

Untersuchungen zur Bedeutung der Liquorelektrophorese für Diagnose und Differentialdiagnose der Multiplen Sklerose

H. KOUFEN und U. CONSRUCH

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. med. H. RUFFIN)

Eingegangen am 22. August 1966

Einleitung

Seit KABAT et al. 1950 [10] über die Zunahme der Liquor- γ -Globuline bei Multipler Sklerose (MS) berichteten, haben sich eine Reihe von Untersuchern mit der Häufigkeit dieses Liquorbefundes beschäftigt und Zusammenhänge mit der Akuität, Schwere, Lokalisation, Verlaufsform und Dauer der Erkrankung geprüft. Die Angaben über Häufigkeit und durchschnittliche Höhe der Liquor- γ -Globulin-Vermehrung schwanken in erheblichem Ausmaße (siehe Tab. 1). Eine Abhängigkeit von der Akuität der Erkrankung berichteten BRADSHAW und VYMAZAL, während DELANK, SCHAPIRA und IVERS dies nicht bestätigen konnten. Einen Zusammenhang mit der Schwere der Funktionsstörung sahen YAHR, VYMAZAL und SCHAPIRA. Die Gesamtdauer der Erkrankung soll sich nach den Ergebnissen von SCHAPIRA und IVERS in der Höhe der Liquor- γ -Globuline widerspiegeln, nach YAHR und BRADSHAW dagegen besteht eine solche Beziehung nicht. Ebenso wurde schubförmiger Verlauf von den einen als begünstigend [2], von den anderen [3, 26] als bedeutungslos für die Höhe der Liquor- γ -Globuline angesehen. Schließlich wurde auch ein Zusammenhang mit der Anzahl der Schübe sowohl bejaht [24, 26] als auch verneint [3].

Die Unterschiedlichkeit der mitgeteilten Ergebnisse war der Grund für unsere eigenen Untersuchungen. Dabei leitete uns vor allem das Interesse an dem *klinischen Wert der Liquorelektrophorese*. Ihre Durchführung ist weniger aufwendig und in der Handhabung einfacher als die Liquorimmunelektrophorese. Deshalb ist sie einstweilen geeigneter für die Liquorroutinediagnostik, allerdings ist sie bisher noch nicht allgemein eingeführt.

Krankengut und Methodik

Die Untersuchung erfaßt den größeren Teil der in den Jahren 1961—1966 an unserer Klinik durchgeführten Liquorelektrophoresen. Es werden 101 MS-Patienten einer Vergleichsgruppe von 422 Patienten gegenübergestellt, bei denen entweder

Tabelle 1

Autoren	Jahr der Veröffentlichung	Anzahl d. unters. Fälle	Häufigkeit d. Liquor- γ -Globulin-Vermehrung %	Durchschn.-Wert d. Liquor- γ -Globuline in rel. %
KABAT et al. [10]	1950	100	85	20, 54
YAHN et al. [26]	1954	244	66,5	über 20
DELANK [5]	1956	—	—	26,8
SCHINKO u. TSCHABITSCHER [21]	1957	150	79	17
BAUER u. HEITMANN [2]	1958	151	63	—
PLUM u. FOG [15]	1959	33	65	13,29
IVERS et al. [9]	1961	144	72	19,7
		(„typische“ Fälle)		
		52	54	17,5
		(chron. u. beginnende Fälle)		
SCHAPIRA u. PARK [17]	1961	81	88	22,4
TISELIUS [23]	1962	—	70	—
SCHMIDT [19]	1964	114	55	—
BRADSHAW [3]	1964	100	40	12,3
LENZ [11]	1965	41	75	—
VYMAZAL u. POLÁČEK [24]	1966	80	77,5	19,7

keine organische oder eine andersartige neurologische Erkrankung diagnostiziert worden war¹.

Bei der Auswahl der Patienten wurde an die Diagnose MS ein strenger Maßstab angelegt. Zweifelsfälle mit einer Mikrosymptomatik wurden ausgeschieden, wenn die Diagnose nicht aus dem vorangegangenen Verlauf schon gesichert war. Neben dem neurologischen Befund wurde immer auch der *Verlauf* berücksichtigt. Als initialer Schub wurden nur typische Krankheitsbilder mit multilokulären Läsionen wechselnder Symptomatik bei Fehlen von Hinweisen auf eine parainfektöse Genese mit eingezogen. Bei Berücksichtigung dieser Einschränkungen sind in den 101 Fällen 21 *erste Schübe* enthalten; es kann natürlich nicht ausgeschlossen werden, daß bei Ausbleiben weiterer Schübe in dem einen oder anderen Fall die Diagnose der MS später zugunsten einer einmaligen Encephalomyelitis disseminata revidiert werden müßte. Wie die Ergebnisse zeigen werden, hebt sich diese Gruppe nicht wesentlich von den anderen ab, was die Berechtigung ihrer Einbeziehung stützt. 72 *Fällen mit schubförmigem* stehen 29 *mit chronisch-progredientem Verlauf* gegenüber, wobei in die letztere Gruppe auch diejenigen aufgenommen sind, die nach anfänglich schubförmigem Verlauf mehr als 1 Jahr lang chronisch-progredient erkrankt sind.

¹ Für die Überlassung klinischer Daten von Patienten, die nicht bei uns stationär behandelt wurden, danken wir an dieser Stelle dem Direktor der Neurologischen Universitätsklinik, Herrn Prof. JUNG und Herrn Dr. BÖHME, Tuttlingen.

Für die Beurteilung der *Schwere* der Erkrankung wurde das Ausmaß der Funktionsbeeinträchtigung zugrunde gelegt, die von McALPINE [12] gegebene Einteilung in 6 bzw. 7 Gruppen aber zu 3 Gruppen zusammengefaßt:

I. = Patienten ohne nennenswerte Funktionsbeeinträchtigung. II. = Patienten, die nur noch kurze Strecken ohne Hilfe gehen können oder eine Unterstützung zum Gehen brauchen. III. = Patienten, die an die Wohnung, den Rollstuhl oder das Bett gebunden sind.

Selbstverständlich besteht zwischen dieser Klassifizierung und dem Ausmaß der pathologisch-anatomischen Ausbreitung der Krankheit nur ein bedingter Zusammenhang; im einzelnen Falle kann auch von wenigen spinalen oder medullären Herden aus schon eine schwerste Funktionsbeeinträchtigung resultieren.

Die Zusammensetzung der Nicht-MS-Fälle geht aus Tabelle 2 hervor. Auch bei diesen sind Zweifelsfälle ausgeschieden und gegebenenfalls in die Rubrik „unklar nervenkrank“ eingeordnet worden. Wegen ihrer Sonderstellung, die durch das Auftreten besonders hoher γ -Globuline charakterisiert ist („Parenchymspektrum“ nach MATIAR), werden die Fälle von Neurolues und subakuter Leukencephalitis aus dem Vergleichskollektiv herausgenommen. Sie werden später kurz gesondert besprochen.

Die Relationen der Serum- und Liquoreiweiße wurden mittels der *Papier-elektrophorese* nach GRASSMANN, HANNIG und KNEDEL mit Geräten der Fa. Bender & Hobein (München) bestimmt. Die Einengung der Liquores erfolgte in Kollodiumhüllen durch Ultrafiltration im Vakuum (Sartorius-Membranfiltergesellschaft Göttingen). Diese in Miesschen Apparaturen durchgeführte Unterdruckmethode bewährte sich uns mehr als die anfangs verwandte Einengung nach ESSER mit Überdruck durch Ultrafilter.

Als Normalbereich (Mittelwert $m \pm$ Standardabweichung σ) der Liquoreiweißrelationen setzen wir die von SCHMIDT u. MATIAR [18] an 155 Fällen errechneten Größen ein, da die von andern Autoren ermittelten Relationen auf weitaus kleineren Fallzahlen basierten.

Vorfraction	$5,2 \pm 1,7$ rel. %
Albumin	$52,9 \pm 3,8$ „
Globulin α_1	$6,7 \pm 1,2$ „
α_2	$8,1 \pm 1,4$ „
β	$12,2 \pm 1,5$ „
τ	$5,6 \pm 1,4$
γ	$9,3 \pm 1,9$ „

Im größten Teil der Fälle wurde gleichzeitig eine *Serumelektrophorese* angefertigt (bei 78 MS- und 310 der übrigen Fälle). Nach dem Vorschlag von SCHINKO u. TSCHABITSCHER [20] wurde die Beziehung zwischen den γ -Globulinfraktionen des Liquors und des Serums mittels des γ -Quotienten rechnerisch erfaßt. Als Normalwert haben die genannten Autoren den Quotienten von 0,51 angegeben.

Der Liquor wurde bei den MS-Kranken mit Ausnahme von drei ambulanten Fällen lumbal entnommen. Als normale Grenzwerte wurden 10/3 Zellen, Gesamteiweiß von 1,2 Kafka, Eiweiß-Quotient von 0,30 und Mastixkurve mit einer Trübung ohne Ausfällung bewertet.

Ergebnisse

Häufigkeit der Liquor- γ -Globulin-Vermehrung und Mittelwerte: Von den 101 Patienten mit MS wiesen 85 % einen erhöhten Liquor- γ -Globulin-Wert auf. Der Mittelwert aller Fälle betrug 21,4 rel. %, die Streubreite reichte von 5,4—38,8 rel. %. Nach Herausnahme der 13 Fälle von Neuro-

lues und subakuter Leukencephalitis ergab sich für die verbleibenden 409 Vergleichsfälle ein Liquor- γ -Globulin-Mittelwert von 11,5 rel. $\%$. Davon wiesen 34 $\%$ einen Wert oberhalb von 12 rel. $\%$ auf (siehe Tab. 2). Die Verteilung in den verschiedenen Kollektiven ist in Abb. 1 dargestellt.

