsequenzen

Chlorhexidin (CHX), ein bis-biguanides kationisches Antiseptikum mit einem Molekulargewicht von 505 Da, gilt seit Jahrzehnten als „Goldstandard“ der antimikrobiellen Mundhygiene [343]. Bei physiologischem pH liegt CHX als dikationisches Molekül vor und bindet elektrostatisch an negativ geladene bakterielle Zellwände [344]. Die antimikrobielle Wirkung folgt einem konzentrationsabhängigen Mechanismus: Niedrige Konzentrationen (0,02–0,06 %) erhöhen die Zellwandpermeabilität, stören LPS-Strukturen und verursachen eine Leckage niedermolekularer zytoplasmatischer Komponenten – ein primär bakteriostatischer Effekt. Hohe Konzentrationen (>0,12 %) führen dagegen zu massiver Membrandisruption mit Koagulation zytoplasmatischer Proteine und Präzipitation von Nukleinsäuren – ein bakterizider Effekt [345]. Klinisch verwendete Konzentrationen von 0,12–0,2 % (entsprechend 1200–2000 µg/ml) übersteigen die minimalen bakteriziden Konzentrationen (MBC) um Größenordnungen und üben damit massiven antimikrobiellen Druck aus [346].

Bescos et al. führten die erste humane interventionelle Studie mit 16S-Sequenzierung durch und beschrieben die Mikrobiom-Veränderungen nach siebentägiger Anwendung von 0,12 % CHX [347]. Auf Phylum-Ebene zeigte sich eine erhöhte relative Abundanz von Firmicutes und Proteobacteria bei gleichzeitiger Reduktion von Bacteroidetes und substantiellem Rückgang der Fusobacteria. Besonders drastisch waren die Veränderungen auf Spezies-Ebene: *Veillonella atypica/dispar*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus salivarius* und *Rothia mucilaginosa* – sämtlich Schlüsselspezies der enterosalivären Nitrat-Nitrit-Kaskade – waren erheblich reduziert. Die Dysbiose persistierte partiell über mehrere Wochen nach Beendigung der CHX-Anwendung, was auf eine langanhaltende ökologische Störung

hindeutet [25].

Die selektive Elimination nitratreduzierender Bakterien durch CHX hat weitreichende Konsequenzen für die systemische NO-Homöostase. Lundberg et al. etablierten, dass orale Bakterien als „Nitrat-Reservoir“ fungieren und alimentäres Nitrat ( $\text{NO}_3^-$ ) über Nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) zu bioaktivem Stickstoffmonoxid konvertieren [348]. Kapil et al. quantifizierten den Beitrag dieses bakteriellen Pathways: Unter Baseline-Bedingungen lagen die Speichel-Nitrit-Konzentrationen bei 150–400  $\mu\text{M}$  und die Plasma-Nitrit-Werte bei 200–500 nM. Nach siebentägiger CHX-Anwendung waren die Speichel-Nitrit-Konzentrationen erheblich und die Plasma-Nitrit-Werte moderat reduziert, begleitet von einer moderaten Erhöhung des systolischen Blutdrucks [349]. Bondonno et al. replizierten diese Befunde bei behandelten Hypertonikern, was die systemischen Konsequenzen lokaler Mikrobiom-Störung unterstreicht [350].

Pushalkar et al. beschrieben die metabolischen Konsequenzen der CHX-induzierten Dysbiose via Metabolomics [351]. Nach CHX-Exposition zeigten die Speichel-Metabolite ein charakteristisches Muster mit erhöhtem Laktat, Pyruvat und Glukose bei gleichzeitig deutlich reduzierten kurzkettigen Fettsäuren – insbesondere Butyrat. Dieses Profil deutet auf eine Verschiebung von fermentativen zu glykolytischen Stoffwechselwegen hin und korreliert mit pH-Reduktion und verminderter Pufferkapazität [352].

Cieplik et al. dokumentierten die Entwicklung von CHX-Resistenz in oralen Bakterien nach wiederholter Exposition [353]. Die Resistenzmechanismen zeigen sich auf mehreren Ebenen: Efflux-Pumpen wie QacA/B und NorA werden überexprimiert und erhöhen die Resistenz mehrfach. Parallel dazu reduziert eine Zellwand-Modifikation durch D-Alanylierung der Lipoteichonsäure die CHX-Bindungsaffinität. Darüber hinaus sequestriert eine verstärkte EPS-Matrix der Biofilme CHX-Moleküle und vermindert deren Penetration. Besorgniserregend ist die von Gilbert und Moore dokumentierte Kreuzresistenz zwischen CHX und klinischen Antibiotika [344]: CHX-resistente Staphylokokken zeigen erhöhte Mupirocin-Resistenz, und qacA- sowie  $\beta$ -Lactamase-Gene werden über konjugative Plasmide co-selektiert und horizontal transferiert.

Joshipura et al. identifizierten in einer prospektiven Kohortenstudie ein moderat erhöhtes metabolisches Risiko bei regelmäßigen CHX-Anwendern mit dosisabhängigem Effekt [354]. Als Mechanismus wird postuliert, dass die CHX-induzierte Mikrobiom-Dysbiose die Insulin-Sensitivität über gestörte SCFA-Produktion und erhöhte intestinale Permeabilität beeinträchtigt [95].

### 3.4.2 Fluorid und Zinnionen: Mechanismen, selektive Toxizität und kritische Re-Evaluation

Fluorid ( $F^-$ ) und Zinnionen ( $Sn^{2+}$ ) werden in Zahnpasten häufig kombiniert, wobei traditionell eine „selektive antimikrobielle Wirkung gegen Pathogene bei Schonung kommensaler Bakterien“ postuliert wurde [96]. Neuere mechanistische und ökologische Studien erfordern jedoch eine kritische Re-Evaluation dieser Selektivitäts-Annahme [10].

Marquis charakterisierte zahlreiche Fluorid-Effekte auf die bakterielle Physiologie [355]. Der primäre Mechanismus ist die Glykolyse-Inhibition über die Enolase: Fluorid bildet  $Mg^{2+}$ - $F^-$ -Phosphat-Komplexe, die das Enzym blockieren und die Umsetzung von 2-Phosphoglycerat zu Phosphoenolpyruvat verhindern [356]. Die Fluorid-Sensitivität variiert zwischen bakteriellen Enolase-Isoformen. Zweitens fungiert HF (schwache Säure,  $pK_a = 3,15$ ) als Protonen-Shuttle: Es penetriert bakterielle Membranen und dissoziiert intrazellulär, was zu pH-Reduktion, erhöhter F-ATPase-Aktivität und ATP-Depletion führt [357]. Drittens inhibiert Fluorid bakterielle anorganische Pyrophosphatasen, was den Polyphosphat-Metabolismus, die Energiespeicherung und die Stresstoleranz beeinträchtigt [358].

Cvikl et al. beschrieben die  $Sn^{2+}$ -Effekte auf orale Bakterien und Wirtszellen [359].  $Sn^{2+}$  oxidiert bakterielle Cysteinreste in kritischen Enzymen – darunter Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase, Aldolase und Pyruvat-Kinase – und inhibiert Matrix-Metalloproteinasen sowohl des Wirts als auch der Bakterien [360]. Chen et al. demonstrierten via FISH/CLSM eine spezifische  $Sn^{2+}$ -Kokalisation mit gram-negativen Bakterien über LPS-Bindung [361]. Die postulierte „selektive Pathogen-Elimination“ basiert primär auf dieser höheren  $Sn^{2+}$ -Affinität zu LPS gram-negativer Parodontopathogene und den unterschiedlichen MIC-Werten [362]. Eine kritische Re-Evaluation zeigt jedoch ein differenzierteres Bild.

Agnello et al. demonstrierten, dass antimikrobielle Interventionen tiefgreifend auch Arginin-metabolisierende kommensale Spezies beeinflussen [362]. Querschnittsanalysen zeigen, dass zwar „krankheitsassoziierte“ Taxa tendenziell reduziert werden, aber funktionell-kritische Spezies wie Nitrat-Reduzierer und Arginin-Metabolisierer oft ebenfalls beeinträchtigt sind [363]. White und Featherstone bestätigten, dass

die Fluorid-vermittelte Enolase-Inhibition universell alle glykolytischen Bakterien betrifft – kommensale Spezies wie *S. sanguis*, *S. gordonii* und *S. mitis* ebenso wie pathogene *S. mutans* und *Lactobacillus* spp., ohne fundamentalen Unterschied in der Suszeptibilität [364]. Auch die Thiolgruppen-Oxidation durch  $\text{Sn}^{2+}$  betrifft alle Bakterien mit Cystein-haltigen Enzymen ohne intrinsische Selektivität [365].

Brex et al. untersuchten via TEM die Zinnfluorid-induzierten Pellikel-Veränderungen [366]. Strukturell zeigt sich eine erhöhte Dicke der basalen Pellikel-Schicht mit granulär-globulärer Architektur infolge veränderter Proteinadsorption, bei gleichzeitig reduzierten bakteriellen Bindungsstellen. Die funktionellen Konsequenzen umfassen eine gestörte Primärkolonisation früher Streptokokken, veränderte Sukzessionsmuster mit verzögerter Biofilm-Reifung sowie langzeit-persistierende Pellikel-Anomalien nach Anwendungsende.

Rosier et al. quantifizierten die Nitrat-Reduktions-Kapazität bei Zinnfluorid-Anwendern [367]: Nach mehr als sechs Monaten Anwendung zeigten Zungenabstriche eine reduzierte Nitrit-Produktion, korreliert mit verminderter *Veillonella*-Abundanz. Goh et al. identifizierten in einer Kohortenstudie Assoziationen zwischen niedriger Abundanz nitratreduzierender Bakterien und systemischen Endpunkten [368]: Im niedrigsten Quartil der Nitrat-Reduzierer zeigte sich ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), mechanistisch vermittelt über reduzierte NO-Bioverfügbarkeit und nachfolgende endotheliale Dysfunktion.

Kruse et al. beschrieben die mikrobiellen Adaptationen nach Zinnfluorid-Exposition [369]. Fluorid-Efflux-Systeme – insbesondere die *crcB*-Kanal-Überexpression – reduzieren die intrazelluläre F-Akkumulation, während Thiol-Schutzsysteme wie Thioredoxin und Glutaredoxin die  $\text{Sn}^{2+}$ -induzierte Oxidation kompensieren. Besorgniserregend ist die Kreuzresistenz: Fluorid-resistente *S. mutans* zeigen erhöhte Tetracyclin-Resistenz durch gemeinsame Efflux-Pump-Regulation.

Eine moderne Nutzen-Risiko-Bewertung ergibt ein differenziertes Bild. Auf der Nutzenseite stehen die durch zahlreiche RCTs etablierte Karies-Prävention [369], moderate Evidenz für Parodontitis-Reduktion [371] und potenziell protektive MMP-Inhibition gegen Gewebedegradation [372]. Dem stehen jedoch neu erkannte Risiken gegenüber: Störung des Nitrat-Reduktions-Pathways mit kardiovaskulären Implikationen [367, 368], Reduktion der Vitamin- $\text{K}_2$ -Synthese mit Auswirkungen auf Koagulation und Knochenstoffwech-

sel [373], Kreuzresistenz-Entwicklung mit klinischen Antibiotika [370] sowie Reduktion der SCFA-Produktion [374]. Slot et al. zeigten, dass intermittierende Anwendung (2–3×/Woche) ähnliche anti-kariogene Effekte bei reduzierter Mikrobiom-Störung erzielt, was auf optimierte Nutzen-Risiko-Balance bei niedrigerer Expositionsfrequenz hindeutet [375, 376].

## 4. MOLEKULARE KOMMUNIKATIONSWEGE IM ORALIOM

Bakterielle Gemeinschaften koordinieren kollektive Verhaltensweisen durch komplexe Kommunikationsnetzwerke, die weit über einfaches Zell-Zell-Signaling hinausgehen [377]. Im Oraliom werden diese intrinsischen mikrobiellen Signalsysteme durch Material-induzierte Interferenzen tiefgreifend gestört, was zu dysregulierter Gemeinschafts-Koordination und pathologischer Virulenz führt [212].

### 4.1 Quorum-Sensing-Systeme: Mechanismen und oraliomspezifische Störungen

Quorum sensing (QS) bezeichnet die bakterielle Fähigkeit, Populationsdichte zu detektieren und kollektive Gen-Expression zu koordinieren [378]. Orale Bakterien nutzen zahlreiche QS-Systeme mit unterschiedlichen Autoinduktor-Molekülen und Signaltransduktionskaskaden [379].

#### 4.1.1 Autoinducer-2 (AI-2): Universelle interspezifische Kommunikation

AI-2 (eine Klasse von Furanosyl-Borat-Diestern und verwandten Molekülen) fungiert als universelles Signalmolekül für die Kommunikation zwischen gram-positiven und gram-negativen Spezies – gewissermaßen ein „bakterisches Esperanto“ [380]. Schauder et al. beschrieben die AI-2-Biosynthese über das LuxS-Enzym (S-Ribosylhomocystein-Lyase), das als Nebenprodukt des Methionin-Recyclings 4,5-Dihydroxy-2,3-pentandion (DPD) produziert [381]: S-Adenosylhomocystein wird zu S-Ribosylhomocystein umgesetzt, das dann zu Homocystein und dem AI-2-Vorläufer DPD gespalten wird. DPD cyclisiert spontan zu verschiedenen Furanosyl-Derivaten, die in Anwesenheit von Bor zum bioaktiven AI-2 komplexieren [382].  
S-Adenosylhomocystein → S-Ribosylhomocystein → Homocystein + DPD (AI-2 Vorläufer)

DPD cyclisiert spontan zu verschiedenen Furanosyl-Derivaten, die in Anwesenheit von Bor zum bioaktiven AI-2 komplexieren [382].

Taga et al. screenen orale Bakterienisolate auf LuxS-Aktivität und AI-2-Produktion [383] und fanden, dass zahlreiche orale Spezies AI-2 produzieren. *Streptococcus mutans* nutzt AI-2 für Biofilm-Formation und Kompetenz, *S. gordonii* für interspezifische Koaggregation, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* für Virulenz-Regulation, *Porphyromonas gingivalis* für Häm-Akquisition, *Fusobacterium nucleatum* als Koaggregations-Bridge und *Veillonella parvula* für metabolisches Cross-Feeding. AI-2-Konzentrationen in oralen Biofilmen erreichen den  $\mu\text{M}$ -Bereich, abhängig von Nährstoff-Verfügbarkeit und Wachstumsphase [384].

Hinsichtlich der Signaltransduktion nutzen gram-negative Bakterien wie *A. actinomycetemcomitans* LuxP/LuxQ-Systeme: LuxP bindet AI-2 im Periplasma, die Transmembran-Histidin-Kinase LuxQ initiiert einen Phosphorelay über LuxU zu LuxO, was zur sRNA-Produktion und Zielgen-Regulation führt [385]. Gram-positive Bakterien wie *S. mutans* nutzen dagegen LuxS/LsrB-ähnliche Systeme mit alternativen Rezeptor-Architekturen [386].

Hughes und Poole dokumentierten, dass Metallionen das AI-2-Signaling auf zahlreichen Ebenen stören [387].  $\text{Hg}^{2+}$  bindet an Cysteinreste des LuxS-Enzyms und  $\text{Cu}^{2+}$  interferiert mit dessen Eisen-Schwefel-Clustern, was die AI-2-Produktion reduziert. Parallel dazu degradieren reaktive Sauerstoffspezies, die durch Ti/TiO<sub>2</sub>-Photokatalyse generiert werden, den DPD-Vorläufer, während H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aus Komposit-induzierten Stressreaktionen AI-2 direkt inaktiviert und dessen Halbwertszeit verkürzt. Auf Rezeptor-Ebene intercaliert Bis-GMA in Membranen und stört die LuxP/Q-Konformation, während CHX unspezifisch an Oberflächenrezeptoren bindet und die Signal-Transduktion reduziert. Mashima et al. demonstrierten in vitro, dass AI-2-vermittelte *Streptococcus*-*Veillonella*-Interaktionen durch CHX oder  $\text{Hg}^{2+}$  vollständig eliminiert werden [388].

#### 4.1.2 Acyl-Homoserine Lactone (AHL): Gram-negative Quorum-Sensing

AHL-Moleküle (N-Acyl-Homoserine Lactone) vermitteln speziesspezifische Kommunikation primär in

gram-negativen Bakterien über LuxI/LuxR-Systeme [389], wobei verschiedene orale Pathogene charakteristische AHL-Varianten mit Acyl-Ketten-Längen von  $C_4$  bis  $C_{14}$  produzieren [390]. Kolenbrander et al. identifizierten, dass *P. gingivalis* zahlreiche AHL-Synthasen exprimiert: 3-Oxo- $C_8$ -HSL reguliert die Gingipain-Expression,  $C_{10}$ -HSL moduliert die Fimbrien-Produktion und  $C_{12}$ -HSL kontrolliert die Polysaccharid-Kapsel-Biosynthese [391]. Die zugehörigen AHL-Rezeptoren (homolog zu LuxR) binden ihre Liganden mit hoher Affinität und aktivieren Zielgen-Transkription als Ligand-Rezeptor-DNA-Ternärkomplexe [392].

Pai et al. charakterisierten eine überraschende AHL-Instabilität in Anwesenheit von  $Cu^{2+}$  und  $Fe^{3+}$  [376]: Die Metallionen katalysieren eine Ring-Öffnung mit Lacton-Hydrolyse, die AHL in inaktive Produkte überführt. Während die AHL-Halbwertszeit ohne Metalle mehrere Stunden beträgt, wird sie durch  $Cu^{2+}$  und  $Hg^{2+}$  drastisch verkürzt, was zu substanzieller AHL-Depletion in Amalgam-assoziierten Biofilmen führt [393].

### 4.1.3 Autoinducer-3 (AI-3) und Interkingdom-Signaling

AI-3-Systeme vermitteln nicht nur intra-bakterielle, sondern auch Wirt-Bakterien-Kommunikation durch strukturelle Mimikry von Katecholaminen [394]. Sperandio et al. demonstrierten, dass bakterielle AI-3-Rezeptoren (QseC) Wirts-Epinephrin und -Norepinephrin erkennen [395]. Im Oraliom exprimiert *S. mutans* QseC-homologe Rezeptoren, die auf bakterielles AI-3, Wirts-Katecholamine und metabolische Stress-Signale reagieren [396]. Lyte zeigte, dass physiologische Stress-induzierte Katecholamin-Freisetzung die bakterielle Biofilm-Formation erheblich stimuliert [397].

Metallionen aus dentalen Legierungen interferieren mit diesem Katecholamin-Signaling auf mehreren Wegen:  $Hg^{2+}$  oxidiert Katechole zu inaktiven  $o$ -Chinonen,  $Cu^{2+}$  katalysiert die Dopamin-Autoxidation zu Neuromelanin, und  $Ag^+$  bindet an Thiolgruppen in QseC-Rezeptoren. Die Konsequenz ist ein dysregulierter Stress-Response mit pathologischer Virulenz-Amplifikation [398].

## 4.2 Gasförmige Signalmoleküle: NO, H<sub>2</sub>S, CO und NH<sub>3</sub>

Gasotransmitter stellen eine unterschiedliche Klasse von Signalmolekülen mit einzigartigen biophysikalischen Eigenschaften: hohe Membran-Permeabilität, kurze Halbwertszeiten und konzentrationsabhängige pleiotrope Effekte [399].

### 4.2.1 Stickstoffmonoxid (NO): Bakterielle Synthese und antimikrobielle Funktionen

Orale Bakterien produzieren NO über zwei hauptsächliche Pathways [400]. Der dominierende Nitrat-Reduktions-Pathway wird von *Veillonella* spp., *Actinomyces* spp. und *Rothia* spp. genutzt, die Nitrat-Reduktasen (NarGHI, NapAB) exprimieren und  $\text{NO}_3^-$  über  $\text{NO}_2^-$  zu NO konvertieren. Lundberg et al. quantifizierten, dass orale Bakterien einen substantziellen Anteil des alimentären Nitrats umsetzen und lokale NO-Konzentrationen im nM-Bereich erzeugen [401]. Daneben exprimiert *Streptococcus sanguis* ein bakterielles NOS-Homolog, das L-Arginin zu Citrullin und NO konvertiert, mit Produktionsraten im Femtomol- bis Picomol-Bereich pro Sekunde und Zelle [402, 403].

NO zeigt konzentrationsabhängige Effekte [404]: Im niedrigen nM-Bereich fungiert es als Signalmolekül für cGMP-Pathways und vermittelt Biofilm-Dispersal. Bei intermediären Konzentrationen (nM– $\mu\text{M}$ ) inhibiert es die anaerobe Respiration und wirkt bakteriostatisch. Im hohen  $\mu\text{M}$ -Bereich führt die S-Nitrosylierung von Thiolen zu bakterizider Wirkung. Schreiber et al. wiesen via Mikrosensoren die entsprechenden NO-Gradienten in Plaque-Biofilmen nach [405].

Im Oraliom wird dieser NO-Pathway mehrfach gestört: Die CHX-induzierte Depletion nitratreduzierender Bakterien reduziert die Speichel-NO-Produktion erheblich, was den Verlust antimikrobieller NO-Funktionen gegen anaerobe Pathogene und die Kompromittierung von Biofilm-Dispersal-Mechanismen nach sich zieht [406]. Unabhängig davon inhibieren Titanionen ( $\text{Ti}^{+}$ ) direkt bakterielle Nitrat-Reduktasen [407].

### 4.2.2 Schwefelwasserstoff ( $\text{H}_2\text{S}$ ): Anaerobe Signaling und Virulenz-Modulation

Obligat anaerobe Parodontopathogene produzieren  $\text{H}_2\text{S}$  als Endprodukt des Cystein-Katabolismus über drei enzymatische Wege [408]: Cystathionin- $\gamma$ -Lyase (CSE) katalysiert die Umwandlung von L-Cystein zu  $\text{H}_2\text{S}$ , Pyruvat und  $\text{NH}_3$ ; Cystein-Desulphydrase wandelt L-Cystein mit  $\text{H}_2\text{O}$  zu L-Serin und  $\text{H}_2\text{S}$  um; und die Thiosulfat-Reduktion reduziert  $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$  zu  $\text{H}_2\text{S}$ . Persson et al. quantifizierten die  $\text{H}_2\text{S}$ -Produktion oraler Bakterien: *P. gingivalis* nutzt CSE und Desulphydrase, *Treponema denticola* die Cystein-Desulphydrase, *F. nucleatum* die Thiosulfat-Reduktase und *Prevotella intermedia* zahlreiche Pathways [409].  $\text{H}_2\text{S}$ -Konzentrationen in parodontalen Taschen erreichen den  $\mu\text{M}$ -Bereich, verglichen mit niedrigen Konzentrationen in

gesunden gingivalen Sulci [410].

In niedrigen Konzentrationen moduliert  $H_2S$  die Biofilm-Reifung durch Regulation der EPS-Biosynthese, dient als Elektronenakzeptor für anaerobe Respiration und erfüllt anti-oxidative Funktionen via Persulfid-Formation [411]. Hohe Konzentrationen dagegen inhibieren die Cytochrom-c-Oxidase aerober Bakterien, verursachen Epithelzell-Toxizität durch mitochondriale Dysfunktion und triggern Wirts-inflammatorische Antworten [412].

Im Oraliom zeigen metallische Oberflächen differenzielle Effekte auf die  $H_2S$ -Dynamik. Titan reagiert mit  $H_2S$  unter Bildung von Titansulfid ( $TiS_2$ ), was Korrosionsbeschleunigung und lokale  $H_2S$ -Depletion bewirkt [413]. Amalgam-Oberflächen führen dagegen zu Silber- und Quecksilber-Sulfid-Präzipitaten, die eine antimikrobielle Verstärkung durch  $Ag_2S$ -Toxizität bei gleichzeitiger Beschleunigung der Metallionen-Freisetzung verursachen [414].

### 4.2.3 Kohlenmonoxid (CO): Häm-Degradation und mikrobielle Signaling

Orale Bakterien produzieren CO primär via Häm-Oxygenase (HO) als Nebenprodukt des Häm-Katabolismus: Häm wird mit  $O_2$  und NADPH zu Biliverdin,  $Fe^{2+}$  und CO umgesetzt [415]. Insbesondere *P. gingivalis* exprimiert das HmuY-Protein (Häm-bindendes Lipoprotein), das Häm extrahiert und degradiert und lokale CO-Konzentrationen im  $\mu M$ -Bereich erzeugt [416, 417]. CO bindet an Häm-haltige Proteine und moduliert die bakterielle Respiration via Cytochrom-Oxidase-Bindung, das Wirts-sGC/cGMP-Signaling und anti-oxidative Funktionen durch HO-1-Induktion [418]. In niedrigen Konzentrationen schützt CO Bakterien vor oxidativem Stress, während hohe Konzentrationen die Respiration inhibieren [419].

Zinnionen aus Zahnpasten konkurrieren mit Eisen in der Häm-Oxygenase. Die resultierende  $Sn^{2+}$ -Substitution reduziert die HO-Aktivität, was zur Akkumulation von toxischem freiem Häm führt und kompensatorische Hochregulation alternativer Häm-Abbau-Pathways auslöst [420].

### 4.2.4 Ammoniak ( $NH_3$ ): pH-Regulation und metabolisches Cross-Feeding

Orale Bakterien produzieren  $NH_3$  über zahlreiche enzymatische Pathways [421]. *S. sanguis*, *A. naeslundii*

und *H. parainfluenzae* exprimieren Urease, die Harnstoff zu  $\text{NH}_3$  und  $\text{CO}_2$  hydrolysiert und mM-Konzentrationen in Biofilmen erzeugt [422]. Daneben nutzen *S. sanguis* und *S. gordonii* das Arginin-Deiminase-System (ADI), das L-Arginin über Citrullin zu Ornithin abbaut und dabei pro Mol Arginin zwei Mol  $\text{NH}_3$  und ein Mol ATP generiert [423].  $\text{NH}_3$  neutralisiert organische Säuren gemäß  $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$  ( $\text{pKa} = 9,25$ ) und puffert so den lokalen pH.

$\text{NH}_3$  neutralisiert organische Säuren und puffert den lokalen pH gemäß der Reaktion  $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$  ( $\text{pKa} = 9,25$ ).

Kleinberg demonstrierte, dass Urease- und ADI-positive Bakterien pH-Abfälle nach Kohlenhydrat-Exposition erheblich abfedern [403]: Ohne  $\text{NH}_3$ -Produktion fällt der pH nach einem Glukose-Puls steil ab, während die  $\text{NH}_3$ -Produktion diesen Abfall moderiert und protektiv gegen Demineralisation wirkt. Keramische Oberflächen depletieren selektiv Urease- und ADI-positive Spezies – *S. sanguis* und *A. naeslundii* zeigen starke Reduktionen auf Zirkonoberflächen gegenüber natürlichen Zähnen, was die  $\text{NH}_3$ -Produktionskapazität substanziell reduziert [424]. Zusätzlich inhibiert Fluorid die Urease-Aktivität durch Nickel-Substitution im aktiven Zentrum [425].

### 4.3 Extrazelluläre Vesikel (EV)-vermittelte Kommunikation

Bakterielle EVs stellen eine komplexe Kommunikationsmodalität, die Proteine, Nucleinsäuren, Metaboliten und Virulenzfaktoren zwischen Zellen transportiert [426].

#### 4.3.1 Gram-negative Outer Membrane Vesicles (OMVs)

Orale gram-negative Bakterien sekretieren kontinuierlich OMVs durch Membran-Blebbing [427]. Kamauchi et al. untersuchten *P. gingivalis* OMVs via Proteomics [428]: Diese Vesikel mit Durchmessern von 50–250 nm erreichen Proteinkonzentrationen von mehreren hundert  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in murenen Biofilmen und transportieren Gingipaine (Rgp, Kgp), Fimbrien, LPS und DNA. OMVs erfüllen zahlreiche Funktionen: Sie liefern Gingipaine direkt an Wirtszellen, wobei die Rgp-Aktivität erhalten bleibt und zur Invasion gingivaler Epithelzellen und IL-8-Induktion führt [429]. Darüber hinaus transportieren sie QS-Moleküle wie AHL und AI-2 zwischen Bakterien – effizienter als Diffusion allein und mit Schutz vor enzymatischer Degradation

[430]. Schließlich ermöglichen sie den horizontalen Gentransfer durch Transport von Plasmid- und chromosomaler DNA ohne direkten Zell-Kontakt, was zur Antibiotikaresistenz-Dissemination beiträgt [431].

Cecil et al. demonstrierten, dass Metallionen OMV-Zusammensetzung und -Funktionen modifizieren [432]:  $\text{Cu}^{2+}$  erhöht die OMV-Sekretion, verändert das Protein-Cargo zugunsten von Stress-Response-Proteinen und steigert die inflammatorische Potenz durch Inflammasom-Aktivierung. CHX bindet an OMV-Lipide und induziert Aggregation, was die Diffusion reduziert und die Zell-Zell-Kommunikation stört – paradoxerweise wird jedoch die lokale Wirkung an Aggregations-Sites potenziert [433].

### 4.3.2 Gram-positive Membrane Vesicles (MVs)

Gram-positive Bakterien sekretieren ebenfalls Vesikel, wenngleich über andere Biosynthese-Mechanismen als gram-negative OMVs [434]. Brown et al. untersuchten *S. mutans* MVs via Kryo-EM [435]: Diese Vesikel weisen Durchmesser von 30–150 nm auf, bestehen aus Phosphatidylglycerol und Cardiolipin und transportieren Glucosyltransferasen (Gtf-B, Gtf-C), Bacteriocine und Streptolysine. Die Gtf-Enzyme bleiben in MVs enzymatisch aktiv und ermöglichen räumlich erweiterte EPS-Bildung fernab der Mutterzellen [436]; zudem transportieren MVs Mutacine und andere Bacteriocine mit gezielter Abgabe an Kompetitor-Bakterien [417]. Komposit-Monomere (TEGDMA) steigern als Stress-induzierte Überlebensstrategie die *S. mutans* MV-Sekretion, was paradoxerweise zu verstärktem Virulenzfaktor-Transport und Biofilm-Stimulation führt [437].

## 4.4 Bioelektrische Kommunikation und bakterielle Nanowires

Bakterien koordinieren Gemeinschaftsverhalten durch elektrische Signale, die via leitfähige Pili („bakterielle Nanowires“) transmittiert werden [438].

### 4.4.1 Bakterielle Nanowires: Struktur und Leitfähigkeit

Reguera et al. identifizierten konduktive Pili in *Geobacter sulfurreducens* mit Metall-ähnlicher Leitfähigkeit [192]. Orale Biofilme zeigen ebenfalls bioelektrische Phänomene, wenngleich die molekularen Komponenten weniger charakterisiert sind [439]. Liu et al. quantifizierten via Mikroelektroden elektrische Potentiale

und Stromflüsse in *S. mutans*-Biofilmen bei metabolischer Aktivität [440].

Die bioelektrische Signalgebung basiert auf Redox-Gradient-vermittelten Elektronen-Flüssen: Aerobe Oberflächen-Bakterien konsumieren  $O_2$ , während anaerobe Basis-Bakterien alternative Elektronenakzeptoren nutzen – der Elektronen-Transfer erfolgt via Cytochrome und konduktive Pili [441]. Zusätzlich generieren pH-Unterschiede elektrochemische Potentiale, die die bakterielle Migration modulieren [442].

Pozhitkov et al. demonstrieren, dass galvanische Ströme von dentalen Implantaten die intrinsischen bioelektrischen Biofilm-Signale überlagern [443]. Da die galvanischen Ströme die bakteriellen Potentiale übersteigen, werden koordinierte Metabolismus-Programme gestört und chaotische, unkoordinierte Gemeinschaftsverhaltensweisen induziert, die zu fragmentierter Biofilm-Architektur und erhöhter Antibiotikaresistenz führen [444].

## 4.5 Metabolitbasierte Cross-Feeding-Netzwerke

Syntrophe metabolisches Cross-Feeding bildet ein zentrales ökologisches Organisationsprinzip in oralen Biofilmen [445].

### 4.5.1 Laktat-Cross-Feeding: *S. mutans* → *Veillonella* spp.

*S. mutans* fermentiert Kohlenhydrate homofermentativ zu Laktat ( $\text{Glucose} \rightarrow 2 \text{ Laktat} + 2 \text{ ATP}$ ), das von *Veillonella*-Spezies syntrophisch zu Propionat, Acetat und  $\text{CO}_2$  metabolisiert wird ( $3 \text{ Laktat} \rightarrow 2 \text{ Propionat} + \text{Acetat} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ). Takahashi demonstrierte den Nutzen dieser Syntrophie [446]: In *S. mutans*-Monokulturen akkumuliert Laktat und der pH sinkt drastisch, während in Kokulturen mit *Veillonella* das Laktat verbraucht und der pH auf protektivem Niveau gehalten wird.

Keramische Oberflächen depletieren *Veillonella* erheblich, was die Laktat-Metabolisierung eliminiert, Säureakkumulation begünstigt und die pH-Puffer-Kapazität beeinträchtigt [447]. Auch CHX reduziert *Veillonella* selektiv und unterbricht damit kritische Cross-Feeding-Netzwerke [448].

### 4.5.2 Arginin-Metabolismus und Alkaliproduktion

*S. gordonii* und *S. sanguis* produzieren  $\text{NH}_3$  über das ADI-System ( $\text{L-Arginin} \rightarrow \text{L-Citrullin} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{L-Ornithin} + \text{NH}_3 + \text{CO}_2 + \text{ATP}$ ), was kariogene *S. mutans* antagonisiert: Die  $\text{NH}_3$ -vermittelte pH-Erhöhung inhibiert das *S. mutans*-Wachstum, und die kompetitive Arginin-Nutzung limitiert verfügbare Ressourcen [449]. Fluorid-Zahnpasten inhibieren ADI-Enzyme, kompromittieren damit die Arginin-basierte pH-Pufferung und schaffen einen selektiven Vorteil für Fluorid-resistente *S. mutans* [450]. Material-induzierte Depletion ADI-positiver Spezies eliminiert dieses protektive metabolische Netzwerk [451].

## 5. WIRTSZELL-REZEPTOREN UND ORALIOMINDUZIERTE PATHOPHYSIOLOGIE

Das Oraliom moduliert Wirts-Immunantworten tiefgreifend durch pathologische Aktivierung von Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRRs), G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) und nukleären Rezeptoren [452]. Diese Rezeptor-Dysregulation stellt den molekularen Mechanismus dar, über den lokale Mikrobiom-Störungen in pathophysiologische Veränderungen auf Wirts-Ebene übersetzt werden [453].

### 5.1 Toll-like-Rezeptoren (TLRs): Oraliominduzierte Hyperaktivierung

TLRs erkennen konservierte mikrobielle Strukturen (PAMPs) und initiieren inflammatorische Kaskaden via MyD88- und TRIF-abhängige Pathways [454]. Kawai und Akira charakterisierten zehn humane TLRs mit unterschiedlichen Liganden-Spezifitäten [455]. Die Dysregulation dieser Rezeptoren im Oraliom korrespondiert zur neurologischen Säule der NAM-Zahnheilkunde, da TLR-Signaling direkt neuronale Entzündungsprozesse moduliert.

#### 5.1.1 TLR2/TLR1-Heterodimere: Lipoprotein-Erkennung und Oraliommodulation

TLR2 bildet Heterodimere mit TLR1 oder TLR6 und erkennt bakterielle Lipopeptide und Lipoteichonsäure

[456]. Drage et al. quantifizierten die TLR2-Liganden-Bindung verschiedener oraler Bakterien [457]: Unter physiologischen Bedingungen induzieren *S. sanguis*-Lipoteichonsäure und *A. naeslundii*-Lipoproteine eine moderate TLR2-Aktivierung, wobei die resultierende IL-10/IL-12-Ratio immunologische Toleranz favorisiert. Oraliomselektierte Pathogene zeigen dagegen ein grundlegend anderes Aktivierungsprofil. Amalgam-resistente *E. faecalis* weisen modifizierte Lipoteichonsäure mit erheblich erhöhter Potenz auf: Strukturelle Veränderungen wie erhöhte D-Alanylierung und veränderte Acyl-Ketten-Längen verschieben die IL-10/IL-12-Ratio zugunsten pro-inflammatorischer Signale. Kirschning et al. demonstrierten, dass diese Modifikationen TLR2-TLR1-CD14-Ternärkomplexe stabilisieren und die Rezeptor-Aktivierung auf mehr als 12 Stunden prolongieren [458].

Die Oraliominduzierte TLR2-Hyperaktivierung aktiviert MyD88-IRAK-TRAF6-Kaskaden: Der Signalweg verläuft über MyD88-Rekrutierung, IRAK1/4-Phosphorylierung, TRAF6-Ubiquitinierung, TAK1-Aktivierung und IKK-Komplex zur NF- $\kappa$ B-Freisetzung. Hajishengallis et al. quantifizierten die NF- $\kappa$ B-Aktivierung in gingivalen Epithelzellen [459]: Während kommensale Bakterien wie *S. sanguis* eine moderate, transiente Aktivierung induzieren, bewirken Oraliom-Pathogene wie Amalgam-resistente *E. faecalis* eine starke, über 24 Stunden persistente Aktivierung. Die resultierende chronische pro-inflammatorische Genexpression zeigt sich in mehrfach erhöhten Konzentrationen von IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$ , Hochregulation von COX-2 und iNOS sowie verstärkter Expression von MMP-8 und MMP-9 [460].

### 5.1.2 TLR4: LPS-Erkennung und Oraliom-spezifische Toleranz-Umgehung

TLR4 erkennt Lipopolysaccharid (LPS) gram-negativer Bakterien über den MD-2-Co-Rezeptor [461]. Miller et al. beschrieben die strukturelle LPS-Diversität und deren Einfluss auf die TLR4-Aktivierungspotenz [462]: Kommensales LPS, etwa das penta-acylierte Lipid A von *Prevotella intermedia*, induziert moderate TLR4-Aktivierung und tolerogene Dendritische Zellen mit IL-10-Produktion [463].

Oraliommodifiziertes LPS umgeht dagegen die Endotoxin-Toleranz: CHX-resistente *P. gingivalis* synthetisieren tetra-acyliertes Lipid A mit verlängerten Acyl-Ketten und erheblich erhöhter TLR4-Aktivierungspotenz, wobei eine alternative MyD88/TRIF-Balance die Toleranz-Mechanismen überwindet [464]. Raetz und Whitfield charakterisierten den Einfluss dieser Lipid-A-Strukturvariationen auf die TLR4-MD-2-Dimerisierung [465]: Hexa-acyliertes Lipid A ermöglicht optimale Dimerisierung mit maximaler Aktivierung,

tetra-acyliertes Lipid A zeigt schwächere Dimerisierung, und das Oraliom-modifizierte penta-acylierte Lipid A weist intermediäre Aktivierung auf, umgeht jedoch die Toleranz. Die Konsequenz ist systemische Endotoxämie: Bei Amalgam-Trägern sind Serum-LPS-Konzentrationen gegenüber Kontrollen erhöht, begleitet von erhöhtem hsCRP und mehrfach erhöhtem IL-6 [466].

### 5.1.3 TLR9: CpG-DNA-Erkennung und Oraliomassoziierte Autoimmunität

TLR9 erkennt unmethylierte CpG-Dinukleotide in bakterieller DNA [467]. Hemmi et al. identifizierten optimale CpG-Motive (5'-GACGTT-3' für Typ A, 5'-GTCGTT-3' für Typ B) [468]. Physiologisches TLR9-Signaling umfasst niedrige bakterielle DNA-Freisetzung durch Zelltod, balancierte IFN- $\alpha$ /IFN- $\beta$ -Produktion und adaptive Immunantworten [469].

Biofilmmedierte Korrosion und CHX-induzierte bakterielle Lyse erhöhen die extrazelluläre DNA-Konzentration dramatisch – der eDNA-Anteil an der Trockenmasse ist in Oraliom-Biofilmen erheblich gegenüber normalen Biofilmen erhöht [97]. Krieg quantifizierte, dass diese erhöhte bakterielle DNA-Exposition zu pathologischer TLR9-Aktivierung mit chronischer IFN- $\alpha$ -Produktion, autoreaktiver B-Zell-Aktivierung und Produktion von anti-dsDNA-Antikörpern führt – ein Lupus-ähnliches Syndrom [470].

## 5.2 NOD-like-Rezeptoren (NLRs) und Inflammasomaktivierung

NLRs detektieren zytosolische PAMPs und DAMPs und assemblieren Multiprotein-Inflammasom-Komplexe [471]. Inohara et al. charakterisierten NOD1/NOD2-Liganden als bakterielle Peptidoglykan-Fragmente [472].

### 5.2.1 NOD1/NOD2: Peptidoglykan-Sensing und Oraliommodulation

NOD1 erkennt  $\gamma$ -D-Glutamyl-meso-Diaminopimelinsäure (iE-DAP) aus gram-negativen Bakterien, NOD2 erkennt Muramyl-Dipeptid (MDP) aus allen Bakterien [473]. Unter physiologischen Bedingungen erzeugen kommensale Bakterien moderate MDP-Konzentrationen; die NOD2-Aktivierung über RIPK2-Phosphorylierung und moderate NF- $\kappa$ B-Aktivierung wirkt synergistisch mit TLRs für eine balancierte Zytokin-Produktion [474].

Im Oraliom verändert sich dieses Gleichgewicht: Titanionen-selektierte *S. mutans* synthetisieren modifizierte Peptidoglykane mit erhöhten Pentaglycin-Brücken und modifiziertem MDP mit erhöhter NOD2-Bindungs-Affinität [475]. Girardin et al. demonstrierten, dass diese hochaffinen MDP-Varianten zu konstitutiver NOD2-Aktivierung führen: chronische RIPK2-Phosphorylierung (konstitutiv statt pulsatil), synergistische NF- $\kappa$ B-Hyperaktivierung mit TLRs und erhöhte Pro-IL-1 $\beta$ -Expression als Inflammasom-Priming [476].

#### 5.2.2 NLRP3-Inflammasom: Oraliominduzierte Hyperaktivierung

Das NLRP3-Inflammasom erfordert zwei Signale für seine Aktivierung [477]. Signal 1 (Priming) erfolgt durch TLR/NOD-Aktivierung, die über NF- $\kappa$ B die Expression von Pro-IL-1 $\beta$  und Pro-IL-18 induziert. Signal 2 (Aktivierung) wird durch ATP, Kristalle oder porenbildende Toxine vermittelt und triggert die NLRP3-Oligomerisierung, ASC-Rekrutierung und Caspase-1-Aktivierung mit nachfolgender IL-1 $\beta$ /IL-18-Sekretion. Martinon et al. etablierten dieses Zwei-Signal-Modell und identifizierten diverse Aktivatoren [478].

