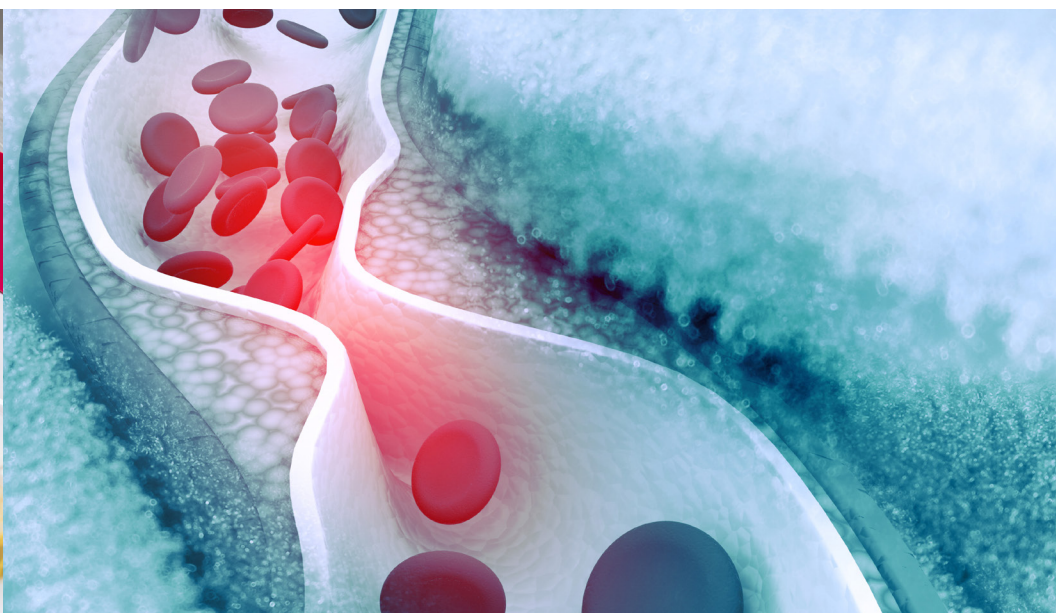


Neue Biomarker der Arteriosklerose

Cholin, Betain, Trimethylaminoxid (TMAO)



GANZIMMUN

DIAGNOSTICS AG

Bisher erschienene Fachinformationen:

- 3HT-Memory-Spot®
- 11-β-Hydroxy-Steroiddehydrogenase Typ-1
- ADMA
- Aktuelle Diagnostik renaler Störungen
- Allergo-Screen®-Konzept
- Aromatogramm
- AutoVACC-Oral-E.c.
- Biochemie der Entgiftung
- Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)
- Calprotectin
- Candida-Diagnostik
- Casomorphine und Gliadorphine
- Coenzym Q10
- Colostrum
- COMP
- CoproELISA™ Blastocystis
- Cortisol und DHEA
- cPSA
- Cytokeratin-18-Fragmente
- Darmkrebs
- Depression – eine neuroinflammatorische Erkrankung
- Endotoxinämie
- Eosinophiles Protein X (EPX)
- Epstein-Barr-Virus-Infektion
- Erweiterte Prädiabetes-Diagnostik
- Estronex®
- Fibromyalgie
- Firmicutes-Bacteroidetes-Ratio
- Florastatus
- Gesundes Haar
- Glukokortikoid-Reaktivität
- Glyphosat
- H2-Atemgasanalysen
- Hämopyrrolurie (HPU)
- Helicobacter-pylori-Infektionen
- Histaminintoleranz (HIT)
- Hormondiagnostik aus Speichel
- Immunmonitoring
- Individuelle und symptombezogene Allergiediagnostik
- Intestinale Parasitosen
- Intestinales Mikrobiom
- Intrazelluläres ATP
- IP-10
- Komplementäre antiphlogistische Therapie
- Komplementäre Onkologie
- Kurzkettige Fettsäuren
- Leaky-Gut-Syndrom
- Leberfunktionsstörungen
- LipoMun® Lipoproteinprofil
- Matrix-GLA-Protein
- Mikronährstoffe
- Mukosaprotektive Flora
- Myeloperoxidase
- Niacin (Vitamin B3)
- Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS)
- Nitrostress
- Nitrotyrosin-Tyrosin-Index
- NK-Zell-Aktivität
- Omega-3-Fettsäuren in der Prävention und Therapie von ADHS
- Omega-3-Fettsäuren in Schwangerschaft und Stillzeit
- Omega-3-Index
- Organix®-Dysbiose
- Oxidativer Stress
- p53-Autoantikörper in der Tumordiagnostik
- Pädiatrische Stuhldiagnostik
- Pantothensäure
- Phyto-Östrogene
- PLAC®-Test
- Porphyrine im Urin
- PräScreen Darm
- Präventivmedizin in der Hand des Heilpraktikers
- Pregnenolon
- Progesteron-Metabolismus
- Prostata Health
- Psychosomatisch oder somatopsychisch?
- reverse T3 Plus
- Säure-Basen-Regulation
- Schwermetallbelastungen
- Spurenelement Bor
- Störungen der Bauchspeicheldrüsenfunktion
- Stresshormone und Neurotransmitter
- T-cellspot® Yersinien
- Thiole
- Thymusreserve
- Titanimplantat-Unverträglichkeit
- TNF-α-Hemmtest
- Trinkwasseranalytik
- Vaginales Mikrobiom
- Vaginalstatus
- Virusbedingte Atemwegsinfektionen
- Vitamin D in der Tumörprävention
- Zecken-übertragbare Erkrankungen
- Zelluläre Immunologie
- Zink-Protoporphyryn/Hepcidin

Neue Biomarker der Arteriosklerose

Cholin, Betain, Trimethylaminoxid (TMAO)

Trimethylaminoxid (TMAO) gehört zu den bakteriellen Schlüssel-Metaboliten, die bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen eine herausragende Rolle spielen. TMAO entsteht in der Leber oxidativ aus Trimethylamin (TMA). Zahlreiche Studien belegen, dass TMAO nicht nur einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, sondern auch mit einer generalisierten Arteriosklerose, einer erhöhten Thromboseneigung, Fettleber, Insulinresistenz sowie einer viszeralen Adipositas in Verbindung gebracht wird. TMAO begünstigt die Entwicklung einer vaskulären Entzündung sowie die Bildung von Schaumzellen in den Gefäßwänden (siehe Abb. 2). Darüber hinaus hemmt TMAO den Cholesterin-Rücktransport, beeinflusst den Gallensäuren-Stoffwechsel ungünstig und erhöht die Thrombozytenaktivität (Wilson W & Hazen S 2014).

Den Methylaminen Cholin und Betain, die hauptsächlich durch die Nahrung aufgenommen werden, kommt einerseits eine hohe physiologische Bedeutung zu; andererseits können sie die intestinale Bildung von TMA fördern. Daher können Cholin und Betain unter ungünstigen Umständen als Vorläufer von TMAO eine negative Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen.

Neben der quantitativen Bestimmung von Cholin, Betain TMAO und TMA im Urin kann mittels molekulargenetischer Analyse das enzymatische Potential intestinaler Mikroben, die zur TMA-Synthese befähigt sind, ermittelt werden.

Cholin

Cholin ist in lebenden Organismen sehr verbreitet und liegt in freier wasserlöslicher wie auch in gebundener Form (Lecithine) vor. Den höchsten Gehalt weisen Eigelb, Rinder- und Schweineleber auf.

Als Vorläufer des Neurotransmitters Acetylcholin ist Cholin aber auch ein Teil des TMAO-Metabolismus. TMA-produzierende Bakterien können im Darm aus Cholin TMA bilden, welches dann nach enteraler Aufnahme zu TMAO umgewandelt wird. Indirekt kann daher eine erhöhte Nahrungsaufnahme von Cholin die Bildung von TMAO fördern.

Für den Menschen ist Cholin als wichtige Quelle von Methylgruppen essentiell für die Homöostase der normalen Zellfunktion. Darüber hinaus ist es für die Signalfunktion von Zellmembranen verantwortlich. Eine Mangelversorgung führt zu Leber- und Muskelschäden bei Erwachsenen. In der fetalen Entwicklung kann eine Cholin-Mangeldiät der Schwangeren Entwicklungsstörungen, Gehirnschäden oder Neuralrohrdefekte verursachen.

Als Lieferant von Methylgruppen ist ein Mangel an Cholin, ähnlich wie bei Betain, häufig die Ursache für erhöhte Homocystein-Spiegel im Blut und damit verbunden für kardiovaskuläre Erkrankungen (Wei D et al. 2018).

Info

Betain und Cholin

- = essentielle Mikronährstoffe, welche auch Vorläufer von TMA und TMAO sind
- spielen als Methylgruppen-Lieferanten eine wichtige Rolle für die Leberfunktion
- Zu hohe Level im Urin können durch erhöhte Nahrungsaufnahme erklärt werden und fördern über TMAO indirekt das Risiko für Arteriosklerose, Diabetes und metabolisches Syndrom.
- Niedrige Level können mit Stoffwechselstörungen sowie Muskel- und Nervenschäden in Verbindung stehen.

Betain

Betain ist reichlich in Getreide, Spinat und Roter Beete vorhanden. Es kann aber auch von Bakterien im Darm aus Cholin oder L-Carnitin gebildet werden. Das intestinale Mikrobiom kann aus Betain zudem TMA bilden, welches dann in der Leber zu TMAO umgewandelt wird. Daher kann Betain indirekt das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung erhöhen (Wei D et al. 2018).

Im menschlichen Organismus spielt Betain als Methylgruppen-Lieferant eine wichtige Rolle, vor allem im Homocystein-Metabolismus. Methylierungsreaktionen sind wichtig für Leberfunktionen, zelluläres Wachstum und Entgiftungsprozesse. Erniedrigte Spiegel von Betain werden bei über 20% der Patienten mit Diabetes mellitus festgestellt.

Durch eine Wechselbeziehung zum Lipidmetabolismus sind niedrige Betain-Spiegel oft Ursache für Dyslipidämien und können zur Entwicklung einer Adipositas führen. Im Zusammenhang mit TMAO wird Betain auch als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben (Lever M et al. 2014).

Im Gegensatz dazu mildert Betain die toxischen Wirkungen des Alkohols ab und verbessert die Leberfunktion bei nicht-alkoholischer Fettleber sowie bei durch Xenobiotika oder Gallensäuren verursachten Lebererkrankungen.



Abb. 1: Als gute Betainquellen zählen vor allem Getreide, Spinat und Rote Beete.

Intestinales Mikrobiom und TMAO

Die den Darm besiedelnden Bakterien produzieren aus den unverdauten Nährstoffen viele stoffwechselaktive Metaboliten wie kurzkettige Fettsäuren (Duncan S et al. 2007) oder Vitamine (Hahne D 2013), die als gesundheitsfördernd bekannt sind. Andererseits gibt es Bakterien, die aus TMA-haltigen Verbindungen wie Cholin, Betain, Phosphatidylcholin und Carnitin das TMA im Darm freisetzen. Diese Stoffe sind vor allem in rotem Fleisch und Eigelb in größeren Mengen enthalten. TMA wird nach der Aufnahme im Darm in der Leber durch die flavinabhängige Monooxygenase (FMO) zu TMAO oxidiert. Häufiger Konsum von rotem Fleisch und Eiern sowie eine ungünstige Zusammensetzung der intestinalen Bakterien begünstigt daher die Entwicklung hoher TMAO-Konzentrationen im Blut (Koeth R et al. 2013).

Welche Rolle die Zusammensetzung der intestinalen Bakterien im Rahmen der TMA-Freisetzung spielt, ist bereits durch zahlreiche Studien belegt. Koeth und sein Team stellten fest, dass eine hohe Besiedlung durch die Gattungen *Prevotella* und *Mucispirillum* sowie durch den Bakterienstamm *Tennericutes* mit erhöhten Konzentrationen an TMA bzw. TMAO assoziiert sind (Koeth R et al. 2013). Andere Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass mehrere Bakterienarten der Stämme *Firmicutes* und *Proteobacteria* in der Lage sind, sehr hohe Mengen an TMA aus Cholin zu produzieren. Bei einer Besiedlung des Darms mit diesen Bakterien besteht das Risiko, dauerhaft einem erhöhten TMAO-Spiegel ausgesetzt zu sein (Romano et al. 2015, Yamashita T 2017).

Die mit der 16SrRNA-Sequenzierung durchgeführten molekularbiologischen Genanalysen identifizierten insbesondere *Clostridium XIVa*, *Eubacterium spp* und *Escherichia coli* als potentielle Produzenten von TMA (Rath S et al. 2017).

Folglich ist nicht das Vorliegen bestimmter Bakterienspezies entscheidend, sondern ihre genetische Veranlagung. Die TMA-Synthese wird vor allem durch die Enzyme Cholin-TMA-Lyase (cutC) und Carnitin-Oxygenase (cntA) gesteuert.

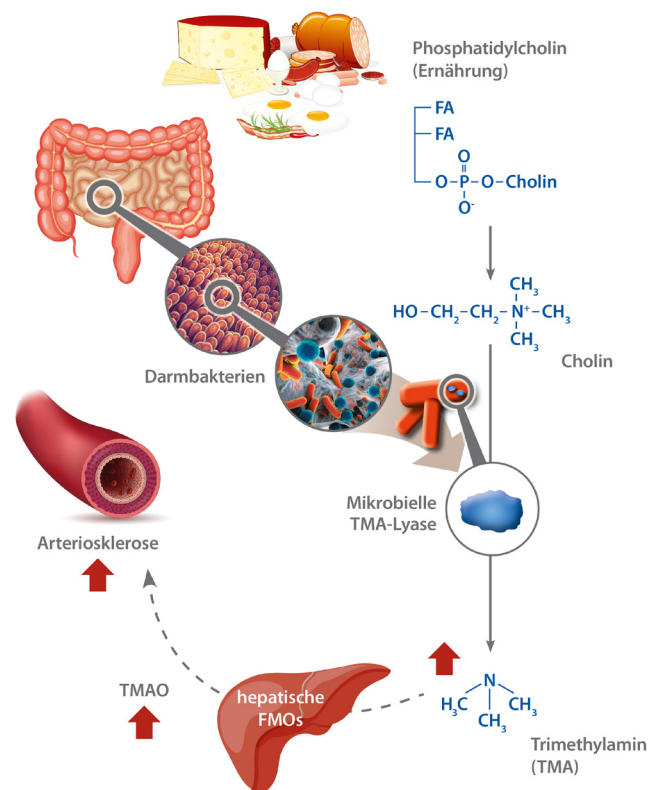


Abb. 2: Metabolismus von TMAO mit Cholin als Ausgangsstoff. Erhöhte TMAO-Level steigern das Atherosklerose-Risiko (vgl. Koeth R et al. 2013).

Kardiovaskuläre Erkrankungen und TMAO

Die Arteriosklerose und die daraus resultierende kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) sind zurzeit die Haupttodesursachen in den industrialisierten Ländern. In vielen Studien wurden Cholesterin und Lipoproteine (LDL) als Risikofaktoren identifiziert. Deren Absenkung führt bei einer großen Anzahl an Patienten zu einem verminderten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Trotzdem blieb die Arteriosklerose bei mehr als 50 % der Patienten bestehen, so dass weitere, vom Fettstoffwechsel unabhängige Faktoren eine Rolle spielen müssen. Neben der chronischen Entzündung, die häufig durch direkte regulatorische Effekte der Darmbakterien auf das intestinale Immunsystem entsteht, konnte der mikrobielle Metabolit TMAO als eine der Ursachen identifiziert werden (Yamashita T 2017).

Eine wissenschaftliche Langzeitstudie an dem Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, untersuchte den Einfluss von TMAO auf die periphere Arteriosklerose (pAVK) sowie auf die 5-Jahres-Mortalität. Unter Berücksichtigung von Faktoren wie Entzündungsmarker und Anamnese deuteten die Ergebnisse dieser Studie auf das Potential von TMAO als langfristigen prognostischen Risikoparameter für Patienten mit pAVK hin. Patienten mit TMAO-Spiegel im oberen Quartil (Q4) zeigten eine besonders hohe Sterblichkeit (siehe Abb. 3) und bedürfen einer diätetischen und pharmakologischen Therapie (Senthong V et al. 2016).

In einer kürzlich durchgeführten Studie an der Universität Tübingen wurde der Einfluss von TMAO-Blutspiegeln auf die Entwicklung der Stammfettsucht, Leberverfettung, Dicke der Halsarterien und Insulinresistenz untersucht. Die Ergebnisse belegten, dass TMAO ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Zivilisationskrankheiten wie Arteriosklerose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas darstellt (Randrianarisoa E et al. 2016).

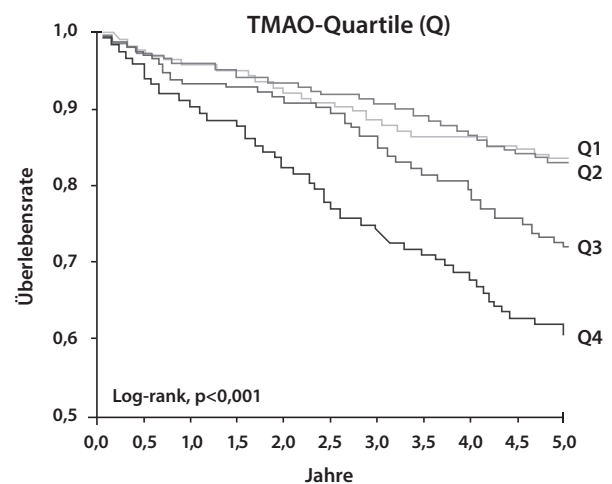


Abb. 3: Wahrscheinlichkeit der 5-Jahres-Überlebensrate gemäß der Quartile der TMAO-Konzentration im Blut (nach Senthong V. et al. 2016)

Info

TMAO und TMA / Arteriosklerose

- TMAO steht für das Molekül Trimethylamin-N-oxid.
- Das Molekül wird in der Leber aus dem Vorläufermolekül Trimethylamin (TMA) gebildet, das wiederum beim Abbau von Nahrungsstoffen wie zum Beispiel Phosphatidylcholin und L-Carnitin durch Darmbakterien entsteht.
- TMAO begünstigt die Entwicklung von Arteriosklerose.

Chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und TMAO

Neben der beobachteten starken Auswirkungen auf die Entwicklung der kardio- und neurovaskulären Erkrankungen wurde eine Analogie bei chronischer Niereninsuffizienz (CKD) festgestellt. Darüber hinaus zeigte sich bei Patienten ohne CKD eine positive Korrelation zwischen der TMAO und Cystatin C. Ob es sich um ein Resultat der verminderten Clearance durch glomeruläre Filtration, passive Exkretion, reduzierte N-Oxidation des TMA im proximalen Tubulus oder durch alle beteiligten Mechanismen handelt, ist noch nicht endgültig geklärt (Wilson Tang WH 2016).

In einer weiteren Studie mit 2.694 Probanden, darunter 1.346 neu diagnostizierte Diabetes-Patienten, wurde der Zusammenhang zwischen TMAO-Spiegeln im Plasma und dem Auftreten von Diabetes mellitus untersucht. Bei Diabetikern wurden deutlich höhere TMAO-Spiegel gemessen als bei gesunden Kontrollpersonen. Dadurch können Pathomechanismen wie inflammatorische Veränderungen im Fettgewebe sowie die Begünstigung einer Insulinresistenz in Gang gesetzt werden, die als Auslöser für Diabetes mellitus gelten. Damit stellen hohe TMAO-Spiegel ein Risiko dar, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (Shan Z et al. 2017).

TMAO und die Ernährungsweise

Im Zusammenhang mit einer gesunden Ernährung (z.B. mediterrane Diät) wird sehr oft Seefisch empfohlen. Es mag kontrovers erscheinen, dass Seefische, die reich an Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren sind, ebenfalls hohe Mengen an TMAO beinhalten. Das TMAO dient der Stabilisierung der Proteine und der Regulation des osmotischen Drucks im Gewebe der Fische. So kommt es zum typischen Fischgeruch durch das gasförmige TMA, wenn das Fischgewebe bei nicht korrekter Lagerung enzymatisch zersetzt wird.

Für die Seafood-Liebhaber hat das zugeführte TMAO möglicherweise positive Effekte im Darm. Es wirkt als Elektrodenrezeptor für Atmungsprozesse der fakultativ anaeroben Bakterien und hemmt indirekt die Freisetzung von TMA aus Cholin und Carnitin, was dem TMA-Lyase-Hemmereffekt ähnelt (Landfald et al. 2017).

Hohe TMAO-Aufnahmen, ausgelöst zum Beispiel durch Fischkonsum, führen zu einem erhöhten Level im Körper



Abb. 4: Seafood beinhaltet hohe Mengen an TMAO.

Info

TMAO und Mikrobiom / Ernährung / Nahrungsergänzung

- Erhöhte TMAO-Spiegel sind nachweisbar bei Menschen, die durch ihr Ernährungsverhalten charakteristische Veränderungen des intestinalen Mikrobioms aufweisen.
- Der regelmäßige Verzehr von tierischen Produkten bewirkt durch die erhöhte Zufuhr von Carnitin, Cholin und Lecithin eine Anpassung des Mikrobioms. Diese zeichnet sich durch eine erhöhte Zellzahl von Keimen aus, die zur TMA-Synthese befähigt sind.
- In diesen Fällen kann auch der Verzehr von carnitinhaltigen Nahrungsmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln zu erhöhten TMAO-Spiegeln führen.
- Vegetarier und Veganer zeigen aufgrund der anderen Zusammensetzung ihres intestinalen Mikrobioms keinen Anstieg der TMAO-Spiegel – auch nicht durch konzentrierte Carnitin-Zufuhr z. B. in Nahrungsergänzungsmitteln.
- Dimethyl-1-butanol, das in kaltgepresstem Oliven- und Traubenkernöl sowie in Rotwein und Balsamico-Essig enthalten ist, hemmt die mikrobielle TMA-Synthese.

Gezielte Nahrungsauswahl hemmt die TMA-Bildung.

Die positive Wirkung einer mediterran ausgerichteten Kost zum Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde mehrfach beschrieben und dokumentiert. So konnte gezeigt werden, dass Dimethyl-1-butanol (DMB), das in kaltgepresstem Oliven- und Traubenkernöl sowie in Rotwein und Balsamico-Essig enthalten ist, die intestinalen TMA-Spiegel senkt. DMB ist ein strukturelles Analogon von Cholin und ein Inhibitor der mikrobiellen TMA-Produktion (Cholin-TMA-Lyase-Inhibitor). Somit existiert eine diätetische und gleichsam schmackhafte Möglichkeit, einer übermäßigen TMAO-Bildung entgegenzuwirken (Wang Z et al. 2015).

