

46 Liquordiagnostik

Hansotto Reiber

46.1	Cerebrospinalflüssigkeit – Überblick	000	46.9.2	Oligoklonales IgG	000
46.2	Klinische Relevanz der Liquordiagnostik	000	46.9.3	Antikörper-Index und intrathekale Synthese spezifischer Antikörper	000
46.3	Umfang, Stufenprogramm und Analysenparameter der Liquordiagnostik	000	46.10	Zytologie	000
46.4	Liquorbefund-Bericht	000	46.11	Klinische Relevanz krankheitstypischer Liquordaten-Muster	000
46.5	Physiologie und Pathophysiologie	000	46.11.1	Bakterielle vs. virale Infektion	000
46.5.1	Liquorbildung und Liquorfluss	000	46.11.2	Bakterielle Meningitis	000
46.5.2	Schranken	000	46.11.3	Tuberkulöse Meningitis	000
46.5.3	Blut-Hirn-Schranke	000	46.11.4	Neuroborreliose	000
46.5.4	Blut-Liquor-Schrankenfunktion	000	46.11.5	Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	000
46.5.5	Albuminquotient als Maß von Blut-Liquor-Schrankenfunktion und Liquorfluss	000	46.11.6	Neurosyphilis	000
46.5.6	Die Blut-Liquor-Schrankendysfunktion – Leakage vs. reduzierter Liquorfluss	000	46.11.7	Virale Meningitis	000
46.7	Reduzierter Liquorfluss: Ursachen und neue Interpretationen pathologischer Prozesse	000	46.11.8	Herpes simplex-Enzephalitis	000
46.6	Biophysikalische Modell der Schrankenfunktion	000	46.11.9	Zoster-Meningitis	000
46.6.1	Hyperbelfunktion und Liquorfluss	000	46.11.10	Akute Fazialisparese	000
46.6.2	Dynamik der Hirnproteine in Liquor und Blut	000	46.11.11	Zoster-Ganglionitis	000
46.7	Liquor/Serum-Quotientendiagramme, IgG-Index, Formeln	000	46.11.12	HIV-Enzephalitis	000
46.8	Neuroimmunologie – Immunreaktionen im Gehirn	000	46.11.13	Opportunistische Infektionen	000
46.8.1	Immunologischer Status im Gehirn	000	46.11.14	Parasitosen des ZNS, Tropenkrankheiten	000
46.8.2	Pathologische Immunreaktion im Gehirn	000	46.11.15	Chronisch-entzündliche Prozesse	000
46.8.3	Klonale Selektion und immunologisches Netzwerk	000	46.11.16	Multiple Sklerose	000
46.8.4	Spezifische Antikörperbildung und/oder polyspezifische Mitreaktion	000	46.11.17	Polyneuropathie	000
46.8.5	Immunkompetente Hirnzellen	000	46.11.18	Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS	000
46.9	Analytik der intrathekalen humoralen Immunreaktion	000	46.11.19	Tumorerkrankung des ZNS	000
46.9.1	Muster und Dominanz der Immunglobulinklassen	000	46.11.20	Degenerative Erkrankungen	000
			46.11.21	Hypoxien, Hirnödem, Schädeltrauma	000
			46.11.22	Hirnininfarkt	000
			46.11.23	Rhino- und Oto-Liquorrhoe	000
			46.12	Postoperative Infektionen in der Neurochirurgie – Ventrikel-Liquor	000
			46.13	Liquoranalytik bei psychiatrischen Erkrankungen	000
			46.14	Liquoranalytik in der Neuropädiatrie	000
			46.15	Methodik	000
			46.16	Referenzbereiche von Liquor- und entsprechenden Serum-Analyten	000

46.1 Cerebrospinalflüssigkeit

46.1 Cerebrospinalflüssigkeit

Zusammensetzung: Der normale Liquor ist eine glasklare Flüssigkeit mit weniger als 5 Zellen/ μ l, Totalprotein-Konzentration etwa 0,5% der des Bluts und Elektrolytkonzentrationen ähnlich der Blutkonzentration. Alle Proteine des Bluts sind auch im Liquor zu finden aber mit Molekülgrößen-abhängigen Konzentrationsgradienten. 20% der Liquorproteine stammen aus dem Gehirn, sind aber nicht ausschließlich hirnspezifisch. Die Konzentrationen der niedermolekularen Substanzen im Liquor, wie Aminosäuren, Lipide und Peptide,

folgen jeweils speziellen Bedingungen ihres Metabolismus und Transfers vom Blut oder Gehirn in den Liquor.

Funktion: Der Liquor im Subarachnoidalraum hat eine Polsterfunktion für das stoßempfindliche Gehirn, indem er bei ruckartigen Bewegungen des Kopfs Stoß und Beschleunigung des Gehirns reduziert. Durch den steten Fluss des Liquors werden Substanzen aus dem Hirnparenchym und den Meningen in das venöse Blut transportiert (Drainage).

Liquorpunktion: Bei der (großzügig) zu stellenden

Indikation zur Liquorpunktion müssen mögliche Kontraindikationen geprüft werden ^{1,2)}. Meist wird lumbaler Liquor untersucht, nur in wenigen Ländern wie Brasilien ist die zisternale Liquorpunktion noch beibehalten worden. Ventrikelliquor wird bei neurochirurgischen Eingriffen oder aus externen Shunts gewonnen.

Analytik: Die zytologische, chemische, bakteriologische und immunologische Analyse des Liquors ist ein essentieller Bestandteil der neurologischen Diagnostik, der Therapiekontrolle und der Erforschung pathophysiologischer Prozesse des Gehirns.

Wissensbasis: Auf Grund ihrer Wichtigkeit für das Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge sowie den sich daraus ergebenden diagnostischen Möglichkeiten wird der Darstellung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion, des Liquorflusses und der Immunreaktion im Gehirn im Folgenden besondere Bedeutung beigemessen.

Interpretation der Analysendaten: Durch die Möglichkeit, Liquorwerte auf die Serumwerte des Patienten zu beziehen (Liquor/Serumquotienten), bietet die Liquordiagnostik eine wichtige interne Plausibilitätskontrolle. Die Auswertung im Liquor/Serum-Quotientendiagramm und die Darstellung krankheitstypischer Datenmuster im integrierenden Liquor-Befundbericht (Abb. 46-1) sind wesentlicher Bestandteil einer wissenschaftlichen Auswertung und Interpretation für die Differentialdiagnose neurologischer Krankheiten. Gleichzeitig stellt eine Darstellung des komplexen Datensets eine wichtige methodische und klinische Plausibilitätskontrolle, d.h. spezifische Qualitätskontrolle dar.

46.2 Klinische Relevanz der Liquordiagnostik

Neben den in der Akutsituation entstehenden häufigsten Fragen an die Liquoranalytik – entzündlicher Prozess und/oder Schrankenfunktionsstörung – kann ein qualifizierter Befundbericht innerhalb der ersten Tage im einzelnen Informationen zu folgenden Fragen liefern ³⁻⁸⁾:

- Differenzieren akut-entzündlicher Krankheitsprozesse (virale oder bakterielle Meningitis/Enzephalitis).
- Ursächliche Mikroorganismen eines infektiösen Prozesses.
- Nachweis einer intrakraniellen Blutung, z.B. Verdacht auf CT-negative Subarachnoidalblutung.
- Früher Nachweis einer postoperativen Infektion in der Neurochirurgie.
- Frühe Charakterisierung als chronisch-entzündlicher Prozess (Autoimmuntyp, z. B. Multiple Sklerose).
- Organische Ursache einer psychiatrischen Symptomatik.
- Differentialdiagnose bei demenziellen Prozessen.
- Effizienzkontrolle einer Therapie oder Verlauf einer Erkrankung.

46.3 Umfang, Stufenprogramm und Analysenparameter der Liquordiagnostik

Liquordiagnostik stellt besondere Bedingungen an ein Labor ⁹⁾. Dies hat mit der Kostbarkeit des Materials,

als meist einmalige Punktion, mit der oftmals notwendigen manuellen Analysendurchführung bei extrem niedrigen Konzentrationen der Analyten oder kleinen Zellzahlen, aber auch mit den notwendigen Fachkenntnissen für die Entscheidung über weitergehende Analytik und für die Dateninterpretation zu tun.

Präanalytik

Liquor: Für die Zytologie ¹⁾ muss innerhalb von 2 h nach Abnahme des Liquors die Zellpräparation für die Differenzierung gemacht werden (aktivierte Zellen leben im Liquor weniger lang als andere Zelltypen). Die Gesamtzellzahl ist je nach Zusammensetzung noch etwas länger hinreichend zuverlässig bestimmbar.

Für die Proteinanalytik aus dem zellfreien Überstand kann der Liquor bei 4°C über längere Zeit (bis zu 4 und mehr Wochen) aufbewahrt werden. Einfrieren verändert die quantitativen Proteinwerte nicht. Der Nachweis von oligoklonalem IgG wird aber beim Einfrieren des Liquors bis zu 20% weniger sensitiv.

Serum: Das in zeitlicher Nähe zur Liquorpunktion abgenommene Blut wird in der Serummonovette getrennt und das abgenommene Serum wie Liquor weiterbehandelt.

Analytisches Stufenprogramm

Der Umfang der Liquoranalytik orientiert sich an der differentialdiagnostischen Fragestellung. Labortechnisch und aus Kostengründen ist es empfehlenswert, erst nach Durchführung des Grundprogramms über weiterführende Spezialanalytik zu entscheiden. Im wesentlichen sind die in Tab. 46-1 dargestellten drei Stufen zwischen Notfall- und Maximalanalytik charakteristisch.

Wichtige Analysenparameter

Visuelle Inspektion des Liquors: Klar/farblos (= normal), trübe (ab einer Zellzahl von 1.000/μl), eitrig (ab einer Zellzahl von 10.000/μl), blutig, xanthochrom, Spinnwebsgerinnsel bei massiver Proteinerhöhung, z. B. bei Tbc. Bei blutigem Liquor muss eine artifizielle Blutung ausgeschlossen werden (blutige Schlieren, abnehmende Erythrozytenzahl in der 3-Gläser-Probe).

Zellzahl/Zytologie: Für den Nachweis einer akut-entzündlichen Erkrankung, zu differentialdiagnostischen Zwecken und zur Verlaufsbeurteilung ist die Leukozytenzahl im Liquor einer der wichtigsten Parameter der Liquoranalytik. Auf die Bestimmung der Gesamtzellzahl sollte deshalb nie verzichtet werden. Die Präzision der Zellzahl hängt vom ausgezählten Volumen und der Zellmenge ab. Das Differentialzellbild liefert wichtige Informationen über Tumoren, Blutungen oder Entzündungsursachen. Eine Zelldifferenzierung an Blutzell-Zählgeräten ist nicht hinreichend bezüglich analytischer und diagnostischer Sensitivität und Erkennung Diagnose-relevanter Zelltypen oder Bakterien.

Proteinanalytik: Albumin, IgG, IgA und IgM. Aus den Liquor- und Serumwerten wird jeweils der Liquor/Serum-Quotient (Q) berechnet und in Quotientendiagramm

Liquor- Programm

Prof. Dr. Hansotto Reiber
Neurochemisches Labor
Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
D - 37075 Göttingen
Tel: 0551/39 66 20

Absender (Auswärtige)	Patient 111222333
Station	Name, Vorname
Telefon:	05.07.1963
	Probeneingang: 06.05.1999

Differentialdiagnostische Fragestellung Entzündlicher Prozess?	Punkt. Datum: 06.05.1999 Arzt:
--	-----------------------------------

Punktion			Drainage	Beschaffenheit				Hb				LACTAT
LP	CP	VP		trübe	xanth.	blutig	artif.blut.	0	+	++	+++	mmol/L

Zellen

Zellzahl	3 /mm ³		Ery	0 /mm ³	
Lymphoz.	80 %	Monoz.	20 %	n. Granuloz.	%
sonstige Z.	Plasma-Z. wenige %				

Proteine

	CSF	Serum	Q(CSF/Ser) • 10 ³	lokale Synthese
Total Prot.	270 mg/L			
Albumin	111 mg/L	41,4 g/L	Q _{Alb} = 2,7	
IgG	56,0 mg/L	8,8 g/L	Q _{IgG} = 6,4	74 %
IgA	1,9 mg/L	2,2 g/L	Q _{IgA} = 0,9	%
IgM	2,1 mg/L	2,0 g/L	Q _{IgM} = 1,0	57 %

Optionale Proteine (Marker für Tumor, Demenz, Fistel, etc.)

Oligoklonales IgG

Oligoklonale Banden im Liquor

Spezifische Antikörper (Synthese im ZNS: AI ≥ 1.5)

Masern-AI = 9,2	HIV-AI =	TP-AI(IgG) =
Röteln-AI = 12,3	CMV-AI =	=
VZV-AI = 8,1	Toxopl.-AI =	=
HSV-AI = 1,0	Borr-AI(IgG) =	=
EBV-AI =	Borr-AI(IgM) =	=

Beurteilung

Normaler Liquorbefund	<input type="checkbox"/>	Normaler Liquorproteinbefund	<input type="checkbox"/>
Schrankenfunktionsstörung	<input type="checkbox"/>	Zellzahl erhöht	<input type="checkbox"/>
Entzündlicher Prozess im ZNS	<input checked="" type="checkbox"/>	Spez. AK-Synthese im ZNS	<input checked="" type="checkbox"/>

Kommentare

Chronisch-entzündlicher Prozess. DD: Multiple Sklerose oder Autoimmun-Erkrankung mit Beteiligung des ZNS.

gez.:

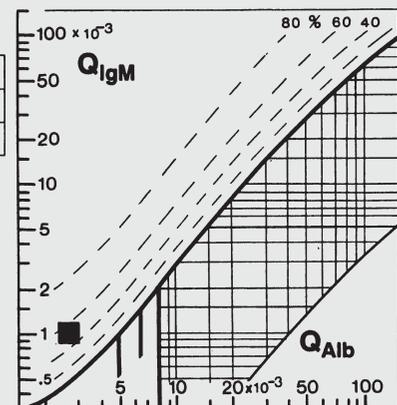
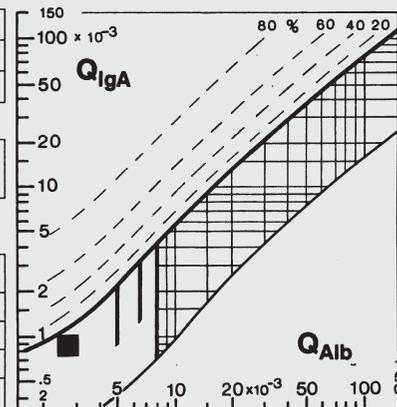
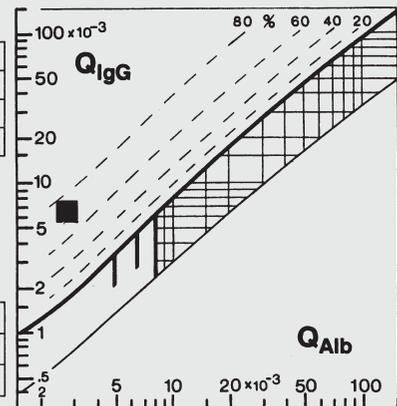


Abbildung 46-1 Liquor-Befundbericht. Der dargestellte Befundbericht ist die Grundlage für verschiedenste Softwareentwicklungen mit Modifikationen, die den lokalen Analysenprofilen angepasst werden können. Ein Befundbericht, der die Liquor/Serum-Daten eines Patienten integriert, ergibt die Chance, ein krankheitstypisches Muster zu erkennen. Außerdem ist er mit der möglichen methodischen und klinischen Plausibilitätskontrolle Bestandteil einer qualifizierten Qualitätskontrolle in der Liquordiagnostik. Die Daten stammen von einem Patienten mit multipler Sklerose (MS). Zum Zeitpunkt dieser ersten diagnostischen Punktion war die Fragestellung nach einem entzündlichen Prozess. Die Kombination aus normaler Zellzahl, humoraler Immunreaktion (oligoklonales IgG, $IgG_{IF} = 73\%$, $IgM_{IF} = 56\%$) zusammen mit einer polyspezifischen Immunreaktion mit erhöhten Antikörper-Indexwerten für Masern, Röteln und Varizella Zoster weisen auf einen chronisch-entzündlichen Prozess hin mit der Differentialdiagnose MS oder Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS.

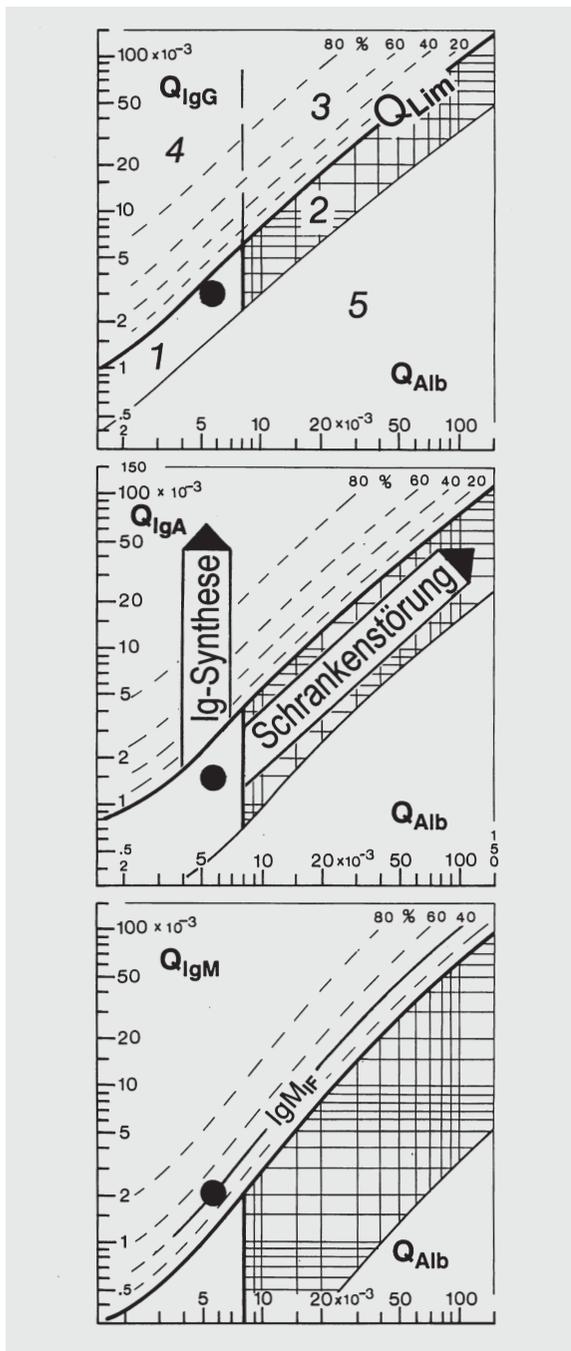


Abbildung 46-2 Liquor/Serum-Quotientendiagramme für IgG, IgA, IgM mit hyperbolischen Funktionen nach Lit ^{/23/}. Die Referenzbereiche der aus dem Blut stammenden IgG-, IgA-, IgM-Fraktionen im Liquor (Bereich 1 und 2) schließen zwischen oberer (Q_{Lim}) und unterer hyperbolischer Diskriminierungslinie 99% ($\pm 3s$) von 4.300 untersuchten Patienten ein. Die oberen hyperbolischen Kurven (dicke Linien) des Referenzbereichs repräsentieren die Diskriminierungslinien (Q_{Lim} , Lim von Limes) zwischen den aus dem Gehirn und den aus dem Blut stammenden Immunglobulinfraktionen im Liquor. Werte oberhalb von Q_{Lim} werden als intrathekale Fraktionen (IF) in Prozent der Gesamt-Liquorkonzentration dargestellt (IgG_{IF} , IgA_{IF} oder IgM_{IF}). Diese intrathekalen Fraktionen können direkt aus dem Diagramm anhand der dargestellten Prozentlinien (20%, 40%, 60%, 80% intrathekale Synthese) abgelesen werden mit Bezug auf Q_{Lim} als 0%-Synthese. Die Grenze des Referenzbereichs für den Albuminquotienten, Q_{Alb} , zwischen normaler und erhöhter Liquorprotein-Konzentration (Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion) ist altersabhängig (vertikale Linie, $Q_{Alb} = 8 \times 10^{-3}$ für einen 60 Jahre alten Patienten). Eine Berechnungsfunktion ist in der Legende zur Abb. 46-4 zu finden. Die Diagramme beschreiben 5 Bereiche: 1) normal; 2) reine Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (d.h. verlangsamte Liquor-Flussgeschwindigkeit); 3) intrathekale IgG-Synthese mit einer Schrankenfunktionsstörung; 4) eine intrathekale IgG-Synthese ohne Veränderung der Liquor-Flussgeschwindigkeit. Werte unterhalb der unteren hyperbolischen Linie im Bereich 5) zeigen einen methodischen Fehler an. Die Charakterisierung der hyperbolischen Funktionen schließt bereits die analytische Impräzision für die Quotienten von Albumin, IgG, IgA und IgM mit einem Variationskoeffizienten von 3–8% ein. Bei evtl. grösseren Variationen zwischen verschiedenen Laboratorien kann eine intrathekale Ig-Synthese evtl. erst als gesichert gelten, wenn $Ig_{IF} > 10\%$ ist. Die Anordnung der einzelnen Diagramme übereinander erlaubt den Bezug auf den allen Diagrammen gemeinsamen Albuminquotienten und erleichtert so die Mustererkennung. Die Daten im Diagramm stammen von einem Patienten mit einer Fazialislähmung mit einer intrathekalen IgM-Fraktion von $IgM_{IF} = 40\%$ und oligoklonalem IgG (bei $IgG_{IF} = 0$). Diese Basis-Information führte zur weiteren Analyse des Borrelien-spezifischen Antikörper-Index mit Borrelien AI (IgG)= 4,3 und Borrelien AI (IgM)= 3,2. Damit wird *Borrelia burgdorferi* als die Ursache der Erkrankung identifiziert.

Tabelle 46-1 Stufen der Liquordiagnostik

Notfallprogramm:

- Zellzahl,
- Totalprotein (ggf. nur semiquantitativ),
- Lactat
- ggf. Schnelltests zum Nachweis und Differenzierung bakterieller Erreger (Neuropeptide).

Grundprogramm und weiterführende Analytik (je nach klinischer Fragestellung und Proteindaten):

- Zytologie (Zellzahl und Zelldifferenzierung, Bakterienachweis). Möglichst immer ein Zellpräparat (auch bei normalen Zellzahlen) anfertigen (Auswertung bei Bedarf).
- Totalprotein (quantitativ) (Richtwerte für die Verdünnung bei weiterführender Proteinanalytik auf Automaten).
- IgG, IgA und IgM
- Qualitative, empfindliche Bestimmung von oligoklonalem IgG (sofern der IgG-Quotient nicht eindeutig größer als der Albumin-Quotient ist)
- Nachweis von erregerspezifischen Antikörpern (akute Entzündung)
- Lactat bei allen Schrankenstörungen mit mittelgradiger Zellzahlerhöhung

Spezielle Parameter mit gesicherter klinischer Relevanz:

- Spezifischer Nukleinsäure-Nachweis mit PCR (akute Entzündungen)
- MRZ-Reaktion (chronisch-entzündliche Prozesse, MS)
- Tau-Protein, β -Amyloid 1–42, Protein 14-3-3, Neuronenspezifische Enolase (NSE) oder S100-B-Protein (Demenz, Degeneration)
- CEA, IgM (Tumoren)
- β -Trace-Protein (Liquoristel, posttraumatisches Leck)
- Tumorzytologie (Differenzierung von Tumoren)
- Antineuronale Antikörper (neurologische Symptome systemischer Tumore)

men ausgedrückt (Abb. 46-2). Zusätzlich wird gegebenenfalls numerisch eine intrathekale Fraktion in % angegeben, sie ist aber auch im Quotientendiagramm direkt erkennbar. Die Proteinkonzentrationen im Liquor und Serum zeigen einen biologischen Zusammenhang, so dass die Berechnung ihres Verhältnisses (Liquor/Serum-Quotient) für den einzelnen Patienten eine endogene Referenz ist. Liquor und Serum sollen zur

Verbesserung der analytischen Sensitivität im selben analytischen Lauf analysiert werden ^{/10/}.

Qualitativer Nachweis von oligoklonalem IgG mit isoelektrischer Fokussierung: Bei fraglicher intrathekaler IgG-Synthese ($Q_{IgG} \leq Q_{Aib}$) stellt der Nachweis von oligoklonalem IgG die sensitivste Möglichkeit dar, eine intrathekale IgG-Synthese zu zeigen. Interpretation in 5 Typen nach internationalem Konsens ^{/11/}. Bei akuten Krankheiten ist der Nachweis einer Immunreaktion durch oligoklonales IgG weniger empfindlich als der Antikörperindex zum Nachweis des ursächlichen Antigens ^{/46/}.

Hirnproteine: Sie sind je nach Fragestellung Bestandteil eines kompletten Befundberichts ^{/4, 6/}. Dazu gehören Markerproteine für Tumoren wie CEA, Hirnproteine zur Differentialdiagnose demenzieller Symptome oder von Abbauprozessen des Gehirns wie NSE, S-100B, Tau-Protein, β -Amyloid 1–42, Protein 14-3-3 ^{/6/}, schließlich auch zum Nachweis von Liquor in Sekreten, z. B. Beta-Trace-Protein im Nasensekret bei Liquor Fistel ^{/12/}.

Erregerspezifische Antikörper in Liquor und Serum (Antikörper-Index): Bei akuten Erkrankungen wird sowohl die Kombination Varicella-Zoster mit Herpes simplex oder die Kombination HIV mit CMV oder Toxoplasma (bei opportunistischen Infektionen) als auch der Nachweis von Borrelien-spezifischen Antikörpern der IgG- und IgM-Klasse oder der Treponemen-spezifische Antikörper-Nachweis durchgeführt. Bei Verdacht auf einen chronisch-entzündlichen Prozess mit oligoklonalem IgG im Liquor wird auf eine intrathekale Antikörpersynthese gegen Masern, Röteln und Herpes zoster untersucht. Für die Beurteilung ist wichtig zu wissen, dass jede humorale Immunreaktion neben der Antikörpersynthese gegen das ursächliche Antigen auch polyspezifische Antikörper bildet.

Lactat: Als differentialdiagnostisch wichtiger Parameter bei der Frage bakteriell vs. viral ist Lactat dem Nachweis von Glucose vorzuziehen. Lactat benötigt nur eine Bestimmung im Liquor, während Glucose auf Grund des blutabhängigen Liquorwerts eine Bestimmung in Liquor und Blut benötigt. Der erhöhte Lactatwert im Liquor ist auch nach Anbehandlung noch länger nachweisbar als der schneller normalisierte Glucosewert.

PCR: Der direkte Nachweis des Genoms von Mikroorganismen im Liquor ist auf Grund der hohen diagnostischen Sensitivität für Herpes simplex-Virus, VZV, CMV und Tb sinnvoll. Bei vielen anderen Erregern wie z. B. Borrelien, Toxoplasma gondii ist die Nachweis Häufigkeit sehr niedrig (< 50%) und der Antikörper-Nachweis meist sensitiver, so dass sich eine PCR dafür nicht empfiehlt.

Neuropeptide, Zytokine und Transmitter oder biogene Amine: Diese relativ kleinen Moleküle sind im lumbalen Liquor auf Grund der schnellen Austauschprozesse im ZNS, des zellulären Stoffwechsels und auch der z. T. kurzen Halbwertszeiten im Blut diagnostisch bislang nicht verwertbar.

Auch die Lipide im Liquor sind ohne diagnostische

Bedeutung (Lipidstoffwechsel-Erkrankungen werden über die Blutanalytik identifiziert).

Untersuchungen im Blut bei neurologischen Erkrankungen

Die klinische Neurochemie bedient sich zunehmend der Analyse hirnspezifischer Proteine wie NSE und S-100B im peripheren Blut ^{/13, 14/}. Durch die damit mögliche serielle Blutanalyse wird z. B. die Prognoseabschätzung nach einer cerebralen Hypoxie oder einem Hirninfarkt ^{/13/} möglich.

Zur allgemeinen Labordiagnostik bei neurologischen Erkrankungen mit angeborenen oder erworbenen Stoffwechseldefekten, wie z. B. M. Wilson, Adrenoleukodystrophie, Diabetes mellitus wird auf die spezifischen Methoden der Analytik in Blut und Urin verwiesen ^{/15/}.

46.4 Liquorbefund-Bericht

Wenngleich anhand des Liquorbefunds keine endgültige Diagnose ohne klinische Informationen gestellt werden kann, so liefert ein integrativer Befundbericht doch im Gegensatz zur isolierten Darstellung einzelner Parameter wichtige Beiträge zur Differentialdiagnose neurologischer Erkrankungen, indem er einerseits Plausibilitäten für eine vermutete Diagnose liefert, eine initiale Verdachtsdiagnose unplausibel macht oder gar auf eine unvermutete Diagnose hinweist.

Die Darstellung aller Liquordaten in einem integrierenden Befundbericht als krankheitsbezogenes Daten-Muster erlaubt neben der klinischen Plausibilitätskontrolle auch eine wichtige Plausibilitätskontrolle für die Richtigkeit, d. h. Vertrauenswürdigkeit der gemessenen Einzeldaten und hilft bei Entscheidungen zur weiterführenden Analytik.

Der Befundbericht in Abb. 46-1 ist zum Vorbild kommerzieller Softwareangebote geworden ^{/6/}.

Grundsätzlich gehören zum qualifizierten, wissenschaftlichen Befundbericht die drei Komponenten ^{/4-6/}:

- Angaben des Arzts zur diagnostischen Fragestellung oder die Verdachtsdiagnose, visuelle Inspektion des Liquors, uninterpretierte Einzeldaten, berechnete Quotienten, die sowohl numerisch als auch graphisch repräsentiert sind, und Antikörper-Indexwerte.
- Die Referenzbereichs-bezogene Interpretation als normal/pathologisch (Tab. 46-2) ^{/2/}.
- Kommentare, die entweder analysenbezogene Information vermitteln oder auf besondere differentialdiagnostisch relevante Zusammenhänge der Liquordaten hinweisen ^{/3, 4, 6/}.

46.5 Physiologie und Pathophysiologie

46.5.1 Liquorbildung und Liquorfluss

Die Cerebrospinalflüssigkeit wird in den Plexus choroidei der vier Ventrikel gebildet und fließt von den Ventrikeln durch das Foramen Magendie und die beiden Foramina Luschkae in die basalen Zisternen und teilt sich in einen kortikalen und lumbalen Zweig des Subarachnoidalraums (Abb. 46-3). Der Subarachnoidalraum ist der Raum zwischen Arachnoidea, der mittleren Hirnhaut, und Pia mater, der innersten Hirnhaut,

Tabelle 46-2 Zusammenfassende Beurteilung

Normaler Liquorbefund	Schließt einen normalen Liquorzytologie-Befund ein
Normaler Liquor-Proteinbefund	Alle untersuchten Daten, außer Zytologie, normal
Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung	Altersbezogene Auswertung von Q_{Alb}
Erhöhte Zellzahl	$> 4/\mu\text{l}$
Entzündlicher Prozess	Intrathekale IgG-, IgA- oder IgM-Fraktion $> 10\%$; $Q_{IgG} > Q_{Alb}$; $Q_{IgA} > Q_{IgG}$; $Q_{IgM} > Q_{IgA}$; oligoklonales IgG im Liquor; erregerspezifische Antikörpersynthese; Zellzahl $> 20/\mu\text{l}$
Intrathekale Synthese spezifischer Antikörper	$AI \geq 1,5$
Blutung	SAB vs. artifizielle Blutbeimengung; Zytologie, Ferritin
Tumormetastasen	$Q_{CEA} > IgA_{Lim}$, Zytologie

Q, Quotient Liquor/Serum; AI, Antikörperindex Q_{spez}/Q_{IgG}

die das Hirnparenchym umkleidet. Durch die Arachnoidalzotten in den Pacchioni-Granulationen wird der Liquor ohne Filtration (bulk flow) in das venöse Blut drainiert ^{/16/}. Arachnoidalzotten sind sowohl im kranialen Bereich (Sinus sagittalis) als auch im spinalen Bereich (spinale Nervenwurzeln) zu finden. Die treibende Kraft für den Liquorfluss ist die Druckdifferenz zwischen arteriellem und venösem Blut. Durch Herzfunktion, Atmung, Husten oder Wechsel der Körperhaltung ändert sich das Liquorvolumen mit ungerichteten Hin- und Herbewegungen und Vermischungen aus Bereichen unterschiedlicher Flussgeschwindigkeiten. Der Liquorfluss kann durch bildgebende Verfahren sichtbar gemacht werden ^{/14/}.

Das Gesamt-Liquorvolumen des Erwachsenen ist etwa 140 ml, das mittlere Volumen der Ventrikel 12–23 ml und der spinale Subarachnoidalraum umfasst etwa 30 ml. Mit einer täglichen Liquorproduktion von 500 ml wird eine mittlere Flussgeschwindigkeit von 0,4 ml/min erreicht. Der Liquorfluss beginnt beim Menschen erst um den Zeitpunkt der Geburt mit der Reifung der Arachnoidalzotten und erreicht mit abgeschlossener Reifung etwa 4 Monate nach der Geburt eine maximale Geschwindigkeit, d. h. geringste Proteinkonzentration. Mit wachsendem Alter nimmt die Liquorproduktion in den Ventrikeln aber ab, von etwa 0,4 ml/min bis zu 0,1 ml/min ^{/17/}. Die Konsequenzen dieser altersabhängigen Liquordynamik für die Proteinkonzentration im Liquor sind in Abb. 46-4 für Albumin dargestellt: Je schneller der Liquor fließt, desto niedriger ist die Konzentration der Serumproteine im Liquor. Aus Abb. 46-4, rechtes Diagramm, ist aber ebenso deutlich zu sehen, dass die Molekulargrößen-abhängige Selektivität der Schrankenfunktion bereits vor der Geburt voll ausgebildet ist.

46.5.2 Schranken

Ein eingeschränkter Austausch von Molekülen und Zellen zwischen dem Blut und den perivaskulären Extrazellulärräumen wird mit dem Ausdruck Schranke beschrieben. Auf Grund der unterschiedlichen morphologischen Strukturen kann die Passagegeschwindigkeit

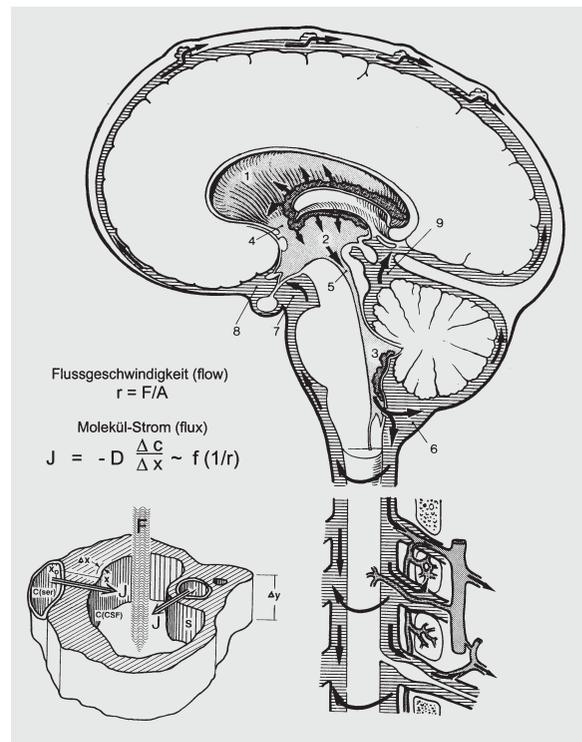


Abbildung 46-3 Subarachnoidalraum, Liquorfluss und molekulare Diffusion. Nach der Liquorproduktion in den Plexus choroidei der Ventrikel (1, I. und II. lateraler Ventrikel; 2, III. Ventrikel; 3, IV. Ventrikel) fließt der Liquor durch die Aperturen 4 und 5 in die Zisternen 6–9. Nach Aufteilung in einen kortikalen und einen lumbalen Zweig des Subarachnoidalraums drainiert der Liquor durch die Arachnoidalzotten in das venöse Blut. Der Einschub stellt den idealisierten Querschnitt durch den Subarachnoidalraum dar. Die Moleküle diffundieren aus dem Serum (Konzentration, $C(\text{Ser})$) durch das Gewebe entlang des Diffusionswegs x in den Subarachnoidalraum (Konzentration, $C(\text{CSF})$). Der molekulare Strom J hängt von dem lokalen Konzentrationsgradienten $\Delta c/\Delta x$ oder dc/dx und der Diffusionskonstanten D ab. Mit abnehmendem Liquorfluss (normal $F = 500 \text{ ml/Tag}$), d. h. mit abnehmendem Volumenumsatz, nehmen die Proteinkonzentrationen im Liquor zu. Mit sich ändernden Konzentrationen (c) wird auch dc/dx verändert (2. Fick'sches Gesetz). Daraus resultiert die dominante, nicht-lineare Wirkung der Liquor-Flussgeschwindigkeit (F) für die Blut-Liquor-Schrankenfunktion. Die mittlere Flussgeschwindigkeit des Liquors ist $r = F/A$ mit A als variablem Querschnitt des Subarachnoidalraums.

keit sehr verschieden sein, jedoch gehen alle Moleküle, selbst die größten Proteine und ganze Zellen durch diese Strukturen hindurch, selbst bei der als besonders dicht geltenden Blut-Hirn-Schranke.

- Schranken schränken die Diffusion ein.
- Alle bekannten Strukturen des Organismus sind Diffusionsbarrieren.
- Psysikalisch bedeutet das die Veränderung des Diffusionskoeffizienten D (siehe Abb. 46-3, Einschub).
- Da der Diffusionskoeffizient auch von der Molekülgröße abhängt, ergibt sich so die Selektivität, die Molekülgrößen-abhängige Diskriminierung beim Transfer von Proteinen durch Schranken (Tab. 46-3): Je größer das Molekül, desto langsamer die Diffusion vom Blut in den Liquor und umso steiler der Serum/Liquor-Gradient.

46.5.3 Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine morphologisch defi-

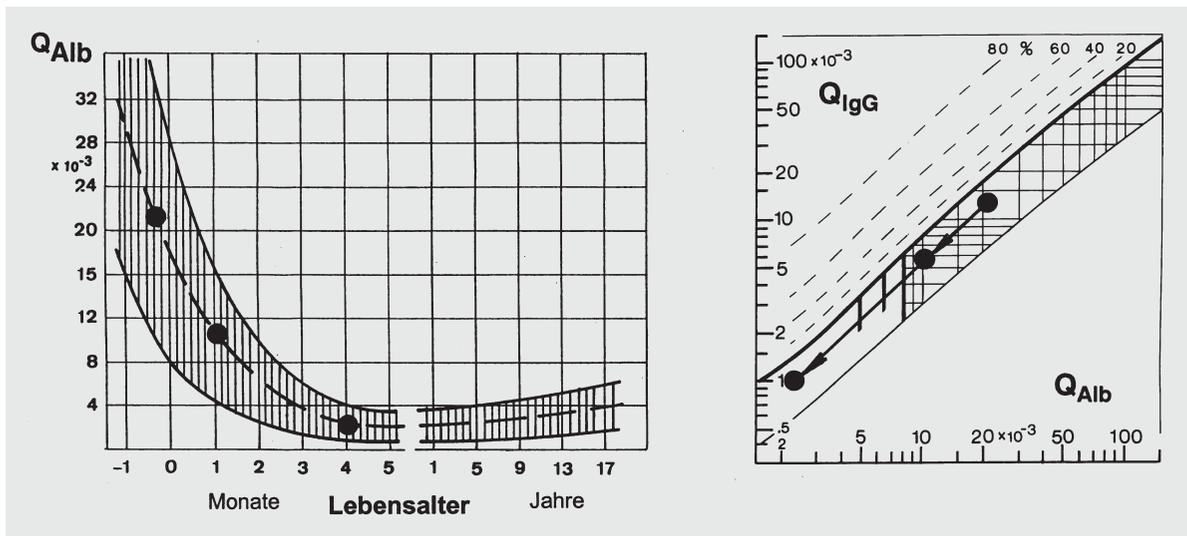


Abbildung 46-4 Der Albumin-Liquor/Serum-Konzentrationsgradient, Q_{Alb} und die altersabhängige Veränderung des Referenzbereichs in der Kindheit. Das linke Diagramm zeigt den um den Zeitpunkt der Geburt sehr hohen Albuminquotienten. Innerhalb der ersten 4 Monate wird mit zunehmender Liquor-Flussgeschwindigkeit der Albuminquotient niedriger und erreicht seinen niedrigsten Wert etwa 4 Monate nach der Geburt, um dann später im Laufe des Erwachsenenlebens langsam wieder anzusteigen. Das rechte Diagramm, das den IgG-Quotienten als Funktion des Albuminquotienten zeigt, demonstriert, dass bereits zum Zeitpunkt der Geburt die Molekülgrößen-abhängige Selektivität der Schrankenfunktion voll ausgebildet ist und mit der sich ändernden Flussgeschwindigkeit sich das Verhältnis IgG/Albumin in Liquor mit einer Hyperbelfunktion verändert. Die Punkte im linken und rechten Diagramm entsprechen einander. Die numerischen Daten für diesen Zeitraum und für den Zeitraum des höheren Lebensalters der Erwachsenen sind in Tab. 46-19 angegeben. Die initial zum Zeitpunkt der Geburt vorhandenen hohen Werte von Q_{Alb} , dem Liquor/Serum-Quotienten von Albumin, sind durch den langsamen Liquorfluss auf Grund der noch unreifen Arachnoidalzotten (Abfluss-Ventile) bedingt. Mit Abschluss der Reifung (4. Monat) erreicht der Liquorfluss eine maximale Geschwindigkeit und damit den niedrigsten Q_{Alb} -Wert. Später wird durch altersbedingte Abnahme der Liquorproduktion im Plexus choroideus der Liquorfluss langsamer und der Q_{Alb} -Wert wieder größer. Grenzwerte für den altersbezogenen Q_{Alb} -Wert sind (Alter > 5 J.) nach $Q_{\text{Alb}} = (4 + \text{Alter}(\text{Jahre})/15) \times 10^{-3}$ berechenbar.

nierte Struktur. Besondere Strukturen der Blut-Hirn Schranke sind die Kapillaren zusammen mit der Basalmembran und der perivaskulären astroglialen Zellschicht ¹⁴. Die Hirnkapillaren, deren Endothelzellschicht vergleichsweise zu anderen Kapillaren durch die Tight junctions eine sehr dichte Struktur haben kann, sind aber an anderen Stellen auch offen (fenestriert), haben also keine einheitliche Struktur. Die Tight junctions der Hirnkapillaren sind außerdem ein dreidimensionales Labyrinth, also nicht unpassierbar, wie dies der zweidimensionale Gewebeschnitt aus der Morphologie vortäuscht ¹⁴. Diese Strukturen mit Poren zu vergleichen ist eine überholte Vorstellung.

Die Permeabilität und Selektivität dieser Strukturen für Proteine ist durch die Molekülgrößen-abhängige Diffusion der Makromoleküle bestimmt. Genau genommen muss von einer Schrankenfunktion für Proteine gesprochen werden, da auf Grund der unterschiedlichen Passagebedingungen für verschiedene Stoffklassen wie Aminosäuren ¹⁸, Zucker, Vitamine ¹⁹, Pro-

teine ²⁰ entsprechend verschiedene Schrankenfunktionen unterschieden werden müssen ¹⁴.

46.5.4 Blut-Liquor-Schrankenfunktion

Die Blut-Liquor-Schrankenfunktion ist die eigentlich wichtige Funktion für die Liquordiagnostik. Sie beschreibt pauschal das Verhältnis der Proteinkonzentrationen zwischen venösem Blut und (lumbalem) Liquor, schließt zusätzlich zur Blut-Hirn-Schranke dynamische Aspekte mit ein, die mit einer morphologischen Definition nicht erfassbar sind, wie dies z. B. für den Liquorfluss zutrifft.

Ein Protein aus dem Blut, wie Albumin, erreicht den Liquor entlang des gesamten Flusswegs sowohl über die Ventrikel, die Zisternen als auch im lumbalen und kortikalen Subarachnoidalraum. Seine Konzentration steigt also entlang des Flusswegs ständig an. Die Liquorkonzentration ist aber auch von der Flussgeschwindigkeit abhängig.

Neben dieser Vielfalt morphologischer Strukturen, die den Diffusionsweg der Moleküle zwischen Blut und Liquor bestimmen und die zusätzliche Wirkung des Liquorflusses, z. B. auf die Liquorproteinkonzentration, haben dazu geführt, dass für den Zusammenhang zwischen Proteinen im Liquor und Blut von einer Blut-Liquor-Schrankenfunktion gesprochen wird (Abb. 46-3).

Während also die Blut-Hirn-Schranke eine morphologische Definition hat, ist die Definition der Blut-Liquor-Schranke eine funktionelle: Letztlich werden Liquor-Protein-Konzentrationen fernab der eigentlichen Schranke nach einem langen Flussweg im lum-

Tabelle 46-3 Molekülgrößen-Abhängigkeit des Liquor/Blut-Konzentrationsgradienten

	MW (kD)	R ¹⁾ (nm)	Q × 10 ⁻³ mean ²⁾	S : CSF mean ²⁾
Alb	69	3,58	5,0	200 : 1
IgG	150	5,34	2,33	429 : 1
IgA	160	5,68	1,29	775 : 1
IgM	971	12,1	0,304	3.300 : 1

¹⁾ R, Stokes-Radius, Hydrodynamischer Radius, Lit. ²¹⁾/

²⁾ Berechnete Mittelwerte von Q_{IgG} , Q_{IgA} , Q_{IgM} für $Q_{\text{Alb}} = 5,0 - 10^{-3}$ aus Lit. ²³⁾.

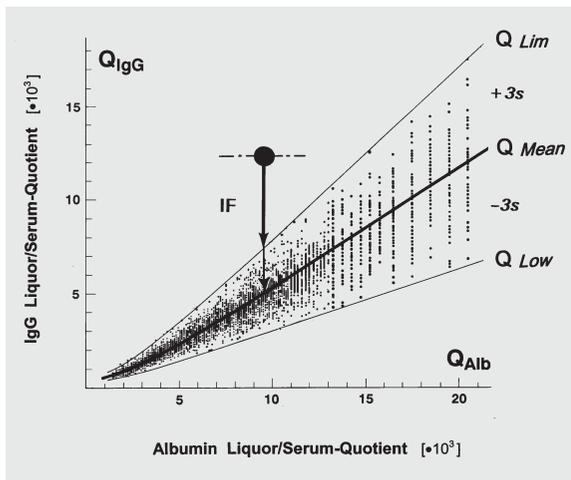


Abbildung 46-5 Liquor/Serum-Quotienten für IgG, IgA, IgM (Q_{IgG} , Q_{IgA} , Q_{IgM}) als Funktion des Albumin-Liquor/Serum-Quotienten (Q_{Alb}).

Zur Bestimmung des Referenzbereichs der ausschließlich aus dem Blut stammenden Proteinfractionen im Liquor wurden nur Daten von Patienten ($n = 4.146$) verwendet, die keine humorale Immunreaktion hatten (normale Kontrollen und Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen). Der Referenzbereich ist charakterisiert durch die Hyperbelfunktionen für Q_{Lim} , Q_{mean} und Q_{Low} . Die entsprechenden Parameter sind in Tab. 46-22 angegeben. Für die Berechnung der Mittelwerte wurden jeweils 30–70 Fälle mit ähnlichen Albuminquotienten zusammengefasst entsprechend den Gruppierungen in der Abbildung. Am Beispiel eines Patienten mit intrathekaler IgG-Synthese ($Q_{Alb} = 6,0 \times 10^{-3}$, $Q_{IgG} = 11 \times 10^{-3}$) ist die intrathekale IgG-Fraktion bezogen auf Q_{Lim} (IgG) dargestellt. Zur Diskriminierung einer aus dem ZNS stammenden und einer aus dem Blut stammenden Fraktion im Liquor wird für den Einzelpatienten auf Q_{Lim} bezogen (Routinediagnostik). Sollen Gruppen von Patienten (Krankheitsgruppen) verglichen werden, ist es sinnvoll, die intrathekal gebildete Fraktion (IF) mit Bezug auf Q_{mean} zu berechnen. Das Schema, insbesondere die Diskriminierungslinie Q_{Lim} , ist gültig für Ventrikel-, zisternalen und lumbalen Liquor im Erwachsenen- wie auch im Kindesalter. Für die Bewertung der Schrankenstörung muss lediglich jeweils ein anderer Referenzbereich für den Albuminquotienten eingesetzt werden (siehe 46.16).

balen Liquor mit steten Austauschmöglichkeiten bestimmt und mit den Serumkonzentrationen im venösen Blut verglichen. Das bedeutet: Je größer das Proteinmolekül ist ^{21/}, desto langsamer passiert es die Schranken und um so größer ist der Konzentrationsgradient zwischen Blut und Liquor ^{4/}, d. h. umso kleiner ist der Liquor/Serum-Konzentrationsquotient (Tab. 46-3 und Abb. 46-6).

Der Liquoranalytik-relevante Hirnbereich

Eine lokale Störung der Blut-Hirn-Schrankenstruktur im frontalen, temporalen oder parietalen Bereich des Gehirns (Schlaganfall, MS plaque) erhöht die Albuminkonzentration im lumbalen Liquor nicht. Dasselbe wird z. B. für Carcinoembryonales Antigen (CEA) beobachtet ^{4/}. So wird durch Hirnmetastasen eines CEA-synthetisierenden Tumors, die weit entfernt vom Liquorraum liegen, die CEA-Konzentration im Liquor nicht verändert.

Diese Beobachtungen führten zur Definition eines Liquoranalytik-relevanten Bereichs im Gehirn ^{22/}.

Neben den großen Diffusionsstrecken ist auch die

langsame Bewegung der Interzellularflüssigkeit (Liquor ist 10-fach schneller) ein Teil der Ursache des limitierten Einzugsbereichs des Liquors im Hirnparenchym. Dass des weiteren auch Konzentrationsänderungen im supratentoriellen Bereich (oberhalb des Cerebellums) nicht im lumbalen Liquor zu erkennen sind, kommt von der Flussrichtung des Liquors in diesem Bereich, der direkt zur Konvexität führt und in den superioren longitudinalen Sinus drainiert wird. Diese physiologische, räumliche Limitierung des Einzugsbereichs der im Liquor analysierbaren Veränderungen des Gehirns ist ein weiteres Beispiel für die Notwendigkeit, zwischen Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schrankenfunktion zu unterscheiden.

46.5.5 Albuminquotient als Maß von Blut-Liquor-Schrankenfunktion und Liquorfluss

Relevanz der Liquor/Serum Quotientenbildung

Ganz allgemein wird durch die Bildung eines Liquor/Serum-Konzentrationsquotienten der Einfluss der individuellen Blutkonzentration eines Proteins auf seine Liquorkonzentration eliminiert; mathematisch heißt das, wir bekommen eine normalisierte Liquorkonzentration, also einen dimensionslosen Quotienten mit Werten zwischen 0 und 1.

Albuminquotient als Referenz für andere Proteine

Der Albumin Liquor/Serum-Konzentrationsquotient

$$Q_{Alb} = \text{Alb (CSF)} / \text{Alb (Serum)}$$

stellt das generell akzeptierte quantitative Maß für die Blut-Liquor Schrankenfunktion dar ^{10/}. Albumin, das ausschließlich außerhalb des Gehirns synthetisiert wird, ist ein idealer Parameter, um alle Einflüsse und Einschränkungen für die Passage eines Proteins vom Blut in den lumbalen Liquor zu charakterisieren, einschließlich der individuellen Liquorflussgeschwindigkeit.

Indem die Liquor-Serum-Konzentrationsquotienten anderer Serumproteine (Q_{IgG} , Q_{IgA} , Q_{IgM}) auf den Albuminquotienten als Parameter der Schrankenfunktion bezogen werden, erhält man eine ausgezeichnete Möglichkeit, unabhängig von der individuellen Schrankenfunktion (Liquorflussgeschwindigkeit), den Anteil einer aus dem Hirn stammenden (intrathekalen) Proteinfraction neben einer blutabhängigen Proteinfraction im Liquor zu bestimmen (Abb. 46-5) ^{23/}.

46.5.6 Blut-Liquorschrankendysfunktion – Leakage vs. reduzierter Liquorfluss

Viele neurologische Erkrankungen gehen mit einer Erhöhung der Liquorprotein-Konzentration einher. Damit ist auch eine nicht-lineare Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse zwischen den einzelnen Proteinen verbunden, z. B. Q_{IgG}/Q_{Alb} in Abb. 46-6. Es konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Liquorfluss-Geschwindigkeit theoretisch vollständig hinreichend ist ^{23, 24/}, um alle beobachteten Änderungen in den Liquorkonzentrationen einzelner Proteine bei neurologischen Erkrankungen zu erklären ^{14, 25, 26/}.

Frühere Interpretationen der Proteinkonzentrations-Zunahme waren von der Vorstellung geprägt, dass die Blut-Liquor-Schrankenstörung als Änderung der mor-

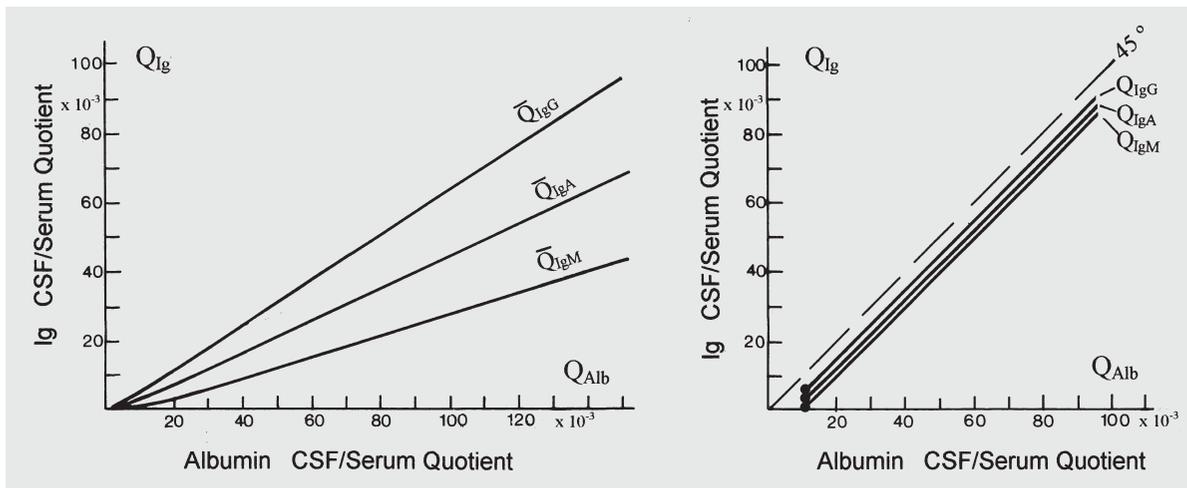


Abbildung 46-6 Änderung der Immunglobulin-Konzentration im Liquor als Funktion eines ansteigenden Albuminquotienten (Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung). Das linke Diagramm zeigt die Mittelwerte der empirischen Daten von Immunglobulin-Liquor/Serum-Quotienten mit ansteigendem Albuminquotienten, die als hyperbolische Funktion charakterisierbar sind ^{/23/}. Das Diagramm auf der rechten Seite zeigt eine experimentelle, in vitro-Zugabe von Serum zur Liquorprobe eines Patienten zur Simulation eines Leakage-Modells, bei dem Serumproteine im bulk flow durch das Gewebe in den Liquor gelangen würden. Serum des Patienten wurde sukzessive zur Liquorprobe des Patienten hinzugefügt und die jeweiligen Konzentrationen von IgG, IgA, IgM und Albumin gemessen. Die jeweils errechneten Liquor/Serum-Quotienten führen zu der unter 45° ansteigenden linearen Veränderung der Quotienten im Vergleich zur hyperbolischen Veränderung der Quotienten im linken Diagramm. In diesem Fall ist auch keine Molekülgrößen-abhängige Diskriminierung zu sehen, wie dies bei den wirklichen Patientendaten der Fall ist. Diese Diskrepanz spricht deutlich gegen ein Leakage-Phänomen im Fall einer zunehmenden Proteinkonzentration im Liquor, d. h. einer Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung, bei der die Molekülgrößen-abhängige Diskriminierung (Selektivität) bis zu den schwersten Schrankenfunktionsstörungen erhalten bleibt (siehe auch Tab. 46-4).

phologischen Struktur, sozusagen als Loch in der Schranke (leakage), zu verstehen sei. Damit sollte eine Zunahme der Permeabilität und die scheinbare Abnahme der Molekülgrößen-abhängigen Selektivität beim Proteintransfer zwischen Blut und Liquor erklärt werden. Die sorgfältige Analyse der Liquorprotein-Daten widerspricht dieser Sicht einer morphologischen Veränderung als Ursache der erhöhten Liquorprotein-konzentrationen. Im Einzelnen sind folgende Argumente unmittelbar einsichtig:

- In Abb. 46-6 und Tab. 46-4 ist gezeigt, dass trotz schwerster Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung die Selektivität für verschieden große Moleküle erhalten bleibt.
- Die Dynamik der Blut-Liquor-Schrankenfunktion für Proteine bei pathologischen Prozessen ist in Tab. 46-5 dargestellt. Ein Patient mit einer bakteriellen Meningitis wurde am 1. und 2. Tag nach Beginn der klinischen Symptomatik punktiert. Beide Punktionen liegen vor dem Beginn einer intrathekalen IgG-, IgA-, IgM-Synthese. Je größer das Molekül, desto größer ist die Verzögerung, um ein neues Gleichgewicht zu erreichen. Zum Zeitpunkt der ersten Punktion erreichte die Albuminkonzentration 47% des Werts vom 2. Tag im

Vergleich zu 21% für IgG, 12% für IgA und nur 5% für IgM. Der relative Anstieg zwischen normalen Werten und den Werten am ersten Tag (Tab. 46-5) müsste jedoch bei einem Leakage-Modell (mit Verlust der Selektivität) prinzipiell für das größere Molekül (IgM) mit dem steileren Blut/Liquor-Gradienten größer sein als für ein kleineres Molekül (Albumin) (Abb. 46-6). Dies ist offensichtlich aber nicht der Fall. Abb. 46-6 vergleicht die realen Veränderungen im empirischen Fall (links) und im hypothetischen Fall eines Leakage-Modells (rechts), bei dem Blut direkt in den Liquorraum fließt und Proteine unselektiert eingeschwemmt werden.

Die Dynamik dieses Prozesses (Tab. 46-5 und Abb. 46-6 links) ist vollständig durch das biophysikalische Modell der Blut-Liquor-Schrankenfunktion beschreibbar ^{/23, 24/}.

– Die frühere Annahme, dass die hohe Totalprotein-Konzentration im Liquor von Neugeborenen durch eine unreife Schranke bedingt ist, ist nicht richtig. Wie aus Untersuchungen bei Tieren gezeigt wurde, ist die Blut-Hirn-Schranke bereits in der frühen Fetalphase ausgebildet ^{/23/}. Die Ursache ist also auch hier der Li-

Tabelle 46-4 Liquor-Serum-Quotienten bei Einzelfällen mit schwerer Störung der Blut-Liquor Schrankenfunktion (Liquorflussbehinderung)

Krankheit	Q_{Alb} ($\times 10^3$)	Q_{IgG} ($\times 10^3$)	Q_{IgA} ($\times 10^3$)	Q_{IgM} ($\times 10^3$)
Spinaler Tumor	172	93	67	15
Spinale Zyste	344	182	96	26
Medulloblastom	627	425	347	161
Bakterielle Meningitis*	731	646	466	352

* Frühe Phase vor Beginn einer humoralen Immunreaktion

Tabelle 46-5 Kinetik der Liquor/Serum-Quotienten bei einer bakteriellen Meningitis

	Q_{Alb} ($\times 10^3$)	Q_{IgG} ($\times 10^3$)	Q_{IgA} ($\times 10^3$)	Q_{IgM} ($\times 10^3$)	Zellzahl
Normal*	5	2,3	1,3	0,3	2/ul
1. Tag**	146	42	22	5	872/ul
2. Tag**	311	203	184	105	146.000/ul

* Mittelwerte normaler Kontrollen.

**Der Patient mit bakterieller Meningitis wurde am 1. und 2. Tag nach Beginn der klinischen Symptome punktiert. Beide Punktionen wurden vor Beginn der lokalen IgG-, IgA- oder IgM-Synthese getätigt (keine nachweisbaren oligoklonalen IgG-Fraktionen im Liquor). Die Patientendaten am 1. und 2. Tag wurden mit einem fiktiven (mittleren) Normalwert verglichen.

quorfluss, der erst spät, um die Geburt herum, in Gang kommt. Das Verhältnis verschieden großer Moleküle (Q_{IG}/Q_{Alb}) folgt bereits zum Zeitpunkt der Geburt derselben Hyperbelfunktion wie beim Erwachsenen (Abb. 46-4).

– Eine Liquorfluss-abhängige Dynamik ist auch für Hirnproteine beobachtbar ^{/14/}. Die Konzentration des leptomeningealen Proteins Cystatin C nimmt in den ersten Monaten beim Neugeborenen wie die Konzentration des Albumins (Abb. 46-4) ab ^{/26/}.

– Auch die Beobachtung, dass Hirnproteine schneller im lumbalen als im Ventrikel-Liquor auftauchen, hat nichts mit morphologischen Unterschieden im Bereich der spinalen Wurzeln zu tun, sondern ist über den größeren lokalen Konzentrationsgradienten im spinalen Subarachnoidalraum im Rahmen des neuen biophysikalischen Modells erklärbar ^{/23/}.

Die Vielzahl dieser und weiterer Argumente ^{/23, 26/} sprechen dafür, dass die Liquorflussgeschwindigkeit der Hauptmodulator der Proteindynamik in der Blut-Liquor-Schrankenfunktion ist. Die unter 46.5.7 genannten Beobachtungen bei konkreten neurologischen Erkrankungen bestätigen diese Sicht.

46.5.7 Reduzierter Liquorfluss: Ursachen und neue Interpretationen pathologischer Prozesse ^{/23/}

Leukämie des Zentralnervensystems: Sie stellt eine primär Arachnoidea-bezogene Erkrankung mit Veränderung der Trabeculae dar. Aus histopathologischen Untersuchungen konnte auf eine reduzierte Liquorflussgeschwindigkeit geschlossen werden.

Purulente bakterielle Meningitis: Es werden eine erhöhte Liquorviskosität und meningeale Verklebungen beobachtet. Ebenfalls werden Proteinkomplexe und Zellablagerungen in den Arachnoidalzotten im Gewebe post mortem nachgewiesen. Alle diese Aspekte stellen wiederum ein schweres Handicap für den Liquorfluss dar.

Guillain-Barré-Polyradikulitis: Die hohen Proteinkonzentrationen bei dieser Erkrankung sind ebenfalls mit einem reduzierten Fluss durch die Arachnoidalzotten in die den spinalen Nervenwurzeln assoziierten Venen verbunden, hier bedingt durch die Schwellungen im Bereich um die Spinalwurzeln.

Kompletter spinaler Block: Im Fall einer spinalen Stenose oder eines kompletten spinalen Blocks werden kaudal zur Blockade im lumbalen Liquor hohe Proteinwerte, trotz normaler zisternaler und ventrikulärer Liquorwerte, gemessen. Im Gegensatz zu den blutabhängigen Proteinen nehmen die aus dem Hirn stammenden Proteine wie Präalbumin (Transthyretin) relativ zum Albumin unterhalb der spinalen Blockade ab. Auch in diesem Fall ist die molekülgrößenabhängige Diskriminierung (Selektivität) für den Proteintransfer zwischen Blut und Liquor nicht gestört.

46.6 Biophysikalisches Modell der Blut-Liquor-Schrankenfunktion

Das neue Paradigma der Blut-Liquor-Schrankenfunktion und -Schrankendysfunktion wurde aus den Diffu-

sionsgesetzen abgeleitet ^{/23, 24/}. Damit werden viele unbegründete lineare und nicht-lineare Modelle abgelöst. Der entscheidende Unterschied zu den früheren Modellen, die einen linearen Gesamt-Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Liquor annehmen, ist die Berücksichtigung eines nicht-linearen Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Liquor, der durch Diffusion und Liquorfluss begründet ist (Abb. 46-7). Proteine, die vom Blut durch das Gewebe in den Liquor diffundieren, werden durch den Liquor abtransportiert. Dadurch entsteht ein Gleichgewicht zwischen Diffusion in den Liquor und Abtransport, der zu einem nicht-linearen, stehenden Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Liquor führt (Abb. 46-7). Ohne den Liquorfluss würde im Laufe längerer Zeit ein Konzentrationsangleich der Liquorkonzentration an die Serumkonzentration passieren.

Der sigmoide Konzentrationsverlauf eines Proteins zwischen Blut und Liquor (Abb. 46-7, links) wird durch die Größe des Moleküls und die Liquorflussgeschwindigkeit bestimmt. Das in Abb. 46-3 dargestellte Schema weist zusätzlich darauf hin, dass die Geschwindigkeit der Diffusion in den Liquorraum (Molecular flux, J) neben der Molekülgröße von dem lokalen Konzentrationsgradienten am Übergang in den Subarachnoidalraum abhängt.

Für die mathematische Behandlung ist es wichtig, dass der lokale Konzentrationsgradient (Abb. 46-7, links) an der Oberfläche zum Subarachnoidalraum, statt des Gesamtgradienten Blut/Liquor (Abb. 46-7, rechts) Berücksichtigung findet ^{/23/}. Dass nun dieser Gradient auch von der Liquor-Flussgeschwindigkeit abhängt, und dies sogar in nicht-linearer Weise, ist der entscheidende Kern der Theorie, insbesondere zur Beurteilung pathologischer Prozesse. Damit ist das Verhältnis der Liquorkonzentrationen verschieden großer Moleküle, z. B. zwischen Q_{IG} und Q_{Alb} (Abb. 46-5), als hyperbolische Funktion herzuleiten.

46.6.1 Hyperbelfunktion und Liquorfluss

Eine pathologisch abnehmende Liquorflussgeschwindigkeit bewirkt ^{/23/}:

- Einen primären Anstieg der Proteinkonzentration im Liquor durch einen reduzierten Volumenturnover bei gleichem Molekülstrom J (Abb. 46-3).
- Als Folge der höheren Liquorkonzentration steigt auch die mittlere Konzentration im Gewebe.
- Dies verändert, nicht-linear, den lokalen Konzentrationsgradienten durch den sich dann auch der Molekülstrom J, nicht-linear ändert (2. Fick'sches Gesetz).
- Der erleichterte Eintritt der Moleküle in den Subarachnoidalraum (für $Q_{Alb} < 0,5$) bewirkt einen weiteren Anstieg der Proteinkonzentration im Liquor.

In diesem Prozess hat man einen positiven feedback-Mechanismus, ähnlich einer Autokatalyse, der einen beginnenden Prozess in seiner Wirkung verstärkt. Diese Nicht-Linearität bedingt den Unterschied im Vergleich zu früheren linearen Modellen. Werden nun zwei Moleküle verschiedener Größe in Beziehung gesetzt, z. B. Q_{IG}/Q_{Alb} , so verändert sich deren Verhältnis mit abnehmender Liquorflussgeschwindigkeit (ansteigender Proteinkonzentrationen im Liquor) entsprechend der folgenden Funktion ^{/23/}:

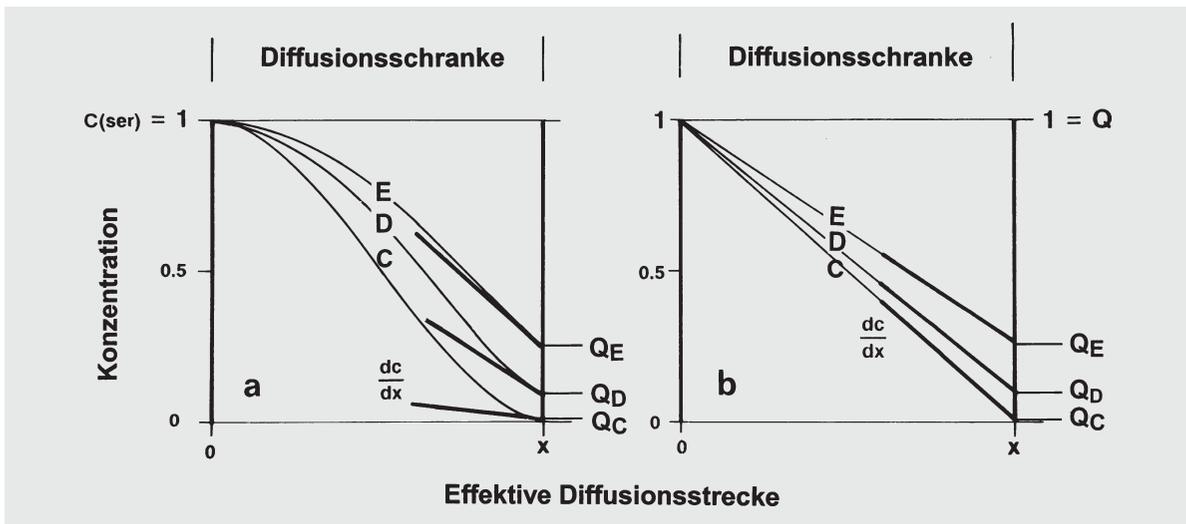


Abbildung 46-7 Dynamik der aus dem Blut stammenden Proteine zwischen Blut und Liquor nach pathologischer Reduktion der Liquor-Flussgeschwindigkeit. Vergleich von nicht-linearem (linke Seite) und linearem (rechte Seite) Modell des Blut-Liquor-Protein-Konzentrationsgradienten. Die Blutkonzentration eines Proteins ist normalisiert, d.h. hat einen maximalen Wert $C(\text{Ser}) = 1$. Eine entsprechende Liquor-Proteinkonzentration ist als dimensionsloser Liquor/Serum-Quotient (Q_c, Q_d, Q_e) mit Werten zwischen 0 und 1 gegeben. x entspricht der effektiven Diffusionslänge der idealisierten Schranke entsprechend den Grenzbedingungen, die unter Lit. /²³/ beschrieben sind. C, D, E entsprechen den Kurven für die Konzentrationsverteilung desselben Proteins, z.B. IgM, zu verschiedenen Zeitpunkten: Bevor (Kurve C) und nach (Kurven D und E) Beginn der Erkrankung mit abnehmender Liquor-Flussgeschwindigkeit und einem entsprechenden Anstieg der Proteinkonzentration (IgM im Liquor). Der lokale Konzentrationsgradient, dc/dx , an der Grenze zum Subarachnoidalraum (bei x) und entsprechend der molekulare Strom J (Abb. 46-3), nehmen in dem nicht-linearen Modell (linke Seite) von C nach E zu, aber nehmen in dem linearen Modell (rechte Seite) von C nach E ab. In beiden Modellen ist der berechnete Gesamt-Konzentrationsgradient zwischen Blut und Liquor derselbe. Dieser Unterschied des nicht-linearen Modells erklärt quantitativ den nicht-linearen Anstieg der Liquorkonzentration. Steigt durch pathologisch verlangsamten Liquorfluss primär die Konzentration der Serumproteine im Liquor an, muss die Gewebekonzentration folgen und der lokale Gradient wird größer – damit wird zusätzlich die molekulare Diffusion (molekularer Flux, J) größer und die Konzentration der Serumproteine im Liquor steigt zusätzlich an (selbstreferentieller, nicht-linearer Prozess) /²³/.

$$Q_{\text{IgG}} = \frac{\text{erfc}(z \times \sqrt{D_{\text{IgG}}/D_{\text{Alb}}})}{\text{erfc} z} \times Q_{\text{Alb}}$$

Dies ist als eine hyperbolische Funktion erkannt worden /²³/, die zeigt, dass das Verhältnis von $Q_{\text{IgG}}/Q_{\text{Alb}}$ nur vom Verhältnis der Diffusionskoeffizienten $D_{\text{IgG}}/D_{\text{Alb}}$ abhängt. Diese Gleichung, die komplizierte trigonometrische Reihen für den Diffusionsweg (z) verwendet, kann nun auch mit einer üblichen hyperbolischen Funktion folgendermaßen geschrieben werden:

$$Q_{\text{IgG}} = a/b\sqrt{(Q_{\text{Alb}})^2 + b^2} - c.$$

Dies ist die bereits früher auf rein empirischer Basis eingeführte Funktion /²⁸/, die Parameter a/b , b^2 und c wurden durch eine empirische Anpassung der gemessenen Liquordaten für IgG, IgA und IgM inzwischen durch ein größeres Untersuchungskollektiv verbessert /²³/, dieses Konzept gilt für alle aus dem Blut stammenden Proteine im Liquor (Abb. 46-8).

Rostro-kaudaler Konzentrationsgradient

Die konstante Diffusion von Serumproteinen in den Liquor während seines Flusses durch den Subarachnoidalraum entlang der Neuraxis führt zu einem rostro-kaudalen Konzentrationsgradienten. Dieser Gradient ist nicht-linear und erklärt die beobachtete schnellere molekulare Diffusion von Molekülen aus dem Blut in den lumbalen Liquor im Vergleich zur Diffusion in den Ventrikel-Liquor. Dies ist wiederum bedingt durch eine größere, mittlere Verschiebung, in diesem Fall aber

durch die entlang der Neuraxis ansteigende Liquorkonzentration bei konstantem Liquorfluss und dem damit verbundenen Anstieg des lokalen Konzentrationsgradienten /¹⁴/.

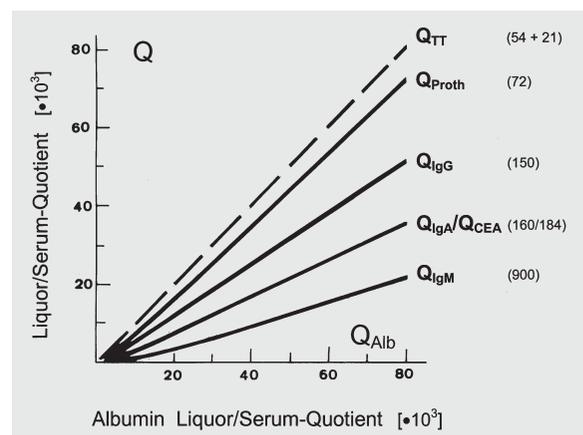


Abbildung 46-8 Molekülgrößen-abhängige Veränderung der mittleren Konzentration (Q) von Serumproteinen im Liquor bei abnehmender Liquor-Flussgeschwindigkeit (Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung). Die Beschreibung der Proteinquotienten als Funktion des Albuminquotienten mit einer Hyperbelfunktion ist sowohl für die Immunglobuline G, A, M als auch für alle anderen bislang untersuchten Serumproteine im Liquor gültig. Proteine mit Molekülgrößen größer als Albumin liegen unter der eingezeichneten 45°-Linie mit einer um so flacheren Steigung je größer das Molekül ist. Transthyretin (TT) passiert die Schranke mit derselben Molekülgröße (gekoppelt mit RBP, Retinol-bindendes Protein) wie Albumin und liegt deshalb auf der 45°-Linie. Das Molekulargewicht der Proteine in kD ist in Klammern angegeben /¹⁴/.

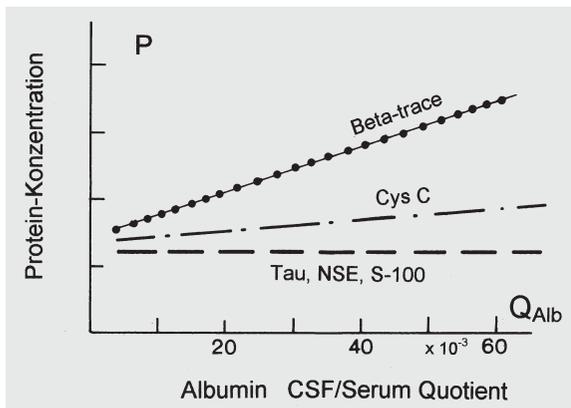


Abbildung 46-9 Veränderungen der mittleren Liquorkonzentrationen von hirneigenen Proteinen bei abnehmender Liquorflussgeschwindigkeit (Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung). Proteine, die aus dem Plexus choroideus oder ventrikelnahen Bereichen in den Liquor gelangen, Tau-Protein, S-100, NSE) bleiben unabhängig von der Liquor-Flussgeschwindigkeit in ihren Liquorkonzentrationen konstant (Kompensation der molekularen Diffusion in den Liquor und aus dem Liquor heraus). Bei Proteinen mit starker leptomeningealer Freisetzung (β -trace, Cystatin C) steigt mit Abnahme der Liquor-Flussgeschwindigkeit die Konzentration im Liquor an. Dieser Anstieg ist linear im Gegensatz zur Hyperbelfunktion für Serumproteine (Abb. 46-8), da der primäre Konzentrationsanstieg durch reduzierten Liquorturnover nicht auf die Freisetzungs- oder Bildungsrate in der Zelle positiv rückkoppelt.

46.6.2 Dynamik der Hirnproteine in Liquor und Blut

Das biophysikalische Modell der Blut-Liquor-Schrankenfunktion für aus dem Blut stammende Proteine erlaubte es, zum erstenmal, auch ein Modell (Theorie) zur Erklärung der Dynamik der aus dem Hirn stammenden Proteine im Liquor zu machen. Auch hier ist die Änderung des Liquorflusses hinreichend zur quantitativen Erklärung der Dynamik der aus Glia und Neuronen oder aus den Leptomeningen stammenden Proteine ^{/14, 26/}.

Dadurch, dass für die Hirnproteine ein positiver Feed-back wegfällt, bleibt die Dynamik der Proteine mit sich verändernder Liquorflussgeschwindigkeit linear (leptomeningeale Proteine). Die aus den Hirnzellen stammenden Proteine mit einem rostro-kaudalen Konzentrationsabfall sind in ihrer lumbalen Liquorkonzentration konstant, d.h. unabhängig von der Liquorflussgeschwindigkeit, wie es von der Theorie her zu erwarten ist (Abb. 46-9).

Hirnproteine im Liquor

Von etwa 20% der Proteine im Liquor, die primär aus dem ZNS stammen (Tab. 46-6 und Tab. 46-23), sind nur wenige hirnspezifisch, d. h. ausschließlich im ZNS synthetisiert. Unter den diagnostisch relevanten Hirnproteinen sind drei Quellen zu diskutieren ^{/14, 26/}:

Im Plexusepithel synthetisierte Proteine ^{/29/}:

- Transthyretin (früher Präalbumin)
- Transferrin
- Cystatin C

In Hirnzellen synthetisierte Proteine:

- NSE, neuronenspezifische Enolase aus Neuronen (Gamma-Homodimer der Enolase)
- S-100B (Beta-Homodimer aus Gliazellen)

Tabelle 46-6 Konzentrationsgradienten von Proteinen zwischen lumbalem Liquor (L-CSF) und Blut, Ventrikel-Liquor (V-CSF) und lumbalem Liquor und die berechneten intrathekal synthetisierten Fraktionen (IF)

Protein ¹⁾	MW (kDa)	CSF/Serum-Verhältnis Ratio	V-CSF/IF ²⁾ (%)	L-CSF ⁶⁾
β -trace-Protein	25	34 : 1	> 99	1 : 11
Cystatin C	13,3	5 : 1	> 99	1 : 3,5
Tau-Protein	55–74	10 : 1 ³⁾	> 99	1,5 : 1
S100-B	21	18 : 1	> 99	3,5 : 1
NSE	78	1 : 1	> 99	2 : 1
Transthyretin	55	1 : 18	~ 90	1,1 : 1
	(+21) ⁴⁾			
s-ICAM	90	1 : 190	~ 30	–
Albumin	67	1 : 205 ⁵⁾	0	1 : 2,5
IgG	150	1 : 440 ⁵⁾	0	–
IgA	170	1 : 800 ⁵⁾	0	–
IgM	900	1 : 3.400 ⁵⁾	0	–

1. Quelle der Daten in den Referenzen ^{/14/} und ^{/26/}.

2. IF, intrathekale Fraktion.

3. Berechnet mit Bezug auf den Median der Serumkonzentration mit 20 ng/l. Tau-Proteinkonzentrationen im Blut variieren stark zwischen < 10 und > 1000 ng/l.

4. Transthyretin (46 kD) diffundiert vom Blut in den Liquorraum assoziiert mit dem Retinol-bindenden Protein (21 kD).

5. Die Konzentrationsverhältnisse beziehen sich auf mittlere Quotienten ($Q_{IgG} = 2,28 \times 10^{-2}$; $Q_{IgA} = 1,26 \times 10^{-2}$ und $Q_{IgM} = 0,295 \times 10^{-2}$) mit Zahlen wie im anliegenden Text, berechnet mit der hyperbolischen Funktion für einen mittleren Albuminquotienten von $4,9 \times 10^{-3}$.

6. Die Mittelwerte der Daten für den Ventrikelliquor beziehen sich auf Gruppen von 7–13 Patienten ^{/14/}.

– Tau-Protein

Leptomeningeale Proteine:

- Beta-Trace-Protein (Prostaglandin D-Synthetase-Aktivität)
- Cystatin C

Die Konzentrationsverhältnisse der Hirnproteine in Tab. 46-6 sind charakterisiert durch:

- Eine höhere Konzentration im Liquor als im Serum oder zumindest eine aus dem Hirn stammende Fraktion im Liquor, die > 90% ist.
- Einen Konzentrationsgradienten, der vom Ventrikel zum lumbalen Liquor für Hirnzell- und Plexus-Proteine, die in die Ventrikel und den cystalen Liquor diffundieren, abnimmt aber zunimmt für leptomeningeale Proteine.

– Liquorflussabhängige Veränderungen (erhöhter Q_{Alb} ; Schrankenstörung) der lumbalen Konzentration (Abb. 46-9). Diese sind entweder unverändert konstant für die Hirnzellproteine oder ansteigend mit verlangsamtem Fluss für die leptomeningealen Proteine und die Serumfraktion (10%) des Transthyretins ^{/14, 26/}.

Die Dynamik der Hirnproteine ist durch die Theorie für molekulare Diffusion/Liquorfluss ebenfalls wie für die Serumproteine quantitativ erklärbar. Ihre Dynamik im Blut ^{/14/}, insbesondere für NSE und S-100B, ist auch von diagnostischer Relevanz.

Hirnproteine im Blut

Neben der diagnostischen Bedeutung als im Blut messbare Markerproteine für Hirnstörungen sind einige dieser Proteine auch von theoretischem Interesse ^{/14/}. Die Hirnproteine gelangen über zwei Wege ins Blut, den Liquorfluss mit Drainage ins venöse Blut oder die Diffusion über die Blut-Hirn-Schranke. Das β -Trace-Protein ist ein Beispiel für eine Liquor-vermittelte Passa-

ge. Die β -Trace-Proteinkonzentration im lumbalen Liquor ist ca 34mal größer als im Blut (Tab. 46-6). Es lässt sich mit der täglich produzierten Liquormenge von 500 ml und dem Gesamtvolumen des Bluts errechnen, dass die Blutkonzentration über die Liquordrainage gedeckt wird ^{/14/}. Zu diesem Beispiel passt auch der Bericht ^{/19/}, dass mit abnehmender Liquorflussgeschwindigkeit die mittlere Vitamin C-Konzentration im Blut abnimmt: Durch den geringeren Rückfluss des Liquors mit einer bis zu 12fach höheren Vitamin C Konzentration als im Blut ^{/19/}.

Für den zweiten Passageweg der Hirnproteine im Blut ist die NSE relevant. Selbst bei massiven Hypoxien mit hohen NSE-Werten im Liquor reicht die Liquorvermittelte NSE-Menge nicht aus, um die im Blut messbaren NSE-Konzentrationen zu erklären. Die vermehrte Freisetzung von NSE aus Hirnzellen führt zu einer Konzentrationszunahme in der interzellulären Flüssigkeit. Durch den dadurch bedingten Hirn-Blut-Konzentrations-Gradienten diffundiert NSE aus dem Gehirn direkt in die Blutgefäße. Für den schnellen Anstieg der NSE-Konzentration im Blut ist keine Blut-Hirn-Schrankenstörung nötig, die Diffusion reicht aus ^{/14/}.

46.7 Liquor/Serum-Quotientendiagramme, IgG-Index, Formeln

Das für IgG und Albumin von Ganrot und Laurell eingeführte Quotientendiagramm hat sich als fruchtbare Basis für die Formulierung einer Diskriminierung des Referenzbereichs der aus dem Blut stammenden Proteine gegenüber einer intrathekal synthetisierten Fraktion erwiesen.

Delpech und Lichtblau haben ursprünglich unphysiologischerweise Liquor-IgG auf Liquor-Albumin bezogen ausgewertet. Wenn dieser Quotient auf den entsprechenden Serumquotienten bezogen wird, ist das numerisch dasselbe, wie der (Link-) IgG-Index, macht aber physiologisch immer noch keinen Sinn.

Während bereits Ganrot implizit den nicht-linearen Zusammenhang zwischen IgG- und Albuminkonzentration im Liquor bei einer Schrankenfunktionsstörung aufzeigte, ohne jedoch eine Diskriminierungslinie in den Diagrammen vorzuschlagen, hat sich der lineare IgG-Index, vor allem auf Grund seiner Einfachheit und numerischen Auswertbarkeit, seit nun 30 Jahren gehalten:

$$\text{IgG-Index} = Q_{\text{IgG}}/Q_{\text{Alb}} < 0,7$$

Die graphische Darstellung dieses Diskriminierungswerts lässt unmittelbar die Unterschiede zu der noch älteren, vor allem in USA gebräuchlichen, Tourtelotte'schen Formel als ebenfalls linearen Ansatz erkennen. Die Diskrepanzen, auch zu der empirisch und theoretisch begründeten Hyperbelfunktion (Abb. 46-10), sind früher vor allem deswegen nicht deutlich geworden, weil die meisten Vergleiche verschiedener Auswertverfahren sich an den Daten von Multiple Sklerose-Patienten orientierten. Diese haben aber meist normale bis leicht erhöhte Albuminquotienten, d.h. keine wirklich schwere Schrankenstörung. Aber gerade im Bereich der leichten bis schweren Schrankenstörungen zeigt sich der große Unterschied der verschiede-

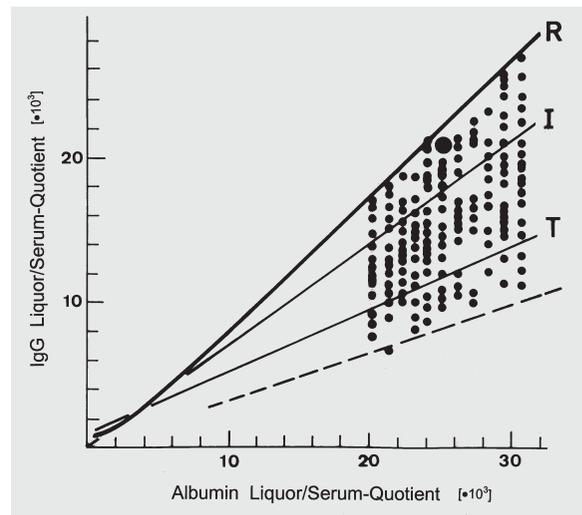


Abbildung 46-10 Vergleich der Hyperbelfunktion mit dem IgG-Index und der IgG-Syntheserate. Die oberen Grenzlinsen der verschiedenen Modelle für den Referenzbereich der aus dem Blut stammenden IgG-Fraktion im Liquor sind: R, Reiber's hyperbolische Diskriminierungslinie, $Q_{\text{Lim}}(\text{IgG}_{\text{IF}} = 0)$; I, Links IgG-Index: Graphische Darstellung der üblichen Diskriminierungslinie für $I = 0,7$; T = Tourtelottes IgG-Synthese-Rate: Mit der der Formel zu Grunde gelegten täglichen Liquor-Produktionsrate von 500 ml wird die Formel mathematisch vereinfacht ^{/5/}.

Die Datenpunkte repräsentieren einen Teil-Bereich zwischen $Q_{\text{Alb}} = 20$ und 30×10^{-3} als repräsentativen Ausschnitt aus der klinischen Studie mit 4.300 Patienten ohne intrathekale IgG-Synthese ^{/23/}.

Ein repräsentativer Patient (großer Punkt) mit einer Spinalkanalstenose ohne entzündlichen Prozess (normale Zellzahl, kein oligoklonales IgG) gäbe, als Beispiel, ein falsch-positives Ergebnis, d. h. eine intrathekale IgG-Synthese, wenn bezogen auf die IgG-Synthese-Rate (T) oder den IgG-Index (I) ausgewertet würde. Dies steht im Gegensatz zu einer richtigen Interpretation mit Bezug auf die hyperbolische Diskriminierungslinie (R) und den Gold-Standard oligoklonales IgG (wenn kein oligoklonales IgG nachweisbar ist, ist die intrathekale Fraktion $< 0,5\%$ des Gesamt-IgGs im Liquor). Die statistische Auswertung der Daten in Lit. ^{/23/} mit Albuminquotienten von $Q_{\text{Alb}} = 60$ oder 120×10^{-3} zeigt, dass 11/14 oder 16/17 der Fälle falsch-positiv wären mit der IgG-Synthese-Rate und 6/14 oder 8/17 der Fälle mit dem IgG-Index (L).

nen Auswertverfahren mit bis zu 90% falsch-positiven Interpretationen (Abb. 46-10).

Nach verschiedensten Versuchen, der im Schrankenstörungsbereich veränderten Relation zwischen IgG und Albumin Rechnung zu tragen ^{/27/}, wurden die ersten nichtlinearen qualitativen Beschreibungen von Reiber und später von Laurell veröffentlicht ^{/41/}. Auf einer größeren Datenbasis, die auch für Schrankenstörungen gilt, wurde die Hyperbelfunktion von Reiber und Felgenhauer veröffentlicht ^{/28/}. Mit der theoretischen Fundierung der Hyperbelfunktion auf der Basis der Diffusionsgesetze wurde die Diskussion über mögliche exponentielle Funktionen oder Mischfunktionen beendet ^{/23, 24/}. Auf Basis der Erweiterung des von Ganrot und Laurell eingeführten IgG-Albumin-Quotientendiagramms auf IgA und IgM und der Verwendung einer hyperbolischen Diskriminierungslinie zwischen den aus Blut und Hirn stammenden Proteinen ist das logarithmisch dargestellte Quotientendiagramm in Abb. 46-2 entstanden. Vor allem der empirische Fit auf der größeren Datenbasis (4.300 Patienten) verbesserte

den ersten Entwurf signifikant ^{/28/}. Diese Diagramme werden auch als Reiber-Diagramme im nationalen wie auch internationalen Rahmen bezeichnet ^{/87/}.

Die Diagramme sind bezüglich der Detektion einer intrathekalen IgG-, IgA- und IgM-Synthese für lumbalen, zisternalen oder Ventrikelliquor von Patienten jeden Lebensalters geeignet. Der jeweilige altersbezogene Referenzbereich für den Albuminquotienten unterscheidet sich jedoch (Abb. 46-4 und 46-19).

Wenngleich qualitative Verfahren wie der Nachweis von oligoklonalem IgG empfindlicher sind als diese statistisch begründeten quantitativen Methoden, kann auf letztere nicht verzichtet werden. Insbesondere für den sensitiven Nachweis einer intrathekalen, spezifischen Antikörpersynthese der IgG-Klasse bedarf es einer physiologisch korrekten Bezugsgrenze des Referenzbereichs (Q_{Lim}). Auch die Darstellung von Befundmustern, die die relativen Mengen intrathekal gebildeten Immunglobulins der verschiedenen Ig-Klassen nutzt, ist ohne quantitative Methoden nicht möglich ^{/5/}.

46.8 Neuroimmunologie – Immunreaktionen im Gehirn

Neuroimmunologie beschreibt das Feld komplexer Wechselwirkungen zwischen allgemeinem Immunsystem, dem Nervensystem und dem endokrinen System (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) ^{/4, 30, 31/}. Dieser Verbund von drei homeostatischen Netzwerken ^{/4/} wird sowohl durch Infektionen oder psychischen Stress als auch von circadianen Rhythmen beeinflusst.

Da manche Zytokine in allen diesen Systemen wirksam sind, ist der Begriff des Hormons oder Neurotransmitters fließend geworden. Die Komplexität des gesamten Systems veranlasste manche Autoren, von einem weiteren Sinnesorgan zu sprechen.

Die nachfolgend getroffene Auswahl von Immunreaktionen im Gehirn weisen auf für die Liquoranalytik relevante Besonderheiten hin, um so eine adäquate Interpretation von pathophysiologisch bedingten Veränderungen der Liquordaten zu erlauben.

46.8.1 Immunologischer Status des Gehirns

Antikörper und Zellen des Immunsystems aus dem Blut erreichen das Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke. Im gesunden Gehirn läuft jedoch keine eigenständige Immunreaktion ab. Die normalen Antikörperkonzentrationen, die aus dem Blut stammen, sind sehr niedrig, z. B. IgG = 0,2% oder IgM = 0,03% des Blutwerts.

B- und T-Lymphozyten wie auch Monozyten, die in das normale Gehirn einwandern können, haben dort unter normalen Bedingungen nur eine kurze Lebensdauer. Sie verbleiben eine kurze Zeit im leptomeningealen Raum, wo ein Teil der Zellen abgebaut wird. Der Rest wird mit dem Bulk flow des Liquors durch die Arachnoidalzotten in das venöse Blut abtransportiert.

46.8.2 Pathologische Immunreaktion im Gehirn

Eine eigenständige Immunreaktion im Gehirn ist stets Ausdruck eines pathologischen Prozesses, der im Wesentlichen von folgenden Einflüssen bestimmt wird:

- Zelluläre und humorale Immunreaktion des peripheren Immunsystems.
- Invasion des Gehirns durch immunkompetente Zellen aus dem Blut.
- Besondere Immunregulation im ZNS (immunkompetente Hirnzellen, fehlender Isotypen-Switch, pro- und antiinflammatorische Wirkung der Zytokine).

46.8.3 Klonale Selektion und immunologisches Netzwerk

Ohne ein Verständnis der immunologischen Netzwerkfunktion ^{/32-34/} ist die polyspezifische Immunreaktion, d.h. die Bildung von Antikörpern ohne aktuelle Anwesenheit eines für die Krankheit ursächlichen Antigens, nicht verständlich.

Die klassische Immunreaktion gegen z. B. ein virales Antigen beginnt mit der Selektion eines B-Zell-Klons, dessen Rezeptoren das Antigen binden können. Nach Proliferation und Reifung der Plasmazelle bildet dieser B-Zell-Klon die Antikörper gegen das ursächliche Antigen. Dieser Prozess mit vielen zellulären und humoralen Details wird auch als klonale Selektion bezeichnet. Die in diesem Zusammenhang gelegentlich als Mimikry ^{/34/} bezeichnete Reaktion beruht auf einem mangelnden Verständnis der Komplexität im immunologischen Netzwerk.

Da meist nicht nur ein spezifischer Klon, sondern mehrere (oligo) Zell-Klone mit Affinität für das ursächliche Antigen selektiert werden, spricht man von oligoklonaler Immunreaktion. Nun werden mit der spezifischen Immunreaktion gleichzeitig aber auch eine Vielzahl verschiedener anderer B-Zell-Klone unspezifisch aktiviert mit der Konsequenz einer vermehrten Antikörper-Bildung gegen Antigene, die nichts mit dem ursächlichen Antigen zu tun haben. Dieser Prozess wird als polyspezifische Immunreaktion bezeichnet.

Die klassische Serologie orientiert sich an der gegen ein ursächliches Antigen gerichteten Immunreaktion. Dabei wird nach den die normalen Durchseuchungstiter übersteigenden Serumkonzentrationen von Antikörpern gesucht, die in Titern bestimmt werden. Die Werte, die unterhalb eines durch den Durchseuchungstiter bestimmten Cut-Offs liegen, werden als negativ bezeichnet. Durch dieses von der Praxis bestimmte Verhalten gerät der Blick auf die generelle Mitreaktion von vielen anderen B-Zell-Klonen verschiedenster Spezifität aus dem Blick. So können bei einer Guillain-Barré-Polyradikulitis im Blut die Titer von bis zu 20 aus 25 untersuchten Parametern mit ansteigen ^{/36/}. Man erhält also eine polyspezifische Immunreaktion mit Antikörpern gegen viele Antigenspezies, die nicht im Organismus persistieren müssen und auch mit dem ursächlichen Antigen nichts zu tun haben. Dies ist für Autoantikörper unmittelbar einsichtig.

Netzwerke

Die polyspezifische Immunreaktion ist Ausdruck verschiedenster Vernetzungen im Immunsystem. Dazu gehören z. B:

- B-Zell-abhängige Idiotope/Antiidiotope-Antikörper.
- T-Zell-vermittelte spezifische und unspezifische Aktivierung im Netzwerk.

- Komplexe Zytokin-Wirkungen (Pleiotropismus, Redundanz und Konzentrations-abhängige Hoch- oder Herunter-Regulation).
- Unspezifische Komponenten (Komplement), die vernetzen.

An den komplexen Konsequenzen der Reaktionsspezifität und Eigenschaft der Zytokine ist eine Netzwerkfunktion unmittelbar charakterisierbar:

- Dasselbe Zytokin kann in verschiedensten Geweben und Zellen verschiedene Effekte auslösen (Pleiotropismus).
- Verschiedene Zytokine können am selben Zelltyp ähnliche Effekte induzieren (Redundanz).
- Zytokine können je nach ihrer lokalen Konzentration einen hoch- oder herunterregulierenden Effekt haben.

Mit diesen Wechselwirkungen stellen die Zytokine einen wesentlichen Bestandteil des immunologischen Netzwerkes dar und verbinden darüber hinaus das Immunsystem mit dem Nervensystem und dem endokrinen System.

Das klonale Selektionskonzept ist also zwar in der Beschreibung der Immunreaktion bis zur Antikörperbildung erfolgreich, kann aber wesentliche Aspekte einer emergenten Eigenschaft des Immunsystems wie polyspezifische Immunreaktion, Langzeitimmunität oder Immuntoleranz gegen Autoantigene allein nicht zufriedenstellend erklären. Der als Mimikry-Modell /³⁴/ bekannte Versuch, diese im Netzwerk entstehenden, eine pathologische Reaktion begleitenden Antikörperbildungen zu erklären, ist irreführend. Das Verständnis dynamischer nicht-linearer Prozesse ist eine wichtige Voraussetzung, um Netzwerkmodelle zu verstehen. Ein Beispiel eines solchen Konzepts, das die Chronifizierung einer Infektion erklärt /³³/, zeigt die Notwendigkeit, Konzepte der Selbstorganisation und nicht-linearen Dynamik in biologischen Systemen zu berücksichtigen. Dann wird auch deutlich, dass ein Begriff wie Memory-Zelle für den ruhenden B-Lymphozyten inadäquat ist, da Memory nicht die Eigenschaft einer Zelle, sondern Eigenschaft des gesamten Netzwerkes, das den Zellklon im Netz hält, ist. Die Zelle selbst hat ja eine begrenzte Lebensdauer, während der Zellklon eine längere Lebensdauer im Immunsystem hat.

Tabelle **46-7** Vergleich von Antikörper-Index (AI) und spezifischer Antikörperfraktion (Fs) bei ursächlicher (SSPE, HSV-E) und polyspezifischer (MS) Immunreaktion

Krank- heit	Antikörper- Spezies		Antikörper- Index AI	Spezifische AK-Fraktion (%)
MS	Masern-AK	Median	3,3	0,52
		Bereich	(1,5–46,3)	(0,04–4,42)
SSPE	Masern-AK	Median	21,0	18,8
		Bereich	(12,3–31,4)	(11,8–27,5)
MS	HSV-AK	Median	2,3	0,14
		Bereich	(1,6–9,3)	(0,055–0,23)
HSV-E	HSV-AK	Median	40,4	8,85
		Bereich	(31,6–50,7)	(3,5–12,5)

MS, Multiple Sklerose; SSPE, Subakute sklerosierende Panencephalitis; HSV-E, Herpes simplex-Enzephalitis

46.8.4 Spezifische Antikörperbildung und/oder polyspezifische Mitreaktion

Bei einer akuten oder subakuten Entzündung des ZNS mit einem persistierenden Antigen (HSV, Masern oder Röteln) kann die Antikörpermenge, die gegen das ursächliche Antigen gerichtet ist, zwischen 3% und 20% der gesamten intrathekal synthetisierten Antikörper liegen (Fraktion, Fs in Tab. 46-7). Bis zu 97% der Antikörper bei einer akuten Immunreaktion können also unspezifisch gegen eine Vielzahl anderer Antigene gerichtet sein. Im Fall einer chronisch-entzündlichen Erkrankung wie der MS, bei der kein ursächliches Antigen bekannt ist und vor allem eine Persistenz des Antigens (z. B. Masern) nicht nachweisbar ist, ist die lokal gebildete Antikörpermenge (Fs in Tab. 46-11) unter 0.5% /^{40, 41}/. Bei einem direkten Vergleich für Masern-AK bei SSPE und MS /^{41, 45}/, HSV-AK bei HSV-Encephalitis /^{40, 41}/ und MS oder für Röteln-AK bei Fuchs-Heterochromie-Cyclitis und MS /⁴⁴/ wird deutlich, dass die Menge der AK gegen ein ursächliches Antigen 20–60fach grösser ist als bei einer polyspezifischen Mitreaktion /^{40–45}/. Mit einer Methode, die eine Quantifizierung der intrathekal synthetisierten Antikörpermengen erlaubt (Fs in Tab. 46-7), ist es möglich, zwischen einer Antikörpersynthese gegen ein ursächliches Antigen und einer polyspezifischen Mitreaktion wie z. B. von Toxoplasmaantikörpern bei MS zu unterscheiden.

Die Avidität der polyspezifischen Antikörper (Masern, HSV bei MS) ist nicht verschieden von Kontrollen mit normaler Immunität, d.h. zeigt eine normale Aviditätsreife /^{41, 42}/.

Die MRZ-Reaktion bei chronischen Erkrankungen vom Autoimmuntyp mit ihrer extrem größeren Häufigkeit im Vergleich zu anderen chronischen oder akuten neurologischen Erkrankungen, ist bislang nicht verstanden /⁴⁰/. Dieses Muster im ZNS könnte evtl. auf das Muster der Antikörper-Relation im Blut zum Zeitpunkt der B-Zell-Invasion ins ZNS zurückdatieren und als eine Art Narbe verstanden werden. Dass es sich dabei um Antikörper gegen neurotrope Viren dreht, mit denen das Immunsystem im Rahmen der Kinderkrankheiten oder Impfungen im frühen Kindes- oder Jugendalter konfrontiert wird, ist für pathophysiologische Überlegungen sicher bemerkenswert.

46.8.5 Immunkompetente Hirnzellen

Als immunkompetente Hirnzellen werden die Endothelzellen, Astrozyten und Mikroglia bezeichnet. Oligodendrozyten und Neurone sind immunologisch inert /^{4, 31}/. Deren wesentlichste Funktionen, die pro- und antiinflammatorischen Wirkungen, werden durch Zytokine bewirkt /³¹/.

Die humorale Immunreaktion im ZNS wird von den perivaskulären Lymphozyten-Infiltraten geleistet, z. B. in den Virchow-Robin-Räumen /^{30, 31}/. Proliferation und Reifung der eingewanderten B-Lymphozyten finden in diesem Bereich statt. Die intrathekal gebildeten Antikörper, die im Liquor gefunden werden, stammen aus den dort gebildeten Plasmazellen. Während die T-Zellen nur eine kurze Lebenszeit im Gehirn haben, können B-Zell-Klone offensichtlich über Jahrzehnte

lokal im ZNS proliferieren. Dies dokumentiert z. B. die konstante IgG-Reaktion im ZNS von MS-Patienten mit einem über Jahrzehnte konstanten oligoklonalen IgG-Muster.

46.9 Analytik der intrathekalen humoralen Immunreaktion

In der Liquoranalytik sind folgende Nachweise einer intrathekalen Immunreaktion relevant:

- Immunglobulin-Klassen IgG, IgA, IgM.
- Oligoklonales IgG.
- Spezifische Antikörper (Antikörper-Index, AI).

46.9.1 Muster und Dominanz der Immunglobulinklassen im ZNS

Von Beginn der humoralen Immunreaktion im ZNS an werden je nach Krankheit, Krankheitsverlauf und Erreger verschiedene, aber relativ konstante Muster der IgG-, IgA-, IgM-Klassenreaktion beobachtet. Der klassische Wechsel von der IgM- zur IgG-Klassenreaktion (Isotypen-Switch) im Blut bei einer akuten Entzündung wird im Liquor nicht beobachtet. Das Beispiel eines serologischen Isotypen-Switch ohne Isotypen-Switch im Liquor ist in Abb. 46-11 für die Langzeitbeobachtung einer akuten Neuroborreliose gezeigt. Eine intrathekale IgM-Synthese ist kein Hinweis auf die Akuität eines ZNS-Prozesses, wie dies für die Serologie gilt.

Dieser im Vergleich zur Serumreaktion zeitlich weniger stereotype Verlauf der intrathekalen Immunglobulinbildung ist die empirische Basis für die differentialdiagnostische Bedeutung von Immunglobulinmustern in Quotientendiagrammen ^{/3,5/} (Abb. 54-15 und Abb. 54-17).

Reaktionstypen und Dominanz

Wie bei der Reaktion des spezifischen Immunsystems sind die drei Immunglobulinklassen, G, A und M in unterschiedlichem Ausmaß an der lokalen, intrathekalen Antikörpersynthese beteiligt. Da die Mengen lokal gebildeter Immunglobuline (Ig_{Loc} in Tab. 46-8) sehr verschieden sind und in der überwiegenden Zahl von Fällen IgG quantitativ die dominierende Immunglobulinklasse ist, ist es ratsam, ein relatives Mass für die Intensität der intrathekal synthetisierten Ig-Klassen zu verwenden, z. B. die intrathekale Fraktion, Ig_{IF} . Der Vergleich der unterschiedlichen Relevanz von Ig_{Loc} und Ig_{IF} ist unter 46.16 dargestellt. Damit lassen sich Ein-, Zwei- und Drei-Klassen-Reaktionen nach der (relativen) Dominanz einer Ig-Klasse charakterisieren.

Die Charakterisierung nach Reaktionstypen macht für differentialdiagnostische Zwecke Sinn, wie in Tab. 46-9 gezeigt. Dies ist letztlich auch die Basis für die Erkennung von Immunglobulinmustern in der graphischen Darstellung der Quotientendiagramme mit krankheitstypischen Kombinationen (Abb. 46-15 bis 46-17).

Dauer der intrathekalen Immunreaktion

Die humorale Immunreaktion im ZNS bildet sich bei einigen Infektionskrankheiten mitunter nur außerordentlich langsam zurück, auch wenn der Kranke mit

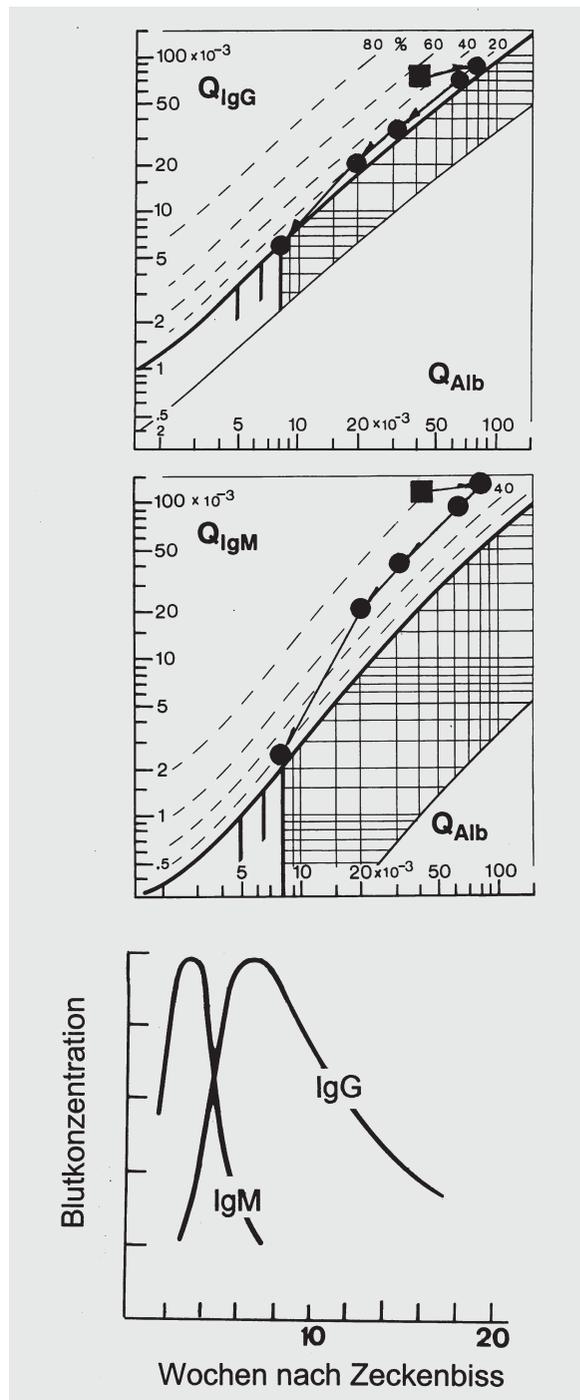


Abbildung 46-11 Zeitverlauf der Liquorproteindaten eines Patienten mit Neuroborreliose ^{/35/}. Der Patient wurde 3 (■), 4, 6, 10, 16 und 83 Wochen nach Zeckenbiss punktiert. Die Zellzahlen waren 132/ μ l, 100/ μ l, 39/ μ l, 90/ μ l, 15/ μ l, 3/ μ l entsprechend den Punktionsdaten: AI (IgM) = 31, Borrelien-AI (IgG) = 42 zum Zeitpunkt der ersten diagnostischen Punktion (■). Die intrathekale Fraktion von IgM ($Ig_{M_{IF}}$) ist konstant zwischen der 4. und 16. Woche nach dem Zeckenbiss (Punktion 2-5). Die von Anfang an dominante IgM-Klassenreaktion im Gehirn bei dieser Erkrankung bleibt über längere Zeiträume größer als die IgG-Klassenreaktion. Es gibt also keinen eindeutigen Isotypen-Switch im Gehirn, wie dies für die Blutwerte desselben Patienten im unteren Diagramm gezeigt wird ^{/5/}. Die relativen Serumkonzentrationen von IgM und IgG hängen sehr stark von der Zeit nach der Infektion ab mit einem Isotypen-Switch zwischen der 2. und 4. Woche. Diese Proteindynamik im Blut wird durch die Auswertung als Liquor/Serum-Quotienten für die Beurteilung der Dynamik der intrathekalen Synthese nicht relevant (ein ansteigender Blut-IgM-Wert führt zu einem ansteigenden Liquor-IgM-Wert, aber der Quotient bleibt konstant).

Tabelle 46-8 Vergleichende Darstellung der intrathekalen Ig-Klassenreaktion. Der intrathekale Beitrag zur absoluten Liquorkonzentration $IgG_{Loc} = (Q_{Ig} - Q_{Lim}) \times Ig(\text{Serum}) \text{ mg/l}$, im Vergleich zur intrathekalen Fraktion als relativem Wert, $Ig_F = I g_{Loc} / I g_{CSF} \times 100 (\%)$

Parameter	Alb	IgG	IgA	IgM	
CSF	mg/l	1.440	819	113	171
Serum	g/l	36	12,6	2,7	1,8
$Q \times 10^3$		40	65	42	92
$Q_{Lim} \times 10^3$		–	35,6	27,9	20,7
Ig_{Loc}	mg/l	–	370,4	38,1	133,7
Ig_F	%	–	45	34	78

Erfolg behandelt wurde und die Krankheit überwunden ist. So wurde 19 Jahre nach einer Herpes-Enzephalitis und 22 Jahre nach einer erfolgreich behandelten progressiven Paralyse (Neurosyphilis) noch eine intrathekale Antikörpersynthese mit pathologischen AIWerten gefunden. Eine erneute Behandlung ist hier also nicht erforderlich, normale Zellzahlen vorausgesetzt. In Abb. 46-12 ist dieser über Jahrzehnte exponentiell abfallende Konzentrationsverlauf der intrathekalen Antikörpersynthese (IgG_{Loc}) für Neurosyphilis gezeigt. Bei der in Abb. 46-11 gezeigten Neuroborreliose ist trotz vollständiger Genesung bei der Kontrollpunktion nach fast 2 Jahren noch eine humorale Immunreaktion mit oligoklonalem IgG und erhöhtem Borrelien-Antikörper-Index zu finden ^{/35/}. Die Beobachtung dieses exponentiellen Konzentrationsabfalls einer Antikörpersynthese gegen ein ursächliches Antigen nach Ende der Krankheitsphase wird nur deshalb im Liquor einfacher beobachtbar als im Blut, weil sich die Immunreaktion im ZNS auf der Basis einer niedrigeren Gesamt-Antikörperkonzentration im Liquor darstellt. Dies gilt sowohl für die qualitativen Verfahren für oligoklonales IgG ^{/37/}, als auch für die quantitativen wie den Antikörper-Index ^{/38, 39/}.

46.9.2 Oligoklonales IgG

Jede Immunreaktion ist wie beschrieben polyspezifisch, aber auch oligoklonal. Der Begriff oligoklonales IgG stammt aus einer Zeit, als diese Zusammenhänge noch nicht klar waren. Die unterschiedliche Spezifität der einzelnen Banden ist mit Western Blot belegt ^{/37/}. Als internationaler Konsens wird der Nachweis von oligoklonalem IgG mit isoelektrischer Fokussierung und

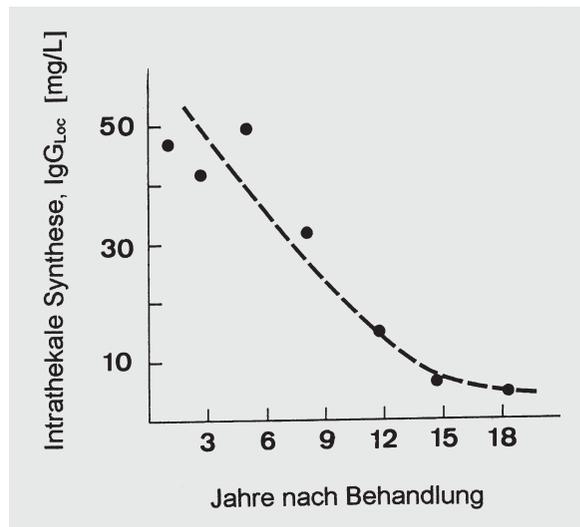


Abbildung 46-12 Verzögerte Normalisierung der intrathekalen Immunreaktion bei sieben Patienten mit Neurosyphilis. Die Liquorpunktionen stammen von verschiedenen Zeiten nach Beginn der akuten Erkrankung mit jeweils erfolgreicher Therapie. Daten von Patienten in der akuten Phase der Neurosyphilis sind in Abb. 46-15 dargestellt.

nachfolgender Immundetektion empfohlen ^{/11/}. Die Interpretationskriterien Typ 1 bis 5 sind in Abb. 46-20 dargestellt.

Methodische Nachweisempfindlichkeit

Bereits ein Anteil von 0,5% des intrathekalen IgG am Gesamt-IgG im Liquor ist durch isoelektrische Fokussierung als oligoklonales IgG nachweisbar. Verfahren, die eine normale Elektrophorese, d.h. keine isoelektrische Fokussierung für die Auftrennung der Immunglobulinfraktion anwenden, sind definitionsgemäß nicht geeignet, oligoklonales IgG darzustellen. Sie sind insbesondere methodisch unempfindlicher.

Qualitativer versus quantitativer IgG-Nachweis

Intrathekale IgG-Fraktion: Die Berechnung der intrathekalen IgG-Fraktion (IF), bezieht sich auf die Obergrenze des statistisch definierten Referenzbereiches aus den Daten eines großen Kollektivs. Dagegen wird bei der Isoelektrofokussierung das Liquor-IgG-Profil des einzelnen Patienten mit dem der eigenen Serumprobe verglichen. Das bedeutet, dass eine aus dem ZNS stammende IgG-Fraktion evtl. bis zu 200% der aus dem

Tabelle 46-9 Humorale Immunreaktionsmuster im ZNS zum Zeitpunkt der ersten Liquorpunktion

Reaktionstyp	Krankheit
Kein IgG, IgA, IgM	Frühe bakterielle Meningitis und Virusenzephalitis, Guillain-Barré-Polyradiculitis
IgG-Dominanz	Multiple Sklerose (seltenes Auftreten von IgM_{IF} , 20%, und IgA_{IF} , 9%) Neurosyphilis (Zwei-Klassen-Reaktion, gelegentlich erhöhte IgM_{IF} , kein IgA_{IF}) Chronische HIV-Enzephalitis (Ein-Klassen-Reaktion)
IgA-Dominanz	Neurotuberkulose (IgA isoliert oder mit schwacher IgG-und/oder IgM-Reaktion) Hirnabszess Adrenoleukodystrophie
IgM-Dominanz	Neuroborreliose ($IgM_{IF} > IgA_{IF} > IgG_{IF}$) Mumps-Meningoenzephalitis (Drei-Klassen-Reaktion) Non-Hodgkin-Lymphom mit ZNS-Beteiligung (Ein-Klassen-Reaktion, z.B. isolierte $IgM_{IF} > 0$) Neurotrypanosomiasis (Drei-Klassen-Reaktion)
IgG + IgA + IgM ohne Dominanz	Opportunistische Infektionen bei Immunschwäche (CMV, Toxoplasma)

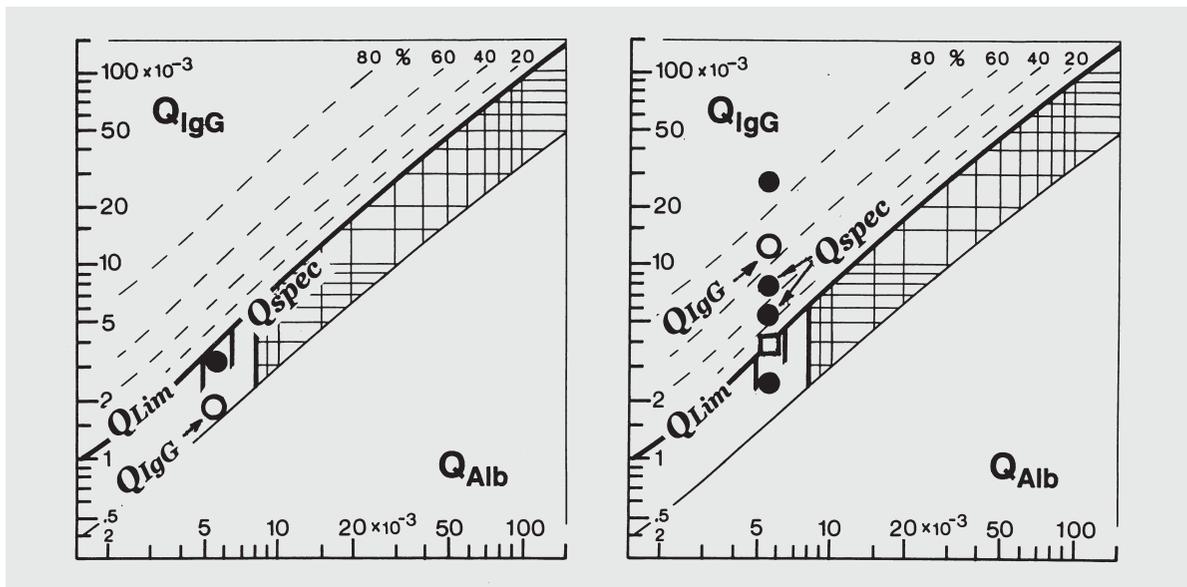


Abbildung 46-13 Interpretationsbasis für intrathekale Antikörper im Liquor.

(a) Die Liquor/Serum-Daten des Patienten mit einer Zoster-Ganglionitis waren $Q_{Alb} = 6,0 \times 10^{-3}$, $Q_{IgG} = 1,7 \times 10^{-3}$ und der spezifische Quotient $Q_{VZV} = 3,3 \times 10^{-3}$. Der entsprechende Antikörper-Index ist dann $VZV-AI = 1,9$. In diesem Fall mit $Q_{IgG} < Q_{Lim}$ wurde die Gleichung $AI = Q_{spez} / Q_{IgG}$ gewählt. (b) Die Daten des Multiple Sklerose-Patienten waren $Q_{Alb} = 5,0 \times 10^{-3}$, $Q_{IgG} = 11,6 \times 10^{-3}$, $Q_{Lim} = 3,5 \times 10^{-3}$, $Q_{Masern} = 22,4 \times 10^{-3}$, $Q_{Röteln} = 8,2 \times 10^{-3}$, $Q_{VZV} = 5,9 \times 10^{-3}$ und $Q_{HSV} = 2,8 \times 10^{-3}$. Die entsprechenden Antikörper-Indexwerte mit Bezug auf Q_{Lim} statt Q_{IgG} waren: Masern-AI = 6,4; Röteln-AI = 2,3; VZV-AI = 1,8 und HSV-AI = 0,8 (Tab. 46-10). Bei einer polyspezifischen IgG-Synthese ($Q_{IgG} > Q_{Lim}$) würde der Bezug von Q_{spez} auf Q_{IgG} falsch negative Interpretationen für den Röteln-AI und VZV-AI ergeben. Im Allgemeinen ist ein Wert von Q_{spez} oberhalb der 30%-Linie im Diagramm ($Q_{spez} \geq 1,5 \times Q_{Lim}$) repräsentativ für einen pathologischen Antikörper-Indexwert ($\geq 1,5$).

Blut stammenden Fraktion (z. B. bei Q_{Low} gelegen in Abb. 46-5) betragen, um statistisch signifikant über die Obergrenze (Q_{Lim}) des Referenzbereichs zu kommen. Dadurch wird z. B. bei der multiplen Sklerose (MS) nur in 75% der Fälle eine intrathekale IgG-Fraktion gefunden, aber in 98% der Fälle ist oligoklonales IgG nachweisbar. Eine quantitative Methode (IgG-Index oder IF) kann für die Diagnose der MS den Nachweis des oligoklonalen IgG nicht ersetzen.

Antikörperindex

Die hohe diagnostische Sensitivität von oligoklonalem IgG wie bei der MS ist nur erreichbar bei lang anhaltenden chronischen Prozessen, bei denen für längere Zeiträume oligoklonales IgG im Gehirn produziert wird. Dagegen kann bei akuten Erkrankungen^{46/} der spezifische Antikörper-Index wesentlich empfindlicher sein als der Nachweis von oligoklonalem IgG. So ist z. B. bei der Zoster-bedingten Fazialisparese (Abb. 46-13 und Abb. 46-16a) kein oligoklonales IgG nachweisbar (50% der Fälle), aber eine intrathekale Synthese von VZV-Antikörpern ist per Definition in fast 100% der Fälle nachweisbar (Tab. 46-10). Demzufolge schließt die Abwesenheit von oligoklonalem IgG eine humorale Immunreaktion nicht aus.

46.9.3 Antikörper-Index und intrathekale Synthese spezifischer Antikörper

Der Nachweis von intrathekal gebildeten Antikörpern wird am empfindlichsten mit dem korrigierten Antikörper-Index durchgeführt. Abb. 46-13 zeigt zwei Beispiele: Die Zosterganglionitis mit $Q_{Lim} > Q_{IgG}$ (keine Korrektur) und eine MS mit einer stark ausgeprägten polyspezifischen Immunreaktion ($Q_{IgG} > Q_{Lim}$). Die

Korrektur der AI-Berechnung durch Bezug auf Q_{Lim} statt auf Q_{IgG} (Tab. 46-10) führt zu einer um 40% höheren Sensitivität, d. h. ohne Korrektur wären 40% der MRZ-AI-Nachweise bei MS falsch-negativ^{44/}. In Tab. 46-10 sind einige Beispiele akuter und chronischer Erkrankungen dargestellt.

SSPE: Bei dieser durch Masern verursachten Infektion des ZNS wird ein relativ hoher Antikörper-Index gefunden, der jedoch nicht eindeutig beweisend für die SSPE ist, da auch bei einer polyspezifischen Mitreaktion, z. B. bei MS, ähnlich hohe AI-Werte gefunden werden können (Tab. 46-7). Nur mit der spezifischen Fraktion FS ist es möglich eine Antikörpersynthese gegen das ursächliche Antigen zu identifizieren (siehe 46.8.4 und Tab. 46-7).

Zoster-Ganglionitis (Fazialisparese): Sie ist durch Varizella-Zoster-Virus bedingt und hat bei einem sonst völlig normalen Liquorbefund (Abb. 46-13 und Abb. 46-16a) auch ohne oligoklonales IgG als einziges Zeichen einen erhöhten VZV-AI-Wert von 2,1 (Tab. 46-10, Abb. 46-13).

HSV-Enzephalitis: Bei dieser wird 1–2 Wochen nach Beginn der Erkrankung eine humorale Immunreaktion erkennbar, die sich auch im Nachweis von oligoklonalem IgG äußert (Tab. 46-10). Zusammen mit dem auch mengenmäßig dominierenden Herpes simplex-Antikörper und einem AI-Wert von 37,9 wird begleitend eine VZV-Antikörpersynthese beobachtet (VZV-AI von 13,0). Auch hier hilft die Höhe der absoluten Konzentration (Titer oder Fs in Tab. 46-7), um zu entscheiden, welcher der beiden Parameter das ursächliche Antigen repräsentiert.

HIV-Infektion: Es wird einmal Stadium II mit einer rei-

Tabelle **46-10** AI-Werte bei entzündlichen neurologischen Erkrankungen des ZNS

	SSPE	Zoster-Ganglionitis	HSV-Enzephalitis	HIV Stufe II	HIV Stufe III	MS	Neuroborreliose akut	Neuroborreliose chronisch
Masern-V	23,5	0,9	1,0	0,9	1,1	6,4	0,8	5,4
Röteln-V	0,9	1,0	0,9	1,0	0,9	2,3	1,0	1,8
VZV	1,0	2,1	13,0	1,1	1,0	1,8	0,9	2,7
HSV	1,1	0,9	37,9	0,9	1,1	0,8	1,0	1,0
HIV				5,4	4,2			
Toxoplasma	–	–	–	–	4,8	2,2		
Borreliose (IgG)		1,0					25,3	3,3
Borreliose (IgM)		1,1					124,0	n.n.

Die kursiv gedruckten Zahlen sind pathologische Werte (AI > 1,4).

Subakute Sklerosierende Panenzephalitis (SSPE), Herpes simplex-Enzephalitis (HSV-Enzephalitis), HIV-Enzephalopathie – Phase Walter Reed 2 und 6 (WR2 und WR6), Multiple Sklerose (MS), Neuroborreliose (akuter und chronischer Verlauf der Erkrankung). n.n., nicht nachweisbar.

nen HIV-Enzephalopathie und Stadium III mit einer opportunistischen Toxoplasma-Infektion des ZNS dargestellt (Tab. 46-10). In beiden Fällen wird oligoklonales IgG gefunden. Während bei der opportunistischen Infektion eine Drei-Klassen-Immunreaktion gefunden wurde mit Schrankenstörung (Abb. 46-16c), ist bei dem Fall im St. II der IgG-Quotient unterhalb der Diskriminierungslinie (Q_{Lim}).

Masern-, Röteln- und Varizella Zoster-Antikörper-Synthese (MRZ-Antikörperreaktion): Der Nachweis einer intrathekalen Synthese von Antikörpern gegen diese Viren bei chronischen Erkrankungen (Tab. 46-10, Abb. 46-1), wie z. B. bei MS, Lupus erythematodes mit Beteiligung des ZNS^{/47/} oder einer chronischen Neuroborreliose (Tab. 46-10), ist von besonderer diagnostischer Bedeutung^{/40, 46/}. Die MRZ-AI-Werte des MS-Falls sind auch im Diagramm in Abb. 46-13 dargestellt. Die chronische Neuroborreliose, die nicht aus der akuten Form hervorgeht, ist mit einer dominanten IgG-Klassenreaktion und einer MRZ-Reaktion bei erhöhtem Borrelien-AI (IgG) von 3,3 deutlich von einer akuten Form unterscheidbar.

46.10 Zytologie

Das Liquormilieu muss wegen seines geringen Eiweißgehaltes als sehr zellfeindlich angesehen werden. Daher müssen die Zellzählung und die Zellpräparation möglichst schnell nach der Punktion erfolgen. Schon nach kurzer Zeit gehen viele Liquorzellen zu Grunde, besonders schnell die aktivierten Zellformen wie Granulozyten, Monozyten oder Tumorzellen^{/48, 50/}.

Zellzahl im Liquor

Bis 4 Zellen/ml (Leukozyten) im lumbalen Liquor gelten als normal. Die früher in Deutschland übliche Angabe in Drittelzellen (Zellen pro 3 ml Zählkammervolumen) sollte verlassen werden. Im internationalen Rahmen wird auch z. B. $4 \times 10^6/l$ (identisch mit der weniger verständlichen Bezeichnung 4 Mpt) als Dimension angegeben.

Differentialzellbild im Liquor

Die morphologische Beurteilung der Liquorzellen ist ein unverzichtbarer Bestandteil in der Diagnostik von Erkrankungen des ZNS^{/48-50/}. Mit Hilfe der Zytocentrifuge und Zellanreicherungsverfahren ist es möglich

geworden, auch bei Liquores mit normaler Zellzahl mehrere Präparate gut erhaltener Zellen herzustellen. Auch bei normaler Zellzahl sollte auf eine Zelldifferenzierung nicht verzichtet werden, die einen Hinweis auf pathologische Prozesse geben kann. Selbst bei einer bakteriellen Meningitis wurden in 5% der Fälle normale Zellzahlen berichtet (Tab. 46-11). Neben der Pappenheim-Färbung als Grundprogramm können Präparate für immunzytochemische Methoden sowie für Bakterienfärbungen hergestellt werden.

Im normalen, lumbal entnommenen Liquor kommen regelmäßig Lymphozyten und Monozyten vor, selten Erythrozyten und Granulozyten, die grundsätzlich artifiziell bedingt sind. Alle Transformationsstufen, wie Vergrößerung des Kerns und des Zytoplasmas oder Basophilie, kommen im normalen Liquor nicht vor.

Monozyten: Es handelt sich um inaktive Zellen des Phagozytose-Systems. Sie sind hämatogenen Ursprungs und 2–3mal so groß wie Lymphozyten.

Plasmazellen: Sie kommen im normalen Liquor nicht vor, treten sie auf, sind sie stets auf eine entzündliche Reaktion hinweisend. Plasmazellen und ihre lymphozytären Vorstufen werden im Verlauf von Viruserkrankungen des ZNS, bei Lues, Tbc, Meningitis oder MS gefunden.

Aktivierete B-Lymphozyten: Es handelt sich um eine Zwischenform von B-Lymphozyt und Plasmazelle. In der Regel sind sie mit dem Nachweis von Plasmazellen gekoppelt, d. h. sie haben keine höhere diagnostische Sensitivität und ihr Nachweis wurde deshalb als Routinemethode wieder verlassen^{/1/}.

Makrophagen: Sie dienen der Eliminierung fremder Zellen, Bakterien, Viren oder Pigmente. Je nach phagozytiertem Material werden Bakteriophagen, Leukophagen, Erythrophagen, Lipophagen, Pigmentophagen unterschieden.

Tumorzellen, Lymphomzellen und allgemein neoplastische Zellen: Ihre Differenzierung ist ein wichtiger Bereich der Liquorzytologie, bedarf aber besonderer Erfahrung.

Krankheitsphasen-bedingte Veränderungen des Differentialzellbilds

Bei akuten Infektionen des Gehirns werden drei Stadien abgrenzt^{/22/}: Neutrophile Initialphase, mononukle-

Tabelle 46-11 Muster der Liquordaten bei neurologischen Erkrankungen und Häufigkeit pathologischer Werte (%) zum Zeitpunkt der diagnostischen Lumbalpunktion. Typische Daten sind in kursiver Schrift dargestellt.

Erkrankung	Zellzahl/ μL				Lactat ($> 3,5$ mmol/l)	Schrankenfunktion			Intrathekale Fraktionen ($> 0\%$)			Spez. Antik.	Optionale Tests	
	< 5	5–30	30–300	> 300		$Q_{\text{Alb}} \times 10^3$ < 8	8–25	> 25	IgG_{IF}	(oligo)	IgA_{IF}			IgM_{IF}
Bakterielle Meningitis	$< 5^{\text{a}}$	5	20	70*	90		100				20 ^{b)}		I, II, V	
Neuroborreliose		10	60	30 ($< 900/\mu\text{l}$)		60	40	38	(63)	33	75	1	I	
Neurotuberkulose		10	80	10 ($< 500/\mu\text{l}$)	80		100	15	(20)	85	30		II, III	
Neurosyphilis	50	40	10			70	30	0–5	85 ($Q < 15$)	(90)	35	44	2	I, V
HSV-Enzephal.	4		96				100					3	I, III	
VZV-Meningitis			60	40 ($< 600/\mu\text{l}$)		10	90		15	(15)		4	I, III	
VZV-Ganglionitis	20	30	50			90	10		15	(30)		5		
HIV-Enzephalitis:														
– St. I, II	60	40				85	15		10	(30)		6	I, VI	
– St. III	20	80				40	60		20	(45)		6	I	
Opportunist. Infektionen	60	30	10			25	75		50	(50)	50	50	7	I, III
Multiple Skler.	40	55	5 ^{c)}			90	10		72	(98)		40	8	I
Guillain-Barré-Polyrad.	80	20 ^{d)}					100							
Neurodege. Erkrankung	100						100			(5) ^{e)}			VII	
Creutzfeldt-Jakob-Erkr.	100					80	20			(7) ^{e)}			V	

* In 40% der Fälle $> 2.000/\mu\text{l}$

a) Seltene Fälle (sog. apurulente Meningitis), z.B. bei früherer Punktion einer Meningokokken-Meningitis mit Bakteriämie, der bereits wenige Stunden später ein starker Einstrom neutrophiler Granulozyten folgt.

b) Erregerabhängig (z.B. bei Meningo- oder Pneumokokken), kann auf Abszess hindeuten.

c) Maximal $90/\text{ml}$ ($2\% > 40/\text{ml}$).

d) Nur in der Frühphase der Erkrankung leichte Pleozytose möglich (Q_{Alb} niedrig).

e) Wenige Patienten mit degenerativen Erkrankungen haben eine humorale Immunreaktion, die entweder als Narbe einer früheren Erkrankung oder als zufällige Kopplung mit einer anderen aktuellen Erkrankung zu interpretieren ist.

1 Borrelienspezifischer Antikörper-Index (IgG- und IgM-Klasse).

2 Treponemenspezifischer Antikörper-Index.

3 HSV-Antikörper-Index nicht vor 6–7 Tagen nach Krankheitsbeginn erhöht. Antigennachweis (PCR) früher erfolgreich.

4 VZV-AI erhöht in 100% der Fälle, per Definition.

5 In 100% der Patienten war der VZV-AI erhöht.

6 HIV-Antikörper-Index ist in 50–90% der Fälle, je nach Stadium, erhöht.

7 Antikörperindex für Toxoplasma oder CMV.

8 Masern-, Röteln- und/oder VZV-Antikörper-Index ist in 90% der definitiven MS-Fälle erhöht. DD-Autoimmunerkrankungen mit ZNS-Beteiligung.

I) Differentialzellbild; II) Bakterienkultur; III) DNA- oder RNA-Nachweis mit PCR; IV) Neuronenspezifische Enolase, Protein 14-3-3 und Tau-Protein im Liquor; V) Gramfärbung; VI) β_2 -Mikroglobulin als Aktivierungsmarker; VII) Tau-Protein (erhöht) und β -Amyloid 1–42 (erniedrigt).

äre Phase, humorale Tertiärphase (Abb. 46-14).

Je nach Akuität der Erkrankung liegt die Erstpunktion zu verschiedenen Zeitpunkten in diesem Ablauf. Das Differentialzellbild ist häufig der einzige unabhängige Liquorparameter zur Charakterisierung der Akuität eines ZNS-Prozesses und zur Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Erkrankungsursache.

Neutrophile Zellreaktion (Granulozyten): Sie beherrscht alle sich rasch entwickelnden bakteriellen Meningitiden, bei denen innerhalb von wenigen Stunden Leukozyten in einer Zahl von $10\text{--}20 \times 10^9/\text{l}$ aus dem Blut durch Chemotaxis einwandern können (Tab. 46-5). Die Veränderungen klingen in der Regel bei frü-

her und gezielter antibiotischer Behandlung rasch ab. Die Zellzahl halbiert sich innerhalb von 24 h. In den Vordergrund treten zu Makrophagen entwickelte Monozyten, die Bakterien und später auch Granulozyten phagozytieren. Mit dem fast völligen Verschwinden der Granulozyten setzt die Reparationsphase mit der Zunahme der kleinen inaktiven Lymphozyten ein.

Lymphozytäre Zellreaktion: Bei Virusinfektionen der Meningen findet man in der Regel bei der ersten Punktion eine rein lymphozytäre Reaktion aller Transformationsstufen, wie Lymphozyten in Teilung, Plasmazellen neben Granulozyten und Makrophagen. Häufig finden sich unter den Zellen aktivierte B-Lymphozy-

ten und Plasmazellen, deren Anteil mit der Pleozytose am Ende der ersten Krankheitswoche abfällt. Die Abnahme der lymphozytären Reizformen und die Zunahme der Monozyten und Makrophagen zeigt das Ende der Meningitis mit einer Phase vermehrter kleiner Lymphozyten an. Virusinfektionen der Meningen können aber auch bei früher Punktion eine neutrophile Reaktion zeigen.

Zellen im blutigen Liquor

Die ersten Zeichen einer Phagozytose stellen sich etwa 2 h nach dem Eintritt des Bluts in den Liquorraum ein. Es sind Monozyten, die eine Aktivierung des Zytoplasmas erkennen lassen und mit der Phagozytose der Erythrozyten beginnen. 12–18 h nach Einsetzen der Blutung treten zahlreiche Makrophagen in lockeren Verbänden auf. Die Erythrozyten lagern sich um diese Phagen und werden innerhalb weniger Stunden von Zytoplasmapseudopodien der Phagen umschlossen. Dann beginnt der enzymatische Abbau des Hämoglobinsmoleküls. Die Erythrozyten verlieren ihre Eigenfarbe und erscheinen als optisch leere Vakuolen. Etwa am 5. Tag nach der Blutung ist das Hämosiderin im Zytoplasma als dunkel-braune bis blauschwarze Granula nachweisbar. Am Tag 11–12 erscheint das eisenfreie goldgelbe Hämatoidin im Zytoplasma. Hämatoidin-Phagozyten haben oft eine lange Überlebensdauer von bis zu 6 Monaten ^{/48, 49/}.

46.11 Klinische Relevanz krankheits-typischer Liquordaten-Muster

Mit der Einführung eines integrativen Befundberichts und der Entwicklung von Quotientendiagrammen für die Darstellung der intrathekalen Immunglobulinmuster ist eine wissenschaftliche Interpretation der Liquordaten möglich geworden.

Diagnostische Punktion

Basis der krankheitsbezogenen Datenmuster ist die diagnostische Erstpunktion. Darunter wird derjenige Punktionstermin verstanden, an dem der erfahrene Kliniker punktiert. Ungefähr in folgenden Zeiträumen nach Beginn der Erkrankung wird der Patient punktiert ^{/22/}:

- | | |
|--------------------------|--|
| – Eitrige Meningitis | Tag 1–2 |
| – Virale Meningitis | Tag 3–5 |
| – Tuberkulöse Meningitis | Woche 1–3 |
| – Herpes-Enzephalitis | Tag 5–7 nach Beginn des gipfalen Stadiums |
| – Neuroborreliose | Woche 2–4 nach Beginn des myalgischen Stadiums |

Zusammen mit dem krankheitsbezogenen Muster einer intrathekalen IgG-, IgA- oder IgM-Synthese wird auch der Zustand der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (normaler oder reduzierter Liquorumsatz) berichtet. Ergänzende Liquorparameter (Zellzahl, Lactat, oligoklonale Banden, Antikörper-Index usw.) sind, soweit sie relevant für die diagnostische Empfindlichkeit und Spezifität sind, ebenfalls Teil des Befundmusters (Abb.

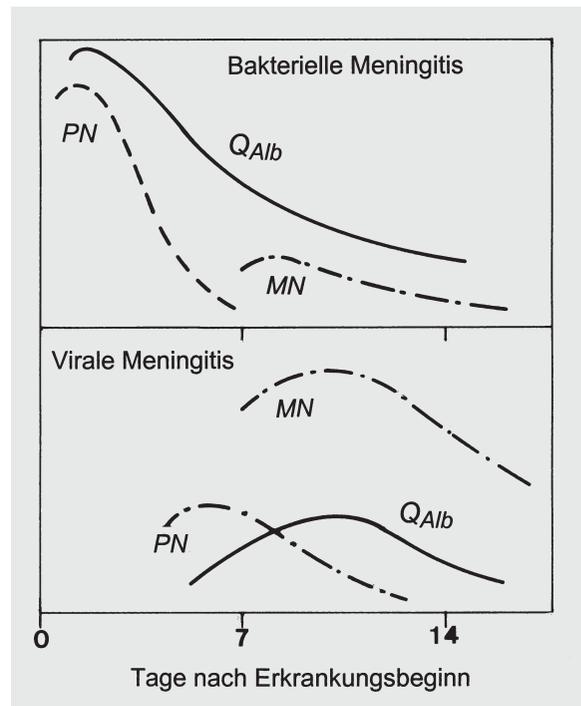


Abbildung 46-14 Änderung des Differentialzellbilds im Anfangsstadium der bakteriellen und viralen Meningitis für die polynukleären Leukozyten (MN). Als Maß für die Blut-Liquor-Schrankenfunktion ist der Liquor-Serum-Albuminquotient (Q_{Alb}) mit angegeben. Zellzahlen und Albuminquotient sind nicht maßstäblich dargestellt. Prototypischer Verlauf akut-entzündlicher Erkrankungen des Zentralnervensystems. PN, polynukleäre Leukozyten; MN, mononukleäre Leukozyten.

46-1). Eine klinisch relevante Übersicht zur Häufigkeit der einzelnen pathologischen Parameter bei den wichtigsten neurologischen Erkrankungen ist in Tab. 46-11 dargestellt. Darin sind auch die Parameter einer erweiterten Spezialanalytik angegeben. Dadurch wird letztlich die Parameterbasis für das Muster gelegt.

