Wertigkeit der Neopterinbestimmung zur Beurteilung der Adnexitis

G.	Gudrun	Windbichler ^a
G.		Reibnegger ^b
D.		Fuchs ^b
A.G.		Zeimet ^a
Ch.		Marth ^a
H.		Wachter ^b
O.		Dapunt ^a

^aUnivers.-Klinik f. Frauenheilk. Innsbruck (Vorst.: Prof. Dr. O. Dapunt) ^bInstitut für Medizinische Chemie und Biochemie Innsbruck

Dr. Gudrun Windbichler, Univers.-Klinik f. Frauenheilk., Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

Makrophagen spielen im Immunsystem eine zentrale Rolle. Nach dem Eindringen von pathogenen Mikroorganismen stellen sie eine erste Form der unspezifischen Abwehr dar und setzen als „Alarmzytokine“ IL-1 und TNF frei, die lokale und systematische Reaktionen entfalten. Sie können aber auch aufgenommene Anti-gene an ihrer Zelloberfläche gebunden an Histokompatibilitäts-Mo-leküle präsentieren, wo sie von T-Lymphozyte erkannt werden können. Auf diese Weise werden T-Helferzellen und damit die zellver-mittelte Immunreaktion aktiviert. So sind die Makrophagen Aus-löser einer komplexen Serie immunologischer Reaktionen im Rah-men der akuten Phase einer Entzündung, an der eine ganze Reihe von Zytokinen in Form eines Netzwerkes beteiligt sind.

Am Ort der Entzündung übernehmen Endothel- und Stroma-zellen sowie in weiterer Folge auch die Zellen des entzündlichen Infiltrate die weitere Zytokinproduktion in Form einer zweiten Welle und es entstehen neben den lokalen Mediatoren der Entzündung (chemotaktische Proteine, Prostaglandine, Leukotriene, Hi-stamin, Serotonin, Bradykinin u. a.) auch Zytokine mit systemischen Wirkungen. So ist die Veränderung der Temperaturregulation im Hypothalamus auf die Wirkung von IL-1, TNF und IL-6 zurück-zuführen. die am Ort der Entzündung durch Makrophagen, Fibro-blasten und Lymphozyten gebildet werden, dieselben Zytokine in-duzieren auch die Bildung der sogenannten Akute Phase Proteine in der Leber, zu denen das CRP, Komplement C3, Haptoglobin, Fi-brinogen u. a. gehören. Dem IL-6 kommt dabei besondere Bedeu-tung zu. da es in der Lage ist. die Wirkung von IL-1- und TNF-synergistisch zu verstärken.

Von IL-1 und TNF ist außerdem bekannt. daß sie ursächlich an der Entstehung eines septischen Schocks beteiligt sein können.

Die initial durch Makrophagen aktivierten T-Lymphozyten pro-duzieren nun ihrerseits Zytokine. unter anderem IFN γ , das in Form einer positiven Rückkoppelung wiederum Makrophagen aktiviert und rekrutiert und sie zu Effektorzellen mit der Fähigkeit zur Phagozytose umgewandelt. Interferon γ gilt als „Schlüsselzytokin“ zur Aktivierung von Makrophagen.

Stimulierten Makrophagen synthetisieren Neopterin, ein Pyra-zino-Pyrimidin-Derivat, dessen biologische Wirkung beim Menschen nicht bekannt ist. Es ist jedoch ein sensibler Indikator für den Akti-vierungszustand der Makrophagen und somit ein Marker der zell-vermittelten Immunreaktion. Erhöhte Neopterinwerte werden bei viralen und bakteriellen Infektionen, aber auch bei Malignomen gemessen. Bei diesen kann das Neopterin ein prognostischer Faktor sein, so etwa beim Ovarialkarzinom, bei dem Patientinnen mit er-höhten Neopterinwerten allerdings eine schlechtere Prognose auf-weisen als Patientinnen mit normalen Neopterinwerten. Grifo und Mitarbeiter konnten 1989 nachweisen, daß bei der Adnexitis die Serumspiegel von Interferon γ erhöht sind. Sie unter-suchten 29 Patientinnen mit Adnexitis und fanden bei 66 % erhöhte Interferon γ -Serumspiegel. Bei einer weiteren Gruppe mit Unter-bauchschmerzen ohne klinische Zeichen einer Adnexitis konnte In-terferon- γ bei 16 % und bei einer asymptomatischen Kontrollgruppe in keinem einzigen Fall nachgewiesen werden. An unserer Klinik wurde daher die Frage untersucht, inwieweit die Neopterinausscheidung bei Patientinnen mit Adnexitis erhöht ist und eventuell auch ein tauglicher diagnostischer Parameter sein könnte. Das Neopterin wurde im Harn mittels Hochdruck-flüssigkeitschromatographie getrennt und durch Nativfluoreszenz gemessen. Gleichzeitig wurde das Creatinin im Harn bestimmt und der Quotient aus Neopterin und Creatinin berechnet ($\mu\text{mol Neopte-rin/mol Creatinin}$).

Für uns war auch die Frage von Interesse, ob der Schweregrad der entzündlichen Reaktion, der ja auch das Ausmaß der Folge-erscheinungen wie Sterilität, Extrauterin-gravidität und chronische Unterbauchschmerzen entscheidend beeinflußt, einen Zusammen-hang mit der Neopterinausscheidung aufweist.

Weissenbacher hat 1984 ein System zur Klassifikation der Adnexitis entwickelt, den pelvic inflammatory disease – oder PID-Score. Dabei fließen neben klinischen Parametern, wie dem Palpations-befund, die Temperatur, Leukozyten, CRP, BSG in einen Punkte-score mit einem Maximum von 24 Punkten in die Bewertung ein (s. Tabelle). Bis zu einem Score von 6 Punkten wird die Adnexitis als subakut. von 7 bis 12 als mild und über 12 als schwer eingestuft. Wir haben in unsere Studie 48 Patientinnen aufgenommen und bei 26 (54%) blieb der PID-Score mit 1-6 Punkten im subakuten

Tabelle 1. PID-Score nach Weis-senbacher 1984

Bereich, bei 18 (38%) wurde eine milde und nur bei 4 (8%) eine schwere Adnexitis mit mehr als 12 Punkten diagnostiziert. Bei 30 % der Patientinnen fanden wir erhöhte prätherapeutische Neopterin-werte bei einem Grenzwert von 250 $\mu\text{mol/mol}$ Creatinin. Der Median für alle Patientinnen lag bei 195 (ql-q3: 139-287). Die übrigen Laborwerte lagen im Median gering über der Normgrenze: Temperatur 37° (ql-q3: 36,8-37,4°), Leuco 11,8 G/l (ql-q3: 9-14.6 G/l), CRP 1,51 mg/dl (0,26-6,32 mg/dl) und die BSG für die 1. Stunde 21 mm (11-48 mm) und für die 2. Stunde 42 mm (24-77 mm).

Bei der Analyse der beiden Gruppen mit normalen und erhöhten Neopterinwerten zeigte sich bei den prätherapeutisch erhobenen Befunden kein signifikanter Unterschied des Alters, der Temperatur, der Anzahl der früheren Adnexitis-Episoden und der Leukozyten-konzentration. Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich jedoch beim CRP mit einem bei der Gruppe mit

erhöhtem Neopterin im Median um das 8fache erhöhten Wert ($p < 0,05$), bei der BSG und beim PID-Score mit einem jeweils um 50 % erhöhten Wert ($p < 0,05$; $p < 0,02$).

Die Korrelationsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Neopterin und der BSG (1. und 2. Stunde), sowie mit dem PID-Score ($r_s = 0,451$, $r_s = 0,480$ bzw. $r_s = 0,361$; $p < 0,01$, $p < 0,001$ bzw. $p < 0,05$).

Im weiteren Krankheitsverlauf normalisierten sich die Leukozytenkonzentration und das CRP in der ersten und zweiten Woche unter antibiotischer Therapie und Abklingen der klinischen Symptomatik. Die BSG und das Neopterin blieben in diesem Zeitraum jedoch unverändert hoch und zeigten noch keine fallende Tendenz.

Somit dürfte das Neopterin für die Differentialdiagnose der Adnexitis mangels Sensitivität und Spezifität wohl keine große Bedeutung erlangen.

Für die Beurteilung des Therapieerfolges hat sich das CRP am besten bewährt, wie es sich auch in dieser Studie erwiesen hat. Die BSG und das Neopterin weisen hier eine deutlich verzögerte Reaktion auf.

Unsere Ergebnisse im Zusammenhang mit der von Grifo gefundenen Erhöhung der Interferon- γ -Serumspiegel bei Adnexitis lassen jedoch den Schluß zu, daß es auch bei der bakteriellen Adnexitis vor allem bei den schweren Formen der Entzündung zu einer Makrophagenaktivierung durch Interferon- γ und zu einer Aktivierung der zellvermittelten Immunreaktion kommt. Da die Neopterinkonzentration mit dem Schweregrad der Adnexitis korreliert, könnte die Neopterinbestimmung in dieser Hinsicht auch einen diagnostischen Beitrag leisten.

Literatur beim Verfasser.