

Aus der Poliklinik für Kieferorthopädie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Prof. Dr. med. dent. Andrea Wichelhaus

***Die Bedeutung des oralen Mikrobioms im Zusammenspiel mit der  
Immunantwort in der Kieferorthopädie unter Berücksichtigung von  
Risikofaktoren für orale Dysbiosen und biomechanischen Aspekten***

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
im Fach Kieferorthopädie

vorgelegt von  
Dr. med. dent. Corinna Seidel  
München 2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorsitzende des Fachmentorats: Prof. Dr. med. dent. Andrea Wichelhaus

Fachmentorat: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto

Prof. Dr. rer. nat. Helga Schmetzer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Eigene Arbeiten .....	2
2.1	Die Rolle des oralen Mikrobioms und der Immunantwort für die Mundgesundheit....	2
2.1.1	Originalarbeit: <b>Seidel CL</b> , Gerlach RG, Wiedemann P, Weider M, Rodrian G, Hader M, Frey B, Gaipf US, Bozec A, Cieplik F, Kirschneck C, Bogdan C, Gözl L. <b>Defining Metaniches in the Oral Cavity According to Their Microbial Composition and Cytokine Profile.</b> Int J Mol Sci. 2020 Nov 3;21(21):8218. doi: 10.3390/ijms21218218. PMID: 33153049. <b>IF = 4,56</b> .....	4
2.1.2	Originalarbeit: Seidel A*, <b>Seidel CL*</b> , Weider M, Junker R, Gözl L, Schmetzer H. <b>Influence of Natural Killer Cells and Natural Killer T Cells on Periodontal Disease: A Systematic Review of the Current Literature.</b> Int J Mol Sci. 2020 Dec 21;21(24):9766. doi: 10.3390/ijms21249766. PMID: 33371393. <b>IF = 4,56</b> ....	5
2.2	Kieferorthopädische Behandlung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und die Bedeutung des oralen Mikrobioms und des Immunsystems.....	6
2.2.1	Originalarbeit: Parhofer R, Rau A, Strobel K, Gözl L, Stark R, Ritschl LM, Wolff KD, Kesting MR, Grill FD*, <b>Seidel CL*</b> . <b>The impact of passive alveolar molding vs. naso-alveolar molding on cleft width and other parameters of maxillary growth in unilateral cleft lip palate.</b> Clin Oral Investig. 2023 Sep;27(9):5001-5009. doi: 10.1007/s00784-023-05119-7. PMID: 37353667. <b>IF = 3,573</b> .....	9
2.2.2	Originalarbeit: <b>Seidel CL</b> , Weider M, Tschafitari M, Strobel K, Willershausen I, Rodrian G, Unertl C, Hoerning A, Morhart P, Beckmann MW, Bogdan C, Gerlach RG, Gözl L. <b>Orofacial clefts alter early life oral microbiome maturation towards higher levels of potentially pathogenic species: A prospective observational study.</b> J Oral Microbiol. 2023 Jan 4;15(1):2164147. doi: 10.1080/20002297. PMID: 36632344. <b>IF = 5,833</b> . ....	10
2.2.3	Originalarbeit: <b>Seidel CL</b> , Percivalle E, Weider M, Gerlach RG, Tschafitari M, Strobel K, Willershausen I, Rodrian G, Unertl C, Hoerning A, Morhart P, Frey B, Gaipf U, Beckmann MW, Bogdan C, Gözl L. <b>Orofacial clefts lead to increased pro-inflammatory cytokine levels on neonatal oral mucosa.</b> Front. Immunol. 2022 Nov 16; 13:1044249. doi: 10.3389/fimmu.2022.1044249. PMID: 36466891. <b>IF = 8,786</b> .....	11
2.3	Biomechanische Aspekte in der orthodontischen Behandlung und die Rolle des Mikrobioms und der Immunologie .....	12
2.3.1	Originalarbeit: <b>Seidel CL</b> , Gerlach RG, Weider M, Wölfel T, Schwarz V, Ströbel A, Schmetzer H, Bogdan C, Gözl L. <b>Influence of probiotics on the periodontium, the oral microbiota and the immune response during orthodontic treatment in adolescent and adult patients (ProMB Trial): study protocol for a prospective, double-blind, controlled, randomized clinical trial.</b>	

	BMC Oral Health. 2022 Apr 27;22(1):148. doi: 10.1186/s12903-022-02180-8. PMID: 35477563. IF = 2,757.....	16
2.3.2	Originalarbeit: <b>Seidel CL</b> , Lipp J, Dotzer B, Janjic Rankovic M, Mertmann M, Wichelhaus A, Sabbagh H. <b>Investigation of forces and moments during orthodontic tooth intrusion using Robot Orthodontic Measurement &amp; Simulation System (ROSS)</b> . Bioengineering 2023, 10, 1356. doi: 10.3390/bioengineering10121356. PMID: 38135947. IF = 4,6. ....	17
2.3.3	Originalarbeit: Wichelhaus A, Mehnert A, Stocker T, Baumert U, Mertmann M, Sabbagh H, <b>Seidel CL</b> . <b>Thermal Programming of Commercially Available Orthodontic NiTi Archwires</b> . Materials (Basel). 2023 May 11;16(10):3683. doi: 10.3390/ma16103683. PMID: 37241310. IF = 3,4.....	18
2.3.4	Originalarbeit: Wichelhaus A, Guggenbühl S, Hötzel L, <b>Seidel CL</b> , Sabbagh H, Hoffmann, L. <b>Comparing Torque Transmission of Different Bracket Systems in Combination with Various Archwires Considering Play in the Bracket Slot: An In Vitro Study</b> . Materials 2024, 17, 684. doi: 10.3390/ma17030684. IF = 3,4.....	19
2.3.5	Originalarbeit: Sabbagh H, Haas E, Baumert U, <b>Seidel CL</b> , Hötzel L, Wichelhaus, A. <b>Biomechanical Simulation of Orthodontic En-Bloc Retraction Comparing Compound Technique and Sliding Mechanics Using a HOSEA Robotic Device</b> . Bioengineering 2024, 11, 153. doi: 10.3390/bioengineering11020153. PMID: 38391639. IF = 4,6.....	20
3	Diskussion .....	21
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	32
5	Verzeichnis der dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrunde liegenden Originalarbeiten.....	34
6	Abkürzungsverzeichnis .....	36
7	Abbildungsverzeichnis .....	37
8	Literaturverzeichnis .....	38
9	Vollständiges Schriftenverzeichnis .....	48
10	Danksagung .....	50

# 1 Einleitung

Das humane Mikrobiom beschreibt die Gesamtheit der Mikroorganismen, die den menschlichen Körper besiedeln, und stellt ein dynamisches, funktionelles System dar [141]. Mit der Etablierung der Next Generation Sequenzierung (NGS), welche vor allem die 16S-rRNA-Gensequenzierung und die Shotgun-Metagenom-Sequenzierung umfasst, konnte in den letzten 15 Jahren eine Vielzahl nicht kultivierbarer Taxa entdeckt werden [141, 189]. Die Entwicklung des humanen Mikrobioms beginnt nach der Geburt durch horizontale und vertikale Übertragung, da sowohl der menschliche Fötus als auch das pränatale intrauterine Umfeld steril sind [90, 149]. Vertikale Übertragung beschreibt die Übertragung von den Eltern auf das Kind (Fortpflanzung, Geburtsvorgang, Stillen, enger Kontakt), horizontale Übertragung den Einfluss von Umweltfaktoren [149]. Die erste mikrobielle Besiedelung in den ersten Lebenstagen spielt eine entscheidende Rolle in der Etablierung des humanen Mikrobioms und des Immunsystems [141]. Die Mikrobiom-Immunsystem-Interaktion ist für eine funktionierende Immunabwehr entscheidend. Es konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit von Bakterien dendritische Zellen (DC) vorprogrammiert, was im keimfreien Zustand nicht stattfindet [154]. Das humane Mikrobiom zeigt signifikante Unterschiede hinsichtlich verschiedener Körperregionen (Darm, Haut, Vagina, Mund) [83]. Dynamische Veränderungen und Störungen der Funktion des Mikrobioms korrelieren mit verschiedenen Krankheiten oder Umständen [141], z.B. ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko mit Veränderungen des mütterlichen, vaginalen Mikrobioms [85].

Das orale Mikrobiom stellt nach dem Gastrointestinaltrakt mit über 700 bakteriellen Spezies das zweitkomplexeste humane Mikrobiom dar [182]. Detektierte 16S rRNA-Gensequenzen werden in bekannten Datenbanken wie der erweiterten Human Oral Microbiome Datenbank (eHOMD, <https://www.homd.org/>)<sup>1</sup> und der SILVA rDNA Datenbank (<http://www.arb-silva.de>)<sup>2</sup> dem Internet zugänglich gemacht [43, 140]. In der Zahnmedizin spielt das orale Mikrobiom u.a. in der Parodontitis-Forschung eine zunehmend wichtige Rolle [44]. Eine erhöhte Karies-Prävalenz korreliert mit Veränderungen des oralen Mikrobioms in der kindlichen Entwicklung [49]. In der Endodontie korrelieren mikrobielle Veränderungen mit apikaler Parodontitis [45]. In der Kieferorthopädie zeigt sich nach Insertion einer festen Zahnspange eine Dysbiose des oralen Mikrobioms, allerdings ist die Studienlage hinsichtlich der dynamischen Veränderungen uneinheitlich [70, 133].

---

<sup>1</sup> Letztes Update 2023-04-10: eHOMD 16S rRNA Reference Sequence Version 15.23

<sup>2</sup> Letztes Update 2020-08-27: SILVA SSU and LSU databases 138.1

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Die Rolle des oralen Mikrobioms und der Immunantwort für die Mundgesundheit

Die Aufrechterhaltung und Verbesserung der Mundgesundheit hat im Rahmen der Gesundheitsvorsorge sowohl international als auch in Deutschland in den letzten Jahren an Wichtigkeit gewonnen [157]. Dies beruht vor allem auf der gesteigerten Kenntnis, dass orale Erkrankungen ein Risiko für die Entstehung von Allgemeinerkrankungen darstellen, z.B. Diabetes mellitus, Endokarditis, Arteriosklerose, intra-uterine Entzündungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Endotoxämie und das idiopathische Parkinson-Syndrom [42, 72, 73, 87, 89, 124, 137, 164].

Zur Ätiologie von Parodontitis wurden verschiedene Theorien vorgestellt [161]. Die Komplextheorie von Socransky *et al.* (1998) [166] besagt, dass das Vorhandensein des „roten“ Komplexes, bestehend aus *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) und *Treponema denticola*, die Entstehung einer parodontalen Erkrankung bedingt. Zu dem zweiten Komplex gehören *Fusobacterium nucleatum* (*F.n.*) und *Prevotella intermedia* (*P.i.*), zu dem dritten Komplex fünf *Streptococcus* Spezies und zu dem vierten Komplex *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.a.*) [166]. Durch die Möglichkeiten der 16S-rRNA-Gensequenzierung wurden nicht kultivierbare Parodontitis-assoziierte Bakterien detektiert [36], beispielsweise *Filifactor alocis* [68] und *Peptostreptococcus stomatis* [181]. Aktuell wird das von Hajishengallis *et al.* (2012) [74, 161] vorgestellte Modell der polymikrobiellen Synergie und Dysbiose zur Entstehung der Parodontitis anerkannt. Orale Gesundheit wird definiert als Symbiose, d.h. es herrscht ein Gleichgewicht der mikrobiellen Gemeinschaft und die Immunantwort trägt protektiv schützend zur Gewebemöostase bei [73, 76, 161]. Parodontitis wird als multifaktorielle, dysbiotische inflammatorische Erkrankung definiert [73, 76, 161]. Dysbiose beschreibt ein Ungleichgewicht der mikrobiellen Gemeinschaft. Diese entsteht durch Besiedlung mit Schlüsselerregern, welche durch akzessorische Erreger unterstützt werden, sowie die Entstehung von Pathobionten [73]. Bestimmte Risikofaktoren wie ungenügende Mundhygiene, ungünstiger Lebensstil (Rauchen, Fehlernährung, Stress), systemische Erkrankungen (Diabetes) oder steigendes Alter fördern die Entstehung einer Dysbiose [76]. Reagiert die Immunabwehr des Individuums auf eine orale Dysbiose mit einer überschießenden, dysregulierten Entzündungsreaktion führt dies zu einer destruktiven Parodontalerkrankung mit Knochenabbau und im schlimmsten Fall Zahnverlust [73]. Die

Immunantwort gegen Pathobionten wird durch vielschichtige Interaktionen zwischen Immunzellen und Entzündungsmediatoren vermittelt [73, 200]. Ausgeschüttete Entzündungsmediatoren können pro- als auch anti-inflammatorisch [200] sowie pro- oder anti-osteoklastisch [201] wirken. Bei Parodontalerkrankungen ist eine Zunahme von proinflammatorischen Mediatoren wie Interleukin (IL)-1 $\beta$ , -2, -6 und -8, Interferon-gamma (INF-  $\gamma$ ), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Granulozyten-Markophagen-stimulierender Faktor (GM-CSF) in der gingivalen Sulkusflüssigkeit im Vergleich zu Gesunden detektierbar [15, 41, 161, 175, 176]. Untersuchungen verschiedener oraler Habitate hinsichtlich der Mikrobiom-Immunantwort-Interaktion fehlten [161]. Daher wurde eine klinische Studie durchgeführt, in der das orale Mikrobiom und die lokalen Konzentrationen anti- und proinflammatorischer Zytokine in oraler Gesundheit („Symbiose“) in verschiedenen oralen Nischen untersucht und korreliert wurden (**Originalarbeit 2.1.1.** [161]).

Die Resistenz oder Anfälligkeit zur Entstehung von Parodontitis hängt maßgeblich von der Immunantwort des Wirts ab [76]. Entzündungsgeschehen sind in der Aufrechterhaltung von Gesundheit, z.B. in der Abwehr gegen mikrobielle Pathogene und im Rahmen der Wundheilung, wichtig [200]. Eine Dysbiose führt nur zur destruktivem parodontalem Knochenabbau, wenn Immun- und Entzündungsreaktionen des Wirtes außer Gleichgewicht geraten [73, 200]. Sowohl die angeborene als auch erworbene Immunantwort spielen eine entscheidende Rolle im parodontalen Entzündungsgeschehen [201]. Zu diesen zählen Neutrophile, Makrophagen, dendritische Zellen, T-Zellen, Natürliche Killer (NK)-Zellen und Natürliche Killer T (NKT)-Zellen [75, 201]. NK-Zellen zählen zur angeborenen Immunabwehr und besitzen sofortige, selektive zytotoxische Fähigkeiten [92, 93, 158]. Sie verfügen über verschiedene Rezeptoren wie den Killerzell-Immunglobulin-ähnlichen Rezeptor (KIR) [136, 158]. NKT-Zellen bilden eine Schnittstelle zwischen angeborener und adaptiver Immunität und tragen einen semi-invarianten T-Zell-Rezeptor (TCR) [158, 179]. NKT-Zellen üben sowohl unmittelbare, zytotoxische Effekte aus, können aber durch die Produktion von Zytokinen angeborene Immunantworten modulieren [158, 179]. Zudem können sie sowohl die Immunantwort verstärken oder regulieren [62, 158]. Es wurde daher ein systematisches Review durchgeführt, um die entzündungsfördernden und/oder immunregulierenden Mechanismen von NK-Zellen und NKT-Zellen bei parodontalen Erkrankungen zu untersuchen (**Originalarbeit 2.1.2** [158]).

**2.1.1 Originalarbeit: Seidel CL, Gerlach RG, Wiedemann P, Weider M, Rodrian G, Hader M, Frey B, Gaipf US, Bozec A, Cieplik F, Kirschneck C, Bogdan C, Götz L. Defining Metaniches in the Oral Cavity According to Their Microbial Composition and Cytokine Profile. Int J Mol Sci. 2020 Nov 3;21(21):8218. doi: 10.3390/ijms21218218. PMID: 33153049. IF = 4,56.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war die Analyse des oralen Mikrobioms und der Zytokin-Konzentrationen in anatomisch unterschiedlichen oralen Nischen bei oraler Gesundheit.

**Material und Methode:** Bei jungen Erwachsenen (n=20) mit oraler Gesundheit wurden von sieben oralen Nischen je zwei Proben entnommen: Plaque (P), gingivale Sulkusflüssigkeit (GSF), Speichel (S), Zunge (Z), Hartgaumen (HG), Wange (W) und Sublingualregion (SL). Die Untersuchung der mikrobiellen Zusammensetzung und des Zytokin-Profiles erfolgte mittels Next Generation Sequenzierung und Multiplex Immunassay.

**Ergebnisse:** Die mikrobielle Untersuchung der oralen Nischen zeigte drei Cluster im Dendrogramm auf Genus Ebene, welche als drei spezifische orale Metanischen klassifiziert wurden („P-GSF“, „S-Z-HG“ und „W-SL“). Im Metanischen-Vergleich zeigte sich in „P-GCF“ eine erhöhte Abundanz von *Actinomyces*, *Aggregatibacter*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Capnocytophaga*, *Corynebacterium*, *Lautropia*, *Campylobacter* und *Tannerella*, in „S-Z-HG“ höhere Mengen an *Prevotella*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Granulicatella* und *Alloprevotella* sowie in „W-SL“ ein Anstieg von *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Gemella* und *Actinobacillus*. Diese Metanischen wurden durch signifikante Unterschiede in der Alpha-Diversität (Shannon Diversität Index: „P-GSF“  $3,64 \pm 0,07$  vs. „S-Z-HG“  $3,20 \pm 0,05$  vs. „W-SL“  $2,58 \pm 0,13$ ,  $p < 0.0001$ ) und der Beta-Diversität (Multidimensionaler Skalierungs-Plot) bestätigt. Die Auswertung der Zytokin-Profile zeigte insgesamt die höchsten Zytokin-Konzentrationen in „P-GSF“ (GCF:  $13,284.78 \pm 2869.64$  pg/mL; P:  $768.20 \pm 182.90$  pg/mL), mittlere Konzentrationen in „S-Z-HG“ (S:  $241.70 \pm 60.53$  pg/mL; T:  $201.50 \pm 69.20$  pg/mL, HG:  $292.40 \pm 73.38$  pg/mL) und die geringsten Konzentrationen in der „W-SL“ (W:  $61.48 \pm 13.83$  pg/mL; SL:  $27.31 \pm 7.05$  pg/mL). Innerhalb der Metanischen zeigten sich charakteristische Korrelationen zwischen spezifischen Bakterien und Zytokinen.

**Schlussfolgerung:** Anhand des oralen Mikrobioms wurden drei orale Metanischen definiert, die sich in ihrem Zytokin-Profil widerspiegelten. Die Ergebnisse bieten neue Einblicke in die Ähnlichkeiten des Mikromilieus zwischen anatomisch unterschiedlichen oralen Nischen.



**2.1.2 Originalarbeit:** Seidel A\*, Seidel CL\*, Weider M, Junker R, Gölz L, Schmetzer H. **Influence of Natural Killer Cells and Natural Killer T Cells on Periodontal Disease: A Systematic Review of the Current Literature.** Int J Mol Sci. 2020 Dec 21;21(24):9766. doi: 10.3390/ijms21249766. PMID: 33371393. **IF = 4,56.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war die Untersuchung der Funktion von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) sowie natürlichen Killer-T-Zellen (NKT-Zellen) im Rahmen von Parodontitis.

**Material und Methode:** Es wurde eine systematische Recherche der aktuellsten Literatur zu NK/NKT-Zell-vermittelten Mechanismen bei Parodontalerkrankungen in MEDLINE (PubMed) durchgeführt. Diese umfasste den Zeitraum von 1988 bis 2020 und die Anwendung einer vorgegebenen Suchstrategie.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse zeigten, dass NK-Zellen im Rahmen parodontaler Erkrankungen vor allem proinflammatorisch wirken. Diese proinflammatorischen, zerstörerischen Einflüsse werden durch die Produktion von Zytokinen, zytotoxische Effekte, Zell-Interaktionen mit DCs und Autoimmunreaktionen vermittelt. Im Rahmen der Immunregulation konnten teilweise NK-Zell-mediierte Immunantworten dargestellt werden. NKT-Zell-vermittelte Mechanismen wirken sowohl immunregulatorisch als auch proinflammatorisch. Die immunregulatorischen, schützenden Effekten der NKT-Zellen werden über die B-Zell-Regulierung, die Produktion spezifischer Antikörper und die Unterdrückung von Autoimmunität (Hemmung der Selbstzerstörung) ausgeübt. Die entzündungsfördernden Mechanismen der NKT-Zellen finden durch die Ausschüttung von Zytokinen und Interaktionen mit DCs sowie T- und B-Zellen.

**Schlussfolgerung:** NK-Zellen spielen bei Parodontitis eine überwiegend proinflammatorische Rolle, d.h. sie tragen maßgeblich zum Inflammationsgeschehen im Rahmen des parodontalen Knochenabbaus bei. NKT-Zellen sind zwar ebenfalls an dem parodontalen Entzündungsgeschehens beteiligt, tragen aber auch zur Regulation der Immunantwort bei Parodontitis bei. Zukünftige Studien sollten sich vor allem auf die immunregulatorischen Eigenschaften von NKT-Zellen konzentrieren, um neben den bekannten antibakteriellen Strategien neue entzündungshemmende therapeutische Ansätze zu entwickeln. Dies soll der Modulation der Wirtsimmunität in Richtung Mundgesundheit bei Patienten mit entzündlichen oralen Erkrankungen dienen.

## **2.2 Kieferorthopädische Behandlung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und die Bedeutung des oralen Mikrobioms und des Immunsystems**

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKGS) stellen mit einer Prävalenz von 1:450 weltweit die häufigste angeborene kraniofaziale Fehlbildung dar [152, 162]. LKGS mit Lippen-Kiefer-Beteiligung sind häufiger als isolierte Gaumenspalten [116]. Die Genese von LKGS beruht auf komplexen Wachstums- und Entwicklungsstörungen der medialen und lateralen Nasenwülste und der Processus maxillares zwischen der 5. und 12. Embryonalwoche [162, 185].