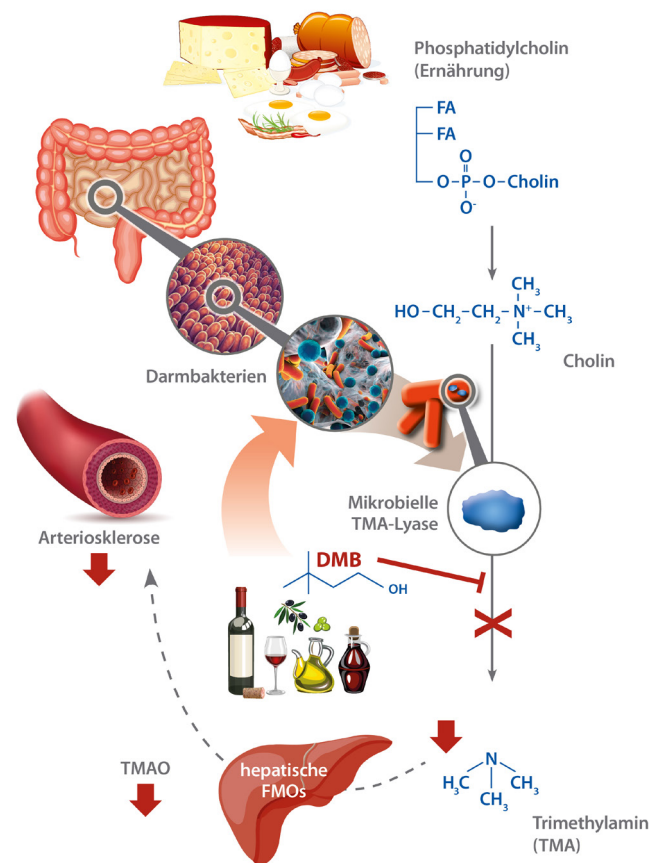


Abb. 5: Die Aufnahme von 3,3-Dimethyl-1-butanol (DMB), das in Nahrungsmitteln wie kaltgepresstem Olivenöl, Balsamico-Essig sowie auch in Rotwein enthalten ist, inhibiert die mikrobielle TMA-Synthese des intestinalen Mikrobioms, gezeigt am Beispiel mit Cholin als Ausgangsstoff.

(Quelle: Wang Z et al. 2015)

Labordiagnostik

Mit der gut etablierten Messmethode LC-MS/MS kann der Biomarker TMAO sowie TMA, Betain und Cholin im Urin bestimmt werden, so dass Gesundheitsrisiken frühzeitig erkannt und entsprechende Präventionsmaßnahmen eingeleitet werden können.

Mittels einer molekulargenetischen Analyse kann der Anteil der gementagenden Bakterien für die Enzyme Cholin-TMA-Lyase und Carnitin-Oxygenase in einer Stuhlprobe bestimmt werden. So kann das TMA-Bildungspotential der Darmbakterien identifiziert und mit entsprechenden therapeutischen Maßnahmen entgegengesteuert werden.

Organix® TMAO

TMA, TMAO, Betain und Cholin

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	1. Morgenurin, angesäuert (Testset)
Besonderheiten:	kein Meeresfrüchte-/Fisch-Konsum mindestens 48 h vor Urinsammlung
Abrechnung und Preise	
GOÄ:	3585.H1, 4078
Preis Selbstzahler:	40,53 Euro
Preis Privatpatienten:	40,88 Euro

TMA-bildende Bakterien

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	Stuhl
Besonderheiten:	keine

Preise auf Anfrage.



Literaturangaben

- Akesson B et al. Pharmacokinetics of triethylamine and triethylamine-N-oxide in man. *Toxicol and Appl Pharm.* 1989; 100(3): 529-538.
- Chen ML et al. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio* 2016;(7);2: e02210-15.
- Duncan SH et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(4):1073-8.
- Estruch R et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-90.
- Hahne D. Intestinale Mikrobiota: Ein „Ökosystem“ mit Potenzial. *Dtsch. Ärzteblatt* 2013; 110(8): A-320.
- Koeth RA et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*, advanced online publication, 2013 Apr 7. doi: 10.1038/nm.3145.
- Landfald B et al. Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2017; 28, 1327309.
- Lever M et al. Betaine and Trimethylamine-N-Oxide as Predictors of Cardiovascular Outcomes Show Different Patterns in Diabetes Mellitus: An Observational Study. *PLoS ONE* 9(12): e114969.
- Rath S et al. Uncovering the trimethylamin-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome* 2017 May 15; 5(1):54.
- Romano KA et al. Intestinal Microbiota Composition Modulates Choline Bioavailability from Diet and Accumulation of the Proatherogenic Metabolite Trimethylamine-N-Oxide. *mBio* 2015; 6(2): e02481-14.
- Senthong V et al. Trimethylamine N-Oxide and Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5: e004237.
- Tang W. Trimethylamine N-Oxide as a Novel Therapeutic Target in CKD *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 8–10.
- Tang W et al. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2014; 124(10): 4204–11.
- Taesuwan et al. The metabolic fate of isotopically labeled trimethylamine-N-oxide (TMAO) in humans. *The Journal of Nutritional Biochemistry* Volume 45, July 2017, Pages 77-82.
- Wang Z et al.: Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell.* 2015 Dec 17;163(7):1585-95.
- Wang Z et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015; 163:1585–95.
- Wei D et al. Simple determination of betaine, L-carnitine and choline in human urine using self-packed column and column-switching ion chromatography with nonsuppressed conductivity detection. *Biomed Chromatogr.* 2018 Feb;32(2).
- Yamashita T. Intestinal Immunity and Gut Microbiota in Atherogenesis. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 110-119.
- Zhilei S et al. Association between microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2017; 106:888-94.

Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN AG sind Sie gut beraten!
Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:

■ **Kundenbetreuung**

bei Fragen zu Service, Befund, (Express-)Versand etc.

Tel. **+49 (0)6131 7205-0**

Fax **+49 (0)6131 7205-100**

info@ganzimmun.de

■ **wissenschaftlicher Außendienst**

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter

Tel. **+49 (0)6131 7205-0**

■ **GANZIMMUN-Akademie**

täglich 8 - 16 Uhr

Tel. **+49 (0)6131 7205-277**

Fax **+49 (0)6131 7205-50277**

seminar@ganzimmun.de

■ **Buchhaltung**

bei Fragen zur Abrechnung von Selbstzahlern
und Privatpatienten

Tel. **+49 (0)6131 7205-132**

bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen

Tel. **+49 (0)6131 7205-178**

buchhaltung@ganzimmun.de

■ **Bestellung von kostenlosen Probennahme-
und Versandmaterialien**

Tel. **+49 (0)6131 7205-201**

Fax **+49 (0)6131 7205-50208**

bestellung@ganzimmun.de

www.ganzimmun.de

Impressum

Herausgeber

GANZIMMUN Diagnostics AG
Hans-Böckler-Straße 109-111
55128 Mainz
DEUTSCHLAND

Tel. +49 (0)6131 7205-0

Fax +49 (0)6131 7205-100

www.ganzimmun.de

info@ganzimmun.de

Ärztlicher Leiter

Dr. med. Ralf Kirkamm

Verantwortlich

Dr. med. Ralf Kirkamm

Autoren

Dr. med. Christoph Milczynski

Michael Martin

Dr. rer. nat. Philipp Mandel

Bildnachweis

shutterstock