

Andrea Dörr

Dr.med.

**Bestimmung von Neopterin bei valproat-therapierter Epilepsie, Schizophrenie, Minimal-Change Glomerulonephritis und Lebererkrankungen von Kindern und Erwachsenen**

Geboren am 03.04.1970 in Sinsheim

Reifeprüfung am 27.04.1989 in Sinsheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 bis SS 1996

Physikum am 20.08.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Ludwigsburg

Staatsexamen am 06.05.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. W. Kochen

Das unkonjugierte Pteridin Neopterin ist als Aktivitätsparameter der zellvermittelten Immunität etabliert. Neopterin wurde im Humanurin bei gesunden Kindern und Erwachsenen sowie bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen (Epilepsie unter Valproat (VPA), Hepatopathien, minimal-change Glomerulonephritis, Schizophrenie) bestimmt. Nach Vorreinigung erfolgte die Neopterinanalyse durch reversed-phase-HPLC des Mittelstrahlurins und Simultanbestimmung des Kreatinins. Bei gesunden Kontrollkindern konnte eine ausgeprägte Altersabhängigkeit der Normalwerte demonstriert werden, Normwerte für 3 Altersgruppen konnten separat errechnet werden:

- ◆ Altersgruppe 1: Kleinkinder (2-6 Jahre; n=19) mit 115,15 ( $\pm$  47,92) ng Neopterin/mg Kreatinin bzw. 258 ( $\pm$  107) nmol Neopterin/mmol Kreatinin,
- ◆ Altersgruppe 2: Schulkinder (7-10 Jahre; n=5) mit 57,80 ( $\pm$  11,74) ng Neopterin/mg Kreatinin bzw. 129 ( $\pm$  26) nmol Neopterin/mmol Kreatinin und
- ◆ Altersgruppe 3: ältere Kinder und Jugendliche (ab 10 Jahren; n=8) mit 31,69 ( $\pm$  6,68) ng Neopterin/mg Kreatinin bzw. 71 ( $\pm$  15) nmol Neopterin/mmol Kreatinin.

Die möglichen Ursachen dieser Alterseffekte werden diskutiert.

1. Bei VPA-behandelten Kindern mit Grand-mal-, Aufwach- und Absencen-Epilepsien konnten unter Berücksichtigung der Altersabhängigkeit des Neopterins keine Abweichungen des Neopterins gemessen werden:

- ◆ Altersgruppe 1 (n = 1) 109,28 ng Neopterin/mg Kreatinin
- ◆ Altersgruppe 2 (n = 5) 48,51 ( $\pm$  12,29) ng Neopterin/mg Kreatinin und
- ◆ Altersgruppe 3 (n = 12) 40,81 ( $\pm$  12,38) ng Neopterin/mg Kreatinin .

Da bei diesen Kindern keine VPA-assoziierten Nebenwirkungen vorlagen, scheint eine VPA-Therapie die Neopterinbildung nicht zu beeinflussen. Die von Gillardon (1989) berichteten erhöhten Neopterinwerte beruhen auf VPA-assoziierten lebertoxischen Nebenwirkungen (144,44  $\pm$  59,4 ng Neopterin/mg Kreatinin vs. 34,23  $\pm$  11,0 ).

Somit kann Neopterin als hilfreicher Laborparameter zur frühzeitigen Detektion der Valproat-Hepatotoxizität eingesetzt werden.

Bei Erwachsenen (n = 4) ohne VPA-assoziierte Nebenwirkungen hingegen fanden sich nicht signifikant erhöhte mittlere Neopterinkonzentrationen: 38,40 ( $\pm$  19,41) ng Neopterin/mg Kreatinin vs. Kontrolle: 31,69 ( $\pm$  6,68).

2. Neopterin bei Kindern mit M. Wilson, Hepatitis und Leberzirrhose wurde bestimmt (n=9):

- ◆ Altersgruppe 1: 102,41  $\pm$  (48,44) ng Neopterin/mg Kreatinin vs. Kontrollgruppe: 115,15 ( $\pm$  47,92),
- ◆ Altersgruppe 2 (n=1) 45,98 ng Neopterin/mg Kreatinin vs. Kontrollgruppe: 57,80 ( $\pm$  11,74)
- ◆ Altersgruppe 3 (n=5) 97,36 ( $\pm$  110,10) ng Neopterin/mg Kreatinin vs. Kontrollgruppe: 31,69 ( $\pm$  6,68).

Damit lagen die Ergebnisse bis auf einen auffallend hohen Wert (293,06 ng Neopterin/mg Kreatinin) bei weit fortgeschrittener Leberzirrhose mit portaler Hypertension einer 10-Jährigen innerhalb der Streuungsbereiche gesunder Altersgenossen.

3. Die Resultate bei Kindern mit minimal-change Glomerulonephritis/idiopathischer Nephrose (n =38) ohne immunsuppressive Therapie differierten nicht signifikant von den entsprechenden Kontrollgruppen:

- ◆ Altersgruppe 1 (n= 12) 83,24 ( $\pm$  34,93) ng Neopterin/mg Kreatinin vs. Kontrollgruppe 115,15 ( $\pm$  47,92),

◆ Altersgruppe 2 (n=15) 59,31 ( $\pm$  46,61) ng Neopterin/mg Kreatinin vs. Kontrollgruppe 57,80 ( $\pm$  11,74),

◆ Altersgruppe 3 (n=11): 41,89 ( $\pm$  33,05) ng Neopterin/mg Kreatinin vs. Kontrollgruppe 31,69 ( $\pm$  6,68).

Eine immunologische Ätiologie der idiopathischen Nephrose ist aber nicht auszuschließen, da die Werte im Intervall nur im akuten Schub zu meßbaren Neopterinerhöhungen führen könnten, es bedarf aber weiterer Studien, v.a. Verlaufsbeobachtungen während Akutphasen.

4. Bei an Schizophrenie erkrankten Erwachsenen (n=18) ergab sich ein deutlich erhöhter Mittelwert von 45,98 ( $\pm$  21,29) ng/mg Neopterin/Kreatinin vs. Kontrolle: 31,69 ( $\pm$  6,68). Alle Einzelwerte lagen über der rechnerischen Trendlinie. Dieses Ergebnis untermauert die Vermutungen, daß zwischen psychiatrischen Krankheiten, (Schizophrenie), und dem zellvermittelten Immunsystem enge Verbindungen bestehen.

Aus unserer Untersuchung ergibt sich, daß eine Neopterinbestimmung sinnvoll ist bei Epilepsie unter VPA-Behandlung, vor allem, wenn VPA assoziierte Nebenwirkungen vorliegen, und bei Schizophrenie im Erwachsenenalter.