



# Parodontalerkrankungen und Ernährung unter dem Blickpunkt des Mikrobioms in der Mundhöhle und des Darms

Zwischen dem menschlichen Mikrobiom und den Körperzellen bestehen wesentliche Wechselwirkungen, die sich im Verlauf der Evolution entwickelt haben. Durch moderne Technologien wie Metagenomik und Metabolomik sind diesbezüglich auch in der Parodontologie neue Einblicke möglich geworden. Bidirektionale Beziehungen zwischen Parodontitis und verschiedenen systemischen Erkrankungen mit inflammatorischer Komponente sind besonders bedeutsam. Es wird zunehmend deutlich, dass der Transfer von Bakterien eines dysbiotischen Mikrobioms der Mundhöhle in den Darm eine Dysbiose des Darm-Mikrobioms und damit chronische Erkrankungen verursachen kann. In letzter Zeit sind Prozesse der interzellulären Kommunikation in den Fokus des Interesses gerückt, die durch extrazelluläre Vesikel (EV) vermittelt werden. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass EV im Rahmen von Parodontalerkrankungen sowohl ein diagnostisches als auch ein therapeutisches Potenzial besitzen. Weil Faktoren der Ernährungsweise die Zusammensetzung der Mikrobiota in der Mundhöhle und im Darm beeinflussen, ist die Ernährung für die Prävention und Therapie von Parodontalerkrankungen ebenso wie von anderen systemischen chronischen Krankheiten wesentlich. Gesundheitsfördernde Wirkungen von Prä-, Pro- und Postbiotika stehen im Fokus der gegenwärtigen Forschung.

## Einleitung

Zusammenhänge zwischen Parodontitis und unterschiedlichen chronischen

systemischen Erkrankungen stellen einen wesentlichen Forschungsgegenstand dar<sup>1</sup>. In diese Beziehungen sind die Mikrobiome der Mundhöhle und des Darms grundlegend einbezogen. Aus den entsprechenden Mechanismen ergeben sich bedeutsame präventivmedizinische und therapeutische Aspekte. Moderne Methoden der Metagenomik und Metabolomik haben in den letzten Jahren umfassende neue Einblicke erbracht. Auch in der Parodontologie steht der durch extrazelluläre Vesikel ermöglichte interzelluläre Kommunikationsweg im Fokus des Interesses<sup>2</sup>.

Das orale und das gastrointestinale Mikrobiom bzw. die entsprechenden Mikrobiota sowie die Körperzellen befinden sich in ständiger Interaktion und die Entwicklung und Progression der Parodontitis sind in diese Wechselbeziehungen einbezogen<sup>3-5</sup>. Verschiedene systemische Erkrankungen einschließlich Diabetes mellitus wirken sich auf das orale Mikrobiom aus. Gleichzeitig sind einzelne Mikrobiota als Risikofaktoren für Stoffwechselerkrankungen zu betrachten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Dyslipidämie)<sup>6-8</sup>. Da das menschliche Mikrobiom durch alimentäre Faktoren beeinflusst wird, sind Fragen der Ernährungsweise von besonderem Interesse<sup>9-11</sup>.

## Körperzellen und Mikroorganismen des menschlichen Organismus

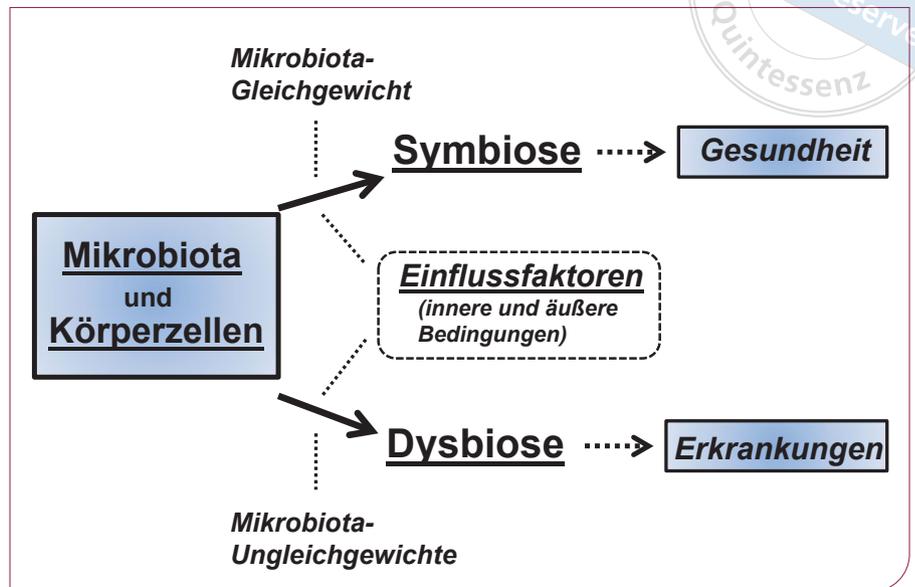
Für den menschlichen Organismus sind seine Körperzellen der einzelnen Gewebe und Organe charakteristisch. Andererseits wird er durch viele unterschiedliche Mikroorganismen besiedelt, durch Bakterien, Viren und Pilze. Mit den körperspezifischen Zellen befinden sie sich in beständiger Wechselwirkung. Die Anzahl der Körperzellen des Menschen wird mit zwischen 30 und 100 Bill. angegeben. Sie übertrifft damit die Zahl der auf der Erde lebenden Menschen um etwa das Tausendfache. Die Gesamtzahl der Mikroorganismen liegt in der gleichen Größenordnung; man nimmt sogar an, dass ihre Anzahl noch höher als diejenige der körperspezifischen Zellen ist. Mikroorganismen verteilen sich schwerpunktmäßig auf unterschiedliche Körperregionen des Menschen. Mund-, Nasen- und Rachenraum, Magen und insbesondere Darm, Urogenitaltrakt, Vagina und Haut sind Regionen mit hoher Besiedlungsdichte<sup>12</sup>. Innerhalb des internationalen Human genomprojekts war es möglich, das Genom der Körperzellen des Menschen zu sequenzieren<sup>13</sup>. Das Humanmikrobiomprojekt wurde mit dem Ziel etabliert, das Mikrobiom als Gesamtheit der Erbinformation von Mikroorganismen und damit der mikrobiellen Gene zu ermitteln<sup>14</sup>.

Prinzipiell bilden Körperzellen und Mikroorganismen metabolisch und funktionell eine Lebensgemeinschaft. Das heißt, sie befinden sich in Symbiose, die aufrechterhalten und beeinflusst wird durch verschiedene innere und äußere Faktoren. Entwicklungsgeschichtlich wird davon ausgegangen, dass über lange Zeiträume, über Millionen Jahre hinweg, eine Co-Evolution von Mikroorganismen und höheren Wirtsorganismen stattgefunden hat. Eine resultierende Symbiose infolge vorteilhafter Bedingungen spiegelt sich auch im Menschen wider<sup>12,15</sup>. Vielfältige

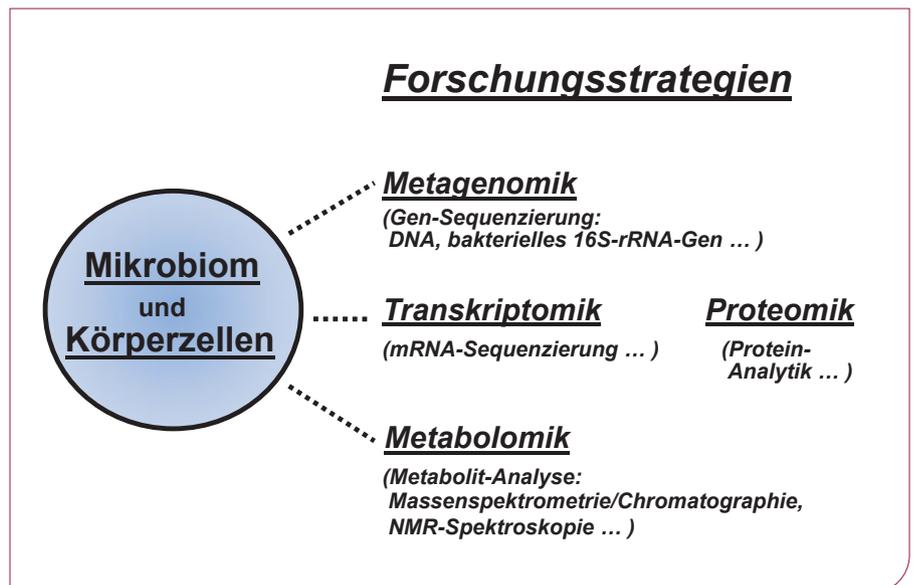
Wechselbeziehungen bestehen zwischen den Mikrobiota als Gesamtheit der Mikroorganismen und den Körperzellen, aber auch zwischen den einzelnen Mikrobiota untereinander. Der Zustand der Symbiose charakterisiert einen guten Gesundheitszustand. Ungleichgewichte zwischen den Mikrobiota innerhalb des Mikrobioms und eine Dysbiose bezüglich der Interaktionen mit Zellen verschiedener Gewebe und Organe sind mit einem erhöhten Krankheitsrisiko verbunden (Abb. 1).

Grundlage für das Verständnis dieser Zusammenhänge stellen in den letzten Jahren entwickelte Forschungsstrategien dar, die moderne Technologien der Metagenomik, Transkriptomik, Proteomik und Metabolomik einschließen (Abb. 2).

Im Rahmen der Metagenomik ist die Sequenzierung des Erbguts ohne vorausgehende Zellkultivierung möglich. Um Bakterien zu identifizieren, erfolgen Sequenzanalysen des 16S-ribosomalen RNA-Gens (16S-rRNA-Gen) nach dessen Amplifizierung mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Prinzipielle Unterschiede zum eukaryotischen 18S-rRNA-Gen ermöglichen so, dass bakterielle Mikrobiota spezifisch charakterisiert werden können<sup>12</sup>. In jüngster Zeit wurde eine neue Generation von Sequenzierungsmethoden entwickelt – das „Next generation sequencing“ (NGS). Hierdurch ist es möglich, bei hohen Durchsatzraten sämtliche Bakterien eines Mikrobioms zu erfassen<sup>16,17</sup>. Fortschritte auf den Gebieten der Transkriptomik (Untersuchungen zur Expressierung von Genen bzw. der Synthese von Messenger-RNA) und der Proteomik (Entschlüsselung der funktionellen Bedeutung der Proteine) beziehen sich sowohl auf Mikrobiota als auch auf Körperzellen. Strategien der Metabolomik unter Einsatz moderner analytischer Methoden sind darauf ausgerichtet, komplexe Beziehungen im Stoffwechsel und damit zwischen einzelnen Metaboliten zu analysieren<sup>12</sup>. Die Untersuchung biochemischer Netzwerke und bislang unbe-



**Abb. 1** Symbiose und Dysbiose von Mikroorganismen und Körperzellen wirken sich auf den Gesundheitszustand aus.



**Abb. 2** Forschungsstrategien, die dazu beitragen, Interaktionen innerhalb des Mikrobioms und mit körperspezifischen Zellen zu erfassen.

kannter Stoffwechselwege ist prinzipiell ebenso möglich wie die gezielte Analyse von bestimmten Metaboliten unter dem Gesichtspunkt der Diagnose und des Monitorings von Erkrankungen.

Durch die Sequenzierung des Mikrobioms und mithilfe von Metabolomik-Technologien können Informationen

darüber gewonnen werden, wie Mikrobiota einerseits untereinander und andererseits mit Körperzellen zusammenwirken – unter physiologischen und gleichfalls unter pathologischen Bedingungen. So werden Wege zu neuen präventiven und therapeutischen Möglichkeiten eröffnet.

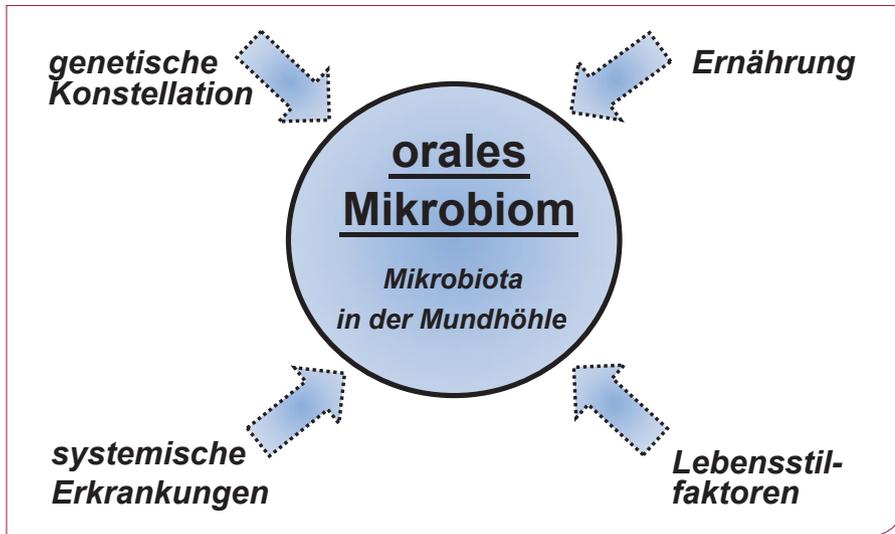


Abb. 3 Wesentliche Faktoren, die das orale Mikrobiom beeinflussen.

## Orales und gastro-intestinales Mikrobiom

Mit einer geschätzten Zahl von ca. 100 Mrd. Bakterien und über 700 möglichen unterschiedlichen bakteriellen Spezies sowie anderen Mikroorganismen, angesiedelt auf harten und weichen Oberflächen in der Mundhöhle, stellt das orale Mikrobiom in Symbiose mit den menschlichen Körperzellen eine Lebensgemeinschaft dar. In der Mundhöhle spielen verschiedenartige Habitate für die bakterielle Besiedlung eine Rolle – vor allem Zähne, Gingiva, Gingivasulkus, Zunge und Gaumen. Interzelluläre Kommunikation zwischen den Mikroorganismen und mit Körperzellen und hiermit verbundene Wechselbeziehungen im Stoffwechsel sind Grundlage physiologischer Prozesse, die sich auf den gesamten Organismus auswirken. So trägt das Mikrobiom in der Mundhöhle zur Verdauung von Nährstoffen bei, ist in die Synthese von Vitaminen wie Vitamin B<sub>12</sub> sowie in die Bildung von Stickstoffmonoxid einbezogen und unterstützt Immunreaktionen<sup>12</sup>. In den letzten Jahren konnte ein umfassenderes Bild des Mikrobioms in der Mundhöhle gewonnen werden. Bakterien stellen den

größten Anteil der Mikrobiota dar. Durch 16S-rRNA-Gen-Sequenzierung wurden Kultivierungsstudien bzw. mikroskopische Untersuchungen ergänzt<sup>3</sup>. Das gesunde orale Mikrobiom ist durch einen hohen Anteil an grampositiven aeroben Bakterien wie *Actinomyces naeslundii*, *Rothia aerea* und *Streptococcus sanguinis* gekennzeichnet. Einige gramnegative Bakterien wie *Fusobacterium nucleatum* stellen jedoch ebenfalls Komponenten des gesunden Mikrobioms dar. Die Parodontitis-Entwicklung ist mit weitreichenden Veränderungen verbunden, vor allem reichern sich verschiedene gramnegative Bakterien an. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola* stellen wesentliche Parodontitis-assoziierte Bakterien dar. Weiterhin können zahlreiche andere Spezies wie u. a. *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema maltophilum* und *Treponema socranskii* nachgewiesen werden. Dabei steigt die Biomasse der mit Parodontitis verbundenen Bakterien bis auf über die Hälfte der gesamten bakteriellen Biomasse an. Eine Reihe von Bakterien des oralen Mikrobioms wie *Campylobacter gracilis* und *Fusobacterium nucleatum ss. vincentii* bleiben bei Parodontalerkrankungen unverändert.

Interessanterweise ist bei Parodontitis die Mikrobiota-Diversität in der Mundhöhle erhöht, im Gegensatz zur Situation bei Karies. Veränderungen im Mikrobiom anderer Körperregionen, so auch im Darm-Mikrobiom, sind unter pathologischen Bedingungen allgemein durch eine verminderte Diversität gekennzeichnet<sup>3</sup>.

Zahlreiche Faktoren beeinflussen das Mikrobiom in der Mundhöhle bzw. die Menge und die Art der entsprechenden oralen Mikrobiota (Abb. 3).

Die genetische Konstellation und hiermit verbundene individuelle Wirkungen spielen eine wesentliche Rolle. So determiniert z. B. die ethnische Zugehörigkeit deutlich die orale mikrobielle Besiedlung<sup>15</sup>. Die Ernährungsweise und Faktoren des Lebensstils wie Rauchen und Mundhygiene sind von entscheidender Bedeutung. Weiterhin beeinflussen systemische Erkrankungen und antimikrobielle Therapien die Mikrobiota-Besiedlung. Das gastrointestinale Mikrobiom umfasst mikrobielle Lebensgemeinschaften im Magen, im Dün- und Dickdarm. Der Dickdarm stellt die Körperregion des Menschen mit der größten Besiedlungsdichte an Mikroorganismen dar. Das komplexe Ökosystem des Darm-Mikrobioms ist in zahlreiche regulative Funktionen im menschlichen Organismus einbezogen. Mikrobiota bzw. ihre Metabolite wie kurzkettige Fettsäuren in Form von Acetat, Propionat und Butyrat beeinflussen den Stoffwechsel und das hormonelle System, Darmbakterien sind für die Synthese von Vitaminen wesentlich, so von Vitamin K. Damit ist das Darm-Mikrobiom für den Gesundheitszustand des Menschen besonders relevant. Der Abbau von Ballaststoffen und die Wirkung von Probiotika sind zentrale Aspekte. Es bestehen weitreichende Wechselwirkungen mit dem Immunsystem und mit dem nervalen System des Körpers. Aktuelle Untersuchungen erweitern ständig den Blickpunkt auf grundlegende Zusammenhänge<sup>12,18,19</sup>.



Die Dysbiose von Darm-Mikrobiota ist mit verschiedenen Erkrankungen verbunden, u. a. mit Komponenten des metabolischen Syndroms<sup>19,20</sup>. Dabei ist es bedeutsam, dass auch Zusammenhänge mit dem oralen Mikrobiom bestehen. Orale Mikroorganismen gelangen in den Gastrointestinaltrakt und es ergeben sich Wechselwirkungen mit dem gastrointestinalen Mikrobiom. So wurde der Begriff einer Achse zwischen dem oralen und dem Darm-Mikrobiom geprägt. Die entsprechenden Beziehungen gehören zu Mechanismen, die systemischen Wirkungen von Parodontalerkrankungen zugrunde liegen<sup>21,22</sup>. Prozesse des biologischen Alterns und verschiedene Alters-assoziierte Erkrankungen sind eingeschlossen (u. a. Sarkopenie, sarkopene Adipositas, Insulinresistenz/Diabetes mellitus)<sup>23,24</sup>.

## Parodontitis – Mikrobiota in der Mundhöhle und im Darm – Systemische Erkrankungen

Es bestehen grundlegende Wechselbeziehungen zwischen der Parodontitis als multifaktoriell bedingter chronisch-entzündlicher Erkrankung des Zahnhalteapparats und zahlreichen systemischen Erkrankungen, in deren Pathogenese chronisch-inflammatorische Prozesse einbezogen sind. Hierzu gehören Komponenten des metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus, Adipositas und atherosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Krankheiten sowie andere Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis und der systemische Lupus erythematoses. Eine vorliegende Parodontitis erhöht einerseits das Risiko für derartige Erkrankungen und andererseits beeinflussen diese wiederum das Mikrobiom in der Mundhöhle und können so die Parodontitisprogression fördern<sup>1,6,7,25</sup>. Infolgedessen sind die entsprechenden bidirektionalen Zusammenhänge für die

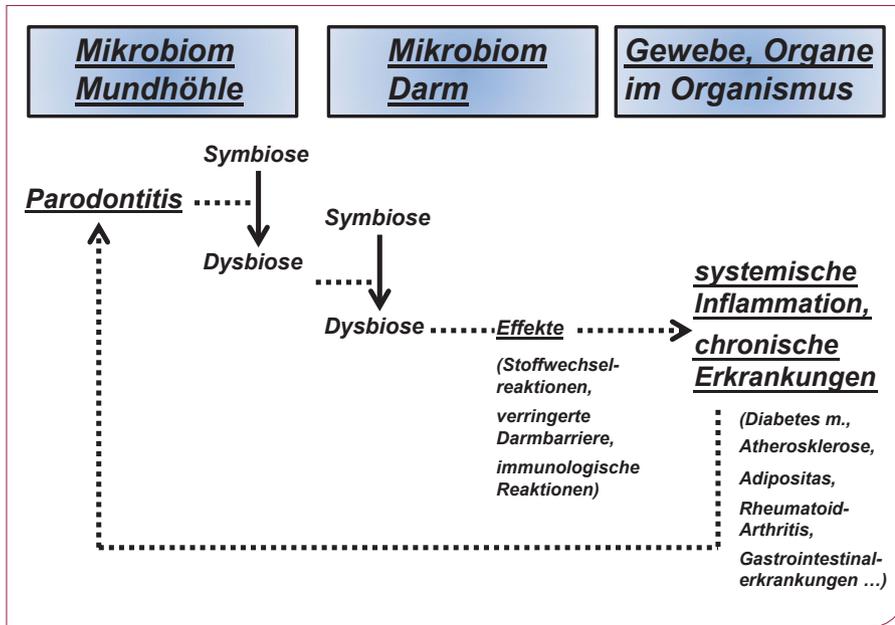
zahnärztliche und ärztliche Praxis überaus bedeutsam.

Unter Einsatz neuer Methoden der Metagenomik und Metabolomik konnten in letzter Zeit vertiefte Einblicke in die Rolle von Mikrobiota und zu Stoffwechselbeziehungen gewonnen werden. Hinsichtlich der Mikrobiota in der Mundhöhle kommen mutmaßlich parodontopathogenen Bakterien – so vor allem *Porphyromonas gingivalis* – wesentliche Wirkungen zu. Deren Effekte sind nicht isoliert zu betrachten, sondern im Zusammenhang mit der Homöostase innerhalb des oralen Mikrobioms in seiner Gesamtheit und mit dem Organismus<sup>3,25,26</sup>.

Prozesse einer nicht kontrollierten, teilweise chronisch-subklinisch verlaufenden Inflammation im Organismus erhöhen das Risiko, dass sich in der Mundhöhle ein dysbiotisches Mikrobiom entwickelt. Unter inflammatorischen Bedingungen und insbesondere in einer anaeroben Umgebung steigt die Zahl gramnegativer Bakterien stark an. Über das Gefäßsystem, den Speichel und auch über die Atemluft gelangen sie und von ihnen gebildete Mediatormoleküle in unterschiedliche Gewebe und Organe des Organismus, verbunden mit inflammatorischen Wirkungen. Wenn im Körper so bedingte inflammatorische Prozesse nicht kontrolliert werden, kann sich dies wiederum im Sinne einer zunehmenden Dysbiose im Mikrobiom der Mundhöhle auswirken. Es bildet sich ein „Circulus vitiosus“ aus, in dem sich die Entzündungen im Parodontium und in anderen Regionen des Organismus wechselseitig verstärken<sup>27</sup>. Infolgedessen ist einerseits eine vorliegende Parodontitis als Risikofaktor für eine Reihe systemischer Erkrankungen zu betrachten, u. a. für verschiedene Stoffwechselkrankheiten, und andererseits können Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und atherosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Krankheiten auch zur beschleunigten Parodontitisprogression beitragen<sup>8,28,29</sup>. Für die

Prävention und Therapie der Parodontitis und anderer systemischer Erkrankungen ist es wesentlich, die Kontrollmechanismen der Ausbildung und Auflösung inflammatorischer Prozesse auf molekularer und zellulärer Ebene zu kennen. In diesem Zusammenhang sind auch Faktoren der Ernährungsweise bedeutsam.

Die Übertragungswege von Bakterien der Mundhöhle und ihrer Bestandteile in andere Körperregionen sind vielfältig. Bei sich entwickelnder Parodontitis kommt dem Blutweg eine besondere Bedeutung zu. Durch den Transport mutmaßlich parodontopathogener Bakterien und inflammatorisch wirkender Signalmoleküle (verschiedene Zytokine und bioaktive Lipide) im Blutkreislauf werden unterschiedliche systemische Erkrankungen wie u. a. atherosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefördert, deren Pathogenese mit chronisch-entzündlichen Prozessen verbunden ist<sup>1,16</sup>. Ein dysbiotisches Mikrobiom in der Mundhöhle kann infolge des Übertragungswegs oraler Mikrobiota über die Atemluft speziell das Risiko für Atemwegserkrankungen erhöhen<sup>30</sup>. Mikrobiota der Mundhöhle beeinflussen das gastrointestinale Mikrobiom wesentlich durch die Übertragung mit Speichel<sup>31,32</sup>. Bei einem Speichelfluss von etwa einem Liter pro Tag sowie gleichzeitig zusammen mit Getränken und Lebensmitteln gelangen beträchtliche Mengen von Mikrobiota der Mundhöhle in den Gastrointestinaltrakt. Es gibt Hinweise darauf, dass einzelne Bakterienspezies das saure Magenmilieu überstehen können, so auch *Porphyromonas gingivalis*<sup>26</sup>. Eine Modulierung des Darm-Mikrobioms durch orale Bakterien bzw. dessen Dysbiose führt dazu, dass die Barrierefunktion des Darms herabgesetzt wird und veränderte Stoffwechselvorgänge sowie immunologische Prozesse das Potenzial für chronisch-inflammatorische Zustände im Organismus erhöhen<sup>31,32</sup>. Es steigt das Risiko für zahlreiche mit entzündlichen Prozessen verbundene Er-



**Abb. 4** Wechselbeziehungen zwischen Parodontitis und systemischen Erkrankungen: Dysbiose im Mikrobiom der Mundhöhle – Dysbiose im Darm-Mikrobiom – chronisch-systemische Inflammation.

krankungen, die sich wiederum im Sinne einer verstärkten Parodontitisprogression auswirken können. Somit stellt die Modulation des Darm-Mikrobioms durch ein dysbiotisches Mikrobiom in der Mundhöhle einen Mechanismus dar, der in die Beziehungen zwischen Parodontitis und unterschiedlichen systemischen Erkrankungen einbezogen ist (Abb. 4).

Vielfältige neue Befunde sowohl tierexperimenteller als auch klinischer Untersuchungen weisen auf die entsprechenden Zusammenhänge hin. Es wurde gezeigt, dass ein durch orale Bakterien induziertes dysbiotisches Darm-Mikrobiom zu einem Anstieg der Menge an Makrophagen des Phänotyps M1 im Dünndarm bei vermindertem Anteil von Makrophagen des Typs M2 führt<sup>31</sup>. Als „klassisch aktivierte“ Makrophagen sind M1-Makrophagen dadurch gekennzeichnet, dass sie eine große Zahl proinflammatorisch wirkender Zytokine bilden und freisetzen, während „alternativ aktivierte“ Makrophagen (M2) maßgeblich in Prozesse der Auflösung von Entzündungen einbezogen sind. Es wurde gezeigt, dass sich unter dem Einfluss von *Por-*

*phyromonas gingivalis* eine intestinale Inflammation bei gleichzeitig herabgesetzter Funktion der Darmepithelzellbarriere herausbilden kann<sup>33</sup>. Eine verminderte Diversität im Mikrobiom des Darms ist hierbei eingeschlossen. Über die Achse orales Mikrobiom – Darm-Mikrobiom-induzierte Veränderungen bakterieller Metabolitkonzentrationen im Blutkreislauf sind von großem Interesse. Aktuelle Untersuchungen bei Diabetikern, Adipositaspatienten und Patienten mit kardiovaskulären sowie Gastrointestinalerkrankungen weisen auf die klinische Relevanz von Veränderungen des Darm-Mikrobioms aufgrund des Vorliegens einer Parodontitis hin<sup>34,35</sup>.

### Neu im Fokus: Extrazelluläre Vesikel (EV) und ihre Rolle in der Parodontologie

Bereits vor einiger Zeit wurde beobachtet, dass sich aus Teilen von Zellmembranen verschiedener Zelltypen unter-

schiedlich große Partikel bilden können, die in den Extrazellulärraum abgegeben werden – sogenannte extrazelluläre Vesikel (EV). Ihre Bedeutung war weitgehend unklar. Gegenwärtig weiß man, dass sie für die interzelluläre Kommunikation eine große Rolle spielen, d. h. für die Übertragung von Informationen zwischen einzelnen Zellen im gesamten Organismus. EV schließen in ihrem Inneren eine Reihe von bioaktiven Molekülen (Nukleinsäuren, Proteine, Lipide) ein, die mit ihnen transportiert werden und von denen nach Interaktion mit unterschiedlichen anderen Zellen definierte Signalwirkungen ausgehen. Es wurde deutlich, dass dieser Weg der Informationsübertragung die Wege direkter Zell-Zell-Kontakte und der Weitergabe von Informationen durch lösliche Mediatormoleküle ergänzt<sup>36,37</sup>. In diesem Sinne eröffnet sich ein breites neues Wissensgebiet, bedeutungsvoll auch für die Parodontologie.

Herkunft und Art der EV bestimmen ihre biologischen Funktionen; gegenwärtig stellen ihre Biogenese und Wirkmechanismen einen aktuellen Forschungsgegenstand dar. Intrazelluläre Endozytose-Mechanismen, d. h. die Abschnürung von Teilen der Zellmembran in das Zellinnere und die Fusion mit Lysosomen, gefolgt von der Freisetzung der Vesikel in den Extrazellulärraum, sind charakteristisch für die Biogenese von Exosomen (EV mit einem Durchmesser < 150 nm). Mikrovesikel (100–1.000 nm große EV) werden von der Zellmembran direkt abgespalten bzw. sezerniert. Apoptotische Vesikel (EV mit einem Durchmesser von 1–6 µm) entstammen apoptotischen Zellen (Abb. 5).

EV befinden sich extrazellulär in der interstitiellen Flüssigkeit von Geweben, weiterhin in biologischen Flüssigkeiten wie Blutplasma, Speichel und Sulcusflüssigkeit, in Amnionflüssigkeit sowie in der Zerebrospinalflüssigkeit. Sie transportieren Moleküle mit Signalcharakter, d. h. Nukleinsäuren (miRNA, mRNA,



tRNA, DNA) und einzelne Proteine, Lipide und Kohlenhydrate, von den Zellen ihrer Herkunft zu anderen Zellen im Organismus. Mit Rezeptoren dieser Zellen treten sie in Wechselwirkung. So wird es möglich, dass die transportierten bioaktiven Moleküle in die Zielzellen gelangen, wo sie spezifische intrazelluläre Reaktionen auslösen. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Körperzellen ebenso wie Mikroorganismen (u. a. Bakterien) charakteristische EV bilden können<sup>36,38</sup>. Eine durch EV vermittelte Signalübertragung besteht damit auch zwischen den Komponenten des menschlichen Mikrobioms und den Körperzellen (Abb. 6).

Gramnegative Bakterien und ebenso grampositive Bakterien sind in das System der durch EV vermittelten interzellulären Kommunikation eingeschlossen<sup>38-41</sup>. Untersuchungen zu Mechanismen dieser Informationsübertragung haben gezeigt, dass durch *Porphyromonas gingivalis* gebildete Exosomen eine frühzeitige zelluläre Seneszenz von dendritischen Zellen fördern. Dies entspricht Wirkungen von *Porphyromonas gingivalis*, die im Rahmen der Parodontitis-Pathogenese diskutiert werden<sup>42</sup>. Bezüglich der durch EV vermittelten Kommunikation zwischen Mikrobiota und Wirtsorganismus wird beschrieben, dass von *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Tannerella forsythia* freigesetzte EV solche Reaktionen im Organismus auslösen, die mit einer verstärkten Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB und einer erhöhten Sekretion proinflammatorisch wirkender Zytokine wie TNF-α und IL-1β verbunden sind. Andererseits wird davon ausgegangen, dass protektive Wirkungen zahlreicher Darm-Mikrobiota den Kommunikationsweg ihrer EV einschließen<sup>38</sup>.

Von besonderer Bedeutung ist offensichtlich, dass EV u. a. „Transporter“ für Mikro-RNA (miRNA) darstellen. Mikro-RNA als kurzkettige nichtkodierende RNA mit 18–25 Nukleotiden supprimieren die Translation einer Vielzahl von Ge-

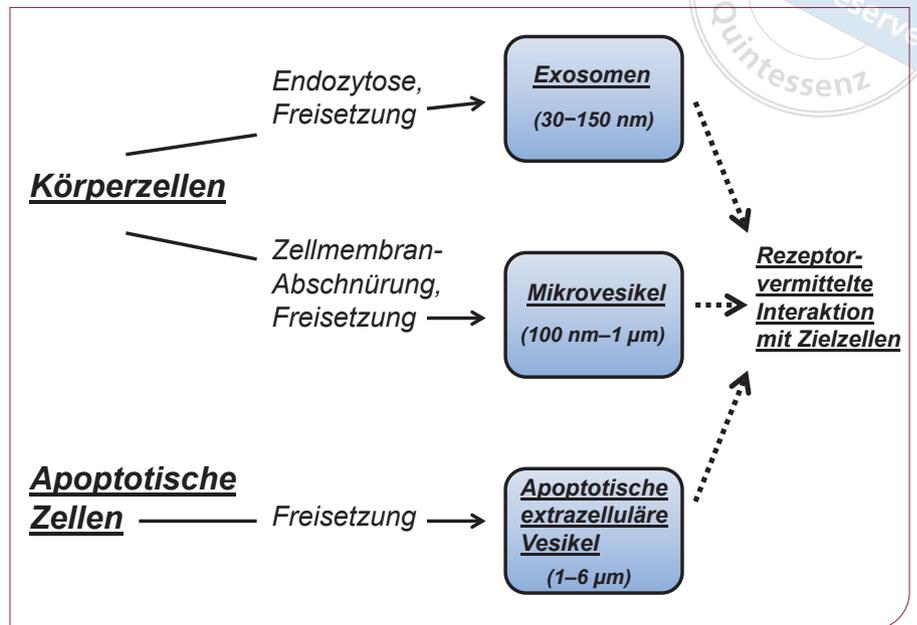


Abb. 5 Extrazelluläre Vesikel (EV): Bildung durch eukaryotische Zellen und Wechselwirkung mit Zielzellen.

nen durch Bindung an die entsprechende Messenger-RNA (mRNA) und hemmen damit die Synthese spezifischer Proteine. Damit sind sie in die Regulation zahlreicher physiologischer und pathologischer Vorgänge einbezogen. Eine verstärkte Expression bestimmter miRNA führt zu

einer Dysregulation zellulärer Prozesse der angeborenen und erworbenen Immunität und damit auch zu einem erhöhten Risiko für chronisch-entzündliche Erkrankungen. Unter dem Aspekt der Entwicklung einer Parodontitis kann davon ausgegangen werden, dass Systeme der angeborenen und erworbenen Immunität dahingehend beeinflusst werden, dass ihre Fähigkeit herabgesetzt ist, mikrobiellen Veränderungen entgegenzuwirken<sup>43</sup>. So ist es auch von besonderem Interesse, dass mit definierten miRNA angereicherte EV im Speichel als Biomarker für den Zustand des Parodontiums diskutiert werden<sup>44</sup>.

Entsprechend dem interzellulären Transport biologisch aktiver Moleküle im Organismus durch EV steht generell sowohl ihr diagnostisches als auch ihr therapeutisches Potenzial im Fokus aktueller Forschungsarbeiten (Abb. 7). Dies bezieht sich auf die Diagnostik von Parodontalerkrankungen durch Analyse oraler Bioflüssigkeiten und ebenso auf Untersuchungen zu Möglichkeiten, EV mesenchymaler Stammzellen therapeutisch einzusetzen<sup>45-47</sup>.

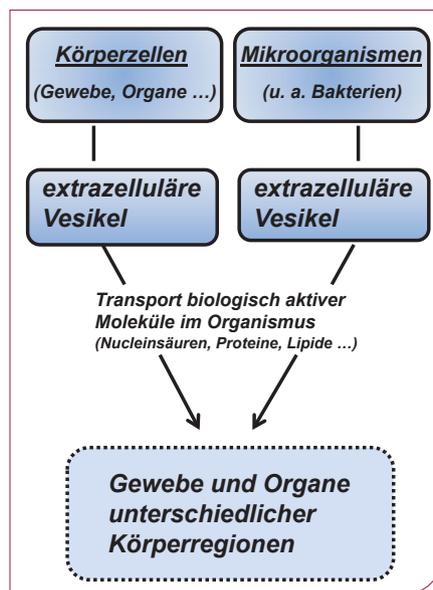
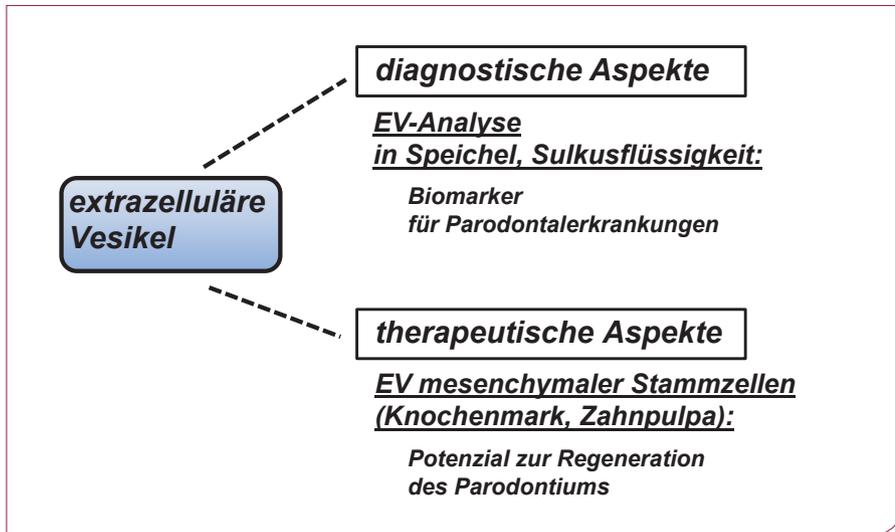
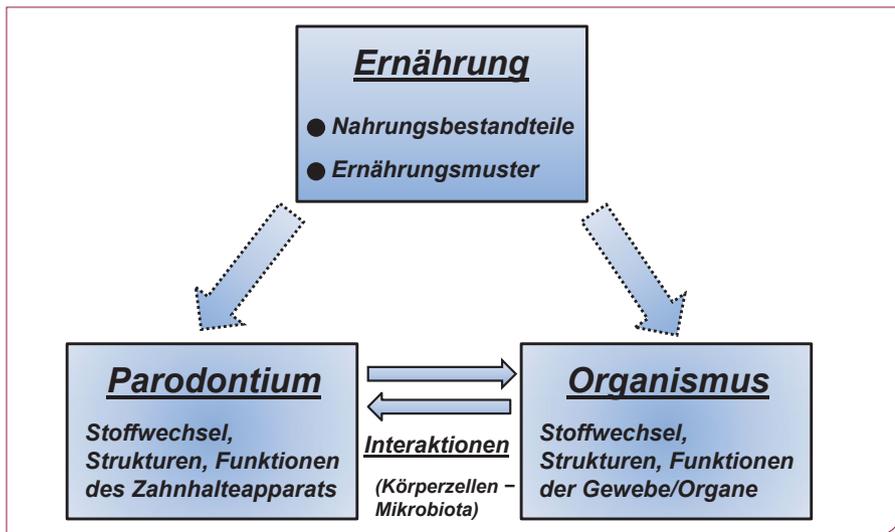


Abb. 6 Körperzellen und Mikroorganismen als Quelle von extrazellulären Vesikeln und Transportfunktion im Organismus.



**Abb. 7** Potenzielle diagnostische und therapeutische Möglichkeiten einer künftigen Nutzung von EV bei Parodontalerkrankungen.



**Abb. 8** Definierte Nahrungskomponenten und Ernährungsmuster beeinflussen Stoffwechsel, Funktionen und Strukturen sowohl im Parodontium als auch im gesamten Organismus.

So wie gezeigt werden konnte, dass EV im Speichel von Parodontitispatienten spezifische miRNA in erhöhter Konzentration enthalten<sup>44</sup>, hat die Analyse von Speichel und Sulkusflüssigkeit auch ein verändertes Methylierungsmuster der DNA ergeben. Die DNA-Methylierung stellt eine epigenetische Modifikation dar; gegenüber gesunden Kontrollpersonen wurde bei Parodontitispatienten eine verstärkte Methylierung von Cytosin und Adenin innerhalb der von EV transpor-

tierten DNA gefunden – eine Beobachtung, die diagnostisch nutzbar ist<sup>48</sup>.

EV mesenchymaler Stammzellen unterschiedlicher Herkunft (Knochenmark, Zahnpulpa) besitzen das Potenzial, die Regeneration des Parodontiums zu fördern<sup>37,46,49</sup>. Es wurde deutlich, dass nicht nur therapeutische Effekte hinsichtlich des Krankheitsbildes Parodontitis möglich sind, sondern gleichzeitig auch bei anderen inflammatorischen Erkrankungen wie Colitis<sup>50</sup>.

Die Rolle der durch EV vermittelten interzellulären Kommunikation im Organismus stellt ein sich rasch entwickelndes Forschungsgebiet dar. Gegenwärtig sind zwar noch zahlreiche methodische Fragen offen, in Zukunft können jedoch auch für das Fachgebiet Parodontologie praxisrelevante diagnostische und therapeutische Möglichkeiten erwartet werden.

## Einflussfaktor Ernährung

Stoffwechsel, Strukturen und Funktionen im Organismus werden bekanntermaßen grundlegend durch die Ernährung beeinflusst. Gesundheit und Leistungsfähigkeit sind ebenso wie Erkrankungen von der Ernährungsweise abhängig, die sich auf sämtliche Gewebe und Organe, Körperzellen und Mikroorganismen auswirkt. In der Parodontologie sind einerseits die spezifischen Effekte der Ernährung auf das Parodontium und gleichzeitig die Wirkungen auf den gesamten Organismus zu betrachten<sup>11,51,52</sup>. Diese sind durch komplexe Wechselbeziehungen verbunden (Abb. 8).

Es sind Zusammenhänge der Ernährungsweise mit verschiedenen anderen systemischen Erkrankungen und der Parodontitis, die unter dem Aspekt vielfältiger Wechselbeziehungen zwischen dem Parodontium und anderen Geweben bzw. Organen und von Interaktionen des Mikrobioms in der Mundhöhle und des Darms eine fundamentale Rolle spielen. Diese zu erfassen sowie präventiv und therapeutisch zu nutzen, stellt eine große Herausforderung für die Ernährungswissenschaften und die Zahn- und Allgemeinmedizin dar. Es kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass eine gesundheitsfördernde Ernährungsweise bakteriellen Dysbiosen in der Mundhöhle entgegenwirkt und so auch dazu beiträgt, das Parodontitisrisiko zu verringern. Die für das Parodontium charakteristischen



metabolischen Prozesse und Funktionen stellen die Grundlage entsprechender Empfehlungen für die Ernährungsweise dar<sup>1,11,51-55</sup>. Bezüglich der Zufuhr von Nahrungsbestandteilen besitzen unter zahnmedizinischen Gesichtspunkten bestimmte Nahrungskomponenten eine besondere Priorität. Hierzu gehört die Versorgung mit Calcium, mit den Vitaminen C und D, mit unterschiedlichen Antioxidanzien, Ballaststoffen/Präbiotika und Omega-3-Fettsäuren. Dabei steht auch im Fokus, dass sich ein Übermaß speziell an raffiniertem Zucker als äußerst ungünstig erweist<sup>51,52</sup>. Neben der Zufuhr einzelner definierter Nahrungsbestandteile ist das gesamte Ernährungsmuster bedeutsam, welches, weitgehend individuell, sozial und regional geprägt, infolge komplexer Beziehungen im Organismus auch die parodontale Gesundheit beeinflusst (Abb. 9).

Ein Blick auf verschiedene relevante Ernährungsmuster legt große Unterschiede in der Wirkung auf die Mundgesundheit nahe und untermauert gleichzeitig das Verständnis für Zusammenhänge zwischen Parodontalerkrankungen und anderen systemischen Krankheiten<sup>1,11</sup>. Eine Ernährung, die bei überwiegend hoher Energiezufuhr durch eine relativ geringe antiinflammatorische und entzündungsauflösende Potenz gekennzeichnet ist, liegt dem Ernährungsmuster der sogenannten westlichen Ernährung zugrunde. Gegenwärtig ist dieses Ernährungsmuster in vielen industrialisierten Ländern weit verbreitet. Ein hoher Anteil bestimmter gesättigter Fettsäuren wie Palmitinsäure und Omega-6-Fettsäuren, eine unzureichende Omega-3-Fettsäure-Versorgung und der Konsum größerer Mengen an raffiniertem Zucker sind ebenso charakteristisch wie die relativ geringe Aufnahme von Ballaststoffen und verschiedenen Antioxidanzien. Zahlreiche chronisch-inflammatorische Erkrankungen, einschließlich Parodontitis bzw. Krankheiten mit inflammatorischer

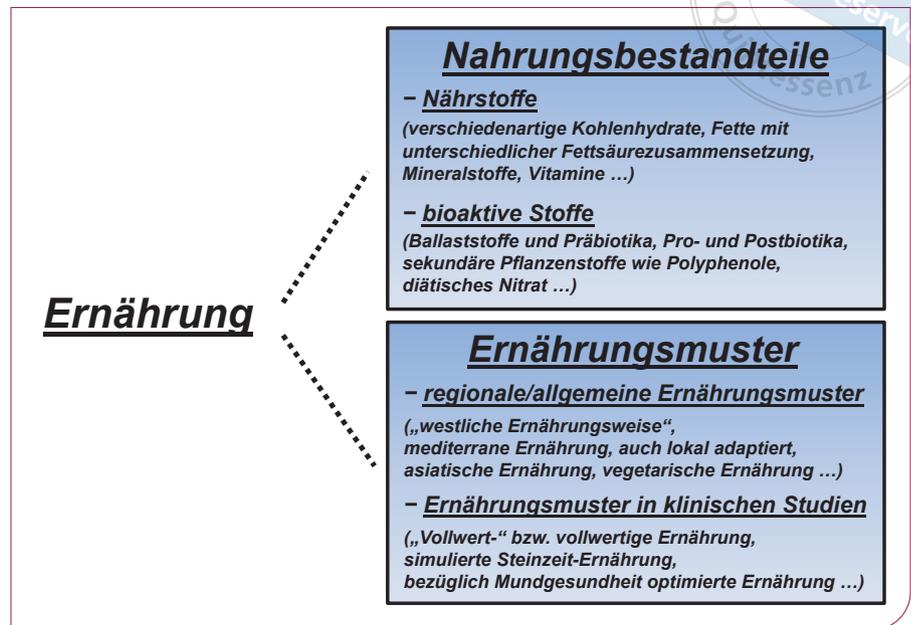


Abb. 9 Einzelne Nahrungsbestandteile und allgemeine Ernährungsmuster im Blickpunkt der Parodontologie.

Komponente wie Atherosklerose, Adipositas und Diabetes mellitus, sind mit diesem Ernährungsmuster verbunden; dementsprechend ist es als „ungesundes Ernährungsmuster“ zu bezeichnen<sup>11</sup>. Durch zahlreiche klinische Studien wurde belegt, dass demgegenüber eine Ernährungsumstellung in Richtung „gesunder Ernährungsmuster“ der Entwicklung von Parodontalerkrankungen entgegenwirkt. Die Muster dieser Ernährungsweisen sind mit einem geringeren inflammatorischen Potenzial verbunden: „Vollwert-Ernährung“ auf überwiegend pflanzlicher laktovegetabler Basis<sup>56</sup> sowie Simulierung einer „Steinzeit-Ernährung“<sup>57</sup>, einer weitgehend bezüglich der Mundgesundheit optimierten Ernährungsweise<sup>58</sup>. Aktuelle Untersuchungen sind darauf ausgerichtet, den Einfluss unterschiedlicher Ernährungsmuster auf die Mikrobiota-Zusammensetzung in der Mundhöhle zu erfassen. Es ergaben sich günstige Effekte sowohl der mediterranen Ernährungsweise als auch einer hinsichtlich der Mundgesundheit optimierten Ernährung auf das orale Mikrobiom<sup>59,60</sup>. Die modernen Methoden der Metagenomik lassen

weitere Fortschritte auf diesem Gebiet erwarten.

Im Zusammenhang mit alimentären Einflüssen auf das inflammatorische Potenzial im Organismus spielt es eine Rolle, dass langkettige Omega-3-Fettsäuren ausreichend im Körper verfügbar sind. Sie üben antiinflammatorische Effekte aus und gleichzeitig wirken sie als Substrate von Lipid-Mediatoren mit entzündungsauflösenden Effekten der Ausbildung chronisch-inflammatorischer Zustände entgegen<sup>53,54,61</sup>. Nach Auswertung zahlreicher klinischer Studien gilt die adjunktive Gabe von langkettigen Omega-3-Fettsäuren im Rahmen von Prävention und Therapie der Parodontitis als empfehlenswert<sup>53,62,63</sup>. Diese Einschätzung wird durch Erkenntnisse ergänzt, die einem zusätzlichen Wirkmechanismus zugrunde liegen: Omega-3-Fettsäuren üben auch präbiotische Effekte aus, indem sie Wachstum und Aktivität gesundheitsfördernder Mikrobiota steigern<sup>10,64</sup>. Die umschriebene derzeitige Evidenz im Zusammenhang mit der Parodontologie hat jedoch dazu geführt, dass die S3-Leitlinie der European Federation of Perio-



dontology (EFP/Deutsche Gesellschaft für Parodontologie, DG PARO) diese Auffassung nicht stützt. Weitere Untersuchungen wären zwingend notwendig.

## Rolle von Prä-, Pro- und Postbiotika

Während als Präbiotika solche Nahrungsbestandteile definiert sind, die Substrate für Probiotika als gesundheitsfördernd wirkende Bakterien darstellen, werden unter dem relativ neuen Begriff „Postbiotika“ diejenigen Substanzen/Moleküle zusammengefasst, auf welche die Effekte der Probiotika zurückgeführt werden können. Mikrobielle Exopolysaccharide, Zellwandfragmente, kurzkettige Fettsäuren und viele andere Metabolite sind als Postbiotika wirksam<sup>65</sup>. Prä-, Pro- und Postbiotika tragen dazu bei, dass sich ein gesundes, symbiotisches Mikrobiom ausbildet und erhalten bleibt<sup>65-67</sup>.

Ballaststoffe aus der Nahrungsaufnahme können als Präbiotika und somit als Nahrungsgrundlage für probiotische Bakterien angesehen werden. Einer Nahrung, reich an Ballaststoffen und speziellen Präbiotika wie verschiedenen Oligosacchariden und Glycosiden, kommt eine wesentliche Rolle für die Mundgesundheit zu<sup>68</sup>. Gesundheitsfördernd wirkende Bakterien – Probiotika – stehen bereits seit Längerem im Zentrum des Interesses. In einer der ersten Arbeiten zum Aspekt „Probiotika und Parodontalerkrankungen“ wurde der günstige Einfluss eines probiotischen Milchgetränks auf die Entwicklung der Gingivitis beschrieben<sup>69</sup>. Zahlreiche Untersuchungen, auch zum Konsum von Joghurtprodukten auf Bevölkerungsebene, ergaben positive Wirkungen auf die Mundgesundheit<sup>70</sup>. Erfolgversprechende Effekte von Probiotika im Rahmen der Parodontitistherapie sind in verschiedenen Reviewartikeln beschrieben<sup>71-73</sup>. Es ist wesentlich, dass

nur tatsächlich effektive Probiotika therapeutisch genutzt werden sollten und dass eine langfristige Änderung einer relativ kurzen Probiotikawirkung nach subgingivaler Instrumentierung überlegen sein könnte<sup>74,75</sup>. Die S3-Leitlinie der EFP/DG PARO kann durch ihre Methodik (u. a. Einschlusskriterien der berücksichtigten Artikel) dieser dezidierten Auffassung nicht entsprechen und gerecht werden. Unabhängig davon ist die Wirkung auf parodontologischem Gebiet nicht lediglich lokal in der Mundhöhle durch eine veränderte Mikrobiom-Zusammensetzung erklärbar, sondern vor allem auch durch immunmodulatorische Veränderungen im Gesamtorganismus<sup>76</sup>. Aspekte der Biokonversion spielen eine Rolle<sup>77</sup>. Wesentliche Effekte wie Verbesserungen bei Sondierungstiefe, Blutung und Attachmentlevel sind vorrangig durch *Lactobacillus reuteri* beschrieben<sup>78,79</sup>. Im Fokus des Interesses steht u. a. das nisinbildende grampositive Bakterium *Lactococcus lactis*<sup>80,81</sup>. Aktuelle Untersuchungen, die zeigen, dass von deaktivierten Probiotika ebenso wie von in ihnen synthetisierten Postbiotika günstige Wirkungen auf die Mundgesundheit ausgehen können, weisen auf ein großes Potenzial hin, das in der Anwendung von unterschiedlichen Postbiotika besteht<sup>82</sup>.

Wenn sich für den Einsatz von Prä- und Probiotika sowie verschiedenen Postbiotika günstige Ergebnisse zeigen, so besteht die Zielstellung prinzipiell in einem symbiotischen Mikrobiom. Vor allem sind langfristig gesundheitsfördernde Wirkungen anzustreben, wobei infolge der vielfältigen Interaktionen im Organismus das Mikrobiom in der Mundhöhle ebenso wie das Darm-Mikrobiom in die Betrachtungen einzubeziehen sind. Diesbezüglich besteht großer Forschungsbedarf. Mit modernen Technologien der Metagenomik wird es zunehmend möglich sein, entsprechende Einflüsse von Prä-, Pro- und Postbiotika zu verifizieren.

## Fazit

Bezüglich der Pathogenese der Parodontitis konnten in den letzten Jahren wesentliche Details komplexer Interaktionen im Organismus geklärt werden, in die sowohl körperspezifische Zellen als auch Mikroorganismen einbezogen sind. Moderne Methoden der Metagenomik und Metabolomik haben wesentlich dazu beigetragen, Mechanismen der Wechselwirkungen zwischen Parodontitis und anderen systemischen Erkrankungen sowie auch Einflüsse der Ernährungsweise zu erkennen. Diese Zusammenhänge sind unter präventiven und therapeutischen Aspekten relevant. Sie weisen darauf hin, dass die Parodontitistherapie nicht nur lokal erfolgen kann und dass die Therapieempfehlungen regelmäßig aktualisiert werden sollten.

## Literatur

1. Jentsch H, Blüher M, Hamm M, Thiery J, Richter V. Parodontitis – Adipositas – Atherosklerose. Zusammenhänge und Einfluss der Ernährung. Parodontologie 2019;30:23–36.
2. Yan C, Li N, Xiao T et al. Extracellular vesicles from the inflammatory micro-environment regulate the osteogenic and odontogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by miR-758-5p/LMBR1/BMP2/4 axis. J Transl Med 2022;20:208.
3. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. Periodontol 2000 2020;83:14–25.
4. Lourenco TGB, Spencer SJ, Alm EC, Colombo APV. Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: An exploratory study. J Oral Microbiol 2018;10:1487741.
5. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. Front Immunol 2020;11:511.
6. Graves DT, Correa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. J Dental Res 2019;98:148–156.
7. Minty M, Canceil T, Serino M et al. Oral microbiota-induced periodontitis: A new



- risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2019;20:449–459.
8. Thomas C, Minty M, Vinel A et al. Oral microbiota: A major player in the diagnosis of systemic diseases. *Diagnostics* 2021;11:1376.
  9. Moles L, Otaegui D. The impact of diet on microbiota evolution and human health. Is diet an adequate tool for microbiota modulation? *Nutrients* 2020;12:1654.
  10. Hutchingson AN, Tingö L, Brummer RJ. The potential effects of probiotics and  $\omega$ -3 fatty acids on chronic low-grade inflammation. *Nutrients* 2020;12:2402.
  11. Martinon P, Fraticelli L, Giboreau A, Dussart C, Bourgeois D. Nutrition as a key modifiable factor for periodontitis and main chronic diseases. *J Clin Med* 2021;10:197.
  12. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: An academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol* 2020;202:2147–2167.
  13. Gibbs RA. The Human Genome Project changed everything. *Nature Rev* 2020;21:575–576.
  14. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215–221.
  15. Ulloa PC, van der Veen MH, Krom BP. Review: Modulation of the oral microbiome by the host to promote ecological balance. *Odontology* 2019;107:437–448.
  16. Hagenfeld D, Prior K, Ehmke B. Das parodontalpathogene Mikrobiom bei Parodontitispatienten. *Zahnärztl Mitteilungen* 2021;111:42–47.
  17. Fanas SE, Brigi C, Varma SR, Desai V, Senok A, D'Souza J. The prevalence of novel periodontal pathogens and bacterial complexes in Stage II generalized periodontitis based on 16S rRNA next generation sequencing. *J Appl Oral Sci* 2021;29:e20200787.
  18. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and disease. *Environ Sci Pollut Res* 2021;28:36967–36983.
  19. Singh R, Zogg H, Wie L et al. Gut microbial dysbiosis in the pathogenesis of gastrointestinal dysmotility and metabolic disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2021;27:19–34.
  20. Ballini A, Scacco S, Boccelino M, Santacroce L, Arrigoni R. Microbiota and obesity: Where are we now? *Biology* 2020;9:415.
  21. Khor B, Snow M, Herrman E et al. Interconnections between the oral and gut microbiomes: Reversal of microbial dysbiosis and the balance between systemic health and disease. *Microorganisms* 2021;9:496.
  22. Park SY, Hwang BO, Lim M et al. Oral-gut axis in gastrointestinal disease and cancer. *Cancers* 2021;13:2124.
  23. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of „healthy“ aging of elderly people. *Immun Ageing* 2021;18:10.1186.
  24. Richter V, Blüher M. Sarkopenie, Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen im hohen Lebensalter – Welche Rolle spielt die Ernährung? *Perfusion* 2021;34:68–81.
  25. Mei F, Xie M, Huang X, et al. Porphyromonas gingivalis and its systemic impact: Current status. *Pathogens* 2020;9:944.
  26. Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? *J Oral Microbiol* 2019;11:1586422.
  27. Loos GB, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology* 2000 2020;83:26–39.
  28. Paul O, Arora P, Mayer M, Chatterje S. Inflammation in periodontal disease: Possible link to vascular disease. *Front Physiol* 2021;11:609614.
  29. Thomas C, Minty M, Canceill T et al. Obesity drives an oral microbiota signature of female patients with periodontitis: A pilot study. *Diagnostics* 2021; 11:745.
  30. Dong J, Li W, Wang Q et al. Relationship between oral microecosystem and respiratory diseases. *Front Mol Biosci* 2022;8:718222.
  31. Kobayashi R, Ogawa Y, Hashizume-Takizawa T, Kurita-Ochiai T. Oral bacteria affect the gut microbiome and intestinal immunity. *Pathog Dis* 2020;78:ftaa024.
  32. Kato T, Yamazaki K, Nakajima M et al. Oral administration of Porphyromonas gingivalis alters the gut microbiome and serum metabolome. *mSphere* 2018;3:e00460-18.
  33. Sohn J, Li L, Zhang L et al. Porphyromonas gingivalis indirectly elicits intestinal inflammation by altering the gut microbiota and disrupting epithelial barrier function through IL9-producing CD4+ T cells. *Mol Oral Microbiol* 2022;37:42–52.
  34. Li J, Lu H, Wu H et al. Periodontitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Impact on gut microbiota and systemic inflammation. *Aging* 2020;12: 25956–25980.
  35. Contaldo M, Fusco A, Stiuso P et al. Oral microbiota and salivary levels of oral pathogens in gastro-intestinal diseases: Current knowledge and exploratory study. *Microorganisms* 2021;9:1064.
  36. Macia L, Nanan R, Hosseini-Beheshti E, Grau GE. Host- and microbiota-derived extracellular vesicles, immune function, and disease development. *Int J Mol Sci* 2020;21:107.
  37. Sultan S, Mottawea W, Yeo J, Hammami R. Gut microbiota extracellular vesicles as signaling molecules mediating host-microbiota communications. *Int J Mol Sci* 2021;22: 13166.
  38. Nahui Palomino RA, Vanpouille C, Costantini PE, Margolis L. Microbiota-host communications: Bacterial extracellular vesicles as a common language. *PLoS Pathog* 2021;17: e1009508.
  39. Briaud P, Carroll RK. Extracellular vesicle biogenesis and functions in gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2020;88: e00433-20.
  40. White JR, Dauros-Singorenko P, Hong J, Vanhoolsbeeck F, Phillips A, Swift S. The complex, bidirectional role of extracellular vesicles in infection. *Biochem Soc Transact* 2021;49: 881–891.
  41. Okamura H, Hirota K, Yoshida K et al. Outer membrane vesicles of Porphyromonas gingivalis: Novel communication tool and strategy. *Jpn Dent Biol Rev* 2021;57:138–146.
  42. Elsayed R, Elashiry M, Liu Y et al. Porphyromonas gingivalis provokes exosome secretion and paracrine immune senescence in by-stander dendritic cells. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11:669989.
  43. Santonocito S, Polizzi A, Palazzo G, Isola G. The emerging role of microRNA in periodontitis: Pathophysiology, clinical potential and future molecular perspectives. *Int J Mol Sci* 2021; 22:5456.
  44. Han P, Bartold PM, Salomon C, Ivanovski S. Salivary small extracellular vesicles associated miRNA in periodontal status – A pilot study. *Int J Mol Sci* 2020;21:2809.
  45. Han P, Bartold PM, Ivanovski S. The emerging role of small extracellular vesicles in saliva and gingival crevicular fluid as a diagnostics for periodontitis. *J Periodontal Res* 2022;57: 219–231.

46. He F, Li L, Fan R et al. Extracellular vesicles: An emerging regenerative treatment for oral disease. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:669011.
47. Hua S, Bartold PM, Gulati K, Moran CS, Ivanovski S, Han P. Periodontal and dental pulp cell-derived small extracellular vesicles: A review of the current status. *Nanomaterials* 2021;11:1858.
48. Han P, Bartold PM, Salomon C, Ivanovski S. Salivary outer membrane vesicles and DNA methylation of small extracellular vesicles as biomarkers for periodontal status: A pilot study. *Int J Mol Sci* 2021;22:2423.
49. Jafari N, Khoradmehr A, Moghimi Nasr R, Habashi MS. Mesenchymal stromal/stem cells-derived exosomes as an antimicrobial weapon for orodental infections. *Front Microbiol* 2022;12:795682.
50. Zhang Y, Chen J, Fu H et al. Exosomes derived from 3D-cultured MSC improve therapeutic effects in periodontitis and experimental colitis and restore the Th17 cell/Treg balance in inflamed periodontium. *Int J Oral Sci* 2021;13:43.
51. Jentsch H. Soll der Zahnarzt während der Parodontitistherapie die Ernährung des Patienten berücksichtigen und beeinflussen? *Parodontologie* 2014;25:403–408.
52. Jentsch H, Richter V. Ernährung und Parodontalerkrankungen. *Plaque N Care* 2018;12:84–88.
53. Santonocito S, Polizzi A, Palazzo G, Indelicto F, Isola G. Dietary factors affecting the prevalence and impact of periodontal disease. *Clin Cosm Invest Dentistry* 2021;13:283–292.
54. Jentsch H, Richter V, Hamm M. Stellenwert von Omega-3-Fettsäuren in der Prävention und Therapie der Parodontitis. *Parodontologie* 2017;28:399–408.
55. Jentsch H, Richter V, Hamm M. Wissen über Omega-3-Fettsäuren – Wichtig für die Parodontologie? *Quintessenz Zahnmed* 2020;71:528–537.
56. Jenzsch A, Eick S, Rassoul F, Purschwitz R, Jentsch H. Nutritional intervention in patients with periodontal disease: Clinical, immunological and microbiological variables during 12 months. *Br J Nutr* 2009;101:879–885.
57. Baumgartner S, Imfeld T, Schicht O et al. The impact of the stone age diet on gingival conditions in the absence of oral hygiene. *J Periodontol* 2009;80:759–768.
58. Woelber JP, Bremer K, Vach K et al. An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans – A randomized controlled pilot study. *BMC Oral Health* 2016;17:28.
59. Daniele S, Scarfo G, Ceccarelli L et al. The mediterranean diet positively affects resting metabolic rate and salivary microbiota in human subjects: A comparison with the vegan regimen. *Biology (Basel)* 2021;10:1292.
60. Tennert C, Reinmuth AC, Bremer K et al. An oral health optimized diet reduces the load of potential cariogenic and periodontal species in the supra-gingival oral plaque: A randomized controlled pilot study. *Microbiologyopen* 2020;9:e1056.
61. Richter V, Thiery J, Hamm M. Lipid-Mediatoren der Entzündungsauflösung im vaskulären System: Die Rolle von Omega-3-Fettsäuren. *Perfusion* 2018;31:67–75.
62. Stando M, Piatek P, Naniecinska M, Lewkowicz P, Lewkowicz N. Omega-3 polyunsaturated fatty acids EPA and DHA as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis: A randomized clinical trial. *Nutrients* 2020;12:2614.
63. Chatterjee D, Chatterjee A, Kalra D et al. Role of adjunct use of omega-3 fatty acids in periodontal therapy of periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *J Oral Biol Craniofac Res* 2022;12:55–62.
64. Vijay A, Astbury S, Le Roy C, Spector T, Valdes AM. The prebiotic effects of omega-3 fatty acid supplementation: A six-week randomised intervention trial. *Gut Microbes* 2020;13:e1863133.
65. Zolkiewicz J, Marzec A, Ruszczynski M, Feleszo W. Postbiotics – A step beyond pre- and probiotics. *Nutrients* 2020;12:2189.
66. Scarpellini E, Rinninella E, Basilico M et al. From pre- and probiotics to postbiotics: A narrative review. *Int J Environ Res Public Res* 2022; 19:37.
67. Liu Y, Wang J, Wu C. Modulation of gut microbiota and immune system by probiotics, pre-biotics, and post-biotics. *Front Nutr* 2022;8:634897.
68. Slomka V, Hernandez-Sanabria E, Herrero ER et al. Nutritional stimulation of commensal oral bacteria suppresses pathogens: the prebiotic concept. *J Clin Periodontol* 2017;44:344–352.
69. Staab B, Eick S, Knöfler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: A pilot study. *J Clin Periodontol* 2009;36: 850–856.
70. Ma J, Furuta M, Uchida K et al. Yogurt product intake and reduction of tooth loss risk in a Japanese community. *J Clin Periodontol* 2022;49:345–352.
71. Vives-Soler A, Chimenos-Küstner E. Effect of probiotics as a complement to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25:e161–e167.
72. Nguyen T, Brody H, Radaic A, Kapila Y. Probiotics for periodontal health – Current molecular findings. *Periodontol* 2000 2021;87:254–267.
73. Kazmierczyk-Winciorek M, Nedzi-Gora M, Slotwinska SM. The immunomodulating role of probiotics in the prevention and treatment of oral diseases. *Cent Eur J Immunol* 2021; 46:99–104.
74. Donos N, Calciolari E, Brussaers N et al. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol* 2020;47(Suppl 22):199–238.
75. Sanz M, Herrera D, Kebschull M et al. Treatment of stage I–III periodontitis – The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020;47(Suppl 22):4–60.
76. Balta MG, Papathanasiou E, Blix EJ, Van Dyke TE. Host modulation and treatment of periodontal disease. *J Dent Res* 2021;100:798–809.
77. Lee Y, Yoon Y, Choi K. Probiotics-mediated bioconversion and periodontitis. *Food Sci Anim Resour* 2021;41:905–922.
78. Grusovin MG, Bossini S, Calza S et al. Clinical efficacy of Lactobacillus reuteri-containing lozenges in the supportive therapy of generalized periodontitis stage III and IV, grade C: 1-year results of a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *Clin Oral Investig* 2020;24: 2015–2024.
79. Schlagenhauf U, Rehder J, Gelbrich G, Jockel-Schneider Y. Consumption of Lactobacillus reuteri-containing lozenges improves periodontal health in navy sailors at sea: A randomized controlled trial. *J Periodontol* 2020;91:1328–1338.



80. Enigk K, Jentsch H, Rodloff AC, Eschrich K, Stingl CS. Activity of five antimicrobial peptides against periodontal as well as non-periodontal pathogenic strains. *J Oral Microbiol* 2020;12:1829405.
81. Nguyen T, Brody H, Lin GH et al. Probiotics, including nisin-based probiotics, improve clinical and microbial outcomes relevant to oral and systemic diseases. *Periodontology* 2000. 2020;82:173–185.
82. Lin CW, Chen YT, Ho HH et al. Impact of food grade heat-killed probiotic and postbiotic oral lozenges in oral hygiene. *Aging* 2022;14:2221–2238.

*Erstveröffentlichung in Parodontologie 2/2023 Quintessenz Verlag Berlin.*



**Prof. Dr. rer. nat. Volker Richter<sup>†</sup>**  
 Universitätsklinikum Leipzig  
 Institut für Laboratoriumsmedizin  
 Klinische Chemie und Molekulare  
 Diagnostik  
 Liebigstr. 27, 04103 Leipzig  
 E-Mail: jenh@medizin.uni-leipzig.de

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Holger Jentsch**  
 Universität Leipzig  
 Medizinische Fakultät