

Zutritt verboten – Wie im Mund die Invasion von Mikroben verhindert wird

Georg Conrads



Indizes

Speichelzusammensetzung, epitheliale Barriere, immunologische Abwehr, pathogene Mikroorganismen, probiotische Bakterien

Zusammenfassung

Fast immer unbemerkt werden die Barrieren unserer Mundhöhle von unzähligen Mikroorganismen attackiert. Zur Abwehr dieser Keime besitzen wir zunächst drei Abwehrlinien: den Speichelfluss, die Mundschleimhaut sowie die immunologische Abwehr. Im Speichel schützen uns mehr als 50 verschiedene antimikrobielle Peptide und Immunglobuline. Die Epithelzellen der Mundschleimhaut bilden eine mehrschichtige Mauer mit Rezeptoren und Verbindungsproteinen. Die Keime haben Strategien entwickelt, um genau diese (Glyko-)Proteine für die para- und transzelluläre Invasion und Infektion zu nutzen. Alles, was diese beiden ersten Barrieren durchdringt, wird ein Fall für die immunologische Abwehr. Mit den Makrophagen und T-Zellen als Leitstellen der unspezifischen bzw. spezifischen Immunabwehr steht uns glücklicherweise ein komplexes Netzwerk zur Verfügung, um konzentriert Keime, aber auch entartete Zellen zu eliminieren. Weitere Akteure sind neutrophile Granulozyten, dendritische, natürliche Killer- und die Antikörper produzierenden B-Zellen. Als weitere, „vierte“ Abwehrlinie werden zudem eu- bzw. probiotische Bakterien betrachtet.

Einleitung

Der Mund ist in vielen Aspekten etwas ganz Besonderes. Jeder mag seine eigenen Assoziationen dazu haben. Biologisch gesehen ist die Mundhöhle das Portal zwischen der Umwelt und unserem Körper. Die oralen Schleimhäute sind dabei vielfältigen Attacken ausgesetzt: Zusätzlich zu mechanischen, physikalischen und chemischen Belastungen müssen sich die Barrieren mehr als 700 dort wohnhaften (residents) sowie zahllosen durchreisenden (transienten) Bakterien, aber auch Bakterienviren (Phagen), Pilzen, Viren, einzelligen Parasiten, Antigenen und Allergenen erwehren. Diese Mammutaufgabe können die oralen Grenzwatchen nur dann bewältigen, wenn sie mit vielfältigen, konzentrierten Abwehrme-

chanismen ausgestattet sind. In diesem Beitrag sollen dem Leser die wichtigsten Aspekte der Zutrittskontrollen unserer Mundhöhle vorgestellt werden.

Das orale Mikrobiom

Die Mundschleimhäute und andere Oberflächen des Mundes stellen den Lebensraum für zahllose Mikroorganismen dar. Neben einigen Pilzarten (z. B. *Candida albicans*), wenigen eukaryotischen Parasiten (z. B. *Entamoeba gingivalis*), wenigen humanen Viren (zumeist aus der Familie der Herpesviridae) zählen wir mehr als 700 verschiedene Bakterienarten, die den Mund als ihren primären Standort gewählt haben⁴. Sie werden umschwärmt von unzähligen Bakterienviren (Phagen), die Genmaterial verbreiten

