

Mitgliederrundbrief

3 / 2002

Jahrestagung der DGLN, 15./16.11.2002, Berlin - Unterlagen

Fachqualifikation Liquordiagnostik – Liquor-Zertifikat der DGLN

Qualitätskontrolle - RiLiBÄK

Web-Version
Redaktion : Reiber/Hoffmann

30.10.02

Liebe Kolleginnen, Liebe Kollegen!

Die vorliegenden Mitteilungen (3/2002) zeigen Ihnen, dass auch in der DGLN einiges passiert ist seit dem letzten Mitgliederrundbrief (2/2000):

Fachkunde Liquordiagnostik. Der erweiterte Vorstand hat die Aachener Empfehlungen zur Fachkunde Liquordiagnostik in die Tat umgesetzt, und nach Gesprächen mit Vertretern der DGN und Beschlüsse beider Vorstände, können wir Ihnen nun die gültige Fassung vorlegen. Es gibt eine Weiterbildungskommission aus vier Neurologen und vier Naturwissenschaftlern, die unter Vorsitz von Dr. Manfred Uhr, München, Ihre Anträge auf Erwerb der Fachkunde oder der Ausbildungsberechtigung in einem qualifizierten Labor bearbeiten wird.

Wir werden die praktischen Fragen dazu auf der Jahrestagung in Berlin behandeln.

Sie können ab sofort Ihren Antrag stellen, die Antragsformulare liegen bei. Beachten Sie, dass es für langjährige Liquor-Diagnostiker eine Übergangsregelung gibt! Zögern Sie nicht, die Relevanz des **Liquor-Zertifikats der DGLN** steigt mit der Zahl der Inhaber dieser Qualifikation!

RiLiBÄK. Mit der inzwischen eingeführten neuen Richtlinie ist zwar zum ersten Mal die Liquor-Analytik aufgenommen worden, aber de facto ist dies ein Beitrag zur Verschlechterung der bestehenden Praxis. Das Protest-Schreiben der DGLN- und DGN-Vorsitzenden an die Bundesärztekammer liegt an, zusammen mit einem Artikel aus den Dade-Behring News und einem Manuskript eines internationalen Konsenses zur Qualitätskontrolle in der Liquor-Proteinanalytik.

INSTAND wird auch weiterhin im Ringversuch, unterstützt durch die Selbstverpflichtung eines Großteils der Teilnehmer, an der **Priorität der Bewertung von Quotienten** festhalten.

Mitgliederzahl. Erfreulicherweise ist die Zahl der Mitglieder der DGLN weiter gestiegen (**266**), was wir als eine Bestätigung für die Notwendigkeit unserer Berufs-politischen und Wissenschafts-fördernden Arbeit betrachten. Die immer noch niedrigsten Beiträge unter den bekannten Fachgesellschaften sollten es Ihnen leicht machen, eine Kollegin, Kollegen oder auch technischen Mitarbeiter als neues Mitglied zu werben.

Langsam vollzieht sich ein Generationswechsel in der Gruppe derer, die Verantwortung oder, genauer gesagt, Arbeit in unserer Gesellschaft übernommen haben. Emeritierung, Ruhestand (Prof. Kluge, Prof. Kleine, Dr. Linke) oder Tod (Prof. Felgenhauer, s. Nachruf) machen die Zeitlichkeit auch im Leben einer Fachgesellschaft sichtbar.

Dies sollte auch ein **Aufruf an Sie** sein, zu überprüfen ob Sie eine der aufgelisteten Aufgaben unserer Gesellschaft übernehmen wollen oder im erweiterten Vorstand mitarbeiten wollen.

Jahrestagung in Berlin (15/16.11.02). Treffen Sie eine **last minute** Entscheidung nach Berlin zur Jahrestagung der DGLN zu kommen, wenn Sie dies nicht schon ohnehin geplant hatten. Programm und Unterlagen liegen bei. Die Teilnahme ist kostenlos (Evas Idealismus, Ihr Mitgliedsbeitrag und Spenden machen es möglich!)

Mit herzlichen Grüßen
Ihre Vorstandsmitglieder
Reiber, Oschmann, Kühn, Wick

INHALTSVERZEICHNIS	3
Richtlinien für die Ausbildung und den Erwerb der Fachqualifikation Liquordiagnostik (Liquor-Zertifikat der DGLN)	4
Richtlinien Weiterbildung/Befähigungsnachweis	7
Anerkennung eines Liquorlabors als Ausbildungslabor der DGLN	10
Übergangs-Regelungen Fachqualifikation und Ausbildungsberechtigung	11,12
Weiterbildungskommission	12
Beispiel eines DGLN-anerkannten Laborkursprogrammes (IBA)	14
Qualitätskontrolle – Verbesserung von RiliBÄK	15
Schreiben an die Bundesärztekammer	16
Korrektur- und Erweiterungs-Vorschlag zur Anlage 1b	17
Selbstverpflichtungserklärung der RV-Teilnehmer	18
Internationaler Konsens zur QC für Proteinanalytik	19
Bericht zu den Vorstandsaktivitäten	27
Aufgaben-Liste der DGLN!!! Aufruf zur Mitarbeit	28
Vorstand und erweiterter Vorstand der DGLN – Adressen	29
Sollwert Labors der DGLN	30
Termine / Web-Adressen	31
Nachruf zum Tod von Prof. Klaus Felgenhauer	32

Redaktion

Prof. Dr. Hansotto Reiber
Karin Hoffmann

Neurochemisches Labor
Robert-Koch-Str. 40
D – 37075 Göttingen

Tel: +49-551/39 66 19
Fax: +49-551/39 20 28
hreiber@med.uni-goettingen.de

Richtlinien

für die Ausbildung und den Erwerb der Fachqualifikation Liquordiagnostik (Liquor-Zertifikat der DGLN)

Es ist wesentliches Ziel dieser Richtlinien, zu einheitlicherer Qualität in der Liquordiagnostik und klinischen Neurochemie beizutragen und im Interesse einer qualifizierten laborgestützten Diagnostik neurologischer Erkrankungen die dazu notwendigen Voraussetzungen zu schaffen.

Die Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. (DGLN) als kooptiertes Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) hat in Zusammenarbeit von Naturwissenschaftlern und Neurologen mit Erfahrung in der Liquordiagnostik die folgenden Richtlinien entwickelt. Diese wurden mit den Mitgliedern der DGLN, mit dem erweiterten Vorstand der DGLN und mit Mitgliedern des Vorstands der DGN entwickelt und diskutiert. Diese Richtlinien wurden am 08.03.2002 vom Vorstand der DGLN beschlossen und vom Vorstand der DGN bestätigt (9/02).

Die DGLN führt die Aufgaben, die mit den Richtlinien verbunden sind, durch, spricht sie aber mit dem Vorstand der DGN ab, um die Relevanz der Liquordiagnostik für die Differentialdiagnose neurologischer Erkrankungen zu sichern.

Grundsätzlich regeln diese Richtlinien den Erwerb der Fachqualifikation (Liquor-Zertifikat) für alle in der Liquordiagnostik tätigen MedizinerInnen und NaturwissenschaftlerInnen aus der Chemie, Biochemie oder Biologie mit einem abgeschlossenen Hochschulstudium. Eine Harmonisierung mit entsprechenden Teilen der Ausbildungen in klinischer Chemie und in Labormedizin wäre begrüßenswert und wird durch Kooperation mit diesen beiden Fachgesellschaften angestrebt. Die hier genannten Voraussetzungen für die Führung eines Ausbildungslabors für Liquoranalytik könnten auch eine Hilfe bei der Formulierung der Richtlinien für die Akkreditierung von medizinischen Labors für die entsprechenden Organisationen darstellen.

Die Richtlinien regeln:

- Aufgaben und Zusammensetzung der Weiterbildungskommission der DGLN
- Erwerb der Fachqualifikation Liquordiagnostik
- Ausbildungsinhalte für die Fachqualifikation Liquordiagnostik (Anlage I)
- Bestätigung der Ausbildungsqualifikation und Benennung qualifizierter Ausbildungslabors für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie
- Laborkurse (Anlage II)
- Übergangsbestimmungen

I. Weiterbildungskommission der DGLN

Der Vorstand (nach Beratung unter Einbeziehung des erweiterten Vorstandes) beruft mindestens 8 Mitglieder für die Weiterbildungskommission der DGLN. Die Hälfte der Mitglieder soll eine Hauptausbildung in Biochemie, Biologie, Chemie, klinischer Chemie oder Labormedizin haben. Die andere Hälfte der Kommissionsmitglieder sollen Neurologen sein, wobei einer gleichzeitig als Mitglied in der Fortbildungskommission der DGN mitarbeitet. Die Kommission benennt eines ihrer Mitglieder zur/zum Vorsitzenden. Mindestens ein Mitglied sollte auch Mitglied des Vorstandes der DGLN sein.

Die Kommission befindet in allen Fragen zu

1. Bescheinigung der Fachqualifikation
2. Bescheinigung der Ausbildungsqualifikation
3. Benennung qualifizierter Ausbildungslabors
4. Prüfungsordnung/Prüfungskommission

II. Erwerb der Fachqualifikation Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie

Die Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. überprüft auf Antrag, ob die Bedingungen für den Erwerb der Fachqualifikation in Liquordiagnostik erfüllt sind und erteilt ein Liquor-Zertifikat.

Der **Antrag** kann entweder an den Vorstand der DGLN (Sekretär) oder an den Vorsitzenden der Weiterbildungskommission gesandt werden. Die DGLN vermittelt auf Anfrage detaillierte Informationen, u.a. auch über die Kosten des Verfahrens (Prüfungsaufwand), Geschäftsordnung der Kommission oder aktuelle Kursangebote (www.dgln.de).

Voraussetzungen für die Anerkennung der Fachqualifikation in Liquordiagnostik:

1. Nachweis eines abgeschlossenen Hochschulstudiums der Biochemie, Biologie, Chemie oder der Medizin
2. Hinreichende Laborpraxis (siehe Anlage I), die in einem der qualifizierten Labors (siehe III.) oder mit Einzelnachweis in unterschiedlichen Labors erworben wurde
3. Kenntnisse über die Relevanz der Liquoranalytik im Rahmen allgemeiner neurologischer Diagnostik. Hospitation in einer neurologischen Klinik für wenigstens vier Wochen (kann über größeren Zeitraum aufgeteilt werden)
4. Erfolgreiche Teilnahme an einem mehrtägigen Laborkurs, bei dem u.a. die Beurteilung von Liquorbefunden trainiert und geprüft wurde (Anlage II)
5. Erfolgreiche Teilnahme an einem Kurs für Liquorzytologie mit Zertifikat (Anlage II)
6. Nachweis der Teilnahme an mindestens 2 labordiagnostikorientierten Kursen, die die klinische Relevanz der Analytik vermitteln (Anlage II)
7. Grundkenntnisse über allgemeine Labordiagnostik: Alle für die Neurologie relevanten Verfahren, die vor allem die Blutanalytik betreffen, z. B. Tumormarker, Autoantikörper, Thrombophilie marker, Sepsismarker, molekularbiologische Techniken etc.
8. Theoretische Kenntnisse (siehe Anlage I), die im Rahmen einer Prüfung durch die Prüfungskommission der DGLN geprüft werden:
 - Relevante Analysenmethoden
 - Anatomie und Physiologie als für die Interpretation der Liquoranalytik notwendige Grundlagen
 - Zytologie
 - Neuroimmunologie
 - Medizinisch-neurologische Kenntnisse, die für eine krankheitsbezogene Interpretation der Liquordatenmuster nötig sind (Anlage I)

III. Qualifizierte Laboratorien für die Ausbildung in Liquordiagnostik

Die Ausbildungsqualifikation eines Liquorlabors hängt von der **Ausbildungsqualifikation des Antragstellers** und der **Qualifikation des Labors** ab.

a) Ausbildungsqualifikation des Leiters

Die Ausbildungsberechtigung wird ad personam für zunächst 5 Jahre erteilt und auf Antrag jeweils um 5 Jahre verlängert.

Die mehrjährige Tätigkeit in einem Liquorlabor, das die Voraussetzungen eines Ausbildungslabors erfüllt, ist Grundvoraussetzung für die Ausbildungsqualifikation. Das sind mindestens 3 Jahre nach Erwerb der Fachqualifikation Liquordiagnostik mit mehr als 3000 beurteilten Liquores. Die einschlägige wissenschaftliche Tätigkeit (Publikationen, Vorträge auf Fachtagungen, Promotion oder Habilitation) und die Teilnahme an Weiterbildungs- und Fachtagungen oder Laborleitertreffen der Fachgesellschaften sollte dokumentiert werden (siehe auch Übergangsregelung).

b) Voraussetzungen für ein qualifiziertes Ausbildungslabor für Liquordiagnostik

Das Labor sollte einen jährlichen Probendurchgang von ca. 1000 Liquor- und Serumpaaren haben und das folgende Grundprogramm (evtl. in Zusammenarbeit mit anderen Laboratorien) durchführen:

- Visuelle Inspektion
- Zytologie: Bestimmung der Zellzahl und Durchführung einer Zelldifferenzierung
- Proteinanalytik: Gesamteiweiß im Liquor. Albumin, IgG, IgA, IgM in Liquor und Serum
- Isoelektrische Fokussierung zum Nachweis oligoklonalen IgG's
- Nachweis erregerspezifischer Antikörper in Liquor und Serum (ELISA, Antikörper-Index)
- Laktat
- Zusammenfassung der oben genannten Parameter in einem integrierten Gesamtbericht mit Interpretation
- Fallgerechte Einbeziehung weiterer spezieller Parameter. Dies ist je nach Labor variabel, z.B. Tumormarker, Demenzmarker, Tumorzytologie, PCR für neurotrope Erreger, allgemeine Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen, etwa Coeruloplasmin und Kupfer für Morbus Wilson.
- Interne und externe, fachgerechte Qualitätskontrolle. Für die externe Qualitätskontrolle muss an einem Ringversuch teilgenommen werden, der, über die unzureichenden Bedingungen von Rilibäk hinaus, auf der Basis von Liquor/Serum -Quotienten prüft (Publikation der DGN/DGLN).

Die interpretierende Zusammenfassung aller Daten des Grundprogrammes ist eine wesentliche Voraussetzung für die Anerkennung als qualifiziertes Liquorlabor. Sollte z. B. die Bestimmung der spezifischen Antikörper in einem anderen, z. B. virologischen oder mikrobiologischen Labor erstellt werden, so ist es dennoch notwendig, die Daten in Kooperation mit diesen Labors in einen integrierten Gesamtbefund aufzunehmen.

Labors ohne hinreichende personelle und technische Kapazität für Zytologie (Zelldifferenzierung) sind als Ausbildungslabor nicht qualifizierbar.

Bei Ausscheiden des/der Ausbildungsberechtigten oder bei Veränderung der Laborstruktur erlischt die Anerkennung als Ausbildungslabor.

IV. Übergangsbestimmungen

- 1.1. Die Übergangsbestimmungen gelten bis zu zwei Jahren, nachdem die Gültigkeit der Weiterbildungsinhalte vom Vorstand der DGLN beschlossen worden ist.
- 1.2. Fachqualifikation: Während der Zeit der Übergangsbestimmungen können sich Personen die Fachqualifikation ohne Prüfung bescheinigen lassen, die mindestens seit 5 Jahren selbständig Liquordiagnostik und klinische Neurochemie durchgeführt haben. Die hierbei durchgeführten Laboruntersuchungen müssen in etwa dem Weiterbildungsinhalt des Zertifikates entsprechen. Die in Anlage I, Abs. 4 genannten Bedingungen entfallen.
- 1.3. Ausbildungsberechtigung: Bei Erwerb der Fachqualifikation im Rahmen der Übergangsbestimmungen entfällt die zusätzliche dreijährige Praxiszeit als Voraussetzung für den Erwerb der Ausbildungsberechtigung.
- 1.4. Ausbildungslabors: Auf Antrag können Labors als Ausbildungslabor von der Weiterbildungskommission der DGLN ohne Wartezeit anerkannt werden. Voraussetzung ist, dass der Laborleiter im Rahmen der Übergangsbestimmungen die Ausbildungsberechtigung in Liquordiagnostik und klinischer Neurochemie erworben hat.
- 1.5. Die Härtefälle werden von der Weiterbildungskommission der DGLN geprüft. Eine teilweise Anerkennung von bereits durchgeführten Weiterbildungsinhalten ist möglich.

ANLAGE I

Richtlinien für die Weiterbildung in Liquordiagnostik und klinischer Neurochemie

(Diese Richtlinien sind mit dem angestrebten Befähigungsnachweis Liquordiagnostik und klinische Neurochemie der Bundesärztekammer abgestimmt)

1. Weiterbildungszeit

- 1.1 Die Weiterbildungszeit beträgt bei ganztägiger Tätigkeit ein halbes Jahr, bei Halbtags­tätigkeit ein Jahr. Diese Zeitspanne sollte in höchstens zwei Abschnitten absolviert werden.
- 1.2 Während dieser Weiterbildungszeit bzw. bis zu einem Jahr danach muss an insgesamt vier von der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Neurochemie anerkannten Kursen mit zusammen mindestens 30 Wochenstunden teilgenommen werden (Anlage II).
- 1.3 Am Ende der Weiterbildungszeit wird eine Bescheinigung vom Ausbildungsberechtigten ausgestellt, aus der die Zeit der Weiterbildung und die Zahl der durchgeführten Laboruntersuchungen hervorgeht.

2. Weiterbildungsinhalte

Während seiner Weiterbildung muss der Weiterzubildende theoretische und praktische Kenntnisse im Bereich der Liquordiagnostik und Neurochemie erwerben. Zur Ergänzung seiner im Ausbildungslabor erworbenen Kenntnisse muss er vier Kurse belegen (siehe Weiterbildungszeit und Anlage II). Die Ausbildung muss folgende Inhalte umfassen:

- 2.1 Theoretische Grundlagen der Liquordiagnostik und Neurochemie, Durchführung und Betrieb manuell betriebener und automatischer Analysengeräte einschließlich der Beurteilung von Analysefehlern, der Fehlersuche, Fehlerbehebung und Kenntnisse zur klinischen Relevanz von Befunden.

Hierzu gehören Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten (o=obligatorisch, f=fakultativ) in:

- 2.1.1 Physiologie und Pathophysiologie des Liquorkompartiments und des Nervensystems (o)
- 2.1.2 Neuroimmunologische Reaktionsmuster (o)
- 2.1.3 Krankheitsorientierte Evaluation von Befundmustern (o)
- 2.1.4 Methodik und Durchführung spezieller Laboruntersuchungen der Liquordiagnostik
 - 2.1.4.1 Zytologische Methoden (Zellzahl, Zelldifferenzierung) (o), Immunzytochemie, in situ Hybridisierung (f)
 - 2.1.4.2 Nephelometrie, Turbidimetrie, Photometrie (o)
 - 2.1.4.3 ELISA (o)
 - 2.1.4.4 Isoelektrische Fokussierung (o)
 - 2.1.4.5 Elektrophoretische Trennung von Proteinen mit unspezifischen und oder spezifischen Immundetektionsverfahren (Affinitätsblot, Immunoblot) (f)
- 2.1.5 Methodik und Durchführung spezieller Laboruntersuchungen der Neurochemie
 - 2.1.5.1 Tumormarker (f)
 - 2.1.5.2 Laktat (o)
 - 2.1.5.3 Autoantikörper (f)
 - 2.1.5.4 Hirnproteine als Demenz-Marker (f)
 - 2.1.5.5 Nachweis von Liquor in Sekreten (f)
 - 2.1.5.6 Therapeutisches Drug Monitoring zentral wirksamer Medikamente (f)
- 2.1.6 Molekularbiologische Techniken (qualitativer oder semiquantitativer Nachweis von humanem oder erregerspezifischem Genommaterial (f)
- 2.1.7 Qualitätskontrolle (intern und extern) (o)

- 2.2 Folgende Richtzahlen zum Nachweis der Weiterbildung müssen erbracht werden:

- selbständige **Auswertung** und **Beurteilung** von Liquorbefundberichten mit vollständigem Grundprogramm und Spezialanalytik von mindestens 800 Patienten. Dazu gehören folgende Daten:
 - Gesamteiweiß, Albumin, IgG, IgA, IgM mit Quotientendiagramm und Beurteilung der intrathekalen Synthese und Laktat
 - Erregerspezifischer Antikörper und Bestimmung des Antikörper-Index
 - Isoelektrische Fokussierung mit Nachweis oligoklonaler Banden
 - Liquorzytologie (Zellzahl und Zelldifferenzierung)

- selbständige **Durchführung**, Befundung und Dokumentation folgender Untersuchungen:
 - Mikroskopische Untersuchung des Liquors und Befundung nach einfacher Färbung, mindestens 250 Patienten
 - Quantitative immunologische Bestimmung von Proteinen und anderen Substanzen mittels Nephelometrie, mindestens je 300 Patienten
 - Quantitative immunologische Bestimmung von Proteinen mit Berechnung des Antikörperspezifitätsindex, mindestens 200 Patienten
 - Isoelektrische Fokussierung von Proteinen im Liquor und Serum, mindestens 300 Patienten
- 2.3 Die unter Punkt 2.1 wie 2.2 genannten Kenntnisse können zum Teil durch den Besuch der vorgesehenen Kurse erworben werden.

3. Das Zertifikat für die Fachqualifikation Liquordiagnostik

- 3.1 Das Zertifikat wird auf Antrag erteilt.
- 3.2 Die Voraussetzungen für die Anerkennung der Fachqualifikation in der Liquordiagnostik müssen erfüllt sein.
- 3.3 Zwischen Beendigung der Weiterbildungszeit sowie Anmeldung zur Prüfung darf nicht mehr als ein Jahr vergehen.

4. Ausbildungslabors

- 4.1 Das Ausbildungslabor sollte über einen Durchgang von ca. 1.000 Liquor cerebrospinalis-Serumpaaren verfügen.
- 4.2 Das Ausbildungslabor muss von der DGLN anerkannt sein.
- 4.3 Der Laborleiter muss die von der DGLN vergebene Ausbildungsberechtigung besitzen.
- 4.4 Das Ausbildungslabor muss regelmäßig an von der DGLN anerkannten externen Qualitätskontrollen teilnehmen.

5. Ausbildungsberechtigte

- 5.1 Der Ausbilder muss im Besitz der Ausbildungsberechtigung sein.
- 5.2 Die Ausbildungsberechtigung wird auf Antrag ad personam erteilt.
- 5.3 Zwischen Erteilung des Zertifikats für die Fachqualifikation Liquordiagnostik und Antragstellung auf Ausbildungsberechtigung muss der Antragsteller mindestens drei Jahre selbständig auf dem Gebiet der Liquordiagnostik und Neurochemie gearbeitet haben.
- 5.4 Die Voraussetzungen werden durch die Weiterbildungskommission der DGLN überprüft.
- 5.5 Der Ausbildungsberechtigte muss bestätigen, dass er die Ausbildung entsprechend den Richtlinien der DGLN durchführt. Die Prüfungs- und Weiterbildungskommission kann Auskunft über die Zahl der in Ausbildung befindlichen Personen, Zahl der jährlich untersuchten Liquor cerebrospinalis, Geräteausstattung und durchgeführten Methoden einholen und anonymisierte Beispiele von Befunden anfordern.
- 5.6 Ausbildungsberechtigte müssen Mitglieder der DGLN sein.
- 5.7 Die Ausbildungsberechtigung entfällt und kann durch die Weiterbildungskommission der DGLN ausdrücklich entzogen werden, wenn die Voraussetzungen nicht mehr gegeben sind (z.B. Nichteinhaltung der Weiterbildungsrichtlinien, mehr als dreijährige Unterbrechung der Tätigkeit als Laborleiter usw.).

6. Richtlinien für die Prüfung zur Erlangung des Liquor-Zertifikates

Die Richtlinien für die Prüfung und Zusammensetzung der Prüfungskommission sind bei der Weiterbildungskommission zu erfragen

ANLAGE II

Ergänzende Laborkurse

Ein wichtiger Bestandteil für das Erlangen des Zertifikats für die Fachqualifikation Liquordiagnostik ist die Teilnahme an Laborkursen, die von der DGLN anerkannt sind, der folgenden Ausrichtungen:

1. Mehrtägiger Laborkurs, der Methodenvergleiche anbietet, praktische und theoretische Kenntnisse der Liquoranalytik übt, verbunden mit Training und einem Test zur Interpretation von Liquorbefunden. Detailliertes Zertifikat für die erfolgreiche Teilnahme.
2. Zytologie-Kurs mit Prüfung der Kenntnisse an Präparaten der wesentlichen Zelltypen des normalen und pathologischen Liquors. Detailliertes Zertifikat für die erfolgreiche Teilnahme.
3. Zwei klinisch orientierte Kurse über allgemeine Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen (Teilnahme-Bescheinigung), z.B. Fortbildungsakademie der DGN.

Allgemeiner Laborkurs mit Interpretationstraining und Abschlussprüfung

Als wichtiger Bestandteil ist die Interpretation von ca. 40 verschiedenen Liquorbefunden zu leisten. Diese Befunde sollten geeignet sein, Plausibilitätsaspekte sowohl in methodischer als auch neurologischer Hinsicht zu thematisieren. Daneben sollen die wesentlichen neurologischen Erkrankungen eingeschlossen sein. Die richtige Bewertung von 90% der Befunde ist Voraussetzung für den Erhalt des Zertifikates.

Kurs in Liquorzytologie

Die Teilnahme an einem Kurs der praktisch die Fähigkeit in Differenzierung von Liquorzellen an Zellpräparaten prüft und zertifiziert, wird z.B. in dem Ringversuch Liquorzytologie in Stadtroda angeboten.

Kurse zur allgemeinen Laboranalytik neurologischer Erkrankungen

Im Rahmen der Fortbildungsakademie der DGN werden labororientierte Diagnostik-Kurse angeboten. Diese Halbtagskurse werden im Rahmen der DGN-Jahrestagung validiert und vermitteln krankheitsbezogenes Wissen in allgemeiner Labordiagnostik, vor allem auch in der Analytik anderer Körperflüssigkeiten.

Antrag auf Anerkennung eines Liquorlabors als Ausbildungslabor der DGLN

Auf Antrag kann ein Liquorlabor, das die unten aufgeführten Voraussetzungen erfüllt, Ausbildungslabor der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. (DGLN) werden. Über den Antrag entscheidet die Weiterbildungskommission der DGLN. Neben den unten genannten Grundvoraussetzungen ist die Anerkennung als Ausbildungslabor an die Ausbildungsqualifikation des Ausbildungsberechtigten geknüpft. Die Anerkennung als Ausbildungslabor wird jeweils für 5 Jahre erteilt und kann dann auf Antrag jeweils für 5 Jahre verlängert werden.

Voraussetzungen für die Qualität eines Weiterbildungslabors für Liquordiagnostik:
Das Labor sollte einen jährlichen Probendurchsatz von ca. 1000 Liquor- und Serumproben haben. Es soll das Grundprogramm, ggf. in Zusammenhang mit anderen Laboratorien, durchführen. Zum Grundprogramm gehört:

- Visuelle Inspektion
- Zytologie mit Bestimmung der Zellzahl und Durchführung der Zelldifferenzierung
- Proteinanalytik mit Gesamteiweiß im Liquor sowie Albumin, IgG, IgA, IgM im Liquor und Serum.
- Isoelektrische Fokussierung zum Nachweis von oligoklonalem IgG.
- Nachweis erregerspezifischer Antikörper im Liquor und Serum mit ELISA-Technik und Berechnung des Antikörperindex.
- Es soll ein integrierter Gesamtbericht mit Interpretation der beschriebenen Parameter erfolgen.
- Einbeziehung weiterer Parameter (wie in III b der Richtlinien beschrieben) ist möglich.
- Interne und externe fachgerechte Qualitätskontrolle muss nachgewiesen werden. Für die externe Qualitätskontrolle muss an einem Ringversuch teilgenommen werden, der den Anforderungen der DGLN entspricht (Richtlinien III b).

Eine wesentliche Voraussetzung für die Anerkennung als qualifiziertes Liquorlabor ist die Zusammenfassung aller Daten des Grundprogramms sowie zusätzliche Parameter, wie spezifische Antikörperindices.

Sollte z.B. die Bestimmung der spezifischen Antikörper in einem anderen, z.B. virologischen oder mikrobiologischen Labor erstellt werden, so ist es dennoch notwendig, die Daten in Kooperation mit diesen Labors in einen integrierten Gesamtbefund aufzunehmen.

Eine hinreichende personelle und technische Kapazität für Zytologie (Zelldifferenzierung) sind Voraussetzung für die Anerkennung.

Für die Bearbeitung und Vergabe der Anerkennung eines Liquorlabors als Ausbildungslabor der DGLN wird zur Zeit eine Gebühr von € 500,00 erhoben. Diese ist an den Schatzmeister der DGLN mit entsprechendem Vermerk vor der Zulassung zur Prüfung zu entrichten (die Kosten werden in der Geschäftsordnung vom Juli 2002 geregelt). Die Weiterbildungskommission behält sich vor, das entsprechende Labor zu besichtigen.

Die eingereichten Unterlagen müssen einmal im Original und 3mal in Kopie beigefügt werden.

Antrag auf Erwerb der Fachqualifikation Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Liquor-Zertifikat)

Übergangsregelung:

Während der Zeit der Übergangsbestimmungen können sich Personen, die mindestens seit 5 Jahren selbständig Liquordiagnostik und klinische Neurochemie durchgeführt haben, die Fachqualifikation ohne Prüfung bescheinigen lassen. Die hierbei durchgeführten Laboruntersuchungen müssen in etwa dem Weiterbildungsinhalt des Zertifikates entsprechen (siehe hierzu II. Erwerb der Fachqualifikation Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie und Anlage I aus den Richtlinien für die Ausbildung und den Erwerb der Fachqualifikation Liquordiagnostik (Liquor-Zertifikat)) (liegt in Kopie bei).

Ob die detailliert dargestellten Tätigkeitsnachweise für das in der Übergangsregelung erteilte Liquor-Zertifikat ausreichend sind, wird von der Weiterbildungskommission geprüft und entschieden.

Der Antrag auf den Erwerb der Fachqualifikation Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie kann entweder an den Vorstand der DGLN (Sekretär) oder an den Vorsitzenden der Weiterbildungskommission gesandt werden.

Der Antrag sollte mindestens folgende nachgewiesene Informationen enthalten:

- Persönliche Daten des Antragsstellers
- Nachweis eines abgeschlossenen Hochschulstudiums der Biochemie, Biologie, Chemie oder Medizin
- Berufliches Curriculum mit genauer Darstellung der erworbenen Laborpraxis und Erfahrungen in neurologischer Diagnostik
- Darstellung seit wann, wo und in welchem Umfang Liquordiagnostik durchgeführt wird
- Beschreibung des/der Liquorlabor/s, in dem der Antragsteller in zumindest den letzten 5 Jahren gearbeitet hat (durchgeführte Untersuchungen, Praxis der Befundung (Befundbeispiele), Fallzahlen des Liquorlabors etc.). Bescheinigungen der Leiter der Einrichtungen sind beizufügen.
- Nachweise über absolvierte Liquor- und Zytologiekurse. Darstellung wissenschaftlicher Arbeiten zum Thema Liquordiagnostik (Publikationen, Vorträge, Promotion, Habilitation etc.)
- Für die Bearbeitung und Vergabe der Fachqualifikation Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie wird zur Zeit eine Gebühr von € 250,00 erhoben. Diese ist an den Schatzmeister der DGLN mit entsprechendem Vermerk zu entrichten. (Die Kosten werden in der Geschäftsordnung vom Juli 2002 geregelt.)

Die eingereichten Unterlagen müssen einmal im Original und 3mal in Kopie beigelegt werden.

Antrag auf Erwerb der Ausbildungsberechtigung für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie

Übergangsregelung:

Der Antragsteller muss das Liquor-Zertifikat besitzen und Mitglied der DGLN sein. Eine mehrjährige, jedoch mindestens fünfjährige Tätigkeit in einem Liquorlabor, das die Voraussetzungen eines Ausbildungslabors erfüllt, ist Voraussetzung für den Erwerb der Ausbildungsberechtigung (Richtlinien III, a). Die mindestens dreijährige Tätigkeit in einem solchen Labor nach Erwerb des Liquorscheins entfällt für die Übergangsregelung.

Die Ausbildungsberechtigung wird ad personam für 5 Jahre erteilt und ist an die Tätigkeit in einem Ausbildungslabor gekoppelt. Der Antrag ist an die Ausbildungskommission zu stellen. Diese prüft die Voraussetzungen und vergibt die Ausbildungsberechtigung. Bleiben die Grundvoraussetzungen erhalten, so kann die Weiterbildungsberechtigung auf Antrag um jeweils 5 Jahre verlängert werden. Zum Erwerb der Ausbildungsberechtigung muss der Antragsteller, soweit noch nicht erfolgt, das für die Ausbildung vorgesehene Liquorlabor von der Weiterbildungskommission anerkennen lassen. Die Voraussetzungen für die Anerkennung eines Liquorlabors als Ausbildungslabor im Sinne der DGLN sind in den Richtlinien III, b geregelt.

Die eingereichten Unterlagen müssen einmal im Original und 3mal in Kopie beigelegt werden.

Anträge sind zu stellen an den Vorsitzenden der Weiterbildungskommission:

Dr. Dr. Manfred Uhr
Max-Planck/Klinisches Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 21
D – 80804 München
Tel: 089/306 22 25
Fax: 089/306 22 310

Weitere Mitglieder der Weiterbildungskommission sind:

Dr. Ernst Linke
Fachkrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie
Asklepios Fachklinik Stadtroda
Zentrallabor
Bahnhofstr. 1a
D – 07646 Stadtroda

PD Dr. Patrick Oschmann
Klinikum der J.-v.-Liebig Universität
Klinik für Neurologie
Am Steg 14
D – 35385 Giessen

Dr. Sigrid Scharein
KKH Prignitz/Neurologische Abteilung
Krausestr. 5
D – 19322 Wittenberge

PD Dr. Hayrettin Tumani
Neurologische Klinik am RKU
Oberer Eselsberg 45
D – 890 81 Ulm

Dr. Manfred Wick
Klinikum Großhadern
Institut für Klinische Chemie
Marchioninistraße 15
D – 81377 München

Dr. Ulrich Wurster
Medizinische Hochschule/Klinik für Neurologie
Liquorlabor
Carl-Neuberg-Str. 1
D – 30625 Hannover

Dr. Klaus Zimmermann
Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin
Wurzener Str. 5
D – 01127 Dresden

Beispiel eines von der DGLN anerkannten Laborkursprogrammes

Der Vorstand der DGLN begrüßt es, wenn Kolleginnen und Kollegen Fortbildungsveranstaltungen in Liquordiagnostik (Proteine und Zytologie) initiieren und selbständig durchführen, um so die Qualität der Liquordiagnostik zu sichern und zu verbessern. Gleichzeitig ist es empfehlenswert, das Programm des Kurses der Weiterbildungskommission der DGLN oder dem Vorstand vorzulegen, um die im folgenden Beispiel genannte Anerkennung des Kurses durch die DGLN in der Teilnahmebescheinigung vermerken zu können.

Dieser mit dem Institut für Bioanalytik durchgeführte Laborkurs ist insofern eine Veranstaltung der DGLN, als mehrere Referenten aus der DGLN teilnehmen und der Gewinn der DGLN zugeführt wird.

Laborkurs Fachkunde Liquordiagnostik

Die im dreitägigen Kurs erworbenen Kenntnisse entsprechen den von der „Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie, e.V.“ ausgearbeiteten Grundlagen für die fachkundige Durchführung und Beurteilung der Liquoranalytik.

Mit der erfolgreichen Teilnahme wird dokumentiert, dass die Liquoranalytik als Basisdiagnostik theoretisch beherrscht wird, die Grundlagen für die praktische Durchführung der Methoden und der Daten-Interpretationen erworben wurden und die Interpretation eines integrierten Befundberichtes mit klinischer Plausibilitätskontrolle geübt und geprüft wurde. Grundlagen der internen und externen Qualitätskontrolle wurden vermittelt.

Kursprogramm

I. Einführende Vorträge zu den Themen:

- Blut-Liquor Schrankenfunktion
- Neuroimmunologie (Immunologisches Netzwerk, polyspezifische Immunreaktion)
- Liquorzytologie
- Methodische Grundlagen der Proteinanalytik (Nephelometrie, Turbidimetrie, Enzymimmuno-Assay)
- Molekularbiologische Methoden – Präanalytik und klinische Relevanz
- Klinische Relevanz von krankheitsbezogenen Liquor-Daten-Mustern (Befundbericht mit Quotientendiagrammen)
- Markerproteine zur Differentialdiagnose degenerativer ZNS-Erkrankungen
- Klinische Relevanz der PCR-Analytik

II. Praktischer Teil

Nachweis oligoklonaler IgG-Fractionen im Liquor wird ausführlich demonstriert und die verschiedenen Detektions-Methoden (Silberfärbung, Immunoblot) verglichen. Die Herstellung von Agarose-Gelen und die Details des Immunoblot Verfahrens werden demonstriert. An fünf Gelen mit je 15 Probenpaaren wird die Interpretation geübt.

Nachweis erregerspezifischer Antikörper auf kommerziell erhältlichen Mikrotiterplatten am Beispiel der Masern-, Röteln-, Zoster- und Herpes simplex-Antikörper-Analytik. Auswertung der spezifischen Liquor/Serum-Quotienten und Berechnung des Antikörper-Index.

Mikroskopie von Liquorzellen, Demonstration und Übungen mit Präparaten aus der Routine-Analytik.

Qualitätskontrolle: Das Konzept eines auf die klinische Bewertung bezogenen Ringversuchs (externe Qualitätskontrolle) und die interne Qualitätskontrolle in der Liquordiagnostik werden dargestellt.

Spezielle Einzelparameter wie Neuronenspezifische Enolase im Blut, Carcinoembryonales Antigen als Tumormarker, Protein 14.3.3 bei Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Tau-Protein, β -Amyloid 1-42 bei Alzheimer-Verdacht, β -trace Protein zum Nachweis von Liquor in Nasensekret, etc. werden im einzelnen bezüglich ihrer klinischen Relevanz und methodischen Probleme dargestellt.

III. Interpretation und Klinische Relevanz

Die Befundung krankheitsbezogener Datenmuster werden an 30 Beispielen von jedem Teilnehmer selbst durchgeführt und das Ergebnis auf Richtigkeit geprüft. Die Ergebnisse, Fehlermöglichkeiten, klinische Relevanz und Plausibilitätskontrolle werden in der Gruppe diskutiert.

Dozentinnen / Dozenten: L. Kruse-Sauter, Neurochemisches Labor, Göttingen; P. Lange, Neurochemisches Labor, Göttingen; Dr. E. Linke, Zentrallabor, Stadtroda; Dr. M. Otto, Neurologische Klinik, Göttingen; Prof. Dr. H. Reiber, Neurochemisches Labor, Göttingen; Prof. Dr. B. Wildemann, Neurologische Klinik, Heidelberg;

Qualitätskontrolle in der Liquoranalytik

Verbesserungs-Vorschläge der DGLN zu RiliBÄK

(Ref.:Deutsches Ärzteblatt 2001;42:A2747-2759)

**Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik
und Klinische Neurochemie e. V.**

An die
Bundesärztekammer
z. Hdn. Herrn Brüggemann
Herbert-Lewin-Strasse 1

D – 50931 Köln (Lindenthal)

Vorstandsvorsitzender: Prof. Dr. Hansotto Reiber
Neurochemisches Labor
Robert-Koch-Str. 40
D – 37075 Göttingen
Tel: 0551/39 66 19
Fax: 0551/39 20 28
e-mail: hreiber@med.uni-goettingen.de
Rei/hof

Göttingen, 10.10.2002

Neue Richtlinie (Anlage 1b , Liquordiagnostik)

Sehr geehrte Mitglieder des Vorstandes der Bundesärztekammer
Sehr geehrter Herr Brüggemann,

als Vorsitzende der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie* (DGN) und der *Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie* (DGLN) möchten wir zu den aktuellen Richtlinien und dem damit verbundenen Kommentar Stellung nehmen.

Wie Sie aus unseren anliegenden Veröffentlichungen sehen, bedeutet die derzeitige Form der Anlage 1b eine wesentliche Verschlechterung der Analysensicherheit in der Liquoranalytik und damit in der Diagnostik neurologischer Erkrankungen. Der wesentliche Mangel besteht darin, dass die Liquor/Serum-Quotienten für Albumin, IgG, IgA und IgM nicht in die Tabelle in der Anlage 1b mit aufgenommen wurden, und dass nicht ausdrücklich die Zertifizierung der Serumanalytik dieser Parameter zusammen mit der Liquoranalytik im Liquorassay gefordert wird.

Im Rahmen einer Selbstverpflichtung haben 82 Teilnehmer des Ringversuchs von INSTAND bestätigt, dass sie damit einverstanden sind, dass für die Qualitätskontrolle im Ringversuch für Albumin, IgG, IgA und IgM auch weiterhin mit Priorität die Richtigkeit der Liquor/Serum-Quotienten entsprechend der anliegenden Tabelle bewertet wird (die Originale der unterschriebenen Selbstverpflichtung liegen bei).

Herr Prof. Reiber war Mitglied des Arbeitskreises 2 „Laboratoriumsmedizin“ des Ausschusses „Qualitätssicherung ärztlicher Berufsausübung“ der Bundesärztekammer unter Vorsitz von Herrn Brüggemann. Trotz entsprechender Tischvorlagen und mündlichen Vortrags über die Relevanz der obigen Darstellung war es nicht möglich, die Einführung der Liquor/Serum-Quotienten zu bewirken. Dies hängt sicher mit der mangelnden Sachkompetenz der Mitglieder des Arbeitskreises in der Liquordiagnostik zusammen und vor allem mit einigen irreführenden Kommentaren des Kollegen Vogt, der behauptete, dass in der Rili-BÄK keine Quotienten verwendet würden und durch Fehlerfortpflanzung Quotienten schlechtere Qualitätskriterien seien. Die Gesamteiweiß-bezogene Auswertung der Elektrophorese-Fraktion ist nur eines der Beispiele, die diese Argumentation widerlegt. Zur Fehlerfortpflanzung informieren wir in den DADE BEHRING NEWS. Dieser Prozess im Arbeitskreis war sehr betrüblich, zumal auch das Votum von 6 weiteren relevanten Fachgesellschaften aus dem Dachverband Medizinischer Laboratorien (AML) vom Arbeitskreis ignoriert wurde.

Wir schlagen vor, in einer der nächsten Korrekturen der Richtlinien, die in der anliegenden Tabelle (Tab. 2 der DADE BEHRING NEWS) dargestellten Werte zu übernehmen. Darin sind auch alle Fehler in den seitherigen Veröffentlichungen der Bundesärztekammer korrigiert.

Es wäre bedauerlich, wenn gerade in Deutschland, das international federführend in der Liquoranalytik ist, der Qualitätsstandard hinter dem internationalen Konsens zur Qualitätskontrolle in der Liquoranalytik zurückbleiben würde (siehe Anlage eines für Clin Chem Lab Med eingereichten Manuskriptes und die Webseite der „International CSF Consensus Group“ www.teamspace.net/csf).

Mit freundlichen Grüßen

Ihre

Prof. Dr. H. Reiber
(1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für
Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie)

Prof. Dr. W. Hacke
(1. Vorsitzender der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie)

Anlage

Table 2 : ERGÄNZUNGS- UND KORREKTUR-VORSCHLAG FÜR MESSGRÖSSEN IM LIQUOR (zur Anlage 1b – RiLi-BÄK),

Nr.	Analyt	Zielwert	Max. Unpräzision	Max. Unrichtigkeit	Max. Abweichung des Einzelwertes	Konzentrationsbereich
1	Albumin *)	SW	8% 2.4 mg/l	8% 2.4 mg/l	24% 7.2 mg/l	> 30 mg/l < 30 mg/l
2	(Gesamt-)Protein	SW	10% 10 mg/l	10% 10 mg/l	30% 30 mg/l	> 100 mg/l < 100 mg/l
3	Glucose	RMW	5% 0.16 mmol/l	5% 0.16 mmol/l	15% 0.5 mmol/l	> 3.3 mmol/l < 3.3 mmol/l
4	Immunglobulin A *)	SW	15% 0,09 mg/l	15% 0,09 mg/l	45% 0,27 mg/l	> 0,6 mg/l < 0,6 mg/l
5	Immunglobulin G *)	SW	10% 0,3 mg/l	10% 0,03 mg/l	30% 0,1 mg/l	> 3,0 mg/l < 3,0 mg/l
6	Immunglobulin M *)	SW	15% 0,09 mg/l	15% 0,09 mg/l	45% 0,27 mg/l	> 0,6 mg/l < 0,6 mg/l
7	Lactat	SW	7% 0,1 mmol/l	7% 0,1 mmol/l	21% 0,3 mmol/l	> 1.5 mmol/l < 1.5 mmol/l
8	Q _{Albumin}	SW	10% 0,05 x 10 ⁻³	10% 0,05 x 10 ⁻³	30% 0,15 x 10 ⁻³	> 0,5 x 10 ⁻³ < 0,5 x 10 ⁻³
9	Q _{IgA}	SW	10% 0,05 x 10 ⁻³	10% 0,05 x 10 ⁻³	30% 0,15 x 10 ⁻³	> 0,5 x 10 ⁻³ < 0,5 x 10 ⁻³
10	Q _{IgG}	SW	10% 0,05 x 10 ⁻³	10% 0,05 x 10 ⁻³	30% 0,15 x 10 ⁻³	> 0,5 x 10 ⁻³ < 0,5 x 10 ⁻³
11	Q _{IgM}	SW	10% 0,05 x 10 ⁻³	10% 0,05 x 10 ⁻³	30% 0,15 x 10 ⁻³	> 0,5 x 10 ⁻³ < 0,5 x 10 ⁻³

*) Gilt für Liquor- und Serumprobe, die zusammen im Liquor-Assay bestimmt werden.

Abs.: Ringversuchsteilnehmer Nr.....

INSTAND e.V
 Ubierstr. 20
 D – 40223 Düsseldorf

RINGVERSUCH LIQUORANALYTIK

Anlässlich der Einführung der neuen RILI-BÄK, Anlage 1b, zum 1.1.2002, werden die seitherigen Grenzen für die im Ringversuch akzeptierte Unpräzision drastisch erweitert, da die Bewertung von Liquor/Serum-Konzentrations-Quotienten nicht aufgenommen wurde. Werden wie vorgesehen nur Absolutwerte für Liquor- und Serum-Proteine als unabhängige Größen bewertet, werden bis zu 90% Abweichung vom Zielwert für den CSF/Serum-Quotienten (z. B bei IgM) toleriert, gegenüber 30% wie sie seither, aus der Erfahrung von zehn Jahren, im Ringversuch zugrunde gelegt werden.

Da durch die neue RILI-BÄK damit nicht nur die Analysensicherheit im Interesse des Patienten verschlechtert wurde, sondern auch die rechtliche Grundlage für die Bewertung in einem der modernsten Ringversuche entzogen wurde, bittet INSTAND (Ringversuchs-Gutachter Prof. H. Reiber) die Ringversuchsteilnehmer, persönlich zuzustimmen, dass auch weiterhin das eigentliche Qualitäts-Kriterium der Liquoranalytik, die Protein-Quotienten mit den seitherigen Grenzen, beibehalten wird. Die anliegende Tabelle enthält in Ergänzung (und Korrektur der Dimensions-Fehler) von RILI-BÄK die aktuellen Bewertungsgrundlagen.

Hinter diesen von der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinischer Neurochemie vorgeschlagenen Präzisionswerten (www.dgln.de), steht auch ausdrücklich der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Deutsches Ärzteblatt 2001;98:A3439).

Einverständniserklärung

Ich bin damit einverstanden, dass wie in der anliegenden Tabelle spezifiziert, bis zur Einführung von CSF/Serum-Quotienten in der RILI-BÄK, Anlage 1b, für die Qualitätskontrolle im Ringversuch von Albumin, IgG, IgA und IgM auch die Richtigkeit der CSF/Serum-Quotienten bewertet wird.

Ich gehe davon aus, dass die Zertifizierung von **Serum**werten für Albumin, IgG, IgA und IgM im **Liquorassay** akzeptiert wird und nicht ein zusätzliches Zertifikat für Serumtests von den Eichämtern verlangt wird. Dabei sollen für die im Liquorassay gemessenen Serumwerte dieselben Präzisionskriterien wie für die Liquorwerte gelten.

gez.:

Stempel der Institution/Labor:

Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an internet-based group discussion

Hansotto Reiber, Edward J. Thompson, Guy Grimsley, Gaetano Bernardi, Pavel Adam, Sergio Monteiro de Almeida, Pam Fredman, Geoffrey Keir, Manfred Lammers, Roland Liblau, Marcio Menna-Barreto, María José Sá, Erika Seres, Christian J. M. Sindic, Albert Teelken, Christian Trendelenburg, María Trojano, Marie- Paule van Antwerpen, Marcel M. Verbeek
International Cerebrospinal Fluid Consensus Group, addresses in www.teamspace.net/csf

Running title: CSF quality assurance – international consensus

Address for correspondence:

Prof. Dr. Hansotto Reiber
Neurochemisches Labor
Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
D – 37075 Göttingen, GERMANY
Tel: +49-551/39 66 19
Fax: +49-551/39 20 28
Email: hreiber@med.uni-goettingen.de

ABSTRACT

A group representing twelve countries worked towards a consensus on laboratory techniques to improve the quality of analysis and interpretation of CSF proteins. Consensus was approached via a virtual Lotus Notes-based TeamRoom. This new approach respecting multicultural differences, common views and minority opinions, is available in <http://www.teamspace.net/CSF>, presenting the implicit, complementary version of this explicit, printed consensus. Three key recommendations were made. Firstly, CSF and (appropriately diluted) serum samples should be analysed together in one analytical run, i.e. with reference to the same calibration curve. Results are evaluated as CSF/serum quotients, taking into account the non-linear, hyperbolic relation between immunoglobulin- and albumin- quotients rather than using the linear IgG index or IgG synthesis rate. Controls should include materials with values within the reference ranges (IgM: 0.5-1.5 mg/L; IgA: 1-3 mg/L; IgG: 10-30 mg/L and albumin: 100-300 mg/L). The physiological, methodological and clinical significance of CSF/serum quotients is reviewed. The previous consensus on oligoclonal IgG, in particular the usefulness of the five typical interpretation patterns, is confirmed. The group compared current external and internal quality assurance and encouraged all members to maintain national or local traditions. Values for acceptable imprecision in the CSF survey are proposed.

Key-words: Cerebrospinal fluid; albumin; immunoglobulins; total protein; quality assurance; oligoclonal IgG

INTRODUCTION

Use of virtual web technology in reaching a consensus on best practice

A consensus document used to be produced by a selection of international experts who attended a series of meetings from which a document would emerge after a number of iterations (1). However, we used the current technology of internet-based discussions designated as TeamRoom (2), which is a Lotus Notes-based group-ware tool (Teamspace Solutions, London). The tool helps groups to move beyond simple information-sharing and co-ordination of work into genuinely collaborative activity, which facilitates the self-organising, non-hierarchical process of interaction. As the work builds up, members can link their current contribution to both archived and recent work using document links (2) so that many complex paths of thinking can emerge. As a result, the picture forming in the virtual TeamRoom space represents a new kind of consensus, differing from a conventional written report by allowing a more complex and potentially richer representation of work, so that common views and minority perspectives are both accommodated (2). Direct access to our work is made available via the web (www.teamspace.net/CSF). This approach to improving and evolving diverse methodologies is more suitable for a global, multicultural environment than the singular view of "best" practice produced by the more traditional process of group discussions or formal workshops (2). This printed paper, therefore, as an explicit form of the consensus should be used in combination with the more complex, implicit consensus discussion on the web-site.

Quality assurance

National diversity of quality assurance in clinical chemistry

Depending on the health-care systems in individual countries, different rules for quality assurance are required to fulfil legal preconditions for running a clinical chemistry laboratory or to get analytical costs refunded by the health insurance companies. The rules for internal and external quality assurance are intensively discussed by organizations for international standardization who aim to harmonize the different approaches to quality control in clinical chemistry (for the various ISO rules see nomenclature in the TeamRoom web-site, and reference (3)).

In this paper we use the term "quality assurance" in its general sense, implementing evaluation concepts together with quality control (QC) for accuracy and precision of a single analyte (3).

Quality assurance in the CSF laboratory

This contribution aims to report the practice of quality assurance in CSF analysis in different countries in order to develop guidelines for external and internal quality assurance in CSF analysis. An earlier publication (4) on external quality assurance for CSF analysis (CSF survey) showed how to take advantage of a methodological and clinical plausibility control for general quality assurance in CSF analysis. In particular, a CSF data report (5,6) including quantitative CSF/serum quotients for albumin, IgG, IgA and IgM, can help identify patterns typical for some neurological diseases (7).

The previously published International Consensus on CSF analysis in Multiple Sclerosis, including agreement on the 5 isoelectric focusing patterns (1) is now the basis for quality assurance used in the UK (NEQAS) and Germany (Ringversuch) as well as other countries, e.g. The Netherlands. In the virtual TeamRoom we present information about analytical methods and interpretation programs used in the 12 countries and discuss the individual experiences of several laboratories with regard to both internal and external quality assurance.

The CSF Consensus Group

As a voluntary group of biochemists, clinical chemists and neurologists involved in clinical neurochemistry, we worked together for four years. The authors of this contribution originate from Belgium, Brazil, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Italy, Portugal, Sweden, The Netherlands, UK and USA. Most of the participants are members of the CSF research group of the World Federation of Neurology. The aim of this CSF consensus group is to help ensure that patients all over the world will ultimately benefit from improved CSF analysis to aid the diagnosis of neurological diseases. However, we do not advocate a uniform methodology to replace approved local traditions. In this publication we summarize our discussions in TeamRoom about quality assurance and point to the more implicit consensus including minority opinions, which is accessible on the web-site of the group (<http://www.teamspace.net/CSF>), in particular on the Consensus Topics page, 'Topic Summary for Quality Control' and 'Analytical programs and methods from participating laboratories'. Further topics in the discussion, relevant to this paper, are "Topic 2: Proteins" and "Topic 4: Focusing".

RESULTS

Spectrum of analytes in CSF

The analytes used and the corresponding methods performed in 12 representative CSF laboratories in different countries were collected as a reference for analytical requests (web-site: Consensus Topics page, 'Analytical programs and methods from participating laboratories'). Most frequently investigated are total cell count, differential cell count, total protein, albumin and IgG together with oligoclonal bands. IgA and IgM are analysed to complete the immunoglobulin response pattern. In this part of the web-site three additional topics were considered: brain-derived proteins, specific antibodies and polymerase chain reaction (PCR) for infectious agents.

Analytical methods

With respect to quality assurance we will only refer to the basic analytes: total protein in CSF, and albumin, IgG, IgA, IgM and oligoclonal IgG in CSF and serum.

Analysis of albumin, IgG, IgA, IgM in CSF and serum

The group's consensus is that CSF and appropriately diluted serum samples should be analysed in the same analytical run, i.e. with reference to the same standard curve, to get method-independent high sensitivity and specificity in the CSF/serum quotients.

If CSF and blood samples of the same patient are analysed in this way, i.e. with reference to the same standard curve, the error in the quotient of both values is smaller than in a quotient obtained from values determined independently in different assays with separate calibrations. The additional dilution of the serum sample (on the nephelometer) has less of an impact on the quality than has the reference to two different standard curves. Examples from a CSF survey with given target values are shown in Table 1. The performance of two different laboratories was compared. Laboratory 1 analysed CSF IgM in a particle-amplified nephelometric assay and serum IgM in a standard immunochemical nephelometric assay: the CSF value was 19% above the target values for CSF, and the serum value 20% below the target value for serum. The corresponding quotient therefore shows 50% error. This is a classical example of error propagation. The deviation of each single value in CSF

and serum would have been acceptable in the CSF survey, but the quotient would not reach the accuracy required for certification and could have led to a false positive interpretation of intrathecal IgM synthesis.

Laboratory 2 (see Table 3) analysed paired CSF and appropriately diluted serum together in one analytical run in the particle-amplified assay. The deviation of +14% in CSF is similar to the accuracy of Laboratory 1. However, with a deviation of +17% in serum (versus -20% in Laboratory 1) the CSF/serum quotient shows only 3% deviation from the target value. This synchronous deviation of CSF and serum values from the target value, resulting in a correct quotient, is a typical advantage of the reference to the same calibration curve. This method- (calibrator-) independent quality of quotients has also been documented in the earlier report (4). The accuracy of quotients, comparable between different laboratories, can be guaranteed if the reliability of standard curves is tested to give the same result over a range of high as well as low concentrations (this is easily done by a serial dilution of a serum sample down to the range of the suitable standard curve for CSF analysis). Only under these conditions can the CSF/serum protein quotients be method-independent values.

The spectrum of different methods for quantitative protein analysis (nephelometry, turbidimetry, ELISA, rocket electrophoresis and radial immunodiffusion) has been discussed by the group with regard to analytical sensitivity, costs and precision (see web-site 'Topic 2: Proteins').

Table 2 presents an evidence-based proposal for acceptable deviations from target values in CSF surveys. On the basis of the performance of 10 CSF surveys from INSTAND (4) with about 200 participants we calculated the mean deviations (C.V.) from consensus of the group. These data support the above statement that quotients have a higher precision (and sensitivity) than the absolute protein concentration: the C.V. of IgM-quotients with 11% is smaller than the expected value (23.5%) derived from two independent absolute values with error propagation ($13.4 + 10.1 = 23.5$).

Control samples for TP, albumin and immunoglobulins in CSF

Quality control samples for CSF from commercial suppliers often have serious drawbacks: the albumin concentration may be given only as its electrophoretic fraction (percentage of total protein); IgA and IgM samples are not commercially available, or the samples may contain unsuitably high amounts of IgG, IgA, and IgM. Moreover, control samples with oligoclonal IgG fractions are not commercially available. Disadvantages of artificial CSF control samples include the lack of CSF-specific proteins and a significant difference between total protein concentration and albumin concentration, with albumin in some cases accounting for 90% instead of 40-80% of total protein. A suitable normal CSF control should contain IgM (0.5-1.5 mg/L); IgA (1.0-3.0 mg/L); IgG (10-30 mg/L) and albumin (100-300 mg/L) (4).

Until CSF proteins are commercially available for internal quality control, a pool of CSF samples stored as frozen aliquots remains a good and inexpensive approach. For internal quality control of total protein in CSF, a 1:200 diluted certified serum control sample is sufficient. To ensure analytical accuracy for albumin, IgG, IgA and IgM, paired analysis of a CSF pool with a certified commercial serum control sample is preferred, provided both samples are analysed in the same analytical run. The day-to-day precision of the CSF values should be controlled primarily by determination of the method-independent CSF/serum quotient, calculated from both CSF and serum control samples. Several group members indicate, via links in the web-site, the control samples which they use for internal quality control (web-site: Consensus Topics page: 'Topic Summary for Quality Control').

Interpretation of quantitative protein data in CSF

Blood-CSF barrier dysfunction

The preferred method for the measurement of blood-CSF barrier dysfunction is the analysis of the albumin quotient (6) and its evaluation with regard to the age-related reference range (5, 7). The analysis of total protein (TP) is still frequently used for evaluation of barrier dysfunction because it does offer some clinical value, in spite of its larger reference range, i.e. lower sensitivity and specificity than the albumin quotient. A comparison between the biological variation of TP and albumin quotients is available for a European population (7). Due to systemic inflammatory diseases with high TP concentrations in blood, high TP concentrations in CSF are subsequently observed. This could lead to a false positive, but could be avoided by using the albumin quotient.

Interpretation of intrathecal immunoglobulin synthesis

We regard the determination of CSF/serum quotients as a suitable evaluation and interpretation method for the detection of quantitative intrathecal IgG, IgA or IgM synthesis. As reviewed recently (5, 7) the frequently-used IgG Index or IgG Synthesis Rate give up to 90% false positive values for high albumin quotients (blood-CSF barrier dysfunction) compared to the “gold standard”, which is the detection of oligoclonal bands on isoelectric focusing (IEF). Regarding quantitative analyses of intrathecal immunoglobulin synthesis, the group agreed to refer to the hyperbolic discrimination line (9), expressed in either a numerical or a graphical format (5, 7). This is often facilitated by the use of PC-based software for evaluation of CSF data profiles (5). Knowledge-based interpretation programs support routine CSF analysis (10). The case reports and discussions of neurological diseases in the CSF Consensus Group also refer to this method of interpretation.

Oligoclonal IgG – an update

The recommendations of the first consensus report on oligoclonal IgG as the “gold standard” for detection of intrathecal IgG synthesis (1) are confirmed by the practical experience of the group (web-site, Consensus Topics page, ‘Topic 4: focusing’). The recommended method is IEF followed by immunodetection of IgG. CSF and serum samples with similar amounts of IgG (as dictated by limits of the dynamic ranges for each method) should be run in parallel. The interpretation should be evaluated according to the five typical patterns (example in (6)) used to distinguish local from systemic synthesis of oligoclonal IgG.

Internal quality control for oligoclonal IgG

Quality Control of oligoclonal IgG requires the running of several samples (including positive and especially negative controls) on a single gel to discriminate between genuine oligoclonal bands and the background pattern due to discontinuous pH gradients. Positive and negative controls for oligoclonal IgG are available from the laboratories’ previous samples. By definition, a sample pool is not possible.

External quality control for oligoclonal IgG

Several techniques are in use for the detection of oligoclonal IgG bands in CSF and serum (1). The performance of 180 laboratories using these different experimental approaches has been systematically analysed in six sequential CSF surveys, shown in Table 3. There was no significant difference between silver staining and immunodetection in the assessment of sensitivity, even in the case of three weak oligoclonal bands in CSF (survey 10/99 in Table 3). A somewhat different experience is reported in a recent publication (8) on the results of the Dutch QC study on oligoclonal bands (OCB), which strongly suggests that IEF in combination with immunoblotting is superior to any other combination of techniques. However both surveys (4,8) strongly support the group’s consensus that isoelectric focusing is superior in performance to other electrophoretic techniques (including electrophoresis combined with immunodetection). The evaluation of surveys in Table 3 shows that the performance of many laboratories may be biased more by lack of experience than by technical performance, as demonstrated by many of the incorrect interpretations of a type 5 pattern. The type I pattern is frequently misinterpreted as type IV due to rough ampholine gradients (surveys 10/00 or 5/98 in Table 3).

External quality assurance – national CSF surveys

TeamRoom facilitates the examination of the reports of different CSF surveys from various countries (web-site, Consensus Topics page, ‘Topic Summary for Quality Control’). The group consensus favors national CSF surveys which use the native language and thus take account of local differences.

Germany: The CSF survey distributed by INSTAND (Institut für Standardisierung und Dokumentation im Medizinischen Laboratorium e.V.) for about 300 German CSF Laboratories and 20 European and American Laboratories has been described (4). Meanwhile the extended survey program involves quality control of specific antibody synthesis (Antibody –Index, (5,7)), lactate and glucose. In this approach CSF/serum quotients are given priority over a single absolute value in CSF and serum. The INSTAND survey asks for interpretation of the barrier function relevant to the age of a patient and indication of IgG, IgA, and IgM intrathecal synthesis by reference to the hyperbolic discrimination lines in quotient diagrams (4). Tables 1-3 are based on the performance of these CSF surveys. Wormek’s program (www.wormek.de) facilitates the evaluation of CSF surveys. These concepts of general quality assurance are expressed in the proposal of the “German Society of CSF analysis and Clinical Neurochemistry” (www.dgln.de).

In the United Kingdom quality control for oligoclonal IgG in CSF is organized by the NEQAS (National External Quality Assurance Scheme) which covers 200 UK and 30 European and international laboratories (www.ukneqas.org.uk). Paired normal and pathological CSF and serum are distributed (IgG concentrations are given for each), and the result is reported according to one of the five types of isoelectric focusing patterns (1). A more recent scheme distributes only artificial CSF for surveys of total protein, albumin, IgG, glucose, lactate and heme pigments.

The CSF survey in The Netherlands (8) is distributed by the Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria, (section on multi-component analysis) to fifty four laboratories. Twice a year two pairs of CSF and serum are analysed for total protein, albumin and IgG. Interpretation of CSF total protein and the CSF/serum albumin quotient is requested, referring to the age of the patient. Interpretation of intrathecal IgG synthesis according to an empirical discrimination line is also requested. Furthermore, two samples are analysed for oligoclonal IgG and reported according to one of the five types of isoelectric focusing patterns.

Laboratories in Belgium do not yet have their own scheme, but participate in programs organised in Germany or The Netherlands.

Portugal does not yet have a national CSF survey, so to obtain certification and accreditation for total protein, albumin and IgG, most public or private laboratories apply for QC surveys developed by other countries.

In Italy quality control is performed in both public and private laboratories. Rules for performing QC are devolved by central Government to individual Regions, as is the organisation of programs for external evaluation. Two Italian laboratories may therefore have totally different rules and programs. For example, in the Lombardia region many analytes are under the control of an external evaluation program, but none is specifically designed for CSF analysis.

The United States currently has a rather restricted service for relevant external quality control for CSF analysis. The CSF survey of the College of American Pathologists (www.cap.org) offers only CSF without paired serum and uses albumin values derived from CSF electrophoresis.

In Hungary 15 laboratories participate in a national QC survey for CSF analysis. The procedure described by INSTAND in Germany is translated into Hungarian.

Brazil does not yet have an external quality control survey for CSF analysis.

We believe that accreditation bodies judging a single laboratory for CSF analyses should refer both to the accuracy and precision of the CSF/serum quotients and to the detection of oligoclonal IgG bands. The protein quotient can now be considered method-independent, thus introducing clinical relevance and recognition of physiologically-based patterns of data as part of the quality-assurance program. In particular, accreditation bodies should consider that diluted serum is analysed in the CSF assay, i.e. if quality control serum sample is run in a second serum assay, this is not strictly an appropriate comparison.

DISCUSSION

Preferential interpretation of CSF/serum quotients of proteins in CSF

There is still widespread hesitation by clinical chemists and, in particular the accreditation bodies, to give CSF/serum quotients priority over absolute values. But CSF analysis offers three particular advantages which are found as an almost unique precondition in CSF analysis.

Physiology of blood-CSF barrier function

The CSF concentration of a blood-derived protein depends amongst other things on its concentration in blood, i.e. an increasing concentration of IgM in blood results in an increasing IgM concentration in CSF, but the IgM CSF/serum quotient remains constant in the absence of blood-CSF barrier dysfunction and the absence of intrathecal IgM synthesis. There is therefore a good biological reason to refer both values to each other. In fact, these quotients are normalized (relative) CSF concentrations i.e., dimension-less values between 0 and 1.0, unbiased by the variations in blood.

Clinical significance of CSF/ Serum Quotients

The detection of intrathecal synthesis of immunoglobulins (e.g. IgM) has to take into account the dynamic change of blood concentrations and blood-CSF barrier dysfunction. In the case of neuroborreliosis (7), the extent of intrathecal IgG and IgM synthesis between the 1st and 13th week after admission to hospital with neurological symptoms remained constant. Meanwhile in blood, the classical initial increase of the IgM class synthesis is followed by a decrease (IgM = 3.8 g/L to 1.6 g/L), concomitant with a switch to an increasing concentration of the IgG class (Fig. 3 in (7)). Only the use

of quotients and their interpretation based on the hyperbolic reference range, will allow for this interpretation of CSF data regarding the neuroimmunological reaction, unbiased by the dynamics of the immune reaction in the blood and the changing blood CSF barrier function. It is the only proposed methodology which guarantees the necessary accuracy of such an investigation over many months. Perspectives for an extension of general quality assurance in the CSF laboratory come from an integrated report (5-7), reporting all CSF data of a patient together in one file (a corresponding discussion is also shown in the web-site, Consensus Topics page, 'Topic 1: reporting'). This type of disease-related data pattern represents a plausibility control on a methodological level (5, 7) as well as on the basis of medical evidence (7). A knowledge-based evaluation program (9) can also help to maintain standards in the CSF laboratory.

Acknowledgement: The work in TeamRoom was generously funded by Dade-Behring, Germany; and the University of Hertfordshire, Business School, UK. For additional financial support we also thank Roche-Diagnostics, Germany, Rolf Greiner Biochemica, Germany and the European Charcot Foundation, Nijmegen, The Netherlands. In particular we thank Chris Brennan and Fiona Kempa from Teamspace Solutions, London and Mike Johnston, eTeaming Ltd, Halifax for their inexhaustible support, without which our work would not have been possible.

REFERENCES

1. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:897-902.
2. Shaw P, Reiber H, Brennan C. European Cerebrospinal Fluid Consensus Group – a TeamRoom (Lotus Notes)-based communication network. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:747-751.
3. Dybkaer R. Vocabulary for use in measurement procedures and description of reference materials in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35:141-173.
4. Reiber H. External quality assurance in clinical neurochemistry: Survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients. *Clin Chem* 1995; 41:256-263.
5. Reiber H, Otto M, Trendelenburg C, Wormek A. Reporting cerebrospinal fluid data: knowledge base and interpretation software. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:324-332.
6. Sindic CJM, Van Antwerpen M-P, Goffette S. The intrathecal humoral immune response: Laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(4):333-340.
7. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis – disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184:101-122.
8. Verbeek MM, de Reus HPM, Weykamp CW. A comparison of techniques for the detection of oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid and serum: results of the Dutch Quality Control Survey. *Clin Chem* 2002; Sept., in press.

Table 1 Method-dependent imprecision in CSF/serum quotients. IgM data from a CSF survey with target values and results from two laboratories with either independent analysis of CSF in a particle amplified nephelometric assay and serum in a usual nephelometric assay (Lab 1) or analysis of paired CSF and (appropriately diluted) serum in one analytical run in the particle amplified nephelometric assay (Lab 2).

	CSF mg/L	Dev.***) %	Serum g/L	Dev. %	Q x 10 ³	Dev. %
Target value	2.1	---	0.70	---	3.0	---
Lab 1 *)	2.5	+ 19	0.56	- 20	4.5	+ 50
Lab 2 **)	2.4	+ 14	0.82	+ 17	2.9	- 3

*) CSF in particle amplified nephelometric assay and serum in immunochemical IgM assay: two independent calibrations.

***) CSF and serum (200 times greater dilution than CSF) in the same run in the particle amplified nephelometric assay.

***) % Deviation from target value.

Table 2. Average performance from 10 CSF surveys for protein analysis (International CSF survey, INSTAND, Germany (1999-2002)).

Analyte		Mean Imprecision ¹⁾ [%]	Outliers ²⁾ [%]	Max. deviation ³⁾ [%]
Total protein		11.0 ± 1.1	11.0	30
Albumin	CSF	7.3 ± 0.5	3.6	24
	Ser	6.6 ± 0.5	2.1	24
IgG	CSF	8.6 ± 1.5	4.5	30
	Ser	6.7 ± 0.7	2.5	30
IgA	CSF	11.3 ± 1.6	2.6	45
	Ser	9.9 ± 0.6	1.8	45
IgM	CSF	13.4 ± 1.0	5.7	45
	Ser	10.1 ± 0.9	3.3	45
Q _{Alb}	CSF	8.0 ± 0.8	3.1	30
Q _{IgG}	CSF	8.2 ± 0.9	3.7	30
Q _{IgA}	CSF	12.1 ± 1.0	4.5	30
Q _{IgM}	CSF	11.3 ± 1.1	9.8	30

- 1) Mean and S.D. of the consensus values in the group of participants after elimination of outliers. Outliers are defined by values > ± 30% deviation from target values (> ± 45% for IgA and IgM, respectively).
- 2) % of the total group of participants (ca. n=200).
- 3) Maximal deviation characterizes the acceptable deviation of the single value from target value in the CSF survey. This is an experience-based proposal according to the rules of the German Bundesärztekammer by which maximal deviation of the single value is 3 times the C.V. of the whole group.

Table 3. Performances in the CSF surveys for detection of oligoclonal IgG (INSTAND, Germany)¹⁾

Survey	Expected result Type	Correct interpretation			Main faults	
		Total	Silver stain ²⁾	Immuno- detection ²⁾	Type	Frequency
10/00	1 = Normal	120/141	73/84	39/47	4	9%
5/00	2 = OCB in CSF ³⁾	138/146	92/96	42/44		
10/99	2 = Weak OCB ⁴⁾	58/119	27/63	18/46	1	50%
5/99	5 = Paraprotein	48/130	28/76	18/47	1 and 4	50%
10/98	2 = OCB in CSF	95/114	64/77	28/35	3	8%
5/98	1 = Normal	70/97	53/67	16/23	4/2	14% / 8%

- 1) Only data from participants using IEF are evaluated in this table. The small number of participants using electrophoresis or electrophoresis with immunodetection failed frequently, due to low sensitivity or false positive reports. The evaluation refers to the reported interpretation, which in some cases (e.g. survey 5/99) may be biased more by a lack of experience in interpretation than by technical performance (e.g. in survey 10/99).
- 2) IEF on macrogels and on microgels are evaluated together.
- 3) OCB = oligoclonal bands.
- 4) 2-3 faint bands in CSF.

Aktivitäten des Vorstands

(Bericht H. Kühn / H. Reiber)

19.9.01 Aachen, Mitgliederversammlung

- Rechenschaftsbericht des Vorstands zu RiliBÄK (Akzeptierung unserer Vorgaben hinsichtlich Präzision und Richtigkeit, Quotienten wurden nicht akzeptiert, keine gesonderte Zertifizierung für im „Liquortest“ gemessene Serumproteine) und Weiterbildung (Vorstellung des Konzepts).
- Statutenänderung, insbesondere zur Dauer der Vorstandsmitgliedschaft; jetzt 3 statt 2 Legislaturperioden hintereinander möglich. Der Schatzmeister kann unbegrenzt wiedergewählt werden und bleibt damit auch automatisch Vorstandsmitglied.
- Wahl: Vorstand: Reiber, Oschmann, Kühn, Wick
Revisionskommission: Tumani, Eva Schielke

15.11.01 Weimar, Vorstandssitzung mit erweitertem Vorstand (15 T.)

- Diskussion der zwei Konzepte (Oschmann, Reiber) zur Weiterbildung; Reiber macht eine Kombiversion. Diese wird als Grundlage der weiteren Diskussion verwendet.
- *Beschluss:* Vorstandsvorsitzender ist automatisch Mitglied der Weiterbildungskommission.
- Vorbereitung der Jahrestagung 2002, methodenorientiert, in Berlin (Eva Schielke). Davon unabhängig klinisch orientiertes CSF-Meeting zur DGN-Tagung 2002, in Mannheim (Brigitte Wildemann, Oschmann).
- Vorbereitung DGLN-Tagung 2003 wurde zurückgestellt.
- Umstellung des Beitrags auf Euro: 15,- bzw. 7,50 Euro. Keine Erhöhung, da dies nur über die Mitgliederversammlung realisierbar ist.
- *Beschluss:* Wer i.A. der DGLN Aufgaben wahrnimmt (z.B. Weiterbildungskommission), bekommt anfallende Reisekosten (Bahn 2. Klasse) erstattet. Dies gilt nicht für Vorstandssitzungen.
- Die Gegenargumentation zu RiliBÄK soll im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht werden.
- RV bei INSTAND werden auf 4/Jahr erhöht und um die Parameter Glukose und Laktat erweitert. Für MRZ und IEF bleibt es bei 2 RV/Jahr.

8.3.02 Göttingen Vorstandssitzung mit erweitertem Vorstand (17 T.)

- Weiterbildungskommission bestätigt (paritätisch 4 Ärzte, 4 Naturwissenschaftler) Linke, Oschmann, Sigrid Scharein, Tumani, Uhr, Wick, Wurster, Zimmermann.
Vorsitzender: Uhr; Stellvertreter: Tumani
- Kombi-Entwurf zur Weiterbildung diskutiert, an Weiterbildungskommission delegiert und diese beauftragt, sich eine Arbeitsordnung zu geben sowie Durchführungsbestimmungen zu erarbeiten.
- Bericht zum Stand der Organisation der Jahrestagung in Berlin (Eva Schielke).
- Update des Methodenkatalogs ist immer noch in Arbeit (M. Wick).

28.06.02 Frankfurt, Erste Sitzung der Weiterbildungskommission

Ausarbeitung der von Uhr und Tumani vorgelegten Geschäftsordnung und

Ausführungsbestimmungen zur Fachkunde Liquordiagnostik. Die Beschlüsse dieser

Kommission sind auch gleichzeitig Vorstandsbeschlüsse zu folgenden Punkten gewesen:

- Die Teilnehmer der Weiterbildungskommission (4 – 8 Teilnehmer, ca. 2 Sitzungen/Jahr) können die belegten Reisekosten beim Schatzmeister der DGLN auf Antrag erstattet bekommen.
- Aufwandsentschädigungen für Prüfer/Prüfungstag 50,- Euro + anfallende Fahrtkosten nach Beleg.

- Einnahmen und Ausgaben bezüglich der Erteilung der Fachqualifikation (Liquor-Zertifikat), Ausbildungsberechtigung und Anerkennung als Ausbildungslabor werden vom Schatzmeister der DGLN verwaltet.
- Die derzeitigen Aufwandsentschädigungen für die Erstellung des Zertifikates sind 250,-- Euro. Die Aufwandsentschädigungen für die Anerkennung eines Labors als Ausbildungslabor werden mit 500,-- Euro berechnet (Besichtigung etc.).
- Der Vorstand der DGLN, insbesondere der Schatzmeister, machen eine jährliche Bilanz dieser Einnahmen und Ausgaben, um sicher zu stellen, dass keine zusätzliche Belastung des Finanzhaushaltes der DGLN entsteht.

12.09.02 Frankfurt, Treffen der Vertreter von DGLN und DGN zur Diskussion der Fachkunde

- Im wesentlichen wurden die Fragen der Praktikabilität für den Erwerb der Fachkunde diskutiert und als akzeptabel angesehen.
- Die Kosten des Erwerbs der Fachqualifikation wurden als kritisch betrachtet. Die Details der Gesamtfinanzierung sollen innerhalb der DGLN nochmals diskutiert werden.
- Die auf der Basis dieser Diskussion gemachten Veränderungen am Entwurf der Fachkunde wurden beschlossen, und die hier in die Mitteilungen vorgelegte Version dem Vorstand der DGN zur Beschlussfassung vorgelegt.
- Am 26.09.02 beschließt der Vorstand der DGN, dieser Fachkunde zuzustimmen, gibt aber zu bedenken, dass im Hinblick auf die Praktikabilität der Situation Rechnung getragen werden soll, dass zunehmend mehr Liquordiagnostik in Zentrallaboratorien durchgeführt wird.

Perspektiven

Die Möglichkeit, einen Befähigungsnachweis Liquordiagnostik über die Bundesärztekammer einzuführen, wird als sehr begrenzt eingeschätzt. Herr Oschmann will sich in Zusammenarbeit mit der Weiterbildungskommission der DGN verstärkt um diesen Punkt kümmern.

Aufgaben in der DGLN

Aufruf zur Mitarbeit

Qualitätskontrolle, allgemein (Wick, Linke, Zimmermann, ...
 Ringversuchsgutachter für Proteine, Instand (Reiber, ...
 Ringversuchsgutachter Zytologie (Linke, ...)
 Redaktion Mitgliederrundbrief der DGLN (1-3 Ausgaben jährlich)
 Weiterbildungskommission (Linke, Oschmann, Scharein, Tumani, Uhr, Wick, Wurster, Zimmermann)
 AML (Arbeitsgemeinschaft Med. Laboratorien) (Zimmermann, Wick, ...
 Leitlinien der DGN, AG der DGLN (Oschmann, ...
 Webseite (E. Scharein, ...
 Internationale Kontakte /Gesellschaften/ WFN (Reiber, ...
 Jahres-Tagungen, Organisation (...
 Methodenkatalog / Edition, update (Wick,
 Wissenschaftliche Projekte (...
 Kontakt zur DGN (Weiterbildung, Publikationen im Forum der DGN)
 Kontakte zu anderen deutschen Fach-Gesellschaften (Labormedizin, Klin. Chemie etc.)
 Wahlausschuss
 Finanzprüfung
 Weiterbildungs-, Ausbildungs-Seminare

Vorstand und erweiterter Vorstand der DGLN

Vorsitzender

Prof. Dr. rer. nat. H. Reiber
 Neurochemisches Labor
 der Neurologischen Klinik
 Robert-Koch-Str. 40
 D – 37075 Göttingen
 Tel: 0551/39 66 19
 Fax: 0551/39 20 28
 e-mail: hreiber@med.uni-goettingen.de

Stellvertretender Vorsitzender / Öffentlichkeitsarbeit

PD Dr. P. Oschmann
 Klinikum der J.-v.-Liebig Universität
 Klinik für Neurologie
 Am Steg 14
 D – 35385 Giessen
 Tel: 0641/994 53 06 (07),
 Fax: 0641/994 53 29
 e-mail: patrick.Oschmann@neuro.med.uni-giessen.de

Sekretär / Mitglieder

Dr. rer. nat. H.J. Kühn
 Universitätsklinikum Leipzig AöR
 Institut für Laboratoriumsmedizin,
 Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik
 Liebigstr. 27
 D – 04103 Leipzig
 Tel: 0341/972 43 13
 Fax: 0341/972 43 29
 e-mail: kuehnh@medizin.uni-leipzig.de

Schatzmeister

Dr. M. Wick
 Klinikum Großhadern
 Institut für Klinische Chemie
 Marchioninistraße 15
 D – 81377 München
 Tel: 089/709 53 205
 Fax: 089/709 58 888
 e-mail: manfred.wick@klch.med.uni-muenchen.de

.....

Dr. D. Hobusch
 Kinder- und Jugendklinik / Universität Rostock
 Rembrandtstr. 16-17
 D – 18055 Rostock
 Tel: 0381/494 47 064, Fax: 0381/494 70 86
 e-mail: dirk.hobusch@med.uni-rostock.de

Prof. Dr. T.O. Kleine
 Universität Marburg
 Med. Zentrum für Nervenheilkunde / Neurochemie
 Rudolf-Bultmann-Str. 8
 D – 35039 Marburg,
 Tel: 06421/286 52 98, Fax: 06421/286 66 85

Prof. Dr. H. Kluge
 Klinik für Neurologie / Universität Jena
 Philosophenweg 3
 D – 07740 Jena
 Tel: 03641/93 52 56, Fax: 03641/93 62 32
 e-mail: kluge@landgraf.med.uni-jena.de

Dr. R. Lehmitz
 Klinik für Neurologie / Universität Rostock
 Zentrallabor für Liquordiagnostik
 Gehlsheimer Str. 20
 D – 18147 Rostock
 Tel: 0381/49 49 599, Fax: 0381/49 49 512
 e-mail: reinhard.lehmitz@med.uni-rostock.de

Dr. E. Linke
 Fachkrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie
 Asklepios Fachklinik Stadtroda/Zentrallabor
 Bahnhofstr. 1a
 D – 07646 Stadtroda
 Tel: 036428/563 45, Fax: 036428/562 15
 e-mail: rl@innovent-jena.de

Dr. H.-F. Petereit
 Klinik für Neurologie / Universität Köln
 Joseph-Stelzmann-Str. 9
 D – 50924 Köln
 Tel: 0221/478 40, 35, Fax: 0221/478 41 08
 e-mail: hela.petereit@medizin.uni-koeln.de

Prof. Dr. med. A. Rolfs
 Universität Rostock / Klinik für Neurologie
 Gehlsheimer Str. 20
 D – 18147 Rostock
 Tel: 0381/49 49 540, Fax: 0381/49 49 542
 e-mail: Arndt.Rolfs@Medizin.uni-rostock.de

Dr. S. Scharein
 KKH Prignitz/Neurologische Abteilung
 Krausestr. 5
 D – 19322 Wittenberge
 Tel: 03877/947 324 (356), Fax: 03877/947 233
 e-mail: scharein@uke.uni-hamburg.de

PD Dr. E. Schielke
 Direktorin der Klinik für Neurologie
 Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
 Rubensstr. 125
 D – 12157 Berlin
 Tel: 030/79 03 24 03, Fax: 030/79 03 20 52
 e-mail: eva.schielke@charite.de

PD Dr. E. Sindern
Klinik für Neurologie / Unilink Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
D – 44789 Bochum
Tel: 0234/30 26 813, Fax: 0234/30 26 888
e-mail: eckhart.sindern@bergmannsheil.de

PD Dr. H. Tumani
Neurologische Klinik am RKU
Oberer Eselsberg 45
D – 890 81 Ulm
Tel: 0731/502 38 02, Fax: 0731/177 12 02
e-mail: hayrettin.tumani@medizin.uni-ulm.de

Dr. Dr. M. Uhr
Max-Planck/Klinisches Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 21
D – 80804 München
Tel: 089/306 22 254, Fax: 089/306 22 310
e-mail: uhr@mpipsykl.mpg.de

Prof. Dr. B. Wildemann
Universität Heidelberg/Klinik für Neurologie
Im Neuenheimer Feld 400
D – 69120 Heidelberg
Tel: 06221/567 504, Fax: 06221/565 461
e-mail: brigitte_wildemann@med.uni-heidelberg.de

Dr. U. Wurster
Medizinische Hochschule/Klinik für Neurologie
Liquorlabor
Carl-Neuberg-Str. 1
D – 30625 Hannover
Tel: 0511/532 38 15, Fax: 0511/532 31 15
e-mail: Wurster.Ulrich@mh-hannover.de

Dr. K. Zimmermann
Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin
Wurzener Str. 5
D – 01127 Dresden
Tel: 0351/852 22 56; Fax: 0351/85 22 255
e-mail: k.zimmermann@labor-dresden-
elsterwerda.de

Sollwert-Labors der DGLN

Bei jedem Ringversuch (INSTAND) tragen jeweils 5 der folgenden Labors zur Erstellung der Zielwerte bei:

Prof. Dr. rer. nat. H. Reiber
Neurochemisches Labor
der Neurologischen Klinik
Robert-Koch-Str. 40
D – 37075 Göttingen
Tel: 0551/39 66 19, Fax: 0551/39 20 28

Frau Prof. Dr. B. Storch-Hagenlocher
Klinik für Neurologie/Liquorlabor
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
D – 69120 Heidelberg
Tel: 06221/56 37 506

Dr. rer. nat. H.J. Kühn
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik
Liebigstr. 27
D – 04103 Leipzig
Tel: 0341/972 43 13, Fax: 0341/972 43 29

Dr. Th. Eller
Institut für Labormedizin
Klinikum Minden
Friedrichstr. 17
D – 32427 Minden
Tel: 0571/801 95 261

Dr. M. Wick
Klinikum Großhadern
Institut für Klinische Chemie
Marchioninistraße 15
D – 81377 München
Tel: 089/709 53 205, Fax: 089/709 58 888

Frau S. Haustein
Asklepios Fachklinik
Zentrallabor
Bahnhofstr. 1 A
D – 07646 Stadtroda
Tel: 036428/56 345

Frau Dr. M. Messinger / Prof. L. Thomas
Labormedizin
Krankenhaus Nordwest
Steinbacher Hohl 2 – 26
D – 60488 Frankfurt / Main
Tel: 069/76 01 32 52, 34 30
Fax: 069/76 01 36 47

Frau Dr. S. Menck
Asklepios Kliniken Schildautal
Zentrallabor
Karl-Herold-Str. 1
D – 38723 Seesen
Tel: 05381/740

Termine

- 1.11.02 Tagesseminar – Praktische Liquorzell Diagnostik, Klinikum Minden, Dr. med. F. Haukamp. Info Tel: 0571/801 35 01
- 07/08.11.02 Ringversuch „Liquorzytologie“, Stadtroda, Dr. E. Linke. Info Tel: 036428/56 345
- 27-29.11.02 Laborkurs „Fachkunde Liquordiagnostik“ der DGLN in Göttingen, Information: Institut für Bioanalytik, Tel: 0551/505 30 19
- 07.02.03 Vorstandssitzung der DGLN in Göttingen
- 26-28.05.03 Laborkurs „Fachkunde Liquordiagnostik“ der DGLN in Göttingen, Information: Institut für Bioanalytik, Tel: 0551/505 30 19
- 03.09.03 Liquor-Symposium der DGLN und Mitgliederversammlung der mit Vorstandswahlen in Hamburg (in Zusammenhang mit der DGN-Jahrestagung).
- 29-31.10.03 Laborkurs „Fachkunde Liquordiagnostik“ der DGLN in Göttingen, Information: Institut für Bioanalytik, Tel: 0551/505 30 19
- 10/11.2003 Tagesseminar – Praktische Liquorzell Diagnostik, Klinikum Minden, Dr. med. F. Haukamp. Info Tel: 0571/801 35 01 Ende Oktober/Anfang November 2003
- 27-30.11.03 Cerebrospinal fluid analysis in tropical neurology. Kongress in Antwerpen, Information: siehe www.teamspace.net/csf

Web-Adressen

www.dgln.de - Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie

www.dgn.org - Deutsche Gesellschaft für Neurologie

www.teamspace.net/CSF - International CSF Consensus Group

Nachruf

Prof. Dr. med. Klaus Felgenhauer

Ehrenmitglied unserer Fach-Gesellschaft, starb am 08.07.2002 nach längerem Leiden im Alter von 68 Jahren in Göttingen.

Wir hätten ihn gerne noch lange unter uns gehabt, seine ansteckende Begeisterungsfähigkeit für die Liquordiagnostik als Impulse wahrgenommen, sein Engagement für die Fortbildung in der neurologischen Labormedizin genutzt und seine einzigartigen Beiträge zur neuropsychiatrischen Musikkultur genossen.

Herr Felgenhauer wurde am 10. November 1933 in Groß-Strelitz, Oberschlesien, geboren. Er absolvierte sein Studium und Promotion zum Dr. der Medizin in Leipzig. Nach seinem Wechsel nach Westdeutschland im Jahre 1959 war er Assistent in der Biochemie und begann seine Weiterbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie an der Nervenlinik der Universität Köln. Beruflich wichtige Stationen waren der Aufenthalt am NIH Bethesda als visiting scientist 1964-1965. 1969 erfolgte die Habilitation und 1972 die Ernennung zum wissenschaftlichen Rat und Professor. 1977 - 1982 war er Leiter der Neurologisch-Psychiatrischen Forschungsabteilung in Köln. 1982 erfolgte die Berufung auf den Lehrstuhl für Neurologie der Universität Göttingen. Bereits seine frühen wissenschaftlichen Arbeiten konzentrierten sich auf die Grundlagen der Liquordiagnostik, die in den folgenden Jahren weiterhin den Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Tätigkeit darstellte und ihm ein hohes internationales Ansehen verschaffte. Aufgrund seines unermüdlichen Einsatzes in wissenschaftlichen Gremien wurden ihm zahlreiche Ernennungen und Ehrungen im In- und Ausland zuteil, nicht zuletzt die Ehrenmitgliedschaft unserer Fachgesellschaft.

Auch nach seiner Emeritierung, trotz des Todes seiner Frau und eigener Krebs-Krankheit, war Prof. Felgenhauer unermüdlich für die Belange der Neurologischen Diagnostik und Fortbildung engagiert. Noch wenige Tage vor seinem Tod, bereits sehr geplagt vom Leiden, sagte er, dass er gerade dabei sei, das Programm der Fortbildungs-Akademie der DGN zusammenzustellen. Als Gründer dieser Einrichtung war er an ihrem Fortbestand und Ausbau leidenschaftlich interessiert und hat damit auch wesentlich, nicht nur durch seinen Vorsitz von 1995 bis 96 zur zunehmenden Bedeutung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie beigetragen.

Prof. Felgenhauer hat nach der Wende auch wesentlich zur Gestaltung unserer Fachgesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie beigetragen. Er war beim ersten Treffen in Stadroda dabei, als die historisch bemerkenswerte Integration der Kollegen West in die traditionsreiche Arbeitsgemeinschaft Ost vollzogen wurde. Er war all die Jahre für unsere Fachgesellschaft ein wichtiger Mittler für die Belange der Liquordiagnostik in der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Prof. Felgenhauer war ein begeisterungsfähiger Hochschullehrer für Neurologie, ein hervorragender Diagnostiker, der es verstand, die Bedeutung der Liquoranalytik in der Neurologie in besonderem Maße zu fördern. Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses war ihm ein besonderes Anliegen, das seinen Ausdruck in der Gründung eines Fördervereins und in der Einladung der Posterpreisträger der DGN zu den Göttinger Forschungskonferenzen fand.

Eine Vielzahl persönlicher kultureller Interessen haben ihn zu einem beliebten Mitmenschen gemacht. Er war nicht nur ein brillianter Redner sondern auch ein hervorragender Tänzer, von dem noch heute, 10 Jahre nach seinem Besuch in Kuba, die kubanischen Kolleginnen schwärmen. Seine Begeisterung für die Oper hatte ihn in den letzten Jahren zu einem interessanten, einmaligen fachübergreifenden Engagement geführt: Seine dazu zuletzt gehaltene Vorlesung hatte das Thema: „Der Kranke in Musik und Prosa. Der musikalische Ausdruck von Melancholie und Schmerz am Beispiel von STABAT MATER LACRIMOSA (Palaestrina, Pergolesi, Rossini, Verdi, Pärt)“.

Wir trauern um Professor Dr. med. Klaus Felgenhauer

Prof. Dr. Hansotto Reiber
Vorsitzender der DGLN

PD Dr.med. Bernd Kitzke

PD Dr.med. Hayrettin Tumani