

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 17 (1961)

**Artikel:** Die klinische Bedeutung des Serumeiweissbildes

**Autor:** Riva, G.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307481>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 30.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Medizinische Abteilung des Tiefenaspitals Bern  
Chefarzt: Prof. G. Riva

### Die klinische Bedeutung des Serumeiweißbildes

Von G. Riva

Seit der Entdeckung der Elektrophorese durch *Tiselius* vor etwas mehr als zwanzig Jahren und ganz besonders seit der zehn Jahre später gelungenen Vereinfachung der Methode in Form der Papierelektrophorese ist der Arzt in der Lage, die krankheitsbedingten Verschiebungen der Serumeiweiße systematisch zu untersuchen. Dies stellt eine wichtige Bereicherung des klinischen Laboratoriums dar, deren Bedeutung vor allem auf der Tatsache beruht, daß sich die Zusammensetzung des Serumeiweißgemisches außerordentlich häufig bei den verschiedensten Erkrankungen verändert, so daß das Serumeiweißbild in die Gruppe von Symptomen und Laboratoriumsbefunden einbezogen werden darf, welche – wie etwa die Körpertemperatur, der Puls, der Blutdruck, die Eiweiß- und Zuckerreaktion im Urin und das hämatologische Blutbild – unbedingt zu jeder zuverlässigen klinischen Untersuchung gehören.

Ich darf nur daran erinnern, daß der Arzt seit Jahrzehnten die Senkungsreaktion systematisch durchführt, die nichts anderes als eine vorzügliche, nach wie vor unerläßliche Routinesuchmethode ist, welche eine rasche Orientierung über das Plasmaeiweißbild vermittelt.

Einen genaueren Einblick in die Serumeiweißformel gestattet allerdings erst die Elektrophorese. Aufgabe dieses einleitenden Referates ist es in der Hauptsache, die Grundregeln der Semeiologie des elektrophoretischen Serumeiweißbildes bzw. Leistungsfähigkeit, Grenzen und Tücken der Methode – zuhanden des am Krankenbett tätigen Arztes – darzulegen.

Die Behauptung, daß die Elektrophorese die Methode der Wahl für die Serumeiweißbildanalyse darstellt, ist nur dann gestattet, wenn man sie mit einigen limitierenden Bemerkungen versieht.

Aufgaben, Leistungsfähigkeit und Grenzen der Serumeiweißbildanalyse werden einerseits durch die uns zur Verfügung stehenden Unter-

suchungsverfahren, andererseits durch das Ausmaß unserer Kenntnisse von der biologischen Funktion der Serumeiweiße bestimmt. In der klinischen Routine beschränkt man sich im wesentlichen auf die Erfassung *des makrochemischen Serumeiweißspektrums*, d. h. auf die Bestimmung der Proteinämie und einiger weniger elektrophoretischer Serumeiweißfraktionen. Die Verschiebungen, die dabei unter krankhaften Bedingungen alltäglich registriert werden, sind ausgesprochen makrochemisch: sie bewegen sich sowohl für die Proteinämie wie auch für die Konzentrationen des Albumins und der einzelnen Globuline sehr oft in der Größenordnung von 1 bis mehreren g%, was im Gegensatz zu allen übrigen Bestandteilen der Blutflüssigkeit steht, die in mg% und  $\mu\text{g}\%$  gemessen werden. Das makrochemische Serumeiweißspektrum darf deswegen – zumindestens vom klinischen Standpunkt aus – als eine biologische Realität betrachtet werden. Jeder Zweifel darüber mußte dahinfallen, nachdem die Entdeckung der Agammaglobulinämie und der Analbuminämie den unmißverständlichen Beweis erbracht hatte, daß der Organismus über spezifische Eiweißsynthesemechanismen im makrochemischen Bereich verfügt.

Von den Aufgaben der gewöhnlichen Serumeiweißbildanalyse müssen wir, wenigstens vorläufig, das *mikrochemische Serum- und Plasmaeiweißspektrum*, d. h. die vielen Antikörper, Enzyme, Hormone von Eiweißcharakter, Blutgerinnungsfaktoren usw. ausschließen, deren Bestimmung wir dem Serologen, dem Enzymologen, dem Blutgerinnungsspezialisten usw. überlassen. In der Regel bleiben auch die zahlreichen Faktoren unberücksichtigt, die die Immunoelktrophorese zu erfassen gestattet, obschon in den letzten Jahren viele wichtige neue Erkenntnisse gewonnen wurden, wie z. B. die Tatsache, daß es genetisch verschiedene Serumeiweißgruppen gibt, die sich durch verschiedene Haptoglobine und Transferrine voneinander unterscheiden, oder die Erfahrung, daß phylogenetische Unterschiede zwischen bestimmten Eiweißkomponenten verschiedener Tierspecies festgestellt werden konnten.

Die mikrochemischen Plasmaeiweißfraktionen zeichnen sich durch ihre spezifische biologische Aktivität aus: so hat z. B. die Bestimmung der Typhusantikörper, des Phosphatasetiters usw. hochspezifische diagnostische Signifikanz.

Das makrochemische Serumeiweißspektrum kann eine solche für sich nicht beanspruchen. Fragt man sich, was Albumin,  $\alpha$ -,  $\beta$ -, und  $\gamma$ -Globulin sind, so ist man außerstande, sie genauer – d. h. auf Grund einer besonderen biologischen Aktivität – zu definieren. In den physikochemischen Eigenschaften (Bindungsvermögen, Transportfunktion, onkotischer Druck, Viskosität usw.) und in der Masse (die möglicherweise auch eine

Eiweißreserve darstellt), dürfte eine wichtige Funktion der makrochemischen Proteinfractionen liegen.

Die Unmöglichkeit, bei der gewöhnlichen Serumeiweißbildanalyse den Befund auf Grund spezifischer biologischer Kriterien zu deuten, hat eine wichtige praktische Folge: man muß sich darauf beschränken, rein empirisch-deskriptiv festzuhalten, daß unter krankhaften Bedingungen sehr oft das Albumin abnimmt und eines oder mehrere Globuline zunehmen, und rein statistisch zu ergründen, ob bei bestimmten Krankheiten bestimmte Verschiebungen des Serumeiweißbildes immer wieder auftreten. Das  $\gamma$ -Globulin z. B. identifiziert man gerne und nicht ohne Grund mit den Antikörpern. Es ist nicht selten stark vermehrt (bei chronischen Entzündungen, Leberparenchymerkrankungen oder auch bei Myelom), hie und da ist es stark vermindert, und es kann sogar fast gänzlich fehlen (Hypo- und Agammaglobulinämie). Nun ist aber gerade bei Myelomen mit starker  $\gamma$ -Globulin-Vermehrung das Antikörperbildungsvermögen des Organismus meist stark eingeschränkt (Antikörpermangelsyndrom bei Paraproteinämien): selten haben wir ein Antikörpermangelsyndrom bei normaler Konzentration der  $\gamma$ -Globuline beobachtet (normogammaglobulinämisches Antikörpermangelsyndrom) und andererseits sind Fälle mit starker Verminderung der  $\gamma$ -Globuline bekannt geworden, bei denen das Antikörperbildungsvermögen normal war.

Bei der gewöhnlichen Serumeiweißbildanalyse muß man – wenn man streng objektiv sein will – sich darauf beschränken, festzuhalten, daß das  $\gamma$ -Globulin vermehrt, vermindert bzw. pathologisch verändert ist, und sich hüten, nur auf Grund des Elektrophoresediagrammes Schlüsse auf die humorale Abwehrlage des Organismus zu ziehen. Es darf nicht vergessen werden, daß man normalerweise 1 g%  $\gamma$ -Globulin im Serum findet und daß dieser Wert bei vielen Krankheiten auf 3 bis 4 g% zunehmen kann. Die Mengen der jeweils im Menschenserum nachweisbaren Antikörper sind aber viel kleiner: so beträgt nach gewöhnlicher Immunisierung der Gehalt an Diphtherieantitoxin nur 0,014% des gereinigten  $\gamma$ -Globulin-Eiweißes des betreffenden Menschensersums.

Nach diesem limitierenden Exkurs fassen wir kurz zusammen:

*Aufgabe der routinemäßigen Serumeiweißbildanalyse ist die systematische Untersuchung des makrochemischen Serumeiweißspektrums. Sie umfaßt einerseits die Bestimmung der Proteinämie, andererseits die Ermittlung der gewöhnlichen elektrophoretischen Serumeiweißfraktionen.*

Nur in speziellen Fällen ist darüber hinaus die Heranziehung empfindlicherer und umständlicherer Untersuchungsmethoden angezeigt. Als solche erwähne ich: die Immunoelektrophorese (namentlich bei Para-



proteinämien und Defektopathoproteinämien), das Sedimentationsdiagramm, die Bestimmung des Antikörperbildungsvermögens [5] und das Lipo- und Glykogramm.

*Welche Bedeutung kommt heute den sogenannten Serumlabilitätsreaktionen zu?* Die Antwort auf die Frage kann auf Grund praktischer Überlegungen erteilt werden. Die Durchführung des papierelektrophoretischen Proteinogrammes ist heute so einfach, daß man von einer Routinemethode sprechen kann, die sich etwa mit dem cellulären Blutbild vergleichen läßt. Sie ist weniger kostspielig und zeitraubend als die Durchführung einer Anzahl von Serumlabilitätsreaktionen, wie sie früher zur Ermittlung der sogenannten Serumeiweißkonstellationen üblich waren. Da das Proteinogramm darüber hinaus eine viel leistungsfähigere und präzisere Untersuchungsmethode darstellt, so müssen wir uns zur Feststellung aufrufen, daß die Serumlabilitätsreaktionen heute nur noch beschränkte Bedeutung haben.

Diese Aussage soll *cum multis granis salis* versehen werden. Die *Senkungsreaktion* – die allerdings eine Plasmalabilitätsreaktion darstellt – behält nach wie vor ihre uneingeschränkte Bedeutung als die beste Routinesuchreaktion. Sie zeichnet sich durch erhebliche Vorteile aus: sie vermittelt einen quantitativen Befund und eignet sich deshalb vorzüglich als prognostisches Kriterium und als Mittel zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes. Sie ist relativ einfach durchführbar und hat in der ganzen Welt generelle Verbreitung gefunden. Sie gestattet darüber hinaus – unabhängig von der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten – nicht selten wichtigste Befunde zu erheben, wie einen Ikterus, eine Hämolyse, eine schwere Anämie, eine Polycythämie, eine Leukämie. Sie muß – neben Fieber- und Blutdruckmessung sowie Eiweiß- und Zuckerreaktion im Urin – zu den unerläßlichen Untersuchungsmethoden gezählt werden.

Von den sogenannten Serumlabilitätsreaktionen dürften vor allem diejenigen praktische Bedeutung beibehalten, die sich durch ausgesprochene technische Einfachheit auszeichnen und dadurch eine rasche Orientierung am Krankenbett gestatten. Dazu möchte ich z. B. die Siasche oder Euglobulinreaktion mit destilliertem Wasser, die Formolgelreaktion und die Weltmannsche Reaktion in der von mir vorgeschlagenen stark vereinfachten Zweiröhrchenmethode nennen [18].

Ganz allgemein wird der Arzt, der seit Jahren Erfahrungen mit einer bzw. einigen der bekannten Reaktionen gesammelt hat, geneigt sein, sie weiterhin, namentlich zur Verlaufskontrolle, insbesondere bei Leberkrankheiten, zu verwenden. Er dürfte aber nur noch wenig Begeisterung für neue Methoden aufbringen.

In meinem Laboratorium hat die Papierelektrophorese die Serumlabilitätsreaktionen in den letzten Jahren weitgehend verdrängt, und ich hatte nicht das Gefühl, damit auf ein wichtiges Hilfsmittel verzichtet zu haben.

Dagegen habe ich das alte Viskosimeter von *Hess* – das früher in Kombination mit dem Refraktometer nach einem obsolet gewordenen Prinzip zur Bestimmung des Albumin-Globulin-Quotienten sehr breite Verwendung hatte – nicht zum alten Eisen geworfen. Die damit leicht zu ermittelnde *Serumviskosität* ist ein nicht zu unterschätzender Befund, der namentlich geeignet ist, die Präsenz abnorm visköser Proteine – bei Myelom und Morbus Waldenström – zu erfassen [18].

Es sei nebenbei vermerkt, daß die *Serumlabilitätsreaktionen nach wie vor für die Analyse der Liquoreiweiße* (Goldsol-Mastix-Reaktion usw.) noch heute die Methode der Wahl darstellen, da hier die elektrophoretische Fraktionierung als Routineverfahren nicht in Betracht kommt und sich – soweit bekannt – nicht als besonders leistungsfähig erwiesen hat.

### *Allgemeine Semeiologie des Serumeiweißbildes [18, 19, 24]*

#### *a) Proteinämie*

Die Bestimmung des Gesamteiweißwertes gestattet eine erste Einteilung in *Normoproteinämie*, *Hypoproteinämie* und *Hyperproteinämie*.

Diese Nomenklatur ist allgemein akzeptiert und gibt zu keinen Diskussionen Anlaß.

#### *b) Elektrophoretisches Proteinogramm*

Was das elektrophoretische Proteinogramm anbelangt, ist man in der Lage, einige große Gruppen von krankhaften Veränderungen des Serumeiweißbildes zu unterscheiden, deren Nomenklatur bis zum 25. April 1960 nicht allgemein sanktioniert war. Ein an jenem Datum im Rahmen des Wiesbadener Kongresses für innere Medizin von *Bennhold* organisiertes und von *Emmrich* geleitetes Podiumgespräch, an dem die Herren *Felix*, *Grabar*, *Hartmann*, *Pezold*, *Randerath*, *Riva*, *Schultze* und *Wuhrmann* teilnahmen, hat eine nomenklatorische Vereinbarung getroffen, in welcher die heute schon weitverbreiteten Ausdrücke *Paraproteinämie* (*Apitz* [2]), *Dysproteinämie* (*Wuhrmann* [23]), *Euproteinämie* und *Pathoproteinämie* (*Bennhold* [7, 8]) genau definiert sind, so daß das Sprachgewirr ein Ende finden dürfte [19, 24].

Nach der Vereinbarung reserviert man für das normale Proteinogramm die Bezeichnung *Euproteinämie* und faßt alle Veränderungen der elektrophoretischen Serumeiweißformel als *Pathoproteinämie* zusammen.

Die Einteilung der Pathoproteinämien ergibt sich zwangsläufig aus den Erfahrungen, die man bei der systematischen Anwendung der Elektrophorese im klinischen Laboratorium gesammelt hat. Es hat sich ge-

zeigt, daß man mindestens drei Gruppen von Pathoproteinämien auf Grund eines spezifischen elektrophoretischen Kriteriums abgrenzen kann. Das sind:

I. Die *Defektopathoproteinämien* [3, 4, 10, 20], die durch das völlige oder fast völlige Fehlen einer *elektrophoretischen Fraktion* charakterisiert sind. Hierher gehören die *Analbuminämie* [9], die *Agammaglobulinämie* [5] und die *Afibrinogenämie*.

II. Die zweite Gruppe der spezifischen Pathoproteinämien umfaßt die *erblichen Anomalien einer elektrophoretischen Fraktion*. Bekannt wurde bisher nur die sogenannte *Doppelalbuminämie* [15].

III. Die wichtigste Gruppe der spezifischen Pathoproteinämien ist diejenige der *Paraproteinämien*. Wir erkennen sie daran (siehe Abb. 1), daß das Elektrophoresediagramm einen schmalbasigen, hohen spitzen Gradienten im Bereiche der Globuline aufweist. Da derartige Gradienten fast ausschließlich bei *Myelom* oder der *Makroglobulinämie Waldenström* vorkommen, habe ich vorgeschlagen, sie als *M-Gradienten* zu bezeichnen.

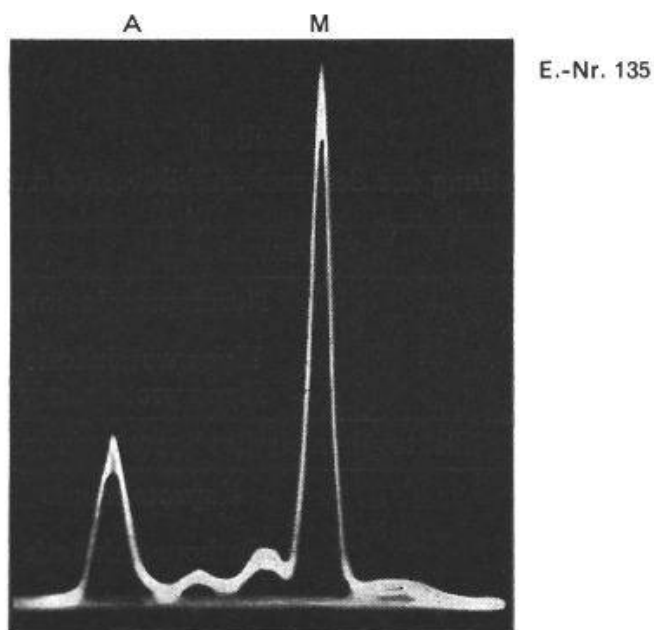


Abb. 1. Paraproteinämie bei Myelom. Hoher schmalbasiger spitzer M-Gradient in  $\varphi$ -Stellung.

IV. Nach Ausschluß der drei eben erwähnten «spezifischen» Pathoproteinämien (Defektopathoproteinämie, Doppelalbuminämie und Paraproteinämie) verbleibt die große Gruppe der häufigsten und banalsten Pathoproteinämien, die mehr als 99% der Fälle ausmachen und bei denen ein spezifisches elektrophoretisches Kriterium vermißt wird. Wir finden hier alle normalen elektrophoretischen Fraktionen wieder: eine Anomalie einer Fraktion oder das Vorliegen eines abnormen Gradienten

werden vermißt. Es liegt einzig eine Verschiebung der Proportionen der einzelnen Fraktionen vor, wobei in obligater Art und Weise das Albumin vermindert ist und eine, zwei oder alle Globulinfraktionen vermehrt sind.

Für diese unspezifischen und banalen Verschiebungen des Proteino-grammes hat man sich bei dem Podiumgespräch in Wiesbaden auf die von *Wuhrmann* vorgeschlagene und sehr glückliche Bezeichnung *Dysproteinämie* geeinigt.

Unter *Dysproteinämie* werden somit alle Verschiebungen des Proteino-grammes zusammengefaßt, die sich nicht wegen eines spezifischen elektro-phoretischen Kriteriums den schon erwähnten Gruppen der Defekt-pathoproteinämien, erblichen Anomalien und Paraproteinämien zuord-nen lassen. Der Terminus bezieht sich somit auf einen banalen und häufigen Laboratoriumsbefund und wird generell verwendet, ohne Rück-sicht auf die Tatsache, ob die Serumeiweißverschiebungen nachweisbare Folgen (wie Ödeme, Störung der Vehikelfunktion usw.) haben oder nicht.

Tabelle 1 faßt die anlässlich des Podiumgesprächs vom 25. April 1960 vereinbarte Einteilung der Serumeiweißbildveränderungen zusammen [19, 24].

Tabelle 1  
Einteilung der Serumeiweißbildveränderungen

Proteinämie	
normal	Normoproteinämie
pathologisch	Hypoproteinämie Hyperproteinämie
Elektrophoretisches Proteinogramm	
normal	Euproteinämie
pathologisch	Pathoproteinämie
	<div style="text-align: center;"> <pre> graph TD     PP[Pathoproteinämie] --&gt; DP[Defektpathoproteinämie]     PP --&gt; A[Anomalie (erblich)]     PP --&gt; P[Paraproteinämie]     PP --&gt; D[Dysproteinämie] </pre> </div>

### c) Beziehungen zwischen Proteinämie und Proteinogramm

In Tab. 1 sind die Veränderungen des Proteinogrammes und die-jenigen der Proteinämie unabhängig voneinander dargestellt. Zwischen beiden lassen sich folgende Beziehungen feststellen:

- a) Liegt eine Hypo- oder Hyperproteinämie vor, so darf mit allergrößter Wahrscheinlichkeit damit gerechnet werden, daß auch das Proteino-gramm verändert ist.



- b) Umgekehrt darf auf Grund einer Normoproteinämie nicht auf ein normales Proteinogramm geschlossen werden. Sehr häufig gehen auch schwere Pathoproteinämien mit einem normalen Gesamteiweiß einher.

Für die normale Proteinämie und für das normale elektrophoretische Proteinogramm ist dementsprechend ein verschiedener Terminus (*Normoproteinämie* bzw. *Euproteinämie*) vorgesehen.

- c) Eine *Hyperproteinämie* gestattet in der Regel, auf eine Vermehrung der  $\gamma$ -Globuline oder auf das Vorliegen einer Paraproteinämie zu schließen.
- d) Eine *Hypoproteinämie* geht obligaterweise mit einer absoluten Verminderung der Albumine einher.

