

Leitlinie zur molekulargenetischen Diagnostik der hereditären Hämochromatose

Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.

Diese Leitlinie wurde erarbeitet von

Dr. Heinz Gabriel, Osnabrück
Prof. Dr. Manfred Stuhmann-
Spangenberg, Hannover

Vorwort

Die Leitlinie zur molekulargenetischen Diagnostik der hereditären Hämochromatose ist als Ergänzung zu der Leitlinie Molekulargenetische Labordiagnostik des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH) und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) gedacht. Die Leitlinie Molekulargenetische Labordiagnostik (BVDH/GfH) ist als Grundlage verpflichtend.

1. Klinischer Hintergrund

Die hereditäre Hämochromatose (HH; OMIM 235200) ist mit einer Prävalenz von 2-5/1000 die häufigste genetisch bedingte Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung. Durch eine erhöhte Eisenresorption im Dünndarm kommt es zu einer Eisenakkumulation in verschiedenen Organen, insbesondere der Leber, durch die es langfristig zu einer Gewebeschädigung kommt. Klinische Symptome treten i.d.R. zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt auf, wobei männliche Betroffene häufig früher erkranken und auch schwerere Symptome haben. Als Folge einer klinisch manifestierten Hämochromatose treten Diabetes mellitus, Kardiomyopathien, Arthropathien, Infektanfälligkeit, Impotenz und Erschöpfungszustände auf. Aufgrund der starken Anreicherung von Eisen in der Leber besteht für Betroffene das Risiko, eine Leberzirrhose und als Folge ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Die Behandlung von Merkmalsträgern zielt auf den Entzug von Eisen aus dem Körper. Bei regelmäßiger Aderlassbehandlung haben asymptomatische

Merkmalsträger eine normale Lebenserwartung. Bei Patienten, die bereits eine Leberzirrhose oder Diabetes entwickelt haben, ist die Lebenserwartung verkürzt.

Von der hereditären Hämochromatose muss die sekundäre Hämochromatose abgegrenzt werden, bei der die Eisenüberladung eine Folge anderer Erkrankungen ist (Tabelle 1).

2. Wissenschaftlicher Hintergrund und Ätiologie

Die hereditäre Hämochromatose ist eine autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung. Das verantwortliche Gen (*HFE*) liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 und kodiert für ein MHC-1-ähnliches Protein. Es bindet zusammen mit β 2-Mikroglobulin an den Transferrinrezeptor und reguliert so die Transferrin-vermittelte Eisenresorption im Dünndarm.

Eine durch Mutationen des *HFE*-Gens bedingte erhöhte Eisenresorption führt zu einer sukzessiven Eisenanreicherung in den Organen, da es bei Menschen keinen physiologischen Exkretionsmechanismus für Eisen gibt.

3. Diagnostik der Hämochromatose

Prinzipiell kann eine hereditäre Hämochromatose durch eine 1) biochemische Blutuntersuchung, 2) histologische Untersuchung an Leberbiopsat und 3) eine genetische Untersuchung des *HFE*-Gens diagnostiziert werden, wobei die Spezifität und Sensitivität der o.g. Methoden unterschiedlich ist. Ein Vorschlag zur

Tab 1 Ursachen sekundärer Hämochromatosen (Auswahl)

Thalassaemia major
Sideroblastische Anämie
Chronische hämolytische Anämie
Erythrozytentransfusion
Porphyria cutanea tarda
Hepatitis B
Hepatitis C
Alkoholmissbrauch
Nicht-alkoholische Steatohepatitis

Untersuchungsstrategie ist in der Abbildung 1 dargestellt.

3.1 Indirekte serologische Marker einer Eisenüberladung

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass verschiedene Blutparameter auf das Vorliegen einer hereditären Hämochromatose hindeuten können. Folgende Blutparameter sind typischerweise bei Patienten mit Hämochromatose verändert:

Serumferritin: Der Serumferritinwert ist i. d. R. proportional zur Menge des im Körper gespeicherten Eisens. Die Normalwerte liegen zwischen 20 und 100 $\mu\text{g/L}$. Typischerweise ist der Wert bei Patienten mit einer hereditären Hämochromatose deutlich erhöht und liegt oftmals bei $>1000 \mu\text{g/L}$. Dieser Wert wird auch durch Entzündungsprozesse und andere chronische Lebererkrankungen beeinflusst. In Einzelfällen sind Patienten beschrieben worden, die trotz eines erhöhten Eisenspeichers einen normalen Serumferritinwert aufwiesen.