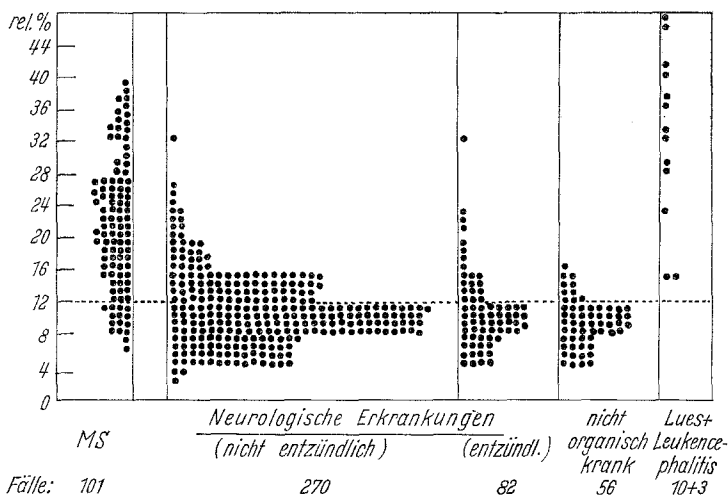


Abb. 1. Verteilung der Liquor- γ -Globulin-Werte in rel. $\%$ bei Multipler Sklerose und anderen organischen und nicht organischen Nervenkrankheiten

Lediglich 14 von 409 Fällen des Vergleichskollektivs (= 3,7 $\%$) überschritten den MS-Mittelwert. Diese 14 Fälle zeigten gegenüber den entsprechenden MS-Fällen gewisse Besonderheiten. So überschritten nur 4 von ihnen auch den Mittelwert des γ -Quotienten, auffallenderweise dreimal in Verbindung mit einer normalen Mastixkurve, was bei MS bei gleicher Liquor- γ -Globulin-Höhe nicht vorkommt. Der Anteil von Serum- γ -Globulin-Erhöhrungen ist deutlich größer als bei den MS-Fällen. Außerdem zeigen diese Fälle einen größeren Anteil an Gesamteiweißerhöhrungen und eine stärkere Beteiligung weiterer Fraktionen der Liquorelektrophorese an den Verschiebungen des Pherogramms, bei den entzündlichen Erkrankungen zudem teilweise stark erhöhte Zellwerte. Bei Berücksichtigung der gesamten Liquorkonstellation unter Einbeziehung der Serum- γ -Globuline zeigen die seltenen Fälle, bei denen die Liquor- γ -Globuline den MS-Mittelwert überschreiten, ohne daß eine MS vorliegt, somit schon vom Liquor her einen für MS ungewöhnlichen Aspekt. Echte Zweifelsfälle bei Liquor- γ -Globulinen oberhalb des MS-Mittelwertes sind also eine ausgesprochene Seltenheit.

Mehr als die Hälfte der Liquor- γ -Globulin-Erhöhrungen des Vergleichskollektivs sind im Bereich von 12—15 rel. $\%$ verteilt. Setzt man 15 rel. $\%$ als Grenze, zeigen dagegen immer noch 76 $\%$ der MS-Fälle eine Erhöhrung

Tabelle 2. *Liquor- γ -Globuline und γ -Quotient bei den Nicht-MS-Patienten*

Krankheit	Anzahl der Fälle	über 12 L γ G rel. %	über 21,4 L γ G rel. %	Anz. d. γ -Quot.	über 0,51	über 1,17
Angeb. u. frühkindl. Hirnschäden	11	2	0	8	3	0
Hirnatrophien versch. Genese	127	37	4	99	48	1
ALS	6	3	0	4	2	0
Syringomyelie	1	0	0	1	0	0
Chorea Huntington	3	1	0	2	1	0
Funikuläre Spinal- erkrankung	3	1	0	2	0	0
Neurale Muskelatrophie	2	1	0	2	1	0
Wurzelreizsyndrome	22	8	0	16	11	0
Epilepsien	17	3	1	10	5	1
Postcontusionelle Zustände	10	2	0	5	2	0
Tumoren	46	26	1	29	19	0
Unklar organisch nervenkrank	22	11	2	20	14	1
Ohne nachweisbare organ. Krankheit	56	9	0	38	19	0
Radiculoneuritiden	34	15	3	25	18	2
Meningitiden	10	4	1	7	4	0
Arachnitiden	4	2	0	4	3	0
Myelitiden	10	4	0	7	5	0
Encephalitiden	25	9	2	20	12	0
Neurolues	409	138	14	299	167	5
Subakute Leukencephalitis	10	10	8	8	8	6
	3	3	3	3	3	3

der Liquor- γ -Globuline, während nur noch 15,6% der übrigen Fälle diesen Befund aufweisen.

Verhalten des γ -Quotienten. Der γ -Quotient betrug bei den hierauf untersuchten 78 MS-Fällen im Durchschnitt 1,17 gegenüber 0,59 bei 299 Fällen des Vergleichskollektivs und 1,56 bei den Fällen von Neurolues und Leukencephalitis. Die Verteilung ist in Abb. 2 dargestellt. Das Ansteigen des γ -Quotienten ging bei den MS-Fällen nicht streng linear mit dem Ansteigen der Liquor- γ -Globuline einher. Ab 20,8 rel. % lag er immer über 1,0, doch kam dieser Wert erstmals schon bei 13 rel. % vor. Die Serum- γ -Globuline wiesen bei den MS-Fällen in etwa der Hälfte der Fälle eine leichte Vermehrung mit einem Durchschnittswert von 18,5 rel. % (Normalgrenze: 18 rel. %) auf.

