

MUNDGESUNDHEIT NEU VERSTEHEN: **UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS**

Dieses White Paper untersucht, wie zahnärztliche Teams sowohl die Mundgesundheit als auch die systemische Gesundheit durch ganzheitliche, mikrobiomfreundliche Unterstützung des Gleichgewichts der oralen Mikrobiota fördern können.



MUNDGESUNDHEIT NEU VERSTEHEN: UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

INHALT

| | |
|---|-----------|
| ABSTRACT | 3 |
| DIE BEDEUTUNG DER ORALEN MIKROBIOTA | 4 |
| Die orale Mikrobiota ist ein komplexes und dynamisches Ökosystem | 4 |
| Die orale Mikrobiota verändert sich im Laufe des Lebens | 5 |
| Die orale Mikrobiota hat Einfluss auf die orale sowie auf die systemische Gesundheit | 6 |
| RESILIENZ DER ORALEN MIKROBIOTA | 7 |
| Was bedeutet Resilienz der Mikrobiota und warum ist sie wichtig? | 7 |
| ZENTRALE FAKTOREN, DIE DIE RESILIENZ DER MIKROBIOTA BEEINFLUSSEN | 8 |
| Die Doppelrolle des oralen Biofilms | 8 |
| Speichel als zentraler Regulator des mikrobiellen Gleichgewichts und der Mundgesundheit | 10 |
| Immunität beeinflusst die Anfälligkeit für Dysbiose und orale Erkrankungen | 11 |
| MODULATION DER ORALEN MIKROBIOTA | 12 |
| Ausgleich der Mikrobiota | 12 |
| Mechanische Modulation: Störung schädlicher Biofilme | 13 |
| Chemische Modulation: die Rolle von Zahnpasta und Mundspülung | 13 |
| Biologische Modulation: Förderung nützlicher Bakterien | 14 |
| ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN | 18 |
| Ausweitung der Rolle von Fachkräften im Bereich der Mundgesundheit | 18 |
| Förderung von Forschung und Innovation | 18 |
| FAZIT | 19 |
| GLOSSAR | 20 |
| LITERATUR- UND QUELLENANGABEN | 21 |



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

ABSTRACT

Unser Verständnis der oralen Mikrobiota und ihrer Auswirkungen auf die orale und systemische Gesundheit **befindet sich noch in der Entwicklung.** **Herkömmliche Maßnahmen zur Mundpflege** sind zwar wirksam bei der Reduzierung von Plaque und Krankheiten, **können jedoch die Komplexität des oralen Ökosystems nicht vollständig erfassen.** Dies kann zu einer unbeabsichtigten Störung des mikrobiellen Gleichgewichts führen und potenzielle Auswirkungen auf die orale und systemische Gesundheit haben.

Die meisten oralen Mikroben sind nicht schädlich und sogar essenziell für eine gute Mundgesundheit. Der Versuch, alle Mikroben zu eliminieren, ist nicht ratsam und birgt Risiken. **Ein effektiverer Ansatz fördert eine ausgeglichene orale Mikrobiota,** die nützliche Mikroben fördert und das Wachstum pathogener Arten begrenzt.

Störungen dieses Gleichgewichts, speziell bei anfälligen Personen, können nicht nur Karies und Parodontitis begünstigen, sondern auch das Risiko und den Schweregrad systemischer Erkrankungen wie Diabetes und Adipositas² erhöhen. **Die Wiederherstellung des mikrobiellen Gleichgewichts ist deshalb entscheidend – nicht nur für die orale, sondern auch für die allgemeine Gesundheit.**

Neue, ergänzende Strategien, einschließlich biologischer Modulation durch Ernährung, Lebensweise, Präbiotika, Probiotika und Synbiotika, **stellen eine vielversprechende Ergänzung zur herkömmlichen Mundpflege dar.** Diese Ansätze können die mikrobielle Resilienz fördern und die orale Mikrobiota gesünder und stabiler machen, wodurch das Erkrankungsrisiko sowohl auf oraler als auch auf systemischer Ebene verringert wird.

Dieses White Paper befasst sich mit der Wissenschaft hinter dem oralen mikrobiellen Gleichgewicht und zeigt den Weg in Richtung einer ganzheitlicheren und mikrobiomfreundlicheren Mundpflege.

Dieses White Paper wurde erstellt von der GUM® in freundlicher Zusammenarbeit mit Prof. Egija Zaura, Professor für orale mikrobielle Ökologie am Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA – Niederlande) und Prof. Dr. Wim Teughels, Professor für Parodontologie und orale Mikrobiome im Department of Oral Health Sciences der KU Leuven (Belgien).

Die Marke GUM® widmet sich der Aufgabe, Mundpflegeroutinen als **achtsame und angenehme Rituale der Selbstfürsorge** etablieren, die ein gesünderes, längeres Leben fördern.



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

DIE BEDEUTUNG DER ORALEN MIKROBIOTA

DIE ORALE MIKROBIOTA IST EIN KOMPLEXES UND DYNAMISCHES ÖKOSystem

Eine gesunde Mundhöhle ist abhängig von der im Mund ansässigen Mikrobiota.² Zu dieser mikrobiellen Gemeinschaft (auch als orales Mikrobiom bezeichnet, wenn sie im Kontext ihres Umfelds³ betrachtet wird) gehören Bakterien, Pilze, Viren, Protozoen und Archaeen. Obwohl das orale Mikrobiom aus einer dynamischen Population besteht, ist es in der Regel bemerkenswert stabil. Dennoch ist es ständig verschiedenen Umgebungsreizen ausgesetzt, einschließlich Ernährung, Mundhygienepraktiken, Rauchen, Speichelfluss und Medikamenten.⁴ Die am häufigsten erforschten oralen Mikroben sind Bakterien. Zum jetzigen Zeitpunkt konnten mehr als 700 verschiedene Bakterienarten in der oralen Mikrobiota identifiziert werden.⁵ Jedoch befinden sich nicht alle Arten zur gleichen Zeit im gleichen Mund. Im Durchschnitt finden sich in einer gesunden menschlichen Mundhöhle mehr als 200 Bakterienarten⁶, insbesondere aus den Gattungen *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Rothia* und *Veillonella*.^{7,8}

In einem gesunden Mund übernimmt die Mikrobiota mehrere nützliche Funktionen. Bestimmte Bakterienstämme sind beispielsweise verantwortlich für:

- **Das Gleichgewicht innerhalb der Mikrobiota**
Sie tragen dazu bei, schädliche Bakterien in Schach zu halten und einer bakteriellen Fehlbesiedlung vorzubeugen, die zu Karies, Parodontalerkrankungen, oraler Candidiasis und Mundgeruch führen kann.⁹
- **Die Unterstützung der Zahnfleischgesundheit**
Sie regulieren Entzündungen und die Immunantwort und beugen so Gingivitis und Parodontitis vor.¹⁰
- **Die Neutralisierung von Säure**
Sie sorgen für ein gesundes pH-Gleichgewicht im Mund (unterstützt durch den Speichel) und verhindern so eine übermäßige Säurebildung, die den Zahnschmelz demineralisieren kann.¹¹

DAS ORALE MIKROBIOM UND DAS MIKROBIELLE GLEICHGEWICHT DER MUNDGESUNDHEIT

Funktionen der oralen Mikrobiota, die zur Erhaltung guter Mundgesundheit beitragen^{1,7}

Unterstützung des Immungleichgewichts - reguliert entzündungsfördernde und -hemmende Prozesse

Schutz gegen Infektionen - verhindert die Entstehung von Krankheiten

Entgiftung von Chemikalien - verarbeitet Umweltgifte

Stärkung der Schutzbarrieren - stärkt die Abwehr der Schleimhäute

Förderung der Verdauung - unterstützt den Abbau von Nährstoffen

Blockierung schädlicher Mikroben - verhindert eine bakterielle Fehlbesiedlung

Mundgesundheit wird vom Gleichgewicht der mikrobiellen Stämme innerhalb der oralen Mikrobiota bestimmt - einige unterstützen die Entzündungsabwehr, andere tragen zur Entstehung von Zahnfleischerkrankungen oder Karies bei. Der Erhalt eines dynamischen Gleichgewichts innerhalb der oralen Mikrobiota sowie zwischen der Mikrobiota und dem Wirt - um zu verhindern, dass opportunistische Pathogene die Kontrolle übernehmen - ist daher entscheidend für die Mundgesundheit.^{12,13}

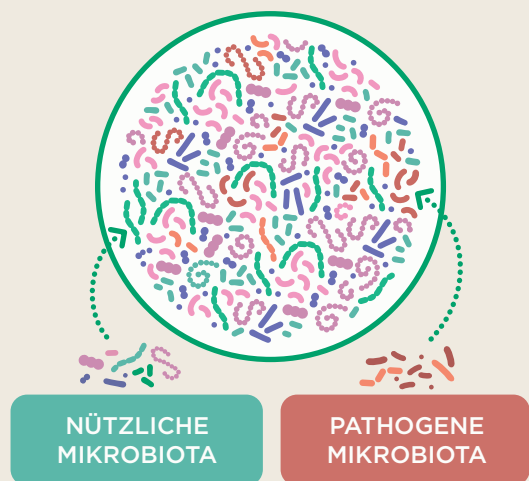


Abbildung 1: Das orale Mikrobiom und das mikrobielle Gleichgewicht der Mundgesundheit



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

DIE ORALE MIKROBIOTA VERÄNDERT SICH IM LAUFE DES LEBENS

Die orale Mikrobiota wird bei der Geburt durch die Mutter übertragen und entwickelt und verändert sich von der ersten Nahrungsaufnahme an fortwährend.¹⁴⁻¹⁶ Veränderungen der residenten Mikrobiota treten im Laufe des gesamten Lebens auf und sind abhängig von Zahneruptionen und Zahnbehandlungen wie kieferorthopädischen Apparaturen.¹⁷ Aber auch Ernährungsweisen, Lebensstile und Umgebungen sowie Alter, Medikamente, hormonelle Veränderungen und Mundhygienegewohnheiten (Abbildung 3) spielen eine Rolle.¹⁴⁻¹⁶ Die harten und weichen oralen Oberflächen (wie Zähne, Gingiva und Zunge) beherbergen jeweils eine eigene Mikrobiota mit charakteristischen Eigenschaften.^{1,4,18,19} Hinzu kommt die einzigartige mikrobielle Identität eines jeden Menschen.¹³

Die Mehrheit oraler Bakterien kann ohne Sauerstoff überleben. Sauerstofftolerante Stämme gedeihen auf supragingivalen Oberflächen und exponierten Bereichen der Mundschleimhaut, wo sie auf den Speichel als Hauptnahrungsquelle angewiesen sind. Sauerstoffintolerante Bakterien hingegen

BAKTERIELLE BESIEDLUNG

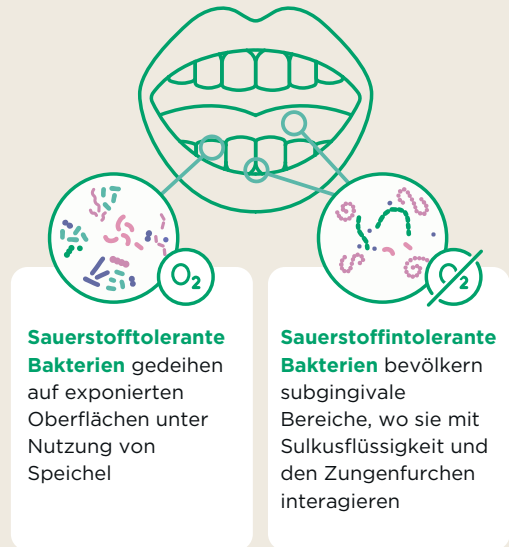


Abbildung 2: Bakterielle Besiedlung

sammeln sich im Zahnfleischsulkus und in subgingivalen Nischen an, wo sie dem Sulkusfluid ausgesetzt sind, sowie in den tiefen Furchen der Zunge.^{20,21}

DIE ORALE MIKROBIOTA VERÄNDERT SICH IM LAUFE DES LEBENS - UND KANN SICH IM ALTER ZURÜCKSETZEN.

Das maternelle Mikrobiom wird nicht direkt auf den Fötus übertragen, bereitet aber dessen Immunsystem auf die mikrobielle Exposition nach der Geburt vor. **Ein ausgeglichenes maternales orales Mikrobiom ist von entscheidender Bedeutung.**

Mikroorganismen besiedeln den Mund des Neugeborenen durch die vaginale Geburt, Hautkontakt und Stillen.

Nach ihrer Ansiedlung **entwickeln orale mikrobielle Gemeinschaften eine stabile und interdependente Beziehung** zu den Wirtsgeweben. Zahneruptionen und -ersatz verändern mikrobielle Lebensräume, und Maßnahmen zur Erhaltung der Mundgesundheit werden notwendig.

Das orale Mikrobiom wird bestimmt von genetischen und systemischen Faktoren sowie von veränderlichen Einflüssen wie Ernährung, Hygiene, Verhaltensweisen (Alkohol-, Tabakkonsum), Medikamenten und Stress.

Hormonelle Veränderungen (Pubertät, Schwangerschaft, Menopause) und der Alterungsprozess können das mikrobielle Gleichgewicht beeinflussen und erfordern proaktive Pflege.

Abbildung 3: Die Entwicklung der oralen Mikrobiota über die Jahre

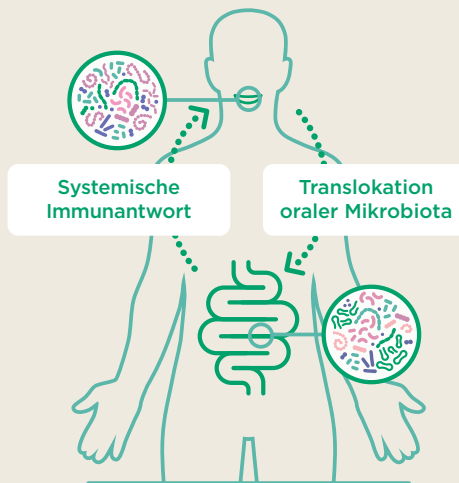


UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

DIE ORALE MIKROBIOTA HAT EINFLUSS AUF DIE ORALE SOWIE AUF DIE SYSTEMISCHE GESUNDHEIT

Zwischen der oralen Mikrobiota und den physiologischen, metabolischen und immunologischen Funktionen des Mundes besteht eine hochdynamische, wechselseitige Beziehung.¹⁻⁷ Dieses Gleichgewicht kann von zahlreichen internen und externen Faktoren beeinflusst werden.²⁴

DIE MUND-DARM-VERBINDUNG: EINE WECHSELSEITIGE MIKROBIELLE BEZIEHUNG



Die orale Mikrobiota ist nach der Darmmikrobiota die zweitvielfältigste.⁴ Zwischen beiden besteht sogar eine direkte Verbindung, die als Mund-Darm-Achse (en-gum-gut axis) bezeichnet wird. Nützliche sowie schädliche Faktoren, welche die orale Mikrobiota verändern, konnten mit ähnlichen Veränderungen in der Darmmikrobiota in Verbindung gebracht werden.^{22,23}

Abbildung 4: Die Mund-Darm-Verbindung

Positive Faktoren

Eine ausreichende Menge an hochwertigem Speichel, effektive Mundhygiene und ein robustes Immunsystem fördern eine ausgeglichene orale Mikrobiota, die für eine gute Mundgesundheit sorgt und nützlich für den Wirt ist – die Mikrobiota befindet sich in Eubiose.²⁵

Negative Faktoren

Störungen durch mangelhafte Mundhygiene, chronischen Stress, Medikamenteneinnahme, Rauchen, schlechte Ernährung, Mundtrockenheit usw. destabilisieren das mikrobielle Gleichgewicht, was nachteilig für den Wirt ist – die Mikrobiota befindet sich in Dysbiose. Dieses Ungleichgewicht schwächt das orale Ökosystem und erhöht das Risiko für orale Erkrankungen wie Karies und Parodontitis. Dysbiose löst eine lokale Entzündung in der Mundhöhle aus, die zu einer chronischen, niedriggradigen systemischen Entzündung beitragen kann. Diese systemische Entzündung wird mit Zuständen wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Adipositas in Verbindung gebracht.²⁶

EIN EMPFINDLICHES GLEICHGEWICHT: EUBIOSE UND DYSBIOSE

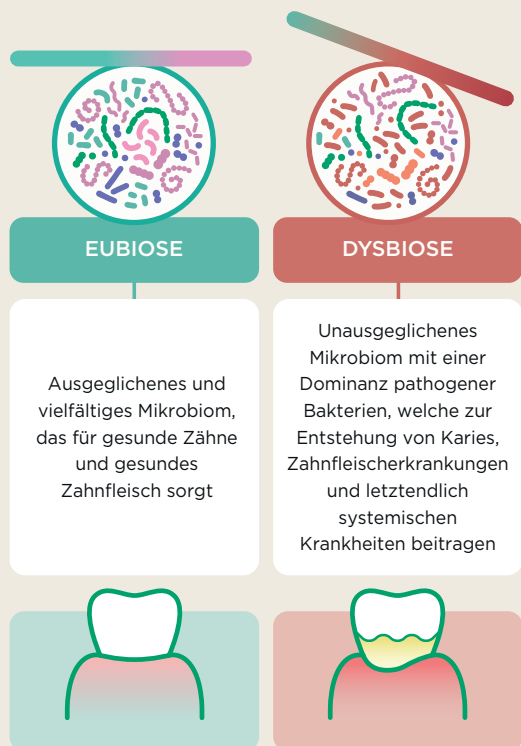


Abbildung 5: Eubiose und Dysbiose

- Das Gleichgewicht der oralen Mikrobiota hat Auswirkungen auf die Gesundheit.
- Ob die orale Mikrobiota in der Eubiose bleibt oder dysbiotisch wird, hängt von ihrer Resilienz gegenüber Veränderungen ab.



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

RESILIENZ DER ORALEN MIKROBIOTA

WAS BEDEUTET RESILIENZ DER MIKROBIOTA UND WARUM IST SIE WICHTIG?

Resilienz bedeutet in jedem biologischen System die Fähigkeit, sich von Belastungen zu erholen und auf den Stand vor der Belastung zurückzukehren. Dies kann sowohl positive als auch negative Auswirkungen mit sich bringen. Im Idealfall dient die Resilienz als Schutzfaktor, der es dem System ermöglicht, eine gesunde Umgebung aufrechtzuerhalten. Resilienz kann jedoch auch pathologische Zustände stabilisieren und die Wiederherstellung des Gleichgewichts nach einer Störung erschweren.

Beispiel:

- Die menschliche orale Mikrobiota hat sich gemeinsam mit ihrem Wirt entwickelt, um in der einzigartigen Umgebung der Mundhöhle zu gedeihen. Obwohl ihr primäres Ziel Wachstum und Vermehrung ist, hat die orale Mikrobiota gleichwertig nützliche Mechanismen entwickelt, die sowohl ihr eigenes Überleben sichern als auch die orale und systemische Gesundheit des Wirts unterstützen – z. B. durch die Modulation von Entzündungsprozessen und den Schutz vor Erkrankungen.⁴ Darüber hinaus hat sie eine außergewöhnliche Resilienz entwickelt, um auf den Zustrom verschiedenster Einflussfaktoren zu reagieren, die ihre komplexe, vielfältige Zusammensetzung und Funktion beeinträchtigen könnten, und so den Zustand der Eubiose zu bewahren.¹⁹

- Resilienz kann jedoch auch pathologische Zustände stabilisieren, unter denen schlechte Mundhygiene und andere Faktoren das Gleichgewicht der oralen Mikrobiota stören und potenziell pathogenen Bakterien die Möglichkeit geben, mikrobielle Gemeinschaften zu dominieren (d. h. Dysbiose). Dadurch entsteht eine stabile mikrobielle Gemeinschaft, die gegenüber einer Rückkehr zu einem gesunden Zustand resistent ist.¹⁹ Bei Karies z. B. bevorzugt die Dysbiose azidogene (säurebildende) und azidurische (säuretolerante) Mikroben, die in Umgebungen mit niedrigem pH-Wert gedeihen. Dies führt zur Demineralisierung des Zahnschmelzes. Bei Parodontalerkrankungen ist Dysbiose gekennzeichnet durch eine Zunahme anaerober proteolytischer Bakterien, die der Immunantwort des Wirts ausweichen oder sie unterwandern können. Dies führt zur Zerstörung des Gewebes und zu chronischen Entzündungen. Diese unterschiedlichen mikrobiellen Verschiebungen verdeutlichen die Komplexität der Dysbiose und ihre Rolle bei verschiedenen oralen Erkrankungen.^{19,28,29}

Für die Erhaltung der oralen und systemischen Gesundheit ist eine ausgeglichene, stabile orale Mikrobiota entscheidend (d. h. Eubiose), die resilient gegenüber nachteiligen Veränderungen in der lokalen Umgebung ist (z. B. Säurebelastung oder Entzündung).

DAS ZWISCHNEIDIGE SCHWERT DER RESILIENZ

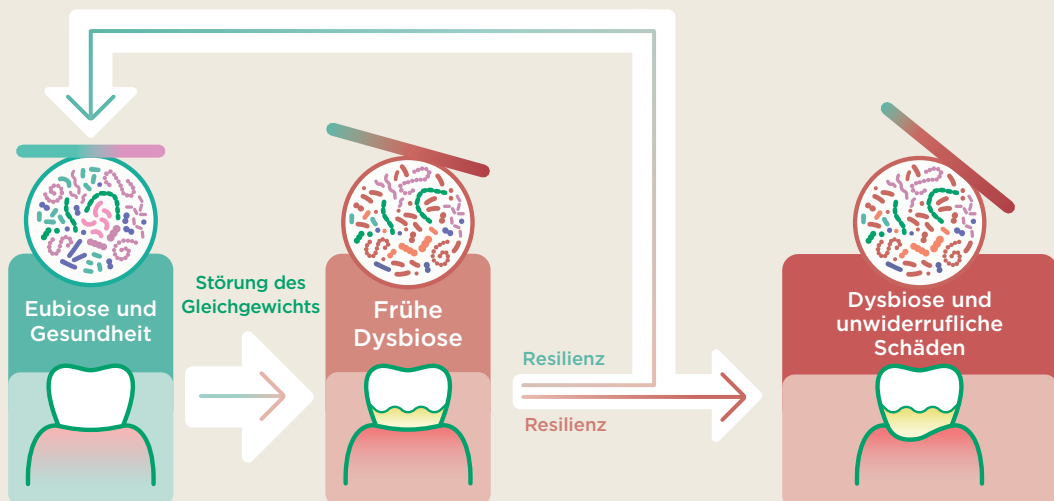


Abbildung 6: Resilienz ermöglicht es der Mikrobiota, sich von Störungen zu erholen und ihr Gleichgewicht zu erhalten. Resilienz kann aber auch Krankheitszustände aufrechterhalten und die Genesung erschweren.



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

ZENTRALE FAKTOREN, DIE DIE RESILIENZ DER MIKROBIOTA BEEINFLUSSEN

Es gibt mehrere **zentrale Faktoren**, die die **Resilienz der Mikrobiota beeinflussen können**:

- **Biofilm**
- **Speichel**
- **Immunstatus des Wirts**

EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE RESILIENZ



Abbildung 7: Zentrale Faktoren, die die Resilienz der Mikrobiota beeinflussen

DIE DOPPELROLLE DES ORALEN BIOFILMS: ENTSCHEIDEND FÜRS GLEICHGEWICHT, RISIKOBEHAFTET WENN UNKONTROLLIERT

Der orale Biofilm ist entscheidend für die Resilienz der Mikrobiota – er kann aber auch Probleme bereiten. Die unzähligen Mikroben im Mund leben nicht als isolierte Einzelzellen sondern bilden eine komplexe, funktionell organisierte Gemeinschaft innerhalb einer extrazellulären biologischen Matrix, dem sogenannten Biofilm (Plaque). Dieser entwickelt sich in verschiedenen Phasen, wie in *Abbildung 9* dargestellt.

Der Biofilm haftet an oralen Oberflächen, einschließlich den Zähnen, supra- und subgingivalen Oberflächen, der Zunge, den Wangen, Lippen und dem harten und weichen Gaumen, und sammelt sich im Zahnfleischsulkus.^{1,31} Insbesondere die nicht-abschilfernde Oberfläche der Zähne bietet einen stabilen Untergrund, auf dem mikrobielle Gemeinschaften gedeihen und dicke Biofilme bilden können.¹ Die unterschiedlichen Bedingungen in den jeweiligen oralen Habitaten (wie Säuregrad, Nährstoff- und Sauerstoffverfügbarkeit, Wirtsabwehrmechanismen und Mundhygiene) bestimmen, welcher Typ der Mikrobiota sich dort ansiedelt.⁴

BIOFILMNISCHEN

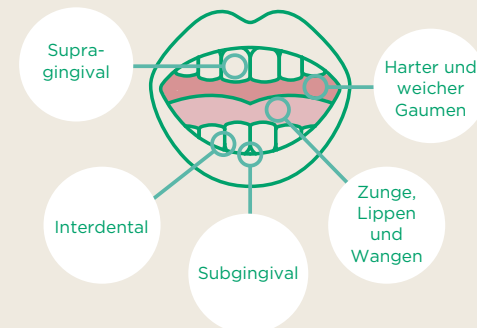


Abbildung 8: Biofilmnischen

Der Biofilm ist eine physische Barriere, der **Mikroben gegen Angriffe von außen schützt** und die **optimale Umgebung** für residente mikrobielle Zellen vorhält.

- Doch auch wenn der Biofilm eine schützende Umgebung für die orale Mikrobiota schafft, kann eine **übermäßige Biofilmansammlung** auf oder zwischen den Zähnen **problematisch sein**. Eine solche Ansammlung erhöht die Anzahl der Mikroben an dieser Stelle, fördert die Reifung des Biofilms und begünstigt das Wachstum potenziell pathogener Bakterien, die Zahnfleischentzündungen hervorrufen können.^{31,32}
- Mit zunehmender Reifung des Biofilms kann seine Zusammensetzung aus dem Gleichgewicht geraten – eine Dysbiose. In dieser Phase **schafft die verminderte Anzahl nützlicher Mikroben Bedingungen, die der Proliferation potenziell pathogener Bakterien zuträglich sind und schlussendlich zur Entstehung von oralen Erkrankungen wie Gingivitis oder Parodontitis beitragen**.



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

Quorum Sensing: So kommunizieren, kooperieren und konkurrieren Bakterien

Innerhalb des Biofilms kommunizieren unterschiedliche Arten miteinander und koordinieren ihr Verhalten und ihre Funktionen. Dieser Prozess wird als **Quorum Sensing** bezeichnet. Dadurch können sie:^{16,33,34}

- den Wirt besiedeln und mit ihm kommunizieren.
- die Bildung des Biofilms regulieren.
- sich schnell an die Veränderungen ihrer Umgebung anpassen (z. B. Verfügbarkeit von Nährstoffen, Vorliegen toxischer Verbindungen oder Trockenheit).
- sich mit verschiedenen Mechanismen gegen die Ansiedlung konkurrierender Bakterien wehren, etwa indem sie deren Anhaftung und Reproduktion verhindern.

Diese Zell-zu-Zell-Kommunikation ermöglicht eine **funktionelle Redundanz** innerhalb des Biofilms: Wenn mehrere Bakterienarten ähnliche Funktionen erfüllen, kann eine Art die andere ersetzen, ohne die Gesamtfunktion des Biofilms zu beeinträchtigen. **Diese funktionelle Redundanz macht den Biofilm stärker als die individuellen Arten – ein wichtiger Faktor für die Resilienz der Mikrobiota.**¹⁹

Quorum Sensing ermöglicht es pathogenen Bakterien jedoch auch, mit Kommensalen zu konkurrieren und eine höhere Toleranz gegenüber den Abwehrmechanismen des Wirts sowie antimikrobiellen Wirkstoffen zu entwickeln. Beispielsweise wird Quorum Sensing von pathogenen Bakterien genutzt, um die bakterielle Produktion gewebescheidigender Virulenzfaktoren zu verzögern, bis sich die pathogenen Bakterien soweit vermehrt haben, dass sie die Abwehrmechanismen des Wirts überwinden können. Sie nutzen es außerdem, um eigene Biofilme zu bilden, die sie vor Antibiotika und Immunzellen schützen, ihren Stoffwechsel so anzupassen, dass sie Nährstoffe kommensaler Bakterien verwerten können, und Gene zu aktivieren, die ihre Resistenz gegenüber Antibiotika erhöhen.^{33,35,36}

Es ist entscheidend zu verstehen, dass, wenn der Biofilm reifen kann (Abbildung 9), dysbiotische mikrobielle Gemeinschaften resilient werden können. Das kann zu Entzündungen und Zahnfleischerkrankungen beitragen, die wiederum ernsthaftere systemische Erkrankungen begünstigen.^{37,39} Deshalb sollte der Biofilm ständig in einem unreifen, ausgeglichenerem Stadium gehalten werden.

REIFUNG DES DENTALEN BIOFILMS UND DYSBIOSE

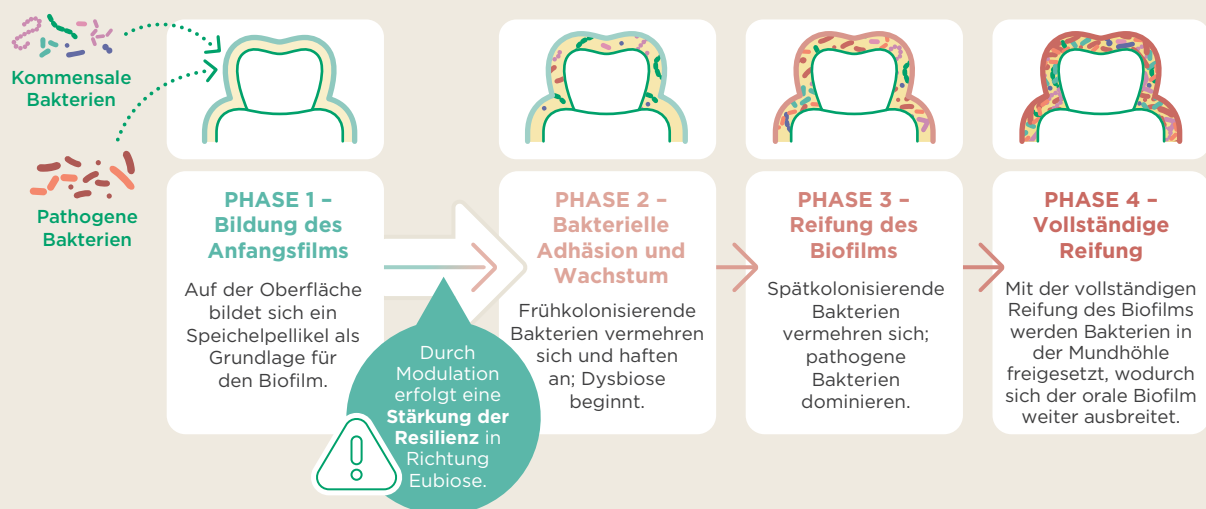


Abbildung 9: Phasen der Bildung des dentalen Biofilms. Um Dysbiose zu vermeiden und stattdessen die Eubiose zu erhalten, ist es wichtig, die Reifung des Biofilms bereits in der frühen Phase seiner Bildung (vor Phase 2) zu stören.³⁰

UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION
DES ORALEN MIKROBIOMS

DIE REIFUNG DES BIOFILMS BEEINFLUSST DIE ORALE UND SYSTEMISCHE GESUNDHEIT.

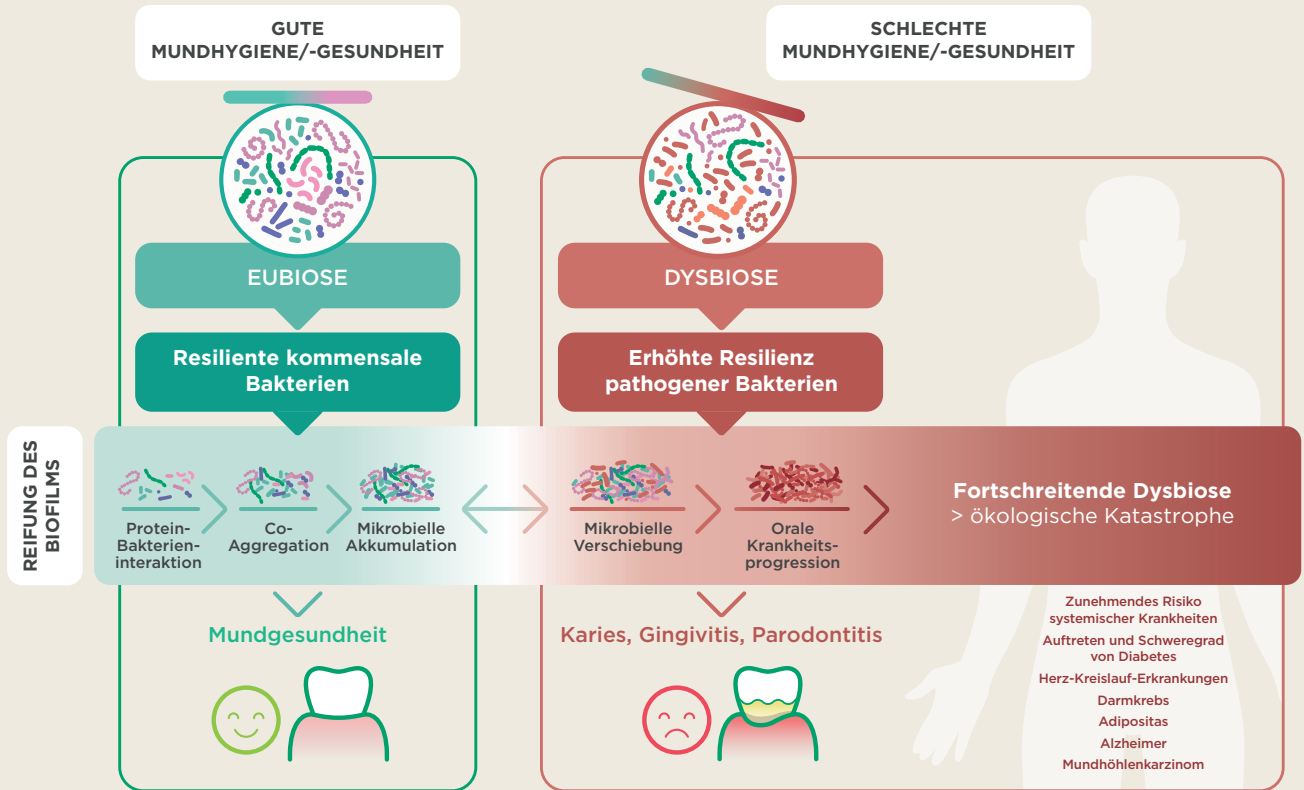


Abbildung 10. Bakterienresilienz im oralen Biofilm kann entweder nützlich für die orale Mikrobiota und den Wirt sein – oder nützlich für die dysbiotische orale Mikrobiota und somit schädlich für den Wirt.^{1,4,15,16,21}

SPEICHEL ALS ZENTRALER REGULATOR DES MIKROBIELLEN GLEICHGEWICHTS UND DER MUNDGESUNDHEIT

Um eine ausgeglichene orale Mikrobiota aufrechtzuerhalten, müssen die Mikroben warm, feucht und gut ernährt bleiben.¹⁹ Der Speichel übernimmt bei der Aufrechterhaltung der Gesundheit mikrobieller Gemeinschaften wichtige Aufgaben:

- Er sorgt für Feuchtigkeit, die Bakterien vor dem Austrocknen schützt, und liefert Nährstoffe wie Vitamine, Glykoproteine, Aminosäuren, Harnstoff und Bikarbonate, die mikrobielles Wachstum und Stabilität fördern.^{1,19,24} Einige dieser Nährstoffe liegen in komplexen Polymerformen vor. Die Aufspaltung dieser Speichelkomponenten in einfache Energiequellen erfordert ein abgestimmtes Zusammenspiel vieler verschiedener Mikrobenarten. Indem er komplexe statt einfache Energiequellen bereitstellt, trägt der Speichel zur Erhaltung

einer stabilen mikrobiellen Gemeinschaft bei, in der verschiedene Arten aufeinander angewiesen sind und zusammenarbeiten müssen. Dadurch wird verhindert, dass eine einzelne Art einen Vorteil erlangt und die anderen dominiert.

- Der kontinuierliche Speichelfluss baut Nahrungskohlenhydrate und Mikroorganismen in der Mundhöhle ab, liefert eine Reihe von Immunfaktoren (einschließlich Antikörpern, antimikrobiellen Proteinen und Peptiden), hilft bei der Vorbeugung von Infektionen, unterstützt den Transport und die Verteilung der Mikroben in verschiedene orale Nischen und verhindert eine mikrobielle Überbevölkerung.^{40,41}
- Speichel enthält antimikrobielle Komponenten wie Lysozym, Lactoferrin und Peroxidasen, die zur Regulierung der Mikrobenpopulation beitragen und das übermäßige Wachstum pathogener Keime hemmen.^{40,41}



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

DIE ROLLE DES SPEICHEL BEI DER AUFRECHTERHALTUNG GESUNDER MIKROBIELLER GEMEINSCHAFTEN



Abbildung 11. Die Rolle des Speichels bei der Erhaltung der Gesundheit mikrobieller Gemeinschaften

- Speichel sorgt für ein neutrales Mundmilieu, um a) saure Bedingungen zu verhindern, die zur Dominanz säurebildender Bakterien führen⁴² und b) die durch bakterielle Fermentation von Kohlenhydraten entstehenden Säuren zu neutralisieren und so das Risiko einer Demineralisierung der Zähne zu verringern. Diese Fähigkeit (bekannt als Pufferkapazität) wird durch die Bicarbonat-, Phosphat- und Proteinsysteme des Speichels gewährleistet, die es ihm erlauben, Veränderungen des pH-Werts entgegenzuwirken.^{19,41}
- Speichel produziert ein schützendes Pellikel auf den harten und weichen oralen Oberflächen. Dieser Filter enthält sowohl Rezeptoren, die die bakterielle Anhaftung und Kolonisierung ermöglichen, als auch Proteine, die nicht-orale Mikroorganismen daran hindern, an den oralen Oberflächen anzuhafte.⁴¹

Das dynamische Wechselspiel zwischen Speichel und oraler Mikrobiota trägt dazu bei, die Eubiose zu erhalten und Umweltbelastungen standzuhalten.

Wenn die Menge oder Qualität des Speichels nachlässt (z. B. durch unzureichende Flüssigkeitsaufnahme oder den regelmäßigen Verzehr von salzigen oder süßen Nahrungsmitteln, durch die Einnahme von Medikamenten, sowie durch Grunderkrankungen,

Angst und Stress), kann das zu Mundtrockenheit (Hyposalivation) führen. Dies erhöht die Anzahl bestimmter Mikroorganismen innerhalb der oralen mikrobiellen Gemeinschaften und verändert die Zusammensetzung der Mikrobiota. Hierzu gehört auch die Besiedlung durch nicht-orale Bakterien (wie coliforme Bakterien und *Staphylococcus aureus*)⁴³ sowie durch Pilze. Hyposalivation kann zu Pilzinfektionen, Mundgeruch (Halitosis), Karies, Parodontitis und systemischen Erkrankungen führen.⁴⁴ Auch bereits bestehende systemische Erkrankungen können unerwünschte Auswirkungen auf die Qualität oder Menge des Speichels haben: Diabetes lässt beispielsweise den Glukosespiegel im Speichel (und im oralen Gewebe) steigen, erhöht das Risiko für Hyposalivation und beeinflusst so die bakterielle Nährstoffversorgung und damit die nachfolgende Zusammensetzung des oralen Biofilms.²⁴

Speichel ist einer der Haupteinflussfaktoren für die Resilienz in der oralen Mikrobiota.¹⁹

IMMUNFITNESS BEEINFLUSST DIE ANFÄLLIGKEIT FÜR DYSBIOSE UND ORALE ERKRANKUNGEN

Die entzündungsfördernden und -hemmenden Aktivitäten der residenten Bakterien sind entscheidend für die Erhaltung der Mundgesundheit.¹ An Stellen, an denen der Biofilm nicht regelmäßig entfernt wird, reift dieser und wird dysbiotisch. Dies führt dazu, dass resiliente dysbiotische mikrobielle Gemeinschaften, die sich im Zahnfleischsulkus, auf den supra- und subgingivalen Oberflächen sowie auf den Zähnen ansammeln, eine pathologische und dysfunktionale Entzündungsreaktion hervorrufen, die wiederum einen sich selbst verstärkenden Kreislauf fortschreitender Dysbiose verursacht – eine „ökologische Katastrophe“.^{45,46} Durch Dysbiose verursachte Entzündungsreaktionen können beispielsweise zu Folgendem führen⁴⁶:

- Eine erhöhte gingivale Sulkusflüssigkeit kann Nährstoffe liefern, die das Wachstum pathogener Bakterien unterstützen, und Immunfaktoren enthalten, die Entzündungen weiter verstärken. Gleichzeitig kann sie den lokalen pH-Wert so verändern, dass das Wachstum pathogener Bakterien gefördert wird, und Quorum-Sensoren blockieren, die normalerweise das Wachstum bestimmter Arten hemmen. Dies führt zur Bildung dickerer und widerstandsfähigerer Biofilme.



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

- Durch erhöhte Kapillarpermeabilität gelangt die während der Entzündung gebildete Flüssigkeit in die entzündeten Taschen und stellt pathogenen Bakterien essenzielle Nährstoffe zur Verfügung. Gleichzeitig erhalten Bakterien und ihre Stoffwechselprodukte einen erleichterten Zugang zur systemischen Zirkulation und zu entfernten Körperregionen, was zur Entstehung einer niedriggradigen systemischen Entzündung beiträgt.
- Eine verminderte Sauerstoffverfügbarkeit begünstigt das Wachstum anaerober, oft pathogener Bakterien.

suboptimal ist, wie etwa bei Personen mit Adipositas oder Diabetes, beeinträchtigt dies ihre Fähigkeit, die durch die Dysbiose im Biofilm ausgelöste Entzündung zu bekämpfen. Das Risiko systemischer Erkrankungen steigt.^{45,47}

Selbst unter identischen Umweltbedingungen können Unterschiede im Schweregrad von Karies und Parodontitis auftreten, da die angeborenen Immunabwehrmechanismen variieren und sich auch auf parodontale Entzündungen auswirken.

DER SICH SELBST VERSTÄRKENDE KREISLAUF FORTSCHREITENDER DYSBIOSE

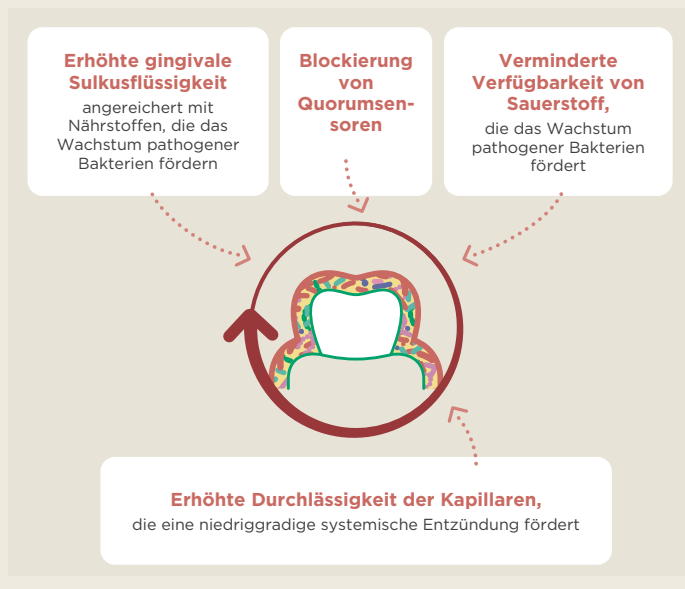


Abbildung 12. Der sich selbst verstärkende Kreislauf fortschreitender Dysbiose

Diese fortschreitende Entzündungsreaktion führt zu Gewebeschädigung, fördert orale Erkrankungen wie Parodontitis und kann das Risiko für chronische Systemkrankheiten erhöhen (z. B. Diabetes, Adipositas, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, entzündliche Darmkrankheiten u. v. m.).^{15,38,45} Zusätzlich zu den Auswirkungen auf die Entzündungsreaktion stört die Dysbiose in der oralen Mikrobiota zahlreiche weitere Immunmechanismen im gesamten Körper, was zu ernsthaften systemischen Problemen führen kann, wenn die Eubiose nicht wiederhergestellt werden kann.^{24,38,45}

Die Anfälligkeit für orale und systemische Erkrankungen hängt stark vom Immunstatus des Einzelnen ab.^{19,28} Wenn die „Immunfitness“ eines Wirts, also die Funktion des Immunsystems,

MODULATION DER ORALEN MIKROBIOTA

AUSGLEICH DER MIKROBIOTA

Die Modulation der oralen Mikrobiota hin zu einem Zustand der Eubiose und Gesundheit bei gleichzeitiger Stärkung ihrer Resilienz in diesem Gleichgewicht ist von entscheidender Bedeutung. Wie unten beschrieben, können verschiedene Maßnahmen ergriffen werden, um die mikrobiellen Gemeinschaften so zu unterstützen, dass sie die Wirtsgesundheit stärken und keine Krankheiten verursachen. Es sollte:

1) verhindert werden, dass der dentale Biofilm reift und dysbiotisch wird.¹⁹

2) dafür gesorgt werden, dass der Speichel stets ausreichend und in guter Qualität vorhanden ist und keine Mundtrockenheit besteht (z. B. durch regelmäßige Flüssigkeitsaufnahme, Verzicht auf gezuckerte Speisen und Getränke, Vermeidung von Mundatmung und Stressreduzierung⁴⁸).

3) für Immunfitness gesorgt werden (z. B. durch gesunde Ernährung, regelmäßige sportliche Betätigung, gesunde Schlafgewohnheiten, Verzicht auf Rauchen und Stressreduzierung).

4) die Mikrobiota durch die Wiederherstellung des mikrobiellen Gleichgewichts unterstützt werden (etwa durch den Einsatz von Prä- oder Probiotika), da dies – ebenso wie im Darm – auch in der Mundhöhle nützlich sein kann.

Gemeinsam tragen diese modulatorischen Aktivitäten dazu bei, Faktoren zu kontrollieren, die eine Dysbiose begünstigen, und lenken die orale Mikrobiota stattdessen in Richtung einer widerstandsfähigen Eubiose.²⁴



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

MECHANISCHE MODULATION: STÖRUNG SCHÄDLICHER BIOFILME

Regelmäßiges Zähneputzen und Interdentalreinigung beugen der Reifung des Biofilms vor

Eine gute Mundhygiene ist unerlässlich, um eine Reifung des Biofilms zu vermeiden. Es ist wichtig, das Wachstum des Biofilms regelmäßig zu unterbrechen, bevor er reifen und dysbiotisch für den Wirt werden kann (*Phase 2, Abbildung 9*), und in den darauffolgenden *Phasen 3 bis 4* eine noch resilientere und möglicherweise pathogene Mikrobiota dominieren könnte.³⁰

Die mechanische Störung des Plaquebiofilms ist entscheidend für eine gute Mundgesundheit. Dabei hilft es, den Biofilm in einem unreifen Stadium zu belassen, das von frühkolonisierenden Plaquebakterien (vornehmlich Streptokokken) dominiert wird.¹⁹ Diese Mikroorganismen helfen bei der Erhaltung der Mundgesundheit, indem sie:

- die Besiedlung durch schädliche Bakterien verhindern.
- das Immunsystem modulieren, um ihr eigenes Überleben zu ermöglichen.

Ist der Biofilm jedoch ungestört, **reift er und kann Karies, Parodontalerkrankungen, Halitosis und systemische Entzündungsreaktionen begünstigen.**⁴⁹

Putztechniken sollten sich auf schwer erreichbare Stellen konzentrieren, um Dysbiose zu vermeiden.

Es ist wichtig, die Zähne mindestens zweimal täglich für jeweils zwei Minuten zu putzen. Eine effektive Reinigungsmethode mit einer entsprechend gestalteten Zahnbürste (z. B. mit speziell angepassten Borsten, die supra- und subgingivale Bereiche erreichen) ist notwendig, um den Biofilm zu stören. Auch die Zunge, die ihren eigenen Biofilm beherbergt, sollte regelmäßig gereinigt werden.^{31,50,51} Dennoch reicht Zähneputzen allein nur bedingt aus, um den Biofilm in den Zahnzwischenräumen zu entfernen. Die Verwendung von Interdentalreinigern aus Gummi, Interdentalbürsten oder Zahnseide in Kombination mit dem Zähneputzen ist wirksamer bei der Verringerung von Zahnfleischentzündungen als Zähneputzen allein und stellt somit einen unverzichtbaren Bestandteil der Mundhygiene dar.^{52,54} Allerdings werden diese Putztechniken nicht immer korrekt

DAS PUTZEN SCHWER ZUGÄNGLICHER BEREICHE IST ENTSCHEIDEND



ausgeführt, sodass zusätzliche Methoden erforderlich sein können, um sicherzustellen, dass der Biofilm gestört wird, bevor er reift.²⁴

CHEMISCHE MODULATION: DIE ROLLE VON ZAHNPASTA UND MUNDSPÜLUNG

Fluorid hilft bei der Stärkung des Zahnschmelzes und reguliert die mikrobielle Aktivität.

Zur besseren Kontrolle der Biofilmbildung sollte beim Zähneputzen fluoridhaltige Zahnpasta verwendet werden. Fluorid stärkt den Zahnschmelz, indem es ihn widerstandsfähiger gegenüber der Demineralisierung durch Säuren macht. Zudem besitzt Fluorid antibakterielle Eigenschaften, die die Produktion säurehaltiger Bakterien direkt eindämmen, die Säuretoleranz reduzieren (durch Erhöhung der Membranpermeabilität) und die Enzymaktivität hemmen.¹⁹

Antimikrobielle Mundspülungen können Plaque verhindern, müssen aber strategisch angewandt werden.

Die chemische Störung der Reifung des Biofilms durch die Verwendung einer Mundspülung ist eine weitere Strategie, die insbesondere in schwer erreichbaren Bereichen zum Tragen kommt. Mundspülungen können eine Vielzahl antimikrobieller Wirkstoffe enthalten (z. B. Chlorhexidin-(di)glukonat, Cetylpyridiniumchlorid und ätherische Öle), die darauf abzielen, das bakterielle Wachstum zu hemmen oder zu verhindern (*Phase 1, Abbildung 9*).⁵⁵ Jedoch sollten Mundspülungen nicht unmittelbar nach dem Zähneputzen verwendet werden, um zu verhindern, dass das konzentrierte Fluorid der Zahnpasta von den Zähnen gespült wird. Studien haben gezeigt, dass Mundspülungen die Plaquemenge und Zahnfleischentzündungen signifikant reduzieren und als effektive Anti-Biofilm- und Anti-Gingivitis-Mittel wirken können.⁵⁵ Dabei sollte



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

In den letzten Jahren ist zunehmend deutlich geworden, dass ein wirksamerer und ganzheitlicherer Ansatz für eine gute Mundhygiene erforderlich ist, um zwei zentrale Ziele zu erreichen:

- **Reduzierung der bakteriellen Anhaftung an Dentaloberflächen und Erhaltung des bakteriellen Biofilms in einer frühen Phase seiner Entwicklung,** und
- **Erhaltung der Eubiose sowie Vermeidung von dysbiotischen Verschiebungen im oralen Biofilm.**

Möglicherweise lässt sich dies durch biologische Modulation als Ergänzung zu den derzeitigen Ansätzen zur Verbesserung der Mundgesundheit erreichen. Diese Strategie könnte den entscheidenden Antrieb für die Etablierung einer oralen Eubiose darstellen und somit die Mund- und Allgemeingesundheit umfassender unterstützen.

auch berücksichtigt werden, dass antimikrobielle Mundspülungen wie Chlorhexidin am besten nur kurzzeitig in akuten Situationen angewendet werden sollten, z. B. nach chirurgischen Eingriffen, um den Aufbau des Biofilms und die bakterielle Belastung zu verringern und so das Risiko für Komplikationen zu reduzieren.

Quorum Sensing im oralen Biofilm ermöglicht es Bakterien, eine erhöhte Toleranz gegenüber den in Mundspülungen verwendeten Antimikroben zu entwickeln.^{33,35,36} Nach der Verwendung einer Mundspülung können tote Bakterien im Biofilm die Virulenz anaerober Bakterien erhöhen, die zur Entstehung von Parodontitis beitragen.⁵⁶ Mundspülungen können zudem gegen bereits ausgereifte Biofilme unwirksam sein.¹⁹ Darüber hinaus können sie kommensale Spezies hemmen oder abtöten, wodurch deren schützende Funktionen verloren gehen und Nischen für die Ansiedlung nicht-oraler Mikroben oder die Etablierung pathogener Arten entstehen.

Angesichts dieser Vor- und Nachteile sollten Mundspülungen: a) generell nur kurzfristig angewendet werden, b) immer als Ergänzung zur mechanischen Reinigung dienen, c) nur bei bestimmten Indikationen von Zahnärzten verschrieben werden (d. h. nicht notwendig für Menschen mit guter Mundgesundheit) und d) am besten nach einer gründlichen, professionellen Zahnreinigung angewendet werden.⁵⁷

Es sollte beachtet werden, dass antimikrobielle Mundspülungen nach einer Operation notwendig sein können, um das Risiko für chirurgische Komplikationen und/oder eine schlechte Wundheilung zu reduzieren.⁵⁸

BIOLOGISCHE MODULATION: FÖRDERUNG NÜTZLICHER BAKTERIEN

Auch bei Anwendung der verschiedenen mechanischen und chemischen Schritte zur Störung des Biofilms wächst dieser bereits einige Stunden nach dem Putzen wieder nach.^{24,39}

Für Mikrobiota, die mechanische und chemische Reinigungsmaßnahmen überlebt haben, sind bestimmte Aktivitäten entscheidend, um den Biofilm wieder aufzubauen und zu reorganisieren – darunter bakterielle Adhäsion, Nährstoffaufnahme sowie Koaggregation und Kommunikation.²⁴ Die Modulation jeder dieser Aktivitäten kann helfen, die Mikrobiota zu einer ausgeglichenen Zusammensetzung zu lenken. Beispiele zur Umsetzung und zur Modulation der oralen Mikrobiota sind im Folgenden beschrieben.

Ernährung und Lebensstil: Aufbau einer mikrobiomfreundlichen Umgebung

Sowohl die Ernährung als auch die orale Umgebung beeinflussen das Gleichgewicht, die Funktionen und die Virulenz der oralen mikrobiellen Gemeinschaft^{59,60} und haben gleichzeitig Auswirkungen auf den Wirt. Die Modulation dieser Aspekte könnte positive Auswirkungen auf die Etablierung der Eubiose haben. Beispiel:

- Die Mikrobiota ist für ihre Ernährung auf Speichel und gingivale Sulkusflüssigkeit angewiesen und verwertet alle in diesen Flüssigkeiten enthaltenen Zucker und Proteine. Ein erhöhter Zuckerspiegel nach dem Konsum von Saccharose und stärkehaltigen Nahrungsmitteln oder fermentierbaren zuckerhaltigen Getränken fördert das Wachstum des Biofilms und insbesondere das Überleben azidogener und azidurischer Mikrobiota. Dadurch erhöht sich das Risiko für Zahnfleischentzündungen und Karies.^{48,69,61} Eine Reduzierung der Zuckernahrung kann zur Minderung dieses Risikos beitragen.⁶⁰
- Auch gesunde, vitaminreiche und ballaststoffhaltige Nahrungsmittel können ein gesünderes Ökosystem unterstützen. Sie induzieren weniger Entzündungen und



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

haben daher insgesamt einen positiven systemischen Effekt.⁶⁰

- Rauchen verändert bekanntermaßen die Ökologie der oralen Mikrobiota und fördert eine Dysbiose, weil der Säuregehalt des Speichels ansteigt, der Sauerstoffgehalt fällt, die bakterielle Anhaftung an die mukosalen Oberflächen beeinflusst und die Wirtsimmunität gehemmt wird.⁶² Da die mit dem Rauchen verbundenen Veränderungen an der oralen Mikrobiota nicht dauerhaft sind, könnte ein Rauchstopp dazu beitragen, die Eubiose wiederherzustellen.

Präbiotika: Zufuhr der richtigen Mikroben

Ein Präbiotikum wird definiert als ein „Substrat, das von Mikroorganismen des Wirts selektiv genutzt wird und einen gesundheitlichen Nutzen hat“, d. h. eine Substanz, die als Nährstoff für nützliche Mikroorganismen dient.⁶³

Im oralen Ökosystem haben Präbiotika die Fähigkeit, die mikrobielle Umgebung zu verbessern, das Wachstum nützlicher Mikroorganismen zu fördern und die Anhaftung von Mikroben zu hemmen oder antimikrobielle Eigenschaften zu entfalten, die die Ansiedlung pathogener Mikroben verhindern.⁶⁴

Für die Zahngesundheit entwickelte Präbiotika sind weniger verbreitet als solche für die Darmgesundheit.

Für die Mundgesundheit spezifische Präbiotika sind selten, und ein an einer Stelle des Körpers (z. B. im Darm) wirksames Präbiotikum hat möglicherweise keine Wirkung an anderen Körperstellen (z. B. in der Mundhöhle).⁶⁵ Zu den Präbiotika, die potenziell zu einer ausgeglichenen oralen Mikrobiota beitragen

könnten, gehören Zuckeralkohole (z. B. Xylitol, Sorbitol), die Aminosäure Arginin sowie Nitrat – eine natürliche Verbindung, die in vielen Obst- und Gemüsesorten wie roter Beete oder Spinat vorkommt.

Ausgewählte Präbiotika wie Xylitol, Arginin und Nitrat könnten die orale Eubiose fördern.

Xylitol kann durch verschiedene Mechanismen **das Risiko für Zahnkaries verringern**. Hierzu gehören die verbesserte Remineralisierung des Zahnschmelzes, die Reduktion des kariesassoziierten Bakteriums *Streptococcus mutans* im Speichel und der Anstieg des pH-Werts im Zahnbelag (d. h. Säureabbau), indem die Speichelproduktion angeregt und die Anzahl der säurebildenden Bakterien reduziert wird.⁶⁵ Allerdings verliert Xylitol seine Wirksamkeit im Zusammenspiel mit Fruktose, die in großen Mengen in Obst oder Saccharose vorkommt – beides wird oftmals industriell verarbeiteten Lebensmitteln hinzugefügt.⁶⁴

Arginin wird aktiv über das Arginin-Deiminase-System – einen Enzymkomplex bestimmter oraler Bakterien – verstoffwechselt, wobei Ammoniak entsteht, das wiederum zu einem Anstieg des pH-Werts führt. Die Wiederherstellung eines neutralen pH-Werts nimmt den säuretoleranten Mikroorganismen den Selektionsdruck und verringert so **die Demineralisierung des Zahnschmelzes**.⁶⁴ **Arginin kann in Synergie mit Fluorid auch zur Kariesprävention beitragen.**⁶⁶

Wenn Nitrat auf orale Bakterien trifft – insbesondere unter sauren Bedingungen – wird es in Nitrit und Stickstoffmonoxid aufgespalten, ein Gas mit zahlreichen physiologischen Eigenschaften, darunter eine antimikrobielle Wirkung gegen anaerobe Bakterien, die mit Parodontitis in Verbindung gebracht werden.

