

**Aus dem Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

A systematic Review and Meta-Analysis on Fracture Resistance of dental
Zirconia Implants In Vitro

**Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von präklinischen Un-
tersuchungen über die Bruchresistenz dentaler Zirkonoxidimplantate**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annalena K. Bethke

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
Zusammenfassung.....	4
Einleitung.....	5
Dentale Titanimplantate.....	5
Dentale Zirkonoxidimplantate	6
Problemstellung.....	10
Methodik	11
Literaturrecherche	11
Ermittlung des Bruchmoments.....	15
Einflussfaktoren	17
Statistische Untersuchung.....	17
Ergebnisse, Interpretation und weiterführende Forschung	20
Einordnung des mittleren Bruchmoments der Gesamtheit an untersuchten Implantaten ..	20
Signifikante Einflussfaktoren auf das Bruchmoment	21
Fazit und Prognose	26
Literaturverzeichnis.....	27
Eidesstattliche Versicherung	36
Publikation.....	43
Review	43
Lebenslauf	63
Vollständige Publikationsliste	64
Danksagung	65

Abstract

The objective of this systematic review and meta-analysis was to clarify the status quo on preclinical fracture resistance of dental zirconia implants. This study considered the following possible influence parameters on fracture resistance values: Differences in the general study set-up (embedding angle and lever arm), artificial aging procedure (dynamic loading and thermal aging), implant design (1-piece or 2-piece), implant diameter, crown supply, material composition (alumina-toughened zirconia / ATZ or yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystal / Y-TZP), connection modus (screw retained or bonded), manufacturing process and modification of abutments.

A systematic literature search was performed to identify fitting studies. Out of 1864 search results, 17 met the selection criteria. At the time of statistical analysis, two unpublished studies were added by consulting authors, resulting into 19 studies including 731 implants for further investigation. To calculate the influence of different parameters on the fracture resistance of dental zirconia implants, a statistical analysis was performed by using a multi-level mixed-effects generalized linear model (GLMs). To counteract alpha-error-inflation the Šidák-correction was applied.

Five parameters were identified to significantly influence the fracture resistance: Design (1-piece > 2-piece; $p = 0,004$), material composition (ATZ > Y-TZP; $p = 0,002$), crown supply ($p < 0,001$) and modification of abutments ($p < 0,001$). When 2-piece implants were analyzed exclusively, a significant influence was found for the number of loading cycles during artificial aging ($p < 0,001$). The results of this systematic review and meta-analysis generally prove for dental zirconia implants to fit clinical requirements, except for implants with a diameter of $\leq 3,3\text{mm}$. The heterogeneity of results emphasizes the necessity of testing each new implant system prior to clinical usage. Furthermore, the undergone adjustments of data from differing study set-ups clarify the importance of following standardized protocols and possibly improving existing protocols by enhancing clinical simulation in a preclinical testing set-up.

Zusammenfassung

Ziel dieser Übersichtsarbeit und Meta-Analyse ist es, auf Basis existierender Untersuchungen, die Bruchresistenz von dentalen Zirkonoxidimplantaten zu beurteilen. Zudem soll ermittelt werden, welche Faktoren die Bruchresistenz beeinflussen. Betrachtete Einflussfaktoren sind unterschiedliche Merkmale der Versuchsprotokolle einbezogener Studien (Variation von Einbettwinkel und Hebelarm, verschiedene künstliche Belastungsverfahren, anatomische und nicht-anatomische Suprakonstruktionen der Implantate oder ein Beschleifen des Abutments) und individuelle Eigenschaften des Implantatkörpers (Durchmesser, Ausgangsmaterial, Design, Herstellungsverfahren, Verbindungsart von 2-teiligen Implantaten).

Um passende Studien zu identifizieren, wurde eine Suchstrategie für die Datenbanken PubMed (Medline) und Embase entwickelt. Die Suche ergab 1864 Treffer, von denen diejenigen in die Meta-Analyse integriert wurden, die mindestens 5 schraubenförmige Zirkonoxidimplantate untersuchten und ausreichend Informationen zur Berechnung des Biegemoments zum Zeitpunkt des Bruchs beinhalten. Es wurden 17 Untersuchungen in die Meta-Analyse aufgenommen. Zudem konnten zwei weitere zum Zeitpunkt der Recherche noch unveröffentlichte Arbeiten durch Koautoren in der Übersichtsarbeit berücksichtigt werden. Insgesamt 731 Zirkonoxidimplantaten wurden durch ein multi-level generalisiertes gemischt-lineares Modell (GLMs) analysiert. Die Šidák-Methode wurde zur Korrektur von Mehrfachprüfungen verwendet.

Die Meta-Analyse ergab, dass das Biegemoment zum Zeitpunkt des Bruchs durch das Implantatdesign (1-teilig > 2-teilig; $p = 0,004$), Ausgangsmaterial (engl.: alumina-toughened zirconia / ATZ > yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystal / Y-TZP; $p = 0,002$) und Modifikation des Abutments (unberührt > beschliffen; $p < 0,001$) signifikant beeinflusst wird. Auf die Bruchresistenz von 2-teiligen Implantaten wirkte sich außerdem eine hohe Anzahl von dynamischen Belastungszyklen ($p < 0,001$) und eine anatomische Kronenversorgung ($p < 0,001$) negativ aus.

Der Erarbeitungsprozess und die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse verdeutlichen, dass existierende präklinische Testprotokolle einer Überarbeitung und bei Anwendung einer exakten Einhaltung bedürfen. Dentale Zirkonoxidimplantate erfüllen die Anforderungen einer physiologischen Kaubelastung, eine Ausnahme bilden Implantate mit einem Durchmesser von $\leq 3,3\text{mm}$. Die Heterogenität der Ergebnisse unterstreicht zudem die Wichtigkeit der Prüfung eines jeden einzelnen Zirkonoxidimplantatsystems vor seiner Markteinführung.

Einleitung

Dentale Titanimplantate

Der Verlust eines oder mehrerer bleibender Zähne ist im Rahmen der heutigen zahnärztlichen Versorgung durch diverse Ersatzmaßnahme kompensierbar. Je nach Restbezahnung kann eine Versorgung vorhandener Lücken in der Zahnreihe auf Basis von festsitzender Prothetik, wie einer an Pfeilerzähnen verankerten Brücke, stattfinden. Bei geringer oder ungünstig gelegener Restbezahnung ist ein herausnehmbarer Zahnersatz unter reversibler Verankerung an der vorhandenen Zahnschubstanz denkbar. Unabhängig von der Verteilung verbliebender Restbezahnung bietet die chirurgisch gestützte Prothetik eine weitere Versorgungsvariante von Lücken in der Zahnreihe: das dentale Implantat. Die Funktionsweise eines Implantats ahmt die des natürlichen Zahnes nach. Das mechanische Zentrum einer funktionalen Nutzung im Cavum oris bildet dabei die krestale schraubenförmige Verankerung analog zur Zahnwurzel. Der im Kieferknochen verschraubte Anker wird suprakrestal entweder über ein Abutment, ein Zwischenelement vergleichbar mit einer prothetisch abgeschliffenen Zahnkrone, oder unmittelbar mit einer künstlichen geformten Zahnkrone versorgt. Auch andere Ankerelemente für die Versorgung mit herausnehmbarer Prothetik können mit dem Schraubenelement verbunden werden. Das Implantat fungiert als zahnunabhängige, funktionelle und ästhetische Einheit und bildet somit die Varianten eines Zahnersatzes, die sich der ursprünglichen Funktion und im Allgemeinen auch der Ästhetik des gesunden Zahnes maximal annähert. Je nach Ausmaß einer implantatgetragenen Sanierung kann häufig eine festsitzende prothetische Versorgung stattfinden, wodurch der Zustand der gesunden Eigenbezahnung imitiert wird. Patienten*Innen bevorzugen im Allgemeinen eine derartige Wiederherstellung des funktionellen und ästhetischen Ausgangszustandes.

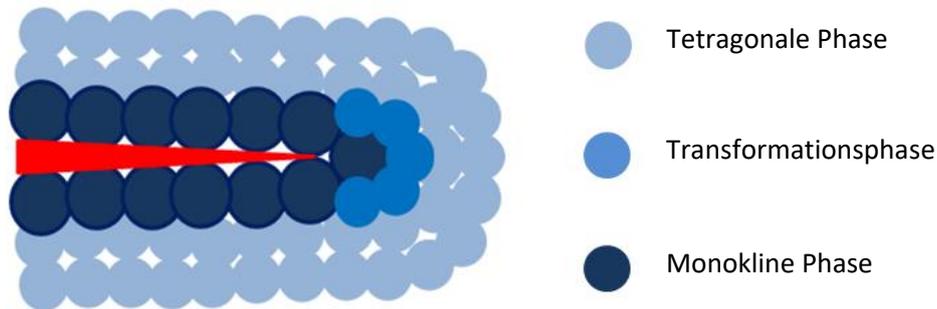
Die Versorgung mit implantatgetragem Zahnersatz stellt diverse Anforderungen an die im biologischen Gewebe verankerten Subkonstruktionen. In einem Komplex mit der Supraversorgung sind die Implantate zudem den biochemischen und physikalischen Bedingungen des Cavum oris ausgesetzt. Der Goldstandard in der Implantatprothetik bildet das Titanimplantat. Das Material hat sich hinsichtlich seines biochemischen Verhaltens und seiner mechanischen Widerstandskraft bewährt [1, 2]. In der Literatur werden nur selten mechanische Ausfälle dentaler Titanimplantate beschrieben [3-6]. Unter pH-neutralen Bedingungen und unter Präsenz von Sauerstoff oxidiert die Titanimplantatschraube an der Oberfläche. Die Titanoxidschicht zeichnet sich durch eine geringe chemische Reaktivität aus. Die Titanoxidschicht gilt zudem als wesentlicher Faktor für eine optimale Osseointegration der Titanschraube nach ihrer Einbringung in den Kieferknochen [7]. Der Bestand der Titanoxidschicht kann im Cavum oris jedoch von diversen Faktoren gestört werden. Wechselnde Temperaturen, pH-Wertveränderungen, Bakterienpräsenz und der Abbau von Nahrungsresten beeinflussen die Umgebungsbedingungen der Titanimplantatoberfläche [8]. Im Verlauf der Korrosion wird ein Abbauprozess der Titanoxidschicht induziert, in dessen Verlauf Titanpartikel und Metallionen im umliegenden Gewebe abgelagert werden [9]. Die Titanionen können eigenständig eine immunologische Reaktion triggern oder als organische Verbindung mit Proteinen als Allergene wirken [10]. Die Korrosion der Titanschraube wird dabei durch eine

Absenkung des pH-Wertes bei Präsenz von milchsäureproduzierende Bakterien oder bei einer lokalen Entzündungsreaktion einhergehend mit einer lokalen azidösen Milieuveränderung verstärkt [11]. Ein infektiöses Milieu wird von Gram-negativen Bakterien durch die Ausschüttung von Liposacchariden gefördert, die Einfluss auf Makrophagen, Lymphozyten, Fibroblasten und Osteoblasten nehmen [12]. Die Titankorrosion korreliert folglich mit zunehmender Etablierung einer Periimplantitis. Die nachgewiesene Ablagerungen von Titanpartikeln in der Implantatumgebung triggert eine immunologische Reaktionskaskade, die im Bereich der Orthopädie hinreichend untersucht wurde [13-15]. Die bekannten immunologischen Abwehrmechanismen geben Anlass zu Diskursen über Titanunverträglichkeiten [16, 17]. Titanpartikel konnten außerdem fünf Monate nach einer zahnärztlichen Implantation in inneren Organen nachgewiesen werden [18]. Zahnärztliche Studien zu Titanunverträglichkeit resultieren häufig aus einzelnen Patientenstudien [19]. Studien aus der Orthopädie lassen sich dabei nur bedingt auf die zahnärztliche Anwendung von Titan übertragen, da die Kontaktfläche zu organischem Gewebe bei der orthopädischen Rekonstruktion erheblich variiert [20]. Auch wenn die oben genannten Befunde noch keine hinreichend belegten gesundheitlichen Konsequenzen für Patienten*Innen bedeuten, besteht Anlass, Materialalternativen für dentale Implantate zu etablieren.

Dentale Zirkonoxidimplantate

Eine vielversprechende Alternative zu dentalen Titanimplantaten bilden keramische Schraubkonstruktionen. Die Basis von Keramikimplantaten bildet Zirkonoxid, dessen mechanische Eigenschaften anderen Keramikmaterialien in Hinblick auf Korrosionsstabilität, mechanische Abnutzungsresistenz aber auch Biegefestigkeit überlegen ist [21]. Bei Herstellung oder Bearbeitung von Zirkonoxidkeramiken durchläuft die Gitterstruktur eine Phasenumwandlung. Bei einer Erhitzung in einem Spektrum von 1170 °C bis hin zu etwa 2370 °C erfährt das Werkstück eine Volumenreduktion von 5 % wobei die monokline Gitteranordnung in eine tetragonale Formation übergeht. Bei dem anschließenden Abkühlungsprozess kehrt sich die Gitterstrukturumwandlung um und das Werkstück durchläuft eine Volumenexpansion von 3-4 %. Diese Volumenexpansion, ohne eine Massenveränderung, generiert Stress in dem Werkstück und hinterlässt eine bei Raumtemperatur meta-stabile monokline Phase. Um die meta-stabile Energie von Zirkonoxid zu reduzieren, wurden der Zirkonoxidkomposition diverse Oxide wie Magnesiumoxid (MgO), Calciumoxid (CaO) oder Yttriumoxid (Y₂O₃) hinzugefügt [22]. Der metastabile Zustand von Zirkonoxid bei Raumtemperatur wirkt sich positiv auf dessen Frakturresistenz aus, indem eine Rissausbreitung durch eine spontane Phasenumwandlung (engl.: phase toughening transformation) aufgehalten wird (vgl. Grafik 1) [22, 23]. Die so entstehende inhomogene Gitterstruktur erzeugt jedoch auch eine zunehmende Empfindlichkeit gegenüber von Alterungsverschleiß bei Lagerung in einer feuchten Umgebung, wie dem Cavum oris (engl.: Low temperature degeneration). Ein Versuch auf Optimierung der langfristigen mechanischen Verlässlichkeit, ist der Zusatz von Aluminium zu Zirkonoxid (engl.: Alumina toughened zirconia = ATZ). Der Zusatz von Aluminium konnte die Widerstandfähigkeit und Stabilität von Zirkon auch bei hohen Temperaturen in einem feuchten

Medium signifikant verbessern. Das stabilisierte Zirkonoxid zeigte einen geringeren Verschleiß bei langfristiger Lagerung in feuchter Umgebung [24-27].



Grafik 1: Schematische Darstellung der aufgehaltene Rissausbreitung durch Umwandlung der Zirkonoxidgitterstruktur von tetragonal zu monoklin.

Eine feuchte Umgebung oder mechanischer Stress, wie im Rahmen des Kauvorgangs präsent, führt zunehmend zu einer Phasenumwandlung von einer tetragonalen zu einer monoklinen Phase. Die zunehmende Gitterstrukturänderung geht mit einer Bildung von Mikrorissen einher. Die Risse begünstigen wiederum eine Penetration von Wasser in das Zirkonoxidwerkstück und verursachen eine Phasenumwandlung in tieferen Werkstückschichten. Durch eine Rissausbildung in tiefere Werkstoffschichten verliert das Werkstück mechanische Widerstandskraft [28]. Dieser Degenerationsprozess von Zirkonoxid wird nachweislich durch bestimmte Vorbehandlungsmethoden wie Sandstrahlen, einer zu geringen Korngröße der Zirkonoxidkristalle oder durch Abschleifen des Implantatabutments vor einer Kronenversorgung verstärkt [29-32]. Eine ideale Korngröße von Zirkonoxid liegt bei einem Zusatz von Yttrium in Höhe von 2-5 mol% vor [33, 34]. Eine Studie von Bravo-Leon et al. impliziert, dass auch bei einer Zugabe von 1-1,5 mol% Yttrium bei einer Korngröße von 90-110 nm - unmittelbar unterhalb der kritischen Korngröße - die mechanische Widerstandsfähigkeit ihr Maximum erreicht, das mit einer spontanen Phasenumwandlung der Zirkongitterstruktur einhergeht [32]. Im Rahmen der beschriebenen Degenerationsprozesse bleibt die Oberfläche von Zirkonoxidimplantaten biologisch inaktiv. Eine Freisetzung von bioreaktiven Ionen, wie bei Titanoberflächen, ist bei Zirkonoxid nicht bekannt. Das Material zeigt nach der Implantation kein zytotoxisches Potenzial in Hinblick auf Fibroblasten und Osteoblasten. Vielmehr demonstrieren Zirkonoxidoberflächen ein exzellentes osseoinduktives und -konduktives Verhalten [35-40]. Bei Vergleichsstudien zwischen Zirkonoxid und Titanimplantaten in Bezug auf ihr osseointegratives Verhalten - unter anderem erhoben über die Betrachtung der Kontaktfläche zwischen Implantat und Knochen (engl.: bone-implant contact = BIC) oder relative Knochenvolumendichte zwischen Implantat und Knochen (engl.: relation to bone-volume density of the host bone = rBVD) - konnte Zirkonoxid mindestens gleichwertige Ergebnisse demonstrieren [41-47]. Vereinzelt empfehlen jedoch, eine Einheilzeit von Zirkonimplantaten, die ohne okkusale Belastung stattfindet, um eine optimale Osseointegration zu erreichen [48].

Um eine optimale Osseointegration zu fördern, werden Zirkonoxidimplantatoberflächen diversen Modifikationsprozessen unterzogen. Dazu gehören Säureätztechnik, Sandstrahlen, Ummantelung mit Calciumphosphat und diverse andere. Die Modifikation resultiert in einer erhöhten Rauigkeit und Benetzbarkeit der Implantatoberfläche. Durch die veränderten physikalischen Oberflächeneigenschaften wirkt die Implantatoberfläche auf biochemischer Basis über eine Förderung der Ausbildung von Integrin Alpha 5 und Integrin Beta 1. Die genannten Proteinkomplexe verstärken die Bildung von Osteoblasten und die Adhäsion von osteoblastähnlichen Zellen auf der Oberfläche eines Zirkonoxidimplantats. [49-56]

Eine optimale Anlagerung von Weichgewebe um ein Implantat ist neben dem Implantatmaterial und der Implantatform auch durch dessen Oberflächenstruktur bestimmt. Eine glatte unbearbeitete Implantatoberfläche ist, anders als bei der subkrestalen Gewebsproliferation, im Weichgewebe von Vorteil. Bei einem Vergleich zwischen Zirkonoxid- und Titanimplantaten, ließ sich ein höheres Maß an Gewebsproliferationsmediatoren nachweisen: Integrin Alpha 2, Integrin Alpha 5 und Kollagen Typ I [57, 58]. Bei Erhebung von Entzündungszeichen des periimplantären Weichgewebes (Blutung auf Sondierung, Sondierungstiefe oder Mukosafärbung) erwiesen sich Titan- und Zirkonoxidimplantate zumeist als gleichwertig [59-61]. Eine Studie von Marco Degidi et al. konnte bei einem in Vivo Vergleich von Zirkonoxid- und Titanimplantaten - in Hinblick auf Entzündungsfaktoren im menschlichen Cavum oris - eine Überlegenheit von Zirkonoxidabutments identifizieren. Für die Erhebung wurden der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (engl.: ascular endothelial growth factor = VEGF), die Bildung von Stickstoffmonoxidsynthase (engl.: nitric oxide synthase = NOS) und die Mikrogefäßdichte (engl.: microvessel density = MVD) erhoben. Zirkonoxidabutments demonstrierten eine signifikant geringere Ausprägung der genannten Faktoren im Vergleich zu Titanabutments [62]. Die Studie impliziert, dass die Dichte von Bakterien um die Abutments eine maßgebliche Rolle für die entzündliche Gewebsreaktion spielen mag. Einige Untersuchungen bestätigen, dass Zirkonoxid im Vergleich zu Titan eine geringere Adhäsion von Bakterien aufweist [63-65]. Eine klinische Studie konnte dabei eine geringere Dichte von Kokken auf der Oberfläche von Zirkonoxidimplantaten im Vergleich zu Titanimplantaten identifizieren, wobei insbesondere eine glatte Oberfläche und die patientenindividuelle Mundhygiene die Gesamtpräsenz von adhärenenten Bakterien zu beeinflussen schien [66]. Die biologisch inaktive Oberfläche von Zirkonoxid fördert somit eine Weichgewebseinheilung und verhindert gleichzeitig eine Entzündung des implantatumgebenden Weichgewebes und folglich auch des Alveolarknochenbetts.

In Hinblick auf ästhetische Anforderungen erweist sich die zahnähnliche Färbung von Zirkonoxid als vorteilhaft. Besonders Y-TZP als Ausgangsmaterial erinnert an die natürliche Transluzenz von Zahnschmelz. Aluminiumverstärkte Zirkonoxidimplantate bleiben opaker bei weißer Grundfärbung [67]. Beide Zirkonoxidvarianten sind insbesondere bei Implantation im Sichtbereich des Alveolarkamms vorteilhaft. Bei dünner vestibulärer Alveolarknochenlamelle und dünner Mukosa entsteht durch ein annähernd zahnfarbenes subkrestales Implantatelement keine farbliche Verzerrung. Auch bei Knochenverlust durch eine Periimplantitis

kann eine ästhetische Einschränkung wie eine graue Titanimplantatschulter vermieden werden [68].

Bei Messungen der Bruchresistenz von Zirkonoxidimplantaten legen existierende Studien verschiedene Fokusse zugrunde. Studienobjekte unterschieden sich in ihrem Ausgangsmaterial (ATZ, Y-TZP oder TZP-Y); einem variablem Implantatdurchmesser; in ihrer Oberflächenstruktur (rau, porös, alveolarähnlich); in ihrer erfahrenen Vorbehandlung (Präpariert oder unpräpariert); in einem Durchlaufen künstlicher Alterung im Kausimulator bei variabler Expositionszeit und Belastung; im Aufbau der Implantate aus einem Werkstück oder aus Schraube und Abutment (1- oder 2-teilig), verbunden durch eine Verklebung oder Verschraubung; und in Hinblick auf eine potenzielle prothetischen Versorgung durch Kronen verschiedener Ausgangsmaterialien. Auch der Versuchsaufbau für die Belastungstests der Implantate wies Variationen auf. In der Konsequenz wurden polare Schlussfolgerungen für eine mechanische Belastungsfähigkeit von Zirkonoxidimplantaten geschlossen. Eine Studie von Kohal et al. aus dem Jahr 2009 erhob eine Bruchresistenz von zweiteiligen Zirkonoxidimplantaten eingeteilt in Gruppen abhängig von ihrer Kronenversorgung. Die Implantatkörper wurden zum einen unbelastet auf ihre Bruchresistenz geprüft, wobei die Gruppe mit dem höchsten durchschnittlichen Bruchresistenzwert einen durchschnittlichen Bruchresistenzwert von 325.1 N erreichte. Zum anderen wurden Zirkonoxidimplantate der Belastung in einem Kausimulator ausgesetzt, wobei der höchste durchschnittliche Belastungswert bei 280.7 N lag. Die Studienschlussfolgerung war folglich, dass zweiteilige Zirkonoxidimplantate für den klinischen Einsatz nur bedingt anwendbar sind [69]. Eine vorklinische Studie von Andreiotelli et al. legte den Studienfokus auf die Belastungsresistenz von präparierten und unpräparierten 1-teiligen Zirkonoxidimplantaten. Sie schlussfolgerten, dass die getesteten Zirkonoxidimplantate mit Abutmentpräparation eine durchschnittliche Bruchresistenz von 539 N bis 607 N erreichten. Ohne ein Beschleifen des Abutment erreichten die Implantatkörper gar eine Bruchresistenz von 725 N bis 850 N. Die Studie schlussfolgerte, dass alle erhobenen Werte der Bruchresistenz innerhalb klinischer Anforderungen lägen [27]. Existierende präklinische Studien folgerten zudem, dass eine Bruchresistenz von Keramikimplantaten aus aluminiumverstärktem Zirkonoxid (ATZ) solchen aus yttriumverstärktem Zirkonoxid (Y-TZP) überlegen seien [70]. 1-teilige Implantatsysteme aus Zirkonoxid seien dabei 2-teiligen Systemen in Bezug auf ihre Bruchresistenz nach einer thermomechanischen Behandlung im Kausimulator überlegen. Hierbei stellte die Verbindung durch Schraube oder Verklebung den Schwachpunkt der mechanischen Stabilität der 2-teiligen Zirkonoxidimplantate dar [71]. Bei der Gestaltung von Zirkonoxidimplantaten wirkt sich ein zu geringer Durchmesser negativ auf die mechanische Stabilität aus, der Implantatdurchmesser sollte 3,25 mm nicht unterschreiten [72-74]. Einige Studien folgerten zudem, dass jede Form der Oberflächenmodifikation vermieden werden sollte, bspw. eine Präparation des Abutments, Säureätzttechnik, Sandstrahlen oder andere Strukturanpassungen der Zirkonoxidimplantatoberfläche [27, 75, 76]. Andere Untersuchungen hingegen stellten keine signifikante Veränderung der Bruchresistenz von Zirkonoxidimplantaten fest, die präpariert oder unpräpariert einem thermomechanischen Belastungsverfahren ausgesetzt waren [77, 78].

In Bezug auf die langfristige klinische Verlässlichkeit von Zirkonoxidimplantaten existieren nur wenige Studien [79, 80]. Nach drei Jahren lag die klinische Erfolgsquote einer Studie bei 100 %, für Zirkonoxid- und Titanimplantate wurde dabei kein Unterschied festgestellt [79]. Ebenso gab es für eine Studienbeobachtungszeit von vier Jahren keine Abutment- oder Implantatfrakturen der Zirkonoxidimplantate, jedoch eine Lockerung von zwei Abutments bei 54 Implantaten [80]. Eine andere Studie mit 100 Zirkonoxidimplantaten berichtet von einer Erfolgsrate von 98 % nach einem Jahr, schränkte die Erfolge jedoch bei einer Lokalisation ein, die einen Sinuslift vor der Implantation notwendig macht [81]. Eine weitere Studie verglich den Zustand von Zirkonoxidimplantaten nach einem Jahr in Vivo, die einen herausnehmbaren Zahnersatz in Ober- und Unterkiefer trugen. Die prothetischen Restaurationen demonstrierten eine Erfolgsquote von 98,2 %. Bei mehr als der Hälfte der Patienten*Innen wurde an den Zirkonoxidimplantaten ein Knochenrückgang von 2-3 mm nach einem Jahr festgestellt. Die Studie verwies in Anbetracht des Knochenrückgangs darauf, dass Titanimplantate im Vergleich zu Zirkonoxidimplantaten für die gestellte Indikation möglicherweise eine bessere Eignung aufweisen würden [82]. Einer systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Vechiato-Filho et al. zufolge, demonstrieren Zirkonoxidimplantate auch bei Anwendung in der Molarenregion vielversprechende 5-Jahre Überlebensraten von 99,3 %. Eine uneingeschränkte Empfehlung für die posteriore Indikationsregion muss jedoch durch Ermangelung von Langzeituntersuchungen eingeschränkt werden [83].

Für Implantate aus Titan existieren auch über einen Zeitraum von 10 Jahren und länger Informationen über die Überlebensraten. So folgte eine Übersichtsarbeit, dass Titanimplantatschrauben nach 10 Jahren eine Überlebensrate von 96,4 % aufweisen. Bei Patienten*Innen mit einem Alter von über 65 Jahren sei die Überlebensrate signifikant schlechter, nämlich bei 91,5 % [84]. Eine weitere Langzeitstudie verfolgte die Titanimplantatüberlebensraten von 162 Implantaten nach bis zu 16 Jahren in Vivo. Hier lag die Erfolgsquote bei 82,94 %. Der Verlust und das Versagen der Implantate aufgrund von biologischen oder technischen Komplikationen konzentrierten sich dabei größtenteils auf verhältnismäßig wenige Patienten*Innen. Basierend auf dieser Feststellung wurde vermutet, dass Patienten*Innen mit einer Parodontitishistorie eine geringe Aussicht auf gute Langzeiterfolge der Titanimplantate haben [85].

Problemstellung

Bei einem Vergleich der beschriebenen Datenlage von Zirkonoxidimplantaten mit Titanimplantaten kann die Keramikvariante in Hinblick auf Weichgewebsintegration, Osseointegration, Korrosionsverhalten, Biokompatibilität, Periimplantitisprävalenz und Ästhetik mindestens gleichwertig zu Titanimplantaten behandelt werden. Auch klinische Studien scheinen vielversprechend, soweit Untersuchungen über einen Zeitraum von 1 bis 3 Jahren kurz- bis mittelfristige Rückschlüsse erlauben. In Bezug auf die Bruchresistenz von Zirkonoxidimplantaten existieren hingegen kontroverse Studienergebnisse. Je nach Implantatsystem und Vorbehandlung empfehlen Autoren*Innen die untersuchten Probekörper für eine klinische Anwendung oder sie raten von einem Einsatz an Patienten*Innen ab.

Der grundlegende Gedanke für die durchgeführte systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse war es, die existierende Studienlage zur Bruchresistenz von Zirkonoxidimplantaten zu erfassen und alle erhobenen Bruchresistenzwerte auf eine allgemeingültige Aussage hin zu analysieren. Dabei sollten außerdem potenzielle Einflussfaktoren auf die Bruchresistenz von Zirkonoxidimplantaten identifiziert werden.

Methodik

Literaturrecherche

Diese systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse befolgt die PRISMA Richtlinien für die Verfassung von Meta-Analysen aus dem EQUATOR Netzwerk. Das PRISMA Konzept führt durch sämtliche Passagen einer wissenschaftlichen Arbeit. Beginnend bei der Zusammenfassung, die der Allgemeinheit auch bei einer Publikation außerhalb von Open Access, zugänglich ist. PRISMA empfiehlt für die Verfassung der Zusammenfassung eine aufschlussreiche Wahl des Titels, eine klare Kennzeichnung als Meta-Analyse, die inhaltliche Reflektion der Meta-Analyse, sowie eine Beschreibung der Informationsgewinnung, der Datenaufarbeitung, der Ergebnisse unter Einbeziehung der Fallzahlen, einem Bericht der Ergebnisgröße und der Limitationen, sowie der Wiedergabe des Diskussionsgegenstandes [86]. Die PRISMA Richtlinie für die Verfassung des Haupttextes umfasst 16 Punkte. Ihr Ziel ist die Optimierung der Berichterstattung über die Vorgehensweise, nicht eine Optimierung der Suchstrategie oder Durchführungsweise selbst. Für die grundlegende Informationsgewinnung und Methodik empfiehlt PRISMA eine konkrete Nennung der Rechercheplattform, eine exakte Darlegung der Hintergrundquellen und eine Benennung von weiteren Hintergrundquellen, bspw. in Form von Printmedien. Im Falle einer Informationsergänzung durch Autoren oder anderweitige Quellen, sowie in der zugrundeliegenden Übersichtsarbeit, sollen diese kenntlich gemacht werden. Für die eigentliche Datensuche soll die Suchbegriffskette berichtet und die Ergebnisse dargelegt werden. Im Falle einer Anwendung von Filtern für die Suche sollen diese beschrieben werden. Eine Nicht-Anwendung von Filtern ist andernfalls ebenso zu berichten. Wenn Suchstrategien anderer Arbeiten übernommen wurden, so sind diese zu kennzeichnen. Bei einer Aktualisierung der Daten durch mehrere Suchanläufe, ist dies zu nennen. Außerdem bedarf es der Nennung des finalen Datums der Literatursuche für die Meta-Analyse. Wurde die Studiensichtung im Sinne eines Peer-Reviews durchgeführt, so ist dieser Prozess zu beschreiben. Die Anzahl der Suchergebnisse und die jeweilige Datenbankquelle sind nach PRISMA Empfehlungen zu berichten. Die Auflistung in einem externen Programm zur Entfernung von Duplikaten ist zu beschreiben [87, 88]. Ein weiteres Element der PRISMA Richtlinien ist ein Fließdiagramm, das eine Orientierung für den Literatursuch- und Selektionsprozess liefert. Das Flow-Chart fordert die Nennung der Gesamtergebnisse nach dem Literaturscreening und der Anzahl entfernter Duplikate im Rahmen des Identifikationsprozesses. Im Rahmen des Sichtungsprozesses („Screening“) wird die Anzahl der Studien benannt, die auf Basis von Titel und Zusammenfassung ausgeschlossen wurden. Außerdem wird die letztlich verbliebende Studienzahl benannt, die die Basis für die Meta-Analyse bildet. Nach Verfassung dieser Übersichtsarbeit wurde das PRISMA Fließdiagramm im Rahmen des Screening-Prozesses ergänzt. Es sieht eine Nennung der Studienanzahl vor, die aufgrund

von nicht beschaffbaren Volltexten oder aus diversen individuellen Gründen nicht in die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen wurden. Diese Ergänzungen der PRISMA Richtlinie aus dem Jahr 2020 wurde bei Verfassung dieser Übersichtsarbeit bereits vor der Veröffentlichung berücksichtigt [87]. Genaue Angaben zum Ausschluss der Studien nach Volltextanalyse finden sich in der Publikation in Tabelle 1 [89].

Im Rahmen einer Vorrecherche zur vorhandenen Datenlage wurde deutlich, dass existierende vorklinische Untersuchungen über die Bruchresistenz von Zirkonoxidimplantaten grundlegende Differenzen in ihrem Studienaufbau aufweisen. Im Rahmen der guten wissenschaftlichen Praxis ist es üblich, normierten Testungsverfahren zu folgen. Die Testungsnorm der Bruchresistenz von keramischen Dentalimplantaten wird in der ISO 14801 beschrieben. Das Protokoll definiert die Konstruktion eines Bruchversuchs und die Durchführung eines künstlichen Alterungsverfahrens dentaler Implantate, unabhängig von ihrem Ausgangsmaterial. Dem Protokoll zu Folge werden die Belastungsbedingungen im „ungünstigsten Fall“ simuliert. Nach Vorgabe der ISO 14801 wird das zu prüfende Implantat in einer starren Klemmvorrichtung oder einer Einbettmasse verankert bei einer Mindestelastizität von 3 GPa. Auch der Winkel, in dem das Implantat fixiert und belastet wird, ist mit $30 \pm 2^\circ$ zwischen Implantatlängsachse und vertikaler Belastungsachse vorgegeben. Die ISO 14801 sieht ferner eine metallische Halbkugel als Suprakonstruktion auf dem Implantatkörper vor. Im Testprotokoll ISO 14801 wird ein vordefinierter Abstand zwischen dem Zentrum der Belastung und der Einbettungsebene von $11,0 \pm 0,5$ mm festgelegt. Enthält das Implantatsystem korrosionsfähige Materialien wie Zirkonoxid, ist nach Protokoll der ISO 14801 eine dynamische Belastung in einem wässrigen Medium bei 37 ± 2 °C durchzuführen. Dabei wird eine dynamische Last rhythmisch bei vordefinierter Frequenz aufgebracht, die zwischen einem festgelegten Höchstwert und 10 % dieses Wertes sinusförmig wechselt. Um die untere Lastgrenze für ein Implantatsystem festzulegen, bei dem es eine Mindestanzahl von Belastungszyklen ohne Fraktur durchläuft, wird eine Lastreihe erstellt. Das Überleben der Implantate in Abhängigkeit von den durchlaufenen Zyklen und der maximalen Last wird graphisch (Wöhler-Kurve) dokumentiert. Ziel ist die Definition der unteren Belastungsgrenze, die von mindestens drei Implantatprüfkörpern toleriert wird. Die Belastung findet nach ISO 14801 ausschließlich über eine vertikale Achse statt, die auf den Halbkugelaufbau des Implantats einwirkt. [90]

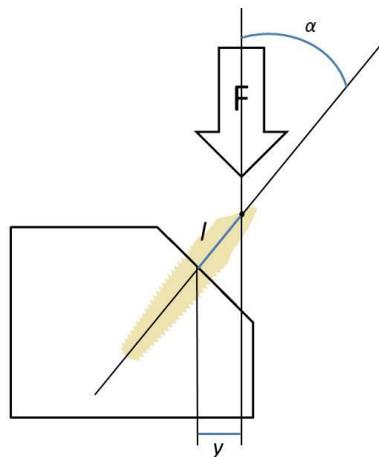
Da die Erhebung der Bruchresistenz keine Rückschlüsse auf den Belastungswinkel oder den Hebelarm eines Prüfkörpers zuließ, wurde das Bruchmoment als Referenzwert für die mechanische Belastbarkeit des Implantats definiert. Bei exakter Befolgung der ISO 14801 ist der Hebelarm (l) durch die Höhe über der Einbettmasse oder Klemmeinrichtung auf $11,0 \pm 0,5$ mm festgelegt. Auch der Belastungswinkel (α) ist mit $30 \pm 2^\circ$ vorgegeben. Das Biegemoment zum Zeitpunkt des Bruchs (Bruchmoment) kann somit durch die gegebenen Vorgaben nach der Formel

$$M = y \cdot F$$

errechnet werden, wobei für den Drehmomentarm y gilt

$$y = l \cdot \sin(\alpha).$$

Der Drehmomentarm y ist nach ISO 14801 folglich auf 5,5 mm vordefiniert. Bei Einhaltung der ISO 14801 reicht die Angabe der Bruchresistenz aus, um das Bruchmoment zu erheben. Die Errechnung des letzteren wäre im Falle einer exakten Einhaltung der Norm nicht notwendig gewesen, um die erhobenen Werte vergleichbar zu machen. Die Vorsichtung vorhandener Literatur wies jedoch auf diverse Variationen in der Versuchsaufbaukonstruktion hin. Die Variationen der Studien bei Einbettwinkel und Höhe über der Fixierungsebene konnten durch eine individuelle Erhebung des Bruchmoments umgangen werden. [90]



Grafik 2: Schema zur Darstellung der Bruchresistenzmessung nicht-abgewinkelter dentaler Implantate in Anlehnung an die ISO 14801 [90].

Im Sinne einer zielgerichteten Forschungsarbeit wurde zunächst ein Forschungsziel definiert. Die systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse sollte eine allgemeingültige Aussagekraft über die mechanische Reliabilität von Zirkonoxidimplantaten treffen. Zudem sollten Faktoren identifiziert werden, die das Bruchmoment beeinflussen. Aufgrund der zuvor evaluierten Differenzen im Aufbau der Studien, die eine Bruchuntersuchung von Zirkonoxidimplantaten beschrieben, wurde das Bruchmoment als zentraler Vergleichsparameter festgelegt. Als Kriterien für die Studienselektion wurde festgelegt, dass die Untersuchungen dentale Implantate aus Zirkonoxid betrachten und diese einer Belastung bis zum Bruch unterziehen sollten. Auf Basis der beschriebenen Variationen im Studienaufbau, wurde eine unmittelbare Nennung des Bruchmoments oder der Bruchresistenz, unter Angabe weiterer Informationen zur Berechnung des Bruchmoments, als erforderlich definiert. Die Untersuchungsreihe sollte im Sinne einer wissenschaftlichen Aussagefähigkeit mindestens fünf Implantate umfassen. Es konnten nur Studien berücksichtigt werden, die in deutscher oder englischer Sprache verfasst wurden.

Um relevante Studien zu ermitteln, wurden die Online-Datenbanken MEDLINE (PubMed) und Embase (Zugriff über Ovid) durchsucht. Die frei zugängliche Datenbank PubMed bietet Zusammenfassungen wissenschaftlicher Abhandlungen, Zitationen und Verweise zu wissenschaftlichen Volltexten aus dem Bereich der Biomedizin. PubMed umfasst über 32 Millionen Eintragungen der genannten Klassifizierungen. Die Datenbank beinhaltet zudem Volltextartikel und Buchpassagen. MEDLINE bildet die größte Komponente der Datenbank PubMed und umfasst Studien aus selektierten Journalen, die auch Fachgebiete außerhalb des biomedizinischen Fokus abdecken. Die Zusammenfassungen wissenschaftlicher Untersuchungen im MEDLINE Kompartiment werden außerdem mit „MeSH terms“ (engl.: Medical Subject Headings) verknüpft, die inhaltlich passende Sucherfolge optimieren sollen [91]. Die Datenbank Embase besteht bereits seit 1947 und untersteht dem Verlag Elsevier. Sie verweist ebenfalls auf biomedizinische Abhandlungen und auch pharmakologische Untersuchungen. Die Datenbank gibt an, mehr als 6000 Einträge pro Tag zu kategorisieren und einzupflegen, inklusive noch unveröffentlichter Artikel (engl.: „in-process“). Embase umfasst dabei mehr als 8500 Journale und erlaubt, laut Elsevier, den Zugriff auf die weltweit größte biomedizinische Datensammlung [92].

Die gewählten Suchportale ermöglichten folglich einen Zugang zu wissenschaftlichen Untersuchungen einer umfassenden Studiensammlung. Um inhaltlich relevante Studien zu identifizieren, wurden Suchbausteine entwickelt, die eine möglichst große Trefferquote mit sich bringen sollten. Die Oberkategorie des dentalen Implantats bildete den ersten Suchbaustein. Durch Verknüpfung mit einem „und“ wurde Zirkonoxid als zweiter Baustein angeführt. Die letzte erforderliche Kategorie war eine Erhebung des Bruchmoments als Baustein drei, der ebenfalls durch ein „und“ in die Suchreihe integriert wurde. Jeder der drei Suchbausteine beinhaltete außerdem alternative Formulierungen, verbunden durch ein „oder“ innerhalb eines Bausteins. Auch potenziell variierende Endungen konnten im Rahmen der Suche durch das Tesaurierungssymbol „*“ beachtet werden.

Die 1864 identifizierten Studien wurde in das Zitationsprogramm Endnote eingepflegt (Endnote X9; Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA), das eine automatische Entfernung von Duplikaten anhand identischer Titel, Autorenschaft und weiterer Datenangaben erlaubt. Die verbliebenen Treffer wurden anschließend manuell durch Erstautorin und Seniorautor unabhängig voneinander selektiert. Im Falle von Ergebnisdissonanzen traf ein dritter Koautor, ohne Kenntnis der jeweiligen Ergebniszugehörigkeit, eine finale Entscheidung über die Inklusion einer Studie. Für den Selektionsprozess wurden zunächst Inklusionskriterien definiert, die eine Identifikation themenbezogener Untersuchungen ermöglichen sollten. Einbezogene Untersuchungen führten eine Belastung bis zum Bruch von mindestens fünf Zirkonoxidimplantaten durch. Auf Basis der gegebenen Sprachkenntnis mussten die Studien auf Deutsch oder Englisch verfasst worden sein. Ein erster Selektionsprozess beruhte auf einer Sichtung von Titel und Zusammenfassung der Studienarbeit. Konnte eine Studie anhand der in der Zusammenfassung erhaltenen Informationen nicht eindeutig ausgeschlossen werden, wurden die vollständigen Abhandlungstexte gesichtet.

Zwei Koautoren ergänzten die statistische Auswertung sowie Details zu Material und Methodik von zwei, zum Zeitpunkt der Erarbeitung dieser Meta-Analyse, noch im Entstehungsprozess befindlichen wissenschaftlichen Abhandlungen. Die Studienkonzeption beider unfertiger Studien entsprach dem Vorgehen von Spies et al. 2017 und 2018 [93, 94]. Eine der beiden Untersuchungen wurde im Laufe dieser Forschungsarbeit publiziert [95].

Ermittlung des Bruchmoments

Bei Volltextsichtung wurden die Studienaufbauvariationen deutlich. Oftmals fehlte eine unmittelbare Angabe von Informationen, die eine Berechnung des Bruchmoments zugelassen hätten. Um dennoch Untersuchungen in diese systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse einzubeziehen, wurden zunächst Autoren*Innen um Ergänzung der fehlenden Daten gebeten. Führte diese Vorgehensweise nicht zum Erfolg, konnten standardisierte Fotos herangezogen werden, um anhand von bekannten Größen, den Drehmomentarm zu errechnen.

Tabelle 1: Bruchmomentenerhebung für einbezogene Studien.

Erstautor	Jahr	Referenz	ISO 14801	Einbettwinkel°	Höhe über Fixierung	Angriffspunkt	Angaben zur Errechnung des Bruchmoments	Informationsergänzung
Andreiotelli	2009	[27]	nein	40	nein	nein	nein	Herstellerangaben, standardisiertes Foto mit Skalierung
Kohal	2009	[69]	nein	45	nein	ja	nein	Standardisiertes Foto, Kronenhöhe
Kohal	2010	[70]	nein	45	nein	ja	nein	Standardisiertes Foto, Implantatlänge
Kohal	2011	[75]	nein	40	nein	ja	nein	Herstellerangabe
Rosentritt	2014	[96]	nein	45	ja	ja	ja	keine
Kohal	2015	[97]	nein	45	ja	ja	ja	keine
Sanon	2015	[98]	ja	30	ja	ja	ja	keine
Spies	2015	[99]	nein	var	nein	nein	ja**	keine
Kammermeier	2016	[100]	nein	45	ja	ja	ja	Keine
Preis	2016	[101]	nein	45	nein	ja	nein	Autorin
Spies	2016	[71]	nein	var	nein	nein	ja**	keine

Erstautor	Jahr	Referenz	ISO 14801	Einbettwinkel°	Höhe über Fixierung	Angriffspunkt	Angaben zur Errechnung des Bruchmoments	Informationsergänzung
Joda	2017	[102]	ja	30	ja	ja	ja	keine
Spies	2017	[94]	ja	30	ja	ja	ja	keine
Ding	2018	[103]	ja	30	ja	ja	ja	keine
Spies	2018	[93]	ja	30	ja	ja	ja	keine
Stimmelmayer	2019	[104]	nein	30	ja	ja	ja	keine
Monzavi	2019	[105]	ja	30	ja	ja	ja	keine
Kohal, Riemer	2020	*	ja	30	ja	ja	ja	keine
Zhang	2020	[95]*	ja	30	ja	ja	ja	keine

Var: Variabel, * zum Zeitpunkt der Datenerfassung unveröffentlichte Studien; ** Vermessung standardisierter Fotos zur individuellen Erhebung des Hebelarms durch die Autoren*Innen.

Die Studie von Andreiotelli et al. gab in der Beschreibung des Versuchsaufbaus keine Auskunft über die Höhe über der Einbettmasse (l), die eine Berechnung des Hebelarms zugelassen hätte. Es findet sich jedoch die Information, dass die Implantatproben bis zur letzten Windung des Schraubenanteils eingebettet wurden. Die Gesamtlänge, sowie Durchmesser und Implantatproduktbeschreibung wurden in der Studie hinterlegt. Ein standardisiertes Foto der Bio-Hip Y-TZP-A Implantate mit ZiUnite® Oberfläche von Nobel Biocare ermöglichte eine Errechnung der Abutmenthöhe ab der letzten Schraubenwindung. Bei einer Recherche nach den Herstellerinformationen, konnten Informationen gewonnen werden, die einen Rückschluss über die Abutmenthöhe ab der letzten Schraubenwindung für die Zirkonoxid Sigma® Implantate (Incermed, Lausanne, Switzerland) zuließen. Ein Angriffspunkt wurde nicht definiert und folglich auf die Höhe über der Einbettmasse festgelegt, um das Bruchmoment zu errechnen [27]. Auch die Untersuchung von Kohal et al. aus dem Jahr 2009 ließ einen Rückschluss auf die Höhe über der Einbettmasse nur über die Vermessung eines standardisierten Fotos der eingebetteten Implantatprobe zu. Die Studie gab Auskunft über die Kronenhöhe und den Angriffspunkt der Krafteinwirkung, wodurch die Gesamthöhe über der Einbettmasse durch eine Verhältnismessung auf einem standardisierten Foto berechnet werden konnte [69]. Im Jahr 2010 fehlte bei einer Veröffentlichung einer Studie von Kohal et al. die Angabe der Höhe über der Einbettmasse. Die Studie stellte jedoch die Angaben der Implantatlänge, sowie des Durchmessers zur Verfügung. Die Fixierung in der Einbettmasse erfolgte wiederum bis zur letzten Schraubenwindung. Dank eines standardisierten Fotos konnte die Gesamthöhe über der Einbettmasse erhoben werden [70]. Eine weitere Studie von Kohal et al. aus dem Jahr 2011 konnte über die Herstellerangabe zur Abutmenthöhe von 6,8 mm und die Angabe einer Einbettung des rauen Implantatschraubengewindes bis zur

Glattfläche eine Kalkulation der Höhe über der Einbettmasse ermöglichen [75]. Die Publikation um Preis et al. enthielt ebenfalls keine Information über die Höhe über der Einbettmasse. Die Autorin gab auf Nachfrage eine Höhe von 13 mm für den Hebelarm an [101]. Alle weiteren Untersuchungen ermöglichten eine Berechnung des Bruchmoments über die in den Publikationen angegebenen Informationen (vgl. Tabelle 1).

Einflussfaktoren

Neben der Errechnungsmöglichkeit des Bruchmoments und der Anzahl untersuchter Implantate, wurden potenzielle Einflussfaktoren auf dasselbe aus den Studien und ihren Untergruppen dokumentiert: die Anzahl der Implantate aus einem bestimmten Material (ATZ oder Y-TZP), das jeweilige Herstellungsverfahren, der Aufbau der Implantate (1- oder 2-teiliges Design) und die Implantatdurchmesser (eingeteilt in einen festgelegten Durchmesserbereich). Außerdem wurden folgende Parameter der Studiendurchführung dokumentiert: die Art der Suprakonstruktion (anatomische Krone, Hemisphäre oder keine Rekonstruktion), Modifikation des Implantatabutments (ausschließlich bei 1-teiligen Implantaten erfolgt), die Art der thermischen Alterung (TZ = Temperaturwechsel in alternierenden Zyklen, HT = Hochtemperaturbehandlung, KA = Keine Alterung) und Bedingungen der dynamischen Belastung (aufgebrachte Last und Zyklenzahl).

Statistische Untersuchung

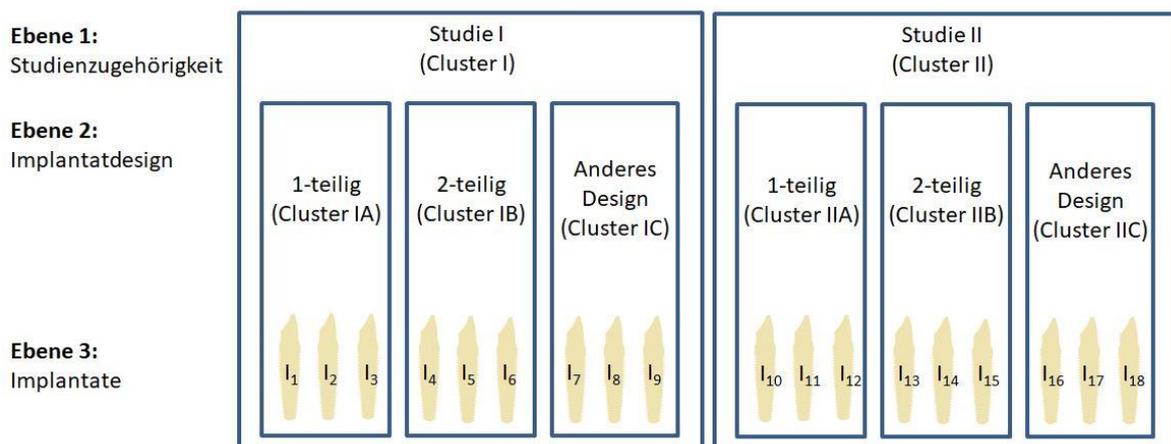
Um die Untersuchungshypothese zu verfolgen, dass die zusammengetragenen Parameter das Bruchmoment beeinflussen würden, wurde eine statistische Analyse der Daten vorgenommen. Betrachtet man das Bruchmoment als Zielgröße und einen Einflussparameter als Einflussgröße, so liegt die Anwendung der einfachen linearen Regression nahe.

Die lineare Regression beschreibt die Beziehung einer abhängigen Zielgröße (des Bruchmoments) von einem unabhängigen Einflussfaktor. Die lineare Regression sagt voraus, welchen Wert die abhängige Zielgröße durch den Einfluss der unabhängigen Einflussgröße annimmt. Wird ein Diagramm mit den Werten der abhängigen Zielvariable auf der X-Achse und der unabhängigen Einflussgröße auf der Y-Achse erstellt, so kann durch die Streuungspunkte eine Regressionsgerade gelegt werden (z. B. durch Einhaltung eines minimalen Abstands zu allen Punkten). Besteht der besagte Zusammenhang, beeinflusst die unabhängige Einflussgröße folglich in voraussagbarem Maße die Zielgröße.

Um den hier vorliegenden Zusammenhang von Zielgröße (Bruchmoment) und Einflussparametern auch im Falle von mehreren korrelierenden Einflussfaktoren betrachten zu können, wurde eine Variante der linearen Regression herangezogen: das hierarchisch lineare Modell (Englisch: „*multilevel model*“ oder „*linear mixed-effect model*“). Es ermöglicht eine Betrachtung von Einflussfaktoren auf eine Zielgröße, wenn die Versuchsobjekte (hier. Implantate) natürlichen Gruppen untergeordnet sind. Eine Gruppenabhängigkeit der Implantate könnte bspw. durch ihre Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Studien, durch unterschiedliche Studienaufbauten oder unterschiedliche Bedingungen bei der Durchführung von dynamischer und thermischer Belastung entstehen. In der vorliegenden statistischen Analyse muss zudem

berücksichtigt werden, dass die Zielvariable nicht ausschließlich einer Normalverteilung folgt, sondern auch eine andere Verteilung aus der Klasse der Exponentialfamilie (z. B. Normal-, Binomial-, Poisson-, Gamma- und inverse Gaußverteilung) besitzen kann. Die statistische Analyse erfolgte demnach durch ein hierarchisch generalisiert lineares Modell (auch als „multilevel / mixed-effects generalized linear model“ bekannt)

Das hierarchische, lineare Modell ermöglicht es, bei der Analyse statistischer Daten eine natürliche Gruppenzugehörigkeit (Studien und studienspezifische Untergruppen) zu würdigen. Es wird davon ausgegangen, dass die Gruppenzugehörigkeit einen Einfluss auf die individuelle Merkmalsausprägungen hat. In diesem Fall müssen die Daten als hierarchisch geschachtelt modelliert werden, da die Gruppenzugehörigkeit (bzw. Clusterzugehörigkeit) zum Beispiel dazu führen kann, dass Individuen innerhalb einer Gruppe eine höhere Homogenität (geringere Varianz) und Individuen verschiedener Gruppen eine höhere Heterogenität (größere Varianz) aufweisen als dies bei reinen Zufallsstichproben der Fall wäre. Die Vorhersage der Ausprägung der abhängigen Zielgröße (Bruchmoment) findet in diesem Fall auf Basis von Einflussgrößen und Gruppenzugehörigkeit statt. Jeder Gruppe wird eine eigene Analyseebene zugeordnet, für die ein Einfluss auf die Zielgröße feststellbar wäre. [106]



Grafik 3: Beispiel für eine hierarchische Struktur mit der übergeordnete Gruppierung zwischen verschiedenen Studien und einer Gruppierung innerhalb der Studien in verschiedene Implantatdesigns [106]

Auf Basis der heterogenen Ergebnisse in Bezug auf die mechanische Stabilität durch eine Phasenumwandlung von Zirkonoxid, wurde die dynamische Belastung im Besonderen betrachtet. Die Implantatproben wurden abhängig von dem Maße der durchlaufenen Belastung in sechs Gruppen aufgeteilt. Um eine Verzerrung auszuschließen, wurden die zusammengefassten Gruppen auf Heterogenität geprüft. Innerhalb einer zusammengefassten Gruppe wurde der Einfluss der Studienzugehörigkeit auf das Bruchmoment geprüft. Ebenso wurde zwischen verschiedenen Gruppen eine belastungsspezifische Heterogenitätsprüfung durchgeführt. Da sich sowohl innerhalb der gleichartigen Gruppe als auch zwischen den Gruppen keine Heterogenität nachweisen ließ, wurde eine Gruppierung in Abhängigkeit von der durchlaufenen Belastung für die statistische Analyse aufgehoben.

Diese systematische Übersichtsarbeit basiert auf Einzelstudien, die eigene Betrachtungen von studienspezifischen Einflussfaktoren unternahmen. Die Auswertung eines studienspezifischen Einflussfaktors beruht dabei auf einzelnen Beobachtungen, das heißt Bruchmoment- oder Bruchlastwerten, die in einer Gruppe zusammengefasst einen Mittelwert ergeben. Den betrachteten Studien sind Untergruppen daher bereits immanent. Um die Unterschiede dieser studienspezifischen Gruppen zu würdigen, wurden die mittleren Bruchmomente einer jeden studienspezifischen Gruppe einzeln in der statistischen Analyse untersucht. Darüber hinaus wurde für die statistische Analyse eine Gruppierung in Abhängigkeit der Autoren-schaft vorgenommen.

Zur Beurteilung, ob ein ausgewählter Einflussfaktor im hierarchischen generalisierten linearen Modell einen signifikanten Einfluss auf das Bruchmoment hat, wird eine Wahrscheinlichkeit erhoben, die Rückschluss auf die Beeinflussung des Bruchmoments durch den untersuchten Faktor zulässt. Die Glaubwürdigkeit der Hypothese, dass der ausgewählte Einflussfaktor das Bruchmoment signifikant beeinflusst, wird dabei durch die Prüfung der Gegenhypothese (Nullhypothese) bestimmt. Ob eine Hypothese basierend auf der Erhebung einer Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße hat, wird über den p-Wert beschrieben. Liegt die Glaubwürdigkeit der Nullhypothese unter einem vorher festgelegten Signifikanzniveau α , so wird die Nullhypothese verworfen und damit die Hypothese bestätigt. In dieser Arbeit wurde das Signifikanzniveau α auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Liegt der spezifische p-Wert des untersuchten Einflussfaktors unterhalb oder gleich diesem Signifikanzniveau, so gilt der Einflussfaktor als signifikant für den Ausfall des Bruchmoments.

Die Wahl des Signifikanzniveaus ist kritisch für eine falsche Annahme oder Ablehnung der Nullhypothese. Wird eine Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt, obwohl sie wahr ist, spricht man von einem Fehler 1. Art. Die Wahrscheinlichkeit der falschen Ablehnung einer wahren Nullhypothese steigt mit zunehmendem Wert des vordefinierten Signifikanzniveaus α . Es würde folglich zunehmend eine Korrelation zwischen der Zielvariablen und dem Einflussfaktor hergestellt werden, der eigentlich nicht existiert. Wählt man umgekehrt einen zu strengen Umgang mit dem Signifikanzniveau α , so sinkt die Wahrscheinlichkeit eine Nullhypothese fälschlicherweise anzunehmen. Gleichzeitig erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art: Die Nullhypothese wird angenommen, obwohl sie falsch ist. In letzterem Fall wäre die Wahrscheinlichkeit gering, eine wahre Gegenhypothese richtig zu identifizieren und die Frage nach einer gegenseitigen Beeinflussung von der Zielvariablen und dem Einflussfaktor wäre nicht zu beantworten. Die Wahl des Signifikanzniveaus $\alpha = 0,05$ gilt daher als Kompromiss zur Vermeidung von Fehlern 1. und 2. Art.

Bei Mehrfachtestung derselben Daten auf das Zutreffen verschiedener Nullhypothesen steigt die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art (engl.: *Family Wise Error Rate*) – folglich würden zutreffende Nullhypothesen fälschlicherweise abgelehnt werden.

$$\text{FamilyWiseErrorRate} = 1 - (1 - \alpha)^n$$

α : Signifikanzniveau; n : die Gesamtzahl der Tests

Je mehr Testdurchläufe (n), desto höher die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler 1. Art zu begehen. Um diese Fehlerakkumulierungen zu vermeiden, wurde die Šidák-Methode verwendet.

$$\alpha_{neu} = 1 - (1 - \alpha_{alt})^{1/n}$$

α : Signifikanzniveau; n : die Gesamtzahl der Tests

Die Šidák-Methode relativiert die Fehler 1. Art durch die Berücksichtigung der Testanzahl (n) als $1/n$ – je häufiger die Testung, desto stärker wird der Wert für α_{neu} folglich nach unten korrigiert. [107, 108]

Die Analyse der Daten wurde mit dem Programm STATA 16.1 (StataCorp LLC, Texas, TX, USA) unter Anwendung der beschriebenen statistischen Analysemodelle durchgeführt. Eine Visualisierung der Ergebnisse über STATA 16.1 wurde in Form von Boxplots ermöglicht.

Ergebnisse, Interpretation und weiterführende Forschung

Einordnung des mittleren Bruchmoments der Gesamtheit an untersuchten Implantaten

Die statistische Analyse aller selektierten Studien ergibt für die Gesamtheit von 731 Implantaten ein mittleres Bruchmoment von $386,4 \pm 167,6$ Ncm. Bei der gegebenen Standardabweichung (und unter Annahme einer Normalverteilung) von $\pm 167,6$ Ncm ist also in 84,1 % der Fälle das Bruchmoment größer als 218,8 Ncm.

Im Folgenden wird dieses mittlere Bruchmoment mit der menschlichen Kaukraft verglichen. Eine Studie, die die Messung der Kaukraft als maximales Biegemoment in Ncm über Messdehnungsstreifen ermittelte, erhob ein maximales Biegemoment von 95 Ncm. Dieselbe Studie identifizierte ein mittleres Biegemoment von 24 Ncm und 27 Ncm, bei einer mittleren vertikalen Kaulast von 284 N und 264 N [109]. Für die Bestimmung der klinischen Kauwiderstandskraft von den hier untersuchten Zirkonoxidimplantaten wird das erhobene maximale Biegemoment von 95 Ncm Kaukraft zusätzlich zu einem Puffer von gut 100 % auf 200 Ncm zugrunde gelegt. Die maximale Kaukraft des Menschen wurde in diversen Studien auf unterschiedliche Art gemessen. Das Gnatodynamometer misst die Okklusionskraft der Zähne über eine intraorale Fläche, deren Verformung durch Okklusionsdruck maßgebend für die Kaukraftmessung ist [110]. Kogawa et al. erhoben mit der Messmethode bei einem Vergleich der Kaukraft von normalen Individuen mit Patienten*Innen, die unter einer CMD (Craniomandibulären Dysfunktion) leiden, eine durchschnittliche Kaukraft von 338 N. Bei einer Messung der Kaukraft über Dehnungsmessstreifen variieren die Ergebnisse erheblich. Es konnten maximale Kräfte zwischen 446 N und 1221 N erhoben werden [111, 112]. Die Kaukraft ist bei einem Individuum abhängig von der Position im Zahnbogen. Je weiter posterior der Zahn, desto höher die potenzielle Kaukraft [112]. Shinogaya et al. verglichen die Kaukraftmessung über Dehnungsstreifen mit einer Messung über drucksensitive Folien (engl.: pressure-sensitive foils, kurz PSF) unter Kopplung mit einer Computeranalyse der erfahrenen Kaulast. Der Vorteil des Folienscansystems besteht in einer Aufzeichnung der Kaukraft nahe der Interkusalposition bei maximalem Kontakt zwischen den Antagonisten. Au-

ßerdem misst die drucksensitive Folie die Kaulast für jeden Zahn im Zahnbogen individuell. So konnte bei der Erhebung der Kaukraft über PSF für den ersten Prämolaren eine Kraft von 148 N erhoben werden - bei einer Gesamtkraft für das Individuum von 1109 N. Über konventionelle Messdehnungsstreifen wurde bei demselben Individuum eine Kaukraft von 553 N erhoben [113]. Die gemessene Kaukraft von Patient*Innen variiert folglich nicht nur in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Position im Zahnbogen oder dem Vorliegen einer CMD, sondern auch in Abhängigkeit von der verwendeten Messmethoden [111-119]. Eine allgemeingültige Aussage für die klinische Einsatzfähigkeit des gemittelten Bruchmoments der Zirkonoxidimplantate ist folglich stark einzuschränken. Es existiert eine große Spannbreite erhobener Kaukraft in Vivo, oftmals ausschließlich unter Angabe der Kaukraft in Newton, das heißt ohne Berücksichtigung des Biegemoments. Es ist außerdem davon auszugehen, dass die Kaukraft in der anterioren Region des Cavum oris im Verhältnis zu posterior gelegenen Kaukräften erheblich geringer ausfällt [113]. Das hier erhobene mittlere Bruchmoment der Implantate kann, unter Vorbehalt weiterer klinischer Evaluation für tatsächlich auftretende Kraftpeaks nach PSF und ggf. einer individuellen Prüfung der Kaulast im Indikationsbereich, als ausreichend betrachtet werden. Ein direkter Vergleich des Kaulastmaximums in Newton und des Bruchmoments in Newton pro Zentimeter ist nicht möglich. Ein Bezug auf die Kaulastmessung kann deshalb nur selektiv auf Basis der Untersuchung von Morneburg et al. erfolgen [109]. Es darf davon ausgegangen werden, dass die Kaukraftmessung nach PSF zu einer neuen Definition der maximalen Kaulast und damit auch des maximalen Biegemoments in Vivo führen würde. Die Mittelung der Bruchmomente von Implantaten, die unterschiedliche Eigenschaften besitzen, unterschiedliche Vorbehandlungen durchliefen und in variablen Versuchsaufbauten einem Bruchtest zugeführt wurden, ist eine zusätzliche erhebliche Einschränkung für die Validität des durchschnittlichen Gesamtbruchmoments.

Signifikante Einflussfaktoren auf das Bruchmoment

Es wurden für sämtliche potenziellen Einflussfaktoren gemittelte Bruchmomente der Implantate erhoben – eingeteilt nach Implantatdesign. Von den betrachteten Faktoren erwiesen sich das **Ausgangsmaterial**, die **Suprakonstruktion** und die **Abutmentmodifikation** als signifikante Einflussfaktoren.

Die Beeinflussung der künstlichen Alterung erfuhr aus den zuvor genannten Gründen der polaren Studienlage im besonderen Maße Aufmerksamkeit. Die Belastung wurde insgesamt (erfolgt oder nicht erfolgt) und nach Gruppen eingeteilt (gemäß der Anzahl der Belastungszyklen und der aufgebrachten Last) untersucht. Außerdem wurden Last und Belastungszyklen unabhängig voneinander betrachtet. Die Untersuchung eines Einflusses der dynamischen Alterung auf die Implantate wurde nach Design (1- und 2-teilig) unterteilt. Die Betrachtung der dynamischen Belastung ergab keinen signifikanten Einfluss auf das Bruchmoment. Lediglich für die Anzahl der Ladezyklen bei 2-teiligen Implantatsystemen wurde ein signifikanter Einfluss auf das Bruchmoment ($p < 0,0001$) festgestellt. Das Ergebnis des im Allgemeinen nicht signifikanten Einflusses der künstlichen Alterung wurde in den Einzelstudien des Datenpools nicht wiedergegeben. Die zuvor beschriebenen Prozesse der Gitterstrukturumwandlung, die sich lokal werkstückstärkend, bei raumgreifender Ausbreitung aber als werk-

stückschwächend darstellen, könnten sich in einem gemeinsamen Datenpool gegenseitig aufheben.

Die Betrachtung eines einzelnen Einflussfaktors, wie der Alterung, fand ausschließlich unter Berücksichtigung des Designs statt. Andere potenzielle Einflüsse, wie variable Hebelarme oder Einbettwinkel, die den Kraftfluss während der dynamischen Belastung beeinflussen mögen und folglich zu unterschiedlicher lokaler Belastung im Implantatkörper führen, konnten nicht berücksichtigt werden. Auch der Ausgangszustand des Implantats, wie eine Oberflächenmodifikation oder Präparation des Abutments, verändert die Ausgangsbedingungen für die dynamische und thermische Belastung. Die bereits umgewandelte monokline Gitterstruktur eines Implantatkörpers enthebt den stärkenden Einfluss der Gitterstrukturausdehnung bei einem künstlichen Alterungsverfahren. Das Ergebnis darf folglich wohlwollend als Anreiz dienen, den Einfluss der dynamischen und thermischen Reize, die auf Zirkonoxidimplantate einwirken, individuell nach Implantatsystemen zu beurteilen. Zudem sollte der Einfluss von Gitterstruktur verändernden Maßnahmen, wie der Oberflächenmodifikation, mehr Beachtung gegeben werden.

Die Auswahl des **Ausgangsmaterials** erwies sich als signifikanter Einflussfaktor auf das Bruchmoment. In die statistische Analyse flossen 577 Implantate aus Y-TZP und 154 aus ATZ ein. Das mittlere Bruchmoment für Y-TZP lag bei $378,8 \text{ Ncm} \pm 160$ und für ATZ Implantate ergab sich ein mittleres Bruchmoment von $418,7 \text{ Ncm} \pm 106,0 \text{ Ncm}$. Beide Implantatmaterialien entsprachen der maximalen Biegemomentbelastung in Vivo nach Moneburg et al. mit einem Puffer von 100% [109]. ATZ Implantate wiesen ein signifikant höheres Bruchmoment auf als Y-TZP Implantate ($p = 0,002$). ATZ ist folglich als Ausgangsmaterial für Zirkonoxidimplantate zu bevorzugen. Bei Aufteilung nach 1- und 2-teiligen Implantaten wurde ein signifikanter Einfluss des Ausgangsmaterials nur für 1-teilige Implantatproben bestätigt. Bei 2-teiligen Implantaten erwiesen sich die beiden Ausgangsmaterialien als gleichwertig ($p = 0,282$). Eine mögliche Erklärung kann der Einfluss verschiedener Baumaterialien in 2-teiligen Implantatsystem-Komplexen liefern. 2-teilige Implantatsysteme aus Y-TZP oder ATZ setzen sich aus den Komponenten Implantatkörper, Abutment und Abutmentschraube zusammen. Jede der drei Komponenten kann aus verschiedenen dentalen Ausgangsmaterialien hergestellt werden, die wiederum unterschiedlich auf künstlich initiierte Alterungsprozesse reagieren. Ein Testprotokoll, das eine differenzierte Betrachtung des Alterungsverhaltens von Implantatkörper-, Schrauben- und Abutmentmaterial vorsieht, existiert bisher nicht. Der mögliche Einfluss unterschiedlicher Materialkomponenten auf das Bruchmoment kann somit nicht ermittelt werden. Auch in der vorliegenden Meta-Analyse konnte der Einfluss von Schrauben- oder Abutmentmaterial nicht untersucht werden, da eine adäquate Probenanzahl fehlte und die Studienaufbauten stark voneinander abwichen. Die Verschraubung von Abutment und Implantatbasis kann durch diverse Ausgangsmaterialien stattfinden. Häufig werden Titanlegierungen verwendet, seltener Goldlegierungen oder glasfaserverstärkte Polyetheretherketone. In präklinischen Untersuchungen werden die Befestigungsschrauben auf ihre Retentionskraft beim Ein- oder Ausdrehen untersucht, selten auch auf ihren Widerstand gegenüber Zugkräften in Schraubenachse bis hin zum Bruch [120, 121]. Um die Retentions-

kräfte zu optimieren, werden Oberflächenmodifikationen vorgenommen, die die Drehspannung erhöhen [122]. Bei Untersuchungen der Bruchresistenz konnten signifikante Unterschiede für variable Schraubenmaterialien festgestellt werden [104]. Eine Betrachtung des Verbundmaterials ist für die Beurteilung der Bruchresistenz oder des Bruchmoments folglich unabdingbar. Die Verbundschrauben aus verschiedenen Ausgangsmaterialien und Vorbehandlungen mögen diverse Veränderungsprozesse im Rahmen von dynamischer und thermischer Alterung durchlaufen. Auch eine Verklebung von Implantat und Abutment mag einen Einfluss auf die dynamische Alterung haben. Das Bondingmaterial mag durch eine geringere Starre als Spannungsdämpfer zwischen Abutment und Implantatschraube wirken. Wie auch diverse Verbundschrauben können die dynamische und thermische Alterung in wässrigem Medium die Eigenschaften des Verbundkunststoffes verändern und folglich das Bruchmoment des Implantatsystems beeinflussen. Für eine Vergleichbarmachung 2-teiliger Implantatsysteme wäre die einheitliche Verwendung eines einzelnen Abutmentschrauben- oder Bondingmaterials notwendig. Die polaren Auswirkungen der Alterung auf ein Implantatsystem, je nach vorliegendem Materialzustand, und die nicht mögliche Beachtung des Einflusses der Verbundschrauben/-adhäsive stellen maßgebliche limitierende Faktoren für die Aussagefähigkeit eines Einflusses der dynamischen und thermischen Alterung im Rahmen dieser Meta-Analyse dar.

Bei der Versorgung mit **Supraaufbauten** wurden zwei Varianten unterschieden. Zu der ersten Variante zählen direkt auf dem Implantatabutment belastete Implantate und Implantate mit einer halbkugelförmigen Versorgung nach ISO 14801 (gesamt $n = 522$). Die zweite Variante sind Implantate mit einer Versorgung in Form von einer vollanatomischen Krone (vor allem Frontzahnkronen, selten Prämolarenkronen [104], gesamt $n = 209$). Für die Supraaufbauvarianten wurde ein signifikanter Einfluss ($p < 0,0001$) auf das Bruchmoment der Implantatproben festgestellt (für designunabhängige Testung und für 2-teilige Implantate). Bei designunabhängiger Betrachtung erreichte die Versorgung mit einer anatomisch geformten Krone ein mittleres Bruchmoment von $237,5 \pm 96,6$ Ncm, wohingegen das Bruchmoment für supraaufbaulose Implantate oder solche mit einer Halbkugel gemittelt bei $455,2 \pm 147,7$ Ncm lag. Für 1-teilige Implantate konnte diesbezüglich keine Signifikanz nachgewiesen werden. Der designabhängige Unterschied im Einfluss auf das Bruchmoment wurde zuvor erläutert und mag auf verschiedene Verbindungselemente und deren unterschiedlichem Verhalten bei Alterungsprozessen zurückzuführen sein. Das von einer Suprakonstruktion unabhängige Bruchmoment von 1-teiligen Zirkonoxidimplantaten mag außerdem auf die gleichmäßige Lastverteilung, also unabhängig von der Konstruktion der Supravversorgung, innerhalb eines einteiligen Werkstücks zurückzuführen sein. Bei Belastung verteilt sich die einwirkende Kraft ohne eine Unterbrechung auf den gesamten Implantatkörper. 2-teilige Implantatsysteme hingegen können durch eine Unterbrechung zwischen Abutment und Schraubenanteil einwirkende Kräfte weniger gut verteilen. Die einwirkende Last wird bei 2-teiligen Implantaten vor allem durch das Abutment getragen wird. Eine Fraktur des Abutments ist folglich wahrscheinlicher. Für 2-teilige Implantatsysteme wirkt sich eine anatomische Kronenversorgung negativ auf das Bruchmoment aus. Die Versorgung mit einer anatomischen Krone mag durch

eine uneinheitliche Schichtstärke der Krone und die uneinheitliche Form eine ungleichmäßige Lastverteilung innerhalb des Supraaufbaus mit sich bringen. Zudem trifft die einwirkende antagonistische Kraft bei einer anatomischen Krone auf eine schiefe Ebene. Es entstehen folglich Scherkräfte, die eine Fraktur von Krone oder Abutment verursachen. Bei einer Versorgung durch einen symmetrischen, halbkugelförmigen Aufbau nach ISO 14801 trifft die antagonistische Kraft hingegen auf eine orthogonale Ebene und wird innerhalb eines geometrischen Körpers gleichmäßiger verteilt als bei einer anatomischen Krone [90]. Eine klinische Suprakonstruktion scheint bessere Rückschlüsse auf das Implantatüberleben in Vivo zuzulassen. Dank präserter Anwendung von digitalen prothetischen Herstellungsverfahren, die eine vorgefertigte Kronensymmetrie und -dimension zuließen, wäre eine Normierung von kronenförmigen Supraaufbauten für die Testung von Implantaten vorstellbar. Ein weiterer Einflussfaktor mag das Ausgangsmaterial der Kronen darstellen. Alle Implantatschrauben, die eine Kronenversorgung erfuhren, wurden mit keramischen Arbeiten versorgt. Die Herstellung der vornehmlich aus Lithiumdisilikat bestehenden Aufbauten birgt wiederum Raum für Fehler innerhalb des Kronenwerkkörpers und in Abhängigkeit der Herstellungsverfahren. [27, 69, 96, 97, 100, 101]

Eine **Abutmentmodifikation** erfuhren ausschließlich 1-teilige Implantate ($n = 112$). Das Beschleifen der Abutments erwies sich als signifikanter Einflussfaktor ($p < 0,0001$) für das Bruchmoment. Beschliffene Abutments hatten ein schlechteres Bruchmomentresultat als unbeschliffene. Das mittlere Bruchmoment von beschliffenen Implantaten lag bei $411,3 \pm 126,2$ Ncm. Das mittlere Bruchmoment von unbeschliffenen Implantaten lag bei $436,5 \pm 156,5$ Ncm. Eine Erklärung für dieses Ergebnis kann die beschriebene Phasenumwandlung der Zirkonoxidgitterstruktur von tetrazyklin auf eine monokline Anordnung liefern. Wird die Umwandlung durch das Stressmoment der Präparation oberflächlich ausgelöst, kann eine Rissbildung, beispielsweise im Rahmen künstlicher Belastungsverfahren entstehend, nicht kompensiert werden. Das Werkstück verliert ohne lokale Druckkompensation an Stabilität. Bei klinischer Anwendung ist davon auszugehen, dass ein Beschleifen 1-teiliger Implantate unumgänglich ist. Die Implantatachse ideal zur Kaubelastung auszurichten, scheitert in der Praxis regelmäßig an patientenindividueller Anatomie. Für eine Kronenversorgung bleibt ohne eine unabhängige Wahl der Abutmentachse, wie bei einem 2-teiligen Implantatsystem, folglich nur das Beschleifen des Abutments. Ist eine Modifikation des Abutments bei klinischer Anwendung vorhersehbar, wäre eine extraorale Anpassung gefolgt von einer Erhitzung des Implantates auf Temperaturen zwischen 1170 °C und 2370 °C denkbar. Der Korrekturbrand könnte eine Phasenumwandlung hin zur tetragonalen Gitterstruktur initiieren, sodass stresskompensatorische Fähigkeiten wiederhergestellt wären [22]. Ein derartiges Verfahren setzt eine präzise und digitalisierte Planung der Implantation unter exakt vorbestimmbarer Abutment- und Implantatachse voraus – und mag folglich an der klinischen Anwendbarkeit scheitern. Für die klinische Anwendung ohne einen mechanischen Stabilitätsverlust durch Beschleifen mögen 2-teilige Zirkonoxidimplantate anwenderfreundlicher sein. Eine Untersuchung des Bruchmoments in Bezug auf die Verbindung zwischen Abutment und Implantatschraube, wie zuvor beschrieben, wäre für eine ideale Materialkombination notwendig.

Trotz des negativen Einflusses der Abutmentpräparation auf ein 1-teiliges Zirkonoxidimplantat erfüllt das erhobene mittlere Bruchmoment die klinisch gemessenen Kaukraftwerte unter einem zusätzlichen Sicherheitspuffer von 100% von 200 Ncm.

Die übrigen untersuchten Einflussfaktoren hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Bruchmoment, auch nicht bei Differenzierung in 1 und 2-teilige Implantate. Insbesondere das Herstellungsverfahren der Implantate (Subtraktiv oder additives Spritzgussverfahren; Gesamtheit der Implantate: $p = 0,749$), der Implantatdurchmesser (eingeteilt in die Bereiche 3 mm, 4 mm und 5 mm; $p = 0,327$), die Art der Verbindung zwischen 2-teiligen Implantaten (verschraubt oder verklebt; $p = 0,584$) und die thermische Alterung (keine thermische Exposition, Exposition thermisch alternierender Zyklen oder Hochtemperaturbehandlung; $p = 0,446$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Bruchmoment.

Im Rahmen des Herstellungsverfahrens von Zirkonoxidimplantaten, unabhängig von der additiven oder subtraktiven Formgebung, ist von einer Erhitzung der Implantate auszugehen, die eine tetrazyklone Gitterstruktur der Implantatkörper (wieder-)herstellen. Das mechanische Potenzial baugleicher Implantatprototypen bleibt folglich, unabhängig vom Herstellungsverfahren, das gleiche.

Der Implantatdurchmesser hat in dem gewählten Rahmen von 3,4 bis 5 mm keinen maßgeblichen Einfluss auf das Bruchmoment. Lediglich Implantate mit einem Durchmesser von 3,3 mm oder kleiner erwiesen sich als ungeeignet, da sie der kalkulierten klinischen Anforderung von 200 Ncm nicht genüge leisten. Die Implantatanzahl in diesem Durchmesserbereich blieb allerdings gering bei 26 Proben aus nur zwei Untersuchungen [[100](#), [102](#)]. Es ist überraschend davon auszugehen, dass der Implantatdurchmesser ab einem Mindestwert von 3,4 mm zu vernachlässigen ist. Folglich scheint die Lastverteilung im Implantatkörper vornehmlich von anderen Faktoren, wie Hebelarm und Einbettwinkel beeinflusst zu werden. Diese Feststellung betont die Wichtigkeit gleicher Studienaufbauten, um potenzielle Einflussfaktoren auf das Bruchmoment objektiv betrachten zu können.

Der Vergleich von verschraubten oder verklebten 2-teiligen Implantatsystemen erwies sich ebenfalls als unsignifikant. Eine Aufschlüsselung nach dem verwendeten Material, wie zuvor erläutert, mag diese Feststellung revidieren. Ein Vorteil verschraubter Implantatsysteme ist ihre Möglichkeit auf Neuversorgung der Implantatschraube durch ein austauschbares Abutment. Die Verklebung 2-teiliger Zirkonoxidimplantate hingegen bringt keine reversible Abutmentversorgung mit sich.

Die thermische Alterung wurde in Hochtemperaturbehandlung, Temperaturzyklen und nicht erfolgter Temperaturbehandlung unterteilt. Die verschiedenen thermischen Vorbehandlungsverfahren erwiesen sich als unsignifikant für das mittlere Bruchmoment. Die zuvor vermutete Aufhebung polarer Effekte der Gitterstrukturumwandlung in Abhängigkeit von dem Ausgangszustand eines Implantatprobekörpers mag ein Grund für die Feststellung der Insignifikanz sein. Je nach Werkstückzustand und Verteilung der Gitterstrukturphasen in einem Werkstück kann das Potenzial der Rissausbreitungskompensation durch die Umwand-

lung von einer tetrazyklischen in eine monokline Gitterstruktur das Werkstück stärken oder schwächen. Liegen an der Oberfläche bereits monokline Gitterstrukturareale vor, wird der kompensatorische Ausdehnungseffekt aufgehoben und Risse dringen in die Werkstücktiefe vor. Bei vornehmlich tetrazyklischer Gitterstruktur eines Werkstücks, ist eine Ausdehnung hin zu einer monoklinen Anordnung für das Aufhalten einer Rissausbildung möglich. Die gegenläufigen Effekte können sich bei unselektiver Betrachtung innerhalb eines Datenpools gegenseitig aufheben. Das Ergebnis, dass die thermische Alterung keinen signifikanten Einfluss auf das mittlere Bruchmoment der Implantate ausübt, ist folglich kritisch zu betrachten.

Die Betrachtung der Einflussfaktoren auf das Bruchmoment der Zirkonoxidimplantate fand anhand der integrierten Einzelstudien im Gesamtsystem des Studienaufbaus statt. Da die einzelnen Implantate meist in diversen Merkmalen innerhalb ihres Untersuchungsaufbaus abwichen, ist die Unabhängigkeit einzelner Beobachtungen fraglich. Beeinflusst der gewählte Einbettwinkel beispielsweise die Lastverteilung im Implantat, so verändert sich auch das Bruchmoment, was fälschlicherweise auf einen anderen korrelierenden Faktor, wie beispielsweise die Suprakonstruktion zurückgeführt werden mag. In welchem Rahmen die studienindividuellen Differenzen eine Verzerrung darstellen ist nicht geklärt. Für eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit ist die exakte Einhaltung eines Versuchsprotokolls essenziell. Bei einer Variation der Studiendurchführung, aber auch bei unvollständiger Dokumentation des Studienaufbaus, mag der Wert der entsprechenden Forschungsarbeit anderenfalls einzuschränken sein.

Fazit und Prognose

Zusammenfassend empfiehlt sich auf Basis der Erarbeitung dieser systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse eine weiterführende Forschung unter exakter Einhaltung von Versuchsprotokollen. Eine Betrachtung des Verbindungselements – Schraubenmaterial oder Adhäsivsystem – in präklinischen Studien ist sinnvoll. Eine Erweiterung vorhandener Standards unter Nutzung digitaler, genormter Formen für eine identische Versorgung mit anatomischen Kronen zur Annäherung an klinische Bedingungen wäre denkbar. Das Beschleifen von 1-teiligen Abutments mag in der klinischen Anwendung nur schwer zu vermeiden sein. Im Sinne einer anwenderfreundlichen Implantatversorgung mag die Forschung auf Identifikation und Optimierung von Schwachstellen 2-teiliger Implantatsysteme vertieft werden.

Die hier vorliegende Vergleichsuntersuchung gibt Anlass, Zirkonoxidimplantate in Hinblick auf ihre mechanische Verlässlichkeit für den klinischen Einsatz zu empfehlen. Die Zirkonoxidimplantate genügen im Allgemeinen den klinischen Anforderungen des maximal in Vivo gemessenen Kaumoments und einer Pufferkapazität von 100%, was einer Sicherheit von 200 Ncm entspricht.

Literaturverzeichnis

1. Niinomi M: **Mechanical properties of biomedical titanium alloys.** *Materials Science and Engineering: A* 1998, **243**(1):231-236.
2. Parr GR, Gardner LK, Toth RW: **Titanium: the mystery metal of implant dentistry. Dental materials aspects.** *The Journal of prosthetic dentistry* 1985, **54**(3):410-414.
3. Balshi TJ: **An analysis and management of fractured implants: a clinical report.** *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1996, **11**(5):660-666.
4. Zarb GA, Schmitt A: **The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part III: Problems and complications encountered.** *The Journal of prosthetic dentistry* 1990, **64**(2):185-194.
5. Jemt T, Lekholm U: **Oral implant treatment in posterior partially edentulous jaws: a 5-year follow-up report.** *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1993, **8**(6):635-640.
6. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A: **Reasons for failures of oral implants.** *Journal of oral rehabilitation* 2014, **41**(6):443-476.
7. Ferguson ABJR, Akahoshi Y, Laing PG, Hodge ES: **Trace Metal Ion Concentration in the Liver, Kidney, Spleen, and Lung of Normal Rabbits.** *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1962, **44**(2).
8. Mouhyi J, Dohan Ehrenfest DM, Albrektsson T: **The peri-implantitis: implant surfaces, microstructure, and physicochemical aspects.** *Clinical implant dentistry and related research* 2012, **14**(2):170-183.
9. Correa CB, Pires JR, Fernandes-Filho RB, Sartori R, Vaz LG: **Fatigue and fluoride corrosion on Streptococcus mutans adherence to titanium-based implant/component surfaces.** *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists* 2009, **18**(5):382-387.
10. Comino-Garayoa R, Cortés-Bretón Brinkmann J, Peláez J, López-Suárez C, Martínez-González JM, Suárez MJ: **Allergies to Titanium Dental Implants: What Do We Really Know about Them? A Scoping Review.** *Biology* 2020, **9**(11).
11. Souza JC, Ponthiaux P, Henriques M, Oliveira R, Teughels W, Celis JP, Rocha LA: **Corrosion behaviour of titanium in the presence of Streptococcus mutans.** *Journal of dentistry* 2013, **41**(6):528-534.
12. Simon BI, Goldman HM, Ruben MP, Baker E: **The role of endotoxin in periodontal disease. I. A reproducible, quantitative method for determining the amount of endotoxin in human gingival exudate.** *Journal of periodontology* 1969, **40**(12):695-701.
13. Harris WH, Schiller AL, Scholler JM, Freiberg RA, Scott R: **Extensive localized bone resorption in the femur following total hip replacement.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1976, **58**(5):612-618.
14. Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM, Hallab NJ, Paprosky WG, Black J, Galante JO: **Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1998, **80**(10):1447-1458.

15. Hallab NJ, Jacobs JJ: **Chemokines Associated with Pathologic Responses to Orthopedic Implant Debris.** *Frontiers in endocrinology* 2017, **8**:5.
16. Pettersson M, Pettersson J, Molin Thorén M, Johansson A: **Release of titanium after insertion of dental implants with different surface characteristics - an ex vivo animal study.** *Acta Biomater Odontol Scand* 2017, **3**(1):63-73.
17. Pettersson M, Kelk P, Belibasakis GN, Bylund D, Molin Thorén M, Johansson A: **Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1 β release from lipopolysaccharide-primed macrophages.** *Journal of periodontal research* 2017, **52**(1):21-32.
18. Schliephake H, Reiss G, Urban R, Neukam FW, Guckel S: **Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible: an experimental study.** *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1993, **8**(5):502-511.
19. Siddiqi A, Payne AGT, De Silva RK, Duncan WJ: **Titanium allergy: could it affect dental implant integration?** *Clinical oral implants research* 2011, **22**(7):673-680.
20. Osman RB, Swain MV: **A Critical Review of Dental Implant Materials with an Emphasis on Titanium versus Zirconia.** *Materials (Basel)* 2015, **8**(3):932-958.
21. Piconi C, Maccauro G: **Zirconia as a ceramic biomaterial.** *Biomaterials* 1999, **20**(1):1-25.
22. Christel P, Meunier A, Heller M, Torre JP, Peille CN: **Mechanical properties and short-term in vivo evaluation of yttrium-oxide-partially-stabilized zirconia.** *Journal of Biomedical Materials Research* 1989, **23**(1):45-61.
23. Ardlin BI: **Transformation-toughened zirconia for dental inlays, crowns and bridges: chemical stability and effect of low-temperature aging on flexural strength and surface structure.** *Dental Materials* 2002, **18**(8):590-595.
24. Ross IM, Rainforth WM, McComb DW, Scott AJ, Brydson R: **The role of trace additions of alumina to yttria-tetragonal zirconia polycrystals (Y-TZP).** *Scripta Materialia* 2001, **45**(6):653-660.
25. LI J-F, WATANABE R: **Influence of a small amount of Al₂O₃ addition on the transformation of Y₂O₃-partially stabilized ZrO₂ during annealing.** *Journal of Materials Science* 2004, **32**(5):1149-1153.
26. Tsubakino H, Nozato R, Hamamoto M: **Effect of Alumina Addition on the Tetragonal-to-Monoclinic Phase Transformation in Zirconia-3 mol% Ytria.** *Journal of the American Ceramic Society* 1991, **74**(2):440-443.
27. Andreiotelli M, Kohal RJ: **Fracture strength of zirconia implants after artificial aging.** *Clinical implant dentistry and related research* 2009, **11**(2):158-166.
28. Chevalier J, Loh J, Gremillard L, Meille S, Adolfson E: **Low-temperature degradation in zirconia with a porous surface.** *Acta biomaterialia* 2011, **7**(7):2986-2993.
29. Guazzato M, Albakry M, Quach L, Swain MV: **Influence of grinding, sandblasting, polishing and heat treatment on the flexural strength of a glass-infiltrated alumina-reinforced dental ceramic.** *Biomaterials* 2004, **25**(11):2153-2160.
30. Chevalier J: **What future for zirconia as a biomaterial?** *Biomaterials* 2006, **27**(4):535-543.

31. Cales B, Stefani Y, Lilley E: **Long-term in vivo and in vivo aging of a zirconia ceramic used in orthopaedy.** *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 1994, **28**(5):619-624.
32. Bravo-Leon A, Morikawa Y, Kawahara M, Mayo MJ: **Fracture toughness of nanocrystalline tetragonal zirconia with low yttria content.** *Acta Materialia* 2002, **50**(18):4555-4562.
33. Watanabe W, Iiu S, Fukuura I: **Aging behavior of Y-TZP.** United States: American Ceramic Society, Inc; 1983.
34. Wang J, Rainforth M, Stevens R: **The Grain Size Dependence of the Mechanical Properties in TZP Ceramics.** In: *Zirconia* 88. edn.: Springer, Dordrecht; 1989.
35. Depprich R, Ommerborn M, Zipprich H, Naujoks C, Handschel J, Wiesmann HP, Kübler NR, Meyer U: **Behavior of osteoblastic cells cultured on titanium and structured zirconia surfaces.** *Head & face medicine* 2008, **4**:29.
36. Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, Piattelli A: **Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits.** *The Journal of oral implantology* 2003, **29**(1):8-12.
37. Nevins M, Camelo M, Schupbach P, Kim D: **Pilot clinical and histologic evaluations of a two-piece zirconia implant.** *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 2011, **31** 2:157-163.
38. Kohal R-J, Att W, Bächle M, Butz F: **Ceramic abutments and ceramic oral implants. An update.** *Periodontology 2000* 2008, **47**(1):224-243.
39. Andreiotelli M, Wenz HJ, Kohal RJ: **Are ceramic implants a viable alternative to titanium implants? A systematic literature review.** *Clinical oral implants research* 2009, **20** Suppl 4:32-47.
40. Sivaraman K, Chopra A, Narayan AI, Balakrishnan D: **Is zirconia a viable alternative to titanium for oral implant? A critical review.** *Journal of Prosthodontic Research* 2018, **62**(2):121-133.
41. Stadlinger B, Hennig M, Eckelt U, Kuhlisch E, Mai R: **Comparison of zirconia and titanium implants after a short healing period. A pilot study in minipigs.** *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2010, **39**(6):585-592.
42. Dubruille JH, Viguier E, Le Naour G, Dubruille MT, Auriol M, Le Charpentier Y: **Evaluation of combinations of titanium, zirconia, and alumina implants with 2 bone fillers in the dog.** *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1999, **14**(2):271-277.
43. Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub JR: **Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment.** *Journal of periodontology* 2004, **75**(9):1262-1268.
44. Siddiqi A, Kieser JA, De Silva RK, Thomson WM, Duncan WJ: **Soft and Hard Tissue Response to Zirconia versus Titanium One-Piece Implants Placed in Alveolar and Palatal Sites: A Randomized Control Trial.** *Clinical implant dentistry and related research* 2015, **17**(3):483-496.

45. Gahlert M, Röhling S, Wieland M, Sprecher CM, Kniha H, Milz S: **Osseointegration of zirconia and titanium dental implants: a histological and histomorphometrical study in the maxilla of pigs.** *Clinical oral implants research* 2009, **20**(11):1247-1253.
46. Hoffmann O, Angelov N, Gallez F, Jung RE, Weber FE: **The Zirconia implant-bone interface: a preliminary histologic evaluation in rabbits.** *The International journal of oral and maxillofacial Implants* 2008, **23**(4):691-695.
47. Schultze-Mosgau S, Schliephake H, Radespiel-Tröger M, Neukam FW: **Osseointegration of endodontic endosseous cones: zirconium oxide vs titanium.** *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 2000, **89**(1):91-98.
48. Akagawa Y, Ichikawa Y, Nikai H, Tsuru H: **Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing.** *The Journal of prosthetic dentistry* 1993, **69**(6):599-604.
49. Yamashita D, Machigashira M, Miyamoto M, Takeuchi H, Noguchi K, Izumi Y, Ban S: **Effect of surface roughness on initial responses of osteoblast-like cells on two types of zirconia.** *Dental materials journal* 2009, **28**(4):461-470.
50. Noro A, Kaneko M, Murata I, Yoshinari M: **Influence of surface topography and surface physicochemistry on wettability of zirconia (tetragonal zirconia polycrystal).** *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials* 2013, **101**(2):355-363.
51. Hempel U, Hefti T, Kalbacova M, Wolf-Brandstetter C, Dieter P, Schlottig F: **Response of osteoblast-like SAOS-2 cells to zirconia ceramics with different surface topographies.** *Clinical oral implants research* 2010, **21**(2):174-181.
52. Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber D, Schnabelrauch M, Schlottig F, Hefti T, Kalchofner K, Nuss K, von Rechenberg B: **Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep.** *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2008, **37**(12):1125-1132.
53. Bächle M, Butz F, Hübner U, Bakalinis E, Kohal RJ: **Behavior of CAL72 osteoblast-like cells cultured on zirconia ceramics with different surface topographies.** *Clinical oral implants research* 2007, **18**(1):53-59.
54. Rocchietta I, Fontana F, Addis A, Schupbach P, Simion M: **Surface-modified zirconia implants: tissue response in rabbits.** *Clinical oral implants research* 2009, **20**(8):844-850.
55. Ferguson SJ, Langhoff JD, Voelter K, von Rechenberg B, Scharnweber D, Bierbaum S, Schnabelrauch M, Kautz AR, Frauchiger VM, Mueller TL *et al*: **Biomechanical comparison of different surface modifications for dental implants.** *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2008, **23**(6):1037-1046.
56. Aboushelib MN, Salem NA, Taleb AL, El Moniem NM: **Influence of surface nano-roughness on osseointegration of zirconia implants in rabbit femur heads using selective infiltration etching technique.** *The Journal of oral implantology* 2013, **39**(5):583-590.
57. Yamano S, Ma AK-Y, Shanti RM, Kim S-W, Wada K, Sukotjo C: **The influence of different implant materials on human gingival fibroblast morphology, proliferation, and**

- gene expression.** *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2011, **26**(6):1247-1255.
58. Nakazato G, Tsuchiya H, Sato M, Yamauchi M: **In vivo plaque formation on implant materials.** *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1989, **4**(4):321-326.
 59. van Brakel R, Cune MS, van Winkelhoff AJ, de Putter C, Verhoeven JW, van der Reijden W: **Early bacterial colonization and soft tissue health around zirconia and titanium abutments: an in vivo study in man.** *Clinical oral implants research* 2011, **22**(6):571-577.
 60. van Brakel R, Meijer GJ, Verhoeven JW, Jansen J, de Putter C, Cune MS: **Soft tissue response to zirconia and titanium implant abutments: an in vivo within-subject comparison.** *Journal of clinical periodontology* 2012, **39**(10):995-1001.
 61. Welander M, Abrahamsson I, Berglundh T: **The mucosal barrier at implant abutments of different materials.** *Clinical oral implants research* 2008, **19**(7):635-641.
 62. Degidi M, Artese L, Scarano A, Perrotti V, Gehrke P, Piattelli A: **Inflammatory infiltrate, microvessel density, nitric oxide synthase expression, vascular endothelial growth factor expression, and proliferative activity in peri-implant soft tissues around titanium and zirconium oxide healing caps.** *Journal of periodontology* 2006, **77**(1):73-80.
 63. Nascimento CD, Pita MS, Fernandes F, Pedrazzi V, de Albuquerque Junior RF, Ribeiro RF: **Bacterial adhesion on the titanium and zirconia abutment surfaces.** *Clinical oral implants research* 2014, **25**(3):337-343.
 64. Scarano A, Piattelli M, Caputi S, Favero GA, Piattelli A: **Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study.** *Journal of periodontology* 2004, **75**(2):292-296.
 65. Rimondini L, Cerroni L, Carrassi A, Torricelli P: **Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study.** *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2002, **17**(6):793-798.
 66. Quirynen M, van der Mei HC, Bollen CM, Schotte A, Marechal M, Doornbusch GI, Naert I, Busscher HJ, van Steenberghe D: **An in vivo study of the influence of the surface roughness of implants on the microbiology of supra- and subgingival plaque.** *Journal of dental research* 1993, **72**(9):1304-1309.
 67. Heffernan MJ, Aquilino SA, Diaz-Arnold AM, Haselton DR, Stanford CM, Vargas MA: **Relative translucency of six all-ceramic systems. Part I: core materials.** *The Journal of prosthetic dentistry* 2002, **88**(1):4-9.
 68. Happe A, Stimmelmayer M, Schlee M, Rothamel D: **Surgical management of peri-implant soft tissue color mismatch caused by shine-through effects of restorative materials: one-year follow-up.** *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 2013, **33**(1):81-88.
 69. Kohal RJ, Finke HC, Klaus G: **Stability of prototype two-piece zirconia and titanium implants after artificial aging: an in vitro pilot study.** *Clinical implant dentistry and related research* 2009, **11**(4):323-329.

70. Kohal R-J, Wolkewitz M, Mueller C: **Alumina-reinforced zirconia implants: survival rate and fracture strength in a masticatory simulation trial.** *Clinical oral implants research* 2010, **21**(12):1345-1352.
71. Spies BC, Nold J, Vach K, Kohal RJ: **Two-piece zirconia oral implants withstand masticatory loads: An investigation in the artificial mouth.** *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 2016, **53**:1-10.
72. Ivanoff CJ, Sennerby L, Johansson C, Rangert B, Lekholm U: **Influence of implant diameters on the integration of screw implants: An experimental study in rabbits.** *International journal of oral and maxillofacial surgery* 1997, **26**(2):141-148.
73. Gahlert M, Burtscher D, Grunert I, Kniha H, Steinhauser E: **Failure analysis of fractured dental zirconia implants.** *Clinical oral implants research* 2012, **23**(3):287-293.
74. Joda T, Voumard B, Zysset PK, Brägger U, Ferrari M: **Ultimate force and stiffness of 2-piece zirconium dioxide implants with screw-retained monolithic lithium-disilicate reconstructions.** *J Prosthodont Res* 2018, **62**(2):258-263.
75. Kohal RJ, Wolkewitz M, Tsakona A: **The effects of cyclic loading and preparation on the fracture strength of zirconium-dioxide implants: an in vitro investigation.** *Clinical oral implants research* 2011, **22**(8):808-814.
76. Sanon C, Chevalier J, Douillard T, Cattani-Lorente M, Scherrer SS, Gremillard L: **A new testing protocol for zirconia dental implants.** *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials* 2015, **31**(1):15-25.
77. Silva NRFA, Coelho PG, Fernandes CAO, Navarro JM, Dias RA, Thompson VP: **Reliability of one-piece ceramic implant.** *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2009, **88B**(2):419-426.
78. Spies BC, Sauter C, Wolkewitz M, Kohal R-J: **Alumina reinforced zirconia implants: Effects of cyclic loading and abutment modification on fracture resistance.** *Dental Materials* 2015, **31**(3):262-272.
79. Zembic A, Sailer I, Jung RE, Hämmerle CH: **Randomized-controlled clinical trial of customized zirconia and titanium implant abutments for single-tooth implants in canine and posterior regions: 3-year results.** *Clinical oral implants research* 2009, **20**(8):802-808.
80. Glauser R, Sailer I, Wohlwend A, Studer S, Schibli M, Schärer P: **Experimental zirconia abutments for implant-supported single-tooth restorations in esthetically demanding regions: 4-year results of a prospective clinical study.** *Int J Prosthodont* 2004, **17**(3):285-290.
81. Oliva J, Oliva X: **One-year follow-up of first consecutive 100 zirconia dental implants in humans: a comparison of 2 different rough surfaces.** *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2007, **22** 3:430-435.
82. Kohal R-J, Patzelt SBM, Butz F, Sahlin H: **One-piece zirconia oral implants: one-year results from a prospective case series. 2. Three-unit fixed dental prosthesis (FDP) reconstruction.** *Journal of clinical periodontology* 2013, **40**(5):553-562.
83. Vechiato-Filho AJ, Pesqueira AA, De Souza GM, dos Santos DM, Pellizzer EP, Goiato MC: **Are Zirconia Implant Abutments Safe and Predictable in Posterior Regions? A**

- Systematic Review and Meta-Analysis.** *International Journal of Prosthodontics* 2016, **29**(3):233-244.
84. Howe M-S, Keys W, Richards D: **Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis.** *Journal of dentistry* 2019, **84**:9-21.
 85. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H: **Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants.** *Clinical oral implants research* 2010, **21**(7):772-777.
 86. Cohen JF, Deeks JJ, Hooft L, Salameh J-P, Korevaar DA, Gatsonis C, Hopewell S, Hunt HA, Hyde CJ, Leeflang MM *et al*: **Preferred reporting items for journal and conference abstracts of systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy studies (PRISMA-DTA for Abstracts): checklist, explanation, and elaboration.** *British Medical Journal* 2021, **372**:n265.
 87. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE *et al*: **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** *British Medical Journal* 2021, **372**:n71.
 88. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE *et al*: **PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews.** *British Medical Journal* 2021, **372**:n160.
 89. Bethke A, Pieralli S, Kohal R-J, Burkhardt F, von Stein-Lausnitz M, Vach K, Spies BC: **Fracture Resistance of Zirconia Oral Implants In Vitro: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Materials* 2020, **13**(3):562.
 90. Normung EKF: **DIN_EN_ISO_14801:2007.** In: *Zahnheilkunde – Implantate – Dynamische Ermüdungsprüfung für enossale dentale Implantate.* Brüssel: DIN Deutsches Institut für Normung; 2007: 14.
 91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about>
 92. <https://www.elsevier.com/de-de/solutions/embase-biomedical-research>
 93. Spies BC, Fross A, Adolfsson E, Bagegni A, Doerken S, Kohal RJ: **Stability and aging resistance of a zirconia oral implant using a carbon fiber-reinforced screw for implant-abutment connection.** *Dental Materials* 2018, **34**(10):1585-1595.
 94. Spies BC, Maass ME, Adolfsson E, Sergo V, Kiemle T, Berthold C, Gurian E, Fornasaro S, Vach K, Kohal RJ: **Long-term stability of an injection-molded zirconia bone-level implant: A testing protocol considering aging kinetics and dynamic fatigue.** *Dental Materials* 2017, **33**(8):954-965.
 95. Zhang F, Spies B, Chevalier J, Wesemann C, Beuer F, Meyer Zur Heide C: **Reliability of a zirconia PEKK implant-abutment complex after long-term thermomechanical loading.** *Clinical Oral Implants Research* 2019, **30**(S19):47-47.
 96. Rosentritt M, Hagemann A, Hahnel S, Behr M, Preis V: **In vitro performance of zirconia and titanium implant/abutment systems for anterior application.** *Journal of Dentistry* 2014, **42**(8):1019-1026.

97. Kohal RJ, Kilian JB, Stampf S, Spies BC: **All-Ceramic Single Crown Restoration of Zirconia Oral Implants and Its Influence on Fracture Resistance: An Investigation in the Artificial Mouth.** *Materials (Basel)* 2015, **8**(4):1577-1589.
98. Sanon C, Chevalier J, Douillard T, Cattani-Lorente M, Scherrer SS, Gremillard L: **A new testing protocol for zirconia dental implants.** *Dental Materials* 2015, **31**(1):15-25.
99. Spies BC, Sauter C, Wolkewitz M, Kohal RJ: **Alumina reinforced zirconia implants: effects of cyclic loading and abutment modification on fracture resistance.** *Dental Materials* 2015, **31**(3):262-272.
100. Kammermeier A, Rosentritt M, Behr M, Schneider-Feyrer S, Preis V: **In vitro performance of one- and two-piece zirconia implant systems for anterior application.** *Journal of Dentistry* 2016, **53**:94-101.
101. Preis V, Kammermeier A, Handel G, Rosentritt M: **In vitro performance of two-piece zirconia implant systems for anterior application.** *Dental Materials* 2016, **32**(6):765-774.
102. Joda T, Voumard B, Zysset PK, Bragger U, Ferrari M: **Ultimate force and stiffness of 2-piece zirconium dioxide implants with screw-retained monolithic lithium-disilicate reconstructions.** *Journal of Prosthodontic Research* 2018, **62**(2):258-263.
103. Ding Q, Zhang L, Bao R, Zheng G, Sun Y, Xie Q: **Effects of different surface treatments on the cyclic fatigue strength of one-piece CAD/CAM zirconia implants.** *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 2018, **84**:249-257.
104. Stimmelmayer M, Lang A, Beuer F, Mansour S, Erdelt K, Krennmair G, Güth JF: **Mechanical stability of all-ceramic abutments retained with three different screw materials in two-piece zirconia implants-an in vitro study.** *Clinical oral investigations* 2020, **24**(5):1801-1806.
105. Monzavi M, Zhang F, Meille S, Douillard T, Adrien J, Noubissi S, Nowzari H, Chevalier J: **Influence of artificial aging on mechanical properties of commercially and non-commercially available zirconia dental implants.** *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 2020, **101**:103423.
106. Holling H, Schmitz B: **Handbuch Statistik, Methoden und Evaluation.** In.: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; 2010: 805.
107. Dufner J, Jensen U, Schumacher E: **Statistik mit SAS:** Vieweg+Teubner Verlag; 2013.
108. Albers S, Klapper D, Konradt U, Walter A, Wolf J: **Methodik der empirischen Forschung:** Gabler Verlag; 2013.
109. Morneburg TR, Pröschel PA: **In vivo forces on implants influenced by occlusal scheme and food consistency.** *International Journal of Prosthodontics* 2003, **16**(5):481-486.
110. Ozhohan Zinovii R, Zaiats Oleksandra R: **Gnatodynamometer.** In.: OZHOHAN ZINOVII ROMANOVYCH; 2007.
111. Kogawa EM, Calderon PS, Lauris JR, Araujo CR, Conti PC: **Evaluation of maximal bite force in temporomandibular disorders patients.** *Journal of oral rehabilitation* 2006, **33**(8):559-565.

112. Ferrario VF, Sforza C, Serrao G, Dellavia C, Tartaglia GM: **Single tooth bite forces in healthy young adults**. *Journal of oral rehabilitation* 2004, **31**(1):18-22.
113. Shinogaya T, Bakke M, Thomsen CE, Vilmann A, Matsumoto M: **Bite force and occlusal load in healthy young subjects--a methodological study**. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry* 2000, **8**(1):11-15.
114. Pereira LJ, Gavião MB, Bonjardim LR, Castelo PM, van der Bilt A: **Muscle thickness, bite force, and craniofacial dimensions in adolescents with signs and symptoms of temporomandibular dysfunction**. *European journal of orthodontics* 2007, **29**(1):72-78.
115. Pereira-Cenci T, Pereira LJ, Cenci MS, Bonachela WC, Del Bel Cury AA: **Maximal bite force and its association with temporomandibular disorders**. *Brazilian dental journal* 2007, **18**(1):65-68.
116. Braun S, Bantleon HP, Hnat WP, Freudenthaler JW, Marcotte MR, Johnson BE: **A study of bite force, part 1: Relationship to various physical characteristics**. *The Angle orthodontist* 1995, **65**(5):367-372.
117. Shinogaya T, Bakke M, Thomsen CE, Vilmann A, Sodeyama A, Matsumoto M: **Effects of ethnicity, gender and age on clenching force and load distribution**. *Clinical oral investigations* 2001, **5**(1):63-68.
118. Bakke M, Holm B, Jensen BL, Michler L, Möller E: **Unilateral, isometric bite force in 8-68-year-old women and men related to occlusal factors**. *Scandinavian journal of dental research* 1990, **98**(2):149-158.
119. van der Bilt A, Tekamp A, van der Glas H, Abbink J: **Bite force and electromyography during maximum unilateral and bilateral clenching**. *European journal of oral sciences* 2008, **116**(3):217-222.
120. Martin WC, Woody RD, Miller BH, Miller AW: **Implant abutment screw rotations and preloads for four different screw materials and surfaces**. *The Journal of prosthetic dentistry* 2001, **86**(1):24-32.
121. Schwitalla A, Abou-Emara M, Zimmermann T, Spintig T, Beuer F, Lackmann J, Mueller W-D: **The applicability of PEEK-based abutment screws**. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 2016, **63**.
122. Park JK, Choi JU, Jeon YC, Choi KS, Jeong CM: **Effects of abutment screw coating on implant preload**. *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists* 2010, **19**(6):458-464.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annalena Bethke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von präklinischen Untersuchungen über die Bruchresistenz dentaler Zirkonoxidimplantate* (englischer Titel: *A systematic Review and Meta-Analysis on Fracture Resistance of dental Zirconia Implants In Vitro*) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Bethke A, Pieralli S, Kohal RJ, Burkhardt F, von Stein-Lausnitz M, Vach K, Spies BC. *Fracture Resistance of Zirconia Oral Implants In Vitro: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Materials (Basel). 2020 Jan 24;13(3):562. doi: 10.3390/ma13030562. PMID: 31991565; PMCID: PMC7040771.

Beitrag der Promovendin, Annalena Bethke, im Einzelnen:

Methodik:

Die Konzeption der Studie wurde durch den Betreuer und Seniorautor B.C. Spies in Zusammenarbeit mit der Promovendin entwickelt.

Durchführung:

Die Promovendin hat für das erste Literaturscreening ein Suchschema entwickelt und die Literatursuche durchgeführt. Die Ergebnisse wurden von der Promovendin im Sinne einer Qualitätssicherung in Anlehnung an das Peer-Review Verfahren mit dem Koautor B.C. Spies abgeglichen, diskutiert sowie weitere Selektionsmaßnahmen und Inklusionskriterien festgelegt und umgesetzt. Die Promovendin führte die weiterführende Selektion nach den erhobenen Inklusionskriterien durch. Die Promovendin beriet sich nach der finalen Selektion der ausgewählten Studien weiterführend mit den Koautoren.

Die Datenextraktion wurde durch die Promovendin eigenständig durchgeführt und tabellarisch dokumentiert. Sie hat eine sinnvolle Einteilung der erhobenen Daten für die statistische Auswertung durchdacht und vorgenommen. Die Promovendin hat fehlende oder anpassungsbedürftige Datensätze sinnvoll ergänzt. Die Datenaufarbeitung für eine statistische Analyse und eine entsprechende Dokumentation für eine Auswertung im Statistikprogramm STATA 16.1 (StataCorp LLC, Texas, TX, USA) wurde durch die Promovendin erbracht.

Bei der Durchführung der statistischen Analyse und der graphischen Datendarstellung in Box-Plot-Diagrammen durch das Programm STATA 16.1 wurde die Promovendin maßgeblich von der Koautorin (K.V.) unterstützt.

Auswertung:

Die Promovendin führte die Auswertung der statistischen Ergebnisse unter Beratung der Koautoren durch. Im Zuge dessen entwarf die Promovendin eigenständig erste Versionen der graphischen Darstellungen und Tabellen. Unter Beratung der Koautoren führte die Promovendin Anpassungsmaßnahmen an Grafiken und Tabellen durch. Die entstandenen Finalversionen sind in der Publikation zu finden: Fig. 2 – Fig. 11, Table 1 – Table 4 und Table A.1.

Diskussion und Schlussfolgerung:

Alle Ergebnisse wurden von der Promovendin interpretiert sowie mit den Koautoren diskutiert. Die Promovendin hinterfragte die Ergebnisse kritisch, betrachtete mögliche Limitationen der eigenen Forschungsarbeit und ordnete diese in den wissenschaftlichen Kontext ein.

Erstellung des Manuskripts:

Die Promovendin verfasste selbstständig den ersten vollständigen Entwurf des Manuskripts. Vorschläge zur Verbesserung holte sie von den Koautoren ein und entschied eigenständig, welche Kommentare sinnvollerweise einzuarbeiten sind. Bei inhaltlichen und strukturellen Fragen, sowie sprachlicher Optimierung des Manuskripts wurde die Promovendin von den Koautoren beraten.

Datum

Unterschrift

Auszug aus der Journal-Summary-List 2018

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: **“MATERIALS SCIENCE, MULTIDISCIPLINARY”**
Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 293 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Materials	7,901	74.449	0.033870
2	Nature Energy	11,113	54.000	0.040630
3	NATURE MATERIALS	97,792	38.887	0.177380
4	Nature Nanotechnology	63,245	33.407	0.154960
5	ADVANCED MATERIALS	229,186	25.809	0.409390
6	Advanced Energy Materials	50,724	24.884	0.120610
7	Materials Today	12,566	24.372	0.018830
8	PROGRESS IN MATERIALS SCIENCE	14,580	23.725	0.016820
9	MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING R-REPORTS	7,206	22.250	0.006250
10	INTERNATIONAL MATERIALS REVIEWS	5,262	21.086	0.004960
11	Annual Review of Materials Research	8,086	16.816	0.007830
12	Nano Today	7,980	16.582	0.012950
13	ACS Energy Letters	10,134	16.331	0.031350
14	Advanced Science	8,129	15.804	0.021030
15	ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS	95,431	15.621	0.175970
16	Nano Energy	37,106	15.548	0.087250
17	Materials Horizons	4,587	14.356	0.013710
18	ACS Nano	152,659	13.903	0.325710
19	NANO LETTERS	163,570	12.279	0.300620
20	Small	49,968	10.856	0.091450
21	Journal of Materials Chemistry A	126,338	10.733	0.295190

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	CHEMISTRY OF MATERIALS	106,568	10.159	0.150260
23	npj Computational Materials	954	9.200	0.003660
24	Nanoscale Horizons	888	9.095	0.002340
25	Nano-Micro Letters	2,209	9.043	0.003590
26	Nano Research	16,517	8.515	0.031810
27	ACS Applied Materials & Interfaces	170,096	8.456	0.366360
28	CURRENT OPINION IN SOLID STATE & MATERIALS SCIENCE	3,955	8.418	0.004700
29	NPG Asia Materials	4,387	8.052	0.011090
30	Applied Materials Today	1,608	8.013	0.003470
31	PROGRESS IN PHOTOVOLTAICS	8,325	7.776	0.011390
32	JOURNAL OF POWER SOURCES	116,432	7.467	0.134510
33	CARBON	74,892	7.466	0.085220
34	Materials Research Letters	1,564	7.440	0.005230
35	2D Materials	5,487	7.343	0.022810
36	Journal of Physical Chemistry Letters	45,404	7.329	0.124340
37	ACTA MATERIALIA	73,990	7.293	0.090910
38	Additive Manufacturing	2,445	7.173	0.005200
39	ACS Photonics	9,956	7.143	0.033670
40	Advanced Optical Materials	8,586	7.125	0.026060
41	Nanoscale	92,732	6.970	0.208040
42	Nanophotonics	1,936	6.908	0.006090
43	Virtual and Physical Prototyping	993	6.825	0.001870

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
44	Journal of Materials Chemistry C	40,067	6.641	0.097440
45	CRITICAL REVIEWS IN SOLID STATE AND MATERIALS SCIENCES	1,475	6.455	0.001690
46	CORROSION SCIENCE	37,952	6.355	0.028720
47	Advanced Electronic Materials	3,886	6.312	0.011930
48	SOLAR ENERGY MATERIALS AND SOLAR CELLS	30,400	6.019	0.031820
49	INTERNATIONAL JOURNAL OF PLASTICITY	11,299	5.800	0.013670
50	MATERIALS & DESIGN	53,840	5.770	0.089000
51	Science China-Materials	1,878	5.636	0.003590
52	CEMENT AND CONCRETE RESEARCH	34,278	5.618	0.016250
53	Advanced Materials Technologies	1,429	5.395	0.003380
54	JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE & TECHNOLOGY	6,753	5.040	0.009080
55	Sustainable Energy & Fuels	1,344	4.912	0.002650
56	IUCrJ	1,363	4.756	0.006430
57	Advanced Materials Interfaces	6,238	4.713	0.016510
58	MRS BULLETIN	7,862	4.655	0.010250
59	SCRIPTA MATERIALIA	33,032	4.539	0.033680
60	Journal of Physical Chemistry C	149,348	4.309	0.216950
61	APL Materials	4,061	4.296	0.014770
62	PARTICLE & PARTICLE SYSTEMS CHARACTERIZATION	3,379	4.194	0.006390
63	MICROPOROUS AND MESOPOROUS MATERIALS	25,303	4.182	0.024180
64	JOURNAL OF MATERIALS PROCESSING TECHNOLOGY	33,606	4.178	0.021130
65	JOURNAL OF ALLOYS AND COMPOUNDS	102,817	4.175	0.131760

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
66	CRYSTAL GROWTH & DESIGN	29,940	4.153	0.037860
67	JOURNAL OF THE MECHANICS AND PHYSICS OF SOLIDS	18,866	4.087	0.019250
68	MATERIALS SCIENCE AND ENGINEERING A-STRUCTURAL MATERIALS PROPERTIES MICROSTRUCTURE AND PROCESSING	79,492	4.081	0.065810
69	Extreme Mechanics Letters	1,439	4.075	0.005890
70	CONSTRUCTION AND BUILDING MATERIALS	56,987	4.046	0.063710
71	Nanomaterials	4,955	4.034	0.008390
72	Liquid Crystals Reviews	176	3.917	0.000810
73	APPLIED CLAY SCIENCE	15,784	3.890	0.014850
74	PHYSICAL REVIEW B	371,919	3.736	0.363380
75	Physica Status Solidi-Rapid Research Letters	3,346	3.729	0.008100
76	LANGMUIR	117,927	3.683	0.096010
77	INTERNATIONAL JOURNAL OF FATIGUE	13,715	3.673	0.014320
78	SCIENCE AND TECHNOLOGY OF ADVANCED MATERIALS	5,047	3.585	0.005870
79	Smart Materials and Structures	19,870	3.543	0.025150
80	Materials Science and Engineering B-Advanced Functional Solid-State Materials	10,565	3.507	0.005690
81	ORGANIC ELECTRONICS	12,429	3.495	0.018640
82	JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE	50,817	3.442	0.034620
83	NANOTECHNOLOGY	43,992	3.399	0.048160
83	Soft Matter	36,016	3.399	0.066600
85	IEEE Journal of Photovoltaics	4,887	3.398	0.011360

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
86	ChemNanoMat	1,249	3.379	0.003310
87	MATERIALS RESEARCH BULLETIN	21,620	3.355	0.018260
88	INTERMETALLICS	10,599	3.353	0.010410
89	MATERIALS AND MANUFACTURING PROCESSES	5,749	3.350	0.005230
90	Journal of Materials Research and Technology- JMR&T	1,327	3.327	0.002420
91	Nano Convergence	461	3.324	0.001220
92	Progress in Natural Science- Materials International	4,119	3.310	0.004270
93	3D Printing and Additive Manufacturing	505	3.259	0.001280
94	MATERIALS CHARACTERIZATION	11,421	3.220	0.016140
95	Nanoscale Research Letters	16,143	3.159	0.023390
96	International Journal of Mechanics and Materials in Design	800	3.143	0.001220
97	LIQUID CRYSTALS	5,589	3.078	0.004380
98	Results in Physics	3,539	3.042	0.004650
99	MACROMOLECULAR MATERIALS AND ENGINEERING	5,400	3.038	0.005180
100	CMC-Computers Materials & Continua	611	3.024	0.000400
101	MATERIALS LETTERS	46,192	3.019	0.049070
102	Materials	18,764	2.972	0.030940
103	MECHANICS OF MATERIALS	7,353	2.958	0.008250
104	WEAR	27,268	2.950	0.016150
105	Physical Review Materials	1,584	2.926	0.004750
105	Plasmonics	3,701	2.926	0.006180
107	ADVANCED ENGINEERING MATERIALS	8,426	2.906	0.009140

Review

Fracture Resistance of Zirconia Oral Implants In Vitro: A Systematic Review and Meta-Analysis

Annalena Bethke ¹, Stefano Pieralli ^{1,2}, Ralf-Joachim Kohal ², Felix Burkhardt ^{1,2}, Manja von Stein-Lausnitz ¹, Kirstin Vach ³ and Benedikt Christopher Spies ^{1,2,*}

- 1 Department of Prosthodontics, Geriatric Dentistry and Craniomandibular Disorders, Charité— Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Aßmannshäuser Str. 4-6, 14197 Berlin, Germany; a.k.bethke@web.de (A.B.); stefano.pieralli@charite.de (S.P.); felix.burkhardt@charite.de (F.B.); manja.von-stein-lausnitz@charite.de (M.v.S.-L.)
- 2 Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Medicine, Center for Dental Medicine, Medical Center— University of Freiburg, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Germany; ralf.kohal@uniklinik-freiburg.de
- 3 Institute of Medical Biometry and Statistics, Faculty of Medicine, Medical Center—University of Freiburg, University of Freiburg, Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg, Germany; kv@imbi.uni-freiburg.de

* Correspondence: benedikt.spies@charite.de; Tel.: +49-30-450-662546

Received: 20 December 2019; Accepted: 21 January 2020; Published: 24 January 2020

Abstract: Various protocols are available to preclinically assess the fracture resistance of zirconia oral implants. The objective of the present review was to determine the impact of different treatments (dynamic loading, hydrothermal aging) and implant features (e.g., material, design or manufacturing) on the fracture resistance of zirconia implants. An electronic screening of two databases (MEDLINE/Pubmed, Embase) was performed. Investigations including > 5 screw-shaped implants providing information to calculate the bending moment at the time point of static loading to fracture were considered. Data was extracted and meta-analyses were conducted using multilevel mixed-effects generalized linear models (GLMs). The Šidák method was used to correct for multiple testing. The initial search resulted in 1864 articles, and finally 19 investigations loading 731 zirconia implants to fracture were analyzed. In general, fracture resistance was affected by the implant design (1-piece > 2-piece, $p = 0.004$), material (alumina-toughened zirconia/ATZ > yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystal/Y-TZP, $p = 0.002$) and abutment preparation (untouched > modified/grinded, $p < 0.001$). In case of 2-piece implants, the amount of dynamic loading cycles prior to static loading ($p < 0.001$) or anatomical crown supply ($p < 0.001$) negatively affected the outcome. No impact was found for hydrothermal aging. Heterogeneous findings of the present review highlight the importance of thoroughly and individually evaluating the fracture resistance of every zirconia implant system prior to market release.

Keywords: dental implant; zirconia; ceramics; aging; artificial mouth; fracture load; fatigue; chewing simulation; meta-analysis

1. Introduction

To date, titanium can be considered the gold standard material in oral implantology [1]. However, due to increasing esthetic standards and a discussed impact of metal/titanium particle release on the pathogenesis of peri-implant bone loss [2,3], a renaissance of ceramic oral implants can be observed in dental media. Nowadays, the market share of zirconia oral implants seems to be increasing, even if still comparatively small compared to conventional titanium implants.

Nonetheless, the superiority of ceramic oral implants regarding esthetics and biocompatibility, or, as an example, the frequently claimed patients' demand for metal-free implantology are still not

soundly scientifically evidenced. Nevertheless, the majority of dental experts are of the opinion that zirconia oral implants will be coexistent with titanium implants in the near future [4].

When zirconium dioxide (zirconia, ZrO_2) was introduced as ceramic implant material, research focused to evaluate and improve its osseointegrative potential by creating a microroughened surface topography [5]. In the first instance, parameters like bone-to-implant contact (BIC), push-in values and removal torque were assessed in animal experiments. As a result, zirconia implants with various surface modifications (additive by sintering a porous ceramic layer, subtractive by sandblasting and/or acid-etching or, for example, by texturing the inner surface of a mold in case of an injection-molded implant) can nowadays be considered comparable to titanium implants by means of osseointegration in preclinical studies [6]. This finding was confirmed in clinical trials, however limited to short- and mid-term observation periods and the replacement of up to three adjacent missing teeth (single-tooth restorations and three-unit fixed dental prostheses) using one-piece ceramic implants [7].

From a technical point of view, such a 1-piece design, comprising the abutment and endosseous part in a single piece, might benefit from increased fracture resistance and reduced susceptibility for low-temperature degradation or so-called “aging” (by exposing a reduced total surface area to aging by inducing oral fluids), compared to 2-piece ceramic implants. Furthermore, 1-piece implants do not have a micro-gap in between the assembled implant and abutment. One might consider the absence of such a micro-gap beneficial, since it is capable in hosting bacteria, potentially resulting in marginal inflammation and consecutive bone resorption [8]. However, no advantage of a monobloc design was found for “seamless”, 1-piece implants made from titanium [9]. Moreover, from a practitioner’s point of view, a 1-piece implant design is associated with several surgical and prosthodontic shortcomings [10]. As an example, submerged implant healing is hardly possible, since the transmucosal part of a 1-piece implant cannot be detached. If no sufficient primary stability can be attained or guided bone regeneration is necessary, a missing option for wound closure might be considered disadvantageous. Furthermore, there is only a limited potential to compensate for mal-positioned implants with the provisional and final restoration. When trying to remove subsections in case of misaligned implants to support a bridge, intra-oral grinding of the zirconia abutment is necessary [11]. This, however, might have an impact upon the osseointegration (due to potential heat development or the displacement of zirconia particles in surrounding tissues) and fracture resistance of the implant [12]. Therefore, a two-piece design represents the favorable option for daily clinical use. Today, several two-piece zirconia implants are available on the market. In these systems, implant-abutment assembly is mostly realized by either luting the abutment to the implant or by screw-retention [13]. Luting the abutment to the implant seals the micro-gap, and allows for initial but irreversible correction of the implant angulation, but misses flexibility for future restorations of the implant. On the other hand, when going for screw-retention, several ceramic implants are still assembled with a titanium screw, and therefore, still not metal-free in the proper sense.

Even if the market share of zirconia dental implants increases, concerns regarding their fracture resistance are still present, and standardized testing protocols for zirconia implants adequately addressing the aging behavior of the final product are still missing [14]. To overcome this, different treatments were proposed to mimic intraoral conditions to the extent possible for the evaluation of ceramic implants. These treatments included thermal aging (high-temperature conditions or thermal cycling) [15,16] and/or dynamic loading procedures (various exposure times and different applied loading modes) [12,17]. Zirconia implants evaluated regarding their fracture resistance in the literature comprised a heterogeneous range of features like material selection (yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystal, Y-TZP or alumina-toughened zirconia, ATZ) [18], design (1- or 2- piece) [13], manufacturing (subtractive or by ceramic injection molding, CIM) [19], restoration (anatomical crown, hemisphere or no restoration) [20,21], abutment preparation (in the case of 1-piece implants) [22], or assembly (in the case of 2-piece implants) [13].

Therefore, the objective of the present systematic review was to evaluate the influence of the aforementioned treatments and features on the fracture resistance of zirconia oral implants in

different preclinical studies. The null hypothesis supposed no distinction between treatments and features in relation to bending moment when statically loading the implant to fracture.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

To determine a selection of comparable studies on the question of zirconia implant fracture resistance, the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement of 2009 was applied [23]. Therefore, this report takes the appropriate Enhancing the Quality and Transparency of health Research (EQUATOR) (<http://www.equator-network.org>) guidelines into account.

2.2. Focused Question

Is there a variable significantly affecting the fracture resistance of 1- and 2-piece zirconia implants in preclinical in-vitro studies?

2.3. Search Strategy

Two databases, namely the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (PubMed) and Embase (accessed via Ovid), were screened for relevant articles. The database specific search strategies consisted of a combination of subject headings and free text words. Data was extracted from the databases on 3rd December 2019 without applying any time restrictions. Thereafter, references of included articles were screened for further records satisfying the inclusion criteria (cross-referencing). In case of the availability of the full methodological procedures in the literature and accessibility of information regarding the included samples, unpublished data of the authors of the present review was likewise included. The resulting studies were imported and stored in a reference managing program (EndNote X9; Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Articles written in English and the German language were considered.

2.4. Screening Process

To build up the search terms, three categories addressing the samples (dental implants), materials (zirconia ceramics) and outcome (fracture load) were combined (“AND”). These categories consisted of combinations (“OR”) of free text words and indexed vocabulary (MEDLINE: MeSH terms, Embase: Emtree terms). An asterisk was used in combination with some free text words as a truncation symbol (e. g. “ceramic *”) to allow for the so-called “wildcard search”.

Pubmed search term:

*(((dental implant [MeSH Terms]) OR (((oral) AND ((implant) OR implants))) OR ((dental AND ((implant) OR implants)))) AND (((zircon *) OR ceramic *) OR ceramics[MeSH Terms])) AND (((ageing) OR aging) OR artificial mouth) OR fracture resistance) OR load *)*

Embase search term:

*('tooth implant'/exp OR (oral AND implant) OR (dental AND implant)) AND (zircon * OR ceramic * OR 'ceramics'/exp) AND (ageing OR aging OR (artificial AND mouth) OR (fracture AND resistance) OR load *)*

2.5. Eligibility Criteria

Studies to be included in this systematic review needed to fulfill the following inclusion criteria:

- Language: English or German
- Samples: Screw-shaped, ceramic oral implants containing a minimum of 50% *v/v* ZrO₂ within the bulk material
- Outcome: Static loading to fracture

- Outcome measure: Bending moment [Ncm or Nmm] or fracture load [N] allowing to calculate the bending moment (e.g., by adopting ISO 14801 or providing data to calculate the lever arm) was provided
- Sample size: Minimum of five samples tested

2.6. Selection of Studies

Concerning the inclusion criteria, both the first author and the senior author of this manuscript (A.B. and B.C.S.) independently screened the titles and abstracts of the extracted data in the reference management program. If sufficient information needed for inclusion or exclusion was not provided within the title or abstract, the corresponding full texts were read. In case of disagreement, a third author (S.P.) was consulted for final decision making.

2.7. Data Extraction

Besides the total number of samples within one study, the number of implants made from different materials (Y-TZP, ATZ), processing routes (subtractive, injection molding), design (1- and 2-piece) and diameters were retrieved. Further features like restoration mode (anatomical crown, hemisphere or no reconstruction), abutment preparation (yes/no in case of 1-piece implants), implant-abutment connection (screwed/bonded in case of 2-piece implants), thermal aging (thermal cycling, high temperature, no aging) or dynamic loading (yes/no), dynamic loading conditions (exerted load and amount of cycles), crosshead speed during static fracture, and angulation, were likewise extracted. This allowed us to group the implants finally subjected to static loading within the included studies in cohorts. For standardization purposes, the bending moment at the time point of fracture [Ncm] was considered the outcome measure of interest, and the corresponding authors of the articles to be included were contacted by email in case of solely providing fracture load values [N] without mentioning the lever arm. Extracted cohorts were subdivided into groups subjected to comparable treatments:

1. No dynamic loading
2. 1–1.2 million loading cycles (50 N)
3. 1–1.2 million loading cycles (100 N)
4. 3.5–5 million loading cycles (100 N)
5. 5 million loading cycles (>500 N)
6. 10 million loading cycles (100 N)

2.8. Statistical Analysis

From the included nineteen studies/datasets, two to twelve observations were extracted each. One observation consisted of the mean bending moment and standard deviation (at the time point of fracture) and/or mean fracture load and standard deviation (including additional information allowing us to calculate the bending moment) of a specific cohort of implants (comprising the same type of implant subjected to the same treatment) extracted from one included study. These observations had sample sizes of 2 to 12 implants. To analyze the effect of specific treatments of features (as indicated in 2.7) on the bending moment, a multilevel mixed-effects generalized linear model was used for each outcome, with each investigation as random effect to cluster observations by the respective studies. The Šidák method was used to correct for multiple testing. The level of significance was set at $p < 0.05$.

In order to compare the aforementioned groups (1–6, depending on load and cycles) for heterogeneity of the data, both inter- and intra-standard deviations with 95% confidence intervals (Cis) were computed. In addition, the cohort-specific standard error of the bending moment was used for weighting. Furthermore, box plots were created for visualization of the data. The data were analyzed with STATA 16.1 (StataCorp LLC, Texas, TX, USA).

3. Results

3.1. Screening Process/Included Data

Screening of two databases using the aforementioned specifically adapted search terms resulted in a total of 1864 records. After the removal of 622 duplicates, another 1202 records were withdrawn for analyses by screening the titles and abstracts. After reading the full texts of the remaining 40 studies, a further 23 manuscripts were excluded (Figure 1). Detailed reasons for exclusion can be found in Table A1. In general, the most frequent reasons for exclusion were the fracture of zirconia abutments assembled with titanium implants (mostly excluded by title and abstract) and the fracture on the restoration level using zirconia one-piece implants as support (mostly excluded during full-text screening). When only the fracture load [N] during static loading was reported, three options allowed for the calculation of the bending moment: (1) embedding was described to fully respect ISO 14801 (prescribing a lever arm of 5.5 mm allowing for the calculation of the bending moment), (2) all details regarding the embedding were provided in the manuscript (e.g., by providing a scheme) or (3) the bending moment and/or lever arm were provided by the authors upon request. As an example, six of the included studies adopted ISO 14801 for embedding [15,17,21,24–26], whereas three provided all necessary information [19,27,28] allowing us to calculate the bending moment (embedding level, angulation, total sample length, point of loading). In the remaining cases the bending moment was reported [13,20,22] or sent by the authors [12,18,29,30]. Finally, 17 full-texts were analyzed in the present systematic review (Table 1). In addition, the datasets of two finalized projects, currently under review and in preparation of the manuscript, were included. Two authors of the present review (R.K. and B.C.S.) were involved in both of these two investigations, and were able to access the full data. The applied materials and methods were already described in detail in precedent publications [21,26]. Since available on the market, the material composition of the included implant systems is likewise available and accessible. In detail, three zirconia implant systems (1-piece: Straumann PURE Ceramic, Straumann AG, Basel, CH; 2-piece: 5s-50-10, Z-Systems AG, Oensingen, CH and Ceralog Hexalobe Implant, Axis biodental, Les Bois, CH) were subjected to identical treatments and fracture load measurements, as described in two of the included studies [21,26]. In the case of Straumann 1-piece (as-received: 609 ± 20 Ncm; loaded/aged: 557 ± 36 Ncm) and Z-Systems 2-piece implants (as-received: 463 ± 21 Ncm; loaded/aged: 443 ± 39 Ncm), aging/loading (as described in [21,26]) did not affect the fracture resistance to a statistically significant level ($p = 0.171$). In contrast, the fracture resistance of 2-piece Ceralog Hexalobe Implants (as-received: 547 ± 89 Ncm; loaded/aged: 413 ± 127 Ncm) was significantly affected ($p = 0.046$) by aging/loading (as described in [21,26]).

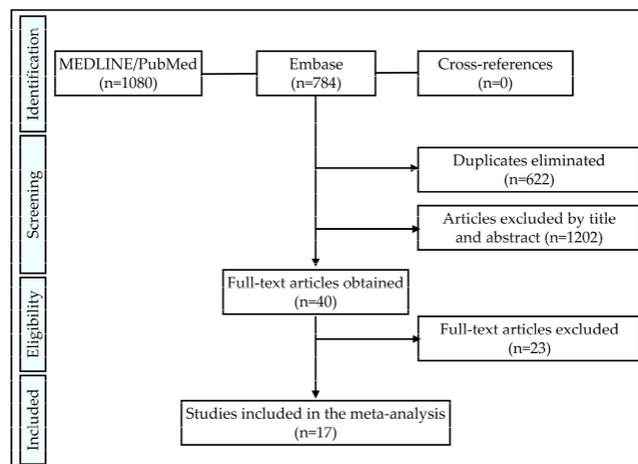


Figure 1. Flowchart according to the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) guidelines.

Table 1. A total of 731 one- and two-piece implants made from yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystal (Y-TZP) and alumina-toughened zirconia (ATZ), extracted from 17 studies and two unpublished datasets, subjected to different dynamic loading and thermal aging conditions prior to static loading to fracture, were finally included in meta-analyses.

First Author	Year	Ref.	<i>n</i>	Material	Pieces	Loading Cycles ($\times 10^6$)	Thermal Aging
Andriotelli	2009	[29]	88	Y-TZP	1	0, 1.2	TC, none
Kohal	2009	[30]	32	Y-TZP	2	0, 1.2	TC, none
Kohal	2010	[18]	72	ATZ, Y-TZP	1	0, 1.2, 5	TC, none
Kohal	2011	[12]	48	Y-TZP	1	0, 1.2, 5	TC, none
Rosentritt	2014	[28]	36	Y-TZP	1, 2	1.2	TC
Kohal	2015	[20]	48	Y-TZP	1	0, 5, 10	TC, none
Sanon	2015	[25]	30	Y-TZP	1	0	HT
Spies	2015	[22]	48	ATZ	1	0, 1.2, 5	TC, none
Kammermeier	2016	[27]	30	Y-TZP	1, 2	0, 3.6	TC, none
Preis	2016	[19]	32	ATZ, Y-TZP	2	1	TC, none
Spies	2016	[13]	48	ATZ, Y-TZP	1, 2	0, 10	HT, none
Joda	2017	[24]	11	ATZ	2	0	none
Spies	2017	[21]	28	Y-TZP	2	0, 10	HT, none
Ding	2018	[17]	29	Y-TZP	1	0, 5	none
Spies	2018	[26]	14	ATZ	2	0, 10	HT, none
Monzavi	2019	[15]	60	Y-TZP	1	0	HT, none
Stimmelmayer	2019	[16]	36	Y-TZP	2	1.2	TC
Kohal	2020	*	28	Y-TZP	1, 2	0, 10	HT, none
Zhang	2020	*	13	Y-TZP	2	0, 10	HT, none

*Unpublished data, Ref. = Reference, *n* = total number of included implants, TC = thermal cycling, HT = high temperature.

3.2. Meta-Analyses

All 17 articles published between 2009 [29] and 2019 [15,16] were included and analyzed in the present meta-analysis. Moreover, unpublished data of two projects currently under review and in preparation of the manuscript were included (Table 1). From the included articles/datasets, 114 observations were extracted or calculated (mean bending moment), comprising different implant features (e.g., diameter, material, crown supply, abutment preparation or implant-abutment-connection) or treatments (e.g., thermal aging or dynamic loading). One observation consisted of the mean bending moment and standard deviation (SD) of up to 12 included implants.

In order to evaluate the impact of different dynamic loading procedures (implants were subjected to prior to fracture loading) on the outcome (bending moment), groups as indicated in Section 2.7 were analyzed for heterogeneity. As a result, standard deviation as a measure of variation within and in between the included studies revealed to be within the same range (Table 2). No heterogeneity of the bending moments for groups 1–6 was found, even if a decreased mean value for group 3 was calculated ($p = 0.612$). This did not change when stratifying the implants according to their design (1-piece: $p = 0.951$; 2-piece: $p = 0.056$).

Table 2. Groups 1–6 (as indicated in 2.7) were tested for heterogeneity regarding the outcome.

Groups	Overall	1	2	3	4	5	6
Effect ₁	395.27	407.42	397.99	262.17	400.73	579.96	448.94
95% CI	330.2–460.3	338.4–476.4	272.1–523.9	195.0–329.3	249.2–552.2	521.8–638.0	373.7–524.1
Intra ₂	103.57	110.07	74.58	100.30	150.33	46.64	57.59
95% CI	89.4–120.0	89.3–135.7	42.4–131.0	61.4–163.8	95.8–235.8	18.2–119.7	28.5–116.4
Inter ₃	126.06	126.92	133.58	1.670	146.81	4.690	77.72
95% CI	86.5–183.8	82.1–196.2	65.5–272.3	– – +	59.0–365.5	– – +	33.9–178.2
				∞ ∞		∞ ∞	

₁ Mean bending moment [Ncm], ₂ Standard deviation/variation within included studies, ₃ Standard deviation/variation in between included studies.

3.3. Outcomes

Outcomes extracted from the 17 included studies and the two unpublished datasets were calculated and stratified for the material selection, manufacturing, implant diameter, anatomical crown supply, abutment preparation (1-piece implants), implant-abutment-connection (IAC; 2-piece implants), thermal aging procedure prior to static loading (none; TC = thermal cycling, mostly in between 5–55 °C; HT = high temperature, mostly in between 60–134 °C) and/or dynamic loading in a chewing simulation device applying different loads (ranging from 50 to > 500 N) for a different amount of cycles (ranging from 1 to 10 millions). In total, 731 implants were available for analyses, revealing a mean bending moment at the time point of fracture of 386.4 ± 167.6 Ncm. Furthermore, the outcome was stratified for 1- and 2-piece implants. Mean bending moments, standard deviations and the included number of implants are listed in Table 3. Significance (linear mixed models, level of significance $p < 0.05$) calculated for differences regarding the implant design, different covariables and treatments can be found in Table 4.

Table 3. Calculated mean bending moment (in Ncm) and standard deviation depending on the implant design, several covariables and treatments.

	Overall ¹			1-Piece			2-Piece		
	<i>n</i>	Mean	SD	<i>n</i>	Mean	SD	<i>n</i>	Mean	SD
Overall	731	386.4	167.6	495	431.9	151.0	236	291.7	162.4
Material									
<i>Y-TZP</i>	577	378.7	160.1	383	422.2	143.4	194	284.3	155.7
<i>ATZ</i>	154	418.7	106.0	112	475.8	180.7	42	318.6	194.0
Manufacturing									
<i>Subtractive</i>	591 ²	397.5	177.4	417	457.4	154.4	174	260.1	149.6
<i>Injection molded</i>	120 ²	364.8	116.7	70	329.4	73.7	50	426.8	154.4
Implant diameter									
3.0–3.3 mm	15	207.2	14.3	9	215.0	6.7	6	191.6	-
3.8–4.4 mm	675	394.9	170.4	463	441.3	152.7	212	293.6	165.0
4.5–5.0 mm	41	349.4	125.4	23	388.0	59.4	18	301.2	178.0
Anatomical crown supply									
Yes	209	237.5	96.6	74	327.0	65.4	135	186.9	71.4
No	522	455.2	147.7	421	453.2	154.8	101	463.9	114.2
Abutment preparation									
Yes	-	-	-	112	411.3	126.2	-	-	-
No	-	-	-	383	436.5	156.5	-	-	-
Implant-Abutment-Connection									
<i>Screw-retained</i>	-	-	-	-	-	-	159	327.5	179.0
<i>Bonded</i>	-	-	-	-	-	-	77	217.0	86.0
Thermal aging									
<i>Thermal cycling</i>	310	355.5	171.7	218	426.5	149.4	92	174.6	41.1
<i>High temperature</i>	124	392.9	115.9	75	362.6	96.4	49	453.4	135.1
<i>None</i>	297	406.2	180.4	202	464.0	163.2	95	299.9	164.6
Dynamic loading									
Yes	391	389.4	169.2	250	447.7	146.6	141	279.2	156.5
No/Group 1	340	383.2	166.3	245	417.7	153.6	95	303.5	171.2
Group 2	86	258.1	111.5	66	362.6	59.4	20	174.4	50.2
Group 3	76	394.7	211.2	40	457.3	188.1	36	144.4	15.0
Group 4	132	379.6	159.7	96	437.8	140.5	36	205.1	20.5
Group 5	17	580.8	55.7	17	580.8	55.7	-	-	-
Group 6	80	435.1	108.3	31	420.2	93.0	49	443.6	122.5

n = number of included implants, SD = standard deviation, ¹ 1- and 2-piece implants pooled together, ² the authors of one included study could not provide the manufacturing mode for all included implants [28].

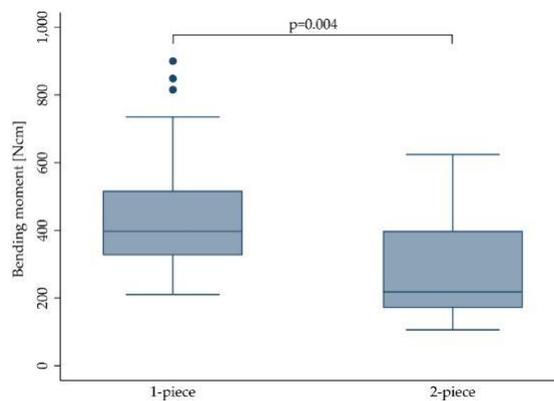
Table 4. Significance (linear mixed models (LMMs), level of significance $p < 0.05$) was calculated for differences regarding the implant design, different covariables and treatments.

Parameter	Options	Significance (p)		
		Overall ¹	1-Piece	2-Piece
Implant design	1-piece, 2-piece	0.004	-	-
Material	Y-TZP, ATZ	0.002	0.001	0.282
Manufacturing	Subtractive, injection-molded	0.749	0.076	0.095
Implant diameter	Range: 3.3–5.0 mm	0.327	0.273	0.191
Anatomical crown	Yes/No	< 0.0001	0.080	< 0.0001
Abutment preparation	Yes/No	-	< 0.0001	-
Connection type	Screw-retained, bonded	-	-	0.584
Thermal aging	TC, HT, none	0.446	0.538	0.776
	Yes/No	0.410	0.559	0.474
	Applied load [range: 50–500 N]	0.050	0.181	0.202
Dynamic loading	Amount of cycles [range: 1–10 × 10 ⁶]	0.238	0.971	< 0.0001
	Groups 1–6 [as indicated in 2.7]	0.612	0.951	0.056
Angulation	Range: 30–45°	0.215	0.671	0.003
Crosshead speed	Range: 0.5–10 mm/s	0.261	0.562	< 0.0001

¹ 1- and 2-piece implants pooled together, TC = thermal cycling, HT = high temperature.

3.3.1. Implant Design

Eight studies [12,15,17,18,20,22,25,29] focused on 1-piece zirconia implants, whereas six studies solely included 2-piece implants [16,19,21,24,26,30]. The remaining investigations evaluated a mixture of both 1- and 2-piece implants [13,27,28]. Regardless of all other variables, 1-piece implants (431.9 ± 151.0 Ncm) were found to be more fracture resistant than 2-piece implants (291.7 ± 162.4 Ncm, $p = 0.004$; Figure 2).

**Figure 2.** Boxplot showing the bending moment at the time point of fracture for 1- and 2-piece zirconia implants. Whiskers are used to represent all samples lying within 1.5 times the interquartile range (IQR). Dots represent outliers. Detailed data can be found in Tables 3 and 4.

3.3.2. Material

Material selection of the included studies is listed in Table 1. Of the included implants, 577 were made from Y-TZP, whereas 154 were manufactured from ATZ [13,18,19,22,24,26]. When pooling the outcome for 1- and 2-piece zirconia implants, the bending moment at the time point of implant fracture was significantly affected by the material ($p = 0.002$; Table 4). In detail, implants made from alumina-toughened zirconia (ATZ, 418.7 ± 106.0 Ncm) were more fracture-resistant compared to implants made from yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystals (Y-TZP, 378.7 ± 160.1 Ncm, $p = 0.002$). When stratifying the outcome for 1- and 2-piece implants, however, material selection only affected 1-piece implants ($p = 0.001$, Figure 3a), whereas 2-piece implants performed the same, regardless of the material selection ($p = 0.282$, Figure 3b).

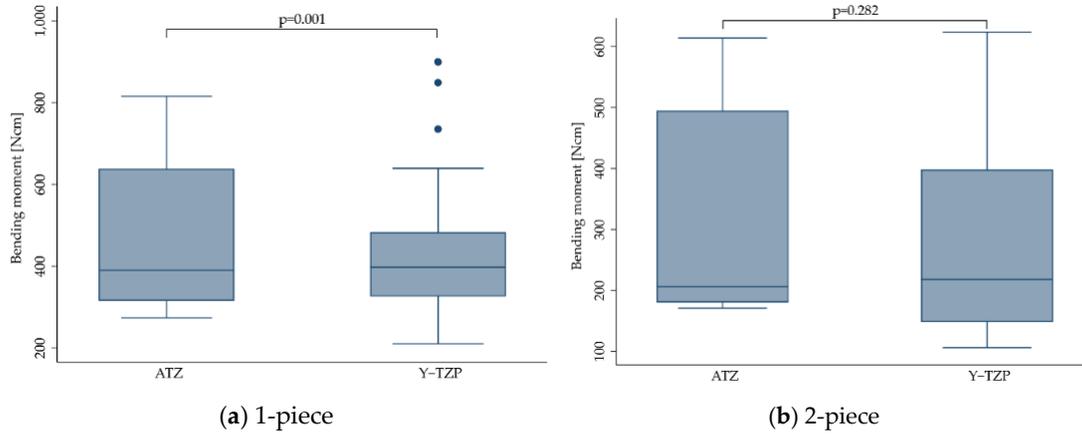


Figure 3. Boxplots showing the bending moment at the time point of fracture depending on the material selection for 1- (a) and 2-piece (b) zirconia implants. Whiskers are used to represent all samples lying within 1.5 times the interquartile range. Dots represent outliers. Detailed data can be found in Tables 3 and 4.

3.3.3. Manufacturing

Manufacturing was mostly subtractive ($n = 591$ implants), but ceramic injection-molding (CIM) was likewise used for the production ($n = 120$ implants) [15,19,21,25]. There was no statistically significant difference in the fracture resistance of implants when manufacturing method (subtractive: 397.5 ± 177.4 Ncm, CIM: 364.8 ± 116.7 Ncm) was regarded ($p > 0.095$). Boxplots can be seen in Figure 4.

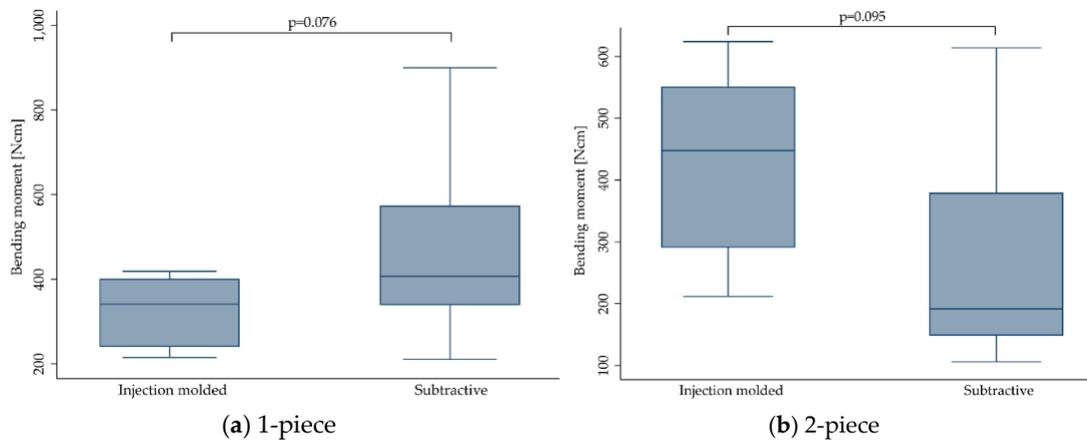


Figure 4. Boxplots showing the bending moment at the time point of fracture depending on the manufacturing method for 1- (a) and 2-piece (b) zirconia implants. Whiskers are used to represent all samples lying within 1.5 times the interquartile range. Detailed data can be found in Tables 3 and 4.

3.3.4. Implant Diameter

No statistically significant difference could be calculated for the bending moment at the time point of fracture regarding the implant diameter ranging from 3 to 5 mm ($p = 0.327$). This did not change when stratifying the outcome for 1- ($p = 0.273$) and 2-piece ($p = 0.191$) implants. However, the included studies evaluated only very few implants in the range of 3 mm (range: 3.0–3.3 mm; $n = 15$, 207.2 ± 14.3 Ncm) [24,27] and 5 mm (range: 4.5–5.0 mm; $n = 41$, 349.4 ± 125.4 Ncm) [15,19,27,28], whereas the majority of implants had a diameter in the range of 4 mm (range: 3.8–4.4 mm; $n = 675$, 394.9 ± 170.4 Ncm). Boxplots can be seen in Figure 5.

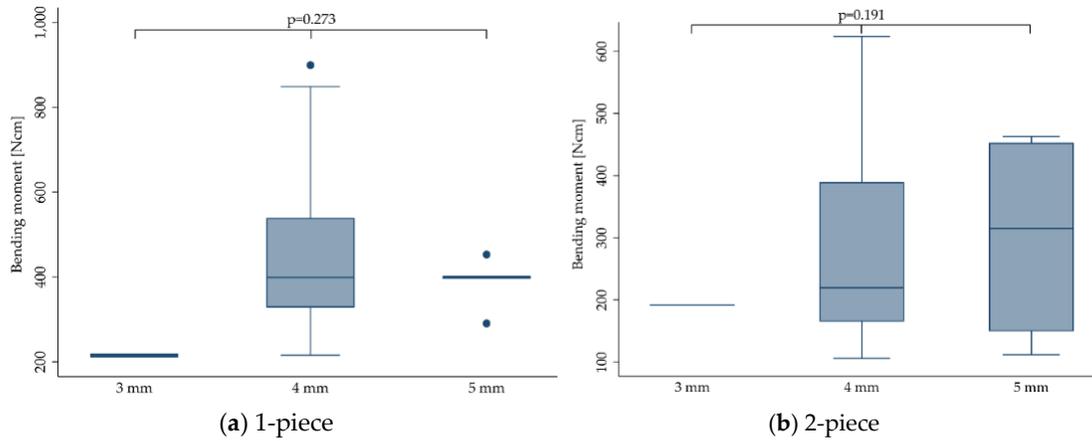


Figure 5. Boxplots showing the bending moment at the time point of fracture depending on the implant diameter for 1- (a) and 2-piece (b) zirconia implants. Whiskers are used to represent all samples lying within 1.5 times the interquartile range. Dots represent outliers. Detailed data can be found in Tables 3 and 4.

3.3.5. Anatomical Crown Supply

Of the included 731 implants, 209 were restored with an anatomically shaped crown, mostly made from ceramic materials. Most of the crowns were designed to replace maxillary central incisors but also some premolar reconstructions were included. The remaining 522 implants did not receive any reconstruction and were directly loaded to the abutment or were equipped with a non-anatomical stainless-steel hemisphere according to ISO 14801. When pooling the data for 1- and 2-piece implants, anatomical crown supply (237.5 ± 96.6 Ncm) negatively affected the outcome compared to implants with no crowns or equipped with a hemisphere (455.2 ± 147.7 Ncm, $p < 0.0001$). When stratifying for 1- and 2-piece implants (Figure 6), statistical significance was only reached for the group of 2-piece implants ($p < 0.0001$), likewise revealing an inferior outcome for implants restored with anatomical crowns. Fracture resistance of 1-piece implants was not affected by crown supply ($p = 0.080$).

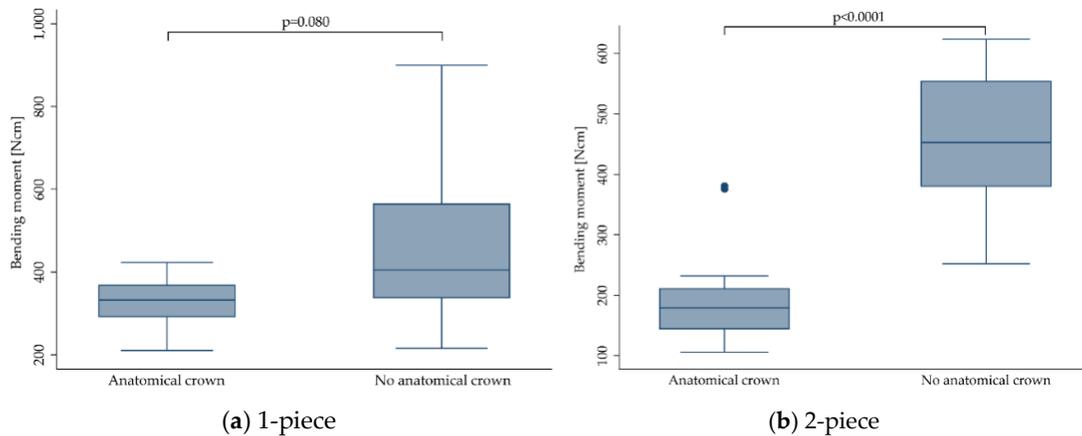


Figure 6. Boxplots showing the bending moment at the time point of fracture depending on the crown supply for 1- (a) and 2-piece (b) zirconia implants. Whiskers are used to represent all samples lying within 1.5 times the interquartile range. Dots represent outliers. Detailed data can be found in Tables 3 and 4.

3.3.6. Abutment Preparation and Implant-Abutment-Connection (IAC)

Of the 1-piece implants ($n = 495$), 112 abutments were prepared/modified by grinding [12,18,22,29], whereas 383 abutments remained untouched until fracture. In most cases, abutment preparation should simulate a clinically relevant situation of a 1-piece implant installed in anterior regions of the mouth. In both groups, some implants were restored with anatomically shaped incisor crowns, and some did not receive any reconstruction. Grinding of the abutment (411.3 ± 126.2 Ncm) resulted in a significantly reduced bending moment at the time point of fracture compared to non-grounded implants (436.5 ± 156.5 Ncm, $p < 0.0001$; Figure 7a).

Of the two-piece implants included in the present review ($n = 236$), 159 abutments were assembled by screw retention [13,16,19,21,24,26]. Most screws were made from titanium, but also gold and polyetheretherketone (PEEK; in one study, carbon-fiber-reinforced [26]) were used. The remaining 77 two-piece implants were irreversibly assembled by adhesive bonding [13,19,27,28,30]. The type of abutment retention (screw-retained: 327.5 ± 179.0 Ncm, bonded: 217.0 ± 86.0 Ncm) did not affect the fracture resistance ($p = 0.584$; Figure 7b).

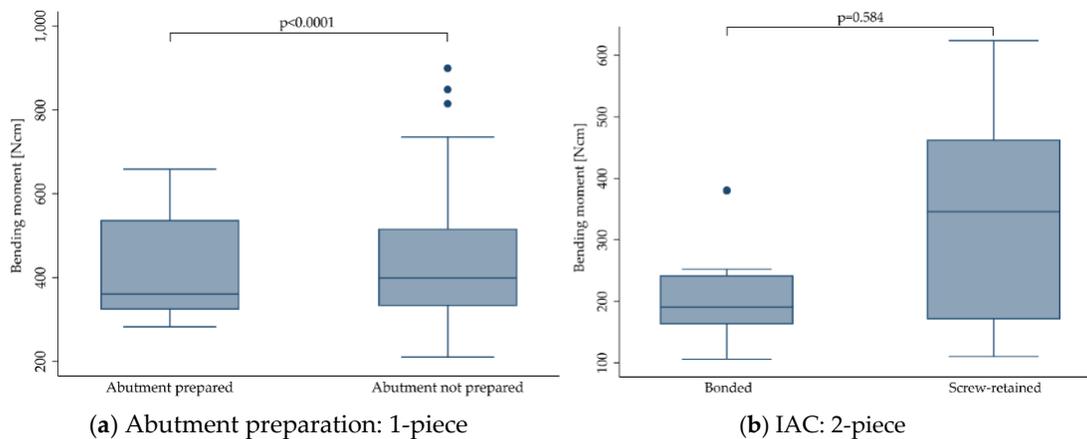


Figure 7. Boxplots showing the bending moment at the time point of fracture depending on the abutment preparation for 1-piece (a) and depending on the implant-abutment-connection (IAC) for 2-piece (b) zirconia implants. Whiskers are used to represent all samples lying within 1.5 times the interquartile range. Dots represent outliers. Detailed data can be found in Tables 3 and 4.

3.3.7. Thermal Aging

Regardless of the implant design, in 297 implants, no aging was induced prior to static loading to fracture, whereas 124 implants were subjected to a high temperature (HT) treatment in a humid environment, ranging from 60 up to 134 °C for different time periods lasting from 5–30 h (134 °C) [15,25] to 60 days (85 °C) [21,26]. High temperature treatment was applied in combination or during dynamic loading or alone. The remaining 310 implants were subjected to a thermal cycling (TC) procedure, exposing the samples to a changing water bath set at 5 and 55 °C [12,16,18–20,22,27–30]. The latter was mostly performed during dynamic loading in a chewing simulation device. Compared to untreated implants (406.2 ± 180.4 Ncm), neither HT treatment (392.9 ± 115.9 Ncm) nor TC (355.5 ± 171.7 Ncm) did affect the fracture resistance ($p = 0.446$). This did not change when calculating the outcome for 1- ($p = 0.538$) and 2-piece implants ($p = 0.776$) separately (Figure 8).

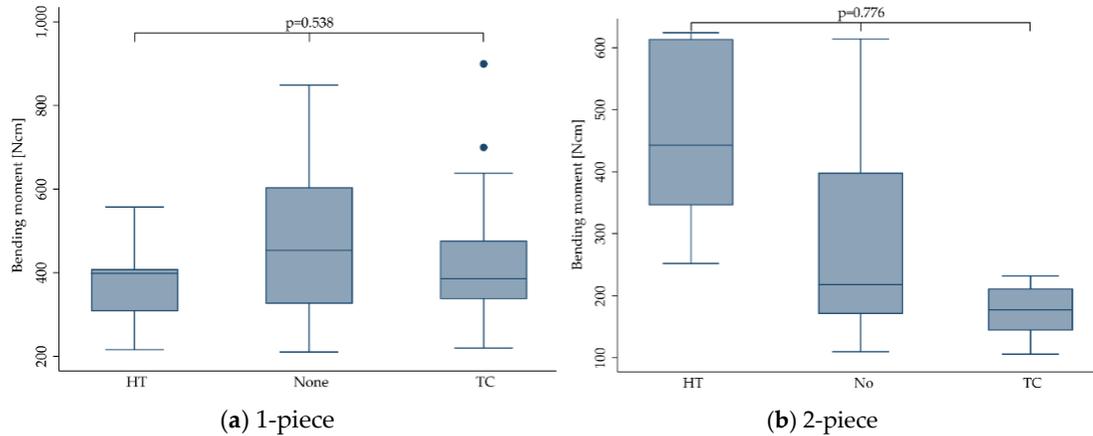


Figure 8. Boxplots showing the bending moment at the time point of fracture, depending on the thermal aging conditions (none, HT = high temperature, TC = thermal cycling) for 1- (a) and 2-piece (b) zirconia implants. Whiskers are used to represent all samples lying within 1.5 times the interquartile range. Dots represent outliers. Detailed data can be found in Tables 3 and 4.

3.3.8. Dynamic Loading

The effect of dynamic loading was evaluated from different perspectives. The simplest one assigned the included implants to two categories subjected to either no dynamic loading procedure (“No”) or those being subjected to dynamic loading (“Yes”; Figure 9, Table 4). Furthermore, the effect of dynamic loading was evaluated regarding the dynamically “applied load”, ranging from 45 [30] up to more than 500 N [17], or regarding the “amount of cycles” ranging from 1.2 [12,16,18,22,28–30] to 10 million [13,20,21,26] loading cycles. Finally, a combination of “applied load” and “amount of cycles” was used to form six groups, as mentioned in Section 2.7 (Figure 10).

When pooling the extracted data for 1- and 2-piece implants, dynamic loading did not affect the fracture resistance (dynamically-loaded implants showed a mean bending moment at the time point of fracture of 389.4 ± 169.2 Ncm compared to 383.2 ± 166.3 Ncm calculated for non-loaded implants ($p = 0.410$)). This did not change when evaluating 1- and 2-piece implants separately ($p > 0.474$). Solely the category “applied load” was close to statistical significance ($p = 0.05$). However, none of the multiple pairwise comparisons comparing different dynamically applied loads showed a statistically significant difference ($p > 0.07$). When solely evaluating 2-piece implants, “amount of cycles” significantly affected the fracture resistance ($p < 0.0001$), whereas “applied load” ($p = 0.202$) and groups 1–6 respecting the applied load and the amount of cycles ($p = 0.056$) did not affect the outcome.

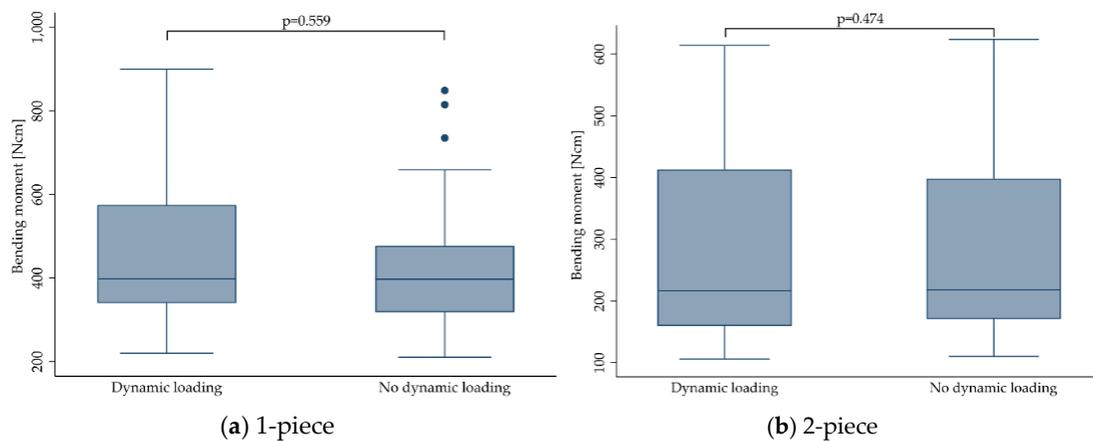


Figure 9. Boxplots showing the bending moment at the time point of fracture depending on dynamic loading (Yes: Implants were subjected to dynamic loading, No: Implants were not dynamically

loaded) for 1- (a) and 2-piece (b) zirconia implants. Whiskers are used to represent all samples lying within 1.5 times the interquartile range. Dots represent outliers. Detailed data can be found in Tables 3 and 4.

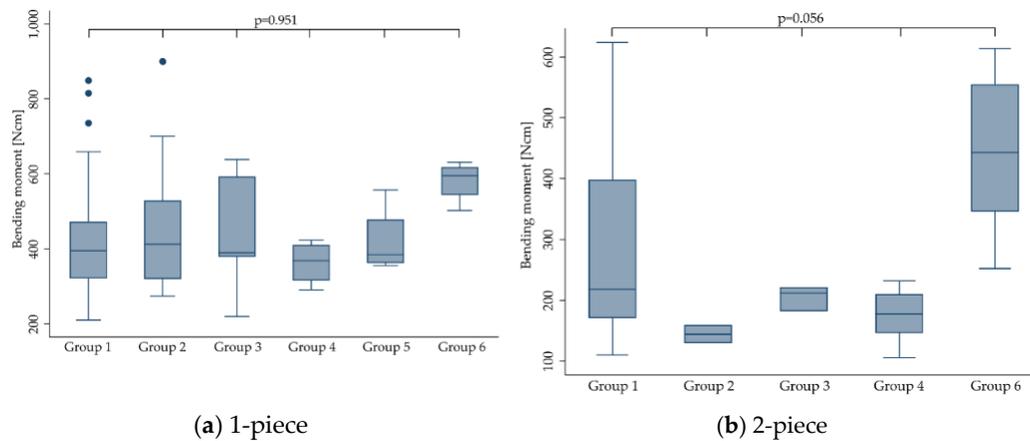


Figure 10. Boxplots showing the bending moment at the time point of fracture depending on dynamic loading conditions respecting the applied load and amount of cycles (as categorized in Section 2.7) for 1- (a) and 2-piece (b) zirconia implants. Whiskers are used to represent all samples lying within 1.5 times the interquartile range. Dots represent outliers. Detailed data can be found in Tables 3 and 4. No 2-piece implants were allocated to group 5.

4. Discussion

The present systematic review and meta-analysis included the data of 17 studies and two unpublished datasets. To be finally able to compare the outcomes of the included data, it was necessary to extract or calculate the bending moment at the time point of implant fracture [Ncm], since the mostly reported fracture load values [N] do not respect the leverage (length of the lever arm) and are therefore, if not considering a rigorously standardized embedding procedure as described in ISO 14801, not comparable to each other. Of the included 19 investigations/datasets, three studies reported the bending moment individually calculated for each included implant [13,20,22], whereas six studies [15,17,21,24–26] and the two included unpublished datasets fully respected ISO 14801 for embedding. Fully respecting this ISO implies the fixation of the endosseous part in a rigid clamping device or embedding in a material with a modulus of elasticity higher than 3 GPa. Moreover, the embedding/clamping level should respect a distance of 3.0 ± 0.5 mm apically from the nominal bone level, as specified in the manufacturer's instructions for use. Furthermore, implant abutments need to be equipped with a non-anatomical hemisphere designed to realize a distance of $= 11.0 \pm 0.5$ mm from the center of the hemisphere to the embedding level (Figure 11).

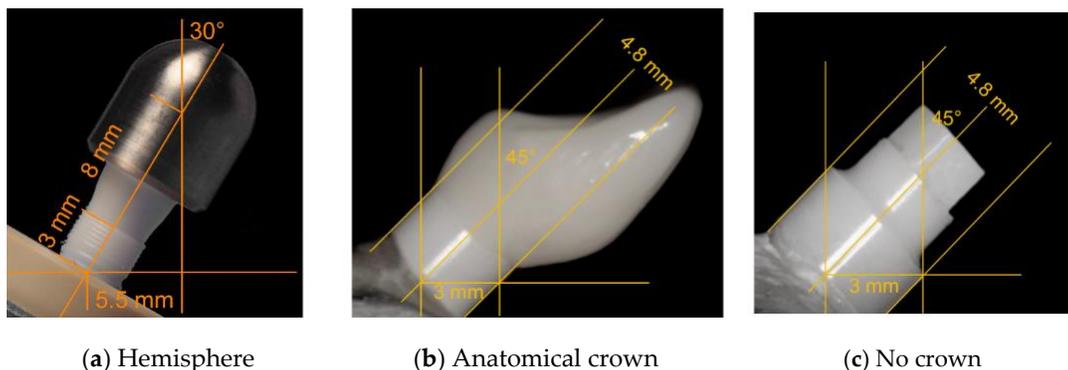


Figure 11. Exemplary schemes of embedded implants according to ISO 14801 (a) [21], equipped with an anatomically shaped incisor crown (b) or without any restorative supply (c) [20]. When embedding

the samples according to ISO 14801, the lever arm measures 5.5 mm. In the latter two cases, the lever arm needs to be individually calculated and reported.

When loading such samples with an angle of $= 30^\circ$ to the vertical, the lever arm (y) or bending moment (M) for this configuration can be calculated with the reported fracture load (F) by using Equation (1).

$$M = y \cdot F = \sin \alpha \cdot l \cdot F \quad (1)$$

This results in $= 0.55$ cm when embedding according to ISO 14801. For the aforementioned publications/datasets fully respecting ISO 14801 for embedding and reporting the fracture load values [N], the bending moment was therefore calculated by multiplying the fracture load with 0.55. Interestingly, some of the included investigations reported embedding according to ISO 14801, but solely adopted the embedding level (simulation of a bony recession of 3 mm), and sometimes the angulation (30°), but did not use a loading hemisphere, finally resulting in a lever arm different to 5.5 mm, as proposed by the ISO standard [16,19,27,28]. In most cases, anatomical crowns (maxillary premolars or incisors) made from ceramic materials were used instead of the hemisphere, finally resulting in altered lever arms and loading conditions. In the investigations of one group, the crown design and embedding procedure were described in detail (, and were reported), allowing us to calculate and [19,27,28]. To calculate the bending moment for the remaining studies, authors needed to provide the necessary data upon request or standardized photographs provided in the publications, or by the authors needed to allow the approximation of the lever arm by using an image analysis software (ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) [12,16,18,29,30]. In order to be able to compare the outcome of preclinical studies evaluating the fracture resistance of dental implants, it is therefore recommended to either fully adopt an ISO standard for the embedding procedure or to provide the bending moment additionally to the fracture load. Considering different lever arms due to different embedding procedures for the implants included in this systematic review and meta-analysis, one needs to keep in mind that dynamic loading prior to static loading to fracture can result in altered fatigue, even if the applied load was the same.

The heterogeneity of the included samples comprising a mixture of market-available products (finally sterilized and incorporating a micro-roughened surface) [15,16,22,24,26] but also prototype implants (e.g., with or without any surface post-processing) [13,19,21,25,28,30] represents a major limitation of the present systematic review and meta-analysis. However, it was shown that, for example, surface modifications like micro-roughening to enhance osseointegration or steam-sterilization can significantly compromise fracture strength and ageing kinetics [31,32].

Another shortcoming of this systematic review presents the fact that of the 19 included datasets, more than half (nine published and two unpublished studies) were at least partially authored by the collaborators of the current paper. This might be considered a reasonable risk of bias. However, the present review was conducted according to standardized guidelines, and the available literature was systematically screened on the basis of predefined search terms and inclusion criteria. Modifying the search strategy, outcome measure or inclusion criteria in consequence of unexpected or homogeneously authored findings would likewise present a source of bias.

Regarding the treatments, the included samples have been subjected to prior to loading, and six groups (representing different categories of loading conditions as indicated in Section 2.7) have been evaluated for heterogeneity of the outcome. As a result, no heterogeneity of the bending moments for groups 1–6 was found ($p = 0.612$). This did not change when stratifying the implants according to their design (1-piece: $p = 0.951$; 2-piece: $p = 0.056$). Therefore, it was decided to pool the data of all groups for any further calculations, and yet still, one can hardly generalize the present findings and apply them to a specific zirconia implant system.

No statistically significant influence of hydrothermal aging on the fracture resistance of zirconia implants was calculated in the present review. It is important to note that aging or so-called low-temperature degradation (LTD) can, depending upon the sample quality and surface conditions, result in both increased [21,25] and decreased [33] fracture load. This might be explained by the following: Assuming a zirconia sample surface with various process-related defects/impurities, the

largest defects/impurities are thought to act as “locus minoris resistentiae”, and can thereby be considered representative for the fracture resistance of this sample. Increased fracture load of such zirconia samples after a hydrothermal aging procedure is thought to be attributed to a transformed layer at the sample surface, inducing a compressive stress on the surface, tending to close a potential advancing crack at such existing defects/impurities located on the surface. This phenomenon is liable to cause an increase in the strength of the material, and was described for the first time three decades ago [34]. On the other side, at some point when the degradation process penetrates deeper into the material, the contribution from the aging may instead cause the strength of the same sample to be decreased, since once transformed to the monoclinic, zirconia grains cannot exhibit stress-induced phase transformation toughening anymore [33]. As an example, in the included investigation of Monzavi and co-workers [15] the effect of artificial aging on the mechanical resistance and micromechanical properties of commercially- and noncommercially-available zirconia dental implants was evaluated. In this study, the bending moment was significantly increased after aging for three of six groups, whereas two groups showed no influence of the aging procedure, and one group was negatively affected in terms of fracture resistance by the treatment [15]. When pooling the outcomes of the included studies showing positive, negative or no effects of LTD on the fracture resistance of zirconia implants in one dataset, as happened in the present meta-analyses, no effect of hydrothermal aging on the bending moment at the time point of fracture was calculated ($p > 0.446$). This, however, might be misleading, since several of the included studies indeed showed that aging can significantly affect the fracture resistance. However, due to the explanation given at the beginning of this paragraph, both in a negative or positive way. Therefore, missing significance, as calculated for pooled data in this review, should not be interpreted as an argument to refrain from aging tests of a zirconia implant system prior to market release. Therefore, pooling the data from different studies using the different conditions of thermal aging needs to be considered a limitation of the present review. It is discussed in the literature that the present amount of transformation to the monoclinic on the surface of as-delivered zirconia implants can be decisive for the ongoing fracture resistance after further hydrothermal aging procedures. In detail, implants showing no or very limited transformation to the monoclinic when released to the market (e.g., due to final temperature annealing [35] or manufacturing by ceramic injection-molding [21,25]) were observed to be less fracture-resistant in the original as-delivered state, but significantly gained fracture resistance due to increasing compressive stress at the sample surface after transformation to the monoclinic occurred. In contrast, samples already revealing a transformed layer of several micrometers (e.g., due to subtractive manufacturing or post-processing steps like sandblasting in order to roughen the surface to enhance osseointegration [26]) mostly do not benefit from further aging by means of an increased fracture resistance. Besides the amount of already transformed grains, implant surface topography showed to have a significant impact on aging susceptibility and its impact on fracture resistance [32,36]. As an example, implants structured with porous or alveolar surfaces were more likely to be negatively affected by aging procedures due to interconnected porosities in the surface layer, offering a path for the transformation to start at every surface accessible by water [25]. Finally, a layer structured in this way can be transformed in a shorter period of time.

Of the implants included in the present investigation, 209 of 731 were restored with anatomically-shaped crowns [16,19,20,27–30]. Most of these crowns were designed as maxillary central incisors, and were manufactured from: lithium disilicate [20], veneered [29] or monolithic [19,27,28] zirconia, or porcelain fused to metal [30]. Another included study restored the implants with maxillary first premolar restorations made from lithium disilicate [16], whereas Joda and collaborators restored the implants with non-anatomical hemispheres likewise made from lithium disilicate [24].

Most of the included studies not restoring the implants with anatomically-shaped crowns were conducted by adopting ISO 14801. According to this standard, the loading force shall be applied to the hemispherical loading surface, by a loading device with a plane surface normal to the loading direction of the machine, without additional horizontal loading forces. In contrast, especially incisor crowns present an inclined plane when loaded during the dynamic and finally static loading

procedure, resulting in an increased shear force. Additionally, some investigations applied horizontal forces during the dynamic loading procedure (as it happens in the oral cavity), causing further fatigue of the sample [20,29,30]. Therefore, not the restoration itself, but the altered investigational setup, resulting in increased shear forces and fatigue during static loading, and in some cases, precedent chewing simulation might be considered responsible for decreased fracture resistance. Nonetheless, this finding should be taken into account when drafting international standards in order to guarantee clinical safety, since the anatomical reconstruction of zirconia oral implants and horizontal shear forces during loading represent clinical reality. Regarding the nature or location of failure, 1-piece implants mostly fractured at the embedding level or slightly below, with crack initiation on the tensile side of the implant. As described in the included studies, it seems that the fracture mode was not affected by crown supply. In 2-piece implants, fracture modes were generally observed to be highly heterogeneous, depending on the mode of assembly and the materials used.

When it comes to clinical reality, the fracture resistance of a zirconia implant should finally withstand the maximum voluntary bite forces of the patients. Nonetheless, one cannot find the definition of any indication specific (e.g., for implants installed in anterior or posterior regions) minimum value for the fracture strength of a zirconia implant in ISO 14801. This, as an example, is provided in detail in ISO 6872 for ceramic materials used for reconstructions (e.g., crowns, bridges) in dentistry [37]. Taking the highest bending moment measured in vivo (95 Ncm) with the help of strain gauge abutments into account [38], and applying a safety buffer of 100%, one might consider a minimum fracture resistance of 200 Ncm sufficient to guarantee clinical safety. When applying this requirement to the included studies, mostly 2-piece prototype implants and implants with a reduced diameter (≤ 3.3 mm) did not meet this demand [19,24,27,28,30].

Of the zirconia implants included in the present investigation, 577 were manufactured from Y-TZP and 154 from ATZ. Overall, implant stability was significantly affected by the material, in favor of ATZ ($p = 0.002$). When evaluating 1- and 2-piece implants separately, however, only 1-piece implants made from ATZ performed better ($p = 0.001$), whereas 2-piece implants performed the same, regardless of the material selection ($p = 0.282$). This might be explained by the fact that 1-piece zirconia implants or even, as an example, 2-piece titanium implants are mostly made from one single material (in the case of titanium: the implant, the abutment and the abutment screw are mostly fabricated from titanium). In contrast, most of the available 2-piece zirconia systems represent a multi-material complex comprising at least two or sometimes even three different materials. In some cases, only the implant body is manufactured from zirconia, whereas the screw (e.g., titanium or PEEK) and/or abutment (e.g., glass-fiber or polyetherketoneketone/PEKK) might be manufactured from different materials revealing different aging or degradation behavior during treatments (hydrothermal aging, dynamic loading), precedent to final static loading to fracture. To date, sound correlations to approximate intraoral aging conditions in an accelerated way in the dental laboratory are mostly available for zirconia ceramics, but missing for screw and abutment materials prone to degradation in aqueous environments, like e.g., polyetherketones [39,40]. In consequence, no standardized testing procedures were proposed to the present date, sufficiently evaluating multi-material, 2-piece implants regarding their fracture resistance, and individually respecting the degradation behavior of several included components. Regrettably, the sample size and heterogeneity of the extracted data gathered from 2-piece implants included in the present review did not allow for the statistical evaluation of a potential impact of the screw or abutment material on the fracture resistance of 2-piece zirconia implants. In one of the included studies, the aim was to measure the abutment rotation and fracture load of 2-piece zirconia implants screwed with three different abutment screw materials [16]. Implants and abutments of the included system were assembled with screws made from gold, titanium and PEEK.

As a result, no significant differences were found for these three materials, even if PEEK screws showed inferior results. When choosing PEEK as an abutment screw material, the incorporation of continuous carbon fibers proved to positively affect the maximum tensile strength of the screw [41]. However, a strengthening effect on the entire implant-abutment complex in case of zirconia implants still needs to be evidenced. In one of the included studies [26], a 2-piece ATZ implant system

assembled with a carbon-fiber-reinforced abutment screw showed to be non-inferior compared to a market-established 2-piece titanium implant of a highly comparable design regarding its fracture resistance.

5. Conclusions

The null hypothesis of the present review, supposing no distinction between treatments and features in relation to bending moment when statically loading a zirconia implant to fracture, needs to be partially rejected. The focused question can be answered as follows: In general, 1-piece implants can be considered more fracture resistant than 2-piece implants, even if some of the included studies showed very promising results for 2-piece zirconia implants. When focusing on 1-piece implants, implants made from ATZ are more fracture resistant than implants made from Y-TZP. Due to its negative impact on fracture resistance, abutment preparation of 1-piece zirconia implants should be avoided. When drafting international standards to guarantee clinical safety, one should keep in mind that the loading of anatomically shaped crowns might result in the decreased fracture resistance of zirconia implants compared to non-anatomical loading hemispheres, as mentioned in ISO 14801. Further research is needed to define adequate hydrothermal aging and dynamic loading conditions for 2-piece ceramic implants, nowadays mostly comprising a multi-material complex.

Author Contributions: Conceptualization, B.C.S.; methodology, B.C.S. and A.B.; validation, S.P., M.v.S.-L., F.B. and K.V.; statistical analysis, K.V.; writing—original draft preparation, B.C.S. and A.B.; writing—review and editing, S.P., K.V., R.K., F.B. and M.v.S.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité—Universitätsmedizin Berlin.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Appendix A

Table A1. Articles excluded after screening of the full-texts.

First Author	Year	Ref.	Reason for Exclusion
Young	1972	[42]	Narrative review
Kohal	2006	[43]	Root analogue implants
Silva	2009	[44]	No static loading to fracture (step-stress fatigue)
Silva	2011	[45]	No static loading to fracture (pendulum impact tester)
Van Dooren	2012	[46]	Narrative review and case report
Iijima	2013	[47]	No evaluation of dental implants (discs)
Mobilio	2013	[48]	No static loading to fracture (strain measurements), <5 samples
Sanon	2013	[36]	No static loading to fracture (step-stress fatigue)
Cattani-Lorente	2014	[31]	No evaluation of dental implants (bar-shaped samples)
Rohr	2015	[49]	Fracture on the restoration level
Kamel	2017	[50]	Calculation of bending moment not possible, no author response
Karl	2017	[51]	No static loading to fracture (insertion torque measurements)
Korabi	2017	[52]	No static loading to fracture (finite element analysis)
Monzavi	2017	[53]	No static loading to fracture (accelerated aging only)
Zietz	2017	[54]	No zirconia implants
Baumgart	2018	[55]	No static loading to fracture
Rohr	2018	[56]	Fracture on the restoration level
Zaugg	2018	[57]	Fracture on the restoration level
Faria	2019	[58]	No evaluation of dental implants (discs)
Nueesch	2019	[59]	Fracture on the restoration level
Rohr	2019	[60]	Fracture on the restoration level
Scherrer	2019	[61]	Fractographic analysis of clinically fractured zirconia implants
Siddiqui	2019	[62]	Cyclic fatigue w/o subsequent fracture loading

References

1. Bosshardt, D.D.; Chappuis, V.; Buser, D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: Current knowledge and open questions. *Periodontol. 2000* **2017**, *73*, 22–40, doi:10.1111/prd.12179.
2. Kniha, K.; Kniha, H.; Grunert, I.; Edelhoff, D.; Holzle, F.; Modabber, A. Esthetic Evaluation of Maxillary Single-Tooth Zirconia Implants in the Esthetic Zone. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* **2019**, *39*, e195–e201, doi:10.11607/prd.3282.
3. Fretwurst, T.; Nelson, K.; Tarnow, D.P.; Wang, H.L.; Giannobile, W.V. Is Metal Particle Release Associated with Peri-implant Bone Destruction? An Emerging Concept. *J. Dent. Res.* **2018**, *97*, 259–265, doi:10.1177/0022034517740560.
4. Sanz, M.; Noguerol, B.; Sanz-Sanchez, I.; Hammerle, C.H.F.; Schliephake, H.; Renouard, F.; Sicilia, A.; Cordaro, L.; Jung, R.; Klinge, B.; et al. European Association for Osseointegration Delphi study on the trends in Implant Dentistry in Europe for the year 2030. *Clin. Oral Implant. Res.* **2019**, *30*, 476–486, doi:10.1111/clr.13431.
5. Sennerby, L.; Dasmah, A.; Larsson, B.; Iverhed, M. Bone tissue responses to surface-modified zirconia implants: A histomorphometric and removal torque study in the rabbit. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2005**, *7*, S13–S20.
6. Pieralli, S.; Kohal, R.-J.; Lopez Hernandez, E.; Doerken, S.; Spies, B.C. Osseointegration of zirconia dental implants in animal investigations: A systematic review and meta-analysis. *Dent. Mater.* **2018**, *34*, 171–182, doi:10.1016/j.dental.2017.10.008.
7. Pieralli, S.; Kohal, R.J.; Jung, R.E.; Vach, K.; Spies, B.C. Clinical Outcomes of Zirconia Dental Implants: A Systematic Review. *J. Dent. Res.* **2017**, *96*, 38–46, doi:10.1177/0022034516664043.
8. Prithviraj, D.R.; Gupta, V.; Muley, N.; Sandhu, P. One-piece implants: Placement timing, surgical technique, loading protocol, and marginal bone loss. *J. Prosthodont.* **2013**, *22*, 237–244, doi:10.1111/j.1532-849X.2012.00928.x.
9. Östman, P.O.; Hellman, M.; Albrektsson, T.; Sennerby, L. Direct loading of Nobel Direct and Nobel Perfect one-piece implants: A 1-year prospective clinical and radiographic study. *Clin. Oral Implant. Res.* **2007**, *18*, 409–418, doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01346.x.
10. Cionca, N.; Hashim, D.; Mombelli, A. Zirconia dental implants: Where are we now, and where are we heading? *Periodontol. 2000* **2017**, *73*, 241–258, doi:10.1111/prd.12180.
11. Spies, B.C.; Witkowski, S.; Vach, K.; Kohal, R.J. Clinical and patient-reported outcomes of zirconia-based implant fixed dental prostheses: Results of a prospective case series 5 years after implant placement. *Clin. Oral Implant. Res.* **2018**, *29*, 91–99, doi:10.1111/clr.13072.
12. Kohal, R.J.; Wolkewitz, M.; Tsakona, A. The effects of cyclic loading and preparation on the fracture strength of zirconium-dioxide implants: An in vitro investigation. *Clin. Oral Implant. Res.* **2011**, *22*, 808–814.
13. Spies, B.C.; Nold, J.; Vach, K.; Kohal, R.J. Two-piece zirconia oral implants withstand masticatory loads: An investigation in the artificial mouth. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2016**, *53*, 1–10.
14. Frigan, K.; Chevalier, J.; Zhang, F.; Spies, B.C. Is a Zirconia Dental Implant Safe When It Is Available on the Market? *Ceramics* **2019**, *2*, 568–577.
15. Monzavi, M.; Zhang, F.; Meille, S.; Douillard, T.; Adrien, J.; Noubissi, S.; Nowzari, H.; Chevalier, J. Influence of artificial aging on mechanical properties of commercially and non-commercially available zirconia dental implants. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2020**, *101*, 103423.
16. Stimmelmayer, M.; Lang, A.; Beuer, F.; Mansour, S.; Erdelt, K.; Krennmair, G.; Guth, J.F. Mechanical stability of all-ceramic abutments retained with three different screw materials in two-piece zirconia implants—an in vitro study. *Clin. Oral Investig.* **2019**, doi:10.1007/s00784-019-03043-3.
17. Ding, Q.; Zhang, L.; Bao, R.; Zheng, G.; Sun, Y.; Xie, Q. Effects of different surface treatments on the cyclic fatigue strength of one-piece CAD/CAM zirconia implants. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2018**, *84*, 249–257.
18. Kohal, R.J.; Wolkewitz, M.; Mueller, C. Alumina-reinforced zirconia implants: Survival rate and fracture strength in a masticatory simulation trial. *Clin. Oral Implant. Res.* **2010**, *21*, 1345–1352.
19. Preis, V.; Kammermeier, A.; Handel, G.; Rosentritt, M. In vitro performance of two-piece zirconia implant systems for anterior application. *Dent. Mater.* **2016**, *32*, 765–774.
20. Kohal, R.J.; Kilian, J.B.; Stampf, S.; Spies, B.C. All-Ceramic Single Crown Restoration of Zirconia Oral Implants and Its Influence on Fracture Resistance: An Investigation in the Artificial Mouth. *Materials* **2015**, *8*, 1577–1589, doi:10.3390/ma8041577.

21. Spies, B.C.; Maass, M.E.; Adolfsson, E.; Sergo, V.; Kiemle, T.; Berthold, C.; Gurian, E.; Fornasaro, S.; Vach, K.; Kohal, R.J. Long-term stability of an injection-molded zirconia bone-level implant: A testing protocol considering aging kinetics and dynamic fatigue. *Dent. Mater.* **2017**, *33*, 954–965.
22. Spies, B.C.; Sauter, C.; Wolkewitz, M.; Kohal, R.J. Alumina reinforced zirconia implants: Effects of cyclic loading and abutment modification on fracture resistance. *Dent. Mater.* **2015**, *31*, 262–272.
23. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* **2009**, *6*, e1000097, doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
24. Joda, T.; Voumard, B.; Zysset, P.K.; Bragger, U.; Ferrari, M. Ultimate force and stiffness of 2-piece zirconium dioxide implants with screw-retained monolithic lithium-disilicate reconstructions. *J. Prosthodont. Res.* **2018**, *62*, 258–263.
25. Sanon, C.; Chevalier, J.; Douillard, T.; Cattani-Lorente, M.; Scherrer, S.S.; Gremillard, L. A new testing protocol for zirconia dental implants. *Dent. Mater.* **2015**, *31*, 15–25.
26. Spies, B.C.; Fross, A.; Adolfsson, E.; Bagegni, A.; Doerken, S.; Kohal, R.J. Stability and aging resistance of a zirconia oral implant using a carbon fiber-reinforced screw for implant-abutment connection. *Dent. Mater.* **2018**, *34*, 1585–1595.
27. Kammermeier, A.; Rosentritt, M.; Behr, M.; Schneider-Feyrer, S.; Preis, V. In vitro performance of one- and two-piece zirconia implant systems for anterior application. *J. Dent.* **2016**, *53*, 94–101.
28. Rosentritt, M.; Hagemann, A.; Hahnel, S.; Behr, M.; Preis, V. In vitro performance of zirconia and titanium implant/abutment systems for anterior application. *J. Dent.* **2014**, *42*, 1019–1026.
29. Andreiotelli, M.; Kohal, R.-J. Fracture Strength of Zirconia Implants after Artificial Aging. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2009**, *11*, 158–166.
30. Kohal, R.; Finke, H.C.; Klaus, G. Stability of Prototype Two-Piece Zirconia and Titanium Implants after Artificial Aging: An In Vitro Pilot Study. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2009**, *11*, 323–329.
31. Cattani-Lorente, M.; Scherrer, S.S.; Durual, S.; Sanon, C.; Douillard, T.; Gremillard, L.; Chevalier, J.; Wiskott, A. Effect of different surface treatments on the hydrothermal degradation of a 3Y-TZP ceramic for dental implants. *Dent. Mater.* **2014**, *30*, 1136–1146.
32. Chevalier, J.; Loh, J.; Gremillard, L.; Meille, S.; Adolfson, E. Low-temperature degradation in zirconia with a porous surface. *Acta Biomater.* **2011**, *7*, 2986–2993, doi:10.1016/j.actbio.2011.03.006.
33. Kim, H.T.; Han, J.S.; Yang, J.H.; Lee, J.B.; Kim, S.H. The effect of low temperature aging on the mechanical property & phase stability of Y-TZP ceramics. *J. Adv. Prosthodont.* **2009**, *1*, 113–117, doi:10.4047/jap.2009.1.3.113.
34. Virkar, A.V.; Huang, J.L.; Cutler, R.A. Strengthening of oxide ceramics by transformation-induced stress. *J. Am. Ceram. Soc.* **1987**, *70*, 164–170, doi:10.1111/j.1151-2916.1987.tb04952.x.
35. Fischer, J.; Schott, A.; Martin, S. Surface micro-structuring of zirconia dental implants. *Clin. Oral Implants Res.* **2016**, *27*, 162–166, doi:10.1111/clr.12553.
36. Sanon, C.; Chevalier, J.; Douillard, T.; Kohal, R.J.; Coelho, P.G.; Hjerpppe, J.; Silva, N.R. Low temperature degradation and reliability of one-piece ceramic oral implants with a porous surface. *Dent. Mater.* **2013**, *29*, 389–397, doi:10.1016/j.dental.2013.01.007.
37. Peixoto, H.E.; Bordin, D.; Cury, A.A.D.B.; Da Silva, W.J.; Faot, F. The role of prosthetic abutment material on the stress distribution in a maxillary single implant-supported fixed prosthesis. *Mater. Sci. Eng. C* **2016**, *65*, 90–96.
38. Morneburg, T.R.; Pröschel, P.A. In vivo forces on implants influenced by occlusal scheme and food consistency. *Int. J. Prosthodont.* **2003**, *16*, 481–486.
39. Aversa, R.; Apicella, A. Osmotic Tension, Plasticization and Viscoelastic response of amorphous Poly-Ether-Ether-Ketone (PEEK) equilibrated in humid environments. *Am. J. Eng. Appl. Sci.* **2016**, *9*, 565–573, doi:10.3844/ajeassp.2016.565.573.
40. Chevalier, J.; Cales, B.; Drouin, J.M. Low-Temperature Aging of Y-TZP Ceramics. *J. Am. Ceram. Soc.* **1999**, *82*, 2150–2154, doi:10.1111/j.1151-2916.1999.tb02055.x.
41. Schwitalla, A.D.; Abou-Emara, M.; Zimmermann, T.; Spintig, T.; Beuer, F.; Lackmann, J.; Muller, W.D. The applicability of PEEK-based abutment screws. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2016**, *63*, 244–251, doi:10.1016/j.jmbbm.2016.06.024.
42. Young, F.A., Jr. Ceramic tooth implants. *J. Biomed. Mater. Res.* **1972**, *6*, 281–296, doi:10.1002/jbm.820060103.
43. Kohal, R.J.; Klaus, G.; Strub, J.R. Zirconia-implant-supported all-ceramic crowns withstand long-term load: A pilot investigation. *Clin. Oral Implant. Res.* **2006**, *17*, 565–571.

44. Silva, N.R.; Coelho, P.G.; Fernandes, C.A.; Navarro, J.M.; Dias, R.A.; Thompson, V.P. Reliability of one-piece ceramic implant. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2009**, *88*, 419–426, doi:10.1002/jbm.b.31113.
45. Silva, N.R.; Nourian, P.; Coelho, P.G.; Rekow, E.D.; Thompson, V.P. Impact Fracture Resistance of Two Titanium-Abutment Systems Versus a Single-Piece Ceramic Implant. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2011**, *13*, 168–173.
46. Van Dooren, E.; Calamita, M.; Calgaro, M.; Coachman, C.; Ferencz, J.L.; Pinho, C.; Silva, N.R. Mechanical, biological and clinical aspects of zirconia implants. *Eur. J. Esthet. Dent.* **2012**, *7*, 396–417.
47. Iijima, T.; Homma, S.; Sekine, H.; Sasaki, H.; Yajima, Y.; Yoshinari, M. Influence of surface treatment of yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystal with hot isostatic pressing on cyclic fatigue strength. *Dent. Mater. J.* **2013**, *32*, 274–280, doi:10.4012/dmj.2012-247.
48. Mobilio, N.; Stefanoni, F.; Contiero, P.; Mollica, F.; Catapano, S. Experimental and numeric stress analysis of titanium and zirconia one-piece dental implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* **2013**, *28*, e135–e142.
49. Rohr, N.; Coldea, A.; Zitzmann, N.U.; Fischer, J. Loading capacity of zirconia implant supported hybrid ceramic crowns. *Dent. Mater.* **2015**, *31*, e279–e288.
50. Kamel, M.; Vaidyanathan, T.K.; Flinton, R. Effect of Abutment Preparation and Fatigue Loading in a Moist Environment on the Fracture Resistance of the One-Piece Zirconia Dental Implant. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* **2017**, *32*, 533–540.
51. Karl, M.; Scherg, S.; Grobecker-Karl, T. Fracture of Reduced-Diameter Zirconia Dental Implants Following Repeated Insertion. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* **2017**, *32*, 971–975.
52. Korabi, R.; Shemtov-Yona, K.; Rittel, D. On stress/strain shielding and the material stiffness paradigm for dental implants. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2017**, *19*, 935–943.
53. Monzavi, M.; Noumbissi, S.; Nowzari, H. The Impact of In Vitro Accelerated Aging, Approximating 30 and 60 Years In Vivo, on Commercially Available Zirconia Dental Implants. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2017**, *19*, 245–252.
54. Zietz, C.; Vogel, D.; Mitrovic, A.; Bader, R. Mechanical investigation of newly hybrid dental implants. *Biomedizinische Technik* **2017**, *62* (Suppl. 1), S447.
55. Baumgart, P.; Kirsten, H.; Haak, R.; Olms, C. Biomechanical properties of polymer-infiltrated ceramic crowns on one-piece zirconia implants after long-term chewing simulation. *Int. J. Implant. Dent.* **2018**, *4*, 16, doi:10.1186/s40729-018-0127-5.
56. Rohr, N.; Martin, S.; Fischer, J. Correlations between fracture load of zirconia implant supported single crowns and mechanical properties of restorative material and cement. *Dent. Mater. J.* **2018**, *37*, 222–228.
57. Zaugg, L.K.; Meyer, S.; Rohr, N.; Zehnder, I.; Zitzmann, N.U. Fracture behavior, marginal gap width, and marginal quality of vented or pre-cemented CAD/CAM all-ceramic crowns luted on Y-TZP implants. *Clin. Oral Implant. Res.* **2018**, *29*, 175–184.
58. Faria, D.; Pires, J.M.; Boccaccini, A.R.; Carvalho, O.; Silva, F.S.; Mesquita-Guimaraes, J. Development of novel zirconia implant's materials gradated design with improved bioactive surface. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2019**, *94*, 110–125.
59. Nueesch, R.; Conejo, J.; Mante, F.; Fischer, J.; Martin, S.; Rohr, N.; Blatz, M.B. Loading capacity of CAD/CAM-fabricated anterior feldspathic ceramic crowns bonded to one-piece zirconia implants with different cements. *Clin. Oral Implant. Res.* **2019**, *30*, 178–186.
60. Rohr, N.; Balmer, M.; Muller, J.A.; Martin, S.; Fischer, J. Chewing simulation of zirconia implant supported restorations. *J. Prosthodont. Res.* **2019**, *63*, 361–367, doi:10.1016/j.jpor.2019.02.002.
61. Scherrer, S.S.; Mekki, M.; Crottaz, C.; Gahlert, M.; Romelli, E.; Marger, L.; Durual, S.; Vittecoq, E. Translational research on clinically failed zirconia implants. *Dent. Mater.* **2019**, *35*, 368–388.
62. Siddiqui, D.A.; Sridhar, S.; Wang, F.; Jacob, J.J.; Rodrigues, D.C. Can Oral Bacteria and Mechanical Fatigue Degrade Zirconia Dental Implants in Vitro? *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2019**, *5*, 2821–2833.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Vollständige Publikationsliste

Dieser Dissertationsschrift liegt die einmalige Publikation der Promovendin mit dem Titel „**Fracture Resistance of Zirconia Oral Implants In Vitro: A Systematic Review and Meta-Analysis**“ zugrunde.

Autorenschaft: Annalena Bethke¹, Stefano Pieralli^{1,2}, Ralf-Joachim Kohal², Felix Burkhardt^{1,2}, Manja von Stein-Lausnitz¹, Kirstin Vach³ and Benedikt Christopher Spies^{1,2,*}

- 1 Department of Prosthodontics, Geriatric Dentistry and Craniomandibular Disorders, Charité— Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Aßmannshäuser Str. 4-6, 14197 Berlin, Germany; a.k.bethke@web.de (A.B.); stefano.pieralli@charite.de (S.P.); felix.burkhardt@charite.de (F.B.); manja.von-stein-lausnitz@charite.de (M.v.S.-L.)
- 2 Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Medicine, Center for Dental Medicine, Medical Center— University of Freiburg, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Germany; ralf.kohal@uniklinik-freiburg.de
- 3 Institute of Medical Biometry and Statistics, Faculty of Medicine, Medical Center—University of Freiburg, University of Freiburg, Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg, Germany; kv@imbi.uni-freiburg.de

* Correspondence: benedikt.spies@charite.de; Tel.: +49-30-450-662546
<https://doi.org/10.3390/ma13030562>

Received: 20 December 2019; Accepted: 21 January 2020; Published: 24 January 2020

Journal: “**Materials**”, published by MDPI: Multidisciplinary Digital Publishing Institute

Impact-Factor: 3.057 (Journal Summary List 2019)

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen an dieser Dissertation beteiligten Personen, den Koautoren/Innen sowie Verfassern/Innen der untersuchten Studien, bedanken.

Im Besonderen gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Benedikt Christopher Spies für seine unermüdliche Unterstützung, seine mühevollen Korrekturen und seine Geduld. Außerdem danke ich Frau Dr. Kerstin Vach und Dr. Stefano Pieralli für das Teilen Ihres Sachverstandes, sowie Prof. Dr. Florian Beuer, der mir ein Promotionsvorhaben an der Charité Berlin ermöglicht hat.

Auch möchte ich den Mitarbeitern/Innen aller Berliner Universitäten, der Universität Leipzig und der Staatsbibliothek zu Berlin danken, die sich über den Rahmen wissenschaftlicher Wissensvermittlung hinausgehend die Zeit genommen haben, individuelle Hilfestellung zu leisten.

Zuletzt danke ich von Herzen meiner Familie, meinen Freunden und dem Physiker meines Vertrauens, für Ihre Kritik und Ihre moralische Unterstützung. Ihre Begleitung hat mir geholfen, Hürden auf diesem Weg zu bewältigen und meine Dissertation zu vollenden.