

Elektrophoretische Serum- und Liquoreiweiß- Untersuchungen bei funikulärer Spinalerkrankung

W. GIRKE und J. KOVAŘÍK

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

Eingegangen am 1. Juli 1971

Serum and Spinal Fluid Electrophoresis in Funicular Spinal Disease

Summary. 1. 35 serum protein electrophoreses were carried out on 19 patients suffering from funicular spinal disease. In addition, electrophoretic investigations of protein components in the cerebrospinal fluid of 13 of these patients were made.

2. Except for a significant increase of total protein in the cerebro-spinal fluid no deviations from the norm could be observed in the single protein components.

3. The total amount of protein in the serum did not change. However the serum electrophoresis showed a significant increase of the albumins with a simultaneous significant decrease of α_1 -globulins.

Key-Words: Protein in Serum and Cerebrospinal Fluid — Serum- and Spinal Fluid Electrophoresis — Funicular Spinal Disease.

Zusammenfassung. 1. Bei 19 Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung wurden insgesamt 35 Serumeiweiß-Elektrophoresen durchgeführt. Bei 13 dieser Patienten wurden außerdem Liquoreiweiß-elektrophoretische Untersuchungen vorgenommen.

2. Außer einer signifikanten Gesamteiweißhöhung im Liquor konnten in den einzelnen Eiweißfraktionen keine Normabweichungen beobachtet werden.

3. Der Gesamteiweißgehalt im Serum war nicht verändert. Doch zeigte sich bei der Serumelektrophorese eine signifikante Erhöhung der Albumine bei gleichzeitig signifikanter Erniedrigung der α_1 -Globuline.

Schlüsselwörter: Serum- und Liquoreiweiß — Serum- und Liquorelektrophorese — Funikuläre Spinalerkrankung.

Im Zeitraum von 1953—1970 wurden in unserer Klinik 30 Patienten mit der gesicherten Diganose „funikuläre Spinalerkrankung“ (f.Sp.) stationär behandelt. Bei 19 dieser Patienten wurden die Eiweißfraktionen des Serums papierelektrophoretisch bestimmt. Liquoruntersuchungen erfolgten bei 29 Patienten, wobei bei 13 Patienten auch Liquoreiweiß-Elektrophoresen durchgeführt wurden. Die vorliegende Mitteilung beschäftigt sich ausschließlich mit den Befunden der Serum- und Liquoreiweiß-Elektrophoresen.

Methodik

Die Analyse der Serum- und Liquorproteine erfolgte durch Papierelektrophoresen nach der von Grassmann u. Hannig angegebenen Methode, wobei der Untersuchung der Liquorproteine die Einengung des Liquors mittels eines Sartorius-Membranfilters unter 10 atü Sauerstoffdruck vorausging. Die Färbung und Entfärbung wurde mit einem Elektropherometer durchgeführt, die Auswertung erfolgte durch einen Integrator.

Die Ergebnisse der gewonnenen Liquor- und Serumeiweiß-elektrophoretischen Werte (Papierelektrophorese) wurden statistisch bearbeitet. Es wurden Mittelwertsbestimmungen (M), Berechnung der Standardabweichung (σ) und die Signifikanzprüfung mittels des t -Tests mit Hilfe einer automatischen Rechenmaschine (Typ ODRA 1204) am Computerzentrum der Medizinischen Fakultät der Karls-Universität in Hradec Králové (Königgrätz) durchgeführt.

Die errechneten Werte und Signifikanzprüfung der *Serumeiweiß*-Elektrophorese zeigt Tab. 1; in Tab. 2 sind die gefundenen Werte der *Liquoreiweiß*-Elektrophorese aufgeführt.

Ergebnisse

Der Gesamteiweißgehalt im Serum ist im Gesamtmaterial gegenüber den Normwerten nicht verändert. Als hervorstechendes Merkmal ist jedoch eine hochsignifikante Erhöhung der Albumine (t -Test 3,33) bei gleichzeitig hochsignifikanter Erniedrigung der α_1 -Globuline (t -Test 3,48) zu beobachten. Die übrigen Eiweißfraktionen im Serum (α_2 -Globulin, β -Globulin und γ -Globulin) zeigten keine wesentlichen von der Norm abweichenden Befunde.

Bei den errechneten Werten der *Liquoreiweiß*-Elektrophorese konnten außer einer signifikanten Erhöhung des Gesamteiweißes (t -Test 2,07) in den einzelnen Eiweißfraktionen keine Normabweichungen beobachtet werden.

Diskussion

Mitteilungen über Serum- und Liquoreiweiß-elektrophoretische Untersuchungen bei f.Sp. sind im Schrifttum nur vereinzelt zu finden. Die veröffentlichten Angaben beziehen sich in den meisten Fällen auf Einzelkasuistiken oder auf sehr kleine Patientengruppen.

Serumeiweiß-elektrophoretische Untersuchungen bei degenerativen Erkrankungen (einschließlich von 6 Fällen von f.Sp.) teilte Fekas mit, der eine Zunahme aller Globulinfraktionen ohne Bevorzugung einer Einzelfraktion bei entsprechender Abnahme der Albumine fand. Schöner (1966) fand bei 11 Patienten mit f.Sp. 3 mal α_2 - und γ -Globulinerhöhungen. Demgegenüber stehen unsere Ergebnisse von 35 papierelektrophoretischen Serumeiweißbestimmungen bei 19 Patienten, die eine hochsignifikante Erniedrigung der α_1 -Globuline ergeben. Furtados Feststellung (1953), der bei 8 Patienten mit f.Sp. eine „abnorme Proteinfraction, die zwischen β - und γ -Globulinfraktion erscheint“, konnten wir nicht bestätigen.

Tabelle 1. Werte der Serumeiweiß-Elektrophorese bei Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung

	Zahl der Patienten = 19, Zahl der Untersuchungen $n = 35$ $M \pm \sigma$	Zahl der Norm- personen = 25 $n = 25$ $M \pm \sigma$	t -Test Signifikanz
Gesamt-Eiweiß (g-%)	$6,77 \pm 0,54$	$7,25 \pm 1,25$	1,76
Albumine (rel. %)	$59,95 \pm 6,57$	$54,50 \pm 5,50$	3,33 (99%)
α_1 -Globuline (rel. %)	$4,37 \pm 1,53$	$6,00 \pm 2,00$	3,48 (99%)
α_2 -Globuline (rel. %)	$7,93 \pm 1,90$	$9,00 \pm 3,00$	1,54
β -Globuline (rel. %)	$11,12 \pm 2,10$	$12,50 \pm 3,50$	1,72
γ -Globuline (rel. %)	$16,47 \pm 2,86$	$18,00 \pm 6,00$	1,16

Tabelle 2. Werte der Liquoreiweiß-Elektrophorese bei Patienten mit funikulärer Spinalerkrankung

	Zahl der Patienten = 13, Zahl der Untersuchungen $n = 13$ $M \pm \sigma$	Zahl der Norm- personen = 21 $n = 21$ $M \pm \sigma$	t -Test Signifikanz
Gesamt-Eiweiß (mg-%)	$39,92 \pm 14,00$	$30,50 \pm 11,50$	2,07 (95%)
Vorfraktion (rel. %)	$3,98 \pm 1,09$	$3,25 \pm 2,35$	1,20
Albumine (rel. %)	$50,46 \pm 3,51$	$53,70 \pm 9,00$	1,43
α_1 -Globuline (rel. %)	$6,89 \pm 1,15$	$6,65 \pm 2,35$	0,38
α_2 -Globuline (rel. %)	$8,12 \pm 0,89$	$7,30 \pm 3,60$	0,97
β -Globuline (rel. %)	$14,22 \pm 2,10$	$13,75 \pm 4,65$	0,19
τ -Globuline (rel. %)	$7,40 \pm 1,92$ ($n = 4$)	$5,15 \pm 3,05$	1,36
$\beta + \tau$ -Globuline (rel. %)	$18,70 \pm 2,73$ ($n = 9$)	$19,50 \pm 6,50$	0,46
γ -Globuline (rel. %)	$11,10 \pm 2,17$	$8,75 \pm 5,25$	1,76

Etwas häufiger sind Literaturangaben über *Liquoreiweißuntersuchungen* bei f. Sp. zu finden, wobei jedoch meist nur Angaben über den Gesamteiweißgehalt des Liquors mitgeteilt werden. Einige Autoren (Birket-Smith; Feudell u. Knapp; Grant et al.; Habeck; Hoffmann; Lehoczky; Olivarius u. Roos) gaben bei kasuistischen Mitteilungen Normalwerte an. Fekas errechnete bei 31 Patienten einen Mittelwert von 24,8 mg-%. Auch Guizetti u. Prett sowie Schöner fanden bei 78 bzw. 77% ihres Patientengutes einen normalen Liquorgesamteiweißgehalt. Demgegenüber stehen wiederum vereinzelte kasuistische Mitteilungen

(Birket-Smith; Grant et al.), in denen eine mäßige Erhöhung des Gesamteiweißes im Liquor festgestellt wurde. Guizzetti u. Pretti fanden in 22% ihres Materials einen Gesamtliquoreiweißgehalt an der oberen Grenze der Norm, Schöner hingegen in 23% eine eindeutige Erhöhung. Lups u. Haan, Scheid und Schmidt geben an, manchmal bzw. oft eine leichte Gesamtliquoreiweißerhöhung bei f.Sp. beobachtet zu haben. Übereinstimmend mit den zuletzt genannten Autoren fanden wir eine signifikante Erhöhung des Liquorgesamteiweißes bei unseren 13 Patienten.

Nur vereinzelte Angaben sind in der Literatur über *Liquoreiweißelektrophoretische* Bestimmungen bei f.Sp. zu finden. Auch hier handelt es sich meist um kasuistische Mitteilungen. Delank, ohne Angabe der Größe des Krankengutes, beobachtete „nicht selten α - und β -Globulin- und gelegentlich auch γ -Globulinerhöhungen“ und fand damit ähnliche Ergebnisse wie Schmidt, der eine geringe α_2 - und γ -Globulinerhöhung angibt. Keinen spezifischen Befund, bis auf vereinzelt auftretende mäßige β -Globulinerhöhungen, fand Fekas bei degenerativen Erkrankungen (einschließlich von 6 Fällen von f.Sp.). Andere Autoren (Habeck; Hofmann; Lowenthal; Olivarius u. Roos; Schöner) fanden in Einzelfällen keine Normabweichungen im Liquorpherogramm. In gleicher Weise konnten wir bei unseren 13 Patienten keine signifikanten Verschiebungen der einzelnen Eiweißfraktionen im Liquorpherogramm feststellen.

Es ist bekannt, daß ein erniedrigter Vitamin B₁₂-Serumspiegel nicht unbedingt mit dem Vorliegen einer perniziösen Anämie oder einer Encephalo-Myelo-Neuropathie einhergehen muß. Erst ein Absinken des Gesamtkörperpools auf 5–10% des Normalwertes (etwa 5 mg) führt über die biochemischen Veränderungen hinaus zur klinischen Manifestation eines Vitamin B₁₂-Mangelsyndroms (Kanig). Als biochemische Symptome einer B₁₂-Hypovitaminose sind die Herabsetzung der Serum-Vitamin B₁₂-Konzentration, eine verminderte Urinexkretion, stark verlangsamte Blut-Plasma-Clearance von radioaktiv markierten oder nicht markierten Vitamin B₁₂ und eine vermehrte Methylmalonatexkretion zu werten (Heinrich). Vitamin B₁₂ selbst wird nach den Untersuchungen von Ostrowski (1954 und 1957) und Banerjee (1963) gebunden an der α_1 -Globulinfraktion im Serum transportiert. Interessant erscheint deshalb unsere Beobachtung, daß die *Serumeiweiß-Elektrophorese* eine signifikante Erniedrigung der α_1 -Globuline bei f.Sp. ergab. Dies könnte ein Hinweis sein, daß für die Entstehung einer f.Sp. nicht nur ein Vitamin B₁₂-Mangel allein verantwortlich ist. Es wäre denkbar, daß noch andere humorale und biochemische Faktoren, z.B. eine herabgesetzte Bindungs- und Transportkapazität für Vitamin B₁₂ aufgrund der Verminderung der α_1 -Globuline im Serum eine gewisse Rolle spielen könnten.

Die in unserem Material zu beobachtende Gesamteiweißerhöhung im Liquor kann sicher nicht als spezifischer Befund bei f. Sp. angesehen

werden. Bereits 1926 konnte Deutsch eine verminderte Durchlässigkeit der Blutliquorschranke bei f.Sp. nachweisen. Pathologisch-anatomische Studien beweisen, daß die durch den Markscheidenzerfall anfallenden Eiweißabbauprodukte durch Fettkörnchenzellen abgebaut werden, die, bedingt durch das reiche Angebot von Abbauprodukten, symptomatische entzündliche Reaktionen hervorrufen (Bodechtel u. Schrader; Erbslöh). Die dadurch verursachten Permeabilitätsstörungen dürften damit die Herabsetzung der Hirnliquorschranke bedingen. Die beobachteten Gesamteiweißhöhungen im Liquor bei f.Sp. möchten wir deshalb als einen *unspezifischen* Hinweis für den Demyelinisationsprozeß und einer sekundär bedingten Störung der Hirnliquorschranke deuten.

Literatur

- Birket-Smith, E.: Neurological disorders in vitamin B₁₂ deficiency with normal B₁₂ absorption. Dan. med. Bull. **12**, 158—162 (1965).
- Delank, H. W.: Das Eiweißbild des Liquor cerebrospinalis und seine klinische Bedeutung. In: Fortschritte der Immunitätsforschung, S. 79—80: Das Liquoreiweißbild bei degenerativen Erkrankungen des ZNS. Darmstadt: Steinkopff 1965.
- Deutsch, E.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1926**, 237; zit. nach G. Bodechtel u. A. Schrader: In: Handbuch der Inneren Medizin V/2, Neurologie, S. 446. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
- Erbslöh, F.: Funikuläre Spinalerkrankung. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie. Hrsg. von O. Lubarsch, F. Henke u. R. Röbke, Bandteil B: XVI, S. 1526—1601. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- Fekas, L.: Das Serum- und Liquor-Eiweiß bei degenerativen Systemerkrankungen des Nervensystems. Wien. Z. Nervenheilk. **16**, 162—193 (1959).
- Feudell, P., Knapp, A.: Die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis als diagnostisches Hilfsmittel in der Neurologie. Dtsch. Arch. Klin. Med. **205**, 18—39 (1958).
- Furtado, D.: Mielose funicular. Rev. port. Med. milit. **1**, 487—508 (1953); ref.: Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **132**, 262 (1965).
- Grant, H. C., Hoffbrand, A. V., Wells, D. G.: Folate deficiency and neurological disease. Lancet **1965**, I 763—767.
- Guizetti, H. U., Prött, R.: Zur Frage der Liquorbefunde bei funikulärer Spinalerkrankung. Z. ges. Neurol. Psychiat. **158**, 88—91 (1937).
- Habeck, D.: Goldsolreaktion und Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis. II. Goldsolfällungsmaß und Gamma-Globulingehalt. Arch. Psychiat. Nervenkr. **197**, 355—366 (1958).
- Heinrich, H. C.: Biochemische Kriterien der Diganose und Therapie von Vitamin-B₁₂-Hypo- u. -Avitaminose. In: B-Vitamine. Klinische und physiologisch-chemische Probleme. Symposium, S. 65—75. Hrsg.: H. Frhr. v. Kress u. K.-U. Blum. Stuttgart: Schattauer 1966.
- Hofmann, A.: Veränderungen der Liquor-Eiweißfraktionen bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern, S. 57: Die degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems und die hirnatrophischen Prozesse. Dissertation, Würzburg 1956.

- Kanig, K.: Die Bedeutung der B-Vitamine für das Nervensystem. In: B-Vitamine — Klinische und physiologisch-chemische Probleme. Symposium. Hrsg.: H. Frhr. v. Kress u. K.-U. Blum. Stuttgart: Schattauer 1966.
- Lehoczky, T. de: Myelopathie gastro-intestinale. *Acta neurol. belg.* **49**, 847—851 (1949); ref.: *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **119**, 113 (1952).
- Lowenthal, A.: Agar gel electrophoresis in neurology. Amsterdam-New York-London: Elsevier 1964.
- Lups, S., Haan, A.: The cerebrospinal fluid. Amsterdam-Houston-London-New York: Elsevier 1954.
- Meyer, M. C., Guttman, D. E.: The binding of drugs by plasma proteins. *J. pharm. Sci.* **57**, 895—918 (1968).
- Olivarius, B. F. de, Roos, D.: Myelopathy following partial gastrectomy. *Acta neurol. scand.* **44**, 347—362 (1968).
- Petermann, M. L.: Alterations in plasma protein patterns in disease. In: The plasma proteins, Vol. II, pp. 309—343. Ed. by F. W. Putnam. New York-London: Academic Press 1960.
- Peterson, E. A., Sober, H. A.: Chromatography of the plasma proteins. In: The plasma proteins, Vol. I, pp. 105—142. Ed. by F. W. Putnam. New York-London: Academic Press 1960.
- Scheid, W.: Lehrbuch der Neurologie. Die funikuläre Spinalerkrankung, S. 571 bis 575. Stuttgart: Thieme 1963.
- Schmidt, R. M.: Der Liquor cerebrospinalis. Funikuläre Myelose, S. 818. Berlin: Volk u. Gesundheit 1968.
- Schöner, H.: Die funikuläre Spinalerkrankung. Klinische Beobachtungen an 84 Patienten aus der Nervenlinik der Univ. München. Dissertation, München 1966.

Dr. W. Girke
Psychiatrische und Neurologische
Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
D-1000 Berlin 19
Nußbaumallee 30—38
Deutschland

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