1. Abwehrlinie: Speichel

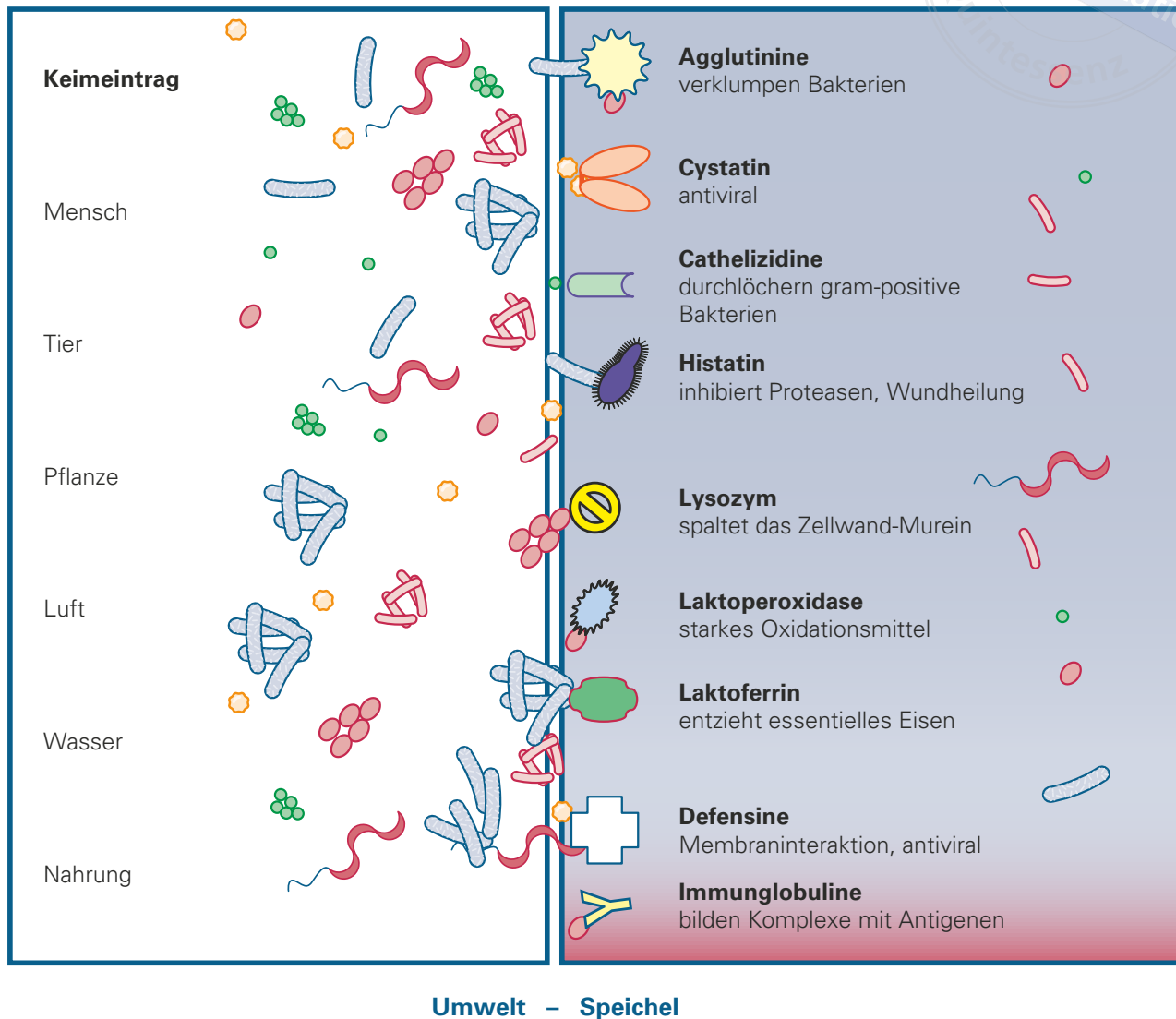


Abb. 1 Abwehrfunktion des Speichels. Mehr als 50 verschiedene antimikrobielle Peptide und Immunglobuline reduzieren die aus der Umwelt eindringenden Keime

(Transfektion) und so die Evolution vorantreiben. Den eigenen Lebensraum sollte man nach Möglichkeit nicht zerstören und an diese Devise halten sich auch die oralen Mikroorganismen, zumindest in den meisten Fällen und bei jungen, immunkompetenten Individuen. Aber natürlich kann sich der von Keimen besiedelte, teils auch attackierte Mensch nicht auf die „Freundlichkeit“ der Keime verlassen und hat daher ein Arsenal von Abwehrmechanismen entwickelt und in Stellung gebracht.

Die erste Abwehrlinie: der Speichel

Ein Teil dieser Abwehr ist bereits in unserem Speichel vorhanden und wirkt noch bevor die erste Stufe einer mikrobiellen Infektion – die Adhärenz – erfolgen kann (Abb. 1). Speichel besitzt zahlreiche antimikrobielle Peptide wie Histatin (Proteaseinhibitor), Lysozym (Zellwandlyse), Laktoperoxidase (erzeugt radikale oxidierende Substanzen), Defensine (membranaktiv, antiviral), Cathelizidine (Porenbildner), Laktoferrin

(entzieht den Keimen essentielles Eisen), antivirales Cystatin und viele mehr¹². Insgesamt wurden mehr als 50 antimikrobielle Peptide im Speichel und im Sulkus nachgewiesen. Diese wirken bakterizid oder bakteriostatisch, manche agglutinieren auch einfach Keime, sodass sie besser durch den Speichelfluss abtransportiert werden. Das Muster der Speichelingredienten ist übrigens von Mensch zu Mensch verschieden, was unterschiedliche Anfälligkeit erklärt und diagnostisch sowie kriminaltechnisch eingesetzt wird¹⁵. Wie wichtig ein ausreichender Speichelfluss von 0,3 bis 3 ml/Min. ist, zeigt sich bei Hyposalivation bzw. Xerostomie. Hier können sich ungehindert Pilze oder auch säurebildende Karieserreger (Mutans-Streptokokken, Laktobazillen) bzw. Parodontalpathogene (Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis) ausbreiten und Krankheitsbilder deutlich verstärken⁶.