Serumeisenkonzentration (Fe): Meistens ist die Serumeisenkonzentration bei Patienten mit einer hereditären Hämochromatose erhöht ($> 170 \mu\text{g/ml} = 30 \mu\text{mol/L}$). Da die Serumeisenkonzentration nicht mit dem Eisenspeicher korreliert, ist die Aussagekraft dieses Parameters sehr begrenzt.

Transferrin-Sättigung (TS): Die Transferrin-Sättigung ist der aussagekräftigste Serumparameter. Die Transferrinsättigung ergibt sich aus:

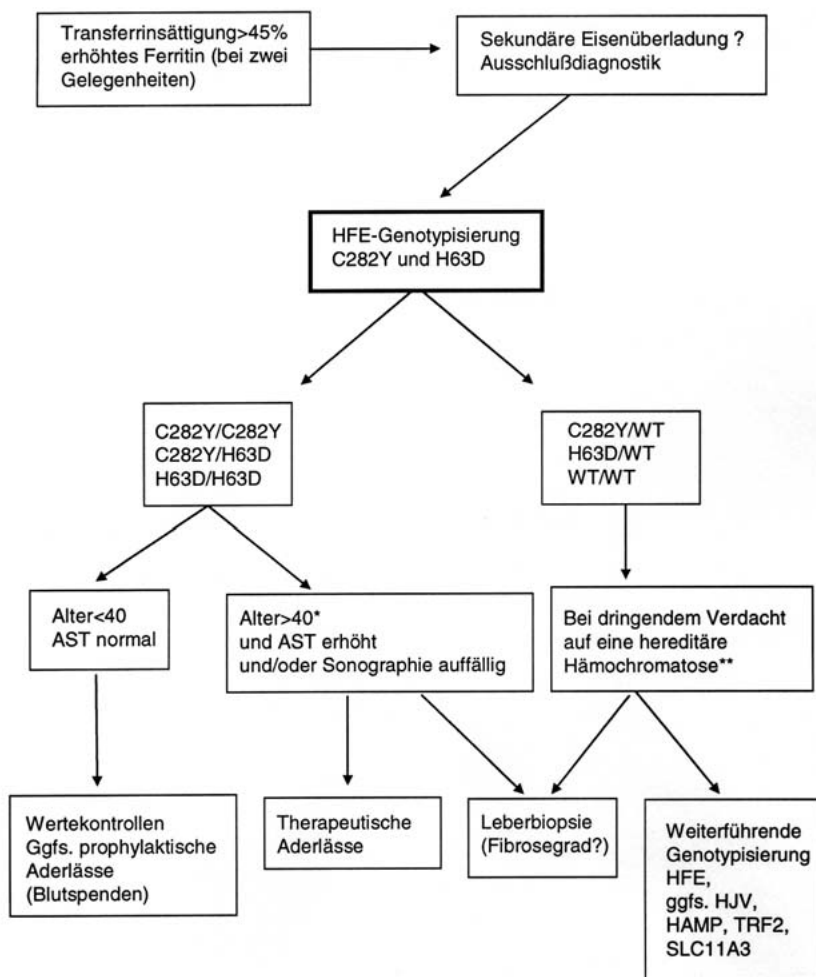


Abb 1 Flussdiagramm Hämochromatose Diagnostik

(erstellt durch H. Gabriel, Ch. Strassburg und M. Stuhmann-Spangenberg).

Den Ausgangspunkt bilden Personen mit erhöhter Transferrinsättigung (TS) und erhöhtem Ferritin. Wenn eine HFE-Genotypisierung ohne vorherige Bestimmung von TS und Ferritin erfolgt ist (z.B. im Rahmen einer Familienuntersuchung), sollte bei allen C282Y homozygoten und C282Y/H63D compound heterozygoten Personen die Untersuchung von TS und Ferritin erfolgen. Bei pathologischen Werten für TS und Ferritin ist dann das Flussdiagramm distal des positiven Genotyps anzuwenden. Sind TS und Ferritin normal, sollten diese Werte im Falle von C282Y Homozygotie in größeren Abständen kontrolliert werden.

Anmerkungen

* Bei Personen mit positivem Genotyp, die jünger als 40 sind, kann je nach Höhe der AST oder Auffälligkeit der Sonographie ebenfalls die Einleitung therapeutischer Aderlässe und gegebenenfalls die Durchführung einer Leberbiopsie notwendig sein, insbesondere bei sehr hohem Ferritin und TS.

** Dringender Verdacht z. B. bei auffälliger Sonographie und erhöhter AST. Patienten mit der dringenden klinischen Verdachtsdiagnose Hämochromatose sollten unabhängig vom Ergebnis der HFE-Genotypisierung fachärztlich (Internist/Hepatologe) betreut werden.

$$TS = \frac{\text{Serumeisenkonzentration (Fe)}}{\text{Gesamteisenbindungskapazität (TIBC)}}$$

Da die Bestimmung des Parameters TIBC aufwendig und nicht Teil der Blutroutineanalyse ist, kann alternativ der Wert für die ungesättigte Eisenbindungskapazität (UIBC) herangezogen werden. Hierbei besteht folgender Zusammenhang:

$$TS = \frac{\text{Serumeisenkonzentration (Fe)}}{(\text{Serumeisenkonzentration} + \text{UIBC})}$$

Die Transferrinsättigung hat in Bezug auf das Vorliegen einer Hämochromatose die größte Aussagekraft. Bei einer TS > 45% beträgt die Sensitivität 0.98 für den Nachweis einer hereditären Hämochromatose. Bei Frauen ist die Sensitivität etwas geringer.

3.2 Leberbiopsie

Vor der Identifikation des HFE-Gens stand der Nachweis einer hereditären Hämochromatose anhand von Leberbiopsaten im Vordergrund der Diagnostik. Wegen der Eingriffsrisiken sollten Leberbiopsien möglichst vermieden werden. Dennoch kann trotz der Möglichkeit einer molekulargenetischen Diagnose **in Einzelfällen** die Durchführung einer Leberbiopsie

sinnvoll sein. Sie sollte jedoch immer nur nach und nie vor einer molekulargenetischen Diagnose erfolgen. Sie sollte nicht durchgeführt werden, nur um einen positiven Befund der Serumparameter und der molekulargenetischen Untersuchung lediglich zu bestätigen.

Folgende Situationen können im Einzelfall eine Leberbiopsie rechtfertigen:

- bei positivem molekulargenetischen Befund: wenn Serumeisenparameter (TS > 45%, Serumferritin > 1000 µg/L), Alter des Patienten (> 40 Jahre), auffällige Leberwerte (abnormer AST-Wert) und/oder weitere Risikofaktoren (z.B. Alkoholmissbrauch, Hepatitisinfektion) eine deutlich Leberschädigung vermuten lassen und das Ausmaß der Leberschädigung (Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom) mit nicht-invasiven Methoden nicht ermittelt werden kann;
- bei negativem oder nicht eindeutigen molekulargenetischen Befund: wenn die klinischen Parameter (siehe oben) stark auf eine Eisenüberladung hinweisen und aufgrund weiterer nicht-invasiver Untersuchungen nicht entschieden werden kann,

ob eine hereditäre oder eine sekundäre Hämochromatose vorliegt.

Die Bewertung der Notwendigkeit einer Leberbiopsie soll im Einzelfall durch den behandelnden Internisten erfolgen. Neben der histologischen Darstellung der Eisenakkumulation ist insbesondere die biochemische Bestimmung der hepatischen Eisenkonzentration (HIC) aussagekräftig. Die Methodik ist bei Deugnier et al. (1993), Ludwig et al. (1993) und Olynyk et al. (1994) dargestellt.

3.3 Genetische Diagnostik

Bei einem Verdacht auf Vorliegen einer hereditären Hämochromatose geht es zunächst um den Nachweis oder Ausschluss der HFE-Mutationen C282Y und H63D. Die Allelfrequenz in der deutschen Bevölkerung beträgt 3,9 % für C282Y bzw. 14,8% für H63D (Merryweather-Clarke et al., 1997; Bacon et al. 1999).

Für die verschiedenen Genotypen liegen folgende Daten vor:

C282Y/C282Y

85-90% aller Patienten mit HH sind homozygot für C282Y. Dieser Genotyp hat keine vollständige Penetranz: Obwohl die überwiegende Mehrheit

Tab 2 Übersicht über die genetische Heterogenität der Hämochromatose:

Typ	Gen	Erbgang
Typ 1 (hereditäre Hämochromatose)	HFE	autosomal rezessiv
Typ 2A (juvenile Hämochromatose)	HJV	autosomal rezessiv
Typ 2B (juvenile Hämochromatose)	HAMP	autosomal rezessiv
Typ 3	TRF2	autosomal rezessiv
Typ 4	SLC11A3	autosomal dominant
Typ 5	H-Ferritin	autosomal dominant

der Merkmalsträger im Laufe des Lebens auffällige Eisenserumparameter entwickelt, erkrankt nur ein Teil der homozygoten Genträger an einer klinisch manifesten Hämochromatose. Eine genaue prozentuale Angabe der Penetranz ist nicht möglich, da verschiedene Studien extrem unterschiedliche Werte ermittelt haben. Die Penetranz ist bei Männern höher als bei Frauen. Bei klinischem und/oder laborchemischem Verdacht auf HH kann diese Diagnose bei Nachweis der Homozygotie für C282Y als bestätigt gelten.

C282Y/H63D

3-5% aller Patienten mit HH weisen diesen Genotyp auf (Compound-Heterozygotie). Die Penetranz ist gering, da nur 1-2 % erkranken (Rochette et al., 1999). Der Nachweis dieses Genotyps bei symptomatischen Patienten kann als Bestätigung einer HH angesehen werden, wenn eine sekundäre Hämochromatose ausgeschlossen werden kann.

C282Y/+

Eine heterozygote C282Y-Mutation ist nicht mit einem erhöhtem Erkrankungsrisiko assoziiert.

H63D/H63D

Auch für diesen Genotyp ist die Penetranz gering. Nach Ausschluss einer sekundären Hämochromatose kann dieser Genotyp als Bestätigung einer HH angesehen werden, wobei symptomatische Merkmalsträger nur eine geringe Eisenakkumulation haben.

3.3.1 Weitere Mutationen im HFE-Gen

Bis heute wurden ca. 20 verschiedene Mutationen im *HFE*-Gen beschrieben. Für die meisten dieser Mutationen ist die Prävalenz in verschiedenen Populationen nicht bekannt. Auch ist die klinische Relevanz im Einzelnen nicht gesichert. Ebenso kann aufgrund der geringen Datenmenge keine Aussage zur Penetranz dieser Mutationen gemacht werden.

Aus diesen Gründen ist eine weiterführende Mutationsanalyse nur in folgenden Situationen gerechtfertigt:

- Aufgrund des ethnischen Hintergrunds eines Patienten mit klinisch manifestierter Hämochromatose kann eine andere als die unter 3.3 aufgeführten Mutationen vermutet werden.
- Bei Patienten mit klinisch-bestätigter Hämochromatose, bei denen die Mutation C282Y heterozygot nachgewiesen wurde **und** bei denen weitere Faktoren (z.B. Tranferinsättigung >50% und Ferritinwert >200 µg/L; positive Leberbiopsie) auf eine **hereditäre** Hämochromatose hindeuten.
- Wenn eine Leberbiopsie den eindeutigen Befund auf Vorliegen einer HH ergab, kann ebenfalls eine weiterführende Mutationsanalyse des *HFE*-Gens in Betracht gezogen werden.

3.4 Weitere erbliche Formen der Hämochromatose

Wegen ihrer Seltenheit und der unzureichenden Daten zu der Hämochromatose Typ 2-5 (Tabelle 2) sollen diese Formen durch die vorliegende Leitlinie nicht erfasst werden.

4. Welche Personen sollten auf Vorliegen von Mutationen im HFE-Gen untersucht werden?

Für folgende Personengruppen ist eine genetische Untersuchung auf Mutationen im *HFE*-Gen zu empfehlen:

Symptomatische Patienten:

- Personen mit ungeklärter Lebererkrankung, bei denen mindestens einer der unter 3.1 genannten Serummarker auffällig ist;
- Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus mit Hepatomegalie und mindestens einem auffälligen Serummarker;
- untypische Arthropathie (< 60 Jahre), unerklärbare Herzerkrankung oder männliche Impotenz bei mindestens einem auffälligen Serummarker;
- Personen mit einer Leberzirrhose, die nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist (z.B. Hepatitisinfektion, Alkoholmissbrauch) und mindestens einem auffälligen Serumpa-rameter.

Asymptomatische Personen:

- Verwandte 1. Grades von Personen mit bestätigter hereditärer Hämochromatose (>= 18 Jahre);

- Personen mit mindestens einem auffälligen Serumeisenmarker (während Routine-Blutuntersuchung);

5. Genotypisierung

Für die molekulargenetische Diagnostik einer hereditären Hämochromatose steht eine Vielzahl zuverlässiger Testmethoden zur Verfügung. Im Befundbericht sollte die eingesetzte Methode genannt werden und auch welche Mutationen durch das Verfahren erfasst wurden.

Die Mutationen C282Y und H63D lassen sich mittels PCR, Restriktionsverdau und Agarosegelelektrophorese (RFLP-Analytik) nachweisen. Hierbei ist auf einen vollständigen Verdau des PCR-Produkts zu achten, was mit entsprechenden Kontrollen zu überprüfen ist.

Die Methodik ist u.a. bei Merryweather-Clarke et al. (1997), Feder et al. (1996), Carella et al. (1997) und Mura et al. (1999) beschrieben.

Derweil sind einige kommerzielle Nachweisverfahren von verschiedenen Anbietern auf dem Markt. Werden diese Verfahren entsprechend den Herstellervorgaben verwendet, bieten sie eine hohe diagnostische Sicherheit. Hier ist darauf zu achten, dass ältere Testverfahren nicht zwischen den Mutationen H63D und S65C unterscheiden können. Solche Verfahren sollen nicht mehr verwendet werden.

Bei der Entwicklung und Verwendung anderer Testverfahren (z.B. HPLC, ARMS-PCR) muss die Validität der Methode durch eigene Untersuchungen verifiziert sein. Insbesondere eine eindeutige Unterscheidung der Mutation H63D und S65C muss durch die Methodik gewährleistet sein.

6. Wissenschaftlich begründete humangenetische Beurteilung molekulargenetischer Befunde

Die Befunderstellung einer molekulargenetischen Postnatal- und Pränataldiagnostik bedarf einer wissenschaftlich begründeten humangenetischen Beurteilung. Sie sollte eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

fundes und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

6.1 Die schriftliche humangenetische Beurteilung eines molekulargenetischen Befundes sollte auch für Ärzte ohne humangenetisches Spezialwissen verständlich sein. Der Befund selbst und die Schlussfolgerungen müssen klar hervorgehoben sein und die diagnostische Fragestellung muss beantwortet werden. Gegebenenfalls muss im Befundbericht auf die genetische Beratung und ihre Bedeutung im Hinblick auf die Konsequenzen des erhobenen Befundes für den Untersuchten und dessen Familie hingewiesen werden.

6.2 Im Einzelnen sollte die schriftliche humangenetische Beurteilung eines molekulargenetischen Befundes Folgendes enthalten:

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl (z. B. 1 von 2);
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des verantwortlichen Laborleiters;
- Name und Adresse des anfordernden Arztes, der Klinik, des Instituts etc.;
- Befunddatum;
- Name und Geburtsdatum der untersuchten Person, gegebenenfalls deren ethnische Zugehörigkeit (wegen der eventuellen Bedeutung für die Wahrscheinlichkeit eines Mutationsausschlusses, wenn keine Mutation gefunden wird), Labornummer oder Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung der untersuchten Person bzw. Probe;
- Art des eingesandten Untersuchungsmaterials (z.B. EDTA-Blut, Amnionzellen, Chorionzotten etc.);
- Entnahmedatum wenn bekannt;
- Eingangsdatum;
- Angabe der Diagnose oder Verdachtsdiagnose und der Indikation bzw. diagnostischen Fragestellung;

- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors;
- angewandte Methode(n) und Untersuchungsumfang (Benennung der untersuchten Mutationen, Detektionsrate unter Berücksichtigung der Ethnizität);
- kurze und eindeutige Angabe des Untersuchungsergebnisses als Genotyp in der international gültigen Nomenklatur;
- Angabe von Polymorphismen nur dann, wenn dies zur Erfüllung des Untersuchungsauftrags erforderlich ist oder wenn zur Abklärung des Befundes nach dem Stand der Wissenschaft auch die Untersuchung verwandter Personen erforderlich war;
- an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zur klinischen Bedeutung des Befundes;
- ggf. Empfehlung zu weiteren Untersuchungen oder Untersuchungen von Familienangehörigen oder des Partners;
- Unterschrift der verantwortlichen Person/en.

Referenzen

Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH: Molecular medicine and hemochromatosis: At the crossroads. *Gastroenterology* 116: 193-207.

Carella M, Ambrosio L, Totaro A, Grifa A, Valentino MA, Piperno A, Girelli D, Roetto A, Franco B, Gasparini P, Camaschella C: Mutation analysis of the HLA-A gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet.* 1997; 60: 828-832

Deugnier YM, Turlin B, Powell LW, Summers KM, Moirand R, Fletcher L, Loreal O: Differentiation between heterozygotes and homozygotes in genetic hemochromatosis by means of a histological hepatic iron index: a study of 192 cases. *Hepatology* 1993; 17: 30-34

Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Eliis MC et al.: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399-408

Ludwig J, Batts K, Moyer T, Baldus W, Fairbanks V: Liver biopsy diagnosis of homozygous hemochromatosis: a diagnosis algorithm. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 263-267

Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJ: Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J. Med. Genet.* 1997; 34: 275-278

Mura C, Raguene O, Ferec C: *HFE* mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implications in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999; 93: 2502-2505

Olynyk JK, O'Neill R, Britton RS, Bacon BR: Determination of hepatic iron concentration in fresh and paraffin-embedded tissue: diagnostic implications. *Gastroenterology* 1994; 106: 674-677

Rochette J, Pointon JJ, Fisher CA, Perera G, Arambepola M, Arichchi DS, DeSilva S, Vandwalle JL, Monti JP, Old JM, Merryweather-Clarke AT, Weatherall DJ, Robson KJ: Multicentric origin of hemochromatosis gene (*HFE*) mutations. *Am J Hum Genet* 1999, 64(4): 1052-1062

Verfahren zur Konsensbildung

Diese Leitlinie wurde erarbeitet von Dr. Heinz Gabriel, Osnabrück und Prof. Dr. Manfred Stuhmann-Spangenberg, Hannover

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte unter Beteiligung folgender Institutionen und Personen:

Kommission zur Überarbeitung von Leitlinien
Prof. Dr. Gerhard Wolff, Freiburg (Sprecher),
Prof. Dr. Karsten Held, Hamburg,
Prof. Dr. Manfred Stuhmann-Spangenberg, Hannover,
Prof. Dr. Klaus Zerres, Aachen

Die Verfasser bedanken sich bei PD Dr. Christian Strassburg, Hannover, für die Mitarbeit bei der Erstellung des Flussdiagramms Hämochromatose Diagnostik.

Genehmigt von der Mitgliederversammlung und dem Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH) und vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH).

Anschrift der Verfasser

Dr. rer. nat Heinz Gabriel
Zentrum für Medizinische Genetik
Caprivistr. 30
49076 Osnabrück
Tel. 0541-80019903
FAX 0541-80019905

Prof. Dr. med. Manfred Stuhmann-Spangenberg
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str.1
30625 Hannover
Tel. 0511-532 3719
Fax 0511-532 5865

Erstellungsdatum

2006

Überprüfung geplant

2008

Anzeige



Die MCL Medizinische Laboratorien gehören zu den führenden medizinisch-diagnostischen Laboratorien in der Schweiz. Mit über 170 Mitarbeitenden gewährleisten wir Diagnostik auf höchstem Niveau.

Zur Verstärkung unseres Zytogenetik-Teams in Niederwangen (bei Bern) suchen wir eine/einen

Zytogenetikassistentin/ Zytogenetikassistenten

Ihre Aufgaben

In dieser Funktion setzen Sie verschiedene Kulturen an, führen Chromosomenanalysen durch und bereiten die Befunde vor. Auch erstellen Sie Karyotypbilder.

Ihr Profil

Sie verfügen über mehrere Jahre Laborerfahrung in der Zytogenetik und haben Kenntnisse und praktische Erfahrung in der Prä- und Postnataldiagnostik – von Vorteil auch in der FISH-Technologie gesammelt. Sie sind eine engagierte, teamfähige Persönlichkeit, arbeiten gerne selbständig, sind aufgestellt und flexibel. Gute Englischkenntnisse setzen wir voraus.

Unverbindliche Fachauskünfte erteilt Ihnen:

Herr Dr. Franz Binkert Tel. +41 31 328 78 52 oder bif@mcl.ch

Wir freuen uns auf Ihre schriftliche Bewerbung.

MCL Medizinische Laboratorien, Dr. Franz Binkert,
Freiburgstrasse 634, 3172 Niederwangen, Schweiz
www.mcl.ch