

6. Zusammenfassung

Bezugnehmend auf die initiale Fragstellung der intrafamiliären Transmission parodontalpathogener Bakterien lieferte die vorliegende systematische Übersicht teils inkongruente Ergebnisse. Während sich dies vornehmlich mit der Heterogenität der verfügbaren Studien erklären lässt, stellten die Studiendaten gleichermaßen ein Abbild des erfassten 25-jährigen Zeitrahmens wissenschaftlicher Forschung dar. Dabei ermöglichten zunehmend sensitivere Nachweisverfahren eine Verschiebung des Detektionsalters parodontalpathogener Bakterien bis hin zu dessen potentiell pränatalem Nachweis. So ist die vielfach beschriebene Altersspezifität parodontaler Keime weiterhin Ausdruck eines maturierenden Biofilms, gleichermaßen war sie aber auch Resultat bestehender Nachweiskriterien.

Ungeachtet des Nachweisverfahrens konnte ein Gros der eingeschlossenen Studien eine intrafamiliäre Transmission detektieren, die mitunter speziesspezifische Unterschiede aufwies. Im Mittelpunkt des Studieninteresses standen entsprechend ihrer zentralen Bedeutung als „Keystone-Pathogene“ der Parodontitis vor allem das fakultativ anaerobe Bakterium *A. actinomycetemcomitans* und der obligate Anaerobier *P. gingivalis*. Während für *A.a.* aufgrund seiner Fähigkeit zur Frühbesiedlung oraler Schleimhäute und dentaler Oberflächen (226) eine vertikale Transmission in etwa jedem dritten Kind identifiziert wurde, konnte eine frühkindliche signifikante Transmission von *P.g.* nur selten detektiert werden. Hinsichtlich der Transmission zwischen Ehepartnern zeigte sich indes ein inverser Verlauf bei signifikant höheren Raten für die Übertragung von *P.g.*, dessen Ursache in der pathophysiologischen Charakteristik beider Bakterien zu finden ist. So ist die Detektion der *P.g.* Transmission in etwa jedem fünften Ehepaar eng mit der zunehmenden Etablierung einer anaeroben inflammophilen Mikro-umgebung im parodontalen Sulkus verknüpft, an deren primären Initiation *A.a.* durchaus beteiligt ist, im weiteren Verlauf jedoch womöglich von obligaten Anaerobiern überwachsen wird (226).

Auch die intrafamiliäre Transmission weiterer, teils synergistisch agierender Wegbereiter der mikrobiellen Dysbiose konnte studienanalytisch dokumentiert werden. Für *F. nucleatum* wurde dabei eine frühzeitige, teils pränatale Transmission beobachtet, deren Risiko bei parodontaler Erkrankung der Mutter erhöht war. Gleichermäßen konnte *F.n.* als eines der ersten Anaerobier in hoher Prävalenz und stabiler Kolonisation in der Mundhöhle von Säuglingen nachgewiesen werden, was vor allem im Hinblick auf dessen Funktion als Brückenkeim zwischen Frühkolonisierern und Parodontalpathogenen bedeutsam ist. Dies begründet womöglich auch die frühzeitige vertikale Transmission und Kolonisation weiterer parodontalpathogener Bakterien wie *P. intermedia* und *P. nigrescens*. Die initial beschriebene Assoziation von *P.i.* zu einer Parodontitis und *P.n.* zu parodontal gesunden Verhältnissen konnte indes nicht bestätigt werden. Vielmehr wurden für beide Spezies bei Vorliegen einer Parodontitis erhöhte horizontale Transmissionsraten zwischen Ehepartnern detektiert, was eher Ausdruck der Besiedlung mit unterschiedlich virulenten Stämmen als ein speziesspezifisches Attribut war. Während auch für weitere Bakterien des orangenen und grünen Komplexes (*C.r.*, *P.m.*, *C.spp.*, *E.c.*) eine familiäre Transmission beschrieben wurde, lassen ihre hohen Prävalenzen in gesunden Kohorten einen kommensalen Charakter dieser Spezies vermuten. Eine deutliche Assoziation zu einer bestehenden Parodontitis zeigte sich indes für *T. denticola* und *T. forsythia*, dessen vertikale intrafamiliäre Transmission vor allem mit der Eruption der bleibenden Zähne verbunden war.

