

6 Liquordiagnostik

H. Reiber

6.1 Die Zerebrospinalflüssigkeit – 137

6.2 Physiologie und Pathophysiologie – 137

- 6.2.1 Liquorbildung und Liquorfluss – 137
- 6.2.2 Die Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schrankenfunktion – 139
- 6.2.3 Quantifizierung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion – 139
- 6.2.4 Die Blut-Liquor-Schrankendysfunktion als reduzierter Liquorfluss – 140
- 6.2.5 Die hyperbolische Funktion – biophysikalisches Modell der Blut-Liquor-Schrankenfunktion – 141
- 6.2.6 Neue Interpretationen physiologischer und pathophysiologischer Beobachtungen – 142

6.3 Liquor-Serum-Quotientendiagramme – 143

- 6.3.1 Entwicklung und Vergleich – 143
- 6.3.2 Konstruktion der Diagramme – 144
- 6.3.3 Numerische Auswertung der Liquorproteinaten – 144
- 6.3.4 Altersabhängige Referenzbereiche des Albuminquotienten – 146
- 6.3.5 Auswertung der erregerspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese – 146
- 6.3.6 Akuität entzündlicher neurologischer Erkrankungen – 146

6.4 Antigennachweis im Liquor mittels PCR-Methode – 147

- 6.4.1 Methodik – 147
- 6.4.2 Klinische Relevanz – 147

6.5 Neuroimmunologische Regulation – 147

- 6.5.1 Die humorale Immunreaktion, Immunglobinklassen – 148
- 6.5.2 Die polyspezifische, oligoklonale Immunreaktion im ZNS – 148

6.6 Zytologie – 150

- 6.6.1 Zellzahl im Liquor – 150
- 6.6.2 Differenzialzellbild im Liquor – 150
- 6.6.3 Änderungen des Differenzialzellbilds – 152

6.7 Liquorbefundmuster – 153

- 6.7.1 Überblick – 153
- 6.7.2 Bakterielle Meningitis – 154
- 6.7.3 Neuroborreliose – 155
- 6.7.4 Neurotuberkulose – 156
- 6.7.5 Neurosyphilis – 157
- 6.7.6 Herpes-simplex-Enzephalitis – 158
- 6.7.7 Zoster Meningitis – 158
- 6.7.8 Zoster Ganglionitis – 158
- 6.7.9 HIV-Enzephalopathie – 158
- 6.7.10 Opportunistische Infektionen – 159
- 6.7.11 Multiple Sklerose – 160
- 6.7.12 Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung des ZNS – 161
- 6.7.13 Guillain-Barré-Syndrom – 161
- 6.7.14 Spinalstenose – 161
- 6.7.15 Lymphome des ZNS – 161
- 6.7.16 Tumorerkrankungen des ZNS – 162
- 6.7.17 Neurosarkoidose – 162
- 6.7.18 Degenerative Erkrankungen – 162
- 6.7.19 Hypoxie, Hirnödem, Schädel-Hirn-Trauma – 164
- 6.7.20 Rhinoliquorrhoe – 164
- 6.7.21 Postoperative Infektionen in der Neurochirurgie – 164
- 6.7.22 Parasitosen des ZNS, Tropenkrankheiten – 166

6.8 Referenzwerte – 166

- 6.8.1 Zellen – 166
- 6.8.2 Proteine – 167
- 6.8.3 Sonstige Parameter – 167

6.9 Befundung – 167

Literatur – 168



Die zytologische, chemische, bakteriologische und immunologische Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit, kurz Liquor, ist ein essenzieller Bestandteil der neurologischen Diagnostik. Neben dem Nachweis oder Ausschluss eines entzündlichen Erreger- oder autoimmunologisch bedingten Prozesses liefert die Liquoruntersuchung wichtige Hinweise auf neoplastische Erkrankungen der Meningen und des ZNS sowie auf die CT-negative Subarachnoidalblutung und auf die Ursache degenerativer Prozesse. Die Wahl und Dosierung der speziellen Therapeutika bei neurologischen Erkrankungen ist in hohem Maße abhängig vom Liquorbefund.

Aufgrund ihrer Wichtigkeit für das Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge sowie den sich daraus ergebenden diagnostischen Möglichkeiten wird der Blut-Liquor-Schrankenfunktion, dem Liquorfluss und der Neuroimmunologie im folgenden besondere Bedeutung beigemessen. Die Grundlagen der Auswertung in Reiber Diagrammen und die integrierende Darstellung krankheitsbezogener Datenmuster im Liquor werden ausführlich dargestellt.

6.1 Die Zerebrospinalflüssigkeit

Die normale Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis, CSF oder kurz Liquor) hat eine niedrige Zellzahl (0–4 Zellen/ μ l) und einen niedrigen Proteingehalt (0,2 % der Gesamteiweißkonzentration des Blutes). Dies bedingt das wasserähnliche Aussehen. Die Salzkonzentrationen sind vergleichbar mit denen des Blutes.

Die größte Proteinfraction im lumbalen Liquor stammt aus dem Blut (80 %). Je größer ein Proteinmolekül ist, desto langsamer gelangt es in den Liquor und desto kleiner ist seine relative Konzentration im Liquor. Die Liquor-Serum-Konzentrationsverhältnisse der Plasmaproteine sind molekülgrößenabhängig, zwischen 1:30 und 1:10000 (z. B. Albumin 1:200, IgM 1:3000).

Entsprechend der Molekülgröße variiert auch die Zeit für die Einstellung eines Gleichgewichtes der Proteinkonzentration zwischen Blut und Liquor: Für Albumin ist etwa ein Tag und für IgM sind mehrere Tage nötig. Die aus dem Blut stammenden Proteine im Liquor nehmen zwischen Ventrikel und lumbalem Subarachnoidalraum in der Konzentration zu. Die Albuminkonzentrationsquotienten von Ventrikelliquor zu Zisternal- und lumbalem Liquor verhalten sich wie 1:1,6:2,5.

Die aus dem Hirn stammenden Proteine im Liquor (20 %) sind nur z. T. wirklich hirnspezifisch, da viele dieser Proteine auch in anderen Organen synthetisiert werden. Grundsätzlich sind sie dadurch charakterisiert, dass die Liquorkonzentration höher als die Blutkonzentration ist und

dadurch auch der rostrokdale Konzentrationsgradient zwischen Ventrikel- und lumbalem Liquor für Glia-Proteine und neuronale Proteine abnimmt, im Gegensatz zu den leptomeningealen Proteinen, bei denen ein bis zu 11facher Anstieg zwischen Ventrikel- und lumbalem Liquor gemessen wurde (β -trace-Protein).

Die Konzentration der blutabhängigen und auch der aus dem Hirn stammenden Proteine im Liquor wird im Normalfall, insbesondere aber in pathologischen Fällen, durch die Liquorflussgeschwindigkeit moduliert.

Eine Vielzahl der *niedermolekularen Substanzen* im Liquor stammt ebenfalls aus dem Blut. Aminosäuren mit erleichterter, transportervermittelter Passage haben je nach Aminosäure Liquor-Blut-Verhältnisse von 1:40 bis etwa 1:1.

Vitamin C mit aktivem Transport in den Ventrikelliquor ist im Liquor 6-mal höher konzentriert als im Blut.

Für Glukose, deren Konzentration im Liquor sehr schnell mit der Blutkonzentration variiert, ist das normale Verhältnis Liquor:Serum etwa 0,7:1.

Laktat im Liquor korreliert nicht mit der Variation der Blutkonzentration aufgrund des gesättigten Transporters! Darin ist ein diagnostischer Vorteil gegenüber der Glukose begründet.

Neuropeptide und Transmitter sind im lumbalen Liquor aufgrund der Stoffwechseleigenschaften, der schnellen Austauschprozesse im ZNS als auch der z. T. kurzen Halbwertszeiten im Blut diagnostisch bislang nicht verwertbar.

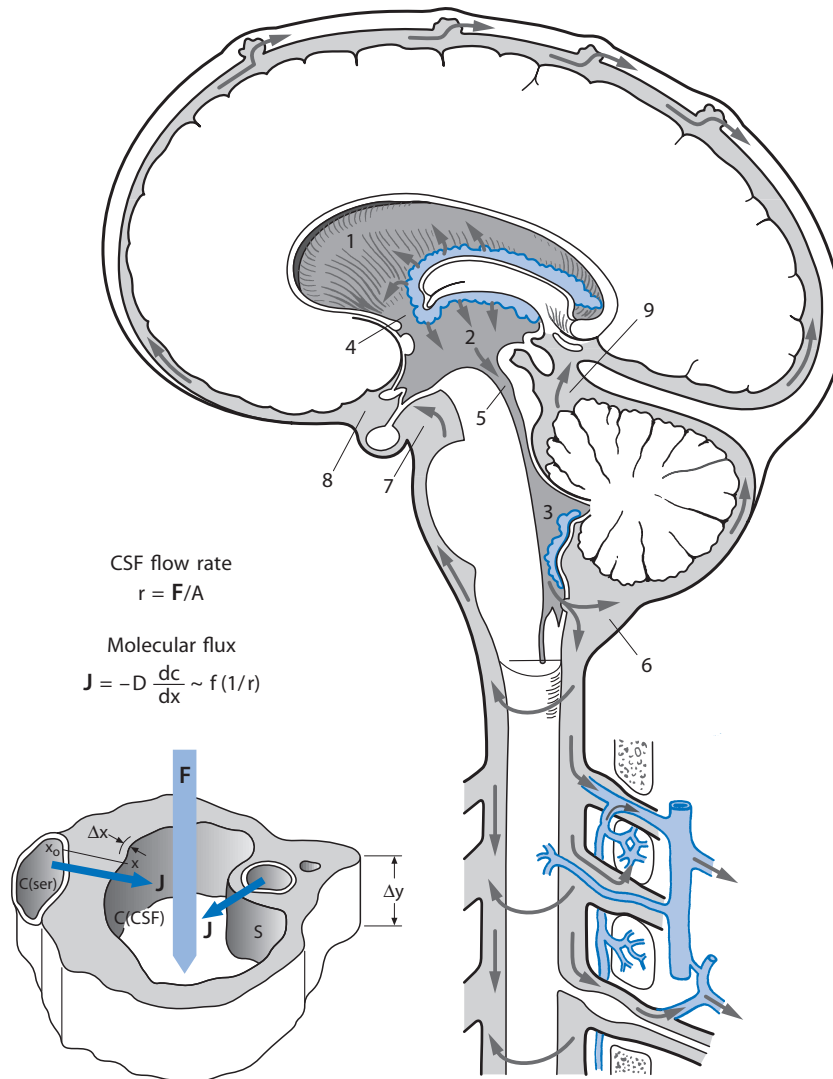
Auch die Lipide im Liquor sind ohne diagnostische Bedeutung. Lipidstoffwechselerkrankungen werden u. a. über Blutanalytik identifiziert (Bradbury 1993; Davson u. Segal 1996; Reiber 2005a–d; Reiber et al. 2005; Wildemann et al. 2005).

6.2 Physiologie und Pathophysiologie

6.2.1 Liquorbildung und Liquorfluss

Die Zerebrospinalflüssigkeit wird in den Plexus choroidei der vier Ventrikel gebildet. Filtration durch die Endothelzellwand der Kapillaren und natriumtransportabhängige osmotische Gradienten werden als Mechanismus diskutiert.

Der Liquor 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 Subarachnoidalraumes. Durch die Arachnoidalzotten in den Pacchioni-Granulationen wird der Liquor ohne Filtration (*»bulk flow«*) in das venöse Blut drainiert (Abb. 6.1). Arachnoidalzotten sind sowohl im kranialen Bereich (Sinus sagittalis) als auch im spinalen Bereich (spinale Nervenwurzeln) zu finden. Die treibende Kraft für den



■ **Abb. 6.1.** 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 Subarachnoidalraumes 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 Diffusionsweges (x) in den Subarachnoidalraum (Konzentration, $C(\text{CSF})$). Der Molekülstrom (J) hängt von dem lokalen Konzentrationsgradienten $\Delta c/\Delta x$ oder dc/dx und der Diffusionskonstanten (D) ab. Mit abnehmendem Liquorfluss ($F = 500 \text{ ml/d}$), d. h. mit abnehmendem Volumenumsatz, nehmen die Proteinkonzentrationen im Liquor zu. Die Flussgeschwindigkeit eines Moleküls im Liquor ist $r = F/A$ mit A als variablem Querschnitt des Subarachnoidalraums (Reiber 1994)

Liquorfluss ist die Druckdifferenz zwischen arteriellem und venösem Blut. Im Gleichgewicht zwischen Bildung und Abflusswiderstand besteht ein mittlerer Liquordruck von 1,4 kPa. Neben dem Druck/Fluss-Zusammenhang ist auch der CSF-Volumen/Druck-Zusammenhang wichtig. Durch Herzfunktion, Atmung, Husten oder Wechsel der Körperhaltung ändert sich das Liquorvolumen temporär mit ungerichteten Hin- und Herbewegungen und Vermischungen aus Bereichen unterschiedlicher Flussgeschwindigkeiten. Das mittlere Gesamtlíquorvolumen des Erwachsenen ist etwa 140 ml. Das mittlere Volumen der Ventrikel ist 12–23 ml, der spinale Subarachnoidalraum

umfasst etwa 30 ml. Mit einer täglichen Liquorproduktion von 500 ml beim jungen Erwachsenen wird eine mittlere Flussgeschwindigkeit von 0,3 ml/min erreicht. Der Liquorfluss beginnt beim Menschen um den Zeitpunkt der Geburt und erreicht mit abgeschlossener Reifung der Arachnoidalzotten eine maximale Geschwindigkeit etwa 4 Monate nach der Geburt. Mit wachsendem Alter nimmt die Liquorproduktionsgeschwindigkeit aber ab (von etwa 0,4 ml/min bis zu 0,1 ml/min). Die Konsequenzen dieser Liquordynamik für die Proteinkonzentrationen im Liquor sind in ■ Abb. 6.2 dargestellt (Bradbury 1993; Davson u. Segal 1996; Ekstedt 1978; May et al. 1990; Reiber 1994, 2003).

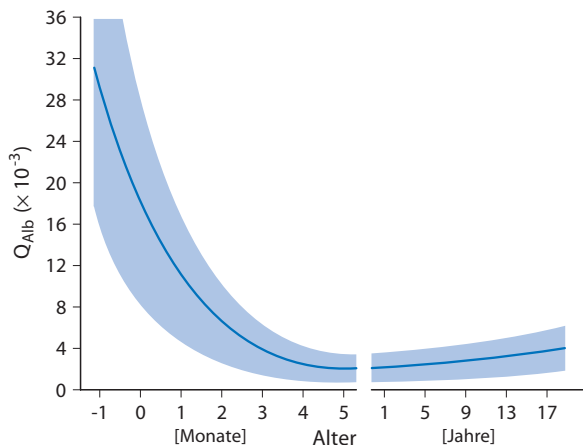


Abb. 6.2. Altersabhängigkeit der Albuminkonzentration im Liquor ab dem Zeitpunkt der Geburt. Die numerischen Daten für diesen Zeitraum sind auch in [Tabelle 6.3](#) und für den Zeitraum des höheren Lebensalters der Erwachsenen in [Tabelle 6.4](#) angegeben

6.2.2 Die Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schrankenfunktion

Der eingeschränkte Austausch von Molekülen und Zellen zwischen dem Blut und den perivaskulären Extrazellulärräumen wird mit dem Ausdruck »Schranke« beschrieben. Aufgrund der unterschiedlichen morphologischen Strukturen kann die Passagegeschwindigkeit sehr verschieden sein, jedoch gehen alle Moleküle, selbst die größten Proteine als auch ganze Zellen, durch diese Strukturen hindurch, selbst bei der als besonders »dicht« geltenden Blut-Hirn-Schranke.

Besondere Strukturen der Blut-Hirn-Schranke sind die Kapillaren zusammen mit der Basalmembran und der perivaskulären glialen Zellschicht. Die Hirnkapillaren, deren Endothelzellschicht eine sehr dichte Struktur verbunden mit »tight junctions« hat, aber auch offen fenestriert sein kann, stellen keine einheitliche Struktur dar.

Diese Vielfalt der Strukturen, die insbesondere den Diffusionsweg 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 nicht von einer morphologisch definierten Schranke, sondern von einer Blut-Liquor-Schrankenfunktion gesprochen wird. Genau genommen muss von einer Schrankenfunktion für *Proteine* gesprochen werden, da aufgrund der unterschiedlichen Passagebedingungen für verschiedene Stoffklassen (Aminosäuren, Zucker, Proteine) entsprechend verschiedene Schrankenfunktionen unterschieden werden müssen.

Ein Protein aus dem Blut, wie z. B. Albumin, kann den Liquor sowohl über die Ventrikel, die Zisternen als auch im lumbalen und kortikalen Subarachnoidalraum erreichen. Auf diesem Weg kann es sehr verschiedene Strukturen an

den verschiedenen Orten passiert haben: im Plexus choroideus mit fenestrierten Kapillaren und der Epithelzellschicht, die mit »tight junctions« verbunden ist, die Ventrikeloberfläche mit weniger dichten Ependymschichten (»gap junctions«) und den damit verbundenen geringeren Einschränkungen für die Extrazellulärflüssigkeit, um mit dem Liquor zu kommunizieren; die zirkumventrikulären Organe mit fenestrierten Kapillaren aber dichter Ependymzellschicht; der kaudale Subarachnoidalraum mit dichten Kapillaren in der Pia mater und arachnoidea (Leptomeningen); entlang des gesamten Subarachnoidalraums kann die Extrazellulärflüssigkeit leicht durch die Glia/Pia-Epithelschicht mit »gap junctions« passieren; der gesamte Subarachnoidalraum stellt ein Netz von Kapillaren dar, deren Zellwände meist durch »tight junctions« verbunden sind.

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 lumbalen Liquor bestimmt und mit den Serumkonzentrationen irgendwo im venösen Blut verglichen (Bradbury 1993; Davson u. Segal 1996; Reiber 1994, 2001, 2003; Reiber et al. 2006).

Liquoranalytik-relevante Hirnbereich

Eine lokale Störung der Blut-Hirn-Schrankenstruktur im frontalen, temporalen oder parietalen Bereich des Gehirns (Schlaganfall, MS-Plaques etc.) erhöht die Albuminkonzentration im lumbalen Liquor nicht!

Dasselbe wird z. B. für karzinoembryonales Protein (CEA) beobachtet: durch Hirnmetastasen eines CEA-synthetisierten Tumors, die weit entfernt vom Liquorraum liegen, wird die CEA-Konzentration im Liquor nicht verändert.

Diese Beobachtungen haben zur Definition eines Liquoranalytik-relevanten Bereichs im Gehirn geführt. Neben den großen Diffusionsstrecken ist auch die langsame Bewegung der Intrazellulärflüssigkeit (Liquor 10fach schneller – Christian Sindic) ein Teil der Ursache des limitierten Einzugsbereichs des Liquors im Hirnparenchym. Dass 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 (Felgenhauer 1995).

6.2.3 Quantifizierung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion

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 (Andersson et al. 1994; Reiber et al. 2003a). Albumin ist ein Protein, das ausschließlich außerhalb des Gehirns syn-

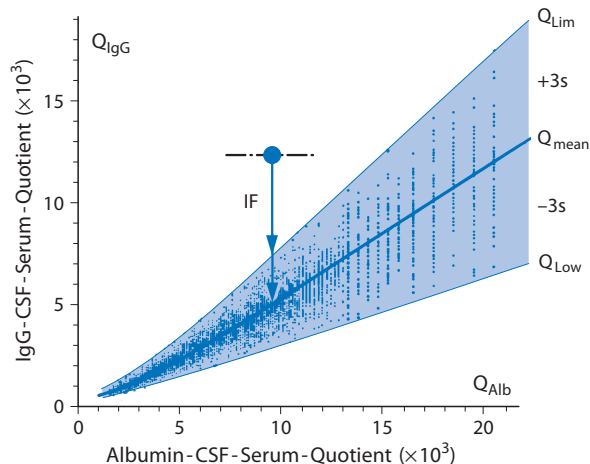


Abb. 6.3. Quotientendiagramm für IgG. Der Referenzbereich für die aus dem Blut stammende IgG-Fraktion als Funktion des Albuminquotienten (Blut-Liquor-Schrankenfunktion) ist charakterisiert durch die Hyperbelfunktion für Q_{Lim} , Q_{mean} und Q_{Low} (► Tabelle 6.2). Am Beispiel eines Patienten mit $Q_{IgG}=12,5$ und $Q_{Alb}=9,5$ ist die intrathekale IgG-Fraktion bezogen auf Q_{Lim} oder Q_{mean} dargestellt. Zur Diskriminierung zwischen 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 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 (Reiber 1994, ► Tabelle 6.3)

thetisiert wird und stellt damit einen idealen Parameter dar, um alle Einflüsse und Einschränkungen für die Passage eines Proteins vom Blut in den lumbalen Liquor zu charakterisieren, einschließlich der Liquorflussgeschwindigkeit.

Ganz allgemein wird durch die Bildung eines Liquor-Serum-Konzentrationsquotienten der Einfluss der individuellen Blutkonzentration auf die Liquorkonzentration eliminiert, mathematisch heißt das, wir bekommen eine normalisierte Liquorkonzentration, also einen dimensionslosen Quotienten mit Werten zwischen »0« und »1«. Der Referenzbereich des Albuminquotienten ist altersabhängig mit dramatischen Veränderungen in den ersten 4 Lebensmonaten (► Abb. 6.2 und Abschn. 6.3.4).

Der absolute Wert des (lumbalen) Albuminquotienten ist Ausdruck sowohl der Diffusionsprozesse als auch der Liquorflussgeschwindigkeit. Dagegen ist die normale und pathologische Änderung des Albuminquotienten ein Ausdruck der Änderung des Liquorflusses (Reiber 1994a).

Wird der Liquorfluss langsamer, steigt die Albuminkonzentration (und der Quotient) im gesamten Liquorraum. Der Albuminquotient ändert sich in nicht-linearer, reziproker Funktion mit der Liquorflussgeschwindigkeit.

Indem nun die Liquor-Serum-Konzentrationsquotienten anderer Serumproteine (Q_{IgG} , Q_{IgA} , Q_{IgM}) auf den Al-

buminquotienten (Q_{Alb}) als Parameter der Schrankenfunktion bezogen werden, erhalten wir eine ausgezeichnete Möglichkeit, unabhängig von der individuellen Schrankenfunktion den Anteil einer aus dem Hirn stammenden (intrathekalen) Proteinfraktion neben einer blutabhängigen Proteinfraktion im Liquor zu bestimmen (► Abb. 6.3).

6.2.4 Die Blut-Liquor-Schrankendysfunktion als reduzierter Liquorfluss

Viele neurologische Erkrankungen gehen mit einer Erhöhung der Liquorproteinkonzentration einher. Damit ist auch ein nicht-linearer Wechsel der Konzentrationsverhältnisse zwischen den einzelnen Proteinen (z.B. $Q_{IgG}:Q_{Alb}$) verbunden (► Abb. 6.3).

Eine Reduktion der Liquorflussgeschwindigkeit ist theoretisch vollständig hinreichend, um alle beobachteten Änderungen in den Liquorkonzentrationen einzelner Proteine bei neurologischen Erkrankungen zu erklären (Beispiele ► Abschn. 6.2.6). Die Rolle des Liquorflusses wird schon sehr lange diskutiert, bekommt aber mit der neuen Theorie (Abschn. 6.2.5) eine sehr viel umfassendere Bedeutung.

Frühere Interpretationen der Proteinkonzentrationszunahme waren von der Vorstellung geprägt, dass die Blut-Liquor-Schrankenstörung als morphologische Strukturänderung, sozusagen als Loch in der Schranke (»leakage«, Schrankenzusammenbruch), zu verstehen sei. Damit sollte eine Zunahme der Permeabilität und die scheinbare Abnahme der molekülgrößenabhängigen Selektivität beim Proteintransfer zwischen Blut und Liquor erklärt werden. Die sorgfältige Analyse der Liquorproteindaten widerspricht dieser Sicht einer morphologischen Veränderung als Ursache der erhöhten Liquorproteinkonzentrationen. Im einzelnen sind folgende Argumente unmittelbar einsichtig:

Trotz schwerster Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung (► Tabelle 6.1) bleibt die Selektivität für verschieden große Moleküle erhalten. Auch die biologische Variation der Liquorproteinkonzentrationen einzelner Proteine (z.B. Q_{IgG}) bleibt konstant, d. h. es gibt trotz der Annäherung der Liquorkonzentration an die Serumkonzentration keine Annäherung der biologischen Variation der Konzentrationsverteilung bei einem bestimmten Protein im Liquor an die größere Variation der Konzentrationen desselben Proteins im Blut (Reiber 1994).

Die Dynamik der Blut-Liquor-Schrankenfunktion für Proteine bei pathologischen Prozessen ist in ► Tabelle 6.2 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 Wertes am 2. Tag im Vergleich mit 21 % für IgG, 12 % für IgA

■ Tabelle 6.1. Liquor-Serum-Quotienten bei Einzelfällen mit schwerer Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (Liquorflussbehinderung)

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

^a Frühe Phase vor Beginn einer humoralen Immunreaktion.**■ Tabelle 6.2.** Kinetik der Liquor-Serum-Konzentrationsquotienten bei einer bakteriellen Meningitis

	$Q_{\text{Alb}} (\times 10^3)$	$Q_{\text{IgG}} (\times 10^3)$	$Q_{\text{IgA}} (\times 10^3)$	$Q_{\text{IgM}} (\times 10^3)$	Zellzahl
Normal ^a	5	2,3	1,3	0,3	2/ μl
1. Tag	146	42	22	5	872/ μl
2. Tag	311	203	184	105	154.000/ μl

^a Mittelwerte normaler Kontrollen.

oder nur 5 % für IgM. Die molekülgrößenabhängige Passage zwischen Blut und Liquor bleibt erhalten – die durch Diffusionskonstanten bestimmte Selektivität geht nicht verloren. Auch im Gleichgewicht nach mehreren Tagen bleiben die Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Liquor für das größere Molekül (z. B. IgM) größer, d. h. der Liquor-Serum-Quotient bleibt kleiner als für das kleinere Molekül (z. B. Albumin). Dies ist in ■ Tabelle 6.1 beobachtbar bis zu Albuminquotienten von 730×10^{-3} , d. h., die Liquorkonzentration hat 73 % der Blutkonzentration erreicht.

Der relative Anstieg zwischen normalen Werten und den Werten am ersten Tag (► Tabelle 6.2) 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). Dies ist offensichtlich aber nicht der Fall.

Die frühere Annahme, dass die hohe Gesamteiweißkonzentration 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. Das Verhältnis verschieden großer Moleküle ($Q_{\text{IgG}}:Q_{\text{Alb}}$) folgt bereits zum Zeitpunkt der Geburt derselben Hyperbelfunktion wie beim Erwachsenen (Reiber 2003).

Es ist also der Liquorfluss, der die Dynamik der Liquorproteine, d. h. die Blut-Liquor-Schrankenfunktion bestimmt. Interessanterweise ist diese Liquorfluss-abhängige Dynamik auch für Hirnproteine beobachtbar (Reiber 2001, 2003). Die Konzentration des leptomeningealen Proteins Cystatin C nimmt in den ersten Monaten beim Neugeborenen wie die Konzentration des Albumins ab.

Bei Multiple-Sklerose-Patienten wird häufig eine vermehrte Diffusion von Gadolinium in das Gehirn beobachtet (NMR-Tomographie). Diese lokale Störung der Blut-Hirn-Schranke im Bereich der Plaques korreliert aber nicht mit der Beobachtung oftmals normaler Albuminquotienten bei diesen Patienten. Erhöhte Albuminquotienten bei diesen Patienten haben häufig mit einer spinalen Lokalisation der Entzündungsprozesse zu tun. 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 Rahmen des neuen biophysikalischen Modells erklärbar (Reiber 2003).

Diese vielen Argumente sprechen alle dafür, dass die Liquorflussgeschwindigkeit der Hauptmodulator der Proteindynamik in der normalen und pathologischen Blut-Liquor-Schrankenfunktion ist. Die pathophysiologischen Beobachtungen bei konkreten neurologischen Erkrankungen (► Abschn. 6.2.6) bestätigen diese Sicht (Reiber 1994, 2001, 2003).

6.2.5 Die hyperbolische Funktion – biophysikalisches Modell der Blut-Liquor-Schrankenfunktion

Das neue Paradigma der Blut-Liquor-Schrankenfunktion und -Schrankendysfunktion wurde aus den Diffusionsgesetzen abgeleitet (Reiber 1994).

Der entscheidende Unterschied zu den früheren Modellen mit linearen Gesamtkonzentrationsgradienten zwischen Blut und Liquor ist der Übergang zum nicht-linearen Konzentrationsverlauf zwischen Blut und Liquor. Für die mathematische Behandlung findet dabei v.a. der lokale Konzentrationsgradient an der Oberfläche zum Subarachnoidalraum Berücksichtigung (■ Abb. 6.1). Damit ist die hyperbolische Funktion zwischen Q_{IgG} und Q_{Alb} (z.B. in ■ Abb. 6.3) begründet.

Diese Herleitung der hyperbolischen Diskriminierungsfunktion in den »Reiber-Diagrammen« ist im Folgenden skizziert. Für den mathematisch oder physikalisch Interessierten wird auf die entsprechenden Originalarbeiten verwiesen (Reiber 1994, 2001, 2003).

Biophysikalische Herleitung der Hyperbelfunktion

Das Diffusions-/Liquorflussmodell ist definiert durch drei Grenzbedingungen:

- Die Konzentration eines einzelnen Proteins bleibt auf einer Seite der Schranke (im Blut) praktisch konstant, d.h. unverändert durch Variationen auf der anderen Seite (im Liquor).
- Die morphologische Vielfalt der Diffusionswege von Proteinen aus dem Blut in den lumbalen Liquor muss nicht berücksichtigt werden, da sie für alle Proteine gleich ist, und die Theorie nur Änderungen der Konzentrationsverhältnisse von Proteinen verschiedener Größe vergleicht. Das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten (D_{IgG}/D_{Alb}) ändert sich nicht, trotz der verschiedenen Absolutwerte in den verschiedenen Gewebestrukturen.
- 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 nichtlinearen, stehenden Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Liquor führt. 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 (Reiber 1994) wird durch die Größe des Moleküls und die Liquorflussgeschwindigkeit bestimmt. Das in ■ Abb. 6.1 dargestellte Schema weist zusätzlich darauf hin, dass die Geschwindigkeit der Diffusion in den Liquorraum (Molekülstrom, J) neben der Molekülgröße von dem lokalen Konzentrationsgradienten (dc/dx) am Übergang in den Subarachnoidalraum abhängt. Dass nun dieser Gradient auch von der Liquorflussgeschwindigkeit abhängt, und dies sogar in nichtlinearer Weise, ist der entscheidende Kern der Theorie, insbesondere zur Beurteilung pathologischer Prozesse.

Eine pathologisch abnehmende Liquorflussgeschwindigkeit bewirkt:

- durch einen reduzierten Volumenaustausch einen primären Anstieg der Proteinkonzentration im Liquor und
- als Folge der höheren Liquorkonzentration steigt auch die mittlere Konzentration im Gewebe und verändert, nicht linear, den lokalen Konzentrationsgradienten durch den sich wiederum der Molekülstrom (J) ändert. Dieser beschleunigte Eintritt der Moleküle in den Subarachnoidalraum bewirkt einen weiteren Anstieg der Proteinkonzentration im Liquor. Wir haben hierbei also einen »positiven Feed-back-Mechanismus«, ähnlich einer Autokatalyse, der einen beginnenden Prozess in seiner Effizienz verstärkt. Diese Nichtlinearität macht den Unterschied gegenüber früheren linearen Modellen aus. Werden nun 2 Moleküle verschiedener Größe in Beziehung gesetzt (z.B. Q_{IgG}/Q_{Alb}), so verändert sich deren Verhältnis mit abnehmender Liquorflussgeschwindigkeit (ansteigender Proteinkonzentrationen im Liquor) entsprechend der folgenden Funktion:

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

Es wurde von mir gezeigt, dass dies eine hyperbolische Funktion ist, in der das Verhältnis von Q_{IgG}/Q_{Alb} nur von den Diffusionskoeffizienten D_{IgG}/D_{Alb} abhängt (Reiber 1994).

Diese Gleichung, die komplizierte trigonometrische Reihen für den Diffusionsweg (z) verwendet, kann auch mit der üblichen hyperbolischen Funktion folgendermaßen geschrieben werden:

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

Dies ist die bereits früher von mir auf rein empirischer Basis eingeführte Funktion (Reiber u. Felgenhauer 1987). Die Parameter a/b , b^2 und c wurden durch eine empirische Anpassung der gemessenen Liquordaten bestimmt (■ Tabelle 6.3).

Die Hyperbelfunktionen sind gültig für den ventrikulären, zisternalen und lumbalen Liquorraum.

Die Diffusion von Serummolekülen in den Liquor entlang der gesamten Neuraxis führt zu einem rostrokaudalen Konzentrationsanstieg. Dieser Gradient ist nicht linear und erklärt die beobachtete schnellere molekulare Diffusion von Serumproteinen in den lumbalen Liquor im Vergleich zum Ventrikelliquor (wiederum bedingt durch einen größeren Konzentrationsgradienten, in diesem Fall aber durch die entlang der Neuraxis ansteigende Liquorkonzentration bei konstantem Liquorfluss; Reiber 2003).

Das biophysikalische Modell der Blut-Liquor-Schrankenfunktion für aus dem Blut stammende Proteine erlaubt zum ersten Mal, 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 (Reiber 2001, 2003).

Dadurch, dass ein positiver »Feed-back« für die Hirnproteine wegfällt, bleiben die Diffusionsverhältnisse linear und entsprechend die Dynamik der Proteine mit sich verändernder Liquorflussgeschwindigkeit (leptomeningeale Proteine). Die aus den Hirnzellen stammenden Proteine mit einem rostrokaudalen Konzentrationsabfall sind in ihrer lumbalen Liquorkonzentration konstant, d.h. unabhängig von der Liquorflussgeschwindigkeit, wie es von der Theorie her zu erwarten ist (Reiber 1994, 2003).

6.2.6 Neue Interpretationen physiologischer und pathophysiologischer Beobachtungen

Mit dem aktuellen Liquorflussmodell können viele bislang unerklärte *Beobachtungen aus der Physiologie des Liquors und der Pathophysiologie neurologischer Erkrankungen* in einem neuen Licht gesehen werden.

Das normale menschliche Neugeborene hat extrem hohe Liquorproteinkonzentrationen mit Q_{Alb} -Werten bis zu 30×10^{-3} . Frühere Interpretationen unterstellten eine nicht ausgereifte Blut-Liquor-Schrankenfunktion mit unzureichender Selektivität und hoher Permeabilität. Tatsächlich ist es der Beginn des Liquorflusses zum Zeitpunkt der Geburt, der zu einer schnellen Reduktion der Proteinkonzentration im Liquor mit zunehmender Flussgeschwindigkeit führt. Dieser Prozess ist einer späten Reifung der Arachnoidalzotten in den pacchionischen Granulationen zuzuordnen. Eine maximale Liquordrainage in das venöse Blut wird

erst um den vierten Monat nach der Geburt mit einer minimalen Proteinkonzentration im Liquor zu diesem Zeitpunkt erreicht (■ Abb. 6.2).

Beim erwachsenen Menschen wird während seines Lebens eine natürliche Zunahme der Liquorproteinkonzentration beobachtet. Diese altersbedingte Zunahme kann durch eine abnehmende Liquorproduktionsgeschwindigkeit mit einer entsprechend reduzierten Liquorflussgeschwindigkeit erklärt werden (0,4 ml/min in jungen zu 0,1 ml/min in älteren Probanden).

Bei der *Leukämie des Zentralnervensystems*, die eine primär Arachnoidea-bezogene Erkrankung mit Veränderung der Trabeculae darstellt, konnte auch histopathologischen Untersuchungen auf eine reduzierte Liquorflussgeschwindigkeit geschlossen werden.

Bei der *purulenten bakteriellen Meningitis* 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. Die hohen Proteinkonzentrationen bei der *Guillain-Barré-Polyradikulitis* sind ebenfalls mit einem reduzierten Abfluss durch die Arachnoidalzotten in die den spinalen Nervenwurzeln assoziierten Venen verbunden, hier bedingt durch die Schwellungen im Bereich um die Spinalwurzeln.

Im Falle einer spinalen Stenose oder eines kompletten spinalen Blocks werden kaudal zur Blockade im lumbalen Liquor hohe Proteinwerte gemessen, trotz normaler zisternaler und ventrikulärer Liquorwerte. 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 (Reiber 1994, 2003).

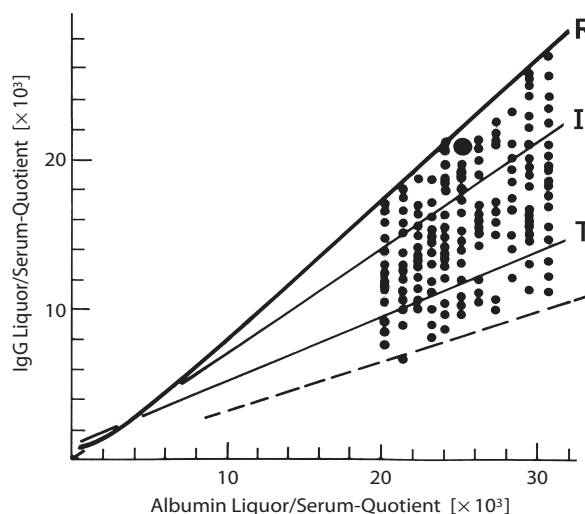
6.3 Liquor-Serum-Quotientendiagramme

6.3.1 Entwicklung und Vergleich

Eine lange Geschichte empirischer Ansätze zur quantitativen Bestimmung der intrathekal gebildeten IgG-, IgA- und IgM-Menge im Liquor hat eine empirisch und theoretisch befriedigende Lösung gefunden. Die entscheidenden Schritte dazu waren:

1. die Einführung der Hyperbelfunktion zur Beschreibung einer Diskriminierungslinie zwischen blutabhängiger und intrathekalen Immunglobulinfraktion (Reiber u. Felgenhauer 1987),
2. die theoretische Begründung, dass dies die physikalisch korrekte Darstellung des physiologischen Zusammenhangs darstellt (Reiber 1994),
3. die Vergrößerung der Datenbasis für die Anpassung der empirisch relevanten Hyperbelfunktionen (Reiber 1994).

Zu den älteren Auswerteverfahren der intrathekalen IgG-Synthese gehören die Methoden nach Delpech/Lichtblau, der IgG-(Link-)Index oder die Tourtellotte-Formel. Als lineare Ansätze sind sie physiologisch falsch und ergeben im Bereich hoher Albuminquotienten falsch-positive intrathekale IgG-Synthesen (z. B. bei Guillain-Barré-Polyradikulitis). Dies zeigt der Vergleich in ■ Abb. 6.4 mit bis zu 90% oder 50% (Tourtellotte- bzw. IgG-Index) falsch-positiven Interpretationen bei Albuminquotienten von $120 \cdot 10^{-3}$. Linearisierende Darstellungen für die IgA- und IgM-Quotienten sind mit noch stärkeren Fehlern behaftet, als dies für IgG der Fall ist.



■ **Abb. 6.4.** Vergleich der Hyperbelfunktion mit dem IgG-Index und der IgG-Syntheserate. Die oberen Grenzl意思 der verschiedenen Modelle für den Referenzbereich der aus dem Blut stammenden IgG-Fraktion im Liquor sind: R = Reibers hyperbolische Diskriminierungslinie, Q_{Lim} ($IgG_{IF} = 0$); I = IgG-Index: Graphische Darstellung der üblichen Diskriminierungslinie für $I = 0,7$; T = Tourtellottes IgG-Syntheserate: Die der Formel zugrundegelegte tägliche Liquor-Produktionsrate (500 ml) wird mit 2 multipliziert, um die Konzentration in I zu bekommen und die Formel mathematisch vereinfacht (Reiber et al. 2001 b) zu berechnen. Die Datenpunkte repräsentieren einen Teilbereich zwischen $Q_{Alb} = 20$ und $30 \cdot 10^{-3}$ als repräsentativen Ausschnitt aus der klinischen Studie mit 4.300 Patienten ohne intrathekale IgG-Synthese (Reiber 1994). 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-Syntheserate (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 Reiber 1994) mit Albuminquotienten von $Q_{Alb} = 60$ oder $120 \cdot 10^{-3}$ zeigt, dass 11/14 oder 16/17 der Fälle falsch-positiv wären mit der IgG-Syntheserate und 6/14 oder 8/17 der Fälle mit dem IgG-Index (I)

Wenngleich qualitative Verfahren wie der Nachweis von oligoklonalem IgG empfindlicher sind als diese statistisch begründeten quantitativen Methoden, kann auf quantitative Verfahren nicht verzichtet werden. Insbesondere für den sensitiven Nachweis einer intrathekalen, spezifischen Antikörpersynthese der IgG-Klasse bedarf es einer physiologisch korrekten Bezugsgrenze des Referenzbereiches (Q_{Lim}) (Reiber u. Lange 1991). Auch die Darstellung von Befundmustern, die die relativen Mengen intrathekal gebildeten Immunglobulins der verschiedenen Ig-Klassen nutzt, ist ohne relevante quantitative Methoden nicht möglich (Reiber et al. 2001 b).

6.3.2 Konstruktion der Diagramme

Die hyperbolischen Kurven der Obergrenze (Q_{Lim}) des Mittelwertes (Q_{mean}) und der Untergrenze (Q_{Low}) (Abb. 6.3) sind mit den in Tabelle 6.3 angegebenen Werten für a/b , b^2 und c charakterisiert. Die Q_{mean} -Kurve kann für statistische Zwecke zum Vergleich von Mittelwerten in Kollektiven sinnvoller sein als Q_{Lim} , die wichtigste, für die Diskriminierung normal/pathologisch beim Einzelpatienten eingesetzte obere Referenzbereichsgrenze.

6.3.3 Numerische Auswertung der Liquorproteindaten

1. Die allgemeine hyperbolische Funktion

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

hat die folgenden Gleichungen zur Beschreibung der oberen Diskriminierungslinie $Q_{\text{Lim}}(\text{Ig})$ für den Referenzbereich im Liquor-Serum-Quotientendiagramm:

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

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

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

Werte für Q_{IgG} , Q_{IgA} , Q_{IgM} oberhalb dieser hyperbolischen Diskriminierungslinien (Tabelle 6.3) zeigen eine intrathekale Synthese an. Der Referenzbereich umfasst $\pm 3s$ oder 99 % der Fälle. Durch die von Labor zu Labor verschiedene Impräzision empfiehlt es sich, eine intrathekale Synthese nur bei $\text{Ig}_{\text{IF}} > 10\%$ anzugeben. Ein Rechenbeispiel ist in Kap. 6.3.6 gezeigt (auch Befundung Abschn. 6.9).

In den Quotientendiagrammen ist die intrathekale Fraktion, IF (%), direkt ablesbar, um so die verschiedenen Immunglobulinklassen vergleichen zu können (krankheitstypische Muster, Dominanz einer Ig-Klasse). Die Prozentlinie im Quotientendiagramm in Abb. 6.5, z. B. für 20 %, wird berechnet nach der Formel

$$(1 - Q_{\text{Lim}}/Q_{\text{IgG}}) = 0,2 \text{ oder } Q_{\text{IgG}} = 1,25 \times Q_{\text{Lim}}$$

Für den Verlauf beim Einzelpatienten ist Ig_{Loc} besser geeignet, um die quantitative Änderung der intrathekalen Synthese zu zeigen (Reiber 2005d; Wildemann et al. 2005).

- Quantifizierung der intrathekalen Synthese. Das Ausmaß einer lokal synthetisierten Immunglobulinmenge, die in den Liquor abgegeben wird, kann entweder als Konzentrationsveränderung im Liquor entsprechend der Gleichung

$$\text{Ig}_{\text{Loc}} = [Q_{\text{Ig}} - Q_{\text{Lim}}(\text{Ig})] \cdot \text{Ig}_{\text{Serum}} \quad [\text{mg/l}]$$

oder als relative intrathekale Fraktion Ig_{IF} dargestellt werden, wobei $\text{Ig}_{\text{G}_{\text{Loc}}}$ auf die Gesamt-Ig-Konzentration im Liquor ($\text{Ig}_{\text{IF}} = \text{Ig}_{\text{Loc}}/\text{Ig}_{\text{CSF}}$) bezogen wird und umgeformt mit $Q_{\text{Ig}} = \text{Ig}_{\text{CSF}}/\text{Ig}_{\text{Serum}}$ folgende Gleichung ergibt:

$$\text{Ig}_{\text{IF}} = [1 - Q_{\text{Lim}}(\text{Ig})/Q_{\text{Ig}}] \cdot 100 \quad [\%]$$

Tabelle 6.3. Parameter der Hyperbelfunktionen * für IgG, IgA, IgM in den Quotientendiagrammen. (Nach Reiber 1994)

IgX		a/b	$b^2 \times 10^6$	$c \times 10^3$
IgX	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

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

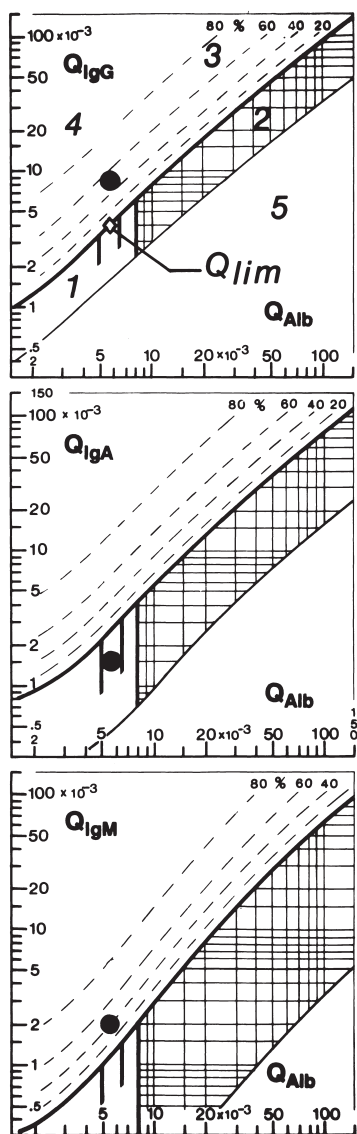


Abb. 6.5. Quotientendiagramm (nach Reiber 1994). Die *dick gezeichneten Linien* repräsentieren die obere hyperbolische Grenzlinie des Referenzbereiches. Werte oberhalb dieser Diskriminierungslinie (Q_{Lim}) sind als IgG-, IgA- oder IgM-Synthese zu interpretieren. Die *gestrichelten Linien* geben das Ausmaß der intrathekalen Synthese als intrathekale Fraktion (Ig_{IF} , IgA_{IF} , IgM_{IF}) in % an. Eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung ist altersabhängig entsprechend den vertikalen Linien bei $Q_{Alb} = 5 \times 10^{-3}$ (bis 15 Jahre), bei $Q_{Alb} = 6,5 \times 10^{-3}$ (bis 40 Jahre), $Q_{Alb} = 8,0 \times 10^{-3}$ (bis 60 Jahre) angezeigt. Auf diese Linien kann in einem wissenschaftlichen Evaluationsprogramm verzichtet werden (Reiber et al. 2001 a). Es ergeben sich folgende Bereiche im Diagramm: Normalbereich 1; Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung = reduzierter Liquorfluss, Bereich 2; eine Ig-Synthese ohne Schrankenfunktionsstörung, Bereich 4 und Ig-Synthese mit Schrankenfunktionsstörung, Bereich 3. Werte unterhalb der unteren Begrenzungslinie des Referenzbereiches (ebenfalls eine Hyperbelfunktion) sind als analytische Fehler zu betrachten (Bereich 5). Die dargestellten Daten stammen von einem Patienten mit multipler Sklerose. Der Befund zeigt eine normale Schrankenfunktion mit einer humoralen Immunreaktion für IgG ($Ig_{IF} = 51\%$) und IgM ($IgM_{IF} = 40\%$). Durch die praxisbedingte Wahl der doppelt logarithmischen Darstellung wirken die Hyperbelfunktionen gegenüber **Abb. 6.3** etwas verzerrt

Die intrathekal synthetisierten Immunglobuline im Liquor, die primär aus dem Hirnparenchym stammen, können bezüglich der Dynamik in Liquor wie ein gliales oder neuronales Protein behandelt werden (Reiber 2001, 2003). Das bedeutet, dass der Ig_{Loc} -Wert sich nicht mit dem Liquorfluss (Q_{Alb}) ändert. Ig_{Loc} ist daher das beste Maß für die Darstellung eines Verlaufs einer intrathekalen Synthese beim einzelnen Patienten.

Diagnostisch relevant für die Interpretation beim einzelnen Patienten für die Berechnung von Ig_{Loc} ist der Bezug auf Q_{Lim} , die Obergrenze des Referenzbereiches des aus dem Blut stammenden Ig, d.h. $Ig_{Loc} = 0$ für $Q_{Ig} = Q_{Lim}$. Bei Vergleichen von verschiedenen Krankheitsgruppen (Vergleiche von Mittelwerten) oder für die Berechnung der spezifischen Antikörperfraktion, F_s (Quentin et al. 2004), wird besser auf Q_{mean} , den Mittelwert des Referenzbereiches, bezogen, d.h. $Ig_{Loc} (mean) = 0$ für $Q_{Ig} = Q_{mean}$.

Soll jedoch im Rahmen der üblichen Diagnostik die intrathekale Synthese verschiedener Immunglobulinklassen bei einem Patienten verglichen werden (Dominanz, Muster), ist es vorteilhaft, Ig_{Loc} als relative intrathekale Fraktion, Ig_{IF} in (%), darzustellen, wobei Ig_{Loc} auf die Gesamt-Ig-Konzentration im Liquor ($Ig_{IF} = Ig_{Loc} / Ig_{CSF} \times 100$) bezogen wird. Die intrathekale Fraktion, IF (%), ist direkt ablesbar von den Prozentlinien der Quotientendiagramme (**Abb. 6.5**).

Mit diesem relativen Wert der intrathekalen Synthese wird den grundsätzlich unterschiedlichen Mengen der IgG-, IgA- und IgM-Synthesen im Blut oder ZNS Rechnung getragen (Reiber 2005; Wildemann et al. 2005). Damit wird erst ein Vergleich im Sinne eines Immunglobulin-Reaktionsmusters mit relativer Dominanz möglich. Die im Verlauf der Neuroborreliose (**Abb. 6.10**) gezeigte Konstanz der $Ig_{G_{IF}}$ - und $Ig_{M_{IF}}$ -Werte bei abnehmendem Q_{Alb} geht mit einer Abnahme von $Ig_{G_{Loc}}$ und $Ig_{M_{Loc}}$ einher, erlaubt jedoch, mit dem Vergleich von Ig_{IF} , die über längere Zeiträume unveränderte Dominanz von IgM zu zeigen (Reiber 2005d).

- Die Dominanz unter intrathekalen Fraktionen wird z.B. mit $Ig_{G_{IF}} > Ig_{M_{IF}}$ als dominante intrathekale IgG-Synthese bezeichnet.
- Der Antikörperindex charakterisiert die spezifische intrathekale Immunreaktion einer bestimmten Antikörperspezies. AI wird berechnet als Quotient aus spezifischem CSF/Serum-Konzentrationsquotienten Q_{spez} und dem Gesamt-Ig-Quotienten (Q_{IgG} oder Q_{IgM}), wobei entweder auf den empirischen IgG-Quotienten oder im Fall einer polyspezifischen Immunreaktion auf Q_{Lim} bezogen wird:

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

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

■ **Tabelle 6.4.** Referenzwertbereiche des Albuminquotienten bei Kindern

Alter	Geburt	1. Monat	2. Monat	3. Monat	4. Monat/5 Jahre
$Q_{Alb} \times 10^3$	8–28	5–15	3–10	2–5	0,5–3,5

Referenzwertebereich AI = 0,7–1,3; pathologische Werte AI > 1,4 (Reiber 2005 b).

6.3.4 Altersabhängige Referenzbereiche des Albuminquotienten

Entsprechend den in Abschn. 6.2 dargestellten Zusammenhängen ist die Albuminkonzentration im Liquor altersabhängig (► Abb. 6.2). In der ■ Tabelle 6.4 sind die Bereiche für Kinder angegeben.

Allgemein gilt ab 5 Jahren für den normalen Referenzbereich:

$$Q_{Alb} < (4 + \text{Alter}/15) \times 10^{-3}.$$

Leichte Überschreitungen des Grenzwertes sollen nicht so dramatisch gesehen werden, da dieser Wert auch von dem Entnahmevolumen abhängt (höhere Werte bei kleineren Abnahmevolumina aufgrund des rostrokaudalen Konzentrationsgradienten).

6.3.5 Auswertung der erregerspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese

Der Antikörperindex gibt Aufschluss über den Anteil der im ZNS synthetisierten spezifischen Antikörperkonzentration an der spezifischen Antikörperfraktion im Liquor.

Da beim Gesunden das Liquor-Serum-Verhältnis von spezifischen IgG-Antikörpern (z. B. Masern-IgG) mit dem Verhältnis des Gesamt-IgG identisch sein muss, kann der Gesamt-IgG-Quotient (Q_{IgG}) als Referenz für die spezifische Fraktion genommen werden. Der Bezug auf Q_{IgG} oder Q_{IgM} als Schrankenparameter ersetzt hier den Bezug auf den Albuminquotienten.

Dies gilt aber nur dann, wenn keine lokale IgG-Synthese dazu beiträgt, dass Q_{IgG} oberhalb der Grenzlinie im Quotientenschema liegt (z. B. durch eine polyspezifische Immunreaktion bei MS). In diesem Fall muss der spezifische Quotient (Q_{spez}) auf den individuellen Albuminquotienten bezogen werden, was indirekt dadurch gemacht wird, dass man den oberen Grenzwert des Referenzbereichs, Q_{Lim} (IgG) oder Q_{Lim} (IgM), für den jeweiligen Albuminquotienten des Patienten errechnet und als Bezugspunkt wählt. Es gilt also grundsätzlich, zwei Fälle in der Auswertung zu un-

terscheiden (► numerische Auswertung und Berechnungsbeispiel, graphische Darstellung in Reiber 2005d und Wildemann et al. 2005).

Es können grundsätzlich auch Quotienten aus Titerstufen verwendet werden. Dabei können aufgrund der höheren Unpräzision von Titerstufen erst Werte für den AI > 4 als sicher pathologisch interpretiert werden. Titerbestimmungen sollten in der Liquordiagnostik grundsätzlich zugunsten der ELISA-Technik verlassen werden, bei der Liquor- und Serumkonzentrationen mit Bezug auf eine Standardkurve simultan bestimmt werden (Reiber u. Lange 1991).

Die Messung von Absolutwerten (mg/l) für die spezifischen Antikörperkonzentrationen (statt relativer Werte bei der Bestimmung von AI) erlaubt die Berechnung der Menge intrathekal synthetisierter Antikörper (AK_{Loc} in mg/l, bei Bezug auf Q_{mean} als $AK_{Loc} [mean]$). Die spezifische Fraktion (F_s) ist ein Wert für die Intensität einer intrathekalen humoralen Immunreaktion. Damit kann die polyspezifische Immunreaktion von der Immunreaktion gegen ein ursächliches Antigen unterschieden werden (Quentin et al. 2004). Die Funktion für F_s , bezogen auf die Mittelwerte (mean) für den Vergleich von Gruppen (Quentin et al. 2004) lautet:

$$F_s = AK_{Loc} (mean) / IgG_{Loc} (mean) \times 100 (\%).$$

6.3.6 Akuität entzündlicher neurologischer Erkrankungen

Die entscheidenden Zeichen im Liquor für eine akute, aktive Erkrankung des ZNS sind eine erhöhte Zellzahl und evtl. ein erhöhter Albuminquotient, als Ausdruck einer entzündlich bedingten Liquorflussbehinderung.

Die Anwesenheit einer intrathekalen, humoralen Immunreaktion kann nicht als Zeichen der Krankheitsakuität und -aktivität benutzt werden. Hier bleiben immer 3 Möglichkeiten einer Interpretation der intrathekalen Antikörpersynthese:

1. Es handelt sich um eine akute Erkrankung mit der monokausalen Reaktion auf ein spezifisches Antigen.
2. Es liegt eine postakute, im Verlauf abnehmende intrathekale Antikörpersynthese ohne klinische Relevanz vor.
3. Die intrathekale Antikörpersynthese ist Teil einer polyspezifischen Immunreaktion, wie sie typischerweise bei akuten und v. a. chronisch entzündlichen Erkrankungen des ZNS gefunden werden.

Berechnungsbeispiel

Die in ■ Abb. 6.5 dargestellten Quotienten eines MS-Patienten gehören zu folgenden Messdaten: Alb (CSF) = 259 mg/l, Alb (Serum) = 44,6 g/l; IgG (CSF) = 68,9 mg/l, IgG (Serum) = 8,1 g/l; IgA (CSF) = 2,25 mg/l, IgA (Serum) = 1,5 g/l; IgM (CSF) = 1,9 mg/l, IgM (Serum) = 0,95 g/l; $Q_{\text{Alb}} = 5,8 \times 10^{-3}$; $Q_{\text{IgG}} = 8,5 \times 10^{-3}$; $Q_{\text{IgA}} = 1,5 \times 10^{-3}$; $Q_{\text{IgM}} = 2,0 \times 10^{-3}$. Daraus sind die Grenzwerte: $Q_{\text{Lim}}(\text{IgG}) = 4,16 \times 10^{-3}$; $Q_{\text{Lim}}(\text{IgA}) = 2,7 \times 10^{-3}$ und $Q_{\text{Lim}}(\text{IgM}) = 1,2 \times 10^{-3}$ zu berechnen. Die lokal synthetisierten Konzentrationen im Liquor sind: $\text{IgG}_{\text{Loc}} = 37,6 \text{ mg/l}$, $\text{IgA}_{\text{Loc}} = 0 \text{ mg/l}$ und $\text{IgM}_{\text{Loc}} = 0,76 \text{ mg/l}$.

Daraus lassen sich die intrathekalen Fraktionen (Ig_{IF}) berechnen: $\text{IgG}_{\text{IF}} = 51,1\%$, $\text{IgA}_{\text{IF}} = 0\%$, $\text{IgM}_{\text{IF}} = 40\%$. Daraus resultiert eine Zweiklassenreaktion mit Dominanz der IgG-Fraktion ($\text{IgG}_{\text{IF}} > \text{IgM}_{\text{IF}}$). Als spezifische Quotienten (Q_{Spez}) für Masern-, Röteln- und Varicella-Zoster-Antikörper wurden $Q_{\text{Masern}} = 26,6 \times 10^{-3}$, $Q_{\text{Röteln}} = 22 \times 10^{-3}$ und $Q_{\text{VZV}} = 5 \times 10^{-3}$ aus den Messdaten errechnet. Damit ergeben sich die Antikörperindexwerte: Masern-AI = 6,4, Röteln-AI = 5,3 und VZV-AI = 1,2. Diese polyspezifische Immunreaktion im ZNS gegen Masern und Röteln spricht für einen chronisch entzündlichen Prozess (Autoimmuntyp).

Als Vereinfachung zur Berechnung von Q_{Lim} kann der Faktor 10^{-3} aus der Gleichung herausgezogen werden und dann im oberen Beispiel mit ganzen Zahlen gerechnet werden:

$$Q_{\text{Lim}}(\text{IgG}) = [0,93 \cdot \sqrt{(5,8)^2 + 6} - 1,7] \cdot 10^{-3}.$$

6.4 Antigennachweise im Liquor mittels PCR-Methode

6.4.1 Methodik

Die Polymerasekettenreaktion, kurz PCR (»polymerase chain reaction«), erlaubt den extrem empfindlichen Nachweis von Viren und Bakterien im Liquor. Die PCR ist eine Technik zur *In-vitro*-Vermehrung (Amplifikation) von bestimmten DNA-Abschnitten (z.B. eines Virus oder eines Bakteriums).

Die DNA des nachzuweisenden Antigens kann aus vielen verschiedenen Materialien wie Blut, Liquor, Sperma, Gewebe, Gewebsschnitten, Zellen usw. für eine erfolgreiche Amplifikation gewonnen werden. Die Nachweissensitivität ist im zellfreien Liquor dieselbe wie im zellhaltigen, nicht abzentrifugierten Liquor.

Für die Präparation der DNA sollen Scherkräfte vermieden werden, damit die DNA über die Länge, die amplifiziert werden soll, intakt bleibt.

Einer der großen Vorteile der PCR, die sehr hohe Empfindlichkeit, kann auch zu einem Nachteil werden. Die

kleinste Verunreinigung mit DNA durch Kontamination der Gerätschaften, die bei einer vorhergehenden Reaktion verwendet wurden, muss natürlich zu einem falsch-positiven Ergebnis führen (Wildemann et al. 2005).

6.4.2 Klinische Relevanz

Definitionsgemäß kann der Antigennachweis nur gelingen, wenn das Antigen in der zu untersuchenden Flüssigkeit, wie z.B. Liquor, entweder frei oder in den Zellen vorhanden ist. Bei den derzeit relevanten PCR-Methoden kann sowohl der gesamte Liquor mit Zellen als auch der zellfreie Überstand in der Regel mit demselben Erfolg verwendet werden.

Während in diesem Sinne bei einer Herpes-simplex-Enzephalitis der HSV-Nachweis in 98 % der Fälle oder bei einer Neurotuberkulose der Mycobacterium-tuberculosis-Nachweis in 90 % der Fälle gelingt, ist bei der Neuroborreliose der Nachweis von Borrelien nur in 30–40 % der Fälle gelungen. Durch diese geringe Nachweishäufigkeit sind auf dem Hintergrund anderer vorhandener Methoden mit höherer klinischer Sensitivität und oftmals auch hoher Spezifität die Antigennachweise nur bei wenigen neurologischen Erkrankungen für die Routineanalytik im Liquor empfehlenswert: Herpes-simplex-Virus (HSV), Varicella-Zoster-Virus (VZV), Zytomegalievirus (CMV) und Mycobacterium tuberculosis (Wildemann et al. 2005).

6.5 Neuroimmunologische Regulation

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

B- und T-Lymphozyten, die auch in das normale Gehirn einwandern können, haben dort unter normalen Bedingungen nur eine kurze Lebensdauer. Eine eigenständige Immunreaktion im Gehirn ist stets Ausdruck eines pathologischen Prozesses, der im Wesentlichen von folgenden Einflüssen bestimmt wird:

- Die zelluläre und humorale Immunreaktion des peripheren Immunsystems.
- Die Invasion des Gehirns durch immunkompetente Zellen aus dem Blut.
- Die besondere Immunregulation im ZNS.
- Die immunkompetenten Hirnzellen mit ihren pro- und anti-inflammatorischen Wirkungen (Zytokine).

Unter normalen Bedingungen wandern Lymphozyten und auch Monozyten aus dem Blut in den Liquorraum. Sie ver-

bleiben 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.

Unter pathologischen Bedingungen werden zusätzlich Granulozyten und Makrophagen neben einer Reihe von Aktivierungsformen der Lymphozyten im Hirn und Liquor gefunden (► Zytologie).

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

Als immunokompetente Hirnzellen werden die Endothelzellen, die Astrozyten und die Mikroglia bezeichnet. Oligodendrozyten und Neurone sind immunologisch inert.

Ein wesentlicher Beitrag zur Immunregulation im Gehirn wird von den verschiedenen Zytokinen geleistet. Dafür sind im Wesentlichen 3 Charakteristika der Zytokine verantwortlich:

- funktioneller Pleiotropismus,
- funktionale Redundanz sowie
- hoch- und runterregulierende Funktion desselben Zytokins.

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

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

Neben den Zytokinen sind für die Netzwerkfunktionen des Immunsystems die B-Zell-abhängigen anti-idiotypischen Antikörper zu nennen, die T-Zell-abhängigen spezifischen und unspezifischen Aktivierungsprozesse im Immunsystem und weitere unspezifische Prozesse.

Ohne ein Verständnis der immunologischen Netzwerkfunktion ist z. B. die polyspezifische Immunreaktion, d. h. die Bildung von Antikörpern ohne aktuelle Anwesenheit eines entsprechenden Antigens nicht verständlich. Es sind vor allem diese Mitreaktionen von verschiedensten B-Zell-Klonen, die im Rahmen einer durch ein einzelnes Antigen ausgelösten Immunreaktion den wesentlichsten Bestandteil einer klinischen Immunologie ausmachen. So kann evtl. die Entstehung chronischer Erkrankungen verstanden werden (Diabetes Typ 1, Autoimmunerkrankungen, Chronic-Fatigue-Syndrom etc.), die sich nach einer einfachen Virusin-

fektion, nach einer Impfung oder auch spontan über die Funktionen des immunologischen Netzwerks im Sinne eines selbstorganisierenden nichtlinearen, adaptiven Systems entwickeln (Mayer et al. 1995).

6.5.1 Die humorale Immunreaktion, Immunglobulinklassen

In der akuten Phase eines entzündlichen Prozesses wird als die klassische serologische Reaktion die schnelle, primäre Bildung der IgM-Klassenantikörper erwartet. Es folgt ein allmählicher Wechsel zur IgG-Klassenreaktion mit dem Abklingen der IgM-Reaktion bis zur Rekonvaleszenzphase. Dieser Wechsel von der IgM- zur IgG-Klassenreaktion wird im Liquor so nicht beobachtet. Es werden zum Zeitpunkt der diagnostischen Erstpunktion Krankheits- bzw. Erreger-bezogene Muster der IgG-, IgA-, IgM-Klassenreaktion beobachtet. Eine intrathekale IgM-Synthese ist also kein Hinweis auf die Akuität eines ZNS-Prozesses, wie dies für die Serologie gilt. Dieser zeitlich weniger stereotype Verlauf der Immunreaktion im ZNS ist die empirische Basis für die differenzialdiagnostische Bedeutung von Immunglobulinmustern in Quotientendiagrammen (Abschn. 6.7) (Reiber 1995 b; Reiber u. Peter 2001 b).

6.5.2 Die polyspezifische, oligoklonale Immunreaktion im ZNS

Eine weitere differenzialdiagnostisch wichtige Methode stellt der Nachweis einer polyspezifischen, oligoklonalen Immunreaktion im ZNS dar (■ Abb. 6.6 a, b).

Dafür kommen vor allem zwei Methoden in Betracht: der qualitative Nachweis von oligoklonalem IgG und der quantitative Nachweis der intrathekalen Synthese von Antikörpern mit dem Antikörper-Index.

Oligoklonales IgG

Die polyspezifische, oligoklonale Immunreaktion ist keine Besonderheit des ZNS. Die Reaktion ist lediglich im Liquor, aufgrund der günstigeren Mengenverhältnisse von neu gebildeten zu bereits vorhandenen, aus dem Blut stammenden Antikörpern qualitativ besser darstellbar als bei einer Immunreaktion im Blut.

Der Begriff »oligoklonales IgG« stammt aus einer Zeit als davon ausgegangen wurde, dass die einzelnen Banden-Antikörper aus wenigen (oligo) Zellklonen im ZNS stammen. Inzwischen ist bekannt, dass diese Immunreaktion polyspezifisch ist, d. h. Antikörper sind nicht nur gegen ein ursächliches persistierendes Antigen gerichtet.

Nach internationalem Konsens (Andersson et al. 1994) wird oligoklonales IgG mit isoelektrischer Fokussierung und nachfolgender Immundetektion empfohlen. Eine Elektrophorese ist nicht hinreichend, selbst bei Immundetek-

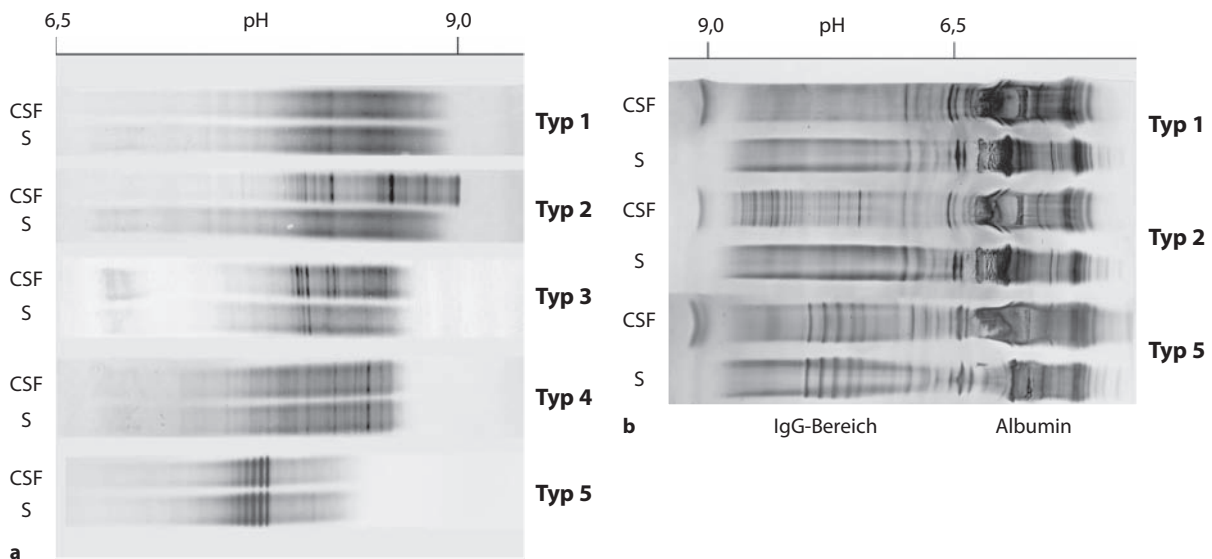


Abb. 6.6a, b. Die polyspezifische, oligoklonale Immunreaktion in der isoelektrischen Fokussierung (IEF). Interpretation der Bandenmuster. Die Auftrennung der Liquor- und Serum-Proteine mit der isoelektrischen Fokussierung (pH-Bereich 3,5–10,5) mit anschließender Detektion durch **a** Immunoblot oder **b** Proteinfärbung. – Grundsätzlich werden folgende 5 Fälle für die Charakterisierung der Ergebnisse in der isoelektrischen Fokussierung unterschieden (Andersson et al. 1994): *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. – Die Immundetektion, z.B. als Immunoblot (**a**) wird im internationalen Konsens empfohlen (Andersson et al. 1994). Im Gegensatz zur direkten Protein-Färbung (**b**), wird das

Immunglobulin-Bandenmuster spiegelbildlich dargestellt. Für den Blot wird die Nitrozellulose-Folie etwa bei pH 6,5 beginnend aufgelegt. Im Gegensatz zur Immundetektion wird bei der Darstellung mit Silberfärbung (**b**) der Albuminbereich (mit Auftragungsort der Probe) dargestellt, pH < 5,0. Im alkalischen Bereich bei pH 9,3 taucht als Bande im Liquor (Identifikationsmerkmal) Cystatin C (Gamma-trace-Protein) auf. Der pH-Bereich des Gradienten beginnt rechts beim pH 3,5 mit der Anode (+) und geht bis pH 10,5 Kathode (–). Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von Liquor und Serum ist der Auftrag von gleichen IgG-Mengen in beiden Proben. Während bei der Blotdarstellung bereits 2 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 im Analysensystem (**a**) mit einer entzündlichen ZNS-Reaktion gekoppelt und sollte nicht als entzündlicher Prozess interpretiert werden

tion, um von oligoklonalem IgG zu sprechen. Als Interpretationskriterien sind die Typen 1–5 in **Abb. 6.6a** dargestellt. In **Abb. 6.6b** ist auch die weit verbreitete, isoelektrische Fokussierung mit anschließender Proteindetektion durch Silberfärbung dargestellt. Diese Methode ist genauso empfindlich wie die Immundetektion.

Klinische Sensitivität des Nachweises von oligoklonalem IgG

Die hohe Sensitivität von oligoklonalem IgG mit 98 % bei der Multiplen Sklerose ist nur erreichbar bei lang anhaltenden chronischen Prozessen, bei denen für längere Zeiträume oligoklonales IgG im Gehirn produziert wird.

Bei akuten Erkrankungen (z.B. Zoster-bedingte Fazialisparese) kann der spezifische Antikörper-Index wesentlich empfindlicher sein, als der Nachweis von oligoklonalem IgG, d.h. die Abwesenheit von oligoklonalem IgG schließt eine humorale Immunreaktion nicht aus!, lässt jedoch einen chronisch entzündlichen Prozess wie Multiple Sklerose relativ unwahrscheinlich erscheinen. Der Nach-

weis oligoklonalen IgGs ist grundsätzlich empfindlicher als die quantitativen Nachweise, wie intrathekale IgG-Fraktion, da bereits 0,5 % des intrathekalen IgGs im Liquor durch isoelektrische Fokussierung als oligoklonales IgG nachweisbar sind, während in dem statistisch definierten Referenzbereich (**Abb. 6.3** und **6.5**) eine aus dem ZNS stammende IgG-Fraktion bis zu 200 % der aus dem Blut stammenden Fraktion betragen kann, um statistisch signifikant über die Obergrenze (Q_{Lim}) des Referenzbereiches zu kommen. Dadurch wird z.B. bei der Multiplen Sklerose nur in 75 % der Fälle eine intrathekale IgG-Fraktion gefunden, aber in 98 % der Fälle ist oligoklonales IgG nachweisbar, bei denen der IgG-Quotient eben auch im Normalbereich liegen kann (25 % der MS-Fälle).

Antikörper-Index

Der Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen das ursächliche Antigen einer Erkrankung (z.B. Masern-Antikörper bei einer subakuten sklerosierenden Panenzephalitis, Mumps-Antikörper bei einer Mumps-Meningitis oder Tre-

ponemen-Antikörper bei einer Neurosyphilis) wurde schon seit langem im ZNS mit verschiedensten Methoden nachgewiesen (Western-Blot oder Antikörper-Index). Durch den Western-Blot (Wildemann et al. 2005) wurde aber deutlich, dass mehr Antikörper-Spezies in den oligoklonalen Banden versteckt sind, als nur gegen das kausale Antigen. So konnte mit der quantitativen Analytik festgestellt werden, dass bei einer SSPE maximal 20–30% (Conrad et al. 1994) des gesamten intrathekal gebildeten IgGs Masern-spezifische Antikörper sind und der Rest der Antikörper sehr verschiedene Spezifitäten beinhaltet. Das ist auch bei einer Herpes-simplex-Enzephalitis gezeigt worden, bei der nur ca. 10% der intrathekalen IgG-Synthese Herpes-spezifische Antikörper sind (Jacobi et al. 2005). Dieses Phänomen der polyspezifischen Immunreaktion kann auch im Blut beobachtet werden. Bei Patienten mit einer Guillain-Barré-Polyradikulitis werden erhöhte Antikörper-Spiegel gegen verschiedenste Antigene und auch Autoantigene mit einem für jeden Patienten individuell verschiedenen Muster beobachtet (Terryberry et al. 1995). Die entsprechenden Titerbewegungen werden in der Serologie meist unterhalb des »cut-offs« des Testsystems »verdrängt«, beinhalten aber z. B. bei nosokomialen Infektionen 2- bis 3fache Konzentrationsanstiege.

Es ist von besonderer diagnostischer Bedeutung, dass auch bei chronischen Erkrankungen, wie z. B. Multiple Sklerose, Lupus erythematoses mit Beteiligung des ZNS oder einer chronischen Neuroborreliose, eine intrathekale Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Antikörper-Synthese (MRZ-Antikörperreaktion) besonders häufig zu finden ist. Diese Beobachtungen gehen auf frühe Untersuchungen, z. B. bei der Optikusneuritis (Vandvic et al. 1979) zurück.

Die MRZ-Reaktion bei chronischen Erkrankungen vom Autoimmuntyp (► Multiple Sklerose, Kap. 6.7.11), mit ihrer extrem größeren Häufigkeit als bei anderen chronischen oder akuten neurologischen Erkrankungen, ist bislang nicht verstanden. Das Konzentrationsverhältnis der intrathekal synthetisierten Antikörper-Spezies unterscheidet sich durch die jeweiligen Verhältnisse im Blut des Patienten. 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 (Reiber et al. 1998).

6.6 Zytologie

6.6.1 Zellzahl im Liquor

Bis 4 Zellen/μl (Lymphozyten und Monozyten) im lumbalen Liquor gelten als normal. (Die früher in Deutschland

übliche Zählung in Drittelzellen [Zellen pro 3 μl Zählkammervolumen] sollte verlassen werden.)

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 (■ Tabelle 6.5).

6.6.2 Differenzialzellbild im Liquor

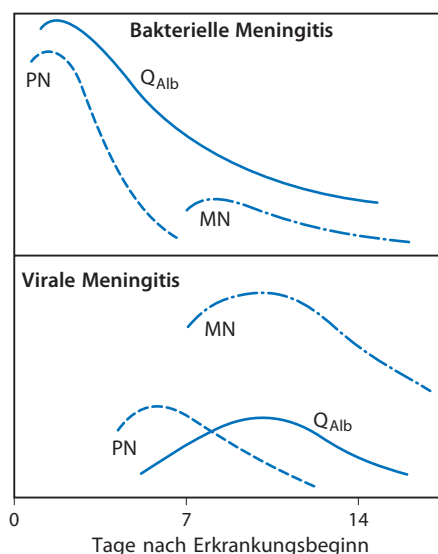
Die morphologische Beurteilung der Liquorzellen ist ein fester Bestandteil in der Diagnostik von Erkrankungen des ZNS (Kluge et al. 2005).

Mit Hilfe von Zytozentrifuge und Zellanreicherungsverfahren ist es möglich geworden, auch bei Liquores mit normaler Zellzahl mehrere Präparate gut erhaltener Zellen herzustellen.

Neben der Pappenheim-Färbung als Grundprogramm können Präparate für immunzytochemische Methoden sowie für Bakterienfärbungen hergestellt werden.

Das Liquormilieu muss wegen seines geringen Eiweißgehaltes als sehr zellfeindlich angesehen werden. Das hat auch mit dem sich schnell nach Entnahme verändernden pH-Wert (> 8) in der Liquorprobe zu tun. Daher müssen die Zellzählung und die Zellpräparation möglichst schnell nach der Punktion erfolgen. Schon nach kurzer Zeit gehen viele Liquorzellen zugrunde, besonders schnell die aktivierten Zellformen wie Granulozyten, Monozyten oder Tumorzellen.

Im lumbal entnommenen, normalen Liquor kommen regelmäßig zwei Zellarten vor: *Lymphozyten* und *Monozy-*



■ Abb. 6.7. Änderung des Differenzialzellbildes im Anfangsstadium der bakteriellen und viralen Meningitis für die polynukleären Leukozyten (PN) und die mononukleären 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 (Felgenhauer 1995)

Tabelle 6.5. Muster der Liquordaten bei neurologischen Erkrankungen und Häufigkeit pathologischer Werte (in %) zum Zeitpunkt der diagnostischen Lumbalpunktion. »Typische« Daten sind in fester Schrift dargestellt.

Erkrankungen	Zellzahl/ μl		Laktat		Schrankenfunktion $Q_{\text{alb}} \times 10^3$			Intrathekale Fraktion		Spezifische Antikörper	Zusätzliche Tests
	< 5	5–30	30–300	> 300	($\geq 3,5 \text{ mmol/l}$)	< 8	8–25	> 25	IgG _{IF} > 0% (oligo)	IgA _{IF} > 0%	IgM _{IF} > 0%
Bakterielle Meningitis	< 5 ^a	5	20	70 (40% > 2000)	90			100	20 ^b	33	75
Neuroborreliose		10	60	30 (< 900)			60	40	38 (63)	1	I, III, VI
Neutrotuberkulose		10	80	10 (< 500)	80			100	15 (20)	ca.	I, II, IV
Neurosyphilis	50	40	10			70	30 (< 15)	0–5	85 (90)	35	44
HSV-Enzephalitis	4		96				100				I, IV
VZV-Meningitis			60	40 (< 600)		10	90	15 (15)	15 (30)		I, IV
VZV-Ganglionitis	20	30	50			90	10 (< 10)		15 (30)		I, II, VII
HIV-Enzephalitis, St I, II	60	40				85	15		10 (30)		I, II
St III	20	80				40	60		20 (45)		I, II
Opportunistische Infektion (Toxopl., CMV, Kryptokok)	60	30	10			25	75		50 (50)	50	7
Multiple Sklerose	40	55	5 ^c			90	10		72 (98)	40	8
Guillain-Barré-Polyr.	80	20 ^d				100			(5) ^e		VIII
Neurodegenerative Erkrankungen	100					100			(7) ^e		V
Creutzfeldt-Jakob-Erkr.	100					80	20 (< 15)				

I Differenzialzellbild. II Aktivierte B-Lymphozyten, IgG, IgA, IgM-Klasse. III Bakterienkultur. IV DNA- oder RNA-Nachweis mit PCR. V Neuronenspezifische Enolase, Protein 14-3-3 und Tau-Protein im Liquor. VI Gramfärbung. VII β_2 -Mikroglobulin als Aktivierungsmarker. VIII Tau-Protein (erhöht) und β -Amyloid 1-42.

^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-, Pneumokokken), kann auf Abszess hindeuten.

^c Bis maximal 90/ μl (2% > 40/ μl).

^d Nur in der Frühphase der Erkrankung leichte Pleozytose möglich.

^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, auch bei negativen oligoklonale IgG.

5 Bei 100% der Patienten war der VZV-AI erhöht, auch bei negativen oligoklonale IgG.

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

7 Antikörper-Index für Toxoplasma oder CMV ist erhöht.

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

ten, mitunter Erythrozyten und Granulozyten, die dann aber artifiziiell bedingt sind (■ Abb. 6.8 und 6.9). Die *Lymphozyten* wandern aus dem Blut in den Liquor ein und bleiben einige Zeit im leptomeningealen Gewebe. Ein Teil geht zugrunde, ein anderer Teil wandert ins Blut zurück. Alle Transformationsstufen (■ Abb. 6.8), wie z. B. Vergrößerung des Kerns und des Zytoplasmas oder verstärkte Basophilie, kommen im normalen Liquor nicht vor.

Monozyten sind inaktive Zellen des Phagozytosesystems. Sie sind zum überwiegenden Teil hämatogenen Ursprungs und 2- bis 3-mal so groß wie Lymphozyten (■ Abb. 6.8).

Plasmazellen kommen im normalen Liquor nicht vor, tauchen sie auf, weisen sie stets auf eine entzündliche Reaktion hin. Plasmazellen und ihre lymphozytären Vorstufen tauchen im Verlauf von Viruserkrankungen des ZNS auf, bei Lues, Tbc, Meningitis oder MS (■ Abb. 6.8).

Der Nachweis *aktivierter B-Lymphozyten* (■ Abb. 6.8d), die intrazelluläre Antikörper enthalten, ist in der Regel mit dem Nachweis von Antikörper sezernierenden Plasmazellen gekoppelt, hat also keine höhere Sensitivität. Deshalb wird dieser Nachweis immer seltener durchgeführt.

Die *Makrophagen* dienen der Vernichtung von Zellen, Bakterien, Viren oder Pigmenten. Je nach phagozytiertem Material werden unterschieden: Bakteriophagen, Leukophagen, Erythrophagen, Lipophagen, Pigmentophagen (■ Abb. 6.9).

Die Differenzierung von *Tumorzellen*, *Lymphomzellen*, allgemein *neoplastischen Zellen* (■ Abb. 6.9) ist ein wichtiger Bereich der Liquorzytologie, bedarf aber besonderer Erfahrung.

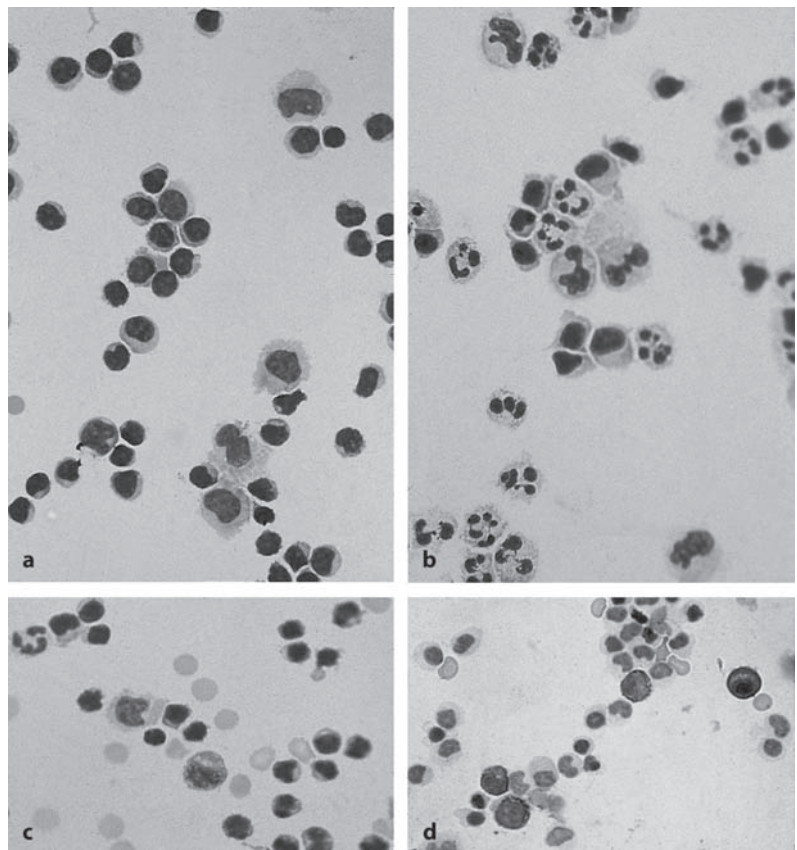
6.6.3 Änderungen des Differenzialzellbilds

Man kann bei vielen akuten Infektionen des Gehirns drei Stadien abgrenzen: neutrophile Inizialphase, mononukleäre Phase, humorale Tertiärphase (► Abb. 6.7).

Das Differenzialzellbild ist häufig der einzige unabhängige Liquorparameter zur Charakterisierung der Akuität eines ZNS-Prozesses und dient auch der Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Erkrankungsursache.

Die neutrophile Zellreaktion (Granulozyten) beherrscht alle sich rasch entwickelnden bakteriellen Meningitiden, bei denen innerhalb von wenigen Stunden 10.000–20.000 Leukozyten/ μl aus dem Blut durch Chemotaxis einwandern können. Die Veränderungen klingen in der Regel bei früher und gezielter antibiotischer Behandlung rasch wieder ab. Die Zellzahl halbiert sich innerhalb von 24 h (■ Abb. 6.7). In den Vordergrund treten zu Makrophagen entwickelte Monozyten, die Bakterien und später auch Granulozyten phagozytieren. Mit dem fast völligen Verschwin-

■ **Abb. 6.8.** **a** Virale Meningitis: lymphozytäres Zellbild mit Monozyten (runde, bohnenförmige und gelappte Kernform) (lymphozytäre Transformationsformen noch nicht stark ausgeprägt). **b** Bakterielle Meningitis: vorwiegend granulozytäres Zellbild mit Einstrom von Lymphozyten (im Verlauf der Erkrankung), 1 transformierter Lymphozyt. **c** Plasmazelle mit exzentrischem Kern: Aufhellungszone um den Kern und kornblumenblaues Zytoplasma (Pappenheim). Links Monozyt, bohnenförmiger Kern (rauchgraues Zytoplasma), 1 Granulozyt, Lymphozyten und Erythrozyten. **d** 4 aktivierte B-Lymphozyten (IgG-Klasse): alkalische Phosphatasereaktion zum Nachweis intrazellulärer Antikörper (► Farbtafel)



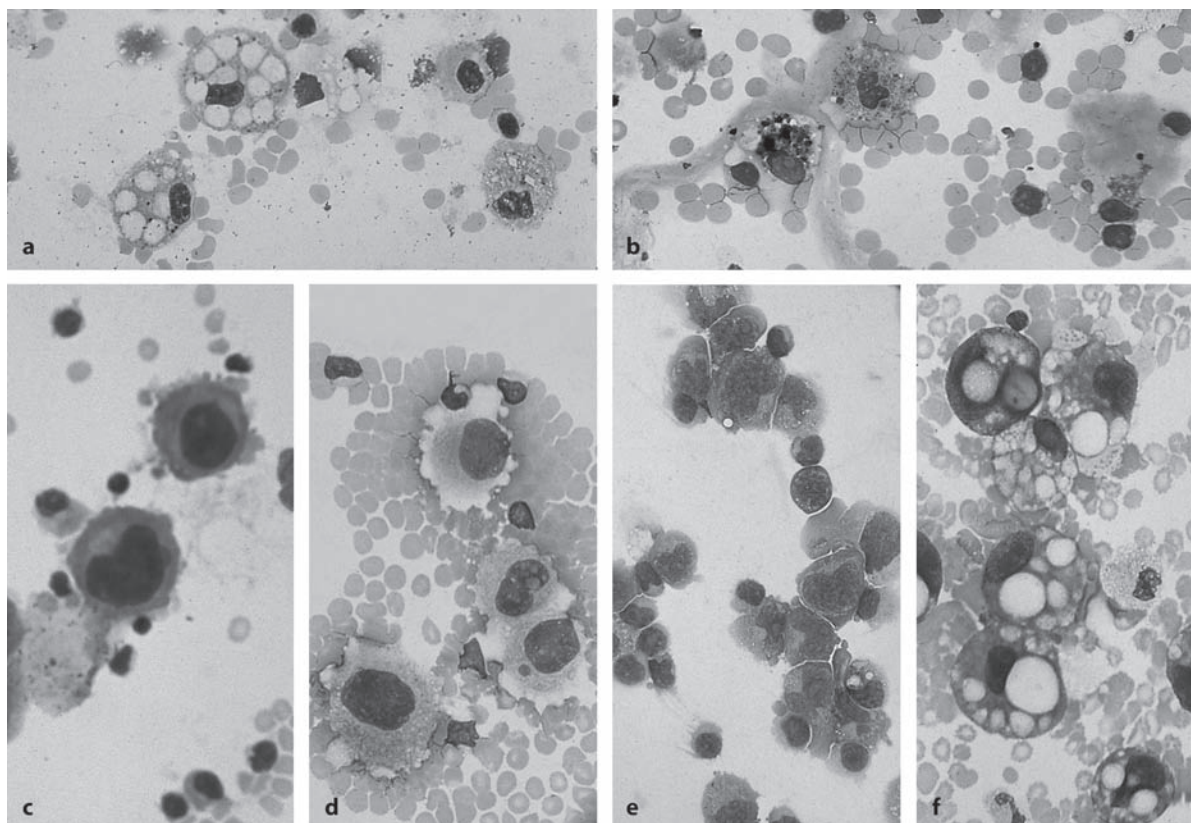


Abb. 6.9. **a** 2 Erythrophagen mit leeren Hüllen der phagozytierten Erythrozyten. Hb ist bereits abgebaut zu Hämosiderin, das z.T. als feine Granula erkennbar ist, etwa 2–18 h nach Blutung zu finden, 1 Siderophage. **b** 2 Siderophagen mit mehr oder weniger Granula (> 72 h nach Blutung). **c–f** Tumormetastasen im ZNS. **c** Mammakarzinom.

2 Tumorzellen neben Lymphozyten und Erythrozyten. **d** Melanom. 4 Tumorzellen mit Erythrozyten und vereinzelt Lymphozyten. **e** Malignes Lymphom. Tumorzellen mit großem aufgelockerten Kern neben Lymphozyten. **f** Adenokarzinom. Tumorzellen mit Vakuolen neben Erythrozyten ► Farbtafel

den der Granulozyten setzt die Reparationsphase mit der Zunahme lymphozytärer Zellformen ein.

Auch Virusinfektionen der Meningen können bei früher Punktion eine neutrophile Reaktion zeigen. In der Regel findet man jedoch auch bei der ersten Punktion eine rein lymphozytäre Reaktion mit unterschiedlichen Transformationsstufen, auch Lymphozyten in Teilung, sowie Plasmazellen neben Granulozyten und Makrophagen (Abb. 6.7). Häufig finden sich unter den Zellen aktivierte B-Lymphozyten, deren Anteil mit der Pleozytose am Ende der ersten Krankheitswoche abfällt. Die Abnahme der lymphozytären Aktivierungsformen und die Zunahme der Monozyten und Makrophagen zeigt das Ende der Meningitis häufig bei gleichzeitiger Vermehrung kleiner Lymphozyten an.

Die zelluläre Reaktion des blutigen Liquors

Die ersten Zeichen einer Erythrophagozytose stellen sich etwa 2–6 h nach dem Eintritt des Blutes in den Liquorraum ein. Es sind sog. aktivierte 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 z.T. in lockeren Verbänden auf. Die Erythrozyten lagern sich um diese Pha-

gen und werden innerhalb weniger Stunden von Zytoplasmapseudopodien umschlossen. Nach vollständiger Aufnahme der Erythrozyten beginnt der enzymatische Abbau des Hämoglobinmoleküls. Die Erythrozyten verlieren ihre Eigenfarbe und erscheinen als optisch leere Vakuolen (Abb. 6.9a). Etwa am 5. Tag nach der Blutung ist als Abbauprodukt des Hämoglobins das Hämosiderin im Zytoplasma nachweisbar (dunkelbraune bis blauschwarze Granula). Am 11. bis 12. Tag erscheint in einigen Fällen zusätzlich das eisenfreie goldgelbe Hämatoidin im Zytoplasma oder auch freiliegend. Diese Siderophagen (Abb. 6.9b) haben oft eine lange Überlebensdauer von bis zu 6 Monaten (Kluge et al. 2005).

6.7 Liquorbefundmuster

6.7.1 Überblick

Typische Muster einer intrathekalen IgG-, IgA- oder IgM-Synthese zusammen mit dem Zustand der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (normaler oder reduzierter Liquorumsatz) werden zum Zeitpunkt der ersten diagnostischen Punk-

tion verglichen. Dieser Zeitpunkt, der durch die klinischen Symptome bestimmt wird, liegt aber je nach Erreger zwischen wenigen Stunden (bakterielle Meningitis) und bis zu 3 Wochen (tuberkulöse Meningitis) nach Beginn der ZNS-Infektion. Dies ist für die pathophysiologische und differenzialdiagnostische Interpretation der zellulären und humoralen Liquorparameter von größter Bedeutung. Ergänzende Liquorparameter (Zellzahl, Laktat, oligoklonale Banden, Antikörperindex usw.) sind, soweit sie relevant für die diagnostische Empfindlichkeit und Spezifität sind, ebenfalls Teil eines Befundmusters. Die zusammenfassende Darstellung aller Liquordaten eines Patienten in einem Befundbericht (Reiber 2005d) ist ein unverzichtbarer Bestandteil qualifizierter Liquordiagnostik, um so die wichtige klinische und methodische Plausibilitätskontrolle zu ermöglichen und krankheitstypische Datenmuster zu erkennen.

Die im Folgenden genannten »repräsentativen« Fallbeispiele haben für die verschiedenen Krankheiten eine unterschiedliche Spezifität und Sensitivität (Reiber et al. 2006). Eine klinisch relevante Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen pathologischen Parameter bei den wichtigsten neurologischen Erkrankungen ist in ■ Tabelle 6.5 dargestellt.

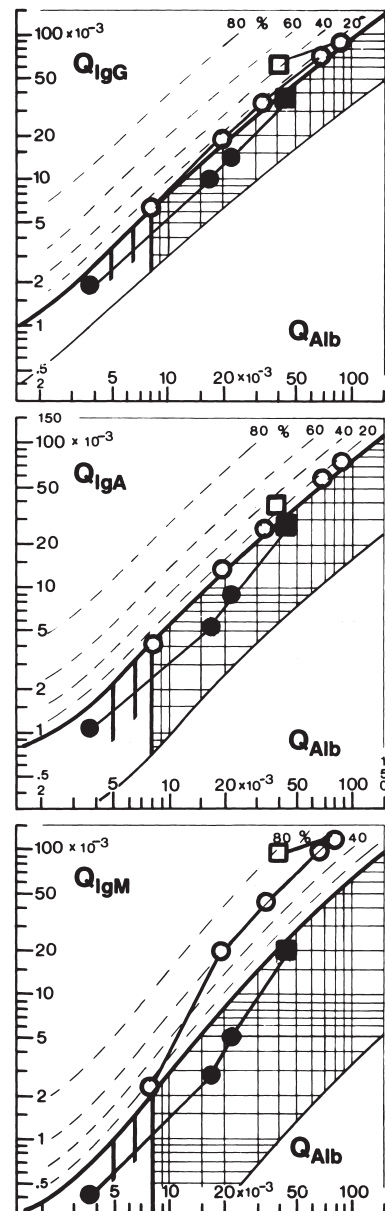
Bei bakteriellen Infektionen werden zum Zeitpunkt der ersten diagnostischen Punktion typische Befundmuster, v. a. bei der Neuroborreliose (Dreiklassenreaktion mit IgM-Dominanz), der Neurosyphilis (Ein- oder Zweiklassenreaktion bei Abwesenheit einer IgA-Synthese) und der Neurotuberkulose mit dominanter IgA-Synthese (neben IgG) beobachtet.

Die Virusinfektionen des ZNS zeigen i. Allg. ein einheitlicheres Muster in der Liquordiagnostik als bakterielle Infektionen. Die hauptsächlichen Unterschiede sind normale Laktatwerte im Liquor, die Abwesenheit einer IgA-Synthese zum Zeitpunkt der ersten diagnostischen Punktion und eine schwächer ausgeprägte Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung. Die üblicherweise niedrigeren Zellzahlen bei Virusinfektionen sollten differenzialdiagnostisch nicht überbewertet werden, da einige bakterielle Infektionen ähnlich niedrige Zellzahlen haben (► Tabelle 6.5). Das Differenzialzellbild mit einem dominant granulozytären Zellbild bei bakteriellen und einem mehr mononukleären Zellbild bei viralen Infektionen ist deshalb hilfreicher für die Differenzialdiagnose (■ Abb. 6.7 und 6.8) (Felgenhauer 1995; Reiber 1995b, Reiber et al. 2006).

6.7.2 Bakterielle Meningitis

Der frühe, starke Anstieg der Gesamteiweißkonzentration im Liquor zusammen mit einer hohen Zellzahl ($> 500/\mu\text{l}$) und erhöhtem Laktatwert im Liquor (oder erniedrigtem CSF/Serum-Glukoseverhältnis) wird als typische Datenkombination bei der bakteriellen Meningitis berichtet.

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. 6.10). Diese in der Regel sehr frühe Punktion ist auch die Ursache für ein größeres Spektrum in der Zellzahl (■ Tabelle 6.5) und der Al-



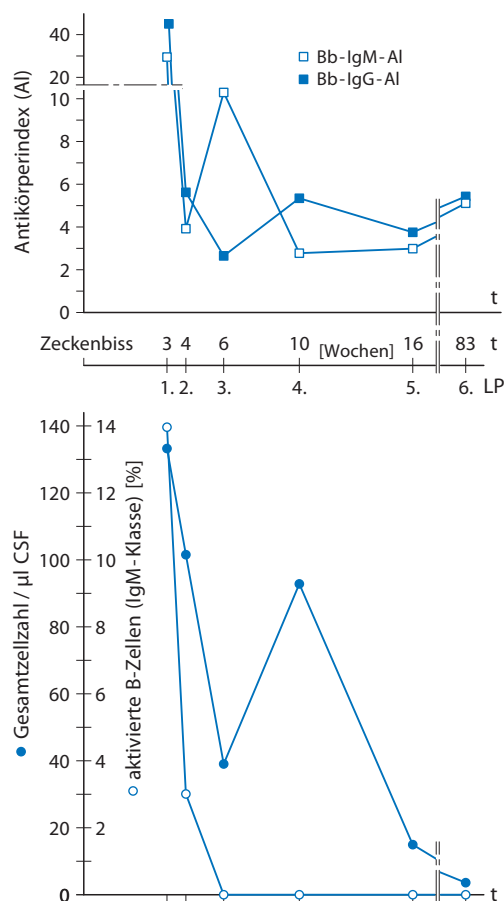
■ Abb. 6.10. Zeitverlauf der Liquorproteinaten eines Patienten mit Meningokokkenmeningitis (●) und eines Patienten mit Neuroborreliose (○). Der Meningitispatient wurde an den Tagen 1 (■), 3, 6 und 13 punktiert. Die Zellzahlen waren 7250/ μl ; 2730/ μl ; 213/ μl und 2/ μl entsprechend den Punktionsdaten. (■) stellt die diagnostisch relevante Erstpunktion dar. Der Patient mit Neuroborreliose (○) wurde 3 (□), 4, 6, 10, 16 und 83 Wochen nach dem Zeckenbiss punktiert. Die Zellzahlen waren 132/ μl ; 100/ μl ; 39/ μl ; 90/ μl ; 15/ μl ; 3/ μl entsprechend den Punktionsdaten. (□) stellt die diagnostische Erstpunktion dar

buminquotienten, die innerhalb weniger Stunden auf ein Vielfaches weiter ansteigen können (■ Tabelle 6.2). Patienten mit einer antibiotischen Behandlung unmittelbar nach dem Beginn der klinischen Symptome genesen in der Regel ohne Entwicklung irgendeiner intrathekalen Immunreaktion. Die Darstellung in ■ Abb. 6.10 für einen solchen Patienten ist v. a. zum Verständnis der Verläufe in Quotientendiagrammen gedacht. Mit der in wenigen Tagen beobachtbaren Normalisierung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (d. h. der Liquorflussgeschwindigkeit) folgen die IgG-, IgA-, IgM-Quotienten mit abnehmenden Albuminquotienten der Hyperbelfunktion innerhalb des Referenzbereiches. Solche eindeutigen Muster wurden insbesondere bei Staphylokokken- oder Streptokokkenmeningitiden ohne Ausnahme beobachtet. Wie aber in ■ Tabelle 6.5 dargestellt, gibt es erregerspezifische Ausnahmen. So wurde eine intrathekale IgA-Synthese bei Meningokokkenmeningitiden (in 5 von 12 Fällen) und Pneumokokkenmeningitiden (in 5 von 16 Fällen) zum Zeitpunkt der diagnostischen Erstpunktion beobachtet, jedoch wurde in keiner der untersuchten Meningitiden (n = 48) initial eine IgG- oder IgM-Synthese beobachtet (Reiber 1995b; Reiber u. Peter 2001). Bei Patienten mit IgA-Synthese im Rahmen der Meningokokkenmeningitis waren keine klinischen Zeichen einer systemischen oder lokalen Reaktion außerhalb des ZNS vorausgegangen. Hierin unterscheidet sich die Gruppe der Patienten mit einer Pneumokokkenmeningitis, bei denen in 90 % der Fälle eine klinisch erkennbare Infektion vorausgeht, z. B. eine Otitis media oder ein Cholesteatom.

Differenzialdiagnostisch wichtig ist die Beobachtung, dass eine IgA-Synthese auch bei intrathekalen Abszessen, beim primären intrazerebralen Lymphom, insbesondere aber bei der Neurotuberkulose vorkommt. In der Kinderneurologie ist hier auch an die intrathekale IgA-Synthese bei der Adrenoleukodystrophie zu denken (Burkhardt et al. 1992; Korenke et al. 1997; Reiber 1995 b).

6.7.3 Neuroborreliose

Die Dreiklassenreaktion mit einer Dominanz der intrathekalen IgM-Fraktion zusammen mit einer starken Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung (► Abb. 6.10) stellt ein häufiges Muster bei der Neuroborreliose dar. Dieses Muster mit einer dominanten, humoralen IgM-Reaktion und einer starken Reduktion des Liquorumsatzes hat zusammen mit einem Nachweis IgM-haltiger aktivierter B-Lymphozyten im Liquor (■ Abb. 6.11) eine diagnostische Spezifität von 96 % (!) und eine diagnostische Sensitivität von 70 % (Tumani et al. 1995). Der zusätzliche Nachweis einer intrathekalen Synthese von borrelienspezifischen Antikörpern erhöht die Sensitivität auf 80 %. Diese Sensitivität des Grundprogrammes der Liquordiagnostik übertrifft aber auch weit die klinische Sensitivität des Antigennachweises mit der PCR (etwa 40 %). Der direkte Borreliennachweis mit PCR



■ **Abb. 6.11.** Zeitlicher Verlauf der Liquorzellzahl, aktivierten B-Lymphozyten und des Antikörperindex bei Neuroborreliose. Die Daten gehören zu demselben Patienten wie die Proteindaten in ■ Abb. 6.10. Die Gesamtzellzahl im Liquor (●) war zum Zeitpunkt der diagnostischen Erstpunktion (3 Wochen nach Zeckenbiss) hoch und normalisierte sich nur langsam mit schwankendem Verlauf über 13 Wochen. Der anfänglich hohe Anteil an aktivierten B-Lymphozyten (○) (14 % der Lymphozyten waren IgM-haltige B-Lymphozyten) verschwand typischerweise innerhalb von 14 Tagen nach der Erstpunktion. Eine intrathekale, borrelienspezifische Antikörpersynthese (IgG- und IgM-Klasse) war noch 83 Wochen nach Zeckenbiss nachweisbar (AI > 1,5) (Tumani et al. 1995)

im Liquor stellt also keine Verbesserung der klinischen Sensitivität dar und ist deshalb bei hinreichender Spezifität der anderen Methoden nicht als Bestandteil einer Routinediagnostik zu empfehlen.

Die Kombination einer Dreiklassenimmunreaktion mit einem erhöhten Antikörperindex für Borrelien ist auch eine wichtige Hilfe, um eine falsche Interpretation bei kreuzreagierenden Antikörpern zu vermeiden (z. B. mit *Treponema pallidum* oder einem gemeinsamen Antigen mit anderen Bakterien).

Die Dynamik der intrathekalen Borrelienantikörpersynthese kann zu Irritationen führen. Im Fall einer seltenen frühen (präparetischen) Punktion vor Beginn der humoralen Immunreaktion ist, außer einer veränderten Zellzahl, der Liquor nicht wesentlich verändert. Die *Gegenwart akti-*

vierter B-Lymphozyten der IgM-Klasse ist eine entscheidende Hilfe für die Diagnose einer akuten Neuroborreliose, insbesondere durch den Anstieg und Abfall der Zellzahl innerhalb der ersten 14 Tage (Abb. 6.11). Sowohl die intrathekale Borrelienantikörpersynthese als auch eine humorale Dreiklassenreaktion mit dominanter intrathekaler IgM-Synthese (Abb. 6.10) ist aber auch noch Jahre nach Ausheilung einer Neuroborreliose beobachtbar. Eine intrathekale Borrelien-Antikörper-Synthese ist auch bei ca. 25% der MS-Patienten als Teil einer polyspezifischen Mitreaktion zu beobachten. Die Anwesenheit der aktivierten B-Zellen (oder Plasmazellen) und der Schrankenstörung kann eine Hilfe sein, um zu erkennen, dass es sich um einen akuten, behandlungsbedürftigen Zustand dreht. Der häufig zur »Bestätigung« durchgeführte Westernblot (Wildemann et al. 2005) ist für die Diagnose der Neuroborreliose nicht hilfreich, solange ein Elisa durchgeführt wird, der eine Beschichtung der Mikrotiterplatten mit einem kompletten Antigengemisch hat. Die speziellen diagnostischen Kriterien für eine Neuroborreliose im Kindesalter sind beschrieben worden. Insbesondere das initial auffällig lymphozytäre Zellbild unterscheidet sich vom granulozytären Bild anderer bakterieller Infektionen des ZNS (Christen et al. 1993; Tumani et al. 1995).

6.7.4 Neurotuberkulose

Die Diagnose einer Neurotuberkulose wurde aufgrund des seltenen Vorkommens in Europa in der Vergangenheit häufig zu spät gestellt. Die zunehmende Häufigkeit der Neurotuberkulose, evtl. assoziiert mit einer HIV-Infektion, hat dazu geführt, dass zunehmend auch in Europa die Informationen zur Diagnostik verbessert wurden. Der goldene Standard für die Diagnose bleibt die Identifizierung von *Mycobacterium tuberculosis* im Liquor durch direkte Färbung in der Kultur. Die Methode ist jedoch selten erfolgreich, und die Kultur der Bakterien kann 2–8 Wochen in Anspruch nehmen. Auf diesem Hintergrund ist einmal das außerordentlich typische Datenmuster ein schneller Hinweis auf diese Erkrankung: Eine dominante intrathekale IgA-Synthese (Abb. 6.12) zusammen mit einer schweren Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung, einem moderaten Anstieg der Zellzahlen in Kombination mit einer erhöhten Laktatkonzentration im Liquor legt den Verdacht auf eine Neurotuberkulose nahe (Tabelle 6.5). Die Erhöhung der Laktatkonzentration wird öfters mit Verzögerung erst in der 2. Punktion beobachtet.

Neben diesem typischen Muster, das praktisch keine differenzialdiagnostische Alternative zur Neurotuberkulose hat, ist bei dieser Erkrankung besonders der Antigennachweis mit PCR wichtig geworden. Innerhalb von 24 h ist es möglich, bei 90% der Patienten das Genom von *Mycobacterium tuberculosis* nachzuweisen (Monteyne u. Sindic 1995). Durch spezielle PCR-Techniken (nested PCR) sind

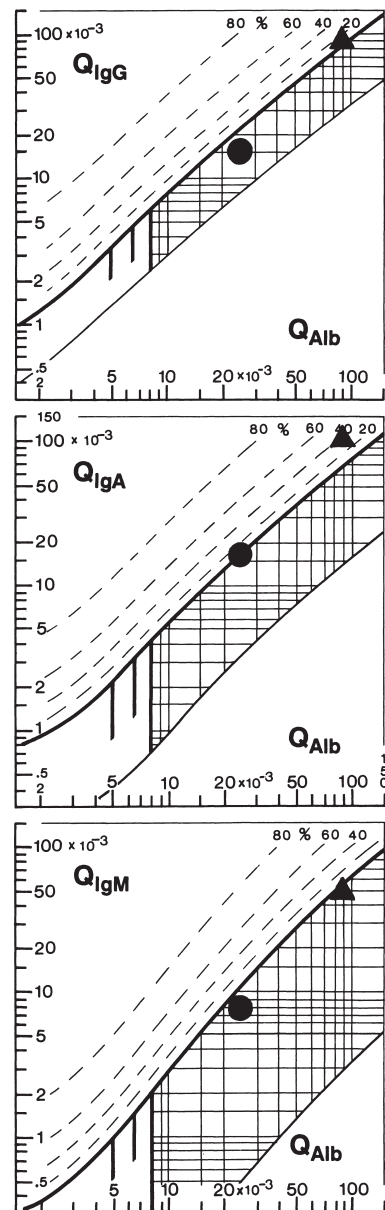


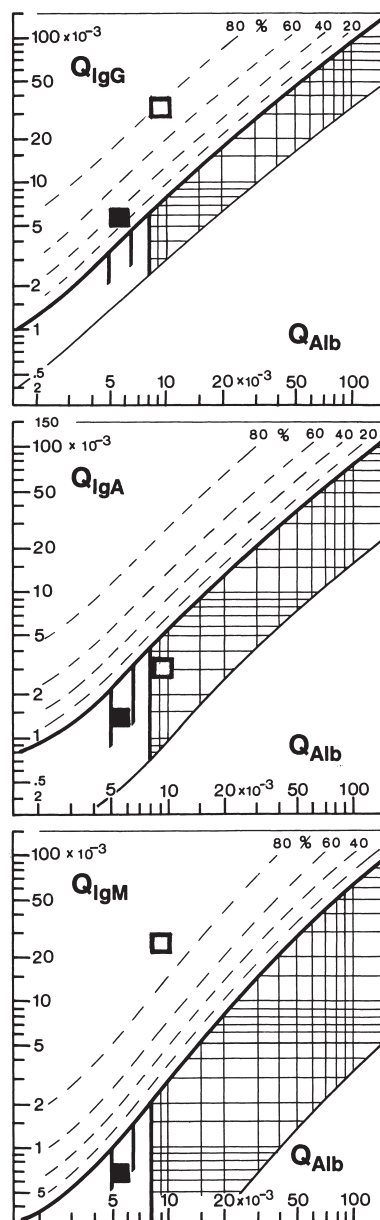
Abb. 6.12. Proteindaten im Quotientendiagramm bei Neurotuberkulose. Beim Patienten 1 (▲) war die dominante IgA-Synthese anhand einer intrathekalen IgA-Fraktion $IgA_{IF} = 35\%$ direkt erkennbar. Beim Patienten 2 (●) ist die intrathekale IgA-Synthese ($IgA_{IF} < 10\%$) nur anhand des Verhältnisses $Q_{IgA} > Q_{IgG}$ eindeutig erkennbar bei einem Q_{IgA} -Wert, der noch im Grenzbereich der Diskriminierungslinie liegt ($Q_{Alb} = 24 \times 10^{-3}$, $Q_{IgG} = 13,9 \times 10^{-3}$, $Q_{IgA} = 17,1 \times 10^{-3}$, $Q_{IgM} = 8,0 \times 10^{-3}$)

falsch-positive Befunde vermeidbar. Die Analyse der Datenmuster (Abb. 6.12 und Tabelle 6.5) ist deswegen nicht überflüssig geworden, da innerhalb weniger Stunden nach Punktion differenzialdiagnostische Fragen geklärt werden können, um ggf. mit der Therapie zu beginnen. Die intrathekale IgA-Synthese wird zum Zeitpunkt der Erstpunktion in 85% der Fälle und bei Berücksichtigung einer zweiten, späteren Punktion in 100% der untersuchten Fälle gefunden. In einer Reihe von Fällen ist die IgA-Synthese im Quotienten-

diagramm nicht eindeutig erkennbar (Fall 2 in ■ Abb. 6.12). 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 tuberculosa mit einer primär spinalen Krankheitslokalisation. Dies sind Fälle von Neurotuberkulose, bei denen die IgA-Synthese häufig mit einer IgM-Synthese kombiniert gefunden wurde. Eine IgM-Synthese wird normalerweise erst im späteren Verlauf der Neurotuberkulose gefunden. Die gezeigten Muster der Liquordaten können als ein früher Hinweis auf diese Erkrankung gewertet werden. Natürlich benötigen diese Daten, die die IgA-Synthese mit einigen Fällen der bakteriellen Meningitis (aber ohne IgG-Synthese) oder einem Hirnabszess (aber normalem oder nur leicht reduziertem Liquorumsatz) gemeinsam haben, zusätzliche klinische Informationen für eine klare Differenzialdiagnose. Vor allem werden mit der PCR-Analytik andere Formen einer Meningitis durch Viren, Pilze oder Listerien unterscheidbar (Wildemann et al. 2005).

6.7.5 Neurosyphilis

Die diagnostische Liquorpunktion bei der aktiven Neurosyphilis zeigt eine dominante IgG-Synthese (■ Abb. 6.13) mit häufig normaler Blut-Liquor-Schrankenfunktion in Fällen einer meningovaskulären Form und einem geringfügig stärkeren Proteinanstieg im Liquor bei einer parenchymatösen Form. In den Fällen einer parenchymatösen Form der Neurosyphilis (progressive Paralyse) ist auch die intrathekale IgG-Synthese intensiver und wesentlich häufiger ($IgG_{IF} > 0$ in 16 von 32 Fällen) als in der meningovaskulären Verlaufsform der Erkrankung ($IgG_{IF} > 0$ in 5 von 26 Fällen). Die parenchymatöse Verlaufsform ist häufig auch von einer intensiven intrathekalen IgM-Synthese begleitet (■ Abb. 6.13). 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. 6.10) oder für die Neurotuberkulose (■ Abb. 6.12) gefunden werden. Die dominante IgM-Synthese bei der Neuroborreliose ist außerdem häufig mit einer schweren Einschränkung des Liquorumsatzes (Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung) verbunden, im Gegensatz zur Neurosyphilis mit einer meist normalen Blut-Liquor-Schrankenfunktion. Ein erhöhter treponemenspezifischer Antikörperindex ist natürlich die entscheidende spezifische Information für die Differenzialdiagnose (Prange et al. 1983). Zur Verbesserung der klinischen Sensitivität sollte allerdings der TP-Index entsprechend den Berechnungen bei anderen Antikörperindexwerten für den häufigen Fall einer polyspezifischen



■ Abb. 6.13. Quotientendiagramme von Patienten mit Neurosyphilis. Die Quotientenmuster sind repräsentativ für eine meningovaskuläre 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 ($IgG_{IF} = 75\%$). In beiden Fällen ist eine IgA-Synthese nicht beobachtbar

Immunreaktion ($Q_{IgG} > Q_{Lim} [IgG]$ oder $Q_{IgM} > Q_{Lim} [IgM]$) korrigiert werden. Auch in diesen Fällen einer intrathekalen Antikörpersynthese gibt die Proteinanalyse keinen Hinweis für die Unterscheidung eines aktiven von einem hinreichend behandelten Zustand. Noch 20 Jahre nach einer hinreichend behandelten Neurosyphilis bleiben in einigen Fällen Spuren einer intrathekalen TP-Synthese, oligoklonalem IgG oder gar eine intrathekale IgG-Fraktion

($\text{IgG}_{\text{IF}} > 0$) erkennbar (Graphik z. B. in Reiber 2005d). Für die Charakterisierung der Akuität (z. B. Reinfektion) sind eine erhöhte Zellzahl im Liquor zusammen mit Veränderungen der spezifischen Titer (IgG-Klasse) im Serum die entscheidenden Parameter (Reiber 1995b).

6.7.6 Herpes-simplex-Enzephalitis

Die PCR-Untersuchung im Liquor bei der Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) ist zur bedeutendsten Einzellaboruntersuchung für die Diagnose der HSE geworden (Cinque et al. 1996). Während die humorale Immunreaktion mit dominanten IgG-Klassenantikörpern erst ab 7–10 Tagen nach Beginn der klinischen Symptome nachweisbar wird, ist der direkte Nachweis der HSV-DNA mit PCR unmittelbar bei der ersten Punktion in 98 % der Fälle nachweisbar. Daneben ist eine Spezifität von 94 % beschrieben.

Die Herpes-simplex-Enzephalitis als behandelbare Erkrankung trägt keinen diagnosebedingten Aufschub des Therapiebeginns. Deshalb wird auch hier trotz der großen Bedeutung der HSV-PCR die differenzialdiagnostische Entscheidung anhand der schnell erhältlichen Liquordatenmuster getroffen. Die HSE wird initial durch einen mittleren Anstieg der Proteinkonzentration ($Q_{\text{Alb}} < 20 \times 10^{-3}$) und niedrige Zellzahlen von < 300 Zellen/ μl charakterisiert (■ Tabelle 6.5).

Zur Abgrenzung gegenüber einer bakteriellen Erkrankung ist ein normaler Laktatwert immer noch ein wichtiges Entscheidungskriterium. Da zum Zeitpunkt der diagnostischen Erstpunktion in keinem der beobachteten Fälle eine humorale Immunreaktion beobachtbar war, sind weder die Diagramme noch der Nachweis erregerspezifischer Antikörper für die Diagnostik hilfreich. Die erst spät erkennbare humorale Immunreaktion bei der Herpes-simplex- und Zosterenzephalitis mit einem Maximum um Tag 26 nimmt nur sehr langsam über Monate und Jahre ab. Die intrathekale IgG-Synthese kann auch mit einer intrathekalen IgA- (Häufigkeit $< 20\%$) und IgM- (Häufigkeit $< 50\%$) Synthese einhergehen (Prange et al. 1990; Reiber 1995b).

6.7.7 Zoster Meningitis

Auch bei den VZV-Erkrankungen ist die PCR-Verstärkung der VZV-spezifischen DNA aus Liquor ein sehr wichtiges analytisches Werkzeug geworden, ist allerdings aber nur in 60 % der Fälle einer Meningitis oder Enzephalitis als nachweisbar gefunden worden.

Die Zoster Meningitis wird charakterisiert durch einen initial normalen bis mittelgradig erhöhten Albuminquotienten mit erhöhten Liquorzellzahlen (■ Tabelle 6.5). Die sehr schwache Immunreaktion war nur in 15 % der Fälle als $\text{IgG}_{\text{IF}} > 0$ oder als oligoklonales IgG nachweisbar. Eine intrathekale Zosterantikörpersynthese wurde in der Hälfte

der Fälle bereits zwischen Tag 1 und 6 nach Beginn der Erkrankung mit einem Maximum um Tag 12 beobachtet. Keiner der untersuchten Patienten mit einer Zoster Meningitis entwickelte eine IgA-Reaktion, und nur im Einzelfall war eine IgM-Reaktion im Quotientendiagramm nachweisbar (Felgenhauer u. Reiber 1992; Shoji et al. 1992).

6.7.8 Zoster Ganglionitis

Die Zoster Ganglionitis sind durch eine weitgehend normale Blut-Liquor-Schrankenfunktion charakterisiert. Zellzahlen variieren zwischen normal und leichter Pleozytose (■ Tabelle 6.5). Als das auffallendste pathologische Zeichen finden wir in allen bislang untersuchten Fällen einen erhöhten VZV-Antikörperindex (100 %). Der erhöhte VZV-Antikörperindex 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, $\text{IgG}_{\text{IF}} > 0$ (15 % der Fälle). Ein erhöhter Antikörperindex für Zosterantikörper konnte noch bis zu 2 Jahre nach vollständiger Genesung des Patienten beobachtet werden. Dies ist ein weiteres Beispiel, dass ein erhöhter spezifischer Antikörperindex 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. Die Ursache einer Fazialisparese können Borrelien mit einem typischen Immunglobulinmuster (■ Abb. 6.10), eine Zoster Ganglionitis mit erhöhtem Zosterantikörperindex, eine HSV-Infektion oder ein bakterieller Infekt sein. Die Unterscheidung der bakteriellen 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 (Felgenhauer u. Reiber 1992; Reiber 1995b; Reiber u. Lange 1991; Weber et al. 1987).

6.7.9 HIV-Enzephalopathie

Der Liquorbefund ist auch bei der HIV-Infektion sehr stark von der Krankheitsphase abhängig. Deshalb sind Zusammenfassungen wie in ■ Tabelle 6.5 sehr schwierig, zumal auch zwischen klinisch asymptomatischen und symptomatischen frühen Zuständen der ZNS-Erkrankung unterschieden wird. Die frühesten Zeichen einer chronischen HIV-Enzephalopathie sind eine leichte Pleozytose, evtl. verbunden mit dem Auftauchen von aktivierten B-Lymphozyten (Plasmazellen), gefolgt von einer intrathekalen

■ **Tabelle 6.6.** Liquordaten der Patienten in ■ Abb. 6.13 bei HIV-Infektionen ohne (1a, 1b) und mit opportunistischer Erkrankung (2)

	1 a	1 b	2
$Q_{Alb} (\times 10^3)$	6,5	5,0	16,5
$Q_{IgG} (\times 10^3)$	3,3	2,9	17,0
Oligoklonales IgG	0	+	+
Zellzahl/ μ l	11	7	7
Aktiv. B-Lymphozyten	0	0,3% (G)	1,7% (G + A + M)
HIV-AI	0,8	2,3	6,9
CMV-AI	0,9	0,9	0,9
Toxoplasma-AI	0,9	1,0	2,1
HSV-AI	0,8	1,0	1,0

HIV-Antikörpersynthese (■ Tabelle 6.6). Im frühen Stadium I (ohne klinische Symptome) und Stadium II (Lymphadenopathie-syndrom) mit chronischer HIV-Infektion ist die Blut-Liquor-Schrankenfunktion in der Regel normal (■ Tabelle 6.6). Zu diesem Zeitpunkt sind meist keine pathologischen Veränderungen in den Quotientendiagrammen (■ Abb. 6.14) erkennbar. Im Stadium III (Aids) wird eine leichte Erhöhung der Liquorproteinkonzentration (Q_{Alb} , ► Tabelle 6.5) beobachtet. Unter 42 Patienten im Stadium I–III zeigten nur 9 Patienten eine erhöhte intrathekale IgG-Fraktion ($IgG_{IF} > 0$), aber in keinem der Fälle wurde eine intrathekale IgA- oder IgM-Synthese beobachtet. Oligoklonales IgG wurde dagegen in 45 % der Fälle beobachtet. Wieder am empfindlichsten ist der Nachweis von intrathekal gebildeten HIV-Antikörpern (■ Tabelle 6.5), deren Nachweishäufigkeit (AI > 1,5) von Stadium I (47%) über Stadium II (67%) zum Stadium III (84%) ansteigt. Es ist wichtig anzumerken, dass die Intensität der intrathekalen Immunreaktion (humoral und zellulär) mit der Dauer der Erkrankung und der Hirnatrophie wieder abnimmt. Im Fall von opportunistischen Infektionen bei HIV-Patienten ändert sich v. a. das Immunglobulinmuster z. B. zu einer Dreiklassenreaktion, gelegentlich verbunden mit einer mittelgradigen Zunahme der Proteinkonzentrationen im Liquor (■ Tabelle 6.6) (Cinque et al. 1997).

6.7.10 Opportunistische Infektionen

Toxoplasma- und Zytomegalieenzephalitis, Kryptokokkenmeningitis

Durch die modernen, wesentlich erfolgreichereren Therapiekonzepte hat sich die Häufigkeit opportunistischer Infektionen des ZNS bei AIDS wesentlich reduzieren lassen.

Opportunistische Infektionen im ZNS wie die Toxoplasmaenzephalitis zeigen in 50 % der Fälle eine intrathekale IgG-, IgA- und IgM-Synthese als eine Dreiklassenreaktion, einen erhöhten Albuminquotienten in 75 % der Fälle und eine Pleozytose in 44 % der Fälle. Bei der HIV-assoziierten Toxoplasmose (■ Abb. 6.14, Tabelle 6.6) wurde die

Dreiklassenreaktion eher als Ausnahme beobachtet. Der Albuminquotient ist normal oder leicht erhöht. Mit dem korrigierten Antikörperindex wird bei annähernd 100 % der Fälle mit Toxoplasma-gondii- oder Zytomegalovirusinfektionen ein erhöhter Antikörperindex gefunden. Es ist allerdings für die Beurteilung der klinischen Spezifität wichtig, dass bei polyspezifischer Immunreaktion, wie sie bei den meisten entzündlichen Prozessen (oligoklonales, polyspezifisches IgG) beobachtet wird, auch eine unspezifische intrathekale Toxoplasmaantikörpersynthese nachweisbar sein kann (z. B. in 10 % der MS-Patienten). Die Kryptokokkenmeningitis kommt im Gegensatz zu den anderen opportunistischen Infektionen auch bei nicht immunsupprimierten Menschen vor. Neben Toxoplasma gondii ist Cryptococcus neoformans die häufigste Ursache bei Hirnabszessen in Patienten mit Aids. Die allgemeinen Liquorveränderungen bei einer solchen Pilzmeningitis sind eine lymphozytäre Pleozytose, eine erhöhte Proteinkonzentration und eine erhöhte Laktatkonzentration. Es ist grundsätzlich schwierig, den Pilz durch Kulturen nachzuweisen. Die PCR zum Nachweis des Kryptokokkenantigens ist sehr empfindlich und sollte grundsätzlich durchgeführt werden. Beim Cryptococcus imitans ist die Komplementbindungsreaktion im Liquor erfolgreich mit einer Spezifität von 100 % und einer Empfindlichkeit von 75 %. Ein spezifischer Antikörperrnachweis ist meist nicht einfach. Der Nachweis der intrathekalen spezifischen Antikörpersynthese kann neben anderen differenzialdiagnostischen 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 Toxoplasmaorganismen.

Die Nachweise von erhöhten Zoster-AI-Werten oder CMV-AI-Werten sind im Verlauf der HIV-Enzephalitis mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik (Zosterganglionitis, CMV-Enzephalitis) assoziiert (Cinque et al. 1997). Dagegen ist die bei 20 % der Patienten im späten Aids-Stadium beobachtete intrathekale Herpes-simplex-Antikörpersynthese ohne entsprechende klinische Manifestation

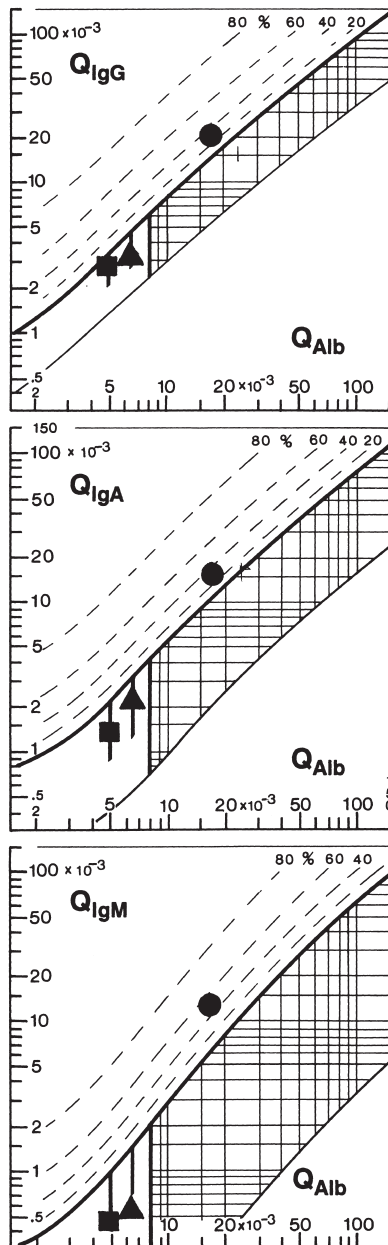


Abb. 6.14. Liquordaten bei HIV-Infektion und opportunistischer Toxoplasmose. Die Daten dieser Abbildung und der Tabelle 6.6 stammen von denselben Patienten mit HIV-Infektion. Patient 1 wurde punktiert etwa 2 Monate (1a = ▲) und 8 Monate (1b = ■) nach Infektion. Die AIDS-Patientin 2 (●) hatte eine opportunistische Toxoplasmainfektion des ZNS

(Felgenhauer et al. 1990). Dies wäre im Sinne einer polyspezifischen Immunreaktion zu interpretieren.

Die PCR-Verstärkung der CMV-spezifischen DNA aus dem Liquor ist die diagnostische Methode der Wahl (Cinque et al. 1997). Mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität > 95 % belegt der Test eine neurologische CMV-Infektion. Eine falsch-positive Reaktion ist selten (Felgenhauer u. Reiber 1992; Reiber 1995b).

6.7.11 Multiple Sklerose

Die intrathekale IgG-Synthese bei MS ist sowohl der häufigste pathologische Parameter (98 % der Patienten) als auch bezüglich der Synthesemenge der – zeitlich gesehen – konstanteste Parameter. Die zum Zeitpunkt der klinischen Erstmanifestation gemessene intrathekale IgG-Synthese, die von Patient zu Patient sehr stark variiert, ist im einzelnen Patienten über Jahrzehnte konstant. Die laborgestützte Diagnose der MS bezieht sich deshalb auf den empfindlichsten Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese – den Nachweis oligoklonaler Banden (Abb. 6.6) in der isoelektrischen Fokussierung (Andersson et al. 1994).

In den Kriterien zur laborgestützten Diagnose der MS schlagen McDonald et al. (2001) neben dem oligoklonalen IgG auch den IgG-Index vor. Das zeugt von der Unkenntnis der unterschiedlichen Sensitivitäten der beiden Parameter mit 98 % beim oligoklonalen IgG und < 70 % beim IgG-Index mit falsch-positiven Interpretationen (Abb. 6.4).

Immunsuppressive Therapien (z. B. Cyclosporin A) erniedrigen die intrathekale Synthese, und zwar sowohl die intrathekale Fraktion (Abb. 6.5) als auch die AI-Werte spezifischer Antikörper.

Die anderen Parameter im Liquor, wie Albumin und Zellzahl, sind normal bis geringfügig erhöht. Eine intrathekale IgM-Synthese (Abb. 6.5) wird in 19 % und eine IgA-Synthese in 9 % der Patienten, jedoch nie ohne gleichzeitige IgG-Synthese beobachtet.

Die humorale Immunreaktion ist aber bei vielen anderen chronischen und akuten neurologischen Erkrankungen beobachtbar – allerdings mit geringerer Häufigkeit und Konstanz. So ist v. a. die Abwesenheit einer intrathekalen IgG-Synthese von diagnostischer Aussagekraft gegen eine Diagnose MS. Auch hohe Albuminquotienten ($> 12 \times 10^{-3}$ in 1 % der Fälle) oder hohe Zellzahlen ($> 35/\mu\text{l}$ in 3 % der Fälle) lassen eine Diagnose MS unplausibler erscheinen. Die intrathekale IgG-Synthese ist, wie beschrieben, grundsätzlich polyspezifisch und oligoklonal bei allen – akuten wie chronischen – Erkrankungen.

Das Besondere bei der MS ist die extrem große Häufigkeit von intrathekalen Masern-, Röteln- und/oder Varicella-Zoster-Antikörpersynthese. Bei MS ist die Häufigkeit einer intrathekalen Masernantikörpersynthese 78 % gegenüber < 5 % bei anderen akuten oder chronischen Erkrankungen des ZNS. Für die sog. 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 (Reiber et al. 1998).

Eine Kombination erhöhter AI-Werte, z. B. für M + R, 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 MR-Kombination als Mitreaktion bei anderen Erkrankungen unter 0,1% liegt. Diese MR-Kombination ist eindeutig einem chronischen Prozess im Immunsystem zuzuordnen, als dies mit der Kombination VZV-/HSV-Antikörper möglich ist, die auch bei akuten Prozessen vorkommt. Die Kombination von MRZ wird bei Erkrankungen wie Neurosyphilis, Neuroborreliose oder Zystizerkose nicht beobachtet.

Die ■ Abb. 6.5 und die Rechenbeispiele (Abschn. 6.3.6) beziehen sich auf einen repräsentativen MS-Patienten.

Der Nachweis der MRZ-Reaktion ist derzeit die empfindlichste und beste Methode, um zum Zeitpunkt der ersten klinischen Symptome einen chronisch-pathologischen Immunprozess im ZNS oder eine Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS zu diagnostizieren, und sie ist dem Nachweis von oligoklonalem IgG insofern überlegen, als oligoklonales IgG unspezifisch bei akuten wie bei chronischen Erkrankungen auftritt.

Die wie Modewellen auftauchenden Nachweise von Antikörpern im Liquor, z. B. gegen humanes Herpes Virus 6 oder gegen Chlamydien (Rostasy et al. 2003), werden häufig pathophysiologisch falsch interpretiert und sind bei sorgfältiger Analyse (Reiber 2005b) entweder polyspezifische Mitreaktion oder stammen ausschließlich aus dem Blut.

Bei MS-bedingter Erkrankung des Auges (Periphlebitis, Uveitis) werden dieselben Prozesse im Kammerwasser sichtbar (Quentin et al. 2004).

Die Liquordaten für MS im Kindesalter (Pohl et al. 2004) sind denen der Erwachsenen sehr ähnlich und diagnostisch relevant (Felgenhauer u. Reiber 1992; Hanefeld et al. 1991; Reiber et al. 1998; Graef et al. 1994; Rostasy et al. 2003; Quentin et al. 2004; Thompson et al. 1996).

6.7.12 Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung des ZNS

Autoimmunerkrankungen, deren Entstehung weitestgehend unverstanden ist, gehen mit erhöhten Konzentrationen einer Vielzahl von Autoantikörpern einher. Im Zusammenhang mit ZNS-Erkrankungen wurde »hirnreaktiven« Antikörpern oder neuronalen Autoantikörpern eine pathogenetische Rolle zugeschrieben. Bislang gibt es keinen formalen Beleg dafür, dass neuronale Antikörper bei irgendeiner Erkrankung, wie Neurolupus, Sjögren-Syndrom, Alzheimer-Erkrankung oder verschiedene demyelinisierende Erkrankungen, eine pathogenetische Rolle spielen. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zur Myasthenie und zum paraneoplastischen Syndrom, bei denen zumindest für diagnostische Zwecke antineuronale Antikörper zuzuordnen sind. Bei Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung des ZNS (z. B. Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom oder Wegener-Granulomatose) werden, wie bei der MS, intrathekale Synthesen der Masern-, Röteln- und/oder Zosterantikörper gefunden. Eine intrathekale Synthese von Autoanti-

körpern gegen Doppelstrang-DNA findet sich ebenfalls unspezifischerweise bei MS-Patienten (19% Häufigkeit). Nur über das Verständnis eines immunologischen Netzwerkes, in dem stets eine Vielzahl von antikörper- und autoantikörperbildenden B-Zellklonen mitreagiert, ist die Vielzahl von Berichten über erhöhte Antikörper- und Autoantikörperkonzentrationen zu interpretieren (Rostasy et al. 2003).

Bei ungeklärter Thromboseneigung, v. a. zerebraler Gefäße bei jüngeren Patienten oder bei systemischem Lupus erythematodes, kann das Serum auf Anticardiolipinantikörper (IgG-Klasse) untersucht werden. Deutlich erhöhte Titer (>20 U/ml) gelten als Risikofaktor für arterielle und venöse Thrombosen. Dieses »Antiphospholipidsyndrom« kommt sowohl primär als auch als Begleitphänomen bei SLE vor (Graef et al. 1994; Peter u. Shoenfeld 1996).

6.7.13 Guillain-Barré-Syndrom

Eine wachsende Liquorabflussbehinderung im lumbalen Subarachnoidalraum mit einem Maximum nach 2–3 Wochen (Q_{Alb} bis zu 200×10^{-3}) ohne jegliche intrathekale 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/ μl 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 erhöht gefundenen Antigangliosid-Antikörperkonzentrationen im Serum (Anti-GM1-AK) sind als unspezifische Reaktion (polyspezifische Immunreaktion im Netzwerk) zu interpretieren (Terryberry et al. 1995). Die diagnostische Relevanz von Anti-GM1-AK ist v. a. für eine multifokale motorische Neuropathie gegeben (Peter u. Shoenfeld 1996; Terryberry et al. 1995).

6.7.14 Spinalstenose

Die mechanische Einengung im Spinalraum bis zum vollständigen lumbalen Block führt zu erhöhten Proteinkonzentrationen unterhalb, bei normalen Werten oberhalb des Blocks. Die Proteinwerte steigen an durch die größeren blutabhängigen Proteinfaktionen bei relativer Abnahme der hirneigenen Proteine oder der intrathekalen Fraktionen der Serumproteine.

6.7.15 Lymphome des ZNS

Non-Hodgkin-Lymphome mit ZNS-Beteiligung sind gelegentlich dadurch zu charakterisieren, dass eine intrathekale Immunglobulinsynthese für eine einzelne Klasse nachweis-

bar ist (z. B. $\text{IgM}_{\text{IF}} > 0$). In sehr seltenen Fällen ist auch ein auf das ZNS begrenztes Lymphom, z. B. mit $\text{IgA}_{\text{IF}} > 0$, beobachtet worden oder als opportunistische Erkrankung bei HIV-Enzephalitis mit $\text{IgG}_{\text{IF}} > 0$ zu finden (Burkhardt et al. 1992).

6.7.16 Tumorerkrankungen des ZNS

Die Tumore des ZNS sind entweder primäre Hirntumore oder Metastasen systemischer Tumore. Als weitere Gruppe von Tumorerkrankungen mit Auswirkungen auf das ZNS sind systemische Tumore mit antineuronalen Antikörpern zu nennen.

Hirntumore verursachen gelegentlich reine Schrankenstörungen, sehr selten ist oligoklonales IgG als Reizreaktion zu finden. Sind die Liquorzellen vermehrt, dann spricht der Nachweis von Plasmazellen gegen einen Tumor. Eine lokal produzierte CEA-Fraktion ist nahezu beweisend für eine Karzinommetastase. Eine selektive IgM-Synthese ist verdächtig auf ein Non-Hodgkin-Lymphom.

Karzinoembryonales Antigen (CEA)

Zur Diagnose bei Verdacht auf eine intrathekale Metastase eines CEA-synthetisierenden Karzinoms oder zur Therapiekontrolle ist die CEA-Analyse im Liquor und Serum verwertbar.

Im Fall von Tumormetastasen im ZNS mit CEA-Produktion hängt das Ausmaß der im Liquor nachweisbaren CEA-Konzentrationen sehr stark von der Lage der Metastase bezogen auf den Liquorraum ab. Die Tatsache eines normalen CSF/Serum-Quotienten für CEA kann nicht als Ausschluss für eine Tumormetastase im ZNS bewertet werden. Erhöhte Werte, z. B. $Q_{\text{CEA}} > Q_{\text{Alb}}$ sind jedoch ein eindeutiger Hinweis auf eine intrathekale Metastase. Für eine genauere Auswertung kann das IgA-Quotientendiagramm verwertet werden, da CEA einen dem IgA ähnlichen, mittleren Molekülradius hat. Danach sind Q_{CEA} -Werte oberhalb der Diskriminierungslinie als Hinweis für eine intrathekale CEA-Produktion zu bewerten. Primäre Hirntumoren produzieren kein CEA (Reiber 1995b).

Antineuronale Antikörper (Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Ri, Anti-Purkinje-Zell-Antikörper)

Paraneoplastische Antikörper sind Antikörper, die gegen einen systemischen Tumor gerichtet sind und durch die Kreuzreaktion mit neuronalen Antigenen zu neurologischen Symptomen führen. Die Existenz eines Tumors wird in über der Hälfte der Fälle erst nach dem Auftreten der neurologischen Symptomatik festgestellt. 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 Klein-

hirnschnitten 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 (Voltz 2002):

- **Anti-Hu:** Antikörper gegen kleinzelliges Bronchialkarzinom; klinische Manifestation: Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis und/oder sensomotorische Neuropathie (Sensitivität 30–40 %, Spezifität 95–100 %).
- **Anti-Yo:** Überwiegend gynäkologische Tumoren; klinische Manifestation: mit akuter/subakuter Kleinhirndegeneration mit Ataxie, Nystagmus und Disarthrie (Sensitivität 40 %, Spezifität 70–100 %).
- **Anti-Ri:** Antikörper gegen Mammakarzinom und kleinzelliges Bronchialkarzinom; klinische Manifestation: 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, sind sie nicht pathogenetisch wirksam. Entscheidend für den Neuro-nenuntergang sind vermutlich zytotoxische T-Zellen.

6.7.17 Neurosarkoidose

Angiotensin Converting Enzyme (ACE), das erhöhte Werte im Blut bei systemischer Sarkoidose zeigt, ist zur Unterstützung der Diagnose einer Neurosarkoidose nur begrenzt verwertbar.

Die Liquoranalytik ist sehr differenziert zu bewerten. Im Normalfall stammen 70 % des Liquor-ACE aus dem Hirn und 30 % aus dem Blut. Mit wachsender Schrankenstörung muss für die zunehmende blutabhängige Fraktion durch Bezug auf den Albuminquotienten korrigiert werden.

Als Referenzbereichsgrenze ist $\text{ACE (CSF)} = 0,5 + 90 Q_{\text{Alb}}$ (nmol/min/ml) verwertbar. 50–70 % der Neurosarkoidosefälle hatten Werte $> 0,5 + 90 Q_{\text{Alb}}$. Aber auch einige wenige, andere Erkrankungen zeigten erhöhte Werte. Der Parameter hat also eine sehr eingeschränkte Sensitivität und Spezifität und kann deshalb nur bei einer klaren differenzialdiagnostischen Fragestellung hilfreich sein.

6.7.18 Degenerative Erkrankungen

Bei den degenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, vaskulären Demenzen u. a., sind normal keine Veränderungen in den

Quotientendiagrammen zu beobachten. In 5–7% der Fälle (► Tabelle 6.5) wird oligoklonaler IgG im Liquor gefunden.

In der Differenzialdiagnostik dementieller ZNS-Erkrankungen werden folgende Parameter analysiert und interpretiert:

- Tau-Protein (Liquor),
- β -Amyloid 1-42 (Liquor),
- neuronenspezifische Enolase (Liquor und Serum),
- S-100 B (Liquor und Serum) und
- Protein 14-3-3 (Liquor).

Neben Gesamt-Tau-Protein wird auch Phospho-Tau und neben β -Amyloid 1-42 wird β -Amyloid 1-40 analysiert. Die damit erreichbare Verbesserung der Diagnostik ist umstritten (Wildemann et al. 2005).

Keines der Proteine ist spezifisch für eine der Erkrankungen. Es ist deshalb besonders wichtig, eine klare differenzialdiagnostische Fragestellung zu haben, innerhalb derer eine Kombination dieser Parameter klinische Relevanz haben kann.

Alzheimer-Erkrankung

Der typische Befund stellt einen erhöhten Tau-Protein-Wert (>450 pg/ml) und einen gleichzeitig erniedrigten β -Amyloid-1-42-Wert (<450 pg/ml) dar.

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

Tau-Protein-Werte sind bei Alzheimer-Erkrankung in der Regel bis zu 1.000 pg/ml zu finden. Bei extrem hohen Tau-Protein-Werten (>1.300 ng/ml) sollte immer an eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) gedacht werden und weiterführende Analytik, z. B. für Protein 14-3-3 durchgeführt werden (► Tabelle 6.5).

Fälle mit isolierter Tau-Protein-Erhöhung sind hinweisend auf eine neuronale Schädigung (wie z. B. auch bei NSE-Erhöhung). Fälle mit isolierter Erniedrigung von β -Amyloid 1-42 sind derzeit nicht sicher interpretierbar. Die Analyse von β -Amyloid 1-42 und weiteren β -Amyloid-Peptiden mit Western-Blot erlaubt evtl. eine differenzierte Abgrenzung der AE gegenüber anderen demenziellen Erkrankungen (Hulstaert et al. 1999).

Lewy-Body-Demenz

Bei einer Demenz mit Parkinson Symptomatik und optischen Halluzinationen sollte an eine Lewy-Body-Demenz gedacht werden. Bei dieser Demenz sind bisher erniedrigte β -Amyloid-Werte und normale Tau-Protein-Werte beschrieben. Die Verbesserung der Diagnostik mit Phospho-Tau wird diskutiert.

Multiinfarkt-Demenz u. a.

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

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

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

Der 14-3-3-Immunoblot ist derzeit der wichtigste Liquorparameter bei CJK! In dem zurzeit verwendeten Immunoblotverfahren gegen alle Isoformen der 14-3-3 Proteine im Liquor ergab sich an 288 getesteten Patienten eine diagnostische Sensitivität von 94% und eine diagnostische Spezifität von 93% (Zerr et al. 1995; 1998).

Der Nachweis von Protein 14-3-3 im Liquor gilt als grundsätzlich pathologisch. Der Nachweis im Liquor gilt dabei als Bestätigungsreaktion bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK), wenn folgende klinische Kriterien erfüllt sind:

- rasch progrediente Demenz und mindestens zwei der folgenden 4 klinischen Symptome:
- Myoklonus,
- visuelle oder zerebelläre Zeichen,
- Pyramidenbahn- oder extrapyramidale Zeichen,
- akinetischer Mutismus.

Mit dieser Bestätigung durch Protein 14-3-3 wird die Diagnose von einer *möglichen* zur *wahrscheinlichen* CJK bei entsprechenden klinischen Kriterien. Das EEG ist in diesem Sinne gleichwertig. Ein typisches EEG wird aber nur in etwa 60% der CJK-Fälle beschrieben (Zerr et al. 1998; Otto et al. 2002).

Es wird zunehmend auch die Bedeutung von Tau-Protein betont. Bei einem Grenzwert von 1.400 pg/ml Tau-Protein ergab sich für die Diagnose einer CJD eine Sensitivität von 93%, eine Spezifität von 91% und ein positiver prädiktiver Wert von 93%. Diese Resultate sind in ihrer Wertigkeit mit dem 14-3-3-Immunoblot vergleichbar (Otto et al. 2002).

Destruktionsmarker

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. Bei chronischen Erkrankungen (z. B. Korsakow-Syndrom) sind die Liquor-NSE-Werte z. T. unterhalb des Referenzwertebereichs (5–20 ng/ml; Jacobi u.

Reiber 1988). Im Zusammenhang mit der klinischen Verdachtsdiagnose CJK auf dem Hintergrund differentialdiagnostischer Alternativen ist jedoch die NSE-Erhöhung im Liquor eine Hilfe: bei einem Grenzwert von 35 ng/ml wurden in 78 % der CJK-Fälle erhöhte Werte gemessen; die Spezifität beträgt in dieser Gruppe 88 % (Zerr et al. 1995).

S-100 B-Proteinspiegel im Liquor. Von 135 Patienten, die im Rahmen der nationalen CJK-Studie unter dem Verdacht auf eine CJK analysiert wurden, konnten bei einem S-100 B-Grenzwert von 4,2 ng/ml eine diagnostische Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 91 % erreicht werden (Otto et al. 1998).

6

6.7.19 Hypoxie, Hirnödem, Schädel-Hirn-Trauma

Neuronenspezifische Enolase im Blut

Das Ausmaß einer Schädigung des Gehirns nach Hypoxien, Infarkten mit Hirnödem oder beim Schädel-Hirn-Trauma kann sehr gut mit einem Anstieg der *neuronenspezifischen Enolase im Blut* (Schaarschmidt et al. 1994; Prange et al. 1995) beurteilt werden (■ Abb. 6.15). Voraussetzung ist allerdings 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. Aufgrund seiner hohen Konzentration im ZNS ist die klinische Sensitivität höher als für das ebenfalls in diesem Kontext analysierte S-100 B-Protein (Reiber 2003).

Aus der seriellen Abnahme der Blutproben ergeben sich bei Hypoxien (z. B. nach Herzstillstand und Reanimation) innerhalb weniger Stunden bis Tage Zunahmen der neuronenspezifischen Enolase bis zu 800 ng/ml. Bei über 24 h konstant anhaltenden NSE-Werten im Blut von > 150 ng/ml (■ Abb. 6.15 a) wurde in solchen Fällen bislang eine Wiedergewinnung der kortikalen Funktionen nicht beobachtet. Bei Hirninfarkten (■ Abb. 6.15 b) ist v. a. mit dem sekundären Hirnödem 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. Nach Schädel-Hirn-Trauma ohne Hypoxie oder nach Elektrokrampftherapie gehen die erhöhten NSE-Werte innerhalb von wenigen Stunden wieder auf Normalwerte im Blut zurück (■ Abb. 6.15 c, d).

Referenzwertebereich im Serum: 3–10 ng/ml bei Probanden. Klinisch relevante Obergrenze unter Berücksichtigung aller präanalytischen Fehlermöglichkeiten ist 30 ng/ml.

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

Das seit Jahrzehnten immer wieder in Mode kommende S-100-Protein (β , β -Form als Gliamarker) ist durch eine

wesentliche Verbesserung der Analytik, ebenfalls wie NSE im Blut, als Ausdruck von Gehirnstörungen messbar geworden (van Eldik u. Wainwright 2003; Reiber 2003).

Hirninfarkt

Unmittelbar nach Eintritt eines Hirninfarktes ist der Liquor normal. Erst ab dem 2.–4. Tag finden sich Hinweise für eine leichte bis mittelgradige Schrankenstörung. 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) und an
- eine Arteriitis mit sekundärer Thrombose, etwa bei einer vaskulären Syphilis oder einer Autoimmunvaskulitis.

6.7.20 Rhinoliqorrhoe

Zur Identifikation von Liquor in Sekreten ist die Analyse von β -trace-Protein geeignet (Reiber et al. 2003 c; Reiber 2001 a).

Der Referenzwertebereich für β -trace-Protein im Nasensekret ist sehr niedrig (0,016 mg/l, Bereich < 0,003 mg/l bis 0,12 mg/l), und ist gut abgetrennt vom Referenzbereich im Blut ($0,6 \pm 0,2$ mg/l) oder Liquor (lumbal 18 ± 8 mg/l; Ventrikel 1,5 mg/l).

Der Nachweis von erhöhtem β -trace-Protein (> 0,36 mg/l) im Nasensekret ist Hinweis z. B. auf eine Liquorfistel oder eine offene Verbindung zum Liquorraum.

Bei Blutkontamination des Sekrets muss als Grenzwert 1 mg/l, oberhalb des Serum-Referenzbereichs, gewählt werden.

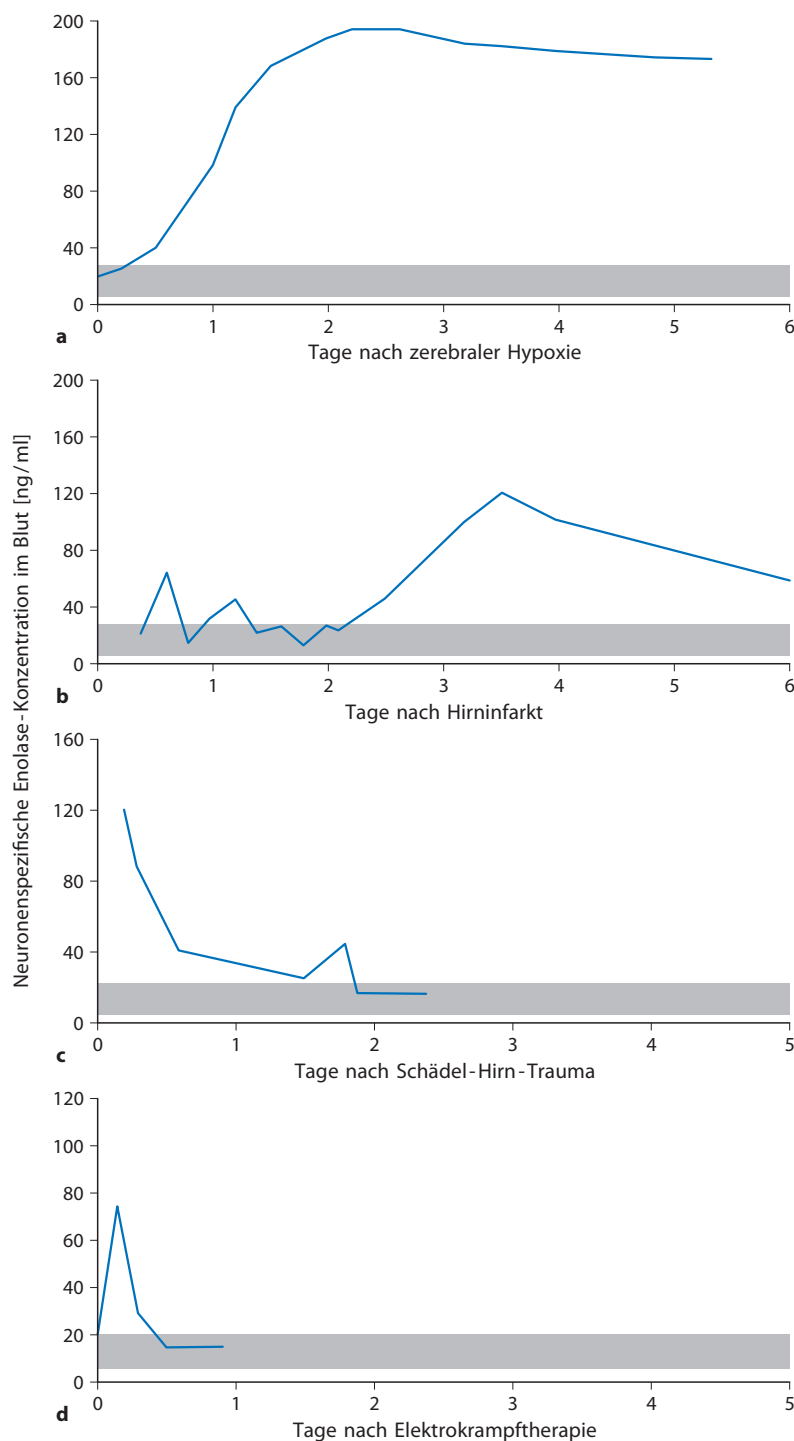
Neben der einfachen nephelometrischen Bestimmung von β -trace-Protein wird auch, aufwendiger mit Immunoblot, das β_2 -Transferrin analysiert.

Die früheren Untersuchungen von Glukose und Kalium als Screeningmethode sind heute obsolet.

6.7.21 Postoperative Infektionen in der Neurochirurgie

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 und auch erhöhte Laktatkonzentration,

Abb. 6.15 a–d. Idealisierter Verlauf der Blutkonzentrationen der neuronenspezifischen Enolase (NSE). **a** Nach zerebraler Hypoxie, **b** nach Hirninfarkt, **c** nach Schädel-Hirn-Trauma, **d** nach Elektrokrampftherapie. Der klinisch definierte Referenzbereich ist jeweils schraffiert dargestellt (NSE ≤ 30 ng/ml)



herangezogen werden. Die Darstellungen in den Quotientendiagrammen sind meist durch die häufigen Blutkontaminationen nur eingeschränkt verwertbar. 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.

Normalwerte für Laktat im Ventrikelliquor $< 3,4$ mmol/l, im lumbalen Liquor $< 2,1$ mmol/l (Zettl et al. 2005).

6.7.22 Parasitosen des ZNS, Tropenkrankheiten

Neurozystizerkose. Weltweit ist die Zystizerkose die weitest verbreitete parasitische Infektion des menschlichen ZNS. Die klinische Manifestation der Neurozystizerkose ist unspezifisch und hängt sehr stark von der Zahl und der Lage der Läsionen ab.

Pathologische Veränderungen des Liquors sind in 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 Eiweißgehalt, gelegentlich mit einer niedrigen Glukosekonzentration verbunden. Die Zellzahlen können bis zu 2.300/μl (Mittel 59/μl) gehen. Proteinkonzentrationen sind bis zu 16 g/l (Mittel 1,7 g/l) berichtet worden. Glukosekonzentrationen gehen runter bis 6 mg/dl (Mittel 42 mg/dl). In etwa 50 % der Fälle mit einer Pleozytose wurden eosinophile Zellen gefunden, die häufig Ausdruck einer parasitischen Infektion sind.

ELISA-Tests für Antizystizerken-Antikörper in Serum und Liquor haben eine Gesamtsensitivität von 87 % in beiden Flüssigkeiten und eine Spezifität von über 95 %. Die Kreuzreaktivität zwischen Zystizerken und Echinokokken muss dabei in Betracht gezogen werden.

Bilharziose (Schistosomiasis). Weltweit sind mehr als 200 Mio. Menschen von dem Parasiten *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 Glukose 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 Kap. 6.7.10 und  Abb. 6.14 dargestellt.

Nematoden-Befall des ZNS. Die meisten der Nematoden-Infektionen des ZNS bewirken eine Meningitis, Meningoradikulitis oder Myelitis. Sie gehen einher mit einer eosinophilen Pleozytose im Liquor, erhöhter Proteinkonzentration und intrathekalen IgG-Synthese, die empfindlichst als oligoklonales IgG nachgewiesen wird.

Angiostrongyliasis (eosinophile Meningitis). Sie gehört in diese Gruppe von Erkrankungen. Anlässlich der kubanischen Epidemie wurde ein komplettes Immunglobulinmuster mit IgG-, IgA- und IgM-Analytik erstellt (Dorta u.

Reiber 1998).

Einer initialen Schrankenfunktionsstörung folgt innerhalb weniger Tage (Tag 7 nach Beginn der klinischen Symptome) eine starke humorale Immunreaktion im ZNS. 18/21 Fällen hatten eine Zweiklassenreaktion (IgG + IgA) und 5/21 Fällen hatten eine Dreiklassenreaktion (IgG + IgA + IgM).

Afrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit). Diese von der Tsetsefliege übertragene Erkrankung mit über 500.000 erkrankten Menschen ist eine typische Tropenerkrankung Zentralafrikas. Während der zweiten, späten Phase mit einer Meningoenzephalitis 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 2- bis 3-Klassen-Immunglobulinreaktion mit einer dominanten IgM-Klassenreaktion. In 95 % der Fälle mit ZNS-Beteiligung wird eine intrathekale IgM-Synthese gefunden, die damit als das wichtigste diagnostische Kriterium gelten kann (Lejon et al. 2003). Eine IgG-Klassenreaktion, insbesondere als oligoklonales IgG identifiziert, wird nur in 75 % der Fälle gefunden.

Die Wichtigkeit der IgM-Synthese hat dazu geführt, für die schwierigen Bedingungen der Feld-Analytik einen einfachen Test mit der Bestimmung von IgM-Titern zu entwickeln. Diese Krankheit stellt ein Beispiel dar für die Bedeutung einer qualifizierten Liquoranalytik. Da die Patienten extrem hohe IgM- und IgG-Konzentrationen im Blut haben, ist nur über eine IgG- oder IgM-Quotienten-Bildung mit Bezug auf den Albumin-Quotienten eine sichere Analytik machbar. Auch die hohen Gesamteiweißwerte im Liquor (durch die sehr hohen Blutwerte für die Immunglobuline) können leicht falsch interpretiert werden. Erst Werte >750 mg/l können als Hinweis auf eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung gewertet werden. Dies ist ein Beispiel für die höhere Relevanz des Albuminquotienten im Vergleich mit dem Gesamteiweiß im Liquor. Die Patienten haben Albuminwerte im Serum, die unterhalb des Referenzbereiches einer europäischen Population liegen, aber die Liquor/Serum-Albuminquotienten entsprechen denen der europäischen Population (Lejon et al. 2003).

6.8 Referenzwerte

6.8.1 Zellen

Zellzahlen im Liquor bis zu 4/μl sind normal. Das Differenzialbild ist normal, wenn überwiegend Lymphozyten zwischen 70 und 100 % und Monozyten bis 30 % 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.

Aktiviert B-Lymphozyten sind im normalen blutfreien Liquor nicht nachweisbar. Bereits wenige Zellen pro Gesamtpräparat oder 0,1 % der Lymphozytenzahl sind pathologisch. 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 (u.a. Tumorzellen). Bei bakteriellen Meningitiden sind oftmals auch die Erreger im Liquor direkt sichtbar (Kluge et al. 2005; Wildemann et al. 2005).

6.8.2 Proteine

Die Konzentration von Plasma- oder Serumproteinen im Liquor ist besser durch schrankenbezogene Quotienten als durch Absolutwerte darzustellen. Die in ■ Tabelle 6.7 angegebenen Liquorreferenzwerte sind deshalb als Orientierungsgröße für die Laboranalytik, aber nicht als Basis für die klinische Bewertung der Liquordaten gedacht.

Altersabhängige Referenzwerte für den Liquor-Serum-Albuminquotienten (Q_{Alb}) sind in der ■ Tabelle 6.4 und Kap. 6.3.4 angegeben.

Referenzbereiche für die normale, blutabhängige IgG-, IgA-, IgM-Fraktion im Liquor sind in Abschn. 6.3.3 und ■ Tabelle 6.3 zu finden.

Auf dieser Basis sind pathologische intrathekale Fraktionen zu charakterisieren. Für IgG ist der Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor, die nicht auch im Serum zu finden sind, der empfindlichste Nachweis einer intrathekalen Synthese (► Kap. 6.5.2 und Abb. 6.6).

Erregerspezifische Antikörper sind im Liquor normal für AI-Werte $<1,5$ (Referenzbereich AI = 0,7–1,3; ► Kap. 6.3.3 und Rechenbeispiel in Kap. 6.3.6).

6.8.3 Sonstige Parameter (■ Tabelle 6.8)

Laktat: Referenzbereich im lumbalen Liquor $<2,1$ mmol/l, im Ventrikelliquor $<3,4$ mmol/l.

Glukose: $>50\%$ des Serumwertes sind im Liquor normal.

■ Tabelle 6.7. Referenzwerte

	Serum	Liquor
Albumin	35–55 g/l	bis 350 mg/l ^a
IgG	8–18 g/l	bis 40 mg/l
IgA	0,9–4,5 g/l	1,5–6 mg/l
IgM	0,6–2,5 g/l	bis 1 mg/l
CEA	<5 µg/l	$Q_{CEA} < 0,7 \times Q_{Alb}$

^a Die Albuminkonzentration im Liquor ist 40–80 % der Gesamtproteinkonzentration (Reiber 2005d).

Die Referenzwerte für Hirnproteine, Aminosäuren, Vitamine und Lipide sind in Reiber (2005d) zu finden (s. auch Wildemann et al. 2005).

6.9 Befundung

Die Darstellung aller Liquordaten in einem integrierenden Befundbericht als krankheitsbezogenes Muster (Reiber et al. 2001a; Wildemann et al. 2005) erlaubt eine wichtige Plausibilitätskontrolle für die Richtigkeit der gemessenen Einzeldaten und ergibt auch eine wesentliche Verbesserung der klinischen Relevanz. Grundsätzlich sind drei Stufen eines Berichtes möglich:

1. Das Muster von uninterpretierten Einzeldaten, berechneten Quotienten und Indexwerten, die sowohl numerisch als auch graphisch repräsentiert sind, z.B. Zellzahl, Proteinkonzentrationen, Quotientendiagramme. Diese Darstellung kann mit kommerziell verfügbaren gerätegebundenen On-line- oder Off-line-Befundberichten geleistet werden. Zu diesem Befund gehören auch alle Daten über die visuelle Beurteilung des Liquors wie Hb, Xanthochromie, trübe oder blutig, aber auch die Angabe des Arztes zur diagnostischen Fragestellung oder die Verdachtsdiagnose.
2. Die referenzwertebezogene Interpretation als normal/pathologisch erlaubt folgende Beurteilungen, die noch keine diagnoseähnliche Qualität haben:
 - Schrankenfunktionsstörung,
 - entzündlicher Prozess im ZNS,
 - normaler Liquorbefund (inklusive Zellen),
 - normaler Liquorproteinbefund.

Diese Beurteilungen beziehen sich z.T. auf Gruppen von Daten.

Als entzündlicher Prozess im ZNS wird bezeichnet:

- eine isolierte Zellzahlerhöhung auf $>20/\mu\text{l}$ oder

■ Tabelle 6.8. Referenzwerte

β-trace Protein ^a	<25 mg/l (lumbal) $<0,8$ mg/l (Serum) $<0,35$ mg/l (Nasensekret)
β ₂ -Mikroglobulin	Liquor <1 mg/l Serum $<1,7$ mg/l
NSE ^b	Liquor <15 µg/l Serum <15 µg/l
S-100-Protein	Liquor $<2,0$ µg/l Serum $<0,12$ µg/l
Tau-Protein	Liquor <300 µg/l
β-Amyloid 1-42	Liquor >600 µg/l

^a Reiber et al. 2003b.

^b NSE im Blut: 3–10 ng/ml bei Probanden. Klinisch relevante Obergrenze unter Berücksichtigung aller präanalytischen Fehlermöglichkeiten ist 30 ng/ml.

- eine humorale Immunreaktion im ZNS oder
- der Nachweis von aktivierten B-Lymphozyten.

Eine humorale Immunreaktion im ZNS liegt vor, wenn:

$Q_{IgG} > Q_{Alb}$, $IgG_{IF} > 10\%$, oligoklonale IgG-Fractionen im Liquor vorliegen oder bei einem erregerspezifischen Antikörperindex $AI \geq 1,5$ (auch bei $Q_{IgG} < Q_{Alb}$ oder $IgG_{IF} = 0\%$ möglich).

Eine lokale IgA-Synthese liegt vor, wenn $IgA_{IF} > 10\%$ oder $Q_{IgA} > Q_{IgG}$. Eine lokale IgM-Synthese liegt vor, wenn $IgM_{IF} > 10\%$ oder $Q_{IgM} > Q_{IgA}$.

Wenn keine Serumdaten zur Verfügung stehen, ist notfalls das IgG/Albumin-Verhältnis im Liquor verwertbar. Der Referenzbereich liegt für IgG (CSF)/Alb (CSF) zwischen 0,05 und 0,18 (96% Grenzen). Die Abwesenheit von oligoklonalem IgG darf nicht als Abwesenheit einer intrathekalen IgG-Synthese interpretiert werden (z. B. erhöhte AI-Werte).

Der Liquorbefundbericht sollte routinemäßig neben der Gesamtzellzahl folgende Zelltypen quantitativ differenzieren: Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten, Plasmazellen und Erythrozyten. Für andere Zellen ist die qualitative Beschreibung hinreichend.

3. Den vielfältigen Ansätzen, einen diagnoseähnlichen Befund aus Liquordaten zu erstellen, ist mit kritischer Distanz zu begegnen. Datenbasierte Befundungsschemata (www.normek.de) sind grundsätzlich für den erfahrenen klinischen Chemiker oder Neurologen gedacht, entweder als Befundungshilfe, zur Plausibilitätskontrolle oder als Anregung für weiterführende Analytik, nicht aber zur Erstellung von Diagnosen (Reiber et al. 2001).

Qualitätskontrolle. Die Richtlinien der Bundesärztekammer haben einige Parameter der Liquoranalytik aufgenommen. Als weitergehende Empfehlungen der Fachgesellschaften (Reiber 2005c) 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 ist publiziert (Reiber et al. 2003a). Ein nach diesen Kriterien aufgebauter Ringversuch Liquordiagnostik wird z. B. von Instand e. V. angeboten (Reiber 1995a).

Literatur

Zitierte Literatur

Andersson M, Alvarez-Cermenio J, Bernardi G et al. (1994) Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:897–902

Bradbury MWB (1993) Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. In: Schurr PH, Polkey CE (eds) *Hydrocephalus*. Oxford University Press, Oxford

Burkhardt D, Schipper HJ, Kaboth U, Felgenhauer K (1992) IgA producing primary intracerebral lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:623–625

Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R (1993) Epidemiology and clinical manifestation of Lyme borreliosis in childhood. *Acta Paediatr Suppl* 386:1–76

Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, Van Coon AM (1996) The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:339–345

Cinque P, Scarpellini P, Vago L et al. (1997) Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *Aids* 11:1–17

Conrad AJ, Chiang EY, Andeen LE et al. (1994) Quantitation of intrathecal measles virus IgG antibody synthesis rate: Subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 54:99–108

Davson H, Segal MB (1996) Physiology of the CSF and blood-brain barriers. CRC, Boca Raton

Dorta AJ, Reiber H (1998) Intrathecal synthesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis*. *Clin Diagn Lab Immunol* 5:452–455

Ekstedt J (1978) CSF hydrodynamic studies in man. 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:345–353

Felgenhauer K (1995) Spezielle Pathobiochemie des Liquorkompartiments. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart, S 1065–1085

Felgenhauer K, Reiber H (1992) The diagnostic relevance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Invest* 70:28–37

Godec MS, Asher DM, Murray RS, Shin ML, Greenham LW, Gibb CJ, Gajdusek DC (1992) Absence of measles, mumps and rubella viral genomic sequences from multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 32:401–404

Graef I, Henze T, Reiber H (1994) Polyspezifische Immunreaktion im ZNS bei Autoimmunerkrankungen mit ZNS Beteiligung. *Z Ärztl Fortbild* 88:587–691

Hanefeld F, Bauer HJ, Christen H-J, Kruse B, Bruhn H, Frahm J (1991) Multiple sclerosis in childhood: Report of 15 cases. *Brain Dev* 13:410–416

Hulstaert F, Blennow K, Ekvång A, Schoonderwaldt HC et al. (1999) Improved discrimination of AD patients using b-amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52: 1555–1562

Jacobi C, Reiber H (1988) Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 177:49–54

Jacobi C, Lange P, Reiber H (2005) The intrathecal antibody synthesis: quantitative discrimination between monospecific, virus-driven and polyspecific immune network related antibodies. *J Neuroimmunol* (accepted)

Kluge H, Wiczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte OW (2005) *Atlas der praktischen Liquorzytologie*. Thieme, Stuttgart

Korenke GC, Reiber H, Hunnemann DH, Hanefeld F (1997) Intrathecal IgA Synthesis in X-Linked cerebral adrenoleukodystrophy. *J Child Neurol* 12 (5):314–320

Kruse T, Reiber H, Neuhoff V (1985) Amino acid transport across the human blood-CSF barrier. An evaluation graph for amino acid concentrations in cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 70:129–138

- Lejon V, Reiber H, Legros D et al. (2003) Intrathecal immune response pattern for improved diagnosis of central nervous system involvement in trypanosomiasis. *J Infect Dis* 187:1475–1483
- May C, Kays SA, Attack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI (1990) Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* 40:500–503
- Mayer H, Zaenker KS, van der Heiden U (1995) A basic mathematical model of the immune response. *Chaos* 5:155–161
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50:121–127
- Meurman O, Lehtonen OP (1988) Fluctuations of virus antibody levels in healthy adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7:656–658
- Monteyne PH, Sindic CJM (1995) The diagnosis of tuberculous meningitis. *Acta Neurol Belg* 95:80–87
- Oehmichen M (1976) Cerebrospinal fluid cytology. An introduction and atlas. Thieme, Stuttgart
- Otto M, Wiltfang J, Cepek L et al. (2002) Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 58:192–197
- Peter JB, Shoenfeld Y (eds) (1996) Autoantibodies. Elsevier, Amsterdam
- Pohl D, Rostasy K, Reiber H et al. (2004) CSF characteristics in early onset multiple sclerosis: a tool for early diagnosis. *Neurology* 63:1966–1967
- Prange HW, Moskopides M, Schipper HI, Müller F (1983) Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to *Treponema pallidum* in untreated and treated human neurosyphilis. *J Neurol* 230:241–252
- Quentin CD, Reiber H (2004) Fuchs' Heterochromic Cyclitis – rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *AJO* 138:46–54
- Prange HW, Menck S, Beuche W, Voth E (1990) Aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie der Herpes-simplex-Enzephalitis. *Akt Neurol* 17:158–163
- Prange HW, Aue G, Frauendorf H, Reiber H (1995) Die neuronenspezifische Enolase als Prognosemarker bei zerebraler Hypoxie. *Intensivmed* 32:17–22
- Reiber H (1994) Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 122:189–203
- Reiber H (1995a) External quality assessment in clinical neurochemistry: Survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients. *Clin Chem* 41:256–263
- Reiber H (1995b) Die diagnostische Bedeutung neuroimmunologischer Reaktionsmuster im Liquor cerebrospinalis. *Lab Med* 19:444–462
- Reiber H (2001) Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 310:173–186
- Reiber H (2003) Proteins in cerebrospinal fluid and blood: Barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Rest Neurol Neurosci* 21:79–96
- Reiber H (2005a) Quantitative Proteinanalytik, Quotientendiagramme und krankheitsbezogene Datenmuster. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Aufl. de Gruyter, Berlin
- Reiber H (2005b) Erregerspezifische Antikörper. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Aufl. de Gruyter, Berlin
- Reiber H (2005c) Qualitätskontrolle für Proteinanalytik. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Aufl. de Gruyter, Berlin
- Reiber H (2005d) Liquordiagnostik. In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose*, 6. Aufl. Med Verl Ges, Marburg
- Reiber H, Felgenhauer K (1987) Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 163:319–328
- Reiber H, Lange P (1991) Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: Sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 37:1153–1160
- Reiber H, Peter JB (2001) Cerebrospinal fluid analysis – disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 184:101–122
- Reiber H, Ruff M, Uhr M (1993) Ascorbate concentration in human cerebrospinal fluid (CSF) and serum. Intrathecal accumulation and CSF flow rate. *Clin Chim Acta* 217:163–173
- Reiber H, Otto M, Trendelenburg C, Wormek A (2001) Reporting cerebrospinal fluid data – knowledge base and interpretation software. *Clin Chem Lab Med* 39:324–332
- Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G et al. (2003a) Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: International Consensus by an Internet-Based Group Discussion. *Clin Chem Lab Med* 41:331–337
- Reiber H, Walther K, Althaus H (2003b) Beta-trace protein as sensitive marker for CSF Rhinorrhea and CSF Otorrhea. *Acta Neurol Scand* 108:1–4
- Reiber H, Sindic C, Thompson EJ (2006) Cerebrospinal fluid – clinical neurochemistry of neurological diseases. (in Vorbereitung)
- Rostasy K, Pohl D, Lange P, Ohlenbusch A, Eiffert H, Reiber H, Hanefeld F (2003) Detection of intrathecal Chlamydia pneumonia IgG antibody synthesis and Chlamydia pneumonia genome in children and adolescents with Multiple Sclerosis. *Neurology* 61:125–128
- Schaarschmidt H, Prange H, Reiber H (1994) Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 24:558–565
- Schmutzhard E (2005) Mikrobiologische Diagnostik im Liquor bei Parasitosen. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Aufl. de Gruyter, Berlin
- Shoji H, Honda Y, Murai I, Sato Y, Oizumik K, Hondo R (1992) Detection of VZV-DNA by polymerase chain reaction in CSF of patients with herpes zoster meningitis. *J Neurol* 239:69–70
- Sindic CJM, Monteyne PH, Laterre EC (1994) The intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 54:75–80
- Terryberry JW, Shoenfeld Y, Gilburd B et al. (1995) Myelin- and microbe-specific antibodies in Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Lab Anal* 9(5):308–319
- Thompson EJ (2005) The CSF proteins: A biochemical approach, 2nd edn. Elsevier, Amsterdam
- Tumani H, Nölker G, Reiber H (1995) Relevance of cerebrospinal fluid parameters for early diagnosis in neuroborreliosis. *Neurology* 45:1663–1670
- Uhr M (2001) Neurologische Tropenkrankheiten. In: Prange H, Bitsch A (Hrsg) *Infektionserkrankungen des Zentralnervensystems*. Wissenschaftl Verl Ges, Stuttgart
- Vandvic B, Norrby E (1973) Oligoclonal IgG antibody response in the CNS to different measles virus antigens in subacute sclerosing panencephalitis. *Proc Natl Acad Sci* 70:1060–1063
- Vandvic B, Norrby E, Nordan HJ (1979) Optic neuritis: local synthesis in the CNS of oligoclonal antibodies to measles, mumps, rubella and herpes simplex viruses. *Acta Neurol Scand* 60:204–213
- Vandvic B, Nilsen RE, Vardal F, Norrby E (1982) Mumps meningitis: specific and non-specific antibody responses in the CNS. *Acta Neurol Scand* 65:468–487
- Van Eldik LJ, Wainwright MS (2003) The Janus face of glial-derived S100B. Beneficial and detrimental functions in the brain. *Rest Neurol Neurosci* 21:97–108

- Varela FJ, Coutinho A (1991) Second generation immune networks. *Immunol Today* 12:159–166
- Voltz R (2002) Paraneoplastic neurological syndroms: an update on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Lancet Neurology* 1:294–304
- Weber T, Jürgens S, Lür W (1987) Cerebrospinal fluid immunoglobulins and virus-specific antibodies in disorders affecting the facial nerve. *J Neurol* 234:308–314
- Wildemann B, Reiber H, Oschmann P (2005) *Neurologische Labordiagnostik*. Thieme, Stuttgart
- Zerr I, Bodemer M, Gefeller O et al. (1998) Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 43:32–40
- Zerr I, Bodemer M, Racker S et al. (1995) Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 345:1609–1610
- Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) (2005) *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Aufl. de Gruyter, Berlin