

Antikörperantwort auf nicht therapierte und therapierte *Helicobacter pylori*-Infektionen

Antibody Response to *Helicobacter pylori*-Infections in Patients without and with Therapy

Regina Tegeler, F. E. Lüdtké*, F. E. Bauer**, A. Schauer*** und Marianne Scriba

Medizinaluntersuchungsamt, *Allgemeinchirurgische Klinik, **Abteilung für Klinische Pharmakologie und ***Pathologisches Institut der Universität Göttingen

Zusammenfassung:

*Eine hohe Korrelation zwischen Antikörperbildung, enzymimmunologisch bestimmt, und kulturell nachgewiesener *Helicobacter pylori* (H. p.)-Infektion in Antrumbiopsien wurde bei 196 Patienten mit Abdominalerkrankungen festgestellt. 96% der kulturell positiven Probanden und 39% der kulturell negativen hatten Antikörper.*

7 Patienten aus einer Therapiegruppe mit verschiedenen Chemotherapien wurden für Antikörperverläufe ausgewählt. Die Verläufe wurden über 15–20 Monate verfolgt. Der serologische Test erwies sich als Bestätigung einer erfolgreichen Behandlung der Infektion und kann als Therapiekontrolle dienen.

Schlüsselwörter:

Helicobacter pylori – Elisa – serologische Verlaufskontrolle

Summary:

*The correlation of antibodies against *Helicobacter pylori* (H. p.), determined by an Elisa, and H. p.-infection demonstrated by culture of antrum biopsies were evaluated in 196 patients with various abdominal diseases. 96% of H. p.-infected and 39% of culturally negative patients had antibodies against the bacterium.*

7 patients, undergoing chemotherapy were followed serologically for 15–20 months. Results indicate, that antibody determination can be used to control the success of therapy.

Keywords:

Helicobacter pylori – Elisa – serological follow-up

Einleitung

1983 berichteten Warren und Marshall (19) über spiralige, gramnegative Bakterien, die aus Antrumbiopsien isoliert wurden. Sie gaben den Bakterien wegen der biochemischen und morphologischen Ähnlichkeit mit *Campylobacter* und ihrer Ansiedlung im Antrum den Namen *C. pylori*, der 1989 offiziell in *Helicobacter pylori* geändert wurde. Marshall bewies die Infektiosität des Bakteriums in einem Selbstversuch (11). Mehrere Autoren ordnen H. p. die Rolle eines pathogenen Faktors in der Entstehung und der Persistenz der chronischen Gastritis vom Antrumtyp zu (Gastritis Typ B) (7, 11, 12, 13, 14, 18). H. p. scheint neben den Faktoren Pepsin und Säure die gastritisassoziierte Ulkuserkrankung zu begünstigen, da eine H. p. Abtötung mit einer Ulkuszrezidivprophylaxe vereinbar ist (4, 12). H. p. wird nur in geringem Prozentsatz (0–14%) in der Schleimhaut gesunder Kontrollpersonen gefunden (9, 13, 18).

Über die Aufteilung der humoralen Immunantwort in die einzelnen Immunglobulinklassen liegen bereits einige Studien vor (17, 20, 21). Die Immunantwort besteht hauptsächlich aus IgG; IgA wird schwach und IgM wird in nicht nachweisbaren Mengen gebildet.

Titerverläufe von therapierten Patienten wurden bisher kaum publiziert und bis auf eine Arbeit (5) auch nur über kurze Zeiträume verfolgt (3, 17, 20).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Antikörperbildung bei nicht therapierten Erkrankten und Titerverläufe von therapierten Patienten über einen Zeitraum von 15–20 Monaten untersucht.

Material und Methoden

Das Vorkommen von H. p.-Infektionen wurde bei einer großen Patientenanzahl mit definiertem klinischem Er-

Tab. 1: Antikörpernachweis bei kulturell positiven und negativen Patienten

	Patienten n	Elisa		
		AK-positiv	AK-grenzwertig	AK-negativ
kulturell H. p. positiv	80	72 (90%)	5 (6%)	3 (4%)
kulturell H. P. negativ	116	36 (33%)	7 (6%)	71 (61%)

krankungsbild im Abdominalbereich untersucht und bereits veröffentlicht (10). H. p.-Infektionen wurden kulturell, mikroskopisch und biochemisch mittels Ureasebestimmung im Biopsiematerial nachgewiesen. Bei einer ausgewählten Anzahl von Patienten wurde der H. p.-Status zusätzlich indirekt mit einem ¹³C-Harnstoffatemtest bestimmt. Von allen Patienten wurde, so weit wie möglich, Blut zur Antikörperbestimmung entnommen.

Zur H. p.-Anzucht aus Biopsiematerial wurden Columbiakochblutplatten als nicht selektives Medium und parallel dazu supplementierte Columbiakochblutplatten als Selektivmedium nach J. C. Dent und C. A. McNulty (1) benutzt. Die Kulturplatten wurden 5–7 Tage bei 37°C in einer reduzierten Sauerstoffatmosphäre (Campy-Pak, BBL, Microbiology Systems, Cockeysville, USA) inkubiert.

Der Transport der Proben erfolgte im Port-A-Cul-Medium (BBL, Microbiology Systems, Cockeysville, USA); sie wurde sofort nach Entnahme ins Labor gebracht. Von jedem Patienten wurden 2 Biopsien parallel entnommen. Die Biopsien wurden mit einem kleinen Pistill in Eppendorfhütchen in physiologischer NaCl zermörsert. Die so zerkleinerten Proben wurden auf die Anzuchtmedien gepumpt; gleichzeitig wurde ein Präparat angelegt und auf die übriggebliebene Flüssigkeit im Eppendorfhütchen Harnstoffmedium mit Indikator (Christensenmedium mit Indikator) gegeben. Die Ureaseaktivität wurde nach 12 Stunden bei 37°C abgelesen.

Feine, wie kleinere Tautropfen aussehende Kolonien auf den Anzuchtmedien wurden morphologisch mittels eines Fuchsinpräparates und biochemisch mit einem Urease-, Katalase- und Oxidasenachweis als H. p. charakterisiert.

Tab. 2: Antikörperantwort von Kontrollgruppen

	Patienten n	Elisa		
		AK-positiv	AK-grenzwertig	AK-negativ
Blutspender- seren	100	24 (24%)	–	76 (76%)
Kinderseren 0–17 Jahre	102	16 (16%)	–	86 (84%)

Elisa: Als Antigen für den indirekten Elisa wurde ein Säureextrakt (HCL-Glycin) nach Goodwin und Marshall (6) verwendet.

Flachbodenmikrotiterplatten (Nunc GmbH, Wiesbaden-Biebrich) wurden mit Antigen in 0,1 M Carbonatpuffer, pH 9,5 über Nacht bei 4°C beschichtet (100 µl/Napf). Danach wurde 5x mit PBS-Tween (0,05% Tween 20) gewaschen. Unspezifische Bindungsstellen wurden 2 Stunden bei 37°C mit PBS-Tween mit 10% Magermilchpulver blockiert. Der Blockierungspuffer wurde nur abgesaugt. Die 10⁻³ in PBS-Tween mit 1% Magermilchpulver verdünnten Patientenserum wurden über Nacht bei 4°C inkubiert. Ein Waschschritt mit 5x Waschen wurde angeschoben. Als zweiter Antikörper diente ein in Rinderserumalbumin-PBS verdünntes anti-human-Immunglobulin peroxidasekonjugiert (Tago Inc., Burlingame, USA, und Medac GmbH, Hamburg). Das Konjugat wurde eine Stunde bei 37°C inkubiert. Danach wurde 5x mit PBS-Tween gewaschen. Als Substrat wurde Orthophenylendiamindihydrochlorid (Dako Diagnostika, Hamburg) eingesetzt. Die optimalen Konzentrationen der einzelnen Reagenzien wurden durch Schachbretttitration ermittelt. Die Extinktionen wurden bei 490 nm gemessen.

Der Grenzwert des Elisas wurde festgelegt mit Hilfe eines positiven Standards und 10 negativer Kontrollseren ((\bar{x} + 3 s)²). Eine Elisaeinheit entspricht einer Extinktion von 0,01 ab dem festgelegten Grenzwert. Testextinktionen unter einer Elisaeinheit wurden negativ bewertet, Extinktionen $\geq 1 < 10$ Elisaeinheiten wurden grenzwertig und Extinktionen ≥ 10 Elisaeinheiten wurden positiv befundet. Alle Seren wurden doppelt angesetzt.

Harnstoffatemtest: Der von Graham et al. 1987 (8) entwickelte ¹³C-Harnstoffatemtest wurde in veränderter Form eingesetzt. Daten zu diesem Test wurden von unserer Arbeitsgruppe bereits veröffentlicht (2).

Histologische Beurteilung: Erfolgte in Anlehnung an die Klassifikation nach Remmele (16) und Rauws et al. (15).

Ergebnisse

Antrumschleimhautbiopsien einer großen Anzahl endoskopierter nicht therapierter Patienten mit unterschiedlichen Abdominalerkrankungen wurden kulturell auf ihren H. p.-Status untersucht (10). In 196 Patientenserum aus diesem Kollektiv wurden enzymimmunologisch Antikörper gegen H. p. bestimmt. Von 80 kulturell H. p. positiven Probanden zeigten 96% und von 116 kulturell negativen 39% Antikörper (Tab. 1). Als Kontrollseren dienten 100 Blutspender- und 102 Kinderseren. 24% der Blutspender- und 16% der Kinder im Alter von 1–17 Jahren hatten Antikörper (Tab. 2).

In Tab. 3 werden Titerverläufe von 7 Patienten dargestellt, wobei Antikörpertiter-, Zeit-, Therapie-, Kultur-, HAT- und Endoskopiedaten gegenübergestellt werden.

Bei den Patienten 1, 2 und 3, die mittel- bis hochgradige Antrumgastritiden aufwiesen, fielen die Antikörpertiter

Tab. 3: Antikörperverläufe bei therapierten Patienten

Patient	Zeitpunkt (in Mo.)	Elisa-Einheiten	Therapie	Kultur	HAT	Endoskopie	Histologie 0-10	B
1	0	>130	FAM	+	erosive	9	2	
	1	>130	CBS + AM + ME	+	Gastr.	10	2	
	3	>130	-	-	o.B.	4	2	
	4	>130	-	-	o.B.	7	3	
	6	> 89	-	-	o.B.	5	2	
	9	> 47	-	-	o.B.	3	2	
	15	> 7	-	-	o.B.			
2	0		CBS	+	+	o.B.		
	0,5	95	CBS	+	-	o.B.	5	2
	1	102	CBS	+	+	o.B.	5	2
	2	106	AM	+	+	o.B.	5	3
	3	66	-	+	+	o.B.	5	2
	4	39	CBS + AM + ME	+	+	o.B.	5	2
	5	40	-	-	-	o.B.	3	3
	9	>1	-	-	-	o.B.	3	2
	11	>1	-	-	-	o.B.	4	2
	18	>1	-	-	-	o.B.	3	1
3	0	75	FAM	+	+	o.B.	3	1
	1	111	AM	+	+	o.B.	7	1
	2	79	-	+	-	o.B.	2	1
	3	63	CBS + AM + ME	+	+	o.B.	2	1
	4	40	-	-	-	o.B.	2	1
	9	>1	-	-	-	o.B.	3	2
	13	>1	-	-	-	o.B.	4	2
4	0		FAM	+		Ulcerus ventriculi		
	1	61	FAM + ME	+	+	o.B.	7	3
	3	45	CBS + AM + ME	+	+	o.B.	8	2
	4	27	-	-	-	o.B.	3	3
	5	21	-	-	-	o.B.	5	0
	9	13	-	-	-	o.B.	4	2
	12	1,2	-	-	-	o.B.	4	3
	16	<1	-	-	-	o.B.	3	2
5	0	>130	FAM	-	+	Ulcerus ventriculi	7	2
	2	>130	AM	+	+	o.B.	7	3
	3		CBS	-	-	Ulcerus ventriculi	4	4
	4	>130	FAM	-	-	o.B.	4	2
	5		CBS + AM + ME	-	+	o.B.	8	3
	6	>130	-	-	-	o.B.	4	3
	8	> 88	-	-	-	o.B.	3	3
	13	> 88	-	-	-	o.B.	3	1
	20	> 67	-	-	-	o.B.	4	1
6	0	>130	FAM + ME	+	+	Ulcerus duodeni	8	2
	1	>130	CBS + AM + ME	+	+	o.B.	9	1
	2	>130	-	-	-	o.B.	4	1
	3	>130	FAM	-	-	o.B.	3	2
	4	>130	-	-	-	o.B.	3	2
	6	>130	-	-	-	o.B.	4	1
	9	>126	-	-	-	o.B.	3	3
	15	>113	-	-	-			
7	0	>130	FAM + AM	+	+	Ulcerus duodeni	6	2
	1	>130	-	+	+	o.B.	5	2
	1,5	>130	CBS + AM + ME	-	+	o.B.	5	
	2,5		-	-	-	o.B.	5	3
	3,5	>130	-	-	+	o.B.	8	3
	7,5	>130	-	+	+	o.B.	6	3
	14,5	>130	-	+	+	erosive Duodenitis	6	2
	15,5	>130	-	+	+	Ulcerus duodeni	8	1
	16,5	>130	-	+	+	o.B.	3	2

FAM: Famotidin (Pepdul); CBS: Wismutoxidsalicylat (Peptobismol); AM: Amoxycillin (Clamoxyl); ME: Metronidazol (Clont); CBS + AM + ME: Triplekombination; B1: Oberflächengastritis; B2: Oberflächengastritis mit beginnender Schleimhautatrophie; B3: Oberflächengastritis mit partieller Schleimhautatrophie; B4: chronisch atrophische Gastritis; B5: Magenschleimhautatrophie; 0-10: Dichte des entzündlichen Infiltrats: Lymphozyten/Plasmazelle, - gering -, mittel -, hochgradige Gastritis

nach 13, 15 und 18 Monaten in den grenzwertigen bzw. negativen Bereich ab. Kultur, HAT und Endoskopiebefunde blieben negativ. Patient 4, zu Beginn der Behandlung mit einem *Ulcus ventriculi*, wurde 11 Monate nach erfolgreicher Behandlung Antikörper negativ.

Bei Patient 5 mit einem *Ulcus ventriculi* fiel der Antikörpertiter nach Behandlung mit der Dreierkombination nach 4 Monaten ab. Patient 6 mit einem *Ulcus duodeni* sprach nur schwach auf eine Triplekombinationsbehandlung an. Die Antikörpertiter blieben über einen Zeitraum von 15 Monaten signifikant hoch. Patient 7, anfänglich mit einem *Ulcus duodeni*, blieb über 16,5 Monate Antikörper hoch positiv. Kurze Zeit nach verabreichter Dreierkombination wurde die Kultur und der HAT wieder positiv und ein Ulkusrezidiv trat nach einigen Monaten wieder auf.

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine starke Korrelation zwischen kulturellem H. p.-Nachweis und einer Antikörperantwort (96%) und bestätigen damit die Befunde von Rolke et al. und von Wulffen et al. (17, 20, 21). Die serologischen Titerabfälle gehen eindeutig mit einer H. p.-Eliminierung einher (Beispiel: Pat. 1, 2, 3 und 4). 1–5 Monate nach erfolgreicher Behandlung stellt sich ein signifikanter Abfall ein, der jedoch sehr langsam über einen Zeitraum von 5–14 Monaten den negativen Bereich erreicht. Die wenigen Titerverläufe, die in der Literatur beschrieben wurden (3, 17, 21) sind fast alle über einen kürzeren Untersuchungszeitraum mittels Elisa erstellt worden und mit dieser Arbeit nicht direkt zu vergleichen. Bei Faulde et al. (3) fehlt der Vergleich des kulturellen H. p.-Nachweises mit dem Antikörperverlauf. Nur in einer kürzlich erschienenen Publikation von Glupczynski et al. (5) werden Titerverlaufsdaten von 247 Patienten in zwei Ergebnisgruppen präsentiert, die einmal aus Daten von Patienten mit erfolgreicher H. p.-Eliminierung und zum anderen mit anhaltender H. p. Infektion bestehen. Die hier beschriebenen Abfallszeiten der Antikörpertiter sind mit unseren vergleichbar.

Bei den Patienten 5 und 6, bei denen der Antikörpertiter nur langsam absinkt, bleibt abzuwarten, ob der Titer weiterhin abfällt. Bei Patient 7 trat bei gleichbleibendem hohem Antikörpertiter zunächst ein H. p.-Rezidiv und danach ein *Ulcus duodeni*-Rezidiv auf.

Eine Bestimmung der Antikörpertiter scheint uns geeignet, den Erfolg einer Therapie der H. p.-Infektion zu kontrollieren und kann Endoskopiedaten, HAT-Ergebnisse

und histologische Beurteilungen ergänzen oder teilweise ersetzen. Das serologische Testverfahren könnte als H. p.-Screening bei Risikopatienten und bei Kleinkindern als Endoskopieersatz eingesetzt werden.

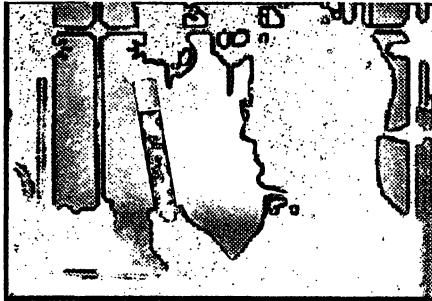
Schrifttum:

1. Dent, J. C., Mc. Nulty, C. A. (1988): Evaluation of a new Selective Medium for *Campylobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 7, 555.
2. Eggers, R. H., Kulp, A., Tegeler, R., Lüdtke, F. E., Lepsiens, G., Meyer, B., Bauer, F. E. (1990): A methodological analysis of the ^{13}C -ureabreath test for detection of *Helicobacter pylori* infections. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2, 437.
3. Faulde, M., Putzker, M., Mertes, T., Sobe, D. (1991): Evaluation of an immunofluorescence assay for specific detection of immunoglobulin G antibodies directed against *Helicobacter pylori*, and antigenic cross-reactivity between H. pylori and *Campylobacter jejuni*. *J. Clin. Microbiol.* 29, 323.
4. Gilligan, D. et al. (Göteborg 1987): *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers an eighteen month follow-up study. In: The IVth International Workshop on *Campylobacter* Infections. Abstract No. 235.
5. Glupczynski, Y., Burette, A., Goossens, H., De Prez, C., Butzler, J. P. (1992): Effect of Antimicrobial Therapy on the Specific Serological Response to *Helicobacter pylori* Infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 7, 583.
6. Goodwin, C. Stewart et al. (1987): Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for *Campylobacter pyloridis*: Correlation with Presence of C. pyloridis in the Gastric Ulcerosa. *J. Infect. Dis.* 4, 155.
7. Graham, D. Y., Klein, P. D. (1987): *Campylobacter pyloridis* gastritis. The past, the present and speculations of the future. *Amer. J. Gastro.* 82, 283.
8. Graham, D. Y., Klein, P. D., Evans, D. J., Evans, D. G., Alpert, L. C., Opekun, A. R., Boutton, T. W. (1987): *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ^{13}C -urea-test. *Lancet* 1987/i, 1174.
9. Langenberg, M. L. et al. (1984): *Campylobacter*-like organism in the Stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* 1984/i, 348.
10. Lüdtke, F. E., Maierhof, S., Köhler, H., Bauer, F. E., Tegeler, R., Schauer, A., Lepsiens, G. (1991): Untersuchungen zur *Helicobacter pylori* Besiedlung bei operierten Patienten. *Chirurg.* 62, 732.
11. Marshall B. J. et al. (1985): Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med. J. Aust.* 142, 436.
12. Marshall, B. J. et al. (1987): Long term healing of gastritis and low duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. A prospective double-blind Study. *Gastroenterology* 92, 1518.
13. Marshall, B. J., Warren, J. R. (1984): Unidentified curved Bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration *Lancet* 1984/i, 1311.
14. Rathbone, B. J., Wyatt, J. I. (1986): *Campylobacter pyloridis* – a new factor in peptic ulcer disease? *Gut* 27, 635.
15. Rauws, E. A. J. et al. (1988): A Prospective Study of its Prevalence and the Effects of Antibacterial and Antiulcer Treatment. *Gastroenterology*, 9 (1/1988), 33.
16. Remmele, W. (1984) Gastritis, in: Pathologie 2, hrsg. v. Remmele, W., Springer, Berlin, 154.
17. Rolke, J., Börsch, G., Geis, G., Mai, U., Opferkuch, W. (1989): Die Serodiagnostik von *Campylobacter pylori*. *Immun. Infek.* 17 (3/1989), 78.
18. Schmidt, G. et al. (1987): *Campylobacter pylori*. Neuer Aspekt bei Gastritis und Ulkuserkrankung. *DMW* 112, 187.
19. Warren, J. R., Marshall, B. (1983): Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983/i, 127.
20. von Wulffen, H. (1987): Serologische Diagnostik einer *Campylobacter pylori*-Besiedlung. *Z. Gastroenterology (Suppl.)* 4, 1987) 25, 29.
21. von Wulffen, H., Grote, H. J. (1988): Enzyme linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin A and G Antibodies to *Campylobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 7, 559.

Anschrift für die Verfasser:

Dipl.-Biologin Regina Tegeler
Staatl. MUA
Kreuzberggring 57
3400 Göttingen

LIPASE-PS™



kinetisch, kolorimetrischer Lipase- Test mit Pankreas-Spezifität (PS)

- Pankreas-spezifisch durch Colipase
- zuverlässig durch stabiles Substrat
- keine Störung durch Glycerin u. Ascorbinsäure
- schnelle Testdurchführung, einfache Handhabung
- automatisierbar
- hohe Linearität (10fach über normal)

im kompletten Testsatz mit Standard

Katalog Nr. 805-A
(33 manuelle Teste)

Katalog Nr. 805-B
(165 manuelle Teste)



SIGMA CHEMIE Grünwalder Weg 30 W-8024 Deisenhofen
Telefon- und Telefax-Service, Kostenlose Kommunikationsmöglichkeit
Service - Telefonnummer 0130 / 51 55
Service - Telefaxnummer 0130 / 64 90

Ausschreibung des „Förderpreises“ der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin 1993

Die Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e. V. verleiht im Rahmen des KONGRESSES FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN 1993 ihren Förderpreis. Mit dem Förderpreis werden herausragende wissenschaftliche Ergebnisse, die aus der Abfassung einer Dissertation oder Diplomarbeit hervorgehen, ausgezeichnet. Die wissenschaftlichen Ergebnisse müssen der Pathobiochemie, der Diagnostik, Verlaufskontrolle, Früherkennung oder Therapieüberwachung von Krankheiten mit Methoden der Laboratoriumsmedizin dienen. Als Bewerber kommen Ärzte, Naturwissenschaftler und Studierende der Medizin oder der naturwissenschaftlichen Fächer in Betracht. Der Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin ist mit DM 5000,- dotiert.

Die Arbeiten müssen folgende Bedingungen erfüllen:

1. Der Schwerpunkt der Arbeit muß auf dem Gebiet der Laboratoriumsmedizin liegen und pathobiochemische oder diagnostische Fragestellungen behandeln.
2. Die Arbeiten müssen auf eigenen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen und der Erweiterung der Kenntnisse auf dem Gebiet der Laboratoriumsmedizin oder ihrer Anwendung dienen.
3. Eine Arbeit darf nur einmal eingereicht werden.

4. Die Arbeiten dürfen nicht schriftlich veröffentlicht sein und können erst nach Abschluß des KONGRESSES FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN 1993 veröffentlicht werden. In besonderen Fällen kann die Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin Ausnahmen von dieser Regelung zulassen.

5. Der Bewerber muß offenlegen, ob er die Arbeit auch bei einer anderen Preisausschreibung eingereicht hat.

6. Der Bewerber muß schriftlich erklären, welchen Anteil er selbst und evtl. andere Personen an der Arbeit haben; der Anteil des Bewerbers muß überwiegend sein.

7. Die Verleihung des Förderpreises an mehrere Personen ist nicht ausgeschlossen.

8. Die Arbeiten sind in deutscher oder in englischer Sprache in jeweils 3 Exemplaren einzureichen.

9. Einsendeschluß für die Bewerbung ist der 15. April 1993.

10. Die Arbeiten sind zu senden an:

Deutsche Gesellschaft für
Laboratoriumsmedizin e. v.
Witzelstraße 63
4000 Düsseldorf 1

LABORATORIUMS MEDIZIN

vereignet mit **Das Medizinische
Laboratorium**

Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e.V.

Offizielles Organ des Berufsverbandes Deutscher Laborärzte e.V.

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin

Offizielles Organ des Institutes für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium e.V. (INSTAND e.V.)



Bitte senden Sie mir ab sofort 2 Ausgaben von LABORATORIUMSMEDIZIN, vereinigt mit „Das Medizinische Laboratorium“, für mich kostenlos zur Probe.

Gebe ich Ihnen 10 Tage nach Erhalt des zweiten Heftes keine gegenteilige Nachricht, bin ich mit der regelmäßigen Weiterbelieferung bis auf Widerruf einverstanden. Ich zahle dann den Abonnementpreis von 13,70 DM pro Ausgabe = 150,70 DM im Jahr.

Ich nehme Ihr Angebot an und möchte die Probehefte an folgende Anschrift erhalten:

Name: _____

Straße: _____

PLZ: _____ Ort: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____

Sie garantieren mir, daß ich berechtigt bin, diese Vereinbarung schriftlich innerhalb einer Woche durch Mitteilung an den Verlag Kirchheim, Kaiserstraße 41, 6500 Mainz 1, zu widerrufen. Zur Wahrung der Frist genügt die rechtzeitige Absendung des Widerrufs. Die Frist beginnt mit Aushändigung der Vertragskopie einschließlich der Widerrufsbelehrung.

Datum und Unterschrift

Lab.med. 2/93

Einladung
zum
Abonnement

Wir laden Sie ein, diese Fachzeitschrift für 2 Ausgaben kostenlos kennenzulernen.

Ein Jahresabonnement 1993 kostet 150,70 DM.

Wir garantieren Ihnen, daß Sie berechtigt sind, diese Vereinbarung innerhalb einer Woche durch Mitteilung an den Verlag Kirchheim, Kaiserstraße 41, 6500 Mainz 1, zu widerrufen. Zur Wahrung der Frist genügt die rechtzeitige Absendung des Widerrufs.

**VERLAG
KIRCHHEIM
MAINZ**

Postfach 2524
6500 Mainz 1

**Sie erhalten umgehend Ihr
erstes Heft.**