MIKROBIOTISCHE ERGÄNZUNGSPRODUKTE



PRÄBIOTIKA

Substrat, das von Mikroorganismen des Wirts selektiv genutzt wird und einen gesundheitlichen Nutzen hat



PROBIOTIKA

Lebende Mikroorganismen, die – in geeigneter Menge verabreicht – einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt haben



POSTBIOTIKA

Nicht-lebende Mikroorganismen und/oder deren Bestandteile, die einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt haben



SYNBIOTIKA

Präbiotika können mit Probiotika kombiniert werden, um den Effekt der Probiotika zu verbessern

Abbildung 13. Mikrobiotische Ergänzungsprodukte



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

Dies kann vorteilhaft sein, wenn der pH-Wert infolge der Zuckerfermentation absinkt. Nitrat wird in Anwesenheit von Bakterien auch in Ammoniak aufgebrochen, was den pH-Wert erhöhen kann. Ähnlich verstoffwechseln einige Mundbakterien Harnstoff zu Ammoniak, wodurch der Säuregehalt im Biofilm gesenkt wird. Diese Maßnahmen verbessern die orale Umgebung und unterstützen die Kolonisierung durch Mikroben, die der Mundgesundheit zuträglich sind und das Wachstum pathogener, mit Zahnkaries und Parodontitis assoziierter Bakterien einschränken.^{64,66,67} **Demnach könnte eine erhöhte Nitratzufuhr die Zusammensetzung und Aktivität der oralen Mikrobiota modulieren und dabei helfen, die bakterielle Dysbiose zu verringern und die Eubiose anzuregen.** Zusätzlich zur Modulation der oralen Mikrobiota hat Nitrat einen weiteren Vorteil: Die bakterielle Nitratreduktion spielt eine primäre Rolle bei der Erhaltung der Herz-Kreislauf-Gesundheit. Stickstoffmonoxid trägt zur Vasodilatation bei und hat so das Potenzial, den Blutdruck zu senken.¹⁹

Probiotika: Ausgleich der Mikrobiota

Probiotika sind „lebende Mikroorganismen, die, wenn sie in angemessenen Dosen verabreicht werden, einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt bieten“.⁶⁸ Obwohl die Vorteile der Präbiotika für den Magen bekannt sind, ist das Konzept der Anwendung von Probiotika für die Mundgesundheit für die meisten neu. Jedoch werden Probiotika seit mehr als 20 Jahren⁶⁶ umfassend zur Prävention oder der Behandlung

von oralen Erkrankungen untersucht, und das Forschungsinteresse an diesem Thema ist in den vergangenen fünf bis zehn Jahren deutlich gestiegen.

In der Mundhöhle haben Probiotika verschiedene Aufgaben, jede mit ihrem eigenen komplexen Mechanismus (Abbildung 14)^{24,64,69,70}:

Probiotika können Immunantworten modulieren, die Mundbarriere stärken und Pathogene hemmen.

1. Modulation der Wirtsimmunantwort:

Probiotika sind wichtig für die angeborene Wirtsabwehr und für die adaptive Immunantwort, da sie Immunzellen (z. B. dendritische Zellen), Makrophagen und B- und T-Lymphozyten modulieren und deren Funktionen und somit das Immunsystem unterstützen.⁷¹

2. Eine weitere Wirkungsweise von Probiotika besteht in der **Stärkung der mukosalen Barrierefunktion**, indem sie die Produktion von Tight-Junction-Proteinen zwischen den Epithelzellen fördern⁷² und somit vor dem Eindringen von Bakterien wie *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) und deren Toxinen schützen.⁷³

3. **Eindämmung der Entzündung:** Durch die Neutralisierung proinflammatorischer Mediatoren (wie TNF- α und IL-1 β)⁷⁴ können Probiotika die Entzündungsantwort verringern.

WIRKMECHANISMEN DER PROBIOTIKA IN DER ORALEN MIKROBIOTA

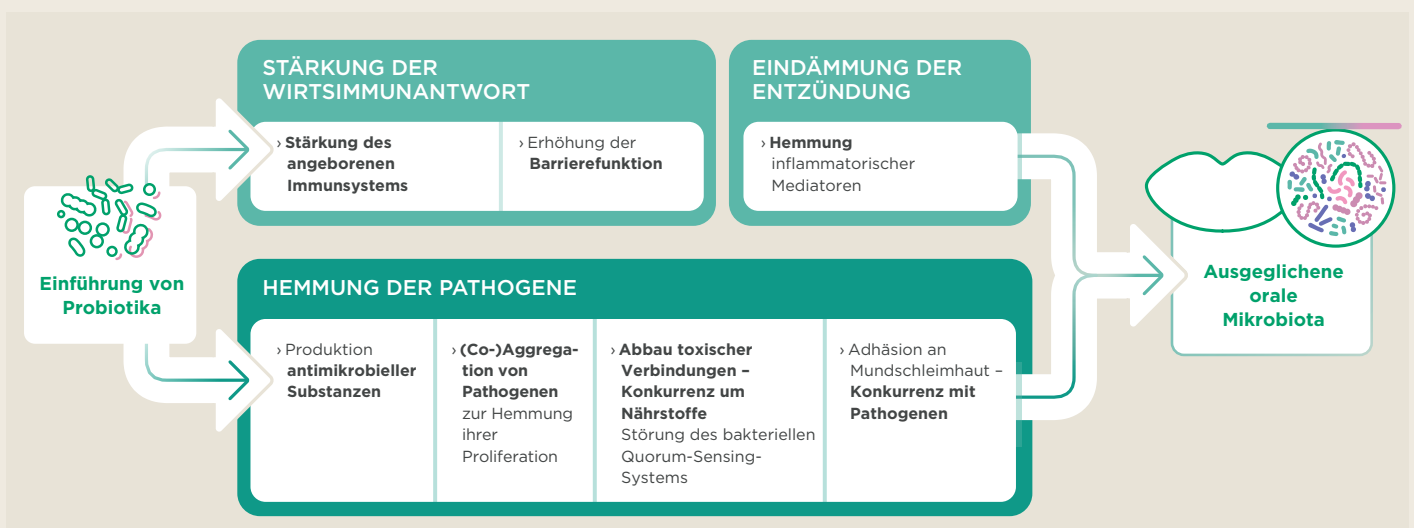


Abbildung 14. Wirkmechanismen der Probiotika in der oralen Mikrobiota



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

4. Direkte Hemmung und Zerstörung von Pathogenen (z. B. durch Produktion von antimikrobiellen Substanzen und Aktivierung „angreifender“ Immunzellen) und ihrer Nebenprodukte, wie Gingipaine. Letztere werden von *P. gingivalis* produziert und stellen eine Gruppe proteolytischer Enzyme dar, die an parodontalen Erkrankungen beteiligt sind und eine zentrale Rolle bei Gewebeerstörung und Immunausweichmechanismen spielen.⁷⁵

5. Kompetitive mikrobielle Adhäsion/ Kolonisation und Koaggregation mit Pathogenen (der Wettbewerb um Nährstoffe und Bindungsstellen auf den Oberflächen der Wirtszellen), was zur indirekten Entfernung der Pathogene und zur Hemmung des pathogenen mikrobiellen Biofilms führt. Koaggregation kann das Wachstum von Pathogenen verhindern.

Nicht alle probiotischen Stämme sind gleichermaßen effektiv – für die Mundhöhle spezifische Stämme zeigen das größte Potenzial.

Obwohl sich diese Mechanismen auf die Mundhöhle beziehen, sind positive systemische Effekte der Probiotika zu erwarten, z. B. die systemische Eindämmung des Entzündungszustands.

Es ist zu beachten, dass sich die jeweiligen Wirkmechanismen der bakteriellen probiotischen Stämme voneinander unterscheiden.⁷⁶ In der Mundgesundheit werden die meisten Bakterienstämme den *Streptokokken*, den *Lactobacillaceae*, dem *Bifidobacterium* und der Gattung *Bacillus*^{69,76} zugeordnet. Das am besten beschriebene Probiotikum ist *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*).

Der Einsatz bakterieller Stämme, die spezifisch für die Mundhöhle und sogar für die einzelnen mikrobiellen Habitate innerhalb des Mundes sind, dürfte eine gezieltere und wirksamere therapeutische Wirkung entfalten als solche, die zwar intensiv untersucht wurden, jedoch eher auf den Darm spezialisiert sind (z. B. bestimmte *Lactobacillus*-Stämme).^{19,66,70}

Die in klinischen Versuchen mit Probiotika beobachteten widersprüchlichen Ergebnisse können größtenteils der Verwendung unterschiedlicher Bakterienstämme zugeschrieben werden. Weitere Faktoren wie eine unzureichende Dosierung, die Produktqualität (z. B. nicht lebensfähige Bakterien), die falsche Verabreichungsform

(z. B. zeitliche Abfolge im Zusammenhang mit Zähneputzen, Essen oder Trinken) oder das Fehlen einer mechanischen Kontrolle der oralen Mikrobiota können ebenfalls eine Rolle spielen.^{76,78}

Trotz dieser Einschränkungen im Studiendesign haben Untersuchungen gezeigt, dass die gezielte Beeinflussung des oralen Biofilms durch Probiotika Folgendes bewirken kann:^{64,70,76,77}

- Modulation des Gleichgewichts der oralen Mikrobiota.
- Aufbau eines Biofilms, der die Funktionen oraler Pathogene ausgleicht und/oder hemmt.
- Reduzierung der Prävalenz von *Candida albicans*.
- Verringerung der Anzahl von Bakterien, die Halitosis (Mundgeruch) verursachen. Die vielleicht bedeutsamsten Aufgaben der Probiotika bestehen jedoch darin, die Demineralisation des Zahnschmelzes und die Bildung von Zahnkaries zu verhindern, das Risiko für Parodontitis zu reduzieren und die Ergebnisse nicht-chirurgischer Parodontalbehandlungen⁷⁹ sowie periimplantärer Mukositisbehandlungen zu verbessern.⁸⁰

Synbiotika: ein synergetischer Ansatz

Um größere therapeutische Erfolge verbuchen zu können, können Präbiotika mit **Probiotika** kombiniert werden, um Synbiotika zu bilden.⁶⁴ In der Mundhöhle können Präbiotika (z. B. Xylitol, Arginin und Nitrat) **die Fähigkeit der Probiotika verbessern**, karies-assoziierte Mikrobiota zu reduzieren, einen hohen pH-Wert aufrechtzuerhalten oder die Entzündungsantwort zu kontrollieren.^{22,64,67,69,81} Glycerol in Verbindung mit dem probiotischen *L. reuteri* stellt ein Beispiel für ein Synbiotikum dar, bei dem die Wirksamkeit von *L. reuteri*⁸¹ verbessert wird.

Dieser neuartige, synergistische Ansatz zur Mundgesundheit steckt noch in den Kinderschuhen, könnte jedoch zu innovativen, wirksamen mikrobiellen Produkten führen, die Dysbiose möglicherweise effektiver bekämpfen.^{2,64}



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN

AUSWEITUNG DER ROLLE VON FACHKRÄFTEN IM BEREICH DER MUNDGESUNDHEIT

Zahnärztliche Teams müssen ihren Patienten erklären können, inwiefern die Resilienz der oralen Mikrobiota sowohl positive als auch negative Effekte auf die Mund- und Allgemeingesundheit haben kann. Die Aufklärung über gute Mundhygienetechniken sowie über eine gesunde Ernährung und Lebensweise und darüber, wie diese Faktoren die orale Mikrobiota in Richtung Eubiose modulieren, stellt den ersten wesentlichen Schritt zu einer eigenverantwortlichen Mundpflege dar. Orientierungshilfen zur zusätzlichen Verwendung von Prä-, Pro- und Synbiotika können die Mundgesundheit weiter verbessern.

FÖRDERUNG VON FORSCHUNG UND INNOVATION

Weitere Forschungen werden die Entwicklung neuer Produkte sowie Behandlungs- und Präventionsprotokolle vorantreiben, die selektiv auf pathogene Bakterien abzielen, oral-spezifische Mikrobenstämme anstelle von Darmstämmen verwenden und die orale Eubiosis fördern, um die Allgemeingesundheit zu unterstützen.

