

Mikrobiomanalytik

Neues Zeitalter der Darmfloradiagnostik – „Next Generation Sequencing“ (NGS) ermöglicht die Analyse des komplexen Mikrobioms

Klinischer Hintergrund

Der menschliche Körper wird auf seiner gesamten Oberfläche durch eine Vielzahl von Mikroorganismen besiedelt. Jeder Teil dieser sowohl äußeren als auch inneren Oberflächen weist eine für die jeweilige Körperlokalisierung typische Zusammensetzung an Mikroorganismen auf. Die Gesamtheit dieser Mikroorganismen wird als Mikrobiota bezeichnet, der Nachweis der entsprechenden Geninformation als Mikrobiom.

Darmflora beim Gesunden

Besonders im Darm findet sich eine Vielfalt an verschiedenen Bakterien, Pilzen und anderen Mikroorganismen mit bis zu 1.000 verschiedenen Spezies.

Während die Besiedlung im oberen Dünndarm beim gesunden Menschen gering ist ($<10^5$ Keime/g Darminhalt), finden sich im Enddarm ca. 10^{11} Mikroorganismen/g Stuhl. Viele dieser Mikroorganismen entwickeln eine enge Symbiose mit dem Wirtsorganismus. Zum einen bietet der Wirtsorganismus optimalen Schutz und optimale Wachstumsbedingungen für viele Mikroorganismen, zum anderen unterstützen diese den Wirt in vielerlei Art und Weise, z.B. durch die Bereitstellung von Vitaminen und anderen Nährstoffen aus schwer verdaulichen Nahrungsbestandteilen, durch die Stimulation des Immunsystems und durch Schutz vor der Invasion von Pathogenen. All das unterstützt die Fitness des Wirtsorganismus.



Gleichzeitig aber muss sich der Wirtsorganismus vor der Penetration der potenziell pathogenen Mikroorganismen in die Mukosa schützen. Dies erfolgt durch den Aufbau einer Schutzbarriere bestehend aus der Schleimhaut (Epithel, Submukosa mit Phagozyten und T-Zellen), der Sekretion antimikrobieller Substanzen (z.B. Defensine) und von Antikörpern. Auf der anderen Seite ist die Steuerung der Zusammensetzung der mikrobiellen Besiedlung durch den Wirt, aber auch durch die gegenseitige Beeinflussung der Mikroorganismen von entscheidender Bedeutung zur Vorbeugung eines Eindringens von Pathogenen in den Körper.

Jeder gesunde Erwachsene hat eine singuläre, über die Zeit relativ stabile Mikrobiota. Trotz extremer interindividueller Unterschiede gibt es einige konservierte Anteile, die eine ausbalancierte Mikrobiota charakterisieren. Auffallend ist die Dominanz von obligat anaeroben Bakterien, die zu der phylogenetischen Abteilung der Bacteroidetes (z.B. Bacteroidaceae und Prevotellaceae) und Firmicutes (z.B. Clostridien, Ruminokokken und Eubacteriaceae) gehören (Tabelle 1). Actinobacteria, Proteobacteria (wie z.B. Enterobacteriaceae) und Fusobacteria hingegen, können zwar in einer ausgeglichenen Mikrobiota nachgewiesen werden, sind quantitativ aber von untergeordneter Bedeutung.

Allgemein gilt eine hohe Diversität der Mikrobiota, das heißt das Vorliegen einer besonders großen Vielfalt an Mikroorganismen, als Zeichen einer gesunden

Das Wichtigste auf einen Blick

- Neuere Daten zeigen die essenzielle Bedeutung einer ausgewogenen mikrobiellen Besiedlung des Darmes.
- Verschiebungen in der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota können zu vielfältigen Gesundheitsstörungen führen.
- Mikrobiomanalytik durch „Next Generation Sequencing“ (NGS) ermöglicht die Analyse der Gesamtheit der Mikroorganismen eines komplexen Mikrobioms.

Darmbesiedlung. Auch erhöhtes Vorkommen einzelner „besonderer“ Bakterienspezies, wie z. B. *Faecalibacterium prausnitzii*, korreliert mit einer gesunden Darmflora.

Fehlbesiedlung (Dysbakterie) und ihre Folgen

Eine Abnahme physiologisch wichtiger Mikroorganismen oder der physiologischen Diversität sowie eine Zunahme von potenziell pathogenen Bakterien kann zu einer Fehlbesiedlung führen (Dysbakterie).

Dysbakterie wird häufig charakterisiert durch die Zunahme von Bakterien, die nicht zur Klasse der Bacteroidia oder Clostridia gehören. Eine der häufigsten Auffälligkeiten einer solchen Dysbakterie ist die Zunahme von fakultativ anaeroben Enterobacteriaceae. In neueren Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass abhängig vom Grad einer solchen Dysbakterie vielfältige Gesundheitsstörungen auftreten oder ungünstig beeinflusst werden können. Hierzu zählt unter anderem eine Förderung des Risikos einer

Adipositas und ihrer Folgeerkrankungen, wie Diabetes und Arteriosklerose.

Auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird einer Dysbakterie eine pathogenetisch relevante Rolle zugesprochen. In verschiedenen experimentellen Tiermodellen entzündlicher Darmerkrankungen fiel eine Dysbakterie mit stark erhöhter Zahl der Enterobacteriaceae auf. In Übereinstimmung mit diesem experimentellen Befund fand sich auch bei Patienten, die an Morbus Crohn erkrankt sind, eine Erhöhung der Zahl der Enterobacteriaceae. Außer der Zunahme von Enterobacteriaceae wird bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen eine Verminderung von *F. prausnitzii* beschrieben. Eine starke Verminderung von *F. prausnitzii* bei Patienten mit Morbus Crohn scheint mit einer erhöhten Rezidiv-Häufigkeit der Erkrankung assoziiert zu sein. Auch bei malignen Erkrankungen des Darmes werden Veränderungen in der Zusammensetzung der Darmflora beobachtet. Diese Veränderungen scheinen so deutlich zu sein, dass ein

Tabelle 1: Wichtige Bestandteile des humanen intestinalen Mikrobioms

Phylum	Klasse/Familie		Genus/Spezies		
Bacteroidetes	Bacteroidia		<u><i>Bacteroides</i> spp.*</u>		
			<u><i>Prevotella</i> spp.*</u>		
Firmicutes	Clostridia		<u><i>Clostridium</i> spp.*</u>		
			<i>Faecalibacterium</i> spp.		
			<i>Ruminococcus</i> spp.		
			<i>Roseburia</i> spp.		
			<i>Butyrivibrio fibrisolvens</i>		
			<i>Lachnospira multipara</i>		
			<i>Eubacterium rectale</i>		
			<u><i>Peptostreptococcus</i> spp.</u>		
			<i>Veilonella</i> spp.		
			Bacilli		<u><i>Lactobacillus</i> spp.</u>
					<u><i>Enterococcus</i> spp.</u>
					<u><i>Streptococcus</i> spp.</u>
					<u><i>Staphylococcus</i> spp.</u>
			Proteobacteria	Alphaproteobacteria	
Betaproteobacteria		<u><i>Burkholderia</i> spp.</u>			
Gammaproteobacteria	Enterobacteriaceae			<u><i>Escherichia coli</i></u>	
				<u><i>Proteus</i> spp.</u>	
				<u><i>Klebsiella</i> spp.</u>	
	Pseudomonadaceae			<u><i>Pseudomonas</i> spp.</u>	
Actinobacteria			<u><i>Bifidobacterium</i> spp.*</u>		
			<i>Collinsella</i>		
Fusobacteria			<u><i>Fusobacterium</i> spp.</u>		
Verrucomicrobia			<u><i>Akkermansia muciniphila</i></u>		

Bakterien, die üblicherweise in der klassischen kulturellen Stuhl Diagnostik nachgewiesen werden können, sind unterstrichen.

* Kultureller Nachweis nur für einige Spezies möglich.

diagnostischer Nutzen einer quantitativen Analyse der intestinalen Mikrobiota zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms diskutiert wird.

Seit langer Zeit ist bekannt, dass Antibiotikatherapie durch Zerstörung der physiologischen Mikrobiota zu latenten und auch klinisch manifesten Entzündungen der Darmschleimhaut führen kann. Neben den diätetischen und gastroenterologischen Störungen scheinen sogar neurologische Erkrankungen mit Veränderungen in der Intestinalbesiedlung einherzugehen. Einige Veröffentlichungen legen einen Zusammenhang zwischen Autismus und intestinaler bakterieller Fehlbesiedlung nahe.

Indikation

Die Methode eignet sich zur Bestimmung der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms. Eine Verschiebung der intestinalen Flora ergibt z.B. einen Hinweis auf Erkrankungen des Darmtraktes oder auf verschiedene Stoffwechselerkrankungen.

Diagnostik der Dysbakterie

In der etablierten klassischen kulturellen Stuhl-diagnostik werden die Bakterien auf einer Vielzahl verschiedener Nährmedien unter aeroben und anaeroben Bedingungen angezüchtet und quantitativ beurteilt. Es liegen eingehende Erfahrungen darüber vor, in welcher Weise qualitative und/oder quantitative Änderungen, die bei der Anzucht von Bakterien und Pilzen gefunden werden, auf pathologische Veränderungen rückschließen lassen. Es muss aber berücksichtigt werden, dass mit dem kultivierbaren Teil der Mikrobiota nur der Nachweis eines Teils (40%, Tabelle 1) der Mikroorganismen der intestinalen Flora möglich ist.

Besonders die quantitativ dominierenden obligat anaerob wachsenden Bakterien lassen sich nur zum Teil anzüchten. Der Nachweis dieser Keime erfordert moderne molekularbiologische Verfahren. Hier stehen vor allem Methoden wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder DNA-Hybridisierungsverfahren zur Verfügung. Bei diesen Methoden werden spezies-spezifische Unterschiede in der Geninformation genutzt, um die verschiedenen Mikroorganismen zu identifizieren und zu quantifizieren.

Da bei diesen Methoden nicht mehr die lebenden Mikroorganismen nachgewiesen werden, sondern ihre Geninformation, ist man dazu übergegangen, nicht mehr von „Mikrobiota“, sondern vom „Mikrobiom“ zu sprechen. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass nur gezielt nach einzelnen Mikroorganismen untersucht werden kann. Mit der PCR beziehungsweise dem DNA-Hybridisierungsverfahren ist es möglich,

Befundmitteilung Mikrobiom

- Tabellarische und graphische Darstellung der häufigsten 30-40 Bakterien
- Statistische Eckdaten (α - + β - Diversität, Entero-type)
- Medizinische Bewertung des Befundes
- Zusätzliche Angaben im online Befund:
 - Bereitstellung aller Ergebnisse der Mikrobiomanalyse
 - Graphische Darstellung (interaktives Kronadiagramm, Häufigkeitsverteilung der Patientendaten im Vergleich zu einem Normalkollektiv)
- Testzugang zum online Befund über:
<https://labor-limbach.biobyte.de>
Login: „demo“ Passwort: „demo“

Die Ergebnisse der Mikrobiomanalyse bilden einen Istzustand der Darmflora ab. Die Daten können nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild interpretiert werden. Eine Diagnose oder eine Therapieempfehlung kann daher nicht von Seiten des Labores erfolgen.

auf wichtige Mikroorganismen zu screenen. Die Gesamtheit des Mikrobioms lässt sich jedoch mit dieser Methode nicht erfassen.

Der Durchbruch in der Mikrobiomanalytik erfolgte in den letzten Jahren durch die Weiterentwicklung des sogenannten „Next Generation Sequencing“ (NGS). Beim NGS handelt es sich um eine Sequenziermethode, bei der Millionen von kurzen DNA-Fragmenten parallel analysiert werden. Die einzelnen Sequenzabschnitte werden verwendet, um die verschiedenen Mikroorganismen zu identifizieren. Über die Häufigkeit, mit der bestimmte Sequenzen gefunden werden, ist eine Quantifizierung der verschiedenen Mikroorganismen möglich. Durch Einsatz dieser Methode kann innerhalb kürzester Zeit die Zusammensetzung der Gesamtheit der Bakterien oder der Pilze eines komplexen Mikrobioms analysiert werden.

Ergänzend zur Mikrobiomanalytik bzw. klassischen kulturellen Dysbakteriediagnostik eignet sich die Analyse einiger zusätzlicher Parameter, um pathologische Veränderungen im Verdauungstrakt zu diagnostizieren (Tabelle 2).

Tabelle 2: Auswahl von Analysen zur Diagnose pathologischer Veränderungen im Verdauungstrakt

Maldigestion	
Pankreas-Elastase 1 im Stuhl	Insgesamt hat die Untersuchung eine Sensitivität von ca. 95% für die Diagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz und erfasst gegenüber anderen Verfahren auch leichter die mittelschweren und leichten Fälle.
Entzündungsparameter/Malabsorption	
Calprotectin im Stuhl	Diagnostik und Verlaufskontrolle bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Abgrenzung Colon irritabile, Früherkennung des kolorektalen Karzinoms.
Albumin im Stuhl	Erhöhte Werte für Albumin im Stuhl werden bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa gefunden. Im Schub kommt es aufgrund des Plasmaaustritts von Albumin ins Darmlumen zu einer stärkeren Erhöhung.
Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl	Die Bestimmung kann bei der Differenzierung von entzündlichen Darmerkrankungen (deutliche Erhöhung) und Colon irritabile helfen. Dabei sprechen erhöhte Werte für entzündliche Prozesse im Darm.
Beta-Defensin	Die Beta-Defensine besitzen ein antimikrobielles Wirkungsspektrum gegenüber Pilzen (Candida) und Bakterien.
EDN (Eosinophil-Derived Neurotoxin)	EDN (Eosinophil-Derived Neurotoxin) ist ein von aktivierten eosinophilen Granulozyten sezerniertes Glykoprotein mit antimikrobiellen Eigenschaften, das bei der Abwehr von Erregern beteiligt ist. Erhöhte EDN-Spiegel im Stuhl geben einen Hinweis auf eine chronische intestinale Entzündung wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.
Laktoferrin im Stuhl	Laktoferrin ist in polymorphkernigen Granulozyten enthalten. Diese werden bei Entzündungen aktiviert und setzen Laktoferrin frei. Erhöhte Konzentrationen von Laktoferrin im Stuhl werden daher bei entzündlichen Darmerkrankungen gefunden.
Zonulin	Das Regulatorprotein Zonulin ist ein geeigneter Marker, um die Durchlässigkeit der Darmschleimhaut zu messen. Die Zonulin-Bestimmung eignet sich zur Abklärung eines Leaky-Gut-Syndroms bei: allergischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Abdominalerkrankungen, multipler Sklerose und Zöliakie.
Immunparameter	
slgA im Stuhl	Das sekretorische IgA wird unabhängig vom Serum-IgA gebildet; ein Mangel kann daher auch bei unauffälligem Serum-IgA-Spiegel auftreten und kommt vor bei: rezidivierenden Schleimhautinfekten, Atopie und Autoimmunerkrankungen.
Tumorscreening	
Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl	Mit dem immunologischen Nachweis von humanem Hämoglobin bzw. Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl kann die Sensitivität und Spezifität der Screeningdiagnostik für das kolorektale Karzinom deutlich gegenüber herkömmlichen Stuhltests verbessert werden.

Autoren:

Dr. med. Konrad Bode, Dr. med. Anne-Marie Fahr, Dr. med Michael Weizenegger, Dr. Anke Veldenzer, Dr. Herbert Hof; Limbach Gruppe

Literatur:

1. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ et al.: Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE et al.: The Human Microbiome Project. *Nature* 2007; 449: 804-810.
3. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al.: Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638.
4. Carding S, Verbeke K, Vipond DT et al.: Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2015; 26: 3854.
5. Zhao L: The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Micro* 2013; 11: 639-647.
6. Guinane CM, Cotter PD: Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2013; 6: 295-308.
7. Wright EK, Kamm MA, Teo SM et al.: Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1219-1228.
8. Cao Y, Shen J, Ran, ZH: Association between Faecalibacterium prausnitzii Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 872725.
9. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L et al.: Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008; 105: 16731-16736.

10. Zeller G, Tap J, Voigt AY et al.: Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol. Syst. Biol.* 2014; 10: 766-766.

11. Midtvedt T.: The gut: a triggering place for autism – possibilities and challenges. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2012; 23: 237.
12. Swidsinski A: Standards for bacterial identification by fluorescence In situ hybridization within eukaryotic tissue using ribosomal rRNA-based probes. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 824-6– author reply 826-7.

Stand: Juni / 2018

Ihr Ansprechpartner:
infektionsdiagnostik@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 8602-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-efeld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoferstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com