

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Lumbalpunktion und Liquordiagnostik

Entwicklungsstufe: S1

Federführend:

Prof. Dr. Hayrettin Tumani, Schwendi/Ulm

Priv.-Doz. Dr. Hela-F. Petereit, Köln

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der
Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische
Neurochemie (DGLN)**

Version

Vollständig überarbeitet: 25. Juli 2019

Gültig bis: 24. Juli 2024

Kapitel: Verschiedenes

Zitierhinweis

Tumani H., Petereit H.-F. et al., Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

Hayrettin.tumani@uni-ulm.de

info@praxis-rechts-vom-rhein.com

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Was gibt es Neues?

- Nach den revidierten McDonald-Kriterien von 2017 kann bei Patienten mit einem klinisch-isolierten Syndrom, die die kernspintomographischen Kriterien einer räumlichen Dissemination erfüllen, bei Nachweis isolierter oligoklonaler Banden im Liquor die Diagnose einer schubförmigen Multiplen Sklerose gestellt werden.
- Empfehlungen zur LP bei Patienten mit Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten, neue orale Antikoagulanzen (NOAKs) und dualer Thrombozytenaggregationshemmung) werden gegeben.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Der Liquor ist ein wichtiges, teilweise alternativloses diagnostisches Verfahren bei Entzündungen des Nervensystems und der Hirnhäute, bildgebend nicht fassbaren Blutungen im Bereich des Subarachnoidalraums sowie Ausbreitung maligner Erkrankungen auf den Liquorraum und die Meningen.
- Die Messungen des Liquoreröffnungsdrucks bei idiopathischer intrakranieller Hypertension und der Liquorablassversuch bei Normaldruckhydrozephalus sind diagnosesichernde Untersuchungsverfahren mit therapeutischem Nutzen.
- In der Diagnostik und Differenzialdiagnostik neurodegenerativer Erkrankung spielt die Liquoranalytik zunehmend eine Rolle.
- Vor der Punktion der Liquorräume ist das schriftliche Einverständnis des Patienten einzuholen, und Kontraindikationen wie eine Blutungsneigung oder erhöhter intrakranieller Druck sind auszuschließen.
- Um unnötige Nachpunktionen zu vermeiden, sollte eine ausreichende Menge (mind. 10 ml) gewonnen, die Liquor- und die zeitgleich abgenommene Serumprobe unverzüglich in ein spezialisiertes Labor verschickt werden, damit das Notfall- und Grundprogramm der Liquoranalytik innerhalb von zwei Stunden durchgeführt werden kann. Für die zeitsensitive Liquorzytologie ist sogar eine Transportzeit von weniger als einer Stunde zu empfehlen. Wenn möglich, sollte eine Liquorprobe (als zellfreier Überstand) für einen gewissen Zeitraum für Nachanalysen (bei +4 °C bis zu 4 Wochen) asserviert werden (Ausnahme: für bakterielle Anzucht Nativliquor bei Raumtemperatur möglichst unverzüglich bearbeiten).
- Um die diagnostische Ausbeute zu maximieren, müssen die für die klinische Fragestellung geeigneten Analysanden ausgewählt und die Regeln zur Präanalytik beachtet werden.
- Als qualitätssichernde Maßnahmen werden die Zusammenführung aller zytologischen, klinisch-chemischen und mikrobiologischen Teilbefunde in einem zusammenfassenden Liquorbefundbericht und die Bewertung durch einen in der Liquordiagnostik erfahrenen Befunder empfohlen.

Inhalt

1	Diagnostische Lumbalpunktion	7
2	Liquorgrunddiagnostik	21
3	Entzündliche Erkrankungen	29
3.a	Akute bakterielle Meningitis / Meningoenzephalitis.....	29
3.b	Neuroborreliose	37
3.c	Neurolues.....	43
3.d	Virale Meningoenzephalitis	45
3.e	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).....	50
4	Autoimmun-entzündliche Erkrankungen.....	54
4.a	Multiple Sklerose.....	54
4.b	Neurolupus	61
4.c	Polyneuroradikulitis – Guillain-Barré-Syndrom (GBS) / Miller-Fisher-Syndrom (MFS) / Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP).....	64
4.d	Neurosarkoidose	67
4.e	Autoimmune Enzephalitiden und paraneoplastische neurologische Syndrome	71
4.f	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)	82
5	Degenerative Erkrankungen	91
5.a	Demenzen.....	91
5.b	Amyotrophe Lateralsklerose	98
5.c	Normaldruckhydrozephalus (NPH).....	101
6	Vaskuläre Erkrankungen.....	104
6.a	Subarachnoidalblutung (SAB)	104
7	Neoplastische Erkrankungen	108
7.a	Meningeosis neoplastica	108
8	Sonstiges.....	114
8.a	Liquorfistel.....	114
8.b	Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) / Pseudotumor cerebri	117
9	Versorgungskoordination	121
10	Redaktionskomitee	

121

11	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	124
12	Finanzierung der Leitlinie	126
13	Methodik der Leitlinienentwicklung	126
14	Spezielle Abkürzungen	127
	Literatur	131

1 Diagnostische Lumbalpunktion

Was gibt es Neues?

Ergänzend zur AWMF-Leitlinie 030/107, enthält die aktualisierte Fassung Empfehlungen für das Vorgehen bei Patienten mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) und doppelter Plättchenaggregationshemmung, die sich einer Liquorraumpunktion (LP) unterziehen müssen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Vor Durchführung der LP sind die Indikationen und Kontraindikationen zu prüfen.

Die Entnahme des Liquors setzt das Einverständnis des einwilligungsfähigen Patienten voraus.

Die Punktion muss von Ärzten durchgeführt werden, die über entsprechende Erfahrung verfügen, oder unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes erfolgen.

Die Öffnung der Punktionsnadel (bei Nadel mit scharfer Spitze) sollte so eingestellt werden, dass sie parallel zur Verlaufsrichtung der Durafasern liegt.

Für die Auswahl der Punktionsnadel können keine verbindlichen Empfehlungen gegeben werden, da widersprüchliche Untersuchungsergebnisse zu den Vorteilen der verschiedenen Nadeln vorliegen bzw. keine Studien unter definierten Bedingungen durchgeführt worden sind. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse legen nahe, dass die Punktion mit einer atraumatischen Nadel mit einer geringeren Inzidenz postpunktioneller Beschwerden verknüpft ist.

Die Häufigkeit des postpunktionellen Syndroms korreliert invers mit dem Alter und dem Body-Mass-Index (BMI); es kommt bei Frauen und Patienten mit Kopfschmerzanamnese häufiger vor. In Abhängigkeit von diesen Einflussgrößen empfiehlt sich daher die atraumatische Nadel bei Patienten mit kombinierten Risikofaktoren (weiblich, jüngeres Alter, geringer BMI und positive Kopfschmerzanamnese).

Die Indikation zur LP bei gerinnungshemmender Therapie ist häufig eine Einzelfallentscheidung, die im interdisziplinären Diskurs getroffen werden muss. Das Risiko einer Unterbrechung der gerinnungshemmenden Therapie

muss gegen das vermehrte Blutungsrisiko bei LP unter gerinnungshemmender Therapie abgewogen werden.

Zielsetzung

Die LP zur Liquordiagnostik ist ein zentraler Bestandteil in der Neurologie, Psychiatrie und Neurochirurgie. In diesem Teil der Leitlinie geht es um Indikationen, Kontraindikationen, Risiken und die Durchführung der LP (selten Subokzipitalpunktion) zum Zweck der Liquorgewinnung zu diagnostischen Zwecken. Nutzen und Risiken dieses häufig angewendeten Verfahrens werden zueinander in Beziehung gesetzt. Die Leitlinie enthält die 2016 abgelaufene S1-Leitlinie AWMF 030/107 „Diagnostische Liquorpunktion“ (Woitalla 2012).

Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Punktionen der Liquorräume zu therapeutischen Zwecken, z. B. intrathekale Medikamentengabe, zur externen Liquorableitung oder zur intrathekalen Verabreichung von Kontrastmittel sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie und werden an anderer Stelle behandelt, ebenso wie Punktionen der Liquorräume im Rahmen anästhesiologischer Eingriffe oder Punktionen der Ventrikel.

Definition

Punktion des liquorgefüllten Subarachnoidalraums zu diagnostischen Zwecken. Eine Sonderform stellt die Entlastungspunktion als therapeutische Maßnahme dar, bei der größere Mengen Liquor entnommen und größtenteils verworfen werden (siehe Abschnitte „Idiopathische intrakranielle Hypertension“ und „Normaldruckhydrozephalus“).

Klassifikation

Nach dem Ort der Liquorgewinnung werden die lumbale und die subokzipitale Punktion unterschieden. Letztere kann lateral oder medial durchgeführt werden, bleibt aber aufgrund des höheren Komplikationsrisikos Einzelfällen vorbehalten. Dazu zählen anatomische Besonderheiten, die eine lumbale Punktion der Liquorräume unmöglich machen, oder Kontraindikationen für einen lumbalen Zugangsweg wie lokale Infektionen.

Indikationen

Die Liquoranalytik ist das einzige Verfahren außer einer Hirnbiopsie, das den Nachweis einer Entzündung im Liquorraum oder im Zentralnervensystem führen kann. Daher zählen **Meningitis, Enzephalitis, Myelitis, Radikulitis und (Poly-)Neuritis** in akuter oder chronischer Form zu den Kernindikationen der LP. Eine zunehmende Rolle spielt die Liquordiagnostik bei neurodegenerativen Erkrankungen, allen voran den **Demenzen** und ihren Differenzialdiagnosen. Der Nachweis maligner Zellen im Liquor sichert die Diagnose einer **Meningeosis** carcinomatosa oder lymphomatosa, ebenfalls alternativlos. Der Nachweis von Blut und seinen Abbauprodukten im Liquor kann die Diagnose einer stattgehabten **Subarachnoidalblutung** auch dann sichern, wenn im CCT die Diagnose nicht gestellt werden kann. Einen Sonderfall stellen Lumbalpunktionen als Entlastungspunktion beim **Normaldruckhydrozephalus** oder bei der **idiopathischen intrakraniellen Hypertension** dar. Eine nationale Studie aus den USA errechnet die Häufigkeit einer LP mit 2,7 auf 1000 Krankenhausfälle, wobei etwa ein Drittel der Patienten im Anschluss ambulant verblieb (Vickers et al. 2018). Bei Kindern unter 18 Jahren war Fieber unklarer Ursache mit 20 % die häufigste Indikation, bei Erwachsenen Kopfschmerzen mit 39 %.

Tabelle 1.1: Indikationen zur diagnostischen LP unter Beachtung der Kontraindikationen (s. u.)

Verdacht auf ...
... Meningitis
... Enzephalitis
... Myelitis
... Neuroborreliose
... Neurotuberkulose
... Polyradikuloneuritis Guillain-Barré
... chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis
... Enzephalomyelitis disseminata
... Neuromyelitis optica spectrum disorder
... Neurosarkoidose
... Neurolupus
... Subarachnoidalblutung
... Meningeosis carcinomatosa
... Meningeosis lymphomatosa
... idiopathische intrakranielle Hypertension
... Normaldruckhydrozephalus

Differenzialdiagnostik folgender Kernsymptome:

- Kopfschmerz
- dementielles Syndrom

Kontraindikationen*Erhöhter Hirndruck*

Vor einer elektiven Liquorentnahme muss das Vorliegen klinischer Hirndruckzeichen ausgeschlossen werden. Die Durchführung einer kranialen Bildgebung (CCT, cMRT) vor einer LP ist in besonderen Fällen (Vorliegen klinischer Hinweise auf Hirndruckzeichen, fokale-neurologische Defizite, erstmaliger epileptischer Anfall, Vigilanzstörung, anamnestische Immunsuppression) notwendig, bei fehlenden klinischen Hirndruckzeichen hingegen nicht erforderlich. Die Liquorentnahme bei erhöhtem Hirndruck führt durch axiale Verschiebung des Gehirns zu einer Einklemmung neuronaler Strukturen und kann tödlich verlaufen. Die Spiegelung des Augenhintergrunds hat gegenüber der Schnittbilddiagnostik eine geringere Sensitivität, da eine Stauungspapille trotz erhöhten Hirndrucks fehlen kann. Das Vorliegen einer Stauungspapille im Falle einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension ist keine Kontraindikation für eine Entlastungspunktion.

Blutungsneigung

Eine Thrombozytenzahl unter 50.000/ μ l, ein Quick unter 50 %, eine INR von mehr als 1,8 sowie eine deutlich pathologische partielle Thromboplastinzeit (aPTT) gelten als Kontraindikationen der LP. In Zweifelsfällen kann die Thrombozytenaggregationszeit apparativ oder die Blutungszeit durch einen Scratch-Test klinisch bestimmt werden.

Eine **Thrombopenie** unter 50.000/ μ l stellt eine relative und eine Thrombopenie unter 10.000/ μ l eine absolute Kontraindikation dar. Bei Thrombozytenzahlen unter 10.000/ μ l sollten vor einer LP grundsätzlich Thrombozyten substituiert werden. Im Bereich zwischen 10.000 und 50.000/ μ l ist mit einer erhöhten Komplikationsrate zu rechnen. Individuell ist die Entscheidung für eine Thrombozytensubstitution zu treffen.

Therapeutisch induzierte Gerinnungsstörungen sollten – wenn medizinisch vertretbar – vor dem Eingriff beendet, ihre Wirkung ggf. medikamentös aufgehoben werden.

Tabelle 1.2: Empfehlungen zur diagnostischen LP bei Thrombozytopenie (siehe auch Querschnittsleitlinie (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten)

Thrombozytenzahl/ μ l	Vorgehen bei geplanter LP
> 50.000	Falls keine sonstigen Kontraindikationen vorliegen
10.000 bis 50.000	Relative Kontraindikation, mit einer erhöhten Blutungsgefahr ist zu rechnen. Ggf. Thrombozyten substituieren
< 10.000	Absolute Kontraindikation. Thrombozytensubstitution vor LP notwendig

Mit **Marcumar** antikoagulierte Patienten sind übergangsweise auf Heparin umzustellen, da dies rascher antagonisiert werden kann. An dieser Stelle sei auf die S1-Leitlinie der DEGAM zum Thema Bridging verwiesen (DEGAM 2013, AWMF 053/027). In Notfällen kann eine Normalisierung der Blutgerinnung durch Substitution von Gerinnungsfaktoren versucht werden. Dies gilt auch für Personen mit einem krankheitsbedingten Mangel an Gerinnungsfaktoren.

Der Einsatz von „neuen oralen (bzw. nicht Vitamin-K-abhängigen) Antikoagulanzen“ (**NOAK**) wie Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban zur Prophylaxe oder Therapie von Thrombembolien, z. B. in der Behandlung von Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, steigt, sodass sich auch hier die Frage nach dem Vorgehen bei geplanter LP stellt. Systematische Studien liegen nicht vor. Erste Empfehlungen wurden formuliert (Domingues et al. 2016). Demnach sind Notfallpunktionen unter Therapie bei vitaler Indikation möglich. Elektive Punktionen der Liquorräume sollten – falls medizinisch vertretbar – 2 bis 3 Tage nach Absetzen des NOAK erfolgen. Auf das vermehrte Blutungsrisiko bei Patienten mit einer GFR unter 50 ml/min und einer Therapie mit Dabigatran sei an dieser Stelle hingewiesen. Wenn möglich, sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion der Sicherheitsabstand zwischen letzter Gabe von Dabigatran und LP mindestens 3 Tage betragen (Domingues et al. 2016). Als spezifisches Antidot ist in Deutschland das die Effekte des Thrombinhemmers Dabigatran aufhebende Fab-Antikörperfragment Idarucizumab zur Therapie lebensgefährlicher Blutungen zugelassen. Aktuell steht in Deutschland kein Antidot gegen die Faktor-Xa-Hemmer zur Verfügung. In den USA steht bereits Andexanet alfa als Antidot für durch Faktor-Xa-Hemmer induzierte Blutungen zur Verfügung. Verbietet das thrombembolische Risiko ein Absetzen des NOAK, sollte ein Umsetzen auf Heparin (Bridging) erfolgen (Domingues et al. 2016). Auch hier sei auf die entsprechende Leitlinie verwiesen (Mainz et al. 2013).

Der Fall einer Blutungskomplikation nach LP unter einer **doppelten Plättchenaggregationshemmung** mit ASS und Clopidogrel wurde beschrieben (Paal et al. 2006). Systematische Untersuchungen zur Häufigkeit von Blutungskomplikationen nach LP bei Patienten unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung (dTAH) fehlen jedoch. Eine Empfehlung zum Vorgehen bei Patienten mit dTAH und geplanter LP besagt, dass bei Notfallindikationen und hohem thrombotischem Risiko die LP unter Beibehaltung der dTAH durchgeführt werden sollte (Domingues et al. 2016). Bei elektiver LP und hohem thrombotischem Risiko sollte das Verschieben der LP erwogen werden. Bei niedrigem thrombotischem Risiko wird die elektive LP eine Woche nach Absetzen von Clopidogrel unter ASS-Monotherapie empfohlen. Acetylsalicylsäure (ASS) muss zur LP nicht abgesetzt werden. Im Falle einer Clopidogrel-Monotherapie kann das zeitweise Umsetzen auf eine ASS-Monotherapie erwogen werden.

Infektion im Verlauf des Punktionswegs

Sowohl oberflächliche als auch tiefe Entzündungen der Haut bzw. der Unterhaut, aber auch Entzündungen der Muskulatur im Bereich der Punktionsstelle stellen eine Kontraindikation für die LP dar.

Fehlende Einwilligung bei einwilligungsfähigem Patienten

Hier muss grundsätzlich das Risiko des Eingriffs gegen den potenziellen Nutzen abgewogen werden.

Fehlende Einwilligung bei Notfallindikationen

In Notfallsituationen (z. B. bei dem klinischen Verdacht auf eine akute bakterielle Meningitis), die keine Verzögerungen erlauben, kann die LP bei nicht einwilligungsfähigen Patienten auch ohne Einverständniserklärung erfolgen. Es wird empfohlen, diese Abwägung schriftlich zu dokumentieren.

Schwangerschaft

Der Nutzen der diagnostischen Maßnahme muss gegen das zusätzliche Risiko einer vorzeitigen Weheninduktion abgewogen werden. Bei idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) gehören Entlastungspunktionen bei Visusminderung auch während der Schwangerschaft zu den therapeutischen Optionen (Huna-Baron and Kupersmith 2002; Tang et al. 2004).

Durchführung

Aufklärung des Patienten

Die Entnahme des Liquor cerebrospinalis setzt außerhalb von Einzelfallentscheidungen, z. B. Notfallpunktionen bei nicht einwilligungsfähigen Patienten, die Einverständniserklärung des einwilligungsfähigen Patienten oder eine Zustimmung des nicht einwilligungsfähigen Patienten und die Einverständniserklärung des gesetzlichen Vertreters voraus. Die Aufklärung sollte grundsätzlich schriftlich erfolgen und eine ausreichende Bedenkzeit erlauben. Das Vorgehen unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Indikationsstellung zur Punktion und ist außerdem abhängig von der Bewusstseinslage des Patienten. Sofern eine angemessene Bedenkzeit aus klinischen Gründen nicht eingehalten werden kann, ist dies gesondert zu vermerken. Der durchführende Arzt hat in diesem Fall die Indikationsstellung ebenfalls zu dokumentieren. Der Patient kann schriftlich auf eine weitere Bedenkzeit verzichten.

Die Aufklärung des Patienten sollte folgende Inhalte umfassen:

- Aufklärung über das Risiko und den Nutzen
- nachteilige Folgen bei Nichtdurchführung einer LP abhängig von der jeweiligen Verdachtsdiagnose
- Aufzeigen alternativer diagnostischer Verfahren
- Erklärung der technischen Durchführung der Punktion:
 - Ablauf der Untersuchung
 - Möglichkeit der Lokalanästhesie. Sollte ein Lokalanästhetikum verwendet werden, ist grundsätzlich auf mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen hinzuweisen.
- Hinweise auf mögliche unerwünschte Wirkungen

Ferner ist darauf hinzuweisen, dass das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen einen stationären Aufenthalt erforderlich machen bzw. eine Verlängerung des stationären Aufenthalts zur Folge haben kann. In Ausnahmefällen kann es notwendig werden, eine zweite Punktion (Blut-Patch) durchzuführen; in sehr seltenen Fällen können operative Maßnahmen erforderlich sein, um Komplikationen zu behandeln (z. B. Subduralhämatom).

Bei der Durchführung einer subokzipitalen Punktion ist zusätzlich hinzuweisen auf:

- Auftreten einer zentral bedingten Kreislauf- oder Atmungsstörung
- Auftreten einer Subokzipitalblutung bei atypischem Verlauf eines arteriellen Gefäßes (diese Komplikation hat dazu geführt, dass dieser Punktionsweg in der Routine nicht verwendet wird)
- Die Aufklärung über die subokzipitale Punktion sollte die Alternative anderer Punktionswege beinhalten.

Für die Aufklärung stehen vorgefertigte Aufklärungsbögen zur Verfügung, die kommerziell erhältlich sind.

Nach Indikationsstellung, Ausschluss von Kontraindikationen, ausführlicher Aufklärung des Patienten über Nutzen, Vorgehen und Risiken sowie dokumentiertem Einverständnis des Patienten kann die Punktion im ambulanten oder stationären Rahmen erfolgen. Neben der Schwere des Krankheitsbilds, patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Gewicht, Komorbiditäten und Gerinnungsstatus spielen auch organisatorische Aspekte wie die Verfügbarkeit des Untersuchungsverfahrens und der weiterführenden Liquoranalytik sowie der Patientenwunsch eine Rolle bei der Entscheidung, ob die LP im ambulanten oder stationären Rahmen erfolgt. Im Vorfeld ist zu prüfen, ob spezielle Vorkehrungen für die sachgerechte Aufarbeitung des Liquors getroffen werden müssen, z. B. Information des Labors oder des Laborfahrers, um eine zeitnahe Zellzählung oder zytologische Aufarbeitung zu gewährleisten. Auch die Präanalytik spielt eine Rolle, z. B. wenn Liquorproben frisch gefärbt und mikroskopiert werden müssen. Aber auch das Probengefäß, in dem der Liquor gesammelt und gelagert wird, hat einen Einfluss auf die Ergebnisse: Zu Aggregatbildung neigende Proteine wie Amyloid- β_{1-42} werden beispielsweise von bestimmten Röhrchen-Materialien wie Glas oder Polystyrol besonders stark absorbiert mit der Folge von falsch positiven Ergebnissen bei der Alzheimer-Demenz-Diagnostik (Dursun et al. 2019). Empfohlen wird daher die Verwendung von Polypropylen-Röhrchen. Zu beachten ist auch, dass bei der Auswahl der Probenbehälter zumindest innerhalb eines Zentrums von der LP bis zur Laboranalyse (einschließlich Liquor-Aliquotierung, Biobanking etc.) konsequent gleiches Material verwendet wird.

In der Regel wird die Punktion lumbal und nur ausnahmsweise subokzipital erfolgen. Die Auswahl der Punktionsnadel richtet sich nach den anatomischen Gegebenheiten und der Erfahrung des Untersuchers. Wenn möglich, sollte zur

Minimierung eines postpunktionellen Syndroms eine atraumatische Punktionsnadel zum Einsatz kommen (Nath et al. 2018).

Technische Durchführung der LP

Allgemeines

Die Punktion sollte durch einen erfahrenen Arzt oder unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes durchgeführt werden. Die üblichen Maßnahmen zur Desinfektion und Hygiene sind einzuhalten (Robert Koch-Institut 2019). Dazu zählen:

- Tragen steriler Handschuhe durch den Punktierenden
- Verwendung eines sterilen Loch- oder Abdecktuchs
- Lokale Oberflächendesinfektion der Haut mit mindestens einem vorgeschalteten Reinigungsschritt. Dabei sollte die Haut mit einem sterilen Tupfer abgewischt werden. Die vom Hersteller vorgegebene Einwirkzeit des Desinfektionsmittels ist zu beachten.
- Eine Kontamination der Kanüle ist durch geeignete Maßnahmen zu vermeiden. Dazu zählen:
 - Zureichen unter sterilen Bedingungen
 - Vermeidung des Kontakts mit der Kleidung des Patienten oder der Unterlage

In der Literatur wird die Notwendigkeit des Tragens einer Gesichtsmaske bei der Durchführung einer LP kontrovers beurteilt (Baer 2000; Gelfand and Cook 1996; Moen 1998; Schneeberger et al. 1996). Prospektive Studien zu dieser Frage sind nicht durchgeführt worden, es finden sich jedoch zahlreiche Fallbeschreibungen iatrogen induzierter Meningitiden in der Literatur. Molekulargenetische Untersuchungen wiesen nach, dass die Infektion durch Keime erfolgte, die sich in der Mundhöhle der durchführenden Ärzte nachweisen ließen (Veringa et al. 1995).

Die Fallberichte deuten darauf hin, dass die Inzidenz iatrogener Infektionen mit der Injektion von diagnostischen (Myelographie) oder therapeutischen Lösungen (Chemotherapie, Lokalanästhesie) wächst, hieraus resultieren im Falle einer intrathekalen Injektion von der KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) empfohlene intensivere Barrieremaßnahmen mit der Verwendung von Mund-Nasen-Schutz durch den Punktieren-

den und das Assistenzpersonal. Unter pathogenetischen Gesichtspunkten wird die Wahrscheinlichkeit außerdem mit dem Vorliegen eines respiratorischen Infekts beim Punktierenden und dem Sprechen bei der Durchführung einer LP in Verbindung gebracht (Baer 2000). Insgesamt ist das Risiko einer iatrogenen Infektion bei diagnostischen Punktionen geringer einzuschätzen. Hieraus ergibt sich die Empfehlung, dass unter folgenden Bedingungen eine Gesichtsmaske getragen werden sollte:

- Vorliegen eines respiratorischen Infekts beim Punktierenden, dem Assistenzpersonal oder dem Patienten
- Injektion von Flüssigkeiten in den Liquorraum
- LP unter Ausbildungsbedingungen (begleitet von Erklärungen oder Anweisungen)
- Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen (z. B. Liquordruckmessung) mit erhöhtem Zeitaufwand
- Verdacht auf eine aerogen übertragbare Infektion (z. B. Meningokokkenmeningitis) des Patienten zum Eigenschutz
- In allen anderen Fällen ist zu erwägen, ob nicht ebenfalls eine Gesichtsmaske vom Punktierenden getragen wird, da der Aufwand gering und der potenzielle Nutzen substantiell ist.

Lokalanästhesie

Die Entscheidung zur lokalen Anästhesie muss individuell getroffen werden. Die Lokalanästhesie sollte mit etwa 2 ml einer 1–2%-Lidocainlösung erfolgen. Die Lokalanästhesie sollte oberflächennah durchgeführt werden, eine Punktion des Spinalkanals ist unbedingt zu vermeiden.

Punktionsnadel

Die Auswahl der Punktionsnadel beeinflusst nach verschiedenen Studien das Auftreten postpunktioneller Komplikationen (Carson and Serpell 1996; Dieterich and Perkin 1996; Dittmann et al. 1988; Halpern and Preston 1994; Lybecker et al. 1990; Tourtellotte et al. 1972).

Dabei steigt das Risiko postpunktioneller Kopfschmerzen mit zunehmendem Nadeldurchmesser bei Verwendung konventioneller Nadeln mit scharfer

Spitze (Armon et al. 2005; Dieterich and Perkin 1996; Lavi et al. 2006; Popp et al. 2007; Zetterberg et al. 2010)

16–19 G: über 70 %

20–22 G: 20–40 %

24–27 G: 2–12 %

Bei der Auswahl der geeigneten Nadel muss das Risiko postpunktioneller Komplikationen gegen den Nachteil der notwendigen Punktionszeit und die Erfahrung mit den jeweiligen Punktionsnadeln und Punktionstechniken abgewogen werden. Vor diesem Hintergrund stellen Punktionsnadeln mit einem mittleren Durchmesser einen sinnvollen Kompromiss dar (Carson and Serpell 1996). Punktionsnadeln mit einem kleineren Durchmesser verzögern die Durchführung der LP und beeinflussen den gemessenen Liquordruck, da durch den geringen Querschnitt die Fließgeschwindigkeit herabgesetzt wird.

Die Studien zur Auswahl der Punktionsnadel (scharf – atraumatisch) erbrachten keine übereinstimmenden Ergebnisse für die Frage nach dem Auftreten postpunktioneller Kopfschmerzen bei diagnostischen Lumbalpunktionen (Braune and Huffmann 1992; Lavi et al. 2006; Müller et al. 1994; Popp et al. 2007; Sharma et al. 1995). Anästhesiologische Studien zeigen eine gewisse Überlegenheit atraumatischer Nadeln (Flaatten et al. 2000; Halpern and Preston 1994; Strupp et al. 2001). Auch eine aktuelle Metaanalyse zu diesem Thema zeigte eine signifikante Reduktion von postpunktionellen Kopfschmerzen bei Verwendung atraumatischer Punktionsnadeln von 11 auf 4,2 % unabhängig von Alter und Geschlecht bei gleicher Effektivität (Nath et al. 2018). Das Auftreten postpunktioneller Kopfschmerzen wurde in einer retrospektiven Studie mit dem Alter (Popp et al. 2007) und in einer prospektiven Untersuchung mit dem BMI (Lavi et al. 2006) in Verbindung gebracht. Systematische Studien zur Häufigkeit postpunktioneller Kopfschmerzen bei neurodegenerativen Erkrankungen nach Punktion mit atraumatischen (24 G) Nadeln weisen auf eine niedrigere Inzidenz postpunktioneller Beschwerden und Komplikationen (2,6 %) in dieser Subgruppe hin (Peskind et al. 2009; Zetterberg et al. 2010).

Bei Verwendung der Sprotte-Nadel ist ein Introducer zu verwenden. Dieser ist an der vorgesehenen Stelle zu applizieren und darf nicht zu tief eingeführt werden. Bei einem Teil der Patienten (ausgeprägte degenerative knöcherne Veränderungen, adipöse Patienten, zeitliche Kriterien, V. a. eitrig-bakterielle

Meningitis, therapeutische LP bei idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) oder Normaldruckhydrozephalus (NPH)) kann die LP mit der Sprotte-Nadel allerdings nicht erfolgreich durchgeführt werden, und es muss eine scharfe Nadel gewählt werden (Jäger et al. 1993). Ein weiterer Nachteil der Sprotte-Nadel besteht in der eingeschränkten Möglichkeit, die vorgewählte Punktionsrichtung zu wechseln. Der Bruch und das Abknicken einer Sprotte-Nadel sind beschrieben (Benham 1996; Lipov et al. 1994; Yokoyama 1994). Von besonderer Bedeutung ist dabei der korrekte Gebrauch eines geeigneten Introducers. Vor dem Entfernen der Nadel sollte die Führungsnadel wieder eingeführt werden. Nach Untersuchungen von Strupp et al. (Strupp et al. 1998), gestützt durch eine Metaanalyse (Straus et al. 2006), senkt die Wiedereinführung der steril zu lagernden Führungsnadel vor dem endgültigen Entfernen der Punktionsnadel (Sprotte) das Risiko eines postpunktionellen Kopfschmerzes.

Die Nadelöffnung der scharfen Punktionsnadel sollte so eingestellt werden, dass sie parallel zum Verlauf der Durafasern gerichtet ist (Flaatten et al. 1998; Lybecker et al. 1990; Mihic 1986; Norris et al. 1989; Tarkkila et al. 1989). Dabei ist die Punktionsnadel so einzusteichen, dass eine gedachte plane Ebene auf der angeschrägten Nadelöffnung in kraniokaudaler Richtung verläuft und damit auch parallel zu den in kraniokaudaler Richtung verlaufenden Durafasern. Diese Maßnahme senkt die Inzidenz postpunktioneller Kopfschmerzen um bis zu 50 % (Flaatten et al. 1998; Lybecker et al. 1990; Mihic 1986; Norris et al. 1989; Tarkkila et al. 1989).

Sollte die Indikation zu einer Liquordruckmessung bestehen, so ist diese der diagnostischen Liquorentnahme voranzustellen. Die Punktion zur Liquordruckmessung sollte im Liegen vorgenommen werden. Gelingt dies nicht, kann die LP zunächst im Sitzen vorgenommen werden, die Liquordruckmessung muss dann in jedem Fall im Liegen erfolgen. Hierbei ist auf Sterilität zu achten. Die Normwerte für den Liquordruck in liegender Position betragen 100–250 mmH₂O (2,5 und 97,5 Perzentile) (Whiteley et al. 2006). Der Liquordruck zeigt eine Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI) (Whiteley et al. 2006). Pulssynchron treten Pulsationen von 2–5 mm, im Liegen von 4–10 mm auf.

Die Liquorentnahme folgt im Anschluss an die Liquordruckmessung. Aus liquoranalytischer Sicht sollte die Menge auf 10–15 ml standardisiert sein, da es einen Proteingradienten im entnommenen Liquor gibt (die Proteinkonzen-

tration ist in der ersten entnommenen Fraktion höher als in der letzten entnommenen Fraktion) (Reiber 1994; Teunissen et al. 2009). Die Menge des entnommenen Liquors hat keinen Einfluss auf das Auftreten einer postpunktionellen Kopfschmerzsymptomatik (Kuntz et al. 1992). In Einzelfällen (TBC-Diagnostik, FACS-Analyse) können deshalb ohne erhöhtes Risiko von Komplikationen bis zu 30 ml entnommen werden (Monserrate et al. 2015). Die Liquorentnahme sollte nach Möglichkeit als 3-Gläser-Probe erfolgen, um artifizielle Blutbeimengungen von pathologischen Blutbeimengungen zu differenzieren.

Punktionsort

Lumbalpunktion

Die LP wird zwischen dem 3. und 5. Lendenwirbeldornfortsatz durchgeführt. Eine Punktion oberhalb LWK 2/3 sollte aufgrund der anatomischen Gegebenheiten (der Conus medullaris reicht in 94 % der Fälle bis LWK 1/2) vermieden werden.

Die Punktion kann im Liegen oder Sitzen erfolgen. Sofern eine Liquordruckmessung vorgesehen ist, sollte sie in liegender Position erfolgen oder der Patient nach einer Punktion im Sitzen vor der Druckmessung hingelegt werden. Bei der Punktion ist nach Möglichkeit eine Kyphosierung der Wirbelsäule in ihrem unteren Abschnitt anzustreben.

Eine LP im Sitzen ist, sofern keine Druckmessung erfolgen soll und der Patient wach und kooperativ ist, angenehmer (geht schneller, der Punkteur trifft öfter beim ersten Mal), da die anatomische Situation übersichtlicher ist.

Subokzipitale Punktion

Eine Indikation für die subokzipitale Punktion ergibt sich nur ausnahmsweise, wenn bei dringender Indikation lumbal kein Liquor gewonnen werden kann oder pathologisch-anatomische Gegebenheiten (z. B. lokaler Abszess) eine Kontraindikation für die lumbale Durchführung darstellen.

Bei der subokzipitalen Punktion werden 2 Zugangswege unterschieden: der zisternale Zugang und der laterale Zugang. Der zisternale Zugang (mediale subokzipitale Punktion) kann sowohl im Liegen als auch im Sitzen erfolgen. Es ist auf eine ausreichende Fixierung des Patienten zu achten. Beim lateralen Zugang (laterale Zervikalpunktion), der generell als sichererer subokzipitaler

Zugangsweg gesehen wird, sollte ebenfalls unter radiologischer Kontrolle vorgegangen werden. Beide Punctionstechniken sollten von mit der Methode vertrauten Ärzten durchgeführt werden. Für technische Einzelheiten verweisen wir auf die Fachliteratur.

Risiken, Nebenwirkungen, Komplikationen

Zu den häufigen Nebenwirkungen (> 3 %) zählen:

- lokaler Schmerz an der Punctionsstelle
- akute transiente lumbale Wurzelreizsymptomatik
- lokale leichte Blutung
- postpunctionelles Syndrom

Beim postpunctionellen Syndrom handelt es sich um einen orthostatischen Kopfschmerz, der nach Punction der Liquorräume vor allem in aufrechter Position auftritt und von Übelkeit, Erbrechen und Lichtempfindlichkeit begleitet sein kann. Zur Behandlung des postpunctionellen Kopfschmerzes sei auf die AWMF S1-Leitlinie 030-113 „Diagnostik und Therapie des postpunctionellen und spontanen Liquorunterdruck-Syndroms“ verwiesen (Dieterich 2018).

In einer Fallserie an einem Krankenhaus im ländlichen Kongo wurde bei 307 konsekutiven Patienten mit LP eine Komplikationsrate von 7,5 % beobachtet, namentlich Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Verwirrtheit. Alle unerwünschten Effekte waren transienter Natur, bleibende Schäden wurden nicht beobachtet (Mukendi et al. 2018).

Zu den seltenen Komplikationen (< 3 %) gehören:

- Infektion des Stichkanals
- Kreislaufreaktionen bis hin zu Synkopen

In Einzelfällen wurden beschrieben:

- Blutungen mit neurologischen Ausfällen, vorwiegend bei Punctionen trotz Kontraindikationen oder bei Vorliegen von Gefäßanomalien
- Subduralhämatome
- Hirnnervenausfälle
- Migräneattacken

- epileptische Anfälle
- Einklemmungssyndrome, vorwiegend bei Missachtung von Kontraindikationen

Befundung

Alle Befunde der Liquoranalytik von der Inspektion über Zellzahl, Zytologie, ggf. Immunzytochemie, Proteinanalytik bis hin zu mikrobiologischen Befunden sollten in einem Befundbericht zusammengefasst und auf Plausibilität überprüft werden. Die weiteren Kapitel geben allgemeine (Kapitel 2) und indikationsspezifische (Kapitel 3–8) Anleitungen zur Erstellung zusammenfassender Befundberichte.

2 Liquorgrunddiagnostik

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

- Die Liquoranalytik erfordert eine zusammenfassende Beurteilung aller Einzelbefunde in einem integrierten Gesamtbefund, damit eine zuverlässige und diagnostisch wertvolle Befundaussage erzielt werden kann.
- Die Angabe einer sinnvollen Fragestellung ist dabei wichtig.
- Die integrierte Befundungsstrategie erlaubt einerseits das Erkennen von krankheitstypischen Befundmustern, und andererseits ermöglicht sie Plausibilitätskontrollen zur Vermeidung von Analytikfehlern.

Die Liquordiagnostik besteht aus einem dreiteiligen Stufenprogramm (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Stufen der Liquordiagnostik

Stufe	Parameter	Fragestellung/Information
Eilanalytik	Beschaffenheit (ggf. 3-Gläser-Probe), Zellzahl, Gesamtprotein, Laktat	akute Entzündung, bakteriell-viral, Blutung (SAB, ICB)
Basisanalytik	Quotienten von Albumin, IgG, IgA, IgM + oligoklonale Banden (OKB)	intrathekale Entzündung, Schrankenstörung
	Differenzialzellbild	Differenzierung von Entzündung, Blutung und Tumorbefall
	Gramfärbung + Kultur	Erregernachweis (Bakterien, Pilze)
Spezialanalytik	erregerspezifische Antikörper	Infekt vs. Autoimmunerkrankung
	ZNS-eigene Proteine	neurodegenerative Erkrankungen (AD, CJD, ALS, SMA, Narkolepsie usw.)
	Immunzytologie, Tumormarker	Tumor: Bestätigung + Typisierung
	Antigennachweis	Erregernachweis bzw. Bestätigung (V. a. Bakterien, Pilze)
	PCR	Goldstandard für Viren, ergänzend bei TBC, anderen Bakterien und Parasitosen*

*z. B. bei negativen Befunden aus Färbung und Antigennachweis

Die Referenzbereiche der Routineparameter (Petereit, Sindern und Wick 2007) sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Tabelle 2.2: Routineparameter und Referenzbereiche

Parameter	Methode	Normalbefund
Beschaffenheit	Inspektion	klar, farblos
Zellzahl (Leukozyten/ μl)	manuell, Lichtmikroskopie, Fuchs-Rosenthal-Kammer,	< 5
Differenzialzellbild	manuell, Lichtmikroskopie, Pappenheim-Färbung,	lymphomonozytär (Verhältnis 2 : 1 bis 3 : 1)
Gesamtprotein (mg/l)	Nephelometrie/ Turbidimetrie	< 500
L-Laktat (mmol/l)	enzymatisch	0,9–2,7 (altersabhängig) (Leen et al. 2012)
Glukose (L/S)	enzymatisch	> 0,50
Albumin (L/S $\times 10^{-3}$)	Nephelometrie	< 5–10 (altersabhängig)
Ig-Synthese im ZNS	Nephelometrie	nicht nachweisbar
Erregernachweis	Gramfärbung, Kultur, Mikroskopie, PCR, Antigennachweis	nicht nachweisbar
erregerspezifische Antikörper (Berechnung der Synthese im ZNS)	Enzymimmunoassays	nicht nachweisbar
hirnspezifische Proteine (pg/ml)	Enzymimmunoassays	Tau-Protein (< 450) Phospho-Tau (< 60) Abeta ₁₋₄₂ (> 550) (labor- und assayspez. Grenzwerte beachten) Abeta ₁₋₄₂ /Abeta ₁₋₄₀ -Quotient (> 0,1)
L/S = Liquor-Serum-Quotient		

Zytologie: Der normale Liquor enthält weniger als 5/ μl kernhaltige Zellen, die sich aus Lymphozyten und Monozyten in einem Verhältnis von 2 : 1 bis 3 : 1 zusammensetzen (Wick et al. 2016). Bei bluthaltigem Liquor, artifiziell oder bei einer Subarachnoidalblutung (SAB), werden die Erythrozyten gesondert gezählt und angegeben (Tumani et al. 2010). Automaten zur Zellzählung und Zelldifferenzierung sollten wegen unzuverlässiger Befunde vermieden werden. Die Differenzialzytologie sollte uneingeschränkt bei jeder Punktion unabhängig von der Gesamtzellzahl durchgeführt werden (Wick et al. 2016).

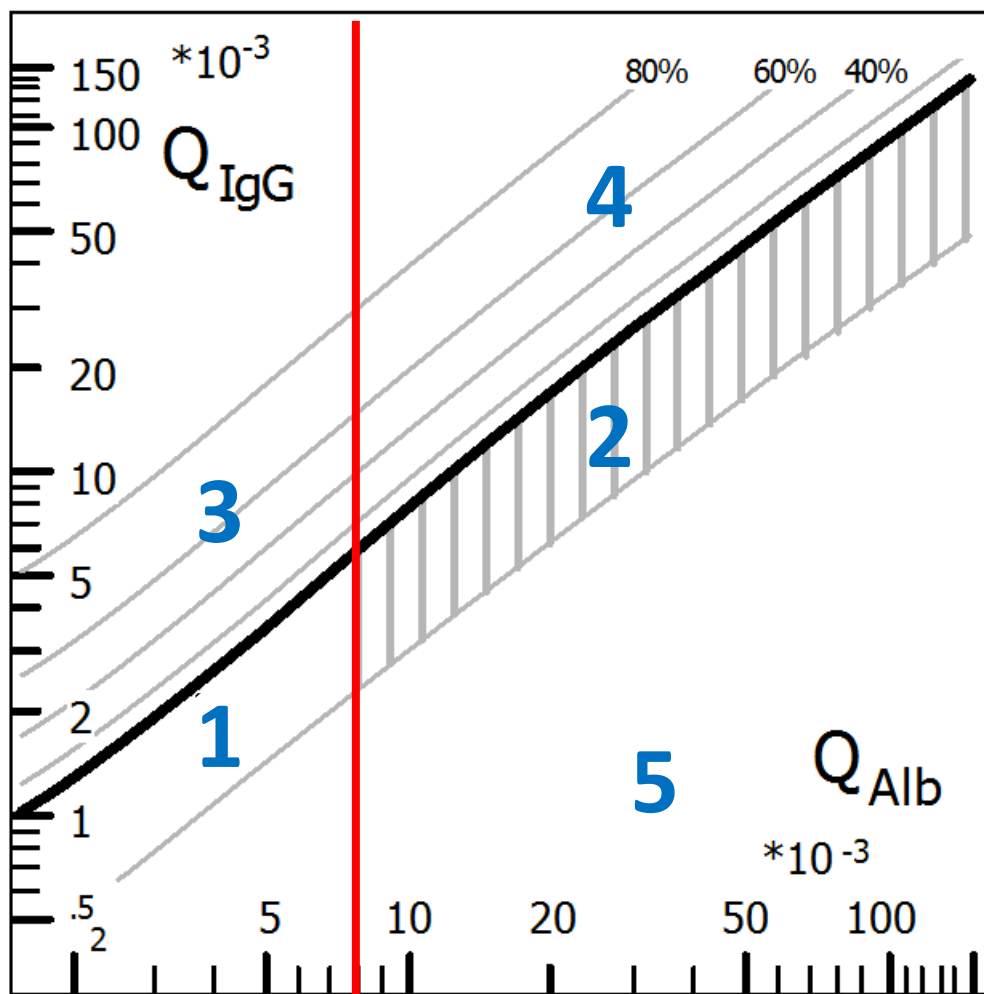
Quantitative Auswertung von intrathekal produzierten Immunglobulinen

Um eine Aussage über eine mögliche intrathekale Produktion von Immunglobulinen oder erregerspezifischen Antikörpern treffen zu können, ist

die parallele Untersuchung von Liquor und Blut erforderlich, da die größten Proteinfractionen im Liquor aus dem Blut stammen. Die gebildeten Liquor-Blut-Quotienten werden zur individuellen Blut-Liquor-Schrankenfunktion (Albumin-Liquor/Serum-Quotient, Q_{Alb}) in Bezug gesetzt (Petereit, Sindern und Wick 2007).

Albumin dient als Referenzprotein für die Blut-Liquor-Schrankenfunktion, da es ausschließlich aus dem Blut stammt. Mit Bezug auf den Albumin-Quotienten wird der schrankenabhängigen Konzentrationsänderung des Liquor-IgG Rechnung getragen. Eine entsprechende grafische Darstellung der Quotienten wurde von Reiber und Felgenhauer etabliert (Abbildung 2.1) (Reiber 1994; Uhr et al. 2016).

Abbildung 2.1: Quotientendiagramm



In logarithmischer Auftragung ist der Albumin-Quotient gegen den IgG-Quotienten aufgetragen. Die dicke diagonal verlaufende Linie stellt den Q_{Lim} dar. Diese entspricht dem Mittelwert der zu erwartenden IgG-Konzentration plus die 3-fache Standardabweichung. Für IgG-Quotienten, die oberhalb dieser Linie liegen, kann deshalb eine intrathekale IgG-Synthese mit einer Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses von $< 0,5\%$ angenommen werden. Die vertikale rote Linie stellt den altersbezogenen Grenzwert für die Schrankenfunktion dar ($Alter/15+4$). Somit ergeben sich unterschiedliche Bereiche mit unterschiedlicher Befundinterpretation (und Erkrankungsbeispielen). Ein Vorteil der Quotientendiagramme gegenüber der numerischen Berechnung ist, dass typische Befundkonstellationen auf einen Blick einer Erkrankung zugeordnet werden können: Mögliche Befundkonstellationen, die sich aus Q_{IgG} und Q_{Alb} ergeben, sind:

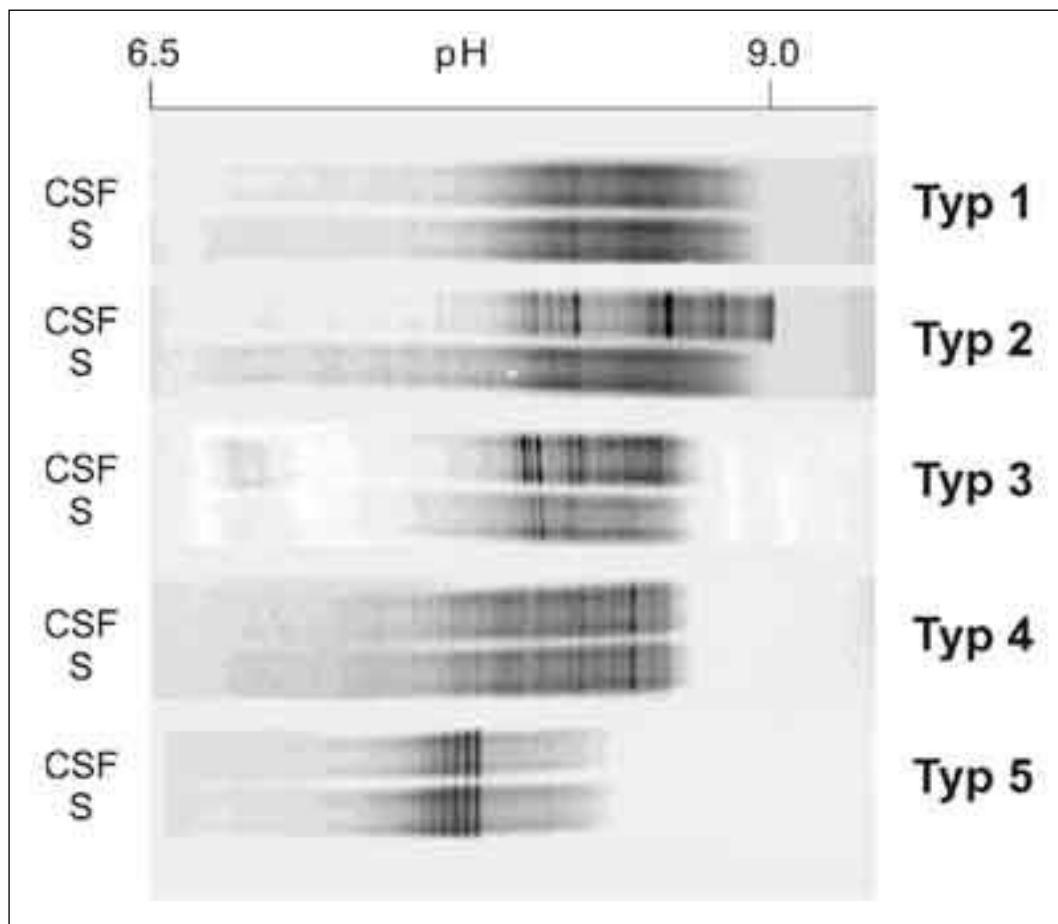
- (1) Normalbefund, z. B. kein Hinweis auf entzündlichen ZNS-Prozess,
- (2) isolierte Schrankenfunktionsstörung, z. B. Guillain-Barré-Syndrom oder Spinalkanalenge,
- (3) isolierte Entzündung im ZNS, z. B. Multiple Sklerose oder Z. n. viraler Enzephalitis,
- (4) die Kombination aus (2) und (3), z. B. akute Neuroborreliose, Neurotuberkulose,
- (5) unplausibler Befund (z. B. High-dose-hook-Effekt, zu frühe Punktion nach Immunglobulin-Infusion).

Weitere Vorteile sind, dass das Quotientendiagramm auch auf IgA und IgM übertragbar ist, sodass drei Immunglobulin-Klassen parallel beurteilt und hierdurch die diagnostische Wertigkeit dieser Parameter gesteigert werden kann (s. a. Abbildung 2.3 (Uhr et al. 2016)).

Oligoklonale IgG-Banden (OKB)

Oligoklonale IgG-Banden (OKB) treten unspezifisch bei subakut- und chronisch-entzündlichen Erkrankungen des ZNS auf. Die OKB sind zum Nachweis einer intrathekalen IgG-Produktion empfindlicher als die quantitativen Quotientendiagramme. Ein OKB-Muster liegt dann vor, wenn mindestens zwei liquorspezifische Banden zur Darstellung kommen (Abbildung 2.2) (Petereit, Sindern und Wick 2007).

Abbildung 2.2: IgG-Bandenmuster



Es sind fünf verschiedene Befundmuster möglich, wobei Muster 2 und 3 für eine intrathekale Synthese sprechen, wie in Abb. 2.2 dargestellt:

- Muster 1: Normalbefund
- Muster 2: isolierte OKB im Liquor
- Muster 3: identische OKB im Liquor und Serum, zusätzlich isolierte OKB im Liquor
- Muster 4: OKB mit identischer (spiegelbildlicher) Verteilung im Liquor und Serum
- Muster 5: monoklonale Banden (in der Regel identische Verteilung im Liquor und im Serum) als Hinweis auf eine systemische Gammopathie

Abbildung 2.3: Beispiel für einen integrierten Gesamtbefund

Klinische Angaben/Fragestellung:
21-jähr. Patientin mit akuter
Optikusneuritis

Punktionsort: lumbal
Beschaffenheit: klar
Volumen: 10 ml

ZELLEN

Zellzahl: 6/μl Erys: 0/μl

- Lymphozyten 74 %
- Monozyten 25 %
- Granulozyten 0 %
- Plasmazellen 1 %

LACTAT: 1,9 mmol/l

PROTEINE

Gesamtprotein: 325 mg/l

Quotienten: (Liquor/Serum $\times 10^{-3}$)

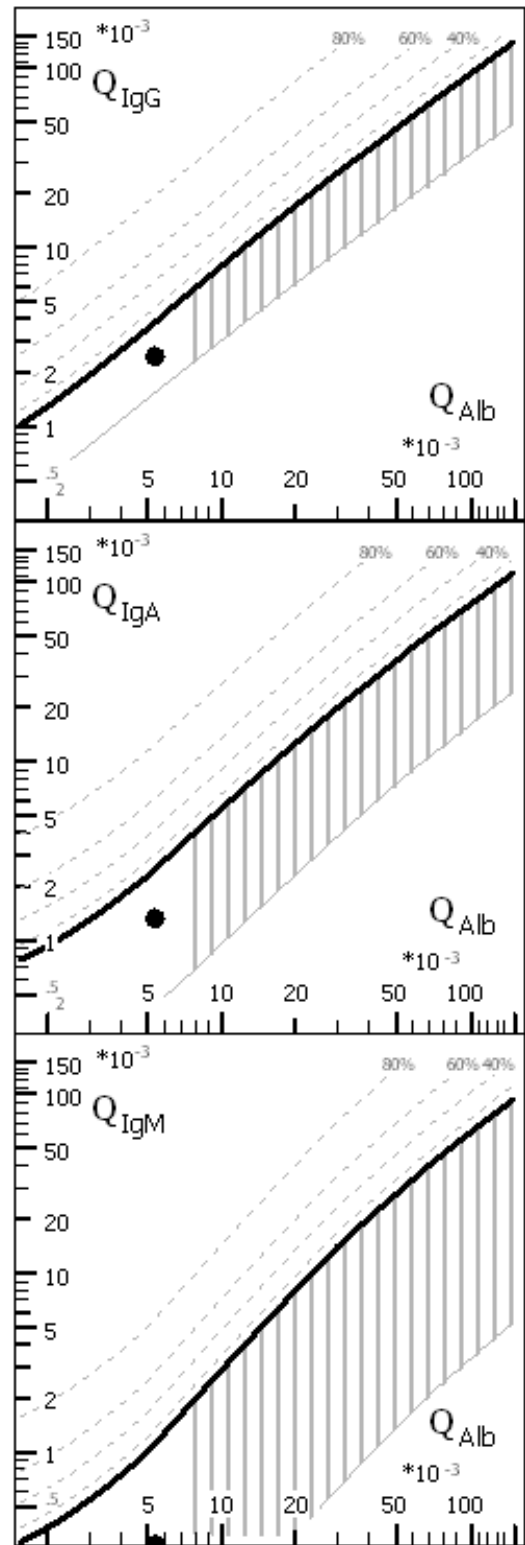
- Albumin: 5,5
- IgG: 2,4
- IgA: 1,3
- IgM: 0,16

OLIGOKLONALE BANDEN

Liquor: + Serum: Ø (Typ 2)

BEURTEILUNG

entzündlicher ZNS-Prozess,
DD chronisch-entzündlich
DD Z. n. ZNS-Infekt



3 Entzündliche Erkrankungen

3.a Akute bakterielle Meningitis / Meningoenzephalitis

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Klinische Kriterien alleine können eine Meningitis nicht ausschließen. Bei bestehendem klinischem Verdacht ist die Durchführung einer Liquoranalytik notwendig.

Ist vor der Durchführung einer Liquorraumpunktion (LP) eine zerebrale Bildgebung notwendig bzw. verzögert sich die LP z. B. durch eine zerebrale Bildgebung, so soll bereits vor dieser die empirische antibiotische Therapie begonnen werden.

Eine antibiotische Behandlung reduziert die Sensitivität der Nachweismethoden der bakteriellen Erreger. Aus diesem Grund sollen vorher immer Blutkulturen vor Antibiotikagabe gewonnen werden.

Die „typische“ Liquorkonstellation einer bakteriellen Meningitis mit einer granulozytären Pleozytose > 1000 Zellen/ μ l, Gesamteiweiß > 1000 mg/l und Laktat $> 3,5$ mmol/l liegt in ca. 80 % der Fälle vor. Erregerabhängig findet man jedoch in bis zu 25 % der Fälle „atypische“ Befunde (siehe Tabelle 3.a.2). Bei nicht antibiotisch vorbehandelter bakterieller Meningitis ist ein erhöhter Laktatwert im Liquor sensitiver als die Zellzahl. Nicht auf eine antibiotische Therapie verzichten darf man bei niedrigen Zellzahlen, jedoch hohen Laktat- oder Eiweißwerten im Liquor. Hier muss an die Möglichkeit einer „apurulenten Meningitis“ gedacht werden.

Aktuelle Multiplex-Systeme zur Nukleinsäureamplifikation erlauben die Untersuchung der häufigsten Meningitis- und Enzephalitis-Erreger in einer Liquorprobe in kürzester Zeit. Erregerbezogen finden sich hohe Übereinstimmungen mit Standardmethoden. Jedoch darf auf die Standardmethoden nicht verzichtet werden, da 6 bis 25 % der Erreger bakterieller Meningitiden durch andere als die in den Testsystemen erfassten Bakterien hervorgerufen werden.

Diagnostische Bedeutung

Eine diagnostische lumbale LP soll bei klinischem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis so rasch wie möglich erfolgen. Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinie 030/089 verwiesen. Um eine hohe Wahrscheinlichkeit der kulturellen

Erregeranzucht und der Erstellung eines Antibiotogramms der Erreger zu erzielen, sollen die LP und die Entnahme von Blutkulturen möglichst vor Beginn der antibiotischen Behandlung erfolgen. Vor der lumbalen LP muss eine klinische Risikoabschätzung erfolgen bezüglich des Vorliegens einer fokalen intrakraniellen Druckerhöhung mit dem Risiko einer subfalcinen, transtentoriellen oder transforaminalen Herniation. In Abwesenheit der u. g. Risikofaktoren ist eine diagnostische LP ohne vorangehende zerebrale Bildgebung möglich und sinnvoll. Eine zerebrale Bildgebung vor einer lumbalen LP sollte bei Vorliegen eines der unten genannten Parameter (van de Beek et al. 2016; Hasbun et al. 2001) erfolgen. In diesem Fall soll die Einleitung der empirischen antibiotischen Therapie vor der Bildgebung erfolgen (siehe auch AWMF-Leitlinie 030/089).

- fokale-neurologisches Defizit (nicht bei isolierter Hirnnervenparese)
- neu auftretende epileptische Anfälle
- Stauungspapillen
- qualitative oder quantitative Bewusstseinsstörung
- schwere Immunsuppression

Welche Parameter sind relevant?

Folgende Laborparameter sollen bei V. a. eine bakterielle Meningitis mindestens bestimmt werden:

- Zellzahl weißer und roter Blutkörperchen im Liquor
- Gesamteiweiß im Liquor
- Liquorlaktat und/oder Glukose (L/S-Quotient)
- Liquorzytologie mit Beurteilung nach Pappenheim-Färbung und Grampräparat
- Liquorkultur, ergänzende Methoden der Erregeridentifikation (s. u. Tab. 3.a.1)
- Blutkultur

Die Bestimmung folgender Parameter wird ergänzend empfohlen oder ist zu erwägen:

- Liquoreröffnungsdruck

- Immunglobulin-Konzentrationen in Liquor und Serum mit Auswertung in den Quotientendiagrammen, insbesondere differenzialdiagnostisch bedeutsam in der Hypothesenbildung der Ätiologie einer Meningoenzephalitis (intrathekale IgA-Synthese, hinweisend auf Neurotuberkulose, intrathekale IgM-Synthese, hinweisend auf Neuroborreliose)
- Bestimmung der Glukose-Liquor/Serum-Ratio (ergänzend zur Laktatbestimmung, insbesondere bei erhöhtem Laktat und nicht passenden übrigen Befunden). Hier ist jedoch eine hohe präanalytische Fehleranfälligkeit (Notwendigkeit der zeitgleichen Probengewinnung) zu beachten.

Erregerspektrum

In die Beurteilung der Leistungsfähigkeit der diagnostischen Methoden ist der jeweils auslösende bakterielle Erreger einzubeziehen. Die zu erwartenden Erreger hängen vom Alter der Patienten und von prädisponierenden Faktoren ab. In Tabelle 3.a.1 sind die Häufigkeiten der in Europa vorkommenden Erreger einer akuten bakteriellen Meningitis in Abhängigkeit vom Alter zusammengestellt (Arda et al. 2008; Bargui et al. 2012; Bodilsen et al. 2014; Dzipova et al. 2009; Gaschignard et al. 2011; Gjini et al. 2006; Grupo de Hospitales Castrillo 2002; Howitz et al. 2008; Levy et al. 2008; Okike et al. 2014).

Tabelle 3.a.1: Übersicht der bakteriellen Erreger in Abhängigkeit vom Alter

Neugeborene	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B-Streptokokken)	50–60 %
<i>Escherichia coli</i>	14–26 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	0–3,5 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0–9 %
andere Erreger	10–25 %
Kinder	
<i>Neisseria meningitidis</i>	38–56 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	34–46 %
<i>Haemophilus influenzae</i> b	2–12 %
andere Erreger	6–13 %
Erwachsene	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37–59 %
<i>Neisseria meningitidis</i>	24–43 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,8–10 %
<i>Haemophilus influenzae</i> b	0,02–3,7 %
andere Erreger	10–17 %

Präanalytische Besonderheiten

Der Liquor muss steril asserviert und schnellstmöglich analysiert werden. Das empfohlene Probenvolumen beträgt 10 ml. Bei zu niedrigen oder zu hohen Temperaturen und langer Transportzeit im nährstoffarmen Liquor können Bakterien unkontrolliert absterben und die Sensitivität des mikrobiologischen Erregernachweises abfallen. Als besonders empfindlich beschrieben werden Meningokokken und *H. influenzae*, hier kann eine zu lange Transportzeit oder eine Lagerung bei Raumtemperatur oder 4 °C zu einem unkontrollierten Absterben führen (Gray and Fedorko 1992). Pneumokokken und *L. monocytogenes* sind widerstandsfähiger gegenüber niedrigen Temperaturen und können auch nach Lagerung über mehrere Stunden noch rekultiviert werden. Bei V. a. eine bakterielle Meningitis muss der gewonnene Liquor deshalb un zentrifugiert und bei Raumtemperatur schnellstmöglich in ein mikrobiologisches Labor transportiert werden. Dauert der Transport wesentlich länger als 30 min, überleben empfindliche Meningitiserreger zuweilen besser, wenn 1–5 ml Liquor (nicht die gesamte Probe) in eine Blutkulturflasche gegeben werden (Nau 2005). Hierbei ist ein optimales Verhältnis zwischen Probenvolumen und Nährmedium anzustreben, ggfs. wird die Verwendung von pädiatrischen Blutkulturflaschen empfohlen.

Methoden der Erregeridentifikation

Mikroskopischer Direktnachweis

Der direkte Erregernachweis gelingt bei der akuten bakteriellen Meningitis mittels gramgefärbten Liquorpräparats in 60 bis 90 % der Fälle. Die Sensitivität variiert speziesabhängig (bis 90 % bei Pneumokokken, < 50 % bei *L. monocytogenes*) und abhängig von der Erregerdichte (La Scolea and Dryja 1984). Ist der Patient bereits antibiotisch vorbehandelt, kann die Sensitivität des Grampräparats abfallen (Bohr et al. 1983), in anderen Studien war die Sensitivität des Grampräparats trotz antibiotischer Vorbehandlung unverändert (Nigrovic et al. 2008).

Die Sensitivität des mikroskopischen Direktnachweises ist unmittelbar von der Bakteriendichte in der Liquorprobe abhängig. Die Sensitivität bei Proben mit einer niedrigen Erregerdichte von < 10³ CFU/ml (colony forming units pro ml) liegt bei 25 %, bei Proben mit einer hohen Erregerdichte von > 10⁵ CFU/ml bei bis zu 97 % (La Scolea and Dryja 1984). Einen Einfluss auf die Sensitivität hat auch die Präparationstechnik, eine Zellpräparation mittels Zytospin erhöht die

Sensitivität im Vergleich zum Ausstrich-Präparat (Chapin-Robertson et al. 1992).

Kultureller Erregernachweis

Die mikrobiologische kulturelle Anzucht aus Liquor und Blutkulturen ist der Goldstandard zur Erregersicherung bei der bakteriellen Meningitis. Dies ist insofern wichtig, da auf diese Weise auch seltene Erreger erfasst werden und ein Antibiotogramm den Nachweis möglicherweise vorliegender Resistenzen erlaubt. Die meisten Erreger der akuten bakteriellen Meningitis wachsen gut auf festen oder flüssigen Nährmedien wie Blutagar, Kochblutagar oder Trypticase-Soja-Bouillon (Gill et al. 2004). Selektivnährmedien dienen der Anzucht und Differenzierung von Pilzen oder Mykobakterien. Bei Verdacht auf eine akute bakterielle Meningitis werden Liquorproben für mindestens 72 Stunden bei 35–37 °C unter CO₂-angereicherten aeroben Bedingungen kultiviert.

Die Sensitivität der Bakterienkultur nimmt nach Beginn einer antibiotischen Behandlung ab (Bohr et al. 1983; Nigrovic et al. 2008), bei Kindern wurden seriell gewonnene Liquorproben bereits wenige Stunden nach Beginn der intravenösen Antibiose kulturell steril (Kanegaye et al. 2001). Deshalb soll in Abwesenheit von Kontraindikationen vor oder so früh wie möglich nach Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie eine LP mit Bakterienkultur (2 Sets) erfolgen. Zudem soll nicht vergessen werden, vor Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie Blutkulturen und bei V. a. eine Meningokokkenmeningitis Abstriche aus steril eröffneten Petechien zu entnehmen.

Latexagglutinationstest zum Antigennachweis aus Liquor

Antigenschnelltests auf der Basis einer Latexagglutination sind verfügbar für Meningokokken (A, B, C, Y, W135), Pneumokokken, B-Streptokokken, *H. influenzae* b und *E. coli* K1. Ein möglicher Vorteil liegt in der einfachen Anwendbarkeit und der raschen Analytik. In den vergangenen Jahren sind diese Tests weitgehend durch Nukleinsäureamplifikationsverfahren in den Hintergrund gerückt. Limitierungen der Antigenschnelltests sind eine geringe Nachweisempfindlichkeit bei geringer Keimzahl (keine Überlegenheit zu Grampräparaten). In jedem Fall müssen ergänzend mikrobiologische Routineverfahren wie Mikroskopie und Kultur erfolgen.

Nukleinsäureamplifikationsverfahren zum Erregernachweis

Aktuelle Multiplex-PCR-Systeme erlauben die Untersuchung der häufigsten Meningitis- und Enzephalitis-Erreger in einer Liquorprobe in kürzester Zeit. Diese Methodik kann bei positivem Ergebnis Anlass zu einer frühen gerichteten Therapie geben, darf aber nicht als Ausschlussdiagnostik verwendet werden. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund bedeutsam, dass 6–25 % der identifizierten Erreger einer bakteriellen Meningitis durch andere als die in den Testsystemen erfassten Bakterien hervorgerufen wird. Für einen aktuellen Test zum simultanen Nachweis der folgenden bakteriellen, viralen und fungalen Erreger (*E. coli* K1, *H. influenzae* b, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, Cytomegalovirus (CMV), Enterovirus, Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1), Herpes-simplex-Virus 2 (HSV-2), Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6), Humanes Parechovirus, Varizella-Zoster-Virus (VZV), *Cryptococcus neoformans/gattii*) fand sich eine positive Übereinstimmung mit Standardmethoden für Bakterien in 97,5 %, Viren in 90,1 % und Kryptokokken in 52 % der Fälle (Liesman et al. 2018).

Tabelle 3.a.2: Übersicht diagnostisch relevanter Routineparameter bei akuter bakterieller Meningitis (BM) sowie Häufigkeit „typischer“ und „atypischer“ Veränderungen in Abhängigkeit von dem bakteriellen Erreger

Parameter	Diagnostische LP		Bemerkungen/ Besonderheiten
Zellzahl (ZZ)/ μ l	„typisch“ ZZ \geq 1000:	ca. 80 %	(van de Beek et al. 2004) Cave: „apurulente BM: kein Verzicht auf Antibiose bei niedriger ZZ, jedoch hohen Liquorlaktat- oder Eiweißwerten“
	MW (SD): 7753 (14.736)		
	ZZ 100–999:	14 %	
	ZZ < 100:	7 %	
<i>S. pneumoniae</i>	Median (IQR):	1842 (291–4419)	(van de Beek et al. 2016; Østergaard et al. 2005) (n = 153); (Bohr et al. 1983)
	ZZ > 999:	75,8–78 %	
	ZZ < 100:	17–19,3 %	
	ZZ < 10:	5 %	
<i>N. meningitidis</i>	Median (IQR):	5328 (1590–12,433)	(Heckenberg et al. 2008) (n = 258); (Bohr et al. 1983)
	ZZ > 999:	80–82 %	
	ZZ 100–999:	6,5–11 %;	
	ZZ < 100:	9–11,6 %;	
	initial Liquor unauffällig:	1,7 %	
	(bzgl. ZZ \leq 5/ μ l, GE \leq 0,50 g/l und Glukose-Ratio Liquor/Blut \geq 0,40)		

Parameter	Diagnostische LP	Bemerkungen/ Besonderheiten
<i>L. monocytogenes</i>	Median (IQR): 680 (291–1545) ZZ < 100: 11 %	(Koopmans et al. 2013) (n = 30+62)
<i>H. influenzae b</i>	Median (min–max): 1470 (0–11.400) ZZ > 999: 92,9 % ZZ 100–999: 7 % ZZ < 100: 0 %	(Bargui et al. 2012) (n = 11) (Bohr et al. 1983)
B-Streptokokken	Median (min–max): 1230 (0–80.000) ZZ „normal“: 6 %	(Georget-Bouquinet et al. 2008) (n = 242)
Neugeborenen-meningitis	ZZ ≤ 3: 10 %	(Garges et al. 2006)
Zellbild	„typisch“ = granulozytär	
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 20 % Granulozyten: 5,9 %	(Bohr et al. 1983)
<i>N. meningitidis</i>	≤ 20 % Granulozyten: 8,2 %	(Bohr et al. 1983)
<i>L. monocytogenes</i>	< 50 % Granulozyten: 26 %	(Koopmans et al. 2013)
<i>H. influenzae b</i>	≤ 20 % Granulozyten: 4,3 %	(Bohr et al. 1983)
B-Streptokokken	Median (min–max): 87 (0–100) %	(Georget-Bouquinet et al. 2008)
Gesamteiweiß (GE) in mg/l	„typisch“ GE > 1000 MW (SD): 4900 (4500)	(van de Beek et al. 2004)
<i>S. pneumoniae</i>	Median (IQR): 2700 mg/l (1400–5800)	(Østergaard et al. 2005)
<i>N. meningitidis</i>	Median (IQR): 4500 mg/l (2200–7000)	(Heckenberg et al. 2008)
<i>L. monocytogenes</i>	Median (IQR): 2500 mg/l (1760–3650)	(Koopmans et al. 2013)
<i>H. influenzae b</i>	Median: 1800 mg/l	(Bargui et al., 2012) (n = 11)
B-Streptokokken	Median (min–max): 2480 mg/l (200–16.000)	(Georget-Bouquinet et al. 2008)
Neugeborenen-meningitis	GE < 400: 0 % GE 410–1200: 24 % GE > 1200: 76 %	(Garges et al. 2006)
Laktat in mmol/l	„typisch“ Laktat ≥ 3,5 l divergierende Grenzwerte, vorgeschlagener Cut-off: 3,9 mmol/l (= 35 mg/dl) MW (SD): 16,51 (6,1) Median (IQR): 9,9 (6,8–12,9) mmol/l	(Sakushima et al. 2011) (Abro et al. 2009) (Kleine et al. 2003)
DD bakterielle versus virale Meningitis	Laktat als sensibles Unterscheidungskriterium (Metaanalysen: (Huy et al., 2010) (Sakushima et al., 2011))	Cave: Laktaterhöhung auch bei Status epilepticus, zerebralem Infarkt, ICB, Tumor, Herpesenzephalitis

Parameter	Diagnostische LP		Bemerkungen/ Besonderheiten
	Sens. unbehandelte BM:	98 %	(Sakushima et al. 2011)
	Sens. nach Vorantibiose:	49 %	
Mikroskopie/ Grampräparat	positiv:	63–72 %	(Bohr et al. 1983) (n = 667); (Nigrovic et al. 2008)
	ohne Vorantibiose:	63 %	
	mit Vorantibiose:	62 %	
<i>S. pneumoniae</i>	positiv:	85,2 %	(Bohr et al. 1983) (n = 162)
<i>N. meningitidis</i>	positiv:	72,5–89 %	(Bohr et al. 1983) (n = 356); (Heckenberg et al. 2008) (n = 244)
<i>L. monocytogenes</i>	positiv:	37 %	(Koopmans et al. 2013)
<i>H. influenzae b</i>	positiv:	83,3 %	(Bohr et al. 1983) (n = 72)
Liquorkultur	positiv ohne Vorantibiose:	65,8–88 %	(Nigrovic et al. 2008);
	positiv nach Vorantibiose:	61,4–70 %	(Bohr et al. 1983)
<i>S. pneumoniae</i>	positiv:	75–87 %	(Kastenbauer and Pfister 2003) (n = 83); (Bohr et al. 1983)
<i>N. meningitidis</i>	positiv:	79,5 %	(Bohr et al. 1983)
<i>H. influenzae b</i>	positiv:	50 %	(Bohr et al. 1983)
Blutkultur	positiv ohne Vorantibiose:	66 %	(van de Beek et al. 2004;
	positiv mit Vorantibiose:	48 %	Nigrovic et al. 2008)
<i>S. pneumoniae</i>	positiv:	42,6–67 %	(Bohr et al. 1983); (Kastenbauer and Pfister 2003) (n = 76); (Østergaard et al. 2005) (n = 186)
<i>N. meningitidis</i>	positiv:	12,6–57 %	(Bohr et al. 1983); (Heckenberg et al. 2008) (n = 227)
<i>L. monocytogenes</i>	positiv:	61 %	(Koopmans et al. 2013)
<i>H. influenzae b</i>	positiv:	50 %	(Bohr et al. 1983)
Neugeborenen-meningitis	positiv:	62 %	(Garges et al. 2006) (n = 92)

Hinsichtlich des Krankheitsbilds und der Therapie sei auf die AWMF-Leitlinie 030/089 „Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter“ und die „ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis“ (van de Beek et al. 2016) verwiesen.

3.b Neuroborreliose

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Die Diagnose einer Neuroborreliose, also einer Beteiligung des Nervensystems im Rahmen einer Borrelien-Infektion, kann nur mithilfe des Liquors gesichert werden (s. auch AWMF-S3-Leitlinie „Neuroborreliose“ 030/071). Dabei unterscheidet man zwischen einer gesicherten, einer wahrscheinlichen und einer möglichen Neuroborreliose. Eine Immunität gegen Borrelien wird in der Regel nicht erworben, sodass es zu Re-Infektionen kommen kann. Das Konzept einer chronischen Neuroborreliose wird wissenschaftlich nicht gestützt.

Typischerweise findet sich im Liquor von Patienten mit Neuroborreliose eine lymphoplasmazelluläre Pleozytose im Bereich von 50 bis 500 Zellen/ μ l, wobei der hohe Plasmazellanteil gelegentlich Schwierigkeiten in der Abgrenzung zu einer Meningeosis lymphomatosa bieten kann. Eine intrathekale IgM- oder IgG-Synthese – abhängig von der Krankheitsdauer – im Reiber-Felgenhauer-Diagramm und positive oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung finden sich ebenfalls regelhaft. Die Empfindlichkeit der PCR im Liquor und Serum ist niedrig, dem Direktnachweis entziehen sich die Spirochäten in aller Regel. Antikörper der Klasse IgG und IgM gegen Borrelien-Antigene lassen sich mittels ELISA nachweisen und mittels Westernblot-Technik bestätigen. Eine intrathekale Antikörperproduktion gegen *Borrelia burgdorferi* gilt als beweisend für eine durchgemachte oder akute Neuroborreliose. In der Differenzialdiagnostik kann das Chemokin CXCL13 von Bedeutung sein, das bei 80 bis 100 % der Patienten mit unbehandelter früher Neuroborreliose positiv ist, während zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Beteiligung des Nervensystems die Zellzahl noch normal und der Borrelien-Antikörperindex noch negativ sein kann.

Schwierigkeiten kann gelegentlich die Frage eines Rezidivs bei erneuter Exposition, z. B. bei Forstarbeitern, bieten. Da der Borrelien-AI oft lebenslang persistiert, ergibt er bei Rezidiven keine Zusatzinformation. Hier sind bei entsprechender klinischer Symptomatik ein erneuter Anstieg der Zellzahl im Liquor mit typischem lymphoplasmazellulärem Zellbild und eine Störung der Blut-Liquor-Schranke von besonderer Bedeutung, obwohl diese natürlich unspezifisch sind und eine Reihe von Differenzialdiagnosen offenlassen. Auch der Anstieg von CXCL13 kann bei Re-Infektionen des ZNS mit Borrelien eine Hilfestellung geben.

Vorsicht ist geboten bei der Verwendung nicht standardisierter (beispielsweise Lymphozyten-Transformations-Test (LTT)) oder niedrig-sensitiver Labortests (PCR-Diagnostik) aus nicht geeigneten Körperflüssigkeiten wie dem Serum oder Blut. Insbesondere für den LTT liegt keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vor, um diesen Test für diagnostische oder therapeutische Entscheidungen empfehlen zu können.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose-Quotient, Laktat, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG-, IgA-, IgM-Quotient), oligoklonale Banden im Serum und Liquor, Borrelien-AI (IgG und IgM), ggf. auch Borrelien-PCR im Liquor.

In besonderen Fällen kann die Bestimmung von CXCL13 im Liquor zur Diagnose und Therapieentscheidung beitragen (Senel et al. 2010).

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß, Albumin-Quotient, Glukose, Laktat

Bei der Neuroborreliose findet sich bei fast allen Patienten eine leicht- bis mittelgradig erhöhte Zellzahl von 50 bis 500/μl, vereinzelt auch bis 1000/μl (Djukic et al. 2012; Kaiser 1998). Im Differenzialzellbild (Liquorzytologie) finden sich Lymphozyten aller Aktivierungsstadien sowie ein beträchtlicher Anteil an Plasmazellen von bis zu 20 % (Xing et al. 2015). In manchen Fällen ist der B- und Plasmazellanteil so hoch, dass sich die Differenzialdiagnose einer Meningeosis lymphomatosa ergibt (Xing et al. 2015). Im Unterschied zur Meningeosis lymphomatosa sind die B- und Plasmazellen bei der Neuroborreliose allerdings oligo- oder polyklonalen Ursprungs. Monozyten können zu einem geringeren Anteil vorkommen, Granulozyten sind eher untypisch. Das Liquoreiweiß ist in der Regel auf 500 bis 2000 mg/l vermehrt, entsprechend findet sich ein erhöhter Albumin-Quotient von 8 bis 32×10^{-3} als Hinweis auf eine Störung der Blut-Liquor-Schranke bei fast allen Patienten (Djukic et al. 2012). Wie die Zellzahl kann der Albumin-Quotient als Verlaufsparmeter herangezogen werden, da sie sich beide nach erfolgreicher Antibiose normalisieren und im Falle einer Re-Infektion erneut ansteigen. Glukose, Glukose-Quotient und Laktat im Liquor von Patienten mit Neuroborreliose sind in der Regel normal (Djukic et al. 2012).

Qualitativer Nachweis einer Ig-Synthese

In der isoelektrischen Fokussierung lassen sich bei mehr als 70 % oligoklonale Banden als Ausdruck einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese nachweisen (Djukic et al. 2012). Die Banden können oft jahrelang persistieren.

Quantitativer Nachweis einer IgG-Synthese

Im Felgenhauer-Reiber-Diagramm kann in 70 % der Fälle eine intrathekale IgM-Synthese nachgewiesen werden. Deutlich seltener (20 %) erfolgt der Nachweis einer quantitativen intrathekalen IgG-Synthese. Der Nachweis einer IgA-Synthese gehört nicht zum typischen Befund bei einer Neuroborreliose. Eine Mehrklassenreaktion, also Nachweis einer gleichzeitigen IgM-, IgA und IgG-Synthese, findet sich in 11 % der Fälle (Djukic et al. 2012). Die Subklasse IgM findet sich häufiger bei frühen Erkrankungen, während eine intrathekale IgG-Synthese häufiger bei späten Formen gesehen wird (Hammers-Berggren et al. 1994).

Die intrathekale Immunglobulin-Synthese kann häufig lebenslang nachgewiesen werden und kann bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Erkrankungen wie der MS eine Rolle spielen (Hammers-Berggren et al. 1994).

Qualitativer indirekter Erregernachweis

Der Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion gegen *Borrelia burgdorferi* kann qualitativ durch einen Westernblot erfolgen. In der Regel wird der Western- oder Immunoblot als Bestätigungstest bei positivem ELISA-Befund durchgeführt (Mygland et al. 2010; Wilske et al. 2007). Sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper können mittels standardisierter, kommerzieller Kits nachgewiesen werden. 30 bis 80 % der Patienten mit Neuroborreliose haben einen positiven Westernblot (Aguero-Rosenfeld et al. 2005). Bei früher Neuroborreliose hat der IgM-Westernblot eine Sensitivität von 32 % bei einer Spezifität von 100 %, während im weiteren Verlauf der IgG-Blot eine Sensitivität von 83 % bei einer Spezifität von 95 % aufweist (Dressler et al. 1993). Besonders häufig werden Antikörper gegen die Antigene OspA und OspC sowie Flagella-Antigene nachgewiesen. Bei Auswahl geeigneter Assays sind falsch positive Ergebnisse bei anderen Spirochäten-Erkrankungen weitgehend ausgeschlossen.

Quantitativer indirekter Erregernachweis

Die Quantifizierung der Antikörper gegen Borrelien erfolgt mittels ELISA-Technik. Dieses Verfahren wird bei klinischem Verdacht auf eine Neuroborreliose als Erstes eingesetzt. Der Quotient der im Liquor und im Serum gemessenen Borrelien-Antikörper wird dann ins Verhältnis gesetzt zum Quotienten aller Antikörper im Liquor und Serum. Dieser sogenannte Antikörperindex oder AI zeigt bei Werten ab 1,5 eine Produktion von Antikörpern im Nervensystem und damit eine Neuroborreliose an. Mehr als 80 % der Patienten mit Neuroborreliose haben einen positiven AI (Djukic et al. 2012; Tumani et al. 1995). Dieser Parameter ist spezifisch für die Neuroborreliose und gilt als diagnostischer Goldstandard. Bei Patienten, bei denen der AI negativ ist, erfolgt die Liquordiagnostik oft sehr früh nach Erkrankungsbeginn, oder die Patienten wurden sehr früh mit Antibiotika behandelt (Djukic et al. 2012). Während 74 % aller Neuroborreliose-Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 6 Wochen einen positiven Borrelien-AI aufwiesen, waren es bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von 6 Wochen und mehr 100 % (Ljøstad et al. 2007). Ein positiver Borrelien-AI kann sowohl für Immunglobuline der Klasse G als auch der Klasse M nachgewiesen werden (Djukic et al. 2012; Tumani et al. 1995). Der Nachweis von spezifischen Borrelien-Antigen-Antikörper-Komplexen wird als sensitiver (bis 97 %) und spezifischer für eine aktive Erkrankung beschrieben (Brunner and Sigal 2001).

Direkter Erregernachweis

Der direkte Erregernachweis aus dem Liquor gelingt wie bei vielen Spirochäten-Erkrankungen nur selten. Geeignete Techniken sind der DNA-Nachweis mittels PCR aus dem Liquor. Die Sensitivität wird mit 5 bis 30 % angegeben (Aguero-Rosenfeld et al. 2005; Avery et al. 2005). Die Sensitivität der Borrelien-PCR aus Hautbiopsien eines Erythema migrans sowie aus Synovialflüssigkeit bei Gelenkbefall liegt demgegenüber mit etwa 70 % deutlich höher (Aguero-Rosenfeld et al. 2005). Im Urin sind vereinzelt Borrelien nachgewiesen worden, wobei hier zwischen einer Neuroborreliose oder einer anderen Organbeteiligung nicht unterschieden werden kann. Die PCR ist als Screening-Verfahren bei Verdacht auf Neuroborreliose nicht geeignet (Wilske et al. 2007). Die Mikroskopie oder kulturelle Verfahren spielen bei der Neuroborreliose zum Erregernachweis keine Rolle.

CXCL13

Das Chemokin CXCL13 findet sich bereits bei früher Neuroborreliose im Liquor in erhöhter Konzentration (Senel et al. 2010). In einigen Fällen fand sich ein erhöhter Wert schon bevor die Zellzahl anstieg und eine intrathekale Immunglobulin-Synthese gegen Borrelien nachweisbar war (Rupprecht et al. 2014). Bei einem Cut-off von 250 pg/ml lag die Sensitivität bei 100 % und die Spezifität bei 99 % (Rupprecht et al. 2014; Senel et al. 2010). Es wurden aber auch niedrigere Cut-off-Werte evaluiert (Barstad et al. 2017; Henningsson et al. 2018; Markowicz et al. 2018; Remy et al. 2017; Wagner et al. 2018; Weiß et al. 2017). In einer Metaanalyse mit 618 Fällen einer gesicherten Neuroborreliose wurde ein Cut-off von 162 pg/ml vorgeschlagen, der eine Sensitivität der Methode von 89 % und eine Spezifität von 96 % ergab (Rupprecht et al. 2018). Zu den aufgrund der klinischen Präsentation differenzialdiagnostisch von der Neuroborreliose abzugrenzenden Krankheiten, die auch zu einem Anstieg von CXCL13 im Liquor führen können, gehören insbesondere ZNS-Lymphome und die Neurosyphilis (Dersch et al. 2015; Rupprecht et al. 2018). Bei der MS werden auch erhöhte Werte beschrieben, die aber selten den o.g. Cut-off von 250 pg/ml erreichen (Iwanowski et al. 2017; Novakova et al. 2017; Senel et al. 2010).

Bedeutung bei Verlaufskontrollen (Wie ändern sich die Liquorparameter im Verlauf: spontan oder unter Therapie?, opportunistische Infektionen)

Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese vor allem der Klasse IgG kann lebenslang persistieren. Sie lässt sich qualitativ im Rahmen der isoelektrischen Fokussierung als oligoklonale Banden nachweisen, ebenso qualitativ als positiver Westernblot sowie quantitativ nephelometrisch im Felgenhauer-Reiber-Diagramm als intrathekale Antikörperproduktion oder im ELISA als borrelienspezifischer Antikörperindex. Für die Kontrolle nach erfolgter antibiotischer Therapie oder zur Diagnose einer Re-Infektion sind diese Parameter daher nicht geeignet. Besser geeignet für diese Fragestellungen sind die Zellzahl im Liquor, der Albumin-Quotient oder das Chemokin CXCL13 im Liquor, wobei letzterer Parameter am schnellsten die Rückbildung der intrathekalen Entzündung und somit den Therapieerfolg anzeigt (Senel et al. 2010).

Fallstricke

Eine leichte lymphozytäre Pleozytose mit Nachweis oligoklonaler Banden kann Anlass zur Verwechslung mit einer Multiplen Sklerose geben. Hier kann die Bestimmung des Borrelien-AI und des Chemokins CXCL13 zur Differenzialdiagnose beitragen. Allerdings sind sowohl erhöhte Borrelien-AI-Werte bei MS im Sinne einer polyspezifischen intrathekalen Immunglobulin-Synthese (Bednárová et al. 2005) als auch in Einzelfällen grenzwertig erhöhte Werte von CXCL13 (Iwanowski et al. 2017; Novakova et al. 2017) zu beachten.

Aufgrund des hohen Plasmazellanteils im Liquor von Patienten mit Neuroborreliose kann fälschlicherweise der Verdacht auf eine Meningeosis lymphomatosa entstehen. Hier hilft die Analyse der Klonalität: monoklonale B-Zellen im Falle des Lymphoms gegenüber oligo- oder polyklonalen B-Zellen im Falle der Neuroborreliose.

Bei häufig lange persistierenden Antikörperbefunden (ELISA, Westernblot) spricht ein positiver Antikörperbefund ausschließlich im Serum oder ein normaler Borrelien-AI für eine durchgemachte Borreliose ohne Beteiligung des Nervensystems. Ein positiver Borrelien-AI ist in Abwesenheit einer Pleozytose im Liquor oder eines erhöhten Albumin-Quotienten, ggf. auch eines normalen CXCL13, für das Vorliegen einer durchgemachten, aber nicht aktiven Neuroborreliose typisch. Nur die Kombination aus akuten Entzündungszeichen im Liquor (Pleozytose, erhöhter Albumin-Quotient, erhöhtes CXCL13) in Verbindung mit einem positiven Borrelien-AI sind beweisend für eine akute behandlungsbedürftige Neuroborreliose.

Da aufgrund der verschiedenen Spezies der Borrelien in der Regel nach einer Infektion keine Immunität erworben wird, kann es bei exponierten Personen (z. B. Forstarbeitern) zu Schwierigkeiten in der Differenzierung einer Re-Infektion von einer durchgemachten Neuroborreliose kommen. Ausschlaggebend sind hier Akutparameter wie eine Pleozytose im Liquor, ein erhöhter Albumin-Quotient und ggf. ein erhöhtes CXCL13 im Liquor, um die Diagnose zu sichern.

Die Diagnostik einer Neuroborreliose sollte nur bei entsprechendem klinischem Krankheitsbild erfolgen (s. Leitlinie 030/071): ELISA im Serum und Liquor zur Bestimmung des Borrelien-AI (IgM und IgG) in Verbindung mit einem Liquorgrundprogramm (s. dort). Bei positivem Antikörperbefund im ELISA erfolgt die Bestätigung durch einen Immunblot. Bei positivem Borrelien-AI ist die Diagnose gesichert, weitere Verfahren wie eine PCR sind verzichtbar.

Tabelle 3.b.1: Übersicht zu Liquorbefunden bei Neuroborreliose

Parameter	Diagnostische LP		Verlaufs-LP (nach Antibiose)	Bemerkungen/ Besonderheiten
Zellzahl	≤ 4/μl:	0 %	normalisiert	Ein erneuter Anstieg im Verlauf kann auf eine Re-Infektion hindeuten.
	5–30/μl:	1 %		
	> 30/μl:	99 %		
Zellbild	- lymphozytär: - aktivierte Lymphozyten oder Plasmazellen: bis 20 %		normalisiert	
Albumin-Quotient	< 8 x 10 ⁻³ :	1 %	normalisiert	
	8–32 x 10 ⁻³ :	99 %		
quantitative IgG-, IgA-, IgM-Synthese	IgM > 0 %:	70 %	kann jahrelang persistieren	
	IgG > 0 %:	20 %		
	IgA > 0 %:	1 %		
OKB	positiv bei 70 % der Erkrankung		kann jahrelang persistieren	wichtige Differenzialdiagnose zu MS
Borrelie-AI ≥ 1,5	positiv bei > 80 %		kann jahrelang persistieren	ungeeignet zum Nachweis einer Re-Infektion
Borrelie-PCR im Liquor	bei 10–30 % positiv		negativ nach erfolgreicher Antibiose	
Laktat	< 3,5 mmol/l:	95 %		
	> 3,5 mmol/l:	5 %		
CXCL13	je nach Assayspezifität, Sensitivität 80 bis 100 %		normalisiert sich schnell nach Antibiose	Differenzialdiagnose ZNS- Lymphom, andere entzündliche ZNS- Erkrankungen

3.c Neurolues

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Die Diagnose einer Neurolues gelingt durch den Nachweis einer intrathekalen Synthese von Treponemen-Antikörpern, wobei diese alleine nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer floriden Neurolues sein muss. Auch bei ausgeheilten bzw. ausreichend therapierten Residualzuständen bleibt eine intrathekale Antikörpersynthese oft über viele Jahre, nicht selten lebenslang erhalten. Zur Beurteilung einer floriden Erkrankung sind neben klinischen Informationen auch Serumbefunde und nicht erregerspezifische Parameter wie Liquorzellzahl, Liquorzytologie, die Schrankenfunktion und CXCL13 (siehe

Kapitel 3.a) heranzuziehen. Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinie „Neurosyphilis“ (030/101) und auf die AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Syphilis“ (059/002) verwiesen (AWMF 2014).

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl und Liquorzytologie im Liquor, Glukose-Quotient, Laktat, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG-, IgA-, IgM-Quotient), oligoklonale Banden im Serum und Liquor, Treponemen-AI (IgG und IgM).

Luesspezifische, infektionsserologische Labordiagnostik erfolgt nach dem Stufenschema Suchtest (TPPA oder IgG-Immunoassay), Bestätigungstest (IgG-Immunoblot oder FTA-Abs-IgG), Aktivitätsmarker (VDRL-Titer, IgM-Immunoassay oder -Immunoblot, FTA-AK-IgM).

In besonderen Fällen kann die Bestimmung von CXCL13 im Liquor zur Beurteilung von Krankheitsakuität und Therapieerfolg beitragen.

Bei Verdacht auf eine neurologische Manifestation einer Lues erfolgt die Einschätzung des Liquorflusses (Schränkenfunktion) und der Immunglobulin-Synthese wie üblich über den Albumin- und die IgG-, IgM- und IgA-Quotienten. Nicht erregerspezifische Liquorparameter (Pleozytose, Quotientendiagramme nach Reiber, Eiweißerhöhung) können bereits Hinweise auf einen floriden Prozess geben, sind aber wegen ihrer Vieldeutigkeit und geringer Spezifität nicht zur Diagnose einer Neurolues geeignet (Thomas 2012). Der Nachweis einer spezifischen, intrathekalen Treponemen-Antikörpersynthese wird durch die Bestimmung des Treponemen-spezifischen IgG-Antikörperindex geführt (in älterer Literatur gerne als ITpA-Index bezeichnet):

$$\text{Treponemen IgG AI} = \frac{(\text{TPHA} - \text{IgG im Liquor}) \times (\text{Serum IgG})}{(\text{Liquor IgG}) \times (\text{TPHA} - \text{IgG im Serum})}$$

Methodisch kommen Titerbestimmungen im TPPA- und FTA-AK-Test infrage. Als Normalwert gilt 1,0, mit einem Graubereich von 0,5 bis 2,0. Werte über 3,0 gelten als beweisend für eine intrathekale Synthese von Treponemen-Antikörpern. Exakter wird die Bestimmung im quantitativen IgG-EIA als klassischer Antikörperindex unter Bezug auf eine Standardkurve. Hierfür gelten Werte über 1,4 als pathologisch. Bei Vorliegen einer quantitativen intrathekalen IgG-Synthese müsste statt dem Q-IgG der Q-Lim-IgG als Referenzquotient

genommen werden. In der isoelektrischen Fokussierung werden dann auch oligoklonale Liquor-IgG-Banden nachweisbar. Mit einem ausreichend sensitiven EIA-Test ist auch eine entsprechende Bestimmung des erregerspezifischen IgM-Antikörperindex möglich. Bei unauffälligem oder grenzwertigem Antikörperindex kann die Paralleluntersuchung von Liquor und Serum im Immunoblot zusätzliche Informationen geben, wenn einzelne, spezifische Treponemen-Antigene wie Tp47, Tp17, TmpA oder Tp15,5 im Liquor eine Gesamt-IgG-bezogen überproportional stärkere Immunreaktion hervorrufen als im Serum (Oschmann et al. 1997). Mit dem geübten Auge ist eine visuelle Auswertung möglich, exakt objektivierbar werden Befunde in EDV-gestützten Verfahren mit einem Scannersystem.

Der Nachweis einer intrathekalen Synthese von Treponemen-Antikörpern ist nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer floriden Neurolyse. Auch bei ausgeheilten bzw. ausreichend therapierten Residualzuständen bleibt eine intrathekale Antikörpersynthese oft über viele Jahre, nicht selten lebenslang erhalten. Zur Beurteilung einer Krankheitsaktivität sind deshalb neben Verlaufsuntersuchungen, klinischen Informationen und Serumbefunden auch nicht erregerspezifische Parameter wie Zellzählung und Liquorzytologie im Liquor, die Schrankenfunktion und CXCL13 im Liquor heranzuziehen (AWMF 2014; Dersch et al. 2015).

3.d Virale Meningoenzephalitis

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

- Bis zu 40–80 % der vermuteten viralen Meningoenzephalitiden (ME) bleiben aufgrund des breiten Erregerspektrums letztlich ohne Erregernachweis.
- Im Gegensatz zur bakteriellen Meningitis werden die Patienten mit viraler ME in der Regel 4–7 Tage nach Erkrankungsbeginn vorstellig, sodass die diagnostische Lumbalpunktion (LP) etwas später erfolgt. Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinien „Virale Meningoenzephalitis“ (030/100) und „FSME“ (030/035) verwiesen.
- Die Zellzahl im Liquor weist meist eine leichte bis mittelgradige Pleozytose auf.

- In der Frühphase der Infektion lassen sich im Zytopräparat typischerweise neben Lymphozyten und Monozyten auch neutrophile Granulozyten nachweisen.
- Die häufigsten Erreger stellen Enteroviren dar, gefolgt von Flavi- und Bunjaviren.
- Prognostisch relevant sind insbesondere virale ZNS-Infektionen mit der Herpes-simplex-Gruppe.
- Zum Erregernachweis eignet sich hauptsächlich die Amplifikation der DNA mittels PCR in den ersten 10–14 Tagen mit guter Sensitivität und Spezifität.
- Wichtige Ausnahme kann eine negative HSV-PCR in den ersten 72 h nach Symptombeginn sein und sollte KEIN Absetzen der Therapie zur Folge haben, wenn klinisch der Verdacht auf eine Herpesenzephalitis besteht. In diesen Fällen können das MRT mit typischen Veränderungen mesio-temporal sowie im Verlauf die positiven HSV-AI im Liquor diagnostisch hilfreich sein.
- Erregerspezifische Antikörperindizes werden erst nach etwa 10–14 Tagen positiv.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl und Liquorzytologie im Liquor, Glukose-Quotient, Laktat, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG-, IgA-, IgM-Quotient), oligoklonale Banden im Serum und Liquor.

Je nach Befundkonstellation (klinische Befunde, Liquorgrundbefund, vermutetes Erregerspektrum (siehe auch Tab. 3.d.2)) folgt eine Auswahl von Virus-PCR und/oder Virus-AI (IgG und IgM).

Synopsis viraler ZNS-Infektionen

Aufgrund der initial meist unspezifischen Symptome erfolgt bei viralen ZNS-Infektionen der Patienten-/Arztkontakt später als bei bakteriellen Entzündungen und somit die LP zur Differenzialdiagnostik im Durchschnitt zwischen dem 4. und 7. Tag nach Erkrankungsbeginn. Der Liquor weist in der Regel eine geringe bis mittelgradige Pleozytose mit einer kurzen neutrophilen Reaktion und sich anschließender lymphozytärer Pleozytose auf. Laktat und Gesamtprotein sind in den meisten Fällen normal oder nur leichtgradig erhöht.

Tabelle 3.d.1: Typische Liquorbefunde bei viralen ZNS-Infektionen in der akuten und subakuten Phase

Parameter	Befunde (1 Woche vor Therapie)	Befunde (ab 10.–14. Tag, unter Therapie)
Liquorbeschaffenheit	klar	klar
Zellzahl (Leukozyten/μl)	5–1000	<< 1000
Differenzialzellbild	lymphomonozytär mit initial auch geringem Anteil neutrophiler Granulozyten	lymphomonozytär
Albumin-Quotient ($L/S \times 10^{-3}$)	< 20	< 10
intrathekale Ig-Synthese	nein	ja
Gesamtprotein (mg/l)	< 1000	<< 1000
Laktat (mmol/l)	< 3,5	< 3,5
PCR	positiv	negativ
Antikörperindex	nicht nachweisbar oder < 1,5	> 1,4

PCR-Verfahren sind die diagnostische Domäne der viralen ZNS-Erkrankungen, die mit hoher Sensitivität und Spezifität in kurzer Zeit und unter Verwendung nur geringer Probenvolumina positive Ergebnisse liefern. In Liquorproben enthaltene endogene Polymerase-Inhibitoren spielen in der Regel nur eine geringe Rolle, allerdings kann die Sensitivität der Messungen durch Hämprodukte beeinträchtigt werden und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse (artifizuell-)blutiger Liquorproben berücksichtigt werden (DeBiasi and Tyler 2004).

Neben Nukleinsäure-Amplifikationsmethoden spielen serologische Untersuchungen mit indirektem Erregernachweis bei viralen ZNS-Infektionen mit Erregern aus der Gruppe Flaviviren, Retroviren, Paramyxoviren und Togaviren eine wichtige diagnostische Rolle in der Akutphase der Erkrankung.

Für länger bestehende Infektionen mit eventuell bereits negativem PCR-Ergebnis stellt die Untersuchung der intrathekalen humoralen Immunantwort mit Nachweis einer erregerspezifischen Antikörperproduktion eine wichtige Option dar. Grundlage hierfür ist eine Quotientenbildung aus Liquor und Serum unter Berücksichtigung der Diffusionsgesetze an der Blut-Liquor-Schranke. Neben dem Gesamtimmunglobulin einer bestimmten Klasse (beispielsweise IgG) diffundieren auch speziesspezifische Antikörper im gleichen Verhältnis aus dem Blutkompartiment in den Liquor, sodass

normalerweise die Quotienten (Liquor/Serum) der spezifischen Antikörper und die der Gesamtimmunglobuline gleich sind (Reiber and Lange 1991). Im Falle einer zusätzlichen intrathekalen spezifischen Antikörperproduktion lassen sich nach unten genannter Formel positive Antikörperindizes als Ausdruck einer ZNS-Infektion berechnen. Dabei ist die intrathekale Produktion erregerspezifischer Antikörper bei der viralen Enzephalitis als pathologisch ab einem Cut-off von > 1,4 zu werten und erlangt Positivität im Verlauf der Erkrankung nach etwa 10–14 Tagen.

Die erregerspezifischen Antikörperindizes errechnen sich wie folgt:

$$AI = \frac{(\text{Erreger – spezifischer Antikörper im Liquor}) \times (\text{Serum IgG})}{(\text{Liquor IgG}) \times (\text{Erreger – spezifischer Antikörper im Serum})}$$

Bei Vorliegen einer quantitativen intrathekalen IgG-Synthese müsste statt des Q-IgG der Q-Lim-IgG als Referenzquotient genommen werden.

Tabelle 3.d.2: Spektrum viraler Erreger und deren Diagnostik

Immunkompetente Patienten					
Erreger	Diagnostikmethode 1. Wahl	Material	Diagnostikmethode 2. Wahl	Material	Referenz
Enterovirus (Echo-, Coxsackievirus A/B)	RT-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor Stuhl 97 % 100 %	Direktnachweis mit Elektronenmikroskopie	Stuhl	(Benschop et al. 2008; Zunt and Marra 1999)
Flavivirus (FSME)	Serologie Sensitivität Spezifität	Blut 99 % 98 %	RT-PCR (frühe Phase) AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Holzmann 2003)
Herpes- simplex-Virus Typ 1 & 2	DNA-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor > 95 % 100 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Hanson et al. 2007)
Varizella- Zoster-Virus	DNA-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor 95 % 100 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Leung et al. 2010)

Immunkompromittierte Patienten

Erreger	Diagnostikmethode 1. Wahl	Material	Diagnostikmethode 2. Wahl	Material	Referenz
Cytomegalie-Virus	DNA-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor 99 % 99 %	AI nach 10–14 Tagen pp65-Antigen	Liquor Blut/ Liquor	(Akkaya et al. 2017; Berger and Preiser 2002)
Epstein-Barr-Virus	DNA-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor 100 % 100 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Ihekwwaba et al. 2008)
Humanes Immun-defizienz-Virus	Serologie RT-PCR Sensitivität Spezifität	Blut 99 % 100 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Almeida 2015)
John-Cunningham-Virus	DNA-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor > 95 % > 90 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Berger et al. 2013)

Sonstige virale ZNS-Infektionen

Erreger	Diagnostikmethode 1. Wahl	Material	Diagnostik- methode 2. Wahl	Material	Referenz
Adenovirus	DNA-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor 100 % 99 %	Antigennachweis	Liquor	(Buckwalter et al. 2012)
Hanta-Virus	DNA-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor 95 % 100 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Vial et al. 2016)
Masern-Virus	Serologie RT-PCR Sensitivität Spezifität	Serum Liquor 100 % 100 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Afzal et al. 2003)
Mumps-Virus	Serologie RT-PCR Sensitivität Spezifität	Serum Liquor 90 % 100 %	AI nach 10–14 Tagen pp65-Antigen	Liquor Blut/Liquor	(Rota et al. 2013)
Polio-Virus	Serologie RT-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor 100 % 100 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Hindiyeh et al. 2014)
Rabies-Virus	RT-PCR Sensitivität Spezifität	Liquor 99 % 99 % Speichel	Direktnachweis mit Elektronen- mikroskopie	Liquor Speichel Gehirn	(Faye et al. 2017)

Erreger	Diagnostikmethode 1. Wahl	Material	Diagnostik- methode 2. Wahl	Material	Referenz
Röteln-Virus	Serologie RT-PCR Sensitivität Spezifität	Serum Liquor 79 % 100 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Okamoto et al. 2016)
Zika-Virus	Serologie RT-PCR Sensitivität Spezifität	Serum Liquor/ Urin 91 % 97 %	AI nach 10–14 Tagen	Liquor	(Theel and Hata 2018)

3.e Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Die Liquordiagnostik ist für die Diagnose einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) entscheidend. Der Nachweis von JC-Polyomavirus (JCPyV) mittels PCR im Liquor ist beweisend für eine PML. Zu beachten ist allerdings, dass die PCR nur bei ca. 2/3 der Fälle bei der ersten Liquoruntersuchung positiv ist und daher bei klinischem Verdacht die Untersuchung wiederholt werden sollte (Maas et al. 2016). Bei über 20 % der Fälle kann die PCR auch bei wiederholten Untersuchungen negativ ausfallen. Bei negativer PCR und weiterhin klinischem Verdacht auf eine PML kann eine intrathekale Antikörpersynthese gegen JCPyV, gemessen mittels Antikörperindex (AI), hinweisend auf eine PML sein (Warnke et al. 2014). Dieser bleibt meist über Monate nach der Erstmanifestation positiv. Allerdings ist die AI-Messung derzeit noch nicht in allen Laboren verfügbar. Die Liquorzellzahl ist bei der PML in der Regel nicht oder nur gering erhöht. Zum Diagnosezeitpunkt ist die Zellzahl meist unter 20 Zellen/ μ l.

Die in der Routine erhobenen Liquorparameter müssen immer die Grunderkrankung, die zu einer PML geführt hat, berücksichtigen. In diesem Kontext müssen Zellzahl und Schrankenstörung interpretiert werden.

Nach Therapie des zugrunde liegenden Immundefekts (z. B. kombinierte antiretrovirale Therapie [cART] bei HIV/AIDS oder Stoppen einer Medikation mit Natalizumab bei Patienten mit Multipler Sklerose) kann es innerhalb von Wochen zu einer überschießenden entzündlichen Reaktion im Rahmen der immunologischen Rekonstitution kommen, einem sog. IRIS (immune

reconstitution inflammatory syndrome). Während des IRIS kann die JCPyV-Kopienzahl im Liquor noch ansteigen, ebenso wie die Zellzahl und die Blut-Liquor-Schrankenstörung.

Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinien „Virale Meningoenzephalitis“ (030/100) und „HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie“ (055/001) verwiesen.

Tabelle 3.e.1: Übersicht diagnostisch relevanter Routineparameter sowie Häufigkeit pathologischer Veränderungen bei Erst-LP

Parameter	Diagnostische LP (PML)		Verlauf unter Therapie (IRIS) ¹	Bemerkungen/Besonderheiten
Zellzahl	≤ 4/μl:	85 %	kann bei IRIS ansteigen	auch abhängig von Grunderkrankung und Therapie
	≥ 5 – ≤ 50/μl:	10 %		
	> 50/μl:	5 %		
Zellbild	normal oder leicht aktiviert			auch abhängig von Grunderkrankung und Therapie
Gesamteiweiß/ Albumin-Quotient	normal:	50 %		
	leicht erhöht:	30 %		
	deutlich erhöht:	20 %		
quantitative IgG-, IgA-, IgM-Synthese	IgG > 0 %:	25 %		ist in hohem Maß abhängig von der Grunderkrankung ²
	IgA > 0 %:	0 %		
	IgM > 0 %:	0 %		
OKB	42 % ²			in hohem Maß abhängig von der Grunderkrankung. ²
JCPyV-PCR	positiv:	70–80 %	kann bei IRIS ansteigen, bevor sie sich wieder normalisiert	bei Erstmanifestation PML: Sensitivität: 60–90 % Spezifität: 100 %

¹Angabe von Erfahrungswerten, da keine systematischen Untersuchungen veröffentlicht sind.

²Angabe hier aus einer Studie mit überwiegend HIV-PML. Insbesondere bei Natalizumab-PML entsprechen die Immunglobulin-Synthese und die OKB der zugrunde liegenden MS.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose, Laktat, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM), OKB, PCR für JCPyV.

In besonderen Fällen empfohlen: AI für Antikörper gegen JCPyV (Speziallaboratorien).

Tabelle 3.e.2: Diagnosekriterien der PML (nach Berger et al. 2013):

Diagnostische Sicherheit	Klink	MRT	JCPyV-PCR
sicher	+	+	+
wahrscheinlich	+	–	+
	–	+	+
möglich	+	+	–/NB
	–	–	+
keine PML	–	–	–
	+	–	–
	–	+	–

NB: nicht bestimmt

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)*Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß, Albumin-Quotient, Glukose, Laktat*

Bei der PML findet sich eine normale bis leicht erhöhte Zellzahl. Im Differenzialzellbild stellen sich ganz überwiegend Lymphozyten und Monozyten dar. Gelegentlich können wenige aktivierte Lymphozyten gesehen werden. Die Zellzahl wird maßgeblich durch die Grunderkrankung oder auch eine Therapie beeinflusst. So können HIV-positive Patienten oft keine Immunantwort im Liquor aufbauen und auch bei Infektionen (z. B. bei Kryptokokkenmeningitis) kann die Liquorzellzahl normal sein (Skrupuletz et al. 2014). Unter einer Therapie mit Natalizumab kann nicht nur die Zellzahl sinken, sondern auch die Immunglobulin-Produktion im Liquor (Harrer et al. 2013).

Das Liquoreiweiß sowie der Albumin-Quotient sind bei der PML bei ungefähr der Hälfte der Fälle normal oder leichtgradig erhöht. Glukose und Laktat sind bei der PML normal.

JCPyV-PCR

Eine positive JCPyV-PCR ist beweisend für eine PML. Die Sensitivität liegt bei 60–95 %. Dies ist auch von der verwendeten Methode/Protokoll abhängig (Giovannelli et al. 2016; Kinoshita et al. 2018; Ryschkewitsch et al. 2013). Das Detektionslimit sollte möglichst bei unter 100 Kopien/ml Liquor liegen.

Die JCPyV-DNA kann mittels kommerzieller Guanidin-Puffer im Liquor für eine spätere Analyse stabilisiert werden und ermöglicht so eine längere Lagerung der Liquorprobe (Nakamichi et al. 2014).

Liquorbefunde als prognostische Parameter

Die mittels PCR bestimmte JCPyV-Kopienzahl hat eine gewisse prognostische Aussage mit besserem Outcome bei niedriger Kopienzahl bei Diagnosestellung (Bossolasco et al. 2005; Delbue et al. 2012). Ebenso scheint die Kopienzahl mit der MR-tomographisch detektierten Läsionsgröße der PML zu korrelieren (Wijburg et al. 2018).

Die Liquorbefunde können auch ein Ansprechen auf die Therapie widerspiegeln. So kommt es unter einer cART-Therapie bei HIV-PML zu einem Abfall der JCPyV-DNA sowie einem Anstieg des JCPyV-AI (Giudici et al. 2000).

Alle anderen Parameter haben keine prognostische Bedeutung.

Für die Risikostratifizierung einer PML unter der Therapie mit Natalizumab wird der anti-JCPyV-Antikörpertiter im Serum mit einbezogen. Dieser Test ist derzeit nicht kommerziell verfügbar und kann nur über die Fa. Biogen durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass hier auch ein Index angegeben wird, dieser allerdings rein aus dem Serum gemessen wird und nicht mit dem JCPyV-AI zu verwechseln ist.

Bedeutung bei Verlaufskontrollen

Bei einer IRIS nach PML oder auch bei anderen Ursachen während einer Immunrekonstitution, z. B. Kryptokokken-assoziiertes IRIS bei HIV/AIDS und cART-Therapie oder bei nicht bekannter opportunistischer Infektion und Wiederherstellung der Immunität (Bowen et al. 2018; Haddow et al. 2010), steigt die Liquorzellzahl häufig an. Letztlich ist die Zellzahl aber auch abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung. So kann bei immunsupprimierten Patienten manchmal eine Immunantwort im Liquor nicht aufgebaut werden.

Bei IRIS nach PML kann die JCPyV-Kopienzahl im Liquor ansteigen, bevor sie dann wieder abfällt. Die Anti-JCPyV-Antikörper persistieren oft lange im Liquor mit auch einem erhöhten AI.

Fallstricke

Komplett normale Routineparameter in der Liquoruntersuchung sind durchaus kompatibel mit einer PML und kommen in ungefähr der Hälfte der Fälle vor. Gering erhöhte Zellzahlen oder Gesamteiweiß/Albumin-Quotienten können auftreten, sind aber unspezifisch. Bei allen Parametern muss bedacht

werden, dass die Grunderkrankung diese ebenso beeinflussen kann, sodass letztlich auch atypische Befunde auftreten können.

Eine positive JCPyV-PCR kann eine PML letztlich beweisen, eine negative PCR schließt diese jedoch nicht aus. Der JCPyV-AI kann in einigen Fällen die Diagnose unterstützen. In einigen Fällen ist für die Diagnose jedoch eine Biopsie erforderlich.

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik bei PML

In einem Fallbericht wurde über ein deutlich erhöhtes Tau-Protein im Liquor eines PML-Patienten berichtet (Brüggemann et al. 2012). Inwiefern dies auch bei anderen Patienten der Fall ist und ob die PML eine Differenzialdiagnose bei hohem Liquor-Tau ist, bleibt derzeit noch abzuwarten.

Lipidspezifisches IgM im Liquor von mit Natalizumab behandelten MS-Patienten war mit einem geringeren Risiko verbunden, eine PML zu entwickeln (Villar et al. 2015). Da die Messung dieses Parameters allerdings nicht in einem standardisierten Assay etabliert ist und derzeit nur in Forschungslaboren durchgeführt werden kann, spielt er in der Routinediagnostik keine Rolle.

4 Autoimmun-entzündliche Erkrankungen

4.a Multiple Sklerose

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“ & „Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick“)

- Eine Liquordiagnostik erscheint bei allen Patienten mit V. a. entzündliche ZNS-Erkrankung bzw. MS sinnvoll und gerechtfertigt.
- In der Regel ist eine einmalige Liquoruntersuchung bei Patienten mit V. a. entzündliche ZNS-Erkrankung bzw. MS ausreichend. In differenzialdiagnostisch schwierigen Fällen kann jedoch eine Liquoruntersuchung im Verlauf hilfreich sein.
- Erfolgt bei Patienten mit V. a. entzündliche ZNS-Erkrankung bzw. MS eine Liquordiagnostik, sollten Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose, Laktat,

Reiber-Diagramme (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM), OKB sowie Lues- und Borrelien-Antikörper bestimmt werden.

- Wenngleich die Abwesenheit einer intrathekalen IgG-Synthese (OKB) eine MS nicht ausschließt, sollte sie zur sorgfältigen Überprüfung der Diagnose Anlass geben (Miller et al. 2008).
- Die MRZ-Reaktion ist der spezifischste Laborparameter für eine MS und kann in der Abgrenzung der MS von Differenzialdiagnosen hilfreich sein.
- Nach den revidierten McDonald-Kriterien von 2017 kann bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom, welche die kernspintomographischen Kriterien einer räumlichen Dissemination erfüllen, bei Nachweis isolierter oligoklonaler Banden im Liquor die Diagnose einer schubförmigen Multiplen Sklerose gestellt werden.

Die Liquordiagnostik nimmt neben der Kernspintomographie eine zentrale Rolle in der Zusatzdiagnostik der Multiplen Sklerose (MS) ein. Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinie „Multiple Sklerose Diagnostik und Therapie“ (030/050) verwiesen. Die Liquoruntersuchung kann einerseits durch den Nachweis chronisch-entzündlicher Veränderungen (zellulär und humoral) die Diagnose einer MS untermauern, andererseits kann sie wertvolle Hinweise auf differenzialdiagnostisch relevante Erkrankungen liefern. Darüber hinaus stellen die charakteristischen Liquorbefunde bei der MS einen Schlüssel zum besseren pathogenetischen Verständnis dieser Erkrankung dar (Ruprecht and Tumani 2016; Stangel et al. 2013).

Liquordiagnostisch finden sich bei der MS in ca. 60 % der Fälle eine zumeist leichte Erhöhung der Zellzahl, wenige aktivierte Lymphozyten oder Plasmazellen, sowie sehr häufig (> 90 %) eine intrathekale IgG-Synthese (Tabelle 4.a.1). Diese kann einerseits qualitativ mit Hilfe liquorspezifischer oligoklonaler Banden (OKB) (Muster 2 oder 3 (Andersson et al. 1994)) oder andererseits quantitativ im Reiber-Diagramm nachgewiesen werden (Reiber 1994).

Die MRZ-Reaktion (Teil der polyspezifischen, intrathekalen humoralen Immunreaktion) ist bei bis zu 78 % der Patienten mit MS nachweisbar und der spezifischste Laborbefund für eine MS (Jarius et al. 2017).

Gemäß den aktuellen diagnostischen Kriterien für eine MS (McDonald 2017 Kriterien (Thompson et al. 2018b)) kann bei Patienten mit einem klinisch-isolierten Syndrom, welche die kernspintomographischen Kriterien einer

räumlichen Dissemination erfüllen, bei Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese die Diagnose einer schubförmigen MS gestellt werden.

Obwohl die Abwesenheit einer intrathekalen IgG-Synthese eine MS nicht ausschließt, sollte sie zur sorgfältigen Überprüfung der Diagnose Anlass geben (Miller et al. 2008).

Zukünftig möglicherweise praxisrelevante Weiterentwicklungen in der Liquordiagnostik bei MS sind die Bestimmung von kappa-freie Leichtketten (κ -FLC) zum Nachweis einer intrathekalen Ig-Synthese (Presslauer et al. 2016; Schwenkenbecher et al. 2018; Voortman et al. 2017) sowie von Neurofilamenten im Liquor und im Serum als Marker für neuroaxonalen Schaden (Disanto et al. 2017; Khalil et al. 2018; Kuhle et al. 2016).

Tabelle 4.a.1: Häufigkeit pathologischer Veränderungen von Liquor-Routineparametern bei Patienten mit Multipler Sklerose (Ruprecht and Tumani 2016)

Parameter	Diagnostische LP		Bemerkungen/ Besonderheiten
Zellzahl	$\leq 4/\mu\text{l}$:	40 %	Abhängigkeit vom Zeitpunkt der LP, Abstand zu Schubereignis und Topografie der Läsionen
	5–30/ μl :	55 %	
	$> 30/\mu\text{l}$:	5 %	
Zellbild	- lymphomonozytär: - aktivierte Lymphozyten oder Plasmazellen (max. 5 % aller Zellen):	100 % 50–60 %	
Albumin-Quotient	$< 8 \times 10^{-3}$:	90 %	Abhängigkeit vom Zeitpunkt der LP, Abstand zu Schubereignis und Topografie der Läsionen
	$8\text{--}25 \times 10^{-3}$:	10 %	
intrathekale IgG-, IgA-, IgM-Synthese im Reiber-Diagramm	IgG > 0 %:	72 %	bei klinisch-definitiver MS
	IgA > 0 %:	8 %	
	IgM > 0 %:	20 %	
OKB	liquorspezifische OKB (Typ 2 oder 3):	88–98 %	
MRZ-Reaktion	Masern:	78 %	bei klinisch-definitiver MS positiv, wenn AI $> 1,4$ bei zwei der gemessenen Viren
	Röteln:	60 %	
	Zoster:	55 %	

AI – Antikörperindex, Ig – Immunglobulin, MS – Multiple Sklerose, OKB – oligoklonale Banden.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose, Laktat, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM), OKB, Lues- und Borrelien-Serologie.

In besonderen Fällen empfohlen: MRZ-Reaktion (z. B. bei negativen OKB, aber ansonsten typischen Befunden, oder bei positiven OKB, aber ansonsten atypischen Befunden).

In Entwicklung: Neurofilament-Leichtkette (Nf-L), kappa-freie Leichtketten (κ -FLC), Chitinase 3-like 1 (CHI3L1).

Diagnostische Bedeutung

Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß, Albumin-Quotient, Glukose, Laktat

Gefunden werden bei der MS in der Regel (s. auch Tabelle 4.a.1)

- eine normale bis leicht erhöhte Zellzahl
- im Differenzialzellbild überwiegend Lymphozyten und Monozyten
- relativ oft aktivierte Lymphozyten und Plasmazellen
- keine neutrophilen oder eosinophilen Granulozyten
- ein normales(r) oder allenfalls leicht erhöhtes(r) Liquoreiweiß bzw. Albumin-Quotient (Jarius et al. 2011; Ruprecht and Tumani 2016)

Qualitativer Nachweis einer IgG-Synthese

Die sensitivste Methode zum Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese ist die Detektion von OKB mittels isoelektrischer Fokussierung (IEF). Bereits ein Anteil von 0,5 % intrathekal synthetisiertem IgG am intrathekal vorhandenem Gesamt-IgG kann in Form liquorspezifischer OKB nachgewiesen werden. OKB lassen sich bei 88–98 % der Patienten mit MS entweder nur im Liquor ohne korrespondierende Banden im Serum (Typ 2, gemäß einer standardisierten internationalen Klassifikation) oder als identische Banden in Liquor und Serum und zusätzliche liquorspezifische OKB (Typ 3) nachweisen (Andersson et al. 1994; Dobson et al. 2013).

Quantitativer Nachweis einer IgG-Synthese

Es findet sich eine intrathekale IgG-Fraktion nach Reiber > 0 % bei ca. 60–75 % der Patienten mit gesicherter MS. Diese Methode ist damit weniger sensitiv als die OKB, erlaubt jedoch in Analogie zur Bestimmung der lokalen IgG-Synthese auch eine Bestimmung der intrathekalen IgA- und IgM-Synthese. Eine intrathekale IgA-Fraktion > 0 % findet sich bei ca. 10 % und eine intrathekale

IgM-Fraktion > 0 % bei ca. 20–25 % der Patienten mit MS (Reiber and Peter 2001; Reiber et al. 1998; Ruprecht and Tumani 2016).

Differenzialdiagnostisch bedeutsam ist die Persistenz der intrathekalen Ig-Synthese bei der MS. Während bei anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen (z. B. NMOSD, Neurosarkoidose) eine intrathekale Ig-Synthese nur vorübergehend nachweisbar sein kann (Jarius et al. 2011; Wengert et al. 2013), persistiert eine intrathekale Ig-Synthese bei Patienten mit MS über den gesamten Krankheitsverlauf („einmal positiv, immer positiv“) (Zeman et al. 1996).

Polyspezifische intrathekale Immunantwort

Bei der MS finden sich häufig erhöhte Antikörperindizes (AIs) für Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (sog. MRZ-Reaktion). Erhöhte AIs gegen mindestens eines dieser Viren kommen bei fast 90 % von Patienten mit MS vor, wobei die Reaktion gegen Masern und Röteln ein 9- bzw 8-fach höheres Gewicht aufweist als die Reaktion gegen VZV (Brettschneider et al. 2009a). Die MRZ-Reaktion gilt dann als positiv, wenn mindestens gegen zwei Viren eine intrathekale Antikörpersynthese nachweisbar ist. Die MRZ-Reaktion gilt als der spezifischste Laborparameter für eine MS und kann damit in der Abgrenzung der MS von Differenzialdiagnosen (NMOSD, Kollagenosen, paraneoplastische Syndrome) hilfreich sein (Hottenrott et al. 2015; Jarius et al. 2008a; Jarius et al. 2017). Während die MRZ-Reaktion bei etwa 70 % der MS-Patienten vorkommt, ist sie nicht oder nur sehr selten bei MOG- oder AQP4-IgG-positiven Patienten nachweisbar (MOG-EM: 0/11; NMO: 1/42; „ADEM“: 1/26) (Jarius et al. 2016, 2017; Reiber et al. 1998).

Prognostische Bedeutung

Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS), bei denen isolierte OKB im Liquor nachweisbar sind, haben im Vergleich zu Patienten mit einem KIS ohne OKB im Liquor unabhängig vom MRT-Befund ein ungefähr doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch definitiven MS (Huss et al. 2016; Kuhle et al. 2015a; Tintore et al. 2008). Der Nachweis einer MRZ-Reaktion oder einer intrathekalen IgM-Synthese im Reiber-Diagramm ist mit einem noch höheren Risiko für eine Konversion in eine klinisch definitive MS assoziiert (Brettschneider et al. 2009a; Huss et al. 2018).

Liquorparameter bei Patienten mit MS im Verlauf: Einfluss von Immuntherapien

Im Verlauf der MS ist das diagnostische Liquorprofil nahezu konstant und erlaubt keine Aussage über die Krankheitsaktivität bzw. Schwere der Behinderung (Walsh and Tourtellotte 1986). Allerdings können in Einzelfällen im Rahmen eines akuten Schubes und je nach Lokalisation der aktiven Läsion die Leukozytenzahl und der Albumin-Quotient erhöht sein (Eisele et al. 2014; Liebsch et al. 1996; Rudick et al. 1999). Unter Immuntherapien (z. B. mit Steroiden, Interferon-beta, Natalizumab, Fingolimod, Rituximab oder Stammzelltransplantation) ändert sich das Liquorprofil dahingehend, dass die Zellzahl abnimmt und die humorale Reaktion (IgG-Synthese) in der Regel unverändert bleibt (Kowarik et al. 2011; Petereit and Rubbert-Roth 2009; Rudick et al. 1999; Warnke et al. 2015). Einige Arbeiten berichten jedoch auch über eine Abnahme der B-Zell-Antwort im Sinne einer Reduktion des lokal synthetisierten IgG oder ein Verschwinden von oligoklonalen IgG-Banden, wobei diese Änderungen bei Beendigung der Immuntherapie reversibel sind (Harrer et al. 2013; Warnke et al. 2015).

Fallstricke

Atypisch erhöhte Zellzahl ($> 50/\mu\text{l}$) und Albumin-Quotient (> 10)

Die Höhe der Zellzahl und des Albumin-Quotienten korreliert mit der Nähe von Läsionen zum lumbalen Liquorraum (spinale $>$ infratentorielle $>$ supratentorielle Läsionen) und der zeitlichen Latenz der LP zum Schubzeitpunkt, sodass in Einzelfällen erhöhte Zellzahlen $> 50/\mu\text{l}$ und Schrankendysfunktionen mit einem $Q_{\text{Alb}} > 10 \times 10^{-3}$ vorkommen können (Eisele et al. 2014; Liebsch et al. 1996; Ruprecht and Tumani 2016).

Abwesenheit oligoklonaler Banden

In Anbetracht der Häufigkeit von isolierten OKB im Liquor bei der MS sollte deren Abwesenheit zu einer kritischen Überprüfung der Diagnose Anlass geben (Miller et al. 2008; Zeman et al. 1996). Daneben ist gut bekannt, dass eine intrathekale Ig-Synthese in frühen Phasen der MS zunächst noch nicht nachweisbar sein kann, im Verlauf aber detektierbar wird (Ruprecht and Tumani 2016). In einer Metaanalyse war die Frequenz positiver isolierter OKB im Liquor bei Patienten mit einem KIS somit niedriger als bei Patienten mit dem Vollbild einer schubförmigen MS (69 % vs. 88 %) (Dobson et al. 2013).

In bis zu 50 % aller Fälle mit negativen isolierten OKB im Liquor in der isoelektrischen Fokussierung (IEF) kann eine intrathekale IgG-Synthese mittels kappa-freie Leichtketten (κ -FLC), MRZ-Reaktion oder Nano-OKB (mittels Kapillar-IEF, noch zu bestätigen) nachgewiesen werden (Ruprecht and Tumani 2016).

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik bei MS

Kappa-freie Leichtketten

Kappa-freie Leichtketten (kappa-free light chains, κ -FLC) sind inzwischen mit einfachen methodischen Verfahren (Nephelometrie) messbar. Mehrere Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass der κ -FLC-Liquor/Serum-Quotient eine vergleichbar hohe Sensitivität für den Nachweis einer intrathekalen Ig-Synthese aufweist wie der Nachweis liquorspezifischer OKB (Presslauer et al. 2016; Schwenkenbecher et al. 2018; Senel et al. 2014; Voortman et al. 2017).

Somit scheinen κ -FLC unter den quantitativen Methoden ein vielversprechendes Verfahren zum Nachweis einer ZNS-Entzündung zu sein, was derzeit jedoch trotz einer guten Sensitivität noch nicht als Ersatz für die OKB empfohlen werden kann.

Chitinase 3-like 1 (CHI3L1)

Erhöhte CHI3L1-Liquorspiegel waren in verschiedenen Untersuchungen mit einer signifikant erhöhten Konversionsrate bei Patienten mit einem KIS zu schubhaft-remittierender MS assoziiert, sodass dieser Parameter möglicherweise als Prädiktor für Krankheitsprogression geeignet sein könnte (Cantó et al. 2015; Comabella et al. 2010; Hinsinger et al. 2015; Modvig et al. 2015). Die praktische Bedeutung dieses Markers ist aktuell allerdings unklar (Sellebjerg et al. 2018).

Neurofilament-Leichtkette (Nf-L)

Neuronale Markerproteine, die direkt aus dem ZNS freigesetzt werden, sind regelmäßig im Liquor nachweisbar. Hierzu zählen die neuronenspezifische Enolase, Neurofilamente, 14-3-3-Protein und das Tau-Protein, wobei die Neurofilamente am besten untersucht sind (Khalil et al. 2018). Insbesondere die Neurofilament-Leichtkette (Nf-L) zeichnet sich als ein interessanter Biomarker für neuroaxonalen Schaden ab, weist eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität bei Patienten mit MS auf und könnte als Marker für das

Ansprechen auf Therapien dienen (Brettschneider et al. 2006a; Gunnarsson et al. 2011; Kuhle et al. 2015b; Sellebjerg et al. 2018). Inzwischen existiert auch ein sensitiver Test zum Nachweis von Nf-L im Blut und erste Ergebnisse erscheinen vielversprechend hinsichtlich der Korrelation dieses Parameters mit der Krankheitsaktivität bei MS (Disanto et al. 2017; Khalil et al. 2018; Sellebjerg et al. 2018). Da Serum-Nf-L und Liquor-Nf-L sehr gut korrelieren, wird aber möglicherweise in einer künftigen Nutzung von Nf-L als Krankheitsaktivitäts-Biomarker bei MS eher die Bestimmung im Serum bevorzugt werden.

4.b Neurolupus

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Der Liquor trägt zur Diagnose eines neuropsychiatrischen Lupus erythematosus wenig bei. Die Diagnose eines neuropsychiatrischen Lupus wird nach dem American College of Rheumatology (ACR) bei nachgewiesenem systemischem Lupus erythematosus und Vorliegen eines von 19 definierten neuropsychiatrischen Syndromen gestellt (American College of Rheumatology 1999). Alle Routineparameter können normal oder pathologisch verändert sein. Ein charakteristischer Liquorbefund für Neurolupus existiert nicht. Die Liquordiagnostik dient hauptsächlich dem Nachweis einer konkomitanten ZNS-Infektion, vor allem bei immunsupprimierten Patienten.

Insgesamt ist die Datenlage zu Liquorparametern beim Neurolupus spärlich.

Im Krankheitsverlauf können sich Zeichen einer chronischen Entzündung im Liquor wie Zellzahlerhöhung, Störung der Blut-Liquor-Schranke, intrathekale IgG-Synthese, oligoklonale Banden oder intrathekale Antikörpersynthese zurückbilden. Diese Reversibilität unterscheidet Patienten mit Neurolupus von Patienten mit einer Multiplen Sklerose, bei denen zumindest die intrathekale Immunglobulin-Synthese im Laufe der Zeit und mit wenigen Ausnahmen (Harrer et al. 2013) unabhängig von der Therapie stabil bleibt.

Eine intrathekale Antikörpersynthese gegen dsDNS findet sich nur bei einem Teil der Patienten mit Neurolupus.

Die Bedeutung bestimmter Antikörper z. B. gegen Anticardiolipin oder ribosomale P-Proteine wurde mit einer erhöhten Inzidenz einer neuropsychiatrischen Beteiligung bei Lupus-Patienten in Verbindung gebracht, ebenso die

Erhöhung bestimmter Zytokine wie Interleukin 6. Die Datenlage ist allerdings uneinheitlich.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose, Laktat, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM), OKB.

In besonderen Fällen empfohlen: Erregerdiagnostik bei Verdacht auf opportunistische Infektion.

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß, Albumin-Quotient, Glukose, Laktat:

Die Zellzahl bei neuropsychiatrischem Lupus kann normal bis leicht erhöht sein. 30 bis 44 % der Patienten zeigen eine leichte Pleozytose (Govoni et al. 2016; Hottenrott et al. 2018). Im Mittel finden sich 9–13 Zellen/ μ l, die Pleozytose kann aber zwischen 5 und über 400 Zellen/ μ l variieren (Hottenrott et al. 2018; Trysberg et al. 2003). Sofern untersucht, lag in der Regel ein lymphozytäres Zellbild vor. Die Blut-Liquor-Schranke ist bei 32 bis 44 % der Patienten leicht bis mittelgradig gestört (Hottenrott et al. 2018; McLean et al. 1995; Reiber 2017). Bei den übrigen Patienten ist sie normal. Glukose-Quotient und Laktat im Liquor sind in der Regel bei Neurolupus normal.

Qualitativer Nachweis einer IgG-Synthese

Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese konnte mittels isoelektrischer Fokussierung bei 28 bis 39 % der Patienten mit neuropsychiatrischem Lupus detektiert werden (Hottenrott et al. 2018; McLean et al. 1995; Reiber 2017; Wurster 2005).

Quantitativer Nachweis einer IgG-Synthese

Ein quantitativer Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-G-Synthese mittels Reiber-Diagramm fand sich bei 22 % bis 30 % der Patienten, während IgM bei 17 % und IgA bei 13 % als intrathekal synthetisiert nachgewiesen wurden (Hottenrott et al. 2018; Reiber 2017).

Polyspezifische intrathekale Immunantwort

Eine spezifische intrathekale Antikörpersynthese kann gelegentlich beobachtet werden. So fand sich bei 40 % der Patienten mit Neurolupus ein positiver

Varizella-Zoster-Antikörperindex (AI), bei 33 % ein positiver Röteln-AI, bei 30 % ein positiver Masern-AI und bei 13 % ein positiver Herpes-simplex-AI (Reiber 2017). Bei 50 % der Patienten fand sich keine intrathekale Antikörpersynthese, bei 20 % eine intrathekale Antikörpersynthese gegen jeweils ein Antigen und bei 30 % eine intrathekale Antikörpersynthese gegen gleich 3 Antigene. Bei 2 von 10 Neurolupus-Patienten konnte eine intrathekale Antikörpersynthese gegen dsDNS-Ak nachgewiesen werden (Reiber 2017). In einer anderen Serie fand sich kein Patient mit einer intrathekalen Antikörpersynthese gegen dsDNS-, anti-MPO- oder anti-PR3-Antikörper (Hottenrott et al. 2018). Dagegen konnte eine intrathekale Antikörpersynthese gegen anti-Cardiolipin-Antikörper in 2 von 11 Fällen (18 %) dokumentiert werden (Hottenrott et al. 2018). Eine polyspezifische intrathekale Antikörperproduktion, also eine intrathekale Antikörperproduktion gegen mindestens 2 Antigene, konnte in einer Serie mit überwiegend neuropsychiatrischen Lupus-Patienten bei 8,7 % der Fälle beobachtet werden (Hottenrott et al. 2018).

Bedeutung bei Verlaufskontrollen (Wie ändern sich die Liquorparameter im Verlauf: spontan oder unter Therapie?, opportunistische Infektionen)

Im Verlauf können sich pathologische Liquorbefunde beim Neurolupus spontan oder unter dem Einfluss einer immunmodulatorischen/immunsuppressiven Therapie normalisieren oder umgekehrt ehemals normale Befunde pathologisch werden (nicht veröffentlichte Daten).

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik des Neurolupus

Möglicherweise finden sich Marker neuronaler und astrozytärer Destruktion wie Neurofilament und GFAP im Liquor von Patienten mit Neurolupus in höherer Konzentration als im Liquor von Patienten mit systemischem Lupus erythematosus ohne Beteiligung des Nervensystems und im Liquor von gesunden Kontrollpersonen (Trysberg et al. 2003). Die Konzentration von Neurofilament und GFAP im Liquor nimmt nach einer Therapie ab. Auch erhöhte Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins Interleukin 6 im Liquor von Neurolupus-Patienten wurden gemessen (Trysberg et al. 2000).

Ein sensitiver Marker des systemischen Lupus erythematosus, Antikörper gegen das ribosomale Protein P, kann auch im Liquor nachgewiesen werden. Bisher wurden die Liquormessungen allerdings nicht in Relation zur Blut-Liquor-Schranke gesetzt und sind daher nur begrenzt aussagekräftig (Jönsen et al. 2003; Schneebaum et al. 1991; Yoshio et al. 2005).

Tabelle 4.b.1: Übersichtstabelle

Parameter	Diagnostische LP	Verlaufs-LP (unter Immuntherapie)	Bemerkungen/ Besonderheiten
Zellzahl	1–400/ μ l bei 30 bis 44 % der Patienten		
Zellbild	lymphomonozytär		
Albumin-Quotient	$< 8 \times 10^{-3}$: $8–25 \times 10^{-3}$:	60 % 40 %	
quantitative IgG-, IgA-, IgM-Synthese	IgG > 0 %: IgA > 0 %: IgM > 0 %:	30 % 13 % 17 %	
OKB	liquorspezifische OKB (Typ 2 oder 3):	30 % Wechsel zu Typ 1 oder 4 im Verlauf möglich	
MRZ-Reaktion $AI \geq 1,5$	Masern: Röteln: Zoster:	30 % 30 % 40 %	intrathekale dsDNS-Ak bei 20 %

4.c Polyneuroradikulitis – Guillain-Barré-Syndrom (GBS) / Miller-Fisher-Syndrom (MFS) / Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Im Liquor cerebrospinalis ist die „zytoalbuminäre Dissoziation“ mit Gesamtprotein-erhöhung bis 2000 mg/l (gelegentlich höher) und normaler bis allenfalls gering erhöhter Zellzahl (0 bis 10 Zellen/ μ l) typisch. Die Eiweißerhöhung beruht ausschließlich auf einer Störung der Blut-Liquor-Schranke (Brettschneider et al. 2005). Sinnvoll ist daher die Bestimmung des Albumin-Quotienten (Q_{alb}) als Schranken-funktionsparameter, der in der 2.–4. Krankheitswoche sein Maximum erreicht (Q_{alb} bis 200×10^{-3}) und in Abhängigkeit vom Ausmaß der Nervenwurzelbeteiligung über Wochen und Monate wieder abklingt. Der Q_{alb} ist in der ersten Krankheitswoche häufig noch normal, was in Zweifelsfällen eine Repunktion erforderlich macht. Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese und isolierte oligoklonale Banden sind beim GBS untypisch.

Identische oligoklonale Banden können beim GBS in bis zu 40 % der Fälle als Ausdruck einer systemischen Immunreaktion vorkommen.

Das Zellbild ist lymphomonozytär, wobei vereinzelt Plasmazellen (aktivierte B-Lymphozyten) vorkommen können. Granulozyten und eine Zellzahl von mehr als 10 Zellen/ μ l passen nicht zur Diagnose.

Als Zeichen einer systemischen Immunaktivierung können Zytokine wie TGF- β 1 und TNF- α , Zytokinrezeptoren und Komplementfaktoren im Blut und Liquor erhöht sein (Patzold et al. 1998; Sindern et al. 1996). Es wurde versucht, 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 auch assoziierte Erreger (Campylobacter-jejuni-Serologie) und Gangliosid-GM1-/GM2-Antikörper im Serum herangezogen (Hadden et al. 2001). Das Ausmaß der Nervenwurzelschädigung spiegelt sich im Liquor durch Nachweis erhöhter axonaler Läsionsmarker (Neurofilament-Schwerkette (Nf-H)) wider (Brettschneider et al. 2009b; Dujmovic et al. 2013; Petzold et al. 2009). Aktuell wurde das Proteom im Liquor beim GBS untersucht, um neue Biomarker zu identifizieren. Haptoglobin und Hitzeschockprotein 70 waren erhöht, während Cystatin erniedrigt war. Möglicherweise spielen diese Parameter eine Rolle in der Frühdiagnose des GBS (Li et al. 2018). Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinien „Diagnostik bei Polyneuropathien“ (030/067) und „Lumbale Radikulopathien“ (030/058) verwiesen.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl, Differenzialzellbild, Gesamteiweiß, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM), OKB.

In besonderen Fällen empfohlen: Campylobacter-jejuni-Serologie, GM1-/GM2-Antikörper im Serum.

Miller-Fisher-Syndrom (MFS)

Beim MFS ist der Nachweis von IgG-Antikörpern ausschließlich im Serum und nicht im Liquor gegen das Gangliosid GQ1b spezifisch. GQ1b wird besonders in den Augenmuskeln exprimiert. Im Gegensatz zum GBS sind beim MFS im Liquor häufiger Normalbefunde für Zellzahl und Gesamteiweiß zu finden (Zettl et al. 2005b).

Tabelle 4.c.1: Übersicht diagnostisch relevanter Routineparameter in der akuten und subakuten Phase des GBS

Parameter	Befunde akut (< 1. Woche)	Befunde subakut (> 1. Woche)	Bemerkungen/ Besonderheiten
Liquorbeschaffenheit	klar bis leicht gelblich	klar bis leicht gelblich	
Zellzahl Leukozyten/ μ l	< 10	< 10	
Differenzialzellbild	lymphomonozytär, vereinzelt aktivierte B-Lymphozyten und Plasmazellen	lymphomonozytär, vereinzelt aktivierte B-Lymphozyten und Plasmazellen	
Gesamtprotein mg/l	normal bis leicht erhöht	erhöht bis massiv erhöht	
Albumin-Quotient	normal bis leicht erhöht	erhöht bis massiv erhöht	
intrathekale IgG- Synthese	nein	nein	in bis zu 40 % identische Banden

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Bei der CIDP ist in über 90 % der Fälle eine normale Zellzahl im Liquor vorhanden, gelegentlich können leichte Pleozytosen bis 10 Zellen/ μ l auftreten (EFNS/PNS-Kriterien, 2010). Bei höheren Zellzahlen ist differenzialdiagnostisch an erregerbedingte Erkrankungen zu denken. Die Gesamtproteinwerte sind typischerweise deutlich erhöht (bis 6000 mg/l). Entsprechend pathologisch erhöhte Werte finden sich für den Q_{alb} . Normalbefunde können vorkommen. Gelegentlich wird eine intrathekale IgG-Synthese nachgewiesen, die nicht gegen die Diagnose spricht.

Bei einer Subgruppe von CIDP-Patienten (< 10 %), die überwiegend motorisch betroffen sind, eine axonale Schädigung aufweisen und nicht auf Immunglobuline ansprechen, können im Serum Autoantikörper gegen Neurofascin 155 und Contactin 1 (im Bereich des Ranvier'schen Schnürrings exprimierte Proteine) nachgewiesen werden. Beide Antikörper sind spezifisch für die CIDP und werden nicht bei anderen Immunneuropathien gefunden (Mathey et al. 2017).

Weitere auf proteomischer Ebene hoch- bzw. herunterregulierte Kandidatenproteine (Transferrin-Isoformen, alpha-1 saures Glycoprotein 1 precursor, Apolipoprotein A IV, Haptoglobin-Isoformen, Transthyretin (TTR), Retinol-bindendes Protein, Isoformen des Proapolipoproteins und Integrin

beta 8) wurden berichtet, die noch einer Validierung bedürfen (Tumani et al. 2009).

4.d Neurosarkoidose

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Die Diagnose der Neurosarkoidose bereitet – vor allem bei isolierter Neurosarkoidose oder bei neurologischen Erstsymptomen – weiterhin Schwierigkeiten. Mit einer isolierten Neurosarkoidose ist in etwa 10 % der Fälle zu rechnen. In den meisten Fällen gelingt der Nachweis einer Entzündungsreaktion im Nervensystem, sodass der Liquor bei Verdacht auf Neurosarkoidose zur Routinediagnostik gehört. In vielen Fällen wird zusätzlich zur Liquordiagnostik der Nachweis sarkoidosetypischer Befunde außerhalb des Nervensystems angestrebt oder aber ein bioptischer Nachweis eines nicht verkäsenden Granuloms aus bildgebend auffälligem Gewebe notwendig werden. Entsprechende Diagnosekriterien wurden formuliert (Stern et al. 2018; Zajicek et al. 1999). Zu den Verfahren, die bei vermuteter Sarkoidose eine Rolle spielen, gehören das Dünnschicht-CT des Thorax, eine Bronchiallavage mit Bestimmung der T4/T8-Ratio in der Lavage-Flüssigkeit, ein FDG-PET, ev. eine Gallium-Szintigraphie, die Bestimmung von sIL12-Rezeptor in Serum und Liquor, ein FDG-PET und ggf. bei Nachweis eines gut zugänglichen ZNS-Granuloms auch die Biopsie.

Diagnosekriterien nach Zajicek und Stern (Stern et al. 2018; Zajicek et al. 1999).

Gesicherte Neurosarkoidose: typische Klinik, Ausschluss anderer Ursachen und positive Histologie aus dem Nervensystem.

Wahrscheinliche Neurosarkoidose: typische Klinik, Nachweis eines entzündlich veränderten Liquors (erhöhte Zellzahl, erhöhtes Liquoreiweiß, oligoklonale Banden im Liquor) und/oder typische MRT-Befunde, Ausschluss anderer Ursachen und Nachweis einer systemischen Sarkoidose (typische Histologie, Kveim-Test und/oder typische Befunde in 2 der folgenden 3 Untersuchungen (ACE im Serum, Röntgen-Thorax und Gallium-Szintigraphie)).

Mögliche Neurosarkoidose: typische Symptome, Ausschluss anderer Ursachen, wobei die Kriterien für eine wahrscheinliche oder gesicherte Sarkoidose nicht erfüllt werden.

Hinzuzufügen ist, dass zwischenzeitlich der Kveim-Test nicht mehr angewendet wird und weitere, teils sensitivere Kriterien im Liquor für den Nachweis einer entzündlichen Reaktion bzw. für eine mögliche Neurosarkoidose zur Verfügung stehen wie der erhöhte Albumin-Quotient, löslicher Interleukin 2 (sIL2) -Rezeptor und ein verminderter Glukose-Quotient. Systematische Untersuchungen zur Wertigkeit dieser Tests in der Diagnostik der Neurosarkoidose fehlen jedoch weitgehend.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose-Quotient, Laktat, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM), OKB.

In besonderen Fällen empfohlen: löslicher Interleukin-2-Rezeptor im Liquor und Serum, ACE im Serum oder Liquor, CD4/CD8-Ratio im Liquor.

Diagnostische und differenzialdiagnostische Bedeutung

Die Liquordiagnostik nimmt eine Schlüsselrolle bei der Diagnose einer Neurosarkoidose ein. In den Diagnosekriterien wurde bereits auf die Bedeutung entzündlicher Veränderungen hingewiesen (Zajicek et al. 1999). Mehrere Studien zeigen übereinstimmend, dass der Liquor bei Neurosarkoidose in keinem Fall normal war (Durel et al. 2016; Petereit et al. 2010). Ein in allen Anteilen normaler Liquor macht eine Neurosarkoidose damit unwahrscheinlich.

Besonders häufig findet sich eine Zellzahlvermehrung, wobei eine normale Zellzahl eine Neurosarkoidose nicht ausschließt (Marangoni et al. 2006). Die Zellzahl überschreitet in der Regel 1000/μl nicht. Die Zellzahl ist umso höher, je stärker die Meningen involviert sind, z. B. bei einer meningitischen Form der Neurosarkoidose (Wengert et al. 2013). Das Zellbild ist überwiegend lymphozytär, wobei auch Monozyten, selten Plasmazellen und noch seltener Granulozyten beschrieben werden (Codeluppi et al. 2015; Kinnman and Link 1984). Eine Vermehrung der CD4-Lymphozyten bzw. der CD4/CD8-Ratio im Liquor wurde vereinzelt beschrieben (Stern et al. 1987).

Typisch, aber recht unspezifisch sind eine Vermehrung des Gesamteiweißes und eine Erhöhung des Albumin-Quotienten als Ausdruck einer Störung der Blut-Liquor-Schranke bei 50 % der Fälle (Durel et al. 2016; McLean et al. 1990). Selten erscheint der Liquor aufgrund einer massiven Einweißvermehrung trüb (Marangoni et al. 2006). In der Hälfte der Fälle können lokal synthetisierte

Immunglobuline nachgewiesen werden, wobei sowohl Immunglobuline der Klasse G als auch der Klassen A und M beschrieben wurden (Kinnman and Link 1984; McLean et al. 1990). Es kommen auch 2- und 3-Klassen-Reaktionen vor. Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese lässt sich auch mittels der sensitiveren isoelektrischen Fokussierung als oligoklonale Zusatzbanden im Liquor bei 40 % aller untersuchten Neurosarkoidose-Patienten darstellen (Hottenrott et al. 2015; Marangoni et al. 2006). Auch die intrathekale Antikörpersynthese von virusspezifischen Antikörpern, wie sie als MRZ-Reaktion bei der Multiplen Sklerose beschrieben wurde, kommt in 9 % der Fälle vor.

Eine Laktaterhöhung, eine Verminderung der Liquor-Glukose oder – genauer – des Glukose-Quotienten sind besonders typisch, kommen aber nur in einem Teil der Fälle vor.

Der Nachweis einer leichten lymphozytären Pleozytose in Verbindung mit dem Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor kann leicht Anlass zur Verwechslung mit einer Multiplen Sklerose geben. Eine gleichzeitige Blut-Liquor-Schrankenstörung oder Veränderungen bei Laktat und Glukose-Quotient werden allerdings in der Regel nur bei der Neurosarkoidose gesehen.

Eine Verminderung des Glukose-Quotienten bei Zellzahlvermehrung und deutlicher Schrankenstörung muss differenzialdiagnostisch an eine Neurotuberkulose denken lassen. Die Zellzahlvermehrung ist bei der Neurotuberkulose in der Regel höher. Falls ein Reiber-Felgenhauer-Diagramm erstellt wurde, weist dies bei der Neurotuberkulose meist eine intrathekale Immunglobulin-A-Synthese nach. Idealerweise lassen sich mikroskopisch oder kulturell Tuberkel-Bakterien oder zumindest deren DNA in der PCR nachweisen. Insgesamt kann die Abgrenzung von Neurosarkoidose und Tuberkulose sehr schwierig sein.

Ein sIL2-Rezeptor von mehr als 150 pg/ml im Liquor fand sich zwar bei anderen ZNS-Infektionen wie bakterieller Meningitis und Neurotuberkulose, nicht jedoch bei autoimmun-entzündlichen ZNS-Erkrankungen wie der MS oder ZNS-Vaskulitiden, was differenzialdiagnostisch verwertbar ist (Petereit et al. 2010).

Bedeutung bei Verlaufskontrollen (Wie ändern sich die Liquorparameter im Verlauf: spontan oder unter Therapie?)

Je nach klinischer Präsentation können die Liquorbefunde bei der Neurosarkoidose stark variieren. So zeigen sich eine vermehrte Pleozytose, ein

erhöhter Albumin-Quotient, ein verminderter Glukose-Quotient, eine Vermehrung von Laktat und eine intrathekale Immunglobulin-Synthese (Ein- und Mehrklassenreaktion) bei leptomeningischen Formen häufiger (Wengert 2013). Bei der Neurosarkoidose können die Liquorbefunde in allen Anteilen auch intraindividuell erheblich schwanken. Dabei spielt der spontane Krankheitsverlauf eine Rolle, aber auch die verabreichten Therapien, allen voran Glukokortikoide. Zellzahl, Albumin- und Immunglobulin-Quotienten, auch oligoklonale Banden können sich nach Glukokortikoid-Gabe normalisieren. Der sIL2-Rezeptor im Liquor steigt sogar vor erneuter klinischer Krankheitsaktivität an.

Fallstricke

Da die Neurosarkoidose selten diagnostiziert wird, liegen wenige systematische Untersuchungen zu den verschiedenen Diagnoseverfahren und Laborparametern vor. Die hier zusammengetragenen Daten stützen sich auf kleinere Fallserien. Eine systematische Recherche zu Liquorbefunden bei Neurosarkoidose wurde 2013 veröffentlicht und zeigt die Heterogenität der Liquoranalytik und der Liquorbefunde auf (Wengert et al. 2013).

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zeigt unterschiedliche Referenzbereiche in Abhängigkeit vom Genotyp. Da dieser meist nicht bekannt ist, kommt es häufig sowohl zu falsch positiven als auch zu falsch negativen ACE-Werten. Die Empfindlichkeit von ACE im Liquor wie im Serum wird in der Literatur mit 10 bis 60 % angegeben (Bridel et al. 2015; Durel et al. 2016; Petereit et al. 2010). Die Spezifität wird mit 60 bis 90 % angegeben (Khoury et al. 2009; Tahmoush et al. 2002).

Der sIL2-Rezeptor im Serum eignet sich für diagnostische Zwecke bei der Neurosarkoidose nicht. Bei der Diagnosesicherung kann ein deutlich erhöhter löslicher IL2-Rezeptor im Liquor in Verbindung mit weiteren typischen Liquor- und Zusatzbefunden die Diagnose einer Neurosarkoidose stützen (Petereit et al. 2010).

Ausblick

Aufgrund der aktuellen Schwierigkeiten, gleichermaßen sensitive und spezifische Marker der Neurosarkoidose zu identifizieren, wurden Versuche unternommen, mittels Proteomanalyse Marker im Liquor zu identifizieren, die Neurosarkoidose-Patienten klar von anderen Patienten und Gesunden

abgrenzen. Als interessante Kandidaten-Proteine wurden Vitamin-D-bindendes Protein und Transthyretin diskutiert (Taibi et al. 2017). Bislang liegen noch keine Studien vor, die die Wertigkeit der genannten Marker in der Diagnostik der Neurosarkoidose evaluiert haben.

Tabelle 4.d.1: Übersicht diagnostisch relevanter Liquorparameter bei Neurosarkoidose und deren Veränderung im Verlauf

Parameter	Diagnostische LP		Verlaufs-LP (unter Cortison)	Bemerkungen/ Besonderheiten
Zellzahl	0–575/ μ l < 5/ μ l 5–30/ μ l < 30/ μ l	20 % 30 % 50 %	Normalisierung im Verlauf, besonders nach Cortison- Therapie	Leptomeningeale Formen haben höhere Zellzahlen.
Zellbild	überwiegend lymphozytär			Basophile und eosinophile Granulozyten kommen vor.
CD4/CD8-Ratio im Liquor	k. A.			spärliche Datenlage
Glukose-Quotient Serum/Liquor	< 0,4	50 %		Erniedrigte Glukose im Liquor ist ungenauer.
Laktat im Liquor	erhöht			spärliche Datenlage
Albumin-Quotient	8–25 $\times 10^{-3}$: 25 bis zu 100 %			Erhöhtes Gesamteiweiß ist ungenauer.
quantitative IgG-, IgA-, IgM-Synthese	13 bis 80 %			spärliche Datenlage, intrathekales IgA besonders häufig
OKB	liquorspezifische OKB (Typ 2 oder 3): 0–70 %			
Angiotensin Con- verting Enzyme im Liquor	20 %			abhängig vom Genotyp
löslicher Interleukin-2- Rezeptor im Liquor	erhöht			variiert mit Krankheits- aktivität und Cortison- Therapie

4.e Autoimmune Enzephalitiden und paraneoplastische neurologische Syndrome

Die Erkrankungen

Autoimmunenzephalitiden (AE) und paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) umfassen eine Gruppe von immunvermittelten Erkrankungen, die das zentrale (AE und PNS) und/oder das periphere Nervensystem

(PNS) betreffen. Nicht hinzugezählt werden hier primär demyelinisierende, primär vaskulitische und primär granulomatös-entzündliche Erkrankungen des Nervensystems.

Die Gemeinsamkeit dieser heterogenen Gruppe von AEs und PNS ist eine gegen neuronale (seltener gliale) Antigene gerichtete Autoimmunität. Diese zeigt sich in der Routinediagnostik an bei einem Großteil der Patienten vorkommenden antineuronalen (seltener antiglialen) Antikörpern in Serum und/oder Liquor.

Ziel dieser Leitlinie

Dieses Kapitel der Leitlinie soll die Bedeutung der konventionellen Liquordiagnostik sowie die Methodik, die teststrategischen Ansätze (Panels) zum Nachweis antineuronaler (bzw. antiglialer) Autoantikörper und die Interpretation der Befunde beschreiben. Sie richtet sich an ambulant wie stationär tätige Neurologen.

Liquorbefunde bei autoimmunen Enzephalitiden und paraneoplastischen neurologischen Syndromen

In der Gesamtheit der Gruppe finden sich in der Mehrzahl der Patienten chronisch-entzündliche Liquorbefunde mit leicht- bis mäßiggradiger lymphomonozytärer Pleozytose, leichter Störung der Blut-Liquor-Schranke sowie einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese, am häufigsten in Form isolierter oligoklonaler Banden im Liquor. Hierbei ist zu beachten, dass die Häufigkeit entzündlicher Liquorveränderungen sehr abhängig ist vom spezifischen Typ der Erkrankung. So zeigt die häufige, vorwiegend bei jungen Menschen vorkommende Enzephalitis mit anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern zum Großteil entzündliche Liquorveränderungen (Dalmau et al. 2008; Irani et al. 2010), während die bei älteren Menschen am häufigsten vorkommende anti-LGI1-Antikörper-positive Enzephalitis vorwiegend unauffällige Liquorbefunde aufweist (Lai et al. 2010; van Sonderen et al. 2016b). Somit hängt bei ähnlicher klinischer Symptomatik die Wertigkeit des entzündlichen Liquorbefundes vom Patientenalter ab. Gerade im höheren Lebensalter schließt somit ein normaler Liquorbefund eine AE keineswegs aus. Eine orientierende Übersicht über die Liquorbefunde bei AEs mit bestimmten Antikörpern gibt Tabelle 4e.1. Über die Liquorbefunde bei PNS gibt es wenig umfassende Untersuchungen. Die größte Serie zeigte eine erhöhte Zellzahl bei ~40 % und bei jeweils ~60–70 % der Patienten ein erhöhtes Gesamtprotein oder

isolierte oligoklonale Banden im Liquor (Psimaras et al. 2010). Ca. 5–10 % der Patienten mit PNS haben unauffällige Liquorbefunde (Psimaras et al. 2010).

Antineuronale und -gliale Autoantikörper

Grundlagen

Im Serum und/oder Liquor finden sich in einem Großteil der Patienten mit AEs und PNS gegen neuronale (selten gliale) Antigene gerichtete Antikörper der Klasse IgG (Dalmau and Graus 2018; Dalmau and Rosenfeld 2008; Melzer et al. 2013), die die Diagnose sichern und zum Teil bezeichnend sind für das klinische Syndrom, bei dem sie typischerweise auftreten (bspw. anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis). Der Nachweis dieser Antikörper impliziert eine bestimmte Ätiologie (paraneoplastisch vs. idiopathisch) und eine bestimmte Prognose bzw. ein Ansprechen auf Immuntherapie. Die klinische Präsentation ist allerdings nicht spezifisch genug, um nur gezielt einzelne antineuronale bzw. antigliale Antikörper bei einer bestimmten klinischen Präsentation zu testen. Die Tests sind daher zu sogenannten Panels zusammengefasst, die bei bestimmten weiter gefassten klinischen Syndromen untersucht werden sollten. Auch kann bei einzelnen Antikörpern der Nachweis im Liquor oder im Serum negativ sein, sodass es sich empfiehlt, immer gleichzeitig gewonnene Liquor- und Serumproben zu testen.

Die Gruppe dieser Antikörper kann unterteilt werden aufgrund

- 1) der Assoziation mit Krebserkrankungen
- 2) der zellulären Lokalisation des Antigens
- 3) der Häufigkeit des Antikörpers

1) Assoziation mit Krebserkrankungen

Die gut charakterisierten onkoneuronalen Antikörper anti-Hu, -Ri, -Yo, -Ma/Ta (Ma1 und Ma2), -Amphiphysin und -CV2/CRPM5 zeigen eine hohe Korrelation mit Krebserkrankungen (> 90 %) (Graus et al. 2004). Durch ihre Detektion wird bei passender Klinik ein PNS diagnostiziert. Es gibt Antikörper, die ebenfalls eine starke Korrelation mit PNS aufweisen, anti-Tr/anti-DNER- (Bernal et al. 2003; de Graaff et al. 2012; Greene et al. 2014), anti-Zic4- (Bataller et al. 2004; Sabater et al. 2008a) sowie anti-Sox1-Antikörper (Berger et al. 2016; Sabater et al. 2008b). Von diesen kommt anti-Tr/-DNER den gut charakterisierten onkoneuronalen Antikörpern hinsichtlich der Tumorassoziation (M. Hodgkin)

am nächsten. Für Zic4-Antikörper sind bisher nur relativ wenige Fälle publiziert, Sox1-Antikörper kommen zumindest bei Neuropathien auch ohne Tumorassoziation vor (Berger et al. 2016). Zumindest Zic4- und Sox1-Antikörper müssen derzeit noch als teilcharakterisierte Antikörper angesehen werden, deren prädiktiver Wert noch nicht abschließend geklärt ist.

Die verschiedenen Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene haben sehr unterschiedliche Assoziationen zu Krebserkrankungen, von 0 % (IgLON5) (Gaig et al. 2017) oder 0–5 % LGI1 (Gadoth et al. 2017) bis zu 50 % bei Nachweis von Antikörpern gegen GABA_B- (Hoftberger et al. 2013) oder AMPA-Rezeptoren (Joubert et al. 2015).

2) Zelluläre Lokalisation

Die Antigene, gegen die onkoneuronale und teilcharakterisierte Antikörper gerichtet sind, weisen mit wenigen Ausnahmen (anti-Tr/-DNER) eine intrazelluläre Lokalisation auf. Dies ist mit einem schlechten klinischen Ansprechen auf Immuntherapie assoziiert. Das relativ begrenzte klinische Ansprechen auf Immuntherapie wird auch bei Erkrankungen mit Antikörpern gegen das ebenfalls intrazellulär lokalisierte GAD65 gefunden (Arino et al. 2014). Erkrankungen mit anti-GAD65-Antikörpern sind jedoch selten paraneoplastisch und verlaufen in der Regel deutlich weniger aggressiv als die mit onkoneuronalen und teilcharakterisierten Antikörpern. Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene weisen auf ein gutes Ansprechen auf Immuntherapie hin, jedoch gibt es auch hier Ausnahmen (anti-IgLON5) (Gaig et al. 2017).

3) Häufigkeit des Antikörpers

Insgesamt gehören AEs und PNS zu den seltenen Erkrankungen. Innerhalb dieser beiden Gruppen finden sich verschiedene Antikörperentitäten wiederum mit unterschiedlicher Häufigkeit. Einige dieser Antikörper sind so selten, dass die spezifischen Subtests hierfür Speziallaboren vorbehalten bleiben, während andere zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine AE oder PNS zählen.

Testmethodik

Grundsätzlich stehen als Testsysteme für die Detektion antineuronaler bzw. antiglialer Antikörper verschiedene, teils komplementäre, kommerziell erhältliche, validierte Methoden zur Verfügung:

1. **Gewebebasierte Testsysteme:** Bei dieser Testung werden Gewebsschnitte von Nagern oder Primaten mit Patientenserum und/oder -liquor in Verdünnungen überschichtet. Die Visualisierung der gebundenen humanen Antikörper erfolgt mittels fluoreszenzmarkierter Antikörper gegen humanes IgG (indirekte Immunfluoreszenz, IIF) oder mittels enzymgekoppelten Nachweissystemen und Visualisierung durch eine enzymatische Farbstoffreaktion (Immunhistochemie, IHC). Das Ergebnis wird als die Titer-(Verdünnungs-)Stufe angegeben, bis zu der die Färbung noch nachweisbar war (Endpunkt-Titer). Das Verfahren eignet sich auch für die Berechnung von Liquor/Serum-Indizes, wobei aufgrund der nicht linearen Quantifizierung erst ab einem Cut-off > 4 von einer intrathekalen Synthese ausgegangen werden kann (Reiber and Peter 2001). Bei der Verwendung von Titern wird als Maß der Antikörperkonzentration die Verdünnungsstufe (bspw. „100“ bei einem Titer von 1 : 100) in Serum und Liquor in die Gleichung eingesetzt. Dieser Test ist allerdings meist nicht spezifisch genug für einzelne Antigene, sondern dient als Suchtest und ggf. Bestätigungstest für u. g. Verfahren. Das Bindungsmuster kann jedoch bereits auf mögliche Zielantigene hinweisen („Neuropil-Antikörper“ mit Reaktion v. a. der Molekularschicht des Kleinhirns und Hippocampus bei den Antikörpern gegen neuronale/gliale Oberflächenantigene, „Nicht-Neuropil-Antikörper“ mit Reaktion neuronaler Nuklei und Nukleoli des Kleinhirns und Hippocampus oder des Zytoplasmas der Purkinje-Zellen des Kleinhirns bei den gut charakterisierten onkoneuronalen und den teilcharakterisierten Antikörpern).
2. **Zellbasierte Testsysteme (CBA):** Bei diesen werden humane Zelllinien (zumeist Human Embryonic Kidney (HEK)-Zellen) mit dem Zielantigen transfiziert und die Bindung von Antikörpern im Patientenserum und/oder -liquor mittels IIF visualisiert. Es existieren Varianten mit fixierten (kommerziell) und unfixierten Zellen (Spezial-/Forschungslabore). Das Ergebnis wird als die Titerstufe angegeben, bis zu der die Färbung noch nachweisbar war (Endpunkt-Titer). Das Verfahren eignet sich auch für die Berechnung von Liquor/Serum-Indizes, wobei aufgrund der nicht linearen Quantifizierung erst ab einem Cut-off > 4 von einer intrathekalen Synthese ausgegangen werden kann (Reiber and Peter 2001). Bei der Verwendung von Titern wird als Maß der Antikörperkonzentration die Verdünnungsstufe (bspw. „100“ bei einem Titer von 1 : 100) in Serum und Liquor in die Gleichung eingesetzt. Diese Testsysteme kommen bei Antigenen zur Anwendung, die in ihrer natürlichen Konformation (Faltung) vorliegen müssen, um vom Antikörper erkannt zu

werden. Dies sind vor allem neuronale Oberflächenantigene (ohne Permeabilisierung der Zellmembran), aber auch die Antikörper gegen intrazelluläre Antigene können nach Permeabilisierung der Zellmembran mit diesen Verfahren nachgewiesen werden.

3. Immunoblots/Lineblots (IB): Bei diesen Testsystemen ist meist eine Reihe von rekombinant hergestellten Zielantigenen in Linien auf Teststreifen aufgetragen. Nach Inkubation mit verdünntem Serum und/oder Liquor werden gebundene Antikörper mittels eines enzymgekoppelten Zweitantikörpers visualisiert, zum Teil auch densitometrisch semiquantitativ ausgewertet. Dieses Testverfahren hat sich zum Nachweis von Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene bewährt.

4. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA): Hierbei werden Mikrotiterplatten mit rekombinantem Antigen beschichtet. Diese Platten werden dann mit verdünntem Patientenserum und/oder -liquor beschickt, worauf die Antikörper an das Antigen binden. Die Menge der gebundenen Antikörper wird mittels enzymgekoppelten anti-humanen IgG bestimmt, indem die lösliche Farbreaktion absorptionsphotometrisch anhand einer Standardkurve quantifiziert wird. Aufgrund der linearen und quantitativen Aussage eignet sich dieses Verfahren gut für die genauere Berechnung von Liquor/Serum-Indizes (Cut-off > 1,4 (Reiber and Peter 2001)). Es spielt bei der Bewertung von anti-GAD65-Antikörpern eine Rolle.

5. Radioimmunoassay (RIA): Beim RIA wird das Serum und/oder der Liquor verdünnt mit einem das Antigen enthaltenden Gewebekomogenisat gemischt. Das Antigen ist hierbei durch spezifisch und hochaffin bindende radioaktiv markierte Liganden markiert. Nach Zugabe eines Antiserums gegen humanes IgG und Bildung von Immunkomplexen werden diese abzentrifugiert und die Radioaktivität im Präzipitat bestimmt. Diese Diagnostik spielt bei Nachweis von Antikörpern gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle (VGCC) eine Rolle. Die Detektion von Antikörpern gegen Kaliumkanal-Komplex-Antikörper (VGKC) ist heute aufgrund der fehlenden Spezifität weitgehend obsolet (van Sonderen et al. 2016a). Hier sollten die spezifischen zellbasierten Tests auf anti-LGI1- und -CASPR2-Antikörper vorgezogen werden.

Testplanung

Das vorliegende klinische Syndrom bestimmt die Wahl der in Panels zusammengefassten Einzeltests und des zu testenden Materials.

Folgende Antikörperspezifitäten gehören zum etablierten Mindesttestumfang in der Basisdiagnostik:

- 1) gut charakterisierte onkoneuronale Antikörper: anti-Hu-, -Ri-, -Yo-, -Ma1/Ma2-, -Amphiphysin- und -CV2/CRMP5-Antikörper
- 2) teilcharakterisierte Antikörper: anti-Tr/-DNER-, -Zic4- und -Sox1-Antikörper
- 3) anti-GAD65-Antikörper
- 4) Antikörper gegen neuronale/gliale Oberflächenantigene: anti-NMDAR-, -AMPA-, -GABA_BR-, -LGI1-, -CASPR2-, -DPPX-Antikörper
- 5) anti-VGCC-Antikörper

Zur Bestätigung des Nachweises eines der genannten Antikörper im CBA, IB, ELISA oder RIA sollten die Serum- und Liquorproben immer auch mit gewebebasierten Testsystemen untersucht werden. Dies ermöglicht zudem die Detektion einer antineuronalen oder -glialen Reaktivität, auch wenn die Spezifizierung im CBA, IB, ELISA oder RIA nicht gelingt.

Je nach klinischem Syndrom kann der Untersuchungsumfang zunächst wie folgt erfolgen:

- a) Enzephalitisches Syndrom: 1–4 im Serum, 3 und 4 zusätzlich im Liquor
- b) Zerebelläres Syndrom/Hirnstamm-Syndrom: 1–5 im Serum, 3 und 4 zusätzlich im Liquor
- c) Stiff-Person-Syndrom & -Spektrum: 1 und 3 im Serum, 3 zusätzlich im Liquor
- d) Neuromuskuläre Übererregbarkeitssyndrome: 4 im Serum
- e) Polyneuropathisches Syndrom: 1 und 2 im Serum

Interpretation

1) Onkoneuronale und teilcharakterisierte Antikörper

Der positive Nachweis gut charakterisierter onkoneuronaler und teilcharakterisierter Antikörper im Serum sollte immer auf zwei unabhängigen Testsystemen basieren (IIF bzw. IHC auf Gewebe + IB). Sollten die beiden Methoden nicht parallel durchgeführt werden können, wird empfohlen, die IIF bzw. IHC auf Gewebe primär durchzuführen, da sich hier Hinweise auf unbekannte Antikörper ergeben können. Bei Nachweis der Antikörper nur im IB sollte die

Relevanz des Befundes kritisch unter Einbeziehung des Liquorbefundes und der weiteren klinischen und apparativen Untersuchungen überprüft werden. Fraglich unspezifische Reaktivitäten im IB in der Regel ohne Entsprechung auf Gewebe kommen vor (ca. 1–2 %).

Niedrigtitrige onkoneuronale Antikörper (Titer $< 1 : 10.000$ auf Gewebe) werden auch bei Patienten mit Tumoren ohne PNS gefunden. Die Relevanz eines solchen Befundes zur Erklärung einer für ein PNS typischen Klinik mit Beteiligung des zentralen Nervensystems kann im Einzelfall durch die Untersuchung der Antikörper im Liquor und den Nachweis einer neuronalen/glialen antigenspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese (Liquor/Serum-Index > 4 auf Gewebe (Reiber and Peter 2001)) zusammen mit dem Nachweis eines entzündlichen Liquorsyndroms beurteilt werden. Da die Testsysteme nicht für Liquor zugelassen sind, erfordert dies immer eine individuelle Rücksprache mit dem Labor oder die Testung in einem Speziallabor.

2) *Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene*

Die Häufigkeit einer relevanten intrathekalen Synthese dieser Antikörper ist abhängig von der nachgewiesenen Antikörperentität. Der Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern im Serum ohne gleichzeitigen Nachweis im Liquor sollte Anlass geben, die Diagnose unter Einbeziehung des Liquorbefundes und der klinischen und paraklinischen Daten zu überprüfen. Der Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern im Liquor hat eine sehr hohe diagnostische Sensitivität (100 %) und Spezifität (98,5–100,0 %) (Gresa-Arribas et al. 2014).

Dagegen kommen negative Befunde im Liquor bei relativ niedrigtitrigen Befunden ($< 1 : 1000$ im CBA) im Serum beim Morvan-Syndrom/Neuromyotonie mit anti-CASPR2-Antikörpern oder limbischer Enzephalitis mit anti-LGI1-Antikörpern durchaus vor (Gadoth et al. 2017; Joubert et al. 2016).

Grenzwertig positive Befunde im Serum (Titer $1 : 10$, $1 : 32$ im CBA) ohne Assoziation mit einer passenden Klinik kommen abhängig von der Entität des Antikörpers unterschiedlich häufig vor, am häufigsten bei anti-CASPR2- (Bien et al. 2017) und anti-GABA_B-Rezeptor-Antikörpern und sollten kritisch hinterfragt und ggfs. in einem Speziallabor überprüft werden.

3) *Nachweis nicht klassifizierbarer Immunreaktivitäten in gewebebasierten Testsystemen*

Nicht oder zunächst nicht klassifizierbare Antikörper in den kommerziellen IHC/IIF auf Gewebe kommen vor. Hier sollten zunächst eine Austitrierung und Untersuchung im Liquor vorgenommen werden.

Bei Nachweis von Purkinje-Zellantikörpern, die nicht anti-Yo oder anti-Tr/-DNER sind, wird der Versuch einer Spezifizierung in einem Spezial-/Forschungslabor empfohlen.

Höhertitrige Nicht-Neuropilantikörper (Titer > 1 : 100) sollten zumindest Anlass für ein Tumor-Screening sein, sofern eine mit einem PNS korrespondierende klinische Symptomatik vorliegt. Hier sollte ebenfalls die Überprüfung in einem Spezial-/Forschungslabor erfolgen.

Höhertitrige Neuropilantikörper mit einem zu einer anti-IgLON5-Antikörper-assoziierten Erkrankung passenden klinischen Bild sollten Anlass für eine spezifische Untersuchung auf IgLON5-Antikörper geben.

Höhertitrige Neuropilantikörper (Titer > 1 : 100) im Serum oder Nachweis von Neuropilantikörpern im Liquor sollten bei passendem klinischem Bild Anlass für eine Überprüfung in einem Spezial-/Forschungslabor sein (vgl. auch 4).

4) *Negative Ergebnisse bei einem typischerweise mit antineuronalen bzw. astrogialen Antikörpern assoziierten Krankheitsbild*

Sollte sich trotz ausführlicher Testung bei einem typischerweise mit antineuronalen bzw. -glialen Antikörpern assoziierten klinischen Syndrom keiner der oben beschriebenen Antikörper nachweisen lassen, so sollte die Suche abhängig von der klinischen Präsentation erweitert werden:

Bei (limbischer) Enzephalitis sollte eine Testung seltener Antikörper (anti-mGluR5-Antikörper, anti-Neurexin-Antikörper, anti-GABA_A-Rezeptor-Antikörper) in Liquor und Serum in einem Spezial-/Forschungslabor erfolgen.

Bei einem Stiff-Person-Syndrom bzw. einer Progressiven Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus sollte eine Testung auf anti-Glyzin-Rezeptor-Antikörper in Liquor und Serum in einem Spezial-/Forschungslabor erfolgen.

Spezial-/Forschungslabore haben die Möglichkeit, speziell präparierte Rattenhirnschnitte (Suchtest) in Kombination mit zellbasierten Assays mit lebenden Zellen (transfizierte Zelllinien oder neuronale Zellkulturen) zu verwenden, um seltene oder bisher nicht bekannte Antikörper zu detektieren.

Ein auch hier negatives Ergebnis schließt das Vorliegen einer AE nicht aus. In diesem Zusammenhang wird auf die diagnostischen Kriterien seronegativer autoimmuner Enzephalitiden (Graus et al. 2016) verwiesen.

Zusammenfassend erfordern die rationale Planung und Durchführung der Antikörperdiagnostik und die Interpretation der Ergebnisse bei Patienten mit Verdacht auf eine AE bzw. ein PNS (a) allgemeine Kenntnis der klinischen Syndrome einer zugrunde liegenden AE bzw. eines PNS vonseiten des behandelnden Arztes, (b) einen klinikinternen Konsens oder ein laborseitig angebotenes Antikörperpanel zur standardisierten, syndromorientierten Antikörperbestimmung, (c) die Zusammenarbeit mit einem auf AE bzw. PNS spezialisierten Labor, das geeignete Such- und Bestätigungstests für die selteneren entsprechenden Antikörper anbietet, und (d) die enge Interaktion zwischen behandelndem Arzt und Labor bei atypischer klinischer Präsentation und positiver Antikörperkonstellation oder hohem klinischem Verdacht ohne Antikörpernachweis (Wandinger et al. 2018).

Tabelle 4.e.1: Typische Liquorbefunde sowie typische Nachweisbarkeit von Antikörpern in Serum und/oder Liquor bei AE

Antigen	Liquor-Pleozytose (%)	Blut-Liquor-Schrankenstörung (%)	Liquor-spezifische OKB (%)	Antikörpernachweisbarkeit		Referenzen
				Serum	Liquor	
NMDAR	70–90	~30	50–70	(+)	+	(Dalmau et al. 2008; Irani et al. 2010)
AMPA	50–70	40–60	~30	+/(+)	+	(Hoftberger et al. 2015; Joubert et al. 2015)
GABA _A R	40–70	20–70	20–30	+	+	(Petit-Pedrol et al. 2014; Spatola et al. 2017)
GABA _B R	60–70	30–40	60	+	+	(Dogan Onugoren et al. 2015; Guan et al. 2015; Hoftberger et al. 2013; Jeffery et al. 2013)
GlyR	0–40	~50	20–30	+	+	(Carvajal-Gonzalez et al. 2014; McKeon et al. 2013)
LGI1	10–20	20–30	< 10	+	(+)	(Gadoth et al. 2017; Huda et al. 2015; Irani et al. 2013; Lai et al. 2010; van Sonderen et al. 2016b)
CASPR2	30–70	n.b.	~40	+	(+)	(Bien et al. 2017; Gadoth et al. 2017; Joubert et al. 2016)
DPPX	20–60	~30	~30	+	+	(Balint et al. 2014; Hara et al. 2017; Tobin et al. 2014)
IgLON5	0–30	30–50	0–10	+	+	(Gaig et al. 2017; Honorat et al. 2017; Sabater et al. 2014)
GAD65	0–20	10–30	0–70	+	+	(Barker et al. 1998; Falip et al. 2012; Honnorat et al. 2001; Malter et al. 2010)

Über die Liquorbefunde bei PNS gibt es wenig umfassende Untersuchungen. Die größte Serie zeigte eine erhöhte Zellzahl bei ~40 % und bei jeweils ~60–70 % der Patienten ein erhöhtes Gesamtprotein oder isolierte oligoklonale Banden im Liquor (Psimaras et al. 2010). Ca. 5–10 % der Patienten mit PNS haben unauffällige Liquorbefunde (Psimaras et al. 2010). Die Nachweisbarkeit von Antikörpern im Liquor ist nicht gleichbedeutend mit einer spezifischen intrathekalen Synthese dieses Antikörpers.

4.f Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Die Liquordiagnostik nimmt – neben dem serologischen Nachweis des krankheitsspezifischen Autoantikörpers Aquaporin-4-IgG (AQP4-IgG/AQP4-Ak) sowie der Kernspintomographie – in der Zusatzdiagnostik der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (engl. *Neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) eine zentrale Rolle ein, insbesondere in der Abgrenzung zu der sehr viel häufigeren MS. Ähnliches gilt für die Enzephalomyelitis mit Seropositivität für IgG-Autoantikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG), die phänotypisch sowohl mit MS als auch NMOSD überlappt sowie auch unter dem Bild einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) oder Enzephalitis auftreten kann. Nach den aktuellen, zuletzt 2015 revidierten Diagnosekriterien wird unterschieden zwischen NMOSD mit Nachweis von AQP4-IgG (≥ 80 % der Fälle) und NMOSD ohne Nachweis von AQP4-IgG (Wingerchuk et al. 2015). Eine Subgruppe der AQP4-IgG-seronegativen NMOSD-Patienten weist im Serum Antikörper gegen MOG auf (Jarius et al. 2016). Sehr selten sind bei einigen wenigen Patienten, die mit Symptomen einer Meningoenzephalomyelitis auffällig werden, auch Antikörper gegen das astrozytäre Strukturprotein gliales fibrilläres Astrozytenprotein (GFAP) zu finden (Flanagan et al. 2017; Jitrapaikulsan et al. 2018). Die AQP4-IgG-seropositive NMOSD sowie auch die MOG-IgG-Enzephalomyelitis (MOG-EM) nehmen mehrheitlich einen schubförmigen Verlauf und sind als humoral vermittelte Autoimmunerkrankungen hinsichtlich Pathogenese, Prognose und Therapie von der MS abzugrenzen.

Während die typischen zytologischen und proteinchemischen Liquorbefunde der MS in der Regel über die gesamte Erkrankungsdauer hinweg relativ stabil bleiben, liegen pathologische Befunde bei NMOSD oft nur im akuten Schub vor (Jarius et al. 2011, 2012). Dies gilt sowohl für die Liquorzellzahl als auch für die intrathekale IgG-Synthese, deren Nachweis v. a. mittels Bestimmung liquorspezifischer OKB (Muster 2 oder 3 (Andersson et al. 1994)) gelingt (20–30 % im Schub); deutlich seltener ist eine intrathekale IgG-Synthese auch quantitativ im Reiber-Diagramm nachweisbar. Differenzialdiagnostisch ist auch das Zellbild von großer Bedeutung, das bei NMOSD oft Granulozyten und auch Eosinophile enthält. Gelegentlich können sehr hohe Zellzahlen vorliegen,

sodass eine Abgrenzung zur bakteriellen Meningitis erfolgen muss. Außerdem sind die mehrheitlich negative MRZ-Reaktion und eine insbesondere im Zusammenhang mit akuter Myelitis nachweisbare Laktaterhöhung differenzialdiagnostisch von Bedeutung. Bei MOG-EM finden sich zum Zeitpunkt akuter Krankheitsaktivität ähnliche Liquorzell- und Proteinprofile wie bei NMOSD, die Dynamik der Befundkonstellation im Langzeitverlauf wird gegenwärtig untersucht.

Experimentelle Marker in der Liquordiagnostik der NMOSD, die in den nächsten Jahren evtl. an Bedeutung gewinnen könnten, jedoch noch in größeren Kohorten hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu prüfen sind, sind Neurofilamente (Nf) in Liquor und Serum als Marker für axonalen Schaden (Wang et al. 2013), GFAP und S100B im Liquor als Marker für glialen Schaden (Fujii et al. 2011; Misu et al. 2009; Storoni et al. 2012; Takano et al. 2008, 2010; Uzawa et al. 2013) sowie Interleukin-6 (IL-6) im Liquor (Uzawa et al. 2009, 2017) und GFAP-IgG im Liquor als Biomarker der kürzlich berichteten seltenen Autoimmunastrozytopathie (Flanagan et al. 2017).

Tabelle 4.f.1: Übersicht diagnostisch relevanter Routineparameter sowie Häufigkeit pathologischer Veränderungen im Schub und in Remission

Parameter	Schub		Remission	Bemerkungen/ Besonderheiten
NMOSD mit AQP4-IgG*				
Zellzahl	> 4/µl: (unbehandelt davon > 100/µl:	ca. 60 % 78 %), ca. 6 %	meist normal (> 5/µl: 20 %; > 100/µl: 0 %)	negative Korrelation zwischen Zellzahl und Zeit (in Tagen) seit Schubbeginn
Zellbild	- lymphomonozytär (97 % aller Zellen) plus Neutrophile in 40–60 % (selten dominante Zellpopulation) plus Eosinophile in 10–15 % plus Basophile in 2–4 % - aktivierte Lymphozyten oder - Plasmazellen in bis ca. 20 % der Fälle (bis ca. 15 % aller Zellen)		rückläufig, pathologisch verändert bis normalisiert	
Albumin-Quotient >Q _{Lim} (Alb):	erhöht meist selten	55 % 8–25 %, > 25 %	30 %	

Parameter	Schub	Remission	Bemerkungen/ Besonderheiten
quantitative IgG-, IgA-, IgM- Synthese	$Q_{IgG} > Q_{Lim}$:	8 %	0 %
	$Q_{IgA} > Q_{Lim}$:	6 %	0 %
	$Q_{IgM} > Q_{Lim}$:	13 %	0 %
OKB	liquorspezifische OKB (Typ 2 oder 3): 20–30 %	9 %	kein signifikanter Unterschied zwischen AQP4-Ak-positiven und AQP4-Ak- negativen Patienten
MRZ-Reaktion $AI \geq 1,5$ für mind. 2 der Viren	nahezu ausnahmslos negativ	ebenso	
Laktat	43 %	~0 %	
MOG-EM			
Zellzahl	$\leq 5/\mu l$:	30–67 %	siehe*
	$> 5/\mu l$:	33–70 %	
	$> 100/\mu l$	6–28 %	
Zellbild	- lymphomonozytär, plus Neutrophile in 64 % der Fälle mit Pleozytose		Pleozytose häufiger bei Myelitis als Erstmanifestation
Albumin-Quotient $> Q_{Lim}(Alb)$:	$> Q_{Lim}(Alb)$:	32 %	häufiger bei Myelitis oder Hirnstamm/ zerebraler Manifesta- tion
quantitative IgG-, IgA-, IgM- Synthese	$Q_{IgG} > Q_{Lim}$:	7 %	nur in einer Studie untersucht
OKB	liquorspezifische OKB (Typ 2 oder 3):	6–22 %	
MRZ-Reaktion $AI \geq 1,5$	negativ		nur in kleiner Kohorte untersucht

*Bei NMOSD mit AQP4-IgG sind Zellzahl, Q_{Alb} , Q_{IgG} , Gesamtprotein und Laktat bei akuter Myelitis deutlich häufiger und ausgeprägter erhöht als bei akuter Optikusneuritis.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose, Laktat, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM), OKB, MRZ-Reaktion.

AQP4-IgG im Serum bei V. a. NMOSD, MOG-IgG im Serum bei V. a. MOG-EM

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)*Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß, Albumin-Quotient, Glukose, Laktat*NMOSD

Eine Zellzahlerhöhung kann im akuten Schub ausgeprägter als bei MS (bis $>300/\mu\text{l}$) vorliegen (insgesamt: 60 %, bei unbehandelten Patienten 78 %; Median: 19 Zellen/ μl ; >100 nur in ca. 6 %), dagegen in Remission nur in 20 % der Fälle (Jarius et al. 2011). Anders als bei MS sind im Sediment neben lymphomonozytären Zellen häufig auch neutrophile (ca. 40–60 % aller Punktionen) und/oder eosinophile (ca. 10–15 %) Granulozyten nachweisbar (Jarius et al. 2011). Eine Q_{Alb} -Erhöhung ist im Schub in ca. 55 % der Fälle und in Remission in immerhin noch 30 % vorhanden. L-Laktat ist häufig erhöht und kann bei Patienten mit gleichzeitiger neutrophiler Pleozytose eine bakterielle Myelitis vortäuschen. Q_{Alb} und Laktat scheinen mit der spinalen Läsionslast im Schub zu korrelieren. Pathologische Liquorbefunde finden sich hochsignifikant häufiger bei Patienten mit akuter AQP4-IgG-positiver Myelitis als bei Patienten mit AQP4-IgG-positiver Optikusneuritis (Jarius et al. 2011). Eine kürzliche Studie fand hinsichtlich der medianen Zellzahl keine signifikanten Unterschiede zwischen AQP4-IgG-positiven und AQP4-IgG-negativen Patienten (Jarius et al. 2012).

MOG-EM

In einer ersten umfassenden Studie fanden sich eine Zellzahl $>5/\mu\text{l}$ in ca. 70 % der Patienten (Median: 33 Zellen/ μl ; >100 in 28 %) sowie – ähnlich wie bei AQP4-IgG-seropositiver NMOSD – neutrophile Granulozyten in ca. 64 % der Patienten mit Pleozytose (Jarius et al. 2016). In weiteren Studien wurden erhöhte Zellzahlen ($>5/\mu\text{l}$, in einer Studie $>10/\mu\text{l}$) bei 33–58 % der Patienten berichtet ($>100/\mu\text{l}$ in ca. 6–17 %) (Cobo-Calvo et al. 2018; Jurynczyk et al. 2017; Mariotto et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). Hierbei kann eine Pleozytose offenbar am häufigsten vorkommen, wenn als Erstmanifestation eine Myelitis vorliegt (70 % versus 31 % bei anderen Manifestationen (Cobo-Calvo et al. 2018)). Eine Q_{Alb} -Erhöhung ist etwa in einem Drittel der Fälle und häufiger bei Patienten mit Myelitis und/oder zerebraler bzw. Hirnstammbeteiligung als bei Patienten mit isolierter Optikusneuritis vorhanden (Jarius et al. 2016). Über Abweichungen des Liquorlaktats liegen keine systematischen Untersuchungen vor.

*Qualitativer und quantitativer Nachweis einer IgG-Synthese, polyspezifische intrathekale Immunantwort*NMOSD

Anders als bei der MS können OKB im Erkrankungsverlauf verschwinden (Bergamaschi et al. 2004; Jarius et al. 2011, 2012; de Seze et al. 2002). Der Nachweis liquorspezifischer OKB vom Typ 2 oder Typ 3 gelingt signifikant häufiger (20 % vs. 9 %) und der quantitative Nachweis einer intrathekalen Gesamt-IgG-Synthese (8 %) fast ausschließlich innerhalb der ersten 45 Tage nach Schubbeginn. Die Frequenz von OKB unterscheidet sich offenbar nicht signifikant zwischen AQP4-IgG-positiven und AQP4-IgG-negativen NMO-Patienten (Jarius et al. 2016). Eine 2- oder 3-Klassen-Reaktion kommt praktisch nicht vor, die MRZ-Reaktion (definiert als positiver Index für mindestens zwei der drei Antikörperreaktivitäten) fehlt fast immer (Jarius et al. 2011, 2012, 2017).

MOG-EM

Nach bisheriger Evidenz sind liquorspezifische OKB in ca. 6–22 % der Fälle nachweisbar. Ob die qualitativ messbare intrathekale IgG-Synthese im Verlauf persistiert oder – wie bei AQP4-IgG-seropositiver NMOSD – reversibel sein kann, ist Gegenstand laufender Untersuchungen (Jarius et al. 2016). Daten zum IgG-Index wurden nur in einer von fünf größeren Studien berichtet, ein pathologisch erhöhter Wert war in ca. 7 % der Fälle nachweisbar (Cobo-Calvo et al. 2018). Die in wenigen Fällen untersuchte MRZ-Reaktion (n = 11) war stets negativ (Jarius et al. 2016, 2017).

Liquorbefunde als prognostische Parameter

Bei AQP4-IgG-positiver NMOSD scheinen Q_{Alb} und Laktat in der Akutphase mit der spinalen Läsionslast zu korrelieren (Jarius et al. 2011). Die Bestimmung von AQP4-IgG und MOG-IgG im Liquor hat – mit Ausnahme von sehr seltenen Fällen, in denen die Serodiagnostik durch konkomitante Antikörper erschwert ist – keinen zusätzlichen diagnostischen Wert, beide Autoantikörper werden nahezu ausnahmslos extrathekal synthetisiert (Jarius et al. 2010, 2016).

Bedeutung bei Verlaufskontrollen (Wie ändern sich die Liquorparameter im Verlauf: spontan oder unter Therapie?)

Eine Pleozytose und/oder eine mit qualitativen oder quantitativen Messmethoden nachgewiesene intrathekale IgG-Synthese liegt bei NMOSD

oftmals nur im akuten Schub vor (Jarius et al. 2011, 2012). Daher kann, insbesondere wenn differenzialdiagnostisch eine MS erwogen wird, eine erneute Liquoranalytik (einschließlich Bestimmung der MRZ-Reaktion) binnen 6–12 Wochen nach Abklingen der akuten Krankheitsaktivität sinnvoll und ratsam sein. Nehmen im Verlauf die humorale Reaktion, gekennzeichnet durch Verschwinden der OKB oder der rechnerisch ermittelten IgG-Synthese, sowie auch die Zellzahl ab, wird – unabhängig vom Ergebnis der Autoantikörper-Serologie – das Vorliegen einer NMOSD erhärtet.

Diagnostische Bedeutung der Autoantikörper-Serologie (inkl. DD, Prognose)

AQP4-IgG, MOG-IgG

AQP4-IgG/AQP4-Ak (vormals NMO-IgG/NMO-Ak) und MOG-IgG/MOG-Ak gelten als direkt pathogen und definieren eigenständige, von der MS abzugrenzende Krankheitsbilder (Jarius et al. 2014, 2018a; Wingerchuk et al. 2015). Eine positive AQP4-Ak-Serologie sowie auch serologisch persistierend nachweisbare MOG-Ak sind prognostisch relevant. Die AQP4-IgG-positive NMOSD verläuft unbehandelt in nahezu allen Fällen rezidivierend. Dabei geht der serologische Nachweis von AQP4-Ak bei Patienten mit isolierter Myelitis oder isolierter Optikusneuritis mit einem hohen Risiko für den Übergang in eine komplette NMO bereits innerhalb eines Jahres einher (Matiello et al. 2008; Weinshenker et al. 2006). Das Rezidivrisiko bei MOG-IgG-positiven Patienten hängt u. a. vom Lebensalter ab (80 % in einer adulten kürzlich veröffentlichten deutschen Kohorte; deutlich seltener bei Kleinkindern) (Baumann et al. 2016; Hennes et al. 2017; Jarius et al. 2016; Rostásy et al. 2013).

Indikationen für ein serologisches Screening sind:

AQP4-IgG: V. a. eine NMOSD. Hierzu zählen insbesondere: Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom, Optikusneuritis und langstreckige Myelitis), langstreckige Myelitis (longitudinal extensive transverse Myelitis, LETM), Optikusneuritis (insbesondere rezidivierend und/oder bilateral), Area-postrema-Syndrom, Hirnstammenzephalitis, Diencephalitis (Wingerchuk et al. 2015).

MOG-IgG: V. a. MOG-Enzephalomyelitis (u. a. Optikusneuritis, steroidabhängige Optikusneuritis [chronic relapsing inflammatory optic neuropathy, CRION], Enzephalitis [sofern in der kranialen MRT mit einer demyelinisierenden Erkrankung kompatibler Befund], Hirnstammenzephalitis, Myelitis, NMOSD ohne Nachweis von AQP4-IgG, ADEM, nach den McDonald-

Kriterien gesicherte MS und atypische Merkmale, z. B. der fehlende Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese, eine ungewöhnlich hohe Liquorzellzahl oder eine hohe Krankheitsaktivität trotz Langzeitbehandlung mit MS-Immuntherapeutika) (Jarius et al. 2018a).

Die Bestimmung beider Autoantikörper muss mittels eines zellbasierten Assays (Testsubstrat: humanes Voll-Längen-AQP4-Protein bzw. MOG-Protein exprimierende transfizierte Zellen und mit einem leeren Vektor transfizierte oder nicht transfizierte Kontrollzellen, Verwendung IgG-spezifischer Sekundärantikörper [z. B. gegen Fc-gamma; gegen Schwer- und Leichtketten gerichtete Sekundär-AKs meiden]) erfolgen und sollte bei unklarem Ergebnis (grenzwertiger Befund oder atypische Klinik) bzw. bei negativem Ergebnis und fortbestehendem Verdacht auf eine NMOSD oder MOG-EM in einem Zweitlabor wiederholt und validiert werden (Jarius and Wildemann 2013; Jarius et al. 2018a). Die zum Nachweis von NMO-IgG vormals eingesetzte fluoreszenzbasierte Immunhistochemie hat gegenüber den modernen zellbasierten Assays, die die spezifische Detektion von AQP4-Ak ermöglichen, eine deutlich geringere Sensitivität und wohl auch Spezifität (Jarius and Wildemann, 2013). Der Nachweis von MOG-Ak mittels früher eingesetzter peptidbasierter ELISA-, RIA- und Westernblot-Tests gilt inzwischen aufgrund einer unzureichenden Spezifität als obsolet (Jarius et al. 2018a). Wegen wichtiger differenzialtherapeutischer und prognostischer Implikationen positiver Testergebnisse ist eine Bestätigung in einem zweiten, methodisch unabhängigen Test anzustreben. Dies gilt bei Screening auf MOG-Ak insbesondere, wenn sog. „Red Flags“ vorliegen (Tabelle 4.f.2) (Jarius et al. 2018a).

Tabelle 4.f.2: „Red Flags“: Befunde, die, wenn vorliegend, ein wahr positives MOG-IgG-Ergebnis nicht *per se* ausschließen, aber Anlass geben sollten, ein positives MOG-IgG-Testergebnis kritisch zu hinterfragen und zu verifizieren (Re-Testung erwägen, idealerweise mittels eines alternativen, d. h. methodisch nicht identischen, zellbasierten Assays; falls nicht verfügbar oder im Falle diskrepanter Ergebnisse, Vorstellung in spezialisiertem Zentrum in Betracht ziehen)

Krankheitsverlauf <ul style="list-style-type: none"> chronisch fortschreitende Erkrankung (sehr selten bei MOG-IgG-positiven Patienten (Jarius et al. 2016)), einschließlich SPMS (insbesondere SPMS ohne Schübe) und PPMS^a plötzliches Auftreten der Symptome, z. B. < 4 h vom Beginn bis zum Maximum (ischämische Ursache erwägen), oder kontinuierliche Verschlechterung der Symptome über Wochen (Tumor, Sarkoidose etc. erwägen)
MRT <ul style="list-style-type: none"> Dawson-Finger-artige Läsion oder Läsion neben einem lateralen Ventrikel, die ovoid/rund ist oder mit einer inferioren Temporallappenläsion assoziiert ist Aktivität im kraniellen MRT im Gehirn mit kontinuierlicher Zunahme der Läsionslast zwischen Schüben (begrenzte Evidenz)
Liquor <ul style="list-style-type: none"> bi- oder trispezifische MRZ-Reaktion^b (MS erwägen)
Serologie <ul style="list-style-type: none"> MOG-IgG-Titer am oder nur knapp über dem assayspezifischen Cut-off^c; insbesondere (aber nicht ausschließlich), wenn das klinische Bild atypisch ist MOG-IgM- und/oder MOG-IgA positiv, aber MOG-IgG negativ (klinische Signifikanz unbekannt) MOG-IgG-Positivität nur im Liquor, nicht im Serum^d (MOG-IgG wird typischerweise extrathekal produziert) gleichzeitiges Vorliegen von AQP4-IgG und MOG-IgG („Doppelpositivität“; extrem selten; Wiederholung beider Tests empfohlen)^e
Sonstiges <ul style="list-style-type: none"> klinische oder paraklinische Befunde, die auf andere Diagnosen als MOG-EM, NMOSD oder MS hinweisen (z. B. Neurotuberkulose, Neuroborreliose, Neurosyphilis, Neurosarkoidose, Behçet-Syndrom, subakute kombinierte Degeneration des Rückenmarks, Lebers hereditäre Optikusneuropathie, Vaskulitis, ZNS-Lymphom, Gliomatosis cerebri, paraneoplastische neurologische Syndrome^f, PRES, PML, Hinweise auf eine ZNS-Infektion^g kombinierte zentrale und periphere Demyelinisierung (Cortese et al. 2016) (MOG wird im peripheren Nervensystem nicht exprimiert)^h

^aEine aktuelle Studie fand unter 290 Patienten mit PPMS (n = 174) oder SPMS (n = 116) nur einen einzigen grenzwertig positiven Fall (Jarius et al. 2018b).

^bMasern- (M), Röteln- (R) und Zoster-Virus (Z)-Reaktion: intrathekale Synthese gegen mindestens zwei dieser drei viralen Agenzien (d. h. gegen M + R, M + Z, R + Z oder M + R + Z); Teil der polyspezifischen, intrathekalen humoralen Immunreaktion bei MS; bei etwa 70 % der MS-Patienten, aber nicht oder nur sehr selten bei MOG- oder AQP4-IgG-positiven Patienten nachweisbar (MOG-EM: 0/11; NMO: 1/42; „ADEM“: 1/26) (Jarius et al. 2016, 2017; Reiber et al. 1998).

^cAußer bei Patienten, die zuvor deutlich über dem assayspezifischen Cut-off positiv waren; in solchen Fällen können niedrige oder grenzwertige MOG-IgG-Titer einen genuinen (spontanen oder behandlungsbedingten) Abfall der Antikörperkonzentration widerspiegeln.

^dKann in seltenen Fällen gültig sein, in denen gleichzeitig vorhandene Serum-Autoantikörper die Serumanalyse, nicht aber die Liquoranalyse beeinträchtigen (falsch negativer Serumtest).

^eWenn in einem zweiten Test bestätigt und die IPND-Kriterien für NMOSD erfüllt sind, muss von einer Koexistenz von MOG-EM und AQP4-NMOSD ausgegangen werden.

^fEine gelegentliche Koinzidenz von MOG-EM und NMDAR-Enzephalitis wurde beschrieben (Fan et al. 2018); bei Vorliegen einer gleichzeitigen NMDAR-Enzephalitis muss ein Teratom ausgeschlossen werden (Titulaer et al. 2014).

^gCave: Liquorbefunde bei MOG-EM (wie auch in AQP4-NMOSD) können eine ZNS-Infektion imitieren mit neutrophiler Pleozytose, gestörter Blut-CSF-Schrankenfunktion und fehlenden OKB (Jarius et al. 2011, 2012, 2016). Die Liquorzellzahl bei MOG-EM lag in einer neueren europäischen Studie zwischen 6 und 306 Zellen/ μ l (Median 33; range [Quartile] 13–125); ≥ 100 Zellen/ μ l waren mindestens einmal bei 9/32 (28,1 %) Patienten vorhanden; neutrophile Granulozyten waren mindestens einmal nachweisbar bei 9/14 (64,3 %) Patienten mit Pleozytose und verfügbaren Daten (Median 22 % aller weißen Zellen; Bereich 3–69 (Jarius et al. 2016)).

^hKann in seltenen Fällen, in denen MOG-EM und mit dieser nicht in Zusammenhang stehende periphere Neuropathien anderer Ursache koexistieren, wahr positiv sein.

Abkürzungen: AQP4 = Aquaporin-4; EM = Enzephalomyelitis; Ig = Immunglobulin; MOG = Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein; MRZ-Reaktion = Masern-, Röteln- und Zoster-Virus-Reaktion; MS = Multiple Sklerose; NMDAR = N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor; PPMS = primär progrediente MS; PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie; PRES = posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; SPMS = sekundär progrediente MS

Bedeutung bei Verlaufskontrollen (Wie ändern sich die Liquorparameter im Verlauf: spontan oder unter Therapie?)

Einmalig bestimmte AQP4-Ak- oder MOG-Ak-Serumtiter erlauben keine direkten Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität. Generell ist zu beachten, dass die Antikörpertiter in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und Therapiestatus Schwankungen unterliegen (Jarius et al. 2008b). Seronegative Patienten sollten daher bei klinischem Verdacht auf eine NMOSD oder MOG-EM im späteren Erkrankungsverlauf nach 3–6 Monaten oder im Falle neuer klinischer Symptome erneut getestet werden. Idealerweise sollte das serologische Screening auf AQP4-Ak und MOG-Ak vor Beginn einer Immuntherapie, insbesondere vor Plasmapherese oder Immunadsorption, erfolgen. Unter Langzeitimmuntherapie können die AQP4-Ak- und v. a. die MOG-Ak-Titer bis unter die Nachweisgrenze abfallen.

Fallstricke

Zellzahl, Albumin-Quotient, Laktat, intrathekale IgG-Synthese

Eine deutlich erhöhte Zellzahl mit vorherrschend granulozytärem Zellbild in Verbindung mit einem deutlich erhöhten Q_{Alb} und Liquorlaktat kann bei AQP4-Ak-positiver NMOSD das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis vortäuschen (Jarius and Wildemann 2013). Ein normaler Liquorbefund schließt eine AQP4-IgG- bzw. MOG-Ak-vermittelte Erkrankung nicht aus.

AQP4-IgG, MOG-IgG

Generell ist zu beachten, dass die Indikationsstellung für die Testung auf AQP4-IgG und MOG-IgG streng gehandhabt werden muss, da ein breites Screening unselektierter Patientenpopulationen auch bei Verwendung der empfohlenen zellbasierten Assays angesichts der Seltenheit der NMOSD und MOG-EM einerseits und der nie 100%igen Spezifität serologischer Assays andererseits die Gefahr eines ungünstigen Verhältnisses von wahr zu falsch positiven Testresultaten birgt. Detaillierte Empfehlungen zur MOG-IgG-Testung sowie zur Diagnosestellung finden sich in einem kürzlich erschienenen internationalen Konsensus-Paper (Jarius et al. 2018a).

5 Degenerative Erkrankungen

5.a Demenzen

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Neben Anamnese, klinischer und neuropsychologischer Untersuchung sowie der zerebralen Bildgebung (ausführlich beschrieben in der S3-Leitlinie „Demenzen“ (038/013)) (Deuschl and Maier 2016) spielt die Liquordiagnostik eine bedeutende Rolle in der Differenzialdiagnostik dementieller Erkrankungen. Im Vergleich zu den 1984 veröffentlichten Kriterien zur Alzheimer-Diagnostik (McKhann et al. 1984) hat sich die neurochemische Demenzdiagnostik von einer reinen Negativ- zu einer Positivdiagnostik entwickelt. Zum einen dient die Liquordiagnostik bei dementiellen Syndromen zum Ausschluss sekundärer Demenzen (z. B. entzündliche oder autoimmune Ursachen, Negativdiagnostik), zum anderen können spezifische neuropathologische

Korrelate primärer Ursachen dementieller Erkrankungen dargestellt werden. Zu den primären, neurodegenerativen Demenzen zählen die Alzheimer-Demenz, die behaviorale Variante der Frontotemporalen Demenz (bvFTD), die Primär Progressive Aphasien (PPA), welche in die nicht flüssige aggrammatische, die semantische und die logopenische Variante eingeteilt werden können (Gorno-Tempini et al. 2011), die Kortikobasale Degeneration sowie die Lewy-Körperchen- oder Parkinson-Demenz und die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung bzw. Prionerkrankungen (siehe auch S1-Leitlinie „Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“ (030/042)).

Gegenwärtig sind die Biomarker Amyloid- β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$), Gesamt-Tau und Phospho-Tau-181 (pTau) sowie 14-3-3-Protein und der PrPSc-Aggregationsassay klinisch validiert und etabliert (Cramm et al. 2016; McGuire et al. 2016; Olsson et al. 2016; Schmitz et al. 2016) und können vor allem zur Positivdiagnostik verwendet werden. Andere primäre Demenzen, wie z. B. die PPA oder DLB, bieten jedoch eine signifikante Überlappung einiger Biomarker, insbesondere Amyloid- β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) und Gesamt-Tau (Bergeron et al. 2018), sodass eine rein neurochemische Differenzierung der unterschiedlichen Ätiologien, basierend auf diesen Liquorbiomarkern, allein gegenwärtig unzureichend ist. Zur neurochemischen Diagnostik einer Alzheimer-Pathologie ist jedoch insbesondere die selektive Abnahme von $A\beta_{1-42}$ relevant. Somit konnten mehrere Studien zeigen, dass eine Standardisierung von $A\beta_{1-42}$ zu $A\beta_{1-40}$ als Surrogatmarker für Gesamt- $A\beta$ (Wiltfang et al. 2007) ($A\beta_{1-42/1-40}$) eine höhere Vergleichbarkeit zwischen Amyloid-PET oder unterschiedlichen Laboren und eine bessere Korrelation mit der Post-mortem-Validierung (Niemantsverdriet et al. 2017) bewirkt und klinisch der einfachen Bestimmung von $A\beta_{1-42}$ vorzuziehen ist (Baiardi et al. 2018; Baldeiras et al. 2018; Dumurgier et al. 2015; Lewczuk et al. 2004, 2017; Vogelgsang et al. 2018).

Klassischerweise werden die Liquorbiomarker mittels enzymbasierter Immunoassays bestimmt. Neuere, vollautomatisierte Messsysteme finden jedoch immer breitere Anwendung in Forschungslaboren und klinischen Zentren. Hohe Varianzen zwischen den Messungen und Zentren können durch diese vollautomatisierten Systeme weitgehend reduziert werden und somit können sie die Messung im klinischen Alltag deutlich verbessern und eine Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Zentren bewirken (Bittner et al. 2016; Hansson et al. 2018).

Welche Parameter sind relevant?

- *Routinemäßig empfohlen:* Liquorgrundprogramm (Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose, Laktat, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM), OKB).
- *Bei V. a. Alzheimer-Demenz:* $A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}$, Gesamt-Tau, p181Tau.
- *Bei V. a. CJD:* 14-3-3-Protein, Gesamt-Tau, PrPSc-Aggregationsassay (RT QuIC) (bei V. a. sporadische CJD wird aus ökonomischen Gründen eine gestufte Analytik empfohlen: Erst wenn 14-3-3-Protein positiv ist, wird PrPSc-Aggregationsassay (RT QuIC) empfohlen).
- *In Entwicklung:* pTau-Varianten, α -Synuclein, Neurofilamente, blutbasierte Demenzmarker.

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD und Prognose) und Interpretation *$A\beta_{1-42/1-40}$ und Tau/pTau*

Die selektive Abnahme von $A\beta_{1-42}$ bzw. $A\beta_{1-42/1-40}$ dient als Nachweis einer Amyloid-Pathologie, welche typisch für die Alzheimer-Erkrankung ist. Erhöhtes Gesamt-Tau ist ein Indikator für neuronalen Zellverlust und daher weniger spezifisch für die Alzheimer-Erkrankung. Phospho-Tau als Marker für hyperphosphoryliertes Tau ist im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung ebenfalls erhöht.

Unter einer multiparametrischen Betrachtung von $A\beta_{1-42}$, Gesamt-Tau und Phospho-Tau wird eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 90 % zur Differenzierung von Patienten mit Alzheimer-Demenz gegen Krankheitskontrollen berichtet (Blennow 2004).

Um die Interpretation der multiparametrischen Demenzdiagnostik (mit $A\beta_{1-42}$ bzw. $A\beta_{1-42/1-40}$, Gesamt-Tau und pTau) zu optimieren und zwischen den Zentren zu ermöglichen, können Interpretationsalgorithmen (wie z. B. Erlangen Score nach (Lewczuk et al. 2015)) benutzt werden, die die Biomarker der Amyloidose ($A\beta_{1-42}$ bzw. $A\beta_{1-42/1-40}$) und der Neurodegeneration (Gesamt-Tau und Phospho-Tau) kombinieren. Somit kann eine Punktzahl von 0 Punkten (neurochemisch kein Hinweis für Alzheimer-Erkrankung) bis zu 4 Punkten (neurochemisch wahrscheinliche Alzheimer-Erkrankung) erreicht werden.

Allgemeingültige Referenzwerte können für die jeweiligen Parameter nicht angegeben werden. Es sind die jeweils in den Laboren angegebenen

Grenzwerte, die in regelmäßigen Ringversuchen angepasst werden sollten, zu beachten.

Tabelle 5.a.1: Zu erwartende Befundkonstellationen bei verschiedenen Demenzen

↓↑↔	Aβ ₁₋₄₂ bzw. Aβ _{1-42/1-40}	Gesamt-Tau	Phospho-Tau
Alzheimer-Demenz	↓	↑	↑
Vaskuläre Demenz	↔	(↑)	(↑)
bvFTD	↔	(↑)	(↑)
nf-avPPA	↔	(↑)	(↑)
svPPA	↔	↔	↔
lvPPA	↓	↑	↑
CBD	(↔)	(↑)	(↑)
DLB	(↔)	(↑)	(↑)

14-3-3-Protein

Bei den 14-3-3-Proteinen handelt es sich um eine in Neuronen vorkommende Proteinfamilie mit einem Molekulargewicht von etwa 30 kDa. Es sind zumindest 7 Isoformen bekannt, die, als Dimer vorliegend, hochkonserviert in fast allen Spezies zu finden sind. Positiver Nachweis des 14-3-3-Proteins ist Bestandteil der Kriterien für eine wahrscheinliche CJD. Die diagnostische Sensitivität beträgt 94 % bei einer diagnostischen Spezifität von 93 %. Bei der Variante der CJD (vCJD) findet sich bei der geringen Anzahl der untersuchten Patienten nur zum Teil ein positiver Nachweis von 14-3-3-Protein. Es muss beachtet werden, dass sich die oben beschriebene hohe diagnostische Sicherheit nur in der differenzialdiagnostischen Abklärung einer sporadischen CJD gegenüber anderen Demenzen findet. Einige familiäre Formen spongiformer Enzephalopathien können negativ für 14-3-3-Protein sein. Positive Befunde können auch bei anderen akuten ZNS-Erkrankungen vorkommen (z. B. Enzephalitis, akute Ischämie, Blutungen, kurz nach einem epileptischen Anfall). In der Regel wird der Nachweis von 14-3-3-Protein positiv ab einem Tau-Proteinwert von 1200 pg/ml (siehe auch S1-Leitlinie „Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“ (030/042)).

PrPSc-Aggregationsassay (RT QuIC)

Der PrPSc-Aggregationsassay ist eine Methode zum indirekten Nachweis kleinster Mengen des pathologischen Prion-Proteins (PrPSc) im Liquor

cerebrospinalis. Der Test basiert auf der Eigenschaft des PrP^{Sc}, seine zelluläre Form – PrP^C – in neues PrP^{Sc} umzufalten, und kommt in der Liquoranalytik zur Anwendung bei V. a. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und anderen Prionerkrankungen (Atarashi et al. 2011; Schmitz et al. 2016).

Der PrP^{Sc}-Aggregationsassay funktioniert für das PrP^{Sc} ähnlich wie eine PCR für DNA und besteht aus abwechselnden Inkubations- und Fragmentationsphasen. In der Inkubationsphase wandelt das PrP^{Sc} aus der Probe in Funktion der Saat das recPrP^C in Funktion des Substrats um und induziert dadurch das Wachstum von PrP-Amyloiden. In der Fragmentationsphase werden diese Amyloide mittels Vibration fragmentiert, wodurch die Anzahl von Saatpartikeln in jedem Zyklus exponentiell gesteigert wird. Eine voreingestellte Anzahl an Phasen wird in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät vollautomatisch und temperaturkontrolliert durchgeführt, während das Gerät die Menge der PrP-Amyloide mittels Fluoreszenzfarbstoffanalyse in regelmäßigen Abständen detektiert (Atarashi et al. 2011; Schmitz et al. 2016; Wilham et al. 2010). Der positive Nachweis erhöhter PrP-Amyloid-Mengen belegt das Vorhandensein einer humanen spongiformen Enzephalopathie, wobei falsch positive Werte bei epileptischen Anfällen berichtet wurden. Die Sensitivität der Methode beträgt im Mittel 85 % und die Spezifität 99 % (Cramm et al. 2016) (siehe auch S1-Leitlinie „Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“ (030/042)).

Verlaufskontrollen und Therapieeffekte

Der Verlauf sowie das therapeutische Ansprechen der Alzheimer-Demenz werden klinisch beurteilt. A β ₁₋₄₂ bleibt auch bei zusätzlichen Kontrollen im Liquor verändert und kann somit nicht zur Verlaufsbeurteilung oder Therapiekontrolle verwendet werden, wobei die Akuität der Alzheimer-Erkrankung mit Gesamt-Tau und Phospho-Tau abgeschätzt werden kann (van Rossum et al. 2012). Mangels kausaler Therapieoptionen bieten sich Liquoruntersuchungen im Verlauf zur Überprüfung des Therapieerfolgs aktuell nicht an.

Das 14-3-3-Protein steigt im Verlauf der CJD im Liquor an. Diese Eigenschaft kann zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von anderen Erkrankungen mit (transient) erhöhten Werten herangezogen werden.

Prognostische und prädiktive Bedeutung von Demenz-Biomarkern

Aufgrund der bereits sehr frühen molekulopathologischen Veränderung im Gehirn ist auch der Liquor bereits bis zu 20 Jahre vor Erkrankungsbeginn einer

AD auffällig (Bateman et al. 2012; Jack et al. 2010; Palmqvist et al. 2016; Ringman et al. 2008). Dabei ist zu beachten, dass A β ₁₋₄₂ bereits zu einem sehr frühen präklinischen Zeitpunkt verändert ist und sich über den Krankheitsverlauf hinweg kaum ändert, wogegen Gesamt-Tau und pTau erst zu einem späteren Zeitpunkt verändert sind und mit dem neurodegenerativen Prozess korrelieren (Blennow and Zetterberg 2013). Patienten mit deutlich erhöhten Gesamt-Tau- und pTau-Konzentrationen sind deutlich schneller progredient als Patienten mit nur leicht erhöhten Gesamt-Tau- und pTau-Konzentrationen (van Rossum et al. 2012).

In der Literatur wurden negative und positive prädiktive Werte von etwa 90 % für die Konversionsrate von MCI zu Alzheimer-Demenz beschrieben (Blennow and Hampel 2003; Shaw et al. 2009; Visser et al. 2009). Kognitiv unbeeinträchtigte Personen mit erhöhter A β -Last im ZNS (pathologisches Amyloid-PET) haben ein über zweifach erhöhtes Risiko, im Verlauf eine kognitive Verschlechterung zu erleiden (Roberts et al. 2018). Im Zustand eines MCI haben Patienten mit pathologisch veränderten Liquorbiomarkern ein erhöhtes Risiko (Hazard-Ratio 17,7), in eine Alzheimer-Demenz zu konvertieren (Hansson et al. 2006; Baldeiras et al. 2018). Somit sollte im prädementiellen Zustand (MCI), insbesondere im präklinischen Zustand, kritisch und differenziert über die prognostische sowie die damit verbundene psychosoziale Bedeutung (Versicherungen, psychiatrische Erkrankungen, Angehörige etc.) einer Liquormarkerdiagnostik aufgeklärt werden. Aufgrund der sekundären, potenziell reversiblen Demenzen, insbesondere bei Patienten unter dem 65. Lebensjahr, spielt hier der neurochemische Ausschluss sekundärer Demenzen eine wichtige Rolle.

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik der Demenzen

Alternative Phospho-Tau-Varianten

Aufgrund der hohen Korrelation phosphorylierter Tau-Varianten, insbesondere p181Tau, mit Gesamt-Tau bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und Kontrollen (Blennow et al. 1995) wird der zusätzliche Nutzen von p181Tau gegenwärtig kritisch diskutiert (Jack et al. 2018). Alternative Tau-Phosphorylierungsvarianten, wie z. B. p199Tau oder p231Tau, scheinen eine ähnlich gute Diskriminierung zwischen einer Alzheimer-Demenz und Kontrollen zu liefern, könnten jedoch in der Differenzialdiagnostik anderer Demenzarten, wie z. B.

der FTLD, hilfreich sein (Buerger et al. 2002; Hampel et al. 2004; Kidemet-Piskač et al. 2018).

α-Synuclein

α-Synuclein ist ein neuronales präsynaptisches Protein, das mit der Ätiologie von Synucleinopathien (z. B. M. Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen) assoziiert ist (Spillantini and Goedert 2000).

Die Liquor-α-Synuclein-Konzentrationen sind bei diesen Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollen minimal verringert (Eusebi et al. 2017; Lim et al. 2013). Bei allen bisher untersuchten Demenzerkrankungen ist die α-Synuclein-Konzentration ausschließlich bei Prionenkrankheiten erhöht (Llorens et al. 2015, 2017, 2018; Oeckl et al. 2016). Es wird angenommen, dass das Vorhandensein von hohen α-Synuclein-Konzentrationen im Liquor von CJD mit dem massiven synaptischen Schaden zusammenhängt, der bei Prionenerkrankungen auftritt (Ferrer 2002). Bei der diagnostischen Verwendung von α-Synuclein ist zu beachten, dass die α-Synuclein-Konzentration im Blut deutlich höher ist und ein Großteil des α-Synucleins im Liquor aus dem Blut stammt (Oeckl et al. 2016). Ob die gegenwärtig angebotenen α-Synuclein-Assays im niedrigen Konzentrationsbereich auch α-Synuclein messen, ist Stand der Diskussion (Oeckl et al. 2016).

Zwischen Alter und CSF-α-Synuclein-Werten besteht kein Zusammenhang.

Bei sCJD-Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien (in seriellen Lumbalpunktionen) wurden keine signifikanten Veränderungen der CSF-α-Synuclein-Konzentrationen festgestellt. Derzeit besteht noch weiterer Forschungsbedarf und die Notwendigkeit, qualitätssichernde Maßnahmen zu etablieren, um z. B. Grenzwerte für diesen Parameter festzulegen. Auch die Wertigkeit der Messung des oligomeren Synucleins und des phosphorylierten Synucleins einschließlich etwaiger Quotienten ist noch nicht abschließend geklärt.

Neurofilamente (Nf-L, pNf-H)

Das Zytoskelett reifer neuronaler Zellen besteht zum großen Teil aus Neurofilamenten. Diese gehören zur Gruppe der Intermediärfilamente Typ IV und kommen in drei Varianten vor: Neurofilament-Leichtkette (Nf-L), Mediumkette (Nf-M) und Schwereketten (pNf-H). Für diagnostische Zwecke haben sich Nf-L und pNf-H etabliert. Die Neurofilamente sind an verschiedenen neuronalen Vorgängen beteiligt, sie regulieren den axonalen Durchmesser und halten die

Zellstruktur der Nervenzellen aufrecht (Lee et al. 1993). Bei einer Schädigung oder einem Untergang der Neuronen werden die Neurofilamente in den Liquor freigesetzt. Pathologische Konzentrationen der Nf-L wurden bei vielen Patienten mit neurologischen Erkrankungen gegenüber nicht dementen Kontrollen beschrieben. Eine starke Erhöhung wurde allerdings nahezu ausschließlich bei der CJD und ALS gesehen (Steinacker et al. 2016, 2017a). Bei Amyotropher Lateralsklerose wird eine gute Unterscheidung zwischen Erkrankten und verschiedenen Kontrollgruppen erreicht (Lu et al. 2015; Steinacker et al. 2017a). Jedoch wurden erhöhte Nf-L-Konzentrationen auch bei Patienten mit Hirninfarkt, schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, Chorea Huntington, Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz und Polyneuropathien nachgewiesen (Constantinescu et al. 2009; Norgren et al. 2003).

Blutbasierte Biomarker

Gegenwärtig gibt es verschiedene Ansätze zur blutbasierten Identifikation der Amyloid-Pathologie und Neurodegeneration (Nakamura et al. 2018; Ovod et al. 2017; Shahpasand-Kroner et al. 2018). Ein Anstieg der Neurofilamente wurde bei der nicht flüssigen PPA und bei der bvFTD beobachtet (Steinacker et al. 2017b, 2018a). Eine massive Erhöhung der Nf-L wurde bei CJD und ALS beobachtet (Steinacker et al. 2016; Verde et al. 2019).

5.b Amyotrophe Lateralsklerose

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Mit dem Nachweis von Neurofilamenten im Liquor und im Serum steht für die Frühdiagnose und prognostische Einschätzung von Motoneuronerkrankungen ein zukünftig hilfreicher Biomarker zur Verfügung. Bei den Neurofilamenten können aktuell die leichte Kette (Nf-L) und die phosphorylierte schwere Kette (pNf-H) im Liquor bestimmt werden. In der Differenzialdiagnose der Motoneuronerkrankung konnten eine diagnostische Sensitivität von 77–83 % und eine diagnostische Spezifität von 75–85 % erreicht werden. Massiv erhöhte Werte konnten auch bei der CJD beobachtet werden.

Ähnlich gute Werte bezüglich der diagnostischen Aussage konnten auch im Serum mit der Messung der Nf-L erreicht werden. Für diese Messung wird gegenwärtig das SIMOA-Verfahren (digital ELISA) verwendet. Die Bestimmung

der pNf-H im Blut mit einem herkömmlichen ELISA ist aktuell der Messung der Nf-L deutlich unterlegen.

Cave: Für die unterschiedlichen ELISA-Verfahren (ebenso digital ELISA) können noch unterschiedliche Generationen der ELISA-Platten verwendet werden, deswegen können aktuell noch nicht Werte aus unterschiedlichen Laboren gleich behandelt werden.

Welche Laboruntersuchungen werden empfohlen?

Liquorgrundprogramm

Die Liquoruntersuchung ergibt im Grundprogramm in der Regel einen Normalbefund: normale Zellzahl, normale Blut-Liquor-Schrankenfunktion, fehlende humorale Entzündungszeichen. In unseren Untersuchungen fanden sich Liquorauffälligkeiten in 37 % der ALS-Fälle: eine Gesamteiweißerhöhung bzw. eine Blut-Liquor-Schrankendysfunktion lag in 27 % der Fälle vor, oligoklonale IgG-Banden waren in 3 % isoliert im Liquor und in 7 % systemisch im Blut und im Liquor nachweisbar (Süssmuth et al. 2003). Derartige Veränderungen sind überwiegend leicht ausgeprägt und am ehesten als unspezifisch zu werten.

Im Validierungsstadium befinden sich Neurofilamente im Liquor und im Blut

Als Biomarker für neuroaxonale Schädigung wurden erhöhte Konzentrationen von Neurofilamenten im Liquor und im Serum von ALS-Patienten festgestellt und als praxisrelevant beschrieben (Brettschneider et al. 2006b; Lehnert et al. 2014). Hierbei hat die Erhöhung der Neurofilamente sowohl eine diagnostische wie auch eine prognostische Bedeutung (Steinacker et al. 2015; Turner and Gray 2015; Verde et al. 2019). Nach aktuellem Stand steigen die Neurofilamente bei der ALS bereits früh in der Erkrankungsphase an, sind unabhängig von der elektrophysiologischen Klassifikation und bleiben dann stabil auf hohem Niveau (Feneberg et al. 2018; Steinacker et al. 2017a; Weydt et al. 2016). Die kombinierte Messung der Neurofilament-Leichtkette (Nf-L) und der phosphorylierten schweren Kette (pNf-H) bietet keinen diagnostischen Vorteil. Die Bestimmung der Nf-L im Serum mithilfe der SIMOA-Technologie hat eine ähnlich gute Aussage wie die Bestimmung im Liquor (Verde et al. 2019). Unklar ist bislang, warum die Neurofilamente bereits so früh in der Krankheitsphase erhöht sind. Hier wird diskutiert, ob die Neurofilamente

direkt in der Pathophysiologie involviert sind und nicht nur einen einfachen Destruktionsmarker darstellen.

Abnahmebedingungen/Präanalytik: 0,5 ml Liquor, 0,5 ml Serum bei 4 °C mindestens 1 Woche stabil, ungekühlter Postversand möglich.

Methode: ELISA (Liquor), SIMOA (Liquor, Serum).

Mit der SIMOA (Single MOlecule Assay)-Technologie ist die Detektion von individuellen Proteinen möglich. Referenzbereich: < 200 pg/ml (im Liquor), < 20–80 pg/ml im Serum (altersabhängig). Eine signifikante Altersabhängigkeit besteht insbesondere für den Serum-Referenzbereich: Bei 30–50 J. ist der MW 20 pg/ml, die 95-%-Perzentile bei 31 pg/ml; bei > 70J. ist der MW 46 pg/ml, die 95% Perzentile bei 78 pg/ml.

Cave: Es gibt unterschiedliche Generationen der Neurofilament-Assays, sodass diese Werte zum Teil deutlich abweichen können. Hier muss jedes Labor gesonderte Referenzbereiche und diagnosespezifische Grenzwerte ermitteln.

Anmerkung: Im Liquor nachweisbare Neurofilamente werden wahrscheinlich zu 100 % im ZNS synthetisiert, sodass die Bildung von Liquor/Serum-Quotienten nicht sinnvoll ist.

Differenzialdiagnostische Bedeutung

Die Neurofilamente können bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen im Liquor und/oder im Serum erhöht sein. Hier muss die Differenzialdiagnose beachtet werden. Erhöhte Werte finden sich bei massiver neuroaxonomer Schädigung. Besonders erhöhte Werte lassen sich finden bei Motoneuronerkrankungen mit vorwiegender Beteiligung des 1. Motoneurons und rascher Krankheitsprogression, gelegentlich bei der spinalen Muskelatrophie (hier nur Kinder, bei älteren Patienten zumeist unauffällige Werte), SAB, ICB, Hirntumoren, erregerbedingter Enzephalitis, Neuropathien, CIDP, GBS und Schädel-Hirn-Trauma. Mäßig erhöhte Werte zeigen sich bei MSA, PSP, MS und NMOSD, Demenz, zerebraler Ischämie und Mikroangiopathie. Massiv erhöhte Neurofilament-Werte können auch bei der CJD beobachtet werden und haben eine ähnlich gute Aussage wie das Tau-Protein (Steinacker et al. 2016).

Weitere potenzielle Biomarker bei ALS

Aufgrund der bisher bekannten Pathophysiologie der ALS wurden verschiedene Substanzen untersucht, die potenzielle Biomarker für folgende Prozesse darstellen können (siehe auch AWMF-Leitlinie „Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronenerkrankungen)“ (030/001)):

1) neuroaxonale Degeneration, 2) Astrogliaaktivierung, 3) oxidative und antioxidative Prozesse, 4) Dysregulation neurotropher Faktoren, 5) autoimmun-entzündliche Veränderungen, 6) Dysbalance von Neurotransmittern.

Gelegentlich wird eine leichte Erhöhung der Tau-Konzentration bzw. des pTau/Gesamt-Tau-Quotienten beschrieben. Dies konnte jedoch in größeren Kohorten nicht bestätigt werden. Die direkte Messung des TDP-43 im Liquor bringt keine zusätzliche diagnostische Information. Ein Großteil der Liquorkonzentration des TDP-43 kommt aus dem Blut (Feneberg et al. 2014).

Nach ersten Studien haben bestimmte Mikroglia-Marker (Chitotriosidase 1, CHIT-1) eine ähnlich gute diagnostische Aussage wie die Neurofilamente (Oeckl et al. 2019; Steinacker et al. 2018b; Thompson et al. 2018a), allerdings können bei Patienten, die einen bestimmten CHIT-1-Polymorphismus aufweisen, keine CHIT-1-Werte gemessen werden. Dies mindert die diagnostische Aussage.

5.c Normaldruckhydrozephalus (NPH)

Die Diagnose eines Normaldruckhydrozephalus (NPH) ist durch die typische klinische Trias, bestehend aus Gangstörung, kognitiven Defiziten und Harninkontinenz, charakterisiert. Der typische bildgebende Aspekt in cCT oder cMRT kann weitere Hinweise geben. Der Liquoreröffnungsdruck ist üblicherweise normal ($< 20 \text{ cm H}_2\text{O}$), bei der Langzeit-Liquordruckmessung finden sich phasenweise charakteristische Auffälligkeiten (siehe auch AWMF-Leitlinie „Normaldruckhydrozephalus“ (030/063)).

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

In den letzten Jahren wurden verschiedene Untersuchungen zur Relevanz von Degenerationsmarkern in der Differenzialdiagnose gegenüber anderen Erkrankungen mit dem Leitsymptom Demenz und Gangstörung durchgeführt. Hieraus ergeben sich Hinweise, dass bestimmte Marker bei der Differenzierung gegenüber anderen Erkrankungen von Bedeutung sein könnten

(s. Tabelle 5.c.1). Obwohl signifikante Unterschiede einzelner Parameter gefunden wurden, erlaubt die Konzentrationsbestimmung bestimmter Proteine aufgrund der großen Streubreite der Werte in den Subgruppen keine sichere Differenzierung der Gruppen anhand von Grenzwerten.

In einer Metaanalyse identifizierten Chen et al. (Chen et al. 2017) 10 Studien mit insgesamt 413 NPH-Patienten, deren Liquor mit 186 Alzheimer-Patienten und 147 gesunden Kontrollen verglichen wurde. In diesen Studien fanden sich signifikant erniedrigte Gesamt-Tau- und pTau-Werte bei Patienten mit NPH im Vergleich mit Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollen. NPH-Patienten haben signifikant erniedrigte $A\beta_{1-42}$ -Konzentrationen gegenüber gesunden Kontrollen und leicht erhöhte $A\beta_{1-42}$ -Konzentrationen gegenüber Alzheimer-Patienten. Die Sensitivität und Spezifität der Parameter reicht jedoch nicht für eine sichere Differenzierung.

Tabelle 5.c.1: Differenzierung von NPH gegenüber anderen Demenzen und Kontrollen

	Sensitivität	Spezifität
$A\beta_{1-42}$	0,813	0,506
Gesamt-Tau	0,828	0,842
Phospho-Tau	0,943	0,851

Studien zur Differenzierung gegenüber anderen relevanten Differenzialdiagnosen (u. a. SAE, MSA, IPS) zeigen für die bestimmten Parameter ebenfalls keine sichere Differenzierung.

Welche Parameter sind relevant?

Zur Differenzierung des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus gegenüber anderen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen sind ausschließlich die Ergebnisse der Druckentlastung relevant. Dabei ist ein Beobachtungszeitraum von 48–72 Stunden notwendig, um den klinischen Erfolg der LP zu beurteilen (Schniepp et al. 2017). Zu den diagnostischen Tests zählen der Liquorablassversuch, Liquorinfusionstests und die kontinuierliche Liquordruckmessung. Biochemische Parameter, die ausreichend zu anderen Differenzialdiagnosen diskriminieren, sind bisher nicht identifiziert (Chen et al. 2017).

In Entwicklung: Berichtet wurden in einer Arbeit erniedrigte Liquorkonzentrationen von beta-Trace bei Patienten mit NPH im Vergleich zu anderen

Demenzen (Brettschneider et al. 2004). Eine Bestätigung dieser Befunde ist ausstehend.

Durchführung

Bei hinreichendem klinischem Verdacht und nach Durchführung bildgebender Verfahren sollte eine LP durchgeführt werden (Paulus and Krauss 2018). Der positive prädiktive Wert der LP beträgt 73–100 %, der negative prädiktive Wert 23–42 % (Marmarou et al. 2005). Für die lumbale Liquordrainage werden die Werte mit 80–100 % bzw. 36–100 % angegeben (Marmarou et al. 2005).

Die Liquorentnahme erfolgt bei dieser Fragestellung mit einer scharfen Nadel. Sie sollte eine diagnostische Liquorprobe berücksichtigen. Dabei sollten die Routineparameter (Zellzahl, Eiweiß, Glukose, Laktat) erhoben werden. Die Bestimmung der Degenerationsmarker Tau, Phospho-Tau und Beta-Amyloid ist fakultativ möglich, ebenso wie eine differenzierte Liquor-Protein-Diagnostik (Reiber-Diagramme, OKB, erregerspezifische Als).

Es sollte eine Menge von 30–50 ml Liquor entnommen werden. Eine klinische Verlaufsbeobachtung vor/nach Entlastungspunktion (z. B. 20 m gehen, wenden, zurückgehen, timed up and go, Neuropsychologie) sollte nach 24 und 48 Stunden erfolgen, in unklaren Fällen auch nach 72 Stunden (Schniepp et al. 2017). Im negativen Fall ist ein NPH mit der Entlastungspunktion nicht auszuschließen (Hebb and Cusimano 2001; Malm et al. 1995; Walchenbach et al. 2002).

In unklaren Fällen wird eine erneute Punktion empfohlen. Studien zum prädiktiven Wert einer solchen Untersuchung sind bisher nicht durchgeführt worden.

Alternativ kann eine lumbale Liquordrainage für mehrere Tage und/oder eine Langzeitliquor- oder epidurale oder intraparenchymatöse Druckmessung über zwei Tage und/oder Liquor-Infusionstests erfolgen (Marmarou et al. 2005; Paulus and Krauss 2018).

6 Vaskuläre Erkrankungen

6.a Subarachnoidalblutung (SAB)

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Zur Klinik, Diagnostik und Therapie der SAB sei hier auf die S1-Leitlinie „Subarachnoidalblutung“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) verwiesen (AWMF-Registernummer: 030/073 (Steinmetz 2012)).

Trotz moderner bildgebender Verfahren kommt der Liquoranalytik in der Diagnostik einer SAB zumindest eine ergänzende Bedeutung zu (Felgenhauer and Beuche 1999; Petridis et al. 2017; Steinmetz 2012; Tumani et al. 2010). Dies betrifft insbesondere kleinere oder ältere Blutungen mit ggf. atypisch geringer Symptomatik, 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 hilft die Liquordiagnostik, eine möglichst hohe Ausschlusswahrscheinlichkeit bei nicht erklärbaren Kopfschmerzsyndromen zu erreichen.

Bei Annahme einer traumatischen Punktion bzw. bei einem ungleichmäßig blutig erscheinenden Liquor sollten 5–10 ml in 3 Röhrchen zur sofortigen getrennten Zell- und Erythrozytenzählung abgenommen werden (sog. 3-Gläser-Probe), u. a. auch zum Ausschluss einer Meningitis. Eine ungleichmäßige Blutbeimengung schließt jedoch eine SAB nicht sicher aus. Umgekehrt kann bei typischer Symptomatik ein gleichmäßig blutiger Liquor, im Labor verifiziert, bereits ausreichen, um in der Notfallsituation die Diagnose SAB ausreichend zu belegen.

Die Xanthochromie des Liquorüberstands ist ein weiteres Notfallkriterium, ist jedoch insbesondere bei Vorliegen einer deutlichen Schrankenstörung (Gesamtprotein > 1500 mg/l) nicht verwertbar. Die Verifizierung des Bilirubinanstiegs bei gleichzeitigem Vorliegen von freiem Hämoglobin mittels Spektrophotometrie kann hier nicht empfohlen werden, da sie in Kontinentaleuropa in medizinischen Laboratorien üblicherweise nicht verfügbar ist.

Wegen der hohen Sensitivität eignet sich Ferritin im Liquor zur Ausschlussdiagnostik: Bei einem Cut-off von 15 ng/ml werden ca. 98 % Sensitivität und auch 95 % Spezifität in der Abgrenzung von anderen Kopfschmerzsyndromen bzw. artifiziell blutigem Liquor erreicht (Tumani et al. 2010).

Die Liquorzytologie zum Nachweis von Erythro- oder Siderophagen ist der spezifischste, aber weniger sensitive Test zum Nachweis einer echten Blutung in die Liquorräume und dient zur Bestätigung, Altersabschätzung und Differenzialdiagnose gegenüber Tumorblutungen und hämorrhagischen Entzündungen.

Diagnostische Bedeutung einschließlich Differenzialdiagnose

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 bei SAB ins Kalkül ziehen.

Tabelle 6.a.1: Zeitlicher Verlauf verschiedener Liquorbefunde nach SAB

	< 12 h	12 h – 3 d	> 3 d
Reizpleozytose	+++	++	+
Erythrozyten	+++	++	+
Oxy – Hb	+	+++	+
Erythrophagen	+	++	
Bilirubin	(+)	++	+++
Siderophagen		+	++
Ferritin	+	++	+++
Hämatoidin-(Bilirubin-)Kristalle		(+)	++

Der Nachweis eines blutigen Liquors muss in der 3-Gläser-Probe von einer lediglich artifiziell blutigen Punktion unterschieden werden, was nicht immer gelingt. Die Xanthochromie des Liquorüberstands kann in der Frühphase (< 12 h) noch fehlen und bei hohen Proteinkonzentrationen (> 1500 mg/l) auch andere Ursachen haben. Nachdem die spezifischen zytologischen Befunde häufig noch nicht ausgebildet sind, können somit in der Frühphase sichere Zeichen einer echten Blutung noch fehlen.

Die Sensitivität insbesondere der zytologischen Befunde und deren Unterscheidbarkeit von einer artifiziellen Blutkontamination sind 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 ggf. entscheidend abhängt. Meist hat dann jedoch schon der Anstieg des Ferritins im Liquor begonnen.

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. Insgesamt erweist sich Ferritin als der sensitivste Blutungsmarker (Sensitivität ca. 98 % bei 15 ng/ml; Spezifitätsniveau 95 % in der Abgrenzung gegenüber artifiziellen Blutbeimengungen und anderen Kopfschmerzsyndromen) und ist damit vor allem auch für die Ausschlussdiagnostik geeignet (Nagy et al. 2013).

Hämatoidin-(Bilirubin-)Kristalle treten frühestens nach 3 Tagen, 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. Treten die Kristalle isoliert auf, so ist dies ein Hinweis für eine vor längerer Zeit abgelaufene Blutung. In Kombination mit erneutem Auftreten von Erythrophagen und/oder Hämosiderophagen sind sie jedoch ein Zeichen für eine mehrzeitige oder anhaltende Blutung.

Die differenzialdiagnostische Spezifität, die der Zytologie zukommt, ermöglicht so die Erkennung und Altersabschätzung von Blutungen sowie die Unterscheidung von hämorrhagischen Entzündungen und Tumorblutungen. Für Letzteres sind im Vergleich zum Blut überproportionale Zellzahlen, entzündliche Zellbilder, die nicht nur passiv aus dem Blut verschleppt sind, sowie ggf. atypische Zellen richtungsweisend. Eine Schrankenfunktionsstörung sowie erhöhtes Laktat bei pathologischem Glukoseverbrauch durch die Erythrozyten sind Begleiterscheinungen, die ebenfalls für eine Blutung typisch sind (Felgenhauer and Beuche 1999; Kluge et al. 2005; Zettl et al. 2005a).

Verlauf und Komplikationen

Verlaufsuntersuchungen aus lumbalem Liquor sind in der Regel entbehrlich, außer bei unklarem Erstbefund zur Differenzialdiagnose, Verdacht auf eine Nachblutung und ggf. einer sekundären Meningitis. Da aber meist eine

externe Ventrikeldrainage angelegt wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des damit anfallenden ventrikulären Liquors zum Ausschluss einer Shuntinfektion bzw. Ventrikulitis (wegweisend ist der Zellbefund in Relation zur Blutbeimengung, ggf. IL-6). Bei unkompliziertem Verlauf findet sich zunächst frisches Blut, ggf. mit einer Reizpleozytose, nach 1–3 Tagen Zeichen einer zunehmenden Abräumreaktion mit zunächst Erythro- und später vor allem Siderophagen, Übergang in ein überwiegend lymphomonozytäres Zellbild und schließlich nach mindestens 1 Woche ein erheblicher Rückgang der Blutbeimengung mit Persistenz von Siderophagen und Hämatoidin-(Bilirubin-)Kristallen.

Prognose

Die prognostisch bedeutsame Klassifikation des klinischen Schweregrads erfolgt nach den Skalen von Hunt und Hess (Hunt and Hess 1968) oder der World Federation of Neurological Surgeons (Teasdale and Jennett 1974; Teasdale et al. 1988). Die Liquoranalytik trägt hier nur unwesentlich bei, außer ggf. zur Abschätzung der Blutmenge bei einer frischen SAB.

Fallstricke

Ein makroskopisch nicht blutiger (Erythrozytenzahl $< 1000/\mu\text{l}$) Liquor schließt eine SAB nicht sicher aus, hier kann eine kleinere oder ältere Blutung vorliegen. Mit dem Fehlen einer Xanthochromie im Liquorüberstand ist vor allem bei einer frischen Blutung (< 12 h) zu rechnen, ebenso mit einer noch fehlenden Erythrophagozytose; auch der Ferritinanstieg kann in Einzelfällen erst später beginnen. Gelegentlich kann auch der genuine Befund einer SAB von einer artifiziell blutigen Punktion mit dann ungleichmäßiger, meist abfallender Blutbeimengung überlagert sein.

Praktische Empfehlungen

Bei klinischem Verdacht auf eine SAB, jedoch fehlendem Blutnachweis in bildgebenden Verfahren ist eine LP erforderlich.

In der Notfallsituation sind ein gleichmäßig blutiger Liquor in der 3-Gläser-Probe sowie die Xanthochromie des Liquorüberstands wichtige Kennzeichen, die jedoch auch fehlen können.

Neben dem üblichen Notfallprogramm im Liquor (Zell- und Erythrozytenzahl, Gesamtprotein, Glukose-Quotient oder Laktat) sollte in jedem Fall eine Liquorzytologie und zumindest in Zweifelsfällen auch eine Ferritinbestimmung durchgeführt werden.

Der zytologische Nachweis einer Erythrophagozytose (zunächst Erythro-, dann Siderophagen) ist der spezifischste Befund, der auch eine zeitliche Abschätzung ermöglicht, ferner gibt die Zytologie wichtige differenzialdiagnostische Hinweise zu Tumorblutungen und hämorrhagischen Entzündungen.

Die hohe Sensitivität des Ferritinanstiegs bei gleichzeitig relativ hoher Spezifität eignet sich vor allem für die Ausschlussdiagnostik.

7 Neoplastische Erkrankungen

7.a Meningeosis neoplastica

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Der Goldstandard für die Diagnostik der Meningeosis neoplastica ist weiterhin die Liquordiagnostik mit zytomorphologischer Beurteilung und in bestimmten Fällen auch mit Immunphänotypisierung. Auch wenn die MRT-Diagnostik bei epithelialen Neoplasien und erhöhter Liquorzellzahl ebenfalls eine relativ hohe Sensitivität besitzt, ist bei normaler Zellzahl oder hämatologischen Neoplasien die differenzierte Liquordiagnostik weiterhin unverzichtbar. Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinien „Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica“ (030/060) und „Primäre ZNS-Lymphome“ (030/059) verwiesen.

Im Gegensatz zur Zytodiagnostik ist die Proteindifferenzierung nur unspezifisch und diagnostisch nicht wegweisend, in einzelnen Ausnahmefällen können allerdings Tumormarkerbestimmungen zu einer höheren Sensitivität oder Spezifität beitragen.

Maligne Zellen sind bei Karzinomen als Grunderkrankung für den erfahrenen Zytologen üblicherweise ohne wesentliche Probleme zu erkennen, die Sensitivität bei der Erstpunktion liegt bei ca. 70–80 %. Bei akuten Leukämien kann bei meist hohen Zellzahlen mit einer Sensitivität über 90 % gerechnet werden. Dagegen kann bei anderen hämatologischen Neoplasien die Unterscheidung neoplastischer Zellen von entzündlichen Veränderungen erhebliche Probleme für die reine Zytomorphologie bereiten. Deshalb kann in diesen Fällen die Immunphänotypisierung der Zellen hilfreich sein, insbesondere bei bekannten Neoplasien und ihren Oberflächenantigenen, aber auch der Nachweis der Monoklonalität bei unklaren lymphozytären Liquorpleozytosen. Auch bei atypischen Zellen unklarer Herkunft kann eine Immunphänotypisierung die Suche nach dem Primärmalignom erleichtern.

Neue Ansätze, durch eine Protein- oder DNA-basierte Diagnostik die Zytologie zu ergänzen oder zu ersetzen, haben sich bislang nicht durchgesetzt. So wurden z. B. Interleukin 10, der Quotient IL10/IL6 und CXCL13 als Biomarker für eine Meningeose bei B-Zell-Lymphomen vorgeschlagen. VEGF erwies sich häufig als erhöht bei meningealem Tumorbefall. Das Profil freier Metalloproteasen im Liquor zeigte in einer Pilotstudie eine hohe Sensitivität bei Meningeosis carcinomatosa. Allerdings bedürfen derartige Ergebnisse einer Bestätigung und breiteren Anwendung, um Eingang in die klinische Routine finden zu können.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl, Differenzialzellbild, Laktat, zur Differenzialdiagnose, Quotientendiagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM) und OKB.

Diagnostisch entscheidend und Goldstandard: Zytomorphologie im Pappenheim-(May-Grünwald-Giemsa-)Präparat.

In besonderen Fällen empfohlen: Immunzytologie, Durchflusszytometrie, Tumormarker.

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

Zellzahl, Zelldifferenzierung

Bei der Meningeosis neoplastica können verschiedene Standardparameter pathologisch verändert sein, wie z. B. Gesamtzellzahl, Gesamteiweiß, Laktat, Ferritin, oligoklonale IgG-Banden (Jacobi et al. 1986; Kolodziej et al. 2014; Moldrich et al. 2010). Jedoch sind Veränderungen unspezifisch und müssen nicht unbedingt nachweisbar sein. Insbesondere schließt auch eine normale Gesamtzellzahl eine Meningeosis neoplastica keineswegs aus. Andererseits sind nur in ca. 4 % der Meningeosen sämtliche Basis-Liquorparameter normwertig (Pommel et al. 2013). Deshalb können Standard-Liquorparameter bei einer Meningeosis neoplastica pathologisch sein, dies ist aber nicht zwingend der Fall und differenzialdiagnostisch nicht wegweisend. Auch oligoklonales IgG kann, muss aber nicht nachweisbar sein. Deshalb bleibt die zytomorphologische Beurteilung die zentrale diagnostische Maßnahme zum Nachweis einer Meningeose (Wick et al. 2016).

Immunphänotypisierung

Immunphänotypisierungen von Liquorzellen sind grundsätzlich sowohl fluoreszenzmikroskopisch oder lichtmikroskopisch nach APAP-Visualisierung vorher gebundener spezifischer Ak als auch vor allem bei Leukozyten und hämatologischen Neoplasien durchflusszytometrisch möglich (Wick 2005a).

Während die mikroskopische Immunzytologie vor allem in der Neuropathologie zur Charakterisierung atypischer Zellen angewandt wird (Antigene z. B. CEA, Zytokeratine bei Karzinomen, NSE bei neuroendokrinen Tumoren, HMB 45 bei Melanomen etc. (Wick 2005a)) und kaum in Routinelaboren, hat die Durchflusszytometrie vor allem bei hämatologischen Erkrankungen breite Anwendung gefunden. Dabei können unreife oder aberrante Phänotypen bekannter systemischer Leukämien oder Lymphome nachgewiesen werden.

Besonders hoch ist das Risiko einer Meningeosis bei akuten Leukämien und hochmalignen Lymphomen; wenn bei einer derartigen bekannten Grunderkrankung die Blasten bereits morphologisch eindeutig erkennbar sind, erübrigt sich im Grunde eine weitere Diagnostik.

Problematisch sind nicht selten primäre ZNS-NHL (meist hochmaligne B-NHL) wegen ihrer niedrigen Zellzahl im Liquor und einer initialen Meningeosis-Wahrscheinlichkeit von nur 30 %.

Von besonderer Bedeutung ist die Abklärung unklarer lymphozytärer Liquorpleozytosen zur Unterscheidung von Meningeosis lymphomatosa und lymphozytärer Entzündung (Wick 2005a). Die wichtigste Untersuchung ist das Leichtkettenverhältnis der B-Zellen zum Nachweis der Monoklonalität bei den insgesamt häufigeren B-NHL. Entzündliche Liquores enthalten meist nur wenige B-Zellen; eine Meningeosis bei niedrigmalignen, peripheren T-NHL ist selten.

Eine Zusammenfassung verschiedener Kennzeichen von Lymphomzellen im Liquor ergibt Tabelle 7.a.1.

Tabelle 7.a.1: Immunologische Erkennungsmerkmale von Lymphomzellen

B-NHL	T-NHL
Prädominanz von B-Zellen	starke Abweichung der CD4/CD8-Ratio, hoher Anteil CD4 ⁺ CD8 ⁺ Zellen
Leichtkettenrestriktion (Monoklonalität) oder Fehlen von Leichtketten ggf. IgM-Synthese	Verlust von normalerweise exprimierten Antigenen (z. B. CD7, CD5)
Ko-Expression unreifer oder aberranter Antigene auf oder in B-Zellen (u. a. CD34, CD10, CD30, TdT, CD5)	Ko-Expression unreifer oder aberranter Antigene auf oder in T-Zellen (u. a. CD34, CD10, CD30, TdT, CD1a)

Humorale Marker

In zwei voneinander unabhängigen Studien wurde der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (*vascular endothelial growth factor*) VEGF als sensibler und spezifischer Parameter bei Meningeosis neoplastica beschrieben (Stockhammer et al. 2000). Das tumorassoziierte Antigen CEA kann bei Auswertung im IgA-Quotientendiagramm bei nachgewiesener lokaler CEA-Synthese einerseits zu einer erhöhten Sensitivität bei der Meningeosis carcinomatosa führen (Jacobi et al. 1986; Moldrich et al. 2010; Wick 2005b), andererseits aufgrund seiner hohen Spezifität bei atypischen Zellen unklarer Herkunft die Zuordnung zu einem Karzinom sichern helfen. Andere Tumormarker sind nicht ausreichend validiert oder im Falle von beta2-Mikroglobulin wegen mangelnder Spezifität nicht zur Unterscheidung von lymphozytären Entzündungen geeignet (Wick 2005b). Mit CXCL13 im Liquor steht ein weiterer humoraler Marker für die Differenzierung einer ZNS-Beteiligung bei einem Lymphom zur Verfügung (Mabray et al. 2016; Rubenstein et al. 2013; van Westrhenen et al. 2018). In einer Kohorte von 43 ZNS-Lymphom-Patienten berichteten die Autoren für erhöhte Liquor-CXCL13 (Cut-off > 103 pg/ml) eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 91 %, verglichen mit 44

Kontrollpatienten mit anderen Hirntumoren oder tumefaktiven Läsionen bei demyelinisierenden Erkrankungen (Mabray et al. 2016).

Liquorbefunde als prognostische Parameter

Eine zuverlässige prognostische Aussage auf Basis einzelner Parameter ist aufgrund der begrenzten Datenlage nicht evidenzbasiert möglich. In einer Publikation wird die LDH als ungünstiger prognostischer Parameter für den Verlauf bei Meningeosis neoplastica beschrieben (Cacho-Diaz et al. 2018). Allgemein ist davon auszugehen, dass eine Erhöhung von Gesamtzellzahl, Gesamteiweiß oder Laktat mit einer schlechteren Prognose einhergeht; eine hohe Zellzahl spricht für eine große Tumormasse im Liquorkompartiment.

Bedeutung bei Verlaufskontrollen (Wie ändern sich die Liquorparameter im Verlauf: spontan oder unter Therapie?)

Eine einmalige Punktion ohne zytologischen Nachweis maligner Zellen schließt eine Meningeose nicht sicher aus. Bei anhaltendem klinischem Verdacht sollten 1–2 weitere Punktionen im Abstand von wenigen Wochen erfolgen, um eine höhere diagnostische Sicherheit zu erzielen (Cacho-Diaz et al. 2018; Glantz et al. 1998; Prommel et al. 2013). Insbesondere bei geringer Zellzahl sollte ein großes Probenvolumen angestrebt werden. Dabei ist die diagnostische Sicherheit nicht nur von der Erfahrung des beurteilenden Zytologen abhängig, sondern auch von der Präanalytik und von der Art der Meningeose. So sind maligne Zellen nur bei fluider, nicht aber bei rein adhärenter Meningeose zu erwarten (Twijnstra et al. 1989). Bei hämatologischen Grunderkrankungen kann eine Immunphänotypisierung helfen, die Diagnose zu sichern, insbesondere bei bekanntem Antigenprofil der zugrunde liegenden Neoplasie.

Bei Ansprechen auf die Therapie sollten sich Gesamtzellzahl, Eiweiß und Laktat normalisieren. Eine komplette Sanierung von malignen Zellen ist eher bei hämatologischen Grunderkrankungen zu erwarten. Bei Karzinomen ist eine komplette zytologische Remission selten. Vielmehr bleiben selbst bei vergleichsweise günstigen Verläufen von über einem Jahr häufig vereinzelt Tumorzellen im Liquor nachweisbar. Im Falle erhöhter Tumormarker wie CEA, beta₂-Mikroglobulin oder beta-Glucuronidase bei Diagnosestellung können diese als Verlaufsparemeter hilfreich sein, wenngleich sich die Bestimmung im Verlauf nicht durchgesetzt hat (Twijnstra et al. 1989).

Fallstricke

Pathologisch veränderte Standardparameter können verschiedene Ursachen haben, für die die bekannten Differenzialdiagnosen infrage kommen. So kann eine erhöhte Gesamtzellzahl neben einer Reizpleozytose auch eine entzündliche Ursache haben. Dabei ist mittlerweile nicht nur an infektiöse Veränderungen zu denken, sondern auch an autoimmune Reaktionen unter modernen Immuntherapien, z. B. mit Checkpoint-Inhibitoren.

Zytomorphologische Differenzialdiagnosen der Meningeose mit potenziell falsch positiven Befunden beinhalten Veränderungen bei lymphozytären Meningitiden (Perske et al. 2010) wie auch Fehlbeurteilungen von Knorpelzellen, Siderophagen, Knochenmarks-Kontamination, mehrkernigen Riesenzellen oder „Siegelringzellen“ (rein morphologische Beschreibung; Vorkommen entweder als maligne Zellen v. a. bei Adenokarzinomen z. B. des Magens oder Ovars – andererseits können auch Makrophagen einen Siegelring-Aspekt zeigen).

Falsch negative Befunde können durch schlechte Zellpräparation, mangelnde Erfahrung des Untersuchers oder auch durch eine Lokalisation unter der Schädelkalotte bedingt sein, die sich noch nicht nach lumbal ausgebreitet hat. Im Zweifelsfall sind auch hier wiederholte Punktionen erforderlich.

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik bei Meningeosis neoplastica

Die Bestimmung von niedrigen Konzentrationen von Interleukin 10 war in einer Studie nicht geeignet zum Ausschluss einer Meningeosis lymphomatosa (Costopoulos et al. 2018). Dagegen erwiesen sich hohe IL10-Konzentrationen und der Quotient IL10/IL6 als hinweisend auf aggressivere Lymphomarten wie z. B. diffus-großzellige B-Zell-Lymphome. Eine weitere Studie fand erhöhte Konzentrationen von VEGF im Liquor von Patienten mit Meningeosis neoplastica (Stockhammer et al. 2000). Spezifische Profile freier Metalloproteasen im Liquor, detektiert mit dem „*proteolytic matrix activity assay*“ (Prama), waren in einer Pilotstudie mit einer Meningeosis neoplastica assoziiert. Bei Ansprechen auf eine intrathekale Chemotherapie verringerte sich die Nachweisbarkeit, sodass eine Nutzung zur Diagnostik und Therapiekontrolle möglich erscheint (Conrad et al. 2017). Keine dieser Methoden hat allerdings bislang Eingang in die allgemeine klinische Routine gefunden, sie sollten in weiteren Studien evaluiert werden.

8 Sonstiges

8.a Liquorfistel

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Zum qualitativen Nachweis, dass es sich bei einer wässrigen Probe um Liquor handelt, werden vor allem die liquoreigenen Proteine beta-Trace-Protein und beta2-Transferrin herangezogen. Die Bestimmung von Glukose in einer wässrigen Probe hat keine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität für den Nachweis einer Liquorfistel und gilt daher als obsolet (Mantur et al. 2011).

Welche Parameter sind relevant?

beta-Trace-Protein

beta2-Transferrin

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

Ob es sich bei einer wässrigen Flüssigkeit, die z. B. aus Nase, Ohr, einer Wunde oder Verletzung austritt, um Liquor handelt oder nicht, ist von besonderer Bedeutung, da ein unentdecktes Liquorleck in bis zu 20 % der Fälle zu einer bakteriellen Meningitis mit einer Letalität von 33 % führen kann (Daudia et al. 2007). Bei der Diagnostik wird zwischen Verfahren unterschieden, die qualitativ Liquor nachweisen, und solchen, die das Liquorleck lokalisieren. Beim qualitativen Nachweis von Liquor macht man sich zunutze, dass einige Proteine im Liquor in wesentlich höherer Konzentration vorkommen als in anderen Körperflüssigkeiten, zum Beispiel im Serum. Zu diesen sogenannten liquoreigenen Proteinen gehören neben beta-Trace-Protein, auch Prostaglandin-Synthase D genannt, beta2-Transferrin, Cystatin C und Transthyretin. Der Nachweis dieser Proteine oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts belegt die Anwesenheit von Liquor in der untersuchten Probe. Neben dem qualitativen Nachweis von Liquor spielt dann im nächsten Schritt die Lokalisation des Liquorlecks eine zentrale Rolle bei der Therapieplanung, zu der verschiedene bildgebende diagnostische Verfahren eingesetzt werden wie Dünnschicht-CT der Schädelbasis, MRT, Zisternographie, endoskopische Verfahren mit und ohne intrathekale Verabreichung von Fluoreszin (Borsetto et al. 2017; Vimala et al. 2016). An dieser Stelle sei auch auf die AWMF-Leitlinie 039/93 „Algorithmen für die Durchführung radiologischer Untersuchungen

der Kopf-Hals-Region“ verwiesen. Zum Vorgehen bei iatrogenen Liquorfisteln nach LP oder Spinalanästhesie nimmt die AWMF-Leitlinie 030-113 „Diagnostik und Therapie des postpunktionellen und spontanen Liquorunterdruck-Syndroms“ Stellung.

beta-Trace-Protein kann in einem einfachen nephelometrischen Verfahren bestimmt werden. 5 µl Liquor reichen aus, um innerhalb von 15 Minuten ein Ergebnis vorliegen zu haben. Serumwerte für beta-Trace-Protein schwanken zwischen 0,3 und 0,8 mg/l, während im Liquor Werte von 8,9 bis 29,2 mg/l gefunden werden (Petereit et al. 2001; Reiber et al. 2003). Die Interpretation des Ergebnisses kann im Einzelfall Schwierigkeiten bereiten, wenn beispielsweise Kontaminationen mit Flüssigkeiten vorliegen, die ebenfalls einen hohen beta-Trace-Wert aufweisen können, wie Endolymph, oder wenn im Rahmen einer Niereninsuffizienz die Serumwerte von beta-Trace erhöht sind (Melegos et al. 1999; Michel et al. 2005). Die Werte für beta-Trace im Serum und im Liquor liegen weit genug auseinander. Problematisch sind Liquor-/Serum-Gemische. Verschiedene Autoren haben Grenzwerte mit jeweils hoher Sensitivität und Spezifität in den jeweils untersuchten Kollektiven vorgeschlagen, die weit auseinanderliegen (Morell-Garcia et al. 2017; Petereit et al. 2001; Risch et al. 2005; Sampaio et al. 2009). In einer Metaanalyse wird als Cut-off für den Nachweis einer Liquorrhoe ein Wert von 1,1 mg/l vorgeschlagen (Bachmann-Harildstad 2008). Andere Autoren schlagen ergänzend komplizierte Algorithmen für einen Bereich zwischen 0,7 mg/l und 1,1 mg/l beta-Trace vor (Bernasconi et al. 2017; Meco and Oberascher 2004).

Transferrin kommt im Serum und im Liquor in unterschiedlichen Isoformen vor, sodass eine Bestimmung des Gesamtproteins nicht für die Diagnose einer Liquorfistel geeignet ist. Während im Liquor beta1- und beta2-Transferrin in annähernd gleicher Konzentration vorkommen, findet sich im Serum überwiegend beta1-Transferrin. Mit Hilfe von Gelelektrophorese und Westernblot-Technik werden die unterschiedlichen Isoformen des Transferrins aufgetrennt und sichtbar gemacht. Das Verfahren ist zeitaufwendig und kann nur qualitativ ausgewertet werden. 2 µl Probe reichen für die Untersuchung aus. Schwierigkeiten in der Abgrenzung gibt es, wenn Speichel in der zu untersuchenden Probe enthalten ist, da auch Speichel nachweislich beta2-Transferrin enthält. Auch Blutkontaminationen in geringer Konzentration (mehr als 1 %) machen die Detektion der typischen Liquorbanden unmöglich

(Görögh et al. 2005). Das ist im Falle posttraumatischer oder postoperativer Proben oft ein limitierendes Hindernis.

Cystatin C und Transthyretin eignen sich methodisch bedingt weniger für die Diagnostik eines Liquorlecks.

Bedeutung bei Verlaufskontrollen (Wie ändern sich die Liquorparameter im Verlauf: spontan oder unter Therapie?, opportunistische Infektionen)

Eine Normalisierung der Werte von beta-Trace-Protein und beta2-Transferrin zeigt einen erfolgreichen Verschluss des Liquorlecks an. Ein Rezidiv oder ein unvollständiger Verschluss der Liquorfistel führen zu persistierend erhöhten Werten von beta-Trace-Protein und beta2-Transferrin.

Fallstricke

Bei einigen Krankheitsbildern kommt es zu Veränderungen der liquoreigenen Proteine im Liquor oder Serum, sodass die Messung zu falsch positiven oder falsch negativen Resultaten führen kann. Insbesondere ist an dieser Stelle die Niereninsuffizienz zu erwähnen, die zu einer Erhöhung von beta-Trace-Protein im Serum führt (Melegos et al. 1999). Wird dieser Umstand nicht berücksichtigt, kann eine seröse Flüssigkeit unbekannten Ursprungs wegen des erhöhten beta-Trace-Proteins fälschlicherweise als Liquor fehlinterpretiert werden. Umgekehrt finden sich bei der Meningitis und beim Normaldruckhydrozephalus verminderte beta-Trace-Protein-Werte im Liquor, sodass eine Liquorfistel übersehen werden kann (Tumani et al. 1998).

Daneben enthalten bestimmte Körperflüssigkeiten ähnlich hohe Konzentrationen von beta-Trace wie Liquor. Dazu gehören die Peri- und Endolympe des Innenohrs (Michel et al. 2005). Auch in anderen Körperflüssigkeiten wurde beta-Trace nachgewiesen, so in der Tränenflüssigkeit, im Aszites und im Pleuraerguss (Dietzel et al. 2012).

Ausblick

An der Vereinfachung der Bestimmung von beta2-Transferrin durch Oxidation oder enzymatische Generierung von Aldehyd-Gruppen des im Serum vorkommenden Sialo-Transferrins, Mikromagnetisierung und magnetische Trennung vom Asialo-Transferrin im Liquor wird gearbeitet (Kwon et al. 2015).

Tabelle 8.a.1: Übersichtstabelle

Parameter	Normbereich in mg/l	Bemerkungen/ Besonderheiten
beta-Trace-Protein	Serum: 0,3 bis 0,9 Liquor: 8,9 bis 29,2 Cut-off: 1,1	Cave: Niereninsuffizienz, Endolymph-Fistel
beta-Transferrin	qualitativer Nachweis	Cave: Blutkontamination

8.b Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) / Pseudotumor cerebri

Kurze Zusammenfassung (inkl. „Was gibt es Neues?“)

Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) ist ein klinisch definiertes Syndrom, das mit dem Auftreten von Kopfschmerzen und einer Visusstörung assoziiert ist. Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinie „Idiopathische intrakranielle Hypertension“ (030/093) verwiesen. Als obligat werden Zeichen eines gesteigerten intrakraniellen Drucks bei Abwesenheit fokaler neurologischer Defizite und anderer Ursachen eines gesteigerten Hirndrucks gefordert (Friedman et al. 2013). Ein Liquoreröffnungsdruck > 250 mmH₂O bei Erwachsenen wird als beweisend angesehen. Für Patienten mit einem Eröffnungsdruck zwischen 200 und 250 mmH₂O wird das zusätzliche Auftreten mindestens eines der folgenden Kriterien für die Diagnose gefordert (Wall and Corbett 2014):

- Papillenödem
- pulssynchroner Tinnitus
- Hirnnervenausfall (HN VI)
- MRT-Kriterien: Empty-Sella oder CSF-Anreicherung im N. opticus

Von der idiopathischen intrakraniellen Hypertension (IIH) ist die sekundäre intrakranielle Hypertension (SIH) infolge einer gestörten Liquorzirkulation oder Resorption abzugrenzen. Ursächlich hierfür können andere Erkrankungen oder der Einfluss von Arzneimitteln sein.

Welche Parameter sind relevant?

Die standardisierte Untersuchung des Liquors sollte folgende Parameter umfassen:

- Zellzahl
- Differenzialzellbild
- Glukose-Quotient
- Laktat
- Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM)
- OKB
- Liquordruckmessung

Die Bestimmung der Liquorroutineparameter erfolgt zum Ausschluss einer symptomatischen Ursache. Die Diagnose einer IIH setzt unauffällige biochemische und zytologische Parameter voraus.

Der Nachweis eines gesteigerten Liquordrucks ist für die Diagnose essenziell, die Druckmessung des Liquors daher die obligate Untersuchungsmethode. Sollte sich bei der Einzelmessung kein erhöhter Eröffnungsdruck nachweisen lassen, wird das kontinuierliche Druckmonitoring zum Nachweis von B- und Plateau-Wellen gefordert (Toma et al. 2010; Warden et al. 2011).

Die Durchführung der LP in seitlich liegender Haltung wurde in den meisten Untersuchungen zur diagnostischen Sicherheit des Liquoreröffnungsdrucks benutzt. Zwischen liegender und sitzender Haltung findet sich nach Abel ein Unterschied von 1,2 cm H₂O (Abel et al. 2014).

Die Liquordruckanalyse bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 1 und 18 Jahren zeigte einen Zusammenhang des Eröffnungsdrucks (ED) mit dem Auftreten eines Papillenödems. Ein ED von 280 mmH₂O trat bei 97,6 % (40/41) Probanden mit Papillenödem, aber nur bei 4,8 % (2/41) ohne Papillenödem auf (Avery et al. 2011). Bei Erwachsenen fand sich in einer kleineren Fallserie bei 38 % (5/13) der Patienten kein Papillenödem trotz erhöhten Eröffnungsdrucks und erhöhten monitorierten Liquordrucks (Bridges and Raslan 2018).

Liquordruck: > 250 mmH₂O in Seitenlage (Avery et al. 2010)

Von verschiedenen Autoren wird die Differenzierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht empfohlen:

BMI < 30: > 200 mmH₂O

BMI > 30: > 250 mmH₂O

In besonderen Fällen empfohlen: Bei unauffälligem Befund wird in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik die kontinuierliche Druckmessung empfohlen.

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

In einer prospektiven Untersuchung an 354 Erwachsenen mit neurologischen Krankheitsbildern (ausgeschlossen waren Patienten mit Erkrankungen, die mit einem erhöhten (Papillenödem, Kopfschmerz, Tinnitus, zerebrale Raumforderung) oder erniedrigten (Kopfschmerz) intrakraniellen Druck verbunden sind), fand sich ein medianer ED von 170 mmH₂O (Bereich: 90–280 mmH₂O). Die Perzentilenwerte betrugen: 2,5 Perzentile: 100 mmH₂O und 97,5 Perzentile: 250 mmH₂O. Die Untersuchungen erfolgten mit 20 und 22 Gauge Quincke-Nadeln (Whiteley et al. 2006) (siehe Tabelle 8.b.1). Die Korrelation des Liquordrucks mit dem BMI ist umstritten (Corbett and Mehta 1983; Friedman et al. 2014; Whiteley et al. 2006), es besteht kein Zusammenhang mit dem Alter oder Geschlecht (Whiteley et al. 2006). Innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls finden sich erhebliche Überschneidungen des ED innerhalb der 4 BMI-Klassen. Diese Ergebnisse bestätigen sich in anderen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Liquordruck.

Der Proteingehalt des Liquors korreliert invers mit dem gemessenen Eröffnungsdruck (Berezovsky et al. 2017). Bei Patienten mit IIH finden sich Erhöhungen des Aquaporin-4 und Leptin, nicht jedoch des Aquaporin-1 und Retinol binding Protein 4 (Ball et al. 2009; Doppler et al. 2016). Die Ergebnisse sind bisher nicht repliziert, eine Hochregulation des Aquaporin-4-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (Kerty et al. 2013).

In einer 2015 publizierten Studie wiesen Patienten mit IIH in 30 % OKB auf, mit einer Erhöhung der inflammatorischen Zytokine IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-12, IL-17 im Serum und Liquor (Altiokka-Uzun et al. 2015). Zudem zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von OKB und der Visusschädigung (Altiokka-Uzun et al. 2015).

Regulationsstörungen weiterer Proteine wurden in kleineren Fallserien nachgewiesen (n = 36), ihre diagnostische oder ätiologische Bedeutung ist unklar (Brettschneider et al. 2011).

Zu den hochregulierten Proteinen zählen: sterol regulatory element-binding protein 1, zinc-alpha-2-glycoprotein, immunoglobulin heavy constant alpha 1 [IGHA1], alpha-1-antitrypsin [SERPINA1], serotransferrin, haptoglobin, zu den

erniedrigten: hemopexin, angiotensinogen, vitamin-D-binding protein, transthyretin (Brettschneider et al. 2011).

Tabelle 8.b.1: Liquordruckbefunde in Abhängigkeit von LP-Nadeldurchmesser

Autor	Probanden (n)	Population	Nadel	Median	SD	Range	2,5	97,5
mmH ₂ O								
(Gilland et al. 1974)	31	Studenten, gesund	22 und 26 G	145 (22G) 157 (26G)	37 (22G); 36 (26G)	85–230 (22G); 80–240 (26G)	40 (22G); 50 (26G)	250 (22G); 260 (26G)
(Whiteley et al. 2006)	354	neurologische Erkrankungen ohne Hirndruck	20 und 22 G, Quincke	170		90–280	100	250

Zusammenfassend kann die routinemäßige Bestimmung inflammatorischer Zytokine oder anderer Proteine nicht empfohlen werden, mit der Ausnahme, andere entzündliche Erkrankungen auszuschließen, für welche diese einen diagnostischen Stellenwert besitzen (z. B. sIL2-R bei der Sarkoidose).

Bedeutung bei Verlaufskontrollen (Wie ändern sich die Liquorparameter im Verlauf: spontan oder unter Therapie?, opportunistische Infektionen)

Die Liquorentnahme führt zu einem symptomatischen Effekt bei einem Teil der Patienten. Wiederholte Punktionen aus therapeutischen Erwägungen werden von den Patienten meist nicht toleriert, der Effekt ist in Studien nicht untersucht. Verlaufskontrollen der Liquordruckmessung unter Therapie sind sinnvoll, sie sollten von Visusmessungen und augenärztlichen Untersuchungen begleitet werden.

Fallstricke

Normwerte des Liquordrucks basieren auf dem sogenannten Eröffnungsdruck. Die Druckmessung sollte der Liquorentnahme deshalb vorangestellt werden. Eine zügige Durchführung ist zu empfehlen. Nach Entnahme einer diagnostischen Liquorprobe ist keine valide Messung möglich. Die Abnahme von 20 ml Liquor führt in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Liquorentnahme zu einem Druckabfall von 92 mmH₂O (5 ml/min) bis zu 52 mmH₂O (1 ml/min).

9 Versorgungskoordination

Lumbalpunktionen können ambulant oder stationär erfolgen. Entscheidend ist die individuelle Einschätzung des durchführenden Arztes, der Aspekte wie Schwere des Krankheitsbilds, Schwierigkeit der Punktion, Komorbiditäten des Patienten, aber auch den Patientenwunsch und die Verfügbarkeit einer zeitnah durchführbaren, qualifizierten Liquoranalytik und Liquorbefundung miteinschließt.

10 Redaktionskomitee

Dr. Andreas Gerritzen, MVZ, Medizinisches Labor Bremen GmbH, Haferwende 12, 28357 Bremen

Dr. rer. nat. Catharina C. Groß, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert Schweitzer Campus 1, 48149 Münster

Dr. rer. nat. André Huss, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm

Prof. Dr. Stefan Isenmann, St. Josef Krankenhaus Abt. Neurologie, Asberger Str. 4, 47441 Moers

Priv. Doz. Dr. Sarah Jesse, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm

Prof. Dr. Michael Khalil, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 22, A-8036 Graz

Priv. Doz. Dr. Jan Lewerenz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm

Priv. Doz. Dr. Frank Leypoldt, Institut für Klinische Chemie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel

Priv. Doz. Dr. Nico Melzer, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert Schweitzer Campus 1, 48149 Münster