

Empfehlungen für eine rationale Diagnostik

## Liquordiagnostik

- Ein kleiner Leitfaden -

**Rationeller Umgang mit einem  
begrenzt zur Verfügung stehenden  
Untersuchungsmaterial**

2. Auflage





## **Vorwort**

In der Differentialdiagnostik der akuten und chronischen ZNS- Erkrankungen spielt die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis eine zentrale Rolle. Für den anfordernden Arzt ergibt sich zunehmend die Schwierigkeit der Auswahl von diagnostisch möglichst effektiven Laboruntersuchungen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass in der Regel nur eine sehr begrenzte Liquormenge für die labordiagnostische Untersuchung zur Verfügung steht. Diese Kurzübersicht soll als kleiner Leitfaden Überblick und Orientierungshilfe bei der Auswahl der möglichen Laborparameter sein. Er orientiert sich an einer sinnvollen und u.E. zweckmäßigen Stufendiagnostik (Übersicht als Einlegekarte beiliegend). Wir führen die hier vorgestellten Untersuchungen in den einzelnen Bereichen unseres Labors (akkreditiert nach EN ISO/IEC 17025) durch.

Der Leitfaden ist nach Ihren Anregungen überarbeitet. Für die kritische Durchsicht danke ich Herrn Prof. H. Reiber aus Göttingen. Für eine kritische Durchsicht und Anmerkungen zur Verbesserung bei zukünftigen Auflagen sind wir dankbar.

Hamburg, im Oktober 2002

Dr. M. Müller

<b>Inhaltsübersicht</b>	<b>Seite</b>
1. Das Untersuchungsmaterial	3
2. Basisdiagnostik	6
3. Blut/Liquor-Schrankenfunktion (Oligoklonale Banden)	8
4. Nachweis intrathekaler Antikörper gegen Erreger	13
5. Akute ZNS-Erkrankung	14
6. Chronische ZNS-Erkrankung	17
7. Differentialdiagnostik der Alzheimer-Demenz	18
8. Tumoren des ZNS/Metastasen	20
9. Sonderanalysen aus dem Liquor	21
20. Typische Befundkonstellationen	23
11. Parameter-Übersicht/Literaturliste	26

# 1. Das Untersuchungsmaterial

*Welche ZNS-Teile sind für eine Liquordiagnostik zugänglich?*

Der Liquor wird als Ultrazentrifugat in den Plexus choroidei der vier Hirnventrikel gebildet. Er fließt durch das Foramen Magendie und die beiden Foramina Luschkae in die basalen Zisternen. Von dort teilt sich der Liquorfluss in zwei Richtungen auf: entweder in den Lumbalsack (absteigend) oder entlang des Kortex (aufsteigend). Über die Arachnoidalzotten in den Pacchioni-Granulationen wird der Liquor dann wieder ohne Filtration in den venösen Blutkreislauf aufgenommen. Das mittlere Volumen eines Erwachsenen beträgt etwa 140 ml bei einer täglichen Produktion von ca. 500 ml bei einer durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit von 0,3 ml/ml

Entstehungsart und -ort sowie die Richtung des Liquorflusses legen nahe, dass der Lumbal-Liquor nicht für alle Hirnareale gleichermaßen repräsentativ ist. Die über den Liquor zugänglichen Hirngebiete werden daher auch als „liquor-analytische Gehirn“ bezeichnet. Zu den für die Liquordiagnostik gut zugänglichen Hirnarealen gehören:

- ◆ Hemisphärenmark bis zu einem Ventrikelabstand von ca. 30 mm
- ◆ Stammganglien, subpontine Teile des ZNS, Kleinhirn
- ◆ Teile der basalen Rinde.

Daraus folgt, dass insbesondere die folgenden genannten Erkrankungen über die Liquoranalyse diagnostizierbar sind:

- ◆ Meningitis, Erkrankungen von Rückenmark und Spinalwurzeln
- ◆ Erkrankungen aus dem Versorgungsbereich der Arteria basilaris
- ◆ Multiple Sklerose
- ◆ Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (Stammganglien, Kleinhirn)
- ◆ basale Meningoenzephalitis (z.B. HSV-bedingt)
- ◆ maligne Form der Neurozystizerkose (Leitsymptom: Hydrozephalus)

Demgegenüber werden bei kortexnahen sowie sub- und epiduralen Prozessen sowie Erkrankungen aus dem Versorgungsgebiet der Arteria carotis meist normale Liquorbefunde erhoben. So kann bei einer schweren bakteriellen Entzündung im Frontal- bzw. Parietalhirn die Pleiozytose im Liquor fehlen!

*Probenmenge (das Serum nicht vergessen!)*

Je nach klinischer Fragestellung wird die Indikation zur Gewinnung von Liquor durch Lumbalpunktion, seltener durch Ventrikel- oder Subokzipitalpunktion gestellt. Shuntliquor stellt eine weitere Besonderheit dar.

Bei jeder Punktion sollte eine möglichst große Menge an Liquor gewonnen werden; die Abnahme in mehreren Gefäßen (fortlaufende Nummer vergeben!) ist sinnvoll. Zu jeder Liquorgewinnung sollte parallel eine Blutentnahme (ca. 5 - 10 ml Serum) erfolgen, da die Beurteilung von Untersuchungen aus Liquor häufig nur durch Bezug auf das Messergebnis für diesen Parameter im Blut erfolgen kann (siehe einzelne Parameter).

*Probentransport und Lagerungsbedingungen*

Grundsätzlich muss der gewonnene Liquor schnellstmöglich in das Labor transportiert werden. Liquorzellen zeigen bereits schon 2 Stunden nach der Punktion signifikante Alterungserscheinungen; ein zu langer Transport gefährdet daher die korrekte Bestimmung der Zellzahl sowie die sichere morphologische Beurteilung des Liquorzellbildes.

Für die mikrobiologische Diagnostik ist aufgrund der Labilität der Erreger auf einen Transport bei 37°C in einem sterilen Gefäß zu achten. Bei drohendem Zeitverzug kann auch ein Teil des Liquors in einem entsprechenden Kulturmedium (Blutkulturflasche) transportiert werden. Es sollte jedoch immer Nativliquor für die Erstellung eines Gram-Präparates sowie die Durchführung weiterer Untersuchungen mitgeschickt werden.

Für alle klinisch-chemischen, serologischen und immunologischen Untersuchungen sollte der Liquor bei +4°C - +8°C transportiert bzw. gelagert werden. Die insgesamt notwendige Probenmenge kann aus der Übersichtstabelle auf den Seiten 22/23 entnommen werden.

Im Rahmen einer Stufendiagnostik kann die Notwendigkeit von Nachforderungen bestehen. Daher erfolgt bei uns im Labor grundsätzlich bei allen eingeschickten Proben die Langzeitlagerung von Liquor und Serum in einer Liquor/Serum-Bank bei -70°C für etwa 6 Monate.

## Die „diagnostische“ Punktion

Die Aussagekraft der Ergebnisse von Untersuchungen des Liquors hängt auch wesentlich von der Fragestellung und dem Zeitpunkt der Punktion innerhalb des Krankheitsverlaufes ab. Es werden die erste diagnostische Punktion sowie Verlaufspunktionen (2. bzw. 3. diagnostische Punktion) unterschieden. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über wichtige Konstellationen bei der ersten diagnostischen Punktion:

<i>Erkrankung</i>	<i>Zeitpunkt Punktion</i>	<i>Aussehen</i>	<i>Zellen (n/<math>\mu</math>l)</i>	<i>Bemerkung</i>
Eitrige Meningitis	1./2. Tag	eitrig	> 800 Neutrophile	rasch zunehmende Somnolenz, Halbierung der Zellzahl bei wirksamer Antibiose
Apurulente bakterielle Meningitis	2./3. Tag	transparent	wenige Neutrophile	verschleppte Diagnostik; Anstieg der Zellzahl bei wirksamer Antibiose
Primär septische bakterielle Meningitis	1. Tag	transparent	∅ (Bakterien!)	Hautblutungen, foudroyanter Verlauf
Tuberkulöse Meningitis	1./2. Woche	transparent	mehrere 100 mononukleäre Zellen	Bakteriennachweis gelingt selten (PCR notwendig)
	2./3. Woche	transparent	mehrere 100	IgA-Synthese oder Ig-Switch: $Q_{IgG} > Q_{IgA} \rightarrow Q_{IgA} > Q_{IgG}$
Virale Meningitis	2./4. Tag	transparent	< 800 Lymphozyten	bei früher Punktion: Neutrophile > Mononukl. Zellen
Subarachnoidalblutung	1./2. Tag	blutig, xanthochrom	Reizpleozytose	blutiger Liquor

Der Beginn der Symptomatik bestimmt häufig den Zeitpunkt für die erste diagnostische Punktion:

- 1./2. Tag            bei    eitrigem Meningitis
- 3.-5. Tag            bei    viraler Meningitis
- 3.-5. Tag            bei    Guillain-Barré-Polyradikulitis
- 5.-7. Tag            bei    grippalem Vorstadium der Herpesenzephalitis
- 2.-3. Woche        bei    tuberkulöser Meningitis.

## 2. Basisdiagnostik

### *Visuelle Beurteilung und Teststreifen (Hb, Bilirubin):*

Der unauffällige Liquor ist wasserklar und farblos ohne Nachweis von Hb und/oder Bilirubin mit dem Teststreifen. Ab ca. 1000 Erythrozyten/ $\mu\text{l}$  erscheint der Liquor rosig; ab ca. 1000 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  wird der Liquor opalweiß getrübt. Je nach zeitlichem Abstand zwischen Blutung und Liquorpunktion können Hämoglobin und/oder Bilirubin nachgewiesen werden (entsprechender Hinweis auf dem Befund).

### *Zellzahl im Liquor und Zelldifferenzierung:*

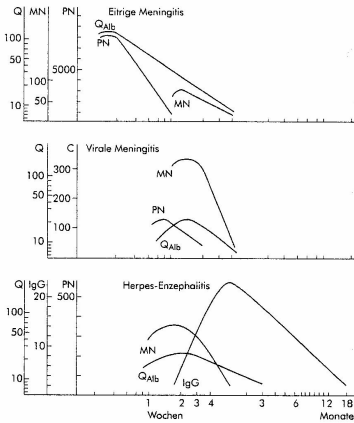
Die Zellzahl nimmt etwa ab der 2. Stunde nach Liquorpunktion durch Autolyse stark ab; betroffen sind zunächst die Granulozyten, später auch die Lymphozyten. In der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer wird die Zellzahl im Nativ-Liquor bei gleichzeitiger Erythrozytenzählung ermittelt. Es gelten als Referenzbereiche im Lumbal-Liquor:

Leukozyten:	Erwachsene	< 4/ $\mu\text{l}$
	Frühgeborene	< 15/ $\mu\text{l}$
	Neugeborene	< 10/ $\mu\text{l}$
	3. Monat bis 15 Monate	< 5/ $\mu\text{l}$
Erythrozyten:	in allen Altersgruppen nicht vorhanden.	

Bei artefizieller Blutbeimengung wird die Leukozytenzahl mit Hilfe der Erythrozytenzahl näherungsweise korrigiert: Je 1000 Ery/ $\mu\text{l}$  Reduktion der Leukos um 1/ $\mu\text{l}$ . Artefizielle Blutbeimengungen zeigen sich auch durch eine abnehmende Zahl an Erythrozyten in der Reihenfolge der entnommenen Liquorproben. Die Zelldifferenzierung erfolgt nach Zytocentrifugation und Färbung des Liquors nach Pappenheim mit folgenden Referenzbereichen:

Lymphozyten	50 bis 90 %	Monozyten	10 bis 50 %
Granulozyten	bis 15 %	Ependymzellen	vereinzelt
Plexuszellen	vereinzelt	Tumorzellen	negativ.

Im Frühstadium der Virus-Meningitis und bei bakterieller Entzündung finden sich vermehrt Neutrophile im Liquor, sonst zeigt sich regelhaft eine Pleiozytose mit Mononukleären und Lymphozyten.



Typische Verläufe akuter entzündlicher Erkrankungen (s. Abb links nach Lit. 1) mit Darstellung der mononukleären Zellen (MN/ $\mu$ l), Neutrophilen (PN/ $\mu$ l) sowie der immunologischen Parameter (Albumin und IgG, zur Bewertung siehe Punkt 3 des Leitfadens). Zu beachten ist, dass auch virale Erkrankungen in der Frühphase eine granulozytäre Pleiozytose aufweisen können.

### *Gesamtprotein im Liquor:*

Eine erhöhte Konzentration von Gesamtprotein im Liquor (Referenzbereich: 200 bis 500 mg/l) finden sich bei Störung der Blut/Liquor-Schranke, intrathekaler Proteinsynthese, Blutung in die Liquorräume oder artefizieller Blutbeimengung zum Liquor. Sie dient nur als Orientierungspunkt und sollte weiter differenziert werden (siehe Punkt 3).

### *Laktatbestimmung im Liquor:*

Die Laktatkonzentration im Liquor (Referenzbereich:  $< 2,1$  mmol/l) hängt ab vom aktuellen Zustand der Blut/Liquor-Schrankenfunktion, der Zahl neutrophiler Granulozyten und der Gegenwart maligner Zellen. Ohne Fluorid-Zusatz ist die Laktatkonzentration bis zu ca. 6000 Leukozyten/ $\mu$ l und 30000 Erythrozyten/ $\mu$ l etwa 3 Stunden stabil bei  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+25^{\circ}\text{C}$ . Bei akuter bakterieller Meningitis und tuberkulöser Meningitis finden sich erhöhte Laktatwerte im Liquor (3,5 mmol/l); bei viraler Meningitis finden sich meist keine erhöhten Werte.

### *Glukosebestimmung in Liquor und Blut:*

Die Glukose im Liquor (Referenzbereich:  $> 50\%$  bis  $60\%$  der Blutglukose) sollte immer in Bezug zur Blutglukose bestimmt werden. Bei der bakteriellen Meningitis, der tuberkulösen Meningitis und Meningealneoplastosen kommt es zu einem drastischen Abfall der Liquorglukose (Liquor-Glukose  $< 50\%$  Blut-Glukose).

### 3. Blut/Liquor-Schrankenfunktion (Oligoklonale Banden)

Der im Hirnventrikel entstehende Liquor cerebrospinalis ist als Primärfiltrat des Plexus choroideus zu verstehen (ca. 20 ml Liquor je Stunde). Auf dem Weg zum Lumbalsack wird der Liquor vielfältig in seiner Proteinzusammensetzung verändert. Grundsätzlich ist die Blut/Liquor-Schranke für alle Proteine durchlässig, der Konzentrationsgradient ist abhängig von der Molekülgröße und auch dem Liquorfluß. Die Beurteilung der Blut/Liquor-Schranke setzt das Erreichen eines Steady-state-Gleichgewichtes zwischen beiden Flüssigkeiten voraus; für Albumin dauert es ca. 4 Tage, für IgG etwa 6 Tage. Das Konzept der Blut/Liquor-Schrankenfunktion erlaubt eine Aussage zur Frage, ob ein bestimmtes Protein allein durch Diffusion in den Liquorraum gelangt ist oder aber dort durch Einwanderung von entsprechenden synthetisierenden Zellen produziert wurde (intra-thekale Synthese).

#### *Bewertung der Blut/Liquor-Schrankenfunktion*

Als Beurteilungsmaß hat sich die Verhältnisbildung der Albuminkonzentration in Liquor zu Serum (als Albumin-Liquor/Serum-Quotient bezeichnet) bewährt, da Albumin ausschließlich in der Leber produziert wird und somit im Liquor nur über den Weg dieser Schranke auftreten kann. Es besteht eine deutliche Altersabhängigkeit aufgrund einer vermehrten Durchlässigkeit der Blut/Liquor-Schranke im frühen Lebensalter und eines verminderten Liquor-Turnovers im höheren Lebensalter. Die nebenstehende Tabelle stellt

Lebensalter	Albuminquotient $Q_{\text{Albumin}} = n \times 10^{-3}$
Geburt	8,0 bis 28,0
1. Lebensmonat	5,0 bis 15,0
2. Lebensmonat	3,0 bis 10,0
3. Lebensmonat	2,0 bis 5,0
4. Lebensmonat bis 6 Jahre	0,5 bis 3,5
bis 15 Jahre	< 5,0
bis 40 Jahre	< 6,5
bis 60 Jahre	< 8,0

die etablierten Grenzwerte für die einzelnen Altersgruppen zusammen. Aufgrund der Variationskoeffizienten in der Analytik sollte von einer Störung der Blut/Liquor-Schrankenfunktion erst dann ausgegangen werden, wenn dieser Grenzwert um mehr als 10 % überschritten wird.

Die Höhe des Albuminquotienten erlaubt einen Rückschluss auf die ursächliche Erkrankung (siehe folgende Tabelle):

<b>Albuminquotient</b> $Q_{\text{Albumin}} = n \times 10^{-3}$	<b>Mögliche Erkrankung</b>
bis 10 ≈ Schrankenstörung ist „leicht“	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Multiple Sklerose</li> <li>* Chronische HIV-Enzephalitis</li> <li>* Varizella zoster-Ganglionitis</li> <li>* Alkoholische Polyneuropathie</li> <li>* Amyotrophe Lateralsklerose</li> </ul>
bis 20 ≈ Schrankenstörung ist „mittelgradig“	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Virale Meningitis</li> <li>* Opportunistische Meningoenzephalitis</li> <li>* Diabetische Neuropathie</li> <li>* Hirninfarkt</li> <li>* Großhirnrindenatrophie</li> </ul>
10 bis 50 ≈ Schrankenstörung ist „schwer“	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Guillain-Barré-Polyneuritis</li> <li>* Meningopolyneuritis Bannwarth (Borrelien)</li> <li>* HSV-Enzephalitis</li> </ul>
> 20 ≈ Schrankenstörung ist „schwer“	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Tuberkulöse Meningitis</li> <li>* Eitrige Meningitis</li> <li>* „Stopp-Liquor“ bei Bandscheibenprolaps bzw. Tumor</li> </ul>

Die Angaben gelten für die erste diagnostische Punktion; im weiteren Krankheitsverlauf kann sich der Albuminquotient entsprechend verändern. Besonders bei der eitrigen Meningitis kann innerhalb von wenigen Stunden ein sehr starker Anstieg des Albumin-Quotienten gemessen werden.

Als prinzipiell unterschiedliche Ursachen für die Störung der Blut/Liquor-Schrankenfunktion kommen in Frage: Erhöhung der Durchlässigkeit der Gefäße in der Grenzschicht bzw. eine Verringerung des Liquor-Turnover durch Behinderung des Liquorflusses bei meningealen Verklebungen, Tumoren oder Bandscheibenvorfällen sowie einem insgesamt vergrößertem Liquorraum (Hirnatrophie).

## Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese

Die Blut/Liquor-Schrankenfunktionsstörung führt auch zum Konzentrationsanstieg der Immunglobuline im Liquor; im Rahmen von entzündlichen Geschehen kann es zudem nach Einwanderung von B-Zellen ab etwa der 2. Krankheitswoche auch zu einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese kommen. Die Differenzierung zwischen Diffusion in den Liquorraum und intrathekaler Synthese gelingt mit dem Göttinger Diagramm („Reiber-Schema“, siehe Grafik). Grundlage der Darstellung ist die Untersuchung von mehreren Tausend Liquor/Serum-Paaren. Nach Bestimmung der Immunglobulinkonzentration im Liquor und Serum wird der Liquor/Serum-Quotient berechnet und dann in einem Diagramm auf der y-Achse gegen den zugehörigen Albuminquotienten (x-Achse) aufgetragen. Die Grenzlinie markiert eine mathematische Funktion (spezifisch für IgA, IgG und IgM), die eine Diffusion des Ig (unterhalb der Linie) von einer intrathekalen Produktion (oberhalb der Linie) differenziert.

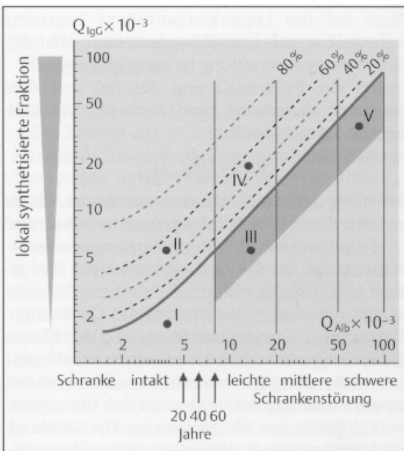


Abb.: „Reiber-Schema“ für IgG (nach Lit. 1)

Empirisch ermittelte Funktion: beschreibt die Grenzlinie zwischen Diffusion und intrathekaler Synthese des IgG

- I Normalbefund
- II Intrathekale IgG-Synthese bei intakter Blut/Liquor-Schranke
- III leichte Störung der Blut/Liquor-Schranke
- IV Intrathekale IgG-Synthes bei leichter Blut/Liquor-Schranken-funktionsstörung
- V Störung der Blut/Liquor-Schranke (stark)

Der Anteil des jeweiligen Ig (intrathekale Fraktion) kann an den 20 %- bis 80 %-Linien abgelesen werden. So ist ein Vergleich zwischen IgA, IgG und IgM möglich (Gewichtung und Ermittlung der Dominanz eines bestimmten Ig). Es wird dann von einer 1-Klassen-, 2-Klassen- bzw. 3-Klassen-Reaktion mit IgG- bzw. IgA- oder IgM-Dominanz gesprochen. Eine Zuordnung von typischen Befundkonstellationen zu einzelnen Erkrankungen zeigt die nachfolgende Tabelle:

Übersicht über Befundkonstellationen und zugehörige Erkrankungen (bei gleichzeitig vorliegender Blut/Liquor-Schrankenfunktions-Störung)

Reaktionstyp	Erkrankung
starke Dominanz des IgG (IgA < 20 %, IgM < 50 %)	* Multiple Sklerose * HSV-Enzephalitis * chronische HIV-Enzephalitis
1-Klassen-Reaktion ⇒ Immunglobulin G ⇒ Immunglobulin A	* HIV-Enzephalitis, SSPE * Meningitis tuberculosa
2-Klassen-Reaktion ⇒ IgG > IgM ⇒ IgG = IgM ⇒ IgG + IgA ⇒ IgG + IgM	* Multiple Sklerose * Virusmeningitis * Eitrige Meningitis, Neuro-Tbc * FSME, Progressive Paralyse
3-Klassen-Reaktion ⇒ IgG-Dominanz ⇒ IgM-Dominanz ⇒ IgA-Dominanz ⇒ IgG + IgA + IgM	* Neurosyphilis * Neuroborreliose * Adrenoleukodystrophie * Mumps-Meningoenzephalitis, Opportunistische Infektionen

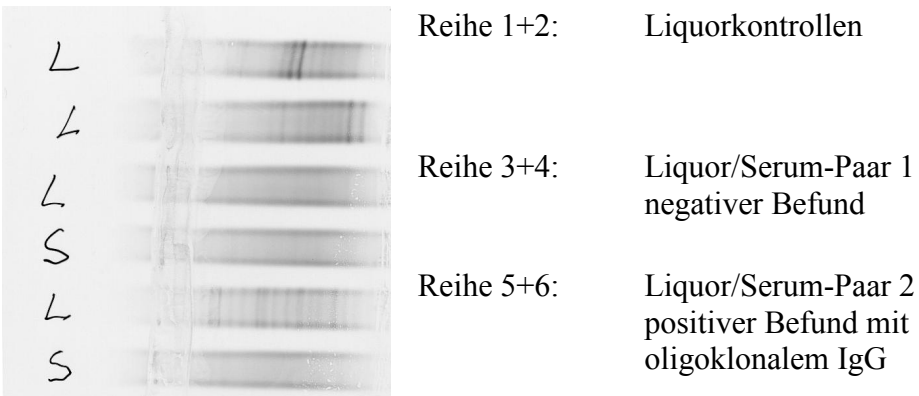
Besonders hervorzuheben ist, dass es im Liquor KEINE Möglichkeit der Unterscheidung zwischen akuter und zurückliegender Infektion anhand der Immunglobulinklassen gibt. Der im Serum typischerweise nachzuweisende Antikörperklassen-Switch von IgM bzw. IgA nach IgG wird im Liquor nicht beobachtet. Bei sehr frühzeitiger Behandlung einer Infektion kann eine Antikörperproduktion auch ausbleiben.

Die intrathekale Synthese von IgM oder IgA OHNE weitere Hinweise auf das Vorliegen einer Entzündung (erhöhter  $Q_{Alb}$ ) sollte auch immer an das Vorliegen eines intrazerebralen Myeloms denken lassen. Wird bei der ersten diagnostischen Punktion im Rahmen einer Entzündungsdiagnostik eine dominante intrathekale IgA-Synthese festgestellt, so kann dieses als typischen Hinweis auf eine bakterielle Genese gewertet werden.

### *Nachweis oligoklonaler Banden (IgG-spezifisch):*

Bei chronischen Entzündungen werden im Serum IgG-Antikörper gegen zahlreiche Antigene gebildet. Das Muster dieser polyklonalen IgG-Synthese findet sich auch im Liquor; es werden hier jedoch noch zusätzlich einige IgG-Antikörper in besonders hoher Konzentration nachgewiesen, die bei einem Vergleich von Serum und Liquor im IgG-Bereich als oligoklonale Banden sichtbar sind. Die Empfindlichkeit dieser Methode ist besser als der Nachweis über die Bestimmung von IgG im Liquor/Serum-Paar und Darstellung im Quotientendiagramm. Die nachfolgende Abbildung zeigt einige Beispiele aus der täglichen Routine:

Bestimmung von oligoklonalem IgG im Liquor/Serum-Paar:



### *Erkrankungen ohne lokale Immunglobulinsynthese*

Eine Reihe von ZNS-Erkrankungen weisen in der Liquordiagnostik eine reine Blut/Liquor-Schrankenstörung OHNE intrathekalen Nachweis einer Immunglobulinsynthese auf:

- Initialstadium der akuten Meningitis
- Hirntraumen
- Polyneuropathien (Ausnahme: Borrelien, Paraneoplasie)
- Infarkte (Ausnahme: bei septischer Embolie, Arteriitis)
- primäre Hirntumoren (Ausnahme: Lymphom, postoperativ)
- Systematrophie des ZNS, Atrophie des Großhirn

#### 4. Nachweis intrathekalen Antikörper gegen Erreger

ZNS-Infektionen lassen sich nach Beginn der humoralen Immunantwort auch über den Nachweis einer intrathekalen Antikörper-Synthese gegen spezifische Antigene des Erregers diagnostizieren. Hierzu werden Liquor und Serum in verschiedenen Verdünnungen im Test (meist ELISA) eingesetzt. Dabei werden beide Proben in einem Testlauf untersucht. Der ermittelte Antikörperquotient im Liquor/Serum-Paar wird dann bezogen auf den aktuellen IgG-Quotienten aus der Untersuchung der Blut/Liquor-Schranke. Das Ergebnis wird als erreger-spezifischer IgG-Antikörper-Index (AI) bezeichnet. Der Referenzbereich liegt für alle IgG-Antikörper bei 0,5 - 1,5 (2,0 - 4,0 bei Titerverfahren). Der AI beschreibt also das Verhältnis zweier Antikörperkonzentrationen aus dem Liquor und dem Serum und ist dabei unabhängig von der Höhe der jeweiligen Konzentration. Daher lässt sich aus der Höhe des AI kein sicherer Rückschluss auf die Schwere der Erkrankung ziehen.

Die Untersuchung des Liquor/Serum-Paares auf erregerspezifische Antikörper hat sich für die folgenden Erreger bewährt: HSV, VZV, Masernvirus, Rötelnvirus, Mumpsvirus, FSME-Virus, Cytomegalievirus, HIV, Coxsackievirus, Toxoplasmose, Lues, Borrelien (ggf. inkl. IgM-AI), Epstein-Barr-Virus.

Grundsätzlich ist die AI-Bestimmung bei allen Erregern möglich, die eine ZNS-Infektion verursachen können. In der Diagnostik ist besonders der Zeitpunkt der ersten Punktion von großer Bedeutung. In aller Regel können intrathekale Antikörper erst ab Mitte der zweiten Erkrankungswoche nachgewiesen werden. Nach Ausheilung einer Infektion können intrathekale Antikörper bzw. Immunglobuline über viele Monate bzw. Jahr nachweisbar sein. Der Behandlungserfolg wird dann über die Normalisierung des Zellbildes und des Albuminquotienten gesichert.

## 5. Akute ZNS-Erkrankung

Bei der Diagnosefindung sich akut entwickelnder ZNS-Erkrankungen kann der diensthabende Arzt mit Hilfe von CT und Liquordiagnostik in der Regel eine sofortige Diagnose stellen. Differentialdiagnostisch sind in erster Linie akute Gefäßerkrankungen und Infektionen zu berücksichtigen. Einen Überblick über wichtige Befunde gibt die Tabelle auf Seite 5.

### *Akute Gefäßerkrankungen*

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über mögliche Erkrankungen und die zugehörigen Liquorbefunde:

Erkrankung	Typische Liquorbefunde
Subarachnoidalblutung (SAB)	Lumbalpunktion, wenn CT unklar Lumbal-Liquor: in allen Proben gleichmäßig rot gefärbt (konstante Zellzahl in allen Proben)
Hirminfarkt	1. Tag: unauffällig bei blandem Infarkt 2. - 4. Tag: leichte Blut/Liquor-Schrankenstörung Anstieg von Liquor-Laktat (septischer Infarkt?)
Septische Embolie Zerebrale Arteriitis	Entzündlicher Liquor Rein zellulär: infizierter erster Embolus humorale Reaktion: Infarkt nach klinisch unauffälligem Entzündungsgeschehen?
Hirnvenen- Sinusthrombose	Erythrozytenbeimengungen im Liquor

### *Akute ZNS-Infektion durch Bakterien oder Pilze*

Zu Beginn einer akuten Meningitis kann klinisch häufig nicht zwischen einer bakteriellen oder viralen Entzündung unterschieden werden. Im Verlauf zeigt sich die bakterielle Meningitis häufig rascher und schwerwiegender. Bei sehr früher Lumbalpunktion kann die Liquorzellzahl noch niedrig sein. Bei der bakteriellen Meningitis ist die frühe präneutrophile Phase, bei der viralen Meningitis die neutrophile Frühphase zu bedenken! Bei unklarer Situation sollte eine kurzfristige Verlaufspunktion erfolgen.

Eine Hirnhpneumone kann zu Beginn auch mit einem normalen Liquorbefund einhergehen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über häufige Erreger der bakteriellen Meningitis (nach Literatur 1); bei immunsupprimierten Patienten ist auch an opportunistische Erreger (Toxoplasmen, Kryptokokken, CMV) sowie Pilze zu denken:

Für die Diagnostik ist der unmittelbare Probentransport ins Labor bzw. die

Bakterium	Prävalenz	Letalität	Bemerkungen
Strept. pneumoniae (Gram+ Diplokokken)	33 %	19 %	häufigster Erreger nach dem 30. LJ (nach Schädelbasisfraktur, Alkoholismus, Hämoblastosen, Diabetes)
Neisseria meningitidis (gram- Diplokokken)	25 %	13 %	häufigster Erreger vor dem 30. LJ (Meningitis in näherer Umgebung)
Strept. agalacticae	10 %	12 %	nach Erysipel (nahezu nur bei Kindern vor 5. LJ)
Listeria monocytogenes	6 %	22 %	Sommer und Herbst (Risikofaktoren Rohmilch und Weichkäse, Haustierkontakt)
Andere Bakterien (Hospitalkeime!)	28 %	18 %	Streptokokken, Staphylokokken, E. coli, Klebsiellen, Enterobakter, Serratia

sofortige Lagerung des Liquors bei 37°C (siehe oben unter Punkt 1) von großer Bedeutung. Im Labor erfolgt die sofortige Herstellung eines Gram-Präparates aus dem Sediment des zentrifugierten Liquors sowie die Überimpfung auf flüssige und feste Spezialnährböden. Bei besonderen Fragestellungen kann ein Antigen-Schnellnachweis aus dem Nativ-Liquor versucht werden.

Bei Verdacht auf eine tuberkulöse Meningitis ist auch der direkte Erreger-Nachweis mittels PCR bei uns im Labor möglich. Dieses ist auch bei anderen, seltenen Erregern (Leptospiren u.a.) möglich und erfolgt in Referenzlaboratorien. Bei kulturellem Nachweis von Erregern erfolgt eine sofortige Resistenzprüfung zur Optimierung der eingeleiteten antimikrobiellen Therapie.

### *Akute ZNS-Infektionen durch Viren*

Zu den Viren, die häufig akute ZNS-Infektionen (Meningitis, Enzephalitis und Hirnnervenaffektionen) verursachen, gehören: Herpes simplex-Virus, Varizella zoster-Virus, Coxsackie-Viren, Influenza-Viren, seltener auch FSME, Polioviren, EBV, CMV (bei Kindern: Masern- und Mumpsviren). Die akute Virusmeningitis zeigt nach einer kurzen neutrophilen Reaktion eine lymphozytäre Pleiozytose mit leichter Störung der Blut/Liquor-Schranke und fehlender Liquor-Laktat-Erhöhung. Bei der akuten Virusenzephalitis ist die HSV-Enzephalitis möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und therapieren, um die Heilungschancen zu verbessern.

In der akuten Erkrankungsphase ist dem direkten Erregernachweis aus dem Nativ-Liquor der unbedingte Vorzug zu geben, da die intrathekale Antikörperproduktion erst ab Mitte der zweiten Erkrankungswoche einsetzt. Die Verfahren haben eine Sensitivität und Spezifität, die über 95 % liegt. In unserem Labor sind die Nachweise von VZV und HSV im Liquor mit der PCR-Methode als CITO-Anforderung von Montag bis Freitag verfügbar (Untersuchungsdauer: 4 bis 6 Stunden; Probenmenge: mind. 500 µl). Der Befund wird dann unmittelbar telefonisch mitgeteilt. Ab der zweiten Erkrankungswoche gelingt meist mit dem Nachweis der intrathekalen Antikörperproduktion die Diagnose (siehe Punkt 4, Seite 13).

### *Entzündliche Fazialisparese*

Die akut auftretende Fazialisparese kann mit einer Lumbalpunktion differentialdiagnostisch gut aufgeklärt werden: es kommen die Neuroborreliose (Reiber-Schema, Antikörper-Index > 1,5), der Zoster oticus (Reiber-Schema, VZV-Antikörper-Index > 1,5), ein bakterieller Felsenbeinprozeß oder eine idiopathische bzw. „rheumatische“ Fazialisparese in Betracht.

### *Akute Neuroborreliose*

Sie gehört zu den häufigen ZNS-Erkrankungen im Sommer und Herbst und kann sich als akute Fazialisparese, Polyneuritis oder Enzephalomyelitis manifestieren. Bei der Lumbalpunktion findet sich eine lymphozytäre Pleiozytose mit ausgeprägter Blut/Liquor-Schrankenfunktionsstörung, einer Drei-Klassen-Reaktion mit IgM-Dominanz sowie der Nachweis einer intrathekalen Synthese von Borrelien-Antikörpern (AI > 1,5).

## 6. Chronische ZNS-Erkrankung

Chronische ZNS-Erkrankungen beginnen oft schleichend und zunächst meist unbemerkt. In der Diagnostik gilt es, entzündliche Prozesse und Tumoren sowie degenerative ZNS-Erkrankungen abzugrenzen.

### *Multiple Sklerose*

Bei klinischer Verdachtsdiagnose kann die Lumbalpunktion weitere Hinweise liefern. Charakteristische Liquorbefunde sind:

- Lymphozytäre Pleiozytose  $< 40$  Zellen/ $\mu\text{l}$
- Albuminquotient  $< 8,0 \times 10^{-3}$
- Intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG-Dominanz) im Quotientendiagramm („Reiber-Schema“)
- Nachweis von oligoklonalem IgG im Liquor
- Nachweis intrathekaler Antikörper gegen Masern- (81%), Zoster- (53 %) und Rötelnantigene (50 %) mittels Antikörper-Index-Bestimmung („MRZ-Reaktion“: 96 %, bei ca. 1/3 der Patienten gegen 1 Virus, bei ca. 1/4 der Patienten gegen 2 Viren und bei fast 40 % der Patienten gegen alle drei Viren AI erhöht).

### *Chronische Neuroborreliose*

Eine nicht behandelte Borrelieninfektion kann in seltenen Fällen eine manifeste chronische ZNS-Erkrankung verursachen. Charakteristische Liquorbefunde sind:

- Lymphozytäre Pleiozytose  $< 40$  Zellen/ $\mu\text{l}$
- Albuminquotient  $< 8,0 \times 10^{-3}$ , Intrathekale IgG-Dominanz
- Intrathekaler Nachweis von Borrelien-Antikörpern (AI  $> 1,5$ ).

Eine positive MRZ-Reaktion spricht nicht gegen die Neuroborreliose, da eine polyspezifische Immunreaktion vorliegen kann.

### *Zerebrale Manifestation von Autoimmunerkrankungen*

Wie bei Infektionen können auch intrathekale Auto-Antikörper (ANA, Anti-DNS) nachgewiesen werden (AI  $> 4,0$ ).

## 7. Differentialdiagnostik Demenz

In der Differentialdiagnostik der Demenz spielen psychometrische Testverfahren und das MRT, CCT sowie PET bei den bildgebenden Verfahren eine große Rolle. Die Liquordiagnostik liefert besonders bei den folgenden Erkrankungen richtungsweisende Befunde:

### *Morbus Alzheimer (Alzheimer-Demenz)*

Die sichere Diagnose des M. Alzheimer kann letztlich nur histopathologisch geklärt werden. Die beiden Hauptkomponenten der pathologischen Neurofibrillenbündel und senilen Plaques sind eine hyperphosphorylierte Form des Tau-Proteins sowie das  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub>.

Die kombinierte Bestimmung beider Proteine verbessert die Diagnostik der Alzheimer-Demenz. Die nachfolgende Tabelle stellt die Ergebnisse aus einer europäischen Multi-Center-Studie dar (siehe Lit. 5):

	<b>Cut-off-Wert: Kontrollen von Gesunden vs Alzheimer-Demenz</b>	<b>Cut-off-Wert: Neurologische Er- krankungen vs Alzheimer-Demenz</b>	<b>Cut-off-Wert: Non-Alzheimer- Demenz vs Alzheimer-Demenz</b>
<b><math>\beta</math>-Amyloid<sub>1-42</sub></b>	643 pg/ml	551 pg/ml	556 pg/ml
<b>Tau-Protein</b>	252 pg/ml	293 pg/ml	239 pg/ml
Die Cut-off-Werte erlauben für die Alzheimer-Diagnostik folgende Angaben			
<b>Sensitivität</b>	81 %	81 %	81 %
<b>Spezifität</b>	92 %	87 %	41 %

Neben den Liquorproteinen lassen sich aus dem Gebiet der Molekulargenetik Verfahren zur Ermittlung des individuellen Risikos (Prädisposition) sowie zur Klärung der seltenen familiären Fälle von Alzheimer-Demenz anwenden.

Der Genpolymorphismus für das Apolipoprotein E (Genort: langer Arm des Chromosom 19; kodominante Allele  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ , häufigster Typ in Europa:  $\epsilon 2\epsilon 3$ ). Ca. 2 % bis 3 % der Bevölkerung sind homozygote Apo  $\epsilon 4$ -Träger. Die Penetranz der Alzheimer-Erkrankung in dieser Gruppe beträgt etwa 90 %. Das Vorhandensein des Allels  $\epsilon 4$  führt zu einer statistischen Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz. Es besteht zudem eine inverse Korrelation zwischen der Apo  $\epsilon 4$ -Allelzahl und der Konzentration von  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub> im Liquor.

1995 wurde auf Chromosom 14 (langer Arm) das Gen Presenilin 1 (PS1) entdeckt. Mutationen in diesem Gen wurden im Bezug zu Patienten mit der Alzheimer-Demenz gefunden. Unter den präsenilen Fällen der Alzheimer-Demenz weisen ca. 6 % Mutationen im PS1-Gen auf, dabei 9 % bei familiärer Alzheimer-Demenz, bis 18 % bei late-onset und bis 70 % bei early-onset (autosomal-dominanter) Alzheimer-Demenz.

### *Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung*

Die Abgrenzung zwischen der Alzheimer-Demenz und CJD kann auch über die Liquoranalytik erfolgen. Die folgende Konstellation spricht für eine CJD (Sensitivität und Spezifität 90 % - 95 %):

- hTau-Protein > 1400 pg/ml UND  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub> < 600 pg/ml
- Protein 14-3-3 im Westernblot positiv

Zu beachten ist, dass das Ergebnis für Protein 14-3-3 bei entzündlichem Liquor (hohe Zellzahl, Blut/Liquor-Schrankenstörung, intrathekale IgG-Synthese) für die DD CJD nicht verwertbar ist. Eine Verlaufskontrolle nach Ausheilung der Entzündung wird bei Vorliegen einer CJD zu dem unveränderten Nachweis von Protein 14-3-3 führen. (Abnahme, Lagerung und Transport wie hTau-Protein, s. S. 18).

### *Weitere Demenz-Formen*

Hier sind bisher keine eindeutigen Liquorbefunde beschrieben.

## 8. Tumoren des ZNS/Metastasen

### *Nachweis einer intrathekalen CEA-Bildung*

Im ZNS gebildetes CEA ist ein Marker für metastasierende Tumoren des ZNS. Bei ca. 90 % aller Meningealkarzinomen, jedoch nur bei etwa 45 % der Metastasen im Hirnparenchym kann ein positiver Nachweis erwartet werden. Aufgrund der ähnlichen Molekülgröße wird der Quotient aus CEA im Liquor/CEA im Serum im IgA-Quotientendiagramm ausgewertet.

Je weiter die CEA-produzierende Metastase vom Ventrikelsystem entfernt ist, desto unwahrscheinlicher ist ein CEA-Nachweis im Liquor. Das gilt besonders für Parenchymmetastasen in fronto-parietalen Hirnarealen.

### *Hirntumoren*

Die Liquorbefunde zeigen häufig nur eine reine Blut/Liquor-Schranken-Störung ohne Pleiozytose. Bei selektiver lokaler IgM-Produktion sollte auch an den Ausschluss bzw. Nachweis eines Non-Hodgkin-Lymphoms gedacht werden. Die intrathekale CEA-Synthese (s.o.) ist beweisend für eine Karzinom-Metastase.

### *Paraneoplastische Syndrome (Enzephalomyelitis)*

Bei einigen Tumoren treten im Krankheitsverlauf paraneoplastische ZNS-Erkrankungen auf, die durch den intrathekalen Nachweis neuronaler Antikörper verifiziert werden können. Der Antikörperindex  $> 4,0$  gilt als beweisend für die lokale Synthese, zwischen 2,0 und 4,0 als wahrscheinlich.

Die Yo-Antikörper-vermittelte Enzephalitis manifestiert sich bevorzugt bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren (insbesondere Ovarial-Ca) als akute/subakute Zerebellitis mit Kleinhirnsymptomen, gelegentlich auch als Polyneuropathie. Es finden sich intrathekal nachweisbare IgG-Antikörper gegen zytoplasmatische Purkinje-Zellantigene (Yo-Antikörper).

Die Hu-Antikörper-vermittelte Enzephalitis wird insbesondere bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom sowie Adenokarzinom der Lunge beobachtet. Hier finden sich IgG-Antikörper gegen Zellkernantigene der Purkinje Zellen (Hu-Antikörper). Der Verlauf ist in der Regel maligne.

## 9. Sonderanalysen aus dem Liquor

### *Labordiagnostik der Liquorfistel*

Mit Liquorfistel wird ein Dura-Leck, durch das Liquor in die Umgebung austreten kann, beschrieben. Gibt es gleichzeitig, z.B. bei einer Schädelbasisfraktur, einen Anschluß an die Nasennebenhöhlen, das Innenohr bzw. den Gehörgang, so kommt es zur Liquorrhoe aus Nase oder Ohr. Häufig werden solche Liquorfisteln erst durch ihre Komplikationen, die bakterielle Meningitis oder den intrakraniellen Abszess erkannt. Diese wiederum haben eine hohe Letalität.

Obwohl es auch zu einem spontanen Verschuß der Liquorfistel kommen kann, ist in aller Regel die operative Versorgung des Defektes notwendig. In dieser Situation ist es wichtig, mit großer Sicherheit den Nachweis von Liquor cerebrospinalis in dem ausgetretenen Sekret zu führen.

Hier spielt die Bestimmung liquoreigener Proteine eine Rolle. Als ZNS-eigene Proteine kommen die Prostaglandin-D-Synthase ( $\beta$ -Trace-Protein) sowie das Transthyretin (Präalbumin) in Frage.

Die nephelometrische Bestimmung von  $\beta$ -Trace (Prostaglandin-D-Synthase) ermöglicht bei einem Cut-off-Wert von 6 mg/l (Spezifität von 100 %, Sensitivität von 92 %) die Diagnose einer Liquorfistel. Alternativ kommen elektrophoretische Verfahren in Betracht.

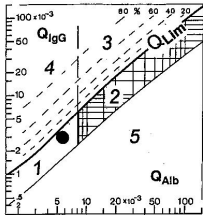
### *Protein S100 im Liquor und Serum*

Protein der Astrozyten, extrazerebral auch von Melanozyten gebildet. Ein Konzentrationsanstieg von S100 im Serum findet sich akut (innerhalb von Stunden) bei epileptischem Anfall, Comotio cerebri, offener Herz-Op, Schädel-Hirn-Trauma, subakut (innerhalb von Tagen) bei Hirninfarkt sowie chronisch bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

### *ACE im Liquor*

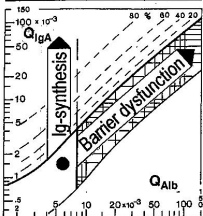
Die Bedeutung der ACE-Aktivitätsbestimmung im Liquor für die Diagnose der Neurosarkoidose ist noch nicht geklärt. Der intrathekale Nachweis wird durch Bezug auf den Albumin-Quotienten geführt nach der Formel für die Berechnung des Cut-off-Wertes:  $ACE_{\text{Liquor}} < 0,5 + 90 \times Q_{\text{Albumin}}$ .

## 10. Typische Befundkonstellationen (nach Lit. 14):



### Obere Grafik: Bewertung der Positionen (•):

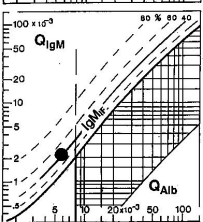
- 1 – Normaler Liquor-Proteinbefund
- 2 – Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung
- 3 – 2 kombiniert mit intrathekaler Ig-Synthese
- 4 – Intrathekale Ig-Synthese
- 5 – Nicht plausibler Befund (Verwechslung? Liquor und Serum nicht tagesgleich abgenommen? technisch?)



### Mittlere und untere Grafik:

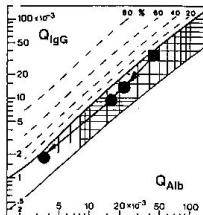
Die beiden Pfeile geben die Bewertungskriterien an:

- 1 – Schrankenfunktion:  
Je weiter rechts der Punkt ist (Zunahme des Albuminquotienten), desto größer ist die Störung der Schrankenfunktion
- 2 – Intrathekale Synthese:  
Je höher der Punkt ist (Zunahme des Ig-Quotienten), desto stärker ist der Anteil des intrathekal gebildeten Immunglobulins. Die ausgezogene Linie markiert die Grenzlinie für den Befund „intrathekale Synthese“ (Punkt muss oberhalb liegen). Die gestrichelten Linien markieren den prozentualen Anteil (intrathekale Fraktion = IF) des Ig. Im unteren Beispiel beträgt die IF für IgM 40 %. Der errechnete Wert steht auch auf dem Ausdruck für den Patienten.

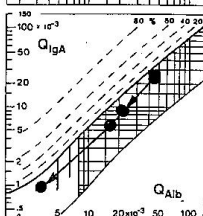


### Beispiel einer Meningokokkenmeningitis:

- – Tag 1 der Aufnahme  
Zellzahl: 7250/μl
- – im Verlauf Tag 3, 6 und 13 nach der Aufnahme  
Zellzahlen: 2730/μl, 213/μl und 2/μl

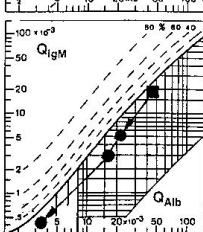


Antibiose vom ersten Tag der Aufnahme an, komplikationsloser Verlauf

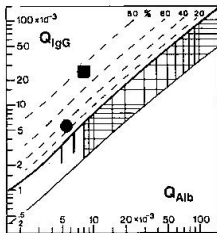


### Kennzeichen der bakteriellen Meningitis:

- sehr starke Erhöhung der Zellzahl
- meist granulozytäre Pleozytose
- sehr hoher Albuminquotient
- manchmal intrathekale IgA-Synthese

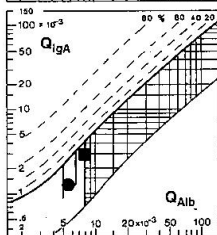


a



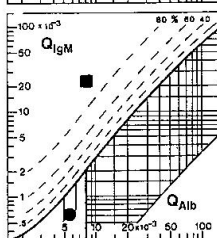
### Beispiele einer Neurosyphilis:

- – Akute Phase: parenchymatöser Typ  
erhöhte Zellzahl, intrathekale IgG-Synthese (IF = 75%),  
dominante intrathekale IgM-Synthese (IF = 85%)
- – Akute Phase: meningovaskulärer Typ  
erhöhte Zellzahl, intrathekale IgG-Synthese



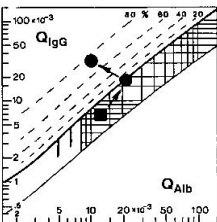
### Kennzeichen der Neurosyphilis:

- häufig unauffälliger Albuminquotient
- FEHLEN einer intrathekalen IgA-Synthese



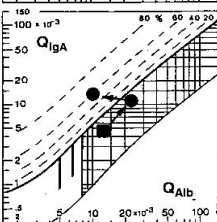
### Kennzeichen der Neurotuberkulose:

- Erhöhung der Zellzahl
- meist lymphozytäre Pleozytose
- hoher Albuminquotient
- intrathekale IgA-Synthese (!)



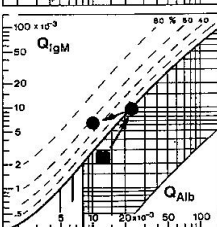
### Beispiel einer HSV-Enzephalitis:

- – **Tag 1** der Aufnahme (erste diagnostische Punktion)  
Zellzahl: 57/ $\mu$ l  
erhöhter Albuminquotient, kein intrathekales IgA, IgM, IgA  
Oligoklonales IgG negativ  
HSV-IgG-AI 0,7 VZV-IgG-AI 1,0  
HSV-PCR POSITIV
- – diagnostische Punktionen im Verlauf (gemäß Pfeilverlauf)



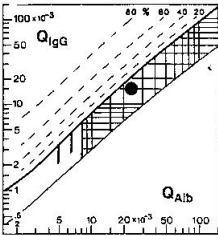
#### **Tag 7** nach Aufnahme:

- Zellzahl: 280/ $\mu$ l  
ansteigender Albuminquotient, Anstieg von IgG-, IgA- und IgM-Quotient (kein intrathekaler Nachweis)  
Oligoklonales IgG POSITIV  
HSV-IgG-AI 10,5 VZV-IgG-AI 1,6  
HSV-PCR POSITIV



#### **Tag 30** nach Aufnahme:

- Zellzahl: 30/ $\mu$ l  
rückläufiger Albuminquotient  
Intrathekaler Nachweis von IgA, IgM, IgG (IF > 0%)  
Oligoklonales IgG POSITIV  
HSV-IgG-AI 97 VZV-IgG-AI 65  
(Oligoklonale B-Zell-Stimulation!)  
HSV-PCR POSITIV



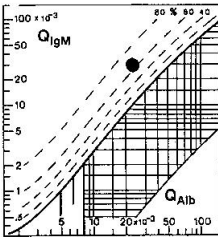
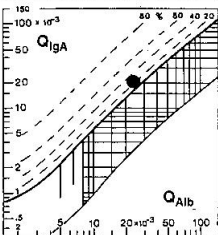
### Beispiel einer Neuroborreliose:

- – Zellzahl: 336/ $\mu$ l

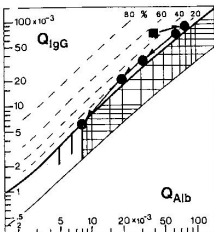
Antibiose vom ersten Tag der Aufnahme an, komplikationsloser Verlauf

### Kennzeichen der Neuroborreliose:

- starke Erhöhung der Zellzahl
- meist lymphozytäre Pleozytose
- hoher Albuminquotient
- intrathekale IgA-, IgG- und IgM-Synthese (Drei-Klassen-Reaktion) und IgM-Dominanz (höchster Wert bei IF für IgM) mit einer diagnostischen Sensitivität von 70% und Spezifität von 96% im Zusammenhang mit Zellbild und Albuminquotient
- Bei sehr früher Punktion kann die humorale Immunantwort (Nachweis der Drei-Klassen-Reaktion mit IgM-Dominanz) NOCH fehlen, meist ist nur die Zellzahl leicht erhöht

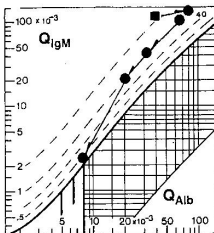


Erhöhter Borrelien-AI und humorale Immunantwort bleiben bis zu mehreren Jahren nachweisbar nach Ausheilen der Neuroborreliose



### Beispiele einer Neuroborreliose im Verlauf:

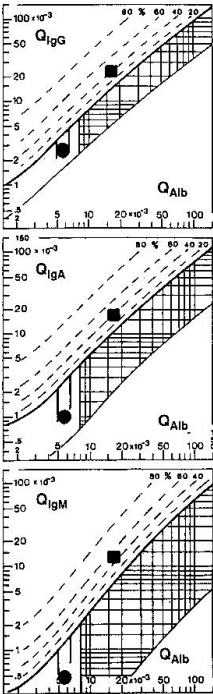
- – Woche 3 nach Zeckenbiss  
Zellzahl: 132/ $\mu$ l  
Drei-Klassen-Reaktion mit IgM-Dominanz (IF = 80%)  
Borrelien-IgG-AI 42
- – im Verlauf Woche 4, 6, 10, 16, 83 nach Zeckenbiss (Pfeilverlauf)  
Zellzahlen: 100/ $\mu$ l, 39/ $\mu$ l, 90/ $\mu$ l, 15/ $\mu$ l und 3/ $\mu$ l  
Nachweis von intrathekalem IgM bis zur Woche 83!



### Beispiel einer HIV-Enzephalitis:

- – Chronische HIV-Enzephalitis mit Toxoplasmose des ZNS  
 Zellzahl: 140/ $\mu$ l,  
 Erhöhter Albuminquotient  
 Drei-Klassen-Reaktion (IF > 0% für IgM, IgG, IgA)  
 Toxoplasmose-IgG-AI 9,2  
 HIV-AI 5,7  
 CMV-AI 1,0

- – Frühe Phase der HIV-Enzephalitis  
 Zellzahl: 22/ $\mu$ l  
 Normaler Liquor-Proteinbefund  
 Oligoklonales IgG negativ  
 HIV-AI 1,0  
 Toxoplasmose-IgG-AI 0,9

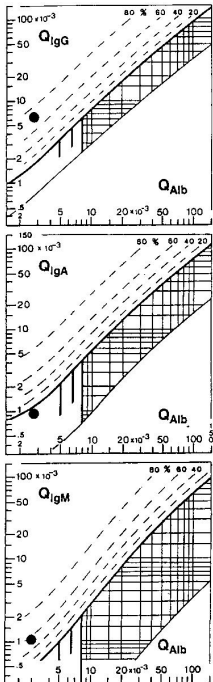


### Beispiel einer Multiplen Sklerose (MS):

- – Zellzahl: 3/ $\mu$ l, Zwei-Klassen-Reaktion mit IgG-Dominanz (IF = 73%) gegenüber intrathekaler IgM-Synthese (IF = 56%)  
 Oligoklonales IgG POSITIV  
 Masern-IgG-AI 9,2 Röteln-IgG-AI 12,3  
 VZV-IgG-AI 8,1 HSV-IgG-AI 1,0

### Kenzeichen der Multiple Sklerose (MS):

- Hohe Zellzahl (in 3% > 35/ $\mu$ l), hoher Albuminquotient (1% > 12) machen die Diagnose MS unplausibel
- Intrathekales IgA in 9%, intrathekales IgM in 19%, bei MS NIE ohne GLEICHZEITIGE intrathekale IgG-Synthese (IF > 0%)!
- Nachweis einer MRZ-Reaktion (erhöhter AI für Masern-IgG bzw. Röteln-IgG und/oder VZV-IgG) in bis zu 94 % der Fälle
- MRZ-Reaktion als Hinweis auf chronisch-entzündlichen Prozess, der auch bei Autoimmunerkrankungen mit ZNS-Beteiligung und selten bei chronischer Neuroborreliose vorkommen kann, MR-, MZ- oder RZ-Reaktion kommt dagegen nur sehr selten bei anderen Erkrankungen als MS vor
- Fehlender Nachweis eines oligoklonalen IgG spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit gegen MS, Nachweis von oligoklonalem IgG weniger spezifisch als MRZ-Reaktion, da sie auch bei akuten ZNS-Erkrankungen vorkommt



## 11. Parameter-Übersicht/Literaturliste

Parameter	L ( $\mu$ l)	S ( $\mu$ l)	Transport ( $^{\circ}$ C)	Untersuchungs- dauer (Tage)	Indikation  Bemerkungen
ACE	500	250	+2 - +8	1	ACE (CSF) < 0,5 + 90 x Q <sub>Alb</sub> Serum für Albuminquotient
Albumin	250	250	+2 - +8	1	Blut/Liquorschrankenfunktion
$\beta$ -Amyloid <sub>1-42</sub>	500		+2 - +8	5	mit Tau-Protein zur DD Alzheimer-Demenz, Polypropylen-Röhrchen benutzen
ANA	100	100	+2 - +8	2	Intrathekaler ANA-Nachweis (AI > 4,0 = pathologisch)
Antikörper-Index	500	500	+2 - +8	2 bis 5	Intrathekaler Nachweis von IgG- Antikörpern gegen Erreger: Parameter siehe Punkte 4, S.
Apo E- Polymorphismus		5 ml ED- TA- Blut	Post	5	Molekulargenetische Analyse; Prädisposition für Alzheimer- Demenz
Bakteriologie	2000		warm	sofort	Nachweis von Meningitis- Erregern, bei längerem Transport Teil in Bk-Flasche
Borrelien	500	500	+2 - +8	2 bis 5	Neuroborreliose, AI > 1,5
CEA	500	500	+2 - +8	1	Intrathekaler CEA-Nachweis, zusätzlich Q <sub>IgA</sub> -Bestimmung!
Gesamt-Eiweiß	250		+2 - +8	sofort	
Glukose	200	200	+2 - +8	sofort	Glukose <sub>Liquor</sub> > 50 % Glukose <sub>Blut</sub>
Hu-Antikörper	250	250	+2 - +8	2 bis 5	Intrathekaler Nachweis: Hinweis für paraneoplastisches Syndrom
IgA	500	500	+2 - +8	1	Intrathekaler Nachweis, zusätz- lich Albuminquotient, Gesamt- Diagnostik als „Reiber-Schema“ sinnvoll
IgG	500	500	+2 - +8	1	
IgM	500	500	+2 - +8	1	
Laktat	100	100	+2 - +8	sofort	DD der Meningitis
Liquorfistel	möglichst viel Material		+2 - +8	1	Nachweis von Liquor in Sekreten

Parameter	L (µl)	S (µl)	Trans- port (°C)	Unter- suchungs- dauer (Tage)	Indikation  Bemerkungen
Molekulargenetik		5 ml EDTA- Blut	Post	4 Wochen	Nachweis von Mutationen bei hereditärer Alzheimer Demenz
Mikrobiologie			+37		siehe Bakteriologie
MRZ-Reaktion	500	500	+2 - +8	5	Intrathekaler Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Ma- sern-V., Röteln-V. und VZV bei DD Multiple Sklerose
Oligoklonales IgG	250	250	+2 - +8	2	Intrathekaler Nachweis von IgG im Rahmen der DD Multiple Sklerose
PCR im Liquor	500 je		+2 - +8	6 Stunden	Nachweis von HSV, VZV im Liquor bei akuter Erkran- kung, Befund wird telefoniert
Protein 14-3-3	250		+2 - +8	5 - 10	DD CJD bei stark erhöhtem Tau-Protein im Liquor
S100	250	250	+2 - +8	2	ZNS-Prozessmarker
Tau-Protein	500		+2 - +8	5	mit $\beta$ -Amyloid <sub>1-42</sub> zur DD Alzheimer-Demenz, Polypropylen-Röhrchen benutzen
$\beta$ -Trace-Protein	möglichst viel Material		+2 - +8	1	DD: Liquorfistel
Tuberkulose	1000		+2 - +8	2	PCR-Nachweis
Yo-Antikörper	250	250	+2 - +8	2 bis 5	Intrathekaler Nachweis: Hinweis für paraneoplasti- sches Syndrom
Zellzahl	100		+2 - +8	sofort	Befund wird telefoniert
Zell-Differenzierung	250		+2 - +8	sofort	Befund wird telefoniert
Zytologie	250		+2 - +8	sofort	Nachweis von Tumorzellen in der Pathologie

## *Literaturübersicht:*

1. Felgenhauer K.; Beuche, W.: Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen, Thieme-Verlag Stuttgart, 1999
2. Kniehl E. et al: Infektionen des Zentralnervensystems, MiQ Heft 17 2001, Urban&Fischer-Verlag Jena, 2001
3. Arbeitsgemeinschaft Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Ausgewählte Methoden der Liquordiagnostik und Klinischen Neurochemie, 1996
4. Reiber H: Die diagnostische Bedeutung neuroimmunologischer Reaktionsmuster im Liquor cerebrospinalis, Lab. med. 19 (1995): 444 - 462
5. Hulstaert F. et al: Improved discrimination of AD patients using  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub> and tau levels in CSF, Neurology 52 (1999): 1555-1562
6. Kapaki E. et al: Highly increased CSF tau protein and decreased  $\beta$ -Amyloid (1-42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease?, J Neurol Neurosurg Psychiatry 71 (2001): 401-403
7. Andreasen N. et al.: Cerebrospinal fluid tau and A $\beta$ 42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment, Neuroscience Letters 273 (1999): 5-8
8. Andreasen N. et al.: Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample, Neurology 53 (1999): 1488-1494
9. Andreasen N. et al.: Cerebrospinal fluid beta-amyloid (1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease, Arch Neurol 56 (1999): 673-680
10. Andreasen N. et al.: Evaluation of CSF-tau and CSF-A $\beta$ 42 as Diagnostic Markers of Alzheimer Disease in Clinical Practice, Arch Neurol 58 (2001): 373-379
11. Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. (DGLN): Mitgliederrundbrief Nr. 2/2000
12. Nakagawa H. et al.: Measurements of CSF biochemical tumor markers in patients with meningeal carcinomatosis and brain tumors, J Neuro-Oncology 12 (1992): 111-120
13. Reiber, H.: Liquordiagnostik. in: Berlit. P. (Hrsg.): Klinische Neurologie, Springer-Verlag, 1999: 148 - 177
14. Reiber, H.: Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs, J. Neur Sciences 184 (2001): 101 - 122
15. Reiber, H. et al.: The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis, Multiple Sclerosis 4 (1998): 111 - 117
16. Reiber, H. et al.: Reporting Cerebrospinal Fluid Data: Knowledge Base and Interpretation Software, Clin Chem Lab Med 39 (2001): 324 - 332





---

## **Labor Dr. Fenner und Kollegen**

*Medizinisches Versorgungszentrum für Labormedizin und Humangenetik*

Dr. med. **Claus Fenner** • Dr. med. **Thomas Fenner** • Dr. med. **Ernst Krasemann**

Dr. med. **Ines Fenner** • Prof. Dr. med. **Holger-Andreas Elsner**

Prof. Dr. med. **Jörg Steinmann** • Dr. med. **Carmen Lensing**

Prof. Dr. med. **Herbert Schmitz** • Dr. med. **Eva Otzipka**

Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie u. Infektionsepidemiologie,  
Hygiene und Umweltmedizin, Transfusionsmedizin und Humangenetik

*In Praxisgemeinschaft mit*

Dr. med. **Thilo Hartmann**  
Facharzt für Pathologie

*In Kooperation mit*

Dr. rer. nat. **Eckart Schnakenberg**  
Pharmako- und Toxikogenetik



DAC-ML-0057-98-21

---