Oraliom-spezifische DAMPs triggern NLRP3 über unterschiedliche Mechanismen. Titanpartikel (10–500 nm) werden phagozytiert und induzieren lysosomale Destabilisierung mit Cathepsin-B-Freisetzung, was die NLRP3-Aktivierung mehrfach über Baseline steigert [479]. Komposit-resistente *Candida*-Stämme zeigen erhöhte  $\beta$ -1,3-Glukan-Exposition durch veränderte Zellwände, die Dectin-1-abhängige Phagozytose und ROS-vermittelte NLRP3-Aktivierung induzieren [480]. Darüber hinaus setzt Metallionen-induzierter bakterieller Zelltod ATP frei, dessen erhöhte extrazelluläre Konzentrationen über P2X7-Rezeptoren K<sup>+</sup>-Efflux und NLRP3-Aktivierung vermitteln [481]. Schroder und Tschopp quantifizierten die resultierenden Inflammasom-Outputs: Die Oraliom-induzierte Hyperaktivierung resultiert in mehrfach erhöhten IL-1 $\beta$ - und IL-18-Konzentrationen sowie pyroptotischem Zelltod einer substantiellen Fraktion gingivaler Epithelzellen [482].

### 5.3 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs): Metabolit-Sensing und Dysregulation

GPCRs detektieren bakterielle Metaboliten und modulieren Immunantworten, Metabolismus und neuronale Funktionen [483]. Die GPCR-Dysregulation im Oraliom repräsentiert die metabolische Säule der NAM-Zahnheilkunde auf molekularer Ebene.

### 5.3.1 SCFA-Rezeptoren (FFAR2/FFAR3): Oraliominduzierte Signaling-Defizienz

FFAR2 (GPR43) und FFAR3 (GPR41) erkennen kurzkettige Fettsäuren mit unterschiedlichen Affinitäten [476]: FFAR2 bindet Acetat, Propionat und Butyrat, während FFAR3 die höchste Affinität für Propionat zeigt. Brown et al. demonstrierten die anti-inflammatorischen Funktionen des SCFA-FFAR-Signalings [484]: FFAR2-Aktivierung inhibiert über Gi/Gq-Signaling  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , FFAR3-Aktivierung reduziert über Gi-Signaling cAMP und damit die Inflammasom-Aktivierung, und beide Wege induzieren regulatorische T-Zellen.

Bedingung	Acetat	Propionat	Butyrat	Referenzen
Gesundes Mikrobiom	Physiologisch	Physiologisch	Physiologisch	[211, 216, 357]
Post-CHX (7 Tage)	Reduziert	Reduziert	Stark reduziert	[211, 216, 244]
Keramik-assoziiert	Reduziert	Reduziert	Stark reduziert	[294, 319, 357]

Tabelle 3: Oraliominduzierte Signaling-Defizienz

CHX- und Material-induzierte Mikrobiom-Dysbiose reduziert die SCFA-Produktion drastisch. Maslowski et al. zeigten in *Ffar2*<sup>-/-</sup>-Mäusen, dass SCFA-Rezeptor-Defizienz zu exzessiver Inflammation führt: mehrfach erhöhtes TNF- $\alpha$  und IL-6 nach LPS-Challenge, reduzierte Treg-Frequenzen und erhöhte Kolitis-Suszeptibilität [485]. Die Oraliom-induzierte funktionelle SCFA-Defizienz – trotz intakter Rezeptoren – imitiert diesen Phänotyp [486].

### 5.3.2 Histamin-Rezeptoren: Oraliom-induzierte Pseudoallergie

Orale Bakterien produzieren Histamin via Histidin-Decarboxylase (L-Histidin  $\rightarrow$  Histamin + CO<sub>2</sub>) [487]. Unter physiologischen Bedingungen erzeugen kommensale Bakterien moderate Histamin-Konzentrationen im Speichel mit immunmodulatorischen Funktionen über H1/H2-Rezeptoren [488].

Landete et al. zeigen, dass Stress-exponierte Bakterien die Histidin-Decarboxylase überexprimieren [489]: Metallionen-Stress ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ) und Komposit-Monomer-Stress steigern die Histamin-Produktion jeweils mehrfach, wobei die resultierenden Konzentrationen erheblich über dem physiologischen Bereich liegen. Mainz und Novak dokumentierten, dass diese Histamin-Konzentrationen pseudoallergische Reaktionen über zahlreiche Rezeptoren induzieren [490]: H1-Rezeptor-vermittelte kutane Symptome (Pruritus, Urticaria, Flush), H2-Rezeptor-vermittelte gastrointestinale Beschwerden, H3-Rezeptor-assoziierte ZNS-Symptome (Kopfschmerzen, kognitive Dysfunktion) und H4-Rezeptor-getriggerte Mastzelldegranulation.

## 5.4 Nukleäre Rezeptoren: Mikrobiom-vermittelte Transkriptionskontrolle

Nukleäre Rezeptoren fungieren als Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren, die bakterielle Metaboliten erkennen [491].

### 5.4.1 Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR): Indol-Derivate und Immuntoleranz

AhR bindet Tryptophan-Metaboliten einschließlich bakterieller Indol-Derivate [492]. *Prevotella* spp. und *Porphyromonas* spp. synthetisieren über Tryptophanase-Aktivität aus L-Tryptophan Indol, Pyruvat und  $\text{NH}_3$ , mit weiterer Metabolisierung zu Indol-3-Acetat, Indol-3-Propionat und Tryptamin [493]. Diese Indol-Derivate aktivieren AhR und induzieren CYP1A1-Expression (Xenobiotika-Metabolismus), IL-22-Produktion (epitheliale Barriere-Protektion) sowie Treg-Differenzierung [494].

Die CHX-induzierte Depletion von *Prevotella* und *Porphyromonas* reduziert die Indol-Produktion erheblich, was die AhR-Aktivierung beeinträchtigt, die IL-22-vermittelte Expression epithelialer Defensine und Tight Junctions vermindert und über erhöhte intestinale Permeabilität zum sogenannten „Leaky Gut“ beitragen kann [495].

### 5.4.2 Vitamin-D-Rezeptor (VDR): Butyrat-vermittelte Epigenetik

Butyrat fungiert als Histon-Deacetylase-(HDAC)-Inhibitor und moduliert die VDR-Expression [496]. Mechanistisch inhibiert Butyrat HDAC1/3, was zu erhöhter Histon-Acetylierung am VDR-Promotor, verstärkter VDR-Expression und nachfolgend gesteigerter antimikrobieller Peptid-Produktion (Cathelicidin) führt

[497]. Die Oraliom-assoziierte Butyrat-Defizienz (siehe Abschnitt 5.3.1) resultiert in reduzierter VDR-Expression, beeinträchtigter Cathelicidin-Induktion und erhöhter Infektionsanfälligkeit [498].

### 5.5 Systemische Rezeptor-Netzwerk-Dysregulation

Die kombinierte Dysregulation zahlreicher Rezeptorsysteme erzeugt synergistische pathophysiologische Effekte, die isolierte Rezeptor-Defekte übersteigen [499].

Die Rezeptor-Interaktionen im Oraliom zeigen komplexe Netzwerk-Effekte. TLR-NLRP3-Synergismus entsteht, weil die TLR-Aktivierung als primäres Signal das Inflammasom primed und Oraliom-DAMPs als sekundäres Signal die Aktivierung triggern, was in synergistischer IL-1 $\beta$ /IL-18-Sekretion resultiert. Gleichzeitig zeigt sich ein TLR-GPCR-Antagonismus: Die SCFA-Depletion reduziert das FFAR2/3-Signaling, wodurch anti-inflammatorische Feedback-Loops verloren gehen und unkontrollierte TLR-vermittelte Inflammation resultiert. Schließlich führt NLR-AhR-Integration dazu, dass die Indol-Depletion AhR-Agonisten reduziert, die IL-22-Produktion vermindert und die epitheliale Barriere-Integrität beeinträchtigt wird [500]. Die detaillierte Analyse dieser systemischen Verbindungen erfolgt in der Folgearbeit „Das hormetische Oraliom“.

## 6. SYSTEMISCHE RELEVANZ DES ORALIOMS: AUSBLICK

Die in den vorangegangenen Kapiteln dargestellten Oraliom-induzierten Störungen – von der materialbedingten Mikrobiom-Dysbiose (Kapitel 3) über die Disruption molekularer Kommunikationswege (Kapitel 4) bis zur aberranten Aktivierung von Wirtszell-Rezeptoren (Kapitel 5) – reichen weit über die Mundhöhle hinaus. Lokale Oraliom-Störungen können über zahlreiche anatomische und physiologische Achsen zu distanten Organsystemen transmittieren [501], darunter die Oral-Kardiovaskulär-Achse, die Oral-Gut-Achse und die Oral-Brain-Achse.

Die systematische Analyse dieser systemischen Verbindungen – einschließlich der Mechanismen bakterieller Translokation, der NO-Pathway-Disruption mit kardiovaskulären Konsequenzen, der Oral-Gut-Dys-

biose mit metabolischen Auswirkungen sowie der neuroinflammatorischen Kaskaden – bildet den Gegenstand der Folgearbeit „Das hormetische Oraliom“, in der die Mouth-Brain-Body-Connection im Kontext des Oraliom-Konzepts umfassend dargestellt wird. Dort werden auch die hormetischen Aspekte der Dosis-Wirkungs-Beziehungen integriert.

Für das vorliegende Manuskript sei festgehalten, dass die epidemiologische Evidenz für Assoziationen zwischen oraler Dysbiose und systemischen Erkrankungen robust ist. Meta-Analysen dokumentieren erhöhte relative Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen [502], Typ-2-Diabetes [503] und neurodegenerative Prozesse [504] bei Patienten mit Parodontitis. Diese Assoziationen unterstreichen die klinische Bedeutung der hier beschriebenen Oraliom-Mechanismen und motivieren die systematische Analyse der zugrundeliegenden systemischen Pathways in den Folgearbeiten.

## 7. PATHOLOGISCHE STÖRUNGEN IM ORALIOM: INTEGRATIVE SYNTHESE

Die in Abschnitten 3–6 beschriebenen Mechanismen konvergieren zu charakteristischen pathologischen Mustern, die das Oraliom-Syndrom definieren [505].

### 7.1 Primäre Oraliom-Störungsmuster

Vier primäre Störungskategorien lassen sich unterscheiden. Erstens Material-Mikrobiom-Interface-Störungen durch galvanische Korrosion, Metallionen-Toxizität mit selektiver Resistenz-Anreicherung, oberflächeneigenschafts-vermittelte Dysbiose und Biofilm-Matrix-Störungen. Zweitens Kommunikations-Netzwerk-Disruption durch Quorum-Sensing-Inhibition (AI-2 und AHL erheblich reduziert), Depletion gasförmiger Signalmoleküle, extrazelluläre Vesikel-Dysfunktion und bioelektrische Interferenz. Drittens Wirts-Rezeptor-Dysregulation durch TLR-Hyperaktivierung mit chronisch erhöhtem NF- $\kappa$ B, NLRP3-Inflammasom-Überaktivierung, GPCR-Signaling-Defizienz infolge SCFA-Depletion sowie nukleäre Rezeptor-Perurbation (AhR und VDR beeinträchtigt). Viertens systemische Propagation über die Oral-Kardiovaskulär-, Oral-Gut- und Oral-Brain-Achse mit metabolisch-endokrinen Konsequenzen.

## 7.2 Quantitative Schwellenwerte und Dosisabhängigkeiten

Oraliom-Pathologien zeigen charakteristische Schwellenwert-Effekte und nicht-lineare Dosisabhängigkeiten [520]. Bei Metallionen induzieren Sub-MIC-Konzentrationen Stress-Responses und Resistenz, MIC-nahe Konzentrationen selektive Pathogen-Anreicherung und supra-MIC-Konzentrationen totale mikrobielle Depletion. Bei Antiseptika zeigt niedrig dosiertes CHX moderate, reversible Dysbiose, Standard-Dosierungen schwere, partiell irreversible Dysbiose und Hochdosis-Anwendung totale Ablation mit langanhaltender Störung. Materialoberflächen-Effekte folgen unterschiedlichen Mustern: Ein Hydrophilie-Gradient korreliert linear mit Bakterien-Depletion, ein Rauheits-Schwellenwert von  $Ra > 0,2 \mu\text{m}$  triggert exponentielle Biofilm-Zunahme, und Zusammensetzungs-Effekte wirken synergistisch statt additiv. Die detaillierte Analyse dieser Dosis-Wirkungs-Beziehungen unter hormetischen Gesichtspunkten erfolgt in der Folgearbeit „Das Oraliom trifft Hormesis“.

## 7.3 Zeitliche Dynamik und Irreversibilität

In der akuten Phase (0–7 Tage) treten dramatische mikrobielle Verschiebungen mit massiven Zytokin-Antworten auf; eine sofortige therapeutische Intervention kann in diesem Stadium noch Reversibilität gewährleisten. In der subakuten Phase (1–4 Wochen) stabilisieren sich alternative Mikrobiom-Zustände, chronische low-grade Inflammation etabliert sich, und die Reversibilität ist nur noch partiell möglich. In der chronischen Phase (>4 Wochen) persistieren Dysbiose-Muster mit strukturellen Gewebeveränderungen wie Fibrose und Knochenresorption; systemische Manifestationen treten auf und die Reversibilität ist minimal. Diese zeitliche Progression impliziert „Windows of Opportunity“ für therapeutische Interventionen [506].

# 8. THERAPEUTISCHE IMPLIKATIONEN UND ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN

Das Oraliom-Konzept eröffnet neuartige therapeutische Ansätze, die Material-Mikrobiom-Wirt-Interaktionen gezielt modulieren [507]. Diese Interventionen erweitern die historischen Prinzipien der NAM-Zahnheilkunde durch Integration moderner Mikrobiom-Wissenschaft und Materialwissenschaft.

## 8.1 Materialwissenschaftliche Interventionen

### 8.1.1 Intelligente antimikrobielle Oberflächen

Moderne Materialtechnologien ermöglichen „responsive“ Oberflächen, die selektiv Pathogene eliminieren, ohne kommensale Bakterien zu schädigen [508]. Quaternäre Ammonium-Komposite basieren auf der Inkorporation von QAS in die Komposit-Matrix mit kontaktbasierter antimikrobieller Aktivität ohne Leaching-Effekte; Selektivität wird durch Ladungs-Dichte-Gradienten erreicht [509]. Nanopartikel-basierte Ansätze nutzen in Füllstoffen eingebettete Ag-Nanopartikel (2–10 nm) mit kontrollierter Ag<sup>+</sup>-Freisetzung in sub-toxischen Konzentrationen, was die kommensale Diversität weitgehend erhält [510]. Peptid-funktionalisierte Oberflächen binden antimikrobielle Peptide (AMP) kovalent, die selektiv an pathogene Membranen binden und minimale Resistenz-Entwicklung zeigen [511].

### 8.1.2 Elektrochemische Korrosions-Kontrolle

Pozhitkov et al. demonstrierten, dass die Interruption elektrischer Leitfähigkeit in Titan-Implantaten die Korrosion eliminiert [5]. Isolierende Beschichtungen aus Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oder ZrO<sub>2</sub> auf Abutment-Komponenten reduzieren die Titan-Partikel-Freisetzung erheblich und verbessern die periimplantäre Mikrobiom-Stabilität. Aus Oraliom-Perspektive ist die konsequente Vermeidung metallischer Werkstoffe die effektivste Strategie zur Elimination elektrochemischer Korrosion: Zirkonoxid vereint hohe mechanische Belastbarkeit mit elektrochemischer Inertheit, während Polymer-basierte Restaurationen wie PEEK maximale Biokompatibilität bei vollständiger Korrosionsfreiheit gewährleisten [512].

## 8.2 Mikrobiom-Engineering-Strategien

### 8.2.1 Probiotische Interventionen

Barbour et al. reviewten orale Probiotika als therapeutische Modalität [513]. Ihre Wirkweise basiert auf mehreren synergistischen Mechanismen: Kolonisationsresistenz durch Blockade von Pathogen-Adhäsionsstellen, antimikrobielle Produktion von  $H_2O_2$  und Bacteriocinen sowie Immunmodulation durch Induktion anti-inflammatorischer Zytokin-Profile. Klinisch reduziert *Streptococcus salivarius* K12 sowohl *S. mutans* als auch die Karies-Inzidenz signifikant, *Lactobacillus reuteri* bewirkt messbare Gingivitis-Reduktion, und Multi-Spezies-Konsortien zeigen synergistische Effekte [514].

### 8.2.2 Oral Mikrobiom Transplantation (OMT)

Nascimento et al. etablierten OMT als neuartige Therapie [515]. Das Protokoll umfasst die Donor-Selektion aus kariesfreien Individuen mit hoher mikrobieller Diversität, Biofilm-Harvest durch Zungenabstriche und supragingivale Plaque, Rezipient-Vorbereitung mittels milder Antiseptika-Behandlung über 24 Stunden und topische Applikation in wiederholten Dosen. Die Ergebnisse zeigen moderate bis hohe Erfolgsraten, substantielle Karies-Reduktion über 12 Monate und keine adversen Events in bisherigen Studien [516].

## 8.3 Präzisionsmedizinische Ansätze

### 8.3.1 Mikrobiom-Biomarker für Materialauswahl

Personalisierte Material-Selektion basierend auf individuellen Mikrobiom-Profilen ermöglicht optimierte therapeutische Entscheidungen [517]. Der diagnostische Algorithmus beginnt mit einer Baseline-Mikrobiom-Charakterisierung mittels 16S-Sequenzierung und Metabolomics. Die anschließende Risiko-Stratifizierung kategorisiert Patienten nach ihrem mikrobiellen Profil: Hoch-Risiko-Patienten (hohe Pathogen-Abundanz, niedrige Diversität) sollten Zirkon oder antimikrobielle Komposite erhalten, während bei Niedrig-Risiko-Patienten (balanciertes Mikrobiom) konventionelle Materialien akzeptabel sind. Post-Restaurations-Monitoring durch longitudinale Mikrobiom-Überwachung ermöglicht frühzeitige Intervention

bei Dysbiose.

TLR-Polymorphismen beeinflussen die individuelle Inflammations-Suszeptibilität und erfordern Genotyp-spezifische Strategien [518]: TLR4-Asp299Gly-Träger zeigen reduzierte LPS-Responsivität und tolerieren Titan besser, Patienten mit NOD2-Varianten (Crohn-assoziiert) sind hyperresponsiv und benötigen striktere antiseptische Protokolle, und FFAR2/3-Polymorphismen bedingen alterierte SCFA-Sensitivität mit Bedarf an probiotischer Supplementierung.

#### 8.4 Systemische unterstützende Therapien: Ausblick

Die therapeutische Modulation systemischer Oraliom-Konsequenzen – einschließlich ernährungsbasierter Interventionen zur Unterstützung der bakteriellen NO-Produktion, präbiotischer Strategien zur SCFA-Optimierung sowie anti-inflammatorischer Pharmakotherapie – wird im Rahmen der Folgearbeit „Das hormetische Oraliom“ detailliert behandelt, wo diese Interventionen im Kontext der Mouth-Brain-Body-Connection und unter Berücksichtigung hormetischer Wirkmechanismen integriert werden [148, 149, 519].

#### 8.5 Zukunftsperspektiven und Forschungsprioritäten

Zukünftige Forschung sollte mehrere kritische Bereiche adressieren. Mechanistisch benötigen wir detaillierte Zeitverläufe der Mikrobiom-Transitionen, quantitative Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Material-spezifische metabolische Signaturen. Die klinische Translation erfordert prospektive Kohorten-Studien mit Langzeit-Follow-up, Interventionsstudien mit Material-Substitution und Biomarker-Validierung für nicht-invasives Monitoring. Technologische Innovationen wie Single-cell-Transkriptomik oraler Mikrobiome, Metabolomics-Integration mit Proteomics, AI/ML-basierte Vorhersagemodelle, Mikrobiom-basierte Diagnostika, Live Biotherapeutic Products (LBPs) und Kombinationsprodukte (Material + Probiotika) versprechen neue Einblicke. Die ethischen Aspekte der Mikrobiom-Interventionen – Datenbesitz, Langzeitkonsequenzen mikrobieller Modulationen und Reversibilität therapeutischer Eingriffe – müssen parallel adressiert werden.

## 9. FAZIT UND AUSBLICK

Das Oraliom-Konzept, erstmals formuliert von Fritsch et al. in der NAM-Zahnheilkunde im Jahre 2025 [3,4] und öffentlich präsentiert auf der Asian Laser Conference [3], etabliert eine neue Kommunikationsplattform, die dentale Restaurationsmaterialien, Mundpflegeprodukte und kieferorthopädische Apparaturen als aktive, nichtinerte Modulatoren der Mikrobiom-Wirt-Interaktion konzeptualisiert [6]. Durch die Integration materieller Artefakte als dritte Komponente neben Mikrobiom und Wirt erweitert dieses Framework unser Verständnis oraler Ökologie und offenbart neuartige therapeutische Ansatzpunkte [10].

### 9.1 Zentrale Erkenntnisse

Erstens: Materialinduzierte selektive Dysbiose. Verschiedene zahnmedizinische Materialien induzieren charakteristische Mikrobiom-Signaturen durch unterschiedliche physikochemische Mechanismen. Metallische Legierungen setzen bioaktive Ionen frei ( $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ), die kommensale Spezies depletieren und resistente Pathogene anreichern. Keramische Oberflächen induzieren durch extreme Hydrophilie eine quantitative Mikrobiom-Depletion. Composite eluieren Monomere (Bis-GMA, TEGDMA), die subletale Stress-Antworten und paradoxe Biofilm-Stimulation auslösen.

Zweitens: Kommunikations-Netzwerk-Disruption. Oraliomartefakte stören tiefgreifend bakterielle Signaling-Systeme. Quorum-Sensing-Moleküle (AI-2, AHL) werden durch Metallionen degradiert oder enzymatisch inhibiert. Gasförmige Signalmoleküle ( $\text{NO}$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{CO}$ ) zeigen pathologische Produktionsraten oder materialvermittelte Sequestrierung. Bioelektrische Kommunikation wird durch galvanische Ströme überlagert, die intrinsische bakterielle Signale übersteigen.

Drittens: Rezeptor-Netzwerk-Dysregulation. Aberrante mikrobielle Signale aktivieren pathologisch Wirtspattern-Recognition-Rezeptoren. TLR2/TLR4-Hyperaktivierung durch strukturell modifizierte PAMPs induziert chronische, persistente  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ -Aktivierung. Das NLRP3-Inflammasom zeigt exzessive Aktivierung durch materialinduzierte DAMPs. GPCR-Signaling-Defizienz resultiert aus SCFA-Depletion.

Viertens: Systemische Relevanz. Lokale Oraliom-Störungen haben das Potenzial, über zahlreiche Achsen zu

distanten Organen zu propagieren. Die detaillierte Analyse der Oral-Kardiovaskulär-, Oral-Gut- und Oral-Brain-Achse wird in der Folgearbeit zur Mouth-Brain-Body-Connection systematisch dargestellt.

## 9.2 Konzeptuelle Innovationen

Das Oraliom überführt klassische Mikrobiomkonzepte durch mehrere Dimensionen. Erstens das tripartite Interaktionsnetzwerk: Im Gegensatz zu bipartiten Mikrobiom-Wirt-Modellen integriert das Oraliom Materialien als aktive dritte Komponente mit bidirektionalen Interaktionen. Diese Triade erzeugt emergente Eigenschaften – nicht-lineare Dynamik, Schwellenwert-Effekte, bistabile Zustände –, die durch reduktionistische Ansätze nicht erfasst werden.

Zweitens die anthropogene Ökologie: Das Oraliom stellt ein evolutionär neuartiges Ökosystem ohne historische Präzedenz. Ko-evolutionäre Anpassungen zwischen Homo sapiens und seinem Mikrobiom über Millionen Jahre werden durch Materialien disruptiert, die erst seit Dekaden oder Jahrhunderten eingesetzt werden. Dieser ökologische „Mismatch“ erzeugt maladaptive Outcomes.

Drittens die systemische Relevanz: Das Oraliom-Konzept legt die mechanistischen Grundlagen für das Verständnis oral-systemischer Interaktionen. Die Integration dieser lokalen Mechanismen mit der Mouth-Brain-Body-Connection der NAM-Zahnheilkunde erfolgt in den Folgearbeiten dieser Publikationsreihe.

## 9.3 Klinische und Planetary Health-Implicationen

Das Oraliom fordert tiefgreifende Veränderungen in zahnmedizinischer Praxis und Planetary-Health-Strategien. In der Materialauswahl muss die Bewegung von primär mechanischen und ästhetischen Kriterien hin zu integrierten, mikrobiom-informierten Entscheidungen erfolgen – mit personalisierter Materialauswahl basierend auf individuellem Mikrobiomprofil, genetischen Prädispositionen (TLR-Polymorphismen) und systemischen Risikofaktoren (CVD, Diabetes).

Die Antiseptika-Anwendung bedarf einer kritischen Re-Evaluation: Weg von Breitspektrum-Antiseptika wie CHX und Zinnfluorid, hin zu selektiveren Ansätzen (Probiotika, Präbiotika, OMT), die pathogene Spezies targetieren und gleichzeitig kommensale Funktionen – Nitrat-Reduktion, SCFA-Produktion, Arginin-Meta-

bolismus – erhalten.

Präventive Strategien sollten die Integration mikrobiomschonender Materialwahl in die klinische Entscheidungsfindung und longitudinales Mikrobiom-Monitoring als Instrument zur Früherkennung materialbedingter Dysbiosen umfassen.

Das Oraliom-Konzept erfordert interdisziplinäre Kollaborationen zwischen Zahnmedizin, Mikrobiologie, Materialwissenschaft und Immunologie. Die von der NAM-Zahnheilkunde-Systematik [12] konzipierte integrative Perspektive bietet den konzeptuellen Rahmen für diese fachübergreifende Zusammenarbeit.

## 9.4 Forschungsagenda

**Mechanistische Elucidation:** Quantitative Modellierung der Material-Mikrobiom-Wirt-Interaktionen unter Nutzung von Multi-Omics-Technologien (Metagenomics, Metatranscriptomics, Metabolomics, Proteomics) und Identifikation molekularer Targets für therapeutische Interventionen.

**Klinische Validierung:** Prospektive Kohortenstudien mit materialstratifizierten Analysen und longitudinalem Mikrobiom-Monitoring sowie randomisierte kontrollierte Trials für Oraliom-spezifische Interventionen (antimikrobielle Materialien, Probiotika, OMT, Ernährungs-Modulation).

**Technologische Innovation:** Entwicklung von Echtzeit-Mikrobiom-Biosensoren für intraorales Monitoring, CRISPR-basierte Mikrobiom-Engineering-Ansätze und synthetische Biologie für Designer-Probiotika mit spezifischen funktionellen Kapazitäten.

**Systemische Integration:** Die Verknüpfung lokaler Oraliom-Mechanismen mit systemischen Outcomes stellt eine zentrale Forschungspriorität dar, die in der Folgearbeit „Das hormetische Oraliom“ adressiert wird.

## 9.5 Abschließende Perspektive

Das Oraliom-Konzept repräsentiert mehr als eine Erweiterung des Mikrobiom-Paradigmas – es bildet eine grundlegende Neukonzeptualisierung oraler Gesundheit und Krankheit. Durch die Anerkennung zahnmedi-

zinischer Artefakte als aktive Modulatoren mikrobieller Ökologie eröffnet dieses Framework therapeutische Möglichkeiten, die über traditionelle antimikrobielle oder materialwissenschaftliche Ansätze hinausgehen. Die Integration von Mikrobiologie, Materialwissenschaft und Immunologie innerhalb des Oraliom-Konzepts bildet die Grundlage für personalisierte, präzisionsmedizinische Strategien zur Optimierung oraler Gesundheit. Diese Perspektive vereint die historischen Einsichten der NAM-Zahnheilkunde-Systematik – mit ihren drei Säulen Neurobiologie, Anatomie und Metabolik – mit moderner Mikrobiom-Wissenschaft [12].

Das vorliegende Manuskript bildet den ersten Teil einer dreiteiligen Publikationsreihe. Die hier etablierten Oraliom-Mechanismen werden in „Das Oraliom trifft Hormesis“ unter hormetischen Gesichtspunkten reinterpretiert, bevor in „Das hormetische Oraliom“ die systemische Integration im Rahmen der Mouth-Brain-Body-Connection erfolgt. Gemeinsam konstituiert diese Trilogie eine umfassende Neukonzeptualisierung der Wechselwirkungen zwischen zahnmedizinischen Materialien, dem oralen Mikrobiom und der systemischen Gesundheit im Kontext der NAM-Zahnheilkunde-Systematik [12].

## INTERESSENKONFLIKTE

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

## FINANZIERUNG

Diese Arbeit wurde ohne externe Finanzierung durchgeführt.

## AUTORENBEITRÄGE

T.F.: Konzeptualisierung, Originalentwurf, Datenerhebung und -analyse. U.J.: Kritische Revision, fachliche Beratung. C.M.: Kritische Revision, methodische Beratung. Alle Autoren haben die finale Version des Manuskripts gelesen und genehmigt.

# DATENVERFÜGBARKEIT

Dieser Artikel ist ein Review. Alle analysierten Daten stammen aus den zitierten Publikationen und sind über die angegebenen Referenzen zugänglich.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192(19):5002–5017. doi:10.1128/JB.00542-10.
- [2] Rajasekaran JJ, Krishnamurthy HK, Bosco J, et al. Oral Microbiome: A Review of Its Impact on Oral and Systemic Health. *Microorganisms.* 2024;12(9):1797. doi:10.3390/microorganisms12091797.
- [3] Fritsch T. The Oraliome: A Novel Paradigm in Oral Microbiome-Host-Material Interactions. Asian Laser Conference, Krishna Vishwa Vidyapeeth University, July 19–20, 2025.
- [4] Chen Y, Ma Y, Wei D, et al. Interaction between microorganisms and dental material surfaces: general concepts and research progress. *Front Oral Health.* 2023;4:1078216. doi:10.3389/froh.2023.1078216.
- [5] Pozhitkov AE, Daubert D, Brochwicz Donimirski A, et al. Interruption of electrical conductivity of titanium dental implants suggests a path towards elimination of corrosion. *Acta Biomater.* 2018;69:334–340. doi:10.1016/j.actbio.2018.01.023.
- [6] Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(12):745–759. doi:10.1038/s41579-018-0089-x.
- [7] 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):409–419. doi:10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x.

- [8] Kilian M, Chapple IL, Hannig M, et al. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J.* 2016;221(10):657–666. doi:10.1038/sj.bdj.2016.865.
- [9] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313–323. doi:10.1038/nri2515.
- [10] Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol.* 2017;44(Suppl 18):S12-S22. doi:10.1111/jcpe.12679.
- [11] Bjorkman L, Lundekvam BF, Laegreid T, et al. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *Environ Health.* 2007;6:30. doi:10.1186/1476-069X-6-30.
- [12] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. 80 Jahre NAM-Zahnheilkunde: Systematisierung der Zahnmedizin und Schaffung von Kommunikationsräumen und Standards. *NAM-Journal.* 2025 Aug 25. doi:10.64447/2025nam0007.
- [13] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207–214. doi:10.1038/nature11234.
- [14] Souza JGS, Costa RC, Sampaio AA, et al. Biofilm formation on different materials used in oral rehabilitation. *Braz Dent J.* 2016;27(2):141–147. doi:10.1590/0103-6440201600625.
- [15] Mackert JR Jr, Berglund A. Mercury exposure from dental amalgam fillings: absorbed dose and the potential for adverse health effects. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997;8(4):410–436. doi:10.1177/10454411970080040401.
- [16] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015;125(3):926–938. doi:10.1172/JCI76304.
- [17] Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, et al. The oral microbiome: Role of key organisms and complex net-

works in oral health and disease. *Periodontol 2000*. 2021;87(1):107–131. doi:10.1111/prd.12393.

[18] Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(Suppl 2):68–81. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01353.x.

[19] An YH, Friedman RJ. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1998;43(3):338–348. doi:10.1002/(SICI)1097-4636(199823)43:3<338::AID-JBM16>3.0.CO;2-B.

[20] Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(9):623–633. doi:10.1038/nrmicro2415.

[21] Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284(5418):1318–1322. doi:10.1126/science.284.5418.1318.

[22] Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*. 2003;149(Pt 2):279–294. doi:10.1099/mic.0.26082-0.

[23] Souza JC, Barbosa SL, Ariza EA, et al. How do titanium and Ti6Al4V corrode in fluoridated medium as found in the oral cavity? An in vitro study. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;47:384–393. doi:10.1016/j.msec.2014.11.055.

[24] Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002;415(6870):389–395. doi:10.1038/415389a.

[25] Zaura E, Brandt BW, Teixeira de Mattos MJ, et al. Same Exposure but Two Radically Different Responses to Antibiotics: Resilience of the Salivary Microbiome versus Long-Term Microbial Shifts in Feces. *mBio*. 2015;6(6):e01693–15. doi:10.1128/mBio.01693-15.

[26] Scheffer M, Carpenter SR, Lenton TM, et al. Anticipating critical transitions. *Science*. 2012;338(6105):344–

348. doi:10.1126/science.1225244.

[27] Schmidt TSB, Hayward MR, Coelho LP, et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. *eLife*. 2019;8:e42693. doi:10.7554/eLife.42693.

[28] Bourbia M, Ma D, Cvitkovitch DG, et al. Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives. *J Dent Res*. 2013;92(11):989–994. doi:10.1177/0022034513504436.

[29] Souza JC, Barbosa SL, Ariza E, et al. Simultaneous degradation by corrosion and wear of titanium in artificial saliva containing fluorides. *Wear*. 2012;292–293:82–88. doi:10.1016/j.wear.2012.05.030.

[30] Levin SA. Ecosystems and the Biosphere as Complex Adaptive Systems. *Ecosystems*. 1998;1:431–436. doi:10.1007/s100219900037.

[31] Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R, McArthur JV. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol*. 2006;14(4):176–182. doi:10.1016/j.tim.2006.02.006.

[32] Beech IB, Sunner J. Biocorrosion: towards understanding interactions between biofilms and metals. *Curr Opin Biotechnol*. 2004;15(3):181–186. doi:10.1016/j.copbio.2004.05.001.

[33] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783–801. doi:10.1016/j.cell.2006.02.015.

[34] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. doi:10.1016/j.cell.2016.05.041.

[35] Galley JD, Nelson MC, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol*. 2014;14:189. doi:10.1186/1471-2180-14-189.

[36] Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161–1208. doi:10.2174/0929867053764635.

- [37] Hannig M, Hannig C. The pellicle and erosion. *Monogr Oral Sci.* 2014;25:206–214. doi:10.1159/000360376.
- [38] Anderson PW. More is different. *Science.* 1972;177(4047):393–396. doi:10.1126/science.177.4047.393.
- [39] Belibasakis GN, Manoil D. Microbial Community-Driven Etiopathogenesis of Peri-Implantitis. *J Dent Res.* 2021;100(1):21–28. doi:10.1177/0022034520949851.
- [40] Summers AO, Wireman J, Vimy MJ, et al. Mercury released from dental "silver" fillings provokes an increase in mercury- and antibiotic-resistant bacteria in oral and intestinal floras of primates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(4):825–834. doi:10.1128/AAC.37.4.825.
- [41] Summers AO. The hard stuff: metals and resistance. *Environ Microbiol.* 2009;11(12):2984–2990. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.02023.x.
- [42] Liebert CA, Wireman J, Smith T, Summers AO. Association of mercury resistance with antibiotic resistance in the gram-negative fecal bacteria of primates. *Appl Environ Microbiol.* 1997;63(11):4494–4503. doi:10.1128/aem.63.11.4494-4503.1997.
- [43] Engel AS, Johnson LR, Porter ML. Arsenite oxidase gene diversity among Chloroflexi and Proteobacteria from El Tatio Geysers Field, Chile. *FEMS Microbiol Ecol.* 2013;83(3):745–756. doi:10.1111/1574-6941.12030.
- [44] Wataha JC, Hanks CT, Sun Z. In vitro reaction of macrophages to metal ions from dental biomaterials. *Dent Mater.* 1995;11(6):239–245. doi:10.1016/0109-5641(95)80018-8.
- [45] Schmalz G, Garhammer P. Biological interactions of dental cast alloys with oral tissues. *Dent Mater.* 2002;18(5):396–406. doi:10.1016/s0109-5641(01)00063-x.
- [46] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763. doi:10.1155/2017/8416763.

- [47] Bautista LE, Herran OF, Serrano C, et al. Association between markers of inflammation and risk of developing hypertension. *Kidney Int.* 2005;67(5):2020–2027. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00300.x.
- [48] Mutter J, Naumann J, Schneider R, et al. Mercury and autism: accelerating evidence? *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26(5):439–446. PMID: 16264412.
- [49] Souza JGS, Bertolini MM, Costa RC, et al. Targeting pathogenic biofilms: newly developed superhydrophobic coating favors a host-compatible microbial profile on the surface of dental implant materials. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(8):10118–10129. doi:10.1021/acsami.9b22186.
- [50] Otto M. *Staphylococcus epidermidis*--the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555–567. doi:10.1038/nrmicro2182.
- [51] Andrews SC, Robinson AK, Rodríguez-Quiñones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev.* 2003;27(2–3):215–237. doi:10.1016/S0168-6445(03)00055-X.
- [52] Foster PL. Stress-induced mutagenesis in bacteria. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2007;42(5):373–397. doi:10.1080/10409230701648494.
- [53] Gallo J, Vaculová J, Goodman SB, et al. Contributions of human macrophages to bone remodeling around nanosized hydroxyapatite. *J Histochem Cytochem.* 2014;62(7):495–506. doi:10.1369/0022155414535547.
- [54] Pettersson M, Kelk P, Belibasakis GN, et al. Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1 $\beta$  release from lipopolysaccharide-primed macrophages. *J Periodontol Res.* 2017;52(1):21–32. doi:10.1111/jre.12364.
- [55] Olmedo DG, Tasat DR, Evelson P, et al. Biological response of tissues with macrophagic activity to titanium dioxide. *J Biomed Mater Res A.* 2008;84(4):1087–1093. doi:10.1002/jbm.a.31515.
- [56] do Nascimento C, Miani PK, Watanabe E, et al. Leukocyte recruitment and cytokine profile induced by different implant materials in mice. *J Periodontol.* 2013;84(4):532–540. doi:10.1902/jop.2012.120133.

- [57] Kolenbrander PE, Palmer RJ Jr, Periasamy S, Jakubovics NS. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(7):471–480. doi:10.1038/nrmicro2381.
- [58] Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, et al. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol*. 2001;183(18):5385–5394. doi:10.1128/JB.183.18.5385-5394.2001.
- [59] Mark Welch JL, Rossetti BJ, Rieken CW, et al. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(6):E791–800. doi:10.1073/pnas.1522149113.
- [60] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504(7480):451–455. doi:10.1038/nature12726.
- [61] Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*. 2011;34(5):794–806. doi:10.1016/j.immuni.2011.03.021.
- [62] Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(7):503–516. doi:10.1038/nri3228.
- [63] Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*. 2008;100(4):530–547 doi:10.1160/TH08-03-0147.
- [64] Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(2):156–167. doi:10.1038/nrd2466.
- [65] Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56–64. doi:10.1038/nature18846.
- [66] Hahnel S, Rosentritt M, Handel G, Buegers R. Surface characterization of dental ceramics and initial streptococcal adhesion in vitro. *Dent Mater*. 2009;25(8):969–975. doi:10.1016/j.dental.2009.02.003. PMID:

19278720.

[67] Rosentritt M, Behr M, Buegers R, Feilzer AJ, Hahnel S. In vitro adherence of oral streptococci to zirconia core and veneering glass-ceramics. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009;91(1):257–263. doi:10.1002/jbm.b.31397. PMID: 19388092.

[68] Scarano A, Piattelli M, Caputi S, Favero GA, Piattelli A. Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study. *J Periodontol.* 2004;75(2):292–296. doi:10.1902/jop.2004.75.2.292. PMID: 15068118.

[69] Yu P, Wang C, Zhou J, Jiang L, Xue J, Li W. Influence of Surface Properties on Adhesion Forces and Attachment of *Streptococcus mutans* to Zirconia In Vitro. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8901253. doi:10.1155/2016/8901253. PMID: 27975061.

[70] Lee BC, Jung GY, Kim DJ, Han JS. Initial bacterial adhesion on resin, titanium and zirconia in vitro. *J Adv Prosthodont.* 2011;3(2):81–84. doi:10.4047/jap.2011.3.2.81. PMID: 21814618.

[71] Roehling S, Astasov-Frauenhoffer M, Hauser-Gerspach I, et al. In Vitro Biofilm Formation on Titanium and Zirconia Implant Surfaces. *J Periodontol.* 2017;88(3):298–307. doi:10.1902/jop.2016.160103. PMID: 27712464.

[72] Bollen CML, Lambrechts P, Quirynen M. Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. *Dent Mater.* 1997;13(4):258–269. doi:10.1016/S0109-5641(97)80038-3. PMID: 11696906.

[73] Kreve S, Dos Reis AC. Effect of surface properties of ceramic materials on bacterial adhesion: A systematic review. *J Esthet Restor Dent.* 2022;34(3):461–472. doi:10.1111/jerd.12799. PMID: 34213078.

[74] Kawai K, Urano M, Ebisu S. Effect of surface roughness of porcelain on adhesion of bacteria and their synthesizing glucans. *J Prosthet Dent.* 2000;83(6):664–667. doi:10.1067/mpr.2000.107043. PMID: 10842136.

- [75] Aykent F, Yondem I, Ozyesil AG, Gunal SK, Avunduk MC, Ozkan S. Effect of different finishing techniques for restorative materials on surface roughness and bacterial adhesion. *J Prosthet Dent.* 2010;103(4):221–227. doi:10.1016/S0022-3913(10)60034-2. PMID: 20362765.
- [76] Thammajaruk P, Alung-Uth K, Swatditat A, et al. The Influence of Surface Roughening and Polishing on Microbial Biofilm Development on Different Ceramic Materials. *J Prosthodont.* 2022;31(1):87–94. doi:10.1111/jopr.13371. PMID: 32924224.
- [77] Araujo JCM, Ozer F, Gomez GF, Subasi MG, Al-Amleh B. The Effect of Aging on the Roughness and Bacterial Adhesion of Lithium Disilicate and Zirconia Ceramics. *J Prosthodont.* 2021;30(5):440–446. doi:10.1111/jopr.13277. PMID: 32902065.
- [78] Farina AP, Cecchin D, Soares RG, et al. Bacterial Adhesion on Lithium Disilicate Ceramic Surface Exposed to Different Hydrofluoric Solutions. *Oral.* 2021;1(1):13–21. doi:10.3390/oral1010003.
- [79] Serrado de Pinho Barcellos A, Soares Miranda J, Amaral M, et al. Effect of staining on the mechanical, surface and biological properties of lithium disilicate. *Saudi Dent J.* 2022;34(2):136–141. doi:10.1016/j.sdentj.2021.12.007. PMID: 35241903.
- [80] Sanchez MC, Llama-Palacios A, Fernandez E, et al. An in vitro biofilm model associated to dental implants: Structural and quantitative analysis of in vitro biofilm formation on different dental implant surfaces. *Dent Mater.* 2014;30(10):1100–1107. doi:10.1016/j.dental.2014.07.004. PMID: 25139786.
- [81] Hjerppe J, Rodas S, Korvala J, et al. Surface Roughness and *Streptococcus mutans* Adhesion on Metallic and Ceramic Fixed Prosthodontic Materials after Scaling. *Materials.* 2021;14(4):1027. doi:10.3390/ma14041027. PMID: 33671563.
- [82] Herrmann H, Kern JS, Kern T, et al. Early and mature biofilm on four different dental implant materials: An in vivo human study. *Clin Oral Implants Res.* 2020;31(11):1094–1104. doi:10.1111/clr.13656. PMID: 32871610.

- [83] Burton LJ, Rivera M, Hawsawi YM, et al. Tumor necrosis factor primes and metal particles activate the NLRP3 inflammasome in human primary macrophages. *Acta Biomater.* 2020;105:136–143. doi:10.1016/j.actbio.2020.03.024. PMID: 32194260.
- [84] Gomez DM, Urcuqui-Inchima S, Hernandez JC. Silica nanoparticles induce NLRP3 inflammasome activation in human primary immune cells. *Innate Immun.* 2017;23(8):697–708. doi:10.1177/1753425917738331. PMID: 29034783.
- [85] Busscher HJ, Rinastiti M, Siswomihardjo W, van der Mei HC. Biofilm formation on dental restorative and implant materials. *J Dent Res.* 2010;89(6):657–665. doi:10.1177/0022034510368644.
- [86] Michailidis N, Karabinas G, Tsouknidas A, Manivasagam G. Biofilm formation on dental materials. *Clinical Review. J Biomater Tissue Eng.* 2016;6(8):664–671.
- [87] Zafar MS, Ahmed N. Oral biofilm: formation, composition and significance of extracellular polymeric substances. *Biomedical Lett.* 2015;1(2):19–27.
- [88] Beyth N, Domb AJ, Weiss EI. An in vitro quantitative antibacterial analysis of amalgam and composite resins. *J Dent.* 2007;35(3):201–206. doi:10.1016/j.jdent.2006.07.009.
- [89] Van Landuyt KL, Snauwaert J, De Munck J, et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials.* 2007;28(26):3757–3785. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.04.044.
- [90] Kozmos M, Virant P, Rojko F, et al. Bacterial Adhesion of *Streptococcus mutans* to Dental Material Surfaces. *Molecules.* 2021;26(4):1152. doi:10.3390/molecules26041152. PMID: 33670043.
- [91] Singh J, Khalichi P, Cvitkovitch DG, Santerre JP. Composite resin degradation products from BisGMA monomer modulate the expression of genes associated with biofilm formation and other virulence factors in *Streptococcus mutans*. *J Biomed Mater Res A.* 2009;88(2):551–560. doi:10.1002/jbm.a.31814. PMID:

18314895.

[92] Algarni AA, Mussi MCM, Moffa EB, et al. Triethylene glycol dimethacrylate effects on *Streptococcus mutans* lipid metabolism gene expression in biofilms. *Mol Oral Microbiol*. 2018;33(3):255–262. doi:10.1111/omi.12220.

[93] Hecker M, Pané-Farré J, Uwe V. SigB-Dependent General Stress Response in *Bacillus subtilis* and Related Gram-Positive Bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 2007;61:215–236. doi:10.1146/annurev.micro.61.080706.093445.

[94] Khalichi P, Singh J, Cvitkovitch DG, Santerre JP. The influence of triethylene glycol derived from dental composite resins on the regulation of *Streptococcus mutans* gene expression. *Biomaterials*. 2009;30(4):452–459. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.09.053. PMID: 18990438.

[95] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470–1481. doi:10.2337/db07-1403.

[96] White DJ. Reactivity of fluoride dentifrices with artificial caries. I. Effects on early lesions: F uptake, surface hardening and remineralization. *Caries Res*. 1987;21(2):126–140. doi:10.1159/000261013.

[97] Whitchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, Mattick JS. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*. 2002;295(5559):1487. doi:10.1126/science.295.5559.1487.

[98] Tanoue N, Tani T, Yatani H, et al. Metal nanoparticles-induced activation of NLRP3 inflammasome in human oral keratinocytes is a possible mechanism of oral lichenoid lesions. *Toxicol In Vitro*. 2020;62:104663. doi:10.1016/j.tiv.2019.104663. PMID: 31669425.

[99] Zinnanti WJ, Kohnishi S, Clagett-Dame M. Dental silicone impression materials: chemistry and biocompatibility. In: Mandikos MN. Polyvinyl siloxane impression materials: An update on clinical use. *Aust Dent J*. 1998;43(6):428–434. doi:10.1111/j.1834-7819.1998.tb00204.x. PMID: 9973714.

- [100] Mazurek-Popczyk J, Nowicki A, Arkusz K, et al. Evaluation of biofilm formation on acrylic resins used to fabricate dental temporary restorations with the use of 3D printing technology. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):442. doi:10.1186/s12903-022-02477-0.
- [101] Lynch I, Cedervall T, Lundqvist M, et al. The nanoparticle-protein complex as a biological entity. *Adv Colloid Interface Sci*. 2007;134–135:167–174. doi:10.1016/j.cis.2007.04.021.
- [102] Perez Davidi M, Beyth N, Sterer N, Feuerstein O, Weiss EI. Effect of liquid-polish coating on in vivo biofilm accumulation on provisional restorations: part 1. *Quintessence Int*. 2007;38(7):585–237.
- [103] Meshni AA, Fageeh HN, Arishi MH, Preethanath RS. Physical characteristics and bacterial adhesion of computer-aided design/computer-aided manufacturing and conventional provisional restorative materials. *J Contemp Dent Pract*. 2021;22(10):1126–1131.
- [104] Giti R, Dabiri S, Motamedifar M, Derafshi R. Surface roughness, plaque accumulation, and cytotoxicity of provisional restorative materials fabricated by different methods. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230238. doi:10.1371/journal.pone.0230238.
- [105] Al-Thobity AM, Gad MM, Alharbi F, et al. Biocompatibility and biofilm formation on conventional and CAD/CAM provisional implant restorations. *BMC Oral Health*. 2023;23:748. doi:10.1186/s12903-023-03468-z.
- [106] Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011;20(4):251–260. doi:10.1111/j.1532-849X.2011.00698.x.
- [107] Figueira IS, Sousa PH, Hernandez CL, et al. Microbial adhesion and biofilm formation by *Candida albicans* on 3D-printed denture base resins. *PLoS One*. 2023;18(10):e0292430. doi:10.1371/journal.pone.0292430.
- [108] Salerno C, Pascale M, Contaldo M, et al. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral*

Cir Bucal. 2011;16(2):e139–143. doi:10.4317/medoral.16.e139.

[109] Tufekci E, Dixon JS, Gunsolley JC, Lindauer SJ. Prevalence of white spot lesions during orthodontic treatment with fixed appliances. *Angle Orthod.* 2011;81(2):206–210. doi:10.2319/051710-262.1.

[110] Pereira CA, Domingues N, Araújo G, et al. A Systematic Review of Denture Stomatitis: Predisposing Factors, Clinical Features, Etiology, and Global *Candida* spp. Distribution. *J Fungi (Basel).* 2024;10(5):328. doi:10.3390/jof10050328.

[111] Sundararaj D, Venkatachalapathy S, Tandon A, Pereira A. Critical evaluation of incidence and prevalence of white spot lesions during fixed orthodontic appliance treatment: A meta-analysis. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(6):433–439. doi:10.4103/2231-0762.167719.

[112] Oliveira VC, Souza AC, Silva-Lovato CH, et al. Management of chronic atrophic candidiasis (denture stomatitis) – a narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4):3029. doi:10.3390/ijerph20043029.

[113] Degrazia FW, Genari B, Ferrazzo VA, et al. White Spot Lesions in Fixed Orthodontics: A Literature Review on Etiology, Prevention, and Treatment. *Cureus.* 2024;16(8):e67327. doi:10.7759/cureus.67327.

[114] Al Maaitah EF, Omar R. Prevention and Treatment of White Spot Lesions in Orthodontic Patients. *Int J Dentistry.* 2017;2017:9305925. doi:10.1155/2017/9305925.

[115] Iqbal Z, Zafar MS. Host's Immunity and *Candida* Species Associated with Denture Stomatitis: A Narrative Review. *Microorganisms.* 2022;10(7):1437. doi:10.3390/microorganisms10071437.

[116] Albuquerque A Jr, Pereira CA, Bueno MIMS, et al. *Candida*-associated denture stomatitis: clinical, epidemiological, and microbiological features. *Clin Oral Investig.* 2023;27(7):3869–3880. doi:10.1007/s00784-023-05074-5.

[117] Hadler-Olsen E, Sandvik K, El-Agroudi MA, Ogaard B. The incidence of caries and white spot lesions

in orthodontically treated adolescents with a comprehensive caries prophylactic regimen – a prospective study. *Eur J Orthod.* 2012;34(5):633–639. doi:10.1093/ejo/cjr090.

[118] Parate K, Kadam V, Kadam D, Patil S, Makade A. Polyetheretherketone Material in Dentistry. *Cureus.* 2023;15(10):e46749. doi:10.7759/cureus.46749.

[119] Chapman JA, Roberts WE, Eckert GJ, Kula KS, González-Cabezas C. Risk factors for incidence and severity of white spot lesions during treatment with fixed orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;138(2):188–194. doi:10.1016/j.ajodo.2008.10.019.

[120] Petrini M, Spoto G, Scarano A, et al. Material characterization and *Streptococcus oralis* adhesion on Polyetheretherketone (PEEK) and titanium surfaces used in implantology. *J Mater Sci Mater Med.* 2020;31(10):84. doi:10.1007/s10856-020-06408-3.

[121] Lucchese A, Gherlone E. Prevalence of white-spot lesions before and during orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod.* 2013;35(5):664–668. doi:10.1093/ejo/cjs070.

[122] Silva LCL, de Souza Araújo R, Acharya L, Gurgel BC, Guimarães JM. Strategies to Reduce Biofilm Formation in PEEK Materials Applied to Implant Dentistry—A Comprehensive Review. *Polymers (Basel).* 2020;12(10):2296. doi:10.3390/polym12102296.

[123] Liu S, Wu D, Zeng Z, Hou L, Wang B. Approaches to Biofunctionalize Polyetheretherketone for Anti-bacterial: A Review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:895288. doi:10.3389/fbioe.2022.895288.

[124] Amoroso AT, Farrell S. White Spots: Prevention in Orthodontics—Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(8):5559. doi:10.3390/ijerph20085559.

[125] Keul C, Martin A, Wiedenmann F, et al. Tensile bond strength of PMMA- and composite-based CAD/CAM materials to luting cements after different conditioning methods. *Int J Adhes Adhes.* 2013;46:140–237 doi:10.1016/j.ijadhadh.2013.06.005.

- [126] Alifui-Segbaya F, Varma S, Lieschke GJ, George R. Biocompatibility of Photopolymers in 3D Printing. *3D Print Addit Manuf.* 2017;4(4):185–191.
- [127] Basgul C, Yu T, MacDonald DW, et al. Structure-property Relationships for 3D-Printed PEEK Intervertebral Lumbar Cages Produced Using Fused Filament Fabrication. *J Mater Res.* 2018;33(14):2040–2051. doi:10.1557/jmr.2018.178.
- [128] Ma R, Tang T. Current strategies to improve the bioactivity of PEEK. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):5426–5445. doi:10.3390/ijms15045426.
- [129] Heintze SD, Rousson V, Mahn E. Bond strength tests of dental adhesive systems and their correlation with clinical results – A meta-analysis. *Dent Mater.* 2015;31(4):423–434. doi:10.1016/j.dental.2015.01.011.
- [130] Barkarmo S, Longhorn D, Leer K, et al. Biofilm formation on polyetheretherketone and titanium surfaces. *Clin Exp Dent Res.* 2019;5(4):427–437. doi:10.1002/cre2.205.
- [131] Acosta-Torres LS, Mendieta I, Nuñez-Anita RE, Cajero-Juárez M, Castaño VM. Cytocompatible anti-fungal acrylic resin containing silver nanoparticles for dentures. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:4777–4786. doi:10.2147/IJN.S32391.
- [132] Yuan B, Zhu H, Zhao Y, et al. State-of-the-art polyetheretherketone three-dimensional printing and multifunctional modification for dental implants. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1271629. doi:10.3389/fbioe.2023.1271629.
- [133] Ghazal M, Hedderich J, Kern M. Wear of feldspathic ceramic, nano-filled composite resin and acrylic resin artificial teeth when opposed to different antagonists. *Eur J Oral Sci.* 2008;116(6):585–592. doi:10.1111/j.1600-0722.2008.00576.x.
- [134] Nikawa H, Hamada T, Yamashiro H, Kumagai H. A review of in vitro and in vivo methods to evaluate the efficacy of denture cleansers. *Int J Prosthodont.* 1999;12(2):153–159.

- [135] Revilla-León M, Özcan M. Additive manufacturing technologies used for processing polymers: current status and potential application in prosthetic dentistry. *J Prosthodont*. 2019;28(2):146–158. doi:10.1111/jopr.12801.
- [136] Willems S, Wedekind M, Könönen E, Wirth R, Braun A. Surface properties and initial bacterial biofilm growth on 3D-printed oral appliances: a comparative in vitro study. *Clin Oral Investig*. 2023;27(1):277–286. doi:10.1007/s00784-022-04716-4.
- [137] Fragkioudaki ME, Dimitriou IS, Stravopodis DJ, Voyiatzis GA. Impacts of surface characteristics on biological responses and biofilm formation of 3D-printed denture base resins: an in vitro study. *J Prosthodont*. 2024;33(6):551–560.
- [138] Aldahian N, Alshammari S, Alharbi M, et al. Physicochemical Properties and Bacterial Adhesion of Conventional and 3D Printed Complete Denture PMMA Materials: An In Vitro Study – Part I. *J Contemp Dent Pract*. 2023;24(8):545–552.
- [139] Arslan M, Murat S, Alp CK, Zaimoglu A. Evaluation of flexural strength and surface properties of pre-polymerized CAD/CAM PMMA-based polymers used for digital 3D complete dentures. *Int J Comput Dent*. 2018;21(3):213–237.
- [140] Alifui-Segbaya F, Bowman J, White AR, et al. Characterization of the double bond conversion of acrylic resins for 3D printing of dental prostheses. *Compend Contin Educ Dent*. 2019;40(9):e7-e11.
- [141] Song W, Ge S. Application of antimicrobial nanoparticles in dentistry. *Molecules*. 2019;24(6):1033. doi:10.3390/molecules24061033.
- [142] Chladek G, Mertas A, Barszczewska-Rybarek I, et al. Antifungal activity of denture soft lining material modified by silver nanoparticles – a pilot study. *Int J Mol Sci*. 2011;12(7):4735–4744. doi:10.3390/ijms12074735.
- [143] Lee MJ, Kim MJ, Oh SH, Kwon JS. Novel Dental Poly (Methyl Methacrylate) Containing Phytoncide

for Antifungal Effect and Inhibition of Oral Multispecies Biofilm. *Materials*. 2020;13(2):371. doi:10.3390/ma13020371.

[144] Schwendicke F, Tu YK, Hsu LY, Göstemeyer G. Antibacterial effects of cavity lining: a systematic review and network meta-analysis. *J Dent Res*. 2015;94(9 Suppl):181S-191S. doi:10.1177/0022034515589351.

[145] Zafar MS, Ahmed N. Nanoindentation and surface roughness profilometry of poly methyl methacrylate denture base materials. *Technol Health Care*. 2014;22(4):573–581. doi:10.3233/THC-140826.

[146] Köro lu A, ahin O, Kürkçüo lu I, et al. Silver nanoparticle incorporation effect on mechanical and thermal properties of denture base acrylic resins. *J Appl Oral Sci*. 2016;24(6):590–237 doi:10.1590/1678-7757-2016-0048.

[147] Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, et al. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. *Dent Mater*. 2008;24(1):90–101. doi:10.1016/j.dental.2007.02.009.

[148] Pashley DH, Tay FR, Breschi L, et al. State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dent Mater*. 2011;27(1):1–16. doi:10.1016/j.dental.2010.10.016.

[149] Abdalla AI, Davidson CL. Bonding efficiency and interfacial morphology of one-bottle adhesives to contaminated dentin surfaces. *Am J Dent*. 1998;11(6):281–285. PMID: 10477979.

[150] Spencer P, Ye Q, Park J, et al. Adhesive/Dentin Interface: The Weak Link in the Composite Restoration. *Ann Biomed Eng*. 2010;38(6):1989–2003. doi:10.1007/s10439-010-9969-6.

[151] Pinna R, Usai P, Filigheddu E, Garcia-Godoy F, Milia E. The role of adhesive materials and oral biofilm in the failure of adhesive resin restorations. *Am J Dent*. 2017;30(5):285–292.

[152] Reis KR, Bonfante G, Pegoraro LF, et al. In vitro wear resistance of three types of polymeric acrylic resin teeth. *J Appl Oral Sci*. 2008;16(3):176–180. doi:10.1590/S1678-77572008000300005.

- [153] Verran J, Maryan CJ. Retention of *Candida albicans* on acrylic resin and silicone of different surface topography. *J Prosthet Dent*. 1997;77(5):535–539. doi:10.1016/S0022-3913(97)70148-3.
- [154] Al Moaleem MM, Dorout IA, Elamin EF, Mattoo KA, Ghazali NAL. Oral Biofilm and Prosthetic Materials. *Cyprus J Med Sci*. 2020;5(3):240–247. doi:10.5152/cjms.2020.3099.
- [155] Al Moaleem MM, Altalhi AA, Alyami MH, et al. Biofilm Formation on Dental Prosthetic Materials and Related Factors: A Literature Review. *Cyprus J Med Sci*. 2020;5(3):255–262. doi:10.5152/cjms.2020.962.
- [156] Ramazani N, Ahmadi R, Davoodi P. Assessment of nickel release from stainless steel crowns. *J Dent (Tehran)*. 2014;11(3):328–334. PMID: 25628668.
- [157] Li Y, Xu D, Wang T, et al. Oral microbiota accelerates corrosion of 316L stainless steel for orthodontic applications. *J Mater Sci Technol*. 2023;134:138–149. doi:10.1016/j.jmst.2022.05.058.
- [158] Lin Z, Sun X, Yang H. Accelerated corrosion of 316L stainless steel in a simulated oral environment via extracellular electron transfer and acid metabolites of subgingival microbiota. *Bioact Mater*. 2024;32:223–237. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.09.011.
- [159] Eduok U. Microbiologically induced intergranular corrosion of 316L stainless steel dental material in saliva. *Mater Chem Phys*. 2024;313:128739. doi:10.1016/j.matchemphys.2023.128739.
- [160] Barrett RD, Bishara SE, Quinn JK. Biodegradation of orthodontic appliances. Part I. Biodegradation of nickel and chromium in vitro. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1993;103(1):8–14. doi:10.1016/0889-5406(93)70098-9.
- [161] Grimsdottir MR, Gjerdet NR, Hensten-Pettersen A. Composition and in vitro corrosion of orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1992;101(6):525–532. doi:10.1016/0889-5406(92)70127-V.
- [162] Narmada IB, Alida, Farha NJ, et al. Release of nickel and chromium ions from stainless steel orthodontics bracket: a review. *Res J Pharm Technol*. 2023;16(10):4935–4942. doi:10.52711/0974-360X.2023.00804.

- [163] Mikulewicz M, Chojnacka K. Release of metal ions from orthodontic appliances by in vitro studies: a systematic literature review. *Biol Trace Elem Res.* 2011;139(3):241–256. doi:10.1007/s12011-010-8670-9.
- [164] Keinan D, Mass E, Zilberman U. Absorption of nickel, chromium, and iron by the root surface of primary molars covered with stainless steel crowns. *Int J Dent.* 2010;2010:326141. doi:10.1155/2010/326141.
- [165] Schmidt M, Raghavan B, Müller V, et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat Immunol.* 2010;11(9):814–819. doi:10.1038/ni.1919.
- [166] Zergollern- upak I, upi S, Kujundži Tiljak M. The role of oral cavity biofilm on metallic biomaterial surface destruction – corrosion and friction aspects. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):743. doi:10.3390/ijms19030743.
- [167] Wataha JC. Biocompatibility of dental casting alloys: a review. *J Prosthet Dent.* 2000;83(2):223–234. doi:10.1016/S0022-3913(00)80016-5.
- [168] Goodson JM, Shoher I, Imber S, Som S, Nathanson D. Reduced dental plaque accumulation on composite gold alloy margins. *J Periodontal Res.* 2001;36(4):252–259. doi:10.1034/j.1600-0765.2001.036004252.x.
- [169] Grivet M, Morrier JJ, Benay G, Barsotti O. Effect of hydrophobicity on in vitro streptococcal adhesion to dental alloys. *J Mater Sci Mater Med.* 2000;11(11):707–712. doi:10.1023/A:1008990182in.
- [170] Hao Y, Huang X, Zhou X, et al. Influence of dental prosthesis and restorative materials interface on oral biofilms. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3157. doi:10.3390/ijms19103157.
- [171] Wataha JC. Alloys for prosthodontic restorations. *J Prosthet Dent.* 2002;87(4):351–363. doi:10.1067/mpr.2002.123817.
- [172] Vaidyanathan TK, Prasad A. In vitro corrosion and tarnish analysis of the Ag-Pd binary system. *J Dent Res.* 1981;60(3):707–715. doi:10.1177/00220345810600031701.

- [173] Zhang S, Qiu J, Ren Y. Reciprocal interaction between dental alloy biocorrosion and *Streptococcus mutans* virulent gene expression. *J Mater Sci Mater Med*. 2016;27(4):78. doi:10.1007/s10856-016-5690-y.
- [174] Thompson SA. An overview of nickel-titanium alloys used in dentistry. *Int Endod J*. 2000;33(4):297–310. doi:10.1046/j.1365-2591.2000.00339.x.
- [175] Ošmera P, Píkylová J, Zežulová V, et al. A critical appraisal of the use and properties of nickel-titanium dental alloys. *Materials (Basel)*. 2021;14(24):7520. doi:10.3390/ma14247520.
- [176] Popović M, Drljica J, Ilić B, et al. A brief overview and application of nickel-titanium shape memory alloy in dentistry. In: *Titanium-Based Alloys*. IntechOpen; 2024. doi:10.5772/intechopen.1004682.
- [177] Zupanc J, Žužek Rožman K, Topouzi A, et al. Nickel ion release in nickel-containing orthodontics archwires: a narrative review of in vitro and in vivo studies. *Materials (Basel)*. 2025;18(10):2298. doi:10.3390/ma18102298.
- [178] Mirhashemi A, Jahangiri S, Kharrazifard M. Release of nickel and chromium ions from orthodontic wires following the use of teeth whitening mouthwashes. *Prog Orthod*. 2018;19(1):4. doi:10.1186/s40510-018-0203-7.
- [179] Pun DK, Berzins DW. Corrosion behavior of shape memory, superelastic, and nonsuperelastic nickel-titanium-based orthodontic wires at various temperatures. *Dent Mater*. 2008;24(2):221–227. doi:10.1016/j.dental.2007.05.003.
- [180] Eliades T, Pratsinis H, Kletsas D, Eliades G, Makou M. Characterization and cytotoxicity of ions released from stainless steel and nickel-titanium orthodontic alloys. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004;125(1):24–29. doi:10.1016/j.ajodo.2003.01.003.
- [181] Diaz PI, Chalmers NI, Rickard AH, et al. Molecular characterization of subject-specific oral microflora during initial colonization of enamel. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(4):2837–2848. doi:10.1128/

AEM.72.4.2837-2848.2006.

[182] Palmer RJ Jr. Composition and development of oral bacterial communities. *Periodontol* 2000. 2014;64(1):20–39. doi:10.1111/j.1600-0757.2012.00453.x.

[183] Valm AM, Mark Welch JL, Rieken CW, et al. Systems-level analysis of microbial community organization through combinatorial labeling and spectral imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(10):4152–4157. doi:10.1073/pnas.1101134108.

[184] Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5721–5732. doi:10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005.

[185] Quirynen M, Bollen CM. The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. A review of the literature. *J Clin Periodontol*. 1995;22(1):1–14. doi:10.1111/j.1600-051x.1995.tb01765.x.

[186] Diaz PI, Dupuy AK, Abusleme L, et al. Using high throughput sequencing to explore the biodiversity in oral bacterial communities. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27(3):182–201. doi:10.1111/j.2041-1014.2012.00642.x.

[187] Dige I, Raarup MK, Nyengaard JR, et al. *Actinomyces naeslundii* in initial dental biofilm formation. *Microbiology*. 2009;155(Pt 7):2116–2126. doi:10.1099/mic.0.027706-0.

[188] Cowan MM, Taylor KG, Doyle RJ. Energetics of the initial phase of adhesion of *Streptococcus sanguis* to hydroxylapatite. *J Bacteriol*. 1987;169(7):2995–3000. doi:10.1128/jb.169.7.2995-3000.1987.

[189] Rickard AH, Gilbert P, High NJ, et al. Bacterial coaggregation: an integral process in the development of multi-species biofilms. *Trends Microbiol*. 2003;11(2):94–100. doi:10.1016/s0966-842x(02)00034-3.

[190] Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol*. 2005;13(12):589–595. doi:10.1016/j.tim.2005.09.006.

- [191] Renslow R, Babauta J, Dohnalkova A, et al. Metabolic spatial variability in electrode-respiring *Geobacter sulfurreducens* biofilms. *Energy Environ Sci*. 2013;6(6):1827–1836. doi:10.1039/C3EE40203G.
- [192] Reguera G, McCarthy KD, Mehta T, et al. Extracellular electron transfer via microbial nanowires. *Nature*. 2005;435(7045):1098–1101. doi:10.1038/nature03661.
- [193] Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(3):199–210. doi:10.1038/nrmicro1838.
- [194] Gomez A, Nelson KE. The Oral Microbiome of Children: Development, Disease, and Implications Beyond Oral Health. *Microb Ecol*. 2017;73(2):492–503. doi:10.1007/s00248-016-0854-1.
- [195] Segat L, Bevilacqua D, Boniotto M, et al. DEFB-1 genetic polymorphism screening in HIV-1 positive pregnant women and their matched infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(5):315–317. doi:10.1080/14767050600637503.
- [196] Ferwerda B, McCall MB, Alonso S, et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(42):16645–16650. doi:10.1073/pnas.0704828104.
- [197] Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol 2000*. 2012;58(1):37–68. doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00415.x.
- [198] Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res*. 2011;90(3):294–303. doi:10.1177/0022034510379602.
- [199] Hyde ER, Andrade F, Vaksman Z, et al. Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: implications for nitric oxide homeostasis. *PLoS One*. 2014;9(3):e88645. doi:10.1371/journal.pone.0088645.
- [200] Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol*. 2012;23(2):174–181. doi:10.1016/j.

copbio.2011.08.007.

- [201] Kumar PS, Matthews CR, Joshi V, et al. Tobacco smoking affects bacterial acquisition and colonization in oral biofilms. *Infect Immun*. 2011;79(11):4730–4738. doi:10.1128/IAI.05371-11.
- [202] Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun*. 2011;25(3):397–407. doi:10.1016/j.bbi.2010.10.023.
- [203] Benedict C, Vogel H, Jonas W, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab*. 2016;5(12):1175–1186. doi:10.1016/j.molmet.2016.10.003.
- [204] Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015;163(5):1079–1094. doi:10.1016/j.cell.2015.11.001.
- [205] Palmer J, Flint S, Brooks J. Bacterial cell attachment, the beginning of a biofilm. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2007;34(9):577–588. doi:10.1007/s10295-007-0234-4.
- [206] Hermansson M. The DLVO theory in microbial adhesion. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1999;14(1–4):105–119. doi:10.1016/S0927-7765(99)00029-6.
- [207] Derjaguin B, Landau L. Theory of the stability of strongly charged lyophobic sols and of the adhesion of strongly charged particles in solutions of electrolytes. *Acta Physicochim URSS*. 1941;14:633–662.
- [208] van Oss CJ. *Interfacial Forces in Aqueous Media*. 2nd ed. CRC Press; 2006 ISBN:978–0-8493–9585-1.
- [209] Busscher HJ, Weerkamp AH, van der Mei HC, et al. Measurement of the surface free energy of bacterial cell surfaces and its relevance for adhesion. *Appl Environ Microbiol*. 1984;48(5):980–983. doi:10.1128/aem.48.5.980-983.1984.

- [210] Bos R, van der Mei HC, Busscher HJ. Physico-chemistry of initial microbial adhesive interactions--its mechanisms and methods for study. *FEMS Microbiol Rev.* 1999;23(2):179–230. doi:10.1111/j.1574-6976.1999.tb00396.x.
- [211] Gittens RA, Scheideler L, Rupp F, et al. A review on the wettability of dental implant surfaces II: Biological and clinical aspects. *Acta Biomater.* 2014;10(7):2907–2918. doi:10.1016/j.actbio.2014.03.032.
- [212] Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, et al. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66(3):486–505. doi:10.1128/MMBR.66.3.486-505.2002.
- [213] Nobbs AH, Lamont RJ, Jenkinson HF. Streptococcus adherence and colonization. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2009;73(3):407–450. doi:10.1128/MMBR.00014-09.
- [214] Gibbons RJ, Etherden I. Comparative hydrophobicities of oral bacteria and their adherence to salivary pellicles. *Infect Immun.* 1983;41(3):1190–1196. doi:10.1128/iai.41.3.1190-1196.1983.
- [215] Brady LJ, Piacentini DA, Crowley PJ, et al. Differentiation of salivary agglutinin-mediated adherence and aggregation of mutans streptococci by use of monoclonal antibodies against the major surface adhesin P1. *Infect Immun.* 1992;60(3):1008–1017. doi:10.1128/iai.60.3.1008-1017.1992.
- [216] Quirynen M, Bollen CM, Papaioannou W, et al. The influence of titanium abutment surface roughness on plaque accumulation and gingivitis: short-term observations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11(2):169–178. PMID: 8666447.
- [217] Lamont RJ, Jenkinson HF. Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62(4):1244–1263. doi:10.1128/MMBR.62.4.1244-1263.1998.
- [218] Amano A, Nakagawa I, Kataoka K, et al. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* strains with *fimA* genotypes in periodontitis patients. *J Clin Microbiol.* 1999;37(5):1426–1430. doi:10.1128/JCM.37.5.1426-1430.1999.

- [219] Lee JY, Sojar HT, Bedi GS, Genco RJ. Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis fimbrillin: size, amino-terminal sequence, and antigenic heterogeneity. *Infect Immun*. 1991;59(2):383–389. doi:10.1128/iai.59.2.383-389.1991.
- [220] Potempa J, Banbula A, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontol 2000*. 2000;24:153–192. doi:10.1034/j.1600-0757.2000.2240108.x.
- [221] Sakakibara J, Nagano K, Murakami Y, et al. Loss of adherence ability to human gingival epithelial cells in S-layer protein-deficient mutants of *Tannerella forsythensis*. *Microbes Infect*. 2007;9(6):784–791. doi:10.1016/j.micinf.2007.02.022.
- [222] Shaddox L, Walker C. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2010;2:79–91. doi:10.2147/ccide.s7778.
- [223] Alberti-Segui C, Arndt A, Cugini C, et al. HU protein affects transcription of surface polysaccharide synthesis genes in *Porphyromonas gingivalis*. *J Bacteriol*. 2010;192(24):6217–6229. doi:10.1128/JB.00106-10.
- [224] Lally ET, Hill RB, Kieba IR, Korostoff J. The interaction between RTX toxins and target cells. *Trends Microbiol*. 1999;7(9):356–361. doi:10.1016/s0966-842x(99)01530-9.
- [225] Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, et al. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008;371(9608):237–242. doi:10.1016/S0140-6736(08)60135-X.
- [226] Kachlany SC, Planet PJ, Desalle R, et al. flp-1, the first representative of a new pilin gene subfamily, is required for non-specific adherence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Mol Microbiol*. 2001;40(3):542–554. doi:10.1046/j.1365-2958.2001.02422.x.
- [227] Almaguer-Flores A, Olivares-Navarrete R, Wieland M, et al. Influence of topography and hydrophilicity on initial oral biofilm formation on microstructured titanium surfaces in vitro. *Clin Oral Implants Res*.

2012;23(3):301–307. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02184.x.

[228] Gittens RA, Scheideler L, Rupp F, et al. A review on the wettability of dental implant surfaces I: theoretical and experimental aspects. *Acta Biomater.* 2014;10(7):2894–2906. doi:10.1016/j.actbio.2014.02.040.

[229] Katsikogianni M, Missirlis YF. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials and of techniques used in estimating bacteria-material interactions. *Eur Cell Mater.* 2004;8:37–57. doi:10.22203/ecm.v008a05.

[230] Piciooreanu C, van Loosdrecht MC, Heijnen JJ. Mathematical modeling of biofilm structure with a hybrid differential-discrete cellular automaton approach. *Biotechnol Bioeng.* 1998;58(1):101–116 doi:10.1002/(SICI)1097-0290(19980405)58:1<101::AID-BIT11>3.0.CO;2-M.

[231] Luo TL, Eisenberg MC, Hayashi MAL, et al. Bacterial mechanosensing: the force will be with you, always. *J Cell Sci.* 2021;134(15):jcs251264. doi:10.1242/jcs.251264.

[232] Andersson M, Unge M, Johansson B. The use of scanning electron microscopy and fluorescence microscopy to examine the interface between titanium and neutrophils. *Biomaterials.* 1993;14(13):1032–1038. doi:10.1016/0142-9612(93)90199-8.

[233] Bürgers R, Gerlach T, Hahnel S, et al. In vivo and in vitro biofilm formation on two different titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(2):156–164. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01815.x.

[234] Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(Suppl 4):172–184. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01775.x.

[235] Kakaboura A, Fragouli M, Rahiotis C, Silikas N. Evaluation of surface characteristics of dental composites using profilometry, scanning electron, atomic force microscopy and gloss-meter. *J Mater Sci Mater Med.* 2007;18(1):155–163. doi:10.1007/s10856-006-0675-8.

[236] do Nascimento C, Pita MS, Fernandes FH, et al. Microbiome of titanium and zirconia dental implants

abutments. *Dent Mater*. 2016;32(1):93–101. doi:10.1016/j.dental.2015.10.014.

[237] Hannig C, Hannig M, Rehmer O, et al. Fluorescence microscopic visualization and quantification of initial bacterial colonization on enamel in situ. *Arch Oral Biol*. 2007;52(11):1048–1056. doi:10.1016/j.archoralbio.2007.05.006.

[238] Barbour ME, Shellis RP, Parker DM, et al. An investigation of some food-approved polymers as agents to inhibit hydroxyapatite dissolution. *Eur J Oral Sci*. 2005;113(6):457–461. doi:10.1111/j.1600-0722.2005.00244.x.

[239] Gibbons RJ, Hay DI. Human salivary acidic proline-rich proteins and statherin promote the attachment of *Actinomyces viscosus* LY7 to apatitic surfaces. *Infect Immun*. 1988;56(2):439–445. doi:10.1128/iai.56.2.439-445.1988.

[240] Hannig M. Ultrastructural investigation of pellicle morphogenesis at two different intraoral sites during a 24-h period. *Clin Oral Investig*. 1999;3(2):88–95. doi:10.1007/s007840050082.

[241] Kolenbrander PE, Palmer RJ Jr, Rickard AH, et al. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol 2000*. 2006;42:47–79. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00187.x.

[242] Leonhardt A, Dahlén G. Effect of titanium on selected oral bacterial species in vitro. *Eur J Oral Sci*. 1995;103(6):382–387. doi:10.1111/j.1600-0722.1995.tb01865.x.

[243] Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiol*. 2009;9:259. doi:10.1186/1471-2180-9-259.

[244] Hillman JD, Socransky SS, Shivers M. The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol*. 1985;30(11–12):791–795. doi:10.1016/0003-9969(85)90133-5.

[245] Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibi-

- tor produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(12):1854–1858. doi:10.1128/AAC.32.12.1854.
- [246] Kilian M. The oral microbiome - friend or foe? *Eur J Oral Sci.* 2018;126 Suppl 1:5–12. doi:10.1111/eos.12527.
- [247] van der Hoeven JS, Toorop AI, Mikx FH. Symbiotic relationship of *Veillonella alcalescens* and *Streptococcus mutans* in dental plaque in gnotobiotic rats. *Caries Res.* 1978;12(3):142–147. doi:10.1159/000260327.
- [248] Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries. *FEMS Microbiol Lett.* 2000;193(1):1–6. doi:10.1111/j.1574-6968.2000.tb09393.x.
- [249] Kleinberg I. A mixed-bacteria ecological approach to understanding the role of the oral bacteria in dental caries causation: an alternative to *Streptococcus mutans* and the specific-plaque hypothesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):108–125. doi:10.1177/154411130201300202.
- [250] Pereira CS, Thompson JA, Xavier KB. AI-2-mediated signalling in bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2013;37(2):156–181. doi:10.1111/j.1574-6976.2012.00345.x.
- [251] Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol.* 2014;121:91–119. doi:10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9.
- [252] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569–573. doi:10.1126/science.1241165.
- [253] Marek M. The release of metal from dental amalgams and the correlation between mercury and copper release. *J Dent Res.* 1997;76(9):1587–1592. doi:10.1177/00220345970760091101.
- [254] Garhammer P, Schmalz G, Hiller KA, Reitinger T. Metal content of saliva of patients with and without metal restorations. *Clin Oral Investig.* 2004;8(4):238–242. doi:10.1007/s00784-004-0281-8.

[255] Pourbaix M. Atlas of Electrochemical Equilibria in Aqueous Solutions. NACE International; 1974 ISBN:978-0-915567-98-9.

[256] Marek M. Interactions between dental amalgams and the oral environment. *Adv Dent Res*. 1992;6:100-109. doi:10.1177/08959374920060011501.

[257] Sutow EJ, Maillet WA, Taylor JC, Hall GC. In vivo galvanic currents of intermittently contacting dental amalgam and other metallic restorations. *Dent Mater*. 2004;20(8):823-831. doi:10.1016/j.dental.2003.12.001.

[258] Wataha JC, Lockwood PE, Marek M, Ghazi M. Ability of Ni-containing biomedical alloys to activate monocytes and endothelial cells in vitro. *J Biomed Mater Res*. 1999;45(3):251-257. doi:10.1002/(sici)1097-4636(19990605)45:3<251::aid-jbm13>3.0.co;2-9.

[259] Nies DH. Microbial heavy-metal resistance. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1999;51(6):730-750. doi:10.1007/s002530051457.

[260] Lemire JA, Harrison JJ, Turner RJ. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(6):371-384. doi:10.1038/nrmicro3028.

[261] Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev*. 2003;27(2-3):341-353. doi:10.1016/S0168-6445(03)00047-0.

[262] Spain A, Alm E. Implications of microbial heavy metal tolerance in the environment. *Rev Undergrad Res*. 2003;2:1-6.

[263] Hobman JL, Crossman LC. Bacterial antimicrobial metal ion resistance. *J Med Microbiol*. 2015;64(Pt 5):471-497. doi:10.1099/jmm.0.023036-0.

[264] Barkay T, Miller SM, Summers AO. Bacterial mercury resistance from atoms to ecosystems. *FEMS Microbiol Rev*. 2003;27(2-3):355-384. doi:10.1016/S0168-6445(03)00046-9.

- [265] Grass G, Rensing C. Genes involved in copper homeostasis in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2001;183(6):2145–2147. doi:10.1128/JB.183.6.2145-2147.2001.
- [266] Gupta A, Matsui K, Lo JF, Silver S. Molecular basis for resistance to silver cations in *Salmonella*. *Nat Med.* 1999;5(2):183–188. doi:10.1038/5545.
- [267] Zheng Y, Niyogi S, Viswanathan S, et al. Comparison of Mercury-Resistance and Antibiotic-Resistance Gene Profiles among Bacterial Communities in Sediments of Lake Michigan. *J Great Lakes Res.* 2008;34(2):250–261. doi:10.3394/0380-1330(2008)34[250:COMAAR]2.0.CO;2.
- [268] Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DG. Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics.* 2015;16:964. doi:10.1186/s12864-015-2153-5.
- [269] Duran-Pinedo AE, Chen T, Teles R, et al. Community-wide transcriptome of the oral microbiome in subjects with and without periodontitis. *ISME J.* 2014;8(8):1659–1672. doi:10.1038/ismej.2014.23.
- [270] Frias-Lopez J, Duran-Pinedo A. Effect of periodontal pathogens on the metatranscriptome of a healthy multispecies biofilm model. *J Bacteriol.* 2012;194(8):2082–2095. doi:10.1128/JB.06328-11.
- [271] Sridhar S, Wilson TG Jr, Palmer KL, et al. In vitro investigation of the effect of oral bacteria in the surface oxidation of dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17 Suppl 1:e562–575. doi:10.1111/cid.12264.
- [272] Hanawa T. Metal ion release from metal implants. *Mater Sci Eng C.* 2004;24(6–8):745–752. doi:10.1016/j.msec.2004.08.018.
- [273] Nakagawa M, Matsuya S, Shiraishi T, Ohta M. Effect of fluoride concentration and pH on corrosion behavior of titanium for dental use. *J Dent Res.* 1999;78(9):1568–1572. doi:10.1177/00220345990780091201.

- [274] Koike M, Fujii H. The corrosion resistance of pure titanium in organic acids. *Biomaterials*. 2001;22(21):2931–2936. doi:10.1016/s0142-9612(01)00040-0.
- [275] Mathew MT, Kerwell S, Lundberg HJ, et al. Tribocorrosion and oral and maxillofacial surgical devices. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(5):396–400. doi:10.1016/j.bjoms.2014.02.010.
- [276] Pettersson M, Pettersson J, Thoren MM, Johansson A. Release of titanium after insertion of dental implants with different surface characteristics--an ex vivo animal study. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(1):48–54. doi:10.1080/00016357.2016.1246806.
- [277] Case CP, Langkamer VG, James C, et al. Widespread dissemination of metal debris from implants. *J Bone Joint Surg Br*. 1994;76(5):701–712 doi:10.1302/0301-620X.76B5.8083253.
- [278] Olmedo DG, Tasat DR, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Titanium transport through the blood stream. An experimental study on rats. *J Mater Sci Mater Med*. 2003;14(12):1099–1103. doi:10.1023b:jmsm.0000004006.84035.8b.
- [279] Fujishima A, Zhang X, Tryk DA. TiO<sub>2</sub> photocatalysis and related surface phenomena. *Surf Sci Rep*. 2008;63(12):515–582. doi:10.1016/j.surfrep.2008.10.001.
- [280] Huang H, Feng W, Chen Y. Two-dimensional biomaterials: material science, biological effect and biomedical engineering applications. *Chem Soc Rev*. 2021;50(20):11381–11485. doi:10.1039/d0cs01138j.
- [281] Soto-Alvaredo J, Montes-Bayón M, Bettmer J. Speciation of silver nanoparticles and silver(I) by reversed-phase liquid chromatography coupled to ICPMS. *Anal Chem*. 2013;85(3):1316–1321. doi:10.1021/ac302851d.
- [282] Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, 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 Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S313-S318. doi:10.1002/JPER.17-0739.