Die zweite Abwehrlinie: das Epithel

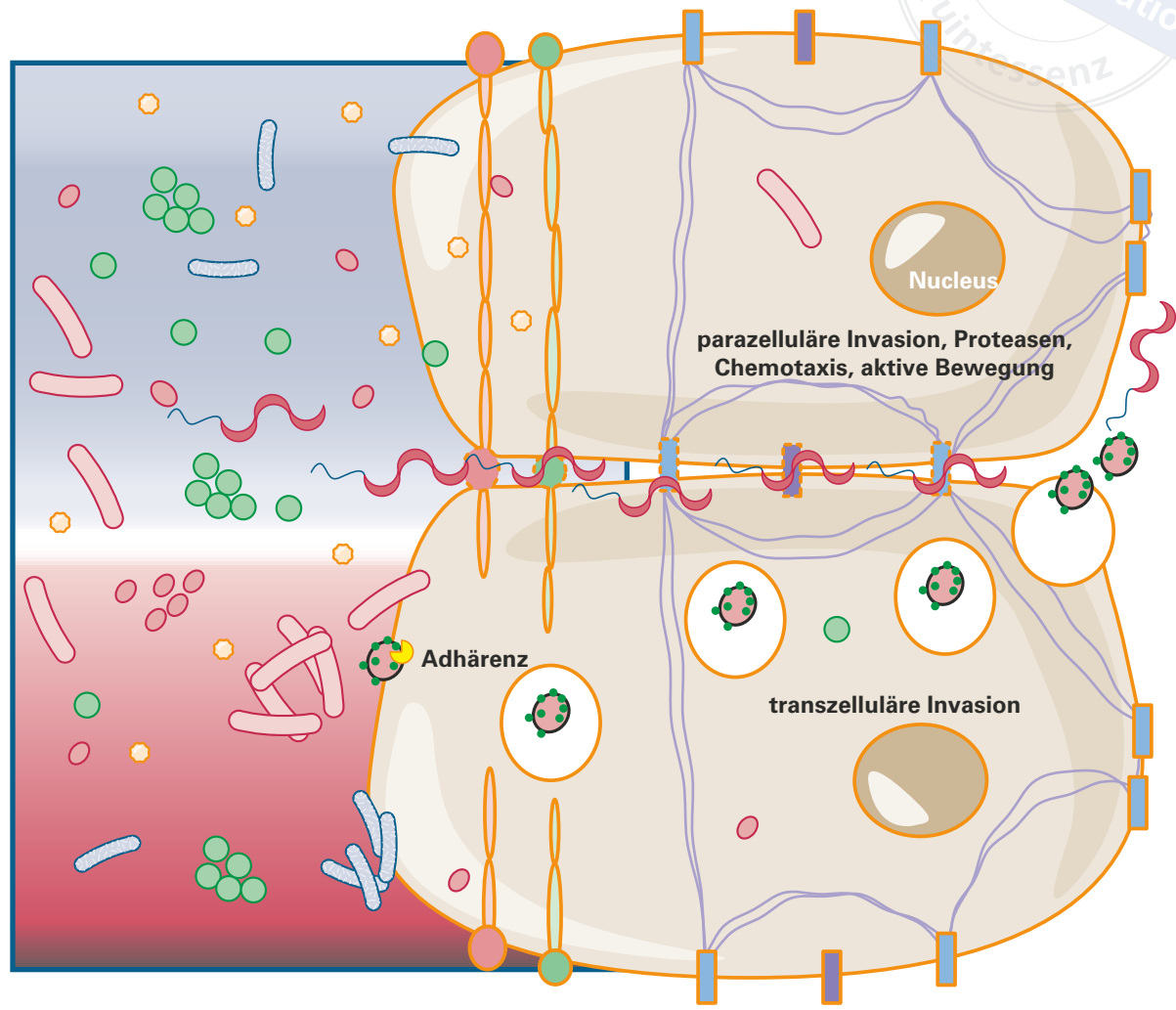
Die Mundschleimhaut ist eine Auskleidung der Mundhöhle. Sie besteht aus der bindegewebigen Eigenschicht (Lamina propria), die auch Abwehrzellen wie Lymphozyten und Makrophagen enthält, und dem darüber liegenden mehrschichtigen Plattenepithel. Im Bereich des harten Gaumens, des Zungenrückens und überall da, wo Beanspruchung durch Kauprozesse erfolgt, ist die Schleimhaut (para-)keratinisiert. Dort haben es auch Keime schwer, selbst unter mechanischer Reizung invasiv zu werden. Über etwa 10 % der Flächen ist die Mundschleimhaut aber eher dünn und nichtkeratinisiert, was Interaktionen zwischen Mikroben, ihren Antigenen, Allergenen und unserer Immunabwehr zulässt. Die sublinguale Schleimhaut beispielsweise lässt sich bekanntermaßen zur Impfung mit Antigenen oder zur Aufnahme von Drogen nutzen. Dies zeigt, dass Antigenkontakte in Bereichen besonders dünner Schleimhaut unseren Körper bzw. das Immunsystem stimulieren, trainieren oder vergiften können¹¹. Als Trainingshalle unserer immunologischen Abwehr wird zumeist der Darm gesehen, aber auch Teile der Mundhöhle übernehmen offensichtlich eine ähnlich wichtige Funktion.