Im Hinblick auf die weitere Differenzierung der initialen Fragestellung begründeten sich die detektierten Unterschiede der Transmissionsrate zwischen Familien und nichtverwandten Probanden vor allem in dem Nachweis familienexklusiver Genotypen, der primären monoklonalen Kolonisation sowie der Tatsache, dass nur selten ein Austausch der detektierten klonalen Typen über die familiären Grenzen hinweg beschrieben wurde. Inwieweit nun eine Parodontitis die Transmission spezifischer parodontalpathogener Bakterien beeinflusst, zeigte sich an den teils signifikant erhöhten horizontalen und vertikalen Übertragungsraten in Familien mit einem parodontal erkrankten Angehörigen. Neben der genetischen Suszeptibilität konnten vor allem familienpezifische Verhaltensweisen als wesentliche Modulatoren der intrafamiliären Transmission identifiziert werden.

Letztendlich muss jedoch beachtet werden, dass diese Aussagen eine offensichtliche Simplifizierung eines multifaktoriellen Geschehens darstellen. So berücksichtigten nur wenige der eingeschlossenen Studien spezifische Risikofaktoren der parodontalen Gesundheit und führten deren statistische Inkorporation im Rahmen eines multivariaten Modells durch. Zudem begründeten sich die Aussagen zur intrafamiliären Transmission mitunter ausschließlich auf der Korrelation nachgewiesener Bakterien, nicht jedoch auf den Vergleich spezifischer Subtypen. Dass die Typisierung der Spezies jedoch von evidenter Bedeutung für die Beurteilung einer intrafamiliären Transmission ist, ließ sich mittels aktueller Sequenzierungsstudien für die Gesamtheit des untersuchten Mikrobioms zeigen. So kann die Konvergenz der detektierten Spezies nicht gleichbedeutend mit einer prolongierten intrafamiliären Transmission sein, sondern ist womöglich Ausdruck der Kolonisation mit externen Stämmen (267).

Sequenzierungsstudien können in Zukunft gar eine umfassende Neubewertung der Transmission parodontaler Bakterien induzieren. Exemplarisch wurde die transplazentare Verbreitung subgingivaler Pathogene mit nachfolgender Ausbildung einer fetalen Immuntoleranz beschrieben (27). Diese Toleranz führt bereits im Säuglingsalter zum Selektionsvorteil maternaler Spezies bei Ausbildung eines langfristig stabilen Kernmikrobioms. In Konsequenz dokumentiert dies die übergeordnete Bedeutung der Mutter als Transmissionsquelle und stellt das orale Mikrobiom als potentiell vererbare Komponente des menschlichen Metagenoms dar. Gleichmaßen zeigte sich jedoch auch eine frühzeitige Individualisierung, primär als Resultat der Anpassung an veränderte Lebensräume (222). So führte die Eruption der Zähne zu der größten funktionellen und phylogenetischen Expansion, wobei die Assemblierung der Bakterien dabei einem definierten Schema der funktionellen Anforderung des Ökosystems folgte. Letztlich manifestierte sich die Personalisierung hauptsächlich auf phylogenetischer Ebene, während funktional nur geringe interindividuelle Unterschiede detektiert wurden. Womöglich liegt darin auch die phylogenetische Diversität parodontal ähnlicher Krankheitsbilder begründet, was es notwendig macht in zukünftigen Studien die Transmission des gesamten Mikrobioms zu untersuchen.

Eine derartige metagenomische respektive metatranskriptomische Untersuchung der intrafamiliären Transmission ist dabei im Rahmen der eingangs erwähnten Pilotstudie geplant. Im Rahmen dieser als Fall-Kontroll-Studie konzipierten Untersuchung soll die Assoziation des oralen Mikrobioms der Mutter-Kind-Paare unter Berücksichtigung des potentiellen Einflusses einer Parodontitis beurteilt werden. Langfristig angelegte Longitudinalstudien an größeren Kohorten könnten daraufhin wesentliche Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses einer intrafamiliären Transmission auf die Initiation und Progression einer Parodontitis liefern.