Liquor- γ -Globulin-Vermehrung im Rahmen des Gesamtspektrums. Von den Fällen mit Liquor- γ -Globulin-Vermehrung zeigten eine ausschließliche Erhöhung der Liquor- γ -Globuline 43% der MS-Patienten gegen-

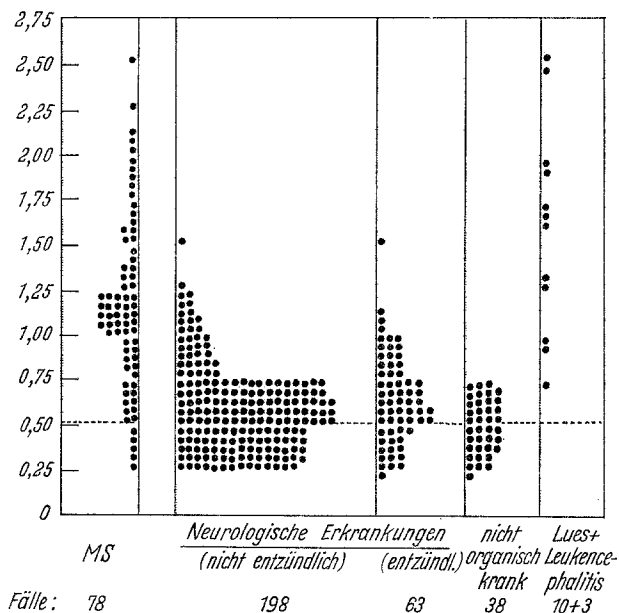


Abb. 2. Verteilung des γ -Quotienten (γ -Globuline-Liquor/ γ -Globuline Serum) bei Multipler Sklerose und andern organischen und nicht organischen Nervenkrankheiten

über 12,3% der Patienten des Vergleichskollektivs. In den übrigen Fällen waren noch weitere Fraktionen erhöht, allerdings in der Regel nur geringfügig. Die Albumine waren bei den MS-Fällen viermal, die α -1-Globuline elfmal, die α -2-Globuline siebenmal, die β -Globuline 39 mal und die τ -Fraktion achtmal erhöht. Der Durchschnittswert der β -Globuline aus 101 Fällen betrug 13,8 rel. % (Normalwertgrenze: 13,7 rel. %). Dieses Verhalten der β -Globuline steht im Gegensatz zu der Mitteilung von FRICK [7], wonach bei chronisch entzündlichen Prozessen eine Verringerung der β -Globuline zu erwarten sei.

Tabelle 3. Liquor- γ -Globuline und Zellzahl

Liquor- γ -Globuline	normal	bis Mittelwert (21,4 rel. %)	oberhalb Mittelwert
normal	10 ×	12 ×	9 ×
Zellzahl			
erhöht	5 ×	27 ×	38 ×

Synopsis der Liquorbefunde bei MS. Die Beziehungen zwischen den Liquor- γ -Globulinen und den jeweiligen Zellwerten sind in Tab.3 dargestellt. Bei hohen Liquor- γ -Globulinen waren normale Zellwerte seltener als bei niedrigen. In Ausnahmefällen kamen auch höchste γ -Globulin-

Werte bei normaler Zellzahl vor. Die Zellzahl war in 70% der Fälle erhöht, der Zelldurchschnittswert betrug 33/3, der Höchstwert 294/3.

Das Gesamteiweiß war in 31% der Fälle erhöht, der Mittelwert betrug 1,26 Kafka, der Höchstwert 3,8 Kafka. Wie Tab. 4 zeigt, kamen erhöhte Gesamteiweißwerte in gleicher Weise ober- und unterhalb des Liquor- γ -Globulin-Mittelwertes vor.

Tabelle 4. *Liquor- γ -Globuline und Gesamteiweiß*

Liquor- γ -Globuline	normal	bis Mittelwert (21,4 rel. %)	oberhalb Mittelwert
normal	11 ×	27 ×	32 ×
Ges.-Eiweiß			
erhöht	4 ×	12 ×	15 ×

Die von WÜTHRICH et al. [24] beobachtete Differenz zwischen männlichen und weiblichen Patienten bezüglich der Höhe des Gesamteiweißes fand sich auch bei unseren Patienten im gleichen Umfang (Mittelwert bei 64 weiblichen Patienten 1,2 Kafka gegenüber 1,41 Kafka bei 37 männlichen Patienten). Der Eiweißquotient betrug im Durchschnitt 0,49, in 10% der Fälle lag er zwischen 1 und 1,5 und erreichte damit Werte, wie sie bei der progressiven Paralyse typisch sind. Ein derart hoher Eiweißquotient kam fast ausschließlich bei Liquor- γ -Globulin-Werten über 30 rel. % vor, ausnahmsweise aber auch bei Werten um 20 rel. %. Das Ansteigen des Eiweißquotienten ging nicht streng linear mit dem Ansteigen der Liquor- γ -Globuline einher.

Die sogenannte albumino-kolloidale, besser proteino-kolloidale Dissoziation, d. h. das Auftreten einer pathologischen Mastixkurve bei normalem Gesamteiweiß, fand sich unter 98 Fällen 56 mal, davon dreimal bei normalen Liquor- γ -Globulinen.

Ein hohes Maß an Korrelation zeigte sich zwischen der Liquor- γ -Globulin-Höhe und dem pathologischen Ausfall der Mastixkurve (siehe Tab. 5). Der höchste Liquor- γ -Globulin-Wert bei normaler Mastixkurve betrug 18 rel. %.

Tabelle 5. *Liquor- γ -Globuline und Mastixkurve*

Liquor- γ -Globuline	normal	bis 18 rel. %	bis 38 rel. %
normal	9 ×	8 ×	0 ×
Mastixkurve			
pathol.	5 ×	15 ×	61 ×

Korrelation der Liquor- γ -Globuline zu klinischem Befund und Verlauf der MS. Zwischen der Liquor- γ -Globulin-Höhe und der Akuität der

Erkrankung, gemessen am Zeitraum seit Auftreten des letzten Schubes bzw. bei chronisch-progredientem Verlauf, seit dem letztmaligen Auftreten neuer neurologischer Symptome, fand sich kein Zusammenhang (Abb. 3). Auch bei ganz akuten und schwersten Verläufen kamen Normalwerte vor. In einem autoptisch gesicherten Fall mit ausgedehnten Herden und schwerster Symptomatik, bei dem die Erkrankung 4 Wochen zuvor begonnen hatte, betrugen die Liquor- γ -Globuline 7,9 rel. $\%$. Ebenso fand sich *keine* feste Beziehung der Liquor- γ -Globuline zur Gesamtdauer der Erkrankung (siehe Abb. 4). So fanden sich Höchstwerte sowohl im 1. Jahr

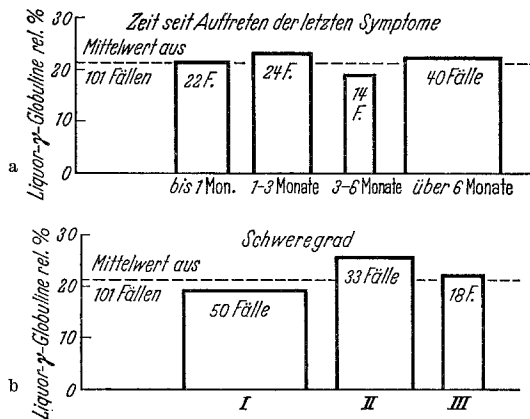


Abb. 3. *Aktivität* (a) und *Schwere* (b) der Multiplen Sklerose in Beziehung zum γ -Globulin-Wert

wie nach Verläufen von mehr als 20 Jahren. Die längste Erkrankungsdauer betrug 30 Jahre, der Liquor- γ -Globulin-Wert dabei 25,4 rel. $\%$. *Normale Werte kamen in gleicher Weise im 1. Jahr wie nach über 20 Jahren vor.*

Auch zur Schwere der Erkrankung, gemessen am Ausmaß der Funktionsbehinderung, war ein eindeutiger Zusammenhang nicht zu erkennen (siehe Abb. 3). Unter 16 schwersten Fällen hatten 4 normale Liquor- γ -Globulin-Werte, während umgekehrt auch leichteste Fälle über 30 rel. $\%$ aufwiesen. In einem Fall mit voller Remission wurden 27 rel. $\%$ gefunden. Die Mittelwerte zeigten auch keine größere Streuung, wenn man als Gradmesser für die Schwere oligo- und polysymptomatische Fälle einander gegenüberstellt. Da auf die tatsächliche Anzahl der vorhandenen Herde aber kein genügend sicherer Rückschluß möglich ist, wird darauf verzichtet, diese Ergebnisse im einzelnen darzustellen.

Die Verlaufsform der Erkrankung ließ ebenfalls keinen gesetzmäßigen Einfluß auf die Höhe der Liquor- γ -Globuline erkennen, siehe Abb. 4, in der die chronisch-progredienten Fälle nach anfangs schubförmigem Verlauf in die Rubrik der von vornherein chronisch-progredienten Fälle mit aufgenommen sind.

Auch die Anzahl der abgelaufenen Schübe war nicht von überzeugendem Einfluß auf die Höhe der Liquor- γ -Globuline (siehe Abb. 4). Wenn der Mittelwert in der letzten Rubrik geringfügig höher liegt, so liegt dies

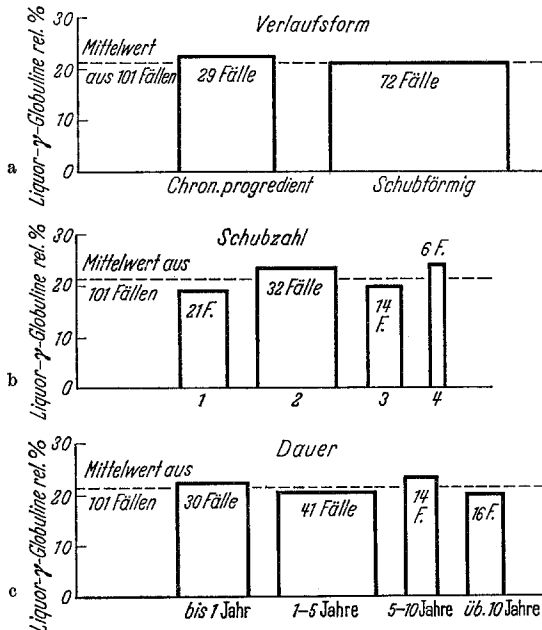


Abb. 4 a—c. Verlauf der Multiplen Sklerose in Beziehung zum Liquor- γ -Globulin-Wert. a Verlaufstyp; b Anzahl der Schübe; c Gesamtdauer der Krankheit

wohl am Zufall der kleinen Zahl, denn auch hier fanden sich Normalwerte (Reihenfolge: 10, 12, 18, 32, 33, 35 rel. $\%$). Höchstwerte von 35 und 38 rel. $\%$ werden durchaus auch schon im ersten Schub gefunden. Schließlich fand sich auch keine Geschlechtsabhängigkeit. Der Mittelwert der Liquor- γ -Globuline betrug bei den weiblichen Patienten 21,6 rel. $\%$, bei den männlichen 21,1 rel. $\%$.

Diskussion

Die Ergebnisse machen deutlich, daß die Diagnose einer MS in einem sehr hohen Maße an einen von der Norm abweichenden Liquorbefund gebunden ist. Von den Kriterien: Liquor- γ -Globuline, Zellzahl, Gesamteiweiß, Mastixkurve erweist sich die Liquor- γ -Globulin-Vermehrung als das verlässlichste, da diese in 85 $\%$ der Fälle anzutreffen ist. Berücksichtigt man zusätzlich Zellzahl, Gesamteiweiß und Mastixkurve, bleiben nur 6 $\%$ normale Befunde bei klinisch sicherer MS-Diagnose übrig.

Ein in jeder Hinsicht normaler Liquorbefund sollte also Anlaß zu einer Überprüfung der Diagnose sein. Die Annahme einer MS erscheint in solchen Fällen nur dann gerechtfertigt, wenn klinischer Befund und Verlauf keinen Zweifel an einer MS lassen.

Es hat sich nicht bestätigt, daß die Mastixkurve ein empfindlicherer Indicator als die Liquor- γ -Globulin-Vermehrung ist. Der Anteil der pathologischen Mastixkurven erreicht 82 %. Normale Mastixkurven kamen bis zu einer Liquor- γ -Globulin-Höhe von 18 rel. % vor, was in gewissen Grenzen eine Unabhängigkeit beider Faktoren anzeigt. Dies steht in Übereinstimmung mit den an Hand größerer Untersuchungsreihen gewonnenen Ergebnissen von DECKWITZ [4], wonach im Einzelfall die Stärke der Mastixreaktion unabhängig von der Höhe der Liquor- γ -Globuline ist und die Beziehungen beider Faktoren nur als „Tendenzen“ der Durchschnittswerte zu verstehen sind. Die Korrelation zwischen erhöhten Liquor- γ -Globulinen und pathologischer Mastixkurve scheint bei MS aber enger als bei Nicht-MS-Fällen. Nur bei den letzteren war in einem nennenswerten Umfang (5 von 14 Fällen) auch oberhalb des Liquor- γ -Globulin-Mittelwertes von 21,4 rel. % noch eine normale Mastixkurve anzutreffen.

Die von WÜTHRICH et al. [25] an Hand einer großen Patientenzahl mitgeteilten Beobachtung, daß der Gesamteiweißwert bei den an MS erkrankten Männern höher liegt als bei Frauen, hat sich bestätigt. Die praktische Bedeutung dieses Befundes ist aber relativ gering einzuschätzen, da überhaupt nur ein Drittel aller Fälle eine Eiweißvermehrung aufweist und die Größenordnung der Eiweißvermehrung sich in bescheidenen Grenzen hält. Vor der Gesamteiweißvermehrung rangiert mit 70 % positiven Befunden aber die Zellvermehrung. Die Anzahl der positiven Zellbefunde war früher von DEMME [6] mit 55 %, von SCHALTENBRAND [16] nur mit 19 % angegeben worden.

Setzt man 0,51 als Normalwert für den γ -Quotienten ein, wie das SCHINKO u. TSCHABITSCHER [21] vorgeschlagen haben, rangiert dieses Kriterium sogar noch vor der isolierten Liquor- γ -Globulin-Bewertung, da 94 % der Fälle diesen Quotienten überschreiten. Selbst bei Zugrundelegung unseres Quotienten von 0,59 aus 409 Nicht-MS-Fällen liegen noch 87 % der Fälle oberhalb des Mittelwertes. Die routinemäßige Mituntersuchung der Serum- γ -Globuline ist danach durchaus nützlich.

Die Liquor- γ -Globulin-Bestimmung trägt aber nicht nur zur Diagnose, sondern auch zur *Differentialdiagnose* der MS bei. Die Liquor- γ -Globulin-Vermehrung ist zwar an sich vieldeutig. Mit zunehmender Höhe engt sich aber die Anzahl der möglichen Diagnosen ein. Als differentialdiagnostisch verwertbare Grenze bietet sich der Mittelwert unserer MS-Fälle von 21,4 rel. % und der zugehörige γ -Quotient von 1,17 an. Nur 3,7 % aller Nicht-MS-Fälle überschritten den Liquor- γ -Globulin-Wert von 21,4 rel. % und nur 1,7 % den Mittelwert des Quotienten von 1,17. Wenn die genannten Mittelwerte überschritten werden, ist somit nach Ausschluß von Neurolues und Leukencephalitis eine MS in hohem Maße als gesichert anzusehen. Eine anderslautende Diagnose verlangt einen

zweifelsfreien klinischen Befund, insbesondere dann, wenn die übrigen Liquorkriterien nicht gegen MS sprechen. Auf die Besonderheiten der 14 Außenseiterfälle aus dem Vergleichskollektiv mit Liquor- γ -Globulinen über 21,4 rel. % wurde bereits auf S. 151 hingewiesen.

Zur Differentialdiagnose gegenüber der parainfektiösen Myelitis im speziellen ist zu sagen, daß hier bei den 10 Fällen die Liquor- γ -Globuline überwiegend normal waren und 19 rel. % nicht überschritten, die Mastixkurve nur in der Hälfte der Fälle pathologisch ausfiel, der γ -Quotient stets unter 1,0 lag und daß schließlich die β -Globuline häufiger (acht von zehnmal) und stärker (Mittelwert 18,2 gegenüber 13,8 rel. %) vermehrt waren.

Die Sonderstellung der Neurolues und subakuten Leukencephalitis kam auch bei der kleinen Gruppe dieser Erkrankungen zum Ausdruck. Erwähnenswert ist, daß auch Patienten mit unbehandelter progressiver Paralyse wiederholt unter der von MATIAR [14] angegebenen unteren Grenze von 30 rel. % blieben und daß auch bei unbehandelter Tabes dorsalis ohne Hinweis für progressive Paralyse die dort angegebenen Grenzwerte (16,1—30,6 rel. %) nach oben und unten etwas überschritten wurden. Der Durchschnittswert der ganzen Gruppe ragt eindrucksvoll über den bei MS hinaus. Die Einzelwerte bei subakuter Leukencephalitis betrugen 28,4, 37,5 und 42,2 rel. %.

Korrelationsstatistisch ließ sich bei den MS-Patienten die Liquor- γ -Globulin-Vermehrung weder der Akuität, noch der Gesamtdauer, der Schwere, der Verlaufsform (chronisch oder schubförmig), der Anzahl der Schübe oder dem Geschlecht der Patienten überzeugend zuordnen. Die Mittelwerte der verschiedenen Gruppen (18,9—23,4 rel. %) halten sich jeweils so eng an den Gesamtmittelwert von 21,4 rel. %, daß der Zufall der teilweise kleineren Zahl unseres Erachtens nicht zum Tragen kommt. Die eingangs erwähnten, teilweise sich diametral widersprechenden Befunde anderer Untersucher haben durch unsere Untersuchung keine weitere Bestätigung erfahren. Wir möchten dies dahingehend deuten, daß die Höhe der Liquor- γ -Globuline überhaupt nicht vom klinischen Bild und Verlauf der Erkrankung bestimmt wird, sondern allein vom Ausmaß der an die γ -Globuline gebundenen immunologischen Vorgänge, die durch die wechselnd starke Auseinandersetzung des Organismus mit den bislang unbekannten ursächliche Faktoren in Gang gesetzt werden.

Zusammenfassung

Die Bedeutung der Liquor- γ -Globuline für die Diagnose der Multiplen Sklerose (MS) wurde bei 101 MS-Patienten und 409 Patienten mit andersartigen Krankheiten des ZNS untersucht:

1. Oberhalb der Normalgrenze der Liquor- γ -Globuline von 12,0 rel. % lagen 85 % der MS-Fälle, dagegen nur 33,7 % des Vergleichskollektivs.

2. Der Mittelwert der Liquor- γ -Globuline betrug bei MS 21,4 rel. % gegenüber 11,5 rel. % bei dem Vergleichskollektiv.

3. Der Mittelwert der Liquor- γ -Globuline von 21,4 rel. % bei MS wurde nur von 3,7 % der Fälle des Vergleichskollektivs [ohne Neurolues und Leukencephalitis (siehe 7.)] überschritten. In dem Bereich vom Normgrenzwert (12,0 rel. %) bis zum Mittelwert (21,4 rel. %) ist der Befund der Liquor- γ -Globuline vieldeutig.

4. Die *Serum- γ -Globuline* sind bei MS nur unwesentlich erhöht (Durchschnittswert 18,5 rel. % gegenüber Normgrenzwert von 18,0 rel. %). Durch den Quotienten Liquor- γ -Globuline/Serum- γ -Globuline (γ -Quotient) läßt sich die Diagnose der MS weiter eingrenzen. Der Mittelwert dieses Quotienten betrug bei MS 1,17, im Vergleichskollektiv 0,59. Legt man den von SCHINKO u. TSCHABITSCHER angegebenen normalen γ -Quotienten zugrunde, bleiben nur 6 % unserer Fälle von MS unter diesem Wert.

5. Bei Einbeziehung von Liquorzellzahl, Gesamteiweiß und Mastixkurve ergab sich folgende *Häufigkeit positiver Liquorkriterien bei MS*: γ -Quotient oberhalb des Normalwertes von $0,51 = 94\%$; Liquor- γ -Globulin-Vermehrung $= 85\%$; pathologische Mastixkurve $= 82\%$; Zellvermehrung $= 70\%$; proteino-kolloidale Dissoziation $= 57\%$. Auch ohne Berücksichtigung des γ -Quotienten zeigten 94% der Fälle mindestens ein positives Liquorkriterium. In 3% der Fälle war die γ -Globulin-Erhöhung das einzige Liquorsymptom. Die Mastixkurve dagegen war immer mit anderen Liquorsymptomen vergesellschaftet. Nach unseren Ergebnissen ist nicht die Mastixkurve, sondern die γ -Globulin-Vermehrung der empfindlichere Indicator für die Diagnose der MS.

6. Es fand sich *keine* überzeugende Korrelation zwischen Höhe der Liquor- γ -Globuline bei MS und Akuität, Gesamtdauer, Schwere und Verlaufsform der Krankheit sowie der Anzahl der Schübe und dem Geschlecht des Patienten.

7. Bei Neurolues und subakuter Leukencephalitis waren die γ -Globuline stets erhöht (Mittelwert 30,3 rel. %).

Wir danken Frl. A. BORNHARDT und E. KRAMER für sorgfältige technische Assistenz.

Literatur

- [1] BAUER, H., u. D. HABECK: Fortschritte in der Liquorforschung. Internist 4, 535 (1963).
- [2] —, u. A. HEITMANN: Chemische und serologische Untersuchungen bei der multiplen Sklerose. Dtsch. Z. Nervenheilk. 178, 47 (1958).
- [3] BRADSHAW, P.: The relation between clinical activity and the level of γ -globulin in the cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis. J. neurol. Sci. 1, 374 (1964).
- [4] DEGWITZ, R.: Über die Beziehungen des Gesamteiweißes und der Eiweißfraktionen zum Verlauf der Normomastixkurve. Nervenarzt 36, 262 (1965).
- [5] DELANK, H. W.: Klinische Erfahrungen mit elektrophoretischen Liquor-eiweißuntersuchungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 174, 429 (1956). — Das Eiweißbild des Liquor cerebrospinalis und seine klinische Bedeutung. Darmstadt: Steinkopff 1965.

- [6] DEMME, H.: Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis. München: Urban & Schwarzenberg 1950.
- [7] FRICK, E.: Quantitative Bestimmung des Transferrins im normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr. **41**, 75 (1963).
- [8] HABECK, D.: Die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis. Psychiat. et Neurol. (Basel) **139**, 185 (1960).
- [9] IVERS, R. R., B. F. MCKENZIE, W. F. MCGUCKIN, and N. P. GOLDSTEIN: Spinal-fluid γ -globulin in Multiple Sclerosis and other neurological diseases. J. Amer. med. Ass. **176**, 515 (1961).
- [10] KABAT, E. A., D. A. FREEDMAN, and V. KNAUB: A study of the crystalline Albumin, γ -Globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis and in other diseases. Amer. J. med. Sci. **219**, 55 (1950).
- [11] LENZ, H.: Die Bedeutung der Liquorelektrophorese in der klinischen Praxis. Wien. med. Wschr. **115**, 515 (1965).
- [12] MCALPINE, D.: The benign form of Multiple Sclerosis. Brain **84**, 186 (1961).
- [13] MATIAR-VAHAR, H.: Zur Humoralogie der Neurolues. Dtsch. Z. Nervenheilk. **185**, 521 (1963).
- [14] MATIAR, H., u. C. SCHMIDT: Die Erhöhung der γ -Globuline im Liquor. Dtsch. Z. Nervenheilk. **178**, 300 (1958).
- [15] PLUM, C. M., and T. FOG: Studies in Multiple Sclerosis I. Acta psychiat. scand., Suppl. 128, 34 (1959).
- [16] SCHALTENBRAND, G., u. H. WOLFF: Die Produktion und Zirkulation des Liquors und ihre Störungen. Handb. Neurochir., Bd. I, S. 191. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1959.
- [17] SCHAPIRA, K., u. D. D. PARK: γ -globulin studies in Multiple Sclerosis and their application to the problem of diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **24**, 121 (1961).
- [18] SCHMIDT, C., u. H. MATIAR: Das quantitative Verhältnis der Serum- und Liquorproteine. Dtsch. Z. Nervenheilk. **174**, 443 (1956).
- [19] SCHMIDT, R. M.: Neuere Liquoreiweißuntersuchungsmethoden und Forschungsergebnisse des Liquor cerebrospinalis. Dtsch. Gesundh.-Wes. **19**, 1444 (1964).
- [20] SCHINKO, H., u. H. TSCHABITSCHER: Der γ -Quotient als Ausdruck der Relation Liquor- zu Serum- γ -Globulin. Wien. klin. Wschr. **69**, 705 (1957).
- [21] — — Der γ -Quotient als differential-diagnostisches Kriterium zwischen Multipler Sklerose und degenerativen Erkrankungen des Nervensystems unter besonderer Berücksichtigung der Krankheitsdauer. Wien. klin. Wschr. **71**, 417 (1959).
- [22] STEGER, J.: Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors. Dtsch. Z. Nervenheilk. **171**, 1 (1953).
- [23] TISELIUS, A.: Elektrophorese. Med. Prisma 5. Ingelheim: C. H. Boehringer 1962.
- [24] VYMAZAL, J., u. L. POLÁČEK: γ -Globulin-Werte im Liquor und ihre Beziehung zum klinischen Bild und Verlauf der Multiplen Sklerose. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) **18**, 136 (1966).
- [25] WÜTHRICH, R., H. P. RIEDER u. J. B. MEYER: Über Geschlechtsdifferenzen in den Liquorbefunden bei Multiple-Sklerose-Kranken. Nervenarzt **34**, 32 (1963).
- [26] YAHR, M. D., S. SIDNEY, S. GOLDENSOHN, and E. A. KABAT: Further studies on the γ Globulin content of cerebrospinal fluid in Multiple Sclerosis and other Neurological Diseases. Ann. N. Y. Acad. Sci. **58**, 613 (1954).

Dr. H. KOUFEN und Dipl.-Chem. U. CONSRUCH
 Psychiatrische und Nervenkl. der Universität
 78 Freiburg/Br., Hauptstr. 5