Ein sehr vulnerabler Bereich der Mundhöhle ist der Sulcus gingivae. Die Sulkuswand ist zunächst

noch mit nichtkeratinisiertem, krevikulärem Sulkusepithel ausgekleidet, das sich zum Sulkusboden hin fortschreitend verdünnt. Am Fundus selbst, wo die Schleimhaut auf den Zahn trifft, findet sich das nicht vollständig ausdifferenzierte Saumepithel. Es besteht aus nur 3 bis 5 Zelllagen und ist über Hemidesmosome am Zahn befestigt. Diese histologische Besonderheit ermöglicht einen konstanten Sulkusfluss, angereichert mit Plasmaproteinen, Zytokinen, Immunglobulinen und Immunzellen¹¹. Durch diese Pforte erfolgt auch der Austritt und die Migration der neutrophilen Granulozyten (Neutrophile) in die gesamte Mundhöhle. Der Fundus mit seinem dünnen Saumepithel wird regelmäßig durch Kauprozesse und Mundhygienemaßnahmen bewegt und verletzt. Dadurch werden Mikroben in tiefere Gewebeschichten eingebracht. Sie können die epitheliale Barriere aber auch para-, inter- oder transzellulär durchdringen. Parodontalpathogene Keime, wie Porphyromonas gingivalis oder Tannerella forsythia und auch die hochbeweglichen, schraubenartigen Spirochäten mit Treponema denticola als dem bekanntesten Vertreter, haben starke trypsinähnliche Proteasen, mit denen sie die verschiedenen Zellverbindungsstellen („Tight-“, „Adherence-“, „Gap-Junctions“, Desmosome) durchlöchern⁸ (Abb. 2). Andere Bakterien haben fimbrilläre oder nichtfimbrilläre Adhäsine, mit denen sie an die Epitheloberfläche binden und eine Endozytose, Invasion und Transmission erzwingen. Damit das nicht zu intensiv passiert, hat das Saumepithel eine beeindruckende Regenerationsrate. Es ist ein wahrer Jungbrunnen mit vielen Überlebens- und Reparaturprogrammen. Bei normaler Abwehrfunktion sind bakterielle Attacken und immunologische Abwehr – speziell im Bereich des Saumepithels – im Gleichgewicht. Aber ein so dynamischer Prozess kann natürlich nicht immer perfekt ausbalanciert sein. Wie wir wissen, zeigen 40 % der Erwachsenen gewisse Formen parodontaler Entzündungen. Phasen von reduzierter Homöostase (reversible Gingivitis) sind normal und besitzen nicht die Gefahr einer Infektion. Wenn das immunologische Netzwerk über die Jahre aber an Robustheit verliert oder wenn die bakterielle Attacke zu gewaltig oder zu aggressiv ist, entgleist die Homöostase und es kommt zur irreversiblen, teils schweren Parodontitis.

copyright by Quintessenz
not for publication

2. Abwehrlinie: Epithel



Speichel-Sulkus – Epithelien






-  Tight Junctions
Occludin u. a.
-  Adherence Junctions,
Cadherin
-  Gap Junctions
-  (Hemi-) Desmosome
-  transzelluläre Passage

Abb. 2 Abwehrfunktion der Mundschleimhaut. Epithelzellen bilden eine mehrschichtige Mauer, die aber durchlässig und kontaktfreudig konzipiert ist und so durch Rezeptoren und Verbindungsproteine den Keimen Möglichkeiten der para- und transzellulären Invasion und Infektion bietet

Die dritte Abwehrlinie: das Immunsystem

Ein Teil der Immunabwehr liegt noch vor oder in der Epithelschicht. Die hauptsächliche Immunabwehr wird aber nach Durchtritt von Keimen in die tieferen, bindegewebigen Gingivaschichten provoziert (Abb. 3).

Im Folgenden sollen die wichtigsten Akteure dabei vorgestellt werden.

Makrophagen und dendritische Zellen

Sobald Keime die äußere Zellschicht der epithelialen Barriere durchdrungen haben, lauern sogenannte mononukleäre Phagozyten. Dazu gehören dendri-

