



e-Vorlesung

Grundlagen der klinisch-chemischen Liquordiagnostik

Wintersemester 2022/23

Dr. Anna Katharina Mundorf

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Universitätsklinikum Düsseldorf – Heinrich-Heine-Universität

Direktor: Prof. Dr. F. Boege

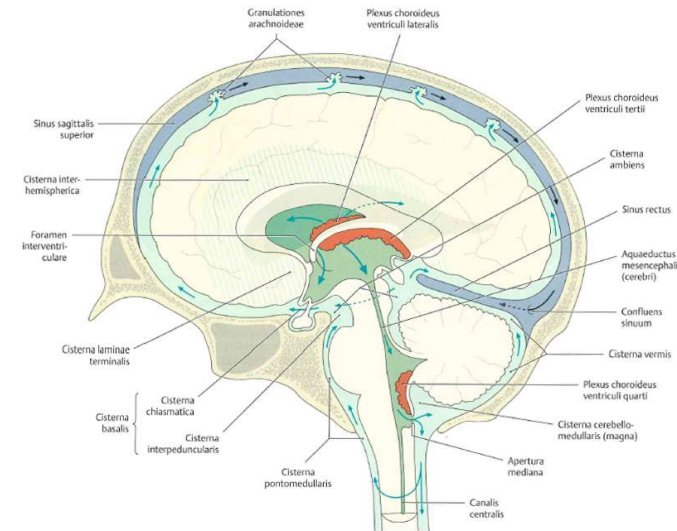
Anatomie und Physiologie des Liquorraums

Bildungsort: Plexus choroideus

- **Liquorvolumen:** 140 – 180 ml
- **Liquorproduktion:** 500 ml/d

Bildungsweise:

- **aktiver Transport:** Glucose
- **Diffusion:** Albumin, IgG, IgA, IgM
- **Sekretion:** β -Trace-Protein

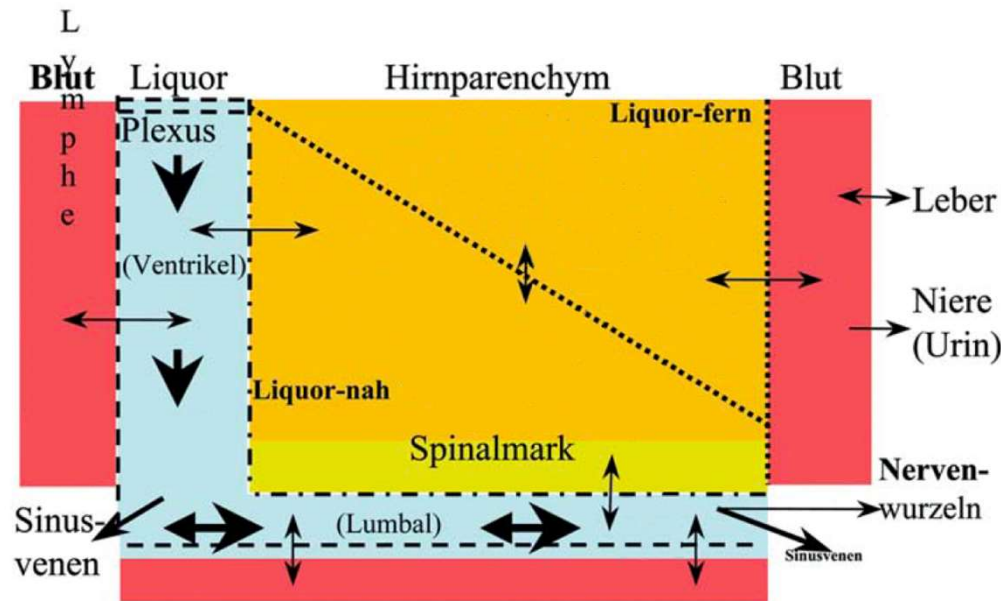


Zirkulation:

- in den kortikalen und lumbalen Subarachnoidalraum
- Drainage durch die Arachnoidalzotten in das venöse Blut



Blut-Liquor-Schranke



Filterfunktion der Blut-Liquor-Schranke:

- für **Elektrolyte** kaum passabel
- **Leukozyten** können in **sehr geringem Maße** passieren
- die **Diffusion kleiner Moleküle** wie **Albumin, IgG, IgA und IgM** ist möglich

- der **Liquor/Blut-Konzentrationsgradient** der diffundierenden Moleküle ist **abhängig von der Molekülgröße**
- **entlang des Liquorflusses** vom Bildungsort der Plexus choroidei in den Ventrikeln hin zum lumbalen Abschnitt des Liquorraum **steigen die Proteinkonzentrationen an**
- bei **gestörtem Liquorfluss** (Hirntumor, Meningitis u.a.) sammelt sich eine **höhere Proteinkonzentration** durch Diffusion an



Abbildung (bearbeitet): Tumani, H. und Brettschneider, J. 2005; 29(6). ZNS-Proteine im Liquor: Einflussfaktoren auf ihre Konzentration im Liquor und klinische Relevanz. LaboratoriumsMedizin/Journal of Laboratory Medicine, Walter de Gruyter, Berlin, S. 422.

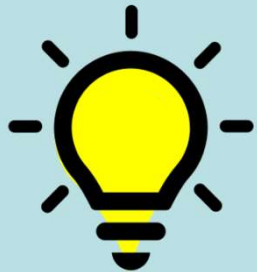
Indikationen für Liquoruntersuchungen

Infektionen: Meningitis, Encephalitis (Bakterien, Viren, Pilze)

Autoimmunerkrankung: Multiple Sklerose

Trauma: Subarachnoidalblutung

Neoplasie: Solide Tumoren, Leukämien, Lymphome



Liquoruntersuchungen dienen der Diagnostik und Verlaufskontrolle

Präanalytik – Entnahme und Transport

- **Entnahmeablauf bei Liquorpunktion:**

1. 3 Tropfen verwerfen
2. 1 EDTA-Röhrchen (Zytologie)
3. mehrere Nativ-Röhrchen

Entnahmemenge bei Lumbalpunktion:
5 – 10 ml beim Erwachsenen
3 – 5 ml bei Kindern

- **Zeitpunkt** der Liquorpunktion notieren
- **Serum und Liquor zeitnah entnehmen**
(max. 30 min Abstand) – die Analyse erfolgt zusammen
- Liquor **unmittelbar in das Labor** transportieren



Präanalytik - Probenstabilität

Zellen:

Zellzählung innerhalb von 1 - 2 h (bei Raumtemperatur),
da schnelle Zytolyse *in vitro*

Proteine:

1 Woche bei 2 - 8°C haltbar, darüber hinaus bei -70°C



Makroskopischer Befund

- **Klar** = Normalbefund
 - **Trübung** (u.U. leichte Färbung) = Leukozyten > 1000/ μ l, Proteine, Mikroorganismen
 - **Blutig:**
 - „**3-Gläser-Probe**“ zur makroskopischen Differenzierung zwischen **artifizieller** (von Glas 1 bis 3 abnehmend blutig) vs. **subarachnoidaler** (von Glas 1 bis 3 gleichbleibend blutig) Blutung
- nach Zentrifugation:**
- Überstand klar = frische Blutung
 - Überstand **xanthochrom** = ältere Blutung (Abbauprodukte)



Zytologie - Zellzahl

Leukozyten- und Erythrozytenzählung im Liquor

- Normalbefund: < 5 Leukozyten/ μl

Typische Leukozytenzahl-Befunde im Liquor:

5 - 30/ μl : Multiple Sklerose, virale Encephalitiden (HIV, VZV u.a.),
akute Neuroborreliose

bis einige hundert pro μl : Hirnabszess

mehrere hundert pro μl : akute virale Meningitiden, tuberkulöse/
mykotische Meningitis

mehrere tausend pro μl : bakterielle Meningitis

→ Zellzahl kann Hinweise geben, ist aber relativ unspezifisch



Zytologie - Zelldifferenzierung

Zelldifferenzierung

→ Im gefärbten Zytozentrifugenpräparat!

Normalbefund:

Lymphozyten: 70 bis 100%

Monozyten: < 30%



Zytologie - Zelldifferenzierung

Pathologische Befunde:

- **Neutrophile Granulozyten:**
 - akuter Prozess
 - bakterielle Meningitis
 - Frühphase viraler Meningitiden
- **Lymphozyten/ Monozyten:**
 - chronischer Prozess
 - virale Meningitis
 - Multiple Sklerose (MS)
 - Spätphase der bakteriellen Meningitis



Zytologie - Zelldifferenzierung

Pathologische Befunde:

- **Eosinophile (> 5%):**
 - **Parasitosen**
 - **TBC**
 - **Fremdkörper (Drainagen)**
- **Tumorzellen:**
 - **Tumoren (u.U. Blasten, Lymphomzellen)**



Glukose- und Laktatkonzentration

Indikation:

Differenzierung **bakterielle vs. virale Meningitis**



Normalbefunde im Liquor:

Glukose: $\frac{\text{Glukose im Liquor}}{\text{Glukose im Serum}} > 0,5$

Laktat: 1,1 – 2,8 mmol/l (10 Tage bis 16 Jahre), 1,1– 2,4 mmol/l (ab 16 Jahre)

Pathologische Befunde im Liquor (ab 16 Jahre):

$\frac{\text{Glukose im Liquor}}{\text{Glukose im Serum}} < 0,5$

und Liquor-Laktat $> 3,5 \text{ mmol/l}$

und Liquor-Leukozytose $> 1000/\mu\text{l}$

} **bakterielle Meningitis**

Liquor-Glukose und -Laktat unauffällig } **virale Meningitis**

Cave:

Liquor-Glukose und Liquor-Laktat jenseits der Grenzwerte sind auch bei Subarachnoidalblutung und Tumoren möglich!

Gesamtproteinkonzentration

Gesamtprotein im Liquor

= Proteine des ZNS (20%) + Plasmaproteine (80%)

Normalbefund: 20 - 50 mg/dl

Erhöhung der Gesamtproteinkonzentration im Liquor bei:

- **Störung der Blut-Liquor-Schranke**
- **intrathekaler Proteinsynthese**
- **Blutung in die Liquorräume**



Proteindifferenzierung - Albumin

Albumin im Liquor

= Markerprotein zum **Ausschluss einer Schrankenstörung**

Albuminsynthese ausschließlich außerhalb des Gehirns

→ **Einflüsse und Einschränkungen der Proteinpassage**
vom **Blut in den Liquor** können charakterisiert werden

WICHTIG:

- **Parallele Einsendung und Analyse** einer **Serum- und Liquorprobe**
- **Albumin-Quotient:**

$$Q_{\text{Alb}} = (\text{Albumin im Liquor} / \text{Albumin im Serum}) \times 10^{-3}$$

→ quantitatives **Maß für die Blut-Liquor-Schrankenfunktion**



Proteindifferenzierung - Albumin

Bewertung des Q_{Alb} :

Referenzbereiche sind altersabhängig!

Alter	Q_{alb} Liquor/Serum
1. Lebenstag	25×10^{-3}
1 Monat	15×10^{-3}
6 Monate	5×10^{-3}
20 Jahre	5×10^{-3}
40 Jahre	7×10^{-3}
60 Jahre	8×10^{-3}

} Q_{Alb} steigt mit dem Alter

Neugeborene: unreife Arachnoidalzotten

→ Liquorfluss ↓ → Liquor-Albuminkonzentration ↑



Proteindifferenzierung - Albumin

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

Q_{Alb} steigt bei Störungen der Blut-Liquor-Schranke

Schrankenstörungen entzündlicher Genese

z.B. akute Meningitis, Enzephalitis, chronisch-entzündliche Prozesse

Reine Schrankenstörungen sind überwiegend nicht entzündlich

z.B. Tumore (primär + Metastasen), Ischämie (Hirninfarkt), Traumata



Proteindifferenzierung - Immunglobuline

Immunglobuline werden **bei entzündlichen Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung im Liquorraum synthetisiert.**

→ ideale Parameter als **Hinweise auf intrathekale Infektionen**

Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Liquor

→ **Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese**



Proteindifferenzierung - Immunglobuline

Immunglobulin-Quotienten:

$$Q_{\text{IgG/IgA/IgM}} = (\text{Ig im Liquor} / \text{Ig im Serum}) \times 10^{-3}$$

werden zusammen mit dem Albumin-Quotienten bewertet

→ Beurteilung des **Verhältnisses zwischen Schrankenstörung (Q_{Alb}) und intrathekaler Synthese (Q_{Ig})** (Reiber-Diagramm)

WICHTIG:

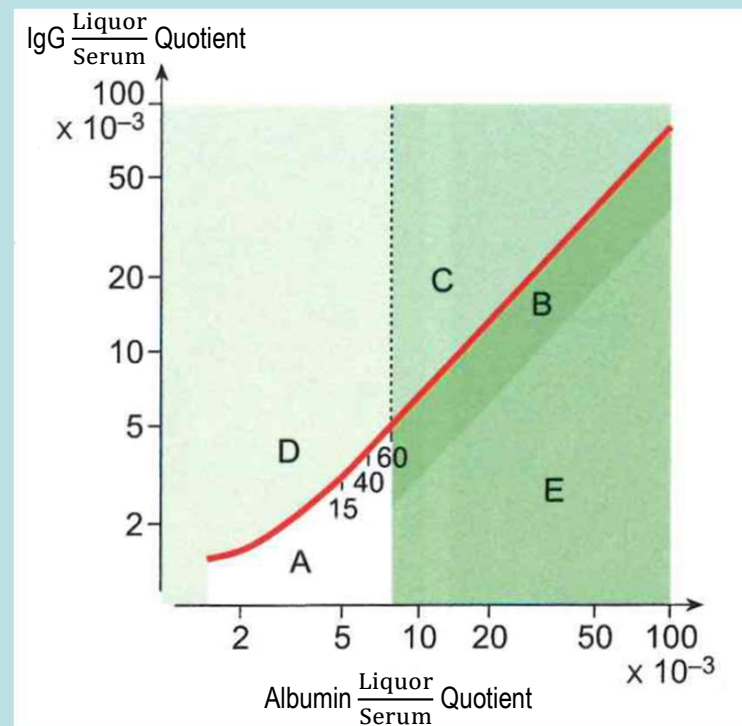
Parallele Einsendung und Analyse einer Serum- und Liquorprobe!



Proteindifferenzierung im Reiber-Diagramm

Differenzierung zwischen

**Störung der Blut-Liquor-Schranke
und/oder
intrathekaler Immunglobulin-Synthese**



Proteindifferenzierung im Reiber-Diagramm

Interpretation:

Der ermittelte Quotient liegt im Feld von

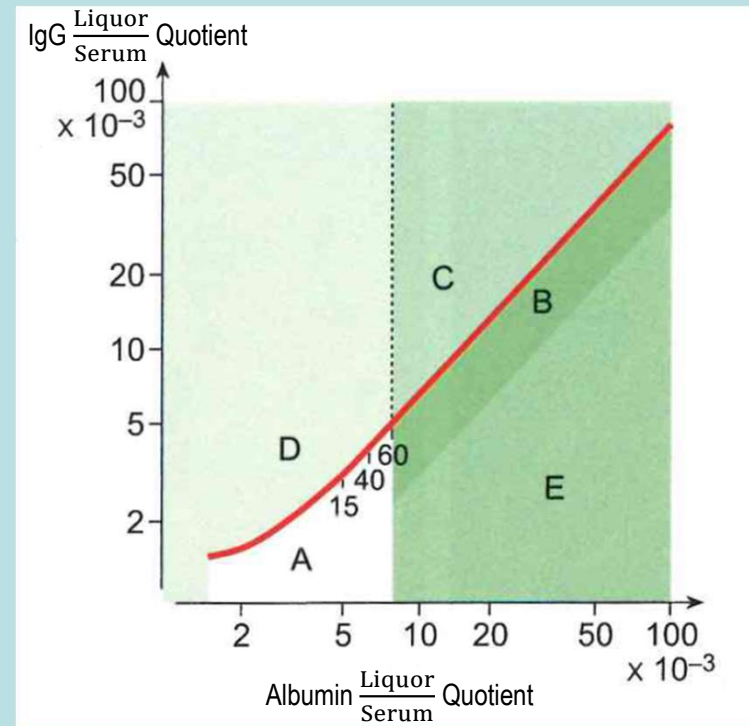
A = Referenzbereich

B = reine Schrankenstörung

C = Schrankenstörung mit lokaler IgG-Synthese im ZNS

D = reine lokale IgG-Synthese

E = prä- oder analytischer Fehler



Konstellationen von Erkrankungen im Quotienten-Diagramm

1-Klassenreaktion:

- IgG-Dominanz: Multiple Sklerose, HSV-Enzephalitis, chronische HIV-Enzephalitis, (Neurosyphilis)

2-Klassenreaktion:

- IgG und IgA: bakterielle Meningitis, Neurotuberkulose
- IgG und IgM: FSME, progressive Paralyse

3-Klassenreaktion:

- Neuroborreliose (IgM > IgA > IgG)
- Mumps-Meningoenzephalitis



Konstellationen von Erkrankungen im Quotienten-Diagramm

Reine Schrankenstörung:



- **akute Meningitis in der ersten Woche** (außer Durchwanderungsmeningitis)
- **Polyneuropathien** (außer paraneoplastische Formen, Bannwarth-Polyneuropathie, systemische Autoimmunerkrankungen)
- **Tumoren** (außer Lymphomen, Dysgerminomen, Glioblastomen, Karzinommetastasen)
- **Hirninfarkte** (außer Arteriitis, septische Embolien)
- **Hirntraumen** (außer Blutungen in den Subarachnoidalraum)
- **degenerative Erkrankungen** (mit und ohne Großhirn-atrophie)

Nachweis von oligoklonalen Banden der IgG-Fractionen

Diagnostische Bedeutung:

Nachweis intrathekal synthetisierter IgG-Fractionen bei

- chronischen Entzündungen
- akuten Entzündungen erregerbedingter oder autoimmuner Ursache (verzögert)



Oligoklonales IgG ist bei der **Multiplen Sklerose** zu über **95% positiv!**

Auch bei der **Neuroborreliose** sind Oligoklonale Banden ein typischer Befund!



Nachweis von oligoklonalen Banden der IgG-Fraktion

Methode:

Isoelektrische Fokussierung eines Liquor- und Serumpaars und **nachfolgende Immundetektion**

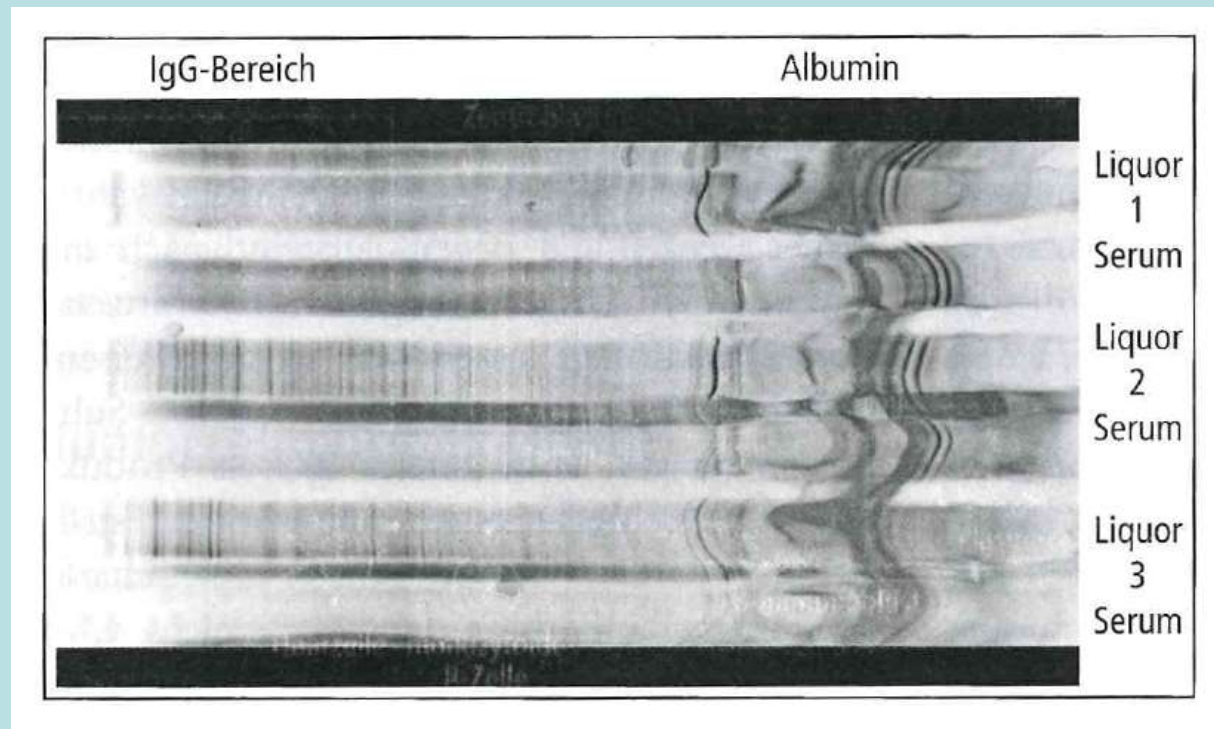


Abbildung: Bruhn, H.D., Junker, R., Schäfer, H. und Schreiber, S. 2011. LaborMedizin Indikationen, Methodik und Laborwerte Pathophysiologie und Klinik. 3. Auflage. Schattauer, Stuttgart, S. 500.

β -Trace-Protein

→ **Nachweis von Liquor in Sekreten**



unblutiges Nasensekret:

→ sehr niedrige β -Trace-Protein-Konzentration
(Normwert: $< 0,12 \text{ mg/l}$)

Liquor:

→ hohe β -Trace-Protein-Konzentration ($> 6 \text{ mg/l}$)

β -Trace-Protein-Konzentration im Nasensekret $\uparrow$

→ **Rhinoliquorrhoe**

→ Hinweis auf eine **Liquorfistel**

**Gleichzeitige Abnahme von Serumprobe bei Abnahme
der Nasensekretprobe!**

β -Trace-Protein: Medizinische Bewertung

Unblutiges Nasensekret:



- Normwert: $< 0,12$ mg/l
- Liquorkontamination unwahrscheinlich: $< 0,35$ mg/l
- Liquorkontamination möglich: $0,35 - 1$ mg/l
- Liquorkontamination wahrscheinlich: > 1 mg/l

Blutiges Nasensekret:

- Normwert: $< 0,12$ mg/l
- Liquorkontamination: β -Trace-Wert > 1 mg/l oder über dem doppelten Serumwert

Erhöhte Serumwerte:

- z.B. bei Einschränkung der Nierenfunktion
- Liquorkontamination: β -Trace-Wert im Nasensekret liegt mindestens bei dem doppelten Serumwert

Quellen: Reiber H. et al. Beta-trace protein as sensitive marker for CSF rhinorrhea and CSF otorrhea. Acta Neurol Scand 2003; 108: 359-362.

Reiber H. Reply: Beta-trace protein concentration in nasal secretion: discrepancies and flaws in recent publications. Acta Neurol Scand. 2004; 110: 339-341

Weitere Liquordiagnostik

- **Erregerspezifischer Antikörper-Index**
 - bei verschiedenen viralen Erkrankungen
 - MRZ-Reaktion: Antikörper-Indices für Masern, Röteln und Varizellen
 - MRZ-Reaktion auch auffällig bei Multipler Sklerose
- **Tumormarker**
 - u.a. CEA, AFP, HCG
- **Nachweis spezieller Proteine**
 - u.a. bei Morbus Alzheimer (Tau-Protein, β -Amyloid)
- **Mikrobiologische Diagnostik**



Kasuistik 1



Klinik:

- plötzlicher Krankheitsbeginn
 - Fieber
 - Kopfschmerz
 - Schläfrigkeit
 - Nackensteife
- fulminanter Verlauf mit Multiorganversagen

Labor:

Makroskopischer Befund	trüb, eitrig
Zellzahl	hoch (6000/ μ l), v.a. neutrophile Granulozyten
Glukose	erniedrigt (15 mg/dl)
Laktat	erhöht (4 mmol/l)
Gesamteiweiß	stark erhöht (3000 mg/l)
Proteindifferenzierung	Q_{Alb} 25×10^{-3} , $Q_{\text{IgG/IgA/IgM}}$ nicht nachweisbar

Kasuistik 1 – akute bakterielle Meningitis

Typischer Liquorbefund bei akuter bakterielle Meningitis

Makroskopischer Befund	trüb, oft gelblich
Zellzahl	hoch (1000-6000/ μ l), überwiegend neutrophile Granulozyten
Glukose	erniedrigt (< 30mg/dl)
Laktat	erhöht (> 3,5 mmol/l)
Gesamteiweiß	erhöht (meist > 2000 mg/dl)
Proteindifferenzierung	$Q_{\text{Alb}} > 20 \times 10^{-3}$, meist keine intrathekale Immunglobulin-Synthese
Erreger	Meningokokken, Pneumokokken (andere Erreger möglich)

Kasuistik 2

Klinik:

- langsamer Krankheitsbeginn
- unspezifische Symptome
- Schläfrigkeit
- Nackensteife

Labor:

Makroskopischer Befund	leicht trüb, Spinngewebsgerinnsel/Fibrinfäden
Zellzahl	erhöht (400/ μ l), vor allem Lymphozyten
Glukose	erniedrigt (10 mg/dl)
Laktat	erhöht (4,5 mmol/l)
Gesamteiweiß	erhöht (400 mg/l)
Proteindifferenzierung	Q_{Alb} 25×10^{-3} , IgG und IgA vermehrt

