©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Mit. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 7 (1985) 19–22

Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten Hamburg, Klinische Abteilung,
(Ltd. Krankenhausarzt: Prof. Dr. M. Dietrich)

Erhöhte Serum-Neopterin-Werte bei verschiedenen Viruserkrankungen und bei AIDS

Peter Kern

Einleitung

Neopterin entsteht bei der Umformung von Guanosintriphosphat in Tetrahydrobiopterin, welches als Kofaktor bei der Synthese verschiedener Aminosäuren benötigt wird. Auffälligerweise wird das intermediäre Produkt, Neopterin, bei verschiedenen malignen und nicht malignen Erkrankungen in erhöhter Konzentration im Serum oder im Urin nachweisbar (WACHTER et al. 1979; ROKOS et al. 1982). Die Biologische Bedeutung dieses intermediären Stoffwechselproduktes ist ungeklärt. Verschiedene experimentelle Ansätze legen jedoch nahe, daß Neopterin im Serum und Urin bei Krankheitszuständen mit einer starken Aktivierung des zellulären Immunapparates in erhöhter Konzentration nachweisbar ist (HUBER et al. 1983, 1984 a). Mit invitro-Experimenten konnten ZIEGLER et al. (1983) und HUBER et al (1983) darstellen, daß aktivierte T-Lymphozyten an der Freisetzung wesentlich beteiligt sind. Jüngste Ergebnisse von HUBER et al. (1984 b) zeigen, daß mit Interferon stimulierte Makrophagen ebenfalls hohe Mengen dieses intermediären Stoffwechselproduktes freisetzen.

Funktionelle Untersuchungen der zellulären Immunreaktionen erfordern einen hohen apparativen und personellen Aufwand. Mit der Serumbestimmung von Neopterin steht ein routinemäßig anwendbarer Test zur Verfügung (KERN et al. 1984 b, KERN et al. 1984 c). Wir prüften bei einer Reihe von Infektionskrankheiten: virale Erkrankungen, Protozoenerkrankungen und bei AIDS, ob die Serumbestimmung von Neopterin eine orientierende Zuordnung möglich macht.

Patienten

Wir untersuchten ambulante und hospitalisierte Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer erworbenen Immunschwäche, die uns über einen Zeitraum von 2 Jahren zugewiesen wurden. Gegenwärtig liegen Untersuchungsergebnisse von etwa 250 Patienten vor. Zusätzlich wurden hospitalisierte Patienten mit den verschiedenen Formen von Hepatitis sowie Cytomegalie oder Epstein-Barr-Virus-Mononukleose untersucht. Weiterhin wurden andere, seltenere virale Erkrankungen mit einbezogen. Eine große Gruppe von Patienten mit Malaria tropica und Malaria tertiana wurde im Zeitverlauf untersucht. Die Normalwerte wurden durch ein Kollektiv von 1902 Dauerblutspendern ermittelt.

Methoden

Serumproben der Patienten wurden mit einem Radioimmunoassay auf die Neopterin-Konzentration hin untersucht (Neopterin RIAcid, Henning Berlin, Berlin) (Rokos und Rokos 1983). Detaillierte immunologische Untersuchungen erfolgten durch Analyse der T-Zell-Subpopulation mittels monoklonaler Antikörper gegen die Differenzierungsantigene T3, T4, T8, IA, NK und andere. Die kutane Reaktion auf Recall-Antigene wurde

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

mit dem Mérieux-Multitest (Mérieux, Norderstedt) geprüft. Detaillierte virologische Untersuchungen mit Bestimmung IgM- und IgG-spezifische Antikörper erfolgten zur Absicherung der viralen Erkrankungen Hepatitis A, Hepatitis B, Cytomegalie, Epstein-Barr-Virusinfektionen. Die Antikörperbestimmung auf HTLV-III wird seit kurzem routinemäßig angewendet.

Ergebnisse und Diskussion

Bei 3 % der Routineblutspender fanden sich im Serum erhöhte Neopterin-Werte, wobei als oberster Normbereich bis zu 11 nmol/l gewertet wurde. Dieses entspricht den 99,9% Vertrauensgrenzen eines Normalkollektivs. Die Grenze verschiebt sich von 10 nmol/l auf 11nmol/l mit zunehmendem Lebensalter. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich nicht (KERN et al. 1984 c).

Bei allen unseren Patienten mit AIDS (n = 14) konnten wir im Serum stark erhöhte Neopterin-Werte feststellen. Auch in der bis zu anderthalbjährigen Verlaufsbeobachtung dieser Patienten blieben die Werte deutlich erhöht (Schwankungsbreite 15 nmol – 90 nmol/l). Auch Patienten mit progressiver generalisierter Lymphadenopathie (n = 60) zeigten deutlich erhöhte Werte, auch bei der Verlaufsbeobachtung in Einzelfällen bis zwei Jahren. Gleichartige Beobachtungen wurden auch von WACHTER et al. (1983) mit der HPLC-Technik in Urinproben gewonnen (FUCHS et al. 1984). Die Neopterin-Werte schwankten zwischen 11 bis 25 nmol/l. Personen der Risikogruppen ohne weitere klinische Symptomatik zeigten variable Serum-Neopterin-Spiegel. Im Mittel lagen die Werte höher als die gesunder heterosexueller Normal-Kontrollen. Patienten mit frischer Hepatitis A, B oder Non-A/Non-B zeigten in der Regel (ca. 80 % der Untersuchten) erhöhte Neopterin-Werte. Die Schwankungsbreite entspricht derjenigen der Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom. Auffällig erhöhte Neopterin-Spiegel fanden sich bei bestimmten viralen Erkrankungen, wie Cytomegalie-Virus- oder Epstein-Barr-Virus-Mononucleose. Bei dieser Patientengruppe waren die Neopterin-Spiegel im Serum auf Werte um 50–80 nmol/l erhöht. In allen Fällen waren IgM-spezifische Antikörper nachweisbar (KERN et al. 1984 a).

Die phänotypische Charakterisierung von Blutlymphozyten ergab bei den untersuchten Patienten gruppencharakteristische Profile. Bei Patienten mit AIDS fand sich eine deutliche Verminderung von $T4^+$-Lymphozyten mit einem stark verminderten Quotienten von T4/T8-Lymphozyten. In einigen Fällen war bei der Diagnosestellung eine deutliche Vermehrung von $T8^+$-Lymphozyten zu beobachten. Auch bei Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom fand sich ein deutlich verminderter T4/T8-Quotient bei niedrigen $T4^+$-Lymphozyten und relativ vermehrten $T8^+$-Lymphozyten. Diese Inversion der Lymphozyten-Subpopulation fand sich ebenfalls bei Patienten mit frischer Cytomegalie- oder Epstein-Barr-Virusinfektion. Bei diesen Erkrankungen lag immer eine starke Lymphozytose vor, mit ausgeprägter Vermehrung von $T8^+$-Lymphozyten sowie aktivierten Lymphozyten. Die Absolutzahl von $T4^+$-Lymphozyten lag immer im Normbereich. Bei Patienten mit Hepatitis fanden sich dagegen keine Veränderungen der zirkulierenden Subpopulationen (KERN et al. 1984 a).

Bei gesunden Dauerblutspendern fanden sich in 3 % erhöhte Neopterin-Werte oder grenzwertige Befunde. Eine kleinere Gruppe konnte unmittelbar nach der Blutspende nachuntersucht werden. Bei allen fanden sich Zeichen eines akuten interkurrenten Infektes der oberen Luftwege oder des Gastrointestinaltraktes. Bei den übrigen Spendern mit erhöhten Neopterin-Werten waren bei 3 von 32 Nachuntersuchten IgM-CMV-Antikörper nachweisbar. Dies deutet darauf hin, daß in diesen Fällen eine Cytomegalie-Virusinfektion kürzlich inapparent durchgemacht wurde (KERN et al. 1984 a).

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Weitere Patientengruppen wurden analysiert. Extrem gesteigerte Serumspiegel fanden sich (n = 80) bei Patienten mit frischer Malaria (im Mittelwert um 50 nmol/l), die im Verlauf der effektiven Chemotherapie rasch rückläufig waren (Kern et al., in Vorbereitung). Auch dies deutet darauf hin, daß eine erhebliche Immunstimulation bei der Malaria vorliegt, die von einer Freisetzung des intermediären Produktes Neopterin gefolgt ist. Weitere, seltener beobachtete Infektionskrankheiten zeigten in der Regel erhöhte Neopterin-Werte bei unauffälligem T-Zell-Status.

Ähnlich wie der Mérieux-Test eine Ergänzung des immunologischen T-Zell-Status darstellt, zeigt auch Neopterin ein differenziertes Reaktionsmuster des Immunsystems an. Die Vermehrung dieses intermediären Stoffwechselproduktes deutet auf eine erhebliche Aktivierung verschiedener Zellen hin, insbesondere der T-Lymphozyten und der Makrophagen. Diese Aktivierung wird nicht in jedem Fall durch die phänotypische Charakterisierung der Blutlymphozyten erkennbar. Die starke Vermehrung von Neopterin bei Patienten mit AIDS ist besonders auffällig, weil bei diesem Krankheitsbild die bestehenden Infektionen, sog. opportunistischen Infektionen, oder malignen Erkrankungen zu ähnlich hohen Serumspiegeln führen, wie sie auch bei immunkompetenten Patienten mit Malaria erreicht werden. Neopterin eignet sich daher als einfacher, verläßlich meßbarer Funktionsparameter, um Störungen des Immunsystems rasch zu erfassen.

Zusammenfassung

Die Serum-Neopterin-Spiegel wurden bei Infektionskrankheiten und bei AIDS untersucht. Viruserkrankungen, wie Cytomegalie- oder Epstein-Barr-Virusinfektionen oder frische Malariainfektionen zeigten extrem erhöhte Neopterin-Werte. Auch bei AIDS fanden sich stark erhöhte Neopterin-Spiegel im Serum. Deutlich erhöhte Neopterin-Konzentrationen fanden sich bei allen Patienten mit progressiver generalisierter Lymphadenopathie sowie in der Mehrzahl der Fälle bei anderen Viruserkrankungen oder bei lepromatöser und tuberkuloider Lepra. Die Befunde deuten darauf hin, daß die Neopterin-Bestimmung einen unspezifischen, aber wertvollen Aktivitätsparameter darstellt.

Summary

Serum-Neopterin levels in viral diseases including AIDS

Serum neopterin levels were investigated in infectious diseases and in AIDS. Extremely high neopterin values were observed in viral diseases, such as cytomegalovirus or Epstein-Barr-virus infections, or in acute malaria infections. In AIDS, markedly increased neopterin levels were found in the serum. The same applied to neopterin levels in the majority of cases of progressive generalized lymphadenopathy or other viral diseases or of lepromatous and tuberculoid leprosy. These findings suggest that serum neopterin determination is an unspecific, but valuable screening parameter of the immunological response to infectious agents.

Literatur

FUCHS, D., HAUSEN, A., REIBNEGGER, G., REISSIGL, G., SCHÖNITZER, D., SPIRA, T., WACHTER, H. (1984): Urinary neopterin in the diagnosis of acquired immune deficiency syndrome. Eur. J. Clin. Microbiol. 3: 70–71

HUBER, C., FUCHS, D., HAUSEN, A., MARGREITER, R., REIBNEGGER, G., SPIELBERGER, M., WACHTER, H. (1983): Pteridines as an new marker to detect human T cells activated by allogeneic or modified self major histocompatibility complex (MHC) determinants. J. Immunol. 130: 1047

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

HUBER, C., BATCHELOR, J. R., FUCHS, D., HAUSEN, A., LANG, A., NIEDERWIESER, D., REIBNEGGER, G., SWETLY, P., TROPPMAIR, J., WACHTER, H. (1984a): Immune response-associated production of neopterin. J. exp. Med. 160: 310–316

HUBER, C., FUCHS, D., NIEDERWIESER, D., HAUSEN, A., REIBNEGGER, G., SPIELBERGER, M., WACHTER, H. (1984b): Neopterin, ein neuer biochemischer Marker zur klinischen Erfassung zellulärer Immunreaktionen. Klin. Wochenschr. 62: 103

KERN, P., MEIGEL, W., EULER, H. H., DIETRICH, M. (1984a): Beitrag immunologischer Untersuchungen zu Definition der Abwehrschwäche bei AIDS. Öff. Gesundh.-Wes. 46: 445–448

KERN, P., ROKOS, H., DIETRICH, M. (1984b): Raised serum neopterin levels and imbalances of T-lymphozyte subsets in viral diseases, acquired immune deficiency and related lymphadenopathy syndrome. Biomedicine & Pharmacotherapy 38: in print

KERN, P., KREBS, H. J., SCHMITZ, H., DIETRICH, M. (1984c): Acute and silent infections detectable by serum neopterin screening of blood donors. 18th Congress of the Int. Soc. Blood Transfusion Munich July 1984

ROKOS, K., ROKOS, H., FRISIUS, H. (1982): Pteridines as tumour markers? Attempt of evaluation by HPLC and a radioimmunoassay for neopterin. In: Wachter, H., Curtius, H. C., Pfleiderer, W. (Hrsg.) Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines. Berlin, Walter de Gruyter, 117–130

ROKOS, H., ROKOS, K. (1983): A radioimmunoassay for determination of D-erythroneopterin. In: Blair, J. A. (Hrsg.) Chemistry and Biology of Pteridines. Berlin, Walter de Gruyter, 815–819

WACHTER, H., HAUSEN, A., GRASSMEYER, K. (1979): Erhöhte Ausscheidung von Neopterin im Harn von Patienten mit malignen Tumoren und Viruserkrankungen (Increased urinary excretion of neopterin in patients with malignant tumors and viral diseases). Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 360: 1957–1960

WACHTER, H., FUCHS, D., HAUSEN, A., HUBER, C., KNOSP, O. REIBNEGGER, G., SPIRA, T. J. (1983): Elevated urinary neopterin levels in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). A preliminary report. Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 364: 1345–1346

ZIEGLER, I., HAMM, U., BERNDT, J. (1983): Participation of pterins in the control of lymphocyte stimulation and lymphoblast proliferation. Cancer Res. 43: 5356–5359

ANSCHRIFT DES AUTORS:

Dr. Peter Kern
Klinische Abteilung, Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- u. Tropenkrankheiten,
Bernhard-Nocht-Straße 74
D-2000 Hamburg 4

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: 1985

Band/Volume: 7

Autor(en)/Author(s): Kern Peter, Budka H., Stummvoll H., Podreka I., Binder H.

Artikel/Article: Erhöhte Serum-Neopterin-Werte bei verschiedenen Viruserkrankungen und bei AIDS. 19-22