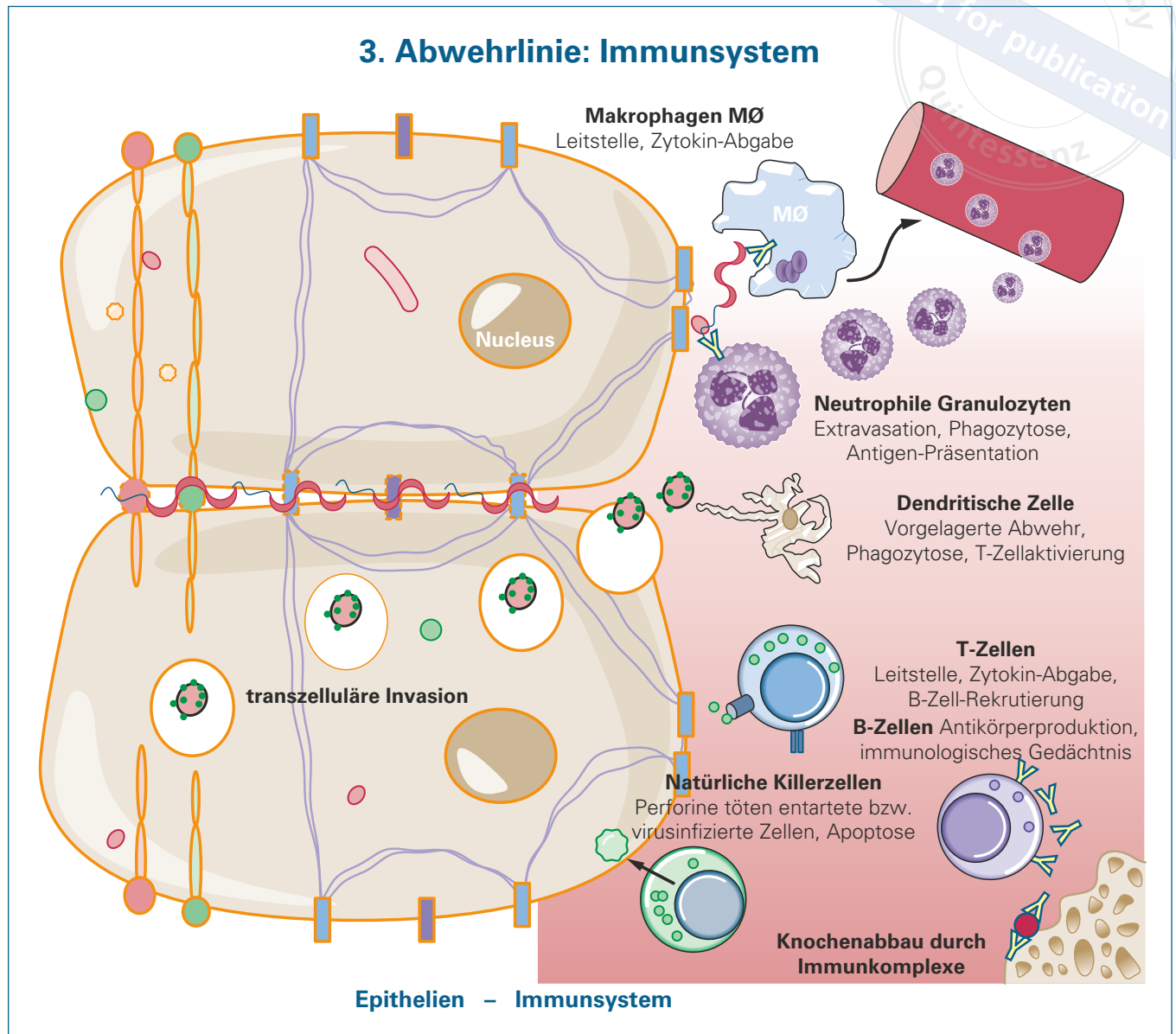


Abb. 3 Abwehrfunktion des Immunsystems. Mit den Makrophagen und T-Zellen als Leitstellen der angeborenen, unspezifischen bzw. erworbenen, spezifischen Immunabwehr steht ein komplexes Netzwerk zur Verfügung, um konzentriert Keime und entartete (mutierte, virusinfizierte) Zellen zu eliminieren

tische Zellen wie auch rekrutierte Monozyten und Makrophagen. Diese verhindern das weitere Vordringen der allermeisten Bakterien bis in tiefe Gewebeschichten.

Makrophagen sind die Master der unspezifischen, zellulären Immunantwort und bilden eine Art Leitstelle. Nach Phagozytose der meist opsonierten, d. h. über Immunglobuline oder Komplementfaktoren markierten Bakterien schütten die Makrophagen Zytokine aus, wie Tumornekrosefaktor (TNF- α) und

Interleukine (IL), speziell IL-1 und IL-8. Diese sogenannten proinflammatorischen Mediatoren führen an der Innenseite der lokalen Gefäßwände (Endothel) zur Bildung von Selektinen und „Intercellular adhesion molecule 1“ (ICAM- 1). Hierbei handelt es sich um Moleküle, deren Aufgabe es ist in den Gefäßen patrouillierende polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMNG) abzufangen, ins Rollen zu bringen und nach Erweiterung der Gefäßwände ihre Migration in die attackierten Gewebeschichten

zu ermöglichen, wo sie sich schließlich anreichern. Den oft auch als Granulozyten oder Neutrophilen abgekürzten PMNG ist unten noch ein eigener Absatz gewidmet.

Dendritische Zellen sind besonders imposant. Sie haben bäumchen- oder wurzelartige Ausläufer, die sie durch die interzelluläre Matrix bis hinauf zum Deckgewebe strecken, um dort bereits nach ersten Eindringlingen zu suchen. Sie üben als echte Wachposten und Alarmgeber übergeordnete Kontrollfunktionen der zellulären Immunantwort aus. Sie haben großen Einfluss, denn eine einzige dendritische Zelle kann 100 bis 3.000 T-Zellen direkt aktivieren. Weiterhin spielen Sie eine wichtige Rolle bei der Selbsttoleranz und schützen vor Autoimmunreaktion. Unter den dendritischen Zellen gibt es verschiedene Subtypen. Die Bekanntesten dürften die *Langerhans'schen* Zellen sein. Obwohl sie alle amöbenartig aussehen und bei ihrer Entdeckung fälschlicherweise als Nervenzellen eingestuft wurden, können Sie doch sehr unterschiedlichen Ursprungs sein und sich z. B. aus Monozyten oder Vorläufern von B- oder T-Zellen entwickeln⁹.

Polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMNG)

Die zahlenmäßig wichtigste Abwehrlinie im Sulkus stellen PMNG dar. Sie machen hier 95 % aller Leukozyten aus und steigen in der Anzahl proportional zu einer Entzündung. Nicht weniger als 30.000 Neutrophile machen sich jede Minute auf den Weg, um ihre keimabwehrende, phagozytierende Aufgabe in einer menschlichen Mundhöhle zu verrichten. Die Granulozyten sind bekannt für ihre Rolle bei der Kontrolle der Mikrobenanzahl. Sie fressen und verdauen die Eindringlinge, was noch nicht wirklich spannend ist und auf ihre Abstammung von Einzellern zurückzuführen ist. Gewissermaßen sind es domestizierte Amöben. Eine tragende Rolle im immunologischen Netzwerk bekommen sie erst dadurch, dass sie nach der Verdauung die Essensreste – allesamt Antigene – auf ihrer Oberfläche präsentieren und durch Ausschüttung weiterer Zytokine als Nächstes T-Helferzellen rekrutieren. Damit wird das Signal von der unspezifischen an die spezifische, also erworbene Immunfunktion weitergeleitet. Wie wichtig Neutrophile bei der Kontrolle der Parodontitis sind,

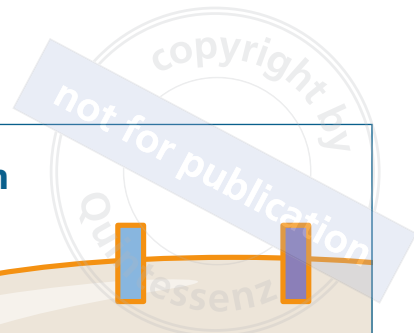
zeigt sich in Patienten mit Mutationen in den korrespondierenden Steuersystemen. Sobald eines dieser Gene (z. B. ELANE, WAS, LYST, CXCR-4 oder ITGB2) in der Funktion betroffen ist, neigen die Personen zu schweren und aggressiven parodontalen Immunopathologien¹¹.

Neben den Eigenschaften der Phagozytose und Antigen-Präsentation besitzen Neutrophile noch die Fähigkeit antimikrobielle Peptide wie LL-37 und „Human neutrophil peptide“ (HNP) sowie Stickstoffmonoxid (NO) zu bilden und Netzwerke aus Proteinen sowie Chromatin (DNA) als „Fallen“ aufzustellen. Diese noch wenig untersuchten „Neutrophil extracellular traps“ (NET) wurden erst 2004 entdeckt².

Für die angemessene Immunantwort scheint es insgesamt wichtig zu sein, dass auf einen mikrobiellen Reiz hin genau die richtige Anzahl und Aktivität der Neutrophilen stimuliert wird. Sowohl zu wenige als auch zu viele dieser Leukozyten führen zu einer irreversiblen, destruktiven Entzündung.

Lymphozyten

T- und B-Zellen findet man zahlreich in der Gingiva. Auch unter gesunden Bedingungen werden im Zusammenspiel dieser beiden Zelltypen spezifische Immunglobulin (Ig)A- und IgG-Antikörper produziert und im Speichel sowie dem Sulkusfluid ausgeschieden. Im Kontext mit Parodontitis haben B-Zellen und ihre Antikörper sowohl protektive als auch immunpathologische Wirkung. Antikörper-/Antigenkomplexe sind stets auch entzündungsfördernd und tragen beispielsweise zum Abbau des Alveolarknochens durch Aktivierung von Osteoklasten und Inaktivierung von Osteoblasten bei. Die T-Zellpopulation ist besonders gut untersucht. Unter gesunden Bedingungen sind T₄-Helferzellen die dominierende Fraktion. Sie sind Teil des immunologischen Gedächtnisses. Nach Kontakt mit aktivierten Makrophagen, dendritischen Zellen oder Granulozyten (siehe oben) leisten T-Zellen einen wichtigen Beitrag zur lokalen Pathogenabwehr. Unter den T-Zellen spielen die FOXP3⁺-Zellen – auch „Treg“ („Regulatory T cells“) genannt – eine prominente Rolle zum Erhalt der Homöostase. Interessanterweise ist noch wenig darüber bekannt, wie genau die T- und B-Zellen in die Gingivagewebe rekrutiert werden. Zudem ist wenig bekannt über die Antigenpezifität der gingivaständigen T-Zellen¹¹.



4. Abwehrlinie: nützliche Mikroben

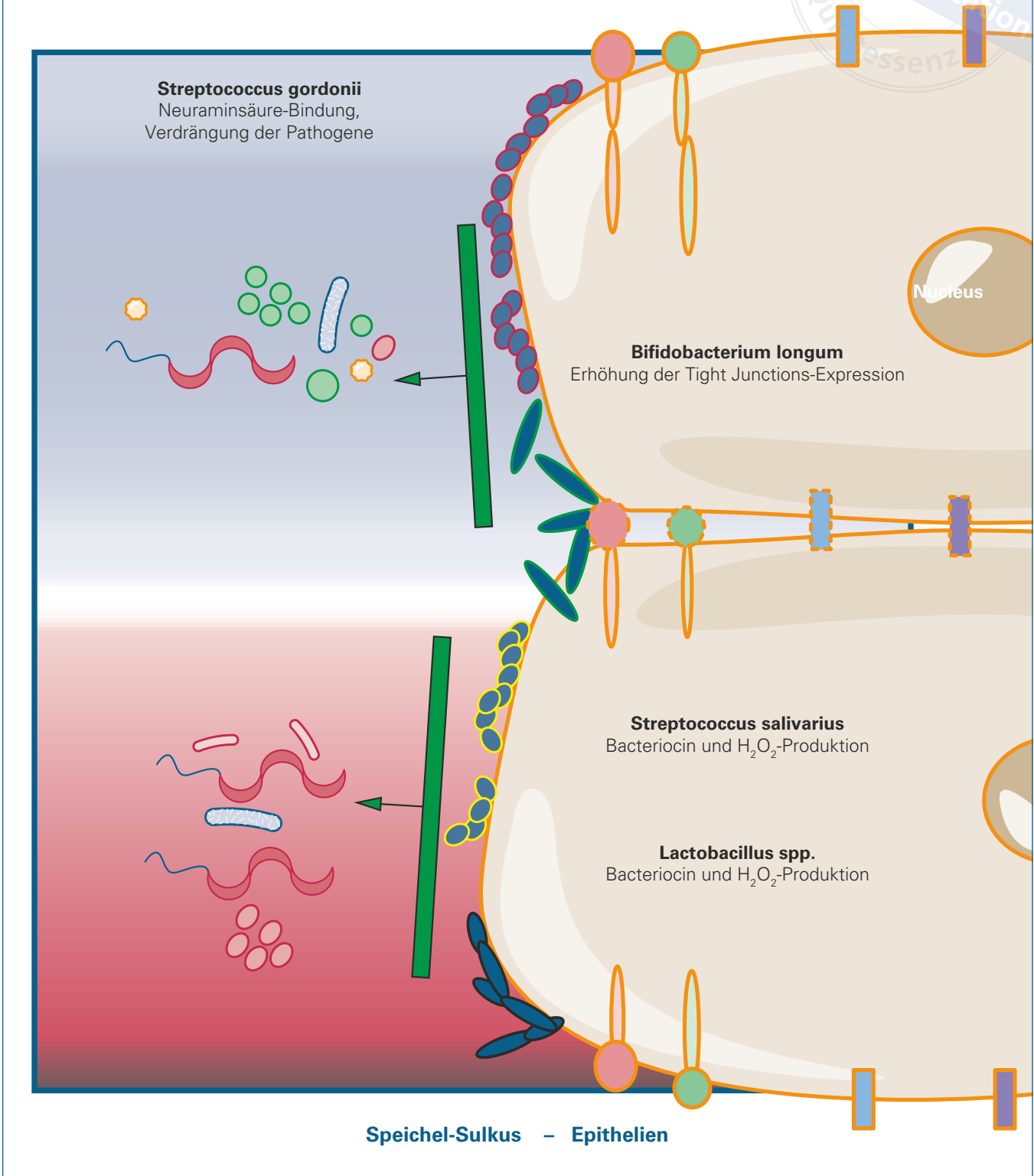


Abb. 4 Abwehrfunktion durch „gute“ eu- oder probiotische Bakterien. Da wir nicht in einer sterilen Umgebung leben, ist es wichtig die nützlichsten Bakterien wie z. B. einige Streptokokken, Bifidobakterien und Laktobazillen auf den Epithelien anzureichern

Eine Unterart der T-Zellen sind die „natürlichen Killerzellen“. Diese Zellen erkennen entartete menschliche Zellen, die z. B. mutiert oder durch Viren befallen sind. Nach Kontakt der Killerzelle mit der betroffenen menschlichen Zelle werden von ihr zytotoxische Effektormoleküle (Perforine, Granzyme) ausgeschüttet, die entartete Zellen für den Zelltod (Apoptose) programmieren. Auch sie besitzen wohl ein Gedächtnis, da sie bei Wiederauftreten der veränderten Zellen schneller und stärker reagieren. So sind auch T-Zellen an dem Erhalt eines gesunden Gingivagewebes maßgeblich beteiligt.

Fazit

Die menschliche Mundhöhle hat mindestens drei verschiedene Abwehrlinien entwickelt, um den mikrobiellen und sonstigen Attacken entgegenzuwirken. Wie wir wissen, funktioniert dies aber nicht immer perfekt. Vor allem mit nachlassender Immunfunktion gibt es Lücken in der Abwehr. In einem langen Prozess der Coevolution konnten z. B. parodontopathogene Bakterien eine Reihe von Mechanismen entwickeln, um all diese Barrieren zu überwinden. *Porphyromonas gingivalis* und andere Proteolyten (siehe oben) können die Eiweiße der interzellulären Matrix (E-Cadherin, Okkludin, Desmosome) zerstören und Bakterien dadurch die parazelluläre Translokation ermöglichen (Abb. 2). Die Proteasen sind zudem in der Lage Immunglobuline, Zytokine und Komplementfaktoren (Opsonine) zu spalten und zu inaktivieren. Die freigesetzten Proteine dienen diesen und anderen Keimen als Nahrungsquelle. Dadurch wächst der Biofilm aufgrund der Tätigkeit einiger weniger Schlüsselpathogene auch insgesamt. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* hat zudem ein potentes Leukotoxin, das Granulozyten schnell und effizient auflöst. Zudem kann dieser Keim die

Expression von Gewebematrixbestandteilen reduzieren und so den intakten Zellverband des Epithels weiter durchlöchern¹⁴.

Schließlich sollte noch eine vierte Abwehrlinie in der Mundhöhle Erwähnung finden (Abb. 4). Unter den mehr als 700 oralen Bakterienarten gibt es auch viele „gute“. Dazu zählen Laktobazillen, Bifidobakterien und auch bestimmte Streptokokken-Arten (*Streptococcus salivarius*⁷, *S. gordonii*¹⁰, *S. dentisani*³). All diese „guten“ eu- oder probiotischen Bakterienarten produzieren dabei nicht nur H₂O₂, womit die sauerstoffempfindlichen Anaerobier getötet werden, sondern auch mehr spezifische, antimikrobiell wirkende, zelleigene Antibiotika, die wir Bacteriocine nennen. Bacteriocine wirken zellwanddurchlöchernd und halten gefährliche Keime wie den roten Komplex oder auch *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Schach³. Weiterhin stärken sie die epithelialen Zellverbindungen. So erhöht z. B. *Bifidobacterium longum* die „Tight Junctions“ (TJ)-Expression¹³ oder besetzt auch einfach die Neuraminsäure-Reste an der Epitheloberfläche, die sonst gerne von schädlichen Bakterien und selbst Grippe- bzw. SARS-Viren (als Nebenrezeptor zum Angiotensin-konvertierenden Enzym 2 [ACE2]) für den Kontakt genutzt werden.

Der Einsatz von Antibiotika zur Verbesserung der Mundflora, z. B. im Rahmen einer Parodontitistherapie, sollte auf ein Minimum beschränkt bleiben und nur bei wirklich invasiven Erkrankungsformen wie nekrotisierender ulzerierender Gingivitis (NUG) und nekrotisierender ulzerierender Parodontitis (NUP), Abszessen, Periimplantitis oder aggressiven bzw. hochgradigen Parodontopathien erwogen werden. Es werden bei einer antibiotischen Therapie eben nicht nur die Pathogene, sondern auch diese wichtigen eubiotischen Keime dezimiert und die von der Natur entwickelten Gleichgewichtsprozesse möglicherweise nachhaltig gestört.

Literatur

1. Bhuptani D, Kumar S, Vats M, Sagav R. Age and gender related changes of salivary total protein levels for forensic application. *J Forensic Odontostomatol* 2018;36:26-33.
2. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004;303:1532-1535.
3. Conrads G, Westenberger J, Lurkens M, Abdelbary MMH. Isolation and bacteriocin-related typing of *Streptococcus dentisani*. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9:110.

4. Dewhirst FE, Chen T, Izard J et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010;192:5002-5017.
5. Gura T. Just spit it out. *Nat Med* 2008;14:706-709.
6. Herrmann G, Muller K, Behr M, Hahnel S. Xerostomie und ihr Einfluss auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. *Z Gerontol Geriatr* 2017;50:145-150.
7. Horz HP, Meinelt A, Houben B, Conrads G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol* 2007;22:126-130.
8. Ji S, Choi Y. Microbial and host factors that affect bacterial invasion of the gingiva. *J Dent Res* 2020;99:1013-1020.
9. Kosten IJ, van de Ven R, Thon M, Gibbs S, de Gruijl TD. Comparative phenotypic and functional analysis of migratory dendritic cell subsets from human oral mucosa and skin. *PLoS One* 2017;12:e0180333.
10. Kretz J, Merritt J, Qi F. Bacterial and host interactions of oral streptococci. *DNA Cell Biol* 2009;28:397-403.
11. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. *Trends Immunol* 2018;39:276-287.
12. Preshaw PM, Henne K, Taylor JJ, Valentine RA, Conrads G. Age-related changes in immune function (immune senescence) in caries and periodontal diseases: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2017;44:S153-S177.
13. Srutkova D, Schwarzer M, Hudcovic T et al. *Bifidobacterium longum* CCM 7952 promotes epithelial barrier function and prevents acute DSS-induced colitis in strictly strain-specific manner. *PLoS One* 2015;10:e0134050.
14. Takahashi N, Sulijaya B, Yamada-Hara M et al. Gingival epithelial barrier: Regulation by beneficial and harmful microbes. *Tissue Barriers* 2019;7:e1651158.



Georg Conrads

*Univ.-Prof. Dr. rer. nat.
Leiter Lehr- und Forschungsgebiet
Orale Mikrobiologie und
Immunologie*

E-Mail: gconrads@ukaachen.de

*Klinik für Zahnerhaltung,
Parodontologie und Präventive
Zahnheilkunde
Universitätsklinik der Rheinisch-
Westfälischen Technischen
Hochschule Aachen (RWTH)
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen*