

Elektrophoretische Liquoreiweiß-Untersuchungen bei Hirntumor

W. GIRKE und J. KOVÁŘÍK

Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Selbach)

Eingegangen am 29. August 1970

Electrophoretic Investigations on Protein Components in the Cerebro-Spinal Fluid of Brain Tumor Patients

Summary. 1. 38 patients suffering from brain tumors have been submitted to 43 spinal fluid electrophoreses. According to the types of tumors, they have been divided into three groups.

2. Within the group of patients suffering from malignant glioma and brain metastasis, significant increases of total protein and mixed pherograms of protein fractions $M\alpha_1$, α_2 , γ were found.

3. The group of patients suffering from meningioma, neurinoma, and other relatively benign tumors also showed significant general increases of protein and mixed pherograms of protein fractions $M\alpha_1$.

4. The data of the group of patients suffering from relatively benign glioma (astrocytoma, oligodendrogioma, etc.), however, did not show any statistically significant differences when compared with the other two groups.

Key-Words: Proteins in Cerebrospinal Fluid — Spinal Fluid Electrophoresis — Tumor Cerebri.

Zusammenfassung. 1. Bei 38 Patienten mit Hirntumor wurden insgesamt 43 Liquorelektrophoresen durchgeführt. Nach Tumortyp wurde das Krankengut in drei Gruppen gegliedert.

2. Bei der Gruppe der malignen Gliome und Hirnmetastasen wurden signifikante Gesamteiweiß-Erhöhungen und Mischphrogramme vom Typ $M\alpha_1$, α_2 , γ festgestellt.

3. Die Gruppe der Meningome, Neurinome u. a. relativ benigne Tumoren ergeben ebenfalls signifikante Gesamteiweiß-Erhöhungen und Mischphrogramme vom Typ $M\alpha_1$, γ .

4. Die Daten der Gruppe der relativ benignen Gliome (Astrocystome, Oligodendrogiome u. ä.) zeigten gegenüber den anderen zwei Gruppen keine statistisch signifikanten Abweichungen.

Schlüsselwörter: Liquoreiweiß — Liquorelektrophorese — Hirntumor.

Im Zeitraum von 1962 bis August 1969 wurden in unserer Klinik 133 Patienten mit Gehirntumoren untersucht. Liquor-Elektrophorese-Analysen wurden insgesamt 43 mal bei 38 dieser Patienten (17 Männer,

21 Frauen) durchgeführt. Der älteste Patient war 69 Jahre, der jüngste 17 Jahre alt. Die Diagnosen wurden 22 mal durch Operation, 11 mal durch Sektion und 5 mal durch Zusatzuntersuchungen verifiziert. Bei der Lokalisation der raumfordernden intrakraniellen Prozesse waren alle Teile des Gehirns regellos betroffen. Nach der Art der Tumoren ordneten wir unser Material in drei Gruppen:

Gruppe I: Maligne Gliome und Metastasen = 13 Patienten (8 Glioblastoma multiforme; 5 Gehirnmetastasen (1 Melanomalignom, 4 Carcinome).

Gruppe II: Relativ benigne Gliome = 11 Patienten (6 Astrocytome; 4 Oligodendrogiome; 1 Spongioblastom).

Gruppe III: Andere relativ benigne Tumoren = 14 Patienten (6 Meningome; 2 Hämatome; 4 Acusticus-Neurinome; 1 Craniopharyngeom; 1 Hypophysenadenom).

Methodik

Die Analyse der Liquorproteine erfolgte durch Papierelektrophorese nach der von Grassmann und Hannig angegebenen Methode, nachdem die Einengung des Liquors mittels eines Sartorius Membranfilter und 10 atü. Sauerstoffdruck vorausgegangen war. Die Färbung und Entfärbung wurde mit einem Elektropherometer durchgeführt, die Auswertung erfolgte durch einen Integraphen.

Die Ergebnisse der bei diesen 38 Patienten gewonnenen Liquoreiweiß-elektrophoretischen Werte (Papierelektrophorese) wurden statistisch bearbeitet. Wir führten Mittelwertsbestimmungen (M), Berechnung der Standardabweichung (σ) und Signifikanzprüfung mittels des t -Testes durch, die mit Hilfe einer automatischen Rechenmaschine (Typ ODRA 1204) am Computerzentrum der Medizinischen Fakultät der Karls-Universität in Hradec Králové durchgeführt wurden¹.

Die gefundenen Werte und Signifikanzprüfung gegenüber den Normwerten zeigt Tab. 1; Tab. 2 gibt die statistische Korrelation der drei Gruppen untereinander wieder.

Ergebnisse

Der *Gesamteiweißgehalt* im Liquor ist im Gesamtmaterial gegenüber den Normalwerten hochsignifikant vermehrt. Unterschiede ergeben sich jedoch bei Betrachtung der Untergruppen. Gruppe I (maligne Gliome und Metastasen) und Gruppe III („andere relativ benigne Tumoren“) zeigen gleichfalls eine hochsignifikante Vermehrung des Gesamteiweißes gegenüber der Norm. Demgegenüber ist in der Gruppe II (relativ benigne Gliome) keine Gesamteiweißerhöhung gegenüber der Norm zu beobachten. Die Korrelation des Gesamtmaterials zu den einzelnen Gruppen und die Korrelation der drei Gruppen untereinander ergab eine signifikante Erhöhung des Gesamteiweißes beim Gesamtmaterial sowie der Gruppen I und III gegenüber der Gruppe II.

¹ Frau Dr. V. Sedláková gebührt für die Durchführung der statistischen Berechnungen unser Dank.

Tabelle 1. Liquor-Eiweißphoresewerte und Signifikanz

		Gesamteiweiß mg-%	Vorfraktion rel.-%	Albumine rel.-%
Normwerte	(n = 21)	30,50 ± 11,50	3,77 ± 2,67	53,30 ± 11,10
Gesamtmaterial Untersuchungen	38 Patienten n = 43	83,06 ± 73,64	3,10 ± 1,65	52,74 ± 5,50
	t-Test Signifikanz	4,51 (99%)	1,02	0,21
Gruppe I Maligne Gliome und Metastasen	13 Patienten n = 14	81,63 ± 45,19	3,07 ± 1,35	50,12 ± 7,13
	t-Test Signifikanz	4,00 (99%)	0,99	0,92
Gruppe II Relativ benigne Gliome	11 Patienten n = 13	39,00 ± 27,36	3,36 ± 2,11	54,22 ± 4,60
	t-Test Signifikanz	1,02	0,45	0,33
Gruppe III Andere relativ benigne Tumoren	14 Patienten n = 16	120,12 ± 98,32	2,92 ± 1,54	53,85 ± 3,96
	t-Test Signifikanz	3,51 (99%)	1,18	0,20

Vorfraktion, Albumine, β - und τ -Globuline ergeben keine Abweichungen. Die α_1 -Globulinwerte sind im Gesamtmaterial gegenüber den Normwerten hochsignifikant erhöht. Bei Betrachtung der Untergruppen gegenüber der Norm ergaben sich ähnliche Differenzen wie beim Gesamteiweißgehalt. Jedoch zeigten die Korrelationen zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Gleichfalls fanden wir keine signifikante Erhöhung der α_2 -Globulinwerte (95%) im Gesamtmaterial; das gleiche Ergebnis konnte bei den α_2 -Globulinwerten der Gruppe I festgestellt werden. Keine Unterschiede konnten jedoch zwischen den Gruppen II und III gegenüber den Normwerten gefunden werden. Die Korrelation der einzelnen Gruppen untereinander ergaben auch hier keine signifikanten Abweichungen.

Bei Betrachtung der γ -Globuline gegenüber den Normwerten fanden wir die gleichen Resultate wie beim Gesamteiweiß. Die Korrelation der drei Gruppen untereinander ergab eine signifikante Erhöhung der γ -Globuline der Gruppe I (maligne Gliome und Hirnmetastasen) gegenüber der Gruppe II (relativ benigne Gliome).

Signifikanzberechnung bei Patienten mit Tumor cerebri

α_1 -Globuline rel.-%	α_2 -Globuline rel.-%	β -Globuline rel.-%	τ -Globuline rel.-%	$\beta + \tau$ -Glo- buline rel.-%	γ -Globuline rel.-%
5,77 ± 1,27	6,35 ± 3,00	11,17 ± 3,52	5,50 ± 2,95	16,70 ± 5,70	9,12 ± 4,47
6,78 ± 1,38	7,96 ± 1,64	11,86 ± 1,92 (n = 13)	6,50 ± 1,93 (n = 13)	15,76 ± 3,14 (n = 30)	12,85 ± 3,48
2,78 (99%)	2,25 (95%)	0,73	1,06	0,67	3,60 (99%)
7,22 ± 1,68	8,82 ± 1,85	12,40 ± 3,48 (n = 3)	5,73 ± 0,25 (n = 3)	15,75 ± 3,54 (n = 11)	14,49 ± 3,83
2,82 (99%)	2,68 (95%)	0,54	0,34	0,49	3,58 (99%)
6,33 ± 1,47	7,51 ± 1,46	11,66 ± 1,83 (n = 6)	6,73 ± 2,71 (n = 6)	16,74 ± 3,29 (n = 7)	11,09 ± 2,92
1,14	1,47	0,32	0,88	0,02	1,37
6,76 ± 0,88	7,58 ± 1,37	11,77 ± 0,85 (n = 4)	6,75 ± 1,36 (n = 4)	15,20 ± 2,79 (n = 12)	12,84 ± 3,02
2,60 (95%)	1,62	0,65	0,80	0,98	2,79 (99%)

Diskussion

Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit von Gesamteiweißerhöhungen im Liquor bei Hirntumoren schwanken erheblich (Hofmann: 50% der Fälle; Habeck: „mehr als die Hälfte“; Feudell u. Knapp: 75%; Meyer-Rienecker u. Olischer: 80%; Tveten: 100% der Fälle). Nach Schmidt (1968) gilt die Eiweißvermehrung im Liquor bei Hirntumoren als die häufigste Liquorveränderung. Auch in unserem Material von 38 Patienten war der Gesamteiweißgehalt im Liquor signifikant erhöht. Unterschiede ergeben sich jedoch bei der Bildung von Gruppen nach der Tumorart. Es zeigte sich, daß besonders bei der Gruppe der malignen Gliome und Hirnmetastasen (Gruppe I) eine hochsignifikante Eiweißvermehrung im Liquor gegenüber der Norm zu finden war. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir bei der Gruppe III (andere relativ benigne Tumoren). Die signifikante Erhöhung in dieser Gruppe ist vorwiegend durch die starken Gesamteiweißerhöhungen bei den Neurinomen verursacht (162 mg-%; 168 mg-%; 270 mg-%; 385 mg-%).

Tabelle 2. Korrelation des Gesamtmaterials zu den einzelnen Gruppen und Korrelation der drei Gruppen untereinander

		Gesamt- eiweiß	Vor- fraktion	Albu- mine	α_1 -Glo- buline	α_2 -Glo- buline	β -Glo- buline	γ -Glo- buline
Gesamtmaterial zu								
Gruppe I	<i>t</i> -Test	0,07	0,07	1,40	0,96	1,62	0,34	1,32
	Signifikanz						0,01	1,47
Gruppe II	<i>t</i> -Test	3,18	0,46	0,86	1,00	0,87	0,20	0,19
	Signifikanz	99%					0,71	1,62
Gruppe III	<i>t</i> -Test	1,53	0,38	0,71	0,05	0,82	0,09	0,22
	Signifikanz						0,52	0,01
Gruppe I zu								
Gruppe II	<i>t</i> -Test	2,83	0,42	1,69	1,40	1,96	0,36	0,81
	Signifikanz	99%					0,56	2,48
Gruppe III	<i>t</i> -Test	1,36	0,26	1,67	0,88	2,04	0,25	1,08
	Signifikanz						0,39	1,27
Gruppe II zu								
Gruppe III	<i>t</i> -Test	3,05	0,63	0,23	0,94	0,12	0,10	0,01
	Signifikanz	99%					1,02	1,52

Eindeutig erhöhte Werte wurden gleichfalls bei einem Patienten mit Hypophysenadenom (113 mg-%) und bei einem Patienten mit Craniopharyngeom (73 mg-% und 76 mg-%) beobachtet; leichtere Eiweißerhöhungen ergaben sich bei der Meningeomgruppe (33 mg-%; 48 mg-%; 49 mg-%; 57 mg-%; 79 mg-%, 192 mg-%). Bei zwei Fällen mit Hämangioma fanden wir hingegen normale Liquor-Gesamteiweißwerte (34 mg-%; 35 mg-%). Interessant erscheint uns, daß die Gruppe II (relativ benigne Gliome) gegenüber der Norm keine Gesamteiweiß-Erhöhung im Liquor zeigte. Bei dem statistischen Vergleich der Gruppen untereinander konnte dieser Befund erhärtet werden. In der uns zugänglichen Literatur fanden wir nur bei Habeck eine Gruppierung seines Materials nach der Art des Tumors. Dabei fand er bei Glioblastomen, Medulloblastomen und Hirnmetastasen (entsprechend unserer Gruppe I) die stärkste Liquor-Gesamteiweiß-Vermehrung, dagegen bei Oligodendrogiomen und Astrozytomen (entsprechend unserer Gruppe II) die geringsten Veränderungen. In gleicher Weise wie wir beobachtete Habeck bei Meningeomen und Acusticus-Neurinomen (entsprechend unserer Gruppe III) erhöhte Gesamteiweißwerte im Liquor. Auch Meyer-Rienecker u. Olischer fanden bei Hirnmetastasen in 80% ihres Materials eine Gesamteiweißerhöhung.

Treten in unserem Material Liquor-Pherogrammveränderungen auf, so handelt es sich in allen Fällen um Mischpherogramme (M) (im Sinne von Bauer). Ähnliche Angaben fanden wir in der Literatur (z. B. Bauer; Delank; Feudell u. Knapp; Habeck, 1966; Hofmann; Laterre et al.; Meyer-Rienecker u. Olischer; Schmidt, 1968; Tveten). Bereits 1944 wiesen Scheid u. Scheid bei ihren kataphoretischen Untersuchungen auf diesen Tatbestand hin, indem sie schrieben, daß die Eiweißverhältnisse im Liquor bei Gehirntumoren „die Kriterien eines Serumtranssudates zeigen“. Mischpherogramme konnten in unserem Material in den Gruppen I und III beobachtet werden, wobei es sich in Gruppe I um Mischpherogramme vom Typ $M\alpha_1\text{-}\alpha_2\text{-}\gamma$ (mit hohen γ -Globulinwerten) handelte, bei Gruppe III um den Typ $M\alpha_1\text{-}\gamma$ (mit mäßig erhöhten γ -Werten). Diese Werte ergaben sich nicht nur beim statistischen Vergleich gegenüber den Normwerten, sondern auch bei der Korrelation der Gruppen untereinander.

Die meisten Autoren weisen darauf hin, daß es sich beim Auftreten von Mischpherogrammen bei Hirntumoren bevorzugt um Pherogramme vom Typ $M\gamma$ handelt (Delank; Habeck, 1960 und 1968; Hofmann; Schmidt, 1968). In 75% seiner Fälle fand Schmidt gleichzeitig eine Erhöhung der α_1 - und α_2 -Globulinfraktion, Laterre et al. weisen darauf hin, daß Erhöhungen dieser Fraktionen vorwiegend bei Hirnmetastasen gefunden werden. In unserem Material fanden wir statistisch signifikante Erhöhungen der α_1 -, α_2 - und γ -Globulinfraktion besonders bei Hirn-

metastasen und malignen Gliomen. Geringere, aber doch signifikant erhöhte α_1 - und γ -Globulinfraktionen konnten wir bei Gruppe III, (andere relativ benigne Tumoren) feststellen. Die β -Globulinfraktion ist nach den Literaturangaben nur äußerst selten erhöht (Delank; Habeck, 1960 und 1966), auch wir fanden in unserem Material keine Erhöhung der β -Globulinfraktion.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß erhebliche Gesamteiweißerhöhungen im Liquor besonders deutlich bei malignen Gliomen und Hirnmetastasen, somit bei Tumoren mit infiltrierendem Wachstum und Gefäßreichtum zu finden waren. Geringere Gesamteiweißerhöhungen traten bei Meningeomen auf, die ebenfalls in zahlreichen Fällen Besonderheiten in der Blutversorgung aufweisen. Einmal erhalten sie ihre Gefäßversorgung aus den Gefäßen der Dura, zum anderen bestehen, wie morphologische und arteriographische Untersuchungen beweisen, zusätzliche arterielle Gefäßverbindungen zu den Gehirngefäßen. Auch sollte beachtet werden, daß sich neben dem cytoplasmatischen und fibroplastischen Grundtyp der Meningeome ein angioplastischer Typ durch seinen Reichtum und die Proliferation von Gefäßen auszeichnet. Eine Gesamteiweißerhöhung fanden wir gleichfalls bei Neurinomen, in unserem Material sämtlich Acusticus-Neurinome, die durch ihren liquorsystemnahen Sitz gekennzeichnet sind. Demgegenüber traten bei der Gruppe der semibenignen Tumoren mit ihrem meist gefäßarmen Aufbau (Astrocytome und Oligodendrogliome) keine Gesamteiweißerhöhung im Liquor auf.