### Die Semeiologie der Dysproteinämien<sup>1</sup>

#### a) Der Grad der Dysproteinämie

Das Ausmaß der Dysproteinämie ist insoweit von Bedeutung, als es in der Regel der Schwere des Leidens parallel geht und es sich somit als prognostisches Kriterium eignet, das unter anderem den Krankheitsverlauf zu verfolgen gestattet. Als Gradmesser der Dysproteinämie gilt der elektrophoretisch ermittelte *Albumin/Globulin-Quotient*, oder – was auf dasselbe herauskommt – die *relative Albuminkonzentration*. Je niedriger der Albumin-Globulin-Quotient – bzw. die Albuminkonzentration – desto stärker ist das Ausmaß der Dysproteinämie.

#### b) Die Dysproteinämietypen

Das Elektrophoresediagramm gestattet, 3–4 verschiedene Globuline routinemäßig zu bestimmen. Da jede Dysproteinämie mit einer Vermin-

Tabelle 2  
Dysproteinämietypen

	Vermehrung von	Typ	Untertyp
I	$\gamma$ bzw. $\beta + \gamma$	$\gamma$ -Typ	
Ia	+ (a)		$\gamma$ (a)-Typ
II	$\alpha$ bzw. $\alpha + \beta$	$\alpha$ -Typ	
IIa	+ ( $\gamma$ )		$\alpha$ ( $\gamma$ )-Typ
III	$\alpha + \gamma$ bzw. $\alpha + \beta + \gamma$	Mischtyp	
IV	$\beta$	$\beta$ -Typ	

<sup>1</sup> Die Kapitel *Defektopathoproteinämien* und *Paraproteinämien* bleiben hier unberücksichtigt, da sie Gegenstand der Referate meiner Mitarbeiter S. Barandun [4] und R. Kappeler [14] bilden.

derung der Albumine und einer Vermehrung der Globuline einhergeht, lassen sich auf Grund der Globulinfraction bzw. -fraktionen, die vermehrt sind, folgende Dysproteinämietypen unterscheiden: s. Tab. 2 und Abb. 2.

Eine derartige Einteilung der Dysproteinämien (wie in Tab. 2) vermag nicht gerade das Prädikat des Genialen für sich zu beanspruchen. Ich bin

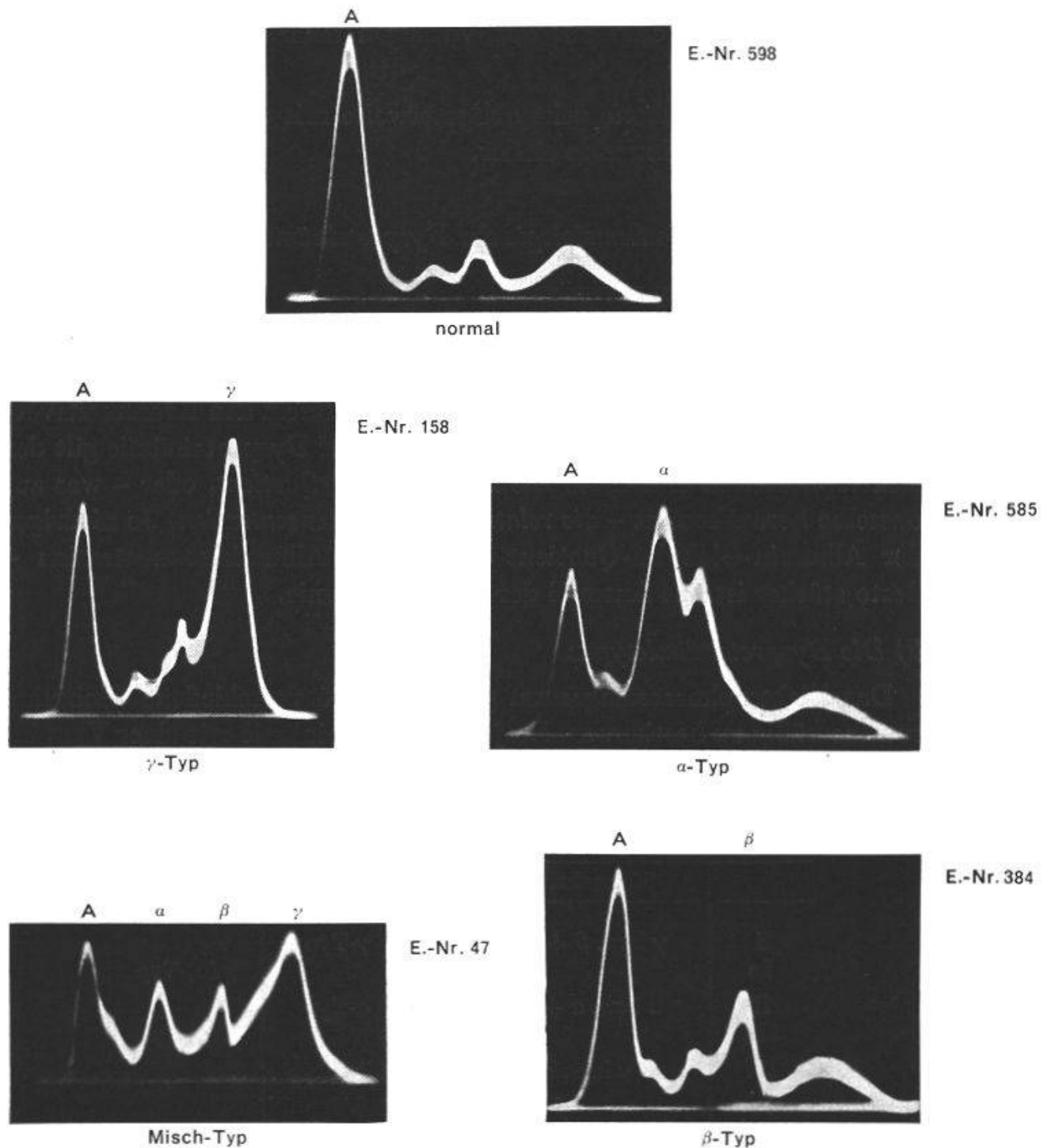
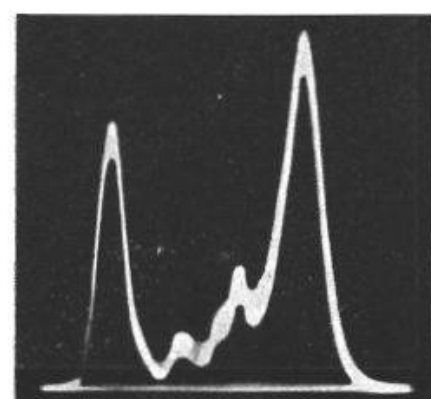


Abb. 2. Elektrophoresediagramm des Serums beim Normalen und bei den vier Haupttypen der Dysproteinämie.

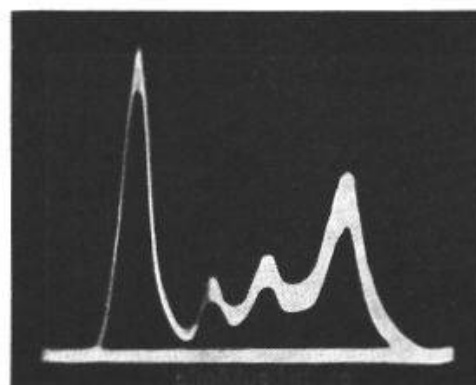
aber außerstande, eine für den Arzt am Krankenbett befriedigendere, d. h. diagnostisch spezifischere Einteilung zu empfehlen, wie etwa diejenige, welche einen Typ der Hepatitis, einen Typ der Cirrhose, einen Typ des Okklusionsikterus, einen Typ des malignen Tumors, einen Typ der Nephrose usw. postuliert.

Abb. 3 und 4 zeigen einige Beispiele von Dysproteinämie vom  $\gamma$ -Typus bzw. vom  $\alpha$ -Typus: die gleiche Eiweißverschiebung kommt sehr verschiedenen Krankheiten zu.



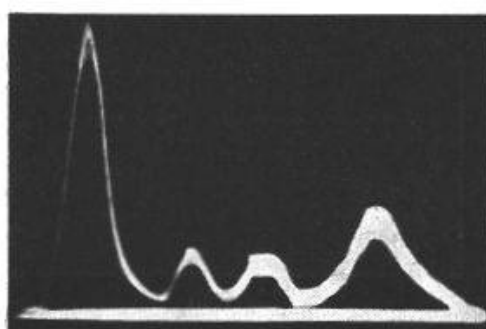
E.-Nr. 158

Leberdystrophie



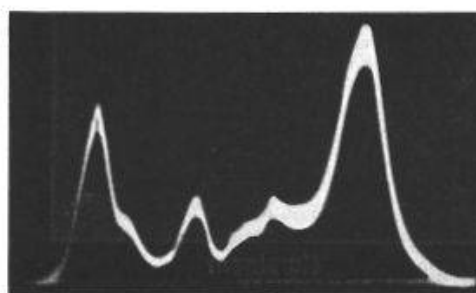
E.-Nr. 230

Felty



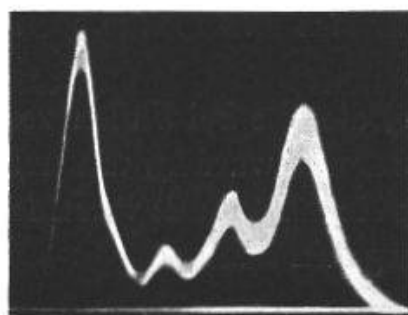
E.-Nr. 717

akute Leukämie



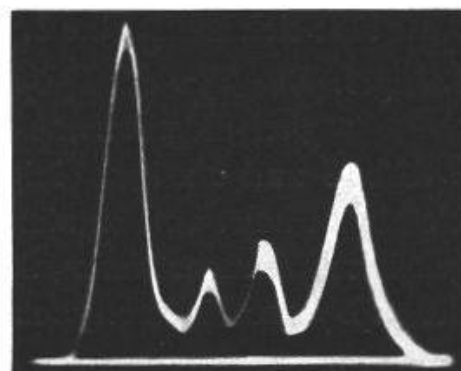
E.-Nr. 405

Tuberkulose



E.-Nr. 188

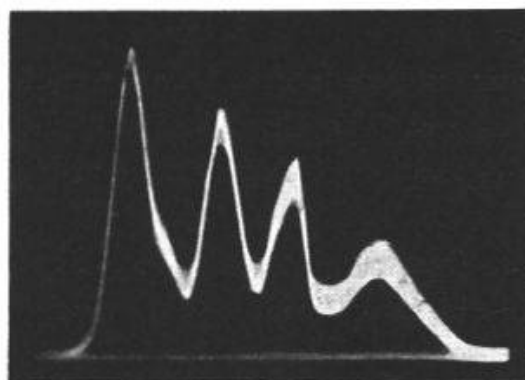
M. Boeck



E.-Nr. 551

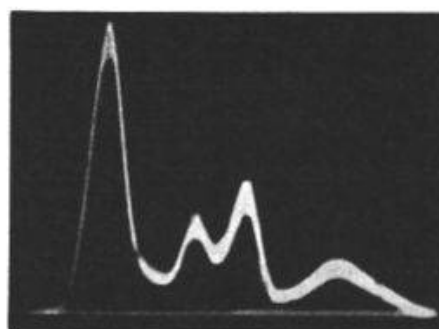
Purpura Waldenström

Abb. 3.  $\gamma$ -Typ der Dysproteinämie bei verschiedenen Erkrankungen.



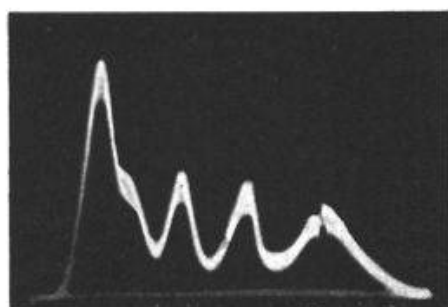
Nephrose

E.-Nr. 166



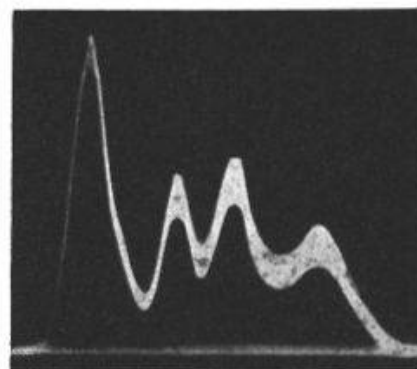
Schwangerschaft

E.-Nr. 541



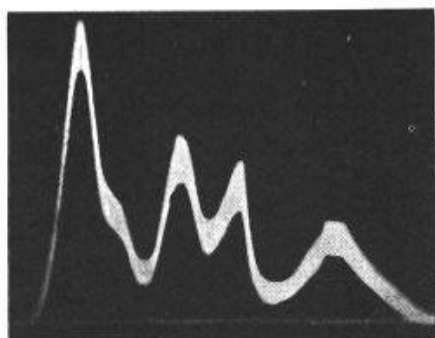
akute Leukämie

E.-Nr. 247



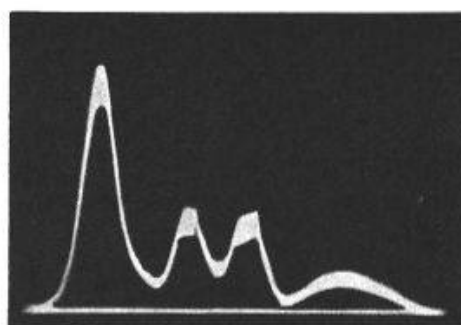
Tuberkulose

E.-Nr. 246



Karzinom

E.-Nr. 241



Myelom

E.-Nr. 541

Abb. 4.  $\alpha$ -Typ der Dysproteinämie bei verschiedenen Erkrankungen.

Es läßt sich somit eine 1. semeiologische Regel aufstellen:

1. Regel: Der Typ der Dysproteinämie besitzt für sich allein keine spezifisch-diagnostische Signifikanz.

Abb. 5 und 6 zeigen einige Proteinogramme, die alle bei Fällen von Karzinom bzw. von entzündlichen Leiden gewonnen wurden, um umgekehrt zu demonstrieren, daß ein und dieselbe Krankheit mit verschiedenen Dysproteinämietypen und -graden einhergehen kann.

Eine 2. semeiologische Regel läßt sich demgemäß aufstellen:

2. Regel: Ein und dieselbe Krankheit bzw. Krankheitsgruppe kann ganz verschiedene Typen und Grade der Dysproteinämie aufweisen.



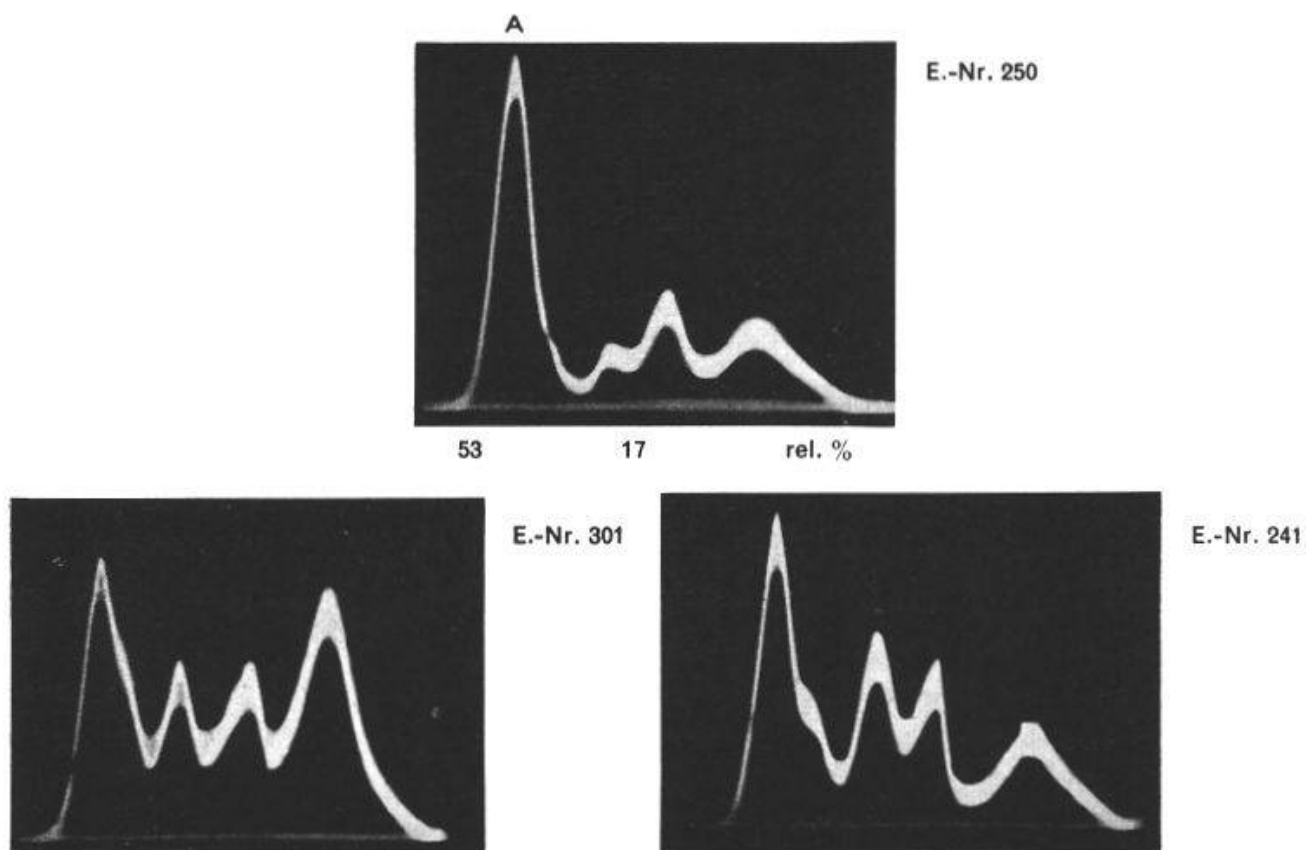


Abb. 5. Verschiedene Dysproteinämietypen bei Karzinom.

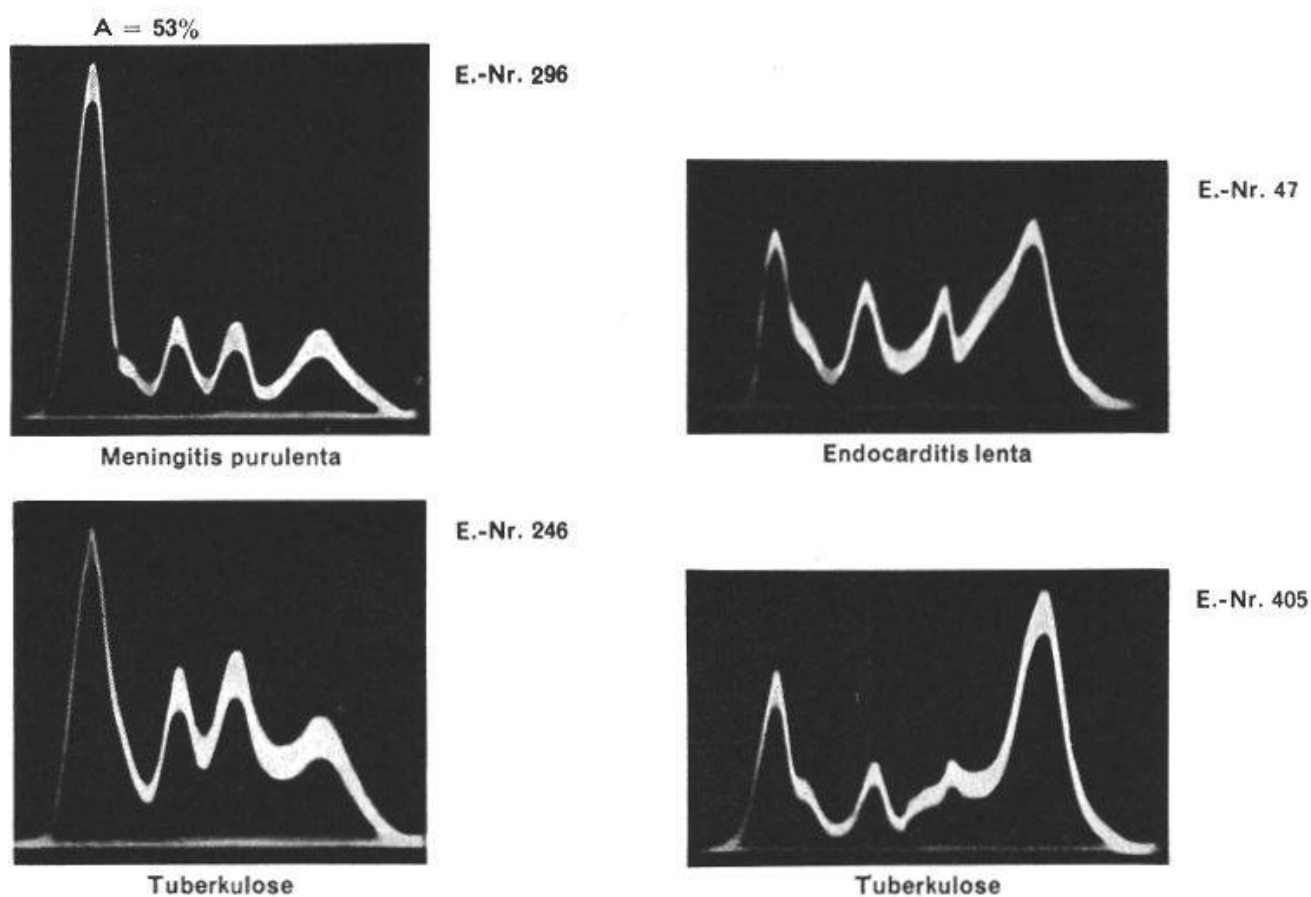


Abb. 6. Verschiedene Dysproteinämietypen und -grade bei entzündlichen Erkrankungen.

Zu der 2. Regel gehört ein

*Korollar: Ein normales Serumeiweißbild gestattet nicht, das Vorliegen einer schweren Krankheit auszuschließen.*

Mancher Fall von Karzinom, Tuberkulose, Hepatitis, Myelom usw. ließe sich anführen, bei dem das Serumeiweißbild normal ist.

Nachdem bis dahin mit Nachdruck auf die Gefahren der Überwertung des Serumeiweißbildes hingewiesen worden ist, dürfen die positiven Seiten der Serumeiweißbildanalyse hervorgehoben und eine 3. semeiologische Regel aufgestellt werden.

*3. Regel: Einige wenige Krankheiten bzw. Krankheitsgruppen gehen mit so großer Regelmäßigkeit mit einem bestimmten Dysproteinämietyp einher, daß das Serumeiweißbild in diesen Fällen große diagnostische Bedeutung erlangt.*

Es handelt sich vorwiegend um das nephrotische Syndrom, die Leberparenchymerkrankungen, die Schwangerschaft und die Schwangerschaftstoxikose.

*1. Das nephrotische Syndrom.* – Zum nephrotischen Syndrom gehört neben der Hypoproteinämie, der Albuminurie und der Hyperlipidämie in der Regel eine Dysproteinämie vom  $\alpha$ -Typus mit einer starken Vermehrung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globuline, einer starken Verminderung der Albumine und meistens auch einer Verminderung der  $\gamma$ -Globuline. Das letztere Kriterium kann fehlen. Es werden Fälle von nephrotischem Syndrom bei Amyloidose und bei diabetischer Nephrosklerose beobachtet, bei denen neben einer starken  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hyperglobulinämie das  $\gamma$ -Globulin leicht vermehrt ist. Es ist beizufügen, daß auf dem Gebiete der Nierenkrankheiten nur dem nephrotischen Syndrom und der Bence-Jones'schen Nephropathie ein einigermaßen charakteristisches Serumeiweißbild zugehört. In allen andern Fällen ist das Serumeiweißbild ganz uncharakteristisch (Abb. 7).

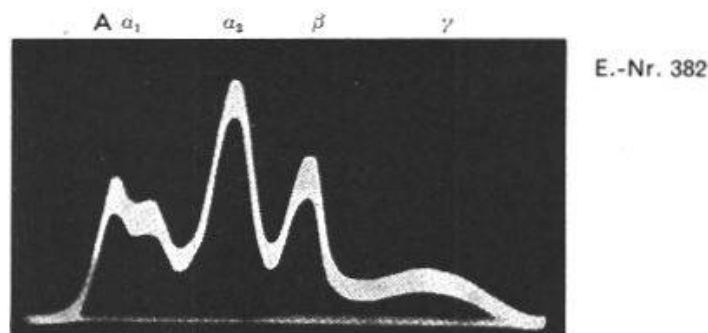


Abb. 7. Serumeiweißbild bei nephrotischem Syndrom: enorme Dysproteinämie vom  $\alpha$ -Typ mit sehr starker Vermehrung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globuline.

2. Die Leberparenchymerkrankungen. – Die Leberparenchymerkrankungen gehen in der Regel mit einer Dysproteinämie vom  $\gamma$ -Typus, d. h. mit einer Vermehrung der  $\gamma$ - bzw.  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globuline einher. Gelegentlich tritt ein zusätzlicher Gradient zwischen  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globulinen auf. Seltener ist im Beginn einer Hepatitis oder eine Cirrhose eine leichte Dysproteinämie vom  $\beta$ -Typus mit isolierter  $\beta$ -Globulin-Vermehrung (Abb. 8).

Es sei betont, daß ein derartiger Befund für sich allein nicht die Diagnose «Leberparenchymerkrankung» rechtfertigt. Drängt sich eine solche

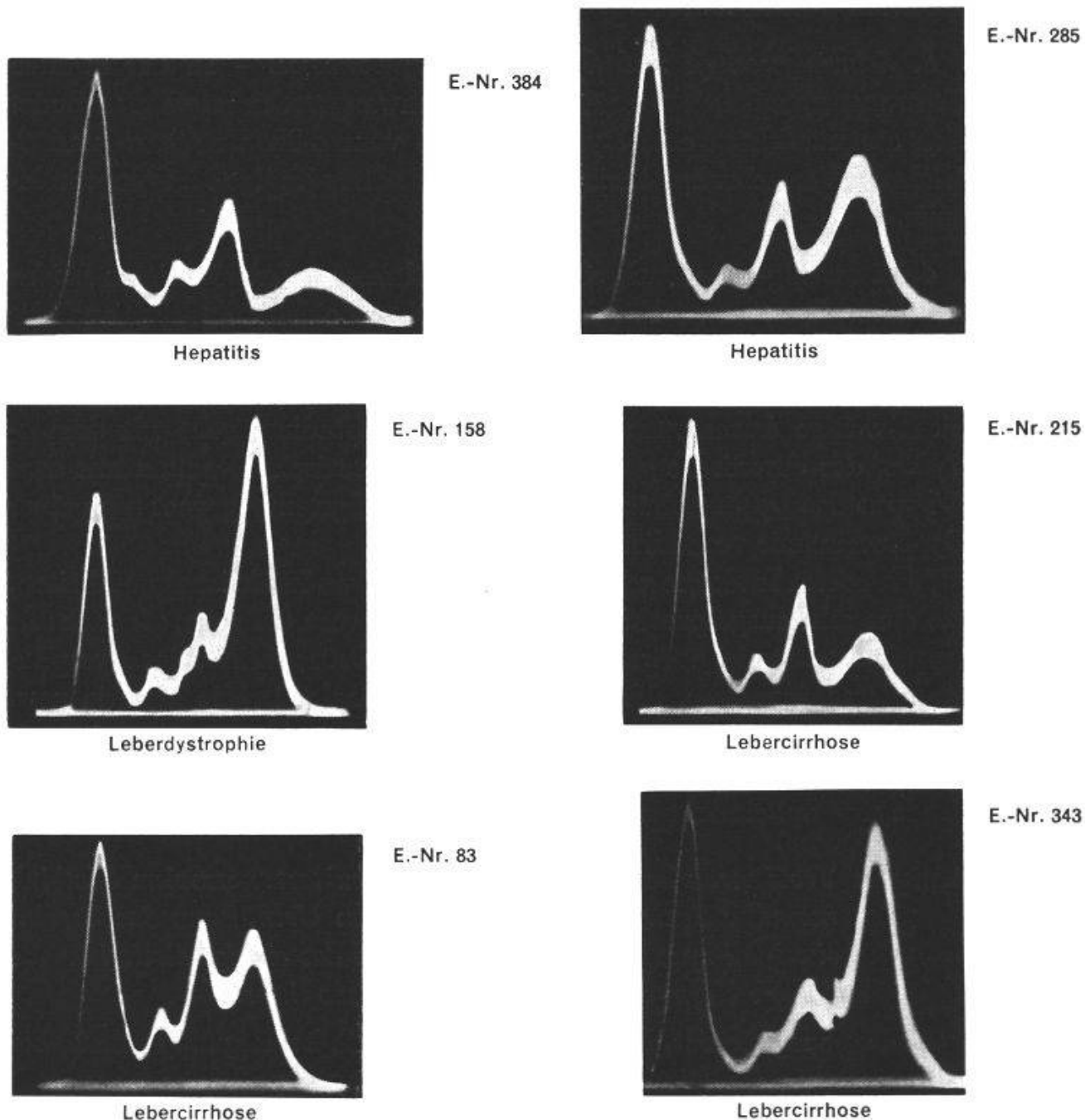


Abb. 8. Serumeiweißbildveränderungen bei Leberparenchymerkrankungen.

Diagnose auf Grund klinischer Kriterien auf, so ist man berechtigt, den dazugehörigen Dysproteinämietyp zur Bestätigung anzufordern. Ergibt das Serumeiweißbild einen diskordanten Befund, so ist man verpflichtet, die Diagnose zu überprüfen bzw. eine Komplikation der Leberparenchymerkrankung in Erwägung zu ziehen.

Dagegen muß eindeutig festgehalten werden, daß dem *Okklusionsikterus* kein bestimmter Dysproteinämietyp zukommt: das Serumeiweißbild wird hier einerseits durch die Grundkrankheit (Entzündung, Karzinom), andererseits durch die sekundäre Leberparenchymerkrankung beeinflusst, so daß die verschiedensten Dysproteinämietypen angetroffen werden können.

3. *Schwangerschaft und Schwangerschaftstoxikose.* – In der zweiten Schwangerschaftshälfte und bei der Schwangerschaftstoxikose findet sich am häufigsten eine Dysproteinämie vom  $\alpha$ -Typus mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globulin-Vermehrung, meist mit einer mäßiggradigen Hypoproteinämie.

4. Viel weniger eindeutig sind die Verhältnisse bei *entzündlichen Leiden und beim Karzinom.* – Für die entzündlichen Leiden, und somit auch für die *Tuberkulose*, den *entzündlichen Rheumatismus* und die *Kollagenosen*, läßt sich eine Regel aufstellen, die nur approximativen Wert hat und nicht wenige Ausnahmen kennt: das akute Stadium geht mit dem  $\alpha$ -Typus, das chronische granulierende und fibrotische Stadium mit dem  $\gamma$ -Typus der Dysproteinämie einher. Am häufigsten begegnet man einer Dysproteinämie vom Mischtypus.

Besonderes Interesse gebührt einer Gruppe von Infektionskrankheiten, die eine sehr ausgesprochene Dysproteinämie vom  $\gamma$ -Typus, oft auch mit Hyperproteinämie, aufweisen: das sind das Drüsenfieber, das Lymphogranuloma inguinale, die Kala-Azarsche Krankheit, die Malaria usw.

Beim *Karzinom* findet man am häufigsten eine Dysproteinämie vom  $\alpha$ -Typus oder eine solche vom Mischtypus, aber auch andersartige Befunde sind dabei nicht allzu selten.

4. Regel: *Trotz normalem klinischem Befund und trotz normalem Blutbild, normaler Senkungsreaktion, normalem Urin, kann das Serumeiweißbild pathologisch ausfallen und das einzige Kriterium für das Vorliegen eines organischen Leidens liefern.*

Anders ausgedrückt, besagt diese Regel, daß, bei negativer klinischer Untersuchung die Diagnose Neurose bzw. Psychopathie nicht gestellt werden darf, bevor man sich vergewissert hat, daß auch das Serumeiweißbild normal ist.



Die eben aufgestellte 4. Regel erfordert allerdings einen zusätzlichen Kommentar. Liegt eine eindeutige Dysproteinämie vor und gestattet eine ganz sorgfältige klinische Abklärung nicht, eine entsprechende somatische Unterlage zu finden, so ist man trotzdem verpflichtet, eine der üblichen Diagnostik nicht zugängliche organische Erkrankung zu postulieren. Es ist aber nicht gestattet, zur Diagnose «essentielle Dysproteinämie» Zuflucht zu nehmen.

Eine Ausnahme von dieser Regel möchte ich trotzdem zulassen. Ich beziehe mich auf wenige Dutzend vorwiegend in Skandinavien publizierter Beobachtungen, bei denen man im Sinne einer provisorischen Etikette den Ausdruck «essentielle Dysproteinämie» anzuwenden berechtigt ist.

Es handelt sich um Erwachsene, häufiger Frauen, bei denen während Jahren eine starke Beschleunigung der Senkungsreaktion und eine starke Dysproteinämie, meist vom  $\gamma$ -Typus, immer wieder gefunden wird und bei denen nach sorgfältiger klinischer Untersuchung eine der Dysproteinämie adäquate organische Unterlage nicht entdeckt werden kann. *Waldenström* [22] spricht von «essentieller Hyperglobulinämie», *Olhagen* und *Liljestrand* [17] von «kryptogenetischer Hypergammaglobulinämie».

*Waldenström* hat sogar eine familiäre Anhäufung der sogenannten «essentiellen Hyperglobulinämie» beschrieben.

Es ist anzunehmen, daß der «essentiellen Dysproteinämie» doch ein sonst nicht erfaßbarer krankhafter Zustand zugrunde liegt. Die Besonderheiten der Fälle rechtfertigen es aber, daß man sie in einem speziellen Unterkapitel behandelt, solange man über die Ursache der Dysproteinämie nichts Näheres weiß.

Eine Spezialform der «essentiellen Hypergammaglobulinämie» ist als *Purpura hyperglobulinaemica Waldenström* [21] bekannt. Es handelt sich meist um Frauen, die einen im wesentlichen negativen klinischen Befund und eine Dysproteinämie meist vom  $\gamma$ -Typus aufweisen und während Jahren immer wieder Schübe von Purpura, namentlich an den untern Extremitäten, durchmachen.

Es soll darauf hingewiesen werden, daß die Diagnose «Purpura hyperglobulinaemica» nur mit äußerster Vorsicht gestellt werden darf. Bis dahin konnte der Beweis nicht erbracht werden, daß die Purpura eine Folge der Serumeiweißbildveränderungen ist. Dysproteinämie und Purpura können parallele Manifestationen einer und derselben krankhaften Noxe sein. Es besteht die Gefahr, daß der Arzt bei der Kombination der beiden recht banalen Symptome «Purpura» und «Dysproteinämie» allzu

leicht eine «Purpura hyperglobulinaemica» postuliert und die Abklärung der Ursache von Purpura und Dysproteinämie vernachlässigt. Nach meiner Ansicht ist namentlich die Abgrenzung einer «symptomatischen Form der Purpura hyperglobulinaemica» zu perhorreszieren.

Eine weitere äußerst seltene Serumeiweißbildveränderung verdient das Prädikat «essentiell»: die sogenannte «essentielle Kryoglobulinämie».

Kryoglobuline sind Eiweiße, die in der Kälte ausfallen und in der Wärme wieder in Lösung gehen. Am häufigsten wurde das Phänomen bei Myelom und Makroglobulinämie Waldenström beobachtet. Hier verhält sich das Paraprotein wie ein Kryoglobulin. Eine Kryoglobulinämie wurde aber auch bei nicht-paraproteinämischen Krankheiten beschrieben: Rheumatismus, Nephritis, Lentasepsis, Leukämie usw. Sehr selten wurden Fälle beobachtet, bei denen eine massive Kryoglobulinämie bestand, eine genau definierbare klinische und sogar pathologisch-anatomische Unterlage aber nicht gefunden werden konnte. Hier muß man vorläufig zur Bezeichnung «essentielle Kryoglobulinämie» Zuflucht nehmen.

#### *Die sogenannte «essentielle Hypoproteinämie»*

Wie sorgfältig man mit dem Epitheton «essentiell» bzw. «idiopathisch» umgehen soll, zeigen die Forschungen, die in den letzten Jahren zur Abklärung der sogenannten «essentiellen Hypoproteinämie» vorgenommen wurden.

Es handelt sich um wenige Dutzend publizierte Fälle, bei denen der Hauptbefund eine *Hypoproteinämie mit Ödemen* ist, für den eine entsprechende organische Unterlage nicht gefunden werden kann. Ein schweres kachektisierendes Leiden, Diätfehler, Eiweißverluste durch Nieren, Darm oder Haut, eine vorangegangene schwere Blutung lassen sich nicht nachweisen. Klinisch denkt man an eine Nephrose: die fehlende Albuminurie zwingt aber, die Diagnose fallen zu lassen. Man hat aus Verlegenheit pittoreske Bezeichnungen dafür geprägt, wie «*Nephrose ohne Albuminurie*», «*Nephrose ohne Nephrose*». Die weniger phantasievollen Autoren haben zur provisorischen Terminologie «essentielle Hypoproteinämie» Zuflucht genommen.

Ich erwähne hier einen derartigen Fall, der 1958 von Girardet [12] publiziert wurde und den meine Mitarbeiter Barandun et al. [6] in den letzten Monaten näher zu untersuchen Gelegenheit hatten.

Es handelt sich um einen jetzt 16jährigen normal entwickelten Jüngling, der ein enormes Beinödem, besonders rechts, aufweist. Die Ödemkrankheit trat im Alter von 22 Monaten nach einer Pockenschutzimpfung auf und dauert seit jenem Datum. Es ist auch das einzige klinische Symptom. Alle von Girardet vor 2 Jahren vorgenommenen

Untersuchungen fielen im wesentlichen negativ aus: insbesondere fand sich nie eine Albuminurie, die Nierenfunktion ist normal, die Leberbiopsie und die Radiologie des Magendarmtraktes ebenfalls. Der Patient leidet und litt nicht an Durchfällen. Stuhlmenge und -beschaffenheit sind meist normal und Diätfehler sind keine bekannt. Der Appetit ist vorzüglich. Der einzige abnorme Befund ist – neben dem Ödem – das Serumeiweißbild. Es besteht eine Hypoproteinämie um 4 g% mit einer Verminderung des Albumins auf 40–45 rel. %,  $\gamma$ -Globuline 8–22 rel. %,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globuline relativ vermehrt, absolut annähernd normal. Cholesterin vermindert bis normal. Immunoelktrophorese unauffällig.

Die Beschreibung paßt vorzüglich zu dem bis dahin bekannt gewordenen Bild der «essentiellen Hypoproteinämie». 1950 haben Albright u. Mitarb. (1) gezeigt, daß zugeführtes Albumin in derartigen Fällen abnorm rasch aus dem Serum verschwindet (was auch bei unserem Patienten nachgewiesen wurde) und schlossen vorerst auf einen Hyperkatabolismus der Serumeiweiße. Gordon (13) hatte 1959 die Idee, die Frage zu prüfen, ob das rasche Verschwinden des Albumins aus dem Serum nicht doch auf einen Verlust durch den Darm zurückzuführen war. Dazu konnte aber nicht radioaktiv markiertes Albumin verwendet werden, das durch die Darmfermente abgebaut wird. Gordon griff zu einem hochmolekularen synthetischen Plasmaersatzmittel – dem Polyvinylpyrrolidon – das nach i. v. Zufuhr sich ähnlich verhält wie Albumin, das aber nicht durch Darmfermente abgebaut wird, und markierte es mit  $I^{131}$

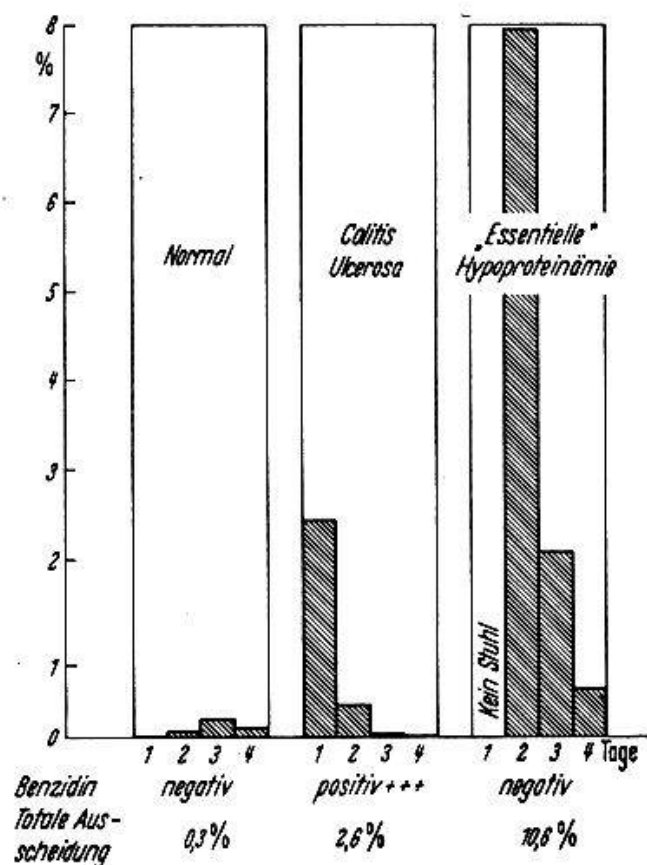


Abb. 9. PVP- $I^{131}$ -Test. Starke Vermehrung der Ausscheidung von Polyvinylpyrrolidon (PVP- $I^{131}$ ) bei essentieller Hypoproteinämie im Vergleich zum Normalen und zu einem Fall von Colitis ulcerosa mit stark positiver Benzidinreaktion. Ordinate: Ausscheidung von PVP- $I^{131}$  in %. S. Text. (Nach Barandun et al. [6]).

(PVP-I<sup>131</sup>). Er fand eine enorm gesteigerte Ausscheidung von I<sup>131</sup> durch den Stuhl bei sogenannter idiopathischer Hypoproteinämie. Barandun et al. [6] haben diese Technik an dem oben beschriebenen Patienten angewendet und eine gegenüber der Norm sehr stark vermehrte Ausscheidung von PVP gefunden (Abb. 9).

Wir sind hier am Beginn einer neuen, vielversprechenden Entwicklung. Wir haben es hier nicht mit einer Hypoproteinämie infolge Proteinurie (wie bei der Nephrose), sondern um eine «*Proteindiarrhöe*» zu tun, wobei der Patient nicht einen Durchfall im geläufigen Sinne des Wortes aufweist (da Menge und Beschaffenheit des Stuhls normal sind), weshalb die Hypoproteinämie bis dahin kryptogenetisch geblieben war. Es liegt offenbar eine Störung der Funktion der Darmwand vor, deren genaue Ursache wir nicht kennen.

Wichtig ist es, daß diese Hypoproteinämien nun nicht mehr als «essentiell» bezeichnet werden dürfen. Wir sprechen von «*Hypoproteinämie bei proteinverlierender Enteropathie*» und schenken gerne das unbequeme Epitheton «essentiell» den Gastroenterologen, denen es jetzt zukommt, es durch Abklärung der Ursache der Enteropathie definitiv abzuschaffen.

Es erhebt sich allerdings die Frage: ist es zulässig, allein auf Grund einer vermehrten Ausscheidung von PVP-I<sup>131</sup> im Stuhl auf einen vermehrten Übertritt von Plasmaeiweiß in den Darm zu schließen? Wir haben beim Patienten den Duodenalsaft immunologisch nach *Ouchterlony* untersucht und darin zumindestens humanes Albumin,  $\gamma$ -Globulin,  $\beta_{2A}$ -Globulin und Siderophilin nachweisen können.

Es gelingt auch beim Normalen – bei Anwendung besonderer Kautelen – im Darmsaft Plasmaeiweiße nachzuweisen. Dementsprechend findet sich auch beim Gesunden eine geringe Ausscheidung von PVP-I<sup>131</sup> im Stuhl [6]. Die Proteindiarrhöe dürfte demnach nur eine krankhafte Steigerung eines an sich physiologischen Vorganges sein. Es scheint – mit andern Worten – daß der Darm eine wichtige Schaltstelle im Plasmaeiweißumsatz des Organismus ist.

Man wird in Zukunft gut beraten sein, bei Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel diesem Umstand gebührend Rechnung zu tragen.

So konnten wir in 2 Fällen von *nephrotischem Syndrom* eine leichte bis mäßige Vermehrung der PVP-I<sup>131</sup>-Ausscheidung im Stuhl nachweisen [6]. Sollte sich diese Tatsache an einem größeren Material bestätigen, so würde die Hypothese eine Stütze finden, wonach die Permeabilitätsstörung beim nephrotischen Syndrom nicht nur die Kapillarschlingen des Glomerulums, sondern auch die peripheren Kapillaren im Bereiche des Darmtraktes (und anderer Gebiete?) betrifft.



Ich möchte auch auf neuere Untersuchungen von Buser, Barandun, Dostal, Witschi u. a. [11] hinweisen, welche die Feststellung machen konnten, daß *die von der Mutter auf den Föten übertragenen Poliomyelitis-antikörper teilweise im Mekonium bzw. im Stuhl der Neugeborenen ausgeschieden werden*. Die Konzentration an neutralisierenden Antikörpern in den Faeces war dabei in der Regel um so höher, je höher der  $\gamma$ -Globulin-Gehalt im Mekonium bzw. im Stuhl der Kinder und je höher der Antikörpertiter im mütterlichen Serum war. Das Erscheinen neutralisierender Antikörper in den Darmsäften des Säuglings gibt möglicherweise eine Erklärung für die Tatsache, daß die perorale Poliomyelitisimpfung bei Neugeborenen oft nicht angeht.

Wir konnten auch eine vermehrte PVP-I<sup>131</sup>-Ausscheidung durch den Darm bei der Maus nach einer Ganzkörperbestrahlung mit 1000 r nachweisen [6]. Es scheint somit, daß *die postirradiative Hypoproteinämie nicht ausschließlich auf Blutverlusten durch den Darm beruht, sondern daß dabei eine «Proteindiarrhöe» mitbeteiligt ist*.

Die Erfassung des Symptoms «Proteindiarrhöe» ist nicht nur von theoretischem und diagnostischem Interesse: *es kommt ihr auch in therapeutischer Hinsicht eminente praktische Bedeutung zu*.

Sehr instruktiv ist der von unserer Gruppe untersuchte Fall [16] eines heute 3jährigen Mädchens, das am 2. Lebenstage wegen einer angeborenen Jejunumstenose operiert worden war. Die Passage wurde durch Dilatation der Stenose, aber ohne gleichzeitige Resektion der stark dilatierten proximalen Jejunalschlinge hergestellt. In den ersten Monaten nach der Operation gedieh das Kind vorerst gut. Mit der Zeit stellte sich aber eine Herter-ähnliche chronische Dyspepsie mit Durchfällen, Erbrechen und Kollapserscheinungen ein. Allmählich entwickelte sich ein generalisiertes Anasarka. Daneben machte sich in zunehmendem Maße eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte bemerkbar. Anlässlich einer gründlichen Untersuchung des Kindes im Jahre 1960 wurde eine ausgeprägte Hypoproteinämie von 3,3 g% festgestellt, die vor allem auf einer Verminderung der Albumine und der  $\gamma$ -Globuline beruhte. Gleichzeitig fand sich ein deutlicher Antikörpermangel sowie eine Hypcholesterinämie und Hypolipidämie. Das PBI lag unterhalb der Norm. Als Nebebefund stellte man eine Hyperaminacidurie von 100–140 mg fest (Norm 15–60 mg). Der PVP-I<sup>131</sup>-Test war als Hinweis für einen übermäßigen Durchtritt von Plasmaproteinen in den Intestinaltrakt deutlich positiv (5%; Norm 0,05–0,65%). Mit immunochemischen Methoden konnten im Jejunalsaft des Kindes neben Albumin und  $\gamma$ -Globulin, Siderophilin,  $\beta_{2A}$ -Globulin,  $\alpha_{2M}$ -Globulin und Präalbumin nachgewiesen werden. Der Fettgehalt des Stuhls war sehr stark erhöht. Die radiologische Untersuchung des Intestinaltraktes ergab eine im Bereiche der angeborenen Läsion gelegene Jejunalstenose mit mächtiger Erweiterung der proximalen Jejunalschlinge. Da keine Anzeichen für eine generalisierte Dünndarmerkrankung vorlagen, entschloß man sich zur Resektion der Stenose mitsamt der stark erweiterten proximalen Dünndarmschlinge. Der postoperative Verlauf war spektakulär: obschon weder Blut noch Plasma verabreicht wurde, verschwanden die Ödeme in wenigen Tagen unter vollständiger und anhaltender Normalisierung des Serumeiweißbildes. Gleichzeitig bildete sich die Hyperaminacidurie vollständig zurück. Mit dem spontanen Ansteigen der Antikörpertiter verschwand auch die abnorme Infektanfälligkeit bzw. das Antikörpermangelsyndrom. Das Kind ist heute vollständig gesund.

Eine bei einem Säugling wegen Morbus Hirschprung mit extremer Hypoproteinämie und Ödemen durchgeführte Colostomie zeigte denselben spektakulären postoperativen Erfolg.

Von seltenen Beobachtungen am Krankenbett ausgehend und von einem gesunden *horror essentialitatis* geleitet, ist der Arzt somit auch heute noch – im Zeitpunkt der immer schwieriger und komplizierter und kostspieliger werdenden, alles beherrschenden und überschattenden exakten Wissenschaft und Technik – imstande, interessante Einblicke in physiologische Begebenheiten von grundlegender Bedeutung zu gewinnen: eine Tatsache, die es verdient, mit Nachdruck hervorgehoben zu werden.

### *Zusammenfassung*

Es werden die Kriterien der Semeiologie des Serumeiweißbildes besprochen, wobei insbesondere die Notwendigkeit unterstrichen wird, eine Überwertung der Befunde zu vermeiden. Die hier vorgeschlagene *Nomenklatur* der Serumeiweißbildveränderungen stützt sich auf die Ergebnisse der im April 1960 im Rahmen des Wiesbadener Kongresses für innere Medizin abgehaltenen Besprechung. Auf Grund der Proteinämie unterscheidet man: Normoproteinämie, Hypoproteinämie und Hyperproteinämie. Für das normale elektrophoretische Proteinogramm wird die Bezeichnung Euproteinämie verwendet. Mit dem Terminus Pathoproteinämie faßt man alle Veränderungen des elektrophoretischen Proteinogrammes zusammen. Die Pathoproteinämien lassen sich in vier Gruppen einteilen: 1. Defektopathoproteinämie (Analbuminämie, Agammaglobulinämie, Afibrinogenämie); 2. erbliche Anomalien einer elektrophoretischen Fraktion (Doppelalbuminämie); 3. Paraproteinämien; 4. Dysproteinämien. Unter Dysproteinämie versteht man jede Veränderung des elektrophoretischen Proteinogrammes, welche nicht einer der drei zuerst erwähnten Gruppen zugeordnet werden kann. Es lassen sich vier Haupttypen der Dysproteinämie aufstellen:  $\gamma$ -Typ,  $\alpha$ -Typ, Mischtyp und  $\beta$ -Typ.

Nach einem kurzen Hinweis auf die sogenannte «essentielle Dysproteinämie» wird das heute sehr aktuelle Thema der sogenannten «essentiellen Hypoproteinämie» eingehend erörtert. Mit Hilfe der Untersuchung der Ausscheidung von in vitro verabreichtem, radioaktiv markiertem Polyvinylpyrrolidon im Stuhl (Gordon-Test) ist es gelungen, bei der sogenannten «essentiellen Hypoproteinämie» einen abnormen Verlust von Bluteiweißen durch die Darmwand nachzuweisen. Dieses Phänomen der «*Proteindiarrhøe*» muß bei jeder Eiweißstoffwechseluntersuchung Berücksichtigung finden. So konnte eine Proteindiarrhøe auch

bei gewissen Fällen von nephrotischem Syndrom und bei der postirradiativen Hypoproteinämie der Maus gefunden werden. Darüber hinaus ließ sich eine Ausscheidung von Poliomyelitisantikörpern im Mekonium bzw. Stuhl der Neugeborenen nachweisen. Dem Symptom «Protein-diarrhöe» kommt auch in therapeutischer Hinsicht Bedeutung zu, was anhand eines genau untersuchten und chirurgisch behandelten Falles dokumentiert wird.

### *Résumé*

L'auteur discute les différents critères de la séméiologie de la formule des protéines sériques, en soulignant particulièrement la nécessité d'éviter d'attribuer une valeur exagérée aux données du laboratoire. La *nomenclature* proposée des modifications des protéines du sérum sanguin tient compte de la conférence, qui a eu lieu à ce sujet, en avril 1960 au Congrès de Médecine Interne à Wiesbaden. Pour la protéinémie, on distingue une normoprotéinémie, une hypoprotéinémie et une hyperprotéinémie. Pour le protéinogramme normal d'électrophorèse, on emploie le terme de euprotéinémie. Sous le terme de pathoprotéinémie, l'on comprend l'ensemble des altérations pathologiques du protéinogramme électrophorétique. Les pathoprotéinémies peuvent être divisées en quatre grands groupes: 1. les pathoprotéinémies par déficience (analbuminémie, agammaglobulinémie, afibrinogémie), 2. les anomalies héréditaires d'une fraction électrophorétique (l'albuminémie double), 3. les paraprotéinémies, 4. les dysprotéinémies. Sous le terme de dysprotéinémie, l'on groupe toutes les altérations du protéinogramme électrophorétique, qui ne peuvent être classifiées sous les trois premières catégories. On distingue quatre types principaux de dysprotéinémie: un type  $\gamma$ , un type  $\alpha$ , un type mixte et un type  $\beta$ .

Après une revue rapide des «dysprotéinémies essentielles», l'auteur traite plus en détail la question très actuelle des «hypoprotéinémies essentielles». En examinant l'élimination dans les selles d'un polyvinylpyrrolidon radioactif administré par voie intraveineuse (test de Gordon), on a pu mettre en évidence dans l'«hypoprotéinémie essentielle» une perte exagérée de protéines sériques par la paroi intestinale. Ce phénomène de «diarrhée protéinique» doit être envisagé lors de chaque examen du métabolisme des protéines. Une diarrhée protéinique a ainsi pu être mise en évidence dans certains cas de syndrome néphrotique ainsi que dans l'hypoprotéinémie, après irradiation par rayons X chez la souris. On a pu aussi mettre en évidence une élimination d'anticorps poliomyélitiques dans le méconium et dans les selles de nouveau-nés. Ce symptôme de diarrhée protéinique a aussi une importance en thérapeu-



tique, comme le démontre un cas présenté par l'auteur, qui a été soigneusement étudié et traité chirurgicalement.

### *Riassunto*

Si discutono i criteri della semeiologia della formula sieroproteica sottolineando specialmente la necessità di non sopravvalutare i reperti. La *nomenclatura* qui proposta per le alterazioni del quadro sieroproteico si basa sui risultati della conferenza svoltasi nell'aprile 1960 nel quadro del congresso di Medicina Interna a Wiesbaden. Per quanto concerne la proteinemia si distinguono: la normoproteinemia, l'ipoproteinemia e l'iperproteinemia. Il termine «euproteinemia» viene usato per indicare il protidogramma elettroforetico normale. Il termine «patoproteinemia» comprende tutte le alterazioni del protidogramma elettroforetico. Le patoproteinemie possono essere distinte in quattro gruppi: 1. patoproteinemie per difetto (analbuminemia, agammaglobulinemia, afibrinogenemia), 2. anomalie ereditarie di una frazione elettroforetica (albuminemia doppia), 3. paraproteinemie, 4. disproteinemie. Con il termine «disproteinemia» si indicano tutte le alterazioni del protidogramma elettroforetico che non possono essere classificate in uno dei tre gruppi precedenti. Si possono delimitare quattro tipi principali di disproteinemia: tipo  $\gamma$ , tipo  $\alpha$ , tipo misto e tipo  $\beta$ .

Dopo un breve accenno alla cosiddetta «disproteinemia essenziale» viene ampiamente discusso il tema, oggi molto attuale, della cosiddetta «ipoproteinemia essenziale». Ricorrendo all'esame dell'eliminazione fecale di polivinilpirrolidone «marcato», iniettato endovena (Test di Gordon), è stato possibile dimostrare che, nei casi di «ipoproteinemia essenziale», esiste una perdita abnorme di proteine seriche attraverso la parete intestinale. Occorre tener conto di questo fenomeno di «diarrea proteinica» ogni qualvolta si facciano indagini sul metabolismo proteico. Così fu possibile constatare una «diarrea proteinica» anche in certi casi di sindrome nefrosica e nell'ipoproteinemia da irradiazione nel topo. Inoltre si poté constatare un'eliminazione di anticorpi poliomielitici nel meconio e nelle feci di neonati. Il sintomo «diarrea proteinica» ha importanza anche dal punto di vista terapeutico, come l'autore dimostra sulla base di un caso sottoposto a meticolosa indagine clinica e a cura chirurgica.

### *Summary*

The criteria of semeiology of the serum protein picture are discussed, with emphasis on the necessity of avoiding an overestimation of the

findings. The nomenclature suggested here for the changes in serum protein picture is based on the results of a round table conference at the Wiesbaden Congress in April 1960. With regard to proteinaemia, the following distinctions are made: normoproteinaemia, hypoproteinaemia and hyperproteinaemia. For the normal electrophoretic proteinogram, the term euproteinaemia is used. Under the term pathoproteinaemia, all changes of the electrophoretic proteinogram are collected. The pathoproteinaemias can be classified into 4 groups: 1) defect pathoproteinaemia (analbuminaemia, agammaglobulinaemia, afibrinogenemia), 2) inherited anomalies of a electrophoretic fraction (double albuminaemia), 3) paraproteinaemia, and 4) dysproteinaemia. By dysproteinaemia is understood any change in the electrophoretic proteinogram which can not be grouped under any of the three other categories mentioned. Four main types of dysproteinaemia can be distinguished:  $\gamma$ -,  $\alpha$ -, mixed, and  $\beta$ -type.

After a short note on the so-called "essential dysproteinaemia", a more thorough discussion is given of a theme which is very actual today: the so-called "essential hypoproteinaemias". By means of estimations of the excretion of intravenously administered, radioactively marked polyvinylpyrrolidon in the faeces (Gordon test), it has been possible to prove an abnormal loss of blood proteins through the intestinal wall in so-called "essential hypoproteinaemia". This phenomenon of "protein diarrhoea" must be taken into account in any investigation of protein metabolism. "Protein diarrhoea" was found in certain cases of nephrotic syndrome and in post-irradiative hypoproteinaemia in the mouse. Furthermore, an excretion of poliomyelitis antibodies could be proved in the meconium or faeces of newborn infants. The symptom of "protein diarrhoea" is of significance also in regard to therapy, as is shown on the basis of a very exactly investigated and surgically treated case.

1. Albright F., Barter F. C. und Forbent A. P.: Trans. Ass. Amer. Phycns 62, 204 (1949). – 2. Apitz K.: Virchows Arch. path. Anat. 306, 631 (1940). – 3. Barandun S.: Defektdysproteinämien. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66. Kongreß 1960 (Wiesbaden), S. 456. Bergmann, München 1961. – 4. Barandun S.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 17, 203 (1961). – 5. Barandun S., Cottier H., Hässig A. und Riva G.: Das Antikörpermangelsyndrom (Sonderdruck der Helv. med. Acta 26, Fasc. 2–4). Benno Schwabe & Co., Basel 1959. – 6. Barandun S., Aebersold J., Bianchi R., Kluthe R., von Murali G., Poretti G. und Riva G.: Proteindiarrhöe. Schweiz. med. Wschr. 90, 1458 (1960). – 7. Bennhold H.: Klin. Wschr. 31, 388 (1953). – 8. Bennhold H., Ou H. und Roth E.: Das Eiweißspektrum und seine klinische Bedeutung. Klinik der Gegenwart, Bd. 1, S. 603. Urban und Schwarzenberg, München/Berlin 1955. – 9. Bennhold H., Peters H. und Roth E.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 60. Kongreß. S. 630. Bergmann, München 1954. – 10. Bennhold H.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 62. Kongreß, S. 657. Bergmann, München



1956. – 11. *Buser F., Barandun S., Dostal V., Witschi H. P.* u. Mitarb.: Erscheint demnächst. – 12. *Girardet P., Frei J., Grandguillome P., Borel Cl.* und *Dorta T.*: Schweiz. med. Wschr. **88**, 1284 (1958). – 13. *Gordon R. S. jr.*: Lancet **1959**/I, 325. – 14. *Kappeler R.*: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **17**, 216 (1961). – 15. *Knedel M.*: Blut **3**, 129 (1957). – 16. *Nüsslé D., Barandun S., Witschi H. P., Käser H., Bettex M.* und *Girardet P.*: Erscheint demnächst in der Schweiz. med. Wschr. – 17. *Olhagen B.* und *Liljestrand A.*: Acta med. scand. **151**, 441 (1955). – 18. *Riva G.*: Das Serumeiweißbild. Verlag Huber, Bern 1957. – 19. *Riva G.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66. Kongreß 1960 (Wiesbaden), S. 291. Bergmann, München 1961. – 20. *Riva G., Barandun S., Cottier H.* und *Hässig A.*: Schweiz. med. Wschr. **88**, 1025 (1958). – 21. *Waldenström J.*: Schweiz. med. Wschr. **78**, 927 (1948). – 22. *Waldenström J.*: Sur les dysprotéinémies. Exposés annuels de Biochimie médicale, 19e série, S. 45. Masson & Cie., Paris 1957. – 23. *Wuhrmann F.* und *Wunderly Ch.*: Die Bluteiweißkörper des Menschen. 3. Aufl. Benno Schwabe & Co., Basel 1957. – 24. *Diskussion über Fragen der Bluteiweißnomenklatur*, Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66. Kongreß 1960 (Wiesbaden), S. 164. Bergmann, München 1961.

Prof. Dr. G. Riva, Chefarzt der Medizinischen Abteilung, Tiefenauspital, Choisystr. 5, Bern.