46.11.1 Bakterielle versus virale Infektion

Jeder Kranke mit einem akuten meningitischen Syndrom (Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber, Nackensteife) muss lumbalpunktiert werden, wenn keine Einklemmungsgefahr besteht ^{/1/}. Der Verlauf einer eitrigen Meningitis ^{/51/} ist zwar in der Regel foudroyanter, und die Hirnrinde wird rascher in den entzündlichen Prozess einbezogen als bei einer Virusmeningitis (Krampfanfälle, Bewusstseinstörung), die Differentialdiagnose, ob eine bakterielle oder virale Ursache vorliegt, ist aber in der frühen Phase ohne Liquoruntersuchung nicht zu entscheiden ^{/22/}.

Bei bakteriellen Infektionen werden zum Zeitpunkt der ersten diagnostischen Punktion typische Befundmuster (Tab. 46-11, Abb. 46-15 und 46-17) beobachtet:

- Neuroborreliose (Drei-Klassenreaktion mit IgM-Dominanz).
- Neurosyphilis (Ein- oder Zwei-Klassenreaktion bei Abwesenheit einer IgA-Synthese).
- Neurotuberkulose mit dominanter IgA-Synthese (neben IgG).

Die Virusinfektionen des ZNS zeigen gewöhnlich ein einheitlicheres Muster in der Liquordiagnostik als bak-

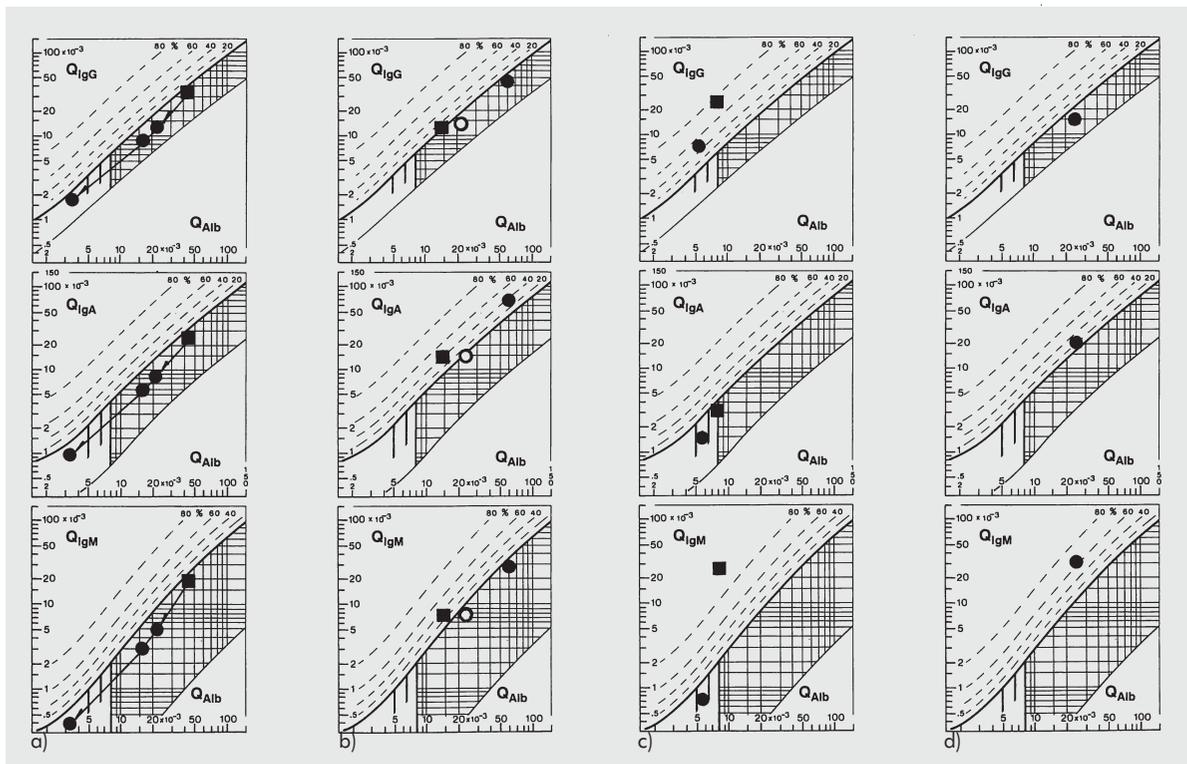


Abbildung 46-15 Liquor/Serum-Quotientendiagramme für IgG, IgA, IgM bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen.

a) Zeitverlauf der Liquorproteinendaten eines Patienten mit Meningokokken-Meningitis. Der Patient wurde an den Tagen 1 (■), 3, 6 und 13 punktiert. Die Zellzahlen waren 7.250/ μ l, 2.730/ μ l, 213/ μ l und 2/ μ l entsprechend den Punktionsdaten. (■) stellt die diagnostisch relevante Erstpunktion dar. Die Therapie begann am Tag der Aufnahme, der klinische Verlauf war komplikationslos.

b) Proteindaten bei Neurotuberkulose. Beim Patienten 1 (○) war die dominante IgA-Synthese anhand einer intrathekalen IgA-Fraktion $IgA_{IF} = 35\%$ direkt erkennbar. Beim Patienten 2 (○) ist die intrathekale IgA-Synthese nur anhand des Verhältnisses $Q_{IgA} > Q_{IgG}$ eindeutig erkennbar bei einem Q_{IgA} -Wert, der noch im Grenzbereich der Diskriminierungslinie liegt ($Q_{Alb} = 24 \times 10^{-3}$, $Q_{IgG} = 13,9 \times 10^{-3}$, $Q_{IgA} = 17,1 \times 10^{-3}$, $Q_{IgM} = 8,0 \times 10^{-3}$). Beim Patienten 3 (■) ist zusätzlich eine intrathekale IgM-Synthese nachweisbar. Die Punktion wurde 1 Woche nach Therapiebeginn durchgeführt.

c) Daten von Patienten mit einer Neurosyphilis. Die beiden Patienten mit Neurosyphilis sind repräsentativ für eine meningo-vaskuläre Verlaufsform (●) mit reiner IgG-Synthese ($IgG_{IF} = 30\%$) und eine parenchymatöse Verlaufsform (■) (progressive Paralyse) mit einer dominanten intrathekalen IgM-Synthese ($IgM_{IF} > 80\%$) neben einer ebenfalls intensiven intrathekalen IgG-Synthese ($IgG_{IF} = 80\%$). In beiden Fällen ist eine IgA-Synthese nicht beobachtbar.

d) Neuroborreliose. Typisches Muster einer Neuroborreliose mit einer dominanten IgM-Klassenreaktion, Blut-Liquor Schranken-funktionsstörung, erhöhter Zellzahl (336/ μ l) und normalem Lactat (< 2,1 mmol/l). Dieses Muster hat eine diagnostische Sensitivität von 70% bei einer diagnostischen Spezifität von 96% (bereits vor dem Nachweis der intrathekalen Borrelien-Antikörper-Synthese ^{/35/}; weitere Beispiele in Abb. 46-1 und Abb. 46-5.

terielle Infektionen (Abb. 45-16). Die hauptsächlichen Unterschiede sind normale Lactatwerte im Liquor, die Abwesenheit einer IgA-Synthese zum Zeitpunkt der ersten diagnostischen Punktion und eine schwächer ausgeprägte Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung. Die üblicherweise niedrigeren Zellzahlen bei Virusinfektionen sollten differentialdiagnostisch nicht überbewertet werden, da bakterielle Infektionen ähnlich niedrige Zellzahlen haben können (Tab. 46-11). Das Differentialzellbild mit einem dominant granulozytären Muster bei bakteriellen und einem mehr mononukleären Muster bei viralen Infektionen ist deshalb hilfreicher für die Differentialdiagnose.

46.11.2 Bakterielle Meningitis

Der frühe, starke Anstieg der Totalprotein-Konzentration im Liquor zusammen mit einer hohen Zellzahl (> 500/ml) und einem Lactatwert > 3,5 mmol/l im Liquor (oder erniedrigtem CSF/Serum-Glucoseverhältnis) ist die typische Datenkombination bei der bakteriellen Meningitis (Tab. 46-11 und Abb. 46-15a) ^{/51/}.

Für die Diagnose einer bakteriellen Meningitis ist eine differenzierte Analyse der Immunglobuline initial nicht notwendig, zumal zum meist sehr frühen Zeitpunkt der diagnostischen Erstpunktion noch keine humorale Immunreaktion zu erwarten ist (Abb. 46-15a) ^{/51/}. Diese in der Regel sehr frühe Punktion ist auch die Ursache für ein größeres Spektrum in der Zellzahl und der Albuminquotienten, die innerhalb weniger Stunden auf ein Vielfaches weiter ansteigen können (Tab. 46-5). Patienten mit einer antibiotischen Behandlung unmittelbar nach dem Beginn der klinischen Symptome genesen in der Regel ohne Entwicklung irgendeiner intrathekalen Immunreaktion (Abb. 46-15a).

Die Darstellung in Abb. 46-15a für einen solchen Patienten ist zum Verständnis der Verläufe in Quotientendiagrammen gedacht. Mit der in wenigen Tagen auftretenden Normalisierung der Blut-Liquor-Schranken-funktion und somit der Liquorflussgeschwindigkeit folgen die IgG-, IgA-, IgM-Quotienten mit abnehmenden Albuminquotienten der Hyperbelfunktion innerhalb des Referenzbereichs. Solche eindeutigen Muster werden bei Staphylokokken- oder Streptokokken-

Tabelle 46-12 Häufige Erreger der eitrigen Meningitis /^{22/}

N. meningitidis oder Meningokokken (gramnegative, überwiegend intrazelluläre Diplokokken)
S. pneumoniae oder Pneumokokken (grampositive, überwiegend extrazelluläre Diplokokken)
H. influenzae (kleine, überwiegend extrazelluläre, gramnegative Stäbchen)
E. coli und andere Enterobakterien (gramnegative Stäbchen)
Staphylo- und Streptokokken (grampositive Haufen- und Kettenkokken)
L. monocytogenes (grampositive Stäbchen)

Meningitiden ohne Ausnahme beobachtet. Wie aber in Tab. 46-11 dargestellt, gibt es erregerspezifische Ausnahmen. So wird eine intrathekale IgA-Synthese bei Meningokokken-Meningitiden und Pneumokokken-Meningitiden zum Zeitpunkt der diagnostischen Erstdiagnostik gesehen, jedoch in keiner der untersuchten Meningitiden liegt initial eine IgG- oder IgM-Synthese vor ^{3,8/}. Bei Patienten mit IgA-Synthese im Rahmen der Meningokokken-Meningitis waren keine klinischen Zeichen einer systemischen oder lokalen Reaktion außerhalb des ZNS vorausgegangen. Hierin unterscheidet sich die Gruppe der Patienten mit einer Pneumokokken-Meningitis, bei denen in 90% der Fälle eine klinisch erkennbare Infektion vorausgeht, z. B. eine Otitis media oder ein Cholesteatom. Differentialdiagnostisch wichtig ist, dass eine IgA-Synthese auch bei intrathekalen Abszessen, beim primären intrazerebralen Lymphom, insbesondere aber bei der Neurotuberkulose vorkommt (Abb. 46-15b). In der Kinderneurologie ist hier auch an die intrathekale IgA-Synthese bei der Adrenoleukodystrophie zu denken ^{52/}.

Hirnhernie und Abszess

Die entscheidende Frage bei der Differenzierung eines Rundherds, Entzündung oder Tumor, lässt sich oft mit Hilfe einer Liquoruntersuchung beantworten ^{22/}. Bei jedem Rundherd ist differentialdiagnostisch an einen Abszess ^{3/} zu denken. Im frühen Stadium ist jedoch nur ein begrenztes entzündliches Infiltrat zu sehen (Phlegmone) und erst nach Einschmelzung des Gewebes wird eine Ringstruktur mit hyperdensem Randsaum sichtbar. Die Bakterien können mit infizierten Emboli eingeschleppt werden oder aus der Umgebung einwandern. Sowohl der Infektionsweg als auch das Entwicklungsstadium beeinflussen die Liquorbefunde.

Der klinische Verdacht auf eine Hirnhernie wird durch einen Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum verstärkt, so dass sofort eine antibiotische

Tabelle 46-13 Lebensalter-bezogene Unterschiede der Infektionsursachen ^{22/}

Bakterien	Bevorzugtes Lebensalter
E. coli, coliforme Keime, Streptokokken B	Neugeborenes, Säugling
H. influenzae	Kinder
S. pneumoniae, S. aureus	Höheres Erwachsenenalter

Behandlung begonnen werden muss.

Ein entstehender Abszess verursacht zunächst eine reine Zellreaktion, die polynukleär, aber auch mononukleär sein kann. Die Pleozytose kann gering sein oder initial sogar fehlen, besonders wenn das Infiltrat vom punktierbaren Liquorraum weit entfernt, etwa im Frontalhirn liegt. Erst der Durchbruch in den Subarachnoidalraum erzeugt eine eitrige Meningitis. In der Regel ist der optimale Zeitpunkt für die antibiotische Therapie dann bereits verpasst. Die lokale Produktion von Immunglobulin ^{5/} ist erst in der 2. Woche nachweisbar.

Findet man trotz akuten Beginns der Krankheits-symptome bereits Hinweise für eine intrathekale Antikörperbildung ^{5/}, dann ist zu vermuten, dass die Bakterien langsam in das Parenchym eingedrungen sind und eine vorausgehende Reaktion mit plasmazellulärer Infiltration bewirkt haben. Mitunter wird besonders stark IgA synthetisiert, was auch für Tuberkulome gilt.

Epidurale Abszesse: Sie können zu einer lymphozytären Reaktion im Liquorraum führen, mitunter ist jedoch nur eine Schrankenstörung nachzuweisen, besonders bei spinaler Lokalisation.

46.11.3 Tuberkulöse Meningitis

Klinisch beginnt die Meningitis tuberculosa subakut und wird häufig übersehen ^{53/}.

Der Nachweis von Mykobakterien durch Ziehl-Neelsen-Färbung gelingt nur gelegentlich, der kulturelle Nachweis kommt zu spät. Mittels der Polymerase-Ketten-Reaktion gelingt der DNA-Nachweis in mehr als 80% der Fälle im Liquor ^{53/}. Durch spezielle PCR-Techniken sind falsch-positive Befunde vermeidbar ^{54/}. Auf diesem Hintergrund ist das typische Liquorbefundmuster ein hilfreicher Hinweis für die Diagnose.

Liquorbefundmuster: Dominante intrathekale IgA-Synthese (Abb. 46-15b) zusammen mit einer schweren Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung ($Q_{Alb} > 25 \times 10^{-3}$), einem moderaten Anstieg der Zellzahlen mit einem bunten Zellbild (neutrophile und eosinophile Granulozyten) in Kombination mit einer erhöhten Laktatkonzentration im Liquor legt den Verdacht auf eine Neurotuberkulose nahe.

Die Analyse der Datenmuster (Abb. 46-15 und Tab. 46-11) ist durch die PCR nicht überflüssig geworden, da innerhalb weniger Stunden nach Punktion differentialdiagnostische Fragen geklärt werden können, um ggf. mit der Therapie zu beginnen. Die intrathekale IgA-Synthese wird zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik in 85% der Fälle und bei Berücksichtigung einer zweiten, späteren Punktion zu 100% gefunden. Bei einer Reihe von Patienten ist die IgA-Synthese im Quotientendiagramm nicht eindeutig erkennbar (Fall 2 in Abb. 46-15b). In solchen Fällen stellt die Beobachtung $Q_{IgA} > Q_{IgG}$ den sensitiveren Nachweis einer intrathekalen IgA-Synthese dar: Für das größere Molekül IgA ist $Q_{IgA} > Q_{IgG}$ nur durch eine intrathekale IgA-Synthese erklärbar, obwohl die IgA-Quotienten noch unterhalb der Diskriminierungslinie im Quotientendiagramm liegen. Eine extrem starke Reduktion des Liquorflusses (Q_{Alb} bis 400×10^{-3}) ist typisch für eine Spondylitis tuber-

culosa mit einer primär spinalen Krankheitslokalisation. Bei später Punktion wird häufiger auch eine IgM-Synthese bei abnehmender Häufigkeit des IgA-Synthese-Nachweises beobachtet (Fall 3 in Abb. 46-15b). Vor allem mit der PCR-Analytik werden andere Formen einer Meningitis durch Viren, Pilze oder Listerien unterscheidbar ^{/55, 56/}.

46.11.4 Neuroborreliose

Bei der akuten Neuroborreliose (Meningoneuritis Bannwarth) (Abb. 46-15d) wird überwiegend das periphere Nervensystem befallen. Es treten aber auch vielgestaltige enzephalomyelitische Krankheitsbilder auf. Das Zentralnervensystem wird erst relativ spät in den Krankheitsprozess einbezogen ^{/35/}. Der Polyneuritis geht ein Erythema migrans, dann ein myalgisches Vorstadium voraus.

Präparetische Phase: Der Liquor zeigt eine mononukleäre Pleozytose. Eine humorale Immunreaktion innerhalb des ZNS wird noch nicht gefunden. In der Regel wird der Liquor jedoch erst später untersucht, wenn periphere Lähmungen, z. B. eine Fazialisparese, auftreten (Abb. 46-2).

Paretische Phase: Im Liquor findet man eine Pleozytose und im Quotientendiagramm eine Dreiklassenreaktion mit Dominanz von IgM (Abb. 46-15d). Der Antikörper-Index (Tab. 46-10) zeigt eine intrathekale Bildung Borrelien-spezifischer Antikörper an ($AI \geq 1,5$). Die genannten Befunde haben zusammen eine diagnostische Spezifität von 96% bei einer Sensitivität von 80% ^{/35/}. Die Sensitivität des Grundprogramms der Liquordiagnostik übertrifft die diagnostische Sensitivität des Antigennachweises mit der PCR (ca. 40%) weit. Der direkte Borreliennachweis mit PCR im Liquor stellt also keine Verbesserung dar und ist deshalb bei hinreichender Spezifität der anderen Methoden nicht als Bestandteil einer Routinediagnostik zu empfehlen. Die elektrophoretischen Verfahren (Westernblot) sind bestenfalls als Bestätigungsreaktion zur obigen Analytik, nicht aber als ausschließliches Analysenprogramm, sinnvoll. Die speziellen diagnostischen Kriterien für eine Neuroborreliose im Kindesalter beschreibt Lit. ^{/50, 57/}. Insbesondere das initial auffällig lymphozytäre Zellbild unterscheidet sich vom granulozytären Muster anderer bakterieller Infektionen des ZNS ^{/57/}.

Ausheilung: Zeichen der Ausheilung unter Antibiotikatherapie sind ein signifikanter Rückgang der Pleozytose. Insbesondere die Abwesenheit von Plasmazellen und ein normaler Albuminquotient sind ein wichtiger Hinweis, dass es sich nicht mehr um einen behandlungsbedürftigen Zustand handelt. Die intrathekale Borrelien-Antikörpersynthese und die humorale Dreiklassenreaktion mit Dominanz von IgM können auch Jahre nach Ausheilung der Neuroborreliose noch nachweisbar sein ^{/35/}.

Chronische Neuroborreliose

Eine intrathekale Borrelien-AK-Synthese in Kombination mit dominanter IgG-Klassenreaktion ($IgG_{IF} > 0$)

und MRZ-Reaktion wird bei einer (seltenen) chronischen Neuroborreliose beobachtet (Tab. 46-10). Die chronische Neuroborreliose geht nicht aus der akuten Form hervor. Die alternative Diagnose zur behandelbaren Neuroborreliose könnte eine Kombination von Neuroborreliose mit MS sein.

46.11.5 Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Das FSME-Virus wird ebenfalls, wie die Borrelien, bevorzugt durch Zecken übertragen, das Krankheitsbild kann aber kaum mit einer Borrelieninfektion des Nervensystems verwechselt werden. Tritt nach einem Holzbockbiss eine Enzephalitis auf, kann die Diagnose durch den Anstieg spezifischer Antikörper im Serum und Liquor gesichert werden.

46.11.6 Neurosyphilis

Die Infektion des ZNS erfolgt hämatogen während des zweiten Stadiums der Erkrankung. Die frühluische Meningitis bleibt in der Regel klinisch stumm, und wenn eine Penicillinbehandlung unterbleibt, etabliert sich eine chronische Treponemen-Enzephalomyelitis (asymptomatische Neurosyphilis), die zu einer gemischten zellulär-humoralen Reaktion führt (Abb. 46-15c). Erst nach Jahren treten die ersten Symptome einer Neurosyphilis auf, die vielgestaltig sind. Eine luische Angiitis verursacht Durchblutungsstörungen oder Infarkte, die enzephalitische Form nimmt einen bevorzugt schleichenden Verlauf. Die progressive Paralyse (Fall 2 in Abb. 46-15c) beruht auf einer vorwiegend kortikalen Enzephalitis.

Die Diagnose wird durch den Nachweis der intrathekalen Synthese von Treponemenantikörpern gesichert. Zur Verbesserung der diagnostischen Sensitivität sollte der TP-Antikörper-Index entsprechend den Berechnungen bei anderen AI-Werten für den häufigen Fall einer polyspezifischen Immunreaktion ($Q_{IgG} > Q_{Lim}$ (IgG) oder $Q_{IgM} > Q_{Lim}$ (IgM)) korrigiert werden.

Im Liquor ist bei Neurosyphilis in der Regel die IgG-Synthese dominant (Fall 1 in Abb. 46-15c). Folgende Unterschiede im Quotientendiagramm werden bei den beiden verschiedenen Formen der Neurosyphilis gefunden:

- Meningovaskuläre Form; IgG-Synthese mit häufig normaler Blut-Liquor-Schrankenfunktion (Fall 1 in Abb. 46-15c).
- Parenchymatöse Form (progressive Paralyse); intrathekale IgG-Synthese ist intensiver ($IgG_{IF} > 0$ in 16 von 32 Fällen) als bei der meningovaskulären Form ($IgG_{IF} > 0$ in 5 von 26 Fällen), meist auch mit Präsenz einer starken intrathekalen IgM-Synthese (Fall 2 in Abb. 46-15c).

In beiden Fällen ist jedoch die Abwesenheit einer IgA-Synthese als typisch zu bezeichnen und unterscheidet die Neurosyphilis damit deutlich von den Mustern, die für eine Neuroborreliose (Abb. 46-15d) oder für die Neurotuberkulose (Abb. 46-15b) gefunden werden.

Auch in diesen Fällen einer intrathekalen Antikörpersynthese gibt die Proteinanalyse keinen Hinweis für die Unterscheidung eines aktiven von einem hin-

reichend behandelten Zustand. Noch 15 Jahre nach einer hinreichend behandelten Neurosyphilis bleiben Spuren einer intrathekalen TP-Antikörpersynthese, oligoklonalem IgG oder gar eine intrathekale IgG-Fraktion ($\text{IgG}_{\text{IF}} > 0$) erkennbar (Abb. 46-12). Für die Charakterisierung der Akuität, z. B. Reinfektion, sind eine erhöhte Zellzahl im Liquor zusammen mit Veränderungen der spezifischen Titer (IgM-Klasse) im Serum die entscheidenden Parameter ^{/2, 4/}.

46.11.7 Virale Meningitis

Für diese Form der Meningitis, die in der Regel benigne verläuft, sprechen die folgenden Befunde ^{/46/}:

- Transparente Beschaffenheit des Liquors.
- Monozytäre Pleozytose bis zu mehreren hundert Zellen pro μl .
- Allenfalls mittelgradige Schrankenstörung.
- Normale Laktatwerte.

Mitunter stößt man bei der Erstpunktion auf eine polynukleäre Pleozytose, die der lymphozytären Phase vorausgehen kann. Kulturell gelingt am ehesten der Nachweis von Enteroviren (Coxsackie, Echo) und Mumpsviren, was jedoch keine Bedeutung für die Therapie hat. Herpes- und Arboviren sind aus dem Liquor nur selten züchtbar.

In der zweiten Woche steigt der Antikörper-Index auf über 1,5 an, auch wenn die humorale Reaktion nur schwach ist, wie bei der Zoster-Meningitis der Erwachsenen oder den postinfektiösen Enzephalomeningitiden der Kinder nach Varizellen, Masern und Röteln. Überraschend häufig ist eine intrathekale Synthese von Antikörpern gegen das Herpes simplex-Virus zu finden.

46.11.8 Herpes simplex-Enzephalitis

Klinisch beginnt die Erkrankung mit einem grippal meningitischen Vorstadium von wenigen Tagen ^{/58, 59/}.

Dann stellen sich Temporallappen-Symptome ein, wie Wernicke-Aphasie, Verwirrtheit und komplex-fokale Anfälle, die mit dem Liquorsyndrom einer viralen Meningitis kombiniert sind ^{/46/}. Das Kernspintogramm ist in der ersten Krankheitswoche bereits verändert, das Computerprogramm noch nicht. Es gilt folgende Regel ^{/22/}:

- Stellt sich nach einem grippalen Vorstadium ein Temporallappen-Syndrom mit einer lymphozytären Pleozytose ein, dann ist bis zum Beweis des Gegenteils eine Herpes simplex-Enzephalitis anzunehmen.

Labordiagnostik: Mit der Polymerase-Kettenreaktion gelingt der Herpes DNA-Nachweis im Liquor nahezu immer in der ersten Krankheitswoche ^{/59/}. Initiale Pleozytose $< 300/\mu\text{l}$ und mäßiger Anstieg des Q_{Alb} , gewöhnlich $< 20 \times 10^{-3}$ (Abb. 46-16b), humorale Immunreaktion im Liquor in der zweiten Krankheitswoche mit deutlicher Dominanz von IgG. Nachweis einer intrathekalen Herpes simplex-Antikörpersynthese ($\text{AI} > 1,5$) und von oligoklonalem IgG mittels Isoelektrofokussierung. Die erst spät erkennbare humorale Immunreaktion bei der Herpes simplex- und Zoster-Enzephalitis mit einem Maximum um Tag 26 (Abb. 46-16b) nimmt nur sehr langsam über Monate und Jahre ab. Die intrathe-

kale IgG-Synthese kann auch mit einer intrathekalen IgA-Synthese (Häufigkeit $< 20\%$) und IgM-Synthese (Häufigkeit $< 50\%$) einhergehen ^{/58/} (Abb. 46-16b).

Differentialdiagnostik ^{/22/}: In der frühen Krankheitsphase sind zu erwägen:

- Vaskuläre Neurolues; spezifische Luesreaktionen sind positiv.
- Glioblastom des Temporallappens; CT-Befund.
- Andere Virusenzephalitiden, z. B. Coxsackie, Zoster, Mumps; spezifische Antikörper sind positiv.
- Tuberkulöse Meningitis; Mykobakterien DNA-Nachweis.
- Temporallappen-Phlegmone; Anamnese, HNO-Befunde, CT.
- Zur Abgrenzung gegenüber einer bakteriellen Erkrankung ist ein normaler Laktatwert immer noch ein wichtiges Entscheidungskriterium.

46.11.9 Zoster-Meningitis

Auch bei den VZV-Erkrankungen ^{/46, 60/} ist die PCR zum Nachweis der VZV-spezifischen DNA aus Liquor ein wichtiges analytisches Werkzeug geworden, aber nur in 60% der Meningitiden oder Enzephalitiden nachweisbar ^{/46/}.

Die Zoster-Meningitis ist durch einen initial normalen bis mittelgradig erhöhten Albuminquotienten mit erhöhten Liquor-Zellzahlen charakterisiert. Die sehr schwache Immunreaktion ist nur in 15% der Fälle als $\text{IgG}_{\text{IF}} > 0$ oder als oligoklonales IgG nachweisbar. Eine intrathekale Anti-Zoster-Antikörper-Synthese wird in der Hälfte der Fälle bereits am Tag 1–6 nach Beginn der Erkrankung mit einem Maximum um Tag 12 beobachtet. Keiner der Patienten mit einer Zoster-Meningitis entwickelt eine IgA-Reaktion und nur im Einzelfall ist eine IgM-Reaktion im Quotientendiagramm nachweisbar ^{/46/}.

46.11.10 Akute Fazialisparese

Eine schwere idiopathische Fazialisparese ^{/46, 61/} wird in vielen Kliniken mit Kortison behandelt, wenn keine Kontraindikation besteht, z. B. Diabetes, Magengeschwür, Infektionen. Vorher sollten jedoch erregerebedingte Fazialislähmungen ausgeschlossen werden, die spezifisch behandelt werden müssen. Die diagnostischen Kriterien bei erregerebedingter Fazialislähmung sind in Tab. 46-12 aufgeführt.

Tabelle 46-12 Diagnostische Kriterien bei Erregerebedingter Fazialislähmung ^{/22/}

Ursache	Diagnostische Kriterien
Akute Neuroborreliose	Siehe 46.11-4
Zoster oticus (Entzündung des Ganglion geniculi)	– Lokalsynthese von Zosterantikörpern – Mononukleäre Pleozytose (nicht in allen Fällen) – Vesikuläre Ohrexantheme, besonders in der Huntschen Zone
Bakterieller Felsenbeinprozess	– Humorale Immunreaktion (mitunter IgA-Dominanz) – Vorausgehende Ohrenkrankheit

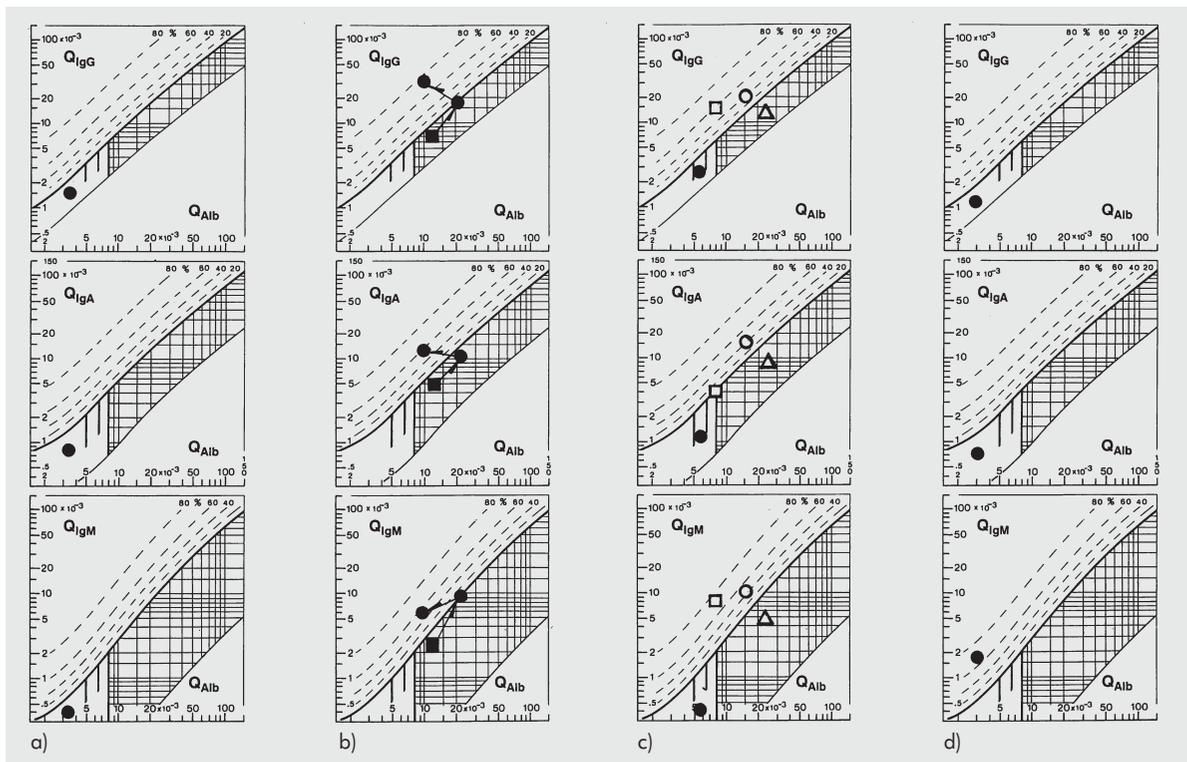


Abbildung 46-16 Liquor/Serum-Quotientendiagramme für IgG, IgA, IgM bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen. a) Zoster-Ganglionitis. Die Daten eines Patienten mit einer Facialisparsie (VZV-bedingt) sind im Quotientendiagramm häufig normal. Nur der VZV-Antikörper-Index war erhöht (VZV-AI = 2,4; HSV-AI = 1,0), oligoklonales IgG war nicht nachweisbar. Die Zellzahl war normal. Das Bild einer Borrelien-bedingten Fazialisparese ist vergleichsweise in Abb. 46-2 gezeigt.

b) Zeitverlauf der Proteindaten bei Herpes simplex Enzephalitis. Fall 1 (■, ●) stellt die Daten eines Patienten dar, der am Tag 1, 7, 30 nach Aufnahme punktiert wurde. Am 1. Tag noch ohne humorale Immunreaktion, Zellzahl 57/μl, kein oligoklonales IgG im ZNS aber identische Banden in Liquor und Serum. HSV-AI = 0,7; VZV-AI = 1,0; HSV-PCR positiv. Bei der zweiten Punktion, 7 Tage nach Aufnahme: Zellzahl 280/μL, oligoklonales IgG aus dem ZNS zusätzlich zu identischen Banden aus Liquor und Serum nachweisbar. HSV-AI = 10,5; VZV-AI = 1,6; HSV-PCR positiv. Dritte Punktion 30 Tage nach Aufnahme: Drei-Klassen-Immunreaktion (IgG_{IF} , IgA_{IF} , IgM_{IF} > 0), oligoklonales IgG. HSV-AI = 97; VZV = 65; Zellzahl 30/μl.

c) HIV-Infektion und opportunistische Toxoplasmose. Fall 1 (●), eine HIV-Enzephalopathie eines 30 Jahre alten Patienten in einer frühen Phase mit 22 Zellen/μl, kein oligoklonales IgG, HIV-AI = 3,0 und Toxoplasma-AI = 0,9.

Fall 2 (○) stellt einen anderen Patienten dar mit einer opportunistischen Toxoplasmose, erhöhtem Albuminquotienten und humoraler Drei-Klassen-Immunreaktion. Zellzahl 140/μL, Toxoplasma-AI = 9,2; HIV-AI = 5,7; CMV-AI = 1,0. Die weiteren Fälle hatten eine opportunistische Toxoplasmose (Δ) (Toxo-AI = 3,4 mit Schrankenstörung und opportunistische Toxoplasmose mit Zwei-Klassen-Reaktion (□) .

d) Intrathekales Lymphom eines Patienten mit AIDS, Stadium WR6. Zellzahl 18/μl, kein oligoklonales IgG, HIV-AI = 4,5; IgM_{IF} = 65% /4/.

Die Ursache einer Fazialisparese können Borrelien mit einem typischen Immunglobulin-Muster (Abb. 46-2, Tab. 46-10), eine Zoster-Ganglionitis mit erhöhtem Zoster-Antikörper-Index (Abb. 46-16a, Tab. 46-10), eine HSV-Infektion oder ein bakterieller Infekt sein. Die Unterscheidung der bakteriellen (Abb. 46-2 und Abb. 46-16a) von der virusbedingten Ursache ist von entscheidender Bedeutung, da in beiden Fällen eine, allerdings verschiedene, Therapie möglich ist.

Die Liquordiagnostik stellt derzeit die einzige Methode dar, um zwischen den verschiedenen Ursachen einer Fazialisparese differenzieren zu können und ist hierin auch jedem bildgebenden Verfahren überlegen /46, 61/.

46.11.11 Zoster-Ganglionitis

Die Zoster-Ganglionitiden sind durch eine weitgehend normale Blut-Liquor-Schrankenfunktion charakterisiert /46/. Die Zellzahlen variieren zwischen normal und leichter Pleozytose. Als das auffallendste pathologische Zeichen wird in allen Fällen ein erhöhter VZV-

Antikörper-Index gefunden. Dieser, als Ausdruck einer lokalen Antikörpersynthese, ist wesentlich empfindlicher als der Nachweis von oligoklonalem IgG mit der isoelektrischen Fokussierung (30% der Fälle) oder der Nachweis einer intrathekalen Fraktion, IgG_{IF} > 0,? (15% der Fälle). Ein erhöhter Antikörper-Index für Zoster-Antikörper kann noch bis zu 2 Jahre nach vollständiger Genesung des Patienten beobachtet werden /46/. Dies ist ein weiteres Beispiel, dass ein erhöhter spezifischer Antikörper-Index nicht als Zeichen der Akuität bewertet werden darf, wie schon für die Neurosyphilis oder die Neuroborreliose gezeigt. In keinem der analysierten Fälle mit Zoster-Ganglionitis konnte bislang eine intrathekale IgA-Synthese beobachtet werden /46/.

46.11.12 HIV-Enzephalitis

Über 90% aller HIV-Infizierten entwickeln eine chronische HIV-Enzephalitis /62-64/, die durch eine Lumbalpunktion zu diagnostizieren ist. Sie beginnt in der Regel schleichend, im Stadium 1 mit einer Pleozytose

< 35/μl. Dieser folgt nach einigen Wochen eine leichte Lokalsynthese von HIV-Antikörpern der Klasse IgG (Abb. 46-16c und Tab. 46-10).

Der Liquorbefund ist bei der HIV-Infektion stark von der Krankheitsphase abhängig. Die frühesten Zeichen einer chronischen HIV-Enzephalopathie sind eine leichte Pleozytose, gefolgt von einer intrathekalen HIV-Antikörpersynthese (Tab. 46-10 und 46-11).

– Im frühen Stadium I (ohne klinische Symptome) und im Stadium II (Lymphadenopathie-Syndrom) mit chronischer HIV-Infektion ist die Blut-Liquor-Schrankenfunktion in der Regel normal (Tab. 46-11). Zu diesem Zeitpunkt sind meist keine pathologischen Veränderungen in den Quotientendiagrammen (Abb. 46-16c) erkennbar.

– Im Stadium III (AIDS) liegt eine leichte Erhöhung der Liquor-Proteinkonzentration (Q_{Alb} , Tab. 46-11) vor.

– Unter 42 Patienten im Stadium I–III zeigten nur 9 Patienten eine erhöhte intrathekale Fraktion ($\text{IgG}_{\text{IF}} > 0$), aber in keinem der Fälle wurde eine intrathekale IgA- oder IgM-Synthese beobachtet. Oligoklonales IgG wurde dagegen in 45% der Fälle gesehen. Wieder am empfindlichsten ist der Nachweis von intrathekal gebildeten HIV-Antikörpern (Tab. 46-10 und 46-11), deren Nachweishäufigkeit ($\text{AI} \geq 1,5$) von Stadium I (47%) über Stadium II (67%) zum Stadium III (84%) ansteigt. Es ist wichtig anzumerken, dass die intrathekale Immunreaktion (humoral und zellulär) mit der Dauer der Erkrankung und der Hirnatrophie wieder abnimmt.

Unter der Voraussetzung, dass keine opportunistische Infektion im ZNS abläuft, sind β_2 -Mikroglobulin und Neopterin gute Marker für die Mitbeteiligung des Zentralnervensystems bei HIV-Infektion ^{/65,66/}. Für die Mitbeteiligung spricht bei:

- β_2 -Mikroglobulin eine Konzentration $> 2 \text{ mg/l}$ ^{/65/}.
- Neopterin eine Konzentration von $> 5 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ^{/66/}.

46.11.13 Opportunistische Infektion

Häufige Ursachen einer Immunschwäche sind die HIV-Infektionen, eine Chemotherapie bei lymphoproliferativer Erkrankung oder malignem Tumor, immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation oder bei Vaskulitis und Kollagenose. Für das zusätzliche Auftreten einer opportunistischen Infektion sind hinweisend:

- Erneuter Anstieg der Zellzahl.
- Synthese von IgA und IgM.
- Schrankenstörung $> 10 \times 10^{-3}$.

Zusätzliche differentialdiagnostische Hilfen sind in Tab. 46-13 aufgeführt.

Fokale ZNS-Infektionen bei Immunschwäche: Zerebrale Toxoplasmose, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), zerebrale Aspergillose, Listerien-Rhombenzephalitis, Candida-Abszesse. Differentialdiagnosen sind das primäre ZNS-Lymphom, andere maligne Tumoren, andere fokale Infektionen oder ein ischämischer Hirninfarkt.

Diffuse ZNS-Infektionen bei Immunschwäche: Zytomegalie-Virusenzephalitis, diffuse Toxoplasma-Enzephalitis.

Differentialdiagnosen: Metabolische Enzephalopa-

Tabelle 46-13 Diagnostisch wichtige Befunde bei häufigen opportunistischen Infektionen

<i>Toxoplasmose-Enzephalitis (meist disseminiert)</i>	
CT	Multiple Rundherde mit Randenhancement
Serologie	Toxoplasma-AI $\geq 1,5$
Ig-Synthese	IgG plus IgA, IgM DD-Lymphom: Nachweis des Epstein-Barr-Virus
<i>Kryptokokken-Meningitis</i>	
Sedimentausstrich	Kryptokokken, mit kleinen Lymphozyten verwechselbar
Tuschepräparat	Keine Anfärbung
Latex-Test I	Spezifischer Nachweis großmolekularer Kryptokokkenantigene
<i>Cytomegalie-Enzephalitis</i>	
NMR und CT	Multiple polymorphe Hypodensitäten
Serologie	Lokale Cytomegalie-Antikörper
PCR	Nachweis von Virus-DNA
<i>Progressive multifokale Leukenzephalopathie</i>	
NMR	Multiple polymorphe Entmarkungen
Zellen, Q_{Alb} , Ig	Normalbefunde
PCR	Nachweis von Virus-DNA

NMR, Nuclear magnetic resonance; CT, Computertomographie

thie, Medikamenten-Nebenwirkungen oder Manifestation der Grundkrankheit (HIV, SLE, Craft vs. host disease).

Meningeale Infektionen bei Immunschwäche: Tuberkulöse Meningitis, Kryptokokken-Meningitis, Listerien-Meningitis.

Differentialdiagnosen: Meningiosis plastomatosa und andere erregerbedingte Meningitiden.

Diagnostik: Die Diagnostik der zerebralen Toxoplasmose beruht im Wesentlichen auf Veränderungen im Computertomogramm (CT), in dem ein, zwei oder multiple Herde (Marklager) oft mit fokalem Ödem mit ring- oder fleckförmiger Kontrastmittel-Aufnahme sichtbar sind.

Bei der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) sind ebenfalls hypodense Marklagerläsionen im CT als Hinweis für weiterführende Analytik gegeben (JC-Virus-PCR positiv im Liquor mit einer diagnostischen Sensitivität von 80–90%). Bei den anderen genannten Erkrankungen sind CT oder MRT diagnostisch nicht hilfreich.

Die Abb. 46-16d zeigt Daten die bei einem Lymphom als opportunistische Reaktion beobachtbar sind. Von der in Abb. 46-2 gezeigten Neuroborreliose unterscheidet sich der Liquor nur durch die spezifischen Antikörper (Tab. 46-10), nicht jedoch durch Zellzahl und oligoklonales IgG. Diese würden aber bei einem primären Lymphom fehlen.

Toxoplasma-Enzephalitis, Zytomegalie-Enzephalitis, Kryptokokken-Meningitis

Opportunistische Infektionen im ZNS (Abb. 46-16c) zeigen in 50% der Fälle eine intrathekale IgG-, IgA- und IgM-Synthese als eine Drei-Klassenreaktion, einen erhöhten Albuminquotienten in 75% und eine Pleozytose in 44% der Fälle. Bei der HIV-assoziierten

Toxoplasmose (Abb. 46-16c, Tab. 46-10): Die Drei-Klassenreaktion wird eher als Ausnahme gesehen. Der Albuminquotient ist normal oder leicht erhöht. Mit dem korrigierten Antikörper-Index wird bei annähernd 100% der Fälle mit Toxoplasma gondii- oder Zytomegalovirus-Infektionen ein erhöhter Antikörper-Index gefunden. Zur Beurteilung der diagnostischen Spezifität ist es wichtig, dass bei polyspezifischer Immunreaktion, wie sie bei den meisten entzündlichen Prozessen (oligoklonales, polyspezifisches IgG) beobachtet wird, auch eine unspezifische intrathekale Toxoplasmaantikörper-Synthese nachweisbar sein kann, z. B. bei 10% der MS-Patienten (Tab. 46-10).

Kryptokokken-Meningitis: Sie kommt, im Gegensatz zu den anderen opportunistischen Infektionen, auch bei nicht immunsupprimierten Menschen vor. Neben Toxoplasma gondii ist Cryptococcus neoformans die häufigste Ursache von Hirnabszessen bei Patienten mit AIDS. Beim Cryptococcus imitiss ist die Komplement-Bindungsreaktion im Liquor erfolgreich mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 75%.

Pilz-Meningitis: Die Liquorveränderungen sind eine lymphozytäre Pleozytose, erhöhte Protein- und Laktatkonzentration. Es ist grundsätzlich schwierig, den Pilz durch Kulturen nachzuweisen. Die PCR zum Nachweis des Kryptokokken-Antigens ist sehr empfindlich und sollte grundsätzlich durchgeführt werden.

Ein spezifischer Antikörperrnachweis ist bei opportunistischen Infektionen nicht einfach. Der Nachweis der intrathekalen spezifischen Antikörpersynthese kann jedoch neben anderen differentialdiagnostischen Aspekten ein wichtiges Werkzeug sein, um zwischen verschiedenen Ursachen von Hirnläsionen, wie sie im CT oder im Kernspintomogramm beobachtbar sind, zu differenzieren, so z. B. die Unterscheidung von intrazerebralen Lymphomen und Toxoplasma-Granulomen. Der Nachweis von erhöhten Zoster-AI-Werten oder CMV-AI-Werten ist im Verlauf der HIV-Enzephalitis mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik (Zoster-Ganglionitis, CMV-Enzephalitis) assoziiert. Dagegen ist die bei 20% der Patienten im späten AIDS-Stadium nachweisbare intrathekale Herpes simplex-Antikörpersynthese (Tab. 46-10) ohne entsprechende klinische Manifestation. Dies wäre im Sinn einer polyspezifischen Immunreaktion zu interpretieren.

Die PCR-Analytik der Zytomegalie-spezifischen DNA aus dem Liquor ist die diagnostische Methode der Wahl ^{/64/}. Mit einer diagnostischen Sensitivität von 80% bei einer Spezifität >95% belegt der Test eine neurologische Zytomegalie-Infektion. Eine falsch-positive Reaktion ist selten.

46.11.14 Parasitosen des ZNS, Tropenkrankheiten ^{/56, 67, 68/}

Die Differentialdiagnose bei Tropenkrankheiten stellt eine Herausforderung dar. Diese sind in Europa selten und werden deshalb leicht übersehen. Auch sind in den tropischen Regionen durch den verschiedenen Kontext der Lebensbedingungen die Referenzwerte (Tab. 46-14) und die Krankheitsassoziationen verschieden. Deshalb muss, auch unter dem Aspekt der einge-

Tabelle 46-14 Differentialdiagnostische Besonderheiten durch unterschiedliche Serumwerte ^{/68/} bei verschiedenen Ethnien oder verschiedenen Krankheiten (Parasitose)

Parameter im Serum	Trypanosomiasis West-Afrika	Europäische Bevölkerung
IgG (g/l)	29,6 (24,6–35,9)	8–18
IgA (g/l)	2,1 (1,47–2,99)	0,9–4,5
IgG (g/l)	11,7 (7,5–19,7)	0,6–2,5
Albumin (g/l)	27,6 (24,0–31,1)	35–55

schränkten diagnostischen Möglichkeiten auch an einen anderen diagnostischen Algorithmus gedacht werden.

Neurozystizerkose

Weltweit ist die Zystizerkose die weitest verbreitete parasitische Infektion des menschlichen ZNS. Die klinische Manifestation der Neurozystizerkose ist unspezifisch und hängt stark von der Zahl und der Lage der Läsionen ab. Pathologische Veränderungen des Liquors sind bei ca. 60% der Patienten berichtet worden und sind kritisch für die Klassifikation der Neurozystizerkose (parenchymal, subarachnoidal, intraventrikulär oder spinal).

Die häufigsten pathologischen Veränderungen des Liquors beinhalten eine mononukleäre Pleozytose, erhöhten Proteingehalt, gelegentlich mit einer niedrigen Glucosekonzentration verbunden. Die Zellzahlen können bis zu 2.300/μl (Mittel 59/μl) gehen. Proteinkonzentrationen bis zu 16 g/l (Mittel 1,7 g/l) sind berichtet worden. Die Glucosekonzentration fällt bis 6 mg/dl (Mittel 42 mg/dl). In etwa 50% der Fälle mit einer Pleozytose werden eosinophile Zellen gefunden, die häufig Ausdruck einer parasitischen Infektion sind. ELISA-Tests für Antizystizerken-Antikörper in Serum und Liquor haben eine diagnostische Sensitivität von 87% in beiden Flüssigkeiten bei einer Spezifität von über 95%. Die Kreuzreaktivität zwischen Zystizerken und Echinokokken muss in Betracht gezogen werden.

Bilharziose (Schistosomiasis)

Weltweit sind mehr als 200 Mio. Menschen von Schistosoma in seinen verschiedenen Untergruppen befallen. Eine Rückenmarksschistosomiasis ist selten und deswegen eine häufig übersehene Erkrankung. Zellzahlen bis 100 Zellen/μl, erhöhter Proteingehalt und gelegentlich erniedrigte Glucose werden neben oligoklonalem IgG beobachtet. In etwa 75% der Fälle sind Bilharziose-Antikörper im Liquor zu finden.

Zerebrale Toxoplasmose

Die zerebrale Toxoplasmose ist die häufigste opportunistische Infektion bei Patienten mit AIDS. Sie kommt auch bei anderen immunsupprimierten Patienten vor, ist aber sehr selten bei immunkompetenten Menschen. Die Liquordaten sind in Abb. 46-16c dargestellt.

Nematoden-Befall des ZNS

Die meisten der Nematoden-Infektionen des ZNS be-

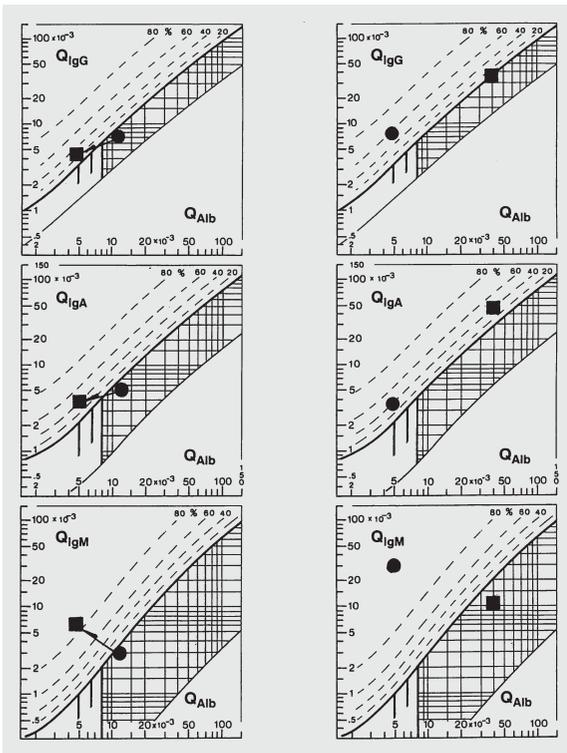


Abbildung 46-17 Liquor/Serum Quotientendiagramme für IgG, IgA, IgM bei tropischen Erkrankungen.

a) Eosinophile Meningitis durch *Angiostrongylus Cantonensis*. Diese parasitische Erkrankung bei Kindern in der Karibik zeigt zuerst eine reine Schrankenstörung mit einem eosinophilen Zellbild. Bei der 2. Punktion 7 Tage später ergibt sich eine humorale Drei-Klassen-Reaktion mit der Normalisierung der Schrankenfunktion.

b) Die Schlafkrankheit, die durch Trypanosomen ausgelöst wird, zeigt in der Phase II, bei der Beteiligung des ZNS eine dominante IgM-Klassenreaktion in 95% der Fälle ^{/68/}. Das Bild ist deutlich von der gleichzeitig dargestellten Tuberkulose mit schwerer Schrankenstörung und dominanter IgA-Klassenreaktion differenzierbar.

wirken eine Meningitis, Meningoradikulitis oder Myelitis. Sie gehen einher mit einer eosinophilen Pleozytose im Liquor, erhöhter Proteinkonzentration und intrathekaler IgG-Synthese, die empfindlichst als oligoklonales IgG nachgewiesen wird.

Angiostrongyliasis (eosinophile Meningitis) ^{/67/}

Anlässlich der kubanischen Epidemie wurde ein komplettes Immunglobulinmuster mit IgG-, IgA- und IgM-Analytik erstellt ^{/67/}. Einer initialen Schrankenfunktionsstörung mit extremer Eosinophilie folgt innerhalb weniger Tage (Tag 7 nach Beginn der klinischen Symptome) eine starke humorale Immunreaktion im ZNS (Abb. 46-17a). 18/21 Fälle hatten eine Zwei-Klassen-Reaktion (IgG + IgA) und 5/21 Fälle hatten eine Drei-Klassen-Reaktion (IgG + IgA + IgM).

Afrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit)

Diese von der Tsetse-Fliege übertragene Erkrankung ^{/68/} mit über 500.000 erkrankten Menschen ist eine typische Tropenerkrankung Zentralafrikas. Während der zweiten, späten Phase mit einer Meningoenzephalitis (Abb. 46-17b) können Trypanosomen im Liquor gefunden werden. Für eine sichere Diagnostik der Beteiligung des ZNS ist dies jedoch nicht hinreichend.

Eine systematische Untersuchung der Immunglobulinmuster zeigt eine Zwei- bis Drei-Klassen-Immunglobulin-Reaktion mit einer dominanten IgM-Klassenreaktion (Abb. 46-17b). In 95% der Fälle mit ZNS-Beteiligung wird eine intrathekale IgM-Synthese gefunden, die damit als wichtigstes diagnostisches Kriterium gelten kann ^{/68/}. Eine IgG-Klassenreaktion, insbesondere als oligoklonales IgG identifiziert, wird nur in 75% der Fälle gefunden.

Die Schlafkrankheit stellt ein Beispiel für die Bedeutung einer qualifizierten Liquoranalytik dar. Da die Patienten extrem hohe IgM- und IgG-Konzentrationen im Blut haben (Tab. 46-14), ist nur über eine IgG- oder IgM-Quotienten-Bildung mit Bezug auf den Albumin-Quotienten eine sichere Analytik durchführbar. Auch die hohen Totalprotein-Werte im Liquor (durch die sehr hohen Blutwerte für die Immunglobuline) können leicht falsch interpretiert werden. Erst Totalprotein-Werte >750 mg/l können als Hinweis auf eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung gewertet werden. Dies ist auch ein Beispiel für die höhere Relevanz des Albuminquotienten im Vergleich zum Totalprotein im Liquor. Die Patienten haben Albuminwerte im Serum, die unterhalb des Referenzbereichs einer europäischen Population liegen (Tab. 46-14), aber die Liquor/Serum-Albuminquotienten entsprechen denen der europäischen Population ^{/68/}.

46.11.15 Chronisch-entzündliche Prozesse

Das klinische Bild chronisch-entzündlicher Erkrankungen des ZNS hängt von der Lokalisation der Herde ab und ist deshalb vielgestaltig. Mitunter stehen psychopathologische Symptome ganz im Vordergrund, kein Lebensalter bleibt ausgespart. In der Regel ist eine breit angelegte Diagnostik erforderlich, um die Ursache des entzündlichen Prozesses zu finden: Ist der Prozess auf das Nervensystem beschränkt oder ist er Teil einer Systemerkrankung? Wird er durch einen Erreger verursacht oder liegt eine Autoimmunerkrankung zu Grunde? Befällt er vorwiegend das Mark, die graue Substanz, die Meningen oder die peripheren Anteile des Nervensystems? Es kommt auf den Ausschluss der in Tab. 46-15 genannten Erkrankungen an.

Chronisch-entzündliche Erkrankungen des ZNS werden häufig erst durch eine Liquoruntersuchung erkannt, wobei humorale und zelluläre Reaktionen anzutreffen sind. Bei einem Teil der Pleozytosen sind Plasmazellen nachzuweisen. Eine Pleozytose kann gänzlich fehlen, etwa bei der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE).

Oft steht die humorale Immunreaktion bei chronisch-entzündlichen Prozessen ganz im Vordergrund. Obwohl jede Immunreaktion polyspezifisch und oligoklonal ist, kann auf Grund einer hohen Menge an AK gegen ein kausales Antigen (Masern-AK bei der SSPE) die chronisch-entzündliche Reaktion von einer entzündlichen Mitreaktion (Masern-AK in MS) unterschieden werden (Tab. 46-7).

46.11.16 Multiple Sklerose (MS)

Die intrathekale IgG-Synthese ist der häufigste pathologische Parameter bei MS (98% der Patienten) und

Tabelle 46-15 Untersuchungen bei chronisch-entzündlichen Prozessen

Erkrankung	Untersuchung
Erregerbedingt	<ul style="list-style-type: none"> – Mikroskopische und kulturelle Suche nach Erregern im Liquor-Sediment – Antikörper in Serum und Liquor – Parasiten, z.B. Zystizerken: Eosinophilie, spezifische Antikörper – Pilze und Hefen, z.B. Kryptokokken, Candida: Kulturell, mikroskopisch, Antigen- Antikörper-Nachweis – Bakterien, z.B. Endokarditis-Erreger, Borrelien, Mykobakterien: Spezifische Antikörper, lokale IgA-Synthese
Chronische Viruserkrankung	Nachweis spezifischer Antikörper, z.B. HIV-, Zytomegalie-, Masernenzephalitis, SSPE
Multiple Sklerose	Masern-Röten-Zoster (MRZ)-Reaktion
Autoimmunvaskulitis, z.B. leukozytoklastische Vaskulitis, Panarteriitis nodosa, Riesenzellarteriitis	Biopsiediagnostik, c-ANCA, p-ANCA, Komplement, zirkulierende Immunkomplexe
Systemische Autoimmun-krankheiten, z.B. SLE, Sjögren-Syndrom	Antikörper gegen nukleäre Antigene, MRZ-Reaktion
Morbus Boeck Neurosarkoidose	Biopsie

auch bezüglich der Synthesemenge der zeitlich konstanteste Parameter: Die bei der klinischen Erstmanifestation gemessene intrathekale IgG-Synthese, deren Menge von Patient zu Patient stark variiert, ist intraindividuell über Jahrzehnte konstant. Die laborgestützte Diagnose der MS ^{/69,70/} bezieht sich deshalb auf den empfindlichsten Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese; den Nachweis oligoklonaler Banden (Abb. 46-20) in der isoelektrischen Fokussierung ^{/11/}.

Immunsuppressive Therapien erniedrigen temporär die intrathekale IgG-Synthese, sowohl die intrathekale Fraktion (Abb. 46-1) als auch die AI-Werte spezifischer Antikörper (MRZ) (Tab. 46-10). Die humorale Immunreaktion verschwindet nie ganz.

Die anderen Parameter im Liquor, wie Albumin und Zellzahl, sind normal bis geringfügig erhöht. Eine intrathekale IgM-Synthese (Abb. 46-1) wird in 19% und eine IgA-Synthese in 9% der Patienten, jedoch nie ohne gleichzeitige IgG-Synthese gefunden ^{/40/}.

Die Abwesenheit einer humoralen Immunreaktion auch hohe Albuminquotienten ($> 12 \times 10^{-3}$ in 1% der Fälle) oder hohe Zellzahlen ($> 35/\text{ml}$ in 3% der Fälle) lassen eine Diagnose MS unplausibel erscheinen. Der Nachweis der intrathekalen, polyspezifischen Antikörpersynthese gegen Masern-, Röteln- und Varizella Zoster-Viren (MRZ-Antikörper-Reaktion) ist derzeit die empfindlichste und beste Methode, um zum Zeitpunkt

der ersten klinischen Symptome einen chronischen pathologischen Immunprozess im ZNS oder eine Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS zu diagnostizieren ^{/47/}. Eine Kombination erhöhter AI-Werte, z. B. für M und R, für M und Z oder für R und Z kann als Hinweis auf einen chronisch-entzündlichen Prozess mit Autoimmuncharakter gewertet werden, da eine Doppelerkrankung mit M und R unplausibel ist und eine Häufigkeit der M- und R-Kombination als Mitreaktion bei anderen Erkrankungen unter 0,1% liegt. Die Kombination von MRZ wird bei akuten Erkrankungen wie Neurosyphilis, Neuroborreliose oder Zystizerkose nicht gesehen.

Für die MRZ-Kombination werden in 90% der MS-Patienten erhöhte AI-Werte gefunden. Je höher die intrathekale IgG-Fraktion, desto größer ist auch der mittlere AI-Wert und desto wahrscheinlicher wird eine Dreierkombination (MRZ) gegenüber einer Zweierkombination (MR, MZ, RZ) oder einem einzelnen pathologischen AI-Wert ^{/40/}.

46.11.17 Polyneuropathie

Polyneuropathien können unterschiedliche Ursachen haben, die zu völlig verschiedenen Krankheitsgruppen gehören: Entzündungen, paraneoplastische Prozesse (Tumore) oder Autoimmunerkrankungen ^{/1/}.

Akute Polyneuropathie: Die beiden häufigsten akuten Polyneuropathien, die Guillain-Barré-Polyradikulitis und die Meningopolyneuritis Bannwarth haben charakteristische Liquorveränderungen.

Subakut oder chronisch verlaufende Polyneuropathie: Unabhängig von der Ursache wird oft eine leichte bis mittelgradige Störung der Blut-Liquor-Schranke gefunden, etwa bei der alkoholischen oder diabetischen Form.

Die Vermehrung von Totalprotein im Liquor bei einer Polyneuritis weist auf eine besondere Beteiligung proximaler Abschnitte des peripheren Nervensystems hin (Polyradikulitis), was jedoch keine Bedeutung für die Diagnostik der chronischen Formen hat. Entzündliche Liquorveränderungen weisen auf eine erregerbedingte Ursache, z. B. durch *M. pneumoniae* oder eine Autoimmunerkrankung, z. B. Panarteriitis nodosa, hin.

Meningealkarzinosen, -leukosen oder -lymphomatosen: Sie können das Bild einer Polyneuropathie erzeugen, der Nachweis von Tumorzellen erlaubt jedoch eine klare diagnostische Zuordnung. Außerdem sind oft auch lösliche Tumormarker nachweisbar; CEA bei der Karzinose oder ein monoklonales Immunglobulin beim Lymphom.

Bei den durch monoklonale Gammopathien bedingten Polyneuropathien erfolgt der Nachweis des monoklonalen Immunglobulins im Serum ^{/42,72/}. Findet sich ein monoklonales IgM, dann sollte nach Antikörperaktivität gegen das Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG) gefahndet werden.

Polyradikulitis Guillain-Barré

Eine wachsende Liquorabflussbehinderung im lumbalen Subarachnoidalraum mit einem Maximum nach 2–

3 Wochen (Q_{Alb} bis zu 200×10^{-3}) ohne jegliche IgG-, IgA oder IgM-Synthese neben einer normalen Zellzahl ist typisch für diese Diagnose. In der frühen Phase der klinischen Symptome kann der anfänglich normale Albuminquotient von einer leichten Pleozytose mit bis zu 50 Zellen/ μ l begleitet sein, aber jede erhöhte Zellzahl in der späteren Phase der Erkrankung würde der Diagnose widersprechen. Die Schwellung im Bereich der Spinalwurzeln wird als Ursache einer Reduktion des Liquorabflusses angesehen. Die gelegentlich erhöhten Anti-Gangliosid-Antikörperkonzentrationen im Serum (Anti GM1-AK) sind als unspezifische Reaktion (polyspezifische Immunreaktion im Netzwerk) zu interpretieren ^{/36/}. Die diagnostische Relevanz von Anti-GM1-AK ist vor allem für eine multifokale, motorische Neuropathie gegeben ^{/36, 72/}.

Spinalstenose

Die mechanische Einengung im Spinalraum bis zum vollständigen lumbalen Block (Bandscheibenvorfall, Tumor) führt zur erhöhten Proteinkonzentrationen unterhalb, bei normalen Werten oberhalb des Blocks. Die lumbalen Proteinwerte steigen an durch die größeren blutabhängigen Proteinfractionen bei relativer Abnahme der hirneigenen Proteine oder der intrathekalen Fraktionen der Serumproteine ^{/14/}.

Der Liquorbefund unterscheidet sich nicht von der GB-Polyradikulitis.

46.11.18 Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung des ZNS

Autoimmunerkrankungen, deren Entstehung weitestgehend unverstanden ist, gehen mit erhöhten Konzentrationen einer Vielzahl von Autoantikörpern einher. Eine ZNS-Beteiligung ist nicht selten bei Vaskulitiden ^{/1/}, wie Panarteriitis nodosa (in 30% der Fälle) Behçet-Syndrom (40%) oder Wegenersche Granulomatose (25%). Bei den Kollagenosen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) werden bis zu 60% oder beim Sjögren-Syndrom bis zu 30% ZNS-Manifestationen berichtet.

Bei den Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung des ZNS wie SLE, Sjögren-Syndrom oder Wegenersche Granulomatose werden, wie bei der MS, intrathekale Synthesen der Masern-, Röteln- und/oder Zoster-Antikörper gefunden ^{/47/}. Eine Unterscheidung kann nicht anhand des Liquorbefunds gemacht werden, da selbst die beim SLE mit ZNS-Beteiligung gefundene intrathekale Autoantikörper-Synthese gegen Doppelstrang-DNA nicht spezifisch ist, also eine intrathekale Synthese von Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA sich gelegentlich auch bei MS-Patienten (10% Häufigkeit) findet. Der Nachweis von antinukleären Antikörpern (nicht zu verwechseln mit antineuronalen Antikörpern) im Blut kann hier differentialdiagnostisch hilfreich sein (Tab. 46-15).

Bei ungeklärter Thromboseneigung, vor allem zerebraler Gefäße bei jüngeren Patienten, oder beim SLE sind Anti-Cardiolipin-Antikörper (IgG-Klasse) im Serum diagnostisch relevant. Deutlich erhöhte Titer (> 20 U/ml) gelten als Risikofaktor für arterielle und venöse Thrombosen. Dieses Antiphospholipid-Syndrom

kommt sowohl primär als auch als Begleitphänomen bei SLE vor.

46.11.19 Tumor-Erkrankungen des ZNS

Die Tumore des ZNS sind entweder primäre Hirntumore oder Metastasen systemischer Tumore. Als weitere, seltene Gruppe von Tumorerkrankungen mit Auswirkungen auf das ZNS sind systemische Tumore mit antineuronalen Antikörpern zu nennen, die als paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) bezeichnet werden.

Hirntumore verursachen gelegentlich reine Schrankenstörungen, sehr selten ist oligoklonales IgG als Reizreaktion zu finden.

Der Tumorzell-Nachweis hängt von der Tumorart, dem Malignitätsgrad und der Lokalisation des Tumors ab (15% der Primärtumoren, 30–40% der Metastasen und 80% der Meningeosen). Sind die Liquorzellen vermehrt, dann spricht der Nachweis von Plasmazellen gegen einen Tumor. Eine lokal produzierte CEA-Fraktion (Abb. 46-18) ist nahezu beweisend für eine Karzinommetastase. Eine selektive IgM-Synthese ohne weitere Entzündungszeichen (Abb. 46-16d) ist verdächtig auf ein Non-Hodgkin-Lymphom ^{/1, 48/}.

Lokal gebildetes karzinoembryonales Antigen (CEA)

Lokal freigesetztes CEA ist ein Hinweis auf Tumormetastasen im Zentralnervensystems. Eine intrathekale CEA-Fraktion (Abb. 46-18) tritt auf bei ^{/75, 76/}:

- 90% aller Meningealkarzinosen.
- 45% aller intraparenchymatösen Metastasen.

Die Chance, eine intraparenchymatöse Metastase über

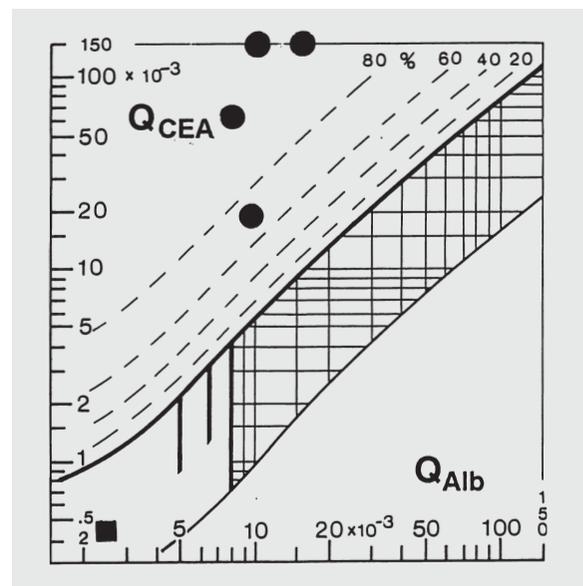


Abbildung 46-18 Liquor/Serum Quotientendiagramm bei Meningeosis carcinomatosa. Der Nachweis einer intrathekalen Freisetzung von karzinoembryonalem Antigen ist dokumentiert im Quotientendiagramm Q_{CEA}/Q_{Alb} , das auf Grund der Molekülgröße identisch mit dem Quotientendiagramm für IgA ist. Die Daten zeigen vier Patienten mit Metastasen im Gehirn bei primärem Mamma-, Colon-, Blasen- und Adenokarzinom. Ein Patient (■) mit systemischem Karzinom und pathologisch erhöhten CEA-Werten im Blut (67,4 ng/ml) zeigte ein normales Liquormuster ($Q_{Alb} = 2,4$; $Q_{IgG} = 1,1$; $Q_{CEA} = 0,4$; Zellzahl 2/ μ l) und keine Zeichen einer Hirnmetastase.

das Liquor-CEA zu identifizieren, wird mit deren Abstand zum Ventrikelsystem geringer ^{/75/}. Intrakortikale Metastasen stehen zwar mit dem Subarachnoidalraum des Palliums in Verbindung, der jedoch nur in den basalen Anteilen (temporal) mit dem Lumbalsack kommuniziert. Der größte Teil des suprakortikalen Liquorraums (fronto-parietal) wird direkt via Pacchionische Granulationen aus dem kortikalen Liquor in das Blut drainiert.

Ein normaler CSF/Serum-Quotient für CEA kann nicht als Ausschluss für eine Tumormetastase im ZNS bewertet werden.

Erhöhte Werte, z. B. $Q_{CEA} > Q_{Alb}$, sind jedoch ein eindeutiger Hinweis auf eine intrathekale Metastase ^{/75/}. Für eine genauere Auswertung kann das IgA-Quotientendiagramm (Abb. 46-18) verwertet werden, da CEA einen dem IgA ähnlichen, mittleren Molekülradius hat (Abb. 46-8). Danach sind Q_{CEA} -Werte oberhalb der Diskriminierungslinie (genauer $Q_{CEA} > Q_{IgA}$) als Hinweis für eine intrathekale CEA-Produktion zu bewerten ^{/76/}. Primäre Hirntumoren produzieren kein CEA.

Lymphome des ZNS

Non-Hodgkin-Lymphome mit ZNS-Beteiligung sind gelegentlich dadurch zu charakterisieren, dass eine intrathekale Immunglobulinsynthese für eine einzelne Klasse nachweisbar ist, z. B. $IgM_{IF} > 0$ in Abb. 46-16d. In sehr seltenen Fällen ist auch ein auf das ZNS begrenztes Lymphom, z. B. mit $IgA_{IF} > 0$, beobachtet worden ^{/4/} oder als opportunistische Erkrankung (bei HIV-Enzephalitis kombiniert mit $IgG_{IF} > 0$) zu finden (Abb. 46-16d) ^{/76/}.

Anti-neuronale Antikörper beim paraneoplastischen Syndrom (PNS)

Paraneoplastische Antikörper sind gegen einen systemischen Tumor gerichtet und führen durch die Kreuzreaktion mit neuronalen Antigenen zu neurologischen Symptomen ^{/71, 73, 74/}. Klinisch bedeutsam ist, dass das PNS der Entdeckung des Tumors meist um Monate, oft sogar Jahre vorausgeht, wenn der Tumor noch wenig ausgebreitet ist. Häufig liegt eine lymphozytäre Reaktion im Liquor und eine intrathekale IgG-Synthese mit lokaler Produktion der antineuronalen Antikörper vor. Der Nachweis von oligoklonalem IgG im Liquor kann deshalb zur Voraussetzung einer weiterführenden Analytik gemacht werden.

Der Nachweis der Antikörper wird zunächst mit Serum histochemisch an Kleinhirnschnitten durchgeführt. Positive Befunde müssen über einen Western-Blot abgesichert werden, da die histologischen Reaktionsmuster durch eine mögliche Überlagerung mit anderen Antikörpern, z. B. ANA, nicht immer eindeutig sind. Die Untersuchung von Liquor zeigt meist ein klareres Muster als im Serum. Aus den für Serum und Liquor ermittelten Titern lässt sich analog dem Vorgehen bei den Antigen-spezifischen Antikörpern ein Index für das Ausmaß der intrathekalen Synthese berechnen. Folgende Antikörper sind am häufigsten, neben einer Reihe weiterer seltener paraneoplastischer Antikörper ^{/73/}:

Anti-Hu: Antikörper gegen kleinzelliges Bronchialkarzinom. Die klinische Manifestation besteht in Enze-

phalomyelitis, limbische Enzephalitis und/oder sensorischer Neuropathie (diagnostische Sensitivität 30–40% bei einer Spezifität von 95–100%).

Anti-Yo: Überwiegend gynäkologische Tumoren. Die klinische Manifestation besteht in akuter oder subakuter Kleinhirndegeneration mit Ataxie, Nystagmus und Disarthrie (diagnostische Sensitivität 40% bei 70–100%-Spezifität) ^{/74/}.

Anti-Ri: Antikörper gegen Mammakarzinom und kleinzelliges Bronchialkarzinom. Die klinische Manifestation besteht in Opsoklonus und Myoklonus bei Erwachsenen.

Obwohl den paraneoplastischen Antikörpern eine herausragende Bedeutung sowohl für die Erkennung als auch für die Charakterisierung des jeweiligen Tumors zukommt, ist ihre pathogene Bedeutung umstritten ^{/71/}. Lediglich für das Lambert Eaton-Syndrom ist eine Autoimmunpathogenese nachgewiesen worden ^{/1/}.

Neurosarkoidose

Angiotensin Converting Enzyme (ACE), das erhöhte Werte im Blut bei systemischer Sarkoidose zeigt, ist zur Unterstützung der Diagnose einer Neurosarkoidose nur beschränkt verwertbar, da falsch-positive und -negative Werte zu finden sind. Der Parameter hat also eine sehr eingeschränkte diagnostische Sensitivität und Spezifität und kann deshalb nur (begrenzt) bei einer klaren differentialdiagnostischen Fragestellung hilfreich sein ^{/26/}.

46.11.20 Degenerative Erkrankungen

Krankheitsgruppen: In der Gruppe der nichtentzündlichen und nicht neoplastischen Erkrankungen des ZNS ^{/1/} sind die degenerativen Erkrankungen mit demintellem Leitsymptom (Morbus Alzheimer, Lewy-Body-Demenz) und motorischem Leitsymptom (Parkinson-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose) relativ häufige Erkrankungen. Dagegen sind Prionenerkrankungen (Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung) sehr selten.

Laboruntersuchungen/Markerproteine: In der Differentialdiagnostik dementieller ZNS-Erkrankungen ^{/1/} werden mehrere Parameter als Markerproteine ^{/77–82/} für den Untergang von:

- Neuronen wie NSE, Tau-Protein, Protein 14-3-3,
- der Astroglia (S-100B), oder als
- Ausdruck der Plaque-Bildung (β -Amyloid 1–42) analysiert und interpretiert. Keines der Proteine, d. h. seine Konzentrationsveränderung in Liquor oder Blut, ist spezifisch für eine der Erkrankungen. So ist z. B. Tau-Protein auch bei der bakteriellen Meningitis massiv erhöht. Es ist deshalb besonders wichtig, eine klare differentialdiagnostische Fragestellung zu haben, innerhalb derer eine Kombination dieser Parameter klinische Relevanz haben kann.

Alzheimer-Erkrankung (AE)

Der typische Befund ist ein erhöhter Tau-Protein-Wert (> 450 pg/ml) bei einem gleichzeitig erniedrigten β -Amyloid 1–42 (< 450 pg/ml) ^{/77, 78/}.

Diese Konstellation weist mit einer diagnostischen Sensitivität von 85% bei einer Spezifität von 85% auf eine primär progressive Demenz hin (als Abgrenzung gegen prinzipiell reversible dementielle Syndrome, z. B. depressive Pseudodemenz). Die diagnostische Spezifität dieser Konstellation für die Diagnose AE innerhalb der primär progressiven Demenzen liegt dabei nur bei ca. 60% bei einer Sensitivität von ebenfalls 85%.

Die Tau-Protein-Werte betragen bei Alzheimer-Erkrankung in der Regel bis zu 1.000 pg/ml. Bei extrem hohen Tau-Protein-Werten (> 1.300 ng/ml) sollte immer an eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) gedacht werden und eine weiterführende Analytik, z. B. die Bestimmung von Protein 14-3-3 durchgeführt werden. Fälle mit isolierter Tau-Protein-Erhöhung sind hinweisend auf eine neuronale Schädigung, wie das z. B. auch bei NSE-Erhöhung der Fall ist. Fälle mit isolierter Erniedrigung von β -Amyloid 1–42 sind derzeit nicht sicher interpretierbar.

Lewy-Body-Demenz

Bei einer Demenz mit Parkinson-Symptomatik und optischen Halluzinationen sollte an eine Lewy-Body-Demenz gedacht werden ^{/79/}. Bei dieser zweithäufigsten Ursache der Demenz sind erniedrigte β -Amyloid-Werte und erhöhte Tau-Protein-Werte wie bei AD beschrieben.

Multiinfarkt-Demenz

Im klassischen Fall ist bei einer Multiinfarkt-Demenz NSE im Liquor normal und auch kein Protein 14-3-3 nachweisbar, Tau-Protein ist evtl. erhöht und β -Amyloid-Werte sind unauffällig. Bei einer reinen Parkinson-Erkrankung ohne sekundäre Demenz sind Tau-Protein und β -Amyloid-Werte normal.

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK)

Es ist zwischen der sporadischen CJK und der neuen Variante der CJK (vCJD) zu unterscheiden ^{/80/}. Bei der sporadischen CJK ist Protein 14-3-3 positiv, Tau-Protein > 1.300 pg/ml, NSE im Liquor > 35 ng/ml, S-100 im Liquor > 4,2 ng/ml, im Serum > 213 pg/ml, β -Amyloid 1–42 kann erniedrigt sein. Bei vCJD ist in vielen Fällen das Protein 14-3-3 nicht nachweisbar.

Der Protein 14-3-3-Nachweis im Immunoblot ist der wichtigste Liquorparameter bei CJK mit einer diagnostischen Sensitivität von 94% bei einer diagnostischen Spezifität von 93% ^{/80, 82/}. Der Nachweis von Protein 14-3-3 im Liquor gilt als grundsätzlich pathologisch. Wenn zusätzlich die klinischen Kriterien:

- rasch progrediente Demenz und
- mindestens zwei der folgenden vier klinischen Symptome: a) Myoklonus, b) visuelle oder zerebelläre Zeichen, c) Pyramidenbahn- oder extrapyramidale Zeichen, d) akinetischer Mutismus

vorliegen, wird die Diagnose von einer möglichen zur wahrscheinlichen CJK.

Das EEG ist in diesem Sinn gleichwertig. Ein typisches EEG wird aber nur in etwa 60% der CJK-Fälle beschrieben ^{/80/}.

Zunehmend wird die Bedeutung von Tau-Protein betont. Bei einem Grenzwert von 1.400 pg/ml Tau-Protein ergibt sich für die Diagnose einer CJD eine diagnostische Sensitivität von 93% bei einer Spezifität von 91% und einem positiven prädiktiven Wert von 93%. Diese Resultate sind in ihrer Wertigkeit mit dem 14-3-3-Immunoblot vergleichbar ^{/80/}.

Neuronenspezifische Enolase (NSE) im Liquor

Erhöhte NSE-Werte im Liquor sind bei einer Vielzahl hirnganischer Prozesse als Ausdruck einer akuten Neuronenschädigung zu beobachten, so dass eine erhöhte NSE-Konzentration im Liquor nicht als ein spezifischer Marker interpretiert werden darf ^{/81/}. Bei chronischen Erkrankungen wie dem Korsakow-Syndrom sind die Liquor-NSE-Werte z. T. unterhalb des Referenzwertebereichs (5–20 ng/ml) ^{/81/}. Im Zusammenhang mit der Verdachtsdiagnose CJK vor dem Hintergrund differentialdiagnostischer Alternativen ist die NSE-Erhöhung im Liquor jedoch eine diagnostische Hilfe.

46.11.21 Hypoxie, Hirnödem, Schädelhirntrauma

Neuronenspezifische Enolase (NSE) im Blut

Das Ausmaß einer Schädigung des Gehirns nach Hypoxien, Infarkten mit Hirnödemen oder beim Schädelhirntrauma kann sehr gut mit einem Anstieg der NSE im Blut beurteilt werden (Abb. 46-19) ^{/13/}. Voraussetzung ist eine serielle Blutabnahme über einen geeigneten Zeitraum. Die NSE stellte den ersten Parameter dar, der es erlaubt, mit der Blutanalytik Störungen des ZNS zu untersuchen.

Aus der seriellen Abnahme der Blutproben ergeben sich bei Hypoxien, z. B. nach Herzstillstand und Reanimation innerhalb weniger Stunden bis Tage Zunahmen der NSE bis zu 800 ng/ml. Bei über 24 h konstant anhaltenden NSE-Werten im Blut von > 150 ng/ml wird eine Wiedergewinnung der kortikalen Funktionen nicht beobachtet (Abb. 46-19a). Bei Hirninfarkten ist vor allem mit dem sekundären Hirnödemen ein sehr frühzeitiger NSE-Anstieg im Blut verbunden, der aber nicht in jedem Fall, sondern je nach Ausmaß und Lage des Infarktes zu beobachten ist (Abb. 46-19b). Nach Schädelhirntrauma ohne Hypoxie (Abb. 46-19c) oder nach Elektrokrampf-Therapie gehen die erhöhten NSE-Werte innerhalb von wenigen Stunden wieder in den Referenzbereich zurück (Abb. 46-19d).

Einzelwerte der NSE-Konzentration im Blut sind also ohne Aussagekraft für die Prognose. Kurzfristige Erhöhungen bis 120 ng/ml werden selbst bei Elektrokrampf-Therapie beobachtet. Nur serielle Blutanalysen sind verwertbar.

Das immer wieder in Mode kommende S-100-Protein (b,b-Dimer als Gliamarker) ist durch eine wesentliche Verbesserung der Analytik ebenfalls, wie NSE, im Blut als Ausdruck von destruktiven Gehirnstörungen messbar geworden ^{/80/}.

46.11.22 Hirninfarkt

Unmittelbar nach Eintritt eines Hirninfarktes ist der Liquorbefund normal. Erst ab dem Tag 2–4 finden sich Hinweise für eine leichte bis mittelgradige Schranken-

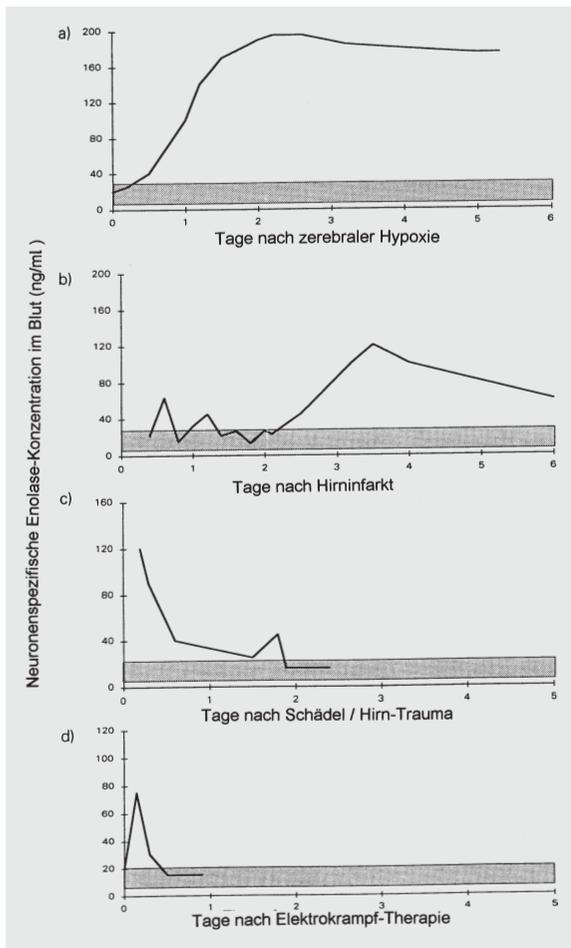


Abbildung 46-19 Idealisierter Verlauf der Blutkonzentration der neuronenspezifischen Enolase (NSE). a) Nach zerebraler Hypoxie, b) nach Hirninfarkt, c) nach Schädel-Hirn-Trauma, d) nach Elektrokrampf-Therapie. Der klinisch definierte Referenzbereich ist jeweils schraffiert dargestellt (NSE ≤ 30 $\mu\text{g/l}$).

störung. Bestehen entzündliche Liquorveränderungen, dann spricht eine rein zelluläre Reaktion für eine septische Embolie, bei der gleich der erste Embolus ein größeres Gefäß verschlossen hat. Stößt man jedoch bereits im akuten Stadium auf eine humorale Reaktion, dann ist zu vermuten, dass dem Infarkt ein klinisch stummer entzündlicher Prozess vorausgegangen ist. Dabei ist zu denken an:

- Multiple Mikroembolien in klinisch stummen Hirnregionen als Folge einer bakteriellen Endokarditis; embolische Herdenzephalitis.
- Eine Arteriitis mit sekundärer Thrombose, etwa bei einer vaskulären Syphilis oder einer Autoimmunvasculitis.

Als Prognosemarker und zur frühzeitigen Analyse eines sekundären Ödems ist der Nachweis von NSE im Blut nützlich (Abb. 46-19b) ^{/13/}.

46.11.23 Rhino- und Oto-Liquorrhoe

Eine pathologische Verbindung der Liquorräume nach außen, die meist im Bereich der Nase, seltener der Ohren, auftritt, wird als Liquoristel bezeichnet, das Abfließen des Liquor cerebrospinalis als Liquorrhoe ^{/12/}. Eine Liquorrhoe wird beobachtet nach Schädelhirntraumen oder Schädelbasisfrakturen mit Einriss der Dura mater. Die Liquorrhoe wird oft erst mit einer Ver-

zögerung von bis zu einem Monat nach der Schädelverletzung, z. T. erst nach über einem Jahr beobachtet. Am häufigsten sind Siebbein- und Stirnhöhlen betroffen, manchmal auch Keilbein oder Felsenbeinhöhle. Je nach Lokalisation kommt es in 89% zu einer Rhino-Liquorrhoe, evtl. durch das Felsenbein über das Mittelohr und die Tuba auditiva zu einer Oto-Liquorrhoe.

Die Unterscheidung einer Nasensekretion von der Rhino-Liquorrhoe erfolgt labordiagnostisch. Entweder nephelometrisch durch die Bestimmung von β -trace-Protein im Sekret (bevorzugt) oder durch Nachweis von β_2 -Transferrin im Immunoblot in Kombination mit Liquor und Serum des Patienten ^{/12/}. Alle anderen früher benutzten Parameter wie Glucose, Fluoresceinnachweis oder Totalprotein sind obsolet.

Probennahme und Präanalytik: Die Menge des freigesetzten Liquors kann bei Rhino-Liquorrhoe und Oto-Liquorrhoe verschieden sein. Bis zu 50 ml pro Tag können sezerniert werden. Erschwert wird die Analytik, wenn nur eine geringe Nässe bzw. Feuchtigkeit auftritt. Verstärkter intrakranieller Druck durch Kompression der Vena jugularis oder ein Valsalva-Versuch begünstigt eine Liquorrhoe und somit die Materialgewinnung. Tropft wässriges Sekret aus der Nase oder dem Ohr, wird es mit einer Spritze (Eprovette) aufgefangen oder gezielt abgesaugt. Besteht nur eine minimale oder gelegentliche Absonderung, müssen zum Aufsaugen sterilisierte Schaumgummischwämmchen für 6–12 h, bzw. bis sie genügend Sekret aufgenommen haben, in Nase und/oder Gehörgang, evtl. auch in die Rachenöffnung der Tuba eustachii eingelegt werden. Anschließend Schwämmchen sofort 10 min bei $10.000 \times g$ zentrifugieren. Bei hoch-viskösem Sekret kann die Verdünnung mit 0,9% NaCl und Homogenisieren im Ultraschallbad hilfreich sein.

Referenzbereich für β -trace-Protein: Median 0,016 mg/l, Bereich $< 0,003$ –0,12 mg/l; Serum 0,38–0,86 mg/l (Mittelwert 0,6 mg/l).

Interpretation von β -trace-Protein: Bei Rhino-Liquorrhoe werden Konzentrationen von 0,36–53,6 mg/l beobachtet.

Eine fehlerhafte Analytik und Interpretation durch zu hohe Verdünnungen des Sekretes hat zu falschen Berichten über den Grenzwert für eine Liquorkontamination im Liquor geführt ^{/89/}. Eine Blutbeimengung im Sekret, die z. B. häufig bei neurochirurgischen Fällen vorkommt, erlaubt eine sichere Erkennung der Liquorkontamination erst ab Werten oberhalb des Serumreferenzbereiches (β -trace Konzentration $> 0,9$ mg/l) ^{/89/}.

46.12 Postoperative Infektionen in der Neurochirurgie – Ventrikelliquor

Als häufigste Frage des Neurochirurgen an die Liquordiagnostik gilt es, möglichst schnell und sensitiv eine beginnende postoperative Infektion zu diagnostizieren. Als empfindlichste Kriterien können hier lediglich die althergebrachten Parameter, wie erhöhte Zellzahl im Ventrikelliquor oder lumbalen Liquor als auch eine erhöhte Lactatkonzentration, herangezogen werden. Die Darstellungen in den Quotientendiagrammen sind

meist durch die häufigen Blutkontaminationen nur eingeschränkt verwertbar. Es sollte dennoch nicht auf eine komplette Liquoranalytik verzichtet werden, da selbst bei hoher Blutbeimengung die Beobachtung $Q_{IgG} > Q_{Alb}$ oder $Q_{IgA} > Q_{IgG}$ auf eine entsprechende intrathekale Synthese hinweist.

Postoperativ hohe Albuminquotienten ohne Entzündungszeichen und ohne Blutbeimengung weisen auf eine Störung der Liquorzirkulation hin. An diesem klinisch relevanten Beispiel wird die Bedeutung der neuen Interpretationen der Proteinerhöhungen im Liquor als eine Liquorflussbehinderung im Gegensatz zur Vorstellung einer Störung der Blut-Liquor-Schranke deutlich (Referenzbereich für Q_{Alb} im Ventrikelliquor siehe 46.16).

Referenzbereich für Lactat im Ventrikelliquor: $< 3,4$ mmol/l, im lumbalen Liquor $< 2,1$ mmol/l ^{14/}.

46.13 Liquoranalytik bei psychiatrischen Erkrankungen

Die hirnorganische Ursache von psychiatrischen Erkrankungen kann oftmals nur durch eine Liquorpunktion gefunden werden. Bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen, z. B. MS, kann eine erste klinische Manifestation der Erkrankung ein rein psychiatrischer Symptomkomplex sein und würde ohne Liquorpunktion falsch behandelt. Im Rahmen einer breit angelegten Studie wurden bei Patienten mit klassischen psychiatrischen Erkrankungen 5–7% der Fälle mit oligoklonalem IgG im Liquor und in bis zu 30% der Fälle mit einem erhöhten Albuminquotienten gefunden.

46.14 Liquoranalytik in der Neuropädiatrie

Die in Lit. ^{23/} publizierten Daten beinhalten auch Liquores von Kindern jeden Alters und dokumentieren so die Gültigkeit der Quotientendiagramme für den Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese. Für den Nachweis von Schrankenfunktionsstörungen muss jedoch der stark altersabhängige Q_{Alb} -Wert berücksichtigt werden (Abb. 46-4 und Tab. 46-21). Das Spektrum der Infektionsursachen unterscheidet sich im Kindesalter von dem des Erwachsenen (Tab. 46-10). Eine ausführliche Darstellung der Besonderheiten ist in Lit. ^{50/} zu finden.

Bei sorgfältiger Diagnose ist auch die MS im Kindesalter entdeckt worden ^{83/}, mit ähnlicher Immunreaktion wie beim Erwachsenen ^{43/}. Der Nachweis einer MRZ-Reaktion in Fällen einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) mag zum Überdenken der Diagnose als mögliche MS führen. Die Diagnose der fatal verlaufenden zerebralen Adrenoleukodystrophie ist am besten über die intrathekale IgA-Synthese zu bestätigen ^{52/}. Bei der Borreliose des Kindes können bereits serologische Befunde und ein lymphozytäres Zellbild im Liquor hinreichend für die Bestätigung der Diagnose sein ^{57/}.

46.15 Methodik

Konstruktion der Quotienten-Diagramme

Die hyperbolischen Kurven der Obergrenze (Q_{Lim}), des Mittelwerts (Q_{mean}) und der Untergrenze (Q_{Low}) (Abb.

Tabelle 46-16 Parameter der Hyperbelfunktionen* für IgG, IgA, IgM in den Quotienten-Diagrammen, nach Lit. ^{23/}

IgX		a/b	$b^2 \times 10^6$	$c \times 10^3$
IgG	Lim	0,93	6	1,7
	Mean	0,65	8	1,4
	Low	0,33	2,0	0,3
IgA	Lim	0,77	23	3,1
	Mean	0,47	27	2,1
	Low	0,17	74	1,3
IgM	Lim	0,67	120	7,1
	Mean	0,33	306	5,7
	Low	0,04	442	0,82

$$* Q = a/b \sqrt{(Q_{Alb})^2 + b^2} - c$$

54-5) sind mit den in Tab. 46-16 angegebenen Werten für a/b, b^2 , c charakterisiert. Die Q_{mean} -Kurve kann für statistische Zwecke zum Vergleich von Mittelwerten in Kollektiven sinnvoller sein als Q_{Lim} , die für die Diskriminierung normal/pathologisch beim Einzelpatienten eingesetzte obere Referenzbereichsgrenze.

Numerische Auswertung der Liquorproteindaten

1. Die allgemeine hyperbolische Funktion.

$Q_{IgG} = a/b \sqrt{(Q_{Alb})^2 + b^2} - c$ hat die folgenden Gleichungen zur Beschreibung der oberen Diskriminierungslinie Q_{Lim} (Ig) für den Referenzbereich im Liquor/Serumquotientendiagramm:

$$Q_{Lim} (IgG) = 0,93 \sqrt{(Q_{Alb})^2 + 6 \times 10^{-6}} - 1,7 \times 10^{-3}$$

$$Q_{Lim} (IgA) = 0,77 \sqrt{(Q_{Alb})^2 + 23 \times 10^{-6}} - 3,1 \times 10^{-3}$$

$$Q_{Lim} (IgM) = 0,67 \sqrt{(Q_{Alb})^2 + 120 \times 10^{-6}} - 7,1 \times 10^{-3}$$

Werte für Q_{IgG} , Q_{IgA} , Q_{IgM} oberhalb dieser hyperbolischen Diskriminierungslinien zeigen eine intrathekale Synthese an (99% Grenze; $\pm 3s$ -Bereich).

2. Quantifizierung der intrathekalen Synthese.

Das Ausmaß einer lokal synthetisierten Immunglobulinmenge, die in den Liquor abgegeben wird, kann als Konzentrationsveränderung im Liquor, Ig_{Loc} entsprechend der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$Ig_{Loc} = [Q_{Ig} - Q_{Lim} (Ig)] \times Ig_{Serum} \quad (mg/l)$$

Die intrathekal synthetisierten Ig im Liquor, die primär aus dem Hirnparenchym stammen, können bezüglich der Dynamik wie ein gliales oder neuronales Protein behandelt werden (Abb. 46-9). Das bedeutet, dass der Ig_{Loc} -Wert sich nicht mit dem Liquorfluss Q_{Alb} ändert. Diagnostisch relevant für die Interpretation beim einzelnen Patienten für die Berechnung von Ig_{Loc} ist der Bezug auf Q_{Lim} , die Obergrenze des Referenzbereiches der aus dem Blut stammenden Ig, d.h. $Ig_{Loc} = 0$ für $Q_{Ig} = Q_{Lim}$. Bei Vergleichen von verschiedenen Krankheitsgruppen (Vergleiche von Mittelwerten) oder die Berechnung der spezifischen Antikörperfraktion, Fs ^{44/}, wird besser auf Q_{mean} , den Mittelwert des Referenzbereiches Bezogen, d.h. $Ig_{Loc} (mean) = 0$ für $Q_{Ig} = Q_{mean}$. Ig_{Loc} ist das beste Maß für die Darstellung eines Verlaufes der intrathekalen Synthese des einzelnen Ig, z.B. Abb. 46-12.

Soll jedoch die intrathekale Synthese verschiedener Ig-Klassen bei einem Patienten verglichen werden (Dominanz, Muster) ist es vorteilhaft Ig_{Loc} als relative intrathekale Fraktion Ig_{IF} darzustellen, wobei $Ig_{G_{Loc}}$ auf die Gesamt-Ig-Konzentration im Liquor ($Ig_{IF} = Ig_{G_{Loc}} / Ig_{CSF}$) bezogen wird und umgeformt mit $Q_{Ig} = Ig_{CSF} / Ig_{Serum}$ folgende Gleichung ergibt:

$$Ig_{IF} = [1 - Q_{Lim}(Ig) / Q_{Ig}] \times 100 \quad (\%)$$

Die intrathekale Fraktion, $Ig_{IF}(\%)$ ist direkt von den Prozentlinien der Quotientendiagramme ablesbar (Abb. 46-2). Die Prozentlinie der Quotientendiagramme in Abb. 46-2, z. B. für 20%, wird nach der Formel mit $(1 - Q_{Lim} / Q_{Ig}) = 0,2$ oder $Q_{Ig} = 1,25 \times Q_{Lim}$ berechnet.

Mit diesem relativen Wert der intrathekalen Synthese wird den grundsätzlich unterschiedlichen Mengen der IgG-, IgA- und IgM-Synthesen im Blut und ZNS (Ig_{Ser} und Ig_{Loc} in Tab. 46-8) Rechnung getragen. Damit wird erst ein Vergleich im Sinne eines Ig-Reaktionsmusters mit relativer Dominanz möglich (Tab. 46-8 und Tab. 46-9). Die im Verlaufe der Neuroborreliose (Abb. 46-11) gezeigte Konstanz von der $Ig_{G_{IF}}$ - und $Ig_{M_{IF}}$ -Werte bei abnehmendem Q_{Alb} geht mit der Abnahme von $Ig_{G_{Loc}}$ und $Ig_{M_{Loc}}$ einher. Die Serumfraktion (Ig_{SF}) im Liquor wird bei kleinerem Q_{Alb} auch kleiner und damit auch das Gesamt Ig_{CSF} ($Ig_{CSF} = Ig_{SF} + Ig_{Loc}$). Damit muß bei $Ig_{IF} = Ig_{Loc} / Ig_{CSF}$ konstant, das Ig_{Loc} ebenfalls kleiner geworden sein. Sollte z. B. bei der Datenkombination für IgG in Tab. 46-8 mit $Q_{Alb} = 40 \times 10^{-3}$ im Verlauf $Q_{Alb} = 20 \times 10^{-3}$ werden, so wird bei einer anhaltend konstanten intrathekalen IgG-Synthese ($Ig_{G_{Loc}} = 370,4 \text{ mg/l}$) $Ig_{G_{IF}} = 63,4 \%$ werden. Bei konstantem $Ig_{G_{IF}} = 45\%$ würde dagegen $Ig_{G_{Loc}} = 175 \text{ mg/l}$ werden.

3. Die Dominanz unter intrathekalen Fraktionen wird z. B. mit $Ig_{G_{IF}} > Ig_{M_{IF}}$ als dominante intrathekale IgG-Synthese bezeichnet.

Hinweise zur Interpretation in Quotientendiagrammen

Diese Diagramme mit hyperbolischen Referenzbereichen (z. T. auch als Reiber-Diagramme bezeichnet) sind bezüglich der Detektion einer intrathekalen IgG-, IgA- und IgM-Synthese für lumbalen, zisternalen oder Ventrikel-Liquor jeden Lebensalters (also auch für Neugeborene) geeignet. Was sich allerdings unterscheidet ist der jeweilige altersbezogene Referenzbereich für den Albumin-Quotienten, der Liquorfluss-bedingt verschiedene Grenzbereiche für eine Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung hat.

Quotientendiagramme sind nur bei Bestehen eines Austauschgleichgewichts zwischen Blut und Liquor vertretbar. So kann nach einer Plasmapherese oder größerem Blutverlust mit Infusion von Plasmaexpander oder bei therapeutischer Immunglobulingabe eine IgG-Synthese vorgetäuscht werden. Es dauert je nach Molekülgröße 8–48 h bis sich ein neues Gleichgewicht zwischen den Kompartments einstellt.

– Für eine möglichst sensitive Anwendung der Quotientendiagramme ist die gepaarte Analytik von Liquor und Serum im selben analytischen Lauf eine wichtige Voraussetzung.

Tabelle 46-17 Vertrauenswürdigkeit der Auswertung von AI-Werten

Beispiel	Fall I	Fall II	Fall III
Masern-AI	0,8	1,2	0,2
Röteln-AI	1,4	1,5	1,1
VZV-AI	0,8	1,2	2,1
HSV-AI	0,7	1,1	0,7

– Starke Blutbeimengungen im Liquor können die Bewertung der Quotienten schwierig (Korrektur-Rechnung in 46.16) oder unmöglich machen, insbesondere Q_{IgM} bei niedrigen Albuminquotienten. Grundsätzlich sollte in diesem Zusammenhang daran gedacht werden, dass bei Blutbeimengungen ein numerisch größerer Quotient für das größere Molekül (z. B. $Q_{IgG} > Q_{Alb}$) auf eine intrathekale Synthese hinweist.

Antikörper-Index

Der Antikörper-Index (AI) charakterisiert die spezifische intrathekale Immunreaktion einer bestimmten

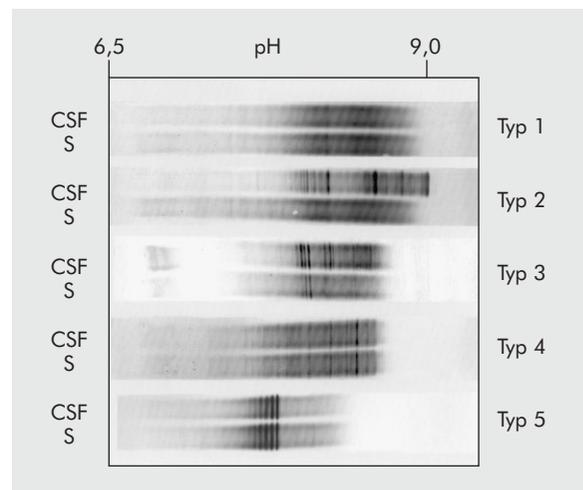


Abbildung 46-20 Nachweis für oligoklonales IgG. Interpretation der Bandenmuster nach internationalem Konsens. Die Auftrennung der Liquor- und Serum-Proteine erfolgt mit der isoelektrischen Fokussierung (pH-Bereich 3,5–10,5) mit anschließender Detektion durch Immunoblot. Grundsätzlich werden folgende 5 Fälle für die Charakterisierung der Ergebnisse in der isoelektrischen Fokussierung unterschieden ^[11]:

- Typ 1: Keine Banden in Liquor und Serum.
- Typ 2: Oligoklonale IgG-Banden im Liquor, nicht im Serum. Interpretation: Intrathekale IgG-Synthese.
- Typ 3: Oligoklonale Banden im Liquor (wie Typ 2) und zusätzlich identische oligoklonale Banden im Liquor und Serum (wie Typ 4). Interpretation: Intrathekale IgG-Synthese.
- Typ 4: Übereinstimmende oligoklonale Bandenmuster in Liquor und Serum. Interpretation: Keine intrathekale IgG-Synthese aber Immunreaktion im Blut.
- Typ 5: Monoklonales Bandenmuster in Liquor und Serum. Interpretation: Systemische Paraproteinämie.

Für den Blot wird die Nitrozellulose-Folie etwa bei pH 6,5 beginnend aufgelegt. Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von Liquor und Serum ist der Auftrag von gleichen IgG-Mengen in beiden Proben. Während bei der Blotdarstellung bereits zwei Banden im Liquor ausreichend sind, um Typ 2 zu identifizieren, können je nach Homogenität des Ampholinmusters bei der Silberfärbung 3–4 Banden als notwendig betrachtet werden, um Typ 2 zu identifizieren. Eine isolierte Einzelbande im Liquor war nur in 16% der beobachteten Fälle in diesem Immunoblot mit einer entzündlichen ZNS-Reaktion gekoppelt (n = 100 Fälle untersucht).

Tabelle 46-18 Referenzwerte für Elektrolyte und Substrate /^{88, 19/}

Parameter		Liquor	Plasma
Osmolality (mOsm/l)		281,0	289,0
pH		7,31 ± 0,028	7,39 ± 0,017
pCO ₂	mmHg	49,5 ± 2,37	39,1 ± 1,87
HCO ₃ ⁻	mmol/l	22,7 ± 1,15	23,67 ± 0,98
Na	mmol/l	(138–150)	135–145
K	mmol/l	2,7–3,9	3,6–4,8
Mg	mmol/l	0,38–1,4	1,8–2,6
Ca ¹⁾	mmol/l	1,05–1,35	1,15–1,35
Cl	mmol/l	116–127	92–105
P _i	mmol/l	1,1	0,84–1,45
Glucose	mmol/l	1,1–4,4 ²⁾	3,9–5,5
Lactat	mmol/l	1,2–2,1 ³⁾	0,5–2,2
Harnsäure ⁴⁾	μmol/l	25,5 ± 9,2	246,0 ± 79
Gesamt-Aminosäuren ⁵⁾		0,72	2,62
Gesamt-Lipide ⁶⁾	mg/l	19	7.500

- 1) Ionische Form (freies Ca) H × 45% vom Gesamt-Ca.
 2) Normales Verhältnis Liquor/Serum > 0,7.
 3) Liquor-Lactat verändert sich nicht bei Variationen im Serum.
 4) Normales Verhältnis Liquor/Serum = 0,1 ± 0,023; korreliert linear mit Q_{Alb}, Lit. /^{19/}.
 5) Siehe Tab. 46-24 für einzelne Aminosäuren.
 6) Siehe Tab. 46-25 für einzelne Lipide.

Antikörperspezies. Der AI wird berechnet als Quotient aus spezifischem CSF/Serum-Konzentrationsquotient Q_{spez} und dem gesamten Ig-Quotienten (Q_{IgG} oder Q_{IgM}), wobei entweder auf den empirischen IgG-Quotienten (Abb. 46-13 links) oder im Fall einer intensiven intrathekalen Immunreaktion (Abb. 46-13 rechts) auf Q_{Lim} bezogen wird:

$$AI = Q_{spez} / Q_{ges} \quad (Q_{Lim} > Q_{ges})$$

$$AI = Q_{spez} / Q_{Lim} \quad (Q_{Lim} < Q_{ges})$$

Q_{ges} = empirisch gefundener Immunglobulinquotient für IgG, IgA oder IgM (Q_{IgG}, Q_{IgA}, Q_{IgM}). Q_{spez} = spezifischer Antikörper-CSF/Serum-Quotient. Q_{Lim} = oberer Grenzwert des Referenzbereichs (Abb. 46-2).

Methodisch bedingte Impräzision ($\bar{x} \pm 2s$) /^{39/}:

$$AI = 1,0 \pm 0,3$$

Klinisch relevanter Referenzbereich:

- Normalbereich: AI = 0,6 – 1,4 (klinisch evaluiert)
- Pathologisch: AI ≥ 1,5 (klinisch evaluiert)

Werte von AI < 0,6 sind eigentlich nur bei Probenverwechslung (Liquor und Serum gehören nicht zusammen) möglich oder bei schwerwiegenden Analysefehlern.

Zusätzlich zum Q_{IgG}-bezogenen Referenzbereich kann als Referenz auf einen (oder mehrere) andere »normale« AI-Werte Bezug genommen werden. Dies ist bei grenzwertigen Daten oft hilfreich, wie die Beispiele in Tab. 46-17 zeigen: Im Fall I ist Röteln-AI = 1,4 als pathologisch zu bezeichnen. Im Fall II ist Röteln-AI = 1,5 als grenzwertig/normal zu bezeichnen. Fall III ist ein eindeutiger Hinweis auf einen schwerwiegenden methodischen Fehler oder Probenverwechslung (Liquor und Serum gehören nicht zusammen).

Oligoklonales IgG – Beurteilungskriterien

Nach internationalem Konsens /^{11/} soll oligoklonales IgG mit isoelektrischer Fokussierung (Abb. 46-20) und

Tabelle 46-19 Referenzbereiche des Albuminquotienten bei Kindern

Alter	Geburt	1 Mon.	2 Mon.	3 Mon.	4 Mon. bis 5 J.
Q _{Alb} × 10 ³	8–28	5–15	3–10	2–5	0,5–3,5

anschließender Immundetektion (Immunoblot oder Immunfixation) durchgeführt werden. Die direkte Proteindetektion mit Silberfärbung ist gleich empfindlich, aber schlechter in der Handhabung. Elektrophoreseverfahren sind zu unempfindlich. In Abb. 46-20 sind die methodischen Details und Interpretationskriterien gezeigt.

Qualitätskontrolle

Für die externe und interne Qualitätskontrolle sei auf die einschlägige Literatur verwiesen /^{10, 49, 84, 85/}.

Die Richtlinien der Bundesärztekammer haben einige Parameter der Liquoranalytik aufgenommen. Als weitergehende Empfehlungen der Fachgesellschaften /^{9/} gilt: Albumin, IgG, IgA und IgM werden in Liquor und Serum (entsprechend verdünnt) jeweils im selben analytischen Lauf bestimmt. Die Liquor/Serum-Quotienten werden mit erster Priorität vor der Bewertung der Absolutwerte im Liquor bezüglich ihrer Richtigkeit beurteilt. Ein entsprechender internationaler Konsens zur Qualitätskontrolle in der Proteinanalytik existiert /^{85/}. Ein nach diesen Kriterien aufgebauter Ringversuch Liquordiagnostik wird bei INSTAND e.V. durchgeführt /^{84/}.

46.16 Referenzbereiche von Liquor- und korrespondierenden Serumanalyten

46.16.1 Elektrolyte und Substrate

Siehe Tab. 46-18

Tabelle 46-20 Referenzbereiche der Serumproteine im Liquor und Serum Erwachsener /^{89-93/}

Protein ¹⁾	Liquor (mg/l)	Serum (g/l)	Q(CSF/Ser) ²⁾ × 10 ³	kD
Totalprotein	200–500 ³⁾	70	–	–
Albumin	110–350	35–55	4,5	69
IgG	10–40	7–18	2,1	150
IgA	0,5–6,0	0,9–4,5	1,1	160
IgM	0,05–0,8	0,6–2,8	0,26	971
α ₂ -Makroglobulin	2,0	2,2	1,0	800
Ceruloplasmin	0,9 ± 0,4	0,18–0,45	2,3	152
sICAM-1	0,0015		5,0 ⁴⁾	90
Fibrinogen	0,65	2,96	0,22	340
β-Lipoprotein	0,6	3,7	0,16	2,24
Transferrin	14,4	2,0	6,4	81
CEA	< 5 ng/l	< 5 ng/l	1,1	–

1) Konzentrationen aller aus dem Blut stammenden Proteine hängen von der Blutkonzentration und der altersbezogenen Blut-Liquor-Schrankenfunktion ab. Liquorkonzentrationen der aus dem Blut stammenden Proteine sind höher, wenn die Blutwerte höher sind oder niedriger im Fall von niedrigen Blutwerten. Die Liquorkonzentrationen steigen auch an mit zunehmendem Alter. Die empfindlichste Auswertung von Liquorprotein-Daten benötigt Quotientenauswertungen mit Referenz zum Albuminquotienten (Tab. 46-22).

2) Mittelwerte der gesamten Altersgruppe von 5–60 Jahren.

3) Der Zusammenhang zwischen Totalprotein im Liquor, Albumin im Liquor und dem Albuminquotienten, Q_{Alb}, ist in Tab. 46-20 dargestellt. Die altersbezogenen Referenzbereiche zeigt Tab. 46-21.

4) 70% von sICAM-1 im normalen Liquor stammen aus dem Blut /^{93/}.

Tabelle 46-21 Veränderungen der Blut-Liquor-Schrankenfunktion. Verhältnisse zwischen Albuminquotient, Q_{Alb} , Totalprotein (TP) und dem Albumin/TP-Verhältnis im Liquor

Q_{Alb} ($\times 10^3$) Bereich	TP (mg/l)		Albumin/TP (%)	
	Mittel	Bereich	Mittel	Bereich
2,0–3,5	2,7	174–323	232	34–61
3,6–5,0	4,1	235–396	313	42–66
5,1–6,5	5,9	318–596	411	49–68
6,6–8,0	7,3	419–605	510	53–81
8,1–10,0	8,8	417–774	580	38–80
10,1–12,0	11,0	600–1.106	766	36–68
12,1–14,0	12,8	556–1.042	851	50–70
14,1–16,0	14,8	551–1.228	951	30–82
16,1–20,0	17,8	695–1.450	1.167	40–69
20,1–24,0	21,6	885–1.752	1.323	40–74
24,1–28,0	26,1	1.316–2.295	1.735	48–73
28,1–32,0	29,8	1.226–2.768	1.759	38–75
32,1–36,0	34,5	1.416–2.718	2.051	41–79

* n = 20 pro Gruppe

46.16.2 Proteine

Die Konzentration von Plasma- oder Serumproteinen im Liquor ist besser durch schrankenbezogene Quotienten als durch Absolutwerte darzustellen. Die in Tab. 46-19 angegebenen Liquorreferenzwerte sind deshalb als Orientierungsgröße für die Laboranalytik, aber nicht als Basis für die klinische Bewertung der Liquordaten gedacht. Der Zusammenhang zwischen Q_{Alb} und Totalprotein im Liquor ist in Tab. 46-20 gezeigt.

Tabelle 46-22 Zusammenhang zwischen Albuminquotient und Referenzbereiche der Ig im Serum

	CSF/Serum-Quotient $Q \times 10^3$	
	Mittelwert (Q_{mean})	Bereich ($Q_{Lim}-Q_{Low}$)**
Albumin	4,5*	
IgG	2,05	1,26–3,06
IgA	1,13	0,35–2,02
IgM	0,26	0,03–0,83

* Vorgegebener Wert; ** $\pm 3s$

Tabelle 46-23 Mittlere Konzentration der primär aus dem Hirn stammenden Proteine im lumbalen Liquor¹⁾ und Serum /^{24, 94–97/}

Protein	MW (kD)	Liquor	(% von TP)	Serum
Transthyretin (Präalbumin)	55	17 mg/l	(4,6)	250 mg/l
β -trace-Protein / ^{16, 26/}	27	17 mg/l	(4,6)	0,3 mg/l
Neuronenspezifische Enolase / ^{13, 75/}	78	8 mg/l ²⁾	(2,1)	5,8 mg/l ²⁾
Apolipoprotein E ^{5) /^{70/}}	34	6 mg/l	(1,6)	93,5 mg/l
Cystatin C (γ -trace)	13	3,1 mg/l	(0,84)	0,75 mg/l
β_2 -Mikroglobulin	12	1,6 mg/l	(0,4)	1,7 mg/l
Ferritin	473	6 μ g/l	(0,0016)	120 μ g/l ³⁾
S100-Protein	21	1,5 μ g/l	(0,0004)	0,1 μ g/l
Basisches Myelin-Protein	19	0,5 μ g/l	(0,0001)	> 0,5 μ g/l
Interleukin 6	26	10,5 ng/l		12 ng/l
Tumor Nekrose-Faktor α	17	5,5 ng/l		20 ng/l
Saures gliafibrilläres Protein	49	0,12 μ g/l		
Neuronale Acetylcholin-Esterase	290	13 U/l		3 U/l
Tau-Protein	55–74	200 ng/l		20 ng/l ⁴⁾
β -Amyloid 1–42		> 600 ng/l		–

¹⁾ Intrathekale Fraktion im Liquor > 90%, Totalprotein als 370 mg/l angenommen. ²⁾ Probanden. ³⁾ Extreme Alters- und Geschlechtsabhängigkeit. ⁴⁾ Variation von <10 bis > 1.000 mg/l.

Tabelle 46-24 Referenzbereiche der freien Aminosäuren des Erwachsenen /^{18/}

Aminosäure	Liquor		Serum		Liquor/Serum Ratio ¹⁾	
	Mittel (μ mol/l)	VK (%)	Mittel (μ mol/l)	VK (%)	Mittel (μ mol/l)	VK (%)
Isoleucin	8,1	25,9	80,1	25,8	0,107	33,4
Leucin	13,4	37,3	144,1	30,5	0,096	33,3
Phenylalanin	9,7	26,8	70,0	40,4	0,155	31,0
Methionin	11,9	2,4	57,0	27,9	0,205	25,4
Prolin	3,8	13,2	181,8	29,8	0,023	30,4
Valine	18,6	25,8	197,3	20,7	0,093	21,5
γ -Aminobutters.	5,4	29,6	30,0	34,7	0,192	30,2
Alanin	33,3	25,8	382,5	33,5	0,098	48,0
Ethanolamin	9,1	23,1	11,7	29,1	0,804	27,4
Lysin	29,0	22,8	158,9	23,1	0,188	23,9
Ornithin	5,5	40,0	69,9	43,1	0,082	41,5
Tryptophan	2,3	30,4	62,1	22,1	0,038	34,2
Tyrosin	13,8	19,6	83,2	25,1	0,173	20,2
Taurin	6,5	30,8	95,9	53,9	0,087	69,0
Cystein/Cystin	3,0	– ²⁾	63,9	21,0	–	–
Glycin	11,1	46,8	310,3	34,9	0,039	41,0
Hydroxyprolin	6,9	8,7	33,7	17,8	0,211	19,4
Glutamin	466,6	16,1	668,6	22,0	0,828	24,5
Threonin	25,5	36,9	156,9	43,3	0,179	46,4
Asparagin	37,7	13,0	168,0	19,5	0,238	14,7
Serin	29,8	29,5	136,6	28,8	0,227	37,9
Arginin	17,5	44,6	82,4	29,9	0,214	57,5

1) Die Auswertung von Quotienten /^{18/} zeigt die im Transport assoziierten Aminosäuren.
2) Teil der Proben unterhalb der Ermittlungsgrenze.

Altersabhängige Referenzbereiche des Albuminquotienten

Entsprechend den unter 46.5.1 dargestellten Zusammenhängen ist die Albuminkonzentration im Liquor altersabhängig. In Tab. 46-21 und in der folgenden Funktion sind die Bereiche und Grenzwerte angegeben /^{7/}.

Referenzbereichsgrenze von Q_{Alb} beim Erwachsenen (> 5 J.): $Q_{Alb} = (4 + \text{Alter}/15) \times 10^{-3}$

Tabelle 46-25 Lipide im Liquor /^{91, 98, 99/}

Lipide	Konzentration (mg/l)
Gesamtcholesterin	5,4
Freies Cholesterin	1,9
Cholesterinester	3,5
Lecithin	2,0
Sphingomyelin	1,0
Kephalin	1,3
Cerebroside	0,4
Gesamtlipide	19

Beispiele: Alter bis 15 J., $Q_{Alb} = 5 \times 10^{-3}$; bis 40 J., $Q_{Alb} = 6,5 \times 10^{-3}$; bis 60 J., $Q_{Alb} = 8 \times 10^{-3}$

Da die Albuminkonzentration im Liquor auch vom meist nicht vermittelten Abnahmevolumen bei der Punktion abhängt (rostror-kaudaler Konzentrationsgradient) ist die Referenzbereichsgrenze großzügig zu interpretieren ($\pm 10\%$ für Volumina von 6 ± 5 ml).

Albuminquotient im Ventrikel- und Zisternalliquor: Auf Grund des rostror-kaudalen Konzentrationsgradienten nimmt die Liquorkonzentration der Serumproteine vom Ventrikel (V) zu den Zisternen (Z) und dem Lumbalsack (L) zu, entsprechend ist auch der Referenzbereich für den Albuminquotienten verschieden. Die für den Lumballiquor geltenden Referenzbereiche sind umzurechnen entsprechend:

$$V-Q_{Alb} = 0,4 \times L-Q_{Alb}$$

$$Z-Q_{Alb} = 0,65 \times L-Q_{Alb}$$

Referenzbereiche der Ig im Liquor: Mit dem Albuminquotienten variieren auch die Referenzbereiche der aus dem Blut stammenden Ig-Fractionen (Beispiel in Tab. 46-22).

46.16.3 Zellen

Zellzahlen im Liquor bis zu 4/ μ l sind normal. Das Differentialbild ist normal, wenn 70–100% Lymphozyten und bis 30% Monozyten vorhanden sind. Im normalen Liquor sind gelegentlich folgende Zellen ohne pathognomonische Bedeutung zu finden: Ependym-, Plexus choroideus- oder Knorpelzellen, sehr selten auch die Mitose eines Monozyten.

Folgende Zelltypen im Liquor sind grundsätzlich als nicht normaler Zellbefund zu charakterisieren: Granulozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Erythrozyten (soweit nicht artifiziell durch Punktion), oder Zellen mit Mitosen, z.B. Tumorzellen. Bei bakteriellen Meningitiden sind oftmals auch die Erreger im Liquor direkt sichtbar /^{48/}.

Tabelle 46-26 Konzentrationsverhältnis von Vitamin C und Vitamin E im Liquor und Serum* /^{100, 101/}

	Liquor (μ mol/l)	Serum (μ mol/l)	R(CSF/S)
Vitamin C	160 \pm 34	42 \pm 18 ¹⁾	4.0
Vitamin E ²⁾			
α -Tocopherol	($0,53 \times C_{ser}$) ³⁾	42 \pm 15	
γ -Tocopherol	($0,67 \times C_{ser}$) ³⁾	3,1 \pm 1,8	0,0015

* Beispiele von aktivem Transport von Blut in den Liquor (Vitamin C) und passiver Protein-assoziiertes Transfer (Vitamin E). Angabe von Mittelwert und Standardabweichung.

1) Die Serumkonzentration von Vitamin C (Ascorbätsäure) ist von Q_{Alb} abhängig /^{10/}.
2) Vitamin E ist eine Mischung von 75–87% α -Tocopherol und etwa 10% γ -Tocopherol unter anderen. 70% von α - und γ -Tocopherol sind im Serum mit HDL-LDL assoziiert.

α -Tocopherol und γ -Tocopherol passieren die Blut-Liquor-Schranke assoziiert mit einem Protein MW > 100 kD.
3) Der Tocopherol-Liquor/Serum-Quotient korreliert stark mit dem Albuminquotienten: $Q_{\alpha \times T} = 0,83 \times Q_{Alb}$ und $Q_{\gamma \times T} = 0,76 \times Q_{Alb}$ (Lit /^{101/}).

Korrektur von Zellzahl und Proteinkonzentration bei artifizieller Blutkontamination

Artifizielle Blutbeimengungen im Liquor können die Liquordaten stark verfälschen. In gewissem Rahmen ist ein Datenkorrektur möglich. Wie in Tab. 46-27 dargestellt ist, liegt selbst bei einer Blubeimengung von 2.000 Erythrozyten/ μ l im Liquor der Fehler im IgG-Wert <20%. Unter Berücksichtigung der onehin großen biologischen Variationsbreite, sind deshalb geringe artifizielle Blutbeimengungen (< 500 Erythrozyten/ μ l) vernachlässigbar für die Proteinwerte. Liquores, deren Blutbeimengung > 8.000 Erythrozyten/ μ l ist, sollten nicht für die Proteinanalytik im Quotientenschema verwertet werden— eine Korrektur ist nicht mehr zulässig. Der Bezug auf die Erythrozytenzahl korrigiert nicht für den Hämatokrit, da die Korrektur onehin von zu niedrigen Zellzahlen ausgeht.

Korrektur der Leukozytenzahl: Pro 1.000 Erythrozyten/ μ l wird 1 Leukozyt/ μ l von der gezählten Zellzahl abgezogen.

Korrektur der Liquorprotein-Werte: Die Proteinkonzentration (y) wird mittels der Erythrozytenzahl im Liquor (z) nach folgender Gleichung korrigiert:

$$y' = y - x \cdot z/v$$

x, Proteinkonzentration im Serum in mg/l, z.B. Totalprotein, Albumin oder IgG

y, gemessene Proteinkonzentration im Liquor in mg/l, entsprechend x

v, Erythrozytenzahl im Blut

z, Erythrozytenzahl im Liquor

Für den Fall, dass keine Serumwerte vorhanden sind, kann mit den Mittelwerten eine Näherung gerechnet werden: $v = 4,5 \times 10^6/\mu$ l; Totalprotein = 69.200 mg/l; Albumin = 40.600 mg/l; IgG = 11.400 mg/l.

Literatur

1. Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. Klinische Liquordiagnostik. Berlin: Walter de Gruyter, 2003.

Tabelle 46.27 Korrektur der Proteinkonzentration bei artifizieller Blutkontamination im Liquor

	Erythrozyten (μ l)	500	1.000	2.000	4.000	8.000
Totalprotein	Korrektur (mg/l)	7,7	15,4	30,8	61,6	123
	Fehler (%)	2	4	8	15	30
Albumin	Korrektur (mg/l)	4,5	9,0	18,0	36,0	72,0
	Fehler (%)	1,8	3,6	7,0	13,0	23,0
IgG	Korrektur (mg/l)	1,3	2,5	5,0	10,0	20,0
	Fehler (%)	5,1	9,7	18,0	30,0	46,0

Der prozentuale Fehler des unkorrigierten Wertes bezieht sich auf folgende Mittelwerte (y) im Liquor: Totalprotein 350 mg/l, Albumin 240 mg/l, IgG 23,4 mg/l. y' wurde nach der Gleichung berechnet. Angabe des prozentualen Fehlers aus $(y-y')/y \times 100$ (%).

2. Prange H, Bitsch A, eds. Notfallbuch Neurologie – Vom Syndrom zur Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002.
3. Reiber H. Liquordiagnostik. In: Berlit P, ed. Klinische Neurologie. Heidelberg: Springer 2005.
4. Reiber H, Sindic CJM and Thompson EJ. Cerebrospinal fluid – Clinical Neurochemistry of Neurological Diseases. Heidelberg: Springer, 2004.
5. Reiber H and Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis – disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101–22.
6. Reiber H, Otto M, Trendelenburg Chr and Wormek A. Reporting cerebrospinal fluid data – knowledge base and interpretation software. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 324–32.
7. Trendelenburg C. Labormedizinische Spezialbefundung und ärztliche Verantwortung. *Lab Med* 1994; 18: 465–51.
8. Reiber H. Die diagnostische Bedeutung neuroimmunologischer Reaktionsmuster im Liquor cerebrospinalis. *Lab med* 1995; 19: 444–62.
9. Reiber H, Uhr M. Liquordiagnostik-Ausbildung und Fachqualifikation. Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN). *J Lab Med*. 2003; 27: 322–8.
10. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, et al. Quality assurance for CSF protein analysis: International consensus by an internet-based group discussion. *Clin Chem Lab Med*, 2003; 41: 331–7.
11. Anderson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897–902.
12. Reiber H, Walther K, Althaus H. Beta-trace protein as sensitive marker for CSF Rhinorhea and CSF Otorhea. *Acta Neurol Scandinavica* 2003; 108: 359–62.
13. Schaarschmidt H, Prange H, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994; 24: 558–65.
14. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: Barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21: 79–96.
15. Wildemann B, Reiber H, Oschmann P. Labordiagnostik neurologischer Krankheiten. Stuttgart; Thieme, in Vorbereitung.
16. Davson H, Segal MB, eds. Physiology of the CSF and blood-brain barriers. Boca Raton: CRC Press, 1996.
17. May C, Kaye JA, Atack JR, Schapiro MD, Friedland RP, Rapoport SI. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* 1990; 40: 500–3.
18. Kruse T, Reiber H and Neuhoff V. Amino acid transport across the human blood-CSF barrier. An evaluation graph for amino acid concentrations in cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1985; 70: 129–38.
19. Reiber H, Ruff M and Uhr M. Ascorbate concentration in human cerebrospinal fluid (CSF) and serum. Intrathecal accumulation and CSF flow rate. *Clin Chim Acta* 1993; 217: 163–73.
20. Thompson EJ, ed. The CSF Proteins: A biochemical approach. Amsterdam; Elsevier, 1988.
21. Felgenhauer K. Protein size and cerebrospinal fluid composition. *Klin Wschr* 1974; 2: 1158–64
22. Felgenhauer K. Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. In: Thomas L, ed. Labor und Diagnose, 5. Auflage. Frankfurt: TH-Books 2000: 1341–59.
23. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994; 122: 189–203.
24. Reiber H. The hyperbolic function: a mathematical solution of the protein flux/CSF flow model for blood-CSF barrier function *J Neurol Sci* 1994; 126: 240–2.
25. Reiber H. Blut-Liquor Schrankenfunktion und Liquorfluss. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. Klinische Liquordiagnostik. Berlin; Walter de Gruyter 2003: 58–74.
26. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 173–86.
27. Reiber H. The discrimination between different blood-CSF barrier dysfunctions and inflammatory reactions of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of CSF. *J Neurol* 1980; 224: 89–99.
28. Reiber H and Felgenhauer K. Protein transfer at the blood-CSF barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163: 319–28.
29. Aldred AR, Brack CM, Schreiber G. The cerebral expression of the plasma protein genes in different species. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1995; 111: 1–15.
30. Rieckmann P und Hartung HP. Neuroimmunologie. In: Herdegen Th, Tölle Th-R, Bähr M, eds. Klinische Neurobiologie – Molekulare Pathogenese und Therapie von neurologischen Erkrankungen. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 1997.
31. Mix E, Lehmitz R, Zettl UK. Zelluläre und humorale Immunreaktionen im Nervensystem. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. Klinische Liquordiagnostik. Berlin: Walter de Gruyter 2003: 95–125.
32. Varela FJ and Coutinho A. Second generation immune networks. *Immunology Today* 1991; 12: 159–66.
33. Mayer H, Zaenker KS, an der Heiden U. A basic mathematical model of the immune response. *Chaos* 1995; 5: 155–61.
34. Levin MC, Lee SM, Kalume F, et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nature Med* 2002; 8: 509–13.
35. Tumani H, Nölker G, and Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid parameters for early diagnosis in neuroborreliosis. *Neurology* 1995; 45: 1663–7.
36. Terryberry et al. Myelin- and microbe-specific antibodies in Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Lab Anal* 1995; 9: 308–19.
37. Sindic CJM, Monteyne P and Laterre E. The intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG in MS. *J Neuro Immunol* 1994; 46: 75–80.
38. Vandvic B, Norrby E, Nordal HJ. Optic neuritis: local synthesis in the CNS of oligoclonal antibodies to measles, mumps, rubella and herpes simplex viruses. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 204–13.
39. Reiber H, Lange P. Quantification of Virus-Specific Antibodies in Cerebrospinal Fluid and Serum: Sensitive and Specific Detection of Antibody Synthesis in Brain. *Clin Chem* 1991; 37: 1153–60.
40. Reiber H, Ungefehr St, Jacobi Chr. The intrathecal, poly-specific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 111–17.
41. Hirzel K, Jacobi C Reiber H. Quantity and affinity of intrathecal antibodies in multiple sclerosis, subacute sclerosing panencephalitis and herpes simplex encephalitis. 2003, in preparation.
42. Gharavi AE, Reiber H. Affinity and avidity of autoantibodies. In: Peter JB, Shoenfeld Y, eds. Autoantibodies. Amsterdam: Elsevier, 1996.
43. Rostasy K, Pohl D, Lange P, Ohlenbusch A, Eiffert H, Reiber H, Hanefeld F. Detection of intrathecal Chlamydia pneumonia IgG antibody synthesis and Chlamydia pneumonia genome in children and adolescents with Multiple Sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 125–8.
44. Quentin CD Reiber H. Fuchs' heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *AJO* 2004, in press.
45. Conrad AJ, Chiang EY, Andeen LE, Avolio C, Walker SM, Baumhefner RW, Mirzayan R, Tourtellotte WW. Quantitation of intrathecal measles virus IgG antibody synthesis rate: Subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1994; 46: 99–108.
46. Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Investig* 1992; 70: 28–37.
47. Graef IT, Henze T und Reiber H. Polyspezifische Immunreaktion im ZNS bei Autoimmun-Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung. *Zeitschrift für ärztl Fortbildung* 1994; 88: 587–691.
48. Kölmel HW. Liquorzytologie. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. Klinische Liquordiagnostik. Berlin: Walter de Gruyter, 2003: 135–60.
49. Linke E, Wiczorek V, Zimmermann K. Qualitätskontrolle in der Liquorzytodiagnostik. In: Zettl UK, Lehmitz R,

- Mix E, eds. *Klinische Liquordiagnostik*. Berlin: Walter de Gruyter 2003: 366–77.
50. Hobusch D. Besonderheiten der Liquordiagnostik im Kindesalter. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. *Klinische Liquordiagnostik*. Berlin: Walter de Gruyter 2003: 334–51.
 51. Nau R. Liquordiagnostik bei bakteriellen ZNS-Erkrankungen. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. *Klinische Liquordiagnostik*. Berlin: Walter de Gruyter 2003: 288–302.
 52. Korenke GC, Reiber H, Hunnemann DH, Hanefeld F. Intrathecal IgA synthesis in X-linked cerebral adrenoleukodystrophy. *J Child Neurol* 1997; 12: 314–20.
 53. Monteyne P, Sindic CJM. The diagnosis of tuberculous meningitis. *Acta Neurol Belg* 1995; 95: 80–7.
 46. Liu PY, Shi Z, Lau Y, Hu B. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a simplified nested amplification protocol. *Neurology* 1994; 44: 1161–4.
 55. Kaben U. Mikrobiologische Diagnostik im Liquor bei Pilzinfektionen. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. *Klinische Liquordiagnostik*. Berlin: Walter de Gruyter 2003: 311–6.
 56. Schmutzhard E. Mikrobiologische Diagnostik im Liquor bei Parasitosen. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. *Klinische Liquordiagnostik*. Berlin: Walter de Gruyter, 2003: 316–33.
 57. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H and Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestation of Lyme borreliosis in childhood. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 238: 1–76.
 58. Prange HW, Menck S, Beuche W, Voth E. Aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie der Herpes simplex-Enzephalitis. *Akt Neurol* 1990; 17: 158–63.
 59. Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, van Loon A, Sindic CJM. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes encephalitis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg and Psych* 1996; 61: 339–45.
 60. Shoji H, Honda Y, Murai I, Sato Y, Oizumi K, Hondo R. Detection of varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid of patients with herpes zoster meningitis. *J Neurol* 1992; 239: 69–70.
 61. Weber T, Jürgens S, and Lüer W. Cerebrospinal fluid immunoglobulins and virus-specific antibodies in disorders affecting the facial nerve. *J Neurol* 1987; 234: 308–14.
 62. Enzensberger W, Schielke E. HIV-Infektion und assoziierte opportunistische Infektionen. In: Schwab S, Krieger D, Müllges W, Hamann G, Hacke W, eds. *Neurologische Intensivmedizin*. Berlin: Springer 1999: 514–31.
 63. Schielke E, Masuhr F. Neurologische Komplikationen der HIV-Infektion. In: Gözl J, Mayr C, Heise W, eds. *HIV und AIDS*. Jena; Urban & Fischer 1999: 264–88.
 64. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, and Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997; 11: 1–17.
 65. Meillet D, Bélec L, Celton N, Gervais A, et al. Intrathecal synthesis of β 2-microglobulin and lysozyme: differential markers of nervous system involvement in patients infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 609–15.
 66. Bogner JR, Junge-Hülsing B, Kronawitter U, Sadri I, Matuschke SA, Goebel FD. Expansion of neopterin and β 2-microglobulin in cerebrospinal fluid reaches maximum levels early and late in the course of human immunodeficiency virus infection. *Clin Invest* 1992; 70: 665–69.
 67. Dorta AJ, Reiber H. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 452–5.
 68. Lejon V, Reiber H, Legros D, Djé N, Magnus E, Wouters I et al. The intrathecal humoral immune response pattern for improved diagnosis of central nervous system involvement in trypanosomiasis. *JID* 2003; 187: 1475–83.
 69. McDonald WI, Compston A, Edan G et al: Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–7.
 70. Carlsson J, Armstrong VW, Reiber H, Felgenhauer K, Seidel D. Clinical relevance of the quantification of apolipoprotein E in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 1991; 196: 167–76.
 71. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543–54.
 72. Peter JB, Shoenfeld Y. *Autoantibodies*. Amsterdam: Elsevier, 1996.
 73. Voltz R. Paraneoplastische neurologische Erkrankungen. *Nervenarzt* 2002; 73: 909–29.
 74. Denburg JA. Neuronal antibodies. In: Peter JB, Shoenfeld Y, eds. *Autoantibodies*. Amsterdam: Elsevier, 1996: 466–50.
 75. Jacobi C, Reiber H, and Felgenhauer K. The clinical relevance of locally produced carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid. *J Neurol* 1986; 233: 358–61.
 76. Reiber H. Quantitative Proteinanalytik, Quotientendiagramme und krankheitsbezogene Datenmuster. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. *Klinische Liquordiagnostik*. Berlin: Walter de Gruyter 2003: 177–200.
 77. Hulstaert F, Blennow K, Evanoiu A, Schoonderwaldt HC et al. Improved discrimination of AD patients using β -amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999; 52: 1555–62.
 78. Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased beta-amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003; 289: 2094–103.
 79. McKeith IG, Galasko D, Kosaka, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113–24.
 80. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretschmar HA, Poser S. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58: 192–7.
 81. Jacobi C and Reiber H. Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 1988; 177: 49–46.
 82. Otto M, Wiltfang J. Differential diagnosis of neurodegenerative diseases with special emphasis on Creutzfeldt-Jakob disease. *Rest Neurol Neurosci* 2003; 21: 191–209.
 83. Hanefeld F, Bauer JH, Christen H-J, Kruse B, Bruhm H, Frahm J. Multiple sclerosis in childhood: Report of 15 cases. *Brain and Develop* 1991; 13: 410–6.
 84. Reiber H. External Quality Assessment in Clinical Neurochemistry: Survey of Analysis for Cerebrospinal Fluid (CSF) Proteins Based on CSF/Serum Quotients. *Clin Chem* 1995; 41: 256–63.
 85. Reiber H. Qualitätskontrolle in der Proteinanalytik. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, eds. *Klinische Liquordiagnostik*. Berlin: Walter de Gruyter 2003: 377–81.
 86. Reiber H. Grundlagen der Liquoranalytik mit Fallbeispielen neurologischer Erkrankungen. CD-ROM. Krefeld, Germany: Beckman Coulter, 2001.
 87. Dorta-Contreras AJ, Reiber H, Magraner-Tarrau ME, Weissbrich B, Interián-Morales MT, Noris-García E, et al. Valor neuroinmunoepidemiológico del reibergrama en la primera epidemia de meningoencefalitis por echovirus 16 en Cuba. *Rev Neurol* 2002; 35: 517–20.
 88. Thomas L. *Clinical Laboratory Diagnostics – Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. Frankfurt; TH-Books, 2000.
 89. Reiber H. Beta-trace protein concentration in nasal secretion—discrepancies and flaws in recent publications. Reply to "Beta-trace protein as a sensitive marker for liquor-rhea" by Bachmann et al. *Acta Neurol Scand* 2004; im Druck.
 90. Herndon RM, Brumback RA. *The cerebrospinal fluid*. Boston; Kluwer Academic Publishing, 1989.
 91. Fishman RA. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. Philadelphia; Saunders, 1992.
 92. Lewczuk P, Reiber H, Ehrenreich H. Prothrombin in normal human cerebrospinal fluid originates from blood. *Neurochem Research* 1998; 23:1027–30.
 93. Lewczuk P, Reiber H, Tumani H. Intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in cerebrospinal fluid – the evaluation of blood-derived and brain-derived fractions in neurological diseases. *J Neuroimmunol* 1998; 87: 156–61.

94. Otto M, Esselmann H, Schulz-Schaeffer W, Neumann M, Schröter A, Ratzka P, et al. Decreased β -amyloid 1–42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 58: 1099–1102.
95. Tumani H, Reiber H, Nau R, Prange HW, Kauffmann K, Mäder M, Felgenhauer K. Beta-trace protein concentration in cerebrospinal fluid is decreased in patients with bacterial meningitis. *Neuroscience Letters* 1998; 242: 5–8.
96. Süssmuth SD, Reiber H, Tumani H. Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neurosci Lett* 2001; 300: 95–8.
97. Wick M, Fink W, Pfister W, Einhäupl K, Huber M, Fateh-Moghadam A. Ferritin in cerebrospinal fluid: differentiation between central nervous system haemorrhage and traumatic spinal puncture. *J Clin Pathol* 1988; 41: 809.
98. Seidel D. Lipide des normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis. In: Schmidt RM, ed. *Der Liquor cerebrospinalis*. Leipzig; VEB Thieme, 1986: 435–50.
99. Tourtellotte WW, Haerer AF. Lipids in cerebrospinal fluid, 12. In: *Multiple sclerosis and retrobulbarneuritis*. *Arch Neurol* 1969; 20: 605–15.
100. Reiber H, Martens U, Prall F, Uhr M. Relevance of endogenous ascorbate and tocopherol for brain cell vitality indicated by photon emission. *J Neurochem* 1994; 62: 608–14.
101. Uhr M. Die Blut-Liquor-Schrankenfunktion für Vitamin E. Dissertation Med Fakultät Göttingen, 1995.
102. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 850–7.