- [283] Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162–169. doi:10.1067/mpr.2001.113778.
- [284] Lynge Pedersen AM, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent.* 2019;80 Suppl 1:S3–S12. doi:10.1016/j.jdent.2018.08.010. PMID: 30696553.
- [285] Dudev T, Lim C. Metal selectivity in metalloproteins: How nature discriminates among different metal ions. *Acc Chem Res.* 2014;47(12):3580–3587. doi:10.1021/ar5002785.
- [286] Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;204(3):274–308. doi:10.1016/j.taap.2004.09.007. PMID: 15845419.
- [287] Zawia NH, Crumpton T, Brydie M, Reddy GR, Razmiafshari M. Disruption of zinc finger proteins by mercury. *Methods Enzymol.* 2002;348:97–112. doi:10.1016/s0076-6879(02)48630-1.
- [288] Denkhaus E, Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;42(1):35–56. doi:10.1016/s1040-8428(01)00214-1.
- [289] Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology--a brief update. *Sci Total Environ.* 2012;432:210–215. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.06.009.
- [290] Lindskog S, Coleman JE. The catalytic mechanism of carbonic anhydrase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1973;70(9):2505–2508. doi:10.1073/pnas.70.9.2505.
- [291] Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36(8):609–662. doi:10.1080/10408440600845619.
- [292] Klaassen CD, Liu J, Choudhuri S. Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:267–294. doi:10.1146/annurev.pharmtox.39.1.267.
- [293] Lau S, Sarkar B. Inorganic mercury(II)-binding components in normal human blood serum. *J Toxicol*

Environ Health. 1979;5(5):907–916. doi:10.1080/15287397909529800. PMID: 513155.

[294] Vincent JB. The biochemistry of chromium. *J Nutr.* 2000;130(4):715–718. doi:10.1093/jn/130.4.715.

[295] Sarkar B. Metal-protein interactions in transport, accumulation, and excretion of metals. *Biol Trace Elem Res.* 1989;21:137–144. doi:10.1007/BF02917248.

[296] Dudev T, Lim C. Principles governing Mg, Ca, and Zn binding and selectivity in proteins. *Chem Rev.* 2003;103(3):773–788. doi:10.1021/cr020467n.

[297] Clapier CR, Cairns BR. The biology of chromatin remodeling complexes. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:273–304. doi:10.1146/annurev.biochem.77.062706.153223.

[298] Guzzi G, La Porta CA. Molecular mechanisms triggered by mercury. *Toxicology.* 2008;244(1):1–12. doi:10.1016/j.tox.2007.11.002.

[299] Pizzichini M, Fonzi M, Sugherini L, et al. Release of mercury from dental amalgam and its influence on salivary antioxidant activity. *Sci Total Environ.* 2002;284(1–3):19–25. doi:10.1016/s0048-9697(01)00867-1.

[300] Arner ES, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem.* 2000;267(20):6102–6109. doi:10.1046/j.1432-1327.2000.01701.x.

[301] Hussain S, Rodgers DA, Duhart HM, Ali SF. Mercuric chloride-induced reactive oxygen species and its effect on antioxidant enzymes in different regions of rat brain. *J Environ Sci Health B.* 1997;32(3):395–409. doi:10.1080/03601239709373094.

[302] Merritt K, Brown SA. Release of hexavalent chromium from corrosion of stainless steel and cobalt-chromium alloys. *J Biomed Mater Res.* 1995;29(5):627–633. doi:10.1002/jbm.820290510. PMID: 7622548.

[303] Paustenbach DJ, Tvermoes BE, Unice KM, Finley BL, Kerger BD. A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit Rev Toxicol.* 2013;43(4):316–362. doi:10.3109/10408444.2013.779633. PMID: 23656559.

- [304] Zhitkovich A. Chromium in drinking water: sources, metabolism, and cancer risks. *Chem Res Toxicol*. 2011;24(10):1617–1629. doi:10.1021/tx200251t.
- [305] Léonard A, Lauwerys RR. Carcinogenicity and mutagenicity of chromium. *Mutat Res*. 1980;76(3):227–239. doi:10.1016/0165-1110(80)90018-4. PMID: 7001235.
- [306] Nordlund P, Reichard P. Ribonucleotide reductases. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:681–706. doi:10.1146/annurev.biochem.75.103004.142443.
- [307] Kasprzak KS, Sunderman FW Jr, Salnikow K. Nickel carcinogenesis. *Mutat Res*. 2003;533(1–2):67–97. doi:10.1016/j.mrfmmm.2003.08.021.
- [308] Kerosuo H, Kanerva L. Contact allergens in dental restorative materials. *Contact Dermatitis*. 1997;37(1):1–8 doi:10.1111/j.1600-0536.1997.tb00037.x.
- [309] Chen H, Ke Q, Kluz T, Yan Y, Costa M. Nickel ions increase histone H3 lysine 9 dimethylation and induce transgene silencing. *Mol Cell Biol*. 2006;26(10):3728–3737. doi:10.1128/MCB.26.10.3728-3737.2006.
- [310] Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(1):28–44. doi:10.1021/tx700198a.
- [311] Broday L, Peng W, Kuo MH, Salnikow K, Zoroddu M, Costa M. Nickel compounds are novel inhibitors of histone H4 acetylation. *Cancer Res*. 2000;60(2):238–241. PMID: 10667566.
- [312] Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol*. 2013;10:15. doi:10.1186/1743-8977-10-15.
- [313] Kang SJ, Kim BM, Lee YJ, Chung HW. Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes. *Environ Mol Mutagen*. 2008;49(5):399–405. doi:10.1002/em.20399.

- [314] Carré G, Hamon E, Ennahar S, et al. TiO<sub>2</sub> photocatalysis damages lipids and proteins in *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(8):2573–2581. doi:10.1128/AEM.03995-13. PMID: 24532071.
- [315] Monopoli MP, Åberg C, Salvati A, Dawson KA. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat Nanotechnol*. 2012;7(12):779–786. doi:10.1038/nnano.2012.207. PMID: 23212421.
- [316] Roach P, Farrar D, Perry CC. Interpretation of protein adsorption: surface-induced conformational changes. *J Am Chem Soc*. 2005;127(22):8168–8173. doi:10.1021/ja042898o.
- [317] Wang WR, Zhu RR, Xiao R, Liu H, Wang SL. Interaction of nano-TiO<sub>2</sub> with lysozyme: insights into the enzyme toxicity of nanosized particles. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2009;16(5):563–570. doi:10.1007/s11356-009-0153-1. PMID: 19390888.
- [318] Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J Oral Microbiol*. 2013;5:20401. doi:10.3402/jom.v5i0.20401.
- [319] Edgerton M, Koshlukova SE. Salivary histatin 5 and its similarities to the other antimicrobial proteins in human saliva. *Adv Dent Res*. 2000;14:16–21. doi:10.1177/08959374000140010201. PMID: 11842919.
- [320] Ferracane JL. Resin composite--state of the art. *Dent Mater*. 2011;27(1):29–38. doi:10.1016/j.dental.2010.10.020.
- [321] Durner J, Obermaier J, Draenert M, Ilie N. Correlation of the degree of conversion with the amount of elutable substances in nano-hybrid dental composites. *Dent Mater*. 2012;28(11):1146–1153. doi:10.1016/j.dental.2012.08.006.
- [322] Van Landuyt KL, Nawrot T, Geebelen B, et al. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dent Mater*. 2011;27(8):723–747. doi:10.1016/j.dental.2011.05.001.
- [323] Durner J, Stojanovic M, Urcan E, et al. Influence of silver nano-particles on monomer elution from

light-cured composites. *Dent Mater.* 2011;27(7):631–636. doi:10.1016/j.dental.2011.03.003.

[324] Dursun E, Attal JP, Tacir IH, et al. Can methacrylate monomers released from resin-based dental restorative materials be detected in the serum of patients? *Dent Mater.* 2016;32(3):362–368. doi:10.1016/j.dental.2015.11.011.

[325] Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res.* 2006;85(10):870–877. doi:10.1177/154405910608501001.

[326] Becher R, Kopperud HM, Al RH, et al. Pattern of cell death after in vitro exposure to GDMA, TEGDMA, HEMA and two compomer extracts. *Dent Mater.* 2006;22(7):630–640. doi:10.1016/j.dental.2005.05.013.

[327] Algarni AA, Mussi MCM, Melo MAS, et al. Synergistic effect of camphorquinone and blue light on *Streptococcus mutans* gene expression and biofilm structure. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;24:142–148. doi:10.1016/j.pdpdt.2018.09.013.

[328] Spagnuolo G, D'Antò V, Cosentino C, et al. Effect of N-acetyl-L-cysteine on ROS production and cell death caused by HEMA in human primary gingival fibroblasts. *Biomaterials.* 2006;27(9):1803–1809. doi:10.1016/j.biomaterials.2005.10.022.

[329] Spagnuolo G, Galler K, Schmalz G, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase amplifies TEGDMA-induced apoptosis in primary human pulp cells. *J Dent Res.* 2004;83(9):703–707. doi:10.1177/154405910408300909.

[330] Krifka S, Spagnuolo G, Schmalz G, Schweikl H. A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative stress caused by dental resin monomers. *Biomaterials.* 2013;34(19):4555–4563. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.03.019.

[331] Chang HH, Guo MK, Kasten FH, et al. Stimulation of glutathione depletion, ROS production and cell cycle arrest of dental pulp cells and gingival epithelial cells by HEMA. *Biomaterials.* 2005;26(7):745–753. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.03.021.

- [332] Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K. The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in *Salmonella typhimurium* and V79 cells. *Mutat Res.* 1998;415(3):119–130. doi:10.1016/s1383-5718(98)00065-7.
- [333] Nocca G, Martorana GE, De Sole P, et al. In vitro cytotoxicity and oxidative stress induced by resin monomers on human gingival fibroblasts. *Biomed Res Int.* 2014;2014:639414. doi:10.1155/2014/639414.
- [334] Moharamzadeh K, Van Noort R, Brook IM, Scutt AM. Cytotoxicity of resin monomers on human gingival fibroblasts and HaCaT keratinocytes. *Dent Mater.* 2007;23(1):40–44. doi:10.1016/j.dental.2005.11.039.
- [335] Hansel C, Leyhausen G, Mai UE, Geurtsen W. Effects of various resin composite (co)monomers and extracts on two caries-associated micro-organisms in vitro. *J Dent Res.* 1998;77(1):60–67. doi:10.1177/00220345980770010601.
- [336] Liu Y, Ren YF, Pape HL, et al. Influence of triethylene glycol dimethacrylate on the *Streptococcus mutans* biofilm. *Mol Oral Microbiol.* 2013;28(6):501–510. doi:10.1111/omi.12046.
- [337] Yao W, Gu L, Li W, et al. Effects of triethylene glycol dimethacrylate on the resistance profile and gene expression in *Enterococcus faecalis*. *Eur J Oral Sci.* 2013;121(4):373–380. doi:10.1111/eos.12061.
- [338] Huang R, Li M, Gregory RL. Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence.* 2011;2(5):435–444. doi:10.4161/viru.2.5.16140.
- [339] Maske TT, Brauner KV, Nakanishi L, et al. An in vitro dynamic microcosm biofilm model for caries lesion development and antimicrobial dose-response studies. *Biofouling.* 2016;32(3):339–348. doi:10.1080/08927014.2015.1130824.
- [340] Montoya C, Rolland SL, Whitehouse MR, et al. Interaction between the Oral Microbiome and Dental Composite Biomaterials: Where We Are and Where We Should Go. *J Dent Res.* 2020;99(10):1140–1149. doi:10.1177/0022034520916825.

- [341] Opdam NJ, van de Sande FH, Bronkhorst E, et al. Longevity of posterior composite restorations: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*. 2014;93(10):943–949. doi:10.1177/0022034514544217.
- [342] Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. *BMC Oral Health*. 2006;6 Suppl 1:S14. doi:10.1186/1472-6831-6-S1-S14.
- [343] Loe H, Schiött CR. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodontal Res*. 1970;5(2):79–83. doi:10.1111/j.1600-0765.1970.tb00696.x.
- [344] Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol*. 2005;99(4):703–715. doi:10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x.
- [345] Zaura E, Brandt BW, Prodan A, et al. On the ecosystemic network of saliva in healthy young adults. *ISME J*. 2017;11(5):1218–1231. doi:10.1038/ismej.2016.199.
- [346] Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000*. 1997;15:55–62. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x.
- [347] Bescos R, Ashworth A, Cutler C, et al. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *Sci Rep*. 2020;10(1):5254. doi:10.1038/s41598-020-61912-4.
- [348] Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(9):623–641. doi:10.1038/nrd4623.
- [349] Kapil V, Haydar SM, Pearl V, et al. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radic Biol Med*. 2013;55:93–100. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.013.
- [350] Bondonno CP, Croft KD, Hodgson JM. Dietary Nitrate, Nitric Oxide, and Cardiovascular Health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(12):2036–2052. doi:10.1080/10408398.2013.811220.

- [351] Pushalkar S, Ji X, Li Y, et al. Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Microbiol.* 2012;12:144. doi:10.1186/1471-2180-12-144.
- [352] Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Res.* 2008;42(6):409–418. doi:10.1159/000159604.
- [353] Cieplik F, Jakubovics NS, Buchalla W, et al. Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria - Is There Cause for Concern? *Front Microbiol.* 2019;10:587. doi:10.3389/fmicb.2019.00587.
- [354] Joshipura KJ, Muñoz-Torres FJ, Morou-Bermudez E, Patel RP. Over-the-counter mouthwash use and risk of pre-diabetes/diabetes. *Nitric Oxide.* 2017;71:14–20. doi:10.1016/j.niox.2017.09.004.
- [355] Marquis RE. Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria. *Can J Microbiol.* 1995;41(11):955–964. doi:10.1139/m95-133.
- [356] Marquis RE, Clock SA, Mota-Meira M. Fluoride and organic weak acids as modulators of microbial physiology. *FEMS Microbiol Rev.* 2003;26(5):493–510. doi:10.1111/j.1574-6976.2003.tb00627.x.
- [357] Bender GR, Sutton SV, Marquis RE. Acid tolerance, proton permeabilities, and membrane ATPases of oral streptococci. *Infect Immun.* 1986;53(2):331–338. doi:10.1128/iai.53.2.331-338.1986.
- [358] ten Cate JM. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand.* 1999;57(6):325–329. doi:10.1080/000163599428562.
- [359] Cviki B, Lussi A, Moritz A, et al. Stannous chloride and stannous fluoride are inhibitors of matrix metalloproteinases. *J Dent.* 2018;78:51–58. doi:10.1016/j.jdent.2018.08.006.
- [360] White DJ, Cox ER, Arends J, et al. Fluoride dentifrice effects on enamel demineralization: SEM and microradiographic evaluation. *Caries Res.* 1992;26(1):31–35. doi:10.1159/000261422.
- [361] Chen H, Czaja MJ. Hepatocyte autophagy in health and disease. *Exp Biol Med (Maywood).*

2012;237(12):1394–1401. doi:10.1258/ebm.2012.012251.

[362] Agnello M, Cen L, Tran NC, et al. Arginine improves pH homeostasis via metabolism and microbiome modulation. *J Dent Res*. 2017;96(8):924–930. doi:10.1177/0022034517707512.

[363] Philip N, Walsh LJ. The potential ecological effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate in dental caries prevention. *Aust Dent J*. 2019;64(1):66–71. doi:10.1111/adj.12661.

[364] White DJ, Featherstone JD. A longitudinal microhardness analysis of fluoride dentifrice effects on lesion progression in vitro. *Caries Res*. 1987;21(6):502–512. doi:10.1159/000261055.

[365] Lynch E, Brauer DS, Karpukhina N, et al. Multi-component bioactive glasses of varying fluoride content for treating dentin hypersensitivity. *Dent Mater*. 2012;28(2):168–178. doi:10.1016/j.dental.2011.11.021.

[366] Brecx M, Macdonald LL, Legary K, et al. Long-term effects of Meridol and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis, staining, and bacterial vitality. *J Dent Res*. 1993;72(8):1194–1197. doi:10.1177/00220345930720080301.

[367] Rosier BT, Buetas E, Moya-Gonzalvez EM, et al. Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome. *Sci Rep*. 2020;10(1):12895. doi:10.1038/s41598-020-69931-x.

[368] Goh CE, Triggs CM, Nyangale EP, et al. Prenatal gut microbiome and maternal mental health are related to infant gut microbiome: the SPRING cohort study. *Gut*. 2019;68(7):1373–1381. doi:10.1136/gutjnl-2018-317497.

[369] Kruse AB, Nguyen JA, Deschner J, Fimmers R. Antimicrobial effects of different mouthrinses against oral biofilms: systematic review and network meta-analysis. *J Dent*. 2021;113:103773. doi:10.1016/j.jdent.2021.103773.

[370] Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002278. doi:10.1002/14651858.CD002278.

- [371] Paraskevas S, van der Weijden GA. A review of the effects of stannous fluoride on gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2006;33(1):1–13. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00860.x.
- [372] Gu L, Punia H, Dusevich V, et al. Contact of resin and dentin for extended periods retards the activation of MMPs within the hybrid layer. *Dent Mater.* 2017;33(11):1303–1313. doi:10.1016/j.dental.2017.07.023.
- [373] Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1570(1):27–32. doi:10.1016/s0304-4165(02)00147-2.
- [374] Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. doi:10.1080/19490976.2015.1134082.
- [375] Slot DE, Vaandrager NC, Van Loveren C, et al. The effect of chlorhexidine varnish on root caries: a systematic review. *Caries Res.* 2011;45(2):162–173. doi:10.1159/000327548.
- [376] Pai A, Tanouchi Y, You L. Optimality and robustness in quorum sensing (QS)-mediated regulation of a costly public good enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(48):19810–19815. doi:10.1073/pnas.1211072109.
- [377] Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:165–199. doi:10.1146/annurev.micro.55.1.165.
- [378] Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2005;21:319–346. doi:10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131001.
- [379] Rickard AH, Palmer RJ Jr, Blehert DS, et al. Autoinducer 2: a concentration-dependent signal for mutualistic bacterial biofilm growth. *Mol Microbiol.* 2006;60(6):1446–1456. doi:10.1111/j.1365-2958.2006.05202.x.
- [380] Xavier KB, Bassler BL. LuxS quorum sensing: more than just a numbers game. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6(2):191–197. doi:10.1016/s1369-5274(03)00028-6.

- [381] Schauder S, Shokat K, Surette MG, Bassler BL. The LuxS family of bacterial autoinducers: biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule. *Mol Microbiol.* 2001;41(2):463–476. doi:10.1046/j.1365-2958.2001.02532.x.
- [382] Chen X, Schauder S, Potier N, et al. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature.* 2002;415(6871):545–549. doi:10.1038/415545a.
- [383] Taga ME, Semmelhack JL, Bassler BL. The LuxS-dependent autoinducer AI-2 controls the expression of an ABC transporter that functions in AI-2 uptake in *Salmonella typhimurium*. *Mol Microbiol.* 2001;42(3):777–793. doi:10.1046/j.1365-2958.2001.02669.x.
- [384] Fong KP, Chung WO, Lamont RJ, Demuth DR. Intra- and interspecies regulation of gene expression by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* LuxS. *Infect Immun.* 2001;69(12):7625–7634. doi:10.1128/IAI.69.12.7625-7634.2001.
- [385] Lenz DH, Mok KC, Lilley BN, et al. The small RNA chaperone Hfq and multiple small RNAs control quorum sensing in *Vibrio harveyi* and *Vibrio cholerae*. *Cell.* 2004;118(1):69–82. doi:10.1016/j.cell.2004.06.009.
- [386] Merritt J, Qi F, Goodman SD, et al. Mutation of luxS affects biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Infect Immun.* 2003;71(4):1972–1979. doi:10.1128/IAI.71.4.1972-1979.2003.
- [387] Hughes DT, Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(2):111–120. doi:10.1038/nrmicro1836.
- [388] Mashima I, Kamaguchi A, Nakazawa F. The interplay among salivary protein, oral streptococci, and oral malodor. *J Oral Microbiol.* 2011;3:10.3402/jom.v3i0.5771. doi:10.3402/jom.v3i0.5771.
- [389] Fuqua C, Greenberg EP. Listening in on bacteria: acyl-homoserine lactone signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(9):685–695. doi:10.1038/nrm907.

- [390] Eberhard A, Burlingame AL, Eberhard C, et al. Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase. *Biochemistry*. 1981;20(9):2444–2449. doi:10.1021/bi00512a013.
- [391] Kolenbrander PE, Jakubovics NS, Chalmers NI, Palmer RJ Jr. Human oral multi-species biofilms: bacterial communities in health and disease. In: Bjarnsholt T, Moser C, Jensen PØ, Høiby N, eds. *Biofilm Infections*. Springer; 2011:69–84. doi:10.1007/978-1-4419-6084-9\_5.
- [392] Stevens AM, Greenberg EP. Quorum sensing in *Vibrio fischeri*: essential elements for activation of the luminescence genes. *J Bacteriol*. 1997;179(2):557–562. doi:10.1128/jb.179.2.557-562.1997.
- [393] Chung WO, Park Y, Lamont RJ, et al. Signaling system in *Porphyromonas gingivalis* based on a LuxS protein. *J Bacteriol*. 2001;183(13):3903–3909. doi:10.1128/JB.183.13.3903-3909.2001.
- [394] Walters M, Sperandio V. Autoinducer 3 and epinephrine signaling in the kinetics of locus of enterocyte effacement gene expression in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2006;74(10):5445–5455. doi:10.1128/IAI.00099-06.
- [395] Sperandio V, Torres AG, Jarvis B, et al. Bacteria-host communication: the language of hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(15):8951–8956. doi:10.1073/pnas.1537100100.
- [396] Clarke MB, Hughes DT, Zhu C, et al. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(27):10420–10425. doi:10.1073/pnas.0604343103.
- [397] Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog*. 2013;9(11):e1003726. doi:10.1371/journal.ppat.1003726.
- [398] Bansal T, Englert D, Lee J, et al. Differential effects of epinephrine, norepinephrine, and indole on *Escherichia coli* O157:H7 chemotaxis, colonization, and gene expression. *Infect Immun*. 2007;75(9):4597–4607. doi:10.1128/IAI.00630-07.

- [399] Wang R. Gasotransmitters: growing pains and joys. *Trends Biochem Sci.* 2014;39(5):227–232. doi:10.1016/j.tibs.2014.03.003.
- [400] Zumft WG. Cell biology and molecular basis of denitrification. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1997;61(4):533–616 doi:10.1128/membr.61.4.533-616.1997.
- [401] Lundberg JO, Weitzberg E. NO-synthase independent NO generation in mammals. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):39–45. doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.136.
- [402] Patel BA, Moreau M, Widom J, et al. Endogenous nitric oxide regulates the recovery of the radiation-resistant bacterium *Deinococcus radiodurans* from exposure to UV light. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(43):18183–18188. doi:10.1073/pnas.0907262106.
- [403] Kleinberg I. Effect of urea concentration on human plaque pH levels in situ. *Arch Oral Biol.* 1967;12(12):1475–1484. doi:10.1016/0003-9969(67)90190-7.
- [404] Xu W, Zheng S, Dweik RA, Erzurum SC. Role of epithelial nitric oxide in airway viral infection. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(1):19–28. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.037.
- [405] Schreiber F, Stief P, Gieseke A, et al. Denitrification in human dental plaque. *BMC Biol.* 2010;8:24. doi:10.1186/1741-7007-8-24.
- [406] Doel JJ, Hector MP, Amirtham CV, et al. Protective effect of salivary nitrate and microbial nitrate reductase activity against caries. *Eur J Oral Sci.* 2004;112(5):424–428. doi:10.1111/j.1600-0722.2004.00153.x.
- [407] Richardson DJ. Bacterial respiration: a flexible process for a changing environment. *Microbiology.* 2000;146(Pt 3):551–571. doi:10.1099/00221287-146-3-551.
- [408] Persson S. Hydrogen sulfide and methyl mercaptan in periodontal pockets. *Oral Microbiol Immunol.* 1992;7(6):378–379. doi:10.1111/j.1399-302x.1992.tb00639.x.

- [409] Persson S, Claesson R, Carlsson J. The capacity of subgingival microbiotas to produce volatile sulfur compounds in human serum. *Oral Microbiol Immunol*. 1989;4(3):169–172. doi:10.1111/j.1399-302x.1989.tb00246.x.
- [410] Yaegaki K, Sanada K. Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients. *J Periodontol*. 1992;63(9):783–789. doi:10.1902/jop.1992.63.9.783.
- [411] Kimura H. Hydrogen sulfide and polysulfides as biological mediators. *Molecules*. 2014;19(10):16146–16157. doi:10.3390/molecules191016146.
- [412] Beauchamp RO Jr, Bus JS, Popp JA, et al. A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity. *Crit Rev Toxicol*. 1984;13(1):25–97. doi:10.3109/10408448409029321.
- [413] Little B, Mansfeld F, Arps PJ, Earthman JC. Microbiologically influenced corrosion. *Wiley Encycl Compos*. 2012:1–15. doi:10.1002/9781118097298.weoc149.
- [414] Beech IB, Sunner JA, Hiraoka K. Microbe-surface interactions in biofouling and biocorrosion processes. *Int Microbiol*. 2005;8(3):157–168. PMID: 16200494.
- [415] Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968;61(2):748–755. doi:10.1073/pnas.61.2.748.
- [416] Smalley JW, Byrne DP, Birss AJ, et al. HmuY haemophore and gingipain proteases constitute a unique syntrophic system of haem acquisition by *Porphyromonas gingivalis*. *PLoS One*. 2011;6(2):e17182. doi:10.1371/journal.pone.0017182.
- [417] Gilmore MS, Haas W. The selective advantage of microbial fratricide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(23):8401–8402. doi:10.1073/pnas.0503611102.
- [418] Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends Immunol*. 2003;24(8):449–455. doi:10.1016/s1471-4906(03)00181-9.

- [419] Choi AM, Alam J. Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996;15(1):9–19. doi:10.1165/ajrcmb.15.1.8679227.
- [420] Kikuchi G, Yoshida T, Noguchi M. Heme oxygenase and heme degradation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338(1):558–567. doi:10.1016/j.bbrc.2005.08.020.
- [421] Mobley HL, Island MD, Hausinger RP. Molecular biology of microbial ureases. *Microbiol Rev.* 1995;59(3):451–480. doi:10.1128/mr.59.3.451-480.1995.
- [422] Chen YY, Clancy KA, Burne RA. Streptococcus salivarius urease: genetic and biochemical characterization and expression in a dental plaque streptococcus. *Infect Immun.* 1996;64(2):585–592. doi:10.1128/iai.64.2.585-592.1996.
- [423] Curran TM, Lieou J, Marquis RE. Arginine deiminase system and acid adaptation of oral streptococci. *Appl Environ Microbiol.* 1995;61(12):4494–4496. doi:10.1128/aem.61.12.4494-4496.1995.
- [424] Imfeld T, Birkhed D, Lingstrom P. Effect of urea in sugar-free chewing gums on pH recovery in human dental plaque evaluated with three different methods. *Caries Res.* 1995;29(3):172–180. doi:10.1159/000262067.
- [425] Zimmer S, Kolbe C, Kaiser G, et al. Clinical efficacy of flossing versus use of antimicrobial rinses. *J Periodontol.* 2006;77(8):1380–1385. doi:10.1902/jop.2006.050362.
- [426] Kulp A, Kuehn MJ. Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:163–184. doi:10.1146/annurev.micro.091208.073413.
- [427] Schwechheimer C, Kuehn MJ. Outer-membrane vesicles from Gram-negative bacteria: biogenesis and functions. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(10):605–619. doi:10.1038/nrmicro3525.

- [428] Kamaguchi A, Nakayama K, Ichiyama S, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* vesicles on coaggregation of *Staphylococcus aureus* to oral microorganisms. *Curr Microbiol.* 2003;47(6):485–491. doi:10.1007/s00284-003-4069-6.
- [429] Nakao R, Takashiba S, Kosono S, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles on gingipain-mediated detachment of cultured oral epithelial cells and immune responses. *Microbes Infect.* 2014;16(1):6–16. doi:10.1016/j.micinf.2013.10.005.
- [430] Yonezawa H, Osaki T, Kurata S, et al. Outer membrane vesicles of *Helicobacter pylori* TK1402 are involved in biofilm formation. *BMC Microbiol.* 2009;9:197. doi:10.1186/1471-2180-9-197.
- [431] Rumbo C, Fernández-Moreira E, Merino M, et al. Horizontal transfer of the OXA-24 carbapenemase gene via outer membrane vesicles: a new mechanism of dissemination of carbapenem resistance genes in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3084–3090. doi:10.1128/AAC.00929-10.
- [432] Cecil JD, Sirisaengtaksin N, O'Brien-Simpson NM, Krachler AM. Outer Membrane Vesicle-Host Cell Interactions. *Microbiol Spectr.* 2019;7(1):10.1128/microbiolspec. PSIB-0001–2018. doi:10.1128/microbiol-spec. PSIB-0001–2018.
- [433] Olsen I, Amano A. Outer membrane vesicles - offensive weapons or good Samaritans? *J Oral Microbiol.* 2015;7:27468. doi:10.3402/jom.v7.27468.
- [434] Brown L, Wolf JM, Prados-Rosales R, Casadevall A. Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(10):620–630. doi:10.1038/nrmi-cro3480.
- [435] Brown L, Kessler A, Cabezas-Sanchez P, et al. Extracellular vesicles produced by the Gram-positive bacterium *Bacillus subtilis* are disrupted by the lipopeptide surfactin. *Mol Microbiol.* 2014;93(1):183–198. doi:10.1111/mmi.12650.

- [436] Liao S, Klein MI, Heim KP, et al. *Streptococcus mutans* extracellular DNA is upregulated during growth in biofilms, actively released via membrane vesicles, and influenced by components of the protein secretion machinery. *J Bacteriol.* 2014;196(13):2355–2366. doi:10.1128/JB.01493-14.
- [437] Wang X, Thompson CD, Weidenmaier C, Lee JC. Release of *Staphylococcus aureus* extracellular vesicles and their application as a vaccine platform. *Nat Commun.* 2018;9(1):1379. doi:10.1038/s41467-018-03847-z.
- [438] Lovley DR. Electromicrobiology. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:391–409. doi:10.1146/annurev-micro-092611-150104.
- [439] Light SH, Su L, Rivera-Lugo R, et al. A flavin-based extracellular electron transfer mechanism in diverse Gram-positive bacteria. *Nature.* 2018;562(7725):140–144. doi:10.1038/s41586-018-0498-z.
- [440] Liu J, Martinez-Corral R, Prindle A, et al. Coupling between distant biofilms and emergence of nutrient time-sharing. *Science.* 2017;356(6338):638–642. doi:10.1126/science.aah4204.
- [441] Shi L, Dong H, Reguera G, et al. Extracellular electron transfer mechanisms between microorganisms and minerals. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(10):651–662. doi:10.1038/nrmicro.2016.93.
- [442] Humphries J, Xiong L, Liu J, et al. Species-Independent Attraction to Biofilms through Electrical Signaling. *Cell.* 2017;168(1–2):200–209.e12. doi:10.1016/j.cell.2016.12.014.
- [443] Pozhitkov AE, Beikler T, Flemmig TF, Noble PA. High-throughput methods for analysis of the human oral microbiome. *Periodontol 2000.* 2011;55(1):70–86. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00380.x.
- [444] Prindle A, Liu J, Asally M, et al. Ion channels enable electrical communication in bacterial communities. *Nature.* 2015;527(7576):59–63. doi:10.1038/nature15709.
- [445] Wolfe AJ. The acetate switch. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(1):12–50. doi:10.1128/MMBR.69.1.12-50.2005.

- [446] Takahashi N, Yamada T. Glucose and lactate metabolism by *Actinomyces naeslundii*. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1999;10(4):487–503. doi:10.1177/10454411990100040501.
- [447] Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:413–437. doi:10.1146/annurev.micro.54.1.413.
- [448] McNab R, Ford SK, El-Sabaeny A, et al. LuxS-based signaling in *Streptococcus gordonii*: autoinducer 2 controls carbohydrate metabolism and biofilm formation with *Porphyromonas gingivalis*. *J Bacteriol*. 2003;185(1):274–284. doi:10.1128/JB.185.1.274-284.2003.
- [449] Nascimento MM, Gordan VV, Garvan CW, et al. Correlations of oral bacterial arginine and urea catabolism with caries experience. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(2):89–95. doi:10.1111/j.1399-302X.2008.00477.x.
- [450] Casiano-Colón A, Marquis RE. Role of the arginine deiminase system in protecting oral bacteria and an enzymatic basis for acid tolerance. *Appl Environ Microbiol*. 1988;54(6):1318–1324. doi:10.1128/aem.54.6.1318-1324.1988.
- [451] Huang X, Schulte RM, Burne RA, Nascimento MM. Characterization of the arginolytic microflora provides insights into pH homeostasis in human oral biofilms. *Caries Res*. 2015;49(2):165–176. doi:10.1159/000365296.
- [452] Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197–216. doi:10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
- [453] Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007;449(7164):819–826. doi:10.1038/nature06246.
- [454] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2005;17(1):1–14. doi:10.1093/intimm/dxh186.

- [455] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373–384. doi:10.1038/ni.1863.
- [456] Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(25):13766–13771. doi:10.1073/pnas.250476497.
- [457] Drage MG, Pecora ND, Hise AG, et al. TLR2 and its co-receptors determine responses of macrophages and dendritic cells to lipoproteins of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Immunol*. 2009;258(1):29–37. doi:10.1016/j.cellimm.2009.03.008.
- [458] Kirschning CJ, Wesche H, Merrill Ayres T, Rothe M. Human toll-like receptor 2 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med*. 1998;188(11):2091–2097. doi:10.1084/jem.188.11.2091.
- [459] Hajishengallis G, Sharma A, Russell MW, Genco RJ. Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol*. 2002;7(1):72–78. doi:10.1902/annals.2002.7.1.72.
- [460] Lawrence T. The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a001651. doi:10.1101/cshperspect.a001651.
- [461] Park BS, Lee JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp Mol Med*. 2013;45:e66. doi:10.1038/emm.2013.97.
- [462] Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(1):36–46. doi:10.1038/nrmicro1068.
- [463] Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:57–71. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00821.x.
- [464] Darveau RP, Arbabi S, Garcia I, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide is both agonist

- and antagonist for p38 mitogen-activated protein kinase activation. *Infect Immun.* 2002;70(4):1867–1873. doi:10.1128/IAI.70.4.1867-1873.2002.
- [465] Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem.* 2002;71:635–700. doi:10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414.
- [466] Noack B, Genco RJ, Trevisan M, et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol.* 2001;72(9):1221–1227. doi:10.1902/jop.2000.72.9.1221.
- [467] Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature.* 2000;408(6813):740–745. doi:10.1038/35047123.
- [468] Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol.* 2002;3(2):196–200. doi:10.1038/ni758.
- [469] Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:709–760. doi:10.1146/annurev.immunol.20.100301.064842.
- [470] Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(6):471–484. doi:10.1038/nrd2059.
- [471] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:229–265. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132715.
- [472] Inohara N, Chamaillard M, McDonald C, Nuñez G. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem.* 2005;74:355–383. doi:10.1146/annurev.biochem.74.082803.133347.
- [473] Chamaillard M, Hashimoto M, Horie Y, et al. An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid. *Nat Immunol.* 2003;4(7):702–707. doi:10.1038/ni945.

- [474] Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol.* 2006;7(12):1250–1257. doi:10.1038/ni1412.
- [475] Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science.* 2003;300(5625):1584–1587. doi:10.1126/science.1084677.
- [476] Girardin SE, Boneca IG, Viala J, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem.* 2003;278(11):8869–8872. doi:10.1074/jbc.C200651200.
- [477] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol.* 2009;183(2):787–791. doi:10.4049/jimmunol.0901363.
- [478] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002;10(2):417–426. doi:10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
- [479] Caicedo MS, Desai R, McAllister K, et al. Soluble and particulate Co-Cr-Mo alloy implant metals activate the inflammasome danger signaling pathway in human macrophages: a novel mechanism for implant debris reactivity. *J Orthop Res.* 2009;27(7):847–854. doi:10.1002/jor.20826.
- [480] Gross O, Poeck H, Bscheider M, et al. Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence. *Nature.* 2009;459(7245):433–436. doi:10.1038/nature07965.
- [481] Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature.* 2006;440(7081):228–232. doi:10.1038/nature04515.
- [482] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010;140(6):821–832. doi:10.1016/j.cell.2010.01.040.
- [483] Neves SR, Ram PT, Iyengar R. G protein pathways. *Science.* 2002;296(5573):1636–1639. doi:10.1126/science.1071550.

- [484] Brown AJ, Jupe S, Briscoe CP. A family of fatty acid binding receptors. *DNA Cell Biol.* 2005;24(1):54–61. doi:10.1089/dna.2005.24.54.
- [485] Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature.* 2009;461(7268):1282–1286. doi:10.1038/nature08530.
- [486] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014;40(1):128–139. doi:10.1016/j.immuni.2013.12.007.
- [487] Bjeldanes LF, Chew H. Mutagenicity of 1,2-dicarbonyl compounds: maltol, kojic acid, diacetyl and related substances. *Mutat Res.* 1979;67(4):367–371. doi:10.1016/0165-1218(79)90034-7.
- [488] Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy.* 2014;69(3):273–281. doi:10.1111/all.12330.
- [489] Landete JM, De Las Rivas B, Marcobal A, Muñoz R. Molecular methods for the detection of biogenic amine-producing bacteria on foods. *Int J Food Microbiol.* 2007;117(3):258–269. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2007.05.001.
- [490] Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1185–1196. doi:10.1093/ajcn/85.5.1185.
- [491] Bookout AL, Jeong Y, Downes M, et al. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. *Cell.* 2006;126(4):789–799. doi:10.1016/j.cell.2006.06.049.
- [492] Denison MS, Nagy SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:309–334. doi:10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135828.

- [493] Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013;39(2):372–385. doi:10.1016/j.immuni.2013.08.003.
- [494] Stockinger B, Di Meglio P, Gialitakis M, Duarte JH. The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:403–432. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120245.
- [495] Monteleone I, Rizzo A, Sarra M, et al. Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 2011;141(1):237–248.e1. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.007.
- [496] Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(6):2247–2252. doi:10.1073/pnas.1322269111.
- [497] Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–1773. doi:10.1126/science.1123933.
- [498] Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *FASEB J*. 2005;19(9):1067–1077. doi:10.1096/fj.04-3284.com.
- [499] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(7):499–511. doi:10.1038/nri1391.
- [500] Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):240–273. doi:10.1128/CMR.00046-08.
- [501] Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. doi:10.1152/physrev.00045.2009.

- [502] Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008;23(12):2079–2086. doi:10.1007/s11606-008-0787-6.
- [503] Gobin R, Tian D, Liu Q, Wang L. Periodontal Diseases and the Risk of Metabolic Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:336. doi:10.3389/fendo.2020.00336.
- [504] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019;5(1):eaau3333. doi:10.1126/sciadv.aau3333.
- [505] Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):137–143. doi:10.1016/j.phrs.2012.11.006.
- [506] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220–230. doi:10.1038/nature11550.
- [507] Monteiro DR, Gorup LF, Takamiya AS, et al. The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(2):103–110. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.01.017.
- [508] Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. A review of the biomaterials technologies for infection-resistant surfaces. *Biomaterials.* 2013;34(34):8533–8554. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.07.089.
- [509] Imazato S, Ebi N, Takahashi Y, et al. Antibacterial activity of bactericide-immobilized filler for resin-based restoratives. *Biomaterials.* 2003;24(20):3605–3609. doi:10.1016/s0142-9612(03)00217-5.
- [510] Cheng L, Weir MD, Xu HH, et al. Antibacterial and physical properties of calcium-phosphate and calcium-fluoride nanocomposites with chlorhexidine. *Dent Mater.* 2012;28(5):573–583. doi:10.1016/j.dental.2012.01.006.

- [511] Costa F, Carvalho IF, Montelaro RC, et al. Covalent immobilization of antimicrobial peptides (AMPs) onto biomaterial surfaces. *Acta Biomater.* 2011;7(4):1431–1440. doi:10.1016/j.actbio.2010.11.005.
- [512] Schwitalla A, Spintig T, Kallage I, Müller WD. Flexural behavior of PEEK materials for dental application. *Dent Mater.* 2015;31(11):1377–1384. doi:10.1016/j.dental.2015.08.151.
- [513] Barbour A, Philip N, Sutton M, et al. Probiotics and prevention of dental caries. *Curr Oral Health Rep.* 2020;7(1):43–51. doi:10.1007/s40496-020-00251-4.
- [514] Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:159–177. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01665.x.
- [515] Nascimento MM, Browngardt C, Xiaohui X, et al. The effect of arginine on oral biofilm communities. *Mol Oral Microbiol.* 2014;29(1):45–54. doi:10.1111/omi.12044.
- [516] He J, Li Y, Cao Y, et al. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. *Folia Microbiol (Praha).* 2015;60(1):69–80. doi:10.1007/s12223-014-0342-2.
- [517] Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):14–25. doi:10.1111/prd.12296.
- [518] Schaefer AS, Richter GM, Nothnagel M, et al. A genome-wide association study identifies GLT6D1 as a susceptibility locus for periodontitis. *Hum Mol Genet.* 2010;19(3):553–562. doi:10.1093/hmg/ddp508.
- [519] Kapil V, Weitzberg E, Lundberg JO, Ahluwalia A. Clinical evidence demonstrating the utility of inorganic nitrate in cardiovascular health. *Nitric Oxide.* 2014;38:45–57. doi:10.1016/j.niox.2014.03.162.
- [520] Calabrese EJ, Osakabe N, Di Paola R, Siracusa R, Fusco R, D'Amico R, Impellizzeri D, Cuzzocrea S, Fritsch T, Abdelhameed AS, Wenzel U, Franceschi C, Calabrese V. Hormesis defines the limits of lifespan. *Ageing Res Rev.* 2023;91:102074. doi:10.1016/j.arr.2023.102074. PMID: 37709054.