



Labornachrichten April 2015

Multi-Resistente Gram-Negative Bakterien (MRGN)

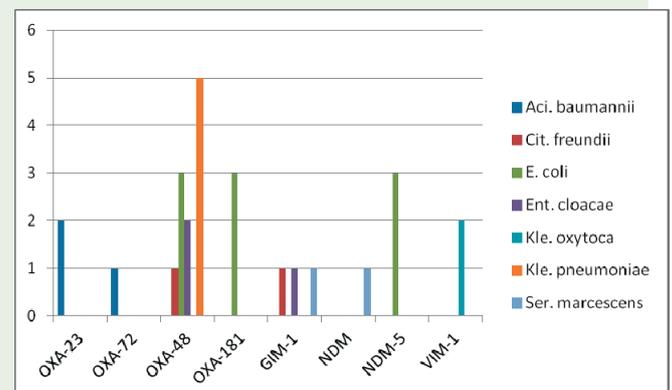
Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* sowie *Pseudomonas aeruginosa* mit einer Mehrfachresistenz gegen 3 (3MRGN) oder 4 (4MRGN) der 4 Antibiotikagruppen (Penicilline, Cephalosporine, Chinolone und Carbapeneme) haben in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen. Insbesondere die 4MRGN stellen therapeutisch ein großes Problem dar. Die Ausbreitung von 4MRGN soll frühzeitig durch geeignete Screeningmassnahmen bestimmter Patientengruppen unterbunden werden (Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Epidemiologisches Bulletin, 21/2014). Hiernach werden Risikopatienten definiert, die einen kürzlichen Kontakt zum Gesundheitssystem in Ländern mit endemischem Auftreten hatten, sowie Patienten genannt, die zu einem anderen 4MRGN-Patienten Kontakt hatten, z. B. durch Pflege im gleichen Zimmer.

Die Ausbreitung von 4MRGN in unserem Einzugsbereich ist in Absolutzahlen erfreulicherweise noch als sehr gering zu bezeichnen. Die nachgewiesenen Keime stammen hauptsächlich aus dem Hospitalbereich von Patienten mit Auslandsbezug. In der ambulanten Diagnostik lassen sich diese Keime bisher nur ganz sporadisch diagnostizieren.

Im Jahr 2014 wurden 36 4MRGN Isolate mit Verdacht auf Bildung einer Carbapenemase zur weiteren Charakterisierung an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum versandt. Bei 23 (64%) Isolaten konnten Carbapenemasen nachgewiesen werden.

Auch wenn die Zahlen gering sind, entsprechen sie, insbesondere bei *E. coli* und *Kle. pneumoniae*, der zurzeit publizierten Häufigkeit in Deutschland. Eine Typisierung kann aus epidemiologischen Gründen angezeigt sein, für die Klassifizierung

4MRGN und das damit verbundene therapeutische Dilemma spielt sie eine untergeordnete Rolle.



Bei 3 Isolaten wurde OXA-181 und NDM-5 gemeinsam nachgewiesen, ein Ausbruchsgeschehen lag vermutlich zu Grunde

Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Gehrt unter 0211-4978-221 zur Verfügung.

Melatonin – das „Schlafhormon“

Melatonin (N-Acetyl -5 methoxytryptamin) ist ein, hauptsächlich im Schlaf produziertes, Hormon der Klasse der Indolamine. Über eine zweistufige Synthese wird es, ausgehend von der Aminosäure Tryptophan über Serotonin, zum größten Teil von den Pinealozyten in der Epiphyse (Zirbeldrüse) produziert.

Die Biosynthese von Melatonin unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit hohen Werten in der Nacht und niedrigen Werten während des Tages. Gesteuert wird die Melatoninsekretion durch den im Hypothalamus gelegenen Nucleus suprachiasmaticus in Abhängigkeit von der Umgebungshelligkeit. Aufgrund der zunehmenden Dunkelheit steigt der Melatoninblutspiegel während der Abendstunden steil an. Zwischen zwei und vier Uhr nachts wird der Melatonin-Gipfel erreicht, danach fällt die Konzentration wieder bis in die Nähe der Nachweisgrenze ab, wo sie den ganzen Tag über bleibt.

Aufgrund der Fähigkeit, in alle Zellen eindringen zu können, koordiniert Melatonin als schlafförderndes Hormon das „Schlaf- und Wachsein“ der Zellen und reguliert somit die sogenannte „innere Uhr“ des Menschen. Bei chronischen Müdigkeitsercheinungen, Schlafstörungen und Störungen der Konzentrationsfähigkeit sollte deswegen auch immer ein Melatoninmangel in Erwägung gezogen werden.

Neben seiner Schlüsselrolle, den Tag-Nacht-Rhythmus zu koordinieren, wird Melatonin eine weitere Reihe von positiven Wirkungen zugeschrieben. Als Antioxidans reagiert es direkt mit zellschädigenden Hydroxyl- und Peroxid-Radikalen und schützt die Zellen somit vor einer Zellveränderung oder Zellzerstörung. Weiterhin stimuliert es die Produktion weiterer zellschützender Enzyme wie der Superoxid-Dismutase, Glutathion-Peroxidase und Glutathion-Reduktase. Es stärkt das emotionale Befinden, wirkt Stress befreiend und nimmt Einfluss auf die Thymusdrüse, wodurch das Immunsystem stimuliert wird. Störungen der Melatonin-Rhythmik werden mit psychischen Schlafstörungen, Schlafstörungen während der Schichtarbeit und Jetlag, sowie Depression, Schizophrenie, Anorexia nervosa und malignen Tumoren in Verbindung gebracht. Der Melatoninblutspiegel kann weiterhin als Kontrolle der sexuellen Reifung in der Pubertät herangezogen werden.

Die Bestimmung von Melatonin erfolgt mittels eines kompetitiven Enzymimmunoassays (ELISA). Das Hormon kann sowohl im Blut (Serum, Plasma) als auch im Urin (Spontanurin, 24h-Urin) bestimmt werden, dabei stimmt die Konzentration des Melatoninmetaboliten im Urin gut mit der Konzentration von Melatonin im Blut überein. Die Normalwerte für Melatonin sind sowohl tages- als auch altersabhängig und variieren zwischen <10 ng/l (Tageswert, > 70 Jahre) bis <150 ng/l (Tageswert, < 1 Jahr). Als Nachtwert wird ein vorläufiger Referenzwert von ca. 150 ng/l angenommen. Für weitere Fragen steht Ihnen Frau Pintar unter 0211-4978-146 zur Verfügung.

Diagnostik der Hämochromatose – neu entdeckter SNP im Gen PCSK7 erhöht das Risiko für Leberzirrhose bei HFE282Y-homozygoten Patienten

Die autosomal rezessiv vererbte hereditäre Hämochromatose gehört zu den häufigsten erblichen Stoffwechselerkrankungen.

Diese Störung des Eisenstoffwechsels führt zu einer erhöhten Eisenaufnahme im Darm und dadurch zu einer progressiven Eisenüberladung des Körpers. Das überschüssige Eisen lagert sich in parenchymalen Organen wie Leber, Herz und Pankreas ab, was Erkrankungen wie Leberzirrhose, Leber-Karzinom, Diabetes mellitus, Kardiomyopathie, endokrine Störungen und vermehrte Hautpigmentierung verursachen kann. Das Erstauftreten der Erkrankung liegt bei Männern zwischen 20 und 40, bei Frauen zwischen 40 und 60 Jahren. Häufig wird die Hämochromatose nicht oder zu spät diagnostiziert, da nur ein Teil der Patienten alle genannten Symptome entwickelt.

Die häufigste zugrundeliegende Mutation ist eine Substitution von Cystein durch Tyrosin an Position 282 des HFE-Gens (C282Y; rs1800562). Dies hat den Verlust einer Disulfidbrücke zur Folge, welche für die Assoziation von HFE mit TfR1 essentiell ist. Hierdurch steigt die Affinität von TfR1 für Transferrin, und mehr Eisen wird in die Zellen aufgenommen. Der mit einer Hämochromatose assoziierte homozygote C282Y-Genotyp liegt besonders häufig in Nordeuropa vor (ca. 0,4% der Bevölkerung), in Südeuropa ist er weniger oft zu finden, bei dunkelhäutigen Menschen extrem selten. Eine heterozygote C282Y-Mutation führt in der Regel nur zu einer mäßigen Eisenakkumulation ohne Erkrankung.

Im Gen HFE sind zwei weitere häufige Mutationen bekannt, eine Substitution von Histidin durch Aspartat an Position 63 (H63D; rs1799945) und eine Substitution von Serin zu Cystein an Position 65 (S65C; rs1800730). Diese Mutationen sind vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen einer heterozygoten C282Y-Mutation von Bedeutung. Ein homozygoten Vorliegen nur von H63D oder S65C kann eine milde Form der hereditären Hämochromatose verursachen.

In einer genomweiten Assoziationsstudie (Stickel *et al*, *Human Molecular Genetics* (2014) 23: 3883-3890) wurde aktuell festgestellt, dass das gleichzeitige Vorliegen einer homozygoten C282Y-Mutation und des SNPs rs236918 C im Gen PCSK7 das Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose noch einmal deutlich erhöht. Das Risiko einer alkoholbedingten Leberzirrhose und den Ferritinspiegel bei Hämochromatose-Patienten beeinflusst der SNP in PCSK7 hingegen nicht. Die Beteiligung weiterer genetischer Faktoren wie PCSK7 rs236918 C könnte

erklären, warum die klinische Ausprägung der Symptome C282Y-homozygoter Hämochromatosepatienten variabel ist. Diese Stufendiagnostik bietet sich daher zur Prognoseabschätzung bei homozygoten HFE C282Y-Patienten an. Für den Test benötigen wir eine Einwilligungserklärung des Patienten und ein Röhrchen EDTA-Blut. Für weitere Fragen stehen Ihnen Herr Dr. Thomas Lutz unter 0211-4978-184 oder Herr Dr. Christian Lange unter 0211-4978-140 zur Verfügung.

Morbus Whipple

Der M. Whipple (intestinale Lipodystrophie) ist eine seltene Erkrankung des Dünndarms, die durch das Bakterium *Tropheryma whipplei* verursacht wird. Bei *T. whipplei* handelt es sich um stäbchenförmige Bakterien von etwa 2 µm Länge, die phylogenetisch der Großgruppe der Actinomycetales zuzuordnen sind. Insbesondere sind Männer im Alter zwischen 30 und 60 Jahren sowie HLA-B27-positive Individuen betroffen, extrem selten Kinder und Jugendliche. Das Geschlechtsverhältnis ist laut aktuellen Erhebungen ca. 3:1.

Der bisher einzige bekannte natürliche Wirt von *T. whipplei* ist der Mensch. *T. whipplei* konnte in zahlreichen Wasserproben von Kläranlagen nachgewiesen werden. Wahrscheinlich oral (z.B. durch kontaminiertes Wasser) oder fäkal-oral gelangen die Bakterien in den Magen und oberen Dünndarmabschnitt. Nach Phagozytose von Makrophagen verbleiben sie in der Mukosa und verursachen einen Lymphstau mit Verquellung der Darmzotten, Atrophie des Epithels und Erweiterung der Lymphgefäße.

Der M. Whipple ist eine seltene, chronische Infektionskrankheit vielfältiger Symptomatik und sehr langsamem, systemischem Verlauf. Klinisch stehen im Vordergrund intermittierende Arthralgien über mehrere Jahre, gefolgt von gastrointestinalen Symptomen mit Gewichtsverlust, abdominellen Schmerzen, Durchfall und Gewichtsabnahme. Über eine meist parallel einhergehende lymphogene und vaskuläre Ausbreitung kann sich eine abdominelle und periphere Lymphadenitis, Fieber und Herzbeteiligung mit Endokarditis oder Herzinsuffizienz anschließen. 10-20 % der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn entwickeln zusätzlich einen M. Whipple.

Die Diagnose gelingt durch Biopsien mit histopathologischer Untersuchung und den Gennachweis mittels PCR von *Tropheryma whipplei* aus Biopsie oder Liquor. Der PCR-Nachweis von *T. whipplei* im peripheren EDTA-Blut ist möglich, seine Aussagekraft fraglich. Grundsätzlich sollten positive PCR-Ergebnisse im klinischen Kontext mit Berücksichtigung der Histopathologie interpretiert werden. Bei 1-10 % asymptomatischer Patienten konnte *Tropheryma whipplei* im Stuhl nachgewiesen werden.

Therapeutisch beginnt man hochdosiert mit intravenösen, li-
quorgängigen Antibiotika, daran schließt sich eine zwölfmonatige orale Dauertherapie mit Cotrimoxazol an.

Testosteron und freies Testosteron

Testosteron zählt zu den Androgenen und liegt im Blut überwiegend proteingebunden vor. Es ist das wichtigste männliche Sexualsteroid und wird hauptsächlich in den Leydigzellen des Hodens produziert. Vorläufer ist Androstendion. Seine Bildung wird durch LH stimuliert; durch Rückkopplung hemmt Testosteron wiederum die Freisetzung von LH aus der Hypophyse.

Bei nahezu allen Zielorganen der Androgene ist jedoch nicht Testosteron, sondern Dihydrotestosteron, die erst in den Zielzellen gebildete Wirkform des Testosterons, das eigentlich wirksame Hormon. Im Plasma wird der größte Teil des Testosterons an Sexualhormon-bindendes Globulin (**SHBG**) - ca. 2/3 - gebunden, der restliche Teil überwiegend niedrigaffin an Albumin. Der freie, nicht proteingebundene, biologisch wirksame Anteil des Testosterons beträgt lediglich etwa 1-2 %.

Testosteron wird bei Frauen zu ca. einem Viertel in den Ovarien und einem weiteren Viertel in der Nebennierenrinde produziert. Die restliche Hälfte entsteht durch Metabolisierung aus anderen Vorstufen (Androstendion, DHEA).

Hohe Testosteronspiegel erhöhen bei beiden Geschlechtern generell Antrieb, Ausdauer, Aggression und Risikobereitschaft. Bei der Frau steigert es die Libido, führt aber bei einer Überproduktion zu einer Virilisierung. Beim Mann bewirkt Testosteron die Entwicklung der Geschlechtsorgane, die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie Behaarung, Stimme etc. sowie die Samenproduktion.

Erniedrigte Werte findet man bei Männern mit primären Hypogonadismus, nach Traumata der Hypophyse oder des Hypothalamus und physiologisch im fortgeschrittenen Alter. Erhöhte Werte bei Frauen können für ein polycystisches Ovar, Late-onset-AGS, androgenproduzierende Tumore des Ovars oder der Nebennierenrinde sprechen.

Gesamt-Testosteron und biologisch aktives, freies Testosteron weisen gewöhnlich eine gute klinische Übereinstimmung auf, so dass die direkte Bestimmung des **freien Testosterons** in der Regel nicht sinnvoll ist. Freies Testosteron kann mittels verschiedener Verfahren (Equilibriumdialyse, Ultrazentrifugation) direkt im Serum gemessen werden, allerdings sind sie für den Routineeinsatz zu aufwendig und daher wenig geeignet. Daher empfiehlt sich für die Ermittlung des freien Testosterons die parallele Bestimmung von Gesamt-Testosteron sowie von SHBG und Albumin mit daraus folgender rechnerischer Ermittlung (*Formel von Vermeulen*) des freien Testosterons. Dabei kann von einer durchschnittlichen Albumin-Konzentration von ca. 4,3 g/dl ausgegangen werden, ohne dass es zu signifikanten Abweichungen beim berechneten freien Testosteron kommt. Eine andere Möglichkeit der Einschätzung unplausibler Testosteronwerte besteht in der Quotientenbildung von Testosteron und SHBG, dem **Freien Androgenindex (FAI)**.

Mögliche Veränderungen der SHBG-Konzentration - z .B. hohes SHBG während der Schwangerschaft oder niedriges SHBG bei Adipositas – oder Gesamttestosteronwerte bei Männern im unteren Referenzbereich rechtfertigen die zusätzliche Bestimmung von SHBG und Albumin mit der anschließenden Berechnung des freien Testosterons und des FAI.

Die Blutentnahme sollte wegen des circadianen Rhythmus (morgendliche Werte durchschnittlich ca. 20 % höher als abendliche) möglichst morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr erfolgen. Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Kux unter 0211-4978-134 zur Verfügung.

Untersuchungsmaterialien PCR Hepatitis B und C

Wir bitten unsere Einsender in Fällen, bei denen gleichzeitig ein Antikörpernachweis und ein Direktnachweis (Viruslast) gewünscht werden, um die Einsendung zweier Serumröhrchen.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Der Nachweis multiresistenter Erreger in Krankenhäusern nimmt mittlerweile einen immer größeren Stellenwert in der öffentlichen Diskussion ein. Der Beitrag von Herrn Dr. Geht beschränkt sich mit den Mehrfachresistenzen gramnegativer Keime. Ausführliche, anonymisierte Resistenzstatistiken im ambulanten und stationären Bereich aktuell für das Jahr 2014 finden Sie auf unserer Webseite. Für weitere Fragen stehen Ihnen unsere Mikrobiologen und Hygieniker gerne zur Verfügung.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil

LABOR DÜSSELDORF

MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

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

Email: info@labor-duesseldorf.de

www.labor-duesseldorf.de

ärztliche apparate-gemeinschaft

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: info@apparatgemeinschaft.de

www.apparatgemeinschaft.de

- Ich möchte das neue Leistungsverzeichnis
- Ich bin an der Einrichtung der LabApp interessiert.
- Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.
- Ich bitte um den Besuch des Außendienstes.

Absender: