



Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der eAkademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

S.D. Süssmuth¹ · J. Bretschneider¹ · A. Spreer² · M. Wick³ · S. Jesse¹ · J. Lewerenz¹ · M. Otto¹ · H. Tumani¹

¹ Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Uniklinik im RKU, Ulm

² Abteilung für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

³ Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum der LMU München, München

Aktuelle Liquordiagnostik bei erreggerbedingten Krankheiten

Zusammenfassung

Für die Differenzialdiagnose und die Behandlung einer Infektion des Zentralnervensystems kommt dem Liquorbefund eine zentrale Bedeutung zu. Zusammen mit den klinischen und mikrobiologischen Befunden sollte die Art der Infektion rasch erkannt und daraus eine spezifische Behandlung abgeleitet werden.

Bereits durch die Konstellation weniger Parameter der Liquorgrundanalytik (Zellzahl, Laktat, Gesamtproteingehalt), die innerhalb kurzer Zeit auch von nicht spezialisierten Zentrallabors geliefert werden, stehen meist die wesentlichen und für die weitere Diagnostik und Therapie entscheidenden Informationen zur Verfügung. Allerdings können die definitiven Diagnosen auch nach Erhalt weiterer Liquorparameter (Zellbilder, Erregerdirektfärbungen, Blut-Liquor-Schrankenfunktion, intrathekale Immunglobulinsynthese, oligoklonale IgG-Banden) ungeklärt bleiben. Daher ist der enge Informationsaustausch zwischen dem Labor und den Klinikern eine wichtige Voraussetzung zur Gestaltung der erweiterten erreggerbasierten Spezialdiagnostik und somit erfolgreichen Diagnosestellung.

Schlüsselwörter

Liquordiagnostik · Meningitis · Enzephalitis · Neuroborreliose · Neurotuberkulose

Der Liquor wird unter aseptischen Bedingungen per LP zwischen den Wirbelkörpern L3/L4, L4/L5 oder L5/S1 gewonnen

Lernziele

Die korrekte Interpretation des Liquorbefundes ist elementare Grundlage für die Diagnose und Behandlung erregerbedingter Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS).

Nach Lektüre dieses Beitrags...

- unterscheiden Sie die verschiedenen Stufen der Liquoranalytik,
- kennen Sie die typischen Liquorbefunde verschiedener Infektionen des ZNS,
- können Sie die Erfordernis wiederholter Lumbalpunktionen bei der purulenten Meningitis bewerten,
- wissen Sie die Wertigkeit der Polymerasekettenreaktion (PCR) und des erregerspezifischen Antikörperindex bei verschiedenen Infektionen einzuschätzen,
- kennen Sie wichtige Besonderheiten des zu erwartenden Liquorbefundes bei immuninkompetenten Personen und
- sind Ihnen wichtige Differenzialdiagnosen eines „entzündlichen Liquors“ geläufig.

Allgemeine und spezielle Liquoranalytik

Die Liquoruntersuchung liefert neben dem Nachweis eines entzündlichen Prozesses wichtige Hinweise auf neoplastische und degenerative Erkrankungen des ZNS sowie auf die Computertomographie(CT)-negative Subarachnoidalblutung (SAB). Der Liquor wird unter aseptischen Bedingungen gewöhnlich in sitzender oder liegender Position des Patienten mit einer 20–24 Gauge Quincke- oder Spottle-Nadel per Lumbalpunktion (LP) zwischen den Wirbelkörpern L3/L4, L4/L5 oder L5/S1 gewonnen [1]. Für diagnostische Zwecke werden 5–10 ml lumbaler Liquor und zeitgleich ein Röhrchen Serum entnommen. Weitere Zugangswege der Liquorgewinnung sind speziellen Fällen vorbehalten und beinhalten **Subokzipitalpunktion**, Foramen-ovale-Punktion und **externe Ventrikel-drainage** bei neurochirurgischen Eingriffen. Vor jeder LP sollte das Vorliegen von Kontraindikationen überprüft werden:

- Die LP darf nicht durch Eiterherde hindurch erfolgen.
- Gerinnungsstörungen sollten wegen der Gefahr von Blutungen in den Spinalkanal ausgeschlossen werden.
- Hirndruckzeichen sollten klinisch (Vigilanzstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille) und ggf. anhand einer kranialen CT (CCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT; Ödemzeichen) wegen Einklemmungsgefahr ausgeschlossen werden.

Für die Routineuntersuchung sollten Liquor- und eine zeitgleich abgenommene Serumprobe umgehend (weniger als 2 h) in ein spezialisiertes Labor verschickt werden. Die diagnostische Sensitivi-

Current cerebrospinal fluid diagnostics for pathogen-related diseases

Summary

Cerebrospinal fluid (CSF) analysis is of utmost importance to establish an early diagnosis of central nervous system (CNS) infections and to start appropriate therapy. The CSF white cell count, lactate concentration and total protein levels are usually available very quickly even from non-specialized laboratories and the combination of these parameters often provides sufficient information for decision-making in emergency cases. It is, however, not always possible to identify the underlying infective agent despite further CSF analyses, such as bacterial and fungal staining, evaluation of the blood-CSF barrier function, intrathecal immunoglobulin synthesis and oligoclonal IgG bands. Therefore, close communication between the laboratory and the clinician is an important prerequisite to specify additional pathogen-related diagnostic measures for successful confirmation of the diagnosis.

Keywords

Cerebrospinal fluid · Meningitis · Encephalitis · Neuroborreliosis · Neurotuberculosis

Tab. 1 Stufen der Liquordiagnostik		
Stufe	Parameter	Fragestellung/Information
Eilanalytik	Beschaffenheit, Zellzahl, Gesamtprotein, Laktat	Akute Entzündung, bakteriell/viral, Schrankenstörung
Basisanalytik	Quotienten von Albumin, IgG, IgA, IgM + oligoklonale Banden	Entzündung, Schrankenstörung
	Differenzialzellbild	Differenzierung von Entzündung, Blutung und Tumorbefall
	Gramfärbung + Kultur	Erregernachweis (Bakterien, Pilze)
Spezialanalytik	Erregerspezifische Antikörper	Infektion vs. Autoimmunerkrankung
	ZNS-eigene Proteine	Neurodegeneration
	Immunzytologie, Tumormarker	Tumor: Bestätigung + Typisierung
	Antigennachweis	Erregernachweis bzw. Bestätigung (v. a. Bakterien, Pilze)
	PCR	Goldstandard für Viren, ergänzend bei Tbc, anderen Bakterien und Parasitosen ^a

^az. B. bei negativen Befunden aus Färbung und Antigennachweis.

Ig Immunglobulin, PCR „polymerase chain reaction“, Tbc Tuberkulose, ZNS Zentralnervensystem.

Tab. 2 Routineparameter und Referenzbereiche		
Parameter	Methode	Normalbefund
Beschaffenheit	Inspektion	Klar, farblos
Zellzahl (Leukozyten/ μ l)	Manuell, Lichtmikroskopie, Fuchs-Rosenthal-Kammer	<5
Differenzialzellbild	Manuell, Lichtmikroskopie, Pappenheim-Färbung	Lymphomonozytär (Verhältnis 2:1 bis 3:1)
Gesamtprotein (mg/l)	Nephelometrie	<500
L-Laktat (mmol/l)	Enzymatisch	<2,1–2,4
Glukose (L/S)	Enzymatisch	>0,50
Albumin (L/S $\times 10^{-3}$)	Nephelometrie	<5–10 (altersabhängig); Formel für obere Grenze: 4 + Alter/15
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

Ig Immunglobulin, L/S Liquor-Serum-Quotient, ZNS Zentralnervensystem.

Tab. 3 Typische Liquorbefunde bei Meningoenzephalitiden unterschiedlicher Genese				
Liquor	Eitrige Meningitis/Meningoenzephalitis	Virale Meningitis/Meningoenzephalitis	Neuroborreliose	Tuberkulöse Meningitis
Beschaffenheit	Trüb	Klar	Klar	Meist trüb
Zellzahl (Zellen/ μ l)	>1000	<1000	<1000	<1000
Differenzialzellbild	Granulozytär	Lymphozytär	Lymphozytär	Gemischt
Gesamtprotein (mg/l)	>1000	<1000	>1000	>1000
Laktat (mmol/l)	>3,5	<3,5	<3,5	>3,5
Glukose (L/S in mol/mol)	<0,50	>0,50	>0,50	<0,30
Albumin (L/S $\times 10^{-3}$)	>20	<20	>20	>20

L/S Liquor-Serum-Quotient.

tät der Einzelparameter in der Liquordiagnostik ist abhängig von der zeitnahen Untersuchung der zytologischen Parameter und von der Qualität und Empfindlichkeit der verwendeten Techniken.

Die Liquordiagnostik besteht aus einem 3-teiligen Stufenprogramm (■ Tab. 1).

Die Referenzbereiche der Routineparameter [2] sind in ■ Tab. 2 zusammengefasst.

Die diagnostische Sensitivität der Einzelparameter ist abhängig von der zeitnahen Untersuchung

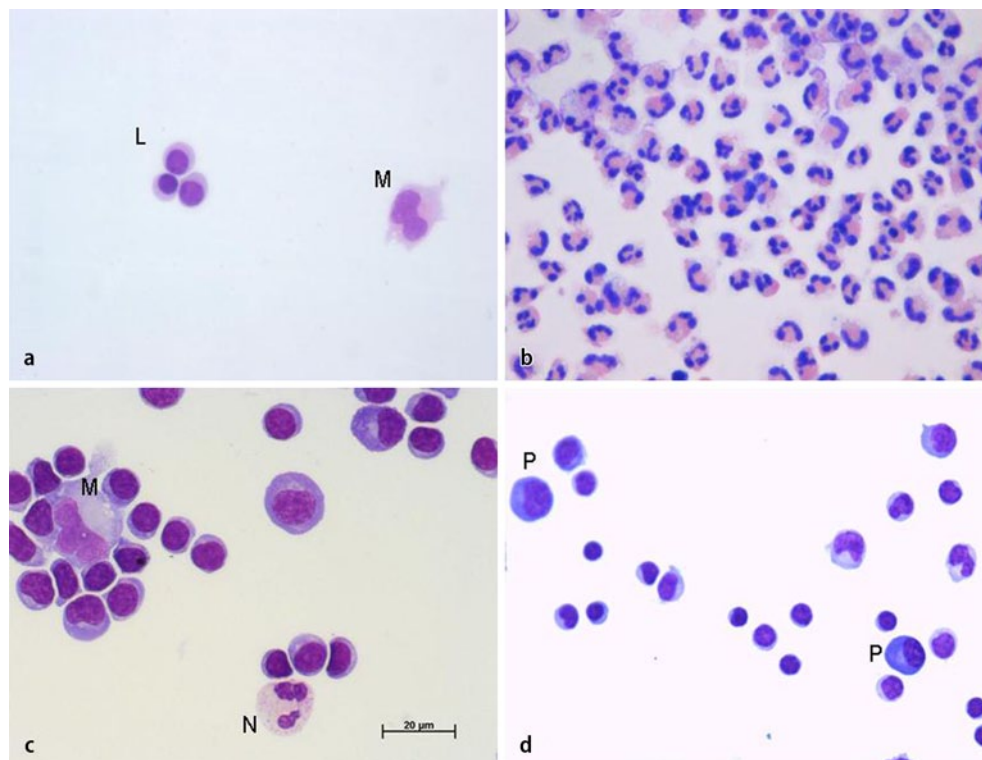


Abb. 1 ▲ Liquorzellbilder: **a** Normaler Liquor mit Lymphozyten (L) und Monozyt (M). **b** Bakterielle Meningitis mit ausschließlich neutrophilen Granulozyten. **c** Virale Meningitis mit aktivierten Lymphozyten, wenigen Monozyten (M) und Neutrophilen (N). **d** Neuroborreliose mit aktivierten Lymphozyten und Plasmazellen (P)

Zytologie

Der normale Liquor enthält weniger als 5 kernhaltige Zellen/ μl , die sich aus Lymphozyten und Monozyten in einem Verhältnis von 2:1 bis 3:1 zusammensetzen. Bei bluthaltigem Liquor, artifiziell oder bei einer SAB, werden die Erythrozyten gesondert gezählt und angegeben [3]. Automaten zur Zellzählung und Zelldifferenzierung sollten wegen unzuverlässiger Befunde vermieden werden. Die Differenzialzytologie sollte uneingeschränkt bei jeder Punktion unabhängig von der Gesamtzellzahl durchgeführt werden. Nicht jede bakterielle Meningitis geht mit einer massiven Granulozytenerhöhung einher, wie es z. B. bei der sog. **apurulenten Meningitis** (fast nur Bakterien mit geringer Pleozytose im Liquor) zu finden ist. Während der Heilungsphase können Makrophagen als Zeichen einer Abräumreaktion auftreten. Nichteitrige bakterielle ZNS-Erkrankungen, wie die **Neurolyues oder Neuroborreliose**, weisen dagegen ein dominantes lymphozytäres Zytogramm mit aktivierten Lymphozyten und Plasmazellen auf. Ein ähnliches Zellbild zeigen auch Meningoenzephalitiden viraler Genese (■ **Abb. 1**, ■ **Tab. 3**).

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 (Liquor-Serum-Albuminquotient, Q_{Alb}) in Bezug gesetzt [2]. 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 graphische Darstellung der Quotienten wurde von Reiber und Felgenhauer etabliert [4, 5]. Wesentlich an dem **Quotientendiagramm** ist, dass die Grenzlinie, die sowohl im normalen als auch im pathologischen Q_{Alb} -Bereich zwischen einer intrathekalen Synthese von Immunglobulinen und passivem Transport aus dem Blut unterscheidet, nicht linear verläuft. Sie ent-

Die Differenzialzytologie sollte bei jeder Punktion unabhängig von der Gesamtzellzahl durchgeführt werden

Albumin dient als Referenzprotein für die Blut-Liquor-Schrankenfunktion

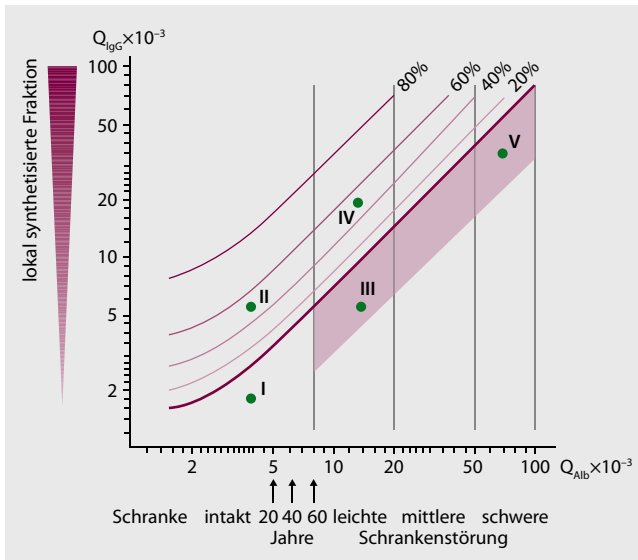


Abb. 2 ◀ Quotientendiagramm. Mögliche Befundkonstellationen, die sich aus Q_{IgG} und Q_{Alb} ergeben: (I) Normalbefund, z. B. kein Hinweis auf entzündlichen ZNS-Prozess, (II) isolierte Entzündung im ZNS, z. B. Multiple Sklerose oder Zustand nach viraler Enzephalitis, (III) mäßige isolierte Schrankenfunktionsstörung, z. B. Guillain-Barré-Syndrom oder Spinalkanalenge, (IV) Kombination aus (II) und (III), z. B. akute Neuroborreliose, Neurotuberkulose, (V) schwere Schrankenfunktionsstörung, z. B. eitrige Meningitis. (Adaptiert nach [4])

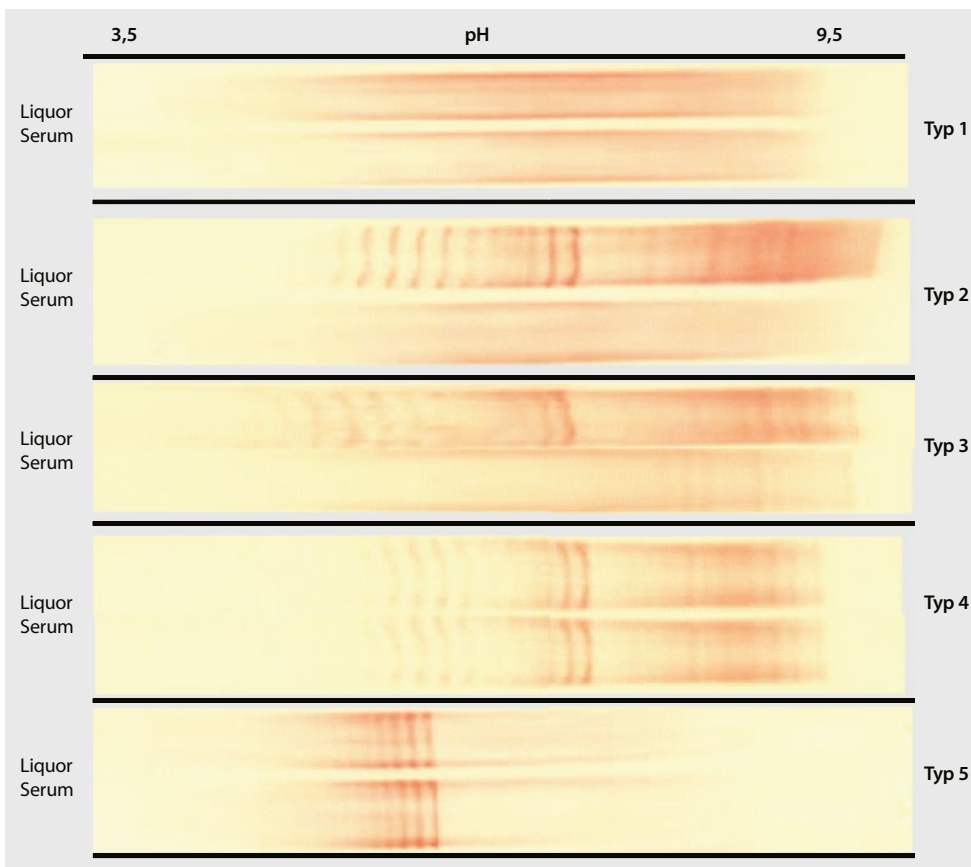


Abb. 3 ▲ IgG-Bandenmuster: Es sind 5 verschiedene Befundmuster möglich, wobei Muster 2 und Muster 3 für eine intrathekale Synthese sprechen: *Muster 1* Normalbefund, *Muster 2* isolierte oligoklonale IgG-Banden (OKB) im Liquor, *Muster 3* identische OKB im Liquor und Serum, zusätzlich isolierte OKB im 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 für eine systemische Gammopathie. (Adaptiert nach [6])

spricht einer Hyperbelfunktion. Ein Vorteil der Quotientendiagramme gegenüber der numerischen Berechnung ist, dass typische Befundkonstellationen auf einen Blick einer Erkrankung zugeordnet werden können (■ **Abb. 2**). Weitere Vorteile sind, dass das Quotientendiagramm auch auf IgA und IgM übertragbar ist, sodass die 3 Ig-Klassen parallel beurteilt und hierdurch die diagnostische Spezifität dieser Parameter gesteigert werden kann.

Typische Befundkonstellationen können auf einen Blick einer Erkrankung zugeordnet werden

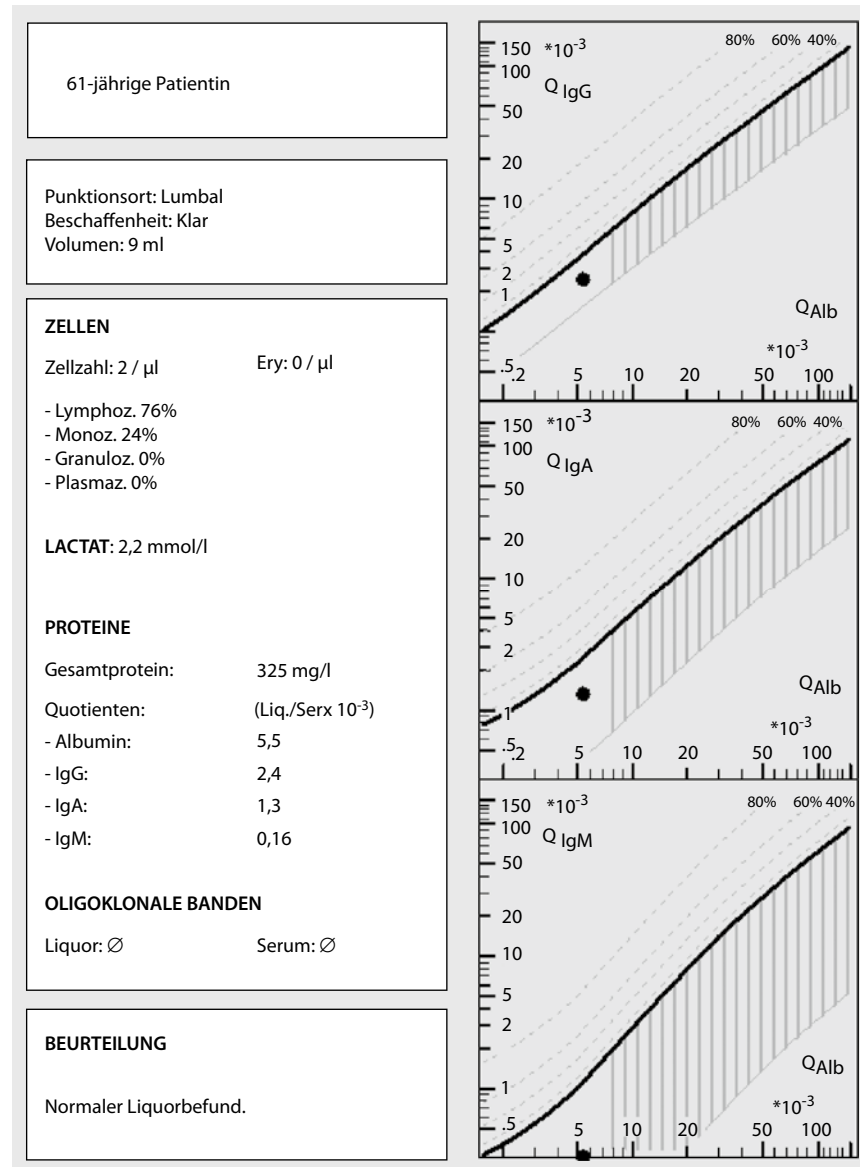


Abb. 4 ▲ Liquorgesamtbefund: Normalbefund bei einer Patientin mit Kopfschmerz zum Ausschluss einer Subarachnoidalblutung und Meningitis

Oligoklonale IgG-Banden

Die OKB sind zum Nachweis einer intrathekalen IgG-Produktion empfindlicher als die quantitativen Quotientendiagramme

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 (■ Abb. 3, [2]).

Erregerspezifischer Antikörperindex

Der AI-Wert ist von Schrankenfunktion und Gesamt-IgG-Synthese im ZNS unabhängig

Zur Identifikation einer lokalen Synthese von Antikörpern im ZNS wird der erregerspezifische Liquor-Serum-Quotient auf den Liquor-Serum-Quotient des Gesamt-IgG bezogen. Das Verhältnis dieser beiden Quotienten wird als Antikörperindex (AI) bezeichnet. Der AI-Wert ist von Schrankenfunktion und Gesamt-IgG-Synthese im ZNS unabhängig. Der Normalbereich des AI-Wertes ist $=1,0 \pm 0,4$. Eine lokale Antikörpersynthese im ZNS ist für Werte $>1,4$ anzunehmen [7].

Integrierter Liquorgesamtbefund

Für eine zuverlässige Auswertung der untersuchten Liquorgrößen ist die Interpretation der Einzelparameter im Kontext des Liquorgesamtbefundes von entscheidender Bedeutung. Mit dem integrierten Liquorbefund können zuverlässige labordiagnostische Beurteilungen abgegeben werden, wie der Nachweis eines erregerbedingten oder autoimmunologisch **entzündlichen Prozesses**, einer Blutung, eines neoplastischen Prozesses oder der Hinweis auf **neurodegenerative Prozesse**. In Zusammenschau der klinischen und laborchemischen Befunde erfolgt die Beurteilung, ob der Liquorbefund eine klinische Verdachtsdiagnose bestätigt oder widerlegt (■ **Abb. 4**, [2]).

Methoden der Erregerdiagnostik

Der direkte mikroskopische, kulturelle oder mittels **Latexagglutination-Antigenschnelltest** geführte Erregernachweis ist insbesondere für ZNS-Infektionen durch Bakterien und Pilze entscheidend. Hierfür muss der Liquor steril asserviert und schnellstmöglich analysiert werden. Von den häufigen Meningitiserregern sind v. a. Meningokokken besonders kälteempfindlich, sodass der Transport bei Raumtemperatur erfolgen muss. 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. Bei klinischem Verdacht auf eine akute virale Meningoenzephalitis hat eine Amplifikation der Erreger-DNS/RNS mittels **Polymerasekettenreaktion (PCR)** oft entscheidende Bedeutung. Hierfür sollte möglichst zentrifugierter Liquor bei 4°C gelagert werden und die Analyse innerhalb von 1 bis 2 Tagen erfolgen [8, 9].

Mikroskopischer Erregernachweis

Bei der akuten bakteriellen Meningitis erlaubt bereits ein **Gram-gefärbtes Liquorpräparat** einen schnellen Erregernachweis in 60–90% der Fälle. Die Sensitivität variiert jedoch speziesabhängig zwischen 90% bei Pneumokokken und <50% bei *L. monocytogenes*. Allerdings spielen Präparations-technik und Erregerdichte eine wichtige Rolle: So erhöht eine Präparation mittels Zytocentrifugation die Sensitivität im Vergleich zur konventionellen Zentrifugation [10], und bei 10^3 koloniebildenden Einheiten (KBE)/ml gelingt der mikroskopische Bakteriennachweis in ca. 25%, bei >math>10^5</math> KBE/ml in 97% der Fälle [11]. Ist der Patient bereits antibiotisch vorbehandelt, sinkt die Sensitivität eines Gram-Präparats auf 40–60% und die einer bakteriellen Kultur auf unter 50%.

Für bestimmte Erreger sind **Spezialfärbungen** erforderlich (Ziehl-Neelsen-Färbung für Mykobakterien, Tuschefärbung für Kryptokokken, PAS-Färbung für *Tropheryma whipplei*).

Kulturelle Erregeranzucht

Die kulturelle Erregeranzucht aus dem Liquor ist Goldstandard in der Diagnose von bakteriellen und pilzbedingten ZNS-Infektionen und erlaubt neben der Artdiagnose die Suszeptibilitätstestung gegenüber antimikrobiellen Pharmaka.

Nukleinsäureamplifikationsverfahren

PCR-basierte Methoden erlauben mit hoher Sensitivität und Spezifität in nur kurzer Zeit und aus geringen Probenvolumina den Nachweis von nukleinsäurehaltigen Erregern. Die PCR-Analyse ist der Goldstandard in der Diagnostik zahlreicher Virusinfektionen des ZNS.

Wichtige klinische Beispiele für die Bedeutung der PCR sind die *Herpes-simplex*-Enzephalitis (HSE) durch HSV-1/-2, aber auch ZNS-Infektionen mit anderen Herpeserregern, Enteroviren oder der Nachweis von Polyomaviren (z. B. JC-Virus bei progressiver multifokaler Leukoencephalopathie, PML).

Auch in der Diagnostik bakterieller ZNS-Infektionen ist die PCR aufgrund der schnellen Verfügbarkeit eines Ergebnisses zunehmend bedeutsam. So weisen Real-time-multiplex-PCR-Methoden *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* und *L. monocytogenes* mit hoher Sensitivität (87–100%) und Spezifität (98–100%) nach [12]. Dies ist insbesondere nach längerer Transportdauer oder bei Proben, die nach **Antibiotikagabe** gewonnen wurden bedeutsam. Bei ungewöhnlichen Meningi-

Mit dem integrierten Liquorbefund können zuverlässige labordiagnostische Beurteilungen abgegeben werden

Meningokokken sind besonders kälteempfindlich

Die Sensitivität ist speziesabhängig

Die PCR-Analyse ist der Goldstandard in der Diagnostik zahlreicher Virusinfektionen des ZNS

Real-time-multiplex-PCR-Methoden können auch bakterielle ZNS-Infektionen mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen

Tab. 4 Häufige Erreger bei Infektionen des Zentralnervensystems und Nachweismethoden

Erreger	Besonderheiten	Diagnostische Methoden
BAKTERIEN		
– Bei immunkompetenten Personen		
<i>Neisseria meningitidis</i>		Mikroskopie (gramnegative Diplokokken), Kultur, Antigenschnelltest
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Mikroskopie (grampositive Diplokokken), Kultur, Antigenschnelltest
<i>Haemophilus influenzae</i>	Selten seit Impfung	Mikroskopie (gramnegative Stäbchen), Kultur, Antigenschnelltest
<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>		Serologie
<i>Treponema pallidum</i>	Abgelaufene Syphilis	Serologie
– Bei immundefizienten Personen		
<i>Actinobacter species</i>		Kultur
<i>Bacteroides fragilis</i>		Kultur
<i>Listeria monocytogenes</i>		Mikroskopie (grampositive Stäbchen), Kultur, Antigenschnelltest
<i>Mycobakterium tuberculosis</i>		Mikroskopie (Ziehl-Neelsen-Färbung), Kultur, PCR
– Bei spezieller Anamnese		
<i>Brucella</i> spp.	Einnahme von Rohmilchprodukten	Kultur, PCR, Serologie
<i>Campylobacter fetus</i>	Verzehr von rohem Fleisch oder unzureichend erhitzten kontaminierten Milchprodukten	Mikroskopie, Kultur
<i>Coxiella burnetti</i> (Q-Fieber)	Tierkontakt oder Inhalation von kontaminiertem Staub	Serologie
<i>Leptospira interrogans</i>	Kontakt mit kontaminiertem Wasser oder Tierexkrementen	Mikroskopie, Kultur, Serologie
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Nach Tracheobronchitis, bei Kindern und Jugendlichen	Serologie
<i>Tropheryma whipplei</i>	(M. Whipple) Gastrointestinale Symptome	Mikroskopie, PCR
VIREN		
– Bei immunkompetenten Personen		
Enteroviren (Echovirus, Coxsackievirus A, B)		PCR, Serologie
Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2		PCR, Serologie
FSME-Virus	Zeckenexposition	Serologie
Varicella-Zoster-Virus		PCR, Serologie
– Bei immundefizienten Personen		
Epstein-Barr Virus	Lymphadenitis, Splenomegalie	PCR, Serologie
Zytomegalievirus		PCR, Serologie
JC-Virus	Progressive multifokale Leukoencephalopathie	PCR, Serologie
– Bei spezieller Anamnese		
Adenovirus	Atemnotsyndrom des Erwachsenen, ARDS	PCR, Kultur, Antigennachweis
Mumpsvirus	Parotitis	Serologie
Poliovirus	Nach Prodromalstadium mit Infektzeichen plötzliche schlaffe Paresen	PCR
Rabiesvirus	Kontakt mit infizierten Tieren	PCR
Rötelnvirus	Kein Impfschutz, Kontakt mit erkrankten Personen	Serologie
Hantaviren (Puumala, Hantaan, Dobrava)	Kontakt mit infizierten Nagern	PCR, Antigennachweis, Serologie
PILZE		
<i>Aspergillus fumigatus</i>		Antigennachweis im Liquor
<i>Cryptococcus neoformans</i>		Antigennachweis im Liquor, Tuschefärbung, Kultur
PARASITEN		
<i>Toxoplasma gondii</i>		PCR im Liquor, Serologie

^aARDS, „acute respiratory distress syndrome“, FSME Frühsommermeningoenzephalitis, PCR, „polymerase chain reaction“.

Tab. 5 Bei Verdacht auf bakterielle Meningitis empfohlene Laboruntersuchungen

Untersuchung	Zu erwartende typische Befunde
Erregerkultur in allen Körperflüssigkeiten inklusive Liquor	Mikroskopischer oder kultureller Erregernachweis Cave: immundefiziente Patienten mit apurulenter bakterieller Meningitis und „Status bacteriosus“ (inadäquat schwache Zellreaktion bei hoher Erregerdichte)
Entzündungszeichen im Blut	Leukozytose mit Linksverschiebung und toxischer Granulation C-reaktives Protein und Prokalzitonin deutlich erhöht
Allgemeine Liquoranalytik mit Differenzialzellbild und Gramfärbung, eventuell Antigennachweis	Bei unbehandelten, immunkompetenten Patienten: – Eitrige Pleozytose – Ausgeprägte Schrankenstörung – Anaerober Glukosestoffwechsel ($Q_{\text{Glukose}} < 0,50$, L-Laktat $> 3,5$ mmol/L)

tiserregern kann zudem eine universelle bakterielle Pan-PCR (Nachweis der für die bakterielle 16S-RNS kodierenden DNS) mit anschließender Sequenzierung hilfreich sein. Als ergänzendes Verfahren hat die PCR Bedeutung in der Diagnostik der **Neurotuberkulose**, da sie im Vergleich zu der sehr langen Kulturdauer sehr schnell Ergebnisse liefert.

Serologie zum indirekten Erregernachweis

Vor allem in der Diagnostik von subakuten oder chronischen bakteriellen oder viralen ZNS-Infektionen, wie beispielweise der **Neuroborreliose** oder der **Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)**, spielt der indirekte Nachweis von Infektionserregern durch die Bestimmung von Antikörpern eine wesentliche Rolle. Im Gegensatz zur akuten bakteriellen Meningitis oder HSE treten hier die neurologischen Symptome erst Wochen nach Infektion auf. Eine Übersicht über die Nachweismethoden bei den wichtigsten Erregern einer ZNS-Infektion gibt **Tab. 4**.

Bakterielle Infektionen

Zu den häufigsten Erregern einer bakteriellen Meningitis gehören Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae, Listerien, Staphylokokken und gramnegative Enterobakterien inklusive Pseudomonas aeruginosa [13]. Die eitrige Meningitis lässt sich unterteilen in die primäre Form ohne nachweisbaren Fokus und die sekundäre Form als Komplikation einer Infektion in der Nachbarschaft (Sinusitis, Mastoiditis, Otitis, Hirnabszess, subdurales Empyem), in der Ferne (Sepsis, Endokarditis, Pneumonie), durch **iatrogene Einbringung** (Ventrikeldrainage, paravertebrale Injektion, epidurale Anästhesie, Lumbalpunktion) oder posttraumatisch [14]. Die in **Tab. 5** dargestellten Laboruntersuchungen werden bei Verdacht auf bakterielle Meningitis empfohlen [8].

Der Liquor weist bei der diagnostischen Punktion (meist am 1. bis 2. Tag der klinischen Beschwerden) einen typischen Befund mit granulozytärer Pleozytose auf (s. **Tab. 3**). Bei Patienten, die bereits antibiotisch anbehandelt wurden, kann auch ein gemischtes lymphozytär-granulozytäres Zellbild auftreten, ebenso bei einer Infektion mit Listerien [7, 8]. Bei **immunsupprimierten Patienten**, einem fulminanten Einbruch von Bakterien in das ZNS oder einer Punktion in einer sehr frühen Krankheitsphase muss mit niedrigeren oder sogar normalen Zellzahlen gerechnet werden [15]. Hier liefern der mikroskopische Nachweis von Bakterien und auffällige systemische Entzündungszeichen den entscheidenden Hinweis auf die bakterielle Ursache (**Tab. 5**). Die Erhöhung des **Serumprokalzitonins** kann zur Unterscheidung zwischen einer bakteriellen und einer nichtbakteriellen Meningitis hinzugezogen werden, allerdings kommen vor allem in Frühstadien in Einzelfällen auch normwertige Prokalzitoninwerte vor [14].

Bei akuter bakterieller Meningitis werden wiederholte Kontrollpunktionen innerhalb der ersten Tage empfohlen. Zu erwarten ist unter erfolgreicher antibiotischer Therapie ein zügiger Rückgang der eitrigen Pleozytose und der Schrankendysfunktion, mit Übergang zu einem lymphomonozytären Zellbild innerhalb von 2 bis 3 Wochen. Das L-Laktat normalisiert sich entsprechend innerhalb von 10 Tagen nach Therapiebeginn, es kommt zu keiner nennenswerten Antikörperproduktion. Bleibt die rasche Besserung der Zellzahl und Schrankendysfunktion aus, muss die Wirksamkeit der Antibiotika infrage gestellt und an Komplikationen gedacht werden. Der Liquor kann hierbei durch die mögliche Spezialanalytik weitere entscheidende Hinweise liefern. Allerdings gilt für alle Nachweis-

Die eitrige Meningitis lässt sich in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilen

Der Liquor weist bei der diagnostischen Punktion einen typischen Befund mit granulozytärer Pleozytose auf

Unter erfolgreicher antibiotischer Therapie ist ein zügiger Rückgang der eitrigen Pleozytose und der Schrankendysfunktion zu erwarten

Tab. 6 Zu erwartende Befunde bei Neuroborreliose

Untersuchung	Befunde
Allgemeine Liquordiagnostik	Lymphozytäre Pleozytose
	Mittelgradige Schrankenfunktionsstörung
	Intrathekale humorale Immunreaktion mit IgM-Prädomanz (IgM>IgG>IgA) und oligoklonale Banden
	Borrelienspezifische IgG- und IgM-Antikörper mit intrathekaler Synthese sind diagnosesichernd (s. Tab. 3)
Spezielle Liquordiagnostik	CXCL13
Ig Immunglobulin.	

methoden, dass im Verlauf der Infektion die Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises nach Beginn der Antibiotikatherapie stetig abnimmt. Aus diesem Grund darf nicht vergessen werden, vor Beginn einer empirischen Antibiose **Blutkulturen** und bei Verdacht auf Meningokokkenmeningitis **Abstriche** aus Rachen und steril eröffneten Petechien zu entnehmen. Bei allen sekundären Formen einer eitrigen Meningitis ist eine Fokussuche und ggf. eine invasive Sanierung obligat.

Hirnabszess

Die früher hohe Letalität bei Hirnabszessen konnte durch die bildgebende Diagnostik und den Einsatz von Antibiotika auf unter 10% gesenkt werden. In der Mehrzahl der Fälle liegen **fortgeleitete parameningeale Entzündungen** (wie z. B. bei Otitis media oder septischer Thrombophlebitis) oder hämatogen verbreitete **Absiedlungen entfernter bakterieller Infektionen** (Pneumonie, Endokarditis) zugrunde, in 10–30% der Fälle bleibt die Ursache jedoch unklar [14]. Die Abszesse entwickeln sich meist aus einer Zerebritis, die vor allem mit der MRT entdeckt werden kann, sodass eine MRT mit Kontrastmittel die entscheidende diagnostische Maßnahme ist (mit Überlegenheit gegenüber der CCT). Das Erregerspektrum umfasst neben bakteriellen Eitererregern vor allem bei Immunsupprimierten auch Pilze, Mykobakterien, Aktinomyzeten und Parasiten. Zu den wichtigsten Erregern nach der Häufigkeit zählen Streptokokken, Bacteroides-Spezies, gramnegative Enterokokken, Pseudomonaden sowie Staphylococcus aureus [14]. Die diagnostische Aussagekraft des Liquors bei Hirnabszessen ist allerdings gering. Meist finden sich eine überwiegend lymphozytäre Pleozytose und eine unspezifische Gesamtproteinerhöhung, der Befund kann aber auch normal sein [7]. Systemische Entzündungszeichen im Blut lassen sich jedoch in 50–90% der Fälle detektieren. Daher sind aerobe und anaerobe Kulturen aus Blut und Abszessinhalt für die Erregerbestimmung oft entscheidend [8]. Auch bei einem epiduralen spinalen Abszess ist der Liquor häufig steril, solange der Abszess nicht in den Subarachnoidalraum durchgebrochen ist.

Neuroborreliose

Die Neuroborreliose ist weltweit die häufigste zeckenübertragene Infektionskrankheit. Borrelien sind ähnliche Tausendsassas wie Treponemen und beschäftigen in den einzelnen Krankheitsstadien verschiedene Disziplinen. Das Spektrum umfasst dermatologische (Erythema migrans, Acrodermatitis chronica, Lymphadenosis cutis benigna), neurologische (Meningoradikulitis, Mononeuritis, Enzephalomyelitis), internistische (Myokarditis, Vaskulitis), orthopädische (Arthritis) sowie ophthalmologische Krankheitsbilder [14]. Eine endgültige Diagnosestellung der Neuroborreliose erfolgt auf der Basis **liquordiagnostischer Befunde** ([Tab. 6](#), [7]).

Obwohl klare Leitlinien für Diagnostik und Therapie vorliegen, bestehen im medizinischen Alltag weiterhin Kontroversen, mit der Konsequenz differenzialdiagnostischer und therapeutischer Probleme. Hier kann der neue Diagnosemarker CXCL13 hilfreich sein, wegen seiner für die aktive Neuroborreliose sehr hohen Sensitivität und Spezifität [16]. Zur Differenzierung einer aktiven vs. nicht mehr behandlungsbedürftigen Neuroborreliose kann CXCL13 bestimmt werden, da sich dieser Parameter unter einer erfolgreichen Therapie schneller als andere Akuitätsparameter (Zellzahl, Schrankendysfunktion) normalisiert [17]. Weiterhin kann CXCL13 bei Neuroborreliososen mit atypischer Präsentation nützlich sein, wenn oben genannte Liquorgrundparameter inklusive Borrelien-AI keine eindeutige Klärung bringen.

Eine MRT mit Kontrastmittel ist die entscheidende diagnostische Maßnahme

Aerobe und anaerobe Kulturen aus Blut und Abszessinhalt sind für die Erregerbestimmung entscheidend

CXCL13 ist ein Diagnosemarker mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität für die aktive Neuroborreliose

Tab. 7 Zu erwartende Ergebnisse bei Neurotuberkulose

Untersuchung	Befunde
Allgemeine Liquoruntersuchung	Initial gemischtzellige, später lymphozytäre Pleozytose, schwergradige Schrankendysfunktion Intathekale humorale Immunreaktion mit IgA-Prädominanz (IgA>IgG>IgM), oligoklonale Banden
Spezielle Liquordiagnostik (bei begründetem Verdacht 3-mal durchführen)	Ziehl-Neelsen-Färbung: Erregerdirektnachweis (Sensitivität im Liquor jedoch nur 5–30%) Kultureller Erregernachweis PCR

Ig Immunglobulin, PCR, polymerase chain reaction*.

Neurotuberkulose

Die Tuberkulose gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit, insbesondere bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren: Alkoholismus, Diabetes mellitus, Malignome, AIDS, Hygiene- und Ernährungsmangel. Die Neurotuberkulose (Neuro-Tbc) macht ca. 5% aller Tuberkulosefälle aus. Die klinische Manifestation der Neuro-Tbc besteht aus einer basalen Meningitis, Radikulomyelitis sowie herdfneurologischen Defiziten bedingt durch Tuberkulome und Abszesse, die mittels Bildgebung (MRT-Kopf/Rückenmark) nachweisbar sind [14]. Mögliche Komplikationen sind die Entwicklung eines **Hydrozephalus** sowie eine **Vaskulitis**. Bei Verdacht auf Neuro-Tbc werden die in **Tab. 7** dargestellten Laboruntersuchungen empfohlen, die ggf. dreimal durchgeführt werden sollten.

Virale Infektionen

Aufgrund des breiten Erregerspektrums bleiben die meisten (ca. 80%) der vermutlich viralen Meningo-/Enzephalitiden im Hinblick auf den Erreger letztlich ungeklärt. Eine isolierte Virusmeningitis hat in der Regel eine gute Prognose und braucht nur symptomatisch behandelt zu werden. Der Liquor zeigt eine leicht ausgeprägte Pleozytose, in der Frühphase kommen im Zellbild neben Lymphozyten und Monozyten auch Granulozyten vor.

Bei der Virusenzephalitis kommt es zu einer Infektion und Entzündung des Hirnparenchyms und eventuell auch der Meningen (Meningoenzephalitis).

Die häufigsten Erreger sind **Enteroviren** und je nach geographischer Region unterschiedliche, durch Zecken oder Moskitos übertragene Viren aus den Familien Flaviviridae und Bunyaviridae. In Europa und den westlichen und nördlichen Teilen Asiens spielt hierbei das **FSME-Virus** die Hauptrolle, in den letzten Jahren sind in Deutschland auch Infektionen mit Hantaviren beschrieben worden [18, 19]. Die am besten behandelbare Virusenzephalitis ist die *Herpes-simplex*-Enzephalitis (HSE), da diese bei sofortiger Behandlung mit **Aciclovir** gutartig verlaufen kann. Ohne Behandlung beträgt die Letalität zwischen 70 und 100% [20]. In der diagnostischen Erstpunktion, die in der Regel um den 4. bis 7. Tag der Erkrankung erfolgt, weist der Liquor häufig eine normale Zellzahl oder nur leichte Pleozytose auf. Hier gelingt die frühe Diagnosesicherung durch den DNS-Nachweis mittels PCR. In diesem Frühstadium einer HSE kommt serologischen Verfahren wie der Bestimmung von AI-Werten noch keine Bedeutung zu [8]. Allerdings werden auch in den ersten 72 h einer HSE falsch-negative PCR-Ergebnisse berichtet. Deshalb darf bei begründetem Verdacht auf eine HSE bei negativem PCR-Ergebnis die antivirale Therapie insbesondere dann nicht unterbrochen werden, wenn die Liquorprobe in den ersten 3 Tagen gewonnen wurde oder blutig oder xanthochrom war. Die Zellzahl im Liquor und L-Laktat steigen in der Regel nach 3 bis 4 Tagen an, nach diesem Zeitraum gelingt der PCR-Nachweis der *Herpes-simplex*-DNS kaum noch [7]. Eine spezifische Antikörperreaktion (OKB, AI) ist erst nach 10 bis 14 Tagen nachweisbar. Der sensitivste und früheste Marker für die HSE sind die typischen MRT-Veränderungen in der FLAIR-Wichtung. Daher ist bei Verdacht auf eine HSE eine zerebrale MRT-Untersuchung das sinnvollste Verfahren. Auch andere Herpesviren (Zytomegalievirus [CMV], Epstein-Barr-Virus [EBV], Varicella-Zoster-Virus [VZV], humanes Herpesvirus 6 [HHV-6]) können Enzephalitiden verursachen, insbesondere bei immundefizienten Patienten. Weitere mögliche Erreger einer Virusenzephalitis sind das Masernvirus sowie seltener Mumps-, Influenza-, Adeno- und Rötelnviren. Die meisten Enzephalitiden bei HIV-Infizierten und auch bei anderen immundefizienten Patienten sind aber durch **opportunistische Erreger** bedingt. Durch die in

Die klinische Manifestation der Neuro-Tbc besteht aus einer basalen Meningitis, Radikulomyelitis sowie herdfneurologischen Defiziten

Eine isolierte Virusmeningitis hat in der Regel eine gute Prognose

Die am besten behandelbare Virusenzephalitis ist die Herpes-simplex-Enzephalitis

Der sensitivste und früheste Marker für die HSE sind die typischen MRT-Veränderungen in der FLAIR-Wichtung

Insbesondere CMV, EBV, VZV und HHV-6 verursachen bei immundefizienten Patienten Enzephalitiden

Bei den durch Arthropoden übertragenen Enzephalitiden ist der Nachweis spezifischer IgM-Antikörper im Serum ausreichend

Als Folge invasiver und immunsuppressiver Therapien treten Hospital- und opportunistische Infektionen auf

Zu den häufigsten Komplikationen zellulärer Immundefekte gehört die Reaktivierung von Viren der Herpesgruppe

Tab. 8 Charakteristika opportunistischer Infektionen im Liquor

Pleozytose (in der Ausprägung abhängig vom Grad der Immunschwäche); oft lymphomonozytär, initial auch granulozytäre Reaktionen möglich
Schrankenstörung (Liquoreiweiß↑, Albuminquotient↑) in ca. 75% aller Fälle
Intrathekale Immunglobulinsynthese, auch IgA oder IgM in >50% der Fälle
Virusinfektionen: PCR in den ersten Tagen in >50% positiv, dann Virusantikörperindex >>50% positiv
Ig Immunglobulin, PCR „polymerase chain reaction“.

der Therapie der Multiplen Sklerose eingesetzten monoklonalen Antikörper umfasst das Erregerspektrum auch das PML-verursachende **JC-Virus**. Bei der PML sichert der Nachweis von JC-Virus-DNS im Liquor die meist aufgrund der neuroradiologischen Befunde und der Klinik bereits gestellte Verdachtsdiagnose [14]. Bei den durch Arthropoden übertragenen Enzephalitiden (hierzulande v. a. FSME) ist der Nachweis spezifischer IgM-Antikörper im Serum zusammen mit dem klinischen Bild für die Diagnosesicherung in aller Regel ausreichend: Bei der typischerweise biphasisch verlaufenden Erkrankung kommt es zunächst nach einer Inkubationszeit von 3 bis 14 Tagen zu einer systemischen Infektion und nach einem symptomfreien Intervall von 6 bis 10 Tagen zur ZNS-Beteiligung. Zu diesem Zeitpunkt hat eine serologische Antwort stattgefunden, entsprechend wird auch die Verdachtsdiagnose serologisch bestätigt [21]. Die **intrathekale Antikörperproduktion** kann die ZNS-Manifestation beweisen. Der Nachweis einer erregerspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese (Serum-Liquor-Paar!) ist auch von besonderer Bedeutung bei der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) oder bei der HSE mit schon längerem Krankheitsverlauf und eventuell bereits begonnener Therapie.

Erreger und Liquorbefunde bei Immunsupprimierten

Als Folge invasiver und immunsuppressiver Therapien, aber auch erworbener Immundefekte wie der HIV-Pandemie, treten vermehrt Hospital- und opportunistische Infektionen auf. Diese zeichnen sich durch atypische Verläufe und Liquorbefunde mit schwächerer Immunantwort sowie Reaktivierung scheinbar überwundener Infektionen aus [8]. Der folgende Abschnitt widmet sich daher typischen ZNS-Infektrisiken und Liquorbefunden bei häufigen, meist erworbenen Immundefizienzen, aber auch häufigeren primären Antikörpermangelsyndromen bei Erwachsenen oder älteren Kindern (■ **Tab. 8**).

Infektionen bei humoralen Immundefekten (Antikörpermangelsyndrome)

Bei diesen **B-Zell-Defekten** (vor allem bei IgG im Serum <4 g/l) treten auch ZNS-Infektionen mit bakteriellen Eitererregern gehäuft auf, einschließlich Pneumokokkenmeningitis, septische Herdenzephalitis oder Hirnabszesse, die sich jedoch außer einer schwächeren Immunglobulinproduktion nicht grundlegend von gleichartigen Infektionen bei Immunkompetenten unterscheiden [7].

Typische Komplikationen zellulärer Immundefekte (T-Zellen und Monozyten)

Zu den häufigsten Komplikationen zellulärer Defekte oder von Immunsuppression (vor allem von T-Zellen) gehört die Reaktivierung von Viren der Herpesgruppe, die noch nicht in jedem Fall einen schweren Immundefekt bzw. bei HIV noch nicht die Progression zum Vollbild AIDS voraussetzt, da die gleichen Infektionen, wenn auch seltener oder mit günstigerem Verlauf, auch bei Immunkompetenten auftreten können. Insbesondere Reaktivierungen von VZV und HSV kommen auch bei CD4⁺-Zellzahlen >200/μl vor. Dagegen sind schwere CMV-Infektionen, sei es bei Immunsupprimierten in der Transplantationsmedizin oder bei HIV-Patienten, immer ein Zeichen eines schweren zellulären Immundefektes [14].

Bei weiterer Progression der zellulären Immunschwäche, vor allem <200 CD4⁺-Zellen/μl Blut, ist mit einer Reaktivierung einer **Tbc**, besonders häufig in Entwicklungsländern (gerade auch mit ZNS-Befall), sowie einer bereits latent im ZNS vorhandenen **Toxoplasmose** zu rechnen. Letztere ist zumindest in Mitteleuropa die häufigste opportunistische ZNS-Infektion bei HIV-Patienten.

Tab. 9 Differenzialdiagnosen des entzündlich erscheinenden Liquorgrundbefundes ohne Berücksichtigung klinischer Gegebenheiten

Erkrankung	Typischer Liquorbefund	Anmerkungen
Tumoren des ZNS und der Meningen	Häufig Pleozytose sehr variabler Ausprägung, oft Laktat und/oder Albuminquotient erhöht	Zellzahl kann normal sein! Zytopräparat kann Malignitätszeichen zeigen (ggf. wiederholte Untersuchungen). Isolierte IgM-Synthese kann bei Lymphom auftreten. CEA erhöht bei Karzinomen, β 2-Mikroglobulin erhöht bei Lymphomen
Subarachnoidalblutung	Massenhaft Erythrozyten, durch meningeale Entzündungsreaktion Leukozyten bis zu 500/ μ l, initial v. a. Granulozyten, nach 12 h zunehmend Makrophagen	Siderinhaltige Makrophagen bis zu 6 Monate nach Subarachnoidalblutung nachweisbar
Multiple Sklerose	Lymphomonozytäre Pleozytose <30/ μ l, keine bzw. milde Schrankenstörung, normales Laktat, oligoklonales IgG, positive MRZ-Reaktion	Zellzahl \geq 50/ μ l deutet auf andere (ggf. infektiöse) Ursache hin
Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis	Lymphomonozytäre Pleozytose >50/ μ l möglich, oligoklonales IgG fakultativ, sonst wie MS	MRZ i. d. R. negativ
Neurosarkoidose	Lymphomonozytäre Pleozytose 10–200/ μ l möglich, keine bzw. milde Schrankenstörung	Sämtliche Routineparameter können verändert sein, sIL2-R im Liquor erhöht [22]
Systemische Vaskulitiden: ZNS-Lupus-erythematodes und Morbus Behçet	Mononukleäre bzw. granulozytäre Pleozytose <50/ μ l	Bei ZNS-Lupus-erythematodes fakultative IgG-Produktion/oligoklonales IgG
Medikamenteninduzierte aseptische Meningitis	Überwiegend granulozytäre Pleozytose bis mehrere 1000/ μ l möglich	Ausschlussdiagnose! Typische Medikamente: Antibiotika (v. a. Trimethoprim/Sulfamethoxazol), Nichtsteroidale Antirheumatika (v. a. Ibuprofen), intravenöse Immunglobuline [23]
CEA karzinoembryonales Antigen, Ig Immunglobulin, MRZ Antikörperreaktivität gegen Masern-, Röteln-, Zoster-Viren, sIL2-R löslicher Interleukin 2-Rezeptor, ZNS Zentralnervensystem.		

Bei Zusammenbruch des zellulären Immunsystems sind dann schwerste opportunistische Infektion wie die durch das JC-Virus verursachte PML mit weitgehender Anergie des Immunsystems gerade auch im Liquor und sehr schlechter Prognose zu erwarten.

Besonderheiten bei Agranulozytosen

Bei diesen Patienten, insbesondere bei hämatologischen Erkrankungen, Zytostatikatherapie oder Knochenmarkstransplantation, sind über opportunistische Infektionen bei bereits erwähnten B- und T-Zell-Defekten hinaus als schwerste Komplikation des Phagozytoseausfalls septische bakterielle und vor allem Pilzinfektionen auch des ZNS möglich, die ebenfalls durch eine weitgehende Anergie im Liquor und eine sehr schlechte Prognose gekennzeichnet sind.

Differenzialdiagnosen

Nicht jede Liquorpleozytose, in Kombination mit einer Schrankenstörung und/oder Laktaterhöhung, basiert auf einer infektiösen Ursache. Aseptische Meningitiden mit geringer Pleozytose und milden Schrankenstörungen kommen bei einer Vielzahl von Erkrankungen vor, die jedoch oft durch Anamnese, klinische Symptomatik und den Verlauf zugeordnet werden können. Einige wichtige Differenzialdiagnosen sind in [Tab. 9](#) dargestellt.

Fazit

Die Liquoranalytik ist bei Verdacht auf eine erregerbedingte Infektion des ZNS die wichtigste diagnostische Maßnahme. Grundsätzlich sollten auch eine Serologie, Blutbild und Gerinnung bestimmt sowie ggf. Blutkulturen angelegt werden. Die Eilanalytik des Liquors liefert mit Leukozytenzahl, Laktat und Gesamtprotein in den meisten Fällen Hinweise auf die zugrunde liegende Erregerklasse, jedoch muss bei der Interpretation des Befundes die unterschiedliche Krankheitsdynamik der verschiedenen Infektionen berücksichtigt werden. Wichtige Zusatzinformationen sind der Zeitpunkt der Lumbalpunktion im Krankheitsverlauf, das Vorliegen einer Abwehrschwäche und z. B. Aus-

Als schwerste Komplikation des Phagozytoseausfalls sind septische bakterielle und Pilzinfektionen des ZNS möglich

Aseptische Meningitiden mit geringer Pleozytose und milden Schrankenstörungen kommen bei einer Vielzahl von Erkrankungen vor

landsaufenthalte. Eine breit gefächerte Analytik mit Anforderung aller möglichen Spezialanalysen ist nicht zielführend und verschwendet Zeit und Ressourcen. Durch einen zeitnahen und engen Informationsaustausch zwischen dem Labor und den Klinikern kann auf Grundlage der Befunde der Basisanalytik die Spezialdiagnostik sinnvoll geplant und eine erfolgreiche Diagnosestellung wahrscheinlich gemacht werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Tumani
Abteilung für Neurologie,
Universitätsklinikum Ulm, Uniklinik im RKU
Oberer Eselsberg 45, 890875 Ulm
hayrettin.tumani@uni-ulm.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ (2012) Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol* 259:1530–1545
- Petereit H-F, Sindern E, Wick M (2007) Leitlinien der Liquordiagnostik und Methodenkatalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie. Springer Medizin, Heidelberg
- Tumani H, Petzold A, Wick M et al (2010) Cerebrospinal fluid-based diagnostics of CT-negative subarachnoid haemorrhage. *Der Nervenarzt* 81:973–979
- Felgenhauer K, Beuche W (1999) Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Thieme, Stuttgart
- Reiber H (1994) Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 122:189–203
- Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi ve ark (1994) Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 897–902
- Wildemann B, Oschmann P, Reiber H-O (2006) Neurologische Labordiagnostik. Thieme, Stuttgart
- Zettl U, Lehmitz R, Mix E (2005) Klinische Liquordiagnostik. De Gruyter, Berlin
- Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J et al (2012) EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur J Neurol* 19:1278–1291
- Chapin-Robertson K, Dahlberg SE, Edberg SC (1992) Clinical and laboratory analyses of cytospin-prepared Gram stains for recovery and diagnosis of bacteria from sterile body fluids. *J Clin Microbiol* 30:377–380
- La Scolea LJ Jr, Dryja D (1984) Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 19:187–190
- Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG et al (2008) EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 15:649–659
- Dery MA, Hasbun R (2007) Changing epidemiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 9:301–307
- Diener H-C, Weimar C (2012) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart
- Felgenhauer K, Kober D (1985) Apurulent bacterial meningitis (compartmental leucopenia in purulent meningitis). *J Neurol* 232:157–161
- Schmidt C, Plate A, Angele B et al (2011) A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 76:1051–1058
- Senel M, Rupprecht TA, Tumani H et al (2010) The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(8):929–933
- Faber MS, Ulrich RG, Frank C et al. (2010) Steep rise in notified hantavirus infections in Germany. *Euro Surveill* 15:19574
- Steiner T, Ettinger J, Peng Z et al. (2012) Hyperintense lesion in the corpus callosum associated with Puumala hantavirus infection. *J Neurol* 259:1742–1745
- Cinque P, Cleator GM, Weber T et al (1996) The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:339–345
- Holzmann H (2003) Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 21(Suppl)1:36–40
- Petereit HF, Reske D, Tumani H et al (2010) Soluble CSF interleukin 2 receptor as indicator of neurosarcoidosis. *J Neurol* 257(11):1855–1863
- Moris G, Garcia-Monco JC (1999) The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 159:1185–1194

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Welcher Parameter zählt *nicht* zu einer Eil- und Basisanalytik des Liquors?

- Zellzahl und Laktat
- Gesamtprotein und Liquor/Serum-Albuminquotient
- Liquor/Serum-Quotienten von IgG, IgA und IgM
- Erregerspezifische Antikörperindizes
- Oligoklonale Banden

? Bei Verdacht auf eine akute bakterielle Meningitis ist ein Erregernachweis *nicht* sinnvoll mittels:

- Kultur aus Liquor und Blut
- Rachenabstrich
- Serologie in Liquor und Serum
- Mikroskopie eines Liquor-Gram-Präparates
- PCR aus Liquor cerebrospinalis

? Welche Nachweismethode ist bei der diagnostischen Lumbalpunktion zur Erstdiagnosestellung der jeweils genannten Verdachtsdiagnose *nicht* geeignet?

- Blutkultur bei akuter bakterieller Meningitis
- Erregerspezifischer Antikörperindex bei Herpes-simplex-Enzephalitis
- Serologie bei FSME
- Erregerspezifischer Antikörperindex bei Neuroborreliose
- Liquorkultur bei Neurotuberkulose

? Welche Aussage zu ZNS-Infektionen trifft zu?

- Die Diagnose einer viralen Meningitis kann durch die typische unkomplizierte Symptomatik und eine unauffällige zerebrale Bildgebung sicher gestellt werden.
- Bei Verdacht auf eine HSV-bedingte Meningoenzephalitis ist zur Diagnosestellung eine zerebrale MRT-Untersuchung zunächst am sinnvollsten.
- Eine spezifische Antikörperproduktion beginnt üblicherweise 24 h nach der Infektion.
- Liquorlaktat spielt für die differenzialdiagnostische Bewertung einer viralen ZNS-Infektion keine Rolle.
- Die durch HSV-1 verursachte Meningoenzephalitis ist die am besten behandelbare ZNS-Infektion.

? Eine soporöse Patientin mit Zustand nach epileptischem Anfall und Meningismus wird Ihnen mit Verdacht auf bakterielle Meningitis zur weiteren Diagnostik vorgestellt. Welche Aussage ist richtig?

- Die erste Maßnahme ist die sofortige empirische Antibiotikagabe, danach muss unmittelbar die Lumbalpunktion vorgenommen werden.
- Eine Liquorzellzahl von unter 500/μl spricht eindeutig gegen die Verdachtsdiagnose einer bakteriellen ZNS-Infektion.
- Bei bakteriellen ZNS-Infektionen sind im Liquorpräparat immer mindestens 90% neutrophile Granulozyten nachweisbar.

- Bei Infektionen mit Listerien kann ein gemischtes lymphozytär-granulozytäres Zellbild auftreten.
- Kann der Erreger bereits in der ersten Liquoranalyse identifiziert werden, ergibt sich aus einer Kontrollpunktion grundsätzlich keine weitere Konsequenz und kann daher unterbleiben.

? Welche Aussage zu den folgenden atypischen Bakterien trifft *nicht* zu?

- Die Neurotuberkulose weist typischerweise im Liquor ein Mischzellbild auf.
- Bei der Neurotuberkulose ist mit einer IgA-Dominanz der intrathekal produzierten Antikörper zu rechnen.
- Bei der Neuroborreliose ist mit einer IgM-Dominanz der intrathekal produzierten Antikörper zu rechnen.
- Das Chemokin CXCL13 ist bei der akuten unbehandelten Neuroborreliose stark erhöht.
- Der Nachweis erregerspezifischer IgG-Antikörper im Serum, das klinische Bild einer Monoradikulitis und eine lymphozytäre Liquorpleozytose beweisen eine Neuroborreliose.

? Für welche der folgenden ZNS-Infektionen besteht bei einem Antikörpermangelsyndrom ein deutlich erhöhtes Risiko?

- Pneumokokkenmeningitis
- PML (JC-Virus)
- Reaktivierung einer Tbc
- ZNS-Toxoplasmose
- Kryptokokkenmeningoenzephalitis



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Der Immundefekt bei einer fortgeschrittenen HIV-Infektion ist im Blut in erster Linie gekennzeichnet durch:

- Agranulozytose
- Fehlen von B-Lymphozyten
- Dauerhafter Abfall der CD4⁺-T-Helfer-Zellen unter 200/μl
- Verminderte Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen (CD8⁺)
- Vermehrte Aktivierung von Monozyten

? Als typisches Spätzeichen beim Vollbild AIDS mit nahezu fehlender Immunantwort im Liquor gilt folgende opportunistische ZNS-Infektion:

- ZNS-Aspergillose
- PML (JC-Virus)
- Zoster-Ganglionitis
- Listerienmeningitis
- HSV-Enzephalitis

? Welche der folgenden Differenzialdiagnosen eines „entzündlichen Liquorsyndroms“ gilt bei einer Liquorpleozytose von 60 Leukozyten/μl in der Regel als unwahrscheinlich?

- Virale Infektion
- Borrelieninfektion
- Pneumokokkenmeningitis
- Multiple Sklerose
- Neurosarkoidose

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



e. Akademie – Automatische Übermittlung Ihrer CME-Punkte an die Ärztekammer

Die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte können auf Ihren Wunsch hin direkt an die Ärztekammer übermittelt werden.

So einfach geht's:

➤ Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) hinterlegen

Möchten Sie Ihre in der e.Akademie gesammelten CME-Punkte direkt an Ihre Ärztekammer übermitteln, hinterlegen Sie Ihre EFN bitte bei der Registrierung. Wenn Sie bereits registriert sind, können Sie Ihre EFN jederzeit unter dem Punkt *Meine Daten* nachtragen. Ihre CME-Punkte werden ab sofort automatisch an Ihre Ärztekammer übermittelt.

➤ Weitere Informationen

Weitere Informationen zur elektronischen Punkteübermittlung der Bundesärztekammer finden Sie unter www.eiv-fobi.de.

Teilnehmen und weitere Informationen unter: springermedizin.de/eAkademie

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen in der e.Akademie alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med gratis und unverbindlich unter springermedizin.de/eMed