

Lumbalpunktion und Liquordiagnostik

Entwicklungsstufe: S1

**Federführend: Prof Dr. Hayrettin Tumani, Ulm
PD Dr. Hela-F. Petereit, Köln**

Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN)



**Deutsche Gesellschaft
für Neurologie**



Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnr.: 2.0

Vollständig überarbeitet: 30.01.2026

Gültig bis: 29.01.2031

Kapitel: Verschiedenes

Zitierhinweis

Tumani H., Petereit H.-F. et al., Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2026, in:
Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

hayrettin.tumani@uni-ulm.de
info@praxis-rechts-vom-rhein.com

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org

Herausgeber

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit
- Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Redaktionskomitee

- Dr. rer. nat. Franziska Bachhuber, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm
- Prof. Dr. Alexander Dressel, Medizinische Universität Lausitz – Carl Thiem, Thiemstraße 111, 03048 Cottbus
- Dr. med. Deborah Erhart, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm
- Dr. Andreas Gerritzen, MVZ, Medizinisches Labor Bremen GmbH, Haferwende 12, 28357 Bremen
- Dr. rer. nat. Catharina C. Groß, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert Schweitzer Campus 1, 48149 Münster
- PD Mag. Dr. Andrea Harrer, Gemeinnützige Salzburger Landeskliniken, Universitätsklinik für Neurologie, Ignaz-Harrer-Str 79, A-5020 Salzburg
- Prof. Dr. Stefan Isenmann, GFO Kliniken Niederrhein, St. Josef Krankenhaus Moers, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Asberger Str. 4, 47441 Moers
- Prof. Dr. Michael Khalil, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 22, A-8036 Graz
- Dr. med. Franz Felix Konen, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, OE 7210, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
- PD Dr. Peter Lackner, Wiener Gesundheitsverbund, Abteilung für Neurologie, Klinik Floridsdorf, Brünner Str. 68, 1210 Wien (ÖGN)
- Prof. Dr. Piotr Lewczuk, Universitätsklinikum Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
- PD Dr. Jan Lewerenz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm
- PD Dr. Frank Leypoldt, Institut für Klinische Chemie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel
- Dr. Johanna Oechtering, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel, Schweiz (SNG)
- Prof. Dr. Markus Otto, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle, Ernst-Grube Straße 40, 06120 Halle
- PD Dr. Axel Regeniter, MEDICA medizinische Laboratorien, Wolfbachstr. 17, CH-8032 Zürich
- PD Dr. Klemens Ruprecht, Klinik für Neurologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg

- Prof. Dr. Eckhart Sindern, DIAKOVERE Friederikenstift, Humboldtstr. 5, 30169 Hannover
- Prof. Dr. Thomas Skripuletz, Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
- PD Dr. Annette Spreer, Klinik für Neurologie, Städtisches Klinikum Braunschweig, gGmbH, Freiestr. 9/10, 38118 Braunschweig
- Prof. Dr. Herwig Strik, Klinik für Neurologie, Klinikum der Sozialstiftung Bamberg, Buger Straße 80, 96049 Bamberg
- PD Dr. med. Marie Süße, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald
- PD Dr. Manfred Uhr, MPI für Psychiatrie München, Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
- Dr. Manfred Wick, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum der LMU, Marchioninstr. 15, 81377 München
- Prof. Dr. Brigitte Wildemann, Klinik für Neurologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg
- Prof. Dr. Jens Wiltfang, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen
- Prof. Dr. Dirk Woitalla, Neurologische Klinik, Katholische Kliniken der Ruhrhalbinsel, Heidbergweg 22–24, 45257 Essen
- Prof. Dr. Inga Zerr, Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
- Dr. Thomas Zimmermann, Labopart – Medizinische Laboratorien, Wurzener Str. 5, 01127 Dresden

Federführend

- Prof. Dr. Hayrettin Tumani, Neurologische Uniklinik am Campus Nord (ehemals RKU), Universitätsklinikum Ulm, Labor für Liquordiagnostik, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm
- PD Dr. Hela-F. Petereit, Praxis rechts vom Rhein, Böckingstr. 54–56, 51063 Köln

Die Autoren und Autorinnen erklären, dass alle Aussagen nach bestem Wissen und Gewissen getroffen wurden. Die Leserinnen und Leser sind jedoch gehalten, die Anwendung der Leitlinie im klinischen und auch medikolegalen Kontext eigenverantwortlich anzuwenden. Jede Form von Haftungsansprüche für etwaige gesundheitliche oder wirtschaftliche Risiken weisen die Autoren und Autorinnen vorsorglich zurück.

An dieser Stelle sei auch allen Autoren und Autorinnen der vorherigen Fassung dieser Leitlinie für ihre Arbeit gedankt, auf der die jetzige Leitlinie basiert.

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie werden die häufig vorkommenden Personenbezeichnungen Patientinnen/Patienten mit Pat. abgekürzt. Dies hat nur redaktionelle Gründe zugunsten besserer Lesbarkeit, beinhaltet keine Wertung und meint grundsätzlich alle Geschlechter.

Was gibt es Neues?

- Nach den revidierten McDonald-Kriterien von 2024 kann bei Pat. mit MS-typischen Symptomen oder bei einem radiologisch-isolierten Syndrom, die die kernspintomographischen Kriterien einer räumlichen Dissemination erfüllen, bei Nachweis isolierter oligoklonaler Banden im Liquor und/oder intrathekal synthetisierter Kappa-Immunglobulin-freier Leichtketten (KFLC) die Diagnose einer Multiplen Sklerose gestellt werden.
- Empfehlungen zur LP bei Pat. mit Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten, direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) und duale Thrombozytenaggregationshemmung) werden gegeben.
- Der aktuelle wissenschaftliche Stand der Liquordiagnostik findet sich in einem aktuellen deutschsprachigen Standardwerk zusammengefasst (Zettl et al. 2025).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

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

Inhalt

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Diagnostische Lumbalpunktion | 8 |
| 1.1 | Was gibt es Neues? | 8 |
| 1.2 | Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick | 8 |
| 1.3 | Zielsetzung | 8 |
| 1.4 | Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt | 9 |
| 1.5 | Definition | 9 |
| 1.6 | Klassifikation | 9 |
| 1.7 | Indikationen | 9 |
| 1.8 | Kontraindikationen | 10 |
| 1.9 | Durchführung | 13 |
| 1.10 | Technische Durchführung der LP | 14 |
| 1.11 | Punktionsort | 18 |
| 1.12 | Risiken, Nebenwirkungen, Komplikationen | 18 |
| 1.13 | Befundung | 19 |
| 2 | Liquorgrunddiagnostik | 20 |
| 2.1 | Integrierter Liquorgesamtbefund | 20 |
| 2.2 | Blutbasierte neurochemische Diagnostik | 26 |
| 3 | Infektiös-entzündliche Erkrankungen | 27 |
| 3.1 | Akute bakterielle Meningitis/Meningoenzephalitis | 27 |
| 3.2 | Neuroborreliose | 34 |
| 3.3 | Neurolyues | 40 |
| 3.4 | Virale ZNS-Infektionen | 42 |
| 3.5 | Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) | 48 |
| 3.6 | ZNS-Tuberkulose | 52 |
| 4 | Autoimmun-entzündliche Erkrankungen | 57 |
| 4.1 | Multiple Sklerose | 57 |
| 4.2 | Neurolyupus | 64 |
| 4.3 | Neuro-Sjögren | 66 |
| 4.4 | Polyneuroradikulitis – Guillain-Barré-Syndrom (GBS)/Miller-Fisher-Syndrom (MFS)/Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) | 69 |
| 4.5 | Neurosarkoidose | 72 |
| 4.6 | Autoimmune Enzephalitiden und paraneoplastische neurologische Syndrome | 76 |
| 4.7 | Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und MOG-IgG-Enzephalomyelitis (MOGAD) | 85 |
| 5 | Degenerative Erkrankungen | 93 |
| 5.1 | Demenzen | 93 |
| 5.2 | Amyotrophe Lateralsklerose | 98 |
| 5.3 | Normaldruckhydrozephalus (NPH) | 101 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 6 | Vaskuläre Erkrankungen | 103 |
| 6.1 | Subarachnoidalblutung (SAB)..... | 103 |
| 7 | Neoplastische Erkrankungen | 107 |
| 7.1 | Meningeosis neoplastica | 107 |
| 8 | Psychiatrische Erkrankungen | 112 |
| 9 | Sonstiges | 113 |
| 9.1 | Liquorfistel..... | 113 |
| 9.2 | Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)/Pseudotumor cerebri | 116 |
| 10 | Versorgungskoordination | 119 |
| 11 | Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten | 119 |
| 12 | Finanzierung der Leitlinie | 120 |
| 13 | Methodik der Leitlinienentwicklung und Verabschiedung | 120 |
| 14 | Spezielle Abkürzungen | 120 |
| 15 | Literatur | 125 |

1 Diagnostische Lumbalpunktion

1.1 Was gibt es Neues?

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

1.2 Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

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

Die Entnahme des Liquors setzt das Einverständnis des/der einwilligungsfähigen Pat. voraus, die auch ohne eine Sperrfrist von 24 Stunden gültig ist.

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

Die Öffnung der Punktionsnadel (bei Nadel mit scharfer Spitze) sollte so eingestellt werden, dass sie parallel zu den in Längsrichtung verlaufenden Durafasern liegt. Dadurch wird das Risiko einer Duraverletzung und postpunktioneller Beschwerden reduziert.

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

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

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

1.3 Zielsetzung

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

1.4 Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

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

1.5 Definition

Unter einer Lumbalpunktion (LP) versteht man die Punktion des liquorgefüllten Subarachnoidalraums zur Gewinnung von Liquor cerebrospinalis zu diagnostischen Zwecken. Eine Sonderform stellt die Entlastungspunktion als therapeutische Maßnahme dar, bei der größere Mengen Liquor entnommen werden (siehe Abschnitte „Idiopathische intrakranielle Hypertension“ und „Normaldruckhydrozephalus“).

1.6 Klassifikation

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

1.7 Indikationen

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

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

| Verdacht auf ... |
|---|
| ... Meningitis |
| ... Enzephalitis |
| ... Myelitis |
| ... Neuroborreliose |
| ... Neurotuberkulose |
| ... Polyradikuloneuritis Guillain-Barré |
| ... chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis |
| ... Enzephalomyelitis disseminata |
| ... Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen |
| ... Neurosarkoidose |
| ... Neurolupus |
| ... Subarachnoidalblutung |
| ... Meningeosis neoplastica (carcinomatosa etc., s. o.) |
| ... Meningeosis lymphomatosa |
| ... idiopathische intrakranielle Hypertension |
| ... Normaldruckhydrozephalus |
| Differenzialdiagnostik folgender Kernsymptome |
| ▪ Kopfschmerz |
| ▪ demenzielles Syndrom |

1.8 Kontraindikationen

Erhöhter Hirndruck

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

Blutungsneigung

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

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

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

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

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

Während in der Vergangenheit in der Regel ein periprozedurales Bridging mit Heparin empfohlen wurde, sieht man dieses Vorgehen wegen des erhöhten Blutungsrisikos heute kritischer (Shaw et al. 2020, Lyons et al. 2024). Grundsätzlich muss das Risiko einer Blutung durch die Lumbalpunktion gegen das Risiko einer Unterbrechung oder Antagonisierung der gerinnungshemmenden Therapie abgewogen werden. Dabei unterscheidet man im Allgemeinen Eingriffe mit minimalen Risiken wie Zahn- oder Hauteingriffe von solchen mit niedrigem bis mäßigem Risiko wie Leistenherniotomien oder Cholezystektomien (Douketis et al. 2024; Lyons et al. 2024). Die Lumbalpunktion ist am ehesten als Eingriff mit niedrigem bis moderatem Blutungsrisiko anzusiedeln. Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko wie Gelenkersatz oder Krebsoperationen spielen in dieser Leitlinie keine Rolle.

Der Einsatz von neuen oralen Antikoagulanzen (**NOAK**) oder – terminologisch üblicher – direkten (d. h. nicht Vitamin-K-abhängigen) oralen Antikoagulanzen (**DOAK**) wie Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban zur Prophylaxe oder Therapie von Thromboembolien, z. B. in der Behandlung von Pat. mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, steigt, sodass sich auch hier die Frage nach dem Vorgehen bei geplanter LP stellt. Systematische Studien liegen nicht vor. Erste Empfehlungen wurden formuliert (Domingues et al. 2016). Demnach sind Notfallpunktionen unter Therapie bei vitaler Indikation möglich. Elektive Punktionen der Liquorräume sollten – falls medizinisch vertretbar – 2 Tage nach Absetzen des DOAK erfolgen. Auf das vermehrte Blutungsrisiko bei Pat. mit einer GFR unter 50 ml/min und einer Therapie mit Dabigatran sei an dieser Stelle hingewiesen. Wenn medizinisch vertretbar (Risikoabwägung), sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion der Sicherheitsabstand zwischen letzter

Gabe von Dabigatran und LP mindestens 3 Tage betragen (Domingues et al. 2016). Als spezifisches Antidot ist in Deutschland das die Effekte des Thrombinhemmers Dabigatran aufhebende Fab-Antikörperfragment Idarucizumab zur Therapie lebensgefährlicher Blutungen zugelassen. Aktuell steht in Deutschland Andexanet alfa als Antidot für durch die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban induzierte Blutungen zur Verfügung.

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

Infektion im Verlauf des Punktionswegs

Sowohl oberflächliche als auch tiefe Entzündungen der Haut bzw. der Unterhaut, aber auch Entzündungen der Muskulatur im Bereich der Punktionsstelle stellen eine Kontraindikation für die LP dar. Bei klinischem Verdacht auf einen epiduralen Abszess wird eine bildgebende Diagnostik vor der LP empfohlen.

Fehlende Einwilligung bei einwilligungsfähigen Pat.

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

Fehlende Einwilligung bei Notfallindikationen

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

Schwangerschaft

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

1.9 Durchführung

Aufklärung des/der Pat.

Die Entnahme des Liquor cerebrospinalis setzt außerhalb von Einzelfallentscheidungen, z. B. Notfallpunktionen bei nicht einwilligungsfähigen Pat., die Einverständniserklärung des/der einwilligungsfähigen Pat. oder eine Zustimmung des/der nicht einwilligungsfähigen Pat. und die Einverständniserklärung des gesetzlichen Vertreters/der gesetzlichen Vertreterin voraus. Die Aufklärung muss immer mündlich erfolgen und sollte grundsätzlich individualisiert schriftlich dokumentiert werden. Dem/der Pat. ist eine angemessene Bedenkzeit einzuräumen, deren Dauer sich nach der Eingriffsdringlichkeit, der Komplexität der Information und der individuellen Entscheidungssituation richtet. Eine starre zeitliche Mindestfrist besteht rechtlich nicht. Der/die einwilligungsfähige Pat. kann nach vollständiger und adäquater Aufklärung ausdrücklich auf eine Bedenkzeit verzichten (Isenmann 2026, Teil 1/2 und Teil 2/2).

Das Vorgehen unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Indikationsstellung zur Punktion und ist außerdem abhängig von der Bewusstseinslage des/der Pat. Der durchführende Arzt/die durchführende Ärztin hat die Indikationsstellung ebenfalls zu dokumentieren. Die Aufklärung des/der Pat. sollte folgende Inhalte umfassen:

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

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

Bei der Durchführung einer subokzipitalen Punktion ist zusätzlich hinzuweisen auf:

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

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

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

In der Regel wird die Punktion lumbal und nur ausnahmsweise subokzipital erfolgen. Die Auswahl der Punktionsnadel richtet sich nach den anatomischen Gegebenheiten und der Erfahrung des Untersuchenden. Wenn möglich, sollte zur Minimierung eines postpunktionellen Syndroms eine atraumatische Punktionsnadel zum Einsatz kommen (Nath et al. 2018).

1.10 Technische Durchführung der LP

Allgemeines

Die Punktion sollte durch einen erfahrenen Arzt/eine erfahrene Ärztin oder unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes/einer erfahrenen Ärztin durchgeführt werden. Dieser/diese wird durch eine Assistenzperson bei der Lagerung und dem Anreichen von Punktionsbesteck unterstützt.

Die üblichen Maßnahmen zur Desinfektion und Hygiene sind einzuhalten (Robert Koch-Institut 2019). Dazu zählen:

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

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

Die Fallberichte deuten darauf hin, dass die Inzidenz iatrogenen Infektionen mit der Injektion von diagnostischen (Myelographie) oder therapeutischen Lösungen (Chemotherapie, Lokalanästhesie) wächst, hieraus resultieren im Falle einer intrathekalen Injektion von der KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) empfohlene intensivere Barrieremaßnahmen mit der Verwendung von Mund-Nasen-Schutz durch die Punktierende/den Punktierenden und das Assistenzpersonal. Unter pathogenetischen Gesichtspunkten wird die Wahrscheinlichkeit außerdem mit dem Vorliegen eines respiratorischen Infekts beim/bei der Punktierenden und dem Sprechen bei der Durchführung einer LP in Verbindung gebracht (Baer 2000). Insgesamt ist das Risiko einer iatrogenen Infektion bei diagnostischen Punktionen geringer einzuschätzen.

