

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

Band: 17 (1961)

Artikel: Paraproteine

Autor: Hässig, A. / Roulet, D.L.A.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307480>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. 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. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

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. [Voir Informations légales.](#)

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. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 19.10.2024

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

Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes, Bern

Paraproteine

Von A. Hässig und D. L. A. Roulet

Nach der vom Berliner Pathologen *Apitz* [1] stammenden Definition werden qualitativ abnorme Eiweißkörper, deren Auftreten im Serum bzw. im Urin bestimmte Krankheitsbilder charakterisiert, als *Paraproteine* bezeichnet. Der exakte Nachweis der qualitativen Abartung von Eiweißen ist schwierig und fordert die Anwendung spezieller eiweißchemischer und immunologischer Methoden. Da in praxi meist auf solche analytische Spezialverfahren verzichtet werden muß, stützt sich der Nachweis eines Paraproteins vor allem auf folgende *Hilfskriterien*:

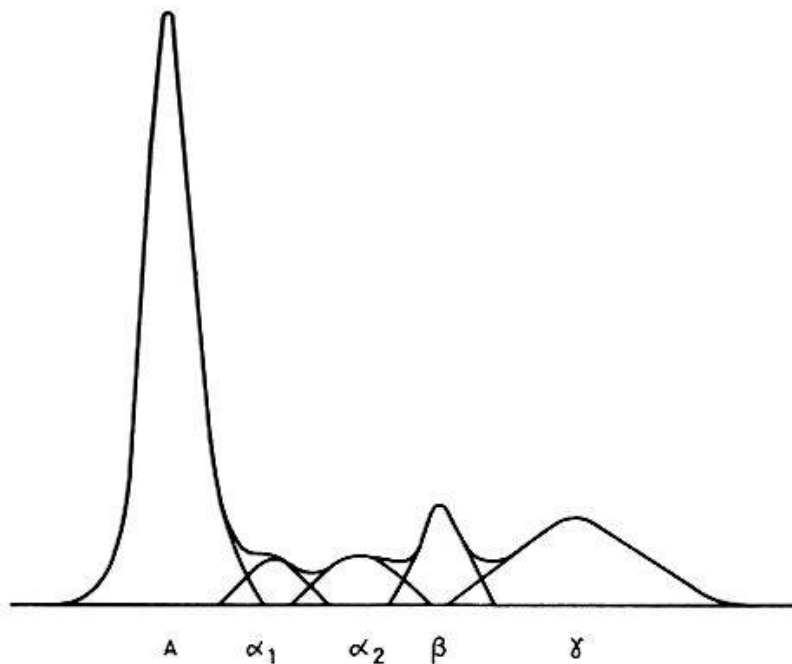
1. Elektrophoretischer Nachweis eines schmalbasigen hohen Gradienten (M-Gradient), der auf dem Serumproteinogramm in γ -, φ -, β - und in sehr seltenen Fällen auch in α_2 -Stellung gefunden wird.
2. Nachweis eines Bence-Jonesschen Uroproteins, eventuell mit Hilfe der Elektrophorese.

Die Anwesenheit eines M-Gradienten im Serum bzw. eines Bence-Jonesschen Eiweißkörpers im Urin galt lange Zeit als absolut pathognomonisch für das Krankheitsbild des multiplen Myeloms [2, 3]. Je nach der Stellung des M-Gradienten im Pherogramm sprach man von γ -, β - oder α -Myelom und suchte erfolglos nach Zusammenhängen zwischen der elektrophoretischen Beweglichkeit der Paraproteine und der klinischen Verlaufsform der paraproteinämischen Erkrankung.

Mit der Entdeckung der makroglobulinämischen Paraproteinämie durch *Waldenström* [4] erwies sich die elektrophoretische Einteilung in γ -, β - und α -Paraproteinämien vollends als ungenügend. Die Differenzierung der hochmolekularen Paraproteine von den niedermolekularen Eiweißen dieser Gruppe war aber ihrerseits von beträchtlichem heuristischem Wert, da es gelang, den Morbus Waldenström als klinische Einheit aus der Gruppe der atypischen Plasmocytome herauszulösen [5, 6].

Die während der letzten Jahre erfolgte Einführung der immunoelektrophoretischen Analyse der menschlichen Serumeiweiße in die klinische Praxis hat es ermöglicht, die Charakterisierung und Differenzierung

Papierelektrophoresediagramm



Immunoelktrophoresediagramm

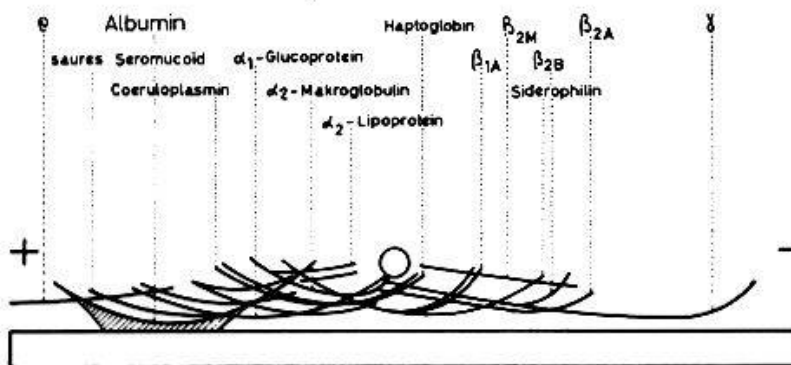
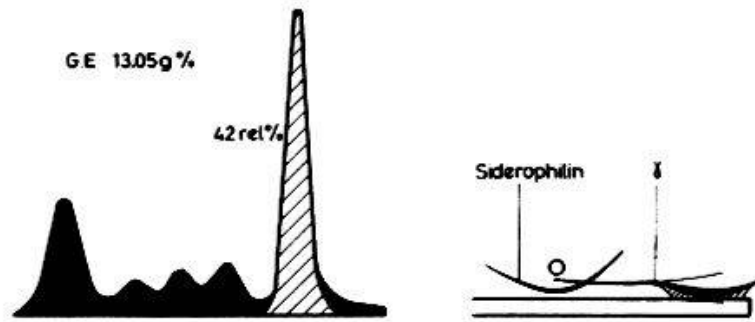


Abb. 1.

dieser Proteine wesentlich zu verfeinern [7-9]. Es zeigte sich, daß das lymphoplasmoreticuläre System drei Serumeiweiße, nämlich die γ -, β_{2A} - und β_{2M} -Globuline produziert, welche Antikörpercharakter aufweisen können und deshalb als *Immunglobuline* bezeichnet wurden. Es zeigte sich, daß abnorm strukturierte Varianten von Serumproteinen ausschließlich bei diesen drei Immunglobulinen vorkommen. Dies gestattete, den Paraproteinbegriff schärfer als bisher zu umreißen. Man versteht heute unter Paraproteinen *funktionell inerte, abnorm strukturierte Eiweißkörper aus der Gruppe der Immunglobuline* (β_{2A} -, β_{2M} -, γ -Globuline). *Ihr Vorkommen ist, soviel man heute weiß, an die neoplastischen Erkrankungen*

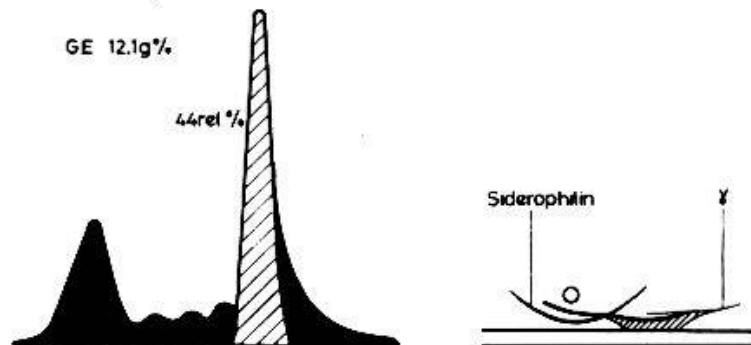
58 / 21052 B.J. ♂ 55j
59 / 20 387

a)



59 / 18591 L.R. ♀ 64j

b)



58 / 16 340 B.H. ♂ 65j

c)

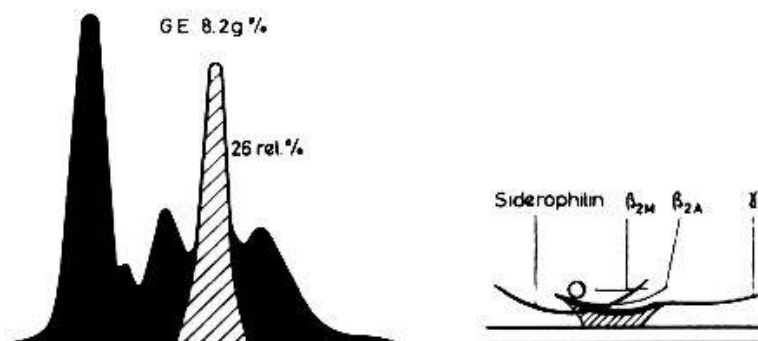


Abb. 2a-c.

des lymphoplasmoreticulären Systems (Plasmocytom, Morbus Waldenström, Lymphadenose und Reticulosarkom) gebunden.

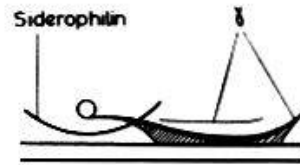
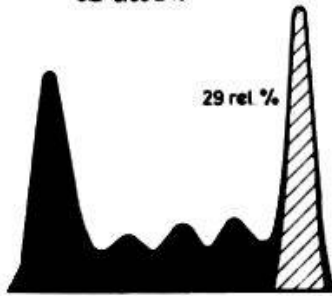
Man unterteilt heute die Paraproteine in drei Typen: den γ -Globulin-Typ, den β_{2M} -Globulin-Typ und den erst seit kurzem bekannten β_{2A} -Globulin-Typ. Beim Plasmocytom findet man häufig eine γ -, selten eine β_{2A} -Paraproteinämie. Die β_{2M} -Paraproteinämie ist ihrerseits charakteristisch für den Morbus Waldenström.

Zur Erleichterung des Verständnisses der nachfolgenden Ausführungen haben wir in Abb. 1 das Papierelektrophorese- und das Immunelektrophoresediagramm des normalen menschlichen Serums schematisch dargestellt.

58 / 18926 GL φ 65j

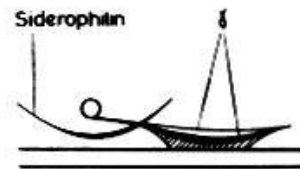
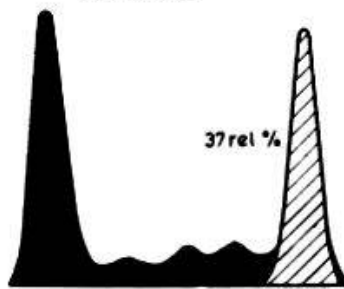
d.)

GE 8.55a%

60 / 9306 HA σ 64j

e.)

GE 7.5g %

58 / 21156 GC φ 41j

f.)

59 / 14 331

GE 6.9g %

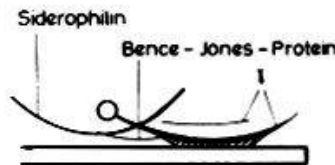
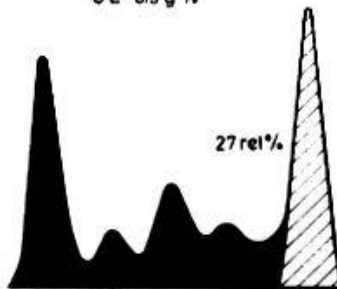


Abb. 2 d-f.

Beim γ -Globulin-Typ der Paraproteine beobachtet man im Immunelektrophorese-diagramm im Ansatz mit Anti-Humanserum-Immunsereen vom Pferd oder Kaninchen die folgenden für diesen Typ charakteristischen Veränderungen: Entsprechend der elektrophoretischen Stellung des M-Gradienten zeigt die γ -Globulin-Präzipitationslinie im γ -, φ - oder β_2 -, selten im α_2 -Bereich eine umschriebene Verdichtung und Ausbuchtung (Abb. 2 a-c). Im Bereiche dieser Verdichtung ist die γ -Globulin-Linie zufolge des Antigenüberschusses oft partiell oder total aufgelöst. Bei der Mehrzahl der Fälle findet sich auf der Konkavseite der charakteristischen Ausbuchtung eine zusätzliche feine Präzipitationslinie, die meist der Verlängerung der normalen γ -Globulin-Präzipitationslinie entspricht. Diese Linie mündet entweder im anodischen (Abb. 2a) oder kathodischen Bereich (Abb. 2b) in die γ -Globulin-Präzipitationslinie ein. Bei einer Minderzahl von Seren findet sich auf der Konkavseite eine feine Zusatzlinie, die weder anodisch noch kathodisch in die γ -Globulin-Präzipitationslinie einmündet (Abb. 2d). In anderen Fällen mündet diese Linie beidseits in die normalen Endabschnitte der

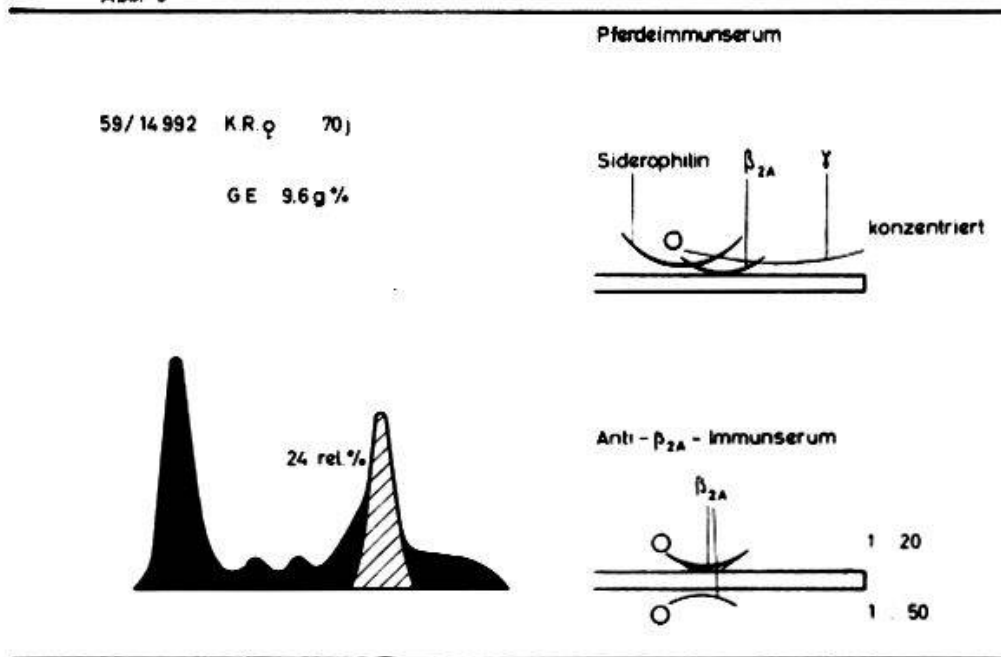


Abb. 3.

γ -Globulin-Präzipitationslinie ein (Abb. 2e). In seltenen Fällen findet sich im β -Globulin-Bereich in der Nähe der Antikörperrille eine feine, kathodisch in die Verdichtung der γ -Globulin-Präzipitationslinie einmündende feine Linie (Abb. 2f.). Die β_{2A} - und β_{2M} -Globulin-Präzipitationslinien sind selten normal ausgeprägt; meist sind sie abgeschwächt und kommen oft überhaupt nicht zur Darstellung.

Die für die γ -Paraproteinämie charakteristische umschriebene Ausbuchtung und Verbiegung der γ -Globulin-Präzipitationslinie ist, wie erwähnt, als Ausdruck eines γ -Globulin-Antigen-Überschusses in einem eng umschriebenen elektrophoretischen Bezirk zu werten. Die auf der Konkavseite dieser Verdichtungen zu beobachtenden Zusatzlinien kommen dadurch zustande, daß das γ -Paraprotein, dem gewisse Antigen-determinanten der normalen γ -Globuline fehlen, nicht das gesamte Antikörperspektrum der betreffenden Anti- γ -Globulin-Immenserum zu präzipitieren vermag. Die nicht präzipitierten Antikörper diffundieren weiter und präzipitieren auf der Konkavseite der Ausbuchtung mit den ihnen entsprechenden Antigen-determinanten der normalen γ -Globuline.

Die in seltenen Fällen im β -Bereich vorkommenden, in der Nähe der Antikörperrille gelegenen feinen Präzipitationslinien entsprechen Paraproteinen, die nur wenige Antigen-determinanten des Hauptanteils der γ -Paraproteine des Serums und der normalen γ -Globuline enthalten. Es handelt sich meist um niedermolekulare Bence-Jones-Proteine. Nicht selten enthalten sie ausschließlich Antigen-determinanten, die die γ -Globuline mit den β_{2A} -Globulinen gemeinsam aufweisen. In solchen Fällen werden sie ausschließlich durch Anti-Humanserum-Immenserum, nicht aber durch spezifische Anti- γ -Globulin- oder Anti- β_{2A} -Globulin-Immenserum präzipitiert. Falls diese Proteine den Hauptanteil des M-Gradienten des Serums ausmachen, spricht man vom *Bence-Jones-Typ* [7] bzw. vom *Intermediärtyp* [8] der Paraproteinämie.

Beim β_{2A} -Globulin-Typ der Paraproteine beobachtet man im Immunelektrophoresediagramm eine massive Verstärkung der β_{2A} -Globulin-Präzipitationslinie. Diese ist als symmetrisch gebogene Linie selbst bei hoher Verdünnung der Patientenserum (1:20 bis 1:50) noch deutlich sichtbar (Abb. 3). Gelegentlich kommt in solchen Fällen die β_{2A} -Linie im unverdünnten Patientenserum nicht zur Darstellung; sie ist im Antigenüberschuß aufgelöst und tritt erst bei geeigneter Verdünnung der Patientenserum in Erscheinung. Die bekannte partielle Antigengemeinschaft der β_{2A} -Globuline mit den

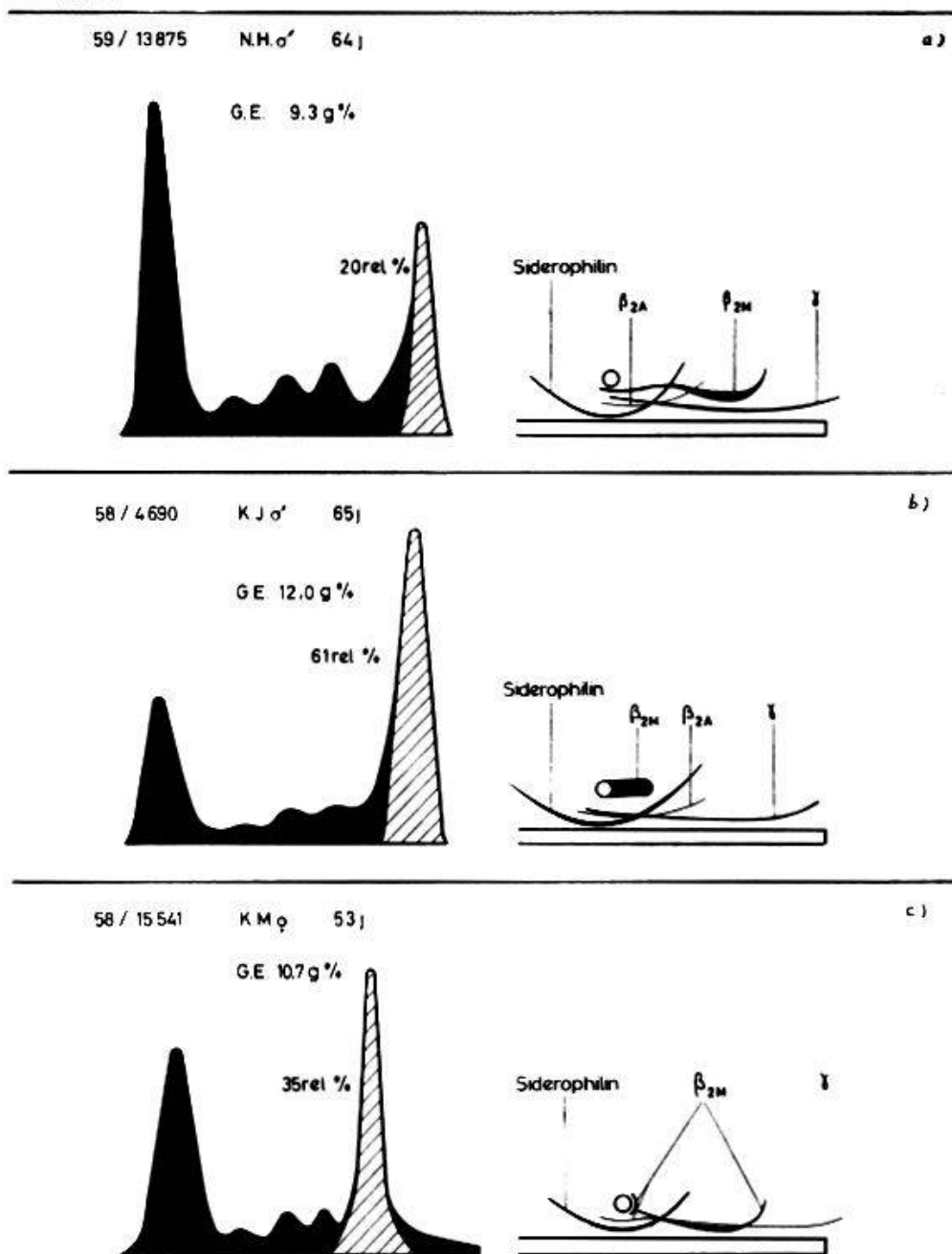


Abb. 4a-c.

γ -Globulinen kommt öfters dadurch zum Ausdruck, daß der kathodische Schenkel der β_{2A} -Globulin-Linie wie beim Normalserum in die γ -Globulin-Linie einmündet und diese erst nach einer gewissen Strecke überschneidet. Außerdem wird die β_{2A} -Globulin-Präzipitationslinie bei Absorption der Immunsereen mit γ -Globulin meist abgeschwächt, selten völlig ausgelöscht. Die Verlaufsform der γ -Globulin-Präzipitationslinie ist normal; die β_{2M} -Linie ist meist abgeschwächt und gelangt häufig nicht zur Darstellung. Der M-Gradient findet sich bei der β_{2A} -Paraproteinämie auf Grund der heute vorliegenden Erfahrung stets in φ - oder β -Stellung, nie aber in γ -Stellung.

Beim β_{2M} -Globulin-Typ der Paraproteine beobachtet man im Immunoelktrophorese-diagramm eine massive Verstärkung der β_{2M} -Globulin-Präzipitationslinie (Abb. 4 a-c). Diese ist selbst bei hoher Verdünnung der Patientensereen noch deutlich sichtbar. In typischen Fällen zeigt sie eine doppelt gebogene Verlaufsform (Abb. 4 a). In seltenen

Fällen bleibt die gesamte Makroglobulin-Fraktion an der Auftragestelle liegen und wird dort durch die Immunsereen präzipitiert (Abb. 4b). Häufiger bleibt nur ein Teil der heterodispersen Makroglobulinfraktion an der Auftragestelle liegen, während der andere Teil im β_2 -Bereich die typische β_{2M} -Globulin-Präzipitationslinie bildet, wobei diese oft die γ -Globulin-Linie partiell überdeckt, wodurch eine kathodische Aufgabelung der letzteren vorgetäuscht wird (Abb. 4c). Die γ -Globulin-Präzipitationslinie zeigt bei den β_{2M} -Paraproteinämien einen normalen Verlauf. Die β_{2A} -Globulin-Präzipitationslinie hingegen kommt nur selten zur Darstellung, wobei allerdings zu bemerken ist, daß sie wohl öfters durch die Makroglobulinlinie überdeckt wird.

Wie aus diesen Untersuchungen hervorgeht, bietet die Immunoelktrophorese mit Antiseren gegen normale β_{2A} -, β_{2M} - und γ -Globuline bei der Abklärung von Paraproteinämien eine wichtige Bereicherung des diagnostischen Rüstzeuges. Die elektrophoretische Analyse der Serum-eiweiße gestattet lediglich, die Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose einer «Paraproteinämie» zu stellen. Die Immunoelktrophorese gibt hingegen Auskunft über die Art des im Einzelfall vorliegenden Paraproteins.

Eine exzessive Vermehrung einer elektrophoretisch homogenen Subfraktion der γ -Globuline ist – insbesondere dann, wenn zusätzlich Hinweise auf eine antigenetische Unvollständigkeit vorliegen – absolut charakteristisch für das Vorliegen einer γ -Paraproteinämie. Diese ist ihrerseits pathognomonisch für das Krankheitsbild des multiplen Myeloms. Bei ca. einem Fünftel der Myelome findet man das Bild der β_{2A} -Paraproteinämie mit einer isolierten massiven Vermehrung der β_{2A} -Globuline.

Eine exzessive Vermehrung der β_{2M} -Globuline ohne gleichzeitige Vermehrung der β_{2A} - und γ -Globuline ist charakteristisch für das Vorliegen einer β_{2M} -Paraproteinämie. Diese ist ihrerseits das wichtigste diagnostische Kriterium des Morbus Waldenström. Auf Grund der vorliegenden Erfahrungen ist es unseres Erachtens gestattet, die Diagnose dieser Krankheit allein auf Grund der immunologischen Serumanalyse zu stellen. Der Sedimentationsanalyse in der Ultrazentrifuge kommt eine Bedeutung nur mehr im Sinne einer Bestätigung der immunologischen Diagnose zu.

Differentialdiagnostisch bedeutsam ist die Abgrenzung der Paraproteinämien gegenüber ausgeprägten Dysproteinämien vom γ -Typ. Im Pherogramm zeigen diese eine breitbasige Vermehrung der γ -Globuline, die sich in den β -Globulinbereich erstreckt. In solchen Fällen findet man im Immunoelktrophoresediagramm eine gleichmäßige Verstärkung der γ -Globulin-Linie auf ihrer ganzen Länge, wobei umschriebene Verlaufsanomalien und Zusatzlinien fehlen. Parallel dazu sind die β_{2A} - und β_{2M} -Globulin-Linien meistens ebenfalls verstärkt.

Nach diesen Ausführungen über die Differentialdiagnose der Paraproteinämien mit Hilfe moderner immunologischer Methoden stellt sich erneut die Frage, ob es sich bei den beim Myelom, der Makroglobulinämie

Waldenström und seltenerweise bei andern neoplastischen Erkrankungen des lymphoplasmoreticulären Systems auftretenden pathologischen Serumeiweißen tatsächlich um Paraproteine im ursprünglichen Sinne des Wortes, d. h. um qualitativ abnorme Eiweißkörper handelt. Dieser Nachweis läßt sich nie mit absoluter Sicherheit erbringen, da stets die Möglichkeit offen bleibt, daß die bei starker Vermehrung als «Paraproteine» gedeuteten Eiweißkörper in jedem Normalserum enthalten sind, jedoch in so minimaler Konzentration, daß sie sich dem Nachweis entziehen. Immerhin scheint es uns richtig, stets dann von Paraproteinen zu sprechen, wenn sich die betreffenden Eiweiße qualitativ von denjenigen des Normalserums unterscheiden lassen.

Die antigenanalytischen Untersuchungen der letzten Jahre [8, 9] haben den Beweis erbracht, daß es sich bei den Myelomproteinen, den Bence-Jonesschen Uroproteinen und den Waldenströmschen Makroglobulinen tatsächlich um qualitativ von den Normalglobulinen des Serums abweichende Eiweißkörper handelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Bei der überwiegenden Mehrzahl der *Myelomglobuline* handelt es sich um atypische γ -Globuline. Sie besitzen mehrere, wenn auch meist nicht alle Antigen-determinanten der normalen γ -Globuline. An Stelle der fehlenden Normaldeterminanten verfügen sie meistens über individual-spezifische, d. h. für jeden einzelnen Patienten charakteristische Antigen-determinanten, welche den normalen γ -Globulinen fehlen. Es liegen begründete Hinweise vor, daß sie zusätzlich gruppenspezifische Antigen-determinanten aufweisen können, welche in den normalen γ -Globulinen ebenfalls fehlen. Krankheitsspezifische Antigen-determinanten, welche in allen Myelomglobulinen, nicht aber in den normalen γ -Globulinen vorkommen, wurden bis heute nie festgestellt.

Bei einer Minderzahl der Myelomglobuline handelt es sich um atypische β_{2A} -Globuline. Sie besitzen mehrere, wenn auch wahrscheinlich nicht alle Antigen-determinanten der normalen β_{2A} -Globuline. Wie diese, weisen sie eine lose partielle Antigengemeinschaft mit den normalen γ -Globulinen auf. Sie verfügen, wie die γ -Paraproteine, über individualspezifische Antigen-determinanten, welche den normalen β_{2A} -Globulinen und den β_{2A} -Paraproteinen anderer Patienten fehlen. Über gruppenspezifische Antigen-determinanten ist nichts bekannt.

Die *Bence-Jonesschen Uroproteine* zeigen, offenbar ihrer geringen Molekülgröße wegen, nur eine lose partielle Antigengemeinschaft meist mit den normalen γ -Globulinen, seltener mit den normalen β_{2A} - oder β_{2M} -Globulinen. Im weiteren zeigen sie eine enge Antigengemeinschaft mit den atypischen, höhermolekularen Serumproteinen der betreffenden

Patienten. Wie diese besitzen sie individualspezifische Sonderdeterminanten, wobei diese bei den Serum- und Urinparaproteinen derselben Patienten nicht identisch zu sein brauchen. Darüber hinaus besitzen sie wahrscheinlich gruppenspezifische Sonderdeterminanten, welche es gestatten, die Bence-Jonesschen Uroproteine in mehrere immunologische Gruppen zu unterteilen. Überzeugende Beweise für die Existenz von Antigendeterminanten, die in allen Bence-Jones-Proteinen vorkommen, in den normalen Immunglobulinen aber fehlen, konnten bis heute nicht beigebracht werden. Die routinemäßige Diagnostik einer Bence-Jonesschen Proteinurie mit einem einzigen Antiserum ist demnach nicht möglich.

Bei den *Waldenströmschen Makroglobulinen* handelt es sich um atypische β_{2M} -Globuline. Sie besitzen mehrere, wenn auch meist nicht alle Antigendeterminanten der normalen β_{2M} -Globuline. Wie diese zeigen sie eine lose partielle Antigengemeinschaft zu den normalen γ -Globulinen. An Stelle der fehlenden Normaldeterminanten verfügen sie meistens über individualspezifische Determinanten, welche den normalen β_{2M} -Globulinen fehlen. Wahrscheinlich existieren daneben gruppenspezifische Antigendeterminanten. Krankheitsspezifische Antigendeterminanten, welche in allen pathologischen Makroglobulinen, nicht aber in den normalen β_{2M} -Globulinen vorkommen, konnten bis heute nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Die krankheitsspezifische Reaktion der Seren von Makroglobulinämiepatienten im Ansatz mit Anti-Makroglobulin-Immunsereen findet durch die exzessive Vermehrung der β_{2M} -Paraproteine bei dieser Krankheit eine einleuchtende Erklärung.

Die Myelomproteine, die Bence-Jonesschen Uroproteine sowie die Waldenströmschen Makroglobuline zeigen somit ein einheitliches antigenetisches Bauprinzip. Es handelt sich um abnorm strukturierte Proteine aus der Gruppe der Immunglobuline. Es fehlt ihnen ein Teil der Antigendeterminanten der entsprechenden normalen Immunglobuline. Andererseits verfügen sie über individualspezifische und zum Teil über gruppenspezifische Sonderdeterminanten, die den entsprechenden normalen Immunglobulinen fehlen.

Die hier dargelegte Auffassung, daß es sich bei den Myelomglobulinen, den Bence-Jonesschen Uroproteinen und den Waldenströmschen Makroglobulinen um abnorm strukturierte Proteine aus der Gruppe der Immunglobuline handelt, wird durch die Ergebnisse der physikochemischen und chemischen Analysen dieser Proteine in gewichtiger Weise gestützt [10]. Autoren, welche lediglich bei Einzelfällen solche Analysen durchführten, waren von der nahen Verwandtschaft dieser Proteine mit den

normalen Immunglobulinen beeindruckt. Autoren, welche eine Vielzahl solcher Proteine analysierten, waren hingegen über deren Individualität erstaunt. In der Tat zeigen diese Proteine ausgeprägte Unterschiede ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit sowie ihrer Sedimentationsgeschwindigkeit im Schwerfeld der Ultrazentrifuge. Besonders bedeutsam sind in dieser Hinsicht die Ergebnisse der chemischen Analysen. Wie *Putnam* zeigen konnte, zeigen die Myelomglobuline, die Bence-Jonesschen Uroproteine sowie die Waldenströmschen Makroglobuline eine von den normalen Immunglobulinen abweichende Primärstruktur. Die Abweichungen erstrecken sich sowohl auf die quantitativen Gehaltswerte an einzelnen Aminosäuren als auch auf deren Reihenfolge am Ende einer Polypeptidkette. Die Annahme ist naheliegend, daß die individualspezifischen Sonderdeterminanten auf Abweichungen der Aminosäuresequenz in den oberflächlich gelegenen Polypeptidketten beruhen. *Putnam*, der wohl beste Kenner der chemischen Struktur dieser Proteine, ist heute der Auffassung, es handle sich bei den Myelomglobulinen, den Bence-Jonesschen Uroproteinen und den Waldenströmschen Makroglobulinen um atypische, in ihrer Primärstruktur von den normalen Immunglobulinen abweichende «anarchische» Proteine, die von somatisch mutierten neoplastischen Zellen des lymphoplasmoreticulären Systems selektiv und auf Kosten der normalen Immunglobuline in großer Menge gebildet werden. Er lehnt damit heute die früher von ihm selbst sowie von *Smith* und *Deutsch* vertretene Hypothese ab, es handle sich bei diesen Proteinen um exzessive Vermehrungen normaler Immunglobulin-subfraktionen. Wir pflichten auf Grund der Ergebnisse unserer antigenanalytischen Studien dieser Auffassung bei und erblicken darin eine vollumfängliche Rehabilitation der ursprünglichen Paraproteindeinition von *Apitz*.

Im Rahmen dieser Betrachtungen haben wir den Paraproteinbegriff bewußt auf die von neoplastischen Zellen des lymphoplasmoreticulären Systems gebildeten Eiweißkörper eingeschränkt. Nachdem anzunehmen ist, daß eine einzelne Plasmazelle nur zur Synthese eines einzigen physikochemisch und antigenanalytisch homogenen Immunglobulins mit höchstens einer Antikörperspezifität befähigt ist, stellt sich die Frage, ob nicht gelegentlich bei entzündlichen Prozessen eine von einzelnen lymphoiden oder plasmacellulären Zellelementen abstammende Zellpopulation entsteht, welche zu einer selektiven Vermehrung eines Immunglobulins oder gar einer elektrophoretisch homogenen Subfraktion eines solchen Anlaß gibt. Obschon bei chronisch entzündlichen Veränderungen die gleichzeitige Vermehrung aller Immunglobuline und damit die Dysproteinämie vom γ -Typ die Regel darstellt, erachten wir es als nicht

ausgeschlossen, daß solche Fälle ausnahmsweise vorkommen, wobei im Elektrophoresediagramm wie auch im Immunoelktrophoresebild eine Paraproteinämie vorgetäuscht wird. Ist dies der Fall, wird die diagnostische Dignität des M-Gradienten eingeschränkt. Es dürfte sich deshalb für die Kliniker und Pathologen lohnen, dieser Frage in nächster Zeit ihre Aufmerksamkeit zu widmen.

Zusammenfassung

Unter dem Begriff der *Paraproteine* werden heute die Myelomproteine, die Waldenströmschen Makroglobuline und die Bence-Jonesschen Uroproteine zusammengefaßt, deren humorales Auftreten ein charakteristisches Symptom neoplastischer Erkrankungen des lymphoplasmoreticulären Systems darstellt. Es handelt sich bei den Paraproteinen um funktionell inerte Eiweißkörper aus der Gruppe der Immunglobuline, welche eine abnorme Primärstruktur aufweisen. Es fehlt ihnen ein Teil der Antigen determinanten der entsprechenden Immunglobuline. Andererseits aber verfügen Paraproteine über individualspezifische und zum Teil über gruppenspezifische Antigen determinanten, welche die entsprechenden normalen Immunglobuline nicht besitzen. Auf Grund ihrer Antigenstruktur werden deshalb die Serumparaproteine heute in folgende Typen eingeteilt: γ -Globulin-, β_{2A} -Globulin-, β_{2M} -Globulin- und Intermediärtyp. Bei den γ - und β_{2A} -Paraproteinen handelt es sich um Myelomproteine, bei den β_{2M} -Paraproteinen um Waldenströmsche Makroglobuline. Zum seltenen Intermediärtyp, der antigenanalytisch keinem der drei Immunglobuline fest zugeordnet werden kann, gehören niedermolekulare Paraproteine vom Typ der Bence-Jonesschen Uroproteine.

Résumé

Actuellement, le terme de *paraprotéines* groupe les protéines des myélomes, les macroglobulines de Waldenström et les uroprotéines de Bence-Jones. Leur apparition dans les humeurs est un symptôme caractéristique d'une maladie néoplastique du système lympho-plasmo-réticulaire. Les paraprotéines sont des protéines inertes, de structure primaire anormale, appartenant au groupe des immuno-globulines. Il leur manque une partie des déterminants antigéniques des immuno-globulines correspondantes. D'autre part, les paraprotéines portent des déterminants antigéniques de spécificité individuelle ou en partie de spécificité de groupe, qui manquent aux immuno-globulines normales correspondantes. D'après leur structure antigénique, on distingue actuellement quatre types de

paraprotéines sériques: paraprotéines du type γ , du type β_{2A} , du type β_{2M} et enfin paraprotéines du type intermédiaire. Les paraprotéines γ et β_{2A} sont des protéines de myélomes, les paraprotéines β_{2M} sont des macroglobulines de Waldenström. Le type intermédiaire, du reste très rare, ne peut être attribué définitivement à une des trois immunoglobulines; il contient des paraprotéines de poids moléculaire peu élevé; il s'agit de protéines du type de Bence-Jones.

Riassunto

Nel concetto di *paraproteine* vengono attualmente raggruppate le proteine del mieloma, le macroglobuline della malattia di Waldenström e l'uroproteina di Bence-Jones. L'apparizione di queste proteine negli umori costituisce un sintomo caratteristico di malattia neoplastica del sistema linfo-plasmo-reticolare. Le paraproteine sono delle proteine inerti dal punto di vista funzionale, con struttura primaria anormale, e facenti parte del gruppo delle immunoglobuline. Manca loro una parte delle determinanti antigeniche delle immunoglobuline corrispondenti. Le paraproteine dispongono tuttavia di determinanti antigeniche con specificità individuale ed in parte di gruppo che le corrispondenti immunoglobuline normali non possiedono. Le paraproteine sieriche vengono perciò attualmente suddivise sulla base della loro struttura antigenica nei seguenti tipi: tipo γ -globulinico, β_{2A} -globulinico, β_{2M} -globulinico ed intermediario. Le γ -paraproteine e le β_{2A} -paraproteine corrispondono alle proteine del mieloma, le β_{2M} -paraproteine alle macroglobuline del morbo di Waldenström. Al raro tipo intermedio, che dal punto di vista dell'analisi antigenica non può venire assegnato ad alcuna delle tre immunoglobuline, appartengono paraproteine di basso peso molecolare del tipo dell'uroproteine di Bence-Jones.

Summary

The present concept of *paraproteins* includes myeloma globulins, Waldenström's macroglobulins and Bence-Jones' uroproteins. Their appearance in blood or urine is a characteristic symptom of neoplastic diseases of the lymphoplasmoreticular system. Paraproteins are defined as functionally inert, abnormally structured protein bodies from the immune globulin group. Paraproteins lack some antigenic determinants of the corresponding immune globulins, yet they possess individual specific and, partly, group specific antigenic determinants which are not present in the corresponding normal immune globulins. According to their antigenic

structure, serum paraproteins are classified into the γ -globulin type, the β_{2A} -globulin type, the β_{2M} -globulin type, and the intermediary type. The γ - and β_{2A} -paraproteins are myeloma proteins, the β_{2M} -paraproteins are Waldenström's macroglobulins. The rarely found intermediary type cannot be attached firmly to one of the three immune globulins, and consists of paraproteins of low molecular weight which are similar to the Bence-Jones' uroproteins.

1. *Apitz K.*: Die Paraproteinosen (Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom). *Virchows Arch. path. Anat.* **306**, 631 (1940).
2. *Wuhrmann F.* und *Wunderly Ch.*: Die Bluteiweißkörper des Menschen, 3. Aufl. Benno Schwabe, Basel 1957.
3. *Riva G.*: Das Serumeiweißbild. Hans Huber, Bern/Stuttgart 1957.
4. *Waldenström J.*: Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie (Purpura hyperglobulinaemica und Makroglobulinämie). *Schweiz. med. Wschr.* **78**, 927 (1948).
5. *Waldenström J.*: Die Makroglobulinämie. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **9**, 586 (1958).
6. *Riva G.*: Makroglobulinämie Waldenström. Sonderausgabe von Fasc. 1/2, Vol. **25** (1958) der *Helv. med. Acta*. Benno Schwabe, Basel 1958.
7. *Heremans J.*: Les globulines sériques du système gamma. *Arscia, Bruxelles* 1960.
8. *Roulet D. L. A., Spengler G. A., Gugler E., Bütler R., Ricci C., Riva G., und Hässig A.*: Antigenanalytische Untersuchungen an Paraproteinen. *Helv. med. Acta* **28**, 1, 127 (1961).
9. *Hässig A.*: Die Antigenstruktur der Paraproteine. *Ergebn. Hyg. Bakt.* **34**, 180 (1961).
10. *Putnam F. W.*: Abnormal Serum Globulins, in: *The Plasma Proteins*. Hrsg. von F. W. Putnam. Bd. 2, S. 345. Academic Press, New York/London 1960.

PD. Dr. A. Hässig, Direktor des Zentrallaboratoriums des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes, Wankdorfstraße 10, Bern.

Dr. D. L. A. Roulet, Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes, Wankdorfstraße 10, Bern.