Die Veränderungen im Liquorpherogramm im Sinne von Mischpherogrammen verschiedener Art ($M\alpha_1\text{-}\alpha_2\text{-}\gamma$ -Typ; $M\alpha_1\text{-}\gamma$ -Typ) besonders bei der Gruppe der malignen Hirntumoren und Hirnmetastasen weisen gleichfalls auf eine gestörte Blut-Liquor-Schrankenfunktion hin. Für diese Ansicht könnte gleichfalls sprechen, daß die semibenignen, langsamwachsenden und meist gefäßarmen Tumoren in unserem Untersuchungsmaterial keine signifikanten Abweichungen weder im Gesamteiweißgehalt noch im Liquorpherogramm aufweisen. Das bedeutet jedoch nicht, daß auch in diesen Fällen eine gestörte Schrankenfunktion vorliegen kann, zumindest dürfte sie jedoch geringere Ausmaße haben, so daß sie keinen Niederschlag in signifikanten Liquoreiweißveränderungen findet.

Eine entscheidende Hilfe für die klinische Diagnostik von raumfordernden intrakraniellen Prozessen kann die liquorelektrophoretische Untersuchung sicher nicht darstellen. Doch zeigt die vorliegende Untersuchung, daß trotz allem die Liquorelektrophorese unter Umständen eine gewisse praktische Bedeutung erlangen kann. Werden bei Verdacht auf Hirntumor Liquorveränderungen mit Erhöhung des Gesamteiweißes und Ausbildung von Mischpherogrammen vom Typ $M\alpha_1\text{-}\alpha_2\text{-}\gamma$ (mit hohen γ -Globulinwerten) gefunden, so könnte dies für Malignome mit in-

filtrierendem Wachstum sprechen. Eiweißanhäufungen im Liquor und Mischphrogramm vom Typ $M\alpha_1-\gamma$ (mit mäßig erhöhten γ -Globulinwerten) deuten auf das Bestehen von Meningeomen oder Neurinomen hin, während bei der Gruppe der relativ benignen Gliome häufig Normalwerte zu finden sind.

Literatur

- Bauer, H.: Über die Bedeutung der Papier-Elektrophorese des Liquors für die klinische Forschung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **170**, 381–401 (1953).
- Delank, H. W.: Das Eiweißbild des Liquor cerebrospinalis und seine klinische Bedeutung (Fortschritte der Immunitätsforschung). 1. Aufl. Darmstadt: Steinkopf 1965.
- Feudell, P., Knapp, A.: Die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis als diagnostisches Hilfsmittel in der Neurologie. Dtsch. Arch. klin. Med. **205**, 18–39 (1958).
- Habeck, D.: Die Papierelektrophorese der Eiweißkörper des Liquor cerebrospinalis. Psychiat. et Neurol. (Basel) **139**, 185–204 (1960).
- Zur klinischen Bedeutung von Liquorbefunden bei Hirntumoren. Symposium über Zerebrospinalflüssigkeit vom 7.–9. Sept. 1964 in Rostock. Hrsg. von Prof. Dr. J. Sayk, Rostock. Jena: VEB Fischer 1966.
- Hofmann, A.: Veränderungen der Liquor-Eiweiß-Fraktionen bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern. Inaugural-Dissertation, Würzburg 1956.
- Laterre, E. C., Heremans, J. F., Demanet, G.: La pathologie des protéines du liquide céphalo-rachidien. Étude électrophorétique et immuno-électrophorétique (600 observations). Rev. neurol. **107**, 500–521 (1962).
- Meyer-Rienecker, H., Olscher, R. M.: Liquorbefunde bei intracerebralen Tumormetastasen. Z. ärztl. Fortbild. **61**, 991–996 (1967).
- Scheid, K. F., Scheid, L.: Studien zur pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis. Arch. Psychiat. Nervenkr. **117**, 219–250, 312–325, 641–666 (1944).
- Schmidt, R. M.: Der Liquor cerebrospinalis. 1. Aufl. Berlin: Volk und Gesundheit 1968.
- Tveten, L.: Cerebrospinal-fluid proteins in obstructive lesions of the central nervous system. Acta neurol. scand. **41**, 80–91 (1965).
- Zülch, K. J.: Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung. 3. Aufl. Leipzig: Barth 1958.

Oberarzt Dr. W. Girke
Psychiatrische und Neurologische
Klinik der Freien Universität Berlin
D-1 Berlin 19, Nußbaumallee 30–38

Doc. MUDr. J. Kovařík
Neurologische Klinik der
Karls-Universität Prag
Hradec Králové, Tschechoslowakei