

Landesinstitut für Tropenmedizin Berlin (Vorstand: Prof. Dr. U. Bienzle) (1)

Superintendencia de Campanhans de Saude Publica Acre, Brasilien (Vorstand: Dr. R. M. Rocha) (2)

Universitätsklinik für Chemotherapie, Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. K. Moser) (3)

Beta 2-Mikroglobulin und Neopterin bei semiimmunen und nicht immunen Malariapatienten

P. G. Kreamsner¹, G. M. Zotter¹, F. Tichelmann³, R. M. Rocha², W. Graninger³

Einleitung

Beta 2-Mikroglobulin (β 2-M) ist ein Protein mit niedrigem Molekulargewicht (11,8 kD). Es bildet die leichte Kette der Histokompatibilitätsantigene HLA A, B, C. Im Serum wurden erhöhte β 2-M-Werte als Ausdruck verstärkter HLA Expressionen bei verschiedenen Infektionen gemessen, etwa bei Epstein Barr-Virus, Influenza A-Virus, Cytomegalie-Virus (2, 3, 12) und Human-Immunodeficiency-Virus (HIV), (5, 13, 14) sowie auch bei der Lepra (10). Kürzlich gab es einen Bericht über erhöhte β 2-M-Serumspiegel bei Malaria (1).

Neopterin ist ein Pyrimidin-Derivat von Guanosintriphosphat und wird durch stimulierte Monozyten/Makrophagen produziert. Erhöhte Serum Neopterin-Konzentrationen wurden bei einer Reihe von Infektionen beschrieben, zum Beispiel bei HIV 1 und HIV 2 (11, 13) und bei Malaria (6, 7).

Um festzustellen, ob β 2-M und Neopterin als Immunaktivitätsmarker bei der Malaria eine Aussagekraft haben, untersuchten wir die Plasmakonzentrationen dieser Moleküle bei nicht immunen und semiimmunen Patienten mit *Plasmodium falciparum*-Infektionen im Verlauf der Erkrankung.

Material und Methoden

Studienort

Die Untersuchungen fanden in der Ambulanz des Gesundheitsministeriums in Rio Branco, Acre, Brasilien statt.

Patienten

Die Aufnahmekriterien für die Patienten waren

1. eine Monoinfektion mit *Plasmodium falciparum* mit einer Parasitämie < 100.000 Parasiten/ μ l Blut,
2. Alter > 15 Jahre,
3. eine unkomplizierte Form der *Malaria tropica*,
4. Aufenthalt in Rio Branco über die gesamte Zeit der Nachuntersuchung, wo keine Malariaübertragung stattfand.

Ausschlußkriterien waren

1. Einnahme von Chemotherapeutika gegen Malaria innerhalb der letzten Woche,
2. Schwangerschaft,
3. Erbrechen oder Durchfall und schwere chronische Erkrankungen.

Neunzehn Patienten wurden als nicht immun (NI) klassifiziert, sie hatten in der Malarianamnese keine, eine oder zwei Malariaattacken angegeben. Vierzehn Patienten waren semiimmun (SI), sie erlitten wenigstens drei Malariaattacken innerhalb der letzten zwei Jahre. Fünfzehn gesunde Menschen in Rio Branco meldeten sich als Kontrollpersonen (CO) zur Teilnahme an der Studie. Die Alters- und Geschlechtsverteilungen in den drei Gruppen waren gut vergleichbar. Alle Studienteilnehmer gaben ihr verbales Einverständnis.

Chemotherapie

Alle Teilnehmer erhielten eine orale Therapie von 2×5 mg Clindamycin/kg Körpergewicht/Tag, fünf Tage lang (9).

Klinische Untersuchungen

Unmittelbar vor der ersten Clindamycingabe wurden die Malaria assoziierten Symptome und klinische Zeichen erhoben (Tag 0). Weiter wurde jeden Morgen bis Tag 7 untersucht und schließlich wöchentlich bis Tag 28.

Laboruntersuchungen

Die Parasitämie wurde jeden Morgen von Tag 0 bis Tag 7 und weiter wöchentlich bis Tag 28 untersucht. Die Quantifizierung der Parasiten im Dicken Tropfen erfolgte wie kürzlich beschrieben (9). Für die Bestimmung von Neopterin und β 2-M wurde an den Tagen 0,5 und 28 Heparinplasma gewonnen, das bei -20° C bis zum Gebrauch aufbewahrt wurde. Die Bestimmung von Neopterin und β 2-M erfolgte mit Radio-Immuno-Assays (Neopterin-RIAacid, Henning Berlin), (β 2-M, Pharmacia Diagnostic, Uppsala, Schweden) im Doppelausgang.

Statistische Auswertung

Die Vergleiche der Gruppen wurden mit dem Wilcoxon und dem Mann Whitney Test berechnet. Die Korrelationen wurden nach Spearman kalkuliert.

Ergebnisse

In beiden Patientengruppen waren die am häufigsten geklagten Beschwerden Kopfschmerzen, Übelkeit und Gliederschmerzen mit gleicher Verteilung. Alle Patienten wurden erfolgreich mit Clindamycin behandelt. Bei beiden Patientengruppen hielten die Symptome durchschnittlich vier Tage an (Tab. 1).

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied wurde in der persistierenden Parasitämie gefunden (NI Median sechs Tage, SI Median fünf Tage). Auch die Gegenüberstellung der individuellen Parasitämie der einzelnen Tage erbrachte keine signifikanten Unterschiede (Tab. 1). Lediglich eine Tendenz zu einer höheren und länger dauernden Parasitämie bei NI zeichnete sich ab. So waren am Tag 5 bei den SI deutlich mehr Patienten aparasitämisch als bei den NI ($p < 0,1$). Am Tag 7 konnten in keinem der dicken Tropfen der 33 Malariapatienten Plasmodien nachgewiesen werden. Keine Rekrudescenz trat während der Nachuntersuchungen auf. Auch die Kontrollpersonen blieben frei von Malaria.

TABELLE 1

Klinische und parasitologische Daten von nicht immunen (NI) und semiimmunem (SI) Patienten mit *Plasmodium falciparum*-Infektion während der akuten Phase der Erkrankung

| | Semiimmun | Nicht immun |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|
| Dauer der Symptomatik in Tagen | 4 (2 - 6) | 4 (3 - 5) |
| Dauer der Parasitämie in Tagen | 5 (4 - 6) | 6 (5 - 6) |
| Parasitämie (Tag 0) | 1890 (390 - 4572) | 3113 (1380 - 13284) |
| Parasitämie (Tag 5) | 0 (0 - 4) | 6 (0 - 45) |
| Parasitämie (Tag 7) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) |

Die Daten bezeichnen den Median mit 95% Vertrauensgrenzen.

Die Parasitämie ist in der Zahl der asexuellen Parasiten/ μ l Blut angegeben.

TABELLE 2

Neopterin und β 2-M bei nicht immunen (NI) und semiimmunem (SI) Patienten mit *Plasmodium falciparum*-Infektion während der akuten Phase der Erkrankung (Tage 0 und 5) und vier Wochen später (Tag 28) im Vergleich zu Kontrollpersonen (CO)

| | Semiimmun | Nicht immun | Kontrollpersonen |
|----------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Neopterin (Tag 0) | 26,7 (20,9 - 53,8) | 43,6 (36,7 - 65,6) | |
| Neopterin (Tag 5) | 18,5 (10,8 - 24,3) | 31,9 (24,4 - 61,7) | |
| Neopterin (Tag 28) | 6,3 (3,0 - 9,7) | 7,0 (5,6 - 7,6) | 4,4 (2,7 - 7,2) |
| β 2-M (Tag 0) | 3,2 (2,9 - 6,0) | 5,0 (2,9 - 6,7) | |
| β 2-M (Tag 5) | 2,1 (1,6 - 2,8) | 2,7 (2,3 - 3,0) | |
| β 2-M (Tag 28) | 1,8 (1,3 - 2,3) | 2,0 (1,7 - 2,6) | 1,5 (1,2 - 1,8) |

Die Daten bezeichnen den Median und 95% Vertrauensgrenzen.

Neopterin ist in nmol/l und β 2-M in mg/l Blut angegeben.

In Tabelle 2 sind die Plasmakonzentrationen von Neopterin und β 2-M zusammengestellt. Da sich die Werte der Kontrollen an den verschiedenen Tagen nicht voneinander unterscheiden, sind nur die Werte für den Tag 28 angegeben.

Die Neopterin-Spiegel der SI und der NI vor der Chemotherapie zeigten fünf- bis zehnfach höhere Werte als die Normalpersonen. Am Tag 5 kam es zu einer deutlichen Verminderung und vier Wochen danach normalisierten sich die Neopterinpiegel wieder. Diese Veränderungen waren statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$ für beide Gruppen). Ebenso signifikant waren die Unterschiede der Neopterinwerte der Patienten in der akuten Krankheitsphase im Vergleich zu den Kontrollwerten. Während der akuten Phase der Malaria hatten NI signifikant höhere Neopterinkonzentrationen im Plasma als SI ($p < 0,05$). Hingegen gab es keine signifikanten Unterschiede der β 2-M-Werte zwischen SI und NI, obwohl auch hier ein Trend zur stärkeren β 2-M-Erhöhung bei den NI während der Malaria zu sehen ist. Semiimmune hatten etwa zweifach erhöhte Werte im Vergleich zu NI mit dreifach erhöhten Werten gegenüber den Kontrollpersonen. In beiden Gruppen reduzierten sich die β 2-M-Spiegel am Tag 5 und normalisierten sich am Tag 28 ($p < 0,05$ für beide). Für beide Patientengruppen ergaben sich signifikante Unterschiede in der akuten Phase der Erkrankung zu den Kontrollen ($p < 0,05$). Interessanterweise korrelierten Neopterin und β 2-M Plasmakonzentrationen in beiden

Patientengruppen sowohl am Tag 0 als auch am Tag 5 miteinander ($p < 0,05$), jeweils etwas deutlicher bei den NI. Darüber hinaus zeigte sich in dieser Gruppe eine Korrelation zwischen der Dauer der Symptomatik und den Neopterinwerten am Tag 0 ($p < 0,05$), sowie der Dauer der Symptomatik und den β 2-M-Spiegeln am Tag 0 ($p < 0,05$).

Diskussion

Aufgrund fehlender definitiver Parameter für den Immunstatus von Malariapatienten, nahmen wir die vorangegangenen Malariaepisoden als Einteilungskriterium für die Patienten in NI und SI. Die Patientengruppen unterschieden sich kaum in den klinischen und parasitologischen Parametern, was auch gut zu erklären war, da der Großteil der Patienten erst innerhalb der letzten Jahre aus dem Süden oder Nordosten Brasiliens, Gebiete ohne Malariatransmission, als Siedler nach Amazonien kam, was dort wieder zu einer nachhaltigen Erhöhung der Morbidität und Mortalität führte (4). Unsere Patientenklassifizierung in NI und SI wurde aber durch immunologische Untersuchungen gestützt (8). Die Immunglobulin G (IgG) und IgM Spiegel, als Ausdruck polyklonaler B-Zell-Aktivierung waren in der Gruppe NI höher, hingegen waren spezifische Antimerozoiten-Antikörper bei SI deutlich erhöht. Weiter wurden bei NI erniedrigte Interleukin 2-Werte und erhöhte Interleukin 2-Rezeptor-Konzentrationen gefunden (8).

In der vorliegenden Arbeit wurde dargestellt, daß die relativ unspezifischen Immunaktivitätsmarker Neopterin und β 2-M deutliche Unterschiede zwischen NI und SI über den Verlauf der Malariaerkrankung zeigen. Vor der Chemotherapie waren sowohl Neopterin als auch β 2-M bei NI drastisch erhöht. Noch innerhalb der ersten Woche (Tag 5) verminderten sich in Korrelation zur Symptomatik die Plasmakonzentrationen dieser Parameter und normalisierten sich endlich vier Wochen nach erfolgreicher Chemotherapie. Parallel dazu in verminderter Form verlief die Kinetik der Neopterin und β 2-M Plasmaspiegel bei SI.

Daraus schließen wir, daß Neopterin und β 2-M bei nicht immunen Patienten mit *P. falciparum*-Infektionen einen guten prognostischen Wert hinsichtlich der Dauer der Symptomatik besitzen. Daher können Neopterin und β 2-M bei solchen Patienten als Marker für die Krankheitsaktivität gesehen werden.

Zusammenfassung

Neopterin und Beta 2-Mikroglobulin wurden im Plasma von nicht immunen und semiimmunem Patienten mit *Plasmodium falciparum*-Infektionen während der akuten Phase der Erkrankung und nach erfolgreicher Chemotherapie mit Clindamycin untersucht. Eine gleich behandelte Kontrollgruppe von Gesunden wurde parallel untersucht. Während sich die klinischen Parameter zwischen den Patientengruppen kaum unterschieden, gab es hingegen signifikant höhere Neopterin Spiegel und deutlich, wenn auch gerade nicht signifikant höhere β 2-Mikroglobulin-Konzentrationen bei den nicht immunen Patienten am Tag 0 und Tag 5 (akute Krankheitsphase). Die Neopterin- und β 2-Mikroglobulin-Konzentrationen normalisierten sich bei allen Patienten vier Wochen nach Chemotherapie. Die Dauer der Symptomatik der nicht immunen Malariapatienten korrelierte mit den Neopterin- und β 2-Mikroglobulinwerten, was die beiden Parameter bei solchen Patienten als Marker für die Krankheitsaktivität einsetzbar macht.

Schlüsselwörter

Beta 2-Mikroglobulin, Neopterin, Immunität, *Plasmodium falciparum*.

Summary

Beta 2-microglobulin and neopterin in semi immune and non immune malaria patients

Plasma concentrations of neopterin and beta 2-microglobulin were investigated in non immune and semi immune patients with *Plasmodium falciparum* infection during the acute phase of the disease and after successful chemotherapy with clindamycin. Healthy controls were treated and followed up in comparison. Whereas clinical and parasitological parameters only differed slightly between the two patient groups, in non immune patients we found significantly higher neopterin levels and considerably, but not significantly higher beta 2-microglobulin levels than in semi immunes during acute malaria. Plasma concentrations of neopterin and beta 2-microglobulin normalised in all patients within four weeks after chemotherapy. The duration of symptoms of non immune malaria patients correlated with neopterin and beta 2-microglobulin levels, making these parameters to be reliable markers of disease activity in such patients.

Key words

Beta 2-microglobulin, neopterin, immunity, *Plasmodium falciparum* malaria.

Danksagung

Diese Studie wurde zum Teil vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Wien, Österreich (Projekt Nr.: P 62 33 M) finanziert.

Literatur

1. CHIEWSILP, D., CHIEWSILP, P., BOONPUCKNAVIG, S., RUGSAKUL, T. (1988):
Elevation of beta 2-microglobulin in malaria.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 82, 688-689.
2. COOPER, E. H., KERRUISH, S. M., GUNVEN, P. (1981):
Serum beta 2-microglobulin in African Burkitt tumour, nasopharyngeal carcinoma and controls.
Biomed. 35, 104-107.
3. COOPER, E. H., FORBES, M. A., HAMBLING, M. A. (1984):
Serum beta 2-microglobulin and C reactive protein concentrations in viral infections.
J. Clin. Pathol. 37, 1140-1143.
4. CRUZ MARQUES, A. (1987):
Human migration and the spread of malaria in Brazil.
Parasitol. Today 3, 166-170.
5. JACOBSON, M. A., ABRAMS, D. I., VOLBERDING, B. A., BACCETTI, P., WILBER, J., CHAISSON, R. E., CROWE, S., HOWARD, W., MOSS, A. (1989):
Serum beta 2-microglobulin decreases in patients with AIDS or ARC treated with azidothymidine.
J. Infect. Dis. 159, 1029-1036.
6. KERN, P., HORSTMANN, R. D., DIETRICH, M. (1985):
Clinical resolution of malaria infection parallels decrease of highly elevated serum neopterin levels.
Biochemical and clinical aspects of pteridines; WACHTER, H., CURTIS, H. CH., PFLEIDERER, W. (edition), Vol. 4. Walter de Gruyter. Berlin/New York; pp. 341-345.
7. KREMSNER, P. G., FELDMEIER, H., ZOTTER, G. M., JANSEN-ROSSECK, R., GRANINGER, W., ROCHA, R. M., BIENZLE, U. (1989):
Immunological alterations in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Relationship between parasitaemia and indicators of macrophage activation.
Acta Trop. 46, 351-359.

8. KREMSNER, P. G., ZOTTER, G. M., FELDMIEIER, H., GRANINGER, W., JANSEN-ROSSECK, R., ROCHA, R. M., BIENZLE, U. (1990):
Immune response in patients with Plasmodium falciparum infections during and after chemotherapy.
J. Infect. Dis. 161, 1025-1028.
9. KREMSNER, P. G., ZOTTER, G. M., FELDMIEIER, H., GRANINGER, W., WESTERMAN, R. L., ROCHA, R. M. (1989):
Clindamycin treatment of falciparum malaria in Brazil.
J. Antimicrob. Chemother. 23, 275-281.
10. SAHA, K., BHATNAGER, A., SHARMA, V. K., CHAKRABARTY, A. K. (1985):
Enzyme immunoassay of serum beta 2-microglobulin levels in various histological forms of leprosy with special reference to its elevation in type I and type II lepra reactions.
J. Clin. Microbiol. 21, 658-661.
11. SCHMUTZHARD, E., FUCHS, D., HENGSTER, P., HAUSEN, A., HOFBAUER, J., POHL, P., RAINER, J., REIBNEGGER, G., TIBYAMPANSHA, D., WERNER, E. R., DIERICH, M. P., GERSTENBRAND, F., WACHTER, H. (1989):
Retroviral infections (HIV-1, HIV-2 and HTLV-1) in rural/northwestern Tanzania.
Am. J. Epidemiol. 130, 309-318.
12. SCHWEIZER, R. T., MOORE, R., BARTUS, S. S., BOW, L., HAYDEN, J. (1981):
Beta 2-microglobulin monitoring after renal transplantation.
Transpl. Proc. 13, 1620-1623.
13. SÖNNERBERG, A. B., VON STEDINGK, L. V., HANSSON, L. O., STRANNEGARD, O. O. (1989):
Elevated neopterin and beta 2-microglobulin levels in blood and cerebro spinal fluid occur early in HIV-1 infection.
AIDS 3, 277-283.
14. ZOLLA-PAZNER, S., WILLIAM, D., EL SADR, W., MARMOR, M., STAHL, R. (1984):
Quantitation of beta 2-microglobulin and other immune characteristics in a prospective study of men at risk for AIDS.
J. Am. Med. Assoc. 8, 2951-2955.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Peter G. Kremsner
Landesinstitut für Tropenmedizin Berlin
Königin Elisabeth Straße 32
D-1000 Berlin 19 · Bundesrepublik Deutschland

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1990

Band/Volume: [12](#)

Autor(en)/Author(s): Kreamsner Peter Gottfried, Zotter G. M., Tichelmann F., Rocha Rosana M., Graninger W.

Artikel/Article: [Beta 2-Mikroglobulin und Neopterin bei semiimmunen und nicht immunen Malariapatienten. 267-272](#)