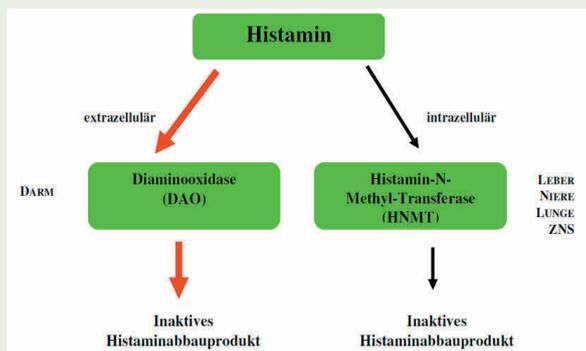




Labornachrichten Oktober 2017

Histaminintoleranz (HIT)

Histamin ist ein in der Natur weit verbreitetes biogenes Amin. Besonders histaminreich sind Käse, Thunfisch, Schinken, Sauerkraut, Rotwein oder Bier. Es ist sehr stabil und wird weder durch Tiefkühlen noch durch Erhitzen zerstört. Im menschlichen Körper kommt es in Blutgefäßen, dem Herzen, der Haut, dem Gastrointestinaltrakt, dem Nervensystem und der Lunge vor, insbesondere jedoch auch im Blut in Mastzellen und basophilen Leukozyten.



Abbauwege des Histamins

Es gibt zwei das Histamin abbauende Enzyme, die Diaminoxidase (DAO) und die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT). Meist wird eine Histaminintoleranz durch einen Mangel an DAO verursacht. Die DAO wird überwiegend in der Darmschleimhaut produziert. Verminderte Diaminoxidase-Aktivitäten führen zu einem Histaminüberschuss und können Krankheitssymptome wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Schwindel und Durchfall bedingen.

HNMT baut das sich intrazellulär in Leber, Niere, Lunge und im ZNS befindliche Histamin ab. Bei einem Mangel an HNMT kommt es zu eher chronischen Formen der Histaminintoleranz mit Unruhe, Schlafstörungen, Müdigkeit und Schwindel.

Histamin

Als ein vasoaktiver Mediator ist Histamin bei allergischen Erkrankungen wie Rhinitis allergica, Urticaria und

allergischem Asthma, zusätzlich möglicherweise bei Allergien unklarer Genese, auf Nahrungsmittelzusatzstoffe oder Medikamente beteiligt. Eine Histaminintoleranz kann sich in selteneren Fällen auch funktionell bei der Einnahme bestimmter Medikamente mit Histaminüberschuss manifestieren.

Indikationen für den Nachweis von Histamin sind insbesondere Asthma oder Urticaria in der Folge von Allergenexposition bzw. -provokation oder einer anaphylaktischen Reaktion. Präanalytisch ist zu beachten, dass mindestens einen Tag vor der Blutentnahme auf histaminreiche Nahrungsmittel verzichtet werden sollte. Die Histaminkonzentration sollte möglichst zeitgleich mit der DAO-Aktivität im Blut (s. dort) analysiert werden.

Diaminoxidase (DAO)

Der Nachweis einer verminderten Aktivität der Diaminoxidase dient zum primären Nachweis einer Histamintoleranz. Betroffen sind immerhin ca. 1 % der Bevölkerung. Alkohol und einige Medikamente (DAO-Blocker) können die DAO hemmen und so ebenfalls zu einem Histaminüberschuss mit der entsprechenden Symptomatik (s. dort) bedingen. Bei extrem histaminreicher Ernährung, z. B. dem Genuss bestimmter Käsesorten oder Rotwein, können auch Gesunde erkranken. Da die DAO kontinuierlich ins Blut abgegeben wird, ist die Bestimmung der DAO-Aktivität im Blut ein geeigneter Marker für die Diagnostik einer Histaminintoleranz auf Grund einer verminderter DAO-Aktivität.

Zur Vermeidung unnötiger lebenslanger Diäten kann bei bestehendem DAO-Mangel nachfolgend geklärt werden, ob es sich um den äußerst seltenen primären genetisch bedingten oder um einen sekundär verursachten DAO-Mangel handelt. Die DAO wird zu mehr als 90 % aus den Darmepithelien freigesetzt; daher wird ein sekundärer DAO-Mangel meist durch entzündliche oder degenerative Darmerkrankungen verur-

sacht. Aber auch Alkohol, Medikamente oder ein Kupfermangel können die Aktivität der DAO hemmen.

Histamin-N-Methyltransferase (HNMT)

Eine Verminderung der HNMT kann ebenfalls genetisch oder erworben sein. Anders als die eher schubweise auftretenden Symptome eines DAO-Mangels treten diese bei einem HNMT-Mangel nicht im direkten Zusammenhang mit Mahlzeiten auf. Ein Mangel an HNMT führt insbesondere zu Kopfschmerzen sowie Beschwerden im Bronchialsystem und der Leber. Verschlechtern sich bei Patienten mit normalem DAO-Wert die Symptome nach histaminreicher Kost eher nach Tagen, muss an einen HNMT-Mangel gedacht werden. Eine direkte Messung der HNMT ist bisher nicht möglich; an Stelle dessen kann jedoch die aktivitätsmindernde genetische Variante der HNMT (C314T) bestimmt werden, die die HNMT-Aktivität um 30-50% senkt. Zusätzlich können diverse Medikamente (Amo-diaquine, Metoprine, Tacrine, Diphenhydramine u. a.) die Histamin-Bindungsstelle in der HNMT blockieren und so einen erworbenen HNMT-Mangel bedingen.

Therapie: Solange eine verminderte DAO-Aktivität oder eine deutlich erhöhte Histaminbelastung anzunehmen ist, müssen histaminreiche Nahrungsmittel gemieden werden:

Lebensmitteln mit hohem Histamingehalt:

- Käse mit langer Reifezeit
- Fischprodukte und alle Meeresfrüchte
- Aufgewärmte oder lange gelagerte Lebensmittel
- Bananen, Schokolade, Kakao
- Alkohol, v.a. Rotwein, konservierte Lebensmittel

Probenmaterial: DAO-Aktivität: 2 ml Serum, Gesamt-Histamin im Blut: 2 ml Heparinblut, HNMT-Genetik: 2 ml EDTA-Blut mit Einwilligungserklärung

Für weitere Fragen stehen Ihnen Herr Dr. Kux (0211-4978-134) oder Herr Dr. Schauseil (-129) zur Verfügung.

Grundsätze in der Behandlung von *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen

Pseudomonas aeruginosa ist ein gramnegatives stäbchenförmiges Bakterium aus der Gruppe der Nonfermenter. Eine besondere Rolle spielt der Erreger bei nosokomialen Infektio-

nen, hier vor allem bei der beatmungsassoziierten Pneumonie, bei Katheter-assoziierten Blutstrom- und Harnwegsinfektionen, sowie bei Wundinfektionen. Gerade bei der Behandlung von beatmungsassoziierten Pneumonien stellen multiresistente Pseudomonaden eine therapeutische Herausforderung dar (Jorgensen JH et al., *Manual of Clinical Microbiology* 2015; 11th Edition).

P. aeruginosa besitzt eine Vielzahl von natürlichen und erworbenen Resistenzmechanismen:

- AmpC- Betalaktamase
- Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL)
- Verstärkter Efflux und verminderter Influx
- Porinverlust
- Carbapenemasen (in ca. 20%: VIM, IMP, NDM)
- Fähigkeit, Biofilm zu produzieren

Das Resistenzmuster von *Pseudomonas* ist stark assoziiert mit der Dauer der Hospitalisation eines Patienten und einer erhöhten Sterblichkeit. (Thaden JT et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2017).

Antibiotika mit antipseudomonaler Aktivität sind: Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Aztreonam, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Meropenem und Imipenem. Die Resistenzentwicklung unter Therapie mit Carbapenemen ist am größten und ist bei Imipenem stärker als bei Meropenem. Bei Ceftazidim ist diese vergleichsweise gering (Carmeli Y et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1379). Colistin ist ein alternatives Antibiotikum und kann bei hochresistenten Pseudomonaden, unter Berücksichtigung der Nephrotoxizität, erwogen werden. Aminoglykosid-Antibiotika (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) sollten nur in Kombination mit einem anderen Antibiotikum eingesetzt werden. Die neueren Cephalosporin-Betalaktamase-Kombinationen Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam haben eine gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas* und sind als Reservemittel bei intraabdominellen- und komplizierten Harnwegsinfektionen zu erwägen. Eine schnelle empirische Kombinationstherapie ist indiziert bei Infektionen, die mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert sind (z. B. bei septischen Geschehen, neutropenischen bzw. Verbrennungs-Patienten) und wenn das Risiko für multiresistente Erreger hoch ist. Hierdurch kann die Wahrscheinlichkeit einer effektiven empirischen Therapie erhöht und das klinische Er-

gebnis verbessert werden. Typische Kombinationspartner sind ein Betalaktam-Antibiotikum plus ein Fluorquinolon oder ein Aminoglycosid.

Es gibt keine ausreichende Evidenz dafür, dass nach Vorliegen eines Antibiogrammes eine Kombinationstherapie einen höheren Benefit für den Patienten erbringt. Ausnahme ist hier die eher selten vorkommende Pseudomonas-Endokarditis.

Für weitere Fragen, insbesondere bezüglich der Therapie von Infektionen durch hochresistente Pseudomonaden oder andere Erreger, stehen Ihnen Herr Dr. Geisel (0211-4978-186), Herr Dr. Thoma (-148), Frau Dr. Helmers (-180) und Frau Dr. Helmer (-168) zur Verfügung.



Labor Düsseldorf beim Lichterlauf

Gallensäuren

Gallensäuren sind körpereigene Steroide aus der Leber und werden dort aus Cholesterin zu der primären Gallensäure, der Cholsäure, umgewandelt; bei der anschließenden Konjugation mit Glycin oder Taurin entstehen die Gallensalze der Cholsäure, Glyko- bzw. Taurocholät. Nach Zwischenspeicherung in der Gallenblase werden sie dann neben Cholesterin, Bilirubin, Phospholipiden und anderen Endabbauprodukten der Leber als primäre Gallensäuren über den Ductus choledochus und die Papilla Vateri in das Duodenum abgegeben. Im Darm werden Glyko- bzw. Taurocholät in die sekundären Gallensäuren, die Desoxycholsäuren, umgewandelt.

Gallensäuren wirken im Darmlumen emulgierend auf mit der Nahrung aufgenommene Fette und fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K); sie ermöglichen die Zersetzung der Fette durch Lipasen und helfen bei der Aufnahme von Fetten und fettlöslichen Vitaminen. Die so entstandenen Konjugate werden wieder zu primären oder sekundären Gallensäuren aufgelöst, um dann im Ileum, dem letzten Abschnitt des Duodenums vor dem Colon, wieder resorbiert zu werden. Somit unterliegen alle Gallensäuren dem sogenannten enterohepatischen Kreislauf. Alle im Blut vorhandenen Gallensäuren entstammen somit ausschließlich dem Anteil der intestinalen Resorption, der nicht aus dem Pfortaderblut hepatisch extrahiert wurde.

Erhöhte Gallensäuren im Blut

Gallensäuren werden bei einer Cholestase im Körper retiniert. Erhöhte Gallensäurekonzentrationen finden sich bei allen Formen der intra- und extrahepatischen Cholestase. Erhöhte Gallensäurenwerte im Blut sind auch ein früher Indikator einer verschlechterten Leberfunktion.

Erhöhte Gallensäurekonzentrationen werden auch bei Schwangeren mit normaler Leberfunktion beschrieben. Entscheidend für die Diagnose einer intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (ICP) ist die Kombination von Pruritus und einer erhöhten Gallensäurenkonzentration im Serum. Die ICP ist die häufigste mit einer Schwangerschaft assoziierte Lebererkrankung (bis zu 0,2 % aller Schwangerschaften). Klinisch imponiert bei allen Patientinnen der an den Hand- und Fußinnenflächen lokalisierte Juckreiz, bei ca. 25 % der Patientinnen wird dieser von einem Ikterus begleitet. Labormäßig finden sich erhöhte Gallensäurewerte im Nüchternserum, partiell sind GPT und Bilirubin bei meist normaler GGT erhöht. Über vierfach erhöhte Nüchternwerte ($>40 \mu\text{mol/l}$) nach der 12. Schwangerschaftswoche gelten als potentiell foetotoxisch.

Gallensäurenverlust

Der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren wird bei entzündlichen Erkrankungen des Darms gestört, wenn die Gallensäuren im Ileum nicht mehr in ausreichendem Maße resorbiert werden können und über den Stuhl verloren gehen. Beim „Gallensäureverlust-Syndrom“ kann der geschädigte Darm die

Gallensäuren nicht ausreichend wieder aufnehmen. Beispiele hierfür sind das Kurzdarmsyndrom, Morbus Crohn oder eine operative Dünndarmentfernung. Klinisch zeigen sich voluminöse Fettstühle und Durchfälle. Verminderte Gallensäurekonzentrationen in der Gallenblase können Cholesterinsteine bedingen, da Cholesterin nicht mehr in Lösung gehalten werden kann.

Nach einer Cholezystektomie steht die Gallenblase als Reservoir für die Galle nicht mehr zur Verfügung. Stehen dann bei fettreichen Mahlzeiten nicht genügend Gallensäuren für die Fettresorption zur Verfügung, kann dies Steathorroe und Meteorismus zu Folge haben. Zwischen den Mahlzeiten können zudem die nicht mehr in der Gallenblase aufgefangenen Gallensäuren auch in den Dickdarm übertreten und dort Durchfälle verursachen. Inwieweit die vermehrte Ausscheidung dekonjugierter Gallensäuren an der Entstehung von Kolonkarzinomen beteiligt ist, ist noch unklar.

Diagnostik

Die Gallensäurekonzentration kann abhängig von der Indikation in Blut und Stuhl gemessen werden. Die Bestimmung der Gallensäurekonzentration im Blut ist bei Entzündungen der Leber, einer Leberschädigung oder beim Verschlussikterus (zusammen mit einem erhöhten Bilirubin) sowie Schwangerschaftscholestase (ICP) angezeigt. Als Probenmaterial wird 2 ml Serum benötigt, Normalwerte (nüchtern) liegen ab 2 Jahren zwischen 2,0 bis 10,0 $\mu\text{mol/l}$.

Eine Indikation zur Bestimmung von Gallensäuren im Stuhl besteht daher immer dann, wenn neben einer bestehenden Diarrhöe eine erhöhte Ausscheidung von Fett erfolgt. Mehrfachbestimmungen sind zu empfehlen. Bei gestörter Rückresorption im Ileum findet sich eine erhöhte Ausscheidung von Gallensäuren im Stuhl. Als Probenmaterial genügt eine bohnen große Stuhlprobe (Normalwerte von 200 bis 900 $\mu\text{mol}/100\text{ g}$ Stuhl, Mehrfachbestimmungen empfohlen).

Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Schauseil (0211-4978-129) zur Verfügung.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Als eines der wenigen noch inhabergeführten großen Laboratorien in NRW werden wir weiterhin versuchen, immer persönlich für Sie erreichbar zu sein. Nur so können wir sicher sein, Ihre Wünsche und Zielvorgaben schnellstens umzusetzen. Auch innerhalb unserer Belegschaft stärken wir durch außerbetriebliche Aktivitäten den Zusammenhalt unserer Mitarbeiter. So waren wir mit großer Freude und sportlichem Ehrgeiz bei „Bunerts Lichterlauf“ in Duisburg und haben uns sehr über den Zuspruch einiger Einsender gefreut, die wir dort angetroffen haben.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil



MLD-Teilnehmer beim Lichterlauf

LABOR DÜSSELDORF

MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

Telefon (0211) 4978-0, Fax: (0211) 4930612

Email: info@labor-duesseldorf.de

ärztliche apparate-gemeinschaft

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: info@apparatgemeinschaft.de

- Ich möchte das neue Leistungsverzeichnis.
- Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.
- Ich bitte um den Besuch des Außendienstes.

Absender: