

N.S. Stumpp¹, J. Eberhard¹, N.C. Gellrich¹, W. Geurtsen¹, H. Windhagen¹,
A. Haverich¹, T. Lenarz¹, W. Heuer¹, M. Stiesch¹

Die Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe (BIT)

*The biobank for biofilms implants and
associated tissues (BIT)*



N.S. Stumpp

Einleitung: Die Biobank BIT (*Biofilms, Implants and associated Tissues*) wurde im Jahr 2009 an der Medizinischen Hochschule Hannover als eine wichtige Verknüpfung zwischen der klinischen Tätigkeit in der Zahn- und Humanmedizin und den Grundlagenwissenschaften für den Bereich biofilmbedingte Implantatinfektionen gegründet. Die Untersuchung einer großen Anzahl qualitativ hochwertiger und klinisch exakt charakterisierter Proben ist eine wesentliche Voraussetzung für ein besseres Verständnis dieser entzündlichen Prozesse und soll durch den Aufbau und die Unterhaltung der Biobank BIT ermöglicht werden. Insbesondere können so die komplexen mikro- und molekularbiologischen Vorgänge, die zur Ausbildung einer Infektion führen, erforscht werden. Beispielhaft hierfür sind die Zusammenhänge zwischen oralem Gesundheitszustand und der Entstehung entzündlicher Prozesse außerhalb der Mundhöhle.

Material und Methode: Zu diesem Zweck werden Abstriche infizierter natürlicher und artifizieller Oberflächen, Implantate mit Biofilmanhaftungen als Ganzes, die assoziierten peri-implantären Gewebe sowie Körperflüssigkeiten wie Blut, Sulkus und Saliva für Forschungsvorhaben gesammelt. Es ist dabei im Sinne der medizinischen Forschung, keine Beschränkung des Probenmaterials auf einzelne Krankheitsbilder oder Regionen des Körpers vorzunehmen. Für die Umsetzung dieses Vorhabens wurde eine professionelle administrative und logistische Plattform für die zahlreichen klinischen Aktivitäten der Zahnmedizin sowie den natur- und ingenieurwissenschaftlichen Forschungseinrichtungen erschlossen, die nun einen einfachen Zugriff auf qualitativ hochwertiges und umfassend charakterisiertes Probenmaterial ermöglicht. Eine Vielzahl wichtiger Aspekte hinsichtlich des Datenschutzes, der Sammlungsprozesse und Probenverarbeitung mussten in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden.

Schlussfolgerung: Es sollen hier die grundlegenden Konzeptionen für den Aufbau und die Unterhaltung der Biobank BIT erläutert und deren Bedeutung für aktuelle und zukünftige Forschungsvorhaben aufgezeigt werden.

(Dtsch Zahnärztl Z 2012, 67: 260–264)

Schlüsselwörter: Biobank, Biofilm, (Zahn-)Implantat, Infektion, Gewebe, Sammlung, BIT

Introduction: The biobank BIT (*Biofilms, Implants and associated Tissues*) located at the Hannover Medical School was founded in 2009 as an important link between the clinical activities of the dental and human medicine as well as the fundamental research in the field of biofilm-related implant infections. The analysis of a great number of high quality, clinically well characterized samples is a fundamental premise for a better understanding of these inflammatory processes and should be accomplished by the establishment of the biobank BIT. Particularly, the complex micro- and molecular biological relationships that lead to the development of an infection can be analyzed in detail. Exemplary is the linkage between oral health status and the development of inflammatory processes outside the human mouth.

Material and Method: Therefore, it is in the sense of medical research that the samples collection is not restricted to certain disease patterns or body regions. As sample material, swabs of infected natural and artificial surfaces, whole implants with biofilm attachments, associated peri-implant tissues as well as body fluids like blood, sulcus and saliva are collected and conserved for research projects. For realization of this plan, a professional administrative and logistic platform for the numerous clinical activities of the dentistry as well as the natural scientific and the engineer scientific research facilities was set up, providing an easy access to high quality, well characterized sample materials. Therefore, a multitude of aspects concerning data security, sample collection and sample processing were taken into account.

Conclusion: In this article, the fundamental conceptions for the construction and maintenance of the biobank BIT are supposed to be explained and its importance for current and future research projects should be demonstrated.

Keywords: biobank, biofilm, (dental) implant, infection, tissues, collection, BIT

¹ Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde, Medizinische Hochschule Hannover

Peer-reviewed article: eingereicht: 13.10.2010, revidierte Fassung akzeptiert: 10.09.2011

DOI 10.3238/dzz.2012.0260-0264

Einleitung

Deutschlandweit werden ca. 1 Million Zahnimplantate jährlich inseriert [5]. Biofilmbedingte Infektionen stellen die häufigste Ursache für Implantatverluste dar und führen zu kostspieligen und die Patienten belastenden Eingriffen [11]. Orale Biofilme sind jedoch nicht nur Auslöser von Infektionen im Mundbereich, sondern spielen auch bei der Entstehung verschiedener anderer entzündlicher Prozesse im Körper eine wichtige Rolle. Bislang konnte ein Zusammenhang zwischen oralen Biofilmen und dem Auftreten systemischer Infektionen und Erkrankungen wie z. B. der Arteriosklerose, der Endokarditis und der Pneumonie [10, 12, 14, 15] sowie der Ausbildung von Implantatinfektionen in anderen Regionen des Körpers gezeigt werden [7]. Biofilmbedingte Implantatinfektionen führen in allen klinischen Disziplinen zu erheblichen Beeinträchtigungen, wie z. B. Funktionsverlusten der Implantate, Implantatlockerungen bis hin zu zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen bei der Infektion von kardiovaskulären Implantaten [1, 6, 8, 9, 17]. Die zunehmenden Möglichkeiten der medizinischen Forschung haben wesentlich dazu beigetragen, Ätiologie und Pathogenese derartiger Erkrankungen des Menschen aufzuklären und damit präventive, diagnostische und therapeutische Methoden zu eröffnen. Besonders der Einsatz molekularbiologischer Hochdurchsatztechnologien hat zu einer quantitativen Ausweitung der zur Verfügung stehenden Daten und damit zu rascherem Erkenntnisgewinn geführt [2, 3, 13, 19]. Heute können große Probenpools schnell und umfassend untersucht und auf Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse Rückschlüsse auf physiologische und pathologische Vorgänge im Menschen gezogen werden. Zur weiteren Untersuchung der Zusammenhänge und Wechselwirkungen bei der Entstehung biofilmbedingter Implantatinfektionen ist der Zugriff auf eine Vielzahl biofilmassoziiertes Proben wie Abstrichen von infizierten natürlichen und artifiziellen Oberflächen, infizierten Implantaten als Ganzes sowie zugehörigen peri-implantären Geweben und Körperflüssigkeiten, eine Grundvoraussetzung für den Erfolg von Studienprojekten. Der Zugang kann in Form einer

Biobank organisiert werden, die den Anwendern das benötigte Probenmaterial zur Verfügung stellt. Zusätzlich wird so die oftmals zeitaufwändige, projektbezogene Patientenrekrutierung umgangen und der Zeitrahmen von der Planung eines Forschungsprojektes bis zur Publikation der Ergebnisse stark verkürzt.

Ziele und Sammlungsschwerpunkte

Die Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe BIT (*Biofilms, Implants and associated Tissues*) an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) wurde mit dem Ziel gegründet, durch die prospektive und projektunabhängige Sammlung von Proben und Daten, wissenschaftliche Projekte bei der Untersuchung biofilmbedingter Infektionen zu fördern und zu unterstützen. Die Biobank BIT setzt dabei den Fokus auf die Sammlung von Biofilmapstrichen infizierter artifizierender und natürlicher Oberflächen, aller Arten von infektionsbedingt entnommenen Implantaten mit Biofilmanhaftungen sowie den jeweiligen assoziierten Geweben und Körperflüssigkeiten (Blut, Saliva, Sulkus) einschließlich der probenrelevanten Daten. Eine Kryokonservierung lebender Mikroorganismen ist nicht vorgesehen, sondern der Erhalt des Probenmaterials in einer Form, die eine spätere Isolation der für verschiedene molekularbiologische Verfahren wichtigen Analyte wie Nukleinsäuren, Proteine, Metabolite oder Boten-/ Signalstoffe zulässt. Ihre spätere Untersuchung soll helfen, ein besseres Verständnis von der Diversität und Zusammensetzung implantatassoziiertes Biofilme im menschlichen Körper zu erhalten und Rückschlüsse auf mögliche Infektionswege und -ursachen ziehen zu können. Um ein breites Probenspektrum für die Erforschung biofilmbedingter Implantatinfektionen zur Verfügung stellen zu können, gibt es außer einer Eingrenzung der Probenarten, keine direkte Beschränkungen der zu beprobenden Körperregionen und Krankheitsbilder. Es ist klar, dass dies keinesfalls auf eine wahllose Probeneinlagerung abzielt, sondern den teilnehmenden Institutionen die Möglichkeit eröffnet, sämtliches für die Untersuchung infektionsbiologischer

Fragestellungen als wertvoll erachtetes Probenmaterial zentral einzulagern.

Datenschutz

Die Asservierung humaner Explantate unterliegt in Deutschland dem Datenschutz. Grundsätzlich müssen alle Maßnahmen der Biobank von einer Ethikkommission genehmigt werden. Für das Biobank-Projekt BIT liegt ein zustimmendes Votum der lokalen Ethikkommission vor (Ethik Antrag Nr. 5544; Einrichtung einer Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe). Nach § 3 Abs. 9 des Bundesdatenschutzgesetzes zählen Gesundheitsdaten zu den besonderen Arten personenbezogener Daten, für die spezielle Verarbeitungsregeln gelten. Ausführlich nimmt das Gutachten des unabhängigen Landeszentrums für Datenschutz des Landes Schleswig-Holstein hierzu Stellung [16, 27]. Alle Probanden werden in mündlicher Form von ihrem behandelnden Arzt sowie schriftlich durch eine Probandeninformation über die Einlagerung ihrer Proben und die Speicherung ihrer Daten aufgeklärt. Natürlich setzt die Teilnahme eine unterschriebene Einwilligungserklärung voraus. Zu den gespeicherten Informationen gehören Angaben über Krankheiten und Behandlungsverläufe, Medikamenteneinnahmen, psychische Dispositionen, familiäre Situationen, Umweltdaten und Lebensstil. Diese Daten werden anhand eines allgemeinen Fragebogens sowie krankheitsspezifischer Fragebögen erfasst, die in Zusammenarbeit mit den beteiligten Kliniken entwickelt wurden. Im exemplarischen Fall der Entnahme eines Zahnimplantats umfasst ein krankheitsspezifischer Fragebogen den allgemeinen Gebisszustand, (bekannte) Zahnfleischerkrankungen, Häufigkeit der Zahnarztbesuche, allgemeine Mundhygiene, Lokalisation des Implantates, Implantattyp, Material und Art der Versorgung, Art der Befestigung, vorhandene Restbeziehung, Verweildauer sowie die klinischen Parameter (BOP, PI, PD, GCF, Rec) von vier Indexzähnen. Die Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe speichert alle Informationen in pseudonymisierter Form. Auf eine Anonymisierung und der damit verbundenen vollständigen Aufhebung des Personenbezugs wurde bewusst verzichtet, da die



Abbildung 1 Organigramm der Biobank BIT für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe.

Figure 1 Organization chart of the biobank BIT for biofilms, implants and associated tissues.

(Abb. 1: N.S. Stumpp)

mit den Proben und Daten durchgeführte Forschungsergebnisse zu Tage fördern könnte, die für den Spender von gesundheitlicher Bedeutung sind. Auch ist möglicherweise eine wiederholte Spenderbefragung notwendig oder eine Rückmeldung an den Spender angezeigt. Im Gegensatz zu anonymisierten fallen pseudonymisierte Daten unter den Anwendungsbereich der Datenschutzgesetze, da eine Zuordnungsfunktion erhalten bleibt. Ein direkter Personenbezug kann jedoch nur in berechtigten Ausnahmefällen durch einen leitenden Mitarbeiter der Biobank hergestellt werden und garantiert den höchstmöglichen Schutz vor dem unberechtigten Zugriff Dritter. In der Biobank BIT erfolgt die Pseudonymisierung mit Hilfe einer 9-stelligen Codenummer, die auf den Probengefä-

ßen sowohl mit Ziffern und Zeichen als auch in Form eines maschinell lesbaren zweidimensionalen (2D) Data Matrix Barcodes hinterlegt ist. Die geltenden Datenschutzgesetze gehen bei der Einlagerung von Proben und der Speicherung von Daten von einem Verbot mit Erlaubnisvorbehalt aus. Danach ist für die Zulässigkeit der Datenverarbeitung die Einwilligung des Betroffenen erforderlich. Damit ist die Datenerhebung und -verarbeitung in der Biobank nur auf freiwilliger Basis möglich. Aufgrund der zeitlich nicht begrenzten Lagerung von Probenmaterial ist zu bedenken, dass der Spender nicht überblickt, für welche zukünftigen Forschungsprojekte er sein Einverständnis erteilt hat. Folge der Freiwilligkeit ist, dass der Betroffene die Einwilligung jederzeit widerrufen kann.

Organisation und Satzung

Als eine universitäre Einrichtung wird die Biobank von den beteiligten Kliniken der MHH finanziell getragen und versteht sich als eine gemeinnützige Organisation. Sie stellt sicher, dass die beteiligten Kliniken und Institutionen in einem geprüften rechtlich-ethischen Rahmen agieren und ein umfassendes Qualitätsmanagement vorgehalten wird. Die Organisation der Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe ist in Abbildung 1 dargestellt und setzt sich aus dem Gatekeeper, einem wissenschaftlichen Beirat und einem Vorstand zusammen. Der Gatekeeper ist für die Koordination der Prozesse innerhalb der Biobank verantwortlich und delegiert den Proben- und Datenfluss. Er

ist berechtigt, die eingehenden Proben und Daten zu pseudonymisieren und stellt den Zugang und die Aufbereitung der Proben nach den in den *Standard Operating Procedures* (SOPs) festgehaltenen Qualitätsstandards sicher. Der Gatekeeper ist es auch, der eine Anfrage für die Bereitstellung von Proben für ein Forschungsprojekt entgegennimmt und prüft, ob die angeforderten Proben in ausreichender Menge und Qualität in der Biobank eingelagert sind. Das Ergebnis teilt er in Form eines kurzen Berichtes dem wissenschaftlichen Beirat und dem Vorstand mit.

Der wissenschaftliche Beirat ist mit Personen aus verschiedenen medizinischen und wissenschaftlichen Disziplinen besetzt. Die Aufgabe des wissenschaftlichen Beirates ist es, Anträge zur Auslagerung von Proben auf Grundlage der wissenschaftlichen Qualität zu prüfen und in diesen Fragen beratend den Vorstand zu unterstützen. Abschließend entscheidet der Vorstand der Biobank über Anträge zur Auslagerung der Proben. Prinzipiell erfolgt die Bereitstellung von Probenmaterial nur, wenn das durchzuführende Projekt im Zusammenhang mit biofilmbedingten Infektionen steht und der zu erwartende Erkenntnisgewinn diese rechtfertigt. Die verschiedenen Mechanismen für die Ein- und Auslagerung von Proben, die Einhaltung der Datenschutzrichtlinien und die Qualitätssicherung innerhalb der Biobank sind in einer Satzung niedergeschrieben. Sie dient dazu, die Interessen und Rechte aller an dem Prozess beteiligten Gruppen – Spender, Mitarbeiter, Ärzte und Wissenschaftler – zu berücksichtigen und Regeln zu entwickeln, die ein transparentes Verfahren ermöglichen.

Qualitätssicherung

Das Ziel der Biobank BIT ist es, für zukünftige Forschungsprojekte verschiedenster Arbeitsgruppen eine große Anzahl von Proben mit möglichst exakt charakterisierten Eigenschaften und von ausgezeichneter Qualität, verknüpft mit umfangreichen klinischen Daten, zur Verfügung zu stellen. Das wichtigste Instrument, um diese Standards zu gewährleisten, sind SOPs. Diese schreiben vor, wie Proben gelagert werden, wie sie verarbeitet werden und unter welchen

Bedingungen diese nicht mehr in die Biobank eingelagert werden können. Exemplarisch ist ein Ausfall der Kühlung von mehr als 30 Minuten oder eine Kontamination im Verlauf der Entnahme zu nennen, beispielsweise durch Kontakt des Implantates mit einem unsterilen Aufbewahrungsgefäß oder einem versehentlichen Herunterfallen. Damit ist keine eindeutige Zuordnung anhaftender Mikroorganismen mehr möglich.

Darüber hinaus existieren SOPs, in denen die Aufarbeitung und Asservierung der Proben definiert werden. Neben diesen Regularien sind SOPs vorhanden, die Vorgehensweisen für den Datenzugang oder bei Widerruf einer Einwilligung beschreiben. Die Entwicklung dieser Arbeitsanweisungen ist ein kontinuierlicher Prozess, der durch Erfahrungen im Umgang mit Proben oder neuen personellen und räumlichen Gegebenheiten angetrieben wird und innerhalb der Grenzen vordefinierter Mindeststandards eine fortlaufende Prozessoptimierung gewährleisten soll.

Infrastruktur

Die von der Biobank bereitgestellte Infrastruktur muss alle Prozesse bedienen, die von der Probenregistrierung bis hin zur Bereitstellung von Probenmaterial für den Endverbraucher notwendig sind. Für die konzeptionelle Umsetzung werden teilnehmenden Institutionen Kryogegefäße für die Probensammlung zur Verfügung gestellt. Jedes Gefäß ist mit einem fortlaufenden, sich nicht wiederholenden 2D Barcode markiert, der als individuelle Signatur für die Probenregistrierung, Probenlagerung und Datenverwaltung dient. Im ersten Prozessschritt meldet der Benutzer die Proben im System der Biobank an. Von den Betreibern der Biobank werden dafür elektronische Formulare für die Erfassung von Proben und Probenmerkmalen bereitgestellt. Datensätze können auch nachträglich ergänzt und vervollständigt werden, solange die Mindestanforderungen an die Probencharakterisierung erfüllt sind. Diese minimalen Anforderungen umfassen die Angabe der Probenart, das Entnahmedatum und den Namen des behandelnden Arztes sowie des Patienten. Proben, die diese Minimalanforderungen nicht erfüllen, werden

verworfen. In der Biobank eingehende Proben werden durch Auslesen des 2D Barcodes mit einem Handscanner (smartSCANN DY, Panmobil, Köln) erfasst und den bei der Anmeldung gespeicherten Datensätzen zugeordnet. Abhängig von der Art des biologischen Materials kann eine Probenaufarbeitung für eine verbesserte Langzeitstabilität bzw. Probenqualität notwendig sein [4, 18]. Das biologische Material wird im Anschluss für eine Langzeitkonservierung bei -80°C eingelagert und der Lagerort in der Datenbank erfasst. Die Tiefkühlschränke verfügen über Datenlogger für eine kontinuierliche Temperaturaufzeichnung und machen die korrekte Temperierung des Probenmaterials jederzeit nachvollziehbar. Es wird kontinuierlich an einer weiteren Verbesserung der Prozesskette gearbeitet. Im Frühjahr 2011 wurde eine professionelle Probenverwaltungssoftware eingeführt und auf ein online-basiertes Anmeldesystem umgestellt. Diese Maßnahmen sollen helfen, die Benutzerfreundlichkeit weiter zu steigern, die Ausnutzung vorhandener Kühlflächen zu optimieren sowie gleichbleibend hohe Qualitätsstandards zu gewährleisten.

Ergebnisse und Diskussion

Die Biobank BIT für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe der MHH ist international die einzige Biobank, die Proben im Zusammenhang mit biofilmbedingten Implantatinfektionen asserviert. Nach ihrer Gründung im Jahr 2009 konnte sie sich erfolgreich an der Medizinischen Hochschule Hannover etablieren und logistische Strukturen für den Transport des fokussierten Probenmaterials sowie neue Probenlagerkapazitäten schaffen. Die enge Zusammenarbeit mit den Kliniken der unterschiedlichen zahnmedizinischen und chirurgischen Disziplinen an der MHH gewährleistet ein kontinuierliches Wachstum der Biobank. Bis heute konnte innerhalb der Medizinischen Hochschule Hannover eine Vielzahl von Kooperationen mit Forschungsgruppen ins Leben gerufen werden, die auf eingelagertes Probenmaterial der Biobank BIT zurückgreifen. Exemplarisch sind hier verschiedene Forschungsvorhaben zu nennen, die sich mit dem Zusammenhang von Oralkeimen und der Ausbildung von Bio-

filminfektionen auf Cochlea- und Mittelohrimplantaten, Paukenröhrchen, Herzschrittmachern sowie Herzklappenprothesen beschäftigen sowie deren Rolle im Zusammenhang mit Herz-/Kreislaufkrankungen, wie beispielsweise Arteriosklerose und Endokarditis, untersuchen.

Der Koordination des Sammlungsprozesses kommt gerade bei klinikübergreifenden und miteinander vernetzten Projekten eine besondere Bedeutung zu. Es hat sich gezeigt, dass die im Rahmen des Biobank-Projektes geschaffenen logistischen Strukturen geeignet sind, innerhalb der Medizinischen Hochschule Hannover, die teilweise sehr komplexen Anforderungen bei der Probensammlung in vollem Umfang zu erfüllen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn klinikübergreifende Studienvorhaben die mehrfache Beprobung von Patienten durch unterschiedliche Behandler erfordern.

Es bleibt ein erklärtes Ziel des Biobank-Projektes, die Probensammlung über die Grenzen der MHH hinaus auszuweiten. Die Biobank BIT ist auf den damit verbundenen Anstieg des Probenvolumens gut vorbereitet. Sie soll im Rahmen des bewilligten Neubaus des Niedersächsischen Zentrums für Bio-

medizintechnik/ Implantat-Forschung größere Probenlagerkapazitäten sowie eine technisch verbesserte Ausstattung zur Verfügung gestellt bekommen. Der Umzug wird voraussichtlich im Jahr 2014 erfolgen. Es ist geplant, dass die Biobank dann auch Aufgaben übernimmt, die im Sinne einer Forschungsdienstleistung über das reine Asservieren hinausgehen. Möglich sind die Isolierung primärer Zellkulturen aus Geweben sowie die routinemäßige Untersuchung der bakteriellen Diversität von Biofilmpflanzen. Letztere Analysen werden von der Biobank für interne sowie externe Kooperationspartner bereits durchgeführt. Zu den etablierten Methoden zählen spezifische PCR-basierte Nachweisverfahren sowie die Einzelstrang-Konformations-Polymorphismus-Analyse, die in Kombination mit der Sequenzanalyse die Identifikation der Bakterien einer Biofilmprobe auf Gattungs- bzw. Speziesebene erlaubt. Innerhalb der nächsten zwei Jahre ist zudem die Anschaffung eines Hochparallelsequenzierers der neuesten Generation vorgesehen. Dies wird die Analysegeschwindigkeit und die Genauigkeit von bakteriellen Diversitätsuntersuchungen nochmals erheblich verbessern. Damit wird eine weitere effektive

Nutzung der vorhandenen Proben möglich sein. Auch die Rückführung von Ergebnissen in die Datenspeicher, die mit Proben der Biobank gewonnen werden, ist eine attraktive Option, den Informationsgehalt der Biobank weiter zu steigern. Der wissenschaftliche Erfolg des Biobank-Projektes BIT bleibt jedoch in großem Maße davon abhängig, in wie weit andere Forschergruppen das Angebot zur Kooperation mit der Biobank BIT annehmen und eigene Studienvorhaben mit dem zur Verfügung stehenden Probenmaterial durchführen werden. DZZ

Interessenkonflikt: Die Autorin/ Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Korrespondenzadresse

Dr. Nico Sascha Stumpp
Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
E-Mail: stumpp.nico@mh-hannover.de

Literatur

- Antonelli PJ, Lee JC, Burne RA: Bacterial biofilms may contribute to persistent cochlear implant infection. *Otol Neurotol* 25, 953–957 (2004)
- Bosnjak H, Pavelic K, Kraljevic Pavelic S: Towards preventive medicine. High-throughput methods from molecular biology are about to change daily clinical practice. *EMBO Rep* 9, 1056–1060 (2008)
- Chen AH, Tsau YW, Lin CH: Novel methods to identify biologically relevant genes for leukemia and prostate cancer from gene expression profiles. *BMC Genomics* 11, 274 (2010)
- Elliott P, Peakman TC: The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol* 37, 234–244 (2008)
- Förster FW: Noch ohne Laser? Der Dioden- und Therapielaser – ein Anwendungsbericht. *Laser J* 1, 22–24 (2010)
- Heuer W et al.: Analysis of early biofilm formation on oral implants in man. *J Oral Rehabil* 34, 377–382 (2007)
- Kaar TK, Bogoch ER, Devlin HR: Acute metastatic infection of a revision total hip arthroplasty with oral bacteria after noninvasive dental treatment. *J Arthroplasty* 15, 675–678 (2000)
- Knigina L et al.: Treatment of patients with recurrent or persistent infection of cardiac implantable electronic devices. *Europace* 12, 1275–1281 (2010)
- Kuehn C et al.: Economic implications of infections of implantable cardiac devices in a single institution. *Eur J Cardiothorac Surg* 37, 875–879 (2010)
- Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I: Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 13, 547–558 (2000)
- Norowski PA, Bumgardner JD: Biomaterial and antibiotic strategies for peri-implantitis: a review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 88, 530–543 (2009)
- Okuda K, Kato T, Ishihara K: Involvement of periodontopathic biofilm in vascular diseases. *Oral Dis* 10, 5–12 (2004)
- Paakkonen V, Tjaderhane L: High-throughput gene and protein expression analysis in pulp biologic research: review. *J Endod* 36, 179–189 (2010)
- Paju S, Scannapieco FA: Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis* 13, 508–512 (2007)
- Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP: Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 22, 46–64 (2009)
- Schleswig-Holstein ULfD: Datentreuhänderschaft in der Biobank-Forschung. Schlussbericht v1.1/Teilprojekt 2, www.datenschutzzentrum.de/biobank/, (2009)
- Trampuz A, Widmer AF: Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis* 19, 349–356 (2006)
- Troyer D: Biorepository standards and protocols for collecting, processing, and storing human tissues. *Methods Mol Biol* 441, 193–220 (2008)
- Yeh CK et al.: Current development of saliva/ oral fluid-based diagnostics. *Tex Dent J* 127, 651–661 (2010)