

Aus der Universitäts-Nervenklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. KRANZ)

## Liquorelektrophoretische Untersuchungen bei Alkohol-Polyneuropathie

Von

MANFRED STEINBACH

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Mai 1965)

Von den vielfältigen Bemühungen, den umfassenden Begriff der Polyneuritis unter ätiologischen oder symptomatologischen Gesichtspunkten aufzulösen (BODECHTEL; BÜRGER; KALM u. SEITZ; SCHEID; WIECK), hat sich die Abgrenzung einer mehr degenerativen Form durchgesetzt, die als Polyneuropathie bezeichnet wurde. Diese Einteilung wird durch pathomorphologische Untersuchungsergebnisse von KRÜCKE und PETTE unterstützt.

Es war das Ziel der vorliegenden Untersuchung, für den Fall der Alkohol-Polyneuropathie mittels der Liquorelektrophorese die Berechtigung zur Unterscheidung von der Polyneuritis auch liquordiagnostisch zu begründen. Das Guillain-Barrésche Syndrom — die Dissoziation proteino-cytologique — ist das allgemein anerkannte liquordiagnostische Korrelat der Polyneuritis, zum Teil auch der Polyneuropathie, obwohl bei dieser mehr normale Befunde imponieren.

Es ist hier nicht der Ort, die Fragen einer evtl. notwendigen Erweiterung der Definition des Guillain-Barré-Syndroms zu diskutieren (GLANZMANN; GADOLA). Die Eiweißerhöhung im Liquor wird als Folge einer Dysorie (SCHALTENBRAND), einer Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion angesehen, durch die es zum Einströmen von Serumeiweißen kommt, was die Erkrankung als eine seröse Entzündung (seröse Neuritis nach SCHALTENBRAND) ausweist. Im Gegensatz dazu ist auch eine intrathekale Entstehung pathologischer Eiweißzusammensetzungen bekannt, beispielsweise bei MS oder Lues (FRICK u. SCHEID-SEYDL). Mit Hilfe der Liquorelektrophorese gelang es, den serumähnlichen Charakter des Eiweißbildes bei Polyneuritiden nachzuweisen (STEGE; SCHMIDT), das BAUER als Mischtyp bezeichnete. MUMMENTHALER spricht von einem „unspezifischen serumähnlichen Typ“. Ein solches Pherogramm zeichnet sich aus durch gut von einander abgesetzte  $\alpha$ -Fraktionen, durch fehlende oder schwache V- und  $\tau$ -Fraktionen und eine mäßigerhöhte  $\gamma$ -Fraktion (siehe Abb. 2).

BANNWARTH spricht im Gegensatz zu den mehr transsudativen Vorgängen beim Stop-Liquor von exsudativer Polyneuritis. Es ergibt sich die Frage, ob diese Verhältnisse auch für die Polyneuropathie, hier für die Alkoholpolyneuropathie Gültigkeit haben.

### Untersuchungen

Von 39 Patienten mit Alkohol-Polyneuropathie wurden die Liquores untersucht, zum Teil mehrfach. Es ergab sich dabei nur im Einzelfall ein über 50 mg-% erhöhtes Gesamteiweiß, Zellerhöhungen kamen nicht vor, die Kolloidkurven zeigten nur dann pathologische Veränderungen, wenn ein entsprechender Elektrophoresebefund oder ein erhöhtes Gesamteiweiß vorlagen. Die meisten Erkrankungsfälle wiesen im Vergleich zur Polyneuritis ein langes, mitunter monatelang währendes Stadium auf, das sich bei fehlenden objektiven Ausfällen durch in der Regel schmerzhaftes Paraesthesien, zum Teil vom Typ der „burning feet“ auszeichnete, die besonders an den Fußsohlen in Erscheinung treten, und zwar vorwiegend nachts. Eingehende Explorationen erbrachten fast regelmäßig diese Angaben, die gelegentlich auch an eine beginnende funiculäre Erkrankung denken ließen. Darüber hinaus wird häufig über eine Gangunsicherheit geklagt, die aber noch nicht objektiv aufgefallen sei.

**Fall 1.** R. M., 53 Jahre, Hausfrau. Sie lebt in schlechten familiären Verhältnissen, der Ehemann ist wegen Alkoholabusus vorzeitig pensioniert worden, häusliche Auseinandersetzungen sind an der Tagesordnung. Angeblich wegen des schlechten Schlafes nahm die Pat. seit Jahren abends Nervophyll in nicht mehr sicher zu bestimmender, aber wohl beträchtlicher Menge. Seit 2–3 Jahren trinkt sie nun, da ihr der Arzt kein Nervophyll mehr verordnet, zum Schlafen 1–2 Handflaschen Klosterfrau-Melissengeist. Seit 6 Monaten klagt sie nun über allgemeine Unruhe und über bohrende Schmerzen an den lateralen Rändern der Fußsohlen, mitunter auch über kribbelnde Paraesthesien der Finger. Der Schlaf sei in letzter Zeit besonders schlecht gewesen. Bei der Aufnahme waren der allgemeine und neurologische Befund der etwas abgespannt wirkenden Pyknika regelrecht, insbesondere bestanden noch keine objektivierbaren Sensibilitätsstörungen, keine Reflexabschwächung und kein Tremor. Koordination und Gleichgewicht regelrecht. BSG 4/9, Blutbild normal, Serumelektrophoresediagramm im Normbereich. Im Liquor fand sich bei sonst normgerechten Befunden lediglich eine Vermehrung der  $\beta$ -Globuline auf 17,7% (Abb. 1) im Pherogramm. Die Mastixkurve ist nicht verändert,  $\beta$ -Lipide konnten im Liquor mittels Sudan III-Färbung nicht nachgewiesen werden.

Trotz der sofort eingeleiteten Behandlung verschlechterte sich der Zustand der Pat., die nach wenigen Wochen pathologische Veränderungen im neurologischen Befund bot. Sie wies einen Tremor der Finger auf, die Zeigeversuche waren unsicher, im Romberg zeigte sich ein nicht seitenbetontes Schwanken, und der Gang wirkte ausgesprochen ataktisch. Die Achillessehnenreflexe waren schwach, dann aufgehoben, die Patellarsehnenreflexe ließen sich nur schwach auslösen. Nun war im Liquor eine Gesamteiweißhöhung auf 45 mg-% gegeben, Nonne und Pandy leicht positiv, keine Zellerhöhung. Das Liquorelektrophoresediagramm (Abb. 2) zeigte jetzt einen ausgesprochenen Mischtyp, in der Mastixkurve war eine Linkszacke zu erkennen.

Bei insgesamt 11 Fällen eines derartigen initialen Syndroms im noch mehr oder weniger präobjektiven Stadium wurden achtmal  $\beta$ -Globulin-erhöhungen gesehen, wobei nur einmal eine leichte Gesamteiweiß-erhöhung auf 35 mg-% und einmal ein Kombinationstyp  $\beta$ - $\gamma$  mit leichter Linkszacke der Mastixkurve vorlagen. Die restlichen 3 Fälle dieser

Klasse: zweimal kein pathologischer Elektrophoresebefund, einmal  $\gamma$ -Globulinerhöhung mit proteino-kolloidaler Dissoziation.

In 8 weiteren Fällen mit voll ausgeprägtem Bild der alkoholischen Polyneuropathie wurde nur einmal ein völlig normaler Liquorbefund erhoben, dreimal fanden sich bei geringer Gesamteiweißerhöhung auf 38–45 mg-% geringgradige Mischtypen im Pherogramm, viermal deutliche  $\beta$ -Globulinerhöhung von 17–25 %, Gesamteiweiß und Kolloidkurven waren dabei regelrecht.

Die verbleibenden 10 Fälle teilen sich wie folgt auf: zweimal chronisch stationäre Form der alkoholischen Polyneuropathie mit Pseudotabes,

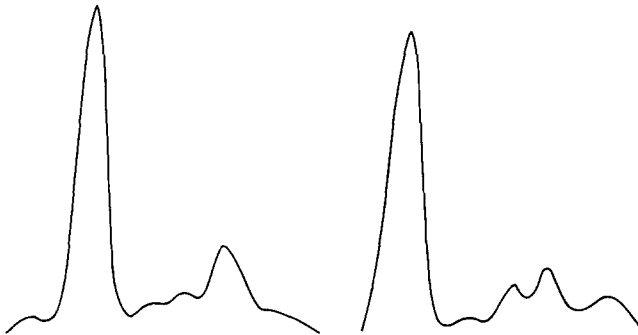


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 1. (Fall 1) Liquorelektrophoresediagramm mit deutlicher Erhöhung der  $\beta$ -Globuline

V Fraktion	4,5 rel.-%
Albumin	55,6 rel.-%
$\alpha_1$ -Globulin	6,2 rel.-%
$\alpha_2$ -Globulin	7,4 rel.-%
$\beta$ -Globulin	17,7 rel.-%
$\sigma$ -Fraktion	4,4 rel.-%
$\gamma$ -Globulin	4,2 rel.-%

Abb. 2. (Fall 2) Liquorelektrophoresediagramm vom Mischtyp

Albumin	54,1 rel.-%
$\alpha_1$ -Globulin	5,9 rel.-%
$\alpha_2$ -Globulin	11,2 rel.-%
$\beta$ -Globulin	13,5 rel.-%
$\gamma$ -Globulin	15,3 rel.-%

unsicheren Zeigeversuchen, schwacher PSR und fehlenden ASR, sowie schmerzhaften Paraesthesien, besonders nachts. Der Liquor war in jeder Hinsicht einschließlich Pherogramm regelrecht. Achtmal abklingende oder abgeklungene Alkoholpolyneuropathie.

**Fall 2.** F. U., 48 J., Beamter. Er hat zeitlebens viel getrunken, ist aber bisher nicht ernstlich krank gewesen. Im letzten halben Jahr vor der Aufnahme hat sein Alkoholkonsum wegen situativer Schwierigkeiten erheblich zugenommen, täglich eine große Flasche Steinhäger und mehr. Schon bald stellten sich äußerst schmerzhafte Paraesthesien der Füße ein, besonders nachts. Bei der Aufnahme deutlich ausgeprägte Pseudotabes alcoholica, fehlende ASR, übrige Eigenreflexe schwach. Hyperpathie an den lateralen Fußrändern und an den lateralen Rändern der Unterschenkel, Druckempfindlichkeit der großen Nervenstämmen an den Beinen, etwas weniger auch an den Armen, erheblicher Tremor der Hände.

Im Liquor: Gesamteiweiß 40 mg-%, Nonne opal, Pandy leicht positiv. Keine Zellerhöhung, im Elektrophoresediagramm ein Mischtyp, die Mastixkurve mit geringer Linkszacke.

Nach mehrwöchiger intensiver Behandlung stellte sich ein Rückgang der Beschwerden und Befunde ein. Es verblieben nur noch: schmerzhaftes Paraesthosen der Füße, eine spurweise Unsicherheit bei den Zeigerversuchen und etwas schwach auslösbare ASR.

Im Liquor: 24 mg-% Gesamteiweiß, Nonne und Pandy negativ, Mastixkurve regelrecht. Im Pherogramm zeigt sich eine Erhöhung der  $\beta$ -Globuline auf 23 rel.-%. Mit Sudan III-Färbung konnten keine  $\beta$ -Lipide nachgewiesen werden.

In 5 ähnlich gelagerten Fällen fanden sich ebenfalls  $\beta$ -Globulinerhöhungen von 18–22 rel.-%. Bei einem Patienten ergab sich eine Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline auf 23 rel.-% mit einer deutlichen Linkszacke in der Mastixkurve. Gesamteiweiß 38 mg-%, keine Zellerhöhung. Schließlich konnten in einem Fall völlig normale Liquorbefunde erhoben werden.

### Besprechung

HABECK hat den Hinweis gegeben, daß durch das Elektrophoresediagramm des Liquors eine Unterscheidung der entzündlichen Polyneuritis von der Polyneuropathie möglich ist, wobei die entzündliche Polyneuritis vorwiegend durch den Mischtyp des Pherogramms gekennzeichnet sein soll. Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkt die alkoholische Polyneuropathie, die sich im klinischen Verlauf besonders durch ein längeres praeobjektives Stadium auszeichnet und von der meist etwas akuter einsetzenden Polyneuritis abhebt, so kommt das charakteristische Mischprogramm nur vereinzelt, und zwar vorwiegend auf dem Höhepunkt der Erkrankung zum Vorschein, das Gesamteiweiß erreicht nicht die Werte der entzündlichen Polyneuritis und die Mastixkurven sind kaum oder nur wenig verändert. Auffallend sind isolierte  $\beta$ -Globulinerhöhungen, die dem voll ausgeprägten Krankheitsbild häufig vorausgehen oder nachfolgen, was besonders deutlich aus den beiden Verläufen, die hier beschrieben wurden, hervorgeht. In dieser Hinsicht unterscheidet sich die alkoholische Polyneuropathie wesentlich von der entzündlichen Polyneuritis, bei der ja der Mischtyp des Pherogramms dominiert, und bei der im weiteren Verlauf eher  $\gamma$ -Globulinerhöhungen verbleiben. Was die Herkunft der  $\beta$ -Globulinerhöhung anbetrifft, so ist nicht ohne weiteres die Abstammung dieser Globuline aus dem Blut anzunehmen, da mittels Sudan III-Färbung keine  $\beta$ -Lipide im Liquor nachzuweisen waren, und FRICK u. SCHEID-SEYDL andererseits mit radioaktiv markierten  $\beta$ -Globulinen zeigen konnten, daß eine intrathekale Entstehung dieser Eiweißkörperchen möglich ist. MACHETANZ und HABECK fanden bei Kindern mit angeborenen Herzvitiolen  $\beta$ -Globulinerhöhungen im Liquor und bezogen diese auf eine Hypoxie der zentralnervösen Substanz. Es wäre also denkbar, daß im Falle der Alkohol-

Polyneuropathie durch die Noxe mit ihrem wie auch immer gearteten Pathomechanismus eine Hypoxie der Nerven zustande kommt. Faßt man die Ergebnisse zusammen, so ist festzustellen: bei der alkoholischen Polyneuropathie hebt sich hinsichtlich des Liquorpherogramms eine Verlaufsform besonders hervor, die durch  $\beta$ -Globulinerhöhungen im prä- und postobjektiven Stadium, sowie durch einen Mischtyp im Höhepunkt der Erkrankung zu charakterisieren ist.

### Zusammenfassung

Der Liquor von 30 Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie wurde unter Berücksichtigung der Elektrophorese untersucht. Dabei fanden sich bestimmte Verlaufscharakteristica, welche die klinische und pathomorphologisch bereits vollzogene Unterscheidung von Polyneuritis und Polyneuropathie auch liquordiagnostisch stützen. Im Vorstadium der Erkrankung mit subjektiven Beschwerden ohne objektive Befunde konnten in 8 von 11 Fällen im Liquor lediglich  $\beta$ -Globulinerhöhungen festgestellt werden, während bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild auch Mischtypen des Pherogramms beobachtet werden, die aus dem  $\beta$ -Pherogramm hervorgehen können, wie die dargestellten Einzelverläufe verdeutlichen. Auch nach Abklingen der manifesten Krankheitserscheinungen bleiben noch  $\beta$ -Globulinerhöhungen, hier in 6 von 8 Fällen. Die Liquorelektrophorese ist ein Hilfsmittel, die Alkoholpolyneuropathie bereits in einer Entwicklungsphase ohne oder mit geringen objektiven Krankheitszeichen zu erfassen.

### Literatur

- BANNWARTH, A.: Neuritis und Polyneuritis nach Typhusschutzimpfung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **180**, 531 (1948).
- BAUER, H.: Über die Bedeutung der Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis für die klinische Forschung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **175**, 354 (1956).
- BODECHTEL, G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Stuttgart: G. Thieme 1958.
- FRICK, E., u. L. SCHEID-SEYDL: Zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper. Untersuchungen mit  $J^{131}$  markierten  $\beta$ -Globulinen. Klin. Wschr. **1960**, 1240.
- GADOLA, G. B.: Hirnnervenbeteiligung beim Guillain-Barré-Syndrom. Schweiz. Arch. Psychiat. Neurol. **93**, 241 (1964).
- GLANZMANN, H.: Pseudo-Guillain-Barré-Syndrom. Schweiz. Arch. Psychiat. Neurol. **93**, 275 (1964).
- HABECK, E.: Die Papierelektrophorese der Eiweißkörper des Liquor cerebrospinalis. Psychiat. et Neurol. (Basel) **139**, 185 (1960).
- KALM, H., u. D. SEITZ: Gefäßfaktor und Polyneuropathie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **179**, 323 (1959).
- KRÜCKE, W.: Histopathologie der Polyneuritis und Polyneuropathie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **180**, 1 (1959).
- PETTE, H.: Die akut-entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig: G. Thieme 1942.

- SCHALTENBRAND, G.: Neuere Anschauungen zur Pathophysiologie der Liquorzirkulation. Zbl. Neurochir. **3**, 290 (1938).
- Die chronischen Meningitiden: Dtsch. Z. Nervenheilk. **171**, 275 (1954).
- SCHEID, W.: Zur Klinik der Polyneuritiden. Dtsch. med. Wschr. **1961**, 149.
- SCHMIDT, R. M.: Liquorsyndrome bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems unter Berücksichtigung der Elektrophorese. Klin. Wschr. **1961**, 106.
- Bemerkungen zur Einteilung der Liquorelektrophoreseveränderungen. Wld Neurol. **3**, 182 (1962).
- STEGE, J.: Elektrophoretische Untersuchungen des Liquor cerebro-spinalis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **171**, 1 (1953).
- WIECK, H. H.: Probleme der Polyneuritiden. Fortschr. Neurol. Psychiat. **23**, 379 (1955).
- Das klinische Erscheinungsbild der Polyneuritiden und die zugrundeliegenden Krankheitsprozesse. Dtsch. Z. Nervenheilk. **179**, 309 (1959).

Dr. med. MANFRED STEINBACH,  
65 Mainz, Universitäts-Nervenlinik