

Leitlinien der Liquordiagnostik der DGLN

Unter Mitwirkung von:

Adelmann M, Bamborschke S, Becker D, Blaes F, Gerritzen A, Hobusch D, Kaiser R., Kleine TO, Kölmel HW, Kühn H-J, Lehmitz R, Linke E, Ludewig R, Meyer-Rienecker H, Mix E, Oschmann P, Otto M, Petereit H-F, Regeniter A, Rieckmann P, Rolfs A, Scharein S, Sindern E, Tumani H, Uhr M., Voltz R, Weber T, Wick M, Wildemann B, Wurster U, Zimmermann K.

Empfehlungen zur diagnoseorientierten Auswahl von Untersuchungsmethoden in der Liquordiagnostik

Die Liquordiagnostik ist ein zentraler Bestandteil der neurologischen Diagnostik.

Insbesondere neuroinfektiologische, neuroimmunologische, neurodegenerative und einige neuroonkologische Krankheitsbilder lassen sich – zum Teil ausschließlich – mit Hilfe verschiedener Untersuchungsverfahren im Liquor diagnostizieren. Unter dem zunehmenden Kostendruck im Gesundheitswesen geraten gerade hochspezialisierte Diagnoseverfahren wie die Liquordiagnostik in den Brennpunkt des Interesses, obwohl sie aufgrund ihrer geringen Fallzahl nur einen kleinen Anteil an den Gesundheitskosten haben. Die nachfolgende Übersicht soll einen aktuellen Überblick über die diagnostisch relevante Liquordiagnostik der häufigsten entzündlichen Erkrankungen in der Neurologie geben, und dabei speziell jene Untersuchungen identifizieren, die für eine qualifizierte neurologische und psychiatrische Diagnostik unerlässlich sind. Die Betrachtung geht dabei in Anlehnung an den klinischen Alltag von der klinischen Verdachtsdiagnose aus. In einem ergänzenden zweiten Teil wird auf die jeweiligen Methoden der Liquoranalytik eingegangen, um dem Kliniker wichtige Anhaltspunkte über die zu erwartende Aussage der Methode sowie nötige Voraussetzungen zur Erzielung eines optimalen Analyseergebnisses zu liefern. Dabei wird auf eine Besprechung der einzelnen Untersuchungsmethoden verzichtet, da diese bereits im Rahmen des Methodenkatalogs der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN) veröffentlicht wurden und unter www.dgln.de frei abrufbar sind.

Verschiedene Besonderheiten der Liquordiagnostik sind zu berücksichtigen: Zum einen ist Liquor weniger leicht zugänglich als andere Körperflüssigkeiten, so dass sich die Untersuchung nicht beliebig wiederholen lässt. Daher ist es wichtig, ausreichende Mengen an Liquor zu entnehmen (im Regelfall mindestens 3 ml, bei umfangreicher Differenzialdiagnostik bis zu 15 ml) und alle differenzialdiagnostisch relevanten Untersuchungen vorzunehmen. Außerdem ist zu bedenken, dass einige Verdachtsdiagnosen erst im Krankheitsverlauf in die Überlegungen mit einbezogen werden, unter Umständen also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Liquorpunktion bereits durchgeführt wurde. Daher halten es die Autoren für unabdingbar, ein Basisprogramm an Untersuchungen in jedem Falle durchzuführen, um unnötige Doppelpunktionen zu vermeiden. Dazu gehören neben der

Inspektion des Liquors die Zellzahl, die Zytologie, der Glukose-Quotient und/oder Laktat im Liquor sowie die Albumin- und Immunglobulin-Quotienten nebst Auswertung im Quotienten-Diagramm sowie bei Verdacht auf eine entzündliche ZNS-Erkrankung auch die oligoklonalen Banden. Die verschiedenen Methoden der Erregerdiagnostik, immunzytochemische Untersuchungen sowie die Bestimmung spezieller Proteine bleibt gezielten klinischen Fragestellungen vorbehalten.

Erst eingehende Kenntnisse sowohl der klinisch-neurologischen und –psychiatrischen Krankheitsbilder als auch der Liquordiagnostik ermöglichen eine optimale Ausbeute an diagnostischen Aussagen aus einer Liquoruntersuchung. Der Liquor muss sachgerecht gelagert bzw. transportiert werden. Hier seien einige Beispiele für die sachgerechte Präanalytik aufgeführt und erneut auf den Methodenkatalog der DGLN verwiesen. Die Zellzählung, Zytologie und der mikroskopische Erregernachweis müssen in frisch entnommenem Liquor erfolgen. Um die Adhäsion von Eiweißen an der Gefäßwand zu vermeiden, sind Polypropylen-Gefäße am besten geeignet. Für zytologische Diagnostik ist unzentrifugierter, für den Antikörperindex zentrifugierter Liquor zu verwenden. Ferner ist z. B. zur Bestimmung des Immunglobulin- und Albumin-Quotienten ebenso wie für die oligoklonalen Banden und den Antikörperindex die zeitgleiche, parallele Serumuntersuchung erforderlich.

Die Methodik der Leitlinien, die diagnostische Parameter untersuchen, unterscheidet sich zwangsläufig von denjenigen, die therapeutische Interventionen zum Thema haben, nicht zuletzt in Ermangelung entsprechender klinischer Studien. Eine Leitlinie für die Erstellung von diagnostischen Leitlinien seitens der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher und Medizinischer Fachgesellschaften liegt zurzeit nicht vor. Aus diesem Grunde erfolgt die Bewertung von Liquorparametern überwiegend auf der Basis von Expertenmeinungen. Diese Übersicht beschränkt sich auf klinisch relevante Fragestellungen, auf wissenschaftliche Aspekte wurde bewusst verzichtet. Lediglich neue Methoden, die kurz vor der Einführung in die klinische Praxis stehen, wurden im Einzelfall berücksichtigt.

Auf den Zeitpunkt der Liquordiagnostik wurde aus didaktischen Gründen nicht eingegangen. Hier sei auf die einschlägige Literatur verwiesen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass bei akuten Krankheitsbildern, wie zum Beispiel der bakteriellen Meningitis, der Liquorbefund einen Wandel durchläuft. Die Kenntnis der Krankheitsdauer im Verhältnis zum Zeitpunkt der Liquorentnahme ist daher unbedingt zu berücksichtigen.

Die Wertigkeit der jeweiligen Untersuchung für die klinische Fragestellung wird aufgrund der o.g. Kriterien als obligat (●) oder informativ (○) bewertet. Dabei werden solche Untersuchungen, die die Verdachtsdiagnose beweisen, als Diagnose sichernd bezeichnet

und von Untersuchungen unterschieden, die für die Therapieentscheidung relevant oder nur von differenzialdiagnostischem Interesse sind. Die Bewertung wird der Übersicht halber in tabellarischer Form dargestellt und zusätzlich im Text erläutert. Dabei ist zu bedenken, dass eine bestimmte Untersuchung zwar die Diagnose sichern kann, dies aber nicht in jedem Einzelfall tut. Beispielsweise ist die granulozytäre Pleozytose von mehr als 10.000 Zellen/ μ l beweisend für eine Meningitis. Im Falle der seltenen, apurulenten bakteriellen Meningitis fehlt sie jedoch. Oft ist lediglich die Kombination von Befunden diagnostisch verwertbar. Zum Beispiel ist keiner der folgenden Einzelbefunde für sich allein, wohl aber das Zusammentreffen von gemischtzelliger Pleozytose, massiver Störung der Blut-Liquor-Schranke, Erniedrigung des Glukose-Quotienten und Laktat-Erhöhung hochgradig verdächtig für eine Neurotuberkulose. Insbesondere ist zu bedenken, dass das Fehlen eines bestimmten Befundes selten die Diagnose ausschließt. Am Ende der Beiträge findet sich ein kurzes Glossar mit häufig verwendeten Abkürzungen sowie eine Tabelle mit den häufigsten Normalwerten in der Liquordiagnostik.

Es soll eine Liste einer zunächst begrenzten Anzahl von Krankheitsbildern erstellt werden, für die besonders häufig die Liquordiagnostik herangezogen wird.

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

Demenz

Enzephalitis

Fazialisparese, periphere

Guillain-Barré-Syndrom

Meningiosis neoplastica

Meningitis

Multiple Sklerose

Myelitis

Neuro-AIDS und opportunistische Infektionen

Neuroborreliose

Neurolues

Neuropsychiatrischer Lupus erythematosus

Neurotuberkulose

Neurosarkoidose

Radikulitis

Subarachnoidalblutung (SAB)

Ventrikulitis

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (englisch: CJD) ist eine seltene, übertragbare, neurodegenerative Erkrankung. Man unterscheidet neben der sporadischen, familiären und iatrogenen Form die sogenannte neue Variante (vCJD), die erstmals 1996 in Großbritannien auftrat (Will et al. 1996). Die Inzidenz der CJD beträgt etwa 1 Fall auf 1 Millionen Einwohner pro Jahr. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten liegt von der Entwicklung der ersten Symptome bis zum Tod bei etwa 6 Monaten, kann aber bei genetischen Fällen deutlich länger sein. Zur Vereinfachung hat Masters 1979 den zur Zeit verwendeten, leicht modifizierten Kriterienkatalog für sporadische CJD aufgestellt. Hier wird wie bei den anderen Demenzen zwischen neuropathologisch „gesicherter“, klinisch „wahrscheinlicher“ und klinisch „möglicher“ CJD entschieden (WHO 1998).

sicher:

- * neuropathologisch bestätigt und/oder
- * immunzytochemisch bestätigt und/oder
- * Prion-Protein positiv (Westernblots) und/oder
- * Scrapie assoziierte Fibrillen / prion rods positiv

wahrscheinlich:

- * progressive Demenz und
- * typische EEG-Veränderungen (periodische Sharp-wave-Komplexe) oder 14-3-3-SDS-PAGE/Immunoblot positiv und
- * mindestens 2 der folgenden 4 klinischen Erscheinungen:
 1. Myoklonus
 2. Sehstörungen oder cerebelläre Symptome
 3. pyramidale/extrapyramidale Störungen
 4. akinetischer Mutismus

möglich:

- * progressive Demenz von weniger als 2 Jahren und
- * 2 von den obengenannten 4 klinischen Erscheinungen, jedoch
- * fehlendes oder untypisches EEG

andere:

- * obengenannte Kriterien sind nicht vollständig erfüllt

Tabelle 1:

Diagnosekriterien für die Creutzfeldt-Jakob Erkrankung

Zur Diagnose beitragen kann weiterhin deutlich erhöhtes Tau-Protein. Hier liegen die Werte im Liquor zumeist über 1300 pg/ml. Ein positiver 14-3-3-Protein-Immunoblot aus Liquor und ein deutlich erhöhtes S-100B-Protein, das sowohl im Serum als auch im Liquor gemessen werden kann, unterstützt die Diagnose (Otto et al. 2002). Der 14-3-3 Immunoblot wird üblicherweise ab Tau-Proteinwerten über 1000- 1300 pg/ml positiv. Bislang ist allerdings nur der 14-3-3-Immunoblot in die diagnostischen Kriterien mit eingegangen. Als Screening-Verfahren sind diese Messungen nicht geeignet. Sind die klinischen Kriterien nicht

vollständig erfüllt, sinkt die diagnostische Sensitivität und Spezifität deutlich. In einigen Subtypen der CJD kann es sein, dass der 14-3-3 Befund negativ ist, allerdings der S-100B-Wert erhöht oder der Tau-Protein-Wert gerade über dem Grenzwert liegt (Otto et al. 2002, 2003). Ein erniedrigtes Abeta-1-42 schließt die Diagnose einer CJD nicht aus.

Patienten mit vCJD weisen deutliche Unterschiede zu der bisher bekannten sporadischen Form der CJD auf. Zumeist sind die Patienten jünger, obwohl in letzter Zeit auch Patienten über 60 beschrieben wurden. Die Krankheitsdauer ist mit etwa 14 Monaten doppelt so lang wie bei der klassischen, sporadischen Verlaufsform. In Deutschland ist bislang kein Fall bekannt. Bei diesen Patienten finden sich ebenso erhöhte Tau-Protein und S-100B-Werte im Liquor. Die Tau-Proteinwerte liegen zumeist über 600 pg/ml. Der 14-3-3-Immunoblot ist nur selten positiv.

Marker	Methode	n (gesicherte sporadische/ wahrscheinliche CJD)	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Positiver prädiktiver Wert [%]
14-3-3 (Liquor)					
(Hsich et al. (1996))	WB	257 (34/37)	96	88	75
(Zerr et al. (1998))	WB	289 (65/69)	95	93	95
(Otto et al. (2002))	WB	330 (109/55)	90	88	90
(Beaudry et al. (1999))	WB	129 (42/27)	88	100	100
(Green et al. (2001))	WB	79° (36/9)	49 für vCJD	88	86
(Kenney et al. (2000))	ELISA	147 (41/22)	93	98	88
(Peoc'h et al. (2001))	ELISA	77 (40/0)	95	92	89
NSE (Liquor)					
(Zerr et al. (1995))	ELISA	116 (58 zusammen)	79	99	79
(Beaudry et al. (1999))	ELISA	129 (42/27)	81	92	93
(Green et al. (2001))	ELISA	79° (36/9)	52	8	81
NSE (Serum)					
(Zerr et al. (1995))	ELISA	116	Kein signifikanter Unterschied		
S-100 (Liquor)					
(Otto et al. (1997a))	ELISA	135 (46/30)	84	91	96
(Beaudry et al. (1999))	ELISA	129 (42/27)	95	85	90

(Green et al. (2001))	ELISA	79° (36/9)	78 für vCJD	76	78
S-100 (Serum)					
(Otto et al. (1998d))	LIA ^{°°}	224 (65/43)	78	81	86
Tau-Protein					
(Otto et al. (2002))	ELISA	330 (109/55)	94	90	92
(Kapaki et al. (2001))	ELISA	99 (12/2)	93	100	100
(Green et al. (2001))	ELISA	79° (36/9)	80	94	93
PrP-Aggregate					
(Bieschke et al. (2000))	FCS ^{°°°}	34 (11/13)	20	100	100

Tabelle 2:

Übersicht über diagnostische Wertigkeit verschiedener neurochemischer Marker
n = Anzahl aller untersuchter Patienten

° diagnostische Wertigkeit nur für vCJD untersucht °° Luminiszenz-Immuno-Assay

°°°Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie

Methode	Diffdg. relevant
Zellzahl	●
Zelldifferenzierung	○
Blut-Liquor-Schranke	
● Gesamtprotein	●
● QAlbumin	●
Humorale Immunreaktion	
● Intrathekale IgG-Synthese	●
● Intrathekale IgM-Synthese	●
● Intrathekale IgA-Synthese	○
● Oligoklonale Banden	●
Laktat	○
Glukose-Quotient	○
14-3-3-Immunoblot	●
Tau-Protein	●
phospho-Tau	○
β-Amyloid Aβ 1-42	○
Amyloid-Quotient	○
S-100B	●

Tabelle 3: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter in der Diagnostik der CJD

Literatur:

Green AJ. Cerebrospinal fluid brain-derived proteins in the diagnosis of Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002; 28: 427-40.

Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924-30.

Otto M. Alzheimer Demenz, Lewy-Body Demenz, Prionerkrankungen, Multiinfarktdemenzen und andere Demenzen. In: Wildemann, Oschmann, Reiber, Editor. Referenzreihe Neurologie: Neurologische Labordiagnostik: Thieme Verlag, 2006.

Otto M, Wiltfang J. Differential diagnosis of neurodegenerative diseases with special emphasis on Creutzfeldt-Jakob disease. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21: 191-209.

Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58: 192-197.

Poser S, Zerr I, Schroeter A, Otto M, Giese A, Steinhoff BJ, Kretzschmar HA. Clinical and differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Virol Suppl* 2000; 16: 153-9.

WHO. Consensus on criteria for sporadic CJD. Vol <http://www.who.int/emc-documents/tse/docs/whoemczdi989.pdf>. Geneve, 1998.

Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJ, Knight RS. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-82.

Demenz vom Alzheimer-Typ

Die Diagnose der Alzheimer Demenz erfolgt klinisch und wird durch neuropsychologische Testverfahren untermauert. Zusatzuntersuchungen wie der Kernspintomografie, der Positronenemissionstomografie oder der Liquordiagnostik kommt zunehmende Bedeutung zu. Im Liquor finden sich bei Demenzerkrankungen Proteine in veränderter Konzentration, denen eine Rolle in der Pathogenese der Demenz zugesprochen wird. Die für die Alzheimer-Demenz typische Bildung von Amyloidplaques findet im Liquor ihre Entsprechung in erniedrigten Konzentrationen eines Abbauprodukts des Amyloidprecursorproteins, nämlich des A β -Amyloid-Peptids 1-42, während das A β -Peptid 1-40 unverändert bleibt. Die verstärkte Bildung von intraneuronalen Fibrillenbündeln mit anschließendem Zelluntergang bei M. Alzheimer führt im Liquor zu erhöhten Konzentrationen des Tau-Proteins. Diese Veränderungen finden sich aber auch bei Neuronenuntergang anderer Genese, also z. B. vaskulären, entzündlichen, tumorösen oder traumatischen Bedingungen. Die Sensitivität von erhöhtem Tau-Protein für die Diagnose Alzheimer-Demenz liegt je nach Literaturstelle zwischen 60 und 95% [Andreasen]. Erhöhte Tau-Werte finden sich jedoch auch bei anderen Demenzen wie der vaskulären Demenz, der Lewy-Körperchen-Krankheits, der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung und anderen, so dass die Spezifität bei nur 87% liegt [Andreasen]. Besonders hohe Tau-Werte (>1400 ng/l) werden dabei bei der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung gefunden und in ihrer differenzialdiagnostischen Wertigkeit dem Protein 14-3-3-gleichgesetzt [Otto]. Die Bestimmung einer Unterfraktion des Tau-Proteins, von phosphoryliertem Tau-Protein, soll bessere Sensitivitäten und Spezifitäten für die Diagnose der Alzheimer-Demenz ergeben. Ähnliche Verhältnisse finden sich für β -Amyloid, wobei dem Quotienten aus verschiedenen langen Spaltprodukten des β -Amyloid (A β 1-40, A β 1-42) eine bessere Spezifität für die Demenzdiagnostik zugesprochen wird. Die Bestimmung von Tau und β -Amyloid wird aus den genannten Gründen bislang von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie nicht empfohlen (www.dgn.org). Allerdings wird erwartet, dass sich diese Empfehlung mit Verfügbarkeit neuer Daten zur Sensitivität und Spezifität der genannten Parameter ändern wird.

In der Abgrenzung zur depressiven Pseudodemenz können β -Amyloid und Tau-Protein dagegen von Nutzen sein. Auch für die Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer Typ bei leichtgradigen kognitiven Einschränkungen hat die kombinierte Bestimmung von β -Amyloid und Tau in einer neueren Untersuchung einen hohen prädiktiven Wert gezeigt [Hanssen 2006]. In einer Untersuchung, die ebenfalls eine Kombination beider Liquormarker heranzieht, konnte gezeigt werden, dass die Abgrenzung einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 100% in Bezug auf andere psychiatrische Erkrankungen bzw. 89% in Bezug auf nicht-demente Kontrollen lag

[Andreasen 2001]. Die DGLN sieht vor diesem Hintergrund bereits jetzt eine Nutzung der Bestimmung von β -Amyloid und Tau-Protein in der Differenzialdiagnostik der demenziellen Syndrome.

Bei der Liquordiagnostik bei Verdacht auf Demenz ist die Präanalytik von besonderem Interesse. Als bestes Material für das Probengefäß hat sich Polypropylen bewährt, während Polystyrol oder Glas zu Adsorptionsphänomenen führen können [Schooneboom 2005, Lewczuk 2006].

Der Bestimmung der Apolipoprotein ϵ -Allele im Blut, von denen dem $\epsilon 4$ eine prognostische Bedeutung zugesprochen wird, wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie jedoch nicht zur Diagnosestellung empfohlen (www.dgn.org).

Methode	Diffdg. Relevant
Zellzahl	●
Zelldifferenzierung	○
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> ● Gesamtprotein ● QAlbumin 	● ●
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> ● Intrathekale IgG-Synthese ● Intrathekale IgM-Synthese ● Intrathekale IgA-Synthese ● Oligoklonale Banden 	● ● ○ ●
Laktat	○
Glukose-Quotient	○
Tau-Protein	●
phospho-Tau	○
β -Amyloid A β 1-42	●
Amyloid-Quotient	○

Tabelle 4: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter in der Diagnostik der Alzheimerdemenz

Literatur

Andreasen NE, Vanmechelen A, Van de Voorde et al: Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow-up study. JNNP 1998;64: 298-305.

Andreasen N, Minthon L, Davidsson P et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-A-beta-42 as diagnostic markers of Alzheimer's disease in clinical practice. Arch Neurol 2001;58:373-379.

F. Hulstaert et al. Improved discrimination of AD patients using β -amyloid (1-42) and tau levels in CSF Neurology 52; 1555-1562 (1999)

N. Rösler et al. Aktuelle klinisch-neurochemische Diagnostik der Alzheimer-Krankheit J Lab Med 26; 139-148 (2002)

K. Blennow and H. Hampel CSF markers for incipient Alzheimer's disease The Lancet Neurology 2; 605-613 (2003)

P. Lewczuk et al. Tau protein phosphorylated at Threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease Journal of Molecular Neuroscience 23; 115-122 (2004)

N. Schooneboom et al.: Effects of processing and storage conditions on amyloid β (1-42) and tau concentrations in cerebrospinal fluid: implications for use in clinical practice Clinical Chemistry 51, 189-195; 2005

Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretschmar HA, Poser S. Tau Protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2002;58:192-7.

Hanssen O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon I: Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol 2006;5:228-34.

Lewczuk P, Beck G, Esselmann H, Zimmermann R, Fiszer M, Bibl M, Maler JM, Kornhuber J, Wiltfang J: Effect of sample collection tubes on cerebrospinal fluid concentrations of tau protein and amyloid β peptides. Clin Chem 2006;52:332-4.

Enzephalitis

Bei klinischem Verdacht auf eine Enzephalitis (Bewusstseinsstörung, Wesensänderung, Krampfanfälle und/oder fokal-neurologische Ausfälle, evtl. Fieber) und fehlenden Kontraindikationen ist eine Lumbalpunktion zur Liquordiagnostik indiziert.

Die Zellzahl kann bei der Enzephalitis normal sein, so dass eine normale Zellzahl eine Enzephalitis nicht ausschließt.

In der Regel findet sich bei der diagnostischen Punktion eine überwiegend lymphozytäres, bei sehr früher Punktion auch granulozytäre Pleozytose von bis zu einigen 100 Zellen/ μ l, bei späteren Liquoruntersuchungen können bei rückläufiger Zellzahl auch Plasmazellen nachweisbar sein. Das Gesamteiweiß ist in der Regel leicht bis hochgradig erhöht, entsprechende Veränderungen finden sich beim Albumin-Quotienten und dem Quotientendiagramm. Glukose-Quotient und Laktat weisen in der Regel normale oder leicht erhöhte Werte auf. Im weiteren Verlauf kann es zu einer intrathekalen Synthese von Immunglobulin kommen. Entsprechend können auch die Immunglobulin-Quotienten im Verlauf eine intrathekale Synthese anzeigen.

Von diesen Erfahrungswerten abweichende Befunde sollten Anlass zu differenzialdiagnostischen Überlegungen geben.

Die klinisch relevanteste Enzephalitis ist die Herpes-simplex-Enzephalitis. Weitere virale Enzephalitis-Erreger sind Enteroviren und -besonders in Endemiegebieten- die durch Flaviviren verursachte Frühsommer-Meningoenzephalitis. Insgesamt sind mehr als 100 virale Erreger von Enzephalitiden bekannt; hier sei auf die Fachliteratur verwiesen (z.B. Schmutzhardt). Auch nicht-virale Erreger einer Enzephalitis sind bekannt, darunter Listerien, Toxoplasma gondii und Helminthen. Der direkte Erregernachweis mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken wie der Polymerasekettenreaktion oder der indirekte Erregernachweis mittels Antikörperindex ist besonders bei behandelbaren Enzephalitis-Erregern wie der Herpes-simplex-Enzephalitis beim Immunkompetenten sowie CMV, VZV und Toxoplasmose beim Immunsupprimierten unverzichtbar.

Bei der Herpes simplex-Enzephalitis kommt es in der Regel zu einer ausgeprägten Störung der Blut-Liquor-Schranke und zu einer deutlichen Erhöhung des Gesamteiweiß im Liquor. Gelegentlich finden sich im Rahmen der hämorrhagischen Enzephalitis ein xanthochromer Liquor oder auch Erythrozyten und Siderophagen. Die Sensitivität der PCR liegt zu Beginn der Erkrankung über 90%. Die Herpes simplex Enzephalitis wird beim Erwachsenen üblicherweise durch das Herpes simplex-Virus Typ 1 hervorgerufen. In der Regel lässt sich ab der 2. Krankheitswoche –gelegentlich auch später- die intrathekale Antikörpersynthese mit einer Sensitivität nahe 100% beim Immunkompetenten nachweisen und persistiert üblicherweise für Monate bis Jahre. Eine Konsensus-Gruppe empfiehlt, die parallele

Bestimmung von AI und PCR, um die Sensitivität beim Erregernachweis zu erhöhen (Cinque 1996).

Der direkte Erregernachweis nicht-viraler Erreger kann im Einzelfall mit Hilfe mikrobiologischer Diagnostik gelingen.

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•		•
Zelldifferenzierung	•	•	
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 	• •		
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 	• • •		
Laktat	•		
Glukose-Quotient	•		
PCR	•	•	•
AI	•	•	•

Tabelle 5: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter bei der Diagnostik der Enzephalitis.

Literatur:

Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, van Loon AM. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. J Neurol Neurosurg Psych 1996;61:339-45.

Fazialisparese, periphere

Der VII. Hirnnerv kann auf dem langen Weg von seinem motorischen Kern, über den Pons, bis zu den Endästen der mimischen Gesichtsmuskulatur unterschiedliche Schädigungen (Trauma, Blutung, Ischämie, Tumor, Demyelinisierung, Entzündung) erfahren. Der Ort der Schädigung, eine Mitbeteiligung von Hirnstamm oder anderen Hirnnerven, die Manifestationsgeschwindigkeit und die ein- oder beidseitige Ausprägung geben Hinweise über die mögliche Ätiologie der Fazialisparese und die notwendigen Untersuchungsstrategien.

Eine Lumbalpunktion kann je nach Konstellation in allen Situationen wertvolle Informationen liefern. Z.B kann eine isolierte Fazialisparese auch Erstsymptom einer Multiplen Sklerose sein. Eine Liquoruntersuchung ist jedoch vor allem bei akuten peripheren Fazialisparenen (apF) zum Ausschluss entzündlicher Ursachen notwendig. In 10-20 % der Fälle (bei Kindern eventuell höher) geht die apF auf eine Borrelieninfektion zurück. Die apF kann isoliert auftreten und die Blutserologie kann negativ sein, so dass nur über die Untersuchung des Liquors ein sicherer Ausschluss einer Borreliose gelingt. Bei Anwesenheit von Zosterbläschen im Ohr, auf der Zunge oder im Gaumen (Ramsay-Hunt Syndrom) ist eine Reaktivierung von Varizella Zoster Virus (VZV) die wahrscheinliche Ursache für die apF. Eine VZV Infektion kann jedoch auch ohne Exanthem (Zoster sine herpette) vorliegen, was nur über die Liquoranalyse verlässlich festgestellt werden kann. Auch bei anderen seltenen Erregern als Ursache der apF wie HSV, EBV, CMV, Mumps oder HIV ist der direkte Erregernachweis aus dem Liquor mittels PCR und/oder der indirekte Erregernachweis mittels AI als beweisend anzusehen. In 2/3 der Fälle wird keine Ursache gefunden, so dass man von einer idiopathischen Fazialisparese oder einer Bell'schen Lähmung spricht.

Literatur

Roob G, Fazekas F, Hartung HP: Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. Eur Neurol 1999; 41: 3-9

Hyden D, Roberg M, Forsberg P, Fridell E, Fryden A, Linde A, Odkvist L: Acute "idiopathic" peripheral facial palsy: clinical, serological, and cerebrospinal fluid findings and effects of corticosteroids. Am J Otolaryngol 1993; 14: 179-186

Jaamaa S, Salonen M, Seppala I, Pilparinen H, Sarna S, Koskiniemi M: Varicella zoster and Borrelia burgdorferi are the main agents associated with facial paresis, especially in children. J Clin Virol 2003; 27: 146-151

	Borrelien	Varizella zoster	idiopathisch
Liquorparameter			
Zellzahl / μ l	50-1000	< 500	normal- leicht erhöht
Zytologie	überwiegend lymphozytär mit vielen Plasmazellen	lymphozytär	normal- lymphozytär
Lactat mMol/l	normal	normal	normal
Blut-Liquor- Schranke	meist schwer gestört	leicht gestört	normal- leicht erhöht
Intrathekale Ig- Synthese	IgM Dominanz mit IgG und (IgA)	gelegentlich oligoklonale Banden	selten oligoklonale Banden
Erregernachweis	AI, Blot	VZV PCR, AI	s. Text

Tabelle 6. Typische Liquorbefunde bei verschiedenen Ursachen der akuten peripheren Fazialisparese

Methode	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•	
Zelldifferenzierung	•	
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 	• •	
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 	• • • •	
Laktat	•	
Glukose-Quotient	•	
PCR	•	•

AI	•	•
----	---	---

Tabelle 7: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter bei der Diagnostik der peripheren Fazialisparese

Guillain-Barré-Syndrom

Typisch ist die „zytoalbuminäre Dissoziation“ mit Gesamtproteinerhöhung (bis 2000 mg/l) bzw. erhöhtem Albumin-Quotienten und normaler bis allenfalls gering erhöhter Zellzahl (maximal bis 50 Zellen/ μ l). Das Zellbild ist lymphozytär. Bei deutlich erhöhter Zellzahl (>50/ μ l) und vorwiegend Granulozyten im Differentialzytogramm muss die Diagnose in Frage gestellt werden. Die Gesamtproteinerhöhung tritt in der Regel erst ab der zweiten Krankheitswoche auf, kann bei Hypalbuminämie jedoch falsch negativ ausfallen. Sinnvoll ist daher die Bestimmung des Albumin-Quotienten, der in der 2. – 4. Krankheitswoche sein Maximum erreicht und in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Nervenwurzelbeteiligung über Wochen bis Monate wieder abklingt. Eine intrathekale Immunglobulinsynthese und isolierte oligoklonale Banden im Liquor sind beim GBS untypisch. Identische oligoklonale Banden können bei bis zu 40% der Fälle als Ausdruck einer systemischen Immunreaktion vorkommen. Auch als Zeichen einer systemischen Immunaktivierung können Zytokine wie TGF- β 1 und TNF- α im Blut und Liquor erhöht sein. In den letzten Jahren wurde versucht, spezifische Parameter zu identifizieren, die eine Subgruppierung von Patienten hinsichtlich Verlaufsform, Prognose und eventuell dem Ansprechen auf spezifische Therapien ermöglichen. In erster Linie wurden dazu neben klinischen Charakteristika assoziierte Erreger und Gangliosidantikörper im Serum herangezogen.

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant
Zellzahl	•	
Zelldifferenzierung	•	
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 	• •	
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 		• • • •
Laktat		○

Glukose-Quotient		
AI Borr		•

Tabelle 8: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter in der Diagnostik des GBS.

Literatur

Brettschneider J, Claus A, Kassubek J, Tumani H. Isolated blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction: prevalence and associated diseases. J Neurol 2005;252:1067-1073.

Hadden, RAM et al.: Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. Neurology 2001; 56: 758-765.

Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.): Klinische Liquordiagnostik. Walter de Gruyter Verlag 2005.

Meningeosis neoplastica

Während die Diagnose solider Tumoren und Metastasen des ZNS die Domäne bildgebender Verfahren, ggf. mit nachfolgender Histologie, ist, erweist sich die Liquoranalytik für die Erkennung und Therapiekontrolle einer Meningeosis neoplastica immer noch als unerlässlich; für die Erstuntersuchung sollten zeitgleich 5-10 ml lumbaler Liquor und 5ml Serum steril gewonnen werden, für die Verlaufskontrolle ist häufig Liquor ausreichend.

Je nach Art der Primärerkrankung muss zwischen Meningeosis leukaemica, lymphomatosa, carcinomatosa, melanomatosa, sarcomatosa und der relativ seltenen Meningeosis bei primären Hirntumoren unterschieden werden; abgesehen von der in jedem Fall unerlässlichen Zytomorphologie kann das weitere Vorgehen entscheidend davon abhängen. Gelegentlich kann umfangreichere Diagnostik erforderlich werden, wenn die Meningeosis die Erstmanifestation einer noch unbekanntes Neoplasie darstellt. Umgekehrt erübrigen sich in der Regel weitere Untersuchungen, wenn bei bekanntem Primärtumor die zugehörigen atypischen Zellen bereits zytomorphologisch zweifelsfrei nachgewiesen werden können.

Die Bestimmung der Zellzahl ist dabei als Basisinformation für die Herstellung zytologischer Präparate und die Verlaufskontrolle erforderlich, kann jedoch in keinem Fall die Diagnose sichern oder ausschließen: zwischen 0 und 10 000 Zellen / μ l ist prinzipiell alles möglich (!); Liquores bei hämatologischen Erkrankungen weisen ca. 10-100 fach höhere Zellzahlen auf als bei soliden Tumoren. Bei der Erstpunktion kann, ausreichende Zellpräparation und Erfahrung des Untersuchers vorausgesetzt, bei soliden Tumoren mit einer zytologischen Sensitivität von ca. 70-80%, bei akuten Leukämien und hochmalignen Lymphomen (nicht primären ZNS-Lymphomen!) von über 90% gerechnet werden. Ggf. gelingt der Tumorzellnachweis erst bei repetitiven Lumbalpunktionen. Prinzipiell problematisch bleibt die Unterscheidung von lymphozytären Liquorpleozytosen bei niedrig-malignen Lymphomen zur DD Meningeosis vs. opportunistische Infektionen, was häufig nur immunzytologisch möglich ist. Darüber hinaus kann die Immunzytologie zur Charakterisierung atypischer Zellen unbekannter Herkunft bzw. mit niedrigem Relativanteil in Einzelfällen unverzichtbar werden; die Auswahl der einzusetzenden Antikörper orientiert sich dabei an Zytomorphologie

und Zellzahl sowie ggf. bekanntem Primärtumor (Übersicht bei: Wick Literatur). Charakteristisch für die Meningeosis neoplastica ist auch eine z.T. erhebliche Blut / Liquor – Schrankenstörung sowie ein anaerober Glucosestoffwechsel, beides kann bei geringer Tumormast jedoch auch fehlen. Eine Meningeosis ist jedoch sehr unwahrscheinlich, wenn alle Basisbefunde (Eiweiß, Glucose/Laktat, Zellzahl, Zytologie) unauffällig sind.

Die Mehrzahl der löslichen Tumormarker kann wegen unzureichender analytischer oder diagnostischer Sensitivität sowie ungesicherter Spezifität bzw. Beurteilungskriterien gegenwärtig nicht empfohlen werden. Eine Ausnahme bildet die Detektion einer lokalen CEA-Synthese mit empfindlichen Analysemethoden, die sich für Karzinome als ergänzende Methode zur Zytologie mit hoher Spezifität erwiesen hat. Beta2-Mikroglobulin kann dagegen wegen mangelnder Spezifität nur dann als Indiz für einen Leukämie- bzw. Lymphombefall angehen werden, wenn ein entzündlicher Prozess ausgeschlossen ist, kann jedoch zur Differentialdiagnose und Ausschlussdiagnostik wertvoll werden. Andere Marker mit hoher Gewebespezifität, die normalerweise nicht im ZNS vorkommen (z.B. Thyreoglobulin, PSA, AFP, β -HCG) können bei entsprechendem Primärtumor hilfreich sein.

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•		•
Zelldifferenzierung	•		•
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 	• •		
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 		○ ○ ○ ○	
Laktat	•		
Glukose-Quotient	•		
Immunzytologie	•		•

Intrathekale CEA-Synthese	•	•	•
---------------------------	---	---	---

Tabelle 9: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter für die Diagnose Meningeosis neoplastica

Literatur:

Felgenhauer K, Beuche W: Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Thieme Verlag Stuttgart 1999

Kluge H, Wiczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte O: Atlas der praktischen Liquorzytologie. Thieme Verlag Stuttgart 2005

Wick M: Immunzytologie (p.160-167) sowie Lösliche Tumormarker (p.246-248), in: Zettl U, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.): Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl., Walter de Gruyter Verlag Berlin New York 2005

Meningitis

Bereits die Inspektion des Liquors kann unter Umständen wichtige Hinweise liefern. So sollte ein trüber Liquor an eine eitrige Meningitis, ein blutiger oder xanthochromer Liquor an eine Subarachnoidalblutung denken lassen.

Eine erhöhte Zellzahl ist Diagnose sichernd, eine normale Zellzahl bei normalem Immunstatus schließt die Diagnose weitgehend aus. Eine seltene Ausnahme stellt die nicht-eitrige, sog. apurulente Meningitis dar (Felgenhauer). Von großer Bedeutung ist die Liquorzytologie (lymphozytäre vs. granulozytäre Meningitis), da sie differenzialdiagnostisch wichtige Hinweise und damit Therapie entscheidende Informationen liefert. Dies gilt auch für die Parameter Glukose-Quotient, Laktat, und Parameter, die die Blut-Liquor-Schranke erfassen, wie Gesamteiweiß, Albumin-Quotient und Quotienten-Diagramm (s. Tabelle 11). Während ein einzelner dieser Parameter nicht ausreicht, um beispielsweise eine virale von einer bakteriellen Meningitis zu unterscheiden, gelingt diese prognostisch und therapeutisch wichtige Differenzierung mit 99% Sicherheit, wenn alle Parameter zusammen ausgewertet werden (Spanos). Die Zytologie ist dabei nicht nur in der Lage, zwischen vermutlich bakterieller und viraler Genese zu unterscheiden, sie differenziert auch ein meningitisches Syndrom im Rahmen einer Meningeosis neoplastica oder einer Subarachnoidalblutung von einer Meningitis im engeren Sinne [Kluge]. Indikatoren einer bakteriellen Entzündung im Serum wie CRP und Procalcitonin können weitere differenzialdiagnostisch wichtige Hinweise liefern (Gerdes).

Liquor-Parameter	bakterielle	virale Meningitis	tuberkulöse
Zellzahl /µl	> 1000	< 1000	< 1000
Zytologie	granulozytär	lymphozytär	gemischtzellig
Glukose-Quotient	erniedrigt	normal	erniedrigt
Laktat mmol/l	> 5	< 5	> 5
Gesamteiweiß mg/l	> 1000	< 1000	> 1000
Blut-Liquor-Schranke	Schwer gestört	Normal bis leicht gestört	Schwer gestört

Intrathekale Ig-Synthese	Im Verlauf IgA, IgG	Im Verlauf IgG	Im Verlauf IgA
--------------------------	---------------------	----------------	----------------

Tabelle 10. Typische Liquorbefunde bei verschiedenen Meningitiden (nach Felgenhauer: Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen).

Um eine gezielte Therapie einleiten zu können, ist nach der initialen Differenzierung in virale, bakterielle, tuberkulöse, und sonstige Meningitiden ein Erregernachweis zur gezielten kausalen Therapie wünschenswert. Aufgrund der teilweise geringen Sensitivität der verschiedenen Nachweisverfahren bietet sich eine Kombination verschiedener Methoden zum Erregernachweis an (Übersicht bei Petereit et al).

Zu den häufigen Erregern einer eitrigen Meningitis beim Immunkompetenten gehören *Neisseria meningitidis* bei Jugendlichen und *Streptokokkus pneumoniae* im höheren Lebensalter und *Staphylokokkus aureus* bei Schädel-Hirn-Trauma oder operativem Eingriff an der Kalotte in der Vorgeschichte. Bei immunsupprimierten/ immunschwachen Patienten können auch eine Reihe anderer Erreger, darunter Kryptokokken, Pilze und bei entsprechender Vorgeschichte auch Hospitalkeime erwartet werden. Subakute Meningitiden können durch *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum* und *Mycobakterium tuberculosis* hervorgerufen werden (siehe auch Neuroborreliose, Neurolyues, Neurotuberkulose).

Behandelbare lymphozytäre Meningitiden werden in der Regel durch Herpes simplex Virus Typ 2 hervorgerufen. Eine Vielzahl von viralen Erregern, für die jedoch keine Therapie zur Verfügung steht, darunter Adeno-, Entero-, Echo-, Parainfluenzaviren verursachen ebenfalls akute lymphozytäre Meningitiden. Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass eine lymphozytäre Meningitis nicht zwingend erregerbedingt, sondern auch im Rahmen einer immunologischen Erkrankung oder medikamentös hervorgerufen werden kann.

Der Erregernachweis gelingt bei den bakteriellen Meningitiden teilweise bereits im mikroskopischen Präparat. Die Färbung richtet sich nach der Verdachtsdiagnose.

Gramfärbung bei Verdacht auf bakterielle Meningitis oder Sprosspilze, Tuschepräparat bei Kryptokokken, modifizierte Ziehl-Neelsen-Färbung bei Verdacht auf tuberkulöse Meningitis. Die Sensitivität der Gramfärbung liegt bei etwa 50%, die der Ziehl-Neelsen-Färbung bei 20%. Die Konzentration der Bakterien im Liquor, antibiotische Vorbehandlung und der Erreger selbst haben einen entscheidenden Einfluss auf die Sensitivität der Gramfärbung: Weniger als 10^3 Kolonie-bildende Einheiten führen zu einer Sensitivität der Gramfärbung von bestenfalls 60%, mehr als 10^5 Kolonie-bildende Einheiten erhöhen die Sensitivität auf 97%. Am besten lassen sich Pneumokokken mit einer Sensitivität von 90%, am schlechtesten Listerien in der Gramfärbung nachweisen (La Scolea, Gray). Wegen der häufig hämatogenen Genese einer bakteriellen Meningitis ist die mikrobiologische Diagnostik aus

ergänzenden Blutkulturen sinnvoll. Der Erregernachweis mittels Latex-Agglutination von Erreger-Oberflächen-Antigenen liefert Ergebnisse innerhalb weniger Minuten und ist deshalb als Bedside-Test geeignet. Allerdings ist die Sensitivität in Abhängigkeit von der Erregerdichte und im Falle einer Meningitis durch Meningokokken (50 bis 93%) eingeschränkt (Gray). Der Nachweis und die Differenzierung kann auch mittels molekularbiologischer Methoden PCR aus dem nativen Liquor gelingen (Radstrom). Unverzichtbar ist jedoch nach wie vor die klassische mikrobiologische Erregeranzucht und –differenzierung, die auch Voraussetzung für die Erstellung eines Antibiogramms ist.

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•	•	•
Zelldifferenzierung	•	•	•
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 	• •	• •	• •
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 	• • • •	• •	
Laktat	•	•	
Glukose-Quotient	•	•	
PCR	•	•	•
AI	•	•	•
Latexagglutinationstest	•	•	•
Mikrobiologische Diagnostik	•	•	•

Tabelle 11. Wertigkeit verschiedener Liquorparameter bei der Diagnostik der Meningitis.

Bei Verdacht auf eine virale Genese der Meningitis ist der Nukleinsäure-Nachweis eine Methode, die schnell und sensitiv (über 90% in der Frühphase bei Herpesviren) den Erreger identifiziert. Allerdings halten wir den Nukleinsäure-Nachweis nur derjenigen Erreger für

gerechtfertigt, für die eine kausale Therapie verfügbar ist, das sind in der Regel die Viren der Herpes-Gruppe. Lymphozytäre Meningitiden werden wesentlich häufiger durch Adeno-, RS- oder Parainfluenza-Viren hervorgerufen. Hier ist die Identifikation des Erregers bei fehlender therapeutischer Konsequenz für den klinischen Alltag von untergeordneter Bedeutung.

Gelingt der Erregernachweis mittels Nukleinsäure-Amplifikation nicht, kann der Antikörper-Index (AI) mit einer Sensitivität von fast 100% die Diagnose sichern [Cinque 1996]. Für die Bestimmung dieser rechnerischen Größe sind die Kenntnis der Konzentration von Albumin, IgG und Erreger-spezifischem IgG, jeweils im Serum und Liquor nötig (Reiber 1995).

Bei der meningitischen Form der Neuroborreliose ist der AI das Nachweisverfahren der Wahl (Leitlinien der DGN, www.dgn.de), da die Sensitivität des Nukleinsäure-Nachweises enttäuschend gering ist.

Bei Verdacht auf eine tuberkulöse Meningitis (siehe auch Neurotuberkulose) begründet die Konstellation aus Eiweißerhöhung, vermindertem Glukose-Quotient, erhöhtem Laktat mit gemischtzelliger Pleozytose den Beginn einer tuberkulostatischen Therapie. Der Erregernachweis sollte aufgrund der langfristigen, nebenwirkungsreichen Therapie unbedingt angestrebt werden, obwohl die Sensitivität von Mikroskopie (15%) und PCR (30%) gleichermaßen niedrig sind. Repetitive Untersuchungen erhöhen die Nachweiswahrscheinlichkeit. Die Anlage von Kulturen aus Liquor, Magensaft und Urin ist obligat.

Bei der Meningitis ist eine einzelne Punktion nicht ausreichend. Zum einen gelingt der indirekte Erregernachweis oft erst ab der 2. Krankheitswoche. Bei Krankheitsbildern wie der Neuroborreliose erreicht der indirekte Erregernachweis als Methode der Wahl erst ab der 8. Krankheitswoche eine Sensitivität von nahe 100% (s. Kapitel Neuroborreliose). Zum anderen sollte bei der bakteriellen Meningitis der Therapieerfolg anhand einer nach 24 Stunden abfallenden Zellzahl oder einer sich normalisierenden Blut-Liquor-Schrankenfunktion dokumentiert werden.

Literatur

Felgenhauer K, Beuche W: Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Thieme Verlag Stuttgart 1999. S44 ff

Gerdes LU, Jorgensen PE, Nexø E, Wang P: C-reactive protein in bacterial meningitis: a meta-analysis. Scand J Clin Lab Invest 1998; 58: 383-93.

Gray LD, Fedorko DP: Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 1992; 5: 130-145.

Kluge H, Wiczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte O: Atlas der praktischen Liquorzytologie. Thieme Verlag Stuttgart 2005.

La Scolea LJ, Dryja D: Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. J Clin Microbiol 1984;19:187-190.

Petereit HF, Seifert K, Geiss HK, Wildemann B: Liquoranalytik in der Diagnostik Erregerbedingter Erkrankungen des Zentralnervensystems. Nervenarzt 2005.

Radstrom P, Backman A, Quian N, Kraggsbjerg P, Pahlson C, Olcen P: Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and streptococci using seminested PCR strategy. J Clin Microbiol 1994;32:2738-44.

Reiber H: External quality assessment in clinical neurochemistry; survey analysis for cerebral fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients. Clin Chem 1995; 41: 256-263.1995

Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT: Differential diagnosis of acute meningitis: an analysis of the predictive value of initial observations. JAMA 1989; 262: 2700-7.

Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, venet C, Bertrand JC: High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 1313-6.

Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, van Loon AM. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. J Neurol Neurosurg Psych 1996;61:339-45.

Multiple Sklerose

Bei etwa 60% der MS-Patienten findet sich eine mäßige Zellzahlerhöhung zwischen 4 und 50/ μ l. In Einzelfällen finden sich Zellzahlen zwischen 50 und 100/ μ l. Zellzahlen über 100/ μ l sind nur in Ausnahmefällen (zum Beispiel kindliche und jugendliche MS) mit der Diagnose vereinbar. Die Zelldifferenzierung zeigt überwiegend Lymphozyten mit Aktivierungszeichen des Lymphozytensystems (aktivierte Lymphozyten, Plasmazellen). Der Anteil an aktivierten B-Lymphozyten und Plasmazellen ist in der Regel geringer als 10%. Der zytologische Befund kann bei MS-Patienten auch ohne pathologische Auffälligkeiten sein (10-15%). Das Gesamtprotein im Liquor ist normal oder leicht erhöht (< 800 mg/L). Aufgrund der Berücksichtigung der Relation von Serum- und Liquor-Wert eines definierten Proteins ist der Albumin-Quotient wesentlich genauer. Er zeigt in 70-80% der Fälle normale Werte, mäßig häufig eine leichte (8-10) und selten eine mittlere (10-20) Schrankenfunktionsstörung. Typisch für die MS ist eine intrathekale IgG-Synthese, die mit Hilfe des ungenaueren IgG-Indexes oder des Quotientendiagramms quantifiziert werden kann (Sensitivität 75%). Der qualitative Nachweis oligoklonalen IgG ist für die MS unspezifisch, aber hochsensitiv (>95%). Intrathekale IgA- und /oder IgM-Synthesen kommen bei der MS gelegentlich vor. Eine intrathekale IgM-Synthese soll mit einer ungünstigeren Prognose einhergehen (Villar). Eine dominante IgA- Synthesen läßt Zweifel an der Diagnose aufkommen. Bei der MS findet sich in Korrelation zum intrathekalen IgG in bis zu 90% eine intrathekale MRZ-Antikörpersynthese in unterschiedlicher Kombinationskonstellation, die spezifischer als die oligoklonalen Banden einen chronisch-entzündlichen Autoimmunprozess im ZNS belegt. Die klinische Relevanz von MOG und MBP Antikörpern im Serum als prognostischer Marker bei MS konnte nicht bestätigt werden (Berger, 2003; Kuhle, 2007).

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant
Zellzahl	•	
Zelldifferenzierung	•	
Blut-Liquor-Schranke		
• Gesamtprotein	•	
• Qalbumin	•	
Humorale Immunreaktion		
• Intrathekale IgG-Synthese	•	
• Intrathekale IgM-	•	

Synthese		
• Intrathekale IgA-Synthese	•	
• Oligoklonale Banden	•	
Laktat		○
Glukose-Quotient		○
AI (Masern, Röteln, Zoster)	•	
AI Borrelien		•

Tabelle 12: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter in der Diagnostik der Multiplen Sklerose. MRZ: Masern-Röteln-Zoster; MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glycoprotein; MBP: Myelin-Basisches-Protein

Literatur

Andersson M, et al.: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897-902.

Berger T, et al.: Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003; 349: 139-145.

Freedman MS, et al.: Recommended Standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 865-870.

Kuhle J, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356(4):371-8.

Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.): *Klinische Liquordiagnostik*. Walter de Gruyter Verlag 2005.

Zettl UK, Tumani H. *Cerebrospinal fluid and multiple sclerosis*. Blackwell Publishing, Oxford 2005.

Myelitis

Der Begriff Myelitis sollte dem Wortsinn nach nur auf entzündliche Erkrankungen des Rückenmarks angewendet werden. In der Praxis wird jedoch oft zwischen Myelopathie (enthält auch nicht entzündliche Ursachen) und Myelitis nicht streng unterschieden. Das ist aus der Akutsituation heraus verständlich, wo zunächst eine Differenzierung zwischen infektiöser, autoimmuner, ischämischer oder Myelopathie sonstiger Genese noch nicht möglich ist.

Akute Myelopathien sind schwerwiegende Erkrankungen, die sofortiges Handeln erfordern (Kaplan et al. 2004). Neben Traumata als offensichtlicher Ursache muss zuerst eine Kompression des Rückenmarks (Tumor, Blutung, Bandscheibenvorfall) durch eine MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel ausgeschlossen werden. Trotz negativer Bildgebung kann eine Meningeosis mit spinaler Symptomatik vorliegen, die über maligne Zellen im Liquor erkannt werden kann. Die Untersuchung des Liquors erlaubt in den meisten Fällen eine Unterscheidung entzündlicher von nicht entzündlichen Ursachen (spinale Ischämie, epidurale Lipomatose, Strahlenschaden (de Seze et al., 2001)). Zu beachten ist jedoch, dass spinale Ischämien auch zu einer (granulozytären) Reizpleozytose führen können. Zu Beginn einer Myelitis kann der Liquor noch unauffällig sein, so dass bei entsprechendem Verdacht nach 2- 7 Tagen eine zweite Punktion vorgenommen werden sollte.

Zwar lassen sich Liquorveränderungen wie Pleozytose, Schrankenstörung und intrathekale Ig-Synthese, einzeln oder in Kombination, bei den meisten Fällen mit Verdacht auf Myelitis nachweisen (Harzheim et al., 2004), doch steht dahinter eine überaus heterogene Gruppe von möglichen Erkrankungen. Für eine subakute Infektion kommen vor allem Viren (HSV-1, HSV- 2, VZV, EBV, CMV, Coxsackie, Echo, Polio, FSME, HIV, HTLV- 1), aber auch *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma pneumoniae* als Erreger in Betracht. Mehr chronische Verläufe würde man bei einer Borreliose, Lues oder Tuberkulose erwarten. Der Erregernachweis ist, wie üblich, aus dem Liquor über Kultur, PCR und AI Erhöhung zu verifizieren. Treten AI Anstiege erst bei der Verlaufspunktion auf, so darf eine Beteiligung des betreffenden Antigens als sicher angenommen werden. Schwieriger wird die Interpretation, wenn bereits in der akuten Phase, bei der initialen Punktion, schon eine intrathekale Synthese von IgG, A, M, oder nur positive oligoklonalen Banden oder gar nur erhöhte AI vorliegen. Eine solche Konstellation deutet auf ein autoimmunes Geschehen oder ein Nachhinken der klinischen Symptomatik bei vorangegangener Infektion hin. 30- 60 % der Myelitiden sollen parainfektösen Ursprungs sein, die im Gefolge von Infektionen der oberen Luftwege oder des Gastrointestinalraumes mit einer Verzögerung von 2-4 Wochen auftreten.

Wahrscheinlich gibt es in erheblichem Maße Überschneidungen zwischen den verschiedenen pathologischen Mechanismen. Auffällige Häufungen von Myelitiden wurden auch im Gefolge von Impfungen beobachtet.

Eine der wesentlichen Ursachen einer isolierten Myelitis ist eine beginnende Multiple Sklerose. Diese Diagnose stützt sich außer dem typischen Liquorbefund auf das Vorhandensein demyelinisierender Läsionen im Gehirn, die (noch) ohne klinisches Korrelat sind. Neben der MS sind bei Erstmanifestation einer Myelitis auch eine ADEM oder Neuromyelitis optica (NMO, Devic Erkrankung) zu erwägen. Während es sich bei der ADEM in der Regel um eine monophasische Erkrankung handelt, lassen sich MS einerseits und NMO andererseits an Hand des Liquorbefundes unterscheiden. Bei der NMO finden sich in der akuten Phase häufig Pleozytosen $> 50/\mu\text{l}$ und /oder $> 5\%$ Granulozyten. Im Gegensatz zur MS verschwinden die oligoklonalen Banden im Laufe der Erkrankung. Kontrollpunktionen sollten daher unbedingt durchgeführt werden. Eine große Bedeutung bei der Differentialdiagnose MS oder NMO könnte in Zukunft dem NMO-IgG Antikörper im Serum zukommen, der Grenzstrukturen der Hirnkapillaren und der Pia anfärbt (Lennon et al., 2004).

Eine paraneoplastische Ursache geht ebenfalls oft mit dem Auftreten von oligoklonalen Banden im Liquor einher. Der direkte Nachweis ist über antineuronale Antikörper im Serum zu führen, wobei Anti-Hu die häufigste Varietät darstellt und meistens zur Aufdeckung eines Bronchialcarcinoms führt. Myelitiden können auch mit systemischen Grunderkrankungen wie Lupus erythematodes, Kollagenosen, Sarkoidose, Sjögren Syndrom, Vaskulitis, Phospholipidsyndrom assoziiert sein und dementsprechende Liquorbefunde zeigen. Unter immunsuppressiver Therapie ist der Liquor jedoch nicht selten unauffällig bzw. normalisiert sich im Verlauf.

Methode	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•	
Zelldifferenzierung	•	
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 	• •	
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese 	•	

<ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 	<ul style="list-style-type: none"> • • • 	
Laktat	○	
Glukose-Quotient	○	
PCR	•	•
AI	•	•

Tabelle 13: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter bei der Diagnostik der Myelitis

Literatur:

Kaplin AI, Krishnan C, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA: Diagnosis and management of acute myelopathies. *The Neurologist* 2005; 11: 2-18

Harzheim M, Schlegel U, Urbach H, Klockgether T, Schmidt S: Discriminatory features of acute transverse myelitis: a retrospective analysis of 45 patients. *J Neurol Sci* 2004; 217: 217-223

Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer DJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106- 2112

De Seze J, Stojkovic T, Breteau G, Lucas C, Michon-Pasturel U, Gauvrit J, Hachulla E, Mounier-Vehier F, Pruvo J, Leys D, Destee A, Hatron P, Vermersch P: Acute myelopathies. Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 2001; 124:1509-1521

Neuro-AIDS und opportunistische Infektionen des Nervensystems

Bei klinischem Verdacht auf eine HIV-assoziierte Neuromanifestation werden 5-10 ml Liquor und zeitgleich 5 ml Serum entnommen. Der Beitrag der Liquoranalytik zur Diagnostik der primär HIV-assoziierten Erkrankungen (Meningitis, Demenz, Myelopathie, Polyneuropathie, Myopathie) ist gering und in erster Linie differentialdiagnostisch relevant. Eine gering ausgeprägte lymphozytäre Pleozytose, vermehrt Plasmazellen sowie eine quantitativ und qualitativ (OKB) messbare intrathekale IgG-Produktion treten in der Frühphase der Infektion bei 40-80% asymptomatischer HIV-infizierter Personen auf. In späteren Krankheitsstadien (manifeste AIDS Erkrankung) ist die intrathekale zelluläre und humorale Immunreaktion rückläufig. Sowohl bei neurologisch asymptomatischen Personen als auch bei Patienten mit HIV-assoziierten Neuromanifestationen und, tendenziell vermehrt in späten Krankheitsstadien, liegt häufig auch eine autochthone Synthese HIV-spezifischer Antikörper vor. Der HIV-AI ist bei manifester AIDS Erkrankung in > 80% der Fälle positiv (Elovaara et al. 1988, Luer et al. 1988). In allen Krankheitsstadien gelingt der Erregernachweis durch Detektion HIV-spezifischer Genomsequenzen mittels PCR.

Einen deutlich höheren diagnostischen Stellenwert hat die Liquoranalytik für die Diagnose und Differentialdiagnose opportunistischer Infektionen des Nervensystems bei Patienten mit HIV/AIDS (zerebrale Toxoplasmose, Kryptokokkose, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Zytomegalievirus-Enzephalitis/Polyneuroradikulitis, primäres ZNS-Lymphom). Unter den Routineparametern ist insbesondere der Nachweis einer humoralen Mehrklassenreaktion (IgG, IgA, IgM) wegweisend für das Vorliegen einer opportunistischen Infektion. Eine Dreiklassenantwort ist bei opportunistischen HIV-assoziierten Neuromanifestationen in etwa der Hälfte der Fälle vorhanden. Einzig typischer Zellbefund ist eine überwiegend granulozytäre Pleozytose bei Zytomegalievirus-induzierten Komplikationen. Oligoklonale Banden differenzieren nicht zwischen primären HIV-Neuromanifestationen und opportunistischen Infektionen. Diagnostisch entscheidend ist der Erregernachweis aus dem Liquor. Die Mikroskopie des nativen Liquors im Tuschepräparat ist die Methode der Wahl für die rasche und zuverlässige Diagnose der Kryptokokkenmeningitis. Sie weist den Erreger in 80-90% der Fälle nach. Mit maximaler Sensitivität von annähernd 100% wird eine Kryptokokkose des Nervensystems im Antigen-Schnelltest oder in der Kultur bestätigt. Bei der Mehrzahl der opportunistischen ZNS-Infektionen kommt der Detektion mikrobieller Genomsequenzen mittels PCR eine herausragende diagnostische Bedeutung zu. Diese molekularbiologischen Techniken haben bei einer Spezifität von annähernd 90-100% eine hohe Sensitivität von 70-90% für den Nachweis von JC-Virus, dem Erreger der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Hochsensitiv und -spezifisch gelingt die Detektion von Epstein Barr Virus (EBV)-DNA

im Liquor bei primären Lymphomen des ZNS, da primäre ZNS-Lymphome bei Patienten mit AIDS, anders als bei immunkompetenten Personen, fast ausnahmslos mit EBV assoziiert sind. EBV-Genome lassen sich mit einer Sensitivität von 80-90% und einer Spezifität von 80-95% im Liquor nachweisen. Eine hohe Sensitivität (80-90%) und Spezifität (90-95%) hat die PCR auch bei der Diagnostik CMV-assoziiierter Neuromanifestationen. Bei sehr sensitiven PCR-Protokollen mit einer Nachweisgrenze < 10 Kopien kann die quantitative Ermittlung der Viruslast im Liquor sinnvoll sein, um eine latente von einer floriden CMV-Infektion des Nervensystems zu differenzieren. Eine nur geringe bis moderate Sensitivität von ca. 50% hat die PCR für die Diagnostik der zerebralen Toxoplasmose, die die Erkrankung aber mit hoher Spezifität von annähernd 100% nachweist. Die Berechnung des AI spielt bei opportunistischen Infektionen wegen der unzuverlässigen Ausbildung der humoralen Immunantwort gegenüber dem direkten Erregernachweis eine geringere Rolle. Sie hat insbesondere einen Stellenwert für die Diagnostik der subakut bis chronisch verlaufenden PML und der zerebralen Toxoplasmose. Eine JC-Virus spezifische intrathekale Antikörperproduktion kann mit einer der PCR vergleichbaren Sensitivität (70-90%) und Spezifität (annähernd 100%) nachgewiesen werden. Eine Erreger-spezifische intrathekale Antikörperproduktion findet sich außerdem gelegentlich bei zerebraler Toxoplasmose.

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•		•
Zelldifferenzierung	•	•	
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 		• •	
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 	•	• • • •	
Laktat		•	
Glukose-Quotient		•	
Mikroskopischer Erregernachweis	•		•
Kultureller Erregernachweis	•		•
PCR	•		•
AI	•		•

Tabelle 14: Wertigkeit verschiedener Liquor-Parameter für die Diagnostik und Therapie der HIV-assoziierten Neuromanifestationen und opportunistischen Infektionen

Literatur

1. Wildemann B, Oschmann P, Reiber HO. Neurologische Labordiagnostik - Referenzreihe Neurologie. Thieme Verlag Stuttgart 2006
2. Petereit HF, Seifert K, Geiss HK, Wildemann B. Liquoranalytik in der Diagnostik Erregerbedingter Erkrankungen des Zentralnervensystems. Nervenarzt (im Druck)

Neuroborreliose

Die Serodiagnostik der systemischen Borrelieninfektion beinhaltet ein 2-Stufenschema: Zunächst ein Suchtest (z. B. EIA), gefolgt von einem Bestätigungstest (Western-Blot) (Wilske 2000). Eine positive Serologie beweist bei hoher Durchseuchung nicht die Aktivität der Infektion. Dies gelingt über die Erfassung einer Serokonversion, eines Titeranstiegs oder einer Zunahme der Bandenzahl im Immunoblot. Die Bedeutung des Lymphozytentransformationstests ist umstritten.

Für den Nachweis einer ZNS-Beteiligung bei Borrelieninfektionen im Stadium II und III kommt der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis die größte Bedeutung zu. Nur durch den Liquor-Serumvergleich wird die Diagnose einer Neuroborreliose gesichert (www.rki.de). Die intrathekale spezifische Antikörperproduktion gegen *Borrelia burgdorferi* wird durch die Bestimmung des Liquor-/Serum-Index nachgewiesen. Sie entwickelt sich bei unbehandelten Patienten frühestens ab der 2. Krankheitswoche, ist nach 3 Wochen bei etwa 75% der Patienten nachweisbar und nach 8 Wochen bei über 99% der Patienten (Tumani 1995). Für die Akuität spricht im Liquor eine überwiegend lymphozytäre Pleozytose (meist 100-400/ μ l) mit hohem Plasmazellanteil, eine deutlich gestörte Blut- Liquor-Schrankenfunktion (Gesamtprotein meist > 1000 mg/L) und eine intrathekale Mehrklassenreaktion (IgM>IgG>IgA). Nur bei Akuitätszeichen im Liquor ergibt sich eine Behandlungsindikation (www.dgn.org). Ein direkter Erregernachweis über Kultivierung gelingt im Liquor nur bei 2 – 5% der Patienten. Auch molekularbiologische Methoden (PCR) weisen für die Erregerdiagnostik der Neuroborreliose nur eine niedrige Sensitivität von 20–50% auf. In der Routinediagnostik übertrifft die Sensitivität des Grundprogramms der Liquordiagnostik deutlich die Sensitivität des spezifischen Erregernachweises.

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•		•
Zelldifferenzierung	•		
Blut-Liquor-Schranke			
• Gesamtprotein	•		•
• QAlbumin	•		•
Humorale Immunreaktion			
• Intrathekale IgG-Synthese	•		
• Intrathekale IgM-Synthese	•		

<ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 	•		
Laktat		•	
Glukose-Quotient		•	
AI	•	•	

Tabelle 15: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter in der Diagnostik der Neuroborreliose.

Literatur

Diener HC, Hacke W (Hrsg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Thieme 2002.

Tumani H, Nölker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology* 1995;45:1663-1670.

Wilske B et al.: Lyme-Borreliose. MiQ Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (früher: Verfahrensrichtlinien für die mikrobiologische Diagnostik) 12/2000.

Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.): Klinische Liquordiagnostik. Walter de Gruyter Verlag 2005.

Neuroloues

Die Neurosyphilis ist keine isolierte Infektion des ZNS, sondern eine spezifische Organmanifestation einer systemischen Infektionskrankheit. Zur Ausschlussdiagnostik reichen daher negative Serumbefunde aus. Liquoruntersuchungen sind dagegen zum Nachweis der Neuroloues unerlässlich. Sie müssen immer parallel im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Serumuntersuchung bewertet werden. Zu diesem Zweck müssen Liquor und Serum zeitgleich entnommen werden. Die serologische Diagnostik erfolgt nach dem Stufenschema Suchtest (TPHA, IgG-EIA), Bestätigungstest (FTA-Abs oder IgG-Immunoblot), Aktivitätsmarker (VDRL-Titer, FTA-Abs-IgM, IgM-EIA oder -Immunoblot). Die serologischen Untersuchungen können prinzipiell nicht unterscheiden zwischen der klassischen, sexuell übertragbaren Syphilis auf der einen Seite, und der endemischen Syphilis (Bejel), der Frambösie (Yaws) und der durch *T. carateum* verursachten Pinta auf der anderen Seite. Nur die sexuell übertragbare Syphilis ruft eine Neuroloues hervor. Klinische, anamnestische und epidemiologische Informationen müssen zur Differenzialdiagnose herangezogen werden. Die Abgrenzung gegenüber kreuzreagierenden Borrelienantikörpern gelingt mit Hilfe spezifischer Immunoblots mit hoher Zuverlässigkeit, während der FTA-Abs störanfälliger ist. Bei Verdacht auf eine ZNS-Manifestation einer Lues erfolgt die Einschätzung des Liquorflusses (Schrankenfunktion) wie üblich über den Albuminquotienten. Der Nachweis einer intrathekalen Treponemenantikörpersynthese wird v. a. durch die Bestimmung des intrathekal produzierten Treponema pallidum-Antikörper-Index ITpA geführt:

Treponemen-IgG: Gesamt-IgG (Liquor)

Treponemen-IgG: Gesamt-IgG (Serum)

Methodisch kommen Titerbestimmungen im TPHA- und FTA-Abs-Test in Frage, exakter wird die Bestimmung im quantitativen IgG-EIA unter Bezug auf eine Standardkurve. Als Normalwert des ITpA gilt 1,0, mit einem Streubereich von 0,5 bis 2,0. Werte über 3,0 gelten als beweisend für eine intrathekale Antikörpersynthese gegen Treponemen. Wird der ITpA mit Hilfe von Titerstufen berechnet, gilt aufgrund der höheren Ungenauigkeit erst ein Wert größer als 4 als Nachweis einer Neuroloues (www.dgn.org). In der isoelektrischen Fokussierung werden dann auch oligoklonale Banden im Liquor nachweisbar. Mit einem ausreichend sensitiven EIA-Test ist eine entsprechende Bestimmung des IgM-Quotienten möglich, der jedoch für die Diagnostik von untergeordneter Bedeutung ist. Selbst bei negativem oder grenzwertigem Antikörperindex kann jedoch die Diagnose einer wahrscheinlichen Neuroloues klinisch gestellt werden, wenn typische neurologische oder

psychiatrische Zeichen einer Tabes dorsalis oder einer progressiven Paralyse in Verbindung mit einer lymphozytären Pleozytose, einer gestörten Blut-Liquor-Schranke, eine intrathekale IgG-Synthese, der Nachweis von TPHA oder FTAabs im Serum und ein klinisches oder laborchemisches Ansprechen auf eine Penicillin-Therapie vorliegen (www.dgn.org). Dem Erregernachweis im Liquor mit Hilfe molekularbiologischer Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (PCR) kommt dagegen wegen seiner geringen Sensitivität nur eine untergeordnete Rolle zu (Hay, Moskophidis).

Der Nachweis einer intrathekalen Synthese von Treponemen-Antikörpern ist nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer floriden Neurosues. Auch bei ausgeheilten bzw. ausreichend therapierten Residualzuständen bleibt eine intrathekale Antikörpersynthese oft über viele Jahre, nicht selten lebenslang erhalten. Zur Beurteilung einer Krankheitsaktivität und Therapiebedürftigkeit sind deshalb neben Serumbefunden (VDRL, IgM) auch nicht Erreger-spezifische Kriterien wie die Zellzahl und –differenzierung im Liquor sowie die Schrankenfunktion heranzuziehen. Nach erfolgreicher antibiotischer Therapie sind Zellzahl und Schrankenfunktionsstörung innerhalb von Wochen bis Monaten rückläufig, VDRL und Treponem-IgM innerhalb eines Jahres (Marra).

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•		•
Zelldifferenzierung	•		
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 	• •		•
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 	• •	• •	
Laktat Glukose-Quotient		• •	
ItpA	•		

Im Serum: <ul style="list-style-type: none"> • TPHA • FTAabs • VDRL • Treponema pallidum IgG • Treponema pallidum IgM 			•
Im Liquor: <ul style="list-style-type: none"> • VDRL 			•

Tabelle 16: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter in der Diagnostik der Neuroloues

Literatur

DGN: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. www.dgn.org

RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Ratgeber für Ärzte: Syphilis (Lues)
www.rki.de (Erscheinungsdatum 1. 10. 2004)

H.-J. Hagedorn: Syphilis. In: MiQ, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik Nr. 16; Urban und Fischer Verlag, München und Jena, 2001.

F. Müller und H. J. Hagedorn: Syphilis. In: L. Thomas (Hrsg.) Labor und Diagnose; Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH Books Verlagsgesellschaft Frankfurt am Main, 5. Auflage, S.1232-1241 (1998)

P. Oschmann et al.: Immunoblot as a Diagnostic Tool in Neurosyphilis
 J Lab Med 21; 37-42 (1997)

Neuropsychiatrischer Lupus erythematosus

Der systemische Lupus erythematosus (SLE) erzeugt unter den Kollagenosen am häufigsten neuropsychiatrische Manifestationen. Das periphere Nervensystem wird in 10-20% der Fälle betroffen, wobei Neuropathien bei SLE überwiegend infolge einer Kleingefäßvaskulitis entstehen. Krankheitsmanifestationen im Zentralnervensystem (ZNS) sind bei 40-60% der SLE Patienten beschrieben und hinsichtlich der Pathogenese nur unvollständig verstanden. Von Bedeutung sind eine nicht inflammatorische Kleingefäßangiopathie, eine thrombophile Diathese, selten eine zerebrale Angiitis sowie auch das im Kontext mit SLE erhöhte Risiko für eine vorzeitige Arteriosklerose. Während SLE-assoziierte Serum-Autoantikörper, wie z.B. Antikörper gegen Cardiolipin und das Lupus anticoagulans für die erhöhte Thromboseneigung bzw. Antikörper gegen ribosomale P Proteine mit dem Auftreten von Psychosen in Verbindung gebracht werden, gibt es für eine pathophysiologische Bedeutung von Autoantikörpern mit Spezifität für neuronale Strukturen bisher keinen Beweis. Differentialdiagnostisch unbedingt zu berücksichtigen sind Infektionen des Nervensystem, insbesondere bei Patienten, die über lange Zeiträume oder dauerhaft mit Immunsuppressiva behandelt werden.

Diagnostisch wegweisend ist die bei SLE laborchemisch messbare allgemeine Entzündungskonstellation mit deutlicher Erhöhung von BSG und CRP in Verbindung mit Anämie, Leukopenie, Thrombopenie sowie erniedrigten Werten für C3, C4 und CH50 als Korrelat des mit der Krankheitsaktivität korrelierenden Komplementverbrauchs. Als sensitiver Laborparameter für Kollagenosen sind serologische antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisbar. ANA haben in der Immunfluoreszenz bei SLE bevorzugt ein homogenes Muster und ihre mittels ELISA detektierbare Feinspezifität ist bevorzugt gegen doppelsträngige DNA (ds-DNA), Histone und Sm-Antigene, seltener auch gegen andere nukleäre Antigene gerichtet (Wildemann 2006) gerichtet. Bei Verdacht auf SLE-assoziierte Psychosen kann die serologische Bestimmung von Antikörpern mit Spezifität für ribosomale P Proteine sinnvoll sein. Diese Antikörper werden bei einigen Patienten mit Psychosen gefunden und die Titer korrelieren mit der Krankheitsaktivität. Sie sind aber für Lupus-Psychosen nicht spezifisch (Jennekens und Kater 2002). Thromboembolische Schlaganfallsyndrome korrelieren mit diversen Phospholipidantikörpern (APL): Antikörper gegen Cardiolipin sowie das gegen Phospholipid-Protein Komplexe gerichtete Lupus anticoagulans kommen bei SLE in 20-55% der Fälle vor und gelten als Risikofaktor für ischämische Schlaganfallsyndrome und venöse Thrombosen. Eine Kausalität zwischen APL und zerebraler Ischämie bei SLE ist jedoch nicht zweifelsfrei erwiesen (Jennekens und Kater 2002).

Der Stellenwert der Liquoranalytik für die Diagnosesicherung des Neuro-SLE ist gering. Für die Diagnostik sind 5-10 ml Liquor und 5 ml einer parallel entnommenen Serumprobe ausreichend. Die Routineparameter können normal sein oder zeigen fakultativ eine leichte Pleozytose und eine Blut-Liquor-Schrankenstörung. Eine intrathekale IgG-Synthese wurde in variabler Frequenz beschrieben kommt in 17 bis 70% der Patienten mit diversen neuropsychiatrischen SLE-Manifestationen vor, oligoklonale Banden lassen sich in 25 bis 82% der Fälle aufzeigen (Wurster et al. 1996). In mehreren Studien wurden verschiedene Zytokine, Chemokine und Komplementfaktoren sowie Antikörper gegen ribosomale P Proteine im Liquor gemessen. Die diagnostische Relevanz dieser Parameter für die Diagnosesicherung eines Neuro-SLE ist mit Zurückhaltung zu werten, da in die Interpretation der Daten die Blut-Liquor-Schrankenfunktion nicht mit einbezogen wurde (Jacobi und Wildemann, im Druck). Interessant ist die Beobachtung, dass bei SLE Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen, aber nicht bei neurologisch unauffälligen Patienten, im Liquor als Korrelat neuronaler und astrozytärer Destruktion Neurofilamente und GFAP (gliales fibrilläres Astrozytenprotein) in erhöhten Konzentrationen nachweisbar sind (Trysberg et al. 2003). In Einzelfällen wurde bei Neuro-SLE eine intrathekale ANA-Synthese beschrieben, größere Untersuchungen hierzu stehen aus. Zur Differenzierung von Infektionen empfiehlt sich die additive Bestimmung von Procalcitonin im Serum.

Literatur

3. Wildemann B (2006). Systemische Vaskulitiden und Kollagenosen, 160-164. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber HO (Hrsg.) Neurologischer Labordiagnostik - Referenzreihe Neurologie. Thieme Verlag Stuttgart 2006
4. Jennekens FGI and Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatology 41: 619-630, 2006
5. Wurster U, Sailer M, Deicher H. Beteiligung des zentralen Nervensystems beim Lupus erythematosus: Eine diagnostische Herausforderung. J Lab Med 20: 497-499, 1996
6. Jacobi C und Wildemann B. Labordiagnostik von Kollagenosen unter besonderer Berücksichtigung neurologischer Manifestationen. J Lab Med (im Druck)
7. Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory disease of the central nervous system- value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. Acta Neurol Scand 2005;112:207-13.

8. Trysberg E, Nylen K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthr Rheum* 48: 2881-1887, 2003

Methode	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	●	○
Zelldifferenzierung	●	
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> ● Gesamtprotein ● Qalbumin 	● ●	○
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> ● Intrathekale IgG-Synthese ● Intrathekale IgM-Synthese ● Intrathekale IgA-Synthese ● Oligoklonale Banden 	● ● ● ●	○
Laktat	●	○
Glukose-Quotient	●	

Neurosarkoidose

Bei einer Beteiligung des Zentralnervensystems im Rahmen einer Neurosarkoidose kann es zu disseminierten Marklagerläsionen, Granulomen oder einem Meningitis-ähnlichen Bild kommen. Entsprechend unterschiedliche Liquorbefunde können angetroffen werden: So finden sich bei parenchymatösen Formen der Neurosarkoidose oft nur gering erhöhte, wenn nicht sogar normale Zellzahl, während bei der meningitischen Form bis zu mehrere 100/ μ l Zellen gefunden werden. Die Zelldifferenzierung ist überwiegend lymphozytär. Insbesondere bei den meningitischen Formen können das Gesamteiweiß und der Albumin-Quotient im Rahmen einer Blut-Liquor-Schrankenstörung bei bis zu 73% der Patienten erhöht sein (Jakobasch). Ein erniedrigter Glukose-Quotient und ein erhöhtes Liquor-Laktat finden sich in einem Teil der Fälle. Gelegentlich findet sich eine intrathekale Immunglobulinsynthese, typischerweise IgA, aber auch IgG oder eine 2- oder 3-Klassen-Reaktion (Reske). Oligoklonale Banden sind bei 37% der Patienten nachweisbar (Zajicek). Dabei sind die oligoklonalen Banden bei der Sarkoidose im Gegensatz zur Multiplen Sklerose Glukokortikoid-sensitiv. Damit kann der Liquorbefund bei der Neurosarkoidose von einem Normalbefund (etwa 30%) über unspezifische Veränderungen bis zu einem chronisch-entzündlichen Liquorsyndrom oder Befunden wie bei einer (tuberkulösen) Meningitis reichen (Tabelle 17). Umso bedauerlicher ist der Umstand, dass es keine zuverlässigen differenzialdiagnostischen Tests gibt. Eine gesicherte Neurosarkoidose lässt sich nur bioptisch diagnostizieren. Eine wahrscheinliche Neurosarkoidose kann angenommen werden, wenn neben typischen klinischen Zeichen eine systemische Sarkoidose gesichert ist und entzündliche Veränderungen im Liquor gefunden werden. In diesem Sinne verwertbare Befunde sind eine erhöhte Zellzahl, ein erhöhtes Liquoreiweiß oder eine intrathekale Immunglobulinsynthese (Zajicek).

Erhöhte Werte für Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) im Serum oder Liquor haben nur eine geringe Sensitivität von unter 30-50% für den Nachweis einer Neurosarkoidose (Zajicek, Oksanen). Ähnliches gilt für Lysozym. Die Quantifizierung von ACE wird dadurch weiter erschwert, dass sie bei bestimmten Genotypen höher ist (Homozygote für Allel D auf Chromosom 17) als bei Heterozygoten oder bei fehlendem D-Allel. Die Interpretation der ACE-Aktivität in Unkenntnis des Genotyps muss also zwangsläufig unpräzise sein (Schurmann). Im Serum zeigt sich eine bessere Sensitivität von löslichem Interleukin (IL)2-Rezeptor für den Nachweis einer Sarkoidose. Löslicher IL2-Rezeptor lässt sich auch im Liquor nachweisen und korreliert mit der Aktivität einer Neurosarkoidose (Petereit, Manuskript in Vorbereitung). Auch eine Abgrenzung zu Erreger-bedingten Meningitiden und neuroimmunologischen Krankheitsbildern scheint mit Hilfe des löslichen IL2-Rezeptors im Liquor möglich zu sein.

Der Nachweis einer Erhöhung des CD4/CD8-Quotienten im Liquor setzt eine Immunzytochemie oder Durchflusszytometrie der Liquorzellen voraus und wird immer wieder als typischer Befund diskutiert. Die Sensitivität und Spezifität dieser Methode in der Diagnostik der Neurosarkoidose ist allerdings noch nicht etabliert.

Methode	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	●	○
Zelldifferenzierung	●	
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> ● Gesamtprotein ● Qalbumin 	● ●	
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> ● Intrathekale IgG-Synthese ● Intrathekale IgM-Synthese ● Intrathekale IgA-Synthese ● Oligoklonale Banden 	● ● ● ●	
Laktat	●	
Glukose-Quotient	●	
ACE im Liquor	●	
sIL2-Rezeptor im Liquor	○	○

Tabelle 17. Wertigkeit verschiedener Liquorparameter in der Diagnostik der Neurosarkoidose.

Literatur

Jakobasch E, Reichmann H. Neurosarkoidose. In: Kirsten D, Magnussen H. Sarkoidose Update 2000. Interpneu Verlag. ISBN 3-8311-1194-4

Oksanen V. Neurosarcoidosis: Clinical presentation and course in 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1986; 73:283-90.

Reske D, Petereit HF. Differential diagnosis of chronic inflammatory diseases of the central nervous system. Cerebrospinal fluid diagnosis and immunological parameters. *Nervenarzt*. 2004; 75: 945-52.

Schurmann M. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in patients with pulmonary sarcoidosis: impact on disease severity. *Am J Pharmacogenomics* 2003;3:233-43.

Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, Scadding JW, Thompson EJ, Chamoun V, Miller DH, McDonald WI, Mitchell D. Central nervous system sarcoidosis – diagnosis and management. *Q J Med* 1999;92:103-117.

Neurotuberkulose

Die Tuberkulose des zentralen Nervensystems ist keine isolierte, eigenständige Infektionskrankheit, sondern die spezifische Organmanifestation einer systemischen Erkrankung. Der Infektionsweg ist praktisch immer hämatogen, von einem Streuherd (Lunge, Intestinum) ausgehend. Zusätzlich zur Liquordiagnostik einer Neurotuberkulose müssen deshalb immer die bekannten Untersuchungen zum Nachweis bzw. Ausschluss einer systemischen Tuberkulose mit herangezogen werden. Ergänzend sollten Untersuchungen zum Erfassen einer evtl. zugrundeliegenden genetischen, infektiösen oder anderweitig erworbenen Immunschwäche angestrebt werden.

Die spezifische Liquordiagnostik umfasst die üblichen Basisuntersuchungen wie Gesamteiweiß, Zellzahl, Zelldifferenzierung, Glucose und Laktat. Typische Befunde sind massiv erhöhtes Eiweiß, eine mäßige, überwiegend lymphozytäre Zellzahlerhöhung mit lymphozytär oder gemischtzelligem Zellbild, sowie eine erniedrigte Liquorglukose (Liquor/Blut < 0,5) bei erhöhtem Liquorlaktat. Bei der Bewertung der Albumin- und Immunglobulin-Quotientendiagramme, die parallel aus Liquor und Serum erstellt werden, gelten eine deutliche Einschränkung des Liquorflusses (Schrankenfunktionsstörung) sowie eine intrathekale IgA-Synthese (QIgA > QIgG) als charakteristisch. Auch oligoklonale IgG-Banden können nachweisbar sein, besonders in fortgeschrittenen Fällen. Die Bestimmung von Tuberkulose-Antigen, Tuberkuloseantikörpern bzw. eines spezifischen Antikörperindex sind keine etablierten und validierten Methoden und daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht angezeigt.

Die wichtigsten Liquoruntersuchungen gelten dem Erregernachweis. Sie sind zwingend zum Nachweis einer Neuro-Tuberkulose erforderlich. Aus dem Sediment von nicht weniger als 6 ml Liquor wird eine Spezialfärbung auf säurefeste Stäbchen vorgenommen. Wegen der meist nur sehr geringen Erregerdichte ist großer Wert auf eine ausreichend lange Mikroskopierzeit (mindestens 30 Minuten) zu legen. Zusätzlich wird die mikrobiologische TBC-Kultur ebenfalls aus etwa 5 – 6 ml Liquor auf mindestens zwei festen und einem flüssigen Nährmedium angesetzt und für wenigstens acht, besser zwölf Wochen bebrütet. Ergänzend sollte der Nachweis von mykobakterieller Nukleinsäure mit molekularbiologischen Amplifikationstechniken (PCR) aus weiteren 5 ml Liquor herangezogen werden, um die Nachweisempfindlichkeit zu erhöhen. Die Sensitivität der verschiedenen Methoden ist leider gering: Im Falle der Mikroskopie nach Ziehl-Neelsen weniger als 10% und bei kultureller Erregeranzucht weniger als 20%. Am sensitivsten ist die PCR mit maximal 50% Sensitivität bei repetitiven Untersuchungen [Schmutzhardt 2000].

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•		•
Zelldifferenzierung		•	
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 	• •		• •
Humorale Immunreaktion <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 		• • • •	
Laktat	•		•
Glukose-Quotient	•		•
Mikroskopischer Erregernachweis	•		•
Kultureller Erregernachweis	•		•
PCR	•		•

Tabelle 18: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter in der Diagnostik der Neurotuberkulose

Literatur

N.N.: RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Ratgeber für Ärzte: Tuberkulose
www.rki.de (Erscheinungsdatum 1. 3. 2002)

DIN 58943 Tuberkulosedagnostik; DIN 58969-12 Tuberkulose-PCR

E. Kniehl et al. Tuberkulöse Meningitis. In: MiQ 17 Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik: Infektionen des Zentralnervensystems

Urban und Fischer Verlag, München 2001

R. Kuchler et al. Tuberkulose. In: MiQ 5 Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1998

G. E. Thwaites et al. Diagnosis of Adult Tuberculous Meningitis by Use of Clinical and Laboratory Features

Lancet 360: 1287-1292 (2002)

G. E. Thwaites et al. Improving the Bacteriological Diagnosis of Tuberculous Meningitis

J Clin Microbiol 42: 378-379 (2004)

Schmutzhardt E (2000) ZNS-Tuberkulose und ZNS-Kryptokokkose. In: Schmutzhardt E (Hrsg.) Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S 87-101

Radikulitis

Hinweis: Die Polyradikulitis Guillain- Barré, die Neuroborreliose und die Facialisparesie sind mit gesonderten Einträgen abgehandelt.

Zu den Radikulitiden gehören Entzündungen der lumbalen oder cervicalen Nervenwurzeln, aber auch der Hirnnerven. Sie können durch eine Liquoruntersuchung von Radikulopathien mit nicht entzündlichen Ursachen, wie Bandscheibenvorfällen, degenerativen Veränderungen (z. B. Spondylarthrose), Raumforderungen (Tumor, Blutung) und sog. pseudoradikulären Schmerzen bei orthopädischen Problemen (z. B. Coxarthrose) abgegrenzt werden. Radikulopathien im Rahmen eines Diabetes mellitus können die für diese Erkrankung charakteristische leichte Schrankenstörung zeigen.

Radikuläre Schmerzen sind häufig das einzige Symptom einer frühen Neuroborreliose. Nicht selten kommt es in dieser Situation zunächst zu der Fehldiagnose Bandscheibenvorfall und mitunter auch zu entsprechenden, vorhersehbar jedoch erfolglosen, Operationen (Berthele et al., 2004). Erst wenn im weiteren Verlauf gegebenenfalls typische Hirnnervenausfälle (zu 80% N. facialis) hinzukommen und das Bild einer Meningopolyradikulitis (M. Bannwarth) komplettieren, drängt sich klinischerseits der Verdacht auf eine Neuroborreliose auf. Obwohl die klinischen Merkmale einer Meningitis (Fieber, Kopfschmerzen, Meningismus) fehlen, zeigt der Liquor schon bei der frühen Neuroborreliose das klassische Bild mit einer Pleozytose bis 500 Zellen/ μ l, ausgeprägter Schrankenstörung und intrathekalen Immunglobulinsynthese mit oligoklonalen Banden und IgM Dominanz.

Als weitere seltenere bakterielle Erreger bei Radikulitiden sind Treponema pallidum, Mycoplasma pneumoniae und Brucellen zu nennen. Gleichmaßen sind spinale Abszesse und Spondylodiscitis auszuschließen. Virale Radikulitiden werden vor allem durch VZV und HSV, seltener durch EBV und CMV verursacht.

Methode	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•	
Zelldifferenzierung	•	
Blut-Liquor-Schranke <ul style="list-style-type: none">• Gesamtprotein• Qalbumin	• •	

Humorale Immunreaktion		
• Intrathekale IgG-Synthese	•	
• Intrathekale IgM-Synthese	•	
• Intrathekale IgA-Synthese	•	
• Oligoklonale Banden	•	
Laktat	○	
Glukose-Quotient	○	
AI	•	•
PCR	•	•

Tabelle 19: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter für die Diagnostik und Therapie der Radikulitis

Literatur

Berthele A., Tölle TR: Schmerzen bei Neuroborreliose. MMW-Fortschr Med 2004; 146 (29-30): 671- 676

Subarachnoidalblutung

Trotz moderner bildgebender Verfahren kommt der Liquoranalytik in der Diagnostik einer Subarachnoidalblutung zumindest eine ergänzende Bedeutung zu. Dies betrifft insbesondere kleinere oder ältere Blutungen, die im CT nicht erkannt werden (ca. 10-20% der Fälle), ferner ggf. auch eine Altersabschätzung, wenn mehrere Blutungsereignisse vermutet werden bzw. eine Nachblutung erkannt werden soll, darüber hinaus das Erreichen einer möglichst hohen Ausschlusswahrscheinlichkeit bei nicht erklärbaren Kopfschmerzsyndromen. Die diagnostische Beurteilung muss dabei einerseits die Möglichkeit einer artifiziell blutigen Punktion mit entsprechender Verfälschung der Befunde sowie andererseits die starke Stadienabhängigkeit der zu erwartenden Liquorveränderungen ins Kalkül ziehen.

	< 12 h	12 h – 3 d	>3d
Reizpleoztose	+++	++	+
Erythrozyten	+++	++	+
Oxy – Hb	+	+++	+
Erythrophagen	+	++	
Bilirubin	(+)	++	+++
Siderophagen		+	++
Ferritin	+	++	+++
Hämatoidinkr.		(+)	++

Tabelle 20. Zeitlicher Verlauf verschiedener Liquorbefunde nach SAB

Für den Fall, dass der Punkteur eine traumatische Punktion annehmen muss bzw. eine ungleichmäßige blutige Tingierung des Liquors beobachtet, sollten 5-10 ml in 3 Röhrchen zur getrennten Zell- und Erythrozytenzählung abgenommen werden (sog. 3-Gläser-Probe), sowie zeitgleich auch 5 ml Serum und EDTA-Blut. Umgekehrt kann bei typischer Kopfschmerzanamnese oder gar Blutnachweis im CT ein gleichmäßig blutiger Liquor bereits ausreichen, um in der Notfallsituation die Diagnose SAB ausreichend zu belegen und z.B. von einer Meningitis abzugrenzen; die Xanthochromie ist jedoch ein unsicheres Kriterium und insbesondere bei Vorliegen einer deutlichen Schrankenstörung nicht verwertbar. In allen Zweifelsfällen ist somit weitere Diagnostik erforderlich (Differenzielle Zell- und

Erythrozytenzählung im Vergleich zum peripheren Blut, Zytologie ggf. im Vergleich zum Differentialblutbild, Ferritin).

Die Sensitivität insbesondere der zytologischen Befunde und deren Unterscheidbarkeit von einer artifiziellen Blutkontamination ist entscheidend stadienabhängig.

Die initiale, überwiegend granulozytäre Reizpleozytose ist nur durch Vergleich mit dem Blutbild sicher von einer lediglich passiven Verschleppung von Leukozyten zu unterscheiden.

Die Erythrophagozytose beginnt mit ortsständigen Monozyten bzw. Makrophagen nach ca. 3-4 h und erreicht nach Einwanderung weiterer Zellen nach 12-24 h ihren Höhepunkt, vereinzelt bei „Phagozytosehemmung“ auch deutlich später. Dies ist zu berücksichtigen, wenn in Ausnahmefällen die Diagnose einer frischen, CT-negativen SAB vom Nachweis dieser Erythrophagozytose entscheidend abhängt, was jedoch durch die insgesamt sensitivere Ferritinbestimmung wieder relativiert wird, die allerdings in den ersten 3 Tagen in Einzelfällen ebenfalls noch diagnostisch falsch-negativ sein kann. Mit Abbau des Hämoglobins wird überschüssiges Eisen in seine Speicherformen Ferritin und Hämosiderin überführt, was spätestens nach 3-4 Tagen zu einem zweiten kräftigen Ferritinanstieg sowie dem Auftreten von Siderophagen führt; Hämatoidinkristalle treten gehäuft nach ca. 1 Woche auf. Zu diesem Zeitpunkt ist dann der Erythrozyten- und Granulozytenanteil bereits stark abgefallen; Siderophagen und Ferritinanstieg können über die Resorption der Blutung hinaus Wochen bis Monate persistieren. Insgesamt erweist sich Ferritin als der sensitivste Blutungsmarker (ca. 98% bei 15 ng/ml; Spezifitätsniveau 95%) und ist damit vor allem auch für die Ausschlussdiagnostik geeignet; die Zytologie erhöht die differential-diagnostische Spezifität. (z.B. Abgrenzung von hämorrhagischen Entzündungen, Tumorblutungen) und ermöglicht eine Altersabschätzung und ggf. das Erkennen einer Rezidivblutung.

Charakteristische, wenn auch unspezifische Begleitphänomene sind eine ausgeprägte Blut/Liquor-Schrankenstörung und ein anaerober Glucosestoffwechsel.

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl		●	
Zelldifferenzierung	●	●	●
Blut-Liquor-Schranke			
● Gesamtprotein		○	
● Qalbumin		○	
Humorale Immunreaktion			
● Intrathekale IgG-Synthese		○	

<ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 		○	
Laktat		○	
Glukose-Quotient		○	
Liquor nativ	•		•
3-Gläser-Probe		•	
Ferritin	•		•

Tabelle 21: Wertigkeit verschiedener Liquorparameter für die Diagnose einer SAB

Literatur

Felgenhauer K, Beuche W: Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Thieme Verlag Stuttgart 1999

Kluge H, Wieczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte O: Atlas der praktischen Liquorzytologie. Thieme Verlag Stuttgart 2005

Wick M., Wick Marianne, Pfister H.W.: Ferritin and iron metabolism in cerebrospinal Fluid (CSF) after subarachnoid hemorrhage (SAH), Clin.Chem.Lab.Med.1999; 37: Suppl.77

Zettl U, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.): Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl., Walter de Gruyter Verlag Berlin New York 2005

Ventrikulitis

Vor allem bei externen Ventrikeldrainagen stellt sich häufig die Frage nach einer Infektion der Ventrikelräume. Typische Befunde sind eine granulozytäre Pleozytose mit Erhöhung von Liquoreiweiß, ev. auch –laktat. Dabei ist der lumbale Liquor bei der Frage nach einer Shunt-assoziierten Ventrikulitis wesentlich weniger aussagekräftig als ventrikulärer Liquor (Schmutzhardt). Nicht-granulozytäre Pleozytosen können bei chronischen Reizzuständen als Antwort auf die Liquordrainage oder aber in den Liquorraum instillierte Medikamente beobachtet werden. Typisch für eine Fremdkörperreaktion sind Makrophagen und Eosinophile im Liquor. Idealerweise lassen sich die verursachenden Erreger, am häufigsten (65-85% Gram-positive Haufenkokken, im Grampräparat mikroskopisch nachweisen (Schmutzhardt). Für die Kontrolle des Therapieerfolges werden wiederholte Zellzählungen notwendig. Bei der Bestimmung von Gesamteiweiß und Albumin-Quotient ist zu beachten, dass die Normalwerte im Ventrikel niedriger liegen als im lumbalen Liquor (Kluge). Der Umrechnungsfaktor für den Albumin-Quotienten im Ventrikelliquor beträgt 0,4 (Reiber). Schwierigkeiten ergeben sich bei den oft massiv Blut-kontaminierten Liquorproben in der Abgrenzung zwischen einer granulozytären Pleozytose durch die Blutkontamination und einer echten granulozytären Pleozytose als Antwort auf die Keimbesiedlung. Hier ist es hilfreich, das Verhältnis von Leukozyten zu Erythrozyten im Liquor und im Vollblut zu vergleichen. Der sogenannte Zellindex wird als Quotient aus dem Leukozyten-Quotienten (Liquor:Blut) und dem Erythrozyten-Quotienten (Liquor:Blut) gebildet (s. Tabelle 22). Werte größer 4 sprechen für eine beginnende Ventrikulitis (Schmutzhardt). Auf eine sterile Liquorentnahme ist größter Wert zu legen, um nicht durch eine Kontamination fälschlicherweise eine Infektion der Ventrikel mit Bakterien vorzutäuschen. Um eine Beurteilung der zellulären Bestandteile zu erlauben, empfiehlt es sich, die ersten 3-5 ml aus der Drainage zu verwenden.

Leukozyten im Liquor x Erythrozyten im Blut	

Leukozyten im Blut x Erythrozyten im Liquor	
< 4	> 4
Blutbeimengung	Blutbeimengung + Ventrikulitis

Tabelle 22. Berechnung und Aussage des Zellindex

Methode	Diagnose sichernd	Diffdg. relevant	Therapie entscheidend
Zellzahl	•		•

Zelldifferenzierung		•	
Blut-Liquor-Schranke			
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtprotein • Qalbumin 	•	•	
Humorale Immunreaktion			
<ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale IgG-Synthese • Intrathekale IgM-Synthese • Intrathekale IgA-Synthese • Oligoklonale Banden 			
Laktat	•		
Glukose-Quotient			
Mikroskopischer Erregernachweis	•		

Tabelle 23. Wertigkeit verschiedener Liquorparameter bei der Diagnostik der Ventrikulitis.

Literatur

Kluge H, Kalff R: Besonderheiten des Ventrikelliquors. In: Zetzl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.) Klinische Liquordiagnostik. De Gruyter Verlag Berlin 2005.

Reiber H: Proteindiagnostik. In: Zetzl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.) Klinische Liquordiagnostik. De Gruyter Verlag Berlin 2005.

Shuntassoziierte Ventrikulitis. In: Schmutzhardt E: Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Thieme Verlag Stuttgart 2000.

Anhang

Glossar

ACE Angiotensin Converting Enzyme
ADEM Akut demyelinisierende Enzephalomyelitis
AI Antikörperindex
BLS Blut-Liquor-Schranke
CD Cluster of Differentiation
CD4
CD8
CMV Zytomegalovirus
EBV Epstein Barr Virus
EIA Enzymimmunoassay
ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay
FTA abs
GBS Guillain-Barré-Syndrom
HSV Herpes simplex Virus
Ig Immunglobulin
ITpA
OKB Oligoklonale Banden
PCR Polymerasekettenreaktion
Q_{Alb} Albumin-Quotient
MS Multiple Sklerose
NAT Nukleinsäure-Amplifikationstechnik
NMO Neuromyelitis optica
TPHA Treponema pallidum Hämagglutinationstest
VDRL
VZV Varizella zoster Virus
ZNS Zentralnervensystem

Tabelle 24. Normalwerte

Parameter	Referenzbereich	Einheit
β-Amyloid	> 640 (laborinterne Referenzwerte beachten)	ng/l
Albumin-Quotient	Altersabhängig *	
Antikörper-Index	< 1,5	

Gesamteiweiß	150 – 450	mg/l
Glukose-Quotient	> 0,6	
Laktat	1,2 – 2,1	mmol/l
Tau	< 250 (laborinterne Referenzwerte beachten)	ng/l
Zellzahl	<5,0	/µl
Zellbild	Lymphomonozytär (Monozyten < 30%)	

Für den oberen Grenzwert des Albumin-Quotienten kann näherungsweise die folgende Formel herangezogen werden: $Q_{\text{Alb}} < (4 + \text{Alter}/15) \times 10^{-3}$

Weiterführende Literatur:

Klinische Liquordiagnostik. Zettl U, Lehmitz R, Mix e (Hrsg.) De Gruyter Verlag Berlin 2. Auflage

Neurologische Labordiagnostik. Wildemann B, Oschmann P, Reiber H (Hrsg.) Thieme Verlag Stuttgart 2006

Felgenhauer K, Beuche W: Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Thieme Verlag Stuttgart 1999

Kluge H, Wiczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte O: Atlas der praktischen Liquorzytologie. Thieme Verlag Stuttgart 2005

Zettl UK, Tumani H. Cerebrospinal fluid and multiple sclerosis. Blackwell Publishing, Oxford 2005.

Reiber H: Liquordiagnostik. In: Thomas L (Hrsg.) Labor und Diagnose, TH Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt 2005. 6. Auflage

Diener HC, Hacke W (Hrsg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Thieme 2002