Hieraus ergibt sich die Empfehlung, dass unter folgenden Bedingungen eine Gesichtsmaske getragen werden sollte:

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

Lokalanästhesie

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

Punktionsnadel

Die Auswahl der Punktionsnadel beeinflusst nach verschiedenen Studien das Auftreten postpunktioneller Komplikationen (Carson and Serpell 1996; Dieterich and Perkin 1996; Dittmann et al. 1988; Halpern and Preston 1994; Lybecker et al. 1990; Tourtellotte et al. 1972; Strupp et al. 2001).

Dabei steigt das Risiko postpunktioneller Kopfschmerzen mit zunehmendem Nadeldurchmesser bei Verwendung konventioneller Nadeln mit scharfer Spitze (Armon et al. 2005; Dieterich and Perkin 1996; Lavi et al. 2006; Popp et al. 2007; Zetterberg et al. 2010):

16–19 G: über 70 %

20–22 G: 20–40 %

24–27 G: 2–12 %

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

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

Bei Verwendung der Sprotte-Nadel ist ein Introducer zu verwenden. Dieser ist an der vorgesehenen Stelle zu applizieren und darf nicht zu tief eingeführt werden. Bei einem Teil der Pat. (ausgeprägte degenerative knöcherne Veränderungen, adipöse Pat., zeitliche Kriterien, v. a. eitrig-bakterielle Meningitis, therapeutische LP bei idiopathischer intrakranieller Hypertension [IIH] oder Normaldruckhydrozephalus [NPH]) kann die LP mit der Sprotte-Nadel allerdings nicht erfolgreich durchgeführt werden und es muss eine scharfe Nadel gewählt werden (Jäger et al. 1993). Ein weiterer Nachteil der Sprotte-Nadel besteht in der eingeschränkten Möglichkeit, die vorgewählte Punktionsrichtung zu wechseln. Der Bruch und das Abknicken einer Sprotte-Nadel sind beschrieben (Benham 1996; Lipov et al. 1994; Yokoyama 1994). Von besonderer Bedeutung ist dabei der korrekte Gebrauch eines geeigneten Introducers. Vor dem Entfernen der Nadel sollte die Führungsnadel wieder eingeführt werden. Nach Untersuchungen von Strupp et al. (Strupp et al. 1998), gestützt durch eine Metaanalyse (Straus et al. 2006), senkt die Wiedereinführung des steril zu lagernden Mandrins vor dem endgültigen Entfernen der Punktionsnadel (Sprotte) das Risiko eines postpunktionellen Kopfschmerzes.

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

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

Die Liquorentnahme folgt im Anschluss an die Liquordruckmessung. Aus liquoranalytischer Sicht sollte die Menge auf 10–15 ml standardisiert sein, da es einen Proteingradienten im entnommenen Liquor gibt (für Proteine, die aus dem Blut stammen, ist die Proteinkonzentration in der ersten entnommenen Fraktion höher als in der letzten entnommenen Fraktion; für Proteine, die primär im ZNS synthetisiert werden, ergibt sich ein umgekehrter Konzentrationsgradient) (Wurster 1988; Reiber 1994; Teunissen et al. 2009; Seele et al. 2018; Konen et al. 2022). Die Menge des entnommenen Liquors hat keinen Einfluss auf das Auftreten einer postpunktionellen Kopfschmerzsymptomatik (Kuntz et al. 1992). In Einzelfällen (TBC-Diagnostik, FACS-Analyse) können deshalb ohne erhöhtes Risiko von Komplikationen bis zu 30 ml entnommen werden (Monserrate et al. 2015). Die Liquorentnahme sollte bei initial blutig tingiertem Liquor als 3-Gläser-Probe erfolgen, um artifizielle von pathologischen Blutbeimengungen zu differenzieren.

Analysand und Liquorportion

Je nach Fragestellung eignen sich die verschiedenen Portionen aus der 3-Gläser-Probe für die weitere Diagnostik.

Die Inspektion sollte aus allen 3 Proben erfolgen und insbesondere berücksichtigen, ob eine Farbänderung zwischen den Proben als Hinweis auf eine artifizielle Blutbeimengung vorhanden ist.

Wissenschaftliche Untersuchungen zur Eignung einer bestimmten Liquorportion für bestimmte Analyten liegen nicht vor. Zu berücksichtigen ist, dass die Proteinkonzentration von Liquorportion 1 zu 3 abnehmen kann. Insbesondere bei blutig tingiertem Liquor (s. 3-Gläser-Probe) ist mit falsch positiven Ergebnissen für zelluläre und Protein-Analysanden in der ersten und zweiten Liquorportion durch Blutbeimischung zu rechnen.

1.11 Punktionsort

Lumbalpunktion

Die LP wird zwischen dem 3. und 5. Lendenwirbeldornfortsatz durchgeführt. Eine Punktion oberhalb LWK 2/3 sollte aufgrund der anatomischen Gegebenheiten (der Conus medullaris reicht in 94 % der Fälle bis LWK 1/2) vermieden werden. Bei vorliegender Bildgebung der LWS kann ggf. die am besten geeignete Punktionshöhe ermittelt werden. Liegt eine MRT-Bildgebung der LWS vor, kann daraus auch die Position des Conus bestimmt werden.

Die Punktion kann im Liegen oder Sitzen erfolgen. Sofern eine Liquordruckmessung vorgesehen ist, sollte sie in liegender Position erfolgen oder der/die Pat. nach einer Punktion im Sitzen vor der Druckmessung hingelegt werden. Da der Liquoreröffnungsdruck gemessen wird, ist ein Verlust von Liquor bei der Umlagerung zu vermeiden. Bei der Punktion ist nach Möglichkeit eine Kyphosierung der Wirbelsäule in ihrem unteren Abschnitt anzustreben.

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

Subokzipitale Punktion

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

Bei der subokzipitalen Punktion werden 2 Zugangswege unterschieden: der zisternale Zugang und der laterale Zugang. Der zisternale Zugang (mediale subokzipitale Punktion) kann sowohl im Liegen als auch im Sitzen erfolgen. Es ist auf eine ausreichende Fixierung des/der Pat. zu achten (Oschmann et al., 2025). Beim lateralen Zugang (laterale Zervikalpunktion), der generell als sichererer subokzipitaler Zugangsweg gesehen wird, ist ein Vorgehen unter radiologischer Kontrolle ratsam. Aktuellere Literatur empfiehlt die Durchführung der subokzipitalen Punktion grundsätzlich unter Bildgebungskontrolle (Fluoroskopie oder CT) (Daniels et al. 2019). Beide Punktionstechniken sollten von mit der Methode vertrauten Ärzten/Ärztinnen durchgeführt werden. Für technische Einzelheiten verweisen wir auf die Fachliteratur (Oschmann et al. 2025; Lutters and Koehler 2020; Daniels et al. 2019).

1.12 Risiken, Nebenwirkungen, Komplikationen

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen (> 10 %) zählen:

- lokaler Schmerz an der Punktionsstelle (5–35 %)
- postpunktionelles Syndrom (10–30 %)

Zu den häufigen Nebenwirkungen (1–10 %) zählen:

- akute transiente lumbale Wurzelreizsymptomatik (1–5 %)
- Kreislaufreaktionen bis hin zu Synkopen (1–3 %)
- lokale leichte Blutung (1–2 %)

Beim postpunktionellen Syndrom handelt es sich um einen orthostatischen Kopfschmerz, der nach Punktion der Liquorräume vor allem in aufrechter Position auftritt und von Übelkeit, Erbrechen und Lichtempfindlichkeit begleitet sein kann. Zur Behandlung des postpunktionellen Kopfschmerzes sei auf die AWMF-S1-Leitlinie 030/113 „Diagnostik und Therapie des postpunktionellen und spontanen Liquorunterdruck-Syndroms“ verwiesen (Dieterich 2018; Engelborghs et al. 2017; Monserrate et al. 2015; Bezov et al. 2010; Evans et al. 2000).

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

Zu den seltenen Komplikationen gehören:

- Infektion des Stichkanals (< 0,1 %)

In Einzelfällen wurden beschrieben:

- Blutungen mit neurologischen Ausfällen, vorwiegend bei Punktionen trotz Kontraindikationen oder bei Vorliegen von Gefäßanomalien
- Subduralhämatome
- Sinus-/Hirnvenenthrombosen
- Hirnnervenausfälle
- Migräneattacken
- epileptische Anfälle
- Einklemmungssyndrome, vorwiegend bei Missachtung von Kontraindikationen

1.13 Befundung

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

2 Liquorgrunddiagnostik

2.1 Integrierter Liquorgesamtbefund

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

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

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

Tabelle 2.1: Stufen der Liquordiagnostik

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

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

Die Referenzbereiche der Routineparameter (Petereit, Sindern and Wick 2007; Wick 2020) sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Tabelle 2.2: 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 Lymphozyten/Monozyten 2 : 1 bis 3 : 1) |
| Gesamtprotein (mg/l) | Nephelometrie/ Turbidimetrie | < 500 (altersabhängig) |
| L-Laktat (mmol/l) | enzymatisch | 0,9–2,7 (altersabhängig) (Leen et al. 2012) |
| Glukose (L/S) | enzymatisch | > 0,50 (abhängig von Serum- Glukosekonzentr., Wick et al., Methodenkat. der DGLN 2020) |
| Albumin (L/S $\times 10^{-3}$) | Nephelometrie | < 5–10 (altersabhängig) |
| Ig-Synthese im ZNS | Nephelometrie (IgG, IgA, IgM, KFLC)/ IEF (IgG) | keine <u>i.th.</u> Synthese/ kein liquorspezifisches Bandenmuster gemäß Typ 1–5 |
| Erregernachweis | Gramfärbung, Kultur, Mikroskopie, PCR, Antigennachweis | nicht nachweisbar |
| erregerspezifische intrathekale Antikörpersynthese | Enzymimmunoassays | keine <u>i.th.</u> Synthese |
| hirnspezifische Proteine (pg/ml) | Enzymimmunoassays | Tau-Protein, Phospho-Tau pTau181, Abeta ₁₋₄₂ , Abeta ₁₋₄₂ /Abeta ₁₋₄₀ - Quotient: labor- und assayspezifische Grenzwerte beachten (> 0,1) |

L/S = Liquor-Serum-Quotient; i.th. = intrathekal

Zytologie: Der normale Liquor enthält weniger als 5/ μ l kernhaltige Zellen, die sich aus Lymphozyten und Monozyten in einem Verhältnis von 2 : 1 bis 3 : 1 zusammensetzen (Isenmann et al. 2017; Wick et al. 2016). Bei bluthaltigem Liquor, artifiziell oder bei einer Subarachnoidalblutung (SAB), werden die Erythrozyten gesondert gezählt und angegeben (Tumani et al. 2010). Automaten zur Zellzählung weisen im niedrigen Messbereich eine schlechte Präzision und meist einen Bias nach oben auf, somit müssen Zellzahlen im kritischen Bereich und bei abnormem Scatterdiagramm zumindest in der Zählkammer nachkontrolliert werden, die Leistungscharakteristika verschiedener Geräte sind methodenabhängig und müssen ggf. vorher für Liquor validiert werden, eine automatische

Zelldifferenzierung ist wegen der Gefahr des Übersehens diagnostisch spezifischer Einzelzellen generell nicht zu empfehlen, sondern allenfalls als Erstmaßnahme in der Notfalldiagnostik einer Meningitis zu vertreten, bevor eine mikroskopische Zytologie zur Verfügung steht (Strik et al. 2005; Wick et al. 2021). Die Differenzialzytologie sollte uneingeschränkt bei jeder Punktion unabhängig von der Gesamtzellzahl durchgeführt werden (Isenmann et al. 2017; Isenmann 2025; Strik and Isenmann 2025; Wick et al. 2016).

Ergänzung zum Vorgehen mit Liquorlaktat und Glukose-Liquor/Serum(L/S)-Quotient in der Notfalldiagnostik:

Glukose gelangt unter anderem über spezifische Glukose-Transporter durch erleichterte Diffusion aus dem Blut in den Liquor. Da die Liquor-Glukosekonzentration stark von der aktuellen Glukosekonzentration im Blut abhängt, sollte für die diagnostische Beurteilung stets der Glukose-L/S-Quotient herangezogen werden. Bei der Bestimmung des Glukose-L/S-Quotienten besteht eine hohe präanalytische Fehleranfälligkeit. Entscheidend ist die **simultane Abnahme beider Materialien** sowie eine zeitnahe analytische Verarbeitung.

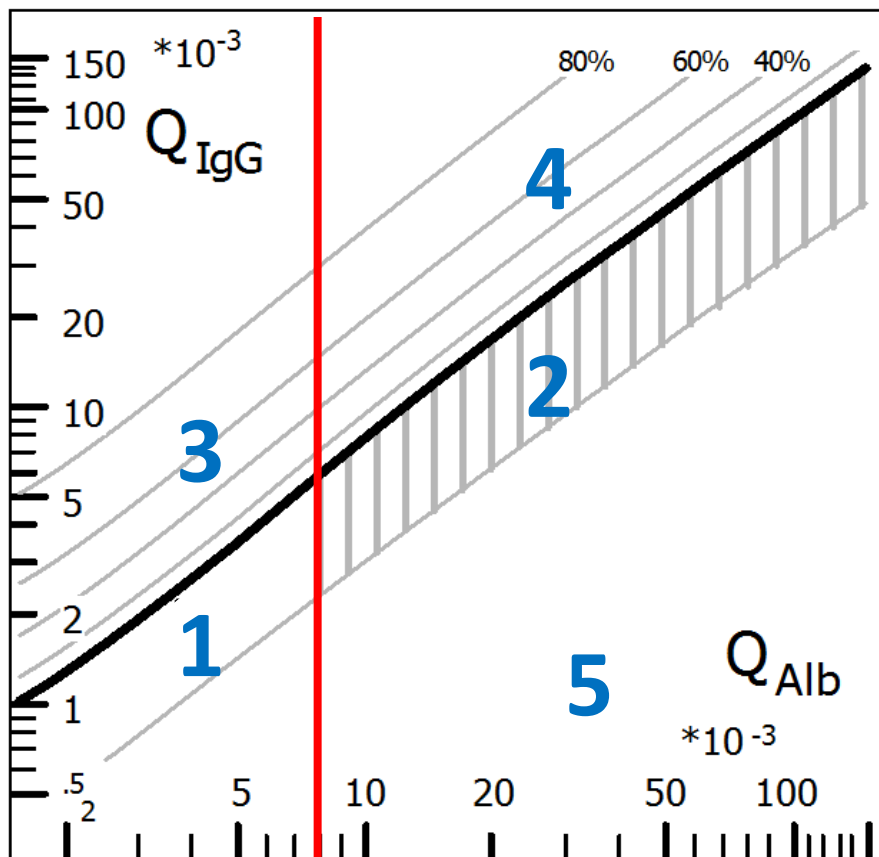
Liquorlaktat dient dem Nachweis eines anaeroben Glukosestoffwechsels, welcher unter anderem bei Hypoxie, Tumorbefall, intrakraniellen Blutungen oder erregerbedingten ZNS-Infektionen auftreten kann. Für die Laktatbestimmung ist die Untersuchung im Liquor ausreichend, da die Konzentrationen nicht durch die Blutwerte beeinflusst werden. Es werden altersabhängige Referenzwerte beschrieben (siehe Tabelle 2.2).

Quantitative Auswertung von intrathekal produzierten Immunglobulinen

Um eine Aussage über eine mögliche intrathekale Produktion von Immunglobulinen oder erregerspezifischen Antikörpern treffen zu können, ist die parallele Untersuchung von Liquor und Blut erforderlich, da die größten Proteinfractionen im Liquor aus dem Blut stammen. Die gebildeten Liquor-Blut-Quotienten werden zur individuellen Blut-Liquor-Schrankenfunktion (Albumin-Liquor/Serum-Quotient, Q_{Alb}) in Bezug gesetzt (Petereit, Sindern and Wick 2007).

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

Abbildung 2.1: Quotientendiagramm



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

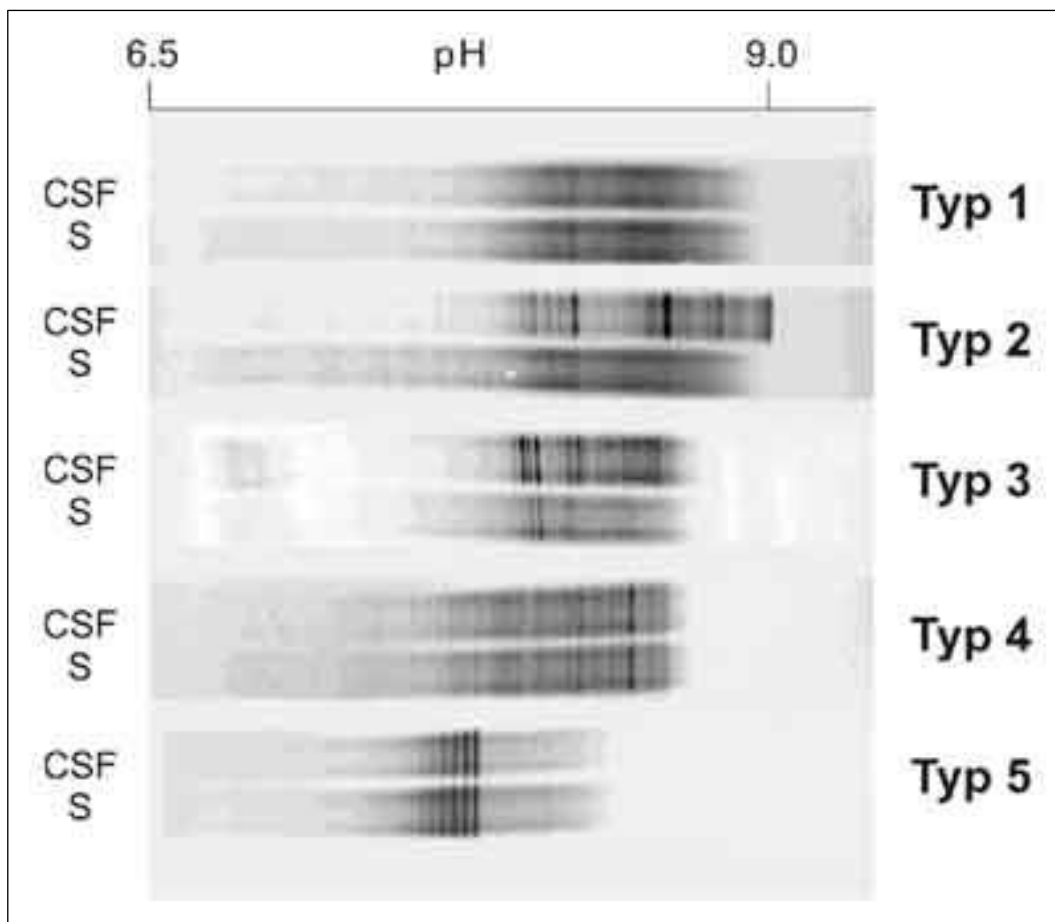
- (1) Normalbefund, z. B. kein Hinweis auf entzündlichen ZNS-Prozess,
- (2) isolierte Störung der Schrankenfunktion, z. B. Guillain-Barré-Syndrom oder Spinalkanalenge,
- (3) isolierte Entzündung im ZNS, z. B. Multiple Sklerose oder Z. n. viraler Enzephalitis,
- (4) die Kombination aus (2) und (3), z.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

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

Oligoklonale IgG-Banden (OKB)

Oligoklonale IgG-Banden (OKB) treten unspezifisch bei subakut- und chronisch-entzündlichen Erkrankungen des ZNS auf. Die OKB sind zum Nachweis einer intrathekalen IgG-Produktion empfindlicher als die quantitativen Quotientendiagramme. Zum Nachweis liquorspezifischer OKB müssen mindestens zwei Banden im Liquor ohne korrespondierende Banden im Serum zur Darstellung kommen (Abbildung 2.2) (Petereit, Sindern and Wick 2007). Es sollte berücksichtigt werden, dass oligoklonale Banden in bis zu 4 % der Fälle auch ohne zugrunde liegende Erkrankung nachweisbar sind (Haghighi et al. 2000).

Abbildung 2.2: IgG-Bandenmuster



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

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

Abbildung 2.3: Beispiel für einen integrierten Gesamtbefund

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

Punktionsort: lumbal
Beschaffenheit: klar
Volumen: 10 ml

ZELLEN
Zellzahl: 6/μl Erys: 0/μl

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

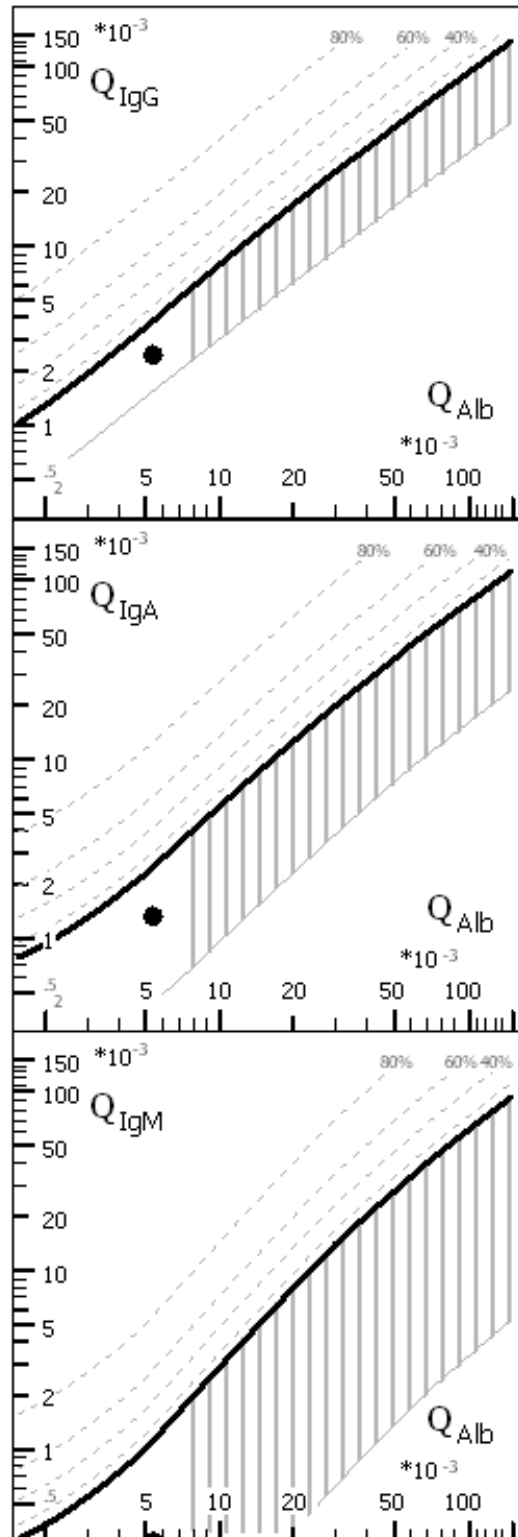
LAKTAT: 1,9 mmol/l

PROTEINE
Gesamtprotein: 325 mg/l
Quotienten: (Liquor/Serum x 10⁻³)

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

OLIGOKLONALE BANDEN
Liquor: + Serum: (Typ 2)

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



2.2 Blutbasierte neurochemische Diagnostik

Blutbasierte neurochemische Diagnostik gewinnt zunehmend an Bedeutung für die Früherkennung, Differenzialdiagnose und Verlaufsbeurteilung neuropsychiatrischer Erkrankungen, insbesondere bei Demenzen, Motoneuronerkrankungen, Multipler Sklerose und Schädel-Hirn-Traumata. Besonders relevant sind die im Blut bestimmbaren Proteinmarker Amyloid- β , phosphoryliertes Tau, Neurofilamente (v. a. Neurofilament-Leichtkette, NfL) und Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP). Die Korrelation zwischen Blut- und Liquorwerten ist für pTau und NfL gut, aber die diagnostische Genauigkeit im Liquor bleibt höher, insbesondere bei Differenzialdiagnosen und in frühen Stadien. Bei MS und ALS ist sNfL ein etablierter Vorhersage- und Verlaufsmarker, während GFAP im Serum bei progredienter MS und leichtem Schädel-Hirn-Trauma (mTBI) als Prognosemarker dient. Bei mTBI ist GFAP in den USA von der FDA als diagnostischer Marker zugelassen. Die blutbasierten Biomarker werden die Liquordiagnostik ergänzen, aber nicht ersetzen können. Die Standardisierung der Cut-offs, die Validierung in großen Kohorten und die Harmonisierung der Messmethoden sind entscheidend für die zukünftige Integration in Leitlinien und die Routineanwendung.

Demenzmarker: Amyloid- β , phosphoryliertes Tau (pTau181, pTau217, pTau231) und GFAP im Plasma zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Alzheimer-Pathologie. Sie ermöglichen eine kostengünstige, nicht invasive Risikostratifizierung und sind in den USA bereits für die klinische Anwendung zugelassen, insbesondere zur Identifikation von Pat. für krankheitsmodifizierende Therapien. Die Interpretation muss jedoch im klinischen Kontext erfolgen, da Komorbiditäten und Kopathologien die Aussagekraft beeinflussen können (Dark et al. 2024; Mantellatto et al. 2024; VandeVrede et al. 2025).

Neurofilamentproteine (NfL): NfL im Serum ist ein Marker für neuroaxonalen Schaden und wird zunehmend als Verlaufs- und Therapieresponsemarker bei MS, ALS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt. Bei MS reflektiert sNfL akute entzündliche Aktivität, korreliert aber weniger mit schleichender Progression. Bei der ALS ist sNfL ein prognostischer Marker für Krankheitsprogression und Therapieansprechen. Bei mTBI zeigt sNfL neuronale Schädigung, ist aber nicht spezifisch für die Pathogenese (Khalil et al. 2024; Meier et al. 2023; Bittner et al. 2021; Rademacher et al. 2023; Hiskens et al. 2020).

GFAP im Serum: GFAP ist ein Marker für astrozytäre Aktivierung und neuroinflammatorische Prozesse. Bei MS korreliert Serum-GFAP mit der Progression, insbesondere bei primär progredienter MS, und ist ein potenzieller Marker für „smoldering“ MS. Bei mTBI ist GFAP (in Kombination mit UCH-L1) in den USA von der FDA als diagnostischer Marker zugelassen und hilft, die Indikation für CT zu steuern. Bei ALS und Demenz spiegelt GFAP die astrozytäre Beteiligung wider, ist aber weniger spezifisch (Dark et al. 2024; Meier et al. 2023; Hiskens et al. 2020; Abdelhak et al. 2022; Oris et al. 2024).

Limitationen: Die Marker sind noch nicht flächendeckend in der Routine etabliert. Zu den Limitationen zählen ihre Beeinflussung durch Komorbiditäten, Alter und renale Funktion sowie die im Vergleich zur Bestimmung im Liquor geringere Spezifität. Standardisierte Cut-offs und Validierung in unterschiedlichen Populationen fehlen teilweise. Die Integration in klinische Algorithmen und die Kombination mehrerer Marker könnten die Aussagekraft erhöhen (Dark et al. 2024; VandeVrede et al. 2025; Khalil et al. 2024).

Zukunftspotenzial: Fortschritte in der Analytik und laufende Validierungsstudien werden die klinische Anwendung erweitern. Blutbasierte Marker könnten die Liquordiagnostik ergänzen, insbesondere für Screening, Monitoring und Therapieentscheidungen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen (Dark et al. 2024; Mantellatto et al. 2024; VandeVrede et al. 2025; Khalil et al. 2024; Meier et al. 2023; Alcolea et al. 2023). Im Vergleich zu Liquor sind Blutmarker weniger invasiv und besser für Screening und Verlaufskontrolle geeignet. Der Liquor bleibt jedoch weiterhin für die definitive Diagnostik und Differenzialdiagnose unerlässlich.

3 Infektiös-entzündliche Erkrankungen

3.1 Akute bakterielle Meningitis/Meningoenzephalitis

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

Klinische Kriterien allein können eine Meningitis weder ausschließen noch beweisen. Bei bestehendem klinischem Verdacht ist die Durchführung einer Liquoranalytik notwendig.

Bei erwachsenen Pat. mit V. a. eine bakterielle Meningitis (keine Bewusstseinsstörung, kein fokalneurologisches Defizit, keine neu aufgetretenen epileptischen Anfälle, keine Immunsuppression) soll unmittelbar nach der klinischen Untersuchung und nach Ausschluss von Kontraindikationen neben der Abnahme von Blutkulturen auch eine lumbale Liquorentnahme (simultane Abnahme von Serum) angeschlossen werden. Unmittelbar nach Abnahme der Blutkulturen soll die empirische antimikrobielle Therapie (bei V. a. ambulant erworbene bakterielle Meningitis (ABM) plus Dexamethason) begonnen werden.

Ist vor der Durchführung einer Liquorraumpunktion eine zerebrale Bildgebung notwendig (z. B. bei schwer bewusstseinsgestörten Pat. mit fokalneurologischem Defizit, neu aufgetretenen epileptischen Anfällen oder bestehender Immunsuppression) bzw. verzögert sich die LP durch die zerebrale Bildgebung oder andere diagnostische Maßnahmen, so soll bereits vor der Bildgebung, unmittelbar nach Stellung der Verdachtsdiagnose und nach Abnahme von Blutkulturen eine empirische antibiotische Therapie (bei ABM zusätzlich mit Dexamethason) begonnen werden.

Eine antibiotische Anbehandlung reduziert die Sensitivität der Nachweismethoden der bakteriellen Erreger. Vor Einleitung einer empirischen Antibiose bei relevanter Infektion (unter anderem V. a. ABM) sollen daher immer Blutkulturen gewonnen werden. Mikrobiologische Nachweismethoden, die eine Resistenztestung der Infektionserreger ermöglichen (kulturelle Anzucht), sollen stets angestrebt werden.

Die „typische“ Liquorkonstellation einer bakteriellen Meningitis (Isenmann 2025; Strik and Isenmann 2025) mit einer granulozytären Pleozytose > 1000 Zellen/ μl , Gesamteiweiß > 1000 mg/l und Laktat $> 3,5$ mmol/l liegt in ca. 80 % der Fälle vor. Erregerabhängig findet man jedoch in bis zu 25 % der Fälle „atypische“ Befunde (siehe Tabelle 3.1.2). Bei nicht antibiotisch vorbehandelter bakterieller Meningitis ist ein erhöhter Laktatwert im Liquor sensitiver als die Zellzahl. Nicht auf eine antibiotische Therapie verzichtet werden soll bei niedrigen Zellzahlen, jedoch hohen Laktat- oder Eiweißwerten im Liquor

oder systemischen Infektparametern, die auf eine bakterielle Infektion hinweisen (Leukozytose, Leukopenie, erhöhtes PCT, relevant erhöhtes CRP). Hier muss an die Möglichkeit einer „apurulenten Meningitis“ gedacht werden.

Aktuelle Multiplex-Systeme zur Nukleinsäureamplifikation erlauben die Untersuchung der häufigsten Meningitis- und Enzephalitiserreger in einer Liquorprobe in kürzester Zeit (Boden et al. 2011). Erregerbezogen finden sich hohe Übereinstimmungen mit Standardmethoden. Jedoch darf auf die Standardmethoden nicht verzichtet werden, da 6–25 % der Erreger bakterieller Meningitiden durch andere als die in den Testsystemen erfassten Bakterien hervorgerufen werden und eine kulturelle Anzucht eine Antibiotikaresistenztestung ermöglicht.

Diagnostische Bedeutung

Eine diagnostische lumbale LP soll bei klinischem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis so rasch wie möglich erfolgen. Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinie 030/089 „Ambulant erworbene bakterielle Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter“ verwiesen. Um eine hohe Wahrscheinlichkeit der kulturellen Erregeranzucht und der Erstellung eines AntibioGRAMMs der Erreger zu erzielen, soll die Entnahme von Blutkulturen immer und die LP (wenn innerhalb kürzester Zeit durchgeführt) möglichst vor Beginn der antibiotischen Behandlung erfolgen. Bei Zeitverzögerung der LP soll ein unmittelbarer Beginn der empirischen antibiotischen Therapie nach Abnahme von Blutkulturen erfolgen. Voraussetzung für die Durchführung einer lumbalen LP ist eine klinische Risikoabschätzung bezüglich des Vorliegens einer fokalen intrakraniellen Druckerhöhung mit dem Risiko einer subfalzinen, transtentoriellen oder transforaminalen Herniation. In Abwesenheit der u. g. Risikofaktoren ist eine diagnostische LP ohne vorangehende zerebrale Bildgebung möglich und sinnvoll. Eine zerebrale Bildgebung vor einer lumbalen LP sollte bei Vorliegen eines der unten genannten Parameter (van de Beek et al. 2016; Hasbun et al. 2001) erfolgen. In diesem Fall soll die Einleitung der empirischen antibiotischen Therapie vor der Bildgebung erfolgen (siehe auch AWMF-Leitlinie 030/089).

- qualitative oder quantitative Bewusstseinsstörung
- neues fokal-neurologisches Defizit (nicht bei isolierter Hirnnervenparese)
- neu auftretende epileptische Anfälle
- bekannte Immunsuppression
- klinisch relevante Hinweise auf intrakranielle Drucksteigerung wie z. B. Stauungspapillen* (eine Fundoskopie ist allerdings nicht obligat, s. o.)

*Insbesondere bei V. a. eine ambulant erworbene bakterielle Meningitis (klinische Symptomatik seit wenigen Tagen) sollte die fehlende Kompetenz des Arztes/der Ärztin, den Augenhintergrund mittels Fundoskopie zu beurteilen, nicht zu einer Verzögerung der Liquorpunktion führen. Letztendlich bedarf die Abschätzung des Risikos eines erhöhten zerebralen Druckes bei der akuten bakteriellen Meningitis der individuellen klinischen Einschätzung, auch ein normaler CT-Befund kann eine intrakranielle Druckerhöhung nicht ausschließen (Larsen et al. 2017).

Welche Parameter sind relevant?

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

- Zellzahl/ μl weißer und roter Blutkörperchen im Liquor
- Gesamteiweiß im Liquor
- L-Laktat im Liquor (bei fehlender Verfügbarkeit dieser Analysemöglichkeit Glukose-L/S-Quotient)
- Liquorzytologie mit Beurteilung nach Pappenheim-Färbung und Gram-Präparat
- Liquorkultur, ergänzende Methoden der Erregeridentifikation (s. u. Tab. 3.1.1)
- Blutkulturen

Die Bestimmung folgender Parameter wird empfohlen:

- Liquoreröffnungsdruck
- Immunglobulin-Konzentrationen in Liquor und Serum mit Auswertung in den Quotientendiagrammen, insbesondere differenzialdiagnostisch bedeutsam in der Hypothesenbildung der Ätiologie einer Meningoenzephalitis (intrathekale IgA-Synthese, hinweisend auf Neurotuberkulose, intrathekale IgM-Synthese, hinweisend auf Neuroborreliose)

Die Bestimmung folgender Parameter ist zu erwägen:

- alternative Biomarker zum Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese (Kappa-freie Leichtketten, KFLC) könnten in der Frühphase der Infektion eine höhere Sensitivität aufweisen (Konen et al. 2022; Leurs et al. 2020; Hegen et al. 2023).
- Bestimmung des Liquor/Serum-Glukose-Quotienten (ergänzend zur Laktatbestimmung im Liquor, insbesondere bei erhöhtem Laktat und nicht passenden übrigen Befunden). Hier ist jedoch eine hohe präanalytische Fehleranfälligkeit (Notwendigkeit der zeitgleichen Probengewinnung) zu beachten.

Erregerspektrum

In die Beurteilung der Leistungsfähigkeit der diagnostischen Methoden ist der jeweils auslösende bakterielle Erreger einzubeziehen. Die zu erwartenden Erreger hängen vom Alter der Pat. und von prädisponierenden Faktoren ab. In Tabelle 3.1.1 sind die Häufigkeiten der in Europa vorkommenden Erreger einer akuten bakteriellen Meningitis in Abhängigkeit vom Alter zusammengestellt (Arda et al. 2008; Bargui et al. 2012; Bodilsen et al. 2014; Dzapova et al. 2009; Gaschignard et al. 2011; Gjini et al. 2006; Grupo de Hospitales Castrillo 2002; Howitz et al. 2008; Levy et al. 2008; Okike et al. 2014).

Tabelle 3.1.1: Übersicht der bakteriellen Erreger in Abhängigkeit vom Alter

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

Präanalytische Besonderheiten

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

Methoden der Erregeridentifikation

Mikroskopischer Direktnachweis

Der direkte Erregernachweis gelingt bei der akuten bakteriellen Meningitis mittels gramgefärbten Liquorpräparats in 60 bis 90 % der Fälle. Die Sensitivität variiert speziesabhängig (bis 90 % bei Pneumokokken, < 50 % bei *L. monocytogenes*) und abhängig von der Erregerdichte (La Scolea and Dryja

1984). Ist der/die Pat. bereits antibiotisch vorbehandelt, kann die Sensitivität des Grampräparats abfallen (Bohr et al. 1983), in anderen Studien war die Sensitivität des Grampräparats trotz antibiotischer Vorbehandlung unverändert (Nigrovic et al. 2008).

Die Sensitivität des mikroskopischen Direktnachweises ist unmittelbar von der Bakteriendichte in der Liquorprobe abhängig. Die Sensitivität bei Proben mit einer niedrigen Erregerdichte von $< 10^3$ CFU/ml (colony forming units pro ml) liegt bei 25 %, bei Proben mit einer hohen Erregerdichte von $> 10^5$ CFU/ml bei bis zu 97 % (La Scolea and Dryja 1984). Einen Einfluss auf die Sensitivität hat auch die Präparationstechnik, eine Zellpräparation mittels Zytopspin erhöht die Sensitivität im Vergleich zum Ausstrich-Präparat (Chapin-Robertson et al. 1992).

Kultureller Erregernachweis

Die mikrobiologische kulturelle Anzucht aus Liquor und Blutkulturen ist der Goldstandard zur Erregersicherung bei der bakteriellen Meningitis. Dies ist insofern wichtig, da auf diese Weise auch seltene Erreger erfasst werden und ein Antibiogramm den Nachweis möglicherweise vorliegender Resistenzen erlaubt. Aus diesem Grund ist die Durchführung einer mikrobiologischen kulturellen Anzucht auch dann empfohlen, wenn der Einsatz einer Multiplex-PCR (schnelle Verfügbarkeit des Ergebnisses) ergänzend erfolgt bzw. bereits einen Erreger nachgewiesen hat. Die meisten Erreger der akuten bakteriellen Meningitis wachsen gut auf festen oder flüssigen Nährmedien wie Blutagar, Kochblutagar oder Trypticase-Soja-Bouillon (Gill et al. 2004). Selektivnährmedien dienen der Anzucht und Differenzierung von Pilzen oder Mykobakterien. Bei Verdacht auf eine akute bakterielle Meningitis werden Liquorproben für mindestens 72 Stunden bei 35–37 °C unter CO₂-angereicherten aeroben Bedingungen kultiviert.

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

Latexagglutinationstest zum Antigennachweis aus Liquor

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

Nukleinsäureamplifikationsverfahren zum Erregernachweis

Aktuelle Multiplex-PCR-Systeme erlauben die Untersuchung der häufigsten Meningitis- und Enzephalitis-Erreger in einer Liquorprobe in kürzester Zeit mit zudem erregerabhängig hoher Sensitivität und Spezifität (Trujillo-Gómez et al. 2022). Diese Methodik kann bei positivem Ergebnis

Anlass zu einer frühen gerichteten Therapie geben, darf aber nicht als Ausschlussdiagnostik verwendet werden. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund bedeutsam, dass 6–25 % der identifizierten Erreger einer bakteriellen Meningitis andere als die in den Testsystemen erfassten Bakterien sind. Bei der Auswahl der Multiplexsysteme ist zudem das potenziell altersspezifische Erregerspektrum der Pat. zu beachten. Eine ergänzende Verwendung der Multiplex-PCR-Testsysteme sollte, wenn verfügbar, zum Einsatz kommen und kann in Einzelfällen die Diagnose sichern, wenn andere Verfahren kein Ergebnis liefern. Multiplex-PCR-Testsysteme stellen jedoch derzeit explizit keinen Ersatz, sondern eine Ergänzung zu den kulturellen Standardmethoden dar, die weiterhin eingesetzt werden sollen (AWMF-Leitlinie 030/089 „Ambulant erworbene bakterielle Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter“).

Tabelle 3.1.2: Übersicht diagnostisch relevanter Routineparameter bei akuter bakterieller Meningitis (BM) sowie Häufigkeit „typischer“ und „atypischer“ Veränderungen in Abhängigkeit von dem bakteriellen Erreger
Eine „typische“ Liquorkonstellation einer bakteriellen Meningitis mit einer granulozytären Pleozytose > 1000 Zellen/ μ l, Gesamteiweiß > 1000 mg/l und Laktat > 3,5 mmol/l findet sich in ca. 80 % der Fälle (Isenmann 2004; Strik and Isenmann 2025).

| Parameter | Diagnostische LP | Bemerkungen/Besonderheiten |
|-------------------------|--|---|
| Zellzahl (ZZ)/ μ l | <p>„typisch“ ZZ \geq 1000: ca. 80 %</p> <p>MW (SD): 7753 (14.736)</p> <p>ZZ 100–999: 14 %</p> <p>ZZ < 100: 7 %</p> | (van de Beek et al. 2004) Cave: „apurulente BM: kein Verzicht auf Antibiose bei niedriger ZZ, jedoch hohen Liquorlaktat- oder Eiweißwerten“ |
| <i>S. pneumoniae</i> | <p>Median (IQR): 1842 (291–4419)</p> <p>ZZ > 999: 75,8–78 %</p> <p>ZZ < 100: 17–19,3 %</p> <p>ZZ < 10: 5 %</p> | (van de Beek et al. 2016; Østergaard et al. 2005) (n = 153); (Bohr et al. 1983) |
| <i>N. meningitidis</i> | <p>Median (IQR): 5328 (1590–12.433)</p> <p>ZZ > 999: 80–82 %</p> <p>ZZ 100–999: 6,5–11 %;</p> <p>ZZ < 100: 9–11,6 %;</p> <p>initial Liquor unauffällig: 1,7 % (bzgl. ZZ \leq 5/μl, GE \leq 0,50 g/l und Glukose-Ratio Liquor/Blut \geq 0,40)</p> | (Heckenberg et al. 2008) (n = 258); (Bohr et al. 1983) |
| <i>L. monocytogenes</i> | <p>Median (IQR): 680 (291–1545)</p> <p>ZZ < 100: 11 %</p> | (Koopmans et al. 2013) (n = 30+62) |
| <i>H. influenzae b</i> | <p>Median (min–max): 1470 (0–11.400)</p> <p>ZZ > 999: 92,9 %</p> <p>ZZ 100–999: 7 %</p> <p>ZZ < 100: 0 %</p> | (Bargui et al. 2012) (n = 11) (Bohr et al. 1983) |

| | | |
|---|---|--|
| B-Streptokokken | Median (min–max): 1230 (0–80.000) | (Georget-Bouquinet et al. 2008) (n = 242) |
| | ZZ „normal“: 6 % | |
| Neugeborenenmeningitis | ZZ ≤ 3: 10 % | (Garges et al. 2006) |
| Zellbild | „typisch“ = granulozytär | |
| <i>S. pneumoniae</i> | ≤ 20 % Granulozyten: 5,9 % | (Bohr et al. 1983) |
| <i>N. meningitidis</i> | ≤ 20 % Granulozyten: 8,2 % | (Bohr et al. 1983) |
| <i>L. monocytogenes</i> | < 50 % Granulozyten: 26 % | (Koopmans et al. 2013) |
| <i>H. influenzae b</i> | ≤ 20 % Granulozyten: 4,3 % | (Bohr et al. 1983) |
| B-Streptokokken | Median (min–max): 87 (0–100) % | (Georget-Bouquinet et al. 2008) |
| Gesamteiweiß (GE) in mg/l | „typisch“ GE > 1000 MW (SD): 4900 (4500) | (van de Beek et al. 2004) |
| <i>S. pneumoniae</i> | Median (IQR): 2700 mg/l (1400–5800) | (Østergaard et al. 2005) |
| <i>N. meningitidis</i> | Median (IQR): 4500 mg/l (2200–7000) | (Heckenberg et al. 2008) |
| <i>L. monocytogenes</i> | Median (IQR): 2500 mg/l (1760–3650) | (Koopmans et al. 2013) |
| <i>H. influenzae b</i> | Median: 1800 mg/l | (Bargui et al. 2012) (n = 11) |
| B-Streptokokken | Median (min–max): 2480 mg/l (200–16.000) | (Georget-Bouquinet et al. 2008) |
| Neugeborenenmeningitis | GE < 400: 0 % GE 410–1200: 24 % GE > 1200: 76 % | (Garges et al. 2006) |
| Laktat in mmol/l | „typisch“ Laktat ≥ 3,5 l divergierende Grenzwerte, vorgeschlagener Cut-off: 3,9 mmol/l (= 35 mg/dl) MW (SD): 16,51 (6,1) Median (IQR): 9,9 (6,8–12,9) mmol/l | (Sakushima et al. 2011) (Abro et al. 2009) (Kleine et al. 2003) |
| DD bakterielle versus virale Meningitis | Laktat als sensitives Unterscheidungskriterium (Metaanalysen: (Huy et al. 2010) (Sakushima et al. 2011)) Sens. unbehandelte BM: 98 % Sens. nach Vorantibiose: 49 % | Cave: Laktaterhöhung auch bei Status epilepticus, zerebralem Infarkt, ICB, Tumor, Herpesenzephalitis (Sakushima et al. 2011) |
| Mikroskopie/Grampräparat | positiv: 63–72 % ohne Vorantibiose: 63 % mit Vorantibiose: 62 % | (Bohr et al. 1983) (n = 667); (Nigrovic et al. 2008) |

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

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

3.2 Neuroborreliose

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

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

Typischerweise findet sich im Liquor von Pat. mit Neuroborreliose eine lymphoplasmazelluläre Pleozytose im Bereich von 50 bis 500 Zellen/ μ l, wobei der hohe Plasmazellanteil gelegentlich Schwierigkeiten in der Abgrenzung zu einer Meningeosis lymphomatosa bieten kann (Isenmann 2025; Strik and Isenmann 2025). In einer retrospektiven Arbeit über 75 Pat. mit gesicherter Neuroborreliose wurden allerdings bei über 90 % auch einige oder wenige Neutrophile im Liquor beschrieben (Otto et al. 2024). Die höchste Zellzahl fand sich bei Pat. mit einem Bannwarth-Syndrom (im Mittel 155/ μ l),

während bei Pat. mit kranialer Neuritis oder Meningitis die Zellzahl im Mittel bei 63 bzw 37/ μ l lag (Ogrinc et al. 2024). Eine intrathekale IgM- oder IgG-Synthese – abhängig von der Krankheitsdauer – im Reiber-Felgenhauer-Diagramm und positive oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung finden sich ebenfalls regelhaft. 86 % der Pat. mit einem Bannwarth-Syndrom haben einen positiven Borrelien-AI, während er bei anderen klinischen Manifestationen nur in ca. 44 % der Fälle in Slowenien positiv ist (Ogrinc et al. 2024). Die Empfindlichkeit der PCR im Liquor und Serum ist niedrig, auch mit neueren Verfahren wie der digitalen PCR, dem Direktnachweis entziehen sich die Spirochäten in aller Regel. Ein kultureller Nachweis gelingt nur in weniger als 10 % der Fälle (Ogrinc et al. 2024). Eine intrathekale Antikörperproduktion gegen *Borrelia burgdorferi* gilt als beweisend für eine durchgemachte oder akute Neuroborreliose. In der Differenzialdiagnostik kann das Chemokin CXCL13 von Bedeutung sein, das bei 80 bis 100 % der Pat. mit unbehandelter früher Neuroborreliose positiv ist, während zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Beteiligung des Nervensystems der Borrelien-Antikörperindex noch negativ sein kann. Schwierigkeiten kann gelegentlich die Frage eines Rezidivs bei erneuter Exposition, z. B. bei Forstarbeitern, bieten. Da der erhöhte Borrelien-AI oft lebenslang persistiert, ergibt er bei Rezidiven keine Zusatzinformation. Hier sind bei entsprechender klinischer Symptomatik ein erneuter Anstieg der Zellzahl im Liquor mit typischem lymphoplasmazellulärem Zellbild und eine Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion von besonderer Bedeutung, obwohl diese natürlich unspezifisch sind und eine Reihe von Differenzialdiagnosen offenlassen. Auch der Anstieg des CXCL13 kann bei Re-Infektionen des ZNS mit Borrelien eine Hilfestellung geben.

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

Welche Parameter sind relevant?

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

In besonderen Fällen kann die Bestimmung von CXCL13 im Liquor zur Diagnose und Therapieentscheidung beitragen (Senel et al. 2010; Erhart et al. 2024).

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

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

Bei der Neuroborreliose findet sich bei fast allen Pat. eine leicht- bis mittelgradig erhöhte Zellzahl von 50–500/ μ l, vereinzelt auch bis 1000/ μ l (Djukic et al. 2012; Kaiser 1998). Im Differenzialzellbild (Liquorzytologie) finden sich Lymphozyten aller Aktivierungsstadien sowie ein beträchtlicher Anteil an Plasmazellen von bis zu 20 % (Xing et al. 2015). In manchen Fällen ist der B- und Plasmazellanteil so hoch, dass sich die Differenzialdiagnose einer Meningeosis lymphomatosa ergibt (Xing et al. 2015). Im Unterschied zur Meningeosis lymphomatosa sind die B- und Plasmazellen bei der Neuroborreliose allerdings oligo- oder polyklonalen Ursprungs. Monozyten können zu einem geringeren Anteil vorkommen, Granulozyten können in der sehr frühen zellulären Phase vorkommen, sind aber in der folgenden humoralen Phase eher untypisch. Das Liquoreiweiß ist in der Regel auf 500 bis 2000 mg/l

erhöht, entsprechend findet sich ein erhöhter Albumin-Quotient von 8 bis 32×10^{-3} als Hinweis auf eine Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion bei fast allen Pat. (Djukic et al. 2012). Wie die Zellzahl kann der Albumin-Quotient als Verlaufsparameter herangezogen werden, da sie sich beide nach erfolgreicher Antibiose normalisieren und im Falle einer Re-Infektion erneut ansteigen. Liquor/Serum-Glukose-Quotient und Laktat im Liquor von Pat. mit Neuroborreliose sind in der Regel normal (Djukic et al. 2012). Als die 5 wichtigsten Parameter zur Diagnose einer Neuroborreliose wurden die Pleozytose, der Antikörperindex, das Reiber-Felgenhauer-Diagramm, die Serum-Antikörper und CXCL13 im Liquor identifiziert (van Gorkum et al. 2022).

Qualitativer Nachweis einer Ig-Synthese

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

Quantitativer Nachweis einer Ig-Synthese

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

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

Qualitativer indirekter Erregernachweis

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

Quantitativer indirekter Erregernachweis

Die Quantifizierung der Antikörper gegen Borrelien erfolgt mittels ELISA-Technik. Dieses Verfahren wird bei klinischem Verdacht auf eine Neuroborreliose als Erstes eingesetzt. Der Quotient der im Liquor und im Serum gemessenen Borrelien-Antikörper wird dann ins Verhältnis gesetzt zum Quotienten aller Antikörper im Liquor und Serum. Dieser sogenannte Antikörperindex oder AI zeigt bei Werten ab 1,5 eine Produktion von Antikörpern im Nervensystem und damit eine Neuroborreliose an. Mehr als 80 % der Pat. mit Neuroborreliose haben einen positiven AI (Djukic et al. 2012; Tumani et al.

1995). Dieser Parameter ist spezifisch für die Neuroborreliose und gilt als diagnostischer Goldstandard. Bei Pat., bei denen der AI negativ ist, erfolgt die Liquordiagnostik oft sehr früh nach Erkrankungsbeginn oder die Pat. wurden sehr früh mit Antibiotika behandelt (Djukic et al. 2012). Während 74 % aller Neuroborreliose-Pat. mit einer Krankheitsdauer von weniger als 6 Wochen einen erhöhten Borrelien-AI aufwiesen, waren es bei Pat. mit einer Krankheitsdauer von 6 Wochen und mehr 100 % (Ljøstad et al. 2007). Allerdings berichtet eine jüngere Studie aus Slowenien von deutlich niedrigeren Anteilen mit positiven Borrelien-AI (86 % bei Bannwarth-Syndromen und nur 44 % bei anderen Manifestationen) (Ogrinc et al. 2024). Ein positiver Borrelien-AI kann sowohl für Immunglobuline der Klasse G als auch der Klasse M nachgewiesen werden (Djukic et al. 2012; Tumani et al. 1995). Der Nachweis spezifischer Borrelien-Antigen-Antikörper-Komplexe wird als sensitiver (bis 97 %) und spezifischer für eine aktive Erkrankung beschrieben (Brunner and Sigal 2001).

In einer retrospektiven Arbeit mit 68 Pat. wurde gezeigt, dass bei 6 % der Pat. mit einer klinisch klassischen Neuroborreliose und typischer Liquorkonstellation im Serum keine Borrelien-spezifischen Antikörper nachweisbar waren bzw. die Werte unterhalb des Cut-offs lagen, der AI jedoch deutlich positiv war (Schwenkenbecher et al. 2017). Die Ergebnisse zeigen, dass eine Blutuntersuchung allein nicht ausreicht, sondern immer auch eine Liquoranalyse zum Nachweis einer Neuroborreliose erforderlich ist.

Direkter Erregernachweis

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

CXCL13

Das Chemokin CXCL13 findet sich bereits bei früher Neuroborreliose im Liquor in erhöhter Konzentration (Senel et al. 2010). In einigen Fällen fand sich ein erhöhter Wert schon bevor die Zellzahl anstieg und eine intrathekale Immunglobulin-Synthese gegen Borrelien nachweisbar war (Rupprecht et al. 2014). Bei einem Cut-off von 250 pg/ml lag die Sensitivität bei 100 % und die Spezifität bei 99 % (Rupprecht et al. 2014; Senel et al. 2010). Es wurden aber auch niedrigere Cut-off-Werte evaluiert (Barstad et al. 2017; Henningsson et al. 2018; Markowicz et al. 2018; Remy et al. 2017; Wagner et al. 2018; Waiß et al. 2017). In einer Metaanalyse mit 618 Fällen einer gesicherten Neuroborreliose wurde ein Cut-off von 162 pg/ml vorgeschlagen, der eine Sensitivität der Methode von 89 % und eine Spezifität von 96 % ergab (Rupprecht et al. 2018). In einer monozentrischen Studie mit 1410 Pat., 29 davon mit gesicherter und 9 mit wahrscheinlicher Neuroborreliose, hatte ein Cut-off-Wert von 55,5 pg/ml eine 96,6%-Sensitivität und eine 94,9%-Spezifität für die Abgrenzung gegenüber anderen infektiösen und entzündlichen Erkrankungen des ZNS (Lintner et al. 2020).

Zu den aufgrund der klinischen Präsentation differenzialdiagnostisch von der Neuroborreliose abzugrenzenden Krankheiten, die auch zu einem Anstieg von CXCL13 im Liquor führen können, gehören insbesondere primäre B-Zell-ZNS-Lymphome, Neurosyphilis und die zerebrale Manifestation einer Kryptokokkose (Dersch et al. 2015; Rupprecht et al. 2018; Erhart et al. 2023). Bei der MS und Autoimmunenzephalitiden werden auch erhöhte Werte beschrieben, die aber selten den o. g. Cut-off von 250 pg/ml erreichen (Iwanowski et al. 2017; Novakova et al. 2017; Senel et al. 2010; Erhart et al. 2023). Die in der Literatur vorgeschlagenen Cut-off-Werte variieren erheblich zwischen 55,5 und bis zu 1726 pg/ml, was sich in der Sensitivität und Spezifität niederschlägt (Eckmann et al. 2021).

NfL

Die Neurofilament-Leichtketten als axonale Destruktionsmarker sind auch im Liquor von Pat. mit Neuroborreliose zu finden. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen der Manifestationsform (Beteiligung des ZNS mit und ohne Ischämie bzw. Beteiligung des peripheren Nervensystems z. B. im Rahmen einer Polyradikulitis) gesehen (Mens et al. 2022). Zentrale Manifestationen der Neuroborreliose gingen dabei mit höheren NfL-Werten einher.

KFLC

Zum Nachweis einer pauschalen intrathekalen Immunglobulin-Synthese kann auch die Bestimmung der KFLC in Liquor und Serum herangezogen werden. In den wenigen verfügbaren Arbeiten konnte in 78–94 % der Pat. mit Neuroborreliose eine intrathekale KFLC-Synthese nachgewiesen werden (Konen et al. 2022; Tjernberg et al. 2019).

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

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

Fallstricke

Eine leichte lymphozytäre Pleozytose mit Nachweis oligoklonaler Banden kann Anlass zur Verwechslung mit einer Multiplen Sklerose geben. Hier kann die Bestimmung des Borrelien-AI und des Chemokins CXCL13 zur Differenzialdiagnose beitragen. Allerdings sind sowohl erhöhte Borrelien-AI-Werte bei MS im Sinne einer polyspezifischen intrathekalen Immunglobulin-Synthese (Bednárová et al. 2005) als auch in Einzelfällen grenzwertig erhöhte Werte von CXCL13 (Iwanowski et al. 2017; Novakova et al. 2017; Erhart et al. 2023) zu beachten.

Aufgrund des hohen Plasmazellanteils im Liquor von Pat. mit Neuroborreliose kann fälschlicherweise der Verdacht auf eine Meningeosis lymphomatosa entstehen. Hier hilft die Analyse der Klonalität:

monoklonale B-Zellen im Falle des Lymphoms gegenüber oligo- oder polyklonalen B-Zellen im Falle der Neuroborreliose.

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

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

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

Tabelle 3.2.1: Übersicht zu Liquorbefunden bei Neuroborreliose

| Parameter | Diagnostische LP | Verlaufs-LP (nach Antibiose) | Bemerkungen/ Besonderheiten |
|--|---|--------------------------------|---|
| Zellzahl | $\leq 4/\mu\text{l}$: 0 % 5–30/ μl : 1 % > 30/ μl : 99 % | normalisiert | Ein erneuter Anstieg im Verlauf kann auf eine Re-Infektion hindeuten. |
| Zellbild | - lymphozytär: - aktivierte Lymphozyten oder Plasmazellen: bis 20 % | normalisiert | |
| Albumin-Quotient | $< 8 \times 10^{-3}$: 1 % 8–32 $\times 10^{-3}$: 99 % | normalisiert | |
| quantitative IgG-, IgA-, IgM-Synthese | IgM > 0 %: 70 % IgG > 0 %: 20 % IgA > 0 %: 1 % | kann jahrelang persistieren | |
| OKB | positiv bei 70 % der Erkrankung | kann jahrelang persistieren | wichtige Differenzialdiagnose zu MS |
| Borrelien-AI $\geq 1,5$ | positiv bei > 80 % | kann jahrelang persistieren | ungeeignet zum Nachweis einer Re-Infektion |

| Parameter | Diagnostische LP | Verlaufs-LP (nach Antibiose) | Bemerkungen/ Besonderheiten |
|-------------------------|--|--|--|
| Borrelien-PCR im Liquor | bei 10–30 % positiv | negativ nach erfolgreicher Antibiose | |
| Laktat | < 3,5 mmol/l: 95 % > 3,5 mmol/l: 5 % | | |
| CXCL13 | je nach Assayspezifität, Sensitivität 80 bis 100 % | normalisiert sich schnell nach Antibiose | Differenzialdiagnose ZNS-Lymphom, andere entzündliche ZNS-Erkrankungen |

3.3 Neurolues

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

Da die Neurolues die ZNS-spezifische Manifestation einer chronischen, systemischen Lues darstellt, schließt ein negativer Lues-Suchtest im Blut das Vorliegen einer Neurolues aus. Die Diagnose einer Neurolues stützt sich auf das Vorliegen einer passenden Anamnese bzw. Vorbefunden, klinischer Symptome und den Nachweis einer intrathekalen Synthese von Treponemen-Antikörpern, wobei diese allein nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer floriden Neurolues ist. Auch bei ausgeheilten bzw. ausreichend therapierten Residualzuständen bleibt eine intrathekale Antikörpersynthese oft über viele Jahre, nicht selten lebenslang erhalten (Hamill et al. 2024; Wu et al. 2023). Treponemenspezifische Partikelagglutinationstests (TPPA), die früher häufig als Such- oder Bestätigungstests eingesetzt wurden, sind mittlerweile nicht mehr routinemäßig verfügbar, klassische Hämagglutinationstests (TPHA) kaum verbreitet und wenig sensitiv. Die serologische Diagnostik der Syphilis erfolgt daher heute überwiegend mittels automatisierter treponemenspezifischer Immunoassays (EIA, CLIA, CMIA oder ELISA) im Rahmen eines Stufendiagnostik-Algorithmus. Auch der Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese erfolgt bevorzugt über quantitative Antikörperindizes (AI) auf Basis ELISA- oder CLIA-basierter Messungen. Zur Beurteilung einer floriden Erkrankung sind neben klinischen Informationen auch Serumbefunde und nicht erregerspezifische Parameter wie Liquorzellzahl, Liquorzytologie, die Schrankenfunktion und ggf. CXCL13 (siehe Kapitel 3.1) heranzuziehen. Ergänzend sei auch auf die in Überarbeitung befindliche AWMF-Leitlinie „Neurosyphilis“ (030/101, V.5.0, 2020) und auf die AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Syphilis“ (059/002, V.1.1, 2021) verwiesen.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Zellzahl und Liquorzytologie im Liquor, Liquor/Serum-Glukose-Quotient, Laktat, Reiber-Diagramm zur Einschätzung des Liquorflusses (Schrankenfunktion und Immunglobulin-Synthese) wie üblich über den Albumin- und die IgG-, IgM- und IgA-Quotienten, oligoklonale Banden im Serum und Liquor.

Die Lues-spezifische, infektionsserologische Labordiagnostik erfolgt zunächst im Blut nach dem Stufenschema-Suchtest (CLIA, CMIA, EIA oder IgG-ELISA), Bestätigungstest (IgG-Immunoblot, ELISA oder FTA-Abs-IgG), Aktivitätsmarker (VDRL- oder RPR-Titer, IgM-Immunoassay oder -Immunoblot, 19s-

FTA-Abs-IgM). Der Nachweis der zerebrallokalen Synthese von Treponemen-Antikörpern erfolgt in der Regel durch Treponemen-AI (IgG und IgM). Ein erhöhter VDRL-Titer im Liquor gilt im Zusammenhang mit den anderen spezifischen Parametern als nahezu beweisend für eine Aktivität. Ein negatives Ergebnis in VDRL-/RPR- und IgM-Test schließt jedoch Aktivität nicht aus, insbesondere in chronifizierten Fällen.

In besonderen Fällen kann die Bestimmung von CXCL13 im Liquor zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Therapieerfolg beitragen (Dersch et al. 2015; Rupprecht et al. 2018).

Die nicht erregerspezifischen Liquorparameter (Pleozytose, Quotientendiagramme nach Reiber, Eiweißerhöhung) können bereits Hinweise auf einen floriden Prozess geben, sind aber wegen ihrer Vieldeutigkeit und geringen Spezifität allein nicht zur Diagnose einer Neurolyes geeignet (Thomas 2012).

Dem direkten Erregernachweis im Liquor kommt wegen geringer Sensitivität und Spezifität nur eine untergeordnete Rolle zu (Gayet-Ageron et al. 2013; Vanhaecke et al. 2016).

Der in älterer Literatur beschriebene ITpA-Index (intrathekal produzierter Treponema-pallidum-Antikörper-Index) basiert auf geometrischen Verdünnungsstufen des klassischen Lues-Suchtests TPHA bzw. TPPA:

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

Alternativ kommen auch Titerbestimmungen im FTA-Abs-Test aus Liquor und Serum infrage. Als Normalwert für den Treponemen-IgG- oder -IgM-AI gilt 1,0 mit einem Graubereich von 0,5 bis 2,0. Erst Werte über 3,0 gelten als beweisend für eine intrathekale Synthese von Treponemen-Antikörpern. Bei Vorliegen einer quantitativen intrathekalen IgG-Synthese muss statt des Q_{IgG} bzw. Q_{IgM} der $Q_{\text{Lim-IgG}}$ bzw. $Q_{\text{Lim-IgM}}$ als Referenzquotient genommen werden. Bei unauffälligem oder grenzwertigem Antikörperindex kann die Paralleluntersuchung von Liquor und Serum im Immunoblot zusätzliche Informationen geben, wenn einzelne, spezifische Treponemen-Antigene wie Tp47, Tp17, TmpA oder Tp15,5 im Liquor eine Gesamt-IgG-bezogen überproportional stärkere Immunreaktion hervorrufen als im Serum (Oschmann et al. 1997). Mit dem geübten Auge ist eine visuelle Auswertung möglich, exakt objektivierbar werden Befunde in EDV-gestützten Verfahren mit einem automatisierten Scannersystem.

Der Nachweis einer intrathekalen Synthese von Treponemen-Antikörpern ist nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer floriden Neurolyes. Auch bei ausgeheilten bzw. ausreichend therapierten Residualzuständen bleibt eine intrathekale Antikörpersynthese oft über viele Jahre, nicht selten lebenslang erhalten. Zur Beurteilung einer Krankheitsaktivität sind deshalb neben klinischen Verlaufsuntersuchungen und Serumbefunden auch nicht erregerspezifische Parameter wie Zellzählung und Zytologie im Liquor, die Schrankenfunktion und CXCL13 im Liquor heranzuziehen (Dersch et al. 2015; Rupprecht et al. 2018).

3.4 Virale ZNS-Infektionen

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

- Bei 40–80 % der Pat., bei denen klinisch der Verdacht auf eine virale ZNS-Infektion (Meningitis, Enzephalitis, Meningoenzephalitis) besteht, lässt sich kein spezifischer Erreger nachweisen.
- Zu allgemeinen Aspekten der Klinik, Diagnostik und Therapie viraler ZNS-Infektionen sei auch auf die AWMF-Leitlinien „Virale Meningoenzephalitis“ (030/100) und „FSME“ (030/035) verwiesen.
- Bei viralen ZNS-Infektionen findet sich in der Regel eine leichte bis mittelgradige Pleozytose.
- In der Frühphase viraler ZNS-Infektionen lassen sich in der Zelldifferenzierung neben Lymphozyten und Monozyten oft auch neutrophile Granulozyten nachweisen.
- Die häufigsten Erreger viraler ZNS-Infektionen stellen Enteroviren dar, gefolgt von Flavi- und Bunjaviren.
- Therapeutisch relevant sind insbesondere virale ZNS-Infektionen mit Herpesviren.
- Der Nachweis einer viralen ZNS-Infektion erfolgt primär durch die Amplifikation virusspezifischer DNA mittels PCR.
- Virusspezifische PCRs haben eine hohe Spezifität, die Wahrscheinlichkeit eines positiven Erregernachweises mittels PCR ist in den ersten 10–14 Tagen einer viralen ZNS-Infektion am höchsten und fällt danach jedoch ab.
- Bei begründetem klinischem Verdacht auf eine Herpesenzephalitis sollte eine negative HSV-PCR KEIN Absetzen einer Therapie mit Aciclovir zur Folge haben, da eine HSV-PCR zu Beginn einer Herpesenzephalitis noch negativ sein kann. In diesen Fällen können eine Liquoruntersuchung im Verlauf mit Nachweis einer positiven HSV-PCR, ein erhöhter HSV-AI oder das MRT mit typischen Veränderungen mesiotemporal diagnostisch hilfreich sein.
- Erhöhte erregerspezifische Antikörperindizes finden sich bei viralen ZNS-Infektionen erst nach etwa 10–14 Tagen.

Welche Parameter sind relevant?

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

Je nach Befundkonstellation (klinische Befunde, Liquorgrundbefund, vermutetes Erregerspektrum (siehe auch Tab. 3.4.2)) virusspezifische PCRs, Serologien und Ais.

Synopsis viraler ZNS-Infektionen

Virale ZNS-Infektionen können je nach Erreger und überwiegender Manifestation (Meningitis, Enzephalitis, Meningoenzephalitis) mit einem breiten Spektrum klinischer Symptome einhergehen, u. a. Fieber, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Benommenheit, retrobulbäres Druckgefühl, Photophobie, Muskel-/Gliederschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Hauterscheinungen, fokale neurologische Ausfallserscheinungen, Bewusstseinsminderung). In aller Regel verlaufen virale ZNS-Infektionen insgesamt jedoch weniger fulminant als klassische bakterielle Meningitiden.

Der Liquor weist bei viralen ZNS-Infektionen in der Regel eine geringe bis mittelgradige Pleozytose auf, wobei sich zytologisch zu Beginn der Erkrankung neben Lymphozyten/Monozyten oft vorübergehend

auch neutrophile Granulozyten finden lassen („gemischtzellige Pleozytose“). Im Verlauf herrscht dann ein lymphomonozytäres Zellbild vor (Isenmann 2025; Strik and Isenmann 2025). Laktat und Gesamtprotein können leicht- bis mäßiggradig erhöht sein. Die Liquorglukose ist in der Regel normal.

Tabelle 3.4.1: Typische Liquorbefunde bei viralen ZNS-Infektionen in der akuten und subakuten Phase

| Parameter | Befunde (Krankheitsbeginn) | Befunde (im Verlauf) |
|--|--|---|
| Liquorbeschaffenheit | klar | klar |
| Zellzahl (Leukozyten/μl) | 5–1000 | << 1000 |
| Differenzialzellbild | lymphomonozytär mit initial auch neutrophilen Granulozyten | lymphomonozytär |
| Albumin-Quotient (L/S x 10^{-3}) | < 20 | < 10 |
| intrathekale Ig-Synthese | nein | ja, bei einem Teil der Pat. |
| Gesamtprotein (mg/l) | < 1000 | << 1000 |
| Laktat (mmol/l) | < 3,5 | < 3,5 |
| virusspezifische PCR | positiv | negativ |
| Antikörperindex | normal (< 1,5) | erhöht (> 1,5) bei einem Teil der Pat. |

Die wichtigsten diagnostischen Methoden zum Nachweis viraler ZNS-Infektionen sind viruspezifische PCR-Verfahren, die mit hoher Sensitivität und Spezifität, in kurzer Zeit und unter Verwendung nur geringer Probenvolumina die Anwesenheit viraler Nukleinsäuren im Liquor nachweisen. In Liquorproben enthaltene endogene Polymerase-Inhibitoren spielen in der Regel nur eine geringe Rolle, allerdings kann die Sensitivität der Messungen durch Hämprodukte beeinträchtigt werden und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse (artifizuell-)blutiger Liquorproben berücksichtigt werden (DeBiasi and Tyler 2004). Bei Pat., bei denen der klinische Verdacht auf eine virale ZNS-Infektion besteht und bei denen sich mittels PCR keine bekannten viralen Erreger nachweisen lassen, spielt als neue Methode die metagenomische Testung (*Next-generation sequencing* oder *high-throughput sequencing*) eine zunehmende Rolle (Bloch et al. 2023; Wilson et al. 2019). Hiermit können sämtliche virale Sequenzen in einer Probe amplifiziert und damit auch „neue“ Erreger entdeckt werden (Bloch et al. 2023; Wilson et al. 2019; Scheibe et al. 2025). Auch wenn eine metagenomische Testung derzeit noch kein Routineverfahren darstellt, kann sie im Einzelfall erwogen werden.

Neben Nukleinsäureamplifikationsmethoden spielen serologische Untersuchungen zum indirekten Erregernachweis bei bestimmten viralen ZNS-Infektionen, z. B. mit Erregern aus der Gruppe der Flaviviren (FSME), Retroviren, Paramyxoviren und Togaviren eine wichtige diagnostische Rolle.

Bei länger zurückliegenden viralen ZNS-Infektionen mit eventuell bereits negativem PCR-Ergebnis stellt die Untersuchung der intrathekalen humoralen Immunantwort mit Nachweis einer intrathekalen

erregerspezifischen Antikörperproduktion eine wichtige diagnostische Option dar. Grundlage hierfür ist eine Quotientenbildung aus Liquor und Serum unter Berücksichtigung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion. Neben dem Gesamtimoglobulin einer bestimmten Klasse (beispielsweise IgG) diffundieren auch speziesspezifische Antikörper im gleichen Verhältnis aus dem Blutkompartiment in den Liquor, sodass normalerweise die Quotienten (Liquor/Serum) der spezifischen Antikörper und die der Gesamtimoglobuline gleich sind (Reiber and Lange 1991). Im Falle einer zusätzlichen intrathekalen spezifischen Antikörperproduktion lassen sich nach untenstehender Formel erhöhte Antikörperindizes als Ausdruck einer ZNS-Infektion nachweisen. In der Regel geht man bei viralen ZNS-Infektionen von einer intrathekalen Produktion erregerspezifischer Antikörper bei einem AI > 1,5 bzw. 2,0 aus.

Die erregerspezifischen Antikörperindizes errechnen sich wie folgt:

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

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

Hervorzuheben ist, dass bei viralen ZNS-Infektionen eine erregerspezifische intrathekale Antikörpersynthese erst im Verlauf der Erkrankung nach etwa 10–14 Tagen nachweisbar ist, sodass eine Bestimmung antiviraler Antikörperindizes in der Akutdiagnostik viraler ZNS-Infektionen keine Rolle spielt. Nachdem antivirale Antikörperindizes im Anschluss an eine virale ZNS-Infektion aber noch Jahre und Jahrzehnte erhöht sein können, eignet sich der Nachweis von erhöhten antiviralen Antikörperindizes zum Nachweis einer länger zurückliegenden viralen ZNS-Infektion.

Zudem scheint eine früh im Krankheitsverlauf erhöhte spezifische intrathekale Antikörperproduktion auch prognostische Effekte zu haben (Siemieniako-Werszko et al. 2022).

Aufgrund zunehmender Globalisierung, Migration und veränderten Reiseverhaltens können auch in Deutschland Infektionen z. B. mit dem West-Nil-Virus, Dengue-Virus, Japanische-Enzephalitis-Virus, Gelbfieber-Virus (alle aus der Familie der Flaviviridae) oder Toskana-Virus (Familie der Phenuiviridae) auftreten bzw. kann eine bereits im Ausland erworbene Infektion symptomatisch werden (Singh et al. 2025; Papa et al. 2025). Hier spielen durch Arthropoden übertragene Infektionen eine große Rolle. Bei klinischem Verdacht auf eine Meningitis/Enzephalitis ist deshalb eine Reiseanamnese unerlässlich. Zudem sollte bei bislang nicht erfolgreichem Erregernachweis daran gedacht werden.

In Tabelle 3.4.2 sind die diagnostischen Verfahren zum Nachweis der häufigsten viralen Erreger zusammengefasst.

Tabelle 3.4.2: Spektrum viraler Erreger und deren Diagnostik

Immunkompetente Pat.

| Erreger | Diagnostikmethode 1. Wahl | Material | Diagnostikmethode 2. Wahl | Material |
|---|--|-----------------|---|------------------|
| Enteroviren (Echo-, Coxsackievirus A/B) | RT-PCR Sensitivität 97 % Spezifität 100 % | Liquor Stuhl | Direktnachweis mit Elektronenmikroskopie | Stuhl |
| Frühsommer- Meningoenzephalitis- Virus | Serologie Sensitivität 99 % Spezifität 98 % | Blut | RT-PCR (frühe Phase) AI nach 10–14 Tagen | Liquor |
| Herpes- simplex-Virus Typ 1 & 2 | DNA-PCR Sensitivität > 95 % Spezifität 100 % | Liquor | AI nach 10–14 Tagen | Liquor/ Serum |
| Varizella- Zoster-Virus | DNA-PCR Sensitivität 95 % Spezifität 100 % | Liquor | AI nach 10–14 Tagen | Liquor/ Serum |

Immunkompromitierte Pat.

| Erreger | Diagnostikmethode 1. Wahl | Material | Diagnostikmethode 2. Wahl | Material |
|---|--|------------------|-------------------------------------|------------------|
| Cytomegalie-Virus | DNA-PCR Sensitivität 99 % Spezifität 99 % | Liquor | AI nach 10–14 Tagen pp65-Antigen | Liquor/ Serum |
| Epstein-Barr-Virus | DNA-PCR Sensitivität 100 % Spezifität 100 % | Liquor | AI nach 10–14 Tagen | Liquor/ Serum |
| Humanes Immun- defizienz-Virus | Serologie Sensitivität Spezifität RT-PCR Sensitivität 99 % Spezifität 100 % | Blut Blut | AI nach 10–14 Tagen | Liquor/ Serum |
| John- Cunningham- Virus | DNA-PCR Sensitivität > 95 % Spezifität > 90 % | Liquor | AI nach 10–14 Tagen | Liquor/ Serum |

Sonstige virale ZNS-Infektionen

| Erreger | Diagnostikmethode 1. Wahl | Material | Diagnostikmethode 2. Wahl | Material |
|-----------------------|---|------------------------------------|---|------------------------------|
| Adenovirus | DNA-PCR Sensitivität 100 % Spezifität 99 % | Liquor | Antigennachweis | Liquor |
| Hanta-Virus | DNA-PCR Sensitivität 95 % Spezifität 100 % | Liquor | AI nach 10–14 Tagen | Liquor/Serum |
| Masern-Virus | Serologie Sensitivität Spezifität RT-PCR Sensitivität 100 % Spezifität 100 % | Serum Liquor | AI nach 10–14 Tagen | Liquor/Serum |
| Mumps-Virus | Serologie Sensitivität Spezifität RT-PCR Sensitivität 90 % Spezifität 100 % | Serum Liquor | AI nach 10–14 Tagen pp65-Antigen | Liquor/Serum |
| Polio-Virus | Serologie RT-PCR Sensitivität 100 % Spezifität 100 % | Liquor | AI nach 10–14 Tagen | Liquor/Serum |
| Rabies-Virus | RT-PCR Sensitivität 99 % Spezifität 99 % | Liquor Blut Speichel | Direktnachweis mit Elektronenmikroskopie | Liquor Speichel Gehirn |
| Röteln-Virus | Serologie RT-PCR Sensitivität 79 % Spezifität 100 % | Serum Liquor | AI nach 10–14 Tagen | Liquor |
| Zika-Virus | Serologie RT-PCR Sensitivität 91 % Spezifität 97 % | Serum Liquor/ Urin | AI nach 10–14 Tagen | Liquor |
| West-Nil-Virus | Serologie qRT-PCR Sensitivität – Spezifität – | Serum Liquor/ Serum/ Urin | AI nach 10-14 Tagen | Liquor/Serum |
| Japanische- | Serologie | Serum | AI nach 10-14 Tagen | Liquor/Serum |

| Erreger | Diagnostikmethode 1. Wahl | Material | Diagnostikmethode 2. Wahl | Material |
|---------------------------|--|---------------------------|------------------------------|--------------|
| Enzephalitis-Virus | qRT-PCR Sensitivität – Spezifität – | Liquor/ Serum | | |
| Dengue-Virus | Serologie qRT-PCR Sensitivität – Spezifität – | Serum Liquor/ Serum | AI nach 10-14 Tagen | Liquor/Serum |
| Gelbfieber-Virus | Serologie qRT-PCR Sensitivität – Spezifität – | Serum Liquor/ Serum | AI nach 10-14 Tagen | Liquor/Serum |
| Toskana-Virus | Serologie qRT-PCR Sensitivität – Spezifität – | Serum Liquor/ Serum | AI nach 10-14 Tagen | Liquor/Serum |

NfL und GFAP

NfL und GFAP wurden bei viralen ZNS-Infektionen untersucht. Beide Biomarker waren sowohl im Liquor als auch im Serum bei enzephalitischen Verlaufsformen signifikant erhöht bzw. korrelierten mit der Erkrankungsschwere, wohingegen GFAP im Liquor bereits in der Frühphase einen rasanten Anstieg aufweist (Tag 1–5), NfL im Liquor hingegen erst im Verlauf nach 10–15 Tagen (Grahn et al. 2013; Tyrberg et al. 2020; Westman et al. 2021; Veje et al. 2023). NfL im Liquor zeigte prädiktive Effekte auf das kognitive Outcome im Langzeitverlauf bei Herpes-simplex-Enzephalitis (Westman et al. 2021).

Eine routinemäßige Bestimmung von NfL oder GFAP bei viralen ZNS-Infektionen erscheint aufgrund der aktuellen Datenlage jedoch nicht indiziert.

KFLC

Alternative Biomarker zum Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese (Kappa-freie Leichtketten, KFLC) könnten in der Frühphase der Infektion eine höhere Sensitivität aufweisen (Konen et al. 2022). Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass sich die Konzentrationen der KFLC im Liquor als dynamischer Biomarker relativ rasch verändern und somit möglicherweise prognostisch oder als Marker für Therapieansprechen nutzbar sein könnten (Gudowska-Sawczuk et al. 2019). Eine aktuell durchgeführte multizentrische Studie der DGLN untersucht die KFLC bei Pat. mit verschiedenen neuroinfektiösen Erkrankungen longitudinal.

3.5 Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

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

Die Liquordiagnostik ist für die Diagnose einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) entscheidend. Der Nachweis von JC-Polyomavirus (JCPyV) mittels PCR im Liquor ist bei entsprechenden klinischen Beschwerden und typischem MRT-Befund beweisend für eine PML. Zu beachten ist allerdings, dass die PCR nur bei ca. 2/3 der Fälle bei der ersten Liquoruntersuchung positiv ist und daher bei klinischem Verdacht die Untersuchung wiederholt werden sollte (Maas et al. 2016). Da die Sensitivität der PCR-Methode variieren kann, sollte bei persistierendem, hochgradigem Verdacht eine erneute Analyse in einem Referenzlabor mit einem besonders sensitiven Assay (mindestens 50 Kopien/ml Liquor, siehe unten) erfolgen. Bei über 20 % der Fälle kann die PCR auch bei wiederholten Untersuchungen negativ ausfallen. Bei negativer PCR und weiterhin bestehendem klinischem Verdacht auf eine PML kann eine intrathekale Antikörpersynthese gegen JCPyV, gemessen mittels Antikörperindex (AI), hinweisend auf eine PML sein (Warnke et al. 2014). Dieser bleibt meist über Monate nach der Erstmanifestation positiv. Allerdings ist die AI-Messung derzeit noch nicht in allen Laboren verfügbar. Die Liquorzellzahl ist bei der PML in der Regel nicht oder nur gering erhöht. Bei ausbleibendem Nachweis von JCPyV im Liquor und weiterhin bestehendem hochgradigem Verdacht auf eine PML sollte zur Diagnosesicherung eine Hirnbiopsie in Erwägung gezogen werden.

Die in der Routine erhobenen Liquorparameter müssen immer die Grunderkrankung, die zu einer PML geführt hat, berücksichtigen. In diesem Kontext müssen Zellzahl und Schrankendysfunktion interpretiert werden. Lymphoproliferative Erkrankungen stellen die häufigste Ursache der PML dar (Boumaza et al. 2023; Möhn et al. 2024). In diesen Fällen sind die Standardparameter im Liquor, insbesondere Zellzahl und Schrankenfunktion, in der Regel unauffällig oder nur geringfügig verändert.

Nach Therapie des zugrunde liegenden Immundefekts (z. B. kombinierte antiretrovirale Therapie [cART] bei HIV/AIDS oder Stoppen einer Medikation mit Natalizumab bei Pat. mit Multipler Sklerose) kann es innerhalb von Wochen zu einer überschießenden entzündlichen Reaktion im Rahmen der immunologischen Rekonstitution kommen, einem sog. IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome). Während des IRIS kann die JCPyV-Kopienzahl im Liquor noch ansteigen, ebenso wie die Zellzahl und die Blut-Liquor-Schrankendysfunktion.

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

Tabelle 3.5.1: Übersicht diagnostisch relevanter Routineparameter sowie Häufigkeit pathologischer Veränderungen bei Erst-LP

| Parameter | Diagnostische LP (PML) | Verlauf unter Therapie (IRIS) | Bemerkungen/ Besonderheiten |
|--|--|--|--|
| Zellzahl | $\leq 4/\mu\text{l}$: 85 % $\geq 5 - \leq 50/\mu\text{l}$: 10 % $> 50/\mu\text{l}$: 5 % | kann bei IRIS ansteigen ¹ | auch abhängig von Grunderkrankung und Therapie |
| Zellbild | normal oder leicht aktiviert mit lymphozytärer Dominanz | | auch abhängig von Grunderkrankung und Therapie |
| Gesamteiweiß/ Albumin-Quotient | normal: 50 % leicht erhöht: 30 % deutlich erhöht: 20 % | | |
| quantitative IgG-, IgA-, IgM-Synthese | IgG > 0 %: 25 % IgA > 0 %: 0 % IgM > 0 %: 0 % | | in hohem Maß abhängig von der Grunderkrankung ² |
| OKB | 42–75 % ^{2,3} | | in hohem Maß abhängig von der Grunderkrankung ² |
| JCPyV-PCR | positiv: 70–80 % | kann bei IRIS ansteigen, bevor sie sich wieder normalisiert ¹ | bei Erstmanifestation PML: Sensitivität: 60–90 % Spezifität: 100 % |

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

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

³Bei aktuellen Kohorten mit überwiegend lymphoproliferativen Erkrankungen als Ursache der PML liegt ein hoher OKB-Anteil vor.

Welche Parameter sind relevant?

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

In besonderen Fällen empfohlen: AI für Antikörper gegen JCPyV (Speziallaboratorien) (Schweitzer et al. 2023).

Tabelle 3.5.2: Diagnosekriterien der PML (nach Berger et al. 2013)

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

NB: nicht bestimmt

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

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

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

Das Gesamtprotein sowie der Albumin-Quotient sind bei der PML in ungefähr der Hälfte der Fälle normal oder leichtgradig erhöht. Laktat im Liquor ist bei der PML überwiegend normal.

JCPyV-PCR

Eine positive JCPyV-PCR ist bei entsprechenden klinischen Beschwerden und typischem MRT-Befund beweisend für eine PML. Oftmals finden sich weniger als 100 Kopien/ml Liquor, sodass der Einsatz ultrasensitiver Techniken (Detektion bis zu 10 Kopien/ml) empfohlen wird (Berger et al. 2013). Aufgrund dessen findet sich in der Literatur eine große Spannweite bezüglich der Sensitivität der JCPyV-PCR zwischen 57,5 % und 95 % (Marzocchetti et al. 2005; Schweitzer et al. 2023). Dies ist auch von der verwendeten Methode/Protokoll abhängig (Giovannelli et al. 2016; Kinoshita et al. 2018; Ryschkewitsch et al. 2013).

Liquorbefunde als prognostische Parameter

Die mittels PCR bestimmte JCPyV-Kopienzahl hat eine gewisse prognostische Aussage mit besserem Outcome bei niedriger Kopienzahl bei Diagnosestellung (Bossolasco et al. 2005; Delbue et al. 2012). Ebenso scheint die Kopienzahl mit der MR-tomographisch detektierten Läsionsgröße der PML zu korrelieren (Wijburg et al. 2018; Cortese et al. 2021).

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

(Giudici et al. 2000). Zudem wird der Rückgang der JCPyV-Kopienzahl als möglicher Outcome-Parameter bei klinischen Studien diskutiert (Cortese et al. 2024). Bei Verwendung noch experimenteller Ansätze wie Checkpoint-Inhibitoren oder virusspezifischer T-Zellen zeigte sich unter Therapie ein Rückgang der JCPyV-Kopienzahl sowie von NfH im Liquor (Möhn et al. 2024). Mittels metabolomischer Analysen konnte bislang kein sicherer prognostischer Marker identifiziert werden (Luo et al. 2020). Auch die Bestimmung von Tau-Protein-Konzentration im Liquor konnte bislang keinen zusätzlichen diagnostischen oder prognostischen Nutzen darstellen (Möhn et al. 2019). Von einer spanischen Arbeitsgruppe wurde postuliert, dass das Vorliegen von liquorspezifischen IgM-Banden bei Pat. mit MS mit einem niedrigeren Risiko des Auftretens einer PML unter Therapie mit Natalizumab assoziiert sein könnte (Villar et al. 2015). Da die Messung dieses Parameters allerdings nicht in einem standardisierten Assay etabliert ist und derzeit nur in Forschungslaboren durchgeführt werden kann, spielt er in der Routinediagnostik keine Rolle.

Bedeutung bei Verlaufskontrollen

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

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

Fallstricke

Komplett normale Routineparameter in der Liquoruntersuchung sind durchaus kompatibel mit einer PML und kommen in ungefähr der Hälfte der Fälle vor. Geringgradig erhöhte Zellzahlen oder Gesamtprotein- bzw. Albumin-Quotienten-Werte können auftreten, sind aber unspezifisch. Diese Veränderungen können sowohl durch die Grunderkrankung als auch durch Begleiterkrankungen bedingt sein, welche einer weiteren Differenzierung bedürfen.

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

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik bei PML

Die vorläufigen Ergebnisse von PML-Pat. mit Behandlung mittels virusspezifischer T-Zellen lassen vermuten, dass eine intrathekale KFLC-Synthese ein möglicher Prädiktor für das Ansprechen auf die Therapie darstellt (Saßmann et al. 2024).

3.6 ZNS-Tuberkulose

Kurze Zusammenfassung

Bei der Tuberkulose des ZNS ist – wie bei jeder Organtuberkulose – eine Diagnosesicherung anzustreben. Hierfür ist Liquordiagnostik obligat, gelegentlich wird eine meningeale und/oder Hirn-Biopsie erforderlich sein. Die mikroskopische Diagnostik des Liquors ist obligat (bei Biopsaten histologische Diagnostik). Wesentliche Parameter sind: Zellzahl, Zytologie, Eiweiß, Laktat, Liquor/Serum-Glukose-Quotient. Der direkte Nachweis von Mykobakterien gelingt – selbst mittels Spezialfärbungen wie Ziehl-Neelsen oder Kinyoun – in weniger als 1/3 der Fälle (Heemskerk et al. 2018). Durch den Einsatz größerer Volumina kann die Sensitivität verbessert werden (Marx and Chan 2011).

Weiterhin ist immer MRT-Diagnostik angezeigt, und zwar initial von Schädel und Rückenmark, um einen Ausgangsbefund zu erheben und keine Läsionen zu übersehen. Für die generellen Grundsätze der Diagnostik und Therapie wird auf die AWMF-Leitlinie 020/019 „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ verwiesen.

Epidemiologie

Weltweit infizieren sich 10 Millionen Menschen jährlich mit Tuberkulose. Die höchste Inzidenz hat sie in sog. Entwicklungs- oder Niedriglohnländern (WHO, Global Tuberculosis Report 2020). Die Tuberkulose hat 2014 HIV als die Infektionskrankheit mit den meisten Todesfällen weltweit überholt (während der COVID-19-Pandemie war sie von 2020 bis 2022 vorübergehend nochmals auf Platz 2) (WHO, Global Tuberculosis Report 2024).

Die Prävalenz von ZNS-Tuberkulosen liegt weltweit bei 2/100.000. Die Manifestationsform der tuberkulösen Meningitis weist dabei die höchste Letalität auf (WHO, Global Tuberculosis Report 2018). Die WHO geht davon aus, dass z. B. in Indien 1 % aller Tuberkulose-Fälle mit einer tuberkulösen Meningitis einhergehen (WHO, Index-TB Guidelines: Guidelines on extra-pulmonary tuberculosis for India). Insgesamt entwickeln 4,5 % aller Pat. mit einer Tuberkulose einen Befall des ZNS. Die Mortalität wird insgesamt auf über 30 % (Prasad et al. 2016) bzw. über 40 % der hospitalisierten Pat. (Navarro-Flores et al. 2022) geschätzt.

ZNS-Tuberkulose

Die häufigste Manifestationsform und gleichzeitig die mit der höchsten Mortalität ist die tuberkulöse Meningitis (Garg 1999). In etwa 2/3 der Fälle mit tuberkulöser Meningitis ist anamnestisch oder aktuell eine extrazerebrale Tuberkulose nachweisbar (Spreer et al. 2024).

Die klinische Verdachtsdiagnose einer tuberkulösen Meningitis stützt sich auf eine subakute klinische Symptomatik mit variablen Kombinationen aus Kopfschmerzen und fokal-neurologischen Symptomen, oft mit Hirnnervenpareesen. Zerebrale MRT-Bildgebung ist obligat und zeigt oft eine basale meningeale Anreicherung, meningeale Verdickungen, KM-aufnehmende Parenchymläsionen, ggf. einen Hydrozephalus (v. a. bei Kindern). Initiale MRT-Bildgebung der gesamten Neuroachse wird empfohlen, da in etwa 15 % der Fälle eine spinale Beteiligung nachweisbar ist (Shan et al. 2025).

Im Liquor zeigt sich eine gemischtzellige, i. d. R. lymphozytär dominierte Pleozytose bei hohen Gesamtproteinwerten, erhöhtem L-Laktat im Liquor und niedrigem Liquor/Serum-Glukose-Quotienten; die mikrobiologische Diagnostik bleibt i. d. R. negativ.

Manifestationsformen der ZNS-Tuberkulose

- **tuberkulöse Meningitis**, i. d. R. basal, häufig mit Beteiligung basaler Hirnnerven; häufig mit Parenchymmanifestationen in Form von einschmelzenden **Abszessen**, ggf. auch **miliarer Parenchyembefall**; z. T. mit begleitenden **Vaskulitiden** und vaskulitischen Infarkten (meist im Versorgungsgebiet der ACM)
- zerebrale **Tuberkulome** (als abgegrenzte Raumforderungen, z. T. wie Meningeome imponierend; singulär oder multipel auftretend; z. T. abszedierend)
- **spinale Tuberkulose**, spinale Meningitis; häufig: Arachnoiditis, Myeloradikulitis (mit allen Kombinationen aus Myelitis, Radikulitis; Spondylitis (Pott's disease) (Thwaites et al. 2009).

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Basisanalytik (Zellzahl, Gesamtprotein im Liquor, L-Laktat im Liquor, Liquor/Serum-Glukose-Quotient); Quotientendiagramme (Albumin-, IgG-, IgA-, IgM-Quotienten); ggf. sonstige Erreger-Differenzialdiagnostik; OKB in Serum und Liquor.

Der Liquor soll für die mikrobiologische Diagnostik mikroskopisch, kulturell sowie mittels NAT/PCR untersucht werden.

Diagnostische Bedeutung

Qualitativer Erregernachweis

Die Diagnosesicherung erfordert den Nachweis von *M. tuberculosis*, i. d. R. aus dem Liquor. Gelegentlich wird eine Biopsie erforderlich sein, etwa von Tuberkulomen oder bei wiederholt negativer Diagnostik aus dem Liquor und fortbestehendem Verdacht zur stringenten Therapieplanung.

Der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis* benötigt mehrere Wochen. Erheblich schneller sind Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT). Methode der Wahl ist die PCR aus dem Liquor, die im positiven Fall eine rasche Diagnosestellung und Therapieeinleitung erlaubt. Aufgrund der niedrigen Sensitivität schließt allerdings eine negative PCR die Diagnose nicht mit hinreichender Sicherheit aus.

Für den Erregernachweis (mittels PCR oder Kultur) sollen größere Volumina an Liquor eingesetzt werden, mindestens 7 ml pro Ansatz. Die englischen Leitlinien empfehlen, möglichst 10–15 ml Liquor einzusetzen, ggf. auch wiederholt, um die Diagnosesicherheit zu erhöhen (Thwaites et al. 2009).

Die PCR-Diagnostik kann auch an Biopsiematerial von Tuberkulomen angewandt werden, bei denen der Liquor nicht diagnostisch sein kann (Isenmann et al. 1996).

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

Typische Liquorbefunde bei einer Tuberkulose des ZNS sind (s. a. Tab. 3.6.1):

- mäßige bis deutliche Liquorpleozytose 30–1000 Zellen/ μl ; Misch-Pleozytose mit variablem, „buntem“ Zellbild: initial noch reichlich Granulozyten (neben Neutrophilen auch Eosinophile und Basophile), Monozyten, später: Lymphozyten-Dominanz (Strik et al. 2024; Hueda-Zavaleta et al. 2025)
- sehr hohe Gesamt-Proteinwerte von 2000–10.000 mg/l („Spinnwebgerinnsel“ wurden insbesondere in der älteren Literatur beschrieben, werden in der heutigen Praxis allerdings kaum je gesehen) (Solomons et al. 2015)
- ausgeprägte Blut-Liquor-Schrankendysfunktion mit $Q_{\text{Alb}} > 25 \times 10^{-3}$ (Nau et al. 1992; Spreer and Nau 2024)
- Nachweis einer intrathekalen IgA-Synthese im Quotientendiagramm (Nau et al. 2010)
- erhöhter Laktatwert im Liquor (Normwert altersabhängig 0,9–2,7 mmol/l) und/oder erniedrigter Glukose-Quotient (Liquor/Plasma-Quotient $< 50\%$) (Leen et al. 2012; Spreer and Nau 2024)

Tabelle 3.6.1: Charakteristische Liquorbefunde bei tuberkulöser Meningitis (nach: Strik et al. 2024; Rostásy et al. 2024; Spreer and Nau 2024)

| Parameter | Typische Befunde | Anmerkungen |
|---|---|--|
| Liquor-Eröffnungsdruck | normal–erhöht | erhöht in 50 % der Fälle |
| Liquorbeschaffenheit | klar, transparent | „Spinnwebgerinnsel“ nach längerem Stehen beschrieben |
| Zellzahl (Leukozyten/μl) | 30–300(–1000)/ μl | |
| Differenzialzellbild | „buntes“ Zellbild: Lymphozyten, Monozyten, neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, gelegentlich basophile Granulozyten, Makrophagen | - variabel - früh Dominanz (neutrophiler) Granulozyten mgl. - im Verlauf klassisch: Lymphozyten-Dominanz |
| Gesamtprotein (mg/l) | > 1000 mg/l | > 5000 mg/l mgl. |
| Albumin-Quotient ($L/S \times 10^{-3}$) | > 20 | |
| Laktat (mmol/l) | $> 3,5$ mmol/l | |
| Liquor/Serum-Glukose-Quotient | $< 0,5$ | - in 95 % - häufig noch geringer |
| intrathekale Ig-Synthese | IgA | |
| Erregernachweis <i>M. tuberculosis</i> | - Standard: NAT (PCR) - Kultur (geringe Sensitivität) | Einsatz größerer Volumina erforderlich (mind. 7–10[–15] ml) |
| systemische Entzündungszeichen (Blutbild, Serum) | Blutbild, CRP, PCT häufig normal | Fieber/subfebrile Temperaturen mgl., bei systemischer Tb |

Weitere Diagnostik

Die tuberkulöse Meningitis ist häufig eine von mehreren Manifestationen einer systemischen Tuberkulose. Daher sollen Pat. auch internistisch (Lunge, Abdominalorgane, Haut) untersucht und mikrobiologische Untersuchungen von Sputum/Bronchialsekret, Magensaft, Urin, ggf. Biopsaten ergänzt werden (AWMF-S2k-Leitlinie 020/019 „Tuberkulose im Erwachsenenalter“; RKI-Ratgeber Tuberkulose 2024).

Bei Diagnosestellung einer Tuberkulose-Erkrankung (einschließlich ZNS-Tuberkulose) soll immer auch eine HIV-Testung erfolgen (Thwaites et al. 2009; AWMF-S2k-Leitlinie 020/019 „Tuberkulose im Erwachsenenalter“).

Nukleinsäureamplifikationsverfahren zum Erregernachweis

Mykobakterien sind selbst mit spezialisierten Färbemethoden (Ziehl-Neelsen, Kinyoun) nur selten mikroskopisch im Liquor nachweisbar. Daher ist bei entsprechendem Verdacht ergänzende molekularbiologische Diagnostik mittels Nukleinsäureamplifikationstests (NAT, z. B. PCR) angezeigt (Palomino et al. 2009; WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2020; Pormohammad et al. 2019; Denkinge and Pai 2014).

PCR-Methoden sind erheblich schneller und sensitiver als Kulturmethode (DIN 58943-3:2011-03, Kulturelle Methoden zum Nachweis von Mykobakterien, 2011).

Resistenzen

Weltweit werden NAT als Kartuschentest mit gleichzeitiger (genetischer) Detektion einer Rifampicin (RMP)-Resistenz eingesetzt (Zifodya et al. 2021; WHO 2017). Diese detektieren Rifampicin-Resistenzen auch im Liquor (Kohli et al. 2021).

Die Tests GeneXpert MTB/RIF und GeneXpert MTB/RIF Ultra gelten als die derzeit sensitivsten (60–75 %); ein negatives Ergebnis kann allerdings eine tuberkulöse Meningitis nicht ausschließen (Donovan et al. 2020; Cresswell et al. 2020). Der negative Vorhersagewert liegt bei nur etwa 40 % (Daniels et al. 2019).

RMP- und multiresistente Stämme als Erreger einer tuberkulösen Meningitis bleiben in Europa selten. Bei Verdacht (z. B. nicht hinreichendes Therapieansprechen, Progress unter Therapie) kann das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien Borstel (<https://fz-borstel.de/de/forschung-am-fzb/nationales-referenzzentrum-fuer-mykobakterien-nrz>) kompetent unterstützen.

Weltweit kommt resistenten Stämmen große Relevanz zu; die frühzeitige Bestimmung von RMP- und multiresistenten Stämmen mit entsprechender Therapie ist in vielen Fällen verlaufsentscheidend und damit lebensrettend.

Prognostische Bedeutung

Als prognostisch ungünstige Faktoren gelten insbesondere (Raza et al. 2004):

Klinik: Delir, fokale Defizite einschl. Hirnnerven-Paresen, Krampfanfälle; mechanische Beatmung

Begleitumstände: Ko-Infektion mit HIV; miliare oder systemische Tuberkulose

Alter: Kinder (Hydrozephalus); Alter > 60 Jahre (häufig Immunschwäche)

Liquor: positive Kultur; deutlich erhöhte Proteinwerte; deutlich reduzierte Glukose

Therapie: verzögerte Diagnosestellung; verzögerte Therapieeinleitung; Therapieabbruch; verzögerte Resistenzdiagnostik

Bedeutung bei Verlaufskontrollen

Verlaufsuntersuchungen mittels MRT und Liquordiagnostik sind sinnvoll, zur Kontrolle von Verlauf und Therapieansprechen wie auch ggf. bei Verschlechterung.

Fallstricke

Vor einer lumbalen Liquorpunktion sind grundsätzlich mögliche Kontraindikationen zu beachten, insbesondere Hinweise auf einen mögliche Hirndruckerhöhung (siehe Kap. 1. Diagnostische Lumbalpunktion).

Der Versand des Liquors erfolgt bei V. a. Tuberkulose immer nativ, nicht in Blutkulturflaschen. Immer wieder wird bei der Erstpunktion noch nicht gezielt an eine Tuberkulose gedacht. Dann werden ggf. wiederholte Punktionen erforderlich sein, mit Gewinnung größerer Volumina (mind. 7, ggf. bis 10–15 ml) für die gezielte mikrobiologische Diagnostik (Mikroskopie, Kultur, *insbesondere*: PCR). Wiederholte diagnostische Punktionen für die Erregerdiagnostik können erforderlich werden.

Bei spinalem Befall mit Pachymeningitis kann es zu Verklebungen und Kompartimentierung kommen, sodass die einzelnen im Verlauf erhobenen Parameter (insbes. Zellzahl und Gesamtprotein) nicht direkt vergleichbar sind.

Meldepflicht

Gemäß IfSG besteht eine namentliche Meldepflicht an das Gesundheitsamt für die Erkrankung und den Tod in Bezug auf eine behandlungsbedürftige Tuberkulose binnen 24 Stunden, selbst wenn der mikrobiologische Nachweis aussteht. Auch ein patientenseitiger Behandlungsabbruch ist meldepflichtig. Weiterhin sind der mikrobiologische Nachweis von Tuberkulosebakterien und ggf. Ergebnisse der Resistenzprüfung zu melden (Robert Koch-Institut: RKI-Ratgeber Tuberkulose. Epid Bull 2024; 11:7-23).

Die Meldungen müssen dem Gesundheitsamt spätestens innerhalb von 24 Stunden vorliegen. Die Meldung muss elektronisch über das Deutsche Elektronische Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz (DEMIS) erfolgen. Gemäß § 8 IfSG werden die zur Meldung verpflichteten Personen benannt (https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/__8.html). Gemäß § 9 IfSG ist festgelegt, welche Angaben die namentliche Meldung an das Gesundheitsamt enthalten darf.

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik bei ZNS-Tuberkulose

Eine Reihe weiterer Testverfahren wurde bisher an kleineren Kohorten eingesetzt; manche werden derzeit weiterentwickelt (Übersicht: Huynh et al. 2022).

Lipoarabinomannan-Tests zum Nachweis von Mykobakterien-Zellwandbestandteilen (Kwizera et al. 2019; Siddiqi et al. 2019) sind bislang wenig sensitiv. Metagenomisches Next Generation Sequencing (NGS) ist vielversprechend, jedoch noch teuer und nur eingeschränkt verfügbar (Yan et al. 2020; Lin et al. 2025).

Viele dieser neueren Methoden sind in kontinuierlicher Weiterentwicklung und noch nicht hinreichend evaluiert, um Eingang in die Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften (Thwaites et al. 2009) oder die ständig aktualisierten WHO guidelines (WHO consolidated guidelines on tuberculosis, 2025) zu finden.

4 Autoimmun-entzündliche Erkrankungen

4.1 Multiple Sklerose

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

- Eine Liquordiagnostik erscheint bei allen Pat. mit V. a. entzündliche ZNS-Erkrankung bzw. Multiple Sklerose (MS) sinnvoll und gerechtfertigt.
- In der Regel ist eine einmalige Liquoruntersuchung bei Pat. mit V. a. entzündliche ZNS-Erkrankung bzw. MS ausreichend. In differenzialdiagnostisch schwierigen Fällen kann jedoch eine erneute Liquoruntersuchung im Verlauf hilfreich sein.
- Erfolgt bei Pat. mit V. a. entzündliche ZNS-Erkrankung bzw. MS eine Liquordiagnostik, sollten Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose-Quotient, Laktat, Reiber-Diagramme (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM), OKB und ggf. Kappa-freie Leichtketten (KFLC) sowie Lues- und Borrelien-Antikörper bestimmt werden.
- Wenngleich das Fehlen einer intrathekalen IgG-Synthese (OKB) eine MS nicht ausschließt, sollte dies Anlass zur sorgfältigen Überprüfung der Diagnose geben (Miller et al. 2008; Solomon et al. 2023).
- Die MRZ-Reaktion ist der spezifischste Laborparameter für eine MS und kann in der Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen hilfreich sein.
- Nach den revidierten McDonald-Kriterien von 2024 kann bei Pat. mit einem erstmaligen Schubereignis und nun sogar auch schon bei Vorliegen MS-typischer radiologischer Befunde (radiologisch-isoliertes Syndrom) bei Erfüllung der kernspintomographischen Kriterien einer räumlichen Dissemination und Nachweis liquorspezifischer oligoklonaler Banden und/oder bei Nachweis intrathekal produzierter Kappa-freier Leichtketten (KFLC) die Diagnose einer MS gestellt werden.

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

Liquordiagnostisch finden sich bei der MS in ca. 60 % der Fälle eine zumeist leichte Erhöhung der Zellzahl, wenige aktivierte Lymphozyten oder Plasmazellen (Isenmann 2025; Strik and Isenmann 2025)

sowie sehr häufig (> 90 %) eine intrathekale IgG-Synthese (Tabelle 4.1.1) (Reiber und Ungefehr 1994). Diese kann einerseits qualitativ mithilfe liquorspezifischer oligoklonaler Banden (OKB) (Typ 2 oder 3 (Andersson et al. 1994)) oder andererseits quantitativ im Reiber-Diagramm mittels IgG-Synthese oder neuerdings auch durch eine KFLC-Synthese nachgewiesen werden (Reiber 1994; Reiber et al. 2019; Schwenkenbecher et al. 2018; Schwenkenbecher et al. 2019; Süße et al. 2020; Hegen et al. 2023; Konecny et al. 2025).

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

Gemäß den aktuellen diagnostischen Kriterien für eine MS (McDonald-Kriterien 2024 (Montalban et al. 2025)) kann bei Pat. mit einem Erstauftreten eines MS-typischen Symptoms oder im Rahmen eines Zufallsbefunds im MRT, welcher die kernspintomographischen Kriterien einer räumlichen Dissemination erfüllt, sowie bei Nachweis einer intrathekalen Ig-Synthese mittels IgG-OKB oder KFLC die Diagnose einer MS gestellt werden.

Obwohl das Fehlen einer intrathekalen IgG-Synthese eine MS nicht ausschließt, sollte dies Anlass zur sorgfältigen Überprüfung der Diagnose geben (Miller et al. 2008; Solomon et al. 2023).

Eine praxisrelevante Weiterentwicklung in der Liquordiagnostik bei MS ist die Bestimmung von Kappa-freien Leichtketten (KFLC) zum Nachweis einer intrathekalen Ig-Synthese (Presslauer et al. 2016; Schwenkenbecher et al. 2018; Voortman et al. 2017; Senel et al. 2019; Reiber et al. 2019; Schwenkenbecher et al. 2019; Süße et al. 2020; Hegen et al. 2023; Konecny et al. 2025) sowie in besonderen Fällen von Neurofilament-Leichtketten (NfL) im Liquor und Serum als Marker für neuroaxonalen Schaden (Disanto et al. 2017; Khalil et al. 2018; Kuhle et al. 2016; Khalil et al. 2024).

Tabelle 4.1.1: Häufigkeit pathologischer Veränderungen von Liquor-Routineparametern bei Pat. mit Multipler Sklerose (Ruprecht and Tumani 2016; Konen et al. 2025)

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

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

Welche Parameter sind relevant?

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

In besonderen Fällen empfohlen: MRZ-Reaktion (z. B. bei negativen OKB, aber ansonsten typischen Befunden, oder bei positiven OKB, aber ansonsten atypischen Befunden, oder bei differenzialdiagnostisch schwierigen Fällen), Neurofilament-Leichtketten (NfL) als Marker für Krankheitsaktivität oder Therapieansprechen.

In Entwicklung: Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP); Chitinase 3-like 1 (CHI3L1).

Diagnostische Bedeutung

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

Typische Liquorbefunde bei MS (s. auch Tabelle 4.1.1)

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

Qualitativer Nachweis einer IgG-Synthese

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

Quantitativer Nachweis einer IgG-Synthese

Eine intrathekale IgG-Fraktion nach Reiber > 0 % findet sich bei ca. 60–75 % der Pat. mit gesicherter MS. Diese Methode ist damit weniger sensitiv als die OKB, erlaubt jedoch in Analogie zur Bestimmung der lokalen IgG-Synthese auch eine Bestimmung der intrathekalen IgA- und IgM-Synthese. Eine intrathekale IgA-Fraktion > 0 % findet sich bei ca. 10 % und eine intrathekale IgM-Fraktion > 0 % bei ca. 20–25 % der Pat. mit MS (Reiber and Peter 2001; Reiber et al. 1998; Ruprecht and Tumani 2016).

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

Polyspezifische intrathekale Immunantwort

Bei der MS finden sich häufig erhöhte Antikörperindizes (AIs) für Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (sog. MRZ-Reaktion). Erhöhte AIs gegen mindestens eines dieser Viren kommen bei fast 90 % von Pat. mit MS vor, wobei die Reaktion gegen Masern und Röteln ein 9- bzw 8-fach höheres Gewicht aufweist als die Reaktion gegen VZV (Brettschneider et al. 2009a). Die MRZ-Reaktion gilt dann als positiv, wenn mindestens gegen zwei Viren eine intrathekale Antikörpersynthese nachweisbar ist. Die MRZ-Reaktion gilt als der spezifischste Laborparameter für eine MS und kann damit in der Abgrenzung der MS von Differenzialdiagnosen (NMOSD, MOGAD-Kollagenosen, paraneoplastische Syndrome) hilfreich sein (Hottenrott et al. 2015; Jarius et al. 2008a; Jarius et al. 2017; Vlad et al. 2023). Während die MRZ-Reaktion bei etwa 70 % der MS-Pat. vorkommt, ist sie nicht oder nur sehr selten bei MOG- oder AQP4-IgG-positiven Pat. nachweisbar (MOG-EM: 0/11; NMO: 1/42; „ADEM“: 1/26) (Jarius et al. 2016, 2017; Reiber et al. 1998; Vlad et al. 2023).

Prognostische Bedeutung

Pat. mit einem klinisch-isolierten Syndrom (KIS) entsprechend den McDonald-Kriterien 2010, bei denen liquorspezifische OKB nachweisbar sind, hatten im Vergleich zu Pat. ohne isolierte OKB unabhängig vom MRT-Befund ein ungefähr doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch definitiven MS (Huss et al. 2016; Kuhle et al. 2015a; Tintore et al. 2008; Tintore et al. 2015; Arrambide et al. 2018). Eine deutlich höhere prognostische Wertigkeit als eine intrathekale IgG-Synthese hat jedoch die intrathekale IgM-Synthese, die bei ca. 20–25 % der MS-Pat. vorliegt (Reiber et al. 1998; Huss et al. 2018; Oechtering et al. 2021). Eine IgM-Synthese geht mit einer deutlich kürzeren Zeit vom ersten zum zweiten Schubereignis und generell mit einer höheren Schubaktivität einher. Pat. mit IgM-Synthese weisen zudem mehr MRI-Aktivität, höhere Neurofilament-Leichtketten(NfL)-Werte (hinweisend auf neuroaxonalen Schaden) und auch eine höhere Krankheitschwere auf und bedurften früher und häufiger einer hocheffektiven Therapie. Zusammenfassend ist eine intrathekale IgM-Synthese ein unabhängiger Biomarker, der eine höhere Krankheitsaktivität und -schwere sowie die frühere Notwendigkeit einer hocheffektiven Therapie prognostiziert (Brettschneider et al. 2009a; Huss et al. 2018; Pfuhl et al. 2019; Oechtering et al. 2021; Oechtering et al. 2022).

Bezüglich der KFLC ist die Datenlage zur prognostischen Bedeutung nicht eindeutig und nicht abschließend geklärt, wobei sich Hinweise für einen schlechteren Verlauf der MS bei höheren KFLC-Indizes finden (Konen et al. 2025).

Liquorparameter bei Pat. mit MS im Verlauf: Einfluss von Immuntherapien

Im Verlauf der MS ist das diagnostische Liquorprofil nahezu konstant und erlaubt keine Aussage über die Krankheitsaktivität bzw. Schwere der Behinderung (Walsh and Tourtellotte 1986). Allerdings können in Einzelfällen im Rahmen eines akuten Schubes und je nach Lokalisation der aktiven Läsion die Leukozytenzahl und der Albumin-Quotient erhöht sein (Eisele et al. 2014; Liebsch et al. 1996; Rudick et al. 1999). Unter Immuntherapien (z. B. mit Steroiden, Interferon-beta, Natalizumab, Fingolimod, Rituximab oder Stammzelltransplantation) ändert sich das Liquorprofil dahingehend, dass die Zellzahl zwar abnimmt, aber die humorale Reaktion (IgG-Synthese) in der Regel unverändert bleibt (Kowarik et al. 2011; Petereit and Rubbert-Roth 2009; Rudick et al. 1999; Warnke et al. 2015). Einige Arbeiten berichten jedoch auch über eine Abnahme der B-Zell-Antwort im Sinne einer Reduktion des lokal synthetisierten IgG, der KFLC oder ein Verschwinden von oligoklonalen IgG-Banden, wobei diese Änderungen abhängig von der Wirksamkeitskategorie und bei Beendigung der Immuntherapie reversibel sind (Harrer et al. 2013; Warnke et al. 2015; Süße et al. 2022). Während die Infusion von intravenösem Methylprednisolon zu einer signifikanten Reduktion der Serum-KFLC-Konzentrationen führte, fand sich kein statistisch signifikanter Einfluss von anderen Akuttherapien, wie z. B. intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunadsorption (Konen et al. 2022).

Fallstricke

Atypisch erhöhte Zellzahl (> 50/μl) und Albumin-Quotient (> 10)

Die Höhe der Zellzahl und des Albumin-Quotienten korreliert mit der Nähe von Läsionen zum lumbalen Liquorraum (spinale > infratentorielle > supratentorielle Läsionen) und der zeitlichen Latenz der LP zum Schubzeitpunkt, sodass in Einzelfällen erhöhte Zellzