

# Silamed 2022

Diagnostik bei neurologischen Erkrankungen

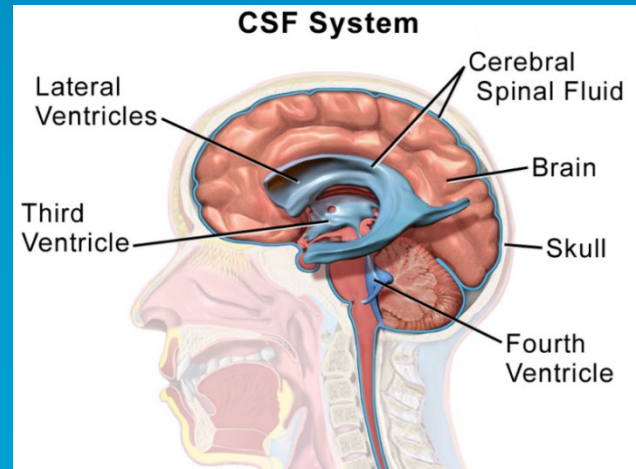
## Liquordiagnostik

28.4.2022

Dr. med. Dr. phil II Elsbeth Probst

Klinik für Immunologie

Leiterin Diagnostiklabor



# Lernziele

- Liquor: Bildung, Kreislauf
- Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schranke
- Liquorpunktion
- Liquor: Basisprogramm
- Reiber-Diagramm
- IEF: isoelektrische Fokussierung
- ASI: AK-Spezifitätsindex
- MRZ-Reaktion
- neurologische Autoantikörper: Wirkweise

# Was ist Liquor?

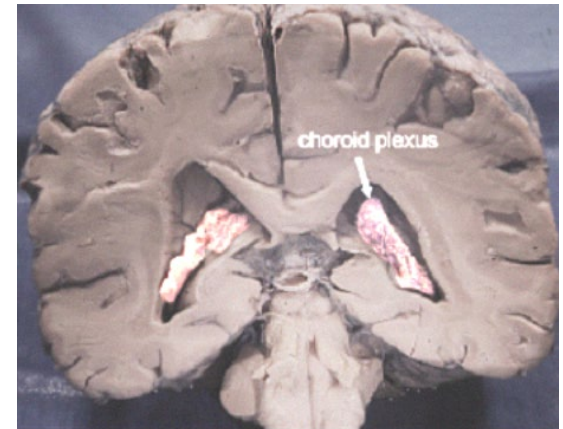
- Kurz für Liquor cerebrospinalis = Hirnrückenmarks-Flüssigkeit
- Ultrafiltrat des Blutes
- ca. 150 ml

Funktionen:

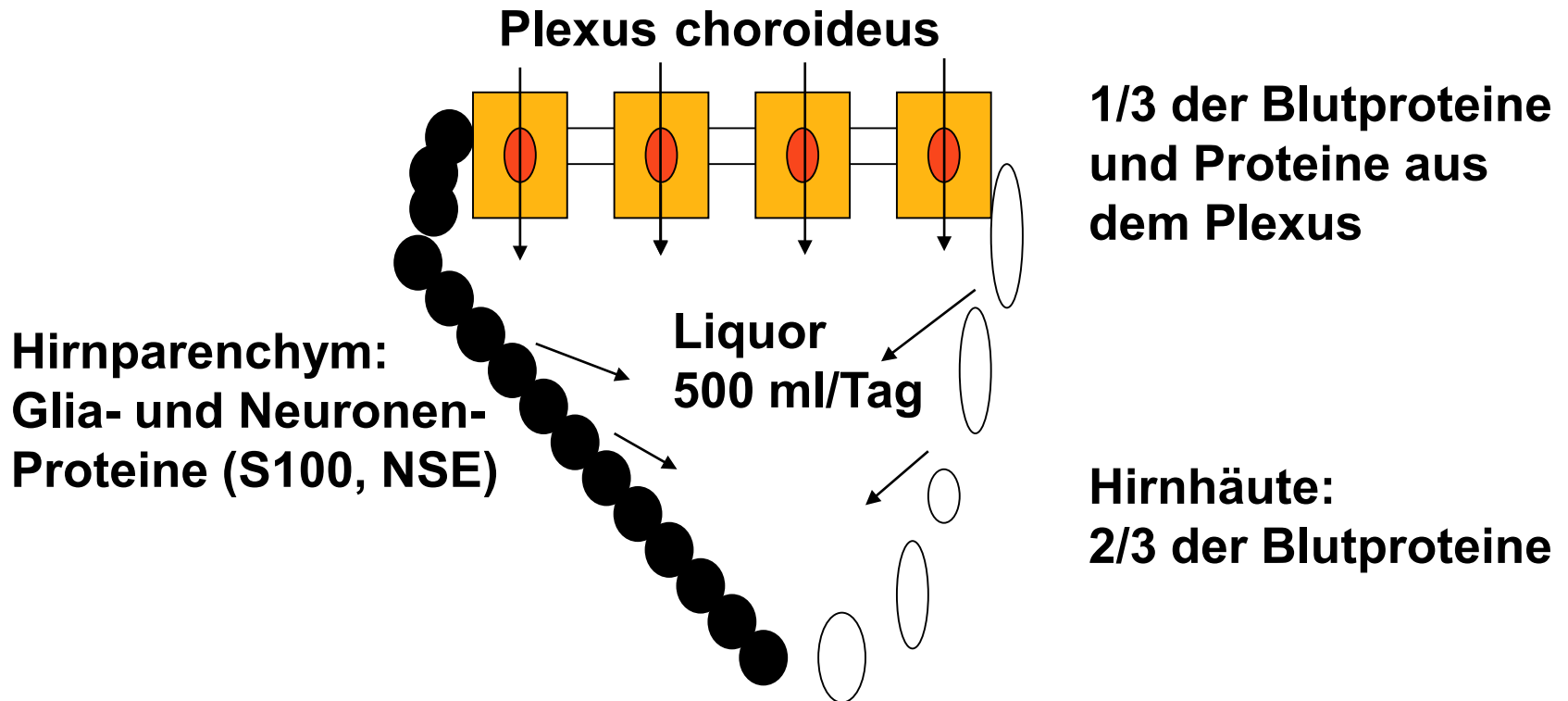
- Schutz des Gehirns
- Abtransport von Substanzen ins venöse Blut

Produktion im Plexus choroideus  
in den Seitenventrikeln und  
im 3. und 4. Ventrikel

In 24 h wird der Liquor etwa 4x erneuert.



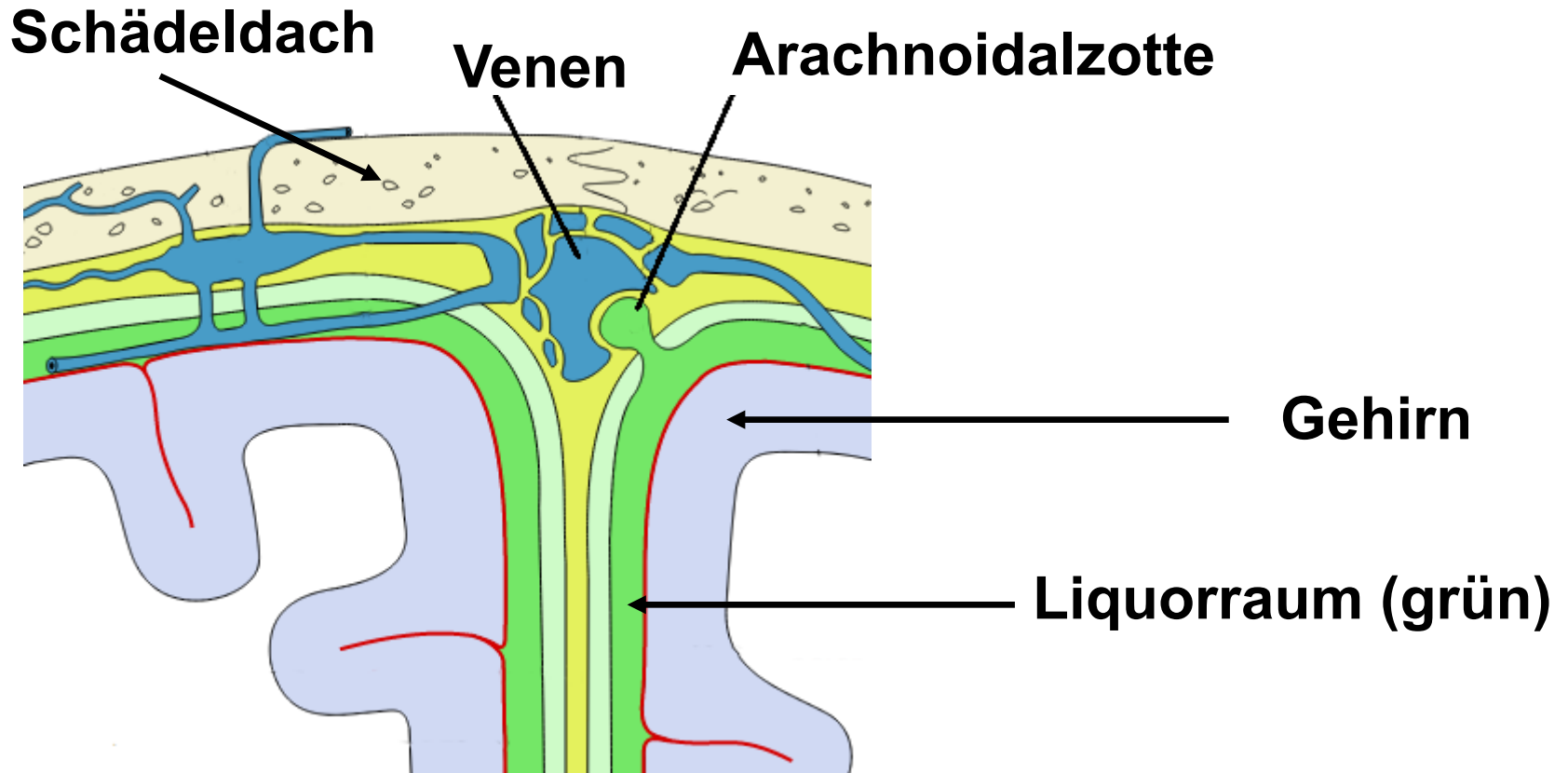
# Quellen der Liquorproteine



# Liquorresorption

- Die treibende Kraft für den den Liquorfluss ist die Druckdifferenz zwischen dem arteriellen und dem venösen Blut
- Zilien auf den Oberflächenzellen der Ventrikel fördern den Fluss
- Durch die Arachnoidalzotten wird der Liquor ins venöse Blut zurückgeführt.
- Arachnoidalzotten gibt es oben in der Mitte des Schädels und beim Rückenmark.

# Liquorresorption

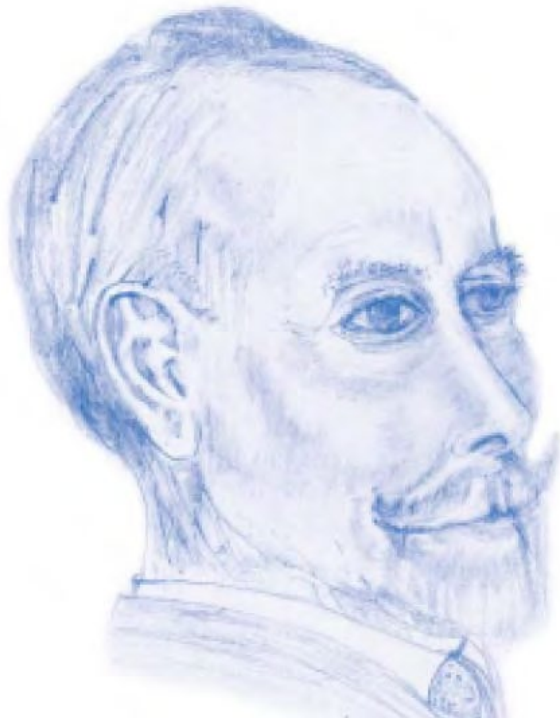


# Wann wird der Liquor pathologisch?

→ **Pathologie im Liquor nur erfassbar,  
wenn Liquor vom Ort der Läsion  
in den Lumbalsack fließt!!!**

- Prozesse oben am Gehirn nicht erfassbar
- Prozesse nahe der Ventrikel und im Rückenmark erkennbar
- nur Prozesse nahe des Liquorraumes (ca. 3 cm)

# Geschichte der Lumbalpunktion



Heinrich Iräneus Quincke  
(1842 bis 1922)  
erste Lumbalpunktion  
bei einem Kind mit  
Hydrocephalus (1891)



# Hydrocephalus



Abflussstörung des Liquors →  
Ausweitung der Liquorräume →  
Vergrößerung des Kopfes (nur bei  
Kindern) und Schädigung des  
Gehirns durch den Druck

Quelle: [airahospital.org](http://airahospital.org)

# Liquorentnahmeorte

Von oben nach unten:

- Ventrikelpunktion
- Subokzipitalpunktion
- **Lumbalpunktion:** am üblichsten



Achtung: Normwerte für verschiedene Parameter abhängig vom Entnahmeort!

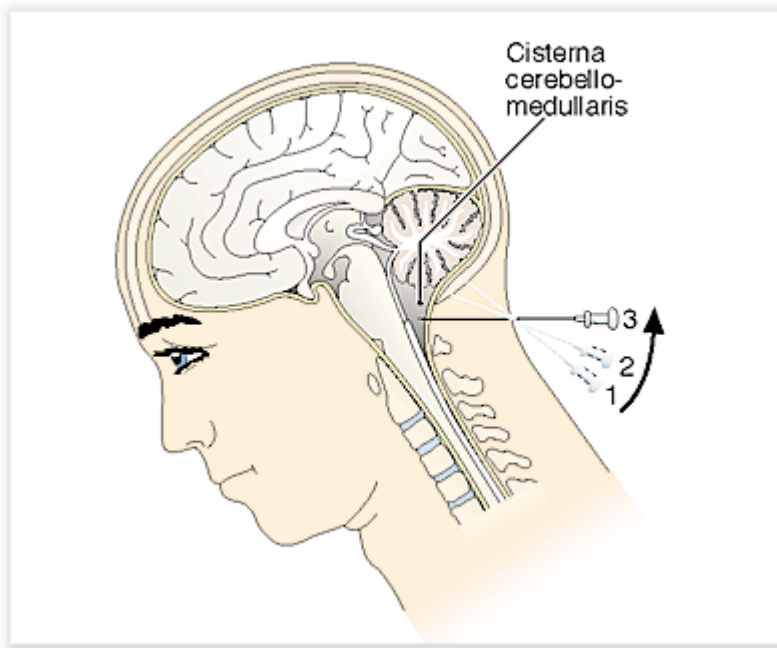
# Ventrikelpunktion



Durchführung durch den Neurochirurgen vorwiegend im Rahmen von Hirnoperationen.

[http://www.aphs.ch/d/wiki\\_doc/pages/media/Brain1.jpg](http://www.aphs.ch/d/wiki_doc/pages/media/Brain1.jpg)

# Subokzipitalpunktion



Beim Menschen heute nur noch selten durchgeführt.

Indikation: Verschluss der Liquorräume im Bereich der Wirbelsäule

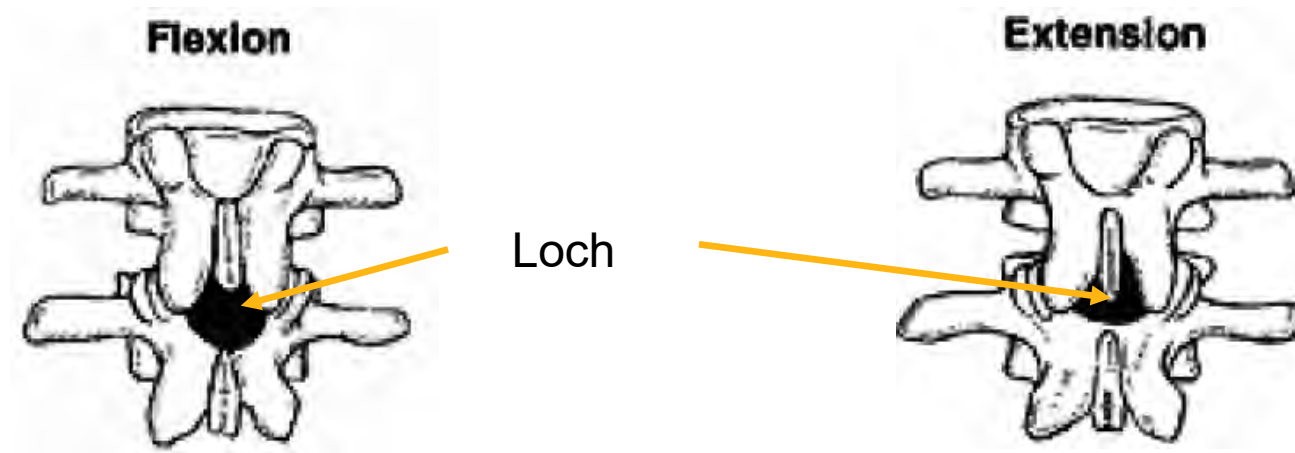
# Lumbalpunktion

Wichtig ist eine gute Vorbereitung!



- Röhrchen bereit
- Formulare ausgefüllt
- Patient in guter Position

# Punktion bei gebeugter Wirbelsäule

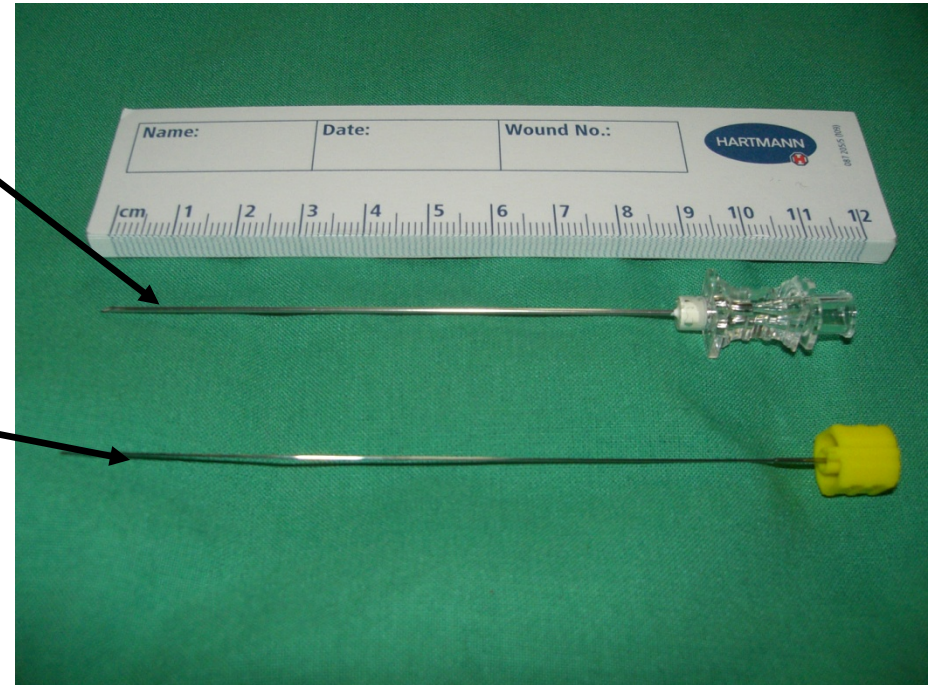


**Durch die Beugung wird das Loch  
zwischen den Wirbelfortsätzen grösser.**

# Nadel für die Lumbalpunktion

**Kanüle mit Hohlraum**

**Nadel, die den Hohlraum beim Stechen ausfüllt und dann herausgezogen wird, damit der Liquor heraustropfen kann**



# Lumbalpunktion





# Gründe für eine LP

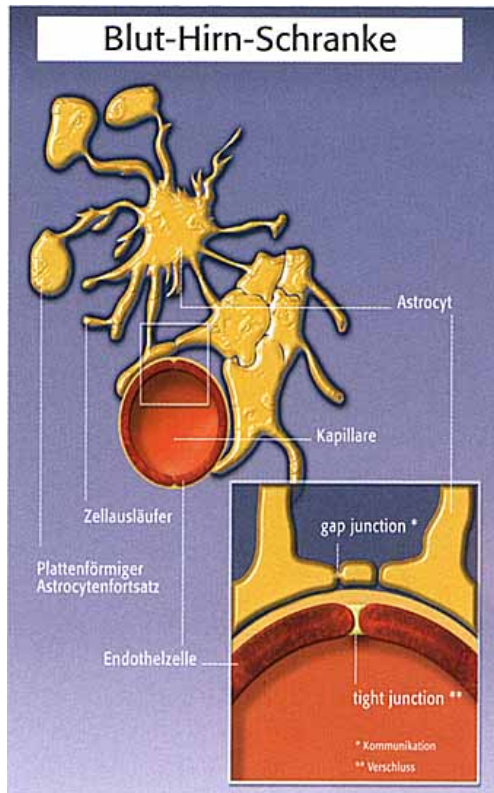
- V.a. und Differenzierung einer entzündlichen ZNS-Erkrankung: infektiös oder autoimmun
- V.a. Ableger eines Tumors
- Hirnblutung
- Demenzabklärung
- Epilepsien
- Druckentlastung
- Intrathekale Gabe von Medikamenten (in den Liquorraum)

Wann ist Vorsicht geboten?

- Hoher Druck im Gehirn: Einklemmungsgefahr des Gehirns beim Ausgang des Schädels!
- Lokale Entzündung an der Punktionsstelle
- Gerinnungsstörung: vorher korrigieren!

Menge: 8-10 ml, max. 15 ml (Achtung: Kopfschmerzen)

# Blut-Hirn-Schranke



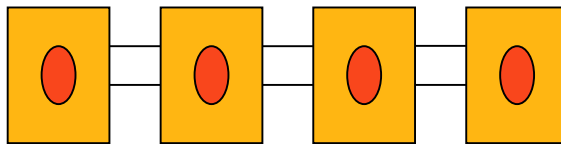
Quelle: [www.uniheidelberg.de](http://www.uniheidelberg.de)

- trennt das Blut vom Nervengewebe
- Übertritt von Substanzen aus dem Blut ins Gehirn
- abhängig von der Fettlöslichkeit der Substanzen
- Schutz des ZNS vor Giften
- wichtig bei der Gabe von Medikamenten
- diagnostisch nicht relevant

# Blut-Liquor-Schranke

- Übertritt von Substanzen aus dem Blut in den Liquor
- relevant für die Liquordiagnostik
- abhängig von der Grösse des Moleküls
- Transporter für wichtige Substanzen

Blut in gefensterten Kapillaren



Liquor

Plexusepithel:  
Kontrollierte Produktion  
des Liquors

# Präanalytik



Zeitkritisch sind:

- Zellzahl und Differenzierung innert 1-2 h, Zellen im Liquor degenerieren rasch! (wenig Pufferung)
- Mikrobiologische Untersuchungen: 30 Min.

Lagerung bei 4°C für die meisten anderen Analysen unproblematisch.

Parallele Abnahme von Blut und Liquor für fast alle Analysen notwendig. Eine Ausnahme sind Parameter, die vorwiegend aus dem ZNS stammen (Demenzmarker) oder deren Wert unabhängig vom Serumwert (Laktat) ist.

**Polypropylenröhrchen**, nicht Polycarbonat- und Glasröhrchen wegen der Adsorption von Proteinen.

# Präanalytik für Mikrobiologie

- Sterile Entnahme des Liquors
- Unzentrifugiert, da Bakterien durch Zentrifugation entfernt werden können
- Transport rasch und bei Körpertemperatur
- Kein Luftkontakt für die Anzucht von Anärobiern

Zudem gilt:

- Ev. mehrere Untersuchungen notwendig, z.B. bei Tuberkulose
- PCR oft nur zu Beginn positiv, später nur noch Nachweis von AK möglich, z.B. Herpes-Viren
- Achtung: ganz frühe Meningokokkensepsis: Anzucht schon möglich, Gramfärbung aber noch negativ und Liquor noch unauffällig

# Basisprogramm

Bei jeder LP durchzuführen:

- Aussehen des Liquors
- Zellzahl und Differenzierung
- Gesamtprotein
- Laktat und ev. Glukose

# Aussehen des Liquors

Normalerweise:

- farblos und wasserklar



Pathologisches Aussehen:

- trüb: eitrige Meningitis, ab ca. 1000 Zellen/ $\mu$ l
- xanthochrom (gelblich): Blutung (älter als 1 Tag), Ikterus
- blutig: Blut bei der Punktion in den Liquor übergetreten oder ganz frische Blutung im Gehirn



Xanthochromer Liquor

# Zellzahl (ZZ)

Referenzwerte: überwiegend T-Lymphozyten

- <5 Zellen/ $\mu\text{l}$  (oder Mpt/l, Mega-Partikel pro Liter) im Lumballiquor
- <3 Zellen/ $\mu\text{l}$  subokzipital und ventrikulär

Achtung:

- Höhere Werte bei Neu- und Frühgeborenen (ca. <15)
- Blutbeimengung verfälscht die Werte
- Korrektur bei Blutbeimengung: 1-2 Lc/ $\mu\text{l}$  pro 1000 Ec/ $\mu\text{l}$  oder mit den Werten des Hämatogramms

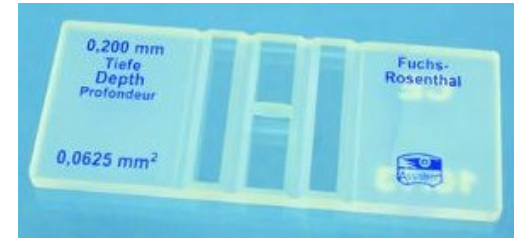


$$ZZ_{\text{korrigiert}} = ZZ_{\text{gezählt}} - EC_{\text{Liquor}} \times LC_{\text{Blut}} / EC_{\text{Blut}}$$

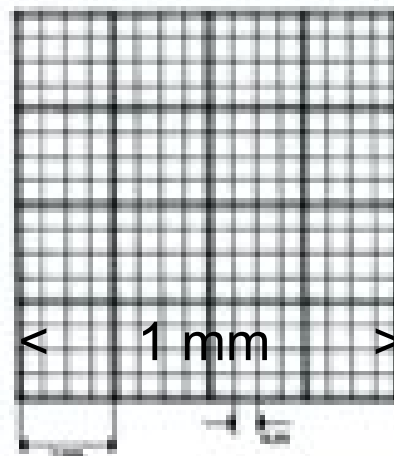
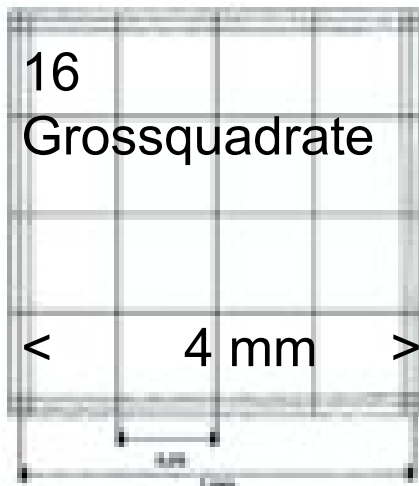
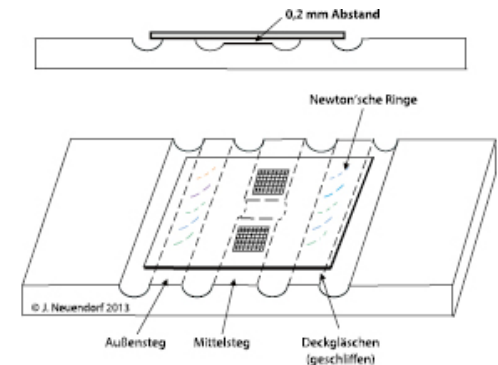


# Bestimmung der Zellzahl

Fuchs-Rosenthal-Zählkammer:  
(Inhalt 3,2  $\mu\text{l}$ , grösser als Neubauer-Zählkammer)

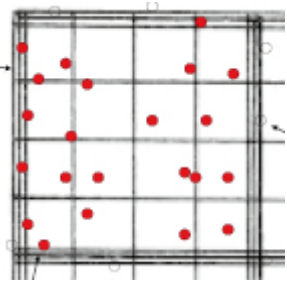


Lyse der Erythrozyten mit Essigsäure,  
ev. Anfärbung der Leukozyten  
Einfüllen des Liquors



16 Kleinstquadrate pro  
Grossquadrat

# Auszählen der Zellen



Zählen der Zellen in mind.  
5 Grossquadraten: Summe =  $ZZ/\mu\text{l}$   
(weil 16 Grossquadrate  $3,2 \mu\text{l}$  sind)

Genauigkeit?

Für einen VK (Variationskoeffizient) von	1%	5%	10%	20%*
müssen mind. so viele Zellen ausgezählt werden	10'000	400	100	25

\* Quellenangabe: [https://www.sysmex.ch/fileadmin/media/f114/Xtra/Themenblaetter/Liquor\\_-\\_Xtra\\_Schweiz\\_Dezember\\_2009.pdf](https://www.sysmex.ch/fileadmin/media/f114/Xtra/Themenblaetter/Liquor_-_Xtra_Schweiz_Dezember_2009.pdf)

# ZZ mit Hämatologie-Analyzern

- Geräte mit einem **Body Fluid Modus**, z.B. Sysmex XN
- Volumen ca. 10 Mikroliter
- Bestimmung der Anzahl der kernhaltigen Zellen
- Einteilung in mononukleär und polynukleär
- Warnhinweise für abnormale Zellen
- Es gibt Labors, die die Zellzahl bei Zahlen zwischen 5 und 50/ $\mu$ l manuell nachzählen.

Hinweis:

Die deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt immer noch die Auszählung in der Kammer als Referenzmethode:

[https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030141\\_LL\\_Lumbalpunktion\\_und\\_Liquordiagnostik\\_2019.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030141_LL_Lumbalpunktion_und_Liquordiagnostik_2019.pdf)

# Pleozytose

Definition: **Erhöhung der Zellzahl**

Vorkommen:

- Akute Infektionen: viral (ganz akut  $>1000/\mu\text{l}$  möglich, nachher  $<1000/\mu\text{l}$ ) oder bakteriell (bis  $20'000/\mu\text{l}$ )
- Chronische Infektionen: Neurolyues, HIV-Enzephalitis
- Autoimmunerkrankungen: Multiple Sklerose
- Unfälle, auch nach Lumbalpunktion
- Tumore
- Blutungen

# Liquorzytologie

- Abklärung entzündlicher ZNS-Erkrankungen
- Blutungen in die Liquorräume
- Bösartige Zellen

Auch bei normaler Zellzahl indiziert  
(Tumorzellen, Mikroblutungen).

Woher stammen die Zellen im Liquor?

- Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten aus dem Blut

Menge: 2 ml, bei Frage nach Tumorzellen 10 ml

# Präparate für die Routinediagnostik

- Zytozentrifugen
  - Vorteil: Ausbeute gut (25%)
  - Liquorüberstand geht nicht verloren
  - Nachteil: Zellen ev. deformiert



## Färbungen:

- Pappenheim: Kern violett, Zytoplasma blau-rot
- Gram bei bakterieller Meningitis
- Ziehl-Neelsen bei V.a. Tuberkulose
- (Berliner-Blau zum Nachweis von Blutungen)

# Welche Zellen finden wir im normalen Liquor?

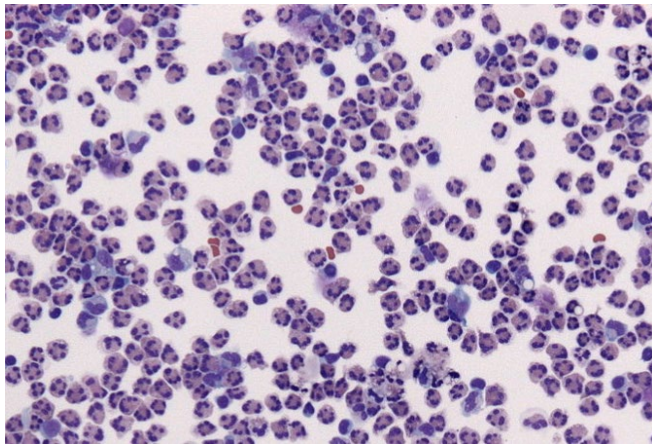
Vor allem Lymphozyten, einige Monozyten

Neugeborene bis 3 Monate:

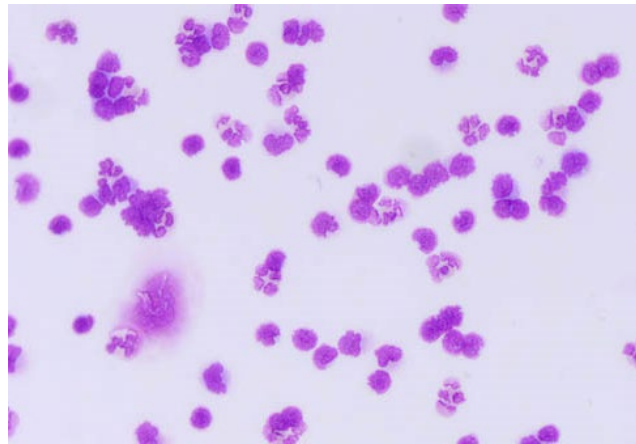
- mehr Monozyten
- Kurz nach der Geburt oft Zeichen einer Blutung inkl. Normoblasten

# Zellbild bei Infekten

- Massive Erhöhung bei bakteriellen Infekten (100-10'000/ $\mu$ l)
- Mässige Erhöhung bei viralen Infekten (10-500/ $\mu$ l)



Neutrophile Granulozyten  
bei bakterieller Meningitis



Mononukleäre Zellen  
bei viraler Meningitis

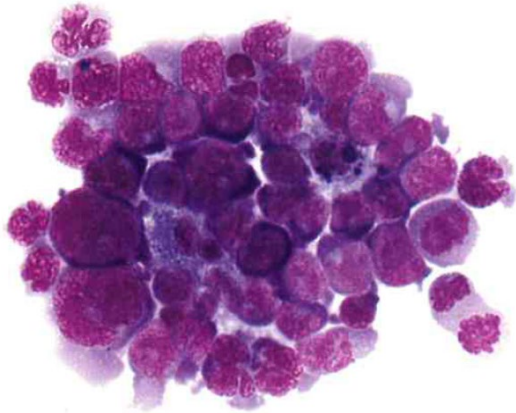


# Kriterien für Tumorzellen

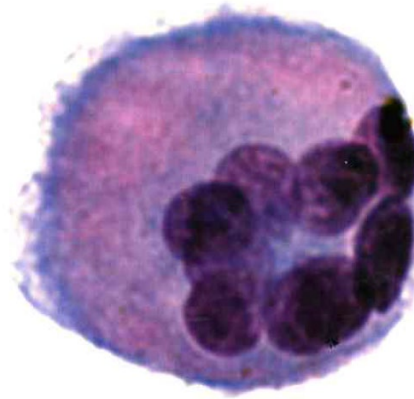
- Zellen in Grösse und Form variabel
- Kerne: oft stark gefärbt, vielkernig, viele Nukleoli, Absprengsel vom Kern
- Pathologische Mitosen
- Zytoplasma oft basophil wegen der gesteigerten Proteinsynthese (mRNA, tRNA)
- Verhältnis Kern-Plasma zugunsten des Kerns verschoben
- Zellverbände

Bei Verdacht auf einen Tumor sollen noch ungefärbte Präparate für eventuelle immunzytologische Untersuchungen angefertigt werden.

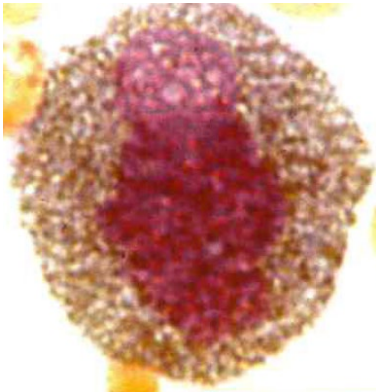
# Tumorzellen



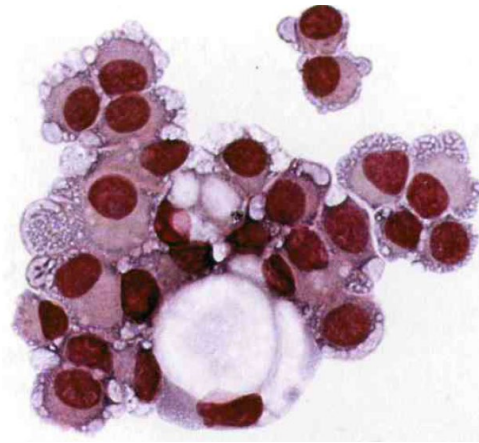
Astrozytom Grad III



Plexuskarzinom



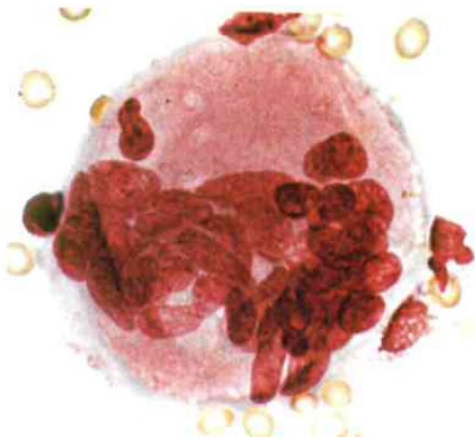
Malignes Melanom



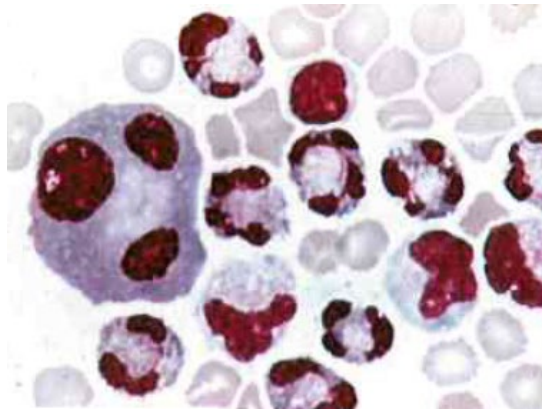
Mammakarzinom

# Abnorme Zellen bei Infekten

Liquorzytologie braucht Erfahrung: Tumorzellen oder Infekt?



Langhans'sche Riesenzelle  
bei Tuberkulose



Riesenzelle  
bei viraler Meningitis

# Phagozyten (Fresszellen)

Monozyten und Makrophagen können phagozytieren:

- Erythrophagen: Erythrozyten
- Lipophagen: Lipide
- Leukophagen: Leukozyten
- Bakteriophagen: Bakterien
- Multipotente Phagozyten: verschiedene Dinge

# Intrakranielle Blutung

Nach 8 h:

**Erythrophagen mit Ec**, dann Abbau des Hb → Vakuolen

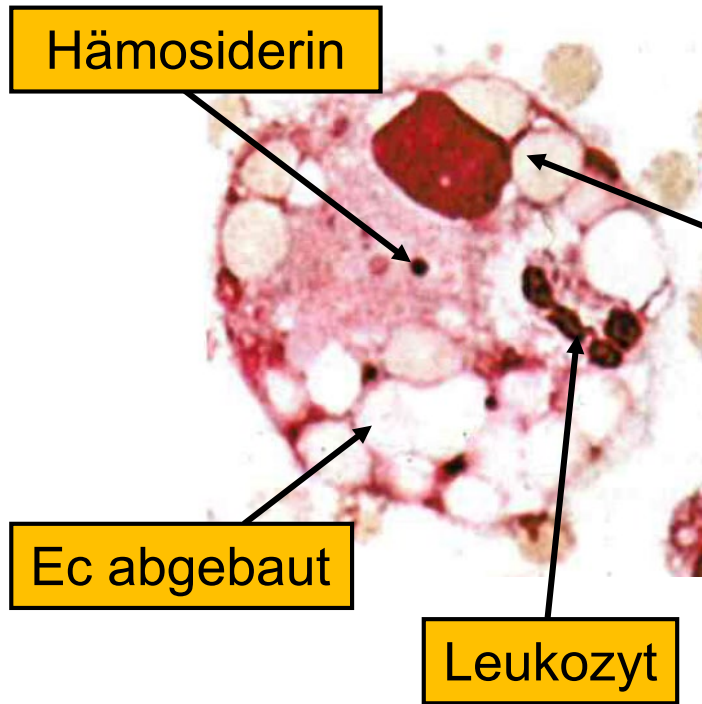
Nach 4 Tagen bis Monate danach:

**Hämosiderophagen**: eisenhaltige braun-schwarze Granula, auch extrazellulär

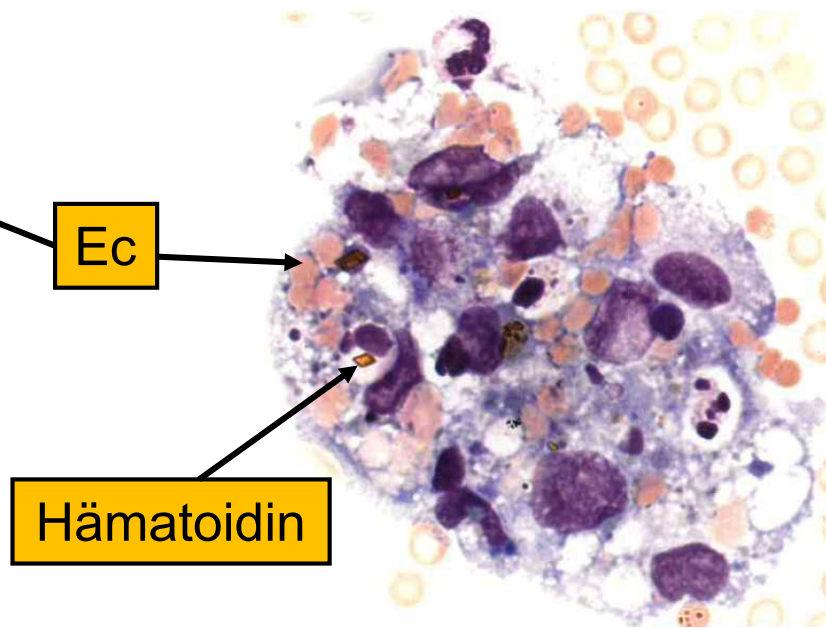
Nach 8 Tagen:

**Hämatoidin** (eisenfrei, identisch mit Bilirubin),  
intra- oder extrazellulär

# Intrakranielle Blutung



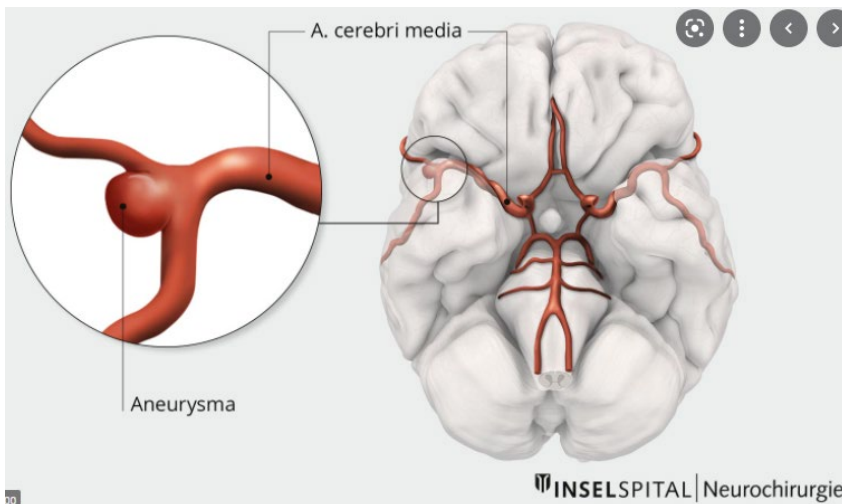
Makrophage mit Ec, Granulozyt und Hämosiderin



Makrophagenverband mit Ec und Hämatoidin

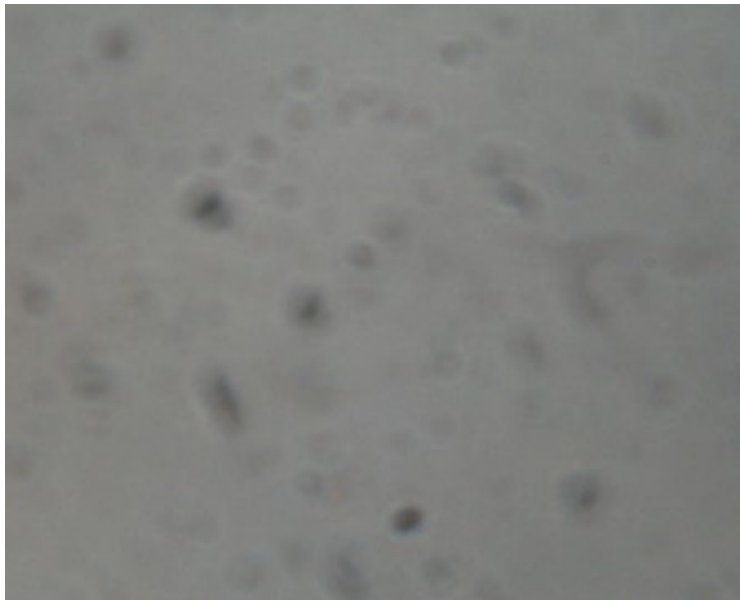
# Warum ist es wichtig, dass wir ganz kleine Blutungen entdecken?

- Viele Leute haben Ausstülpungen der Arterien, sogenannte Aneurysmen.
- Oft zuerst nur Mikroblutungen, die man im MRI nicht sieht, aber Kopfschmerzen machen.
- Blutung in diesem Fall nur im Liquor sichtbar.
- Operation rasch, bevor das Aneurysma platzt.



# Artefakte in der Liquorzytologie

- Staub im Mikroskop, Fasern im Präparat
- Artificielle Blutung
- Aspiration von Zellen des Knochenmarks, der Haut oder des Knorpels bei der Punktion





# Gesamtprotein

Referenzwert: 150-500 mg/l

Verfahren:

- Turbidimetrie nach Fällung der Proteine mit Säuren oder Salzlösungen
- Photometrische Messung von Komplexen aus Farbstoff und Protein

In beiden Fällen Vergleich mit Standardkurven

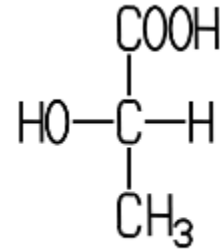
Problem:

Die Reagenzien unterschiedlicher Methoden reagieren unterschiedlich mit den einzelnen Proteinen, so dass die Ergebnisse bei verschobenem Eiweissprofil nicht gut vergleichbar sind.

Bedeutung des Gesamteiweisswertes:

- Notfalldiagnostik bei Frage nach akuter bakterieller Meningitis, wenn Albumin und Immunglobuline nicht sofort verfügbar sind
- Plausibilitätskontrolle: Summe von Albumin, IgG, IgA und IgM darf nicht grösser sein als das Gesamtprotein, darf aber auch nicht viel kleiner sein

# Laktat (Milchsäure)



L(+)-Milchsäure

Normal: <2.1 mmol/l, meist gegenläufig zur Glukose

Fluoridröhrchen: verhindert Produktion aus Glukose

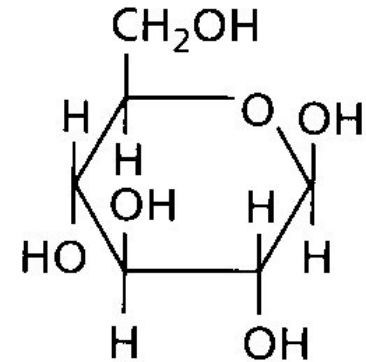
Vorteil gegenüber Glukose:

kein Vergleich mit dem Serum notwendig, sensitiver

Erhöht bei:

- bakteriellen Infekten, vor allem Tuberkulose
- Tumorzellen im Liquor

# Glukose

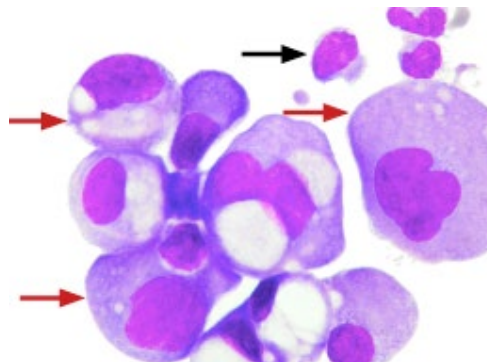
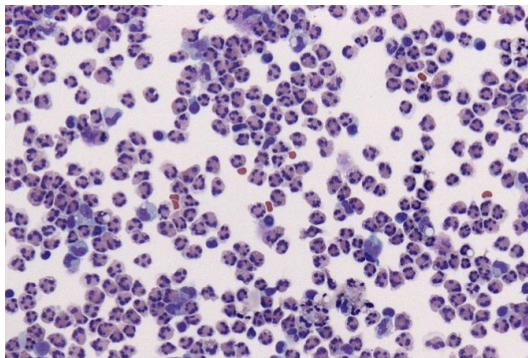


Normal: 60% des Blutspiegels

Fluoridröhrchen: verhindert Abbau der Glukose

Erniedrigt durch Abbau bei:

- bakteriellen Infekten, vor allem Tuberkulose
- Tumorzellen im Liquor



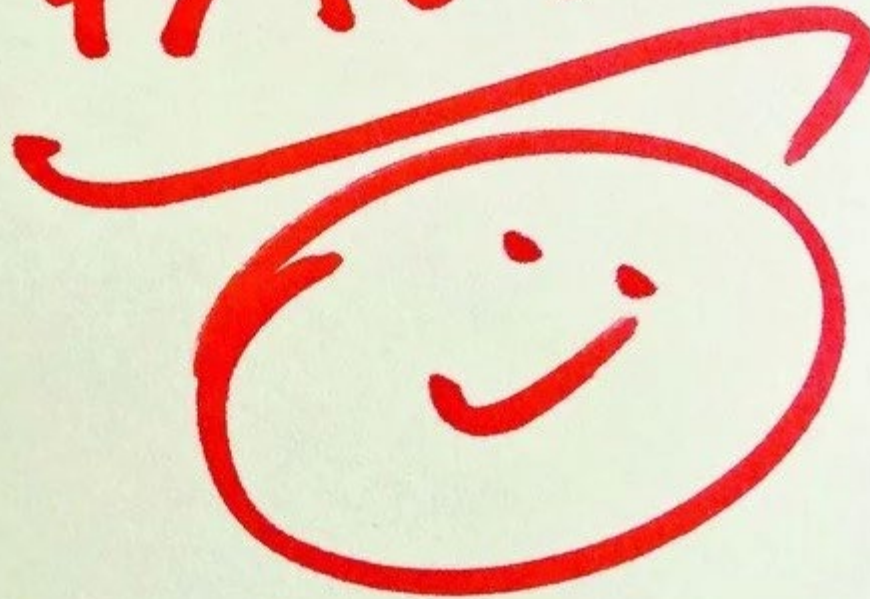
# Liquorproteinanalytik

Sie kann folgende Fragen beantworten:

- Schrankenstörung?
- intrathekale Immunglobulinproduktion?
- Krankheitstypische Immunglobulinklassenmuster?
- Ursächlicher Mikroorganismus?
- Markerproteine für Tumoren und degenerative Prozesse

5 Minuten

PAUSE



# Albumin-Quotient



Wie dicht die Schranke ist, d.h. wie viel sie durchlässt, besagt der

**Albumin-Quotient  $Q_{\text{Alb}}$**

Je grösser  $Q_{\text{Alb}}$ ,  
desto durchlässiger.

**Albumin-Quotient =  
Liquor-Albumin/  
Serum-Albumin**

# Faustregel für die Obergrenze des Albumin-quotienten

**Obergrenze Albuminquotient =  
((Lebensalter/15) + 4) x 10<sup>-3</sup>**

Beispiele:

75 J:

$$Q_{\text{Alb}} = ((75/15) + 4) \times 10^{-3} = \mathbf{9} \times 10^{-3}$$

30 J:

$$Q_{\text{Alb}} = ((30/15) + 4) \times 10^{-3} = \mathbf{6} \times 10^{-3}$$

Achtung: Frühgeborene haben einen hohen  $Q_{\text{Alb}}$

# Präanalytik Albuminquotient

**Liquor und Serum vom gleichen Tag**

**Proteinzufuhr oder –entzug (Albumin, Immunglobulin) verschiebt das Gleichgewicht für einige Tage.**



**Artifizielle Blutbeimengung macht die Beurteilung meist unmöglich.**

Bei tiefen Ec-Zahlen kann eine Korrektur versucht werden (-18 mg/l bei 2000 Ec/ $\mu$ l).



# Erhöhungen des Albuminquotienten

## Entzündungen:

Akut oder chronisch

## Zirkulationsstörungen:

Behinderung des Liquorflusses durch Tumoren,  
Bandscheibenvorfälle

Vergrößerung des Liquorvolumens bei Hirnatrophie

# Albuminquotienten bei neurologischen Erkrankungen

Bakterielle Meningitis	↑↑↑
Neuroborreliose	↑↑
Neurolues	normal oder ↑
Herpes-simplex-Enzephalitis	↑
Virusmeningitis	↑
Guillain-Barré-Syndrom	↑
Alzheimer-Erkrankung	normal oder ↑
Multiple Sklerose	meist normal oder ↑

# Intrathekale Immunglobuline

- **innerhalb der Hirnhäute** gebildete Immunglobuline
- Beurteilung im Quotientendiagramm (Reiber-Schema)
- ↑ bei länger dauernden Infekten und bei nichtinfektiösen Entzündungen (Multiple Sklerose)
- beweisend für einen Immunprozess im ZNS
- IgG, IgA oder IgM **je nach Erkrankung, nicht nach Stadium**

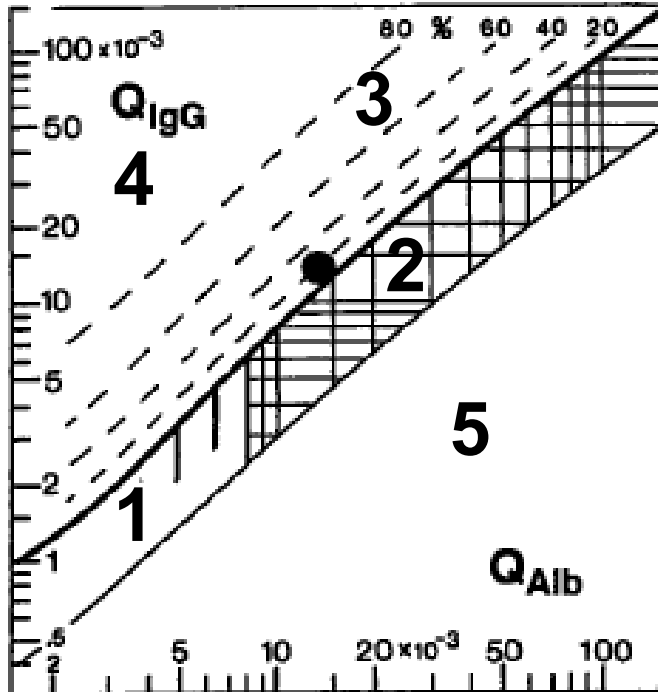
# IgG-Index

**IgG-Index = L-IgG/S-IgG : L-Albumin/S-Albumin**

**Norm: <0.7**

**Falls >0.7**    meist oligoklonale Banden oder  
seltener polyklonale Stimulation,  
z.B. bei HIV

# Reiber-Quotientendiagramm



**1 Normaler Befund**

**2 Schrankenstörung**

**3 Schrankenstörung +  
intrathekale IgG-Produktion**

**4 Intrathekale IgG-Produktion**

**5 unmöglich**

Die Diagramme gibt es für IgG, IgM und IgA.

# IgG-Dominanz

- **Multiple Sklerose: seltener IgM und IgA**
- **Neurosyphilis: selten auch IgM, nie IgA**
- **Chronische HIV-Enzephalitis**



Hirn mit Neurosyphilis (Neurolues),  
verursacht durch *Treponema pallidum*

# IgA-Dominanz

- Neurotuberkulose
- Lepra = Aussatz
- Bakterielle Hirnabszesse
- M. Whipple



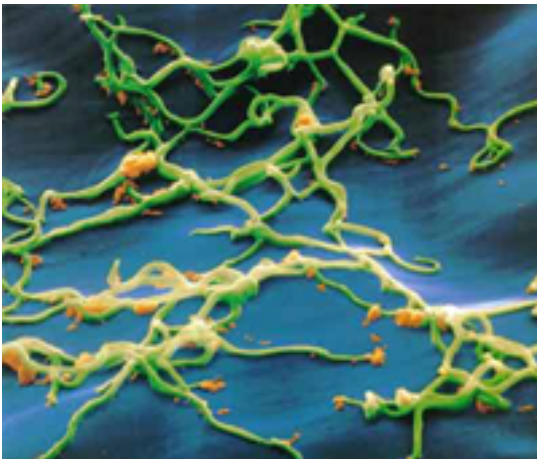
Leprafuss



Leprakranke mussten im Mittelalter in Leprosenhäusern leben. Das Betteln in den Städten war ihnen nur an bestimmten Feiertagen erlaubt. Darstellung in einem Manuskript aus dem 13. Jahrhundert | © istockphoto.com/duncan1890

# IgM-Dominanz

- Neuroborreliose: zudem weniger stark auch IgA und IgG
- Mumps-Enzephalitis
- Non-Hodgkin-Lymphom mit ZNS-Beteiligung



Borrelien

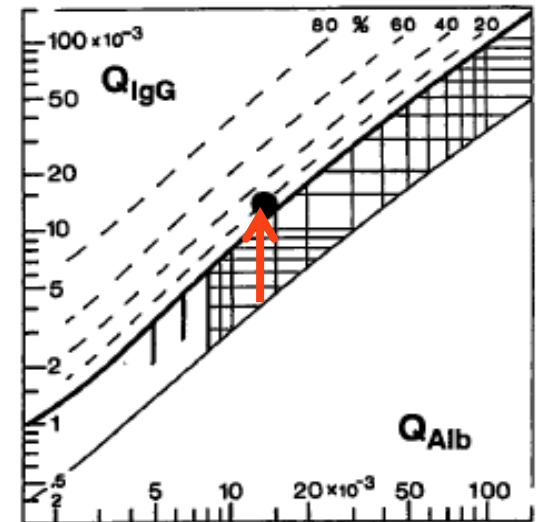


# Isoelektrische Fokussierung

Empfindlichste Methode zum Nachweis einer intrathekalen IgG-Produktion (oligoklonale Banden)

Bereits 0.5% zusätzliches intrathekales IgG nachweisbar.

Reiber-Diagramm viel weniger sensitiv (Änderung muss recht gross sein, siehe roter Pfeil).



# Prinzip der isoelektrischen Fokussierung

- Auftrennung der Proteine mittels Elektrophorese in einen Gel mit einem pH-Gradienten
- Proteine wandern, bis sie am Ort ihres isoelektrischen Punktes die Nettoladung Null haben und stehen bleiben
- Entweder direkte Färbung oder Immunoblot (Transfer auf Membran und IgG-Nachweis)
- Art der Immunglobuline, z.B. IgG soll angegeben werden

# Liquorspezifische Oligoklonale Banden (OCB)

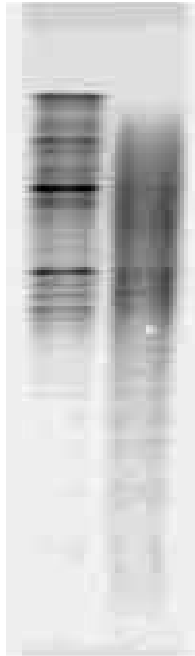
- Wort leitet sich vom Erscheinungsbild in der Elektrophorese ab
- Mehr Banden als bei monoklonalen Prozessen
- Weniger als bei polyklonalen Prozessen

# Vorkommen der OCB

- Chronische Infekte des ZNS:  
Neuroborreliose, Neuroleues
- Autoimmunerkrankungen des ZNS:  
Autoantikörper gegen neuronale Antigene  
OCB oft nicht vorhanden, da meist systemische  
Immunantwort

# OCB im Liquor positiv

L S



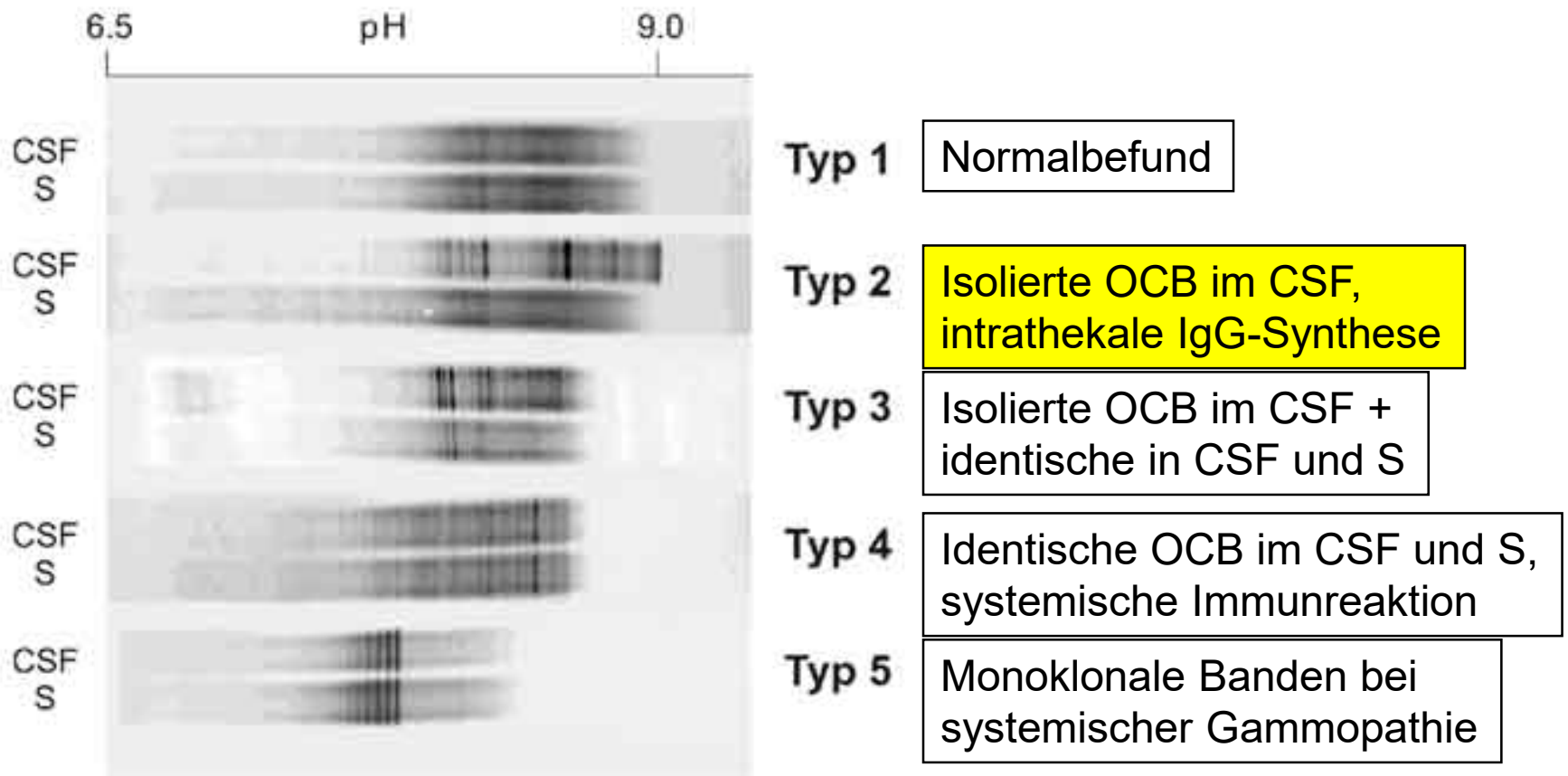
**Typ 2 nach Andersson et al. 1994**

**Oligoklonale Banden im Liquor  
vorhanden, Serum negativ**

**Beurteilung:  
Intrathekale Produktion von IgG**

# OCB-Konstellationen

Einteilung gemäss europäischem Konsensus-Paper von 1994, Andersson et al



CSF: cerebrospinal fluid, Liquor, S: Serum

# Antikörperspezifitätsindex (ASI)

- **intrathekale** Ig-Produktion gegen einen Erreger ist meist beweisend für Infekt
- isolierter AK-Nachweis im Liquor  
unbrauchbar, da der AK aus dem Serum in den Liquor übergetreten sein kann

# Antikörperspezifitätsindex (ASI)

- wichtig: Serum und Liquor vom gleichen Tag und gleicher Test
- AK-Menge wird in willkürlichen Einheiten, z.B. OD, bestimmt
- Bezug auf IgG-Quotient



# Berechnung des ASI

$$\text{ASI} = \frac{\text{OD}_{\text{Liquor}} \times V_{\text{Liquor}}}{\text{OD}_{\text{Serum}} \times V_{\text{Serum}}} \times \frac{\text{IgG}_{\text{Serum}}}{\text{IgG}_{\text{Liquor}}}$$

**V: Verdünnung**

Normwert: <1.5 (meistens, manchmal auch andere Werte, auf jeden Fall deutlich über 1 wegen der Messungenauigkeit)

# Akute oder alte Infektion?

- Antikörper können jahrelang nachweisbar bleiben
- **Akut, wenn Entzündungszeichen vorhanden:**  
intrathekale AK-Produktion + Zellzahl ↑ +  
Albumin-Quotient ↑

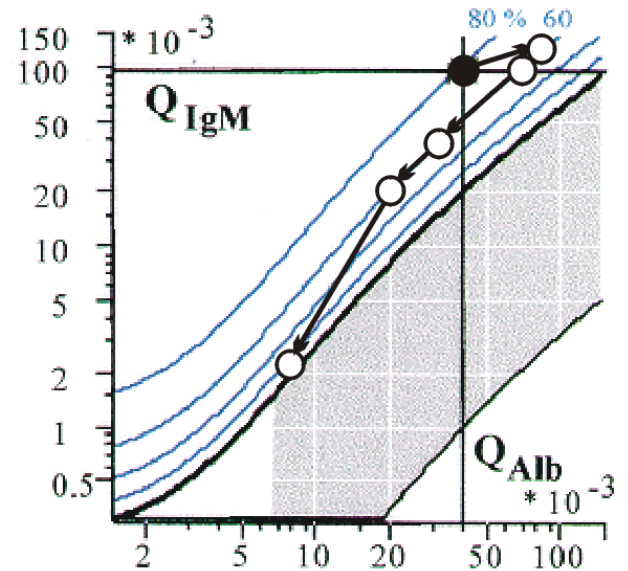
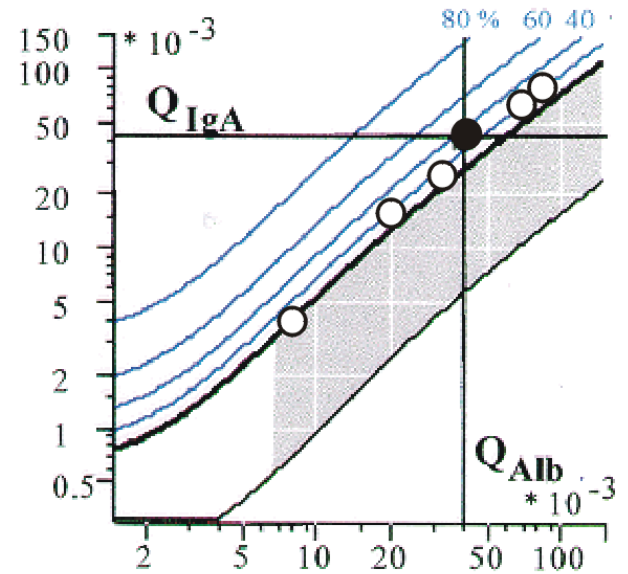
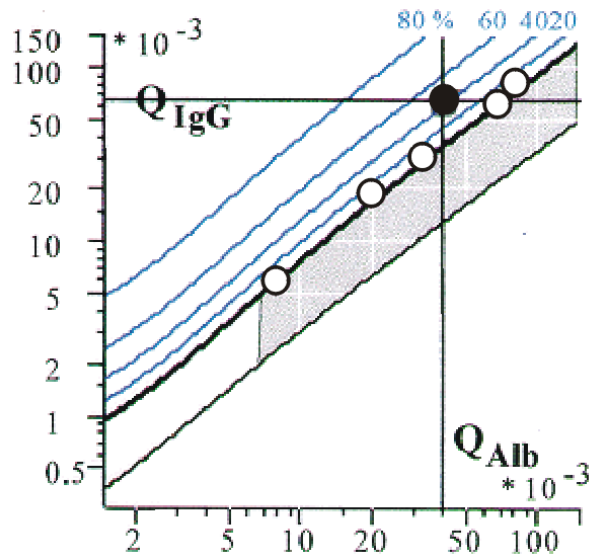
# MRZ-Reaktion

- Masern-Röteln-(Varizella)-Zoster-Antikörper
- Bestimmung der intrathekalen Produktion dieser AK
- Wenn eine intrathekale Produktion vorhanden ist, ist die MRZ-Reaktion positiv.
- Bei einer multiplen Sklerose zeigt sich eine unspezifische Mitreaktion dieser AK-produzierenden Zellen ohne Zusammenhang mit diesen Infektionen oder mit allfälligen Impfungen.
- Sensitivität gering, Spezifität gross, wenn zwei oder drei positive AK vorhanden sind

# Liquorbefunde bei Neuroborreliose

<b>Schranken- störung</b>	<b>Keine, &lt;8 x 10<sup>-3</sup></b>	<b>Leichte, 8-20 x 10<sup>-3</sup></b>	<b>Mittel bis schwer, meist, &lt;50 x 10<sup>-3</sup></b>
	<b>20%</b>	<b>45%</b>	<b>35%</b>
<b>Zellen</b>	<b>im Mittel</b>	<b>Streubereich (5-95% Perz.)</b>	
	<b>250/μl</b>	<b>14-870/μl</b>	<b>Lymphozyten, auch viele aktivierte, Monozyten</b>
<b>Laktat</b>	<b>normal bis leicht erhöht</b>		
<b>Intrathekale Ig und ASI<sub>Borr</sub></b>	<b>IgM-Dominanz, oligoklonale Banden und intrathekale spezifische AK meist positiv</b>		

# Intrathekale Ig-Produktion bei Neuroborreliose



Erstpunktion: 3 Wochen nach Zeckenbiss,  
dann nach 4, 6, 10, 16 und 83 Wo.

ZZ: zuerst 132, v.a. akt. Ly, nach 83 Wo. 3

Spezif. intrathekale AK-Produktion: nach 83 Wo. noch nachweisbar

# Laboruntersuchungen bei Demenz

Vor allem zum Ausschluss einer entzündlichen Hirnerkrankung

<b>Albuminquotient</b>	normal oder leicht erhöht
<b>Zellen</b>	normal
<b>Gesamteiweiss</b>	normal oder leicht erhöht (meist ältere Patienten)
<b>Glukose, Laktat</b>	normal
<b>Markerproteine für Alzheimer Demenz</b>	A $\beta$ 1-42 erniedrigt, Gesamt-Tau leicht erhöht, Phosphotau stark erhöht

# Marker für Alzheimer-Demenz (AD)

- schon 10-20 Jahre vor dem Auftreten der Demenz vorhanden

3 anerkannte Parameter:

- **Beta-Amyloid 1-42:** 1-42 bezieht sich auf die Aminosäuren (unterschiedliche Isoformen), erniedrigt bei AD, aber auch bei anderen Demenzen, Sensitivität und Spezifität 80%
- A $\beta$ -Quotient (1-42/1-40): erniedrigt
- **Gesamt-Tau:** wichtig für Zytoskelett der Zelle, erhöht bei AD, ein normaler Wert spricht gegen eine AD, ein stark erhöhter Wert spricht für eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Sens und Spez 60-90%
- **Phospho-Tau:** phosphoryliert an Threonin 181, erhöht bei AD, spezifischer für eine AD als das Gesamt-Tau, soll bei CJD nicht erhöht sein

Cave: Präanalytik

- **Polypropylenröhrchen** verwenden, da die Beta-Amyloide an Polystyrol binden, was die Werte erniedrigt

# Einteilung neurologischer Autoantikörper

- **Onkoneuronale AK** gegen **intrazelluläre** Antigene:  
Hu, Ri, Yo etc.
- AK gegen Antigene an der **Zelloberfläche**
  - NMDA-Rezeptor
  - NMO: Aquaporin-4, Wasserkanal



# Paraneoplastische neurologische Syndrome

Definition:

Erkrankungen des Nervensystems im Rahmen eines Tumors.

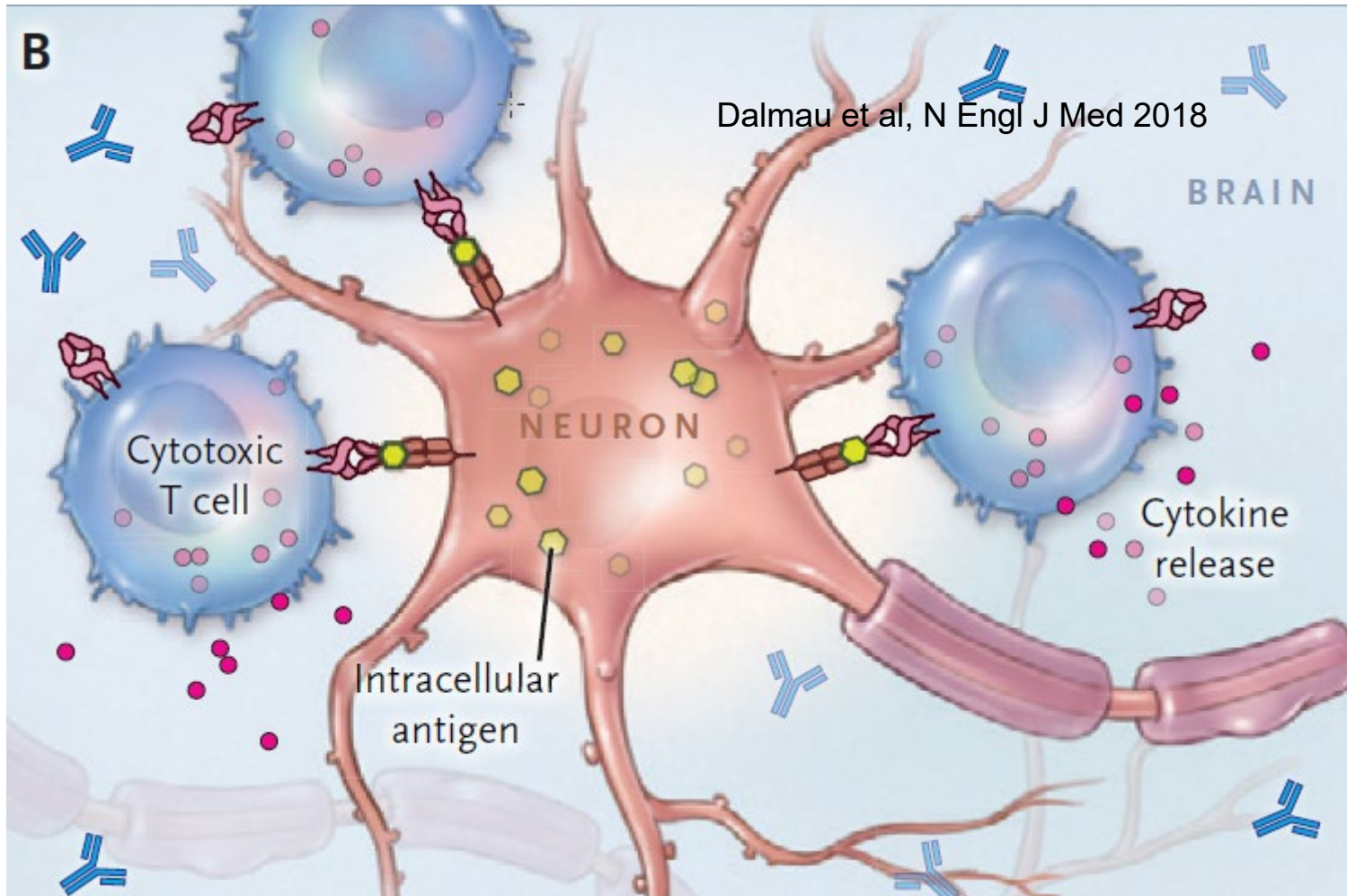
Nicht direkt durch den Tumor, seine Metastasen oder durch die Therapie bedingt.

# Entstehung paraneoplastischer neurologischer Syndrome (PNS)



Das kleinzellige Bronchuskarzinom ist neuroektodermalen Ursprungs und kann ekto (ausserhalb des Gehirns) neuronale Proteine bilden.  
→ Killerzellen werden aktiviert, um die Tumorzellen zu töten, greifen dann aber auch Neuronen an.  
Die AK im Blut sind wichtig für die Diagnostik.

# Zerstörung der Neuronen bei PNS



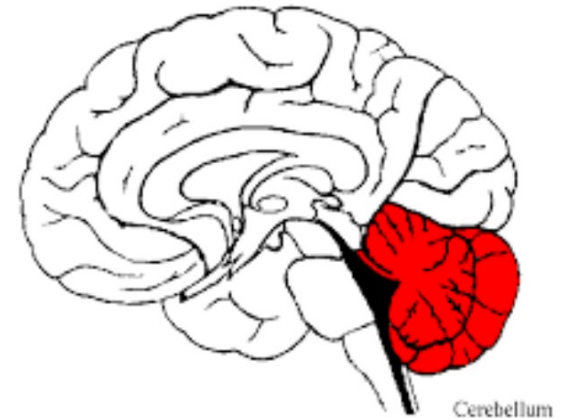
Die AK selber gelangen nicht zum Antigen, sie sind nicht pathogen. Die T-Zellen zerstören die Zelle.

# Fall 1, Patientin \*1952

November 2019: seit drei Wochen: Schwindel, Erbrechen, unscharfes Sehen, Probleme mit Sitzen, Stehen und Gehen

Körperliche Untersuchung:

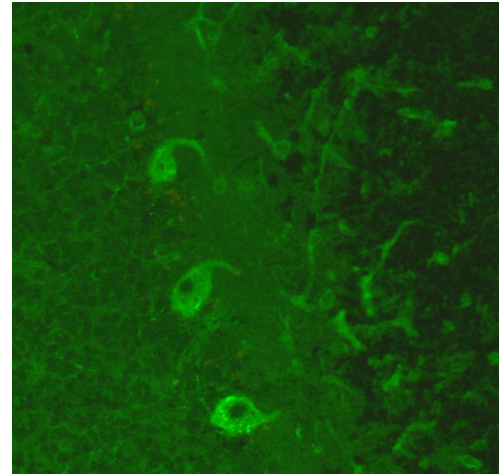
- Schwere Ataxie
- Nystagmus: schnelle ungewollte Augenbewegungen



# Weitere Abklärungen und Verlauf

## Weitere Abklärungen

- MRI: Kleinhirndegeneration
- Eierstockkrebs
- Anti-Yo positiv

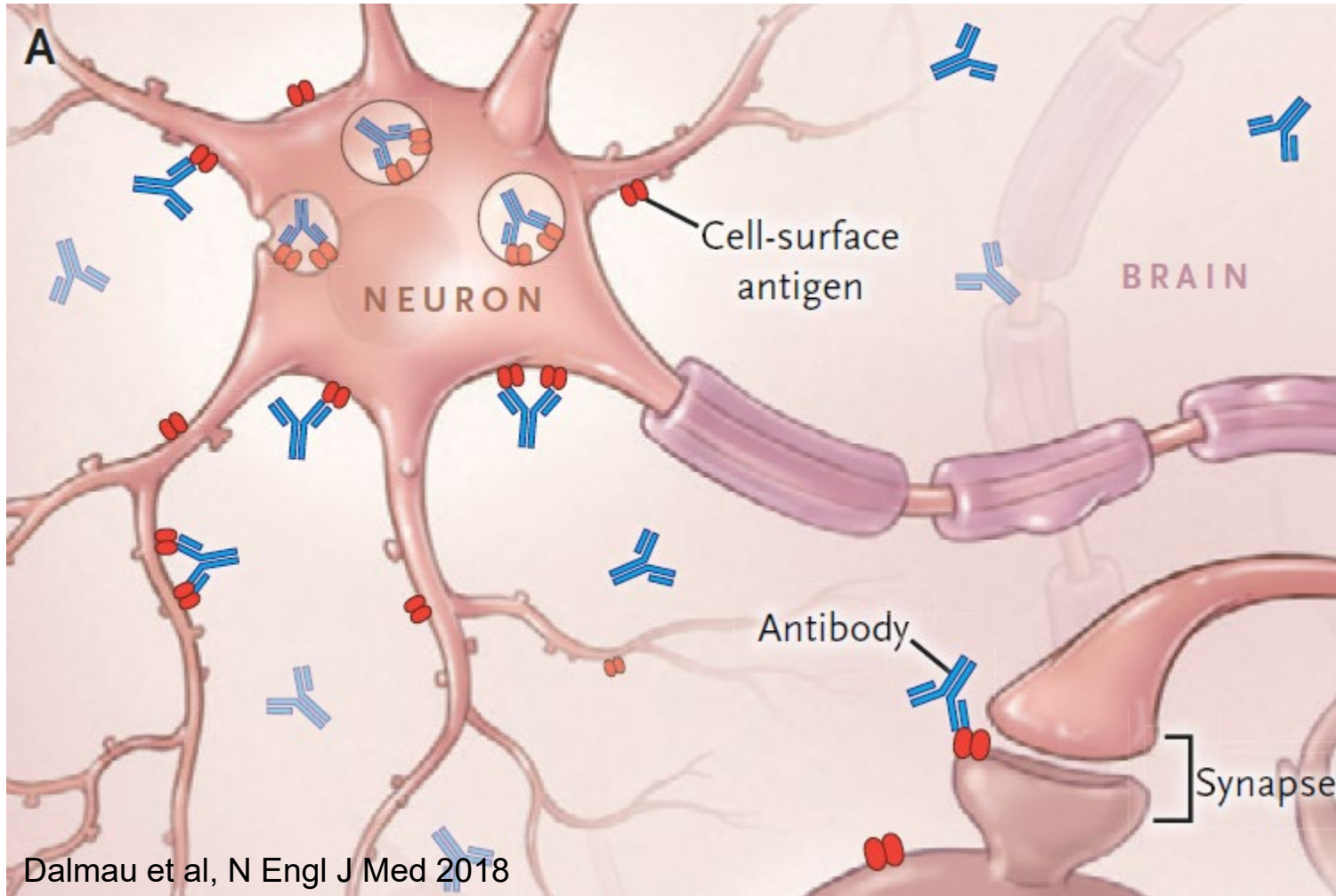


iIF Cerebellum:  
Anti-Yo:  
Zytosma der  
Purkinje-Zellen  
positiv

## Verlauf:

- Operation, Chemotherapie, Steroide
- Kleinhirnausfall stabil
- 12.2020 Rückfall, Metastasen in der Lunge
- 1.2021 Patientin stirbt

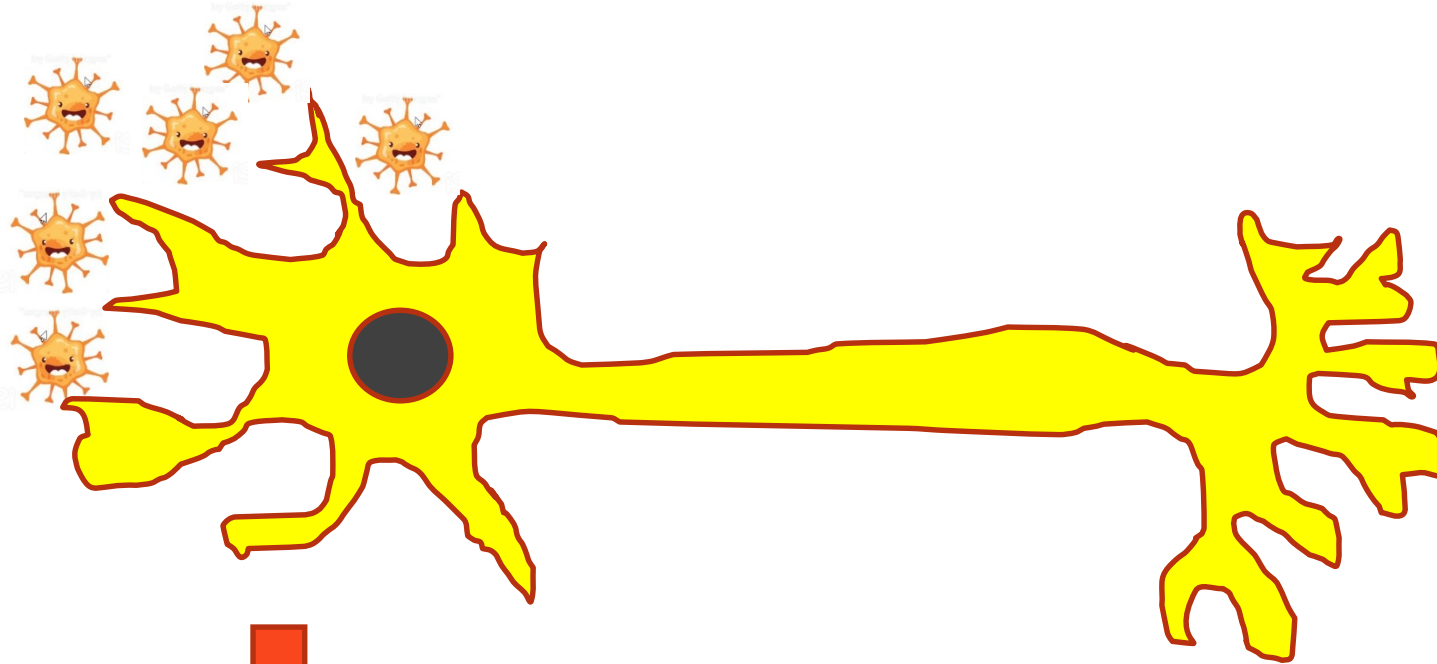
# AK gegen Antigene an der Zelloberfläche von Neuronen



# AK gegen Antigene an der Zelloberfläche von Neuronen

- Kanäle und Rezeptoren: direkte Störung der Signalübertragung
- AK lösen direkt die Symptome der Erkrankung aus
- Auslösende Faktoren: Infektionen des ZNS, seltener Tumoren
- Patienten sprechen oft gut auf Immuntherapien an

# Entstehung von AK durch Infekt

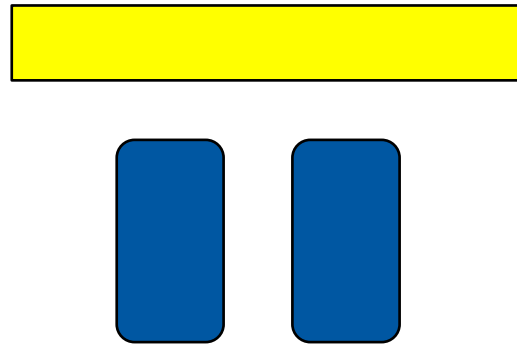
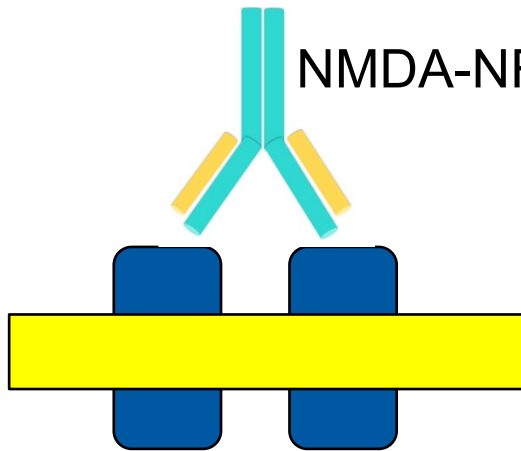


Zellschaden, Aufnahme der Antigene (viral und ev. auch neuronal)  
durch Antigen-präsentierende Zellen

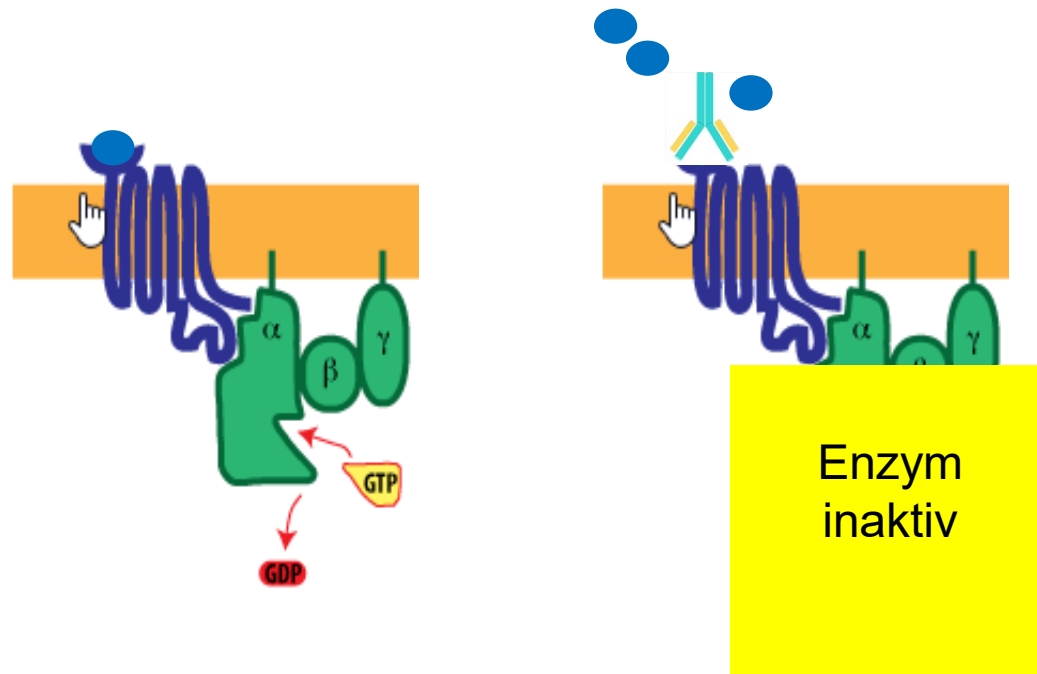
Aktivierung von Lymphozyten, Produktion von Antikörpern



# Abnahme der Rezeptordichte



# Blockierung der Wirkung des Neurotransmitters



Ausserhalb der  
Zelle

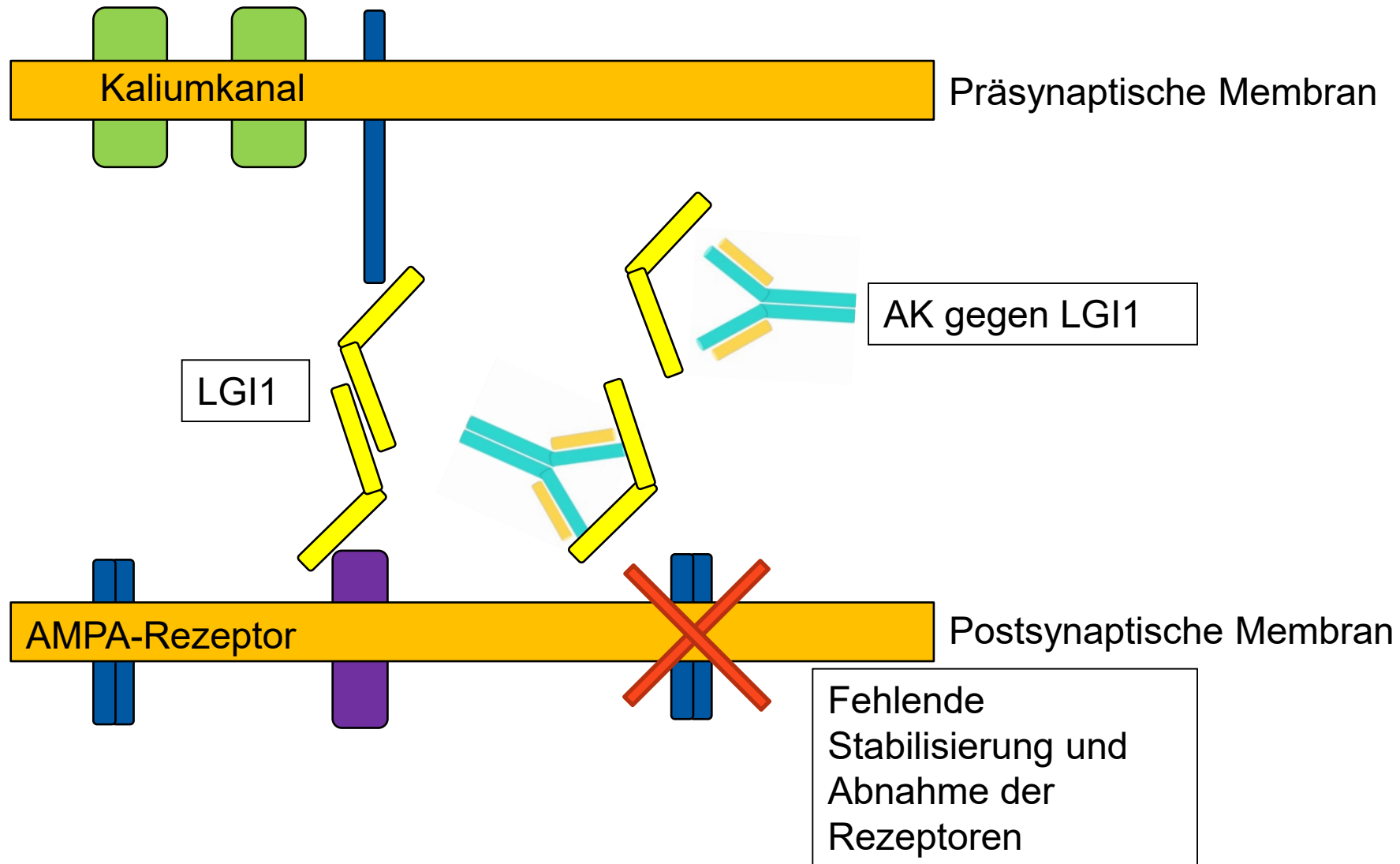
Zellmembran

In der Zelle

● GABA

⌋ GABA<sub>B</sub>R-AK

# Störung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen



## Fall 2, Patientin \*1960, aus Korea

Krankengeschichte:

04.17 Ein Monat lang Erbrechen, Ursache unklar

11.17 Ikterus (Gelbsucht), Siccasymptomatik (trockene Augen und trockener Mund)

Im Labor:

ANA ↑↑↑, nukleär feingranulär (AC-4-Muster)

SSA-AK ↑↑↑

Welche Diagnose  
würden Sie stellen?



## Fall 2, Patientin \*1960, aus Korea

Krankengeschichte:

04.17 Ein Monat lang Erbrechen, Ursache unklar

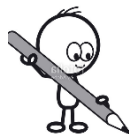
11.17 Ikterus (Gelbsucht), Siccasymptomatik (trockene Augen und trockener Mund)

Im Labor:

ANA ↑↑↑, nukleär feingranulär (AC-4-Muster)

SSA-AK ↑↑↑

Welche Diagnose  
würden Sie stellen?



Sjögren-Syndrom

---

## Fall 2, Weiterer Verlauf

3.18: sie sieht eine Schatten von oben

Untersuchung in der Augenklinik:

Sie sieht nichts auf dem linken Auge in der Mitte.

Verlegung auf die Stroke-Unit mit Verdacht auf einen Verschluss der Arterie im Auge

Weitere Untersuchungen:

- Durchblutung normal

Wie weiter??

# Fall 2, Könnte es autoimmun sein?

## neuronal

Anti-NMO (Aquaporin4)

1:320

Titer

<1:10

I

Antikörper gegen Aquaporin 4, auch Anti-NMO, richten sich gegen den häufigsten Wasserkanal im ZNS, der reichlich auf den Astrozyten an der Blut-Hirn-Schranke exprimiert wird. Diese AK sind mit der Neuromyelitis optica, dem Devic-Syndrom assoziiert. Der Verlauf ist vermutlich aggressiver, als wenn AK gegen MOG nachgewiesen werden.

Diagnose einer Neuromyelitis optica

# Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen

- Schubförmige Erkrankungen, die Sehnerv und Rückenmark betreffen
- Labor: NMO-AK (gegen Aquaporin 4 auf Astrozyten) oder gegen MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein auf Oligodendrozyten)
- NMO-AK gehäuft bei Sjögren-Syndrom, AQP4 in Speicheldrüsen

## Symptome:

- Sehstörung bis zur Erblindung
- Querschnittssyndrom (komplett oder teilweise) mit Gefühlsstörungen und Lähmungen der Extremitäten
- Übelkeit, Erbrechen



# Fall 3, Patientin \*1984

8.2018

- Schmerzen Arm links vor allem nachts
- Doppelbilder beim Blick nach rechts
- kann Auge rechts nicht mehr schliessen
- Kann dem Hund nicht mehr pfeifen

Anamnese: bis jetzt gesund

Risikofaktoren: starke Raucherin

Familienanamnese: Vater mit 64 J. an Herzinfarkt gestorben

Hobbys: Spaziergänge mit dem Hund im Wald, Lesen, Kochen

## Fall 3, Untersuchungen (mit Antwort 1)

- MRI: keine frischen Infarkte oder Blutungen im Gehirn
- Echo des Herzens: keine Gerinnsel
- Blut: Lc 12.300/ $\mu$ l (erhöht)  
Chemie normal  
BSG 78 mm/h (stark erhöht)

Liquor:

- ZZ: 241/ $\mu$ l, vorwiegend mononukleär, aktivierte B-Lymphozyten, Plasmazellen
- Laktat  $\uparrow$
- Albumin-Quotient  $\uparrow$
- **IgM im Liquor stark erhöht**, IgA und IgG nur wenig erhöht

# Fall 3, Diagnose

Neuroborreliose