Das erfordert ein tieferes Verständnis der Eigenschaften und Wechselbeziehungen verschiedener nützlicher und dysbiotischer mikrobieller Populationen. Ebenso muss verstanden werden, wie deren Resilienz gegenüber Dysbiose die physiologischen Mechanismen beeinflussen kann, die den Körper im Gleichgewicht halten (Homöostase).^{24,64,69,76,78} Ebenso ist davon auszugehen, dass die verwendete Applikationsform – etwa in Form von Lutschtabletten, Mundspülungen oder Zahnpasten – einen Einfluss auf die Wirksamkeit hat.⁸²

Zusätzlich zur Krankheitsprävention sind weitere Untersuchungen zu Behandlungsmöglichkeiten notwendig, z. B. der Einsatz von Prä- und/oder Probiotika, um Alveolarknochenverlust und Attachmentverlust bei Parodontitis zu reduzieren.^{74,83} Ergänzende Probiotika mit Mikronährstoffen könnten ebenfalls nützlich sein; so hat sich gezeigt, dass Vitamin B im Magen die Kolonisierung von Probiotika verbessert⁸⁴, während Vitamin D die entzündungshemmende, immunmodulierende

und antiinfektiöse Wirkung unterstützt.⁸⁵ Es ist anzunehmen, dass die Forschung in der Mundhöhle ähnliche Vorteile zeigt. Die Erkenntnis, dass personalisierte Behandlungspläne erforderlich sind, wird ebenfalls zunehmend an Bedeutung gewinnen, da diese dazu beitragen können, die unterschiedlichen Verhaltensweisen, das Alter, die Einnahme von Medikamenten, den Gesundheitszustand, die Genetik und die damit verbundenen Risiken für Karies und Parodontitis von den Patienten zu berücksichtigen. All diese Faktoren, einschließlich der Bewertung klinischer und mikrobieller Endpunkte, müssen in zukünftigen Studien untersucht werden, um ihre Auswirkungen auf die Mundgesundheit und die systemische Gesundheit vollständig bewerten zu können.⁷⁸



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

FAZIT

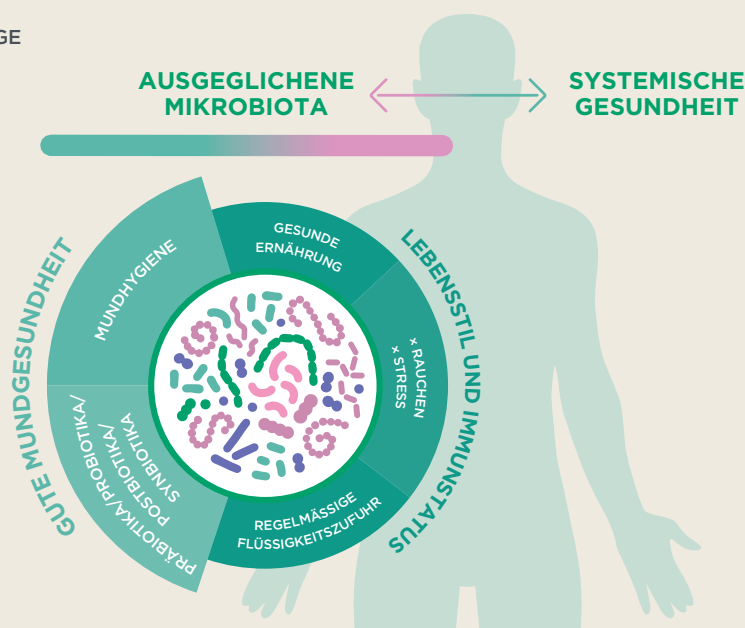
Eine Dysbiose innerhalb der Mundmikrobiota kann zu Karies, Zahnfleischentzündungen und Parodontitis führen – es sei denn, das System kann in Richtung Eubiose moduliert werden. Wenn dysbiotische mikrobielle Gemeinschaften widerstandsfähig werden, können die daraus resultierenden Auswirkungen auf die Immun- und Stoffwechselfunktionen nicht nur zu Erkrankungen im Mundraum, sondern auch zu systemischen Erkrankungen beitragen.

Stärkung der Selbstfürsorge für nachhaltige Gesundheit

Ein grundlegendes Prinzip bei der Modulation der oralen Mikrobiota ist die Selbstfürsorge. Scheinbar einfache Mundhygieneempfehlungen für Patienten können auf mikrobiologischer Ebene erhebliche Vorteile bieten und sich potenziell sogar auf die systemische Gesundheit auswirken. Neben der professionellen Reinigung professionellen Reinigung gehört es zu den wichtigen Aufgaben von Fachkräften der oralen Gesundheitsversorgung, ihre Patienten über die folgenden Konzepte aufzuklären:

1. Die positiven und potenziell negativen Wirkungen der oralen Mikrobiota – und warum die Schaffung von Bedingungen, die eine Eubiose unterstützen, für die orale und systemische Gesundheit von entscheidender Bedeutung ist
2. Die Vorteile der Erhaltung einer ausgeglichenen Mikrobiota und die Stärkung des Immunstatus durch einen ganzheitlichen Ansatz, der *a)* gute Mundhygienetechniken, *b)* eine gesunde Ernährung mit wenig Zucker und viel Obst und Gemüse, *c)* den Verzicht auf Rauchen und Stress, und *d)* eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme umfasst
3. Das Potenzial von Prä-, Pro- und Synbiotika, das Gleichgewicht innerhalb der oralen Mikrobiota wiederherzustellen oder aufrechtzuerhalten – vielversprechende therapeutische Perspektiven, um die orale und systemische Gesundheit weiter zu verbessern und Faktoren zu kontrollieren, die Dysbiose begünstigen könnten.

STÄRKUNG DER SELBSTFÜRSORGE FÜR NACHHALTIGE GESUNDHEIT





UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

GLOSSAR

azidogen: säurebildend (Bakterien)

azidurisch: kann in säurehaltiger Umgebung gedeihen.

aerob: kann in sauerstoffangereicherter Umgebung überleben und gedeihen.

anaerob: sauerstoffintolerant, kann nicht in sauerstoffangereicherten Umgebungen gedeihen.

Archaea: eine Gruppe einzelliger, prokaryotischer Mikroorganismen, die Bakterien ähneln, sich aber evolutionär von ihnen unterscheiden.

Dysbiose: ein Zustand, in dem das Gleichgewicht innerhalb der Mikrobiota sowie zwischen der Mikrobiota und ihrem Wirt gestört ist, was potenziell schädlich sein und zur Entstehung von Krankheiten beitragen kann.

Eubiose: ein Zustand positiven Gleichgewichts innerhalb der Mikrobiota sowie zwischen der Mikrobiota und ihrem Wirt.

funktionelle Redundanz: in diesem Kontext die Eigenschaft eines Ökosystems (des Biofilms), dass mehrere Bakterienarten ähnliche Aufgaben erfüllen, sodass eine Art eine andere ersetzen kann, ohne die Funktion des Biofilms zu beeinträchtigen.

orale Mikrobiota: die Gemeinschaft der Mikroorganismen, die im Mund leben; auch Mikrobiom genannt.

Postbiotika: nicht-lebende Mikroorganismen und/oder deren Bestandteile, die einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt haben.

Präbiotika: Substrat, das von Mikroorganismen des Wirts selektiv genutzt wird und einen gesundheitlichen Nutzen hat. Orale Präbiotika sind seltener und haben in der Mundhöhle eine andere Wirkung.

Probiotika: lebende Mikroorganismen, die, wenn in geeigneter Menge verabreicht, einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt haben.

proteolytisch: proteolytische Bakterien produzieren Enzyme, die Proteine spalten.

Quorum Sensing: der Prozess der Zell-zu-Zell-Kommunikation zwischen den Bakterien, der es ihnen ermöglicht, ihr Verhalten und ihre Funktionen (basierend auf der Anzahl der Bakterien in der Population) zu koordinieren und sich so an die lokale Umgebung anzupassen.

Substrat: eine Substanz, die (in diesem Kontext) von Bakterien als Energie- und Wachstumsquelle genutzt wird.

Symbiose: harmonische Koexistenz zwischen der oralen Mikrobiota und dem Wirt, einschließlich Mikroorganismen, die sich positiv auf die Wirtsgesundheit auswirkt.

Synbiotika: eine Kombination aus Präbiotika und Probiotika die zusammen das Wachstum und die Aktivität nützlicher Bakterien fördern und die allgemeine Gesundheit verbessern.

Virulenzfaktoren: Moleküle und Moleküleigenschaften, die Bakterien und anderen Mikroorganismen helfen, Krankheiten verursachen, indem sie z. B. an Wirtszellen anhaften, das Immunsystem umgehen oder um Nährstoffe konkurrieren.



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

LITERATUR- UND QUELLENANGABEN

- 1** Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, *et al.* The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal* 2016;221(10):657-666. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865.
- 2** Giordano-Kelhoffner B, Lorca C, March Llanes J, *et al.* Oral Microbiota, Its Equilibrium and Implications in the Pathophysiology of Human Diseases: A Systematic Review. *Biomedicines* 2022;10(8). doi: 10.3390/biomedicines10081803.
- 3** National Human Genome Research Institute (2025). Microbiome. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Microbiome>, accessed: 4 Feb 2025.
- 4** Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, *et al.* The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol* 2024;22(2):89-104. doi: 10.1038/s41579-023-00963-6.
- 5** eHOMD (2024). Expanded Human Oral Microbiome Database V3.1. <https://www.homd.org/>, accessed: 25 Nov 2024.
- 6** Campbell K. Oral microbiome findings challenge dentistry dogma. *Nature* 2021. doi: 10.1038/d41586-021-02920-w.
- 7** Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;23(1):122-128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
- 8** Lu M, Xuan S, Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Science and Human Wellness* 2019;8(1):8-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2018.12.001>.
- 9** Baty JJ, Stoner SN, Scofield JA. Oral Commensal Streptococci: Gatekeepers of the Oral Cavity. *J Bacteriol* 2022;204(11):e0025722. doi: 10.1128/jb.00257-22.
- 10** Moreno CM, Boeree E, Freitas CMT, *et al.* Immunomodulatory role of oral microbiota in inflammatory diseases and allergic conditions. *Front Allergy* 2023;4:1067483. doi: 10.3389/falgy.2023.1067483.
- 11** Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries. *FEMS Microbiol Lett* 2000;193(1):1-6. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09393.x.
- 12** Hu W, Chen S, Zou X, *et al.* Oral microbiome, periodontal disease and systemic bone-related diseases in the era of homeostatic medicine. *Journal of Advanced Research* 2024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.08.019>.
- 13** Bostanghadiri N, Kouhzad M, Taki E, *et al.* Oral microbiota and metabolites: key players in oral health and disorder, and microbiota-based therapies. *Frontiers in Microbiology* 2024;15. doi: 10.3389/fmicb.2024.1431785.
- 14** Kaan AMM, Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol* 2000 2021;86(1):123-141. doi: 10.1111/prd.12366.
- 15** Joseph S, Curtis MA. Microbial transitions from health to disease. *Periodontology* 2000 2021;86(1):201-209. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12377>.
- 16** Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, *et al.* The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontology* 2000 2021;87(1):107-131. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12393>.
- 17** Contaldo M, Lucchese A, Lajolo C, *et al.* The Oral Microbiota Changes in Orthodontic Patients and Effects on Oral Health: An Overview. *J Clin Med* 2021;10(4). doi: 10.3390/jcm10040780.
- 18** Marsh PD, Head DA, Devine DA. Dental plaque as a biofilm and a microbial community—Implications for treatment. *Journal of Oral Biosciences* 2015;57(4):185-191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.job.2015.08.002>.
- 19** Wade WG. Resilience of the oral microbiome. *Periodontology* 2000 2021;86(1):113-122. doi: 10.1111/prd.12365.
- 20** Valm AM. The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *Journal of Molecular Biology* 2019;431(16):2957-2969. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.016>.
- 21** Li X, Liu Y, Yang X, *et al.* The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Frontiers in Microbiology* 2022;13. doi: 10.3389/fmicb.2022.895537.
- 22** Van Holm W, Zayed N, Lauwens K, *et al.* Oral Biofilm Composition, Dissemination to Keratinocytes, and Inflammatory Attenuation Depend on Probiotic and Synbiotic Strain Specificity. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2024. doi: 10.1007/s12602-024-10253-z.



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

- 23** Maki KA, Kazmi N, Barb JJ, *et al.* The Oral and Gut Bacterial Microbiomes: Similarities, Differences, and Connections. *Biol Res Nurs* 2021;23(1):7-20. doi: 10.1177/1099800420941606.
- 24** Hernández P, Sánchez MC, Llama-Palacios A, *et al.* Strategies to Combat Caries by Maintaining the Integrity of Biofilm and Homeostasis during the Rapid Phase of Supragingival Plaque Formation. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(7). doi: 10.3390/antibiotics11070880.
- 25** Santacroce L, Passarelli PC, Azzolino D, *et al.* Oral microbiota in human health and disease: A perspective. *Exp Biol Med (Maywood)* 2023;248(15):1288-1301. doi: 10.1177/15353702231187645.
- 26** Thomas C, Minty M, Vinel A, *et al.* Oral Microbiota: A Major Player in the Diagnosis of Systemic Diseases. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(8). doi: 10.3390/diagnostics11081376.
- 27** Zemouri C, Ofiteru ID, Jakubovics NS. Future directions for studying resilience of the oral ecosystem. *British Dental Journal* 2020;229(12):769-773. doi: 10.1038/s41415-020-2407-8.
- 28** Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis. *J Dent Res* 2018;97(4):371-380. doi: 10.1177/0022034517742139.
- 29** Esberg A, Haworth S, Kuja-Halkola R, *et al.* Heritability of oral microbiota and immune responses to oral bacteria. *Microorganisms* 2020;8(8):1126. doi: 10.3390/microorganisms8081126.
- 30** Rath S, Bal SCB, Dubey D. Oral Biofilm: Development Mechanism, Multidrug Resistance, and Their Effective Management with Novel Techniques. *Rambam Maimonides Med J* 2021;12(1). doi: 10.5041/rmmj.10428.
- 31** Jakubovics NS, Goodman SD, Mashburn-Warren L, *et al.* The dental plaque biofilm matrix. *Periodontology 2000* 2021;86(1):32-56. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12361>.
- 32** Berger D, Rakhamimova A, Pollack A, *et al.* Oral biofilms: development, control, and analysis. *High Throughput* 2018;7(3). doi: 10.3390/ht7030024.
- 33** Li Y-H, Tian X. Quorum Sensing and Bacterial Social Interactions in Biofilms. *Sensors* 2012;12(3):2519-2538. doi: 10.3390/s12032519.
- 34** Akimbekov NS, Digel I, Yezhepov AY, *et al.* Nutritional factors influencing microbiota-mediated colonization resistance of the oral cavity: A literature review. *Frontiers in Nutrition* 2022;9. doi: 10.3389/fnut.2022.1029324.
- 35** Deep A, Chaudhary U, Gupta V. Quorum sensing and Bacterial Pathogenicity: From Molecules to Disease. *J Lab Physicians* 2011;3(1):4-11. doi: 10.4103/0974-2727.78553.
- 36** Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, *et al.* Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *Journal of Fungi* 2020;6(1):15. doi: 10.3390/jof601015.
- 37** Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, *et al.* Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal* 2019;42(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>.
- 38** Jia G, Zhi A, Lai PFH, *et al.* The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *British Dental Journal* 2018;224(6):447-455. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.217.
- 39** Kurtzman GM, Horowitz RA, Johnson R, *et al.* The systemic oral health connection: Biofilms. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(46):e30517. doi: 10.1097/md.00000000000030517.
- 40** Vila T, Rizk AM, Sultan AS, *et al.* The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog* 2019;15(11):e1008058. doi: 10.1371/journal.ppat.1008058.
- 41** Lyng Pedersen AM, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent* 2019;80 Suppl 1:S3-s12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
- 42** Zhu J, Chu W, Luo J, *et al.* Dental Materials for Oral Microbiota Dysbiosis: An Update. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:900918. doi: 10.3389/fcimb.2022.900918.
- 43** Hayashi Y, Saito T, Ohshima T, *et al.* Alterations of the oral microbiota and oral clinical findings in dry mouth. *Journal of Oral Biosciences* 2015;57(4):171-174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.job.2015.07.001>.
- 44** Kozak M, Pawlik A. The Role of the Oral Microbiome in the Development of Diseases. *Int J Mol Sci* 2023;24(6). doi: 10.3390/ijms24065231.
- 45** Liu Y, Qv W, Ma Y, *et al.* The interplay between oral microbes and immune responses. *Frontiers in Microbiology* 2022;13. doi: 10.3389/fmicb.2022.1009018.



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

- 46** Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2020;83(1):26-39. doi: 10.1111/prd.12297.
- 47** Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, *et al.* Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2014;64(1):57-80. doi: 10.1111/prd.12002.
- 48** Angarita-Díaz MdP, Fong C, Bedoya-Correa CM, *et al.* Does high sugar intake really alter the oral microbiota?: A systematic review. *Clinical and Experimental Dental Research* 2022;8(6):1376-1390. doi: <https://doi.org/10.1002/cre2.640>.
- 49** Bloch S, Hager-Mair FF, Andrukhov O, *et al.* Oral streptococci: modulators of health and disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14:1357631. doi: 10.3389/fcimb.2024.1357631.
- 50** Glenny A-M, Walsh T, Iwasaki M, *et al.* Development of Tooth Brushing Recommendations Through Professional Consensus. *International Dental Journal* 2024;74(3):526-535. doi: <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.10.018>.
- 51** Axe A, Mueller WD, Rafferty H, *et al.* Impact of manual toothbrush design on plaque removal efficacy. *BMC Oral Health* 2023;23(1):796. doi: 10.1186/s12903-023-03518-6.
- 52** Worthington HV, MacDonald L, Poklepovic Pericic T, *et al.* Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controlling periodontal diseases and dental caries. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;(4). doi: 10.1002/14651858.CD012018.pub2.
- 53** Graziani F, Palazzolo A, Gennai S, *et al.* Interdental plaque reduction after use of different devices in young subjects with intact papilla: A randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg* 2018;16(3):389-396. doi: 10.1111/ihd.12318.
- 54** Ng E, Lim LP. An Overview of Different Interdental Cleaning Aids and Their Effectiveness. *Dentistry Journal* 2019;7(2):56. doi: 10.1111/ihd.12318.
- 55** Takenaka S, Ohsumi T, Noiri Y. Evidence-based strategy for dental biofilms: Current evidence of mouthwashes on dental biofilm and gingivitis. *Jpn Dent Sci Rev* 2019;55(1):33-40. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.07.001.
- 56** Rodriguez Herrero E, Boon N, Pauwels M, *et al.* Necrotrophic growth of periodontopathogens is a novel virulence factor in oral biofilms. *Scientific Reports* 2017;7(1):1107. doi: 10.1038/s41598-017-01239-9.
- 57** Brookes ZLS, McCullough M, Kumar P, *et al.* Mouthwashes: Implications for Practice. *Int Dent J* 2023;73 Suppl 2(Suppl 2):S98-s101. doi: 10.1016/j.identj.2023.08.013.
- 58** Romero-Olid MN, Bucataru E, Ramos-García P, *et al.* Efficacy of Chlorhexidine after Oral Surgery Procedures on Wound Healing: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(10). doi: 10.3390/antibiotics12101552.
- 59** Buduneli N. Environmental factors and periodontal microbiome. *Periodontol 2000* 2021;85(1):112-125. doi: 10.1111/prd.12355.
- 60** Santonocito S, Giudice A, Polizzi A, *et al.* A Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis. *Nutrients* 2022;14(12). doi: 10.3390/nu14122426.
- 61** Lundtorp Olsen C, Markvart M, Vendius VFD, *et al.* Short-term sugar stress induces compositional changes and loss of diversity of the supragingival microbiota. *J Oral Microbiol* 2023;15(1):2189770. doi: 10.1080/20002297.2023.2189770.
- 62** Wu J, Peters BA, Dominianni C, *et al.* Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *The ISME Journal* 2016;10(10):2435-2446. doi: 10.1038/ismej.2016.37.
- 63** Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
- 64** Luo S-C, Wei S-M, Luo X-T, *et al.* How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: an oral microbiota perspective. *npj Biofilms and Microbiomes* 2024;10(1):14. doi: 10.1038/s41522-024-00488-7.
- 65** Nayak PA, Nayak UA, Khandelwal V. The effect of xylitol on dental caries and oral flora. *Clin Cosmet Investig Dent* 2014;6:89-94. doi: 10.2147/ccide.S55761.



UNTERSUCHUNG DER RESILIENZ UND MODULATION DES ORALEN MIKROBIOMS

- 66** Yu X, Devine DA, Vernon JJ. Manipulating the diseased oral microbiome: the power of probiotics and prebiotics. *J Oral Microbiol* 2024;16(1):2307416. doi: 10.1080/20002297.2024.2307416.
- 67** Rosier BT, Buetas E, Moya-Gonzalvez EM, *et al.* Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome. *Sci Rep* 2020;10(1):12895. doi: 10.1038/s41598-020-69931-x.
- 68** Hill C, Guarner F, Reid G, *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506-514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- 69** Amargianitakis M, Antoniadou M, Rahiotis C, *et al.* Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Dental Caries. New Perspectives, Suggestions, and Patient Coaching Approach for a Cavity-Free Mouth. *Applied Sciences* 2021;11(12):5472. doi: 10.3390/app11125472.
- 70** Chugh P, Dutt R, Sharma A, *et al.* A critical appraisal of the effects of probiotics on oral health. *Journal of Functional Foods* 2020;70:103985. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103985>.
- 71** Mazziotta C, Tognon M, Martini F, *et al.* Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells* 2023;12(1). doi: 10.3390/cells12010184.
- 72** Takeuchi H, Sasaki N, Yamaga S, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* induces penetration of lipopolysaccharide and peptidoglycan through the gingival epithelium via degradation of junctional adhesion molecule 1. *PLoS Pathog* 2019;15(11):e1008124. doi: 10.1371/journal.ppat.1008124.
- 73** Albuquerque-Souza E, Balzarini D, Ando-Suguimoto ES, *et al.* Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol* 2019;54(2):115-127. doi: 10.1111/jre.12608.
- 74** Nguyen T, Brody H, Radaic A, *et al.* Probiotics for periodontal health—Current molecular findings. *Periodontology* 2000 2021;87(1):254-267. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12382>.
- 75** Park JA, Lee GR, Lee JY, *et al.* Oral Probiotics, *Streptococcus salivarius* K12 and M18, Suppress the Release of Volatile Sulfur Compounds and a Virulent Protease from Oral Bacteria: An In-Vitro Study. *Oral Health Prev Dent* 2023;21:259-270. doi: 10.3290/j.ohpd.b4328987.
- 76** Beattie RE. Probiotics for oral health: a critical evaluation of bacterial strains. *Frontiers in Microbiology* 2024;15. doi: 10.3389/fmicb.2024.1430810.
- 77** Lundtorp-Olsen C, Markvart M, Twetman S, *et al.* Effect of Probiotic Supplements on the Oral Microbiota—A Narrative Review. *Pathogens* 2024;13(5):419. doi: 10.3390/path16091313.
- 78** Inchingolo F, Inchingolo AM, Malcangi G, *et al.* The Benefits of Probiotics on Oral Health: Systematic Review of the Literature. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;16(9). doi: 10.3390/ph16091313.
- 79** Li J, Zhao G, Zhang HM, *et al.* Probiotic adjuvant treatment in combination with scaling and root planing in chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Benef Microbes* 2023;14(2):95-108. doi: 10.3920/bm2022.0056.
- 80** Herrera D, Berglundh T, Schwarz F, *et al.* Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2023;50 Suppl 26:4-76. doi: 10.1111/jcpe.13823.
- 81** Van Holm W, Verspecht T, Carvalho R, *et al.* Glycerol strengthens probiotic effect of *Limosilactobacillus reuteri* in oral biofilms: A synergistic synbiotic approach. *Molecular Oral Microbiology* 2022;37(6):266-275. doi: <https://doi.org/10.1111/omi.12386>.
- 82** Duane B, Yap T, Neelakantan P, *et al.* Mouthwashes: Alternatives and Future Directions. *International Dental Journal* 2023;73:S89-S97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.08.011>.
- 83** Hathaway-Schrader JD, Novince CM. Maintaining homeostatic control of periodontal bone tissue. *Periodontology* 2000 2021;86(1):157-187. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12368>.
- 84** Sang L, Yang S, Zhu Y, *et al.* The combined use of B vitamins and probiotics promotes B vitamin absorption and increases *Akkermansia* abundance. *Food & function* 2024. doi: 10.1039/d3fo00000a.
- 85** Abboud M, Rizk R, AlAnouti F, *et al.* The Health Effects of Vitamin D and Probiotic Co-Supplementation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2020;13(1). doi: 10.3390/nu13010111.