Die Rehabilitation von LKGS-Patienten erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit aus verschiedenen Fachdisziplinen: Postnatal stellen Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme ein Hauptproblem bei Säuglingen mit LKGS dar, weshalb die primäre kieferorthopädische Säuglingstherapie mittels Gaumenplatten zur Sicherstellung der Nahrungsaufnahme und Normalisierung der Funktion (Schluckvorgang, Abhalten der Zunge aus dem Spaltbereich, Artikulation) essentiell ist [125, 170]. Primäres Ziel der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ist der chirurgische Lippen- und Gaumenverschluss, der u.a. auf den Verschluss der LKGS, Korrektur der fehlinsertierenden Gaumensegelmuskulatur, schichtweiser Verschluss des harten und weichen Gaumens und ästhetische Wiederherstellung der Nase und Lippe abzielt [129, 134]. Durch die Fehlinsertion der Gaumenmuskulatur ist bei LKGS die Mittelohrbelüftung beeinträchtigt, was eine Prädisposition zu Mittelohrentzündungen bedingt [197] und bei 38-53% der LKGS-Patienten eine Insertion von Paukenröhrchen erfordert [109]. LKGS-Patienten leiden häufig unter Sprachentwicklungsstörungen, z.B. Schwierigkeiten bei der Artikulation der Konsonanten /s/ /t/ /t/ und /d/, weshalb häufig eine logopädische Behandlung notwendig ist [138, 180]. Auch das äußere Erscheinungsbild und psychologische Faktoren stellen einen wichtigen Aspekt in der Behandlung dar [46, 77, 180]. 82% der LKGS-Patienten haben eine Malokklusion und zeigen ausgeprägte spalt- und narbenbedingte Zahn- und Kieferfehlstellungen sowie eine sagittale und transversale Wachstumshemmung der Maxilla [183]. LKGS-Patienten, insbesondere bei Hartgaumenbeteiligung, zeigen ein 3-5fach erhöhtes Risiko, eine Klasse III Malokklusion zu entwickeln [14]. Sie neigen zudem zu Zahnanomalien, wie Nichtanlagen, Doppelanlagen, hypoplastischen Zähnen sowie Verlagerungen/Retentionen von Zähnen [86, 96, 184]. Die sekundären kieferorthopädischen Behandlungskonzepte bestehen daher aus orthopädischen Aufgaben (Wachstumsförderung der Maxilla), orthodontischen Zielen (Einordnung verlagelter, spaltnaher Zähne) und interdisziplinären Therapiekonzepten (zeitliche Koordination der sekundären Osteoplastik) im Kindes- und Jugendalter [139].

Die primäre prächirurgische kieferorthopädische Säuglingsbehandlung kurz nach der Geburt zielt neben der Wiederherstellung der Funktion auf die Wachstumssteuerung der Oberkiefer-Alveolarsegmente ab [134, 162, 163, 165]. Es wird zwischen aktiven und passiven Therapiekonzepten unterschieden [134]. Georgiade und Latham [61] stellten 1975 eine durch Pins skelettal verankerte Apparatur vor, bei der durch Schrauben und Gummizüge die Spaltsegmente aktiv aufeinander zu bewegt werden. Als Vorteile der Latham-Apparatur werden eine deutliche Spaltbreitenreduktion [4], schnelle Retrusion der protrudierten Prämaxilla [61] und reduzierte Spannung auf das Weichgewebe bei dem chirurgischen LKGS-Verschluss beschrieben [61]. Nachteilig ist, dass die Anwendung der aktiven Kräfte mit einer Oberkieferwachstumshemmung [103], frontalen und lateralen Kreuzbissen [17] sowie der Notwendigkeit orthognather Chirurgie im Erwachsenenalter [103] einhergehen kann. Zudem steigt die Prävalenz von verlagerten Zähnen nach der aktiven Latham-Therapie [113]. Die heute noch weit verbreitete Gaumenplatten-Therapie beruht auf Hotz und Gnoinski [80]. Ziel ist die passive Wachstumsförderung, d.h. das Ausnutzen des natürlichen Wachstums der Kiefersegmente zur Spaltreduktion durch Abhalten der Zunge, der Lippe und Weichgewebe aus dem Spaltbereich [80, 134]. Die Behandlung mit Hotz-Platten führt zu einer Mesialbewegung der Spaltsegmente, Abflachung der Gaumenwölbung [126] und hat positive Effekte auf die Oberkieferbreite [32, 127]. Die passive Behandlung mit Gaumenplatten nach Hotz wird heute noch verwendet (Passives Alveolar Molding = PAM) [134]. Das „Nasoalveolar Molding“ (NAM) nach Grayson *et al.* (2004) [66] stellt ein zweiphasiges Therapiekonzept dar, bei dem initial eine Gaumenplatte zur Reduktion der Spaltbreite auf <5mm eingesetzt. Sekundär werden zur Ausformung des Nasenknorpels Nasenstege (Metallstege mit Kunststoffpelotten) an der Gaumenplatte fixiert [67] und in Abhängigkeit der Spaltausprägung vertikale oder horizontale Tapes eingesetzt [65, 66]. Einfluss auf den Erfolg der NAM-Therapie hat die initiale Spaltbreite [117]. Als Langzeiteffekte der aktiven NAM-Therapie wird eine Wachstumshemmung der Maxilla, jedoch eine Verbesserung der nasolabialen Ästhetik beschrieben [103, 142]. Allerdings ist die Studienlage zu den Effekten der aktiven und passiven Therapiekonzepte hinsichtlich der Gesichtsästhetik, Oberkieferwachstum sowie Zahn- und Kieferstellung uneinheitlich [79]. Um die Effekte der PAM-Therapie im Vergleich zur NAM-Therapie auf das Wachstum der Alveolarfortsätze des Oberkiefers bei Säuglingen mit LKGS zu untersuchen, wurde eine retrospektive Untersuchung (**Originalarbeit 2.2.1** [134]) durchgeführt.

LKGS zeigen unterschiedliche Phänotypen, die von verschiedenen Autoren klassifiziert wurden [5, 22, 39, 55, 91, 105]. Kernahan und Stark [91] benennen in Ihrer Klassifikation das

Foramen incisivum als Grenze zur Unterteilung in Spalten des primären Gaumens und sekundären Gaumens. Kriens stellte den sog. LAHS-Kode vor [105], bei dem die Buchstaben „LAHSHAL“ die betroffenen anatomischen Strukturen der linken und rechten Gesichtshälfte beschreiben: L= Lippe, A = Kiefer, H = Hartgaumen, S = Weichgaumen; Groß-/Kleinbuchstabe = vollständige/unvollständige betroffen, Minuszeichen = nicht betroffen [105, 162] (Abb. 1).

### Lippen-Kiefer-Gaumenspalten



Abbildung 1: Graphische Darstellung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalt (LKGs)-Phänotypen und der LAHSHAL-Klassifikation [105].

eine LKGS ist die physiologische Abschirmung der Mundhöhle zur Außenwelt gestört. Dies bedingt einen inkompetenten Mundschluss und eine unphysiologische Mundatmung (Abb. 1) [162, 163, 167]. Das orale Mikrobiom entwickelt sich erst nach der Geburt, da die intrauterine Umgebung steril ist [90, 163]. Die mikrobielle Besiedelung kann durch Umwelteinflüsse und die noch unzureichende Immunabwehr schnell erfolgen [101]. Die mikrobielle Programmierung der Immunabwehr findet vor allem in der Neugeborenen-Phase statt [132]. Postnatale Veränderungen des humanen Mikrobioms korrelieren mit dem Auftreten von Erkrankungen [178], weshalb die Wiederherstellung und Erhaltung eines symbiotischen Mikrobioms als gesundheitsrelevant eingestuft wird [37]. Bei Mundatmung liegen im Vergleich zur physiologischen Nasenatmung signifikant erhöhte Mengen an *Acinetobacter calcoaceticus* und *Escherichia-Shigella* vor [53]. Bis zum Zeitpunkt der Studiendurchführung lagen keine Studien vor, die longitudinal das orale Mikrobiom mittels 16S rRNA-Gen-Sequenzierung, sowie die oralen Zytokin-Level bei Säuglingen mit LKGS, analysiert haben. Daher wurden zwei klinische Studien durchgeführt, um den Einfluss von LKGS auf das orale Mikrobiom und die lokale Immunantwort innerhalb der ersten Lebenswochen zu untersuchen (**Originalarbeit 2.2.2** [163] und **Originalarbeit 2.2.3** [162]).

Physiologisch stehen die Mund- und Nasenhöhle nur über den Rachenraum miteinander in Kontakt [162, 163]. Bei LKGS-Fehlbildungen mit Gaumenbeteiligung sind die Nasen- und Mundhöhle postnatal großflächig miteinander verbunden [162, 163, 167]. Eine Vermischung des oralen Mikrobioms mit dem nasalen Mikrobioms ist bei Säuglingen mit LKGS wahrscheinlich [163]. Durch

**2.2.1 Originalarbeit:** Parhofer R, Rau A, Strobel K, Gölz L, Stark R, Ritschl LM, Wolff KD, Kesting MR, Grill FD\*, Seidel CL\*. **The impact of passive alveolar molding vs. naso-alveolar molding on cleft width and other parameters of maxillary growth in unilateral cleft lip palate.** Clin Oral Investig. 2023 Sep;27(9):5001-5009. doi: 10.1007/s00784-023-05119-7. PMID: 37353667. **IF = 3,573.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war der Vergleich der Auswirkungen des Passiven Alveolar Molding (PAM) und Nasoalveolar Molding (NAM) auf das Wachstum der Alveolarsegmente des Oberkiefers vor dem chirurgischen Lippenverschluss.

**Material und Methode:** Hierzu wurden Patienten mit einseitiger, nonsyndromaler LKGS, die in zwei Spaltzentren mittels NAM (n=16) bzw. PAM (n=13) behandelt wurden, hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien retrospektiv selektiert. Gipsmodelle des Oberkiefers, welche zu Beginn der Säuglingsbehandlung (T1) und vor dem chirurgischen Lippenverschluss (T2) angefertigt wurden, wurden digitalisiert. Neun anatomische Punkte wurden digital von vier Ratern anhand der 3-dimensionalen Modelle gesetzt und die transversalen/sagittalen Strecken und Winkel der Oberkiefer-Alveolarsegmente zur Tuberebene gemessen.

**Ergebnisse:** Beide Therapiekonzepte führten zur Reduktion der anterioren Spaltbreite, wobei die NAM-Therapie die anteriore Spaltbreite prozentual mehr verringerte. Durch die NAM-Behandlung wurde eine signifikante Verringerung der anterioren und medialen transversale Oberkieferbreite zwischen T1 und T2 beobachtet. Die PAM-Therapie führte zu keiner Verringerung der anterioren und medialen transversalen Oberkieferbreite. Bei beiden Apparaturen nahm die posteriore Kieferbreite zu. Die sagittale Länge der Alveolarfortsätze des großen und kleinen Spalt-Segments und die sagittale Länge des Oberkiefers nahmen mit PAM zu, mit NAM nur teilweise. NAM führte im Vergleich zur PAM zu einer signifikant größeren Medialrotation des großen und kleinen Segments.

**Schlussfolgerung:** NAM und PAM wiesen einige signifikante Unterschiede in Bezug auf das Wachstum der Alveolarfortsätze des großen und kleinen Spaltsegment des Oberkiefers auf. Während NAM die anteriore Spalte deutlicher reduzierte und die Segmente effektiv nach medial schwenkte, ermöglichte die PAM ein stärkeres transversales und sagittales Wachstum bei Reduktion der anterioren Spaltbreite.

**2.2.2 Originalarbeit: Seidel CL, Weider M, Tschaftari M, Strobel K, Willershausen I, Rodrian G, Unertl C, Hoerning A, Morhart P, Beckmann MW, Bogdan C, Gerlach RG, Gözl L. Orofacial clefts alter early life oral microbiome maturation towards higher levels of potentially pathogenic species: A prospective observational study. J Oral Microbiol. 2023 Jan 4;15(1):2164147. doi: 10.1080/20002297. PMID: 36632344. IF = 5,833.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses von orofazialen Spaltbildungen (OFC) auf die Entwicklung des oralen Mikrobioms innerhalb der ersten Lebenswochen nach der Geburt.

**Material und Methode:** Um die Auswirkungen von OFC auf das orale Mikrobiom zu untersuchen, wurden Abstrichproben von 15 Neugeborenen mit OFC und 17 Neugeborenen ohne OFC von zwei oralen Nischen (Zunge, Wange) zu zwei Zeitpunkten entnommen. Die Probenahme fand an zwei Zeitpunkten statt: nach der Geburt (T0: Ø3d OFC-Gruppe; Ø2d Kontrollgruppe) und 4-5 Wochen später (T1: Ø32d OFC-Gruppe; Ø31d Kontrollgruppe). Anschließend wurden die Proben mittels 16S rRNA-Gen-Sequenzierung analysiert.

**Ergebnisse:** In beiden Gruppen wurde eine signifikante Zunahme der Alpha-Diversität und der *anaeroben* und *Gram-negativen Spezies* von T0 bis T1 gefunden. Neugeborene mit OFC zeigten im Vergleich zu Kontrollen bei T1 eine signifikant geringere Alpha-Diversität, wobei mit zunehmendem Spalt-Schweregrad die Alpha-Diversität abnahm. Zudem wiesen OFC bei T1 eine signifikant erhöhte Abundanz von *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia-Shigella*, *Klebsiella*), *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Lactocaseibacillus*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter* und *Lawsonella* im Vergleich zu den Kontrollen auf. Bei Neugeborenen mit unilateraler und bilateraler Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (ULKGS, BLKGS) wurden eine ähnliche Beta-Diversität und Anreicherung von dermalen bakteriellen Spezies in der Mundhöhle bei T1 festgestellt. Im Vergleich zu ULKGS und BLKGS stellten sich bei Neugeborenen mit isolierten Gaumenspalten signifikante Unterschiede dar, z.B. eine Anreicherung *anaerober Spezies* und nasaler bakterieller Spezies in der Mundhöhle.

**Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse zeigen einen Einfluss von OFC auf die postnatale Reifung des oralen Mikrobioms. Anhand des Spaltphänotyps und Schweregrads lassen sich signifikante Unterschiede feststellen. Die Studie trägt zur Entwicklung von Präventionsansätzen zur Reduktion oraler Dysbiosen bei OFC bei.

**2.2.3 Originalarbeit: Seidel CL, Percivalle E, Weider M, Gerlach RG, Tschafitari M, Strobel K, Willershausen I, Rodrian G, Unertl C, Hoerning A, Morhart P, Frey B, Gaigl U, Beckmann MW, Bogdan C, Gözl L. Orofacial clefts lead to increased pro-inflammatory cytokine levels on neonatal oral mucosa. Front. Immunol. 2022 Nov 16; 13:1044249. doi: 10.3389/fimmu.2022.1044249. PMID: 36466891. IF = 8,786.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war die Untersuchung von Entzündungsmediatoren auf der Zungenmukosa bei Neugeborenen mit orofazialen Spalten (OFC) in den ersten Lebenswochen.

**Material und Methode:** Um die Auswirkungen von OFC auf die oralen Zytokin-Konzentrationen zu untersuchen, wurden Zungenabstriche von 15 Neugeborenen mit OFC und 17 Kontrollen (Neugeborene ohne Spalt-Fehlbildung) zu zwei Zeitpunkten (T) entnommen, T0 bei der ersten Konsultation nach der Geburt und T1, 4 bis 5 Wochen später. Die Proben wurden mit einem Multiplex-Immunassay analysiert.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden signifikant erhöhte Zytokin-Konzentrationen (TNF, IL-1 $\beta$ , -2, -6, -8, -10) in Zungenabstrichen von Neugeborenen mit OFC im Vergleich zu den Kontrollen dargestellt, insbesondere zu T0. Die höchsten Zytokin-Konzentrationen wurden bei Neugeborenen mit ausgeprägtem Spalt-Schweregrad gefunden. Außerdem konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Spaltbildung und verschiedenen proinflammatorischen Mediatoren (GM-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) bei T0 festgestellt werden. Bei Neugeborenen mit LKGS, welche ausschließlich Muttermilch per Brust- oder Flaschenernährung erhielten, zeigten sich deutlich niedrigere Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine (IL-6/-8) im Vergleich zu Neugeborenen mit LKGS, welche teilweise oder ausschließlich mit künstlicher Babynahrung ernährt wurden.

**Schlussfolgerung:** Unsere Studie hat gezeigt, dass bei Neugeborenen mit OFC, insbesondere bei hohem Spalt-Schweregrad, die Entzündungsmediatoren in Zungenabstrichen in den ersten Lebenswochen deutlich erhöht sind. Dies kann mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung oraler Entzündungskrankheiten im Kindes- und Jugendalter verbunden sein. Die Kontrolle von Entzündungsmediatoren bei Neugeborenen mit OFC, insbesondere mit schweren Spalt-Schweregrad kann im Rahmen neuer Präventionskonzepte sinnvoll sein. Zudem ist die Ermutigung der Mutter zur Ernährung ihres OFC-Säuglings mit abgepumpter Muttermilch per Flaschenernährung mittels Habermann-Sauger oder -wenn möglich- Stillen nach der Geburt ratsam.

## 2.3 Biomechanische Aspekte in der orthodontischen Behandlung und die Rolle des Mikrobioms und der Immunologie

In der orthodontischen Therapie werden durch Kräfte und Drehmomente, welche durch Brackets und Bögen auf die Zähne übertragen werden, kieferorthopädische Zahnbewegungen (KZB) induziert [190]. Bei Parodontitis führt eine Dysbiose des oralen Mikrobioms zu einer dysregulierten Entzündungsreaktion, die einen destruktiven Knochenabbau bedingt [72]. Im Gegensatz dazu werden in der KZB durch mechanische Kräfte eine sterile Inflammation und kontrollierte Knochenumbauprozesse hervorgerufen [3]. Dieser komplexe Prozess beinhaltet verschiedene Signalwege, bei denen Zytokine zum Crosstalk zwischen Zellen (Fibroblasten, Osteoklasten, Osteoblasten, Immunzellen) beitragen [3, 106, 123]. Zytokine (TNF, IL-1,-2,-6,-8) induzieren den Knochenumbau u.a. durch Aktivierung von Osteoklasten und Osteoblasten [51, 130]. Die Ausschüttung von (pro-inflammatorischen) Zytokinen (TNF, IL-1, -2, -3, -6, -7, -8, INF- $\gamma$ ) im Rahmen der KZB kann in der in der gingivalen Sulkusflüssigkeit nachgewiesen werden [1, 106, 107]. Erhöhte Mengen pro-inflammatorischer Zytokine korrelieren mit schnelleren KZB („Fast Mover“) [40]. Die orthodontische Behandlung beeinflusst zudem das orale Mikrobiom [160]. Das Einsetzen der festen Zahnsperre führt zu einem Anstieg von pathogenen Keimen wie *A.a.*, *P.g.*, *T.f.* und *P.i.* und daher zu einer Dysbiose des oralen Mikrobioms [69, 70, 133, 160]. Die dynamischen Veränderungen des oralen Mikrobioms im Rahmen der orthodontischen Therapie sind unterschiedlich [160]. Einerseits wird eine Rückkehr zur oralen Symbiose ein halbes Jahr nach Insertion der Zahnsperre beschrieben [70, 160]. Andererseits eine Rehabilitation des oralen Mikrobioms erst 3-6 Monate nach Entfernen der festen Zahnsperre [133, 160]. Orale Dysbiosen bedingen gingivale und parodontale Erkrankungen [72], was das Risiko von Wurzelresorptionen und destruktiven Knochenabbau erhöht [97]. Der adjuvante Einsatz von Probiotika bei Parodontitis-Patienten zeigt positive Auswirkungen [160]: I) Verbesserung der klinischen Parameter (Gingiva und Plaque Index, Zahnfleischbluten, parodontale Taschentiefen, klinischer Attachmentverlust) [84, 99, 155, 156, 171, 174], II) Reduktion pro-inflammatorischer Zytokine (TNF, IL-1 $\beta$ , -17) in der gingivalen Sulkusflüssigkeit [171], III) Reduktion pathogener Bakterien, u.a. *Streptococcus mutans* (*S.m.*) [6, 33, 98, 145, 146]. Es wurde daher ein Studiendesign entwickelt (**Originalarbeit 2.3.1** [160]), um den Einsatz von Probiotika während der orthodontischen Therapie auf die klinischen Parameter, das lokale Inflammationsgeschehen und das orale Mikrobiom systematisch in den drei oralen Metanischen zu untersuchen.



Neben den biologischen Mechanismen beeinflussen biomechanische Faktoren das Ausmaß und die Geschwindigkeit der KZB maßgeblich [190]. Auch das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen in der orthodontischen Behandlung hängt von Genetik, Inflammation, Knochenstoffwechsel und Biomechanik ab [21, 23, 78, 188, 199]. Orthodontisch induzierte inflammatorische Wurzelresorptionen (OIIRR) sind ein unvermeidbares Geschehen während der KZB [21, 23]. Das orthodontisch induzierte, sterile Inflammationsgeschehen führt zu einer Aktivierung von Osteoklasten und Odontoklasten, die durch Knochenresorptionsprozesse die Zahnbewegung in Belastungsrichtung zulassen [21, 23]. Dabei finden auch Resorptionsprozesse der äußeren Zementschicht statt, welche zum Großteil durch Zementoblasten repariert werden [21, 23]. Diese verbleiben als klinisch nicht relevante Oberflächenresorptionen (<1mm) bei 90% der kieferorthopädisch behandelten Patienten [21, 23]. Bei schweren OIIRR (>5mm) betreffen die Resorptionsprozesse Zement und Dentin, die Resorptionslakunen verbinden sich und die Rate der neu entstehenden Resorptionslakunen ist schneller als die Regenerations- und Reparatur-Prozesse der Zementoblasten [21, 23, 188]. Schwere OIIRR können progredient voranschreiten und stellen daher mit dem Risiko des Zahnverlusts die gravierendste, iatrogene Schädigung in der Orthodontie dar [188, 199]. Sie können durch ein unkontrolliertes Inflammationsgeschehen (Signalweg mit IL-1 $\beta$  Beteiligung) und eine überschießende Osteoklasten-Aktivierung bedingt sein [78]. Erhöhte Mengen spezifischer Mediatoren (GM-CSF, Dentin Phosphoprotein) korrelieren mit dem Auftreten von OIIRR [1, 173]. Die Anwendung von zu hohen, kontinuierlich wirkenden Kräften und Drehmomenten korreliert mit dem Auftreten von schweren OIRR [188, 199]. Diese treten vermehrt bei Oberkieferfrontzähnen, Intrusionsbewegungen (geringe Wurzeloberfläche in Bewegungsrichtung), Torque (umfangreiche Verschiebung der Wurzelspitze) und bei Extraktionsbehandlungen (umfangreiche Bewegungstrecken, z.B. Retraktion der Front) auf [26, 135, 188, 199]. Die Anwendung von kieferorthopädischen Kräften und Momenten und deren Korrelation mit OIIRR wurde von verschiedenen Autoren bei verschiedenen Zahntypen und Zahnbewegungen in Tierstudien [63, 186, 187] und klinischen Studien [26, 52] mittels histologischer Nachuntersuchungen analysiert. Die Anwendung leichter Kräfte reduziert dabei nicht nur das Auftreten von OIIRR, sondern führt auch zu effektiveren Zahnbewegungen [63, 190]. Bei Anwendung gleicher Kräfte und Untersuchungskonditionen werden individuelle Unterschiede in der Zahnbewegungsrate beobachtet [187]. Mechanische und biomechanische in Vitro-Messungen ermöglichen Messungen ohne individuelle Einflussfaktoren. Mechanische Testungen wie der 3-Punkt- oder 4-Punkt-Biegeversuch eignen sich zur Untersuchung der Materialeigenschaften [59], z.B. der Superelastizität von Nickel-Titan-(NiTi) Drähten [110].

Biomechanische Simulationssysteme dienen der Simulation der KZB, der Messung entstehender Kräfte und Drehmomente [18, 47] und wurden in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt [159]: I) Das „Orthodontische Measurement and Simulation System“ von Bourauel *et al.* (1991, 1992) [18, 48] ermöglicht eine dreidimensionale, kraftgesteuerte Untersuchung der KZB (zwei Kraft-Moment- $F/M$ -Sensoren, verstellbarer Positioniertisch); II) Ein in Vivo-Simulationssystem von Friedrich *et al.* (1996, 1998, 1999) [56, 57, 147] verwendet einen am Bracket befestigten  $F/M$ -Sensor; III) Ein 6-Komponenten  $F/M$ -Sensor von Wichelhaus *et al.* (2004) [193] erfasst Kräfte und Momente in drei Raumdimensionen bei 37 °C; IV) Das „Robotic Measurement System“ (RMS) führt Messungen initialer Kräfte und Momente in sechs Freiheitsgraden durch [193]; V) Der „Orthodontic Simulator“ verwendet 14  $F/M$ -Sensoren zur Untersuchung dreidimensionaler Kräfte [13]; VI) Der „Orthodontic Force Tester“ von Chen *et al.* (2007, 2010) [29, 30] verwendet zwei  $F/M$ -Sensoren für simultane Messungen in drei Raumrichtungen. Die biomechanische Arbeitsgruppe von Wichelhaus [47, 71, 191] entwickelte neue, innovative biomechanische Simulationssysteme zur Simulation und Untersuchung von KZB: I) Das „Robot Orthodontic Measurement and Simulation System“ (ROSS) ist ein dynamisches, selbstregulierendes System, welches als Hauptelement einen Industrieroboter mit 6 Freiheitsgraden verwendet, der über einen Drei-Achsen- $F/M$ -Sensor an den zu testenden Zahn gekoppelt ist und über eine Temperaturkammer konstante Versuchstemperaturen (37 °C) ermöglicht [47, 159]. II) Der „Hexapod for Orthodontic Simulation, Evaluation and Analysis“ (HOSEA) verwendet eine Hexapod-Plattform als zentrales Bewegungselement, welche über einen kraftgesteuerten Algorithmus autonom in sechs Freiheitsgraden bewegt werden kann, und besitzt einen Sechs-Achsen- $F/M$ -Sensor für multiaxiale Messungen [71, 151].

Die Intrusion von Frontzähnen kann durch Nivellierungsbögen oder durch Intrusionsstufen (Biegung zweiter Ordnung) erfolgen [2, 83, 190]. Bei der Intrusion von Prämolaren führten Kräfte von 1 N zu OIIRR, wohingegen Kräfte von 0,5N kein Resorptionsgeschehen verursachten [52]. Für die Intrusion von Frontzähnen werden Kräfte zwischen 0,1 und 0,5N empfohlen [159, 190]. Allerdings fehlen Studien, welche den dynamischen Verlauf der entstehenden Kräfte und Drehmomente während der Intrusion analysiert haben [159]. Es wurde daher eine Studie (**Originalarbeit 2.3.2** [159]) durchgeführt, um die auftretenden Kräfte und Momente bei der Anwendung von superelastischen Nickel-Titan (NiTi)-Drähten während einer simulierten Intrusionsbewegung mittels ROSS zu untersuchen. Intrusionsstufen können am Patientenstuhl in Nickel-Titan (NiTi)-Bögen durch Kaltverformung (Zangen) oder durch Wärmebehandlung mit dem Memory-Maker™ (Forestadent, Pforzheim, Germany) erfolgen

[20, 196]. Der Nachteil bei thermischer Formanpassung mittels Memory-Makers™ ist, dass die Temperaturkontrolle anhand der Färbung des Drahtes erfolgt [20, 196]. Dies kann zu unvorhersehbaren Veränderungen der Kraftlevel in Abhängigkeit von dem verwendeten Draht führen [20, 196]. Die Wärmebehandlung von NiTi-Bögen mit einem Laborofen stellt eine aufwendigere Methodik dar [16, 20, 196]. Der Vorteil ist, dass Temperatur und Dauer bei der Wärmebehandlung kontrollierbar sind [16, 20]. Es wurde daher eine Studie (**Originalarbeit 2.3.3** [196]) durchgeführt, um die Auswirkungen der Wärmebehandlung mit definierten Glühdauern und Glühtemperaturen auf die Materialeigenschaften von NiTi-Drähten mit einem Laborofen zu simulieren und zu untersuchen. Zudem wurden in der **Originalarbeit 2.3.2** [159] modifizierte NiTi-Drähte mit Intrusionsstufen untersucht, welche durch Wärmebehandlung in einem Ofen eingebracht wurden.

Torque beschreibt die kieferorthopädische Applikation eines Drehmoments zur orovestibulären Wurzel-/Kronenbewegung [151, 190]. Da die Anwendung von Drehmomenten von 6 Nmm bereits zu Dentin-Resorptionen und OIIRR führen kann, wird die Anwendung von moderaten Drehmomenten empfohlen [26, 148, 190, 194]. Torque wird in der Straight-Wire-Technik über definierte Torque-Winkel im kieferorthopädischen Bracket Slot eingegeben [8] und basiert auf der verwendeten „Prescription“ [195]: Andrews [8, 9], Ricketts [144], Roth [150], Bennett-McLaughlin-Trevisi (MBT) [120-122]. Die klinische Wirkung des einprogrammierten Torque-Winkels auf die Zahnachse (Torque-Übertragung) erfolgt allerdings nur zum Teil [195], so dass sich die Frontzahnachsen nach Behandlung mit Brackets verschiedener „Prescription“ (Roth [150] vs. MBT [120-122]) nicht signifikant unterscheiden [128]. Die Torque-Übertragung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst: I) Slot-Spiel zwischen Bracket und Bogen abhängig von Bogendimension und Slot-Größe, das durch Ungenauigkeiten im Herstellungsprozess variiert [115, 177, 191, 195]; II) Verwendetes Bracket-System (labial vs. lingual, selbstlegierend vs. konventionell, aktiver vs. passiver Clip) [12, 19, 112, 177, 191, 195] Es erfolgte daher eine wissenschaftliche Untersuchung (**Originalarbeit 2.3.4** [195]), um das Slot-Spiel und die Torque-Übertragung bei der Anwendung verschiedener Bracket-Bogen-Kombinationen zu untersuchen. Um die Torque-Übertragung zu steigern und die Zahnachsen während der Retraktion von Frontzähnen zu kontrollieren, kann Torque manuell eingebogen werden (Biegung dritter Ordnung) [119, 190] oder durch vorgefertigte Torque-Segment-Bögen erfolgen [151, 190, 192]. Es wurde daher eine Studie (**Originalarbeit 2.3.5** [151]) durchgeführt, um mittels HOSEA die dynamisch wirkenden Kräfte und Momente während der Retraktion von Frontzähnen mittels manuell eingebogenem Torque vs. Torque-Segment-Bogen in Kombination mit Retraktionselementen zu analysieren.

**2.3.1 Originalarbeit: Seidel CL, Gerlach RG, Weider M, Wölfel T, Schwarz V, Ströbel A, Schmetzer H, Bogdan C, Gölz L. Influence of probiotics on the periodontium, the oral microbiota and the immune response during orthodontic treatment in adolescent and adult patients (ProMB Trial): study protocol for a prospective, double-blind, controlled, randomized clinical trial. BMC Oral Health. 2022 Apr 27;22(1):148. doi: 10.1186/s12903-022-02180-8. PMID: 35477563. IF = 2,757.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob Probiotika klinische Parameter verbessern, Entzündungen reduzieren und eine Dysbiose der oralen Mikrobiota während einer kieferorthopädischen Behandlung verhindern können.

**Material und Methode:** Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit der täglichen adjuvanten Einnahme von *Limosilactobacillus reuteri* (Prodentis®-Lutschtabletten, DSM 17938, ATCC PTA 5289) im Vergleich zu Kontroll-Lutschtabletten während der ersten drei Monate der kieferorthopädischen Behandlung mit festsitzenden Apparaturen. Insgesamt werden 34 jugendliche Patienten (12-17 Jahre) und 34 erwachsene Patienten (18 Jahre und älter), die sich in einer kieferorthopädischen Behandlung mit einer festen Zahnspange befinden, eingeschlossen und anhand eines Randomisierungsplans in zwei parallele Gruppen eingeteilt. Der primäre Endpunkt ist die Veränderung des Gingiva-Index nach 4 Wochen. Zu den sekundären Endpunkten gehören die Sondierungstiefe, der modifizierte Plaque Index, die Zusammensetzung des oralen Mikrobioms und die lokalen Zytokin-Konzentrationen. Bei Erwachsenen werden zudem die Zytokin-Konzentrationen im Serum sowie die Zusammensetzung der Immunzellen der angeborenen und adaptiven Immunabwehr im peripheren Blut untersucht.

**Schlussfolgerung:** Zu den kieferorthopädischen Präventionsstrategien gehören Anweisungen zur Mundhygiene und regelmäßige Zahnreinigungen. Die Studie könnte den Weg für neue Strategien zur Prophylaxe oraler Dysbiose-bedingter Erkrankungen während der Behandlung mit festsitzenden Apparaturen ebnen.

**2.3.2 Originalarbeit: Seidel CL, Lipp J, Dotzer B, Janjic Rankovic M, Mertmann M, Wichelhaus A, Sabbagh H. Investigation of forces and moments during orthodontic tooth intrusion using Robot Orthodontic Measurement & Simulation System (ROSS). Bioengineering 2023, 10, 1356. doi: 10.3390/bioengineering10121356. PMID: 38135947. IF = 4,6.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel war es, die Kräfte und Momente während einer simulierten Intrusion eines Frontzahnes mit dem „Robot Orthodontic Measurement & Simulation System“ (ROSS) zu untersuchen.

**Material und Methode:** Es wurden jeweils fünf Proben von sechzehn unmodifizierten NiTi-Bögen und sieben NiTi-Bögen, welche mittels Wärmebehandlung mit Intrusionsstufen modifiziert wurden, getestet. Die NiTi-Bögen wurden von verschiedenen Herstellern (Forestadent, Ormco, Dentsply Sirona) ausgewählt und in den Drahtdimensionen von 0,012", 0,014" und 0,016" untersucht. Die Testung erfolgt im Rahmen der simulierten Intrusion eines 1,6 mm extrudierten oberen Schneidezahns mittels ROSS.

**Ergebnisse:** Insgesamt korrelierte eine höhere Drahtdimension mit größeren Intrusionskräften  $F_z$  (0,012": 0,561-0,690 N; 0,014": 0,996-1,321 N; 0,016": 1,44-2,254 N) und mit höheren protrudierenden Momenten  $M_x$  (0,012": -2,65 bis -3,922 Nmm; 0,014": -4,753 bis -7,384 Nmm; 0,016": -5,556 bis -11,466 Nmm). Der Parameter "Intrusionseffizienz" (Verhältnis der Intrusionsstrecke zur Intrusionskraft) war jedoch bei kleineren Drahtabmessungen größer. Die Modifikation mit Intrusionsstufen führte zu einer Überkompensation der Intrusionsdistanz, jedoch zu einem starken Anstieg von  $F_z$  und  $M_x$ . Der NiTi-Draht Sentalloy 0,016" medium (Dentsply Sirona) übte mit 2,891 N und -19,437 Nmm die höchsten Kräfte und Drehmomente aus.

**Schlussfolgerung:** Um das Risiko für OIIRR zu verringern, sollten 0,014" NiTi-Bögen für die anfängliche Ausrichtung (ohne vertikale Herausforderungen) verwendet werden. Intrusionsstufen für die vertikale Nivellierung extrudierter Zähne sollten bereits im initialen Bogen eingebogen werden, d. h. im 0,012" NiTi-Bogen.

**2.3.3 Originalarbeit:** Wichelhaus A, Mehnert A, Stocker T, Baumert U, Mertmann M, Sabbagh H, Seidel CL. **Thermal Programming of Commercially Available Orthodontic NiTi Archwires.** Materials (Basel). 2023 May 11;16(10):3683. doi: 10.3390/ma16103683. PMID: 37241310. **IF = 3,4.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war es, die Auswirkung thermischer Behandlungen auf die mechanischen Eigenschaften von Nickel-Titan-(NiTi)-Bögen mit Hilfe eines Laborofens zu simulieren und zu analysieren.

**Material und Methode:** Vierzehn handelsübliche NiTi-Drähte (0,018" × 0,025") wurden von den Herstellern American Orthodontics, Dentaaurum, Forestadent, GAC, Ormco, Rocky Mountain Orthodontics und 3M Unitek ausgewählt. Die Drahtproben wurden mit verschiedenen Kombinationen aus Glühdauer (1, 5 und 10 Minuten) und Glühtemperatur (250-800 °C in 50° Schritten) in einem Laborofen wärmebehandelt und anhand von Winkelmessungen und Dreipunkt-Biegeversuchen untersucht.

**Ergebnisse:** Eine vollständige Formanpassung wurde für jeden NiTi-Draht bei unterschiedlichen Kombinationen aus Glühdauer und Glühtemperatur zwischen 650-750 °C (1 Minute), 550-700 °C (5 Minuten) und 450-650 °C (10 Minuten) festgestellt. Kurz nach der vollständigen Formanpassung erfolgte ein Verlust der superelastischen Eigenschaften bei ~750 °C (1 Minute), ~600-650 °C (5 Minuten) und ~550-600 °C (10 Minuten). Für den Dreipunkt-Biegetest wurde eine numerische Bewertungsskala (z. B. stabile Kräfte) entwickelt. Die Ergebnisse ermöglichen die Definition von drahtspezifischen Arbeitsbereichen, bei denen eine vollständige Formanpassung ohne Verlust der Superelastizität stattfindet. Insgesamt erwiesen sich die Drähte Titanol Superelastic (Forestadent), Tensic (Dentaaurum), FLI CuNiTi27 (Rocky Mountain Orthodontics) und Nitinol Classic (3M Unitek) als die anwenderfreundlichsten.

**Schlussfolgerung:** Die thermische Formanpassung erfordert drahtspezifische Arbeitsbereiche, um eine vollständige Formannahme ohne Verlust der Superelastizität zu ermöglichen, und hohe Punktzahlen bei der Biegeprüfung, um den Erhalt der Materialeigenschaften zu gewährleisten.

**2.3.4 Originalarbeit:** Wichelhaus A, Guggenbühl S, Hötzel L, Seidel CL, Sabbagh H, Hoffmann, L. **Comparing Torque Transmission of Different Bracket Systems in Combination with Various Archwires Considering Play in the Bracket Slot: An In Vitro Study.** Materials 2024, 17, 684. doi: 10.3390/ma17030684. **IF = 3,4.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Slot-Spiels zwischen verschiedenen kieferorthopädischen Bögen und Bracket-Systemen. Dies soll der Analyse möglicher Variationen der Torque-Winkel und der Torque-Werte (Drehmoment) hinsichtlich verschiedener Bracket-Systeme dienen.

**Material und Methode:** Es wurden sieben Bracket-Systeme in Kombination mit verschiedenen Edelstahlbögen [SS] unterschiedlicher Dimensionen (0,016" × 0,022", 0,018" × 0,025" und 0,019" × 0,025") untersucht. Das biomechanische Verhalten während der Torque-Entwicklung und Torque-Übertragung wurde mit einem Sechs-Komponenten-*F/M*-Sensor bewertet. Jeder Testlauf umfasste drei Vorgänge: I) Festlegung des Torque-Winkels (5-45°) und anschließende Torque-Messung (Drehmoment), II) Umkehr der Sequenz mit Einstellung des Torques-Wertes (5-30 Nmm) und Messung des Torque-Winkels, III) Referenzmessung mit einem Drehmoment von 0 Nmm zur Bewertung des Bracket Slot-Spiels.

**Ergebnisse:** Das Bracket Slot-Spiel (0 Nmm) während der palatinalen Belastung lag zwischen 20,06° und 32,50° für 0,016" × 0,022" SS-Drähte, zwischen 12,83° und 21,11° für 0,018" × 0,025" SS-Drähte und zwischen 8,39° und 18,73° für 0,019" × 0,025" SS-Drähte. Das BioQuick®-Bracket wies das größte Bracket Slot-Spiel auf, während die Bracket-Systeme Wave SL® und Damon® Q das geringste Bracket Slot-Spiel zeigten ( $p < 0,001$ ). Um Drehmomente von 5-20 Nmm zu erzielen, wurden zwischen den Bracket-Systemen signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) hinsichtlich der Torque-Winkel festgestellt.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen, dass jedes Bracket-System eine andere Torque-Übertragung aufweist. Dies ist klinisch von großer Bedeutung, da die Kenntnis der Bracket-spezifischen Torque-Übertragungen wichtig ist, um eine effiziente Zahnbewegung zu erreichen und unerwünschte Nebenwirkungen wie OIIRR zu reduzieren.

**2.3.5 Originalarbeit:** Sabbagh H, Haas E, Baumert U, Seidel CL, Hötzel L, Wichelhaus, A. **Biomechanical Simulation of Orthodontic En-Bloc Retraction Comparing Compound Technique and Sliding Mechanics Using a HOSEA Robotic Device.** Bioengineering 2024, 11, 153. doi: 10.3390/bioengineering11020153. PMID: 38391639. **IF = 4,6.**

**Zusammenfassung:**

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war die Untersuchung von Kräften und Momenten während der En-Bloc-Retraktion von Frontzähnen bei der Anwendung verschiedener Mechaniken.

**Material und Methode:** In dieser Studie wurden die Kräfte und Momente während der kieferorthopädischen En-Bloc Frontzahn-Retraktion mit Hilfe eines biomechanischen Robotersimulationssystems (HOSEA) untersucht, wobei zwei unterschiedliche Ansätze verglichen wurden: (I) Die Compound-Technik (SS kombiniert mit einem anterioren NiTi Element) unter Verwendung industriell vorgefertigter Retraktions-Torque-Bögen (RTA) in Kombination mit NiTi-Zugfedern; (II) Die konventionelle Gleitbogenmechanik unter Verwendung von SS-Bögen mit manuell eingebogenem anterioren Torque in Kombination mit elastischen Ketten. Zwei Bogendimensionen (0,017" × 0,025" und 0,018" × 0,025") und zehn Bögen je Gruppe wurden in Kombination mit selbstligierenden Brackets (0,022" Slot, MBT-System) untersucht.

**Ergebnisse:** Die biomechanische Simulation zeigte, dass die En-Bloc-Retraktion durch eine Reihe von Kipp- und Aufrichtungsbewegungen gekennzeichnet war, die sich hinsichtlich der untersuchten Mechanik signifikant unterschieden. Kollaterale Kräfte und Momente traten in allen Gruppen auf. Bei Anwendung des RTA entstanden weniger extrusive Kräfte. Die körperlichste Bewegung wurde mit der Compound-Technik und dem 0,018" × 0,025" RTA erreicht.

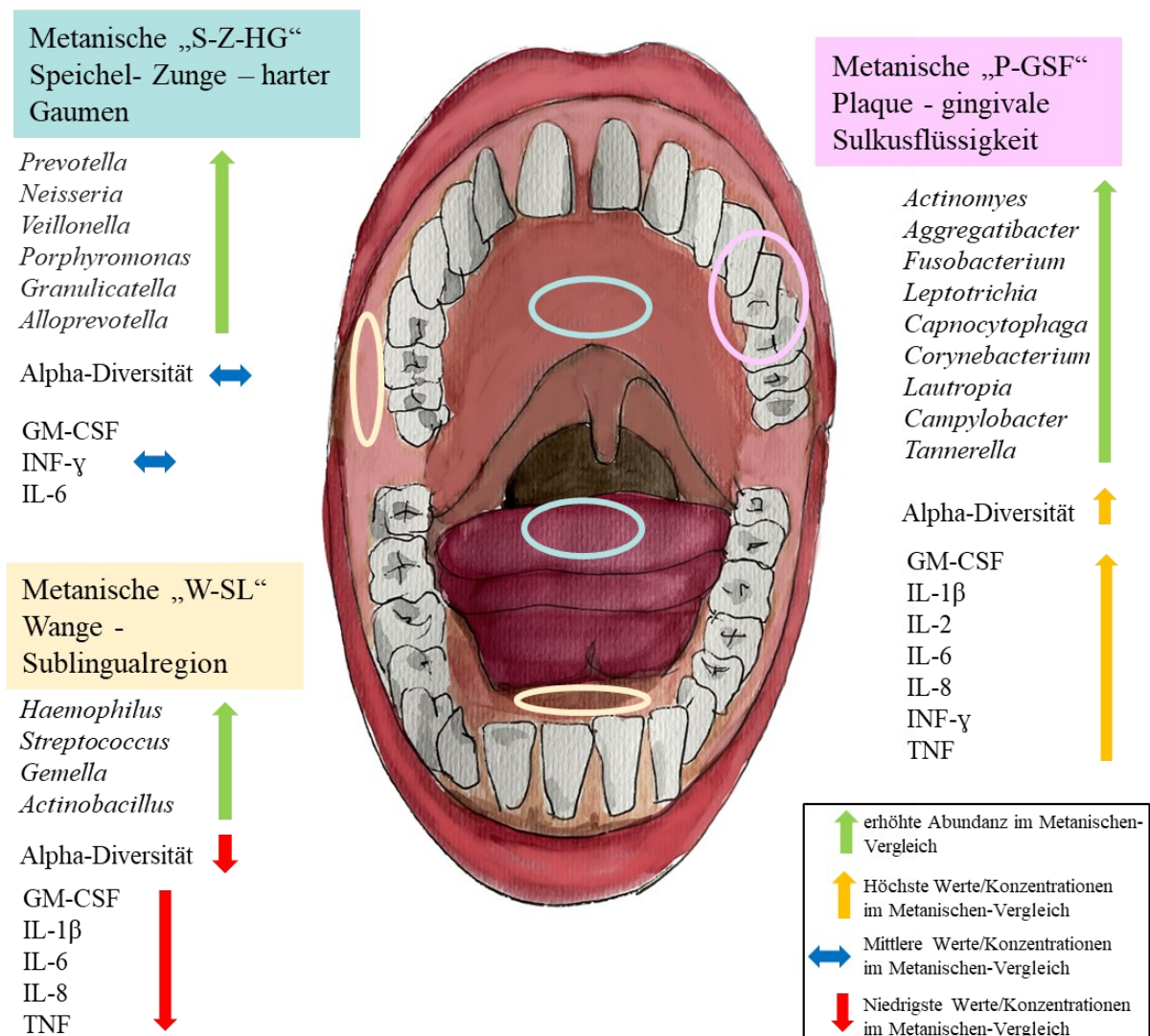
**Schlussfolgerung:** Bei der Gleitbogenmechanik traten maximale Drehmomente an der palatinalen Wurzel von mehr als 20 Nmm auf, was über den empfohlenen Werten zur Reduktion des OIIRR-Risikos liegt.



### 3 Diskussion

In oraler Gesundheit liegt eine Symbiose des oralen Mikrobioms im Gleichgewicht mit einer protektiven Immunabwehr vor [73, 76]. Die **Originalarbeit 2.1.1** zeigt, dass in der Mundhöhle drei orale Metanischen mit einem charakteristischen Mikrobiom und Zytokin-Profil vorliegen: (I) Metanische Plaque - gingivale Sulkusflüssigkeit „P-GSF“, II) Metanische Speichel - Zunge – harter Gaumen „S-Z-HG“ III) Metanische Wange – Sublingualregion „W-SL“ (Abb. 2) [161].

## Orale Symbiose und Immunregulation - Mundgesundheit



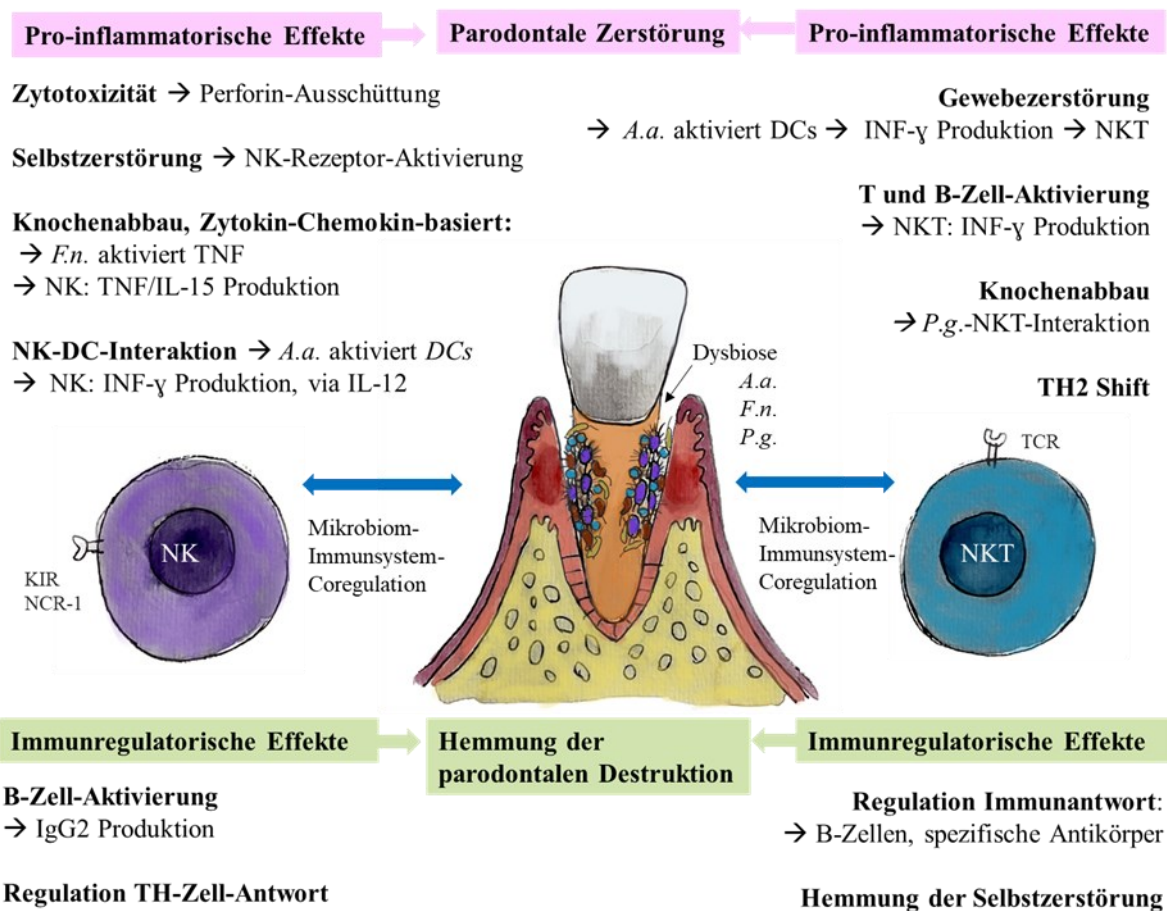
**Abbildung 2:** Graphische Darstellung des oralen Mikrobioms und Zytokin-Profiles der drei oralen Metanischen (Plaue - gingivale Sulkusflüssigkeit, Speichel - Zunge – Hartgaumen; Wange – Sublingualregion) in Mundgesundheit (orale Symbiose, Immunregulation) basierend auf den Ergebnissen der Originalarbeit 2.1.1 [161]. GM-CSF, Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor; IL, Interleukin-1 $\beta$ , -2, -4, -6, -8, -10; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF- $\gamma$ , Interferon-gamma. Farbliche Codierung der Pfeile (Legende rechts unten).

Die Metanische „P-GSF“ begründet sich durch zum einen durch die enge anatomische Nähe, da sich Plaque bzw. der dentale Biofilm als strukturierter, funktionell organisierte mikrobiologische Gemeinschaft auf der Zahnoberfläche befindet [118] und die gingivale Sulkusflüssigkeit als entzündliches Exsudat dem parodontalen Gewebe entspringt [169]. Zum anderen besteht eine funktionelle Abhängigkeit, da die gingivale Sulkusflüssigkeit als Nährstoffquelle für den dentalen Biofilm dient [153] und dentaler Biofilm sowie gingivale Entzündungen die Produktion von gingivaler Sulkusflüssigkeit anregen [169]. Die Metanische „S-Z-HG“ lässt sich zum einen durch die Berührung der Zunge mit dem harten Gaumen beim physiologischen Schluckakt als auch durch den Ursprung des Speichels erklären [161]. Speichel wird vor allen in den großen und kleinen Speicheldrüsen gebildet, wobei sich die kleinen Speicheldrüsen u.a. auf der Zunge und dem Gaumen befinden [82, 161]. Die Metanische „W-SL“ lässt sich durch die großen Speicheldrüsen im Bereich des ersten oberen Molaren in der Wange und im sublingualen Bereich erklären [82]. In „W-SL“ findet der größte Speichelfluss statt, der die niedrigsten Zytokin-Konzentrationen und die geringe Alpha-Diversität erklären [161]. Die Kenntnis der in **Originalarbeit 2.1.1** dargestellten mikrobiellen und immunologischen Metanischen trägt somit maßgeblich zum Verständnis funktioneller Einheiten in der Mundhöhle bei [161]. Hajishengallis *et al.* (2012, 2015, 2020, 2017) beschreibt in seinen Arbeiten die Rolle der Immun-Mikrobiom-Interaktionen sowohl in parodontalen Erkrankungen (Dysbiose) und in Gesundheit (Symbiose) [72-76, 111]. Korrelationen zwischen erhöhten Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine (GM-CSF, IL-8) und spezifischen Genera (*Aggregatibacter*, *Fusobacterium*) wurden in der **Originalarbeit 2.1.1** gezeigt [161].

Bei Parodontitis liegt eine Dysbiose des oralen Mikrobioms und ein Ungleichgewicht mit einer überschießenden Immunantwort vor [73, 76]. Die Mikrobiom-Entwicklung ist entscheidend für die Funktion von NKT-Zellen, da im Zustand der Keimfreiheit sowohl die Funktion als auch die Kolonisation der Mukosa durch NKT-Zellen gestört ist [132]. Die Ergebnisse der **Originalarbeit 2.1.2** dienen der strukturierten Übersicht der entzündungsfördernden und immunregulierenden Mechanismen der NK-Zellen und NKT-Zellen bei Vorliegen einer Parodontitis [158]. **Originalarbeit 2.1.2** zeigt, dass der NK-Zell-vermittelte Einfluss vor allem entzündungsfördernd ist [158]: I) Zytotoxizität (Gewebszerstörung) [27, 54, 58, 94, 100, 102, 168]; II) Zytokin-Chemokin-vermittelter Knochenabbau: *F.n.* regt TNF-Produktion durch NK Zellen und Knochenabbau an [28], IL-15 aktiviert NK-Zellen und regt Apoptose von Osteoblasten an [172]; III) Selbstzerstörung: NK-Zell-Rezeptor-vermittelte Invasion von Parodontopathogenen, Autoimmunreaktion [64], IV) Interaktionen zwischen DC und NK

Zellen (*A.a.* aktiviert DCs, welche die Produktion von INF- $\gamma$  durch NK-Zellen anregen; IL-12 abhängige Aktivierung) [94, 104] (Abb. 3). NK-Zellen zeigten in der **Originalarbeit 2.1.2** zudem immunregulatorische Funktionen [158]: I) B-Zell-Aktivierung und Immunglobulin G2 (IgG2) Produktion: NK-B-Zell Interaktionen [94, 95, 100]; II) Regulierung der T-Helfer-Zell-Antwort durch NK-Zellen [34] (Abb. 3).

## Orale Dysbiose und Inflammation - Parodontitis



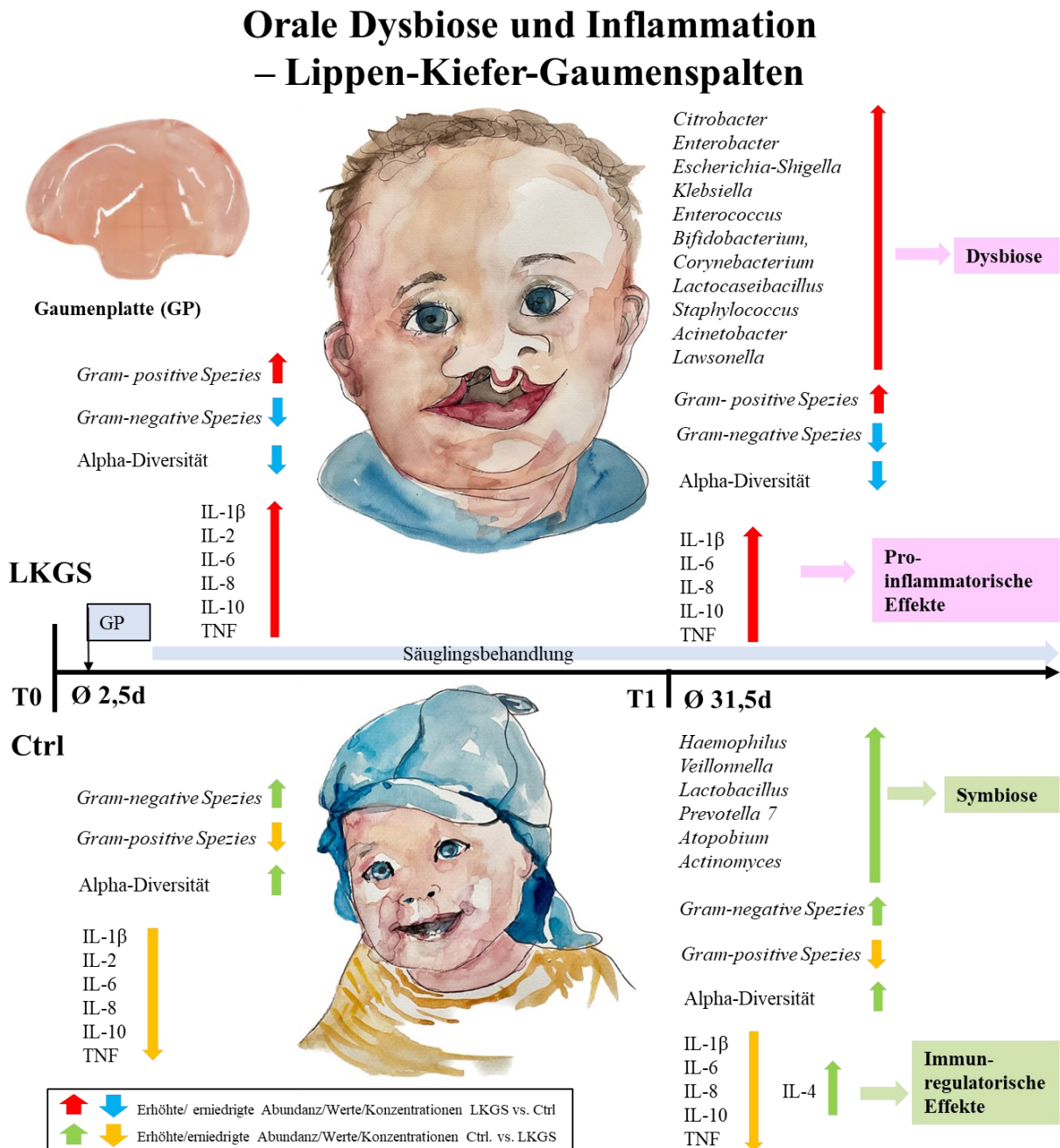
**Abbildung 3: Graphische Darstellung der pro-inflammatorischen und immunregulatorischen Rolle der Natürlichen Killer (NK) Zellen und der Natürlichen Killer T (NKT) Zellen in Parodontitis (orale Dysbiose und Inflammation) basierend auf den Ergebnissen der Originalarbeit 2.1.2 [158] und den Studien [7, 10, 27, 28, 34, 54, 58, 64, 94, 95, 100, 102, 104, 131, 168, 172, 198].** TCR, T-Zell-Rezeptor; KIR, Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor; NCR-1, Natural cytotoxicity triggering receptor; *A.a.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *F.n.*, *Fusobacterium nucleatum*; *P.g.* *Porphyromonas gingivalis*; DC, Dendritische Zelle; TH, T Helferzelle; TH2, Typ 2 T Helferzellen; IL-12, Interleukin-12; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF- $\gamma$ , Interferon gamma; IgG2, Immunglobulin G2.

NKT-Zell-vermittelte Effekte stellen sich **Originalarbeit 2.1.2** teilweise pro-inflammatorisch dar [158]: I) Gewebezerstörung: *A. a.* aktiviert DCs zur INF- $\gamma$  Produktion, Aktivierung invarianter NKT-Zellen [131]; II) T- und B-Zell-Aktivierung: INF- $\gamma$  Produktion durch NKT-

Zellen [10]; III) Knochenabbau: Zusammenspiel *P.g.* und NKT-Zellen [10]; III) TH2-Shift: Verschiebung der T-Helferzellen vom Typ I zum Typ II, IL-4/-10 Produktion [10] (Abb. 3). **Originalarbeit 2.1.2** zeigt bei NKT-Zellen immunregulierende Effekte auf [158]: I) Regulation Immunantwort: Aktivierung von B-Zellen und von spezifischen Antikörper [7, 198]; II) Hemmung der Selbstzerstörung [7]. NKT-Zellen tragen zur Reduktion der parodontalen Destruktion bei [7, 158] (Abb. 3).

Bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten liegt je nach Spaltausprägung nach der Geburt eine Verbindung der Nasen- und Mundhöhle sowie ein inkompetenter Lippenschluss vor [167] (Abb. 1). Zur Sicherstellung der Nahrungsaufnahme, Abhalten der Zungen aus dem Spaltbereich und prächirurgischen, orthopädischen Wachstumsförderung der Oberkiefer-Alveolarsegmente ist bereits kurz nach der Geburt eine Behandlung mit passiven oder aktiven Therapiekonzepten notwendig [134]. Die Ergebnisse der **Originalarbeit 2.2.1** zeigen, dass sowohl passive als auch aktive Therapiekonzepte Vor- und Nachteile zeigen [134]. Das in **Originalarbeit 2.2.1** untersuchte aktive Behandlungskonzept (NAM) führt zu einer schnelleren Reduktion der anterioren Spaltbreite und Medial-Rotation des großen Spaltsegments, hemmt allerdings das Sagittal- und Transversalwachstum der Oberkiefer-Alveolarsegmente [134]. Dies lässt sich dadurch begründen, dass durch Nasenpelotten und Tapes Kräfte auf die Nasenflügel, die Lippenstümpfe und die Oberkiefersegmente ausgeübt werden [134]. Die **Originalarbeit 2.2.1** untersuchte passive Behandlung (PAM) führt ebenfalls zu einer Reduktion der Spaltbreite, hemmt dabei jedoch nicht das Sagittal- und Transversalwachstum [134]. Eine Hemmung des Transversal- und Sagittalwachstums durch aktive Therapiekonzepte ist unerwünscht. Dies kann mit einer Oberkieferwachstumshemmung [103], frontalen und lateralen Kreuzbissen [17], verlagerten Zähnen [113] einhergehen und damit die kieferorthopädische Behandlung erschweren. Zudem steigt das Risiko für die Notwendigkeit kieferchirurgischer Dysgnathe-Operationen im Erwachsenenalter [103]. Eine Verringerung der anterioren Spaltbreite durch aktive Konzepte ist für den chirurgischen Spaltverschluss günstig, da die Reduktion der Wundspannung das Risiko von Wundheilungsstörungen reduziert [31, 50]. Es tragen allerdings auch andere Faktoren zum Erfolg des Spaltverschlusses bei [31]. Entzündungsgeschehen nach der sekundären Osteoplastik korrelieren mit einer Dysbiose des oralen Mikrobioms (erhöhte Abundanz *Tannerella species (sp.)*, *Porphyromonas sp.*, *Gemella sp.*, *Moraxella sp.*, *Prevotella nigrescens* und *Prevotella intermedia*) und können den Erfolg eines Spaltverschlusses beeinträchtigen [114]. Infektionen mit  $\beta$ -hämolyisierenden *Streptokokken* der Gruppe A oder *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* verschlechtern

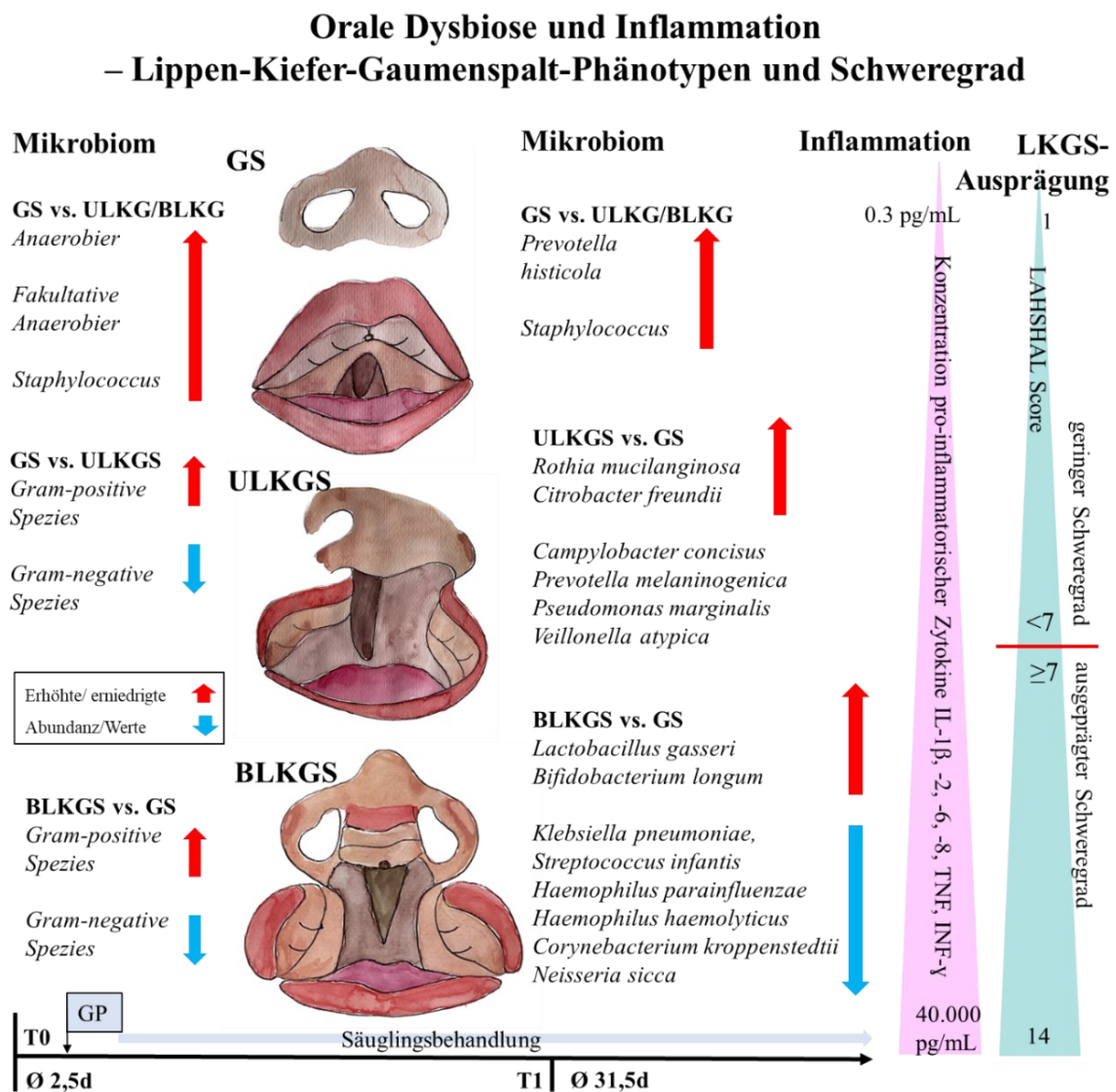
ebenfalls die Prognose [35]. Die Ergebnisse der **Originalarbeit 2.2.2** [163] verdeutlichen, dass LKGS-Fehlbildungen die Entwicklung des oralen Mikrobioms in den ersten Lebenswochen verändern (Abb. 4). Bei LKGS-Patienten steigt die Abundanz *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*,



**Abbildung 4: Graphische Darstellung des oralen Mikrobioms und der Zytokin-Konzentrationen bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKGS) im Vergleich zu Kontrollen (Ctrl) kurz nach der Geburt (T0) sowie 4-5 Wochen später (T1) basierend auf den Ergebnissen der Originalarbeit 2.2.2 [163] und 2.2.3 [162]. Verdeutlichung des Beginns der Säuglingsbehandlung mit Gaumenplatten (GP), welche in der Originalarbeit 2.2.1 [134] untersucht wurde. IL, Interleukin-1β, -2, -4, -6, -8, -10; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF-γ, Interferon-gamma. Farbliche Codierung der Pfeile (Legende links unten).**

*Enterobacter*, *Escherichia-Shigella*, *Klebsiella*) und Gram-positiver Spezies 4-5 Wochen nach der Geburt im Vergleich zu Kontrollen an [163] (Abb. 4). LKGS führen daher zu einer Dysbiose

des oralen Mikrobioms bei Neugeborenen [163] (Abb. 4). **Originalarbeit 2.2.3** [162] stellt dar, dass die Konzentration pro-inflammatorischer Zytokine auf der Zungenmukosa bereits 2-3 Tage nach der Geburt bei LKGS signifikant erhöht, welche nach 4-5 Wochen im Vergleich zu Kontrollen verhältnismäßig hoch bleibt [162] (Abb. 4). Bei Kontrollen steigt die Konzentration des anti-inflammatorischen Zytokins IL-4 an [162], was auf immunregulatorische Effekte in der Reifung des oralen Mikrobioms und Immunsystems in „Symbiose“ hindeutet (Abb. 4). **Originalarbeit 2.2.3** [162] stellt basierend auf LAHSHAL [105] einen neuen, numerischen Score zur Beschreibung der LKGS-Ausprägung vor (Abb. 5).

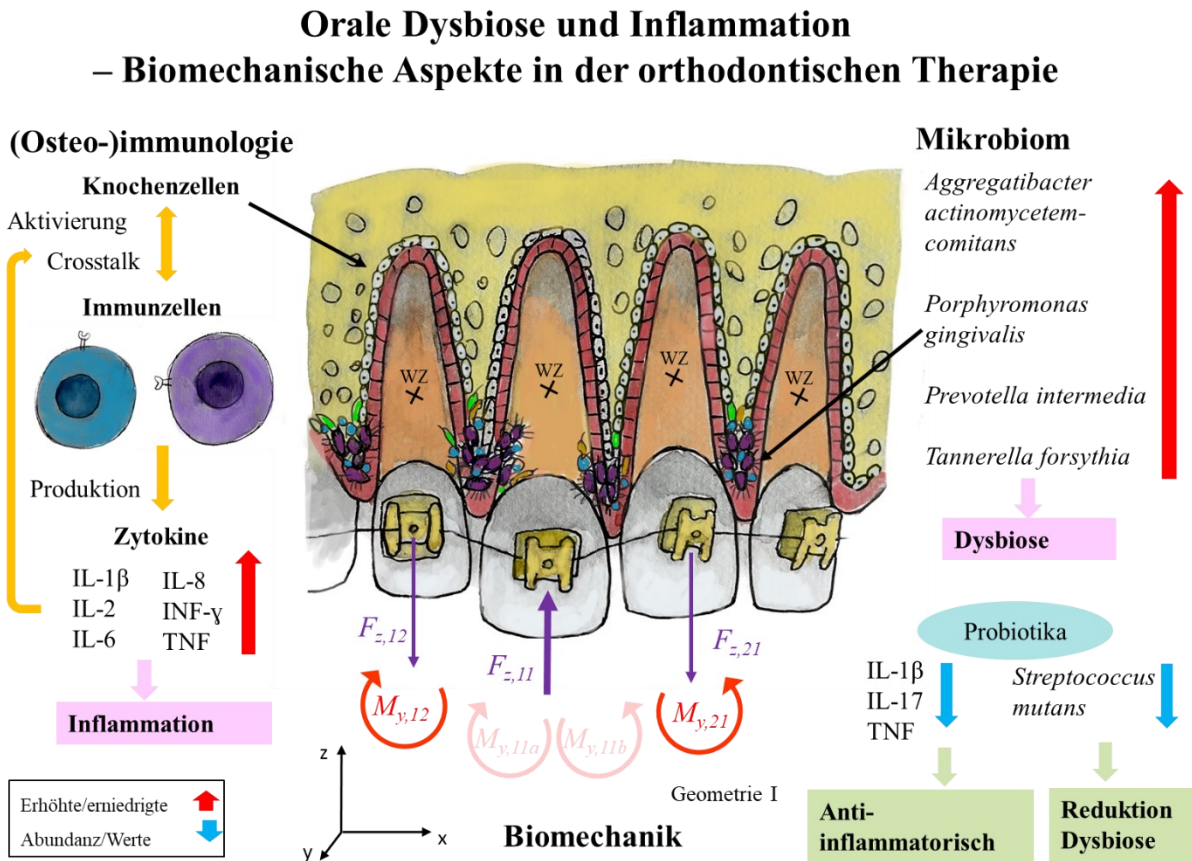


**Abbildung 5:** Graphische Darstellung des oralen Mikrobioms und der Zytokin-Konzentrationen bei Patienten mit Gaumenspalten (GS), unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (ULKGS) und bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (BLKGS) kurz nach der Geburt (T0) sowie 4-5 Wochen später (T1) während der Säuglingsbehandlung mit Gaumenplatten (GP) basierend auf den Ergebnissen der Originalarbeit 2.2.2 [163] und 2.2.3 [162]. GM-CSF, Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor; IL, Interleukin-1 $\beta$ , -2, -4, -6, -8, -10; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF- $\gamma$ , Interferon-gamma. Farbliche Codierung der Pfeile (Legende mittig).

Die **Originalarbeiten 2.2.2** [163] zeigt, dass signifikante Unterschiede hinsichtlich des oralen Mikrobioms bei Säuglingen mit isolierter Gaumenspalte (keine Kieferbeteiligung) im Vergleich zu uni- und bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (Kieferbeteiligung) bestehen (Abb. 5). **Originalarbeit 3.2.3** [162] legt dar, dass die Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine mit zunehmendem LAHSHAL-Code (Spaltschweregrad) zunehmen (Abb. 5). Neugeborene mit ausgeprägtem Spaltschweregrad ( $\geq 7$ ) haben im Vergleich zu geringem Spaltschweregrad eine signifikant erhöhte Inflamationsneigung (Anstieg IL-1 $\beta$ , -8 und GM-CSF) (Abb. 5) [162]. Aufgrund der anatomischen Veränderungen ist die Nahrungsaufnahme, insbesondere das Stillen, bei LKGS-Säuglingen erschwert und findet vor allem über Flaschenernährung statt (Habermann-Sauger) [108]. Die Ergebnisse der **Originalarbeit 2.2.3** [162] zeigte, dass Muttermilchernährung unabhängig von der Applikationsform (Stillen an der Brust, abgepumpte Muttermilch in der Flasche) im Vergleich zu künstlicher Babynahrung (Flaschenernährung) mit geringeren Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokinen (IL-6, -8) auf der neonatalen Zungenmukosa einhergeht. Flaschenernährung mit künstlicher Babynahrung führt im Vergleich zu Stillen häufiger zu frühkindlicher Karies [11] und korreliert mit erhöhter Abundanz von *Actinomyces* [49]. Die mikrobielle Untersuchung von zwei oralen Nischen (Zunge, Wange) zeigt in **Originalarbeit 2.2.2** [163] kein mikrobielles Clustering [163].

Die orthodontische Zahnbewegung basiert auf sterilen Inflamationsprozessen, komplexen biologische Signalwegen und Knochenumbauprozessen [3, 106, 123, 190]. Zytokine tragen zum Crosstalk zwischen Knochen- und Immunzellen und zur Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten bei (Abb. 6) [51, 130]. Pro-inflammatorische Zytokine (TNF, IL-1, -2, -3, -6, -7, -8, INF- $\gamma$ ) sind in der gingivalen Sulkusflüssigkeit erhöht (Abb. 6) [1, 106, 107]. Das Einsetzen der festen Zahnsperre führt zu einer Dysbiose des oralen Mikrobioms (*A.a.*, *P.g.*, *P.i.*, *T.f.*) [69, 70, 133]. In der **Originalarbeit 2.3.1** [160] wurde ein prospektives, doppel-blindes, randomisiertes Studiendesign entwickelt, um den Einsatz von Probiotika (*Limosilactobacillus reuteri*, Prodentis® Pastillen, DSM 17938, ATCC PTA 5289) während der orthodontischen Therapie auf die klinischen Parameter, das lokale Inflamationsgeschehen und das orale Mikrobiom zu untersuchen. Probiotika führen bei Parodontitis-Patienten zur Verringerung von Zahnfleischentzündungen [84, 99, 155, 156, 171, 174], pro-inflammatorischen Zytokinen (TNF, IL-1 $\beta$ , -17) [171] und *S.m.* [6, 33, 98, 145, 146] (Abb. 6). Die **Originalarbeit 2.3.1** [160] stellt daher eine innovative kieferorthopädische Präventionsstrategie zur Reduktion der Dysbiose und Inflammation vor (Abb. 6). Dysbiosen beeinflussen den Knochenstoffwechsel

[81], weshalb dies auch therapeutisch zu effektiveren KZB beitragen kann. Biomechanische Aspekte wie Richtung und Größe der kieferorthopädisch applizierten und resultierenden Kräfte und Drehmomente spielen in der KZB eine entscheidende Rolle (Abb. 6) [190].



**Abbildung 6:** Graphische Darstellung (osteo-)immunologischer, mikrobiologischer und biomechanischer Faktoren in der orthodontischen Zahnbewegung basierend auf den Originalarbeiten 2.3.1 [160] und 2.3.2 [159] und den Studien [1, 3, 25, 51, 69, 70, 106, 107, 123, 130, 133, 190]. IL, Interleukin-1 $\beta$ , -2, -4, -6, -8, -10, -17; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF- $\gamma$ , Interferon-gamma. A.a., Aggregatibacter actinomycetemcomitans; P.g., Porphyromonas gingivalis; P.i., Prevotella intermedia; T.f., Tannerella forsythia; WZ = Widerstandszentrum. x-, y-, z-Achse: mesiodistale, orovestibuläre und vertikale Achse des Bracketschlitzes. Farbliche Codierung der Pfeile (Legende links unten).

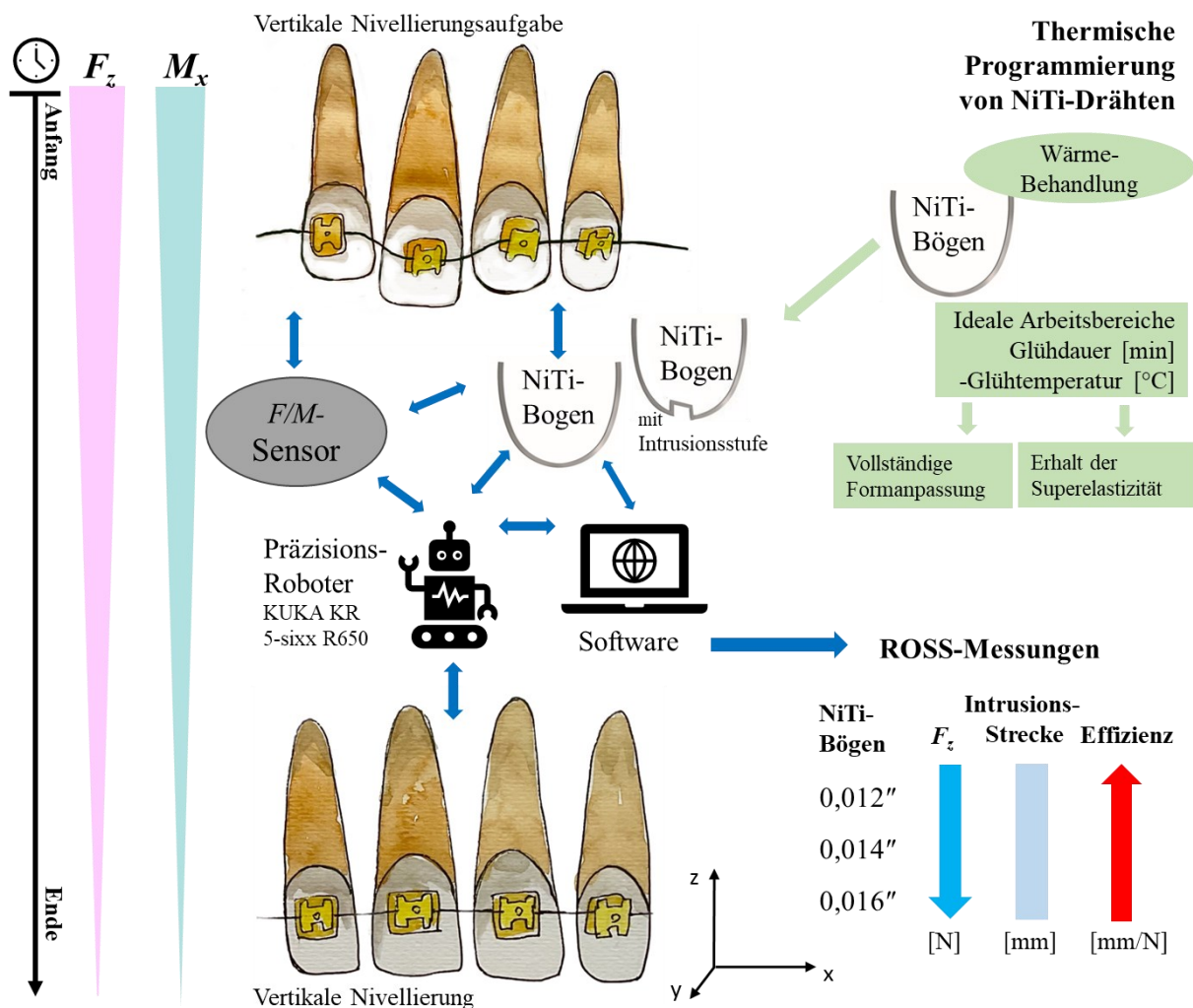
Kräfte und Momente, die in der klinischen Situation von einem geraden Nivellierungsbogen ausgeübt werden, können nicht mit den klassischen Gleichungen des statischen Gleichgewichts geschätzt werden [88]. Burstone und König [25] stellten 1972 ein Zwei-Zahn-Modell mit sechs Geometrien zur Berechnung der Kräfte und Momente an einem linear elastischen Bogen vor (Prinzip des durchlaufenden Bogens). Geht man von parallelen Bracket-Slots aus, entsteht bei der Intrusion eines Frontzahnes neben dem der intrusiven Kraft  $F_{z,11}$  auf den Frontzahn 11, eine extrusive Kraft  $F_{z,12}$  auf den Zahn 12 sowie zwei gleichgerichtete Drehmomente  $M_{y,11a}$  und  $M_{y,12}$  (Geometrie 1 [25]) (Abb. 6). Zudem entsteht durch die intrusive Kraft  $F_{z,11}$  eine extrusive Kraft  $F_{z,21}$  auf den Frontzahn 21 und sowie zwei gleichsinnige Drehmomente  $M_{y,11b}$  und  $M_{y,21}$



(Geometrie 1 [25]) (Abb. 6). Die Drehmomente  $M_{y,11a}$  und  $M_{y,11b}$  heben sich auf (Abb. 6). Die Burstone Geometrien [25] treffen allerdings immer nur für eine kurzen Moment im Rahmen der KZB am durchlaufenden Bogen zu. Die Kräfte und Momente während der KZB verändern sich dynamisch [159]. In der **Originalarbeit 2.3.2** [149] wurden daher die dynamisch auftretenden Kräfte und Momente während der simulierten Intrusion eines extrudierten Frontzahnes (11) durch NiTi-Bögen mittels ROSS isoliert für den Frontzahn 11 dargestellt (Abb. 7).

## Biomechanische Aspekte in der orthodontischen Therapie

### Robot Orthodontic Measurement and Simulation System (ROSS)



**Abbildung 7:** Graphische Darstellung des Robot Orthodontic Measurement and Simulation System (ROSS) zur Untersuchung der Kräfte und Momente während einer simulierten Zahnintrusion (Zahn 11) durchlaufenden NiTi-Bögen und Nickel-Titan (NiTi)-Bögen (modifiziert mit Intrusionsstufen durch Wärmebehandlung) mit Intrusionsstufen von verschiedenen Herstellern basierend auf der Originalarbeit 2.3.2 [149] und Originalarbeit 2.3.3 [145]. F/M-Sensor, Kraft-Moment-Sensor;  $F_z$  = Intrusionskraft;  $M_x$  = protrudierendes Moment; x-, y-, z-Achse: mesiodistale, orovestibuläre und vertikale Achse des Bracketschlitzes.

Die Intrusionsstufen wurden mittels Wärmebehandlung in einem Laborofen eingebracht (Abb. 7) [149]. Die Ergebnisse zeigen, dass höhere Drahtdimensionen (0,016" vs. 0,014" vs. 0,016") mit größeren Intrusionskräften  $F_z$  und größeren protrudierenden Momenten  $M_x$  einhergehen (Abb. 7) [149]. Allerdings nimmt die Intrusionsstrecke bei Steigerung Anwendung höherer Drahtdimensionen und damit einhergehender Zunahme der Intrusionskraft kaum zu (Abb. 7) [149]. Das bedeutet, dass die „Intrusionseffizienz“ (Intrusionsstrecke/Intrusionskraft) bei kleineren Dimensionen größer war (Abb. 7) [149]. Bei der Anwendung von Intrusionsstufen steigt die Intrusionskraft  $F_z$  und das protrudierende Momente  $M_x$  an und erreichen bei dem Draht Sentalloy 0,016" medium (Dentsply Sirona) fast 3N und 20 Nmm [149]. Hohe Kräfte und Drehmomente können zu schweren OIRR führen, welche vor allem bei der Intrusion von Oberkieferfrontzähnen auftreten können [26, 135, 188, 199]. Als Richtwert für die Frontzahnintrusion gelten Kräfte zwischen 0,1 und 0,5N [52, 159, 188, 190]. Die gemessenen Kräfte und Momente übersteigen daher die empfohlenen Richtgrößen bei allen durchlaufenden 0,016" NiTi-Drähten und bei allen mit Intrusionsstufen modifizierten 0,014" und 0,016" NiTi-Drähten [149]. Die Ergebnisse der **Originalarbeit 2.3.2** [149] machen daher deutlich, dass als erster Nivellierungsbogen der 0,016" NiTi-Drähten ein Risiko für OIRR dargestellt. Als Initialbogen sollte daher ein durchlaufender NiTi-Bogen mit der Dimension 0,014" oder kleiner gewählt werden [149]. Für die initiale Nivellierung mit vertikalen Herausforderungen, die durch Intrusionsstufen korrigiert werden sollen, wird als Initialbogen ein 0,012" NiTi-Draht empfohlen [149]. Intrusionsstufen können mittels Wärmebehandlung in den NiTi-Bogen eingebracht werden. Hier liefert die **Originalarbeit 2.3.3** [196] ideale Arbeitsbereiche für NiTi-Drähte verschiedener Dimensionen und von verschiedenen Herstellern. Eine ideale Kombination aus Glühdauer [min] und Glühtemperatur [°C] ermöglicht eine vollständige Formanpassung ohne Verlust der Superelastizität (Abb. 7) [196]. Ideale Arbeitsbereiche zur thermischen Formprogrammierung konnten nicht für jeden NiTi-Draht dargestellt werden, wohingegen spezifische NiTi-Drähte bestimmter Hersteller ideale Arbeitsbereiche und hohe Scores im 3-Punkt-Biegeversuch erzielten [196]. Vor der Wärmebehandlung von NiTi-Drähten ist daher kritisch zu prüfen, ob der ausgewählte Draht für eine Wärmebehandlung geeignet ist und bei welcher Glühdauer [min] und Glühtemperatur [°C] die thermische Programmierung erfolgen sollte [196]. Die Anwendung von Torque, die u.a. bei der Frontzahnretraktion zur Kontrolle der Frontzahnachsen notwendig ist, stellt bei zu hohen Drehmomenten ebenfalls ein Risiko für OIRR dar [26, 135, 188, 199]. Für eine effektive Torque-Bewegung werden Drehmomente zwischen 5 und 20 Nmm empfohlen [24, 195]. Drehmomente >20 Nmm erhöhen das Risiko für OIRR [24, 195]. Die Bestimmung des klinisch wirkenden Torques ist schwierig,

da die Torque-Übertragung von dem Bracket Slot-Spiel [38, 115, 177, 191, 195] und Bracket-System [12, 19, 112, 177, 191, 195] abhängt. Da der in Straight-Wire-Brackets einprogrammierte Torque nur teilweise übertragen wird [195], ist das manuelle Einbiegen von Torque oder die Anwendung von Torque-Segment-Bögen notwendig, um die erwünschte KZB zu erzielen [119, 151, 190, 192]. Die Ergebnisse der **Originalarbeit 2.3.4** [195] stellen Bracket-System abhängige Slot-Spiele und Torque-Werte dar. Um das Bracket Slot-Spiel zu überwinden und Torque übertragen zu können, ist bei Brackets mit dem hohen Slot-Spiel (BioQuick®) ein größerer Torque-Winkel notwendig als bei Brackets mit geringem Bracket-Slot Spiel (Damon® Q), dessen Größe von der verwendeten Bogendimension abhängt [195]. Für eine Torque-Übertragung von 15Nmm, ist bei Brackets mit großem Bracket Slot-Spiel ein dementsprechend größerer Torque-Winkel notwendig, z.B. beim 0.018" × 0.025" SS wird beim BioQuick® ein Winkel von 37° und beim Damon® Q Bracket 18° benötigt [195]. Die **Originalarbeit 2.3.4** [195] zeigt, dass bei Verwendung des Brackets Wave SL® in Kombination mit einem 0.018" × 0.025" SS und einem Torque-Winkel von 30° Kräfte bis zu 51,5Nmm auftreten. Das Drehmoment liegt weit über dem empfohlenen Richtwert bei erhöhtem Risiko für OIIRR [24, 26, 135, 188, 195, 199]. Die Ergebnisse der **Originalarbeit 2.3.5** [151] zeigen bei der En-bloc Retraktion signifikante Unterschiede hinsichtlich der Anwendung der Gleitbogenmechanik (SS-Draht, elastische Kette) im Vergleich zur Compound-Technik (Torque-Segment-Bogen, Power-Hook, Niti-Zugfedern) und der angewandten Bogendimension. Bei beiden Systemen sinkt die Retraktionskraft kontinuierlich, während initial eine palatinale Kronenkipfung und im zweiten Schritt eine Aufrichtung des Frontzahnsegments beobachtet wird [151]. Die stärkste palatinale Kronenkipfung entsteht bei der Gleitbogenmechanik bei geringeren Bogendimension (0.017" × 0.025" SS), die Geringste bei der Compound-Mechanik mit größerer Bogendimension (0.018" × 0.025" SS) [151]. Bei der Compound-Technik wird ein Power-Hook verwendet, der den resultierenden Kraftvektor in Richtung Widerstandszentrum des anterioren Segment verschiebt und die geringere Kippung begründet [60, 151]. Höchste Retraktionskräfte resultieren bei der Anwendung kleiner Bogendimensionen (0.017" × 0.025" SS), was sich durch die höhere Friktion größerer Bogendimensionen begründen lässt [143, 151]. Bei der Gleitbogenmechanik nehmen die Torque-Werte im Laufe der Retraktion zu und zeigen bei beiden Bogendimensionen maximale Torque-Werte von >20Nmm, was OIIRR-Risiko erhöht [24, 26, 135, 151, 188, 195, 199]. Bei Anwendung des Torque-Segment-Bogens nehmen die Drehmomente im Laufe der simulierten Retraktion ab, was auf den superelastischen Materialeigenschaften des anterioren NiTi-Segments mit vorprogrammiertem Torque und der Niti-Zugfeder basieren kann [151, 192].

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

In oraler Gesundheit besteht eine Symbiose (Gleichgewicht der mikrobiellen Gemeinschaft), im Zusammenspiel mit einer protektiven Immunabwehr [73, 76, 161]. Parodontitis ist eine multifaktorielle, dysbiotische inflammatorische Erkrankung [73, 76, 161]. Die Ergebnisse der **Originalarbeit 2.1.1** [161] ermöglichen eine Charakterisierung der oralen Gesundheit anhand des oralen Mikrobioms und der lokalen Immunantwort [161]. **Originalarbeit 2.1.2** [158] macht die pro-inflammatorischen Einflussfaktoren von NK-Zellen und die pro-inflammatorischen sowie immunregulatorischen Effekte der NKT-Zellen im Rahmen der Parodontitis deutlich. Die **Originalarbeiten 2.1.1** [161] und **2.1.2** [158] verdeutlichen Cross-Regulations-Mechanismen zwischen Mikrobiom und Immunsystem in „oralen Symbiose“ (Mundgesundheit) und „oraler Dysbiose und Inflammation“ (Parodontitis). Die Ergebnisse [158, 161] tragen daher zum weiteren Verständnis des polymikrobiellen Synergy und Dysbiose Modell von Hajishengallis [76] bei. Die **Originalarbeit 2.1.1** [161] liefert durch die Definition von drei oralen Metanischen wichtige Einblicke in funktionelle Einheiten innerhalb der Mundhöhle. Metanischen entwickeln sich erst im Laufe der Mikrobiom-Reifung, da diese bei Neugeborenen in **Originalarbeit 2.2.2** [163] noch kein distinktes mikrobielles Clustering zeigen. Die **Originalarbeiten 2.2.2** [163] und **2.2.3** [162] ergänzen die Ergebnisse der **Originalarbeiten 2.1.1** [161] und **2.1.2** [158] zum Verständnis des Zusammenspiels zwischen Mikrobiom und Immunsystem in „Symbiose“ bei Neugeborenen ohne orofaziale Fehlbildung und „oraler Dysbiose und Inflammation“ bei Neugeborenen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS). Die **Originalarbeiten 2.2.2** [163] und **2.2.3** [162] bestätigen, dass insbesondere in der Neugeborenen-Phase die Entwicklung des Mikrobioms und der Immunabwehr durch verschiedene Faktoren wie LKGS-Fehlbildung und Ernährungsform beeinflusst werden [162, 163]. Da eine gestörte Mikrobiom-Entwicklung im Säuglingsalter die Funktionen der NKT-Zellen verändert [132], ist ein Einfluss von LKGS auf die in **Originalarbeit 2.1.2** [158] dargestellte NKT-Zell-vermittelte Immunantwort in Richtung Inflammation bei LKGS wahrscheinlich. Die **Originalarbeit 2.2.1** [134] zeigt Unterschiede hinsichtlich des Oberkieferwachstums bei LKGS-Säuglingen durch aktive oder passive Behandlungskonzepte auf. Da eine Dysbiose des humanen Mikrobioms den Knochenstoffwechsel beeinflusst [81], könnte die **Originalarbeiten 2.2.2** [163] dargestellte Dysbiose und erhöhte Inflammation bei ausgeprägtem LKGS-Schweregrad zu reduzierten knöchernen Wachstumsraten des Oberkiefers beitragen. Die **Originalarbeiten 2.2.1** [134], **2.2.2** [163] und **2.2.3** [162] tragen zur Weiterentwicklung kieferorthopädischer Therapiekonzepte sowie Präventionsmaßnahmen

(Reduktion Dysbiose und Inflammation) in der Säuglingsbehandlung bei. Im Rahmen der orthodontischen Zahnbewegung werden durch übertragende Kräfte und Momente sterile Inflammationen und Knochenumbauprozesse induziert [3, 106, 123]. Allerdings wird auch eine Dysbiose des oralen Mikrobioms in der Orthodontie beobachtet [70, 133]. Der in **Originalarbeit 2.3.1** [160] untersuchte Einsatz von Probiotika im der orthodontischen Behandlung könnte das orale Mikrobiom und die Immunabwehr günstig in Richtung Symbiose und Immunregulation beeinflussen. OIIRR können durch überschießende Inflammationen, Osteoklasten-Aktivierungen sowie die Anwendung von zu hohen Kräften und Drehmomenten bei der Intrusion und Torque verursacht werden [1, 21, 23, 26, 78, 135, 173, 188, 199]. Für eine effektive kieferorthopädische Zahnbewegung sind spezifische Kraft- und Drehmoment-Größen notwendig [24, 190, 195]. Die **Originalarbeit 2.3.2** [159] verdeutlicht, dass die Anwendung von 0,016" NiTi-Bögen bei der Intrusion von Frontzähnen Kräfte bis 3N und 20Nmm ausüben (Risiko OIIRR). 0,014" NiTi-Bögen sind für die initiale Nivellierung geeignet, 0,012" NiTi-Bögen bei deutlichen, vertikalen Nivellierungsaufgaben mit Intrusionsstufen [159]. Das Einbringen von Intrusionsstufen kann durch Wärmebehandlung erfolgen. Die **Originalarbeit 2.3.3** [196] stellt für NiTi-Bögen verschiedener Hersteller und Dimensionen ideale Arbeitsbereiche vor und liefert daher die Grundlage für eine vollständige Formanpassung ohne Verlust der Superelastizität. Die **Originalarbeit 2.3.4** [195] liefert Richtwerte für eine effektive Torque-Übertragung in Abhängigkeit von Bracket-System und Bogendimension. Ein Torque-Winkel von 30° erzielt bei einem 0.018" × 0.025" SS-Draht für spezifische Bracket-Systeme ein ideales Drehmoment, bei anderen Bracket-Systemen führt dies zu Drehmomenten von 50Nmm (Risiko OIIRR) [195]. Die **Originalarbeit 2.3.5** [151] zeigt, dass bei der Retraction von Frontzähnen durch Anwendung der Gleitbogenmechanik Torque-Werte >20Nmm entstehen können (Risiko für OIIRR) [24, 26, 135, 188, 195, 199]. Die Compound-Technik zeigt günstigere Kräfte und Drehmomente und eine körperlichere Bewegung des Frontsegments. Die **Originalarbeit 2.3.2** [159], **2.3.3** [196], **2.3.4** [195] und **2.3.5** [151] sind klinisch relevant, da sie die Effektivität der Zahnbewegung steigern sowie zur Reduktion von OIIRR führen [24, 26, 135, 188, 195, 199].

Die vorgestellten eigenen Arbeiten [134, 151, 158-163, 195, 196] tragen maßgeblich zum Verständnis der Rolle des oralen Mikrobioms, der Immunologie und der Biomechanik in der Kieferorthopädie bei. Die Kenntnis einer veränderten (osteo-)immunologischen Reaktion auf kieferorthopädische Kräfte und Drehmomente und oraler Dysbiosen könnte für die Weiterentwicklung von individuell biologisierten, biomechanischen kieferorthopädischen Behandlungskonzepten, insbesondere bei LKGS-Patienten, klinisch relevant sein.

## **5 Verzeichnis der dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrunde liegenden Originalarbeiten**

Dieser kumulativen Habilitationsschrift liegen insgesamt acht Originalarbeiten als Erst-/Letztautorin und zwei Co-Autorin zugrunde, welche in gelisteten Peer-Review Journalen veröffentlicht wurden, einen kumulativen Impact-Faktor von 46.061 erzielt haben und deren Fundstellen über den DOI verlinkt sind. Aus urheberrechtlichen Gründen werden die publizierten Originalarbeiten in der vorliegenden Habilitationsschrift nicht abgedruckt.

**Seidel CL**, Gerlach RG, Wiedemann P, Weider M, Rodrian G, Hader M, Frey B, Gaipl US, Bozec A, Cieplik F, Kirschneck C, Bogdan C, Gözl L.

### **Defining Metaniches in the Oral Cavity According to Their Microbial Composition and Cytokine Profile.**

Int J Mol Sci. 2020 Nov 3;21(21):8218. doi: 10.3390/ijms21218218.

**IF = 4,556** (2019/2020)

Seidel A\*, **Seidel CL\***, Weider M, Junker R, Gözl L, Schmetzer H.

### **Influence of Natural Killer Cells and Natural Killer T Cells on Periodontal Disease: A Systematic Review of the Current Literature.**

Int J Mol Sci. 2020 Dec 21;21(24):9766. doi: 10.3390/ijms21249766.

**IF = 4,556** (2019/2020)

Parhofer R, Rau A, Strobel K, Gözl L, Stark R, Ritschl LM, Wolff KD, Kesting MR, Grill FD, **Seidel CL**.

### **The impact of passive alveolar molding vs. nasoalveolar molding on cleft width and other parameters of maxillary growth in unilateral cleft lip palate.**

Clin Oral Investig. 2023 Sep;27(9):5001-5009. doi: 10.1007/s00784-023-05119-7.

**IF = 3,573** (2022)

**Seidel CL**, Weider M, Tschafhari M, Strobel K, Willershausen I, Rodrian G, Unertl C, Hoerning A, Morhart P, Beckmann MW, Bogdan C, Gerlach RG, Gözl L.

### **Orofacial clefts alter early life oral microbiome maturation towards higher levels of potentially pathogenic species: A prospective observational study.**

J Oral Microbiol. 2023 Jan 4;15(1):2164147. doi: 10.1080/20002297.

**IF=5,833** (2021)

**Seidel CL**, Percivalle E, Weider M, Gerlach RG, Tschaftari M, Strobel K, Willershausen I, Rodrian G, Unertl C, Hoerning A, Morhart P, Frey B, Gaipf U, Beckmann MW, Bogdan C, Gözl L.

**Orofacial clefts lead to increased pro-inflammatory cytokine levels on neonatal oral mucosa.**

Front. Immunol. 2022 Nov 16; 13:1044249. doi: 10.3389/fimmu.2022.1044249.

**IF = 8,786** (2022)

**Seidel CL**, Gerlach RG, Weider M, Wölfel T, Schwarz V, Ströbel A, Schmetzer H, Bogdan C, Gözl L.

**Influence of probiotics on the periodontium, the oral microbiota and the immune response during orthodontic treatment in adolescent and adult patients (ProMB Trial): study protocol for a prospective, double-blind, controlled, randomized clinical trial.**

BMC Oral Health. 2022 Apr 27;22(1):148. doi: 10.1186/s12903-022-02180-8.

**IF = 2,757** (2021/2022)

Wichelhaus A, Mehnert A, Stocker T, Baumert U, Mertmann M, Sabbagh H, **Seidel CL**.

**Thermal Programming of Commercially Available Orthodontic NiTi Archwires.**

Materials (Basel). 2023 May 11;16(10):3683. doi: 10.3390/ma16103683.

**IF = 3,4** (2022)

**Seidel CL**, Lipp J, Dotzer B, Janjic Rankovic M, Mertmann M, Wichelhaus A, Sabbagh H.

**Investigation of forces and moments during orthodontic tooth intrusion using Robot Orthodontic Measurement & Simulation System (ROSS).**

Bioengineering 2023, 10, 1356. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10121356>

**IF = 4,6** (2022)

Sabbagh H, Haas E, Baumert U, **Seidel CL**, Hötzel L, Wichelhaus, A.

**Biomechanical Simulation of Orthodontic En-Bloc Retraction Comparing Compound Technique and Sliding Mechanics Using a HOSEA Robotic Device.**

Bioengineering 2024, 11, 153. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11020153>

**IF=4,6** (2022)

Wichelhaus A, Guggenbühl S, Hötzel L, **Seidel CL**, Sabbagh H, Hoffmann, L.

**Comparing Torque Transmission of Different Bracket Systems in Combination with Various Archwires Considering Play in the Bracket Slot: An In Vitro Study.**

Materials 2024, 17, 684. <https://doi.org/10.3390/ma17030684>

**IF=3,4** (2022)

## 6 Abkürzungsverzeichnis

<i>A.a.</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
BLKGS	Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
CTRL	Kontrollgruppe
DC	Dendritische Zelle
<i>F/M</i> -Sensor	Kraft-Moment-Sensor
<i>F.n.</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
GP	Gaumenplatte
GSF	Gingivale Sulkusflüssigkeit
GS	Gaumenspalte
HG	Harter Gaumen
HOSEA	Hexapod for Orthodontic Simulation, Evaluation and Analysis
KIR	Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor
KZB	kieferorthopädische Zahnbewegung
LKGS	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
MBT	McLaughlin-Bennett-Trevisi
NAM	Nasoalveolar Molding
NCR-1	Natural cytotoxicity triggering receptor
NiTi	Nickel-Titan
NGS	Next Generation Sequenzierung
NK-Zelle	Natürliche Killer Zelle
NKT-Zelle	Natürliche Killer T Zelle
OIRR	Orthodontisch induzierte inflammatorische Wurzelresorptionen
P	Plaque
PAM	Passives Alveolar Molding
<i>P.g.</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P.i.</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
ROSS	Robot Orthodontic Measurement and Simulation System
S	Speichel
SL	Sublingual
SS	Edelstahl
<i>T.f.</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
TCR	T-Zell Rezeptor
ULKGS	Unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
W	Wange
Z	Zunge



## 7 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Graphische Darstellung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalt (LKGS)-Phänotypen und der LAHSHAL-Klassifikation [87].</i>	8
<i>Abbildung 2: Graphische Darstellung des oralen Mikrobioms und Zytokin-Profiles der drei oralen Metanischen (Plaque - gingivale Sulkusflüssigkeit, Speichel - Zunge – Hartgaumen; Wange – Sublingualregion) in Mundgesundheit (orale Symbiose, Immunregulation) basierend auf den Ergebnissen der Originalarbeit 2.1.1 [161]. GM-CSF, Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor; IL, Interleukin-1<math>\beta</math>, -2, -4, -6, -8, -10; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF-<math>\gamma</math>, Interferon-gamma. Farbliche Codierung der Pfeile (Legende rechts unten).</i>	21
<i>Abbildung 3: Graphische Darstellung der pro-inflammatorischen und immunregulatorischen Rolle der Natürlichen Killer (NK) Zellen und der Natürlichen Killer T (NKT) Zellen in Parodontitis (orale Dysbiose und Inflammation) basierend auf den Ergebnissen der Originalarbeit 2.1.2 [158] und den Studien [7, 10, 27, 28, 34, 55, 59, 65, 94, 95, 100, 102, 104, 131, 168, 172, 198]. TCR, T-Zell-Rezeptor; KIR, Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor; NCR-1, Natural cytotoxicity triggering receptor; A.a., Aggregatibacter actinomycetemcomitans; F.n., Fusobacterium nucleatum; P.g. Porphyromonas gingivalis; DC, Dendritische Zelle; TH, T Helferzelle; TH2, Typ 2 T Helferzellen; IL-12, Interleukin-12; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF-<math>\gamma</math>, Interferon gamma; IgG2, Immunglobulin G2.</i>	23
<i>Abbildung 4: Graphische Darstellung des oralen Mikrobioms und der Zytokin-Konzentrationen bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKGS) im Vergleich zu Kontrollen (Ctrl) kurz nach der Geburt (T0) sowie 4-5 Wochen später (T1) basierend auf den Ergebnissen der Originalarbeit 2.2.2 [163] und 2.2.3 [162]. Verdeutlichung des Beginns der Säuglingsbehandlung mit Gaumenplatten (GP), welche in der Originalarbeit 2.2.1 [134] untersucht wurde. IL, Interleukin-1<math>\beta</math>, -2, -4, -6, -8, -10; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF-<math>\gamma</math>, Interferon-gamma. Farbliche Codierung der Pfeile (Legende links unten).</i>	25
<i>Abbildung 5: Graphische Darstellung des oralen Mikrobioms und der Zytokin-Konzentrationen bei Patienten mit Gaumenspalten (GS), unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (ULKGS) und bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (BLKGS) kurz nach der Geburt (T0) sowie 4-5 Wochen später (T1) während der Säuglingsbehandlung mit Gaumenplatten (GP) basierend auf den Ergebnissen der Originalarbeit 2.2.2 [163] und 2.2.3 [162]. GM-CSF, Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor; IL, Interleukin-1<math>\beta</math>, -2, -4, -6, -8, -10; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF-<math>\gamma</math>, Interferon-gamma. Farbliche Codierung der Pfeile (Legende mittig).</i>	26
<i>Abbildung 6: Graphische Darstellung (osteo-)immunologischer, mikrobiologischer und biomechanischer Faktoren in der orthodontischen Zahnbewegung basierend auf den Originalarbeiten 2.3.1 [160] und 2.3.2 [159] und den Studien [1, 3, 25, 52, 70, 71, 106, 107, 123, 130, 133, 190]. IL, Interleukin-1<math>\beta</math>, -2, -4, -6, -8, -10, -17; TNF, Tumor Nekrose Faktor; INF-<math>\gamma</math>, Interferon-gamma. A.a., Aggregatibacter actinomycetemcomitans; P.g., Porphyromonas gingivalis, P.i., Prevotella intermedia; T.f., Tannerella forsythia; WZ = Widerstandszentrum. x-, y-, z-Achse: mesiodistale, orovestibuläre und vertikale Achse des Bracketschlitzes. Farbliche Codierung der Pfeile (Legende links unten).</i>	28
<i>Abbildung 7: Graphische Darstellung des Robot Orthodontic Measurement and Simulation System (ROSS) zur Untersuchung der Kräfte und Momente während einer simulierten Zahnintrusion (Zahn 11) durchlaufenden NiTi-Bögen und Nickel-Titan (NiTi)-Bögen (modifiziert mit Intrusionsstufen durch Wärmebehandlung) mit Intrusionsstufen von verschiedenen Herstellern basierend auf der Originalarbeit 2.3.2 [149] und Originalarbeit 2.3.3 [145]. F/M-Sensor, Kraft-Moment-Sensor; F<sub>z</sub> = Intrusionskraft; M<sub>x</sub> = protrudierendes Moment; x-, y-, z-Achse: mesiodistale, orovestibuläre und vertikale Achse des Bracketschlitzes.</i>	29

## 8 Literaturverzeichnis

1. Ahuja R, Almuzian M, Khan A, Pascovici D, Dalci O, Darendeliler MA (2017). A preliminary investigation of short-term cytokine expression in gingival crevicular fluid secondary to high-level orthodontic forces and the associated root resorption: case series analytical study. *Prog Orthod* 18 (1):23.
2. Al-Zubair NM (2014). Orthodontic intrusion: A contemporary review. *Journal of Orthodontic Research* 2 (3):118.
3. Alghamdi B, Jeon HH, Ni J, Qiu D, Liu A, Hong JJ, [...] Graves DT (2023). Osteoimmunology in Periodontitis and Orthodontic Tooth Movement. *Curr Osteoporos Rep* 21 (2):128-146.
4. Allareddy V, Shusterman S, Ross E, Palermo V, Ricalde P (2020). Dentofacial Orthopedics for the Cleft Patient: The Latham Approach. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 32 (2):187-196.
5. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR (2017). Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *Cleft Palate Craniofac J* 54 (2):175-188.
6. Alp S, Baka ZM (2018). Effects of probiotics on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* levels in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 154 (4):517-523.
7. Amanuma R, Nakajima T, Yoshie H, Yamazaki K (2006). Increased infiltration of CD1d and natural killer T cells in periodontal disease tissues. *J Periodontal Res* 41 (1):73-79.
8. Andrews LF (1972). The six keys to normal occlusion. *Am J Orthod* 62 (3):296-309.
9. Andrews LF (1976). The straight-wire appliance. Extraction brackets and "classification of treatment". *J Clin Orthod* 10 (5):360-379.
10. Aoki-Nonaka Y, Nakajima T, Miyauchi S, Miyazawa H, Yamada H, Domon H, [...] Yamazaki K (2014). Natural killer T cells mediate alveolar bone resorption and a systemic inflammatory response in response to oral infection of mice with *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res* 49 (1):69-76.
11. Avila WM, Pordeus IA, Paiva SM, Martins CC (2015). Breast and Bottle Feeding as Risk Factors for Dental Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10 (11):e0142922.
12. Badawi HM, Toogood RW, Carey JP, Heo G, Major PW (2008). Torque expression of self-ligating brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 133 (5):721-728.
13. Badawi HM, Toogood RW, Carey JP, Heo G, Major PW (2009). Three-dimensional orthodontic force measurements. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 136 (4):518-528.
14. Baek SH, Moon HS, Yang WS (2002). Cleft type and Angle's classification of malocclusion in Korean cleft patients. *Eur J Orthod* 24 (6):647-653.
15. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol* 2000 70 (1):53-64.
16. Bellini H, Moyano J, Gil J, Puigdollers A (2016). Comparison of the superelasticity of different nickel-titanium orthodontic archwires and the loss of their properties by heat treatment. *J Mater Sci Mater Med* 27 (10):158.
17. Berkowitz S, Mejia M, Bystrik A (2004). A comparison of the effects of the Latham-Millard procedure with those of a conservative treatment approach for dental occlusion and facial aesthetics in unilateral and bilateral complete cleft lip and palate: part I. Dental occlusion. *Plast Reconstr Surg* 113 (1):1-18.
18. Bourauel C, Drescher D, Thier M (1992). An experimental apparatus for the simulation of three-dimensional movements in orthodontics. *J Biomed Eng* 14 (5):371-378.
19. Brauchli LM, Steineck M, Wichelhaus A (2012). Active and passive self-ligation: a myth? Part 1: torque control. *Angle Orthod* 82 (4):663-669.
20. Brauchli LM, Keller H, Senn C, Wichelhaus A (2011). Influence of bending mode on the mechanical properties of nickel-titanium archwires and correlation to differential scanning calorimetry measurements. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 139 (5):e449-454.
21. Brezniak N, Wasserstein A (2002). Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part I: The basic science aspects. *Angle Orthod* 72 (2):175-179.
22. Broadbent T, Fogh-Andersen P, Berlin A, Karfik V, Matthews D, Pfeifer G (1969). Report of the subcommittee on nomenclature and classification of clefts of lip, alveolus and palate and proposals for further activities. Newsletter of the International Confederation of Plastic and Reconstructive Surgery [Monograph] Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.

23. Brudvik P, Rygh P (1995). Transition and determinants of orthodontic root resorption-repair sequence. *Eur J Orthod* 17 (3):177-188.
24. Burstone CJ (1966). The mechanics of the segmented arch techniques. *Angle Orthod* 36 (2):99-120.
25. Burstone CJ, Koenig HA (1974). Force systems from an ideal arch. *Am J Orthod* 65 (3):270-289.
26. Casa MA, Faltin RM, Faltin K, Sander FG, Arana-Chavez VE (2001). Root resorptions in upper first premolars after application of continuous torque moment. Intra-individual study. *J Orofac Orthop* 62 (4):285-295.
27. Celenligil H, Kansu E, Eratalay K (1990). Juvenile and rapidly progressive periodontitis. Peripheral blood lymphocyte subpopulations. *J Clin Periodontol* 17 (4):207-210.
28. Chaushu S, Wilensky A, Gur C, Shapira L, Elboim M, Halftek G, [...] Mandelboim O (2012). Direct recognition of *Fusobacterium nucleatum* by the NK cell natural cytotoxicity receptor NKp46 aggravates periodontal disease. *PLoS Pathog* 8 (3):e1002601.
29. Chen J, Isikbay SC, Brizendine EJ (2010). Quantification of three-dimensional orthodontic force systems of T-loop archwires. *Angle Orthod* 80 (4):566-570.
30. Chen J, Bulucea I, Katona TR, Ofner S (2007). Complete orthodontic load systems on teeth in a continuous full archwire: the role of triangular loop position. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 132 (2):143.e141-148.
31. Chen J, Yang R, Yin J, Shi B, Huang H (2023). Current insights in the preclinical study of palatal wound healing and oronasal fistula after cleft palate repair. *Front Cell Dev Biol* 11:1271014.
32. Cho BC (2006). Unilateral Complete Cleft Lip and Palate Repair Using Lip Adhesion Combined with a Passive Intraoral Alveolar Molding Appliance: Surgical Results and the Effect on the Maxillary Alveolar Arch. *Plastic and Reconstructive Surgery* 117 (5):1510-1529.
33. Cildir SK, Germec D, Sandalli N, Ozdemir FI, Arun T, Twetman S, Caglar E (2009). Reduction of salivary mutans streptococci in orthodontic patients during daily consumption of yoghurt containing probiotic bacteria. *Eur J Orthod* 31 (4):407-411.
34. Cobb CM, Singla O, Feil PH, Theisen FC, Schultz RE (1989). Comparison of NK-cell (Leu-7+ and Leu-11b+) populations in clinically healthy gingiva, chronic gingivitis and chronic adult periodontitis. *J Periodontal Res* 24 (1):1-7.
35. Cocco JF, Antonetti JW, Burns JL, Hegggers JP, Blackwell SJ (2010). Characterization of the nasal, sublingual, and oropharyngeal mucosa microbiota in cleft lip and palate individuals before and after surgical repair. *Cleft Palate Craniofac J* 47 (2):151-155.
36. Costalonga M, Herzberg MC (2014). The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett* 162 (2 Pt A):22-38.
37. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA (2012). The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science* 336 (6086):1255-1262.
38. Dalstra M, Eriksen H, Bergamini C, Melsen B (2015). Actual versus theoretical torsional play in conventional and self-ligating bracket systems. *J Orthod* 42 (2):103-113.
39. Davis JS, Ritchie HP (1922). Classification of congenital clefts of the lip and palate: with a suggestion for recording these cases. *Journal of the American Medical Association* 79 (16):1323-1327.
40. de Gouyon Matignon de Pontouraude MA, Von den Hoff JW, Baan F, Bruggink R, Bloemen M, Bronkhorst EM, Ongkosuwito EM (2021). Highly variable rate of orthodontic tooth movement measured by a novel 3D method correlates with gingival inflammation. *Clin Oral Investig* 25 (4):1945-1952.
41. Delima AJ, Karatzas S, Amar S, Graves DT (2002). Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. *J Infect Dis* 186 (4):511-516.
42. Deschner J, Haak T, Jepsen S, Kocher T, Mehnert H, Meyle J, [...] Tschöpe D (2011). [Diabetes mellitus and periodontitis. Bidirectional relationship and clinical implications. A consensus document]. *Internist (Berl)* 52 (4):466-477.
43. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, [...] Wade WG (2010). The human oral microbiome. *J Bacteriol* 192 (19):5002-5017.

44. Di Stefano M, Polizzi A, Santonocito S, Romano A, Lombardi T, Isola G (2022). Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci* 23 (9).
45. Dioguardi M, Di Gioia G, Illuzzi G, Arena C, Caponio VCA, Caloro GA, [...] Lo Muzio L (2019). Inspection of the Microbiota in Endodontic Lesions. *Dent J (Basel)* 7 (2).
46. Dissaux C, Diop V, Wagner D, Talmant JC, Morand B, Bruant-Rodier C, [...] Grollemund B (2021). Aesthetic and psychosocial impact of dentofacial appearance after primary rhinoplasty for cleft lip and palate. *J Craniomaxillofac Surg* 49 (10):914-922.
47. Dotzer B, Stocker T, Wichelhaus A, Janjic Rankovic M, Sabbagh H (2023). Biomechanical simulation of forces and moments of initial orthodontic tooth movement in dependence on the used archwire system by ROSS (Robot Orthodontic Measurement & Simulation System). *J Mech Behav Biomed Mater* 144:105960.
48. Drescher D, Bourauel C, Thier M (1991). [Orthodontic measuring and simulating systems (OMSS) for the static and dynamic analysis of tooth movement]. *Fortschr Kieferorthop* 52 (3):133-140.
49. Dzidic M, Collado MC, Abrahamsson T, Artacho A, Stensson M, Jenmalm MC, Mira A (2018). Oral microbiome development during childhood: an ecological succession influenced by postnatal factors and associated with tooth decay. *Isme j* 12 (9):2292-2306.
50. Elsherbiny A, Grant JH, 3rd (2017). Total Palatal Mobilization and Multilamellar Suturing Technique Improves Outcome for Palatal Fistula Repair. *Ann Plast Surg* 79 (6):566-570.
51. Epsley S, Tadros S, Farid A, Kargilis D, Mehta S, Rajapakse CS (2020). The Effect of Inflammation on Bone. *Front Physiol* 11:511799.
52. Faltin RM, Arana-Chavez VE, Faltin K, Sander FG, Wichelhaus A (1998). Root resorptions in upper first premolars after application of continuous intrusive forces. Intra-individual study. *J Orofac Orthop* 59 (4):208-219.
53. Fan C, Guo L, Gu H, Huo Y, Lin H (2020). Alterations in Oral-Nasal-Pharyngeal Microbiota and Salivary Proteins in Mouth-Breathing Children. *Front Microbiol* 11:575550.
54. Firatli E, Gürel N, Efeoğlu A, Cebeci I (1996). Generalized prepubertal periodontitis. A report of 4 cases with the immunological findings. *J Clin Periodontol* 23 (12):1104-1111.
55. Fogh-Andersen P (1971). Epidemiology and etiology of clefts. *Birth Defects Orig Artic Ser* 7 (7):50-53.
56. Friedrich D, Rosarius N, Rau G, Diedrich P (1999). Measuring system for in vivo recording of force systems in orthodontic treatment-concept and analysis of accuracy. *J Biomech* 32 (1):81-85.
57. Friedrich D, Rosarius N, Schwindke P, Rau G, Diedrich P (1998). In vitro testing of a measuring system for in vivo recording of orthodontically applied forces and moments in the multiband technique. Part II. *J Orofac Orthop* 59 (2):82-89.
58. Fujita S, Takahashi H, Okabe H, Ozaki Y, Hara Y, Kato I (1992). Distribution of natural killer cells in periodontal diseases: an immunohistochemical study. *J Periodontol* 63 (8):686-689.
59. Gee C, Weddell JN, Swain MV (2017). Comparison of three and four point bending evaluation of two adhesive bonding systems for glass-ceramic zirconia bi-layered ceramics. *Dent Mater* 33 (9):1004-1011.
60. George SS, Reddy TRJ, Kv SK, Chaudhary G, Farooq U, Cherukuri V, Likitha C (2022). The Influence of Heights of Power Arm for Controlled Anterior Teeth Movement in Sliding Mechanics: A 3D FEM Study. *Cureus* 14 (6):e25976.
61. Georgiade NG, Latham RA (1975). Maxillary arch alignment in the bilateral cleft lip and palate infant, using pinned coaxial screw appliance. *Plast Reconstr Surg* 56 (1):52-60.
62. Godfrey DI, Kronenberg M (2004). Going both ways: immune regulation via CD1d-dependent NKT cells. *J Clin Invest* 114 (10):1379-1388.
63. Gonzales C, Hotokezaka H, Yoshimatsu M, Yozgatian JH, Darendeliler MA, Yoshida N (2008). Force magnitude and duration effects on amount of tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod* 78 (3):502-509.
64. Gonzalez OA, Novak MJ, Kirakodu S, Orraca L, Chen KC, Stromberg A, [...] Ebersole JL (2014). Comparative analysis of gingival tissue antigen presentation pathways in ageing and periodontitis. *J Clin Periodontol* 41 (4):327-339.

65. Grayson BH, Cutting CB (2001). Presurgical nasoalveolar orthopedic molding in primary correction of the nose, lip, and alveolus of infants born with unilateral and bilateral clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 38 (3):193-198.
66. Grayson BH, Maull D (2004). Nasoalveolar molding for infants born with clefts of the lip, alveolus, and palate. *Clin Plast Surg* 31 (2):149-158, vii.
67. Grayson BH, Santiago PE, Brecht LE, Cutting CB (1999). Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 36 (6):486-498.
68. Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, Yang ZK, [...] Leys EJ (2012). Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *Isme j* 6 (6):1176-1185.
69. Guo L, Feng Y, Guo HG, Liu BW, Zhang Y (2016). Consequences of orthodontic treatment in malocclusion patients: clinical and microbial effects in adults and children. *BMC Oral Health* 16 (1):112.
70. Guo R, Lin Y, Zheng Y, Li W (2017). The microbial changes in subgingival plaques of orthodontic patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *BMC Oral Health* 17 (1):90.
71. Haas E, Schmid A, Stocker T, Wichelhaus A, Sabbagh H (2023). Force-Controlled Biomechanical Simulation of Orthodontic Tooth Movement with Torque Archwires Using HOSEA (Hexapod for Orthodontic Simulation, Evaluation and Analysis). *Bioengineering (Basel)* 10 (9).
72. Hajishengallis G (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 35 (1):3-11.
73. Hajishengallis G (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol* 15 (1):30-44.
74. Hajishengallis G, Lamont RJ (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol* 27 (6):409-419.
75. Hajishengallis G, Korostoff JM (2017). Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000* 75 (1):116-151.
76. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD (2020). Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000* 84 (1):14-34.
77. Hamlet C, Harcourt D (2015). Older adults' experiences of living with cleft lip and palate: a qualitative study exploring aging and appearance. *Cleft Palate Craniofac J* 52 (2):e32-40.
78. Hartsfield JK, Jr. (2009). Pathways in external apical root resorption associated with orthodontia. *Orthod Craniofac Res* 12 (3):236-242.
79. Hosseini HR, Kaklamanos EG, Athanasiou AE (2017). Treatment outcomes of pre-surgical infant orthopedics in patients with non-syndromic cleft lip and/or palate: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 12 (7):e0181768.
80. Hotz M, Gnoinski W (1976). Comprehensive care of cleft lip and palate children at Zürich university: a preliminary report. *Am J Orthod* 70 (5):481-504.
81. Huang D, Wang J, Zeng Y, Li Q, Wang Y (2023). Identifying microbial signatures for patients with postmenopausal osteoporosis using gut microbiota analyses and feature selection approaches. *Front Microbiol* 14:1113174.
82. Humphrey SP, Williamson RT (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 85 (2):162-169.
83. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, [...] The Human Microbiome Project C (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486 (7402):207-214.
84. İnce G, Gürsoy H, İpçi Ş D, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S (2015). Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 86 (6):746-754.
85. The Integrative Human Microbiome Project (2019). *Nature* 569 (7758):641-648.
86. Jamilian A, Lucchese A, Darnahal A, Kamali Z, Perillo L (2016). Cleft sidedness and congenitally missing teeth in patients with cleft lip and palate patients. *Prog Orthod* 17:14.

87. Jepsen S, Kepschull M, Deschner J (2011). [Relationship between periodontitis and systemic diseases]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 54 (9):1089-1096.
88. Kang A, Musilli M, Farella M (2020). The six geometries revisited. *Korean J Orthod* 50 (5):356-359.
89. Kepschull M, Demmer RT, Papapanou PN (2010). "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *Journal of dental research* 89 (9):879-902.
90. Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Bäckhed F, Bork P, [...] Walter J (2023). Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature* 613 (7945):639-649.
91. Kernahan DA, Stark RB (1958). A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 22 (5):435-441.
92. Kiessling R, Klein E, Wigzell H (1975). "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol* 5 (2):112-117.
93. Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H (1975). "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol* 5 (2):117-121.
94. Kikuchi T, Hahn CL, Tanaka S, Barbour SE, Schenkein HA, Tew JG (2004). Dendritic cells stimulated with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* elicit rapid gamma interferon responses by natural killer cells. *Infect Immun* 72 (9):5089-5096.
95. Kikuchi T, Willis DL, Liu M, Purkall DB, Sukumar S, Barbour SE, [...] Tew JG (2005). Dendritic-NK cell interactions in *P. gingivalis*-specific responses. *J Dent Res* 84 (9):858-862.
96. Kim NY, Baek SH (2006). Cleft sidedness and congenitally missing or malformed permanent maxillary lateral incisors in Korean patients with unilateral cleft lip and alveolus or unilateral cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 130 (6):752-758.
97. Kirschneck C, Fanghanel J, Wahlmann U, Wolf M, Roldan JC, Proff P (2017). Interactive effects of periodontitis and orthodontic tooth movement on dental root resorption, tooth movement velocity and alveolar bone loss in a rat model. *Ann Anat* 210:32-43.
98. Kobayashi R, Kobayashi T, Sakai F, Hosoya T, Yamamoto M, Kurita-Ochiai T (2017). Oral administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 is effective in preventing *Porphyromonas gingivalis*-accelerated periodontal disease. *Sci Rep* 7 (1):545.
99. Kolip D, Yılmaz N, Gökkaya B, Kulan P, Kargul B, MacDonald KW, [...] James KM (2016). Efficacy of Dentaq® Oral and ENT Health Probiotic Complex on Clinical Parameters of Gingivitis in Patients Undergoing Fixed Orthodontic Treatment: A Pilot Study. *J Clin Dent* 27 (3):66-70.
100. Komiyama K, Hirsch HZ, Moro I, Umemura S, Mestecky J (1988). HNK-1+ (Leu-7) cells and natural killer cell activity in inflamed human gingival tissue. *J Oral Pathol* 17 (3):118-123.
101. Könönen E (2000). Development of oral bacterial flora in young children. *Ann Med* 32 (2):107-112.
102. Kopp W (1988). Density and localization of lymphocytes with natural-killer (NK) cell activity in periodontal biopsy specimens from patients with severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 15 (10):595-600.
103. Kornbluth M, Campbell RE, Daskalogiannakis J, Ross EJ, Glick PH, Russell KA, [...] Sitzman TJ (2018). Active Presurgical Infant Orthopedics for Unilateral Cleft Lip and Palate: Intercenter Outcome Comparison of Latham, Modified McNeil, and Nasoalveolar Molding. *Cleft Palate Craniofac J* 55 (5):639-648.
104. Krämer B, Kepschull M, Nowak M, Demmer RT, Haupt M, Körner C, [...] Papapanou PN (2013). Role of the NK cell-activating receptor CRACC in periodontitis. *Infect Immun* 81 (3):690-696.
105. Kriens O (1989). LAHSHAL - A concise documentation system for cleft lip, alveolus and palate diagnoses. In: Kriens, O. (Hrsg.), *What is a cleft lip and palate? Proceedings of an Advanced Workshop, Bremen 1987*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
106. Krishnan V, Davidovitch Z (2006). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 129 (4):469.e461-432.

107. Krishnan V, Davidovitch Z (2009). On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 88 (7):597-608.
108. Kucukguven A, Calis M, Ozgur F (2020). Assessment of Nutrition and Feeding Interventions in Turkish Infants with Cleft Lip and/or Palate. *J Pediatr Nurs* 51:e39-e44.
109. Kuo CL, Tsao YH, Cheng HM, Lien CF, Hsu CH, Huang CY, Shiao AS (2014). Grommets for otitis media with effusion in children with cleft palate: a systematic review. *Pediatrics* 134 (5):983-994.
110. Kusy RP, Dilley GJ (1984). Elastic modulus of a triple-stranded stainless steel arch wire via three- and four-point bending. *J Dent Res* 63 (10):1232-1240.
111. Lamont RJ, Hajishengallis G (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med* 21 (3):172-183.
112. Liang W, Rong Q, Lin J, Xu B (2009). Torque control of the maxillary incisors in lingual and labial orthodontics: a 3-dimensional finite element analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 135 (3):316-322.
113. Lin J, Allareddy V, Ross E, Shusterman S (2017). A Comparison of Mixed Dentition Dental Development in Cleft Patients Treated With and Without the Latham-type Appliance. *Pediatr Dent* 39 (1):53-58.
114. Liu L, Zhang Q, Lin J, Ma L, Zhou Z, He X, [...] Chen F (2016). Investigating Oral Microbiome Profiles in Children with Cleft Lip and Palate for Prognosis of Alveolar Bone Grafting. *PLoS One* 11 (5):e0155683.
115. Lombardo L, Arreghini A, Bratti E, Mollica F, Spedicato G, Merlin M, [...] Siciliani G (2015). Comparative analysis of real and ideal wire-slot play in square and rectangular archwires. *Angle Orthod* 85 (5):848-858.
116. Mangold E, Kreiß M, Nöthen MM (2017). Syndromale und nichtsyndromale orofaziale Spalten. *medizinische genetik* 29 (4):397-412.
117. Mariqueo GEC, Arriagada EEA, Bustos T, Navarro SM, Espinoza GEE (2018). Effectiveness of Nasoalveolar Molding in the Unilateral Cleft Lip and Cleft Palate. *J Craniofac Surg* 29 (6):1522-1525.
118. Marsh PD (2004). Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res* 38 (3):204-211.
119. McGuinness NJ (2010). Standard edgewise technique and its relevance in contemporary fixed appliance therapy part 2. *Orthodontic Update* 3 (4):110-114.
120. McLaughlin RP, Bennett JC (1989). The transition from standard edgewise to preadjusted appliance systems. *J Clin Orthod* 23 (3):142-153.
121. McLaughlin RP, Bennett JC (1990). [Development of standard Edgewise apparatus for a pre-torqued and pre-angulated bracket system]. *Inf Orthod Kieferorthop* 22 (2):149-163.
122. McLaughlin RP, Bennett JC, Trevisi H (2001). *Systemized Orthodontic Treatment Mechanics*. Mosby.
123. Meikle MC (2006). The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod* 28 (3):221-240.
124. Mihaila D, Donegan J, Barns S, LaRocca D, Du Q, Zheng D, [...] Middleton FA (2019). The oral microbiome of early stage Parkinson's disease and its relationship with functional measures of motor and non-motor function. *PLoS One* 14 (6):e0218252.
125. Miller CK (2011). Feeding issues and interventions in infants and children with clefts and craniofacial syndromes. *Semin Speech Lang* 32 (2):115-126.
126. Mishima K, Sugahara T, Mori Y, Sakuda M (1996). Three-dimensional comparison between the palatal forms in infants with complete unilateral cleft lip, alveolus, and palate (UCLP) with and without Hotz's plate. *Cleft Palate Craniofac J* 33 (3):245-251.
127. Mishima K, Mori Y, Sugahara T, Minami K, Sakuda M (2000). Comparison between palatal configurations in UCLP infants with and without a Hotz plate until four years of age. *Cleft Palate Craniofac J* 37 (2):185-190.
128. Mittal M, Thiruvengkatachari B, Sandler PJ, Benson PE (2014). A three-dimensional comparison of torque achieved with a preadjusted edgewise appliance using a Roth or MBT prescription. *The Angle Orthodontist* 85 (2):292-297.
129. Naidu P, Yao CA, Chong DK, Magee WP, 3rd (2022). Cleft Palate Repair: A History of Techniques and Variations. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 10 (3):e4019.

130. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R (2013). Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment--a frontier in orthodontics. *Prog Orthod* 14:42.
131. Nowak M, Krämer B, Haupt M, Papapanou PN, Kebschull J, Hoffmann P, [...] Kebschull M (2013). Activation of invariant NK T cells in periodontitis lesions. *J Immunol* 190 (5):2282-2291.
132. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, [...] Blumberg RS (2012). Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 336 (6080):489-493.
133. Papageorgiou SN, Xavier GM, Cobourne MT, Eliades T (2018). Effect of orthodontic treatment on the subgingival microbiota: A systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res* 21 (4):175-185.
134. Parhofer R, Rau A, Strobel K, Gözl L, Stark R, Ritschl LM, [...] Seidel CL (2023). The impact of passive alveolar molding vs. nasoalveolar molding on cleft width and other parameters of maxillary growth in unilateral cleft lip palate. *Clin Oral Investig*.
135. Parker RJ, Harris EF (1998). Directions of orthodontic tooth movements associated with external apical root resorption of the maxillary central incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 114 (6):677-683.
136. Pende D, Falco M, Vitale M, Cantoni C, Vitale C, Munari E, [...] Moretta L (2019). Killer Ig-Like Receptors (KIRs): Their Role in NK Cell Modulation and Developments Leading to Their Clinical Exploitation. *Front Immunol* 10:1179.
137. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F (2017). Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 38:61-67.
138. Phippen G (2023). Articulating the issues: speech assessment and intervention in cleft lip and palate. *Br Dent J* 234 (12):912-917.
139. Preston K, Chen L, Brennan T, Sheller B (2023). Orthodontic treatment protocols in patients with alveolar clefting: a survey of ACPA-approved cleft teams in the United States. *Angle Orthod* 93 (1):88-94.
140. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, Gerken J, Schweer T, Yarza P, [...] Glöckner FO (2013). The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res* 41 (Database issue):D590-596.
141. Rackaityte E, Lynch SV (2020). The human microbiome in the 21st century. *Nature Communications* 11 (1):5256.
142. Rau A, Ritschl LM, Mücke T, Wolff KD, Loeffelbein DJ (2015). Nasoalveolar molding in cleft care--experience in 40 patients from a single centre in Germany. *PLoS One* 10 (3):e0118103.
143. Ribeiro GL, Jacob HB (2016). Understanding the basis of space closure in Orthodontics for a more efficient orthodontic treatment. *Dental Press J Orthod* 21 (2):115-125.
144. Ricketts RM (1976). Bioprogressive therapy as an answer to orthodontic needs part I. *American journal of orthodontics* 70 (3):241-268.
145. Ritthagol W, Saetang C, Teanpaisan R (2014). Effect of Probiotics Containing *Lactobacillus paracasei* SD1 on Salivary Mutans Streptococci and Lactobacilli in Orthodontic Cleft Patients: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Cleft Palate Craniofac J* 51 (3):257-263.
146. Romani Vestman N, Chen T, Lif Holgersson P, Öhman C, Johansson I (2015). Oral Microbiota Shift after 12-Week Supplementation with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and PTA 5289; A Randomized Control Trial. *PLoS One* 10 (5):e0125812.
147. Rosarius N, Friedrich D, Fuhrmann R, Rau G, Diedrich P (1996). Concept and development of a measuring system for in vivo recording of orthodontically applied forces and torques in the multiband technique. Part I. *J Orofac Orthop* 57 (5):298-305.
148. Roscoe MG, Meira JB, Cattaneo PM (2015). Association of orthodontic force system and root resorption: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 147 (5):610-626.
149. Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I (2021). Reconstitution and Transmission of Gut Microbiomes and Their Genes between Generations. *Microorganisms* 10 (1).
150. Roth RH (1976). The maintenance system and occlusal dynamics. *Dent Clin North Am* 20 (4):761-788.



151. Sabbagh H, Haas E, Baumert U, Seidel CL, Hötzel L, Wichelhaus A (2024). Biomechanical Simulation of Orthodontic En-Bloc Retraction Comparing Compound Technique and Sliding Mechanics Using a HOSEA Robotic Device. *Bioengineering (Basel)* 11 (2).
152. Salari N, Darvishi N, Heydari M, Bokaei S, Darvishi F, Mohammadi M (2022). Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 123 (2):110-120.
153. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H, [...] Zaura E (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 44 Suppl 18:S5-s11.
154. Schaupp L, Muth S, Rogell L, Kofoed-Branzk M, Melchior F, Lienenklaus S, [...] Probst HC (2020). Microbiota-Induced Type I Interferons Instruct a Poised Basal State of Dendritic Cells. *Cell* 181 (5):1080-1096.e1019.
155. Schlagenhauf U, Rehder J, Gelbrich G, Jockel-Schneider Y (2020). Consumption of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges improves periodontal health in navy sailors at sea: A randomized controlled trial. *J Periodontol* 91 (10):1328-1338.
156. Schlagenhauf U, Jakob L, Eigenthaler M, Segerer S, Jockel-Schneider Y, Rehn M (2016). Regular consumption of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: an RCT. *J Clin Periodontol* 43 (11):948-954.
157. Schubert I, Listl S (2021). [What about oral health in Germany?]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 64 (7):769-771.
158. Seidel A, Seidel CL, Weider M, Junker R, Gözl L, Schmetzer H (2020). Influence of Natural Killer Cells and Natural Killer T Cells on Periodontal Disease: A Systematic Review of the Current Literature. *Int J Mol Sci* 21 (24).
159. Seidel CL, Lipp J, Dotzer B, Janjic Rankovic M, Mertmann M, Wichelhaus A, Sabbagh H (2023). Investigation of Forces and Moments during Orthodontic Tooth Intrusion Using Robot Orthodontic Measurement and Simulation System (ROSS). *Bioengineering (Basel)* 10 (12).
160. Seidel CL, Gerlach RG, Weider M, Wölfel T, Schwarz V, Ströbel A, [...] Gözl L (2022). Influence of probiotics on the periodontium, the oral microbiota and the immune response during orthodontic treatment in adolescent and adult patients (ProMB Trial): study protocol for a prospective, double-blind, controlled, randomized clinical trial. *BMC Oral Health* 22 (1):148.
161. Seidel CL, Gerlach RG, Wiedemann P, Weider M, Rodrian G, Hader M, [...] Gözl L (2020). Defining Metaniches in the Oral Cavity According to Their Microbial Composition and Cytokine Profile. *Int J Mol Sci* 21 (21).
162. Seidel CL, Percivalle E, Tschafdari M, Weider M, Strobel K, Willershausen I, [...] Gözl L (2022). Orofacial clefts lead to increased pro-inflammatory cytokine levels on neonatal oral mucosa. *Front Immunol* 13:1044249.
163. Seidel CL, Strobel K, Weider M, Tschafdari M, Unertl C, Willershausen I, [...] Gözl L (2023). Orofacial clefts alter early life oral microbiome maturation towards higher levels of potentially pathogenic species: A prospective observational study. *J Oral Microbiol* 15 (1):2164147.
164. Shen L (2020). Gut, oral and nasal microbiota and Parkinson's disease. *Microb Cell Fact* 19 (1):50.
165. Shetye PR (2012). Presurgical infant orthopedics. *J Craniofac Surg* 23 (1):210-211.
166. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 25 (2):134-144.
167. Sohail M, Bashir MM (2020). Anatomy of Cleft Palate. In: Fayyaz GQ (ed) *Surgical Atlas of Cleft Palate and Palatal Fistulae*. Springer Singapore, Singapore, pp 1-7.
168. Stelin S, Ramakrishan H, Talwar A, Arun KV, Kumar TS (2009). Immunohistological analysis of CD1a langerhans cells and CD57 natural killer cells in healthy and diseased human gingival tissue: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 13 (3):150-154.
169. Subbarao KC, Nattuthurai GS, Sundararajan SK, Sujith I, Joseph J, Syedshah YP (2019). Gingival Crevicular Fluid: An Overview. *J Pharm Bioallied Sci* 11 (Suppl 2):S135-s139.
170. Suzuki K, Yamazaki Y, Sezaki K, Nakakita N (2006). The effect of preoperative use of an orthopedic plate on articulatory function in children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 43 (4):406-414.

171. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM (2014). Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 62 (6):495-500.
172. Takeda H, Kikuchi T, Soboku K, Okabe I, Mizutani H, Mitani A, [...] Noguchi T (2014). Effect of IL-15 and natural killer cells on osteoclasts and osteoblasts in a mouse coculture. *Inflammation* 37 (3):657-669.
173. Tarallo F, Chimenti C, Paiella G, Cordaro M, Tepedino M (2019). Biomarkers in the gingival crevicular fluid used to detect root resorption in patients undergoing orthodontic treatment: A systematic review. *Orthod Craniofac Res* 22 (4):236-247.
174. Tekce M, Ince G, Gursoy H, Dirikan Ipci S, Cakar G, Kadir T, Yılmaz S (2015). Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol* 42 (4):363-372.
175. Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, [...] Guthmiller JM (2010). A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodontol Res* 45 (1):148-152.
176. Tsuchida S, Satoh M, Takiwaki M, Nomura F (2018). Current Status of Proteomic Technologies for Discovering and Identifying Gingival Crevicular Fluid Biomarkers for Periodontal Disease. *International journal of molecular sciences* 20 (1):86.
177. Turnbull NR, Birnie DJ (2007). Treatment efficiency of conventional vs self-ligating brackets: effects of archwire size and material. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 131 (3):395-399.
178. Vael C, Desager K (2009). The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr* 21 (6):794-800.
179. Van Kaer L, Parekh VV, Wu L (2011). Invariant natural killer T cells: bridging innate and adaptive immunity. *Cell Tissue Res* 343 (1):43-55.
180. Van Lierde KM, Dhaeseleer E, Luyten A, Van De Woestijne K, Vermeersch H, Roche N (2012). Parent and child ratings of satisfaction with speech and facial appearance in Flemish pre-pubescent boys and girls with unilateral cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41 (2):192-199.
181. Vartoukian SR, Palmer RM, Wade WG (2009). Diversity and morphology of members of the phylum "synergistetes" in periodontal health and disease. *Appl Environ Microbiol* 75 (11):3777-3786.
182. Verma D, Garg PK, Dubey AK (2018). Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol* 200 (4):525-540.
183. Vettore MV, Sousa Campos AE (2011). Malocclusion characteristics of patients with cleft lip and/or palate. *Eur J Orthod* 33 (3):311-317.
184. Vichi M, Franchi L (1995). Abnormalities of the maxillary incisors in children with cleft lip and palate. *ASDC J Dent Child* 62 (6):412-417.
185. Voigt A, Radlanski RJ, Sarioglu N, Schmidt G (2017). [Cleft lip and palate]. *Pathologe* 38 (4):241-247.
186. Von Böhl M, Maltha J, Von den Hoff H, Kuijpers-Jagtman AM (2004). Changes in the periodontal ligament after experimental tooth movement using high and low continuous forces in beagle dogs. *Angle Orthod* 74 (1):16-25.
187. von Böhl M, Maltha JC, Von Den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM (2004). Focal hyalinization during experimental tooth movement in beagle dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 125 (5):615-623.
188. Weltman B, Vig KW, Fields HW, Shanker S, Kaizar EE (2010). Root resorption associated with orthodontic tooth movement: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 137 (4):462-476; discussion 412A.
189. Wensel CR, Pluznick JL, Salzberg SL, Sears CL (2022). Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome. *J Clin Invest* 132 (7).
190. Wichelhaus A (2013). *Kieferorthopädie - Therapia Band 1*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
191. Wichelhaus A (2017). A new elastic slot system and V-wire mechanics. *The Angle Orthodontist* 87 (5):774-781.
192. Wichelhaus A, Sander FG (1995). [Biomechanical testing of the new torque-segmented arch (TSA)]. *Fortschr Kieferorthop* 56 (4):224-235.

193. Wichelhaus A, Sander C, Sander FG (2004). Development and biomechanical investigation of a new compound palatal arch. *J Orofac Orthop* 65 (2):104-122.
194. Wichelhaus A, Dulla M, Sabbagh H, Baumert U, Stocker T (2021). Stainless steel and NiTi torque archwires and apical root resorption. *Journal of Orofacial Orthopedics* 82 (1):1.
195. Wichelhaus A, Guggenbühl S, Hötzel L, Seidel CL, Sabbagh H, Hoffmann L (2024). Comparing Torque Transmission of Different Bracket Systems in Combination with Various Archwires Considering Play in the Bracket Slot: An In Vitro Study. *Materials* 17 (3):684.
196. Wichelhaus A, Mehnert A, Stocker T, Baumert U, Mertmann M, Sabbagh H, Seidel CL (2023). Thermal Programming of Commercially Available Orthodontic NiTi Archwires. *Materials (Basel)* 16 (10).
197. Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA (2018). Cleft Lip and Palate. *Clin Perinatol* 45 (4):661-678.
198. Yamazaki K, Ohsawa Y, Yoshie H (2001). Elevated proportion of natural killer T cells in periodontitis lesions: a common feature of chronic inflammatory diseases. *Am J Pathol* 158 (4):1391-1398.
199. Yassir YA, McIntyre GT, Bearn DR (2021). Orthodontic treatment and root resorption: an overview of systematic reviews. *Eur J Orthod* 43 (4):442-456.
200. Yucel-Lindberg T, Båge T (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med* 15:e7.
201. Zhou M, Graves DT (2022). Impact of the host response and osteoblast lineage cells on periodontal disease. *Front Immunol* 13:998244.

## 9 Vollständiges Schriftenverzeichnis

### Erst-/Letztautorenschaften (9)

1. **Seidel CL**, Lipp J, Dotzer B, Janjic Rankovic M, Mertmann M, Wichelhaus A, Sabbagh H. Investigation of forces and moments during orthodontic tooth intrusion using Robot Orthodontic Measurement & Simulation System (ROSS). *Bioengineering* 2023, 10, 1356. Doi: 10.3390/bioengineering10121356. **IF = 4,6** (2022)
2. Parhofer R, Rau A, Strobel K, Gözl L, Stark R, Ritschl LM, Wolff KD, Kesting MR, Grill FD, **Seidel CL**. The impact of passive alveolar molding vs. nasoalveolar molding on cleft width and other parameters of maxillary growth in unilateral cleft lip palate. *Clin Oral Investig*. 2023 Jun 23. doi: 10.1007/s00784-023-05119-7. **IF = 3,573** (2022)
3. Wichelhaus A, Mehnert A, Stocker T, Baumert U, Mertmann M, Sabbagh H, **Seidel CL**. Thermal Programming of Commercially Available Orthodontic NiTi Archwires. *Materials (Basel)*. 2023 May 11;16(10):3683. doi: 10.3390/ma16103683. **IF = 3,4** (2022)
4. **Seidel CL**, Weider M, Tschafari M, Strobel K, Willershausen I, Rodrian G, Unertl C, Hoerning A, Morhart P, Beckmann MW, Bogdan C, Gerlach RG\*, Gözl L\*. \*contributed equally Orofacial clefts alter early life oral microbiome maturation towards higher levels of potentially pathogenic species: A prospective observational study. *J Oral Microbiol*. 2023 Jan 4;15(1):2164147. doi: 10.1080/20002297. **IF = 5,833** (2021)
5. **Seidel CL**, Percivalle E, Weider M, Gerlach RG, Tschafari M, Strobel K, Willershausen I, Rodrian G, Unertl C, Hoerning A, Morhart P, Frey B, Gaipf U, Beckmann MW, Bogdan C, Gözl L. Orofacial clefts lead to increased pro-inflammatory cytokine levels on neonatal oral mucosa. *Front. Immunol*. 2022 Nov 16; 13:1044249. doi: 10.3389/fimmu.2022.1044249. **IF = 8,786** (2022)
6. **Seidel CL**, Gerlach RG, Wölfel T, Schwarz V, Weider M, Ströbel A, Schmetzer HM, Bogdan C, Gözl L. Influence of probiotics on the periodontium, the oral microbiota and the immune response during orthodontic treatment in adolescent and adult patients (ProMB Trial): study protocol for a prospective, double-blind, controlled, randomized clinical trial. *BMC Oral Health* 2022 Apr 27;22(1):148. doi: 10.1186/s12903-022-02180-8. **IF = 2,757** (2021/2022)
7. Seidel A\*, **Seidel CL\***, Weider M, Junker R, Gözl L, Schmetzer H. Influence of Natural Killer Cells and Natural Killer T Cells on Periodontal Disease: A Systematic Review of the Current Literature. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 21;21(24):9766. doi: 10.3390/ijms21249766. **IF = 4,556** (2019/2020)
8. **Seidel CL**, Gerlach RG, Wiedemann P, Weider M, Rodrian G, Hader M, Frey B, Gaipf US, Bozec A, Cieplik F, Kirschneck C, Bogdan C, Gözl L. Defining Metaniches in the Oral Cavity According to Their Microbial Composition and Cytokine Profile. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 3;21(21):8218. doi: 10.3390/ijms21218218. **IF = 4,556** (2019/2020)
9. **Boeck CL**, Amberger DC, Doraneh-Gard F, Sutanto W, Guenther T, Schmohl J, Schuster F, Salih H, Babor F, Borkhardt A, Schmetzer H. Significance of Frequencies, Compositions, and/or Antileukemic Activity of (DC-stimulated) Invariant NKT, NK and CIK Cells on the Outcome of Patients With AML, ALL and CLL. *J Immunother*. 2017 Jul/Aug;40(6):224-248. doi: 10.1097/CJI.0000000000000171. **IF = 3,455** (2018)

### Co-Autorenschaften (10)

10. Sabbagh H, Haas E, Baumert U, **Seidel CL**, Hötzel L, Wichelhaus, A. Biomechanical Simulation of Orthodontic En-Bloc Retraction Comparing Compound Technique and Sliding Mechanics Using a

HOSEA Robotic Device. *Bioengineering* 2024, 11, 153. doi: 10.3390/bioengineering11020153. **IF = 4,6** (2022)

11. Wichelhaus A, Guggenbühl S, Hötzel L, **Seidel CL**, Sabbagh H, Hoffmann, L. Comparing Torque Transmission of Different Bracket Systems in Combination with Various Archwires Considering Play in the Bracket Slot: An In Vitro Study. *Materials* 2024, 17, 684. doi: 10.3390/ma17030684. **IF = 3,4** (2022)

12. Willershausen I, Ehrenfried A, Krautkremer F, Ströbel A, **Seidel CL**, Paulsen F, Kopp M, Uder M, Gözl L, May MS. Impact of vertical and sagittal skull configurations on anatomic landmarks of the midface. *Clin Oral Investig.* 2023 Dec 29;28(1):55. doi: 10.1007/s00784-023-05472-7. **IF = 3,573** (2022)

13. Willershausen I, Necker F, Kloeckner R, **Seidel CL**, Paulsen F, Gözl L, Scholz M. Cinematic rendering to improve visualization of supplementary and ectopic teeth using CT data sets. *Dentomaxillofacial Radiology* (2023) 51, 20230058. doi: dmfr.20230058. **IF = 3,525** (2023)

14. Rackl E, Li L, Klauer L, Ugur S, Pepeldjijyska E, **Seidel CL**, Gunsilius C, Weinmann M, Doraneh-Gard F, Plett C, Schutti O, Amberger DC, Kugler C, Bojko P, Krämer D, Schmohl J, Rank A, Schmid C, Schmetzer HM. Dendritic Cell-Triggered Immune Activation Goes along with Provision of (Leukemia-Specific) Integrin Beta 7-Expressing Immune Cells and Improved Antileukemic Processes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 463. doi: 10.3390/ijms24010463. **IF = 6,208** (2022)

15. Pepeldjijyska E, Li L, Gao J, **Seidel CL**, Blasi C, Özkaya E, Schmohl J, Kraemer D, Schmid C, Rank A, Schmetzer HM. Leukemia derived dendritic cell (DC<sub>leu</sub>) mediated immune response goes along with reduced (leukemia-specific) regulatory T-cells. *Immunobiology.* 2022 Jun 11;227(4):152237. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152237. **IF = 3,144** (2020/2021)

16. Willershausen I, Krautkremer F, Hilbert T, **Seidel CL**, Ghanaati S, Paulsen F, Gözl L, Scholz M. The comparison of the morphology of the middle palatal suture between edentulous individuals and fully dentate jaws shows significant morphological differences. *Ann Anat.* 2022 Aug; 243:151948. doi: 10.1016/j.aanat.2022.151948. **IF = 2,698** (2021)

17. Schmohl J, Moebius S, Guenther T, Pepeldjijika C, **Seidel CL**, Sutanto W, Schuster F, Kraemer D, Salih H, Hartmann A, Tischer J, Christian Ries, Helga Schmetzer. Expression of Surface-Associated 82 kDa proMMP-9 in Lymphatic Leukemia Blast Cells Differentially Correlates with Prognosis. *Anticancer Research* August 2021, 41 (8) 3891-3898; doi: 10.21873/anticancer.15184. **IF = 1,994** (2019/2020)

18. Weider M, Schröder A, Docheva D, Rodrian G, Enderle I, **Seidel CL**, Andreev D, Wegner M, Bozec A, Deschner J, Kirschneck C, Proff P, Gözl L. A Human Periodontal Ligament Fibroblast Cell Line as a New Model to Study Periodontal Stress. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 27;21(21):7961. doi: 10.3390/ijms21217961. **IF = 4,556** (2019/2020)

19. Amberger DC, Doraneh-Gard F, Gunsilius C, Weinmann M, Möbius S, Kugler C, Rogers N, **Boeck CL**, Ködel U, Werner JO, Krämer D, Eiz-Vesper B, Rank A, Schmid C, Schmetzer HM. PGE1-Containing Protocols Generate Mature (Leukemia-Derived) Dendritic Cells Directly from Leukemic Whole Blood. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 17;20(18):4590. doi: 10.3390/ijms20184590. **IF = 4,183** (2018)

## 10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in den vergangenen Jahren bei meinen wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt und daher diese Habilitationsschrift ermöglicht haben.

Mein größter Dank gilt meiner Chefin und Fachmentorin Frau Prof. Dr. Andrea Wichelhaus, Direktorin und Ordinaria der Poliklinik für Kieferorthopädie der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Forschungsmöglichkeiten und Realisierung des Habilitationsvorhabens in Ihrer Klinik. Vielen Dank für die große Unterstützung, die Anregung zu biomechanischen Projekten, das entgegengebrachte Vertrauen, die Motivation und die Verwirklichung der Vereinbarkeit Familie, Beruf und Forschung!

Mein herzlicher Dank richtet sich an meine Doktormutter und Fachmentorin Frau Prof. Dr. Helga Schmetzer, Leitern der AG Immunmodulation der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, für die Einführung in die Immunologie, die vielen gemeinsamen Forschungsprojekte und die treue Begleitung meiner wissenschaftlichen Laufbahn. Mein besonderer Dank gilt meinem Fachmentor Herrn Prof. Dr. Dr. Sven Otto, Direktor und Ordinarius der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, für die Betreuung meiner Habilitation und die interdisziplinären Forschungs Kooperationen.

Ich möchte mich herzlich bei allen wissenschaftlichen Kolleginnen und Kollegen bedanken, mit denen ich in den letzten Jahren zusammengearbeitet habe und die maßgeblich zur Fertigstellung dieser Habilitationsschrift beigetragen haben: Frau Prof. Dr. Lina Gölz, Herrn Prof. Dr. Dr. Marco Kesting, Frau Prof. Dr. Dr. Andrea Rau, Herrn Prof. Dr. Christian Bogdan, Herrn Prof. Dr. Dr. Manuel Weber, Herrn Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Herrn Prof. Dr. Udo Gaipl, Herrn Prof. Dr. Benjamin Frey, Herrn Prof. Dr. André Hörning, Herrn Prof. Dr. Dr. Christian Kirschneck, Herrn Prof. Dr. Fabian Cieplik, Herrn Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff, Herrn Prof. Dr. Dr. Rüdiger Junker, Herrn PD Dr. Dominik Steiner, Herrn PD Dr. Uwe Baumert, Herrn PD Dr. Patrick Morhart, Herrn PD Dr. Dr. Florian Grill, Herrn PD Dr. Dr. Lucas M. Ritschl, Herrn Dr. Hisham Sabbagh, Herrn Dr. Matthias Mertmann, Frau Dr. Amelie Mehnert, Herrn Dr. Thomas Stocker, Frau Dr. Dr. Willershausen, Frau Dr. Karin Strobel, Herrn Dr. Matthias Weider, Herrn Dr. Roman Gerlach, Frau Dr. Elena Percivalle, Herrn Dr. Parhofer, Frau Dr. Lea Hoffmann, Frau Dr. Mila Janjic Rankovic, Herrn Dr. Michael Hader, Herrn Linus Hötzel, Herr Simon Guggenbühl, Frau Elena Haas, Herrn Benedikt Dotzer, Herrn Julian Lipp, Herrn Marco Tschaftari, Herrn Christoph Unertl, Frau Theresa Wölfel, Frau Helena Lindstedt, Herrn Samy Sabbagh, Herrn Vincent Schwarz, Herrn Wiedemann Patrick und Frau Gabriele Rodrian. Vielen Dank!

Am Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern Dr. Petra Herrmann-Böck und Dr. Oliver Böck für die bedingungslose Unterstützung und insbesondere bei meiner Mutter für die Zeichnungen dieser Habilitationsschrift bedanken. Meinem Mann Dr. Andreas Seidel möchte ich für die unermüdliche Geduld während meiner gesamten wissenschaftlichen Karriere, den Teamgeist und unsere kleine Familie danken! Ich widme diese Arbeit meiner Tochter Isabella, meine größte Inspiration und Freude.