Kasuistik 2 - tuberkulöse Meningitis

Typischer Liquorbefund bei tuberkulöse Meningitis

Makroskopischer Befund	klar bis leicht trüb (abhängig von der Zellzahl), oft mit Spinnwebgerinnsel/Fibrinfäden
Zellzahl	erhöht (30-500/ μ l), überwiegend Lymphozyten
Glukose	Vermindert (<50% der Serumglukose)
Laktat	erhöht (> 2,5 mmol/l)
Gesamteiweiß	erhöht
Proteindifferenzierung	$Q_{Alb} > 20 \times 10^{-3}$, IgG und IgA vermehrt
Erreger	Mycobacterium tuberculosis (PCR)

Kasuistik 3

Klinik:

- langsamer Krankheitsbeginn
- unspezifische Symptome
- Kopfschmerz
- Schläfrigkeit
- Nackensteife

Labor:

Makroskopischer Befund	klar
Zellzahl	50/ μ l, überwiegend Lymphozyten
Glukose	normal
Laktat	normal
Gesamteiweiß	leicht erhöht (90 mg/dl)
Proteindifferenzierung	Q _{alb} 18×10^{-3} , IgG, IgM und IgA sind vermehrt

Kasuistik 3 - virale Meningitis

Typischer Liquorbefund bei viraler Meningitis

Makroskopischer Befund	klar
Zellzahl	mäßig erhöht 10-500/ μ l, überwiegend Lymphozyten
Glukose	normal
Laktat	normal
Gesamteiweiß	normal bis leicht erhöht
Proteindifferenzierung	$Q_{\text{Alb}} \leq 20 \times 10^{-3}$, IgG, IgM und IgA möglich
Erreger	Enteroviren, HSV, VZV, CMV, FSME, HIV, u.a.

Kasuistik 4

Klinik:

- meist schubweise verlaufende neurologische Erkrankung

Labor:

Makroskopischer Befund	klar
Zellzahl	30/ μ l, mononukleäres Zellbild
Glukose	normal
Laktat	normal
Gesamteiweiß	leicht erhöht (65 mg/dl)
Proteindifferenzierung	Q_{Alb} 9×10^{-3} , IgG vermehrt



Kasuistik 4 – Multiple Sklerose

Typischer Liquorbefund bei Multipler Sklerose

Makroskopischer Befund	häufig klar
Zellzahl	bis 40 Mononukleäre/ μ l
Glukose	normal
Laktat	normal
Gesamteiweiß	normal bis leicht erhöht
Proteindifferenzierung	$Q_{\text{Alb}} \leq 10 \times 10^{-3}$, IgG vermehrt
Besonderheiten	Oft oligoklonales Bandenmuster! MRZ-Reaktion oft positiv (IgG-Antikörper gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Virus)

Kasuistik 5

Klinik:

- Kopfschmerzen
- Krampfanfälle (fokal oder generalisiert)

Labor:

Makroskopischer Befund	klar
Zellen	5 Leukozyten/ μ l, 10 Tumorzellen/ μ l
Glukose	normal
Laktat	normal
Gesamteiweiß	deutlich erhöht
Proteindifferenzierung	Q_{Alb} 14×10^{-3} , IgG vermehrt

Kasuistik 5 - Hirntumoren

Primäre Hirntumoren

→ Medulloblastom, Ependymom, Germinom, etc.

Sekundäre Hirntumoren

→ Mamma-Carcinom, Bronchial-Carcinom, Melanom, etc.

Typischer Liquorbefund bei Hirntumoren

Makroskopischer Befund	klar
Zellzahl	variable Leukozytenzahl, häufig Tumorzellen
Glukose	normal bis erniedrigt
Laktat	normal bis erhöht
Gesamteiweiß	erhöht
Proteindifferenzierung	Q_{Alb} variabel erhöht; häufig intrathekale IgG-Synthese
Positive Tumormarker	AFP, β -HCG, CEA, CA15-3, NSE, CYFRA 21-1, etc.

Kontakt

Gerne können Sie sich bei Fragen, Kritik oder Anregung unter meiner E-Mail-Adresse an mich wenden:

AnnaKatharina.Mundorf@med.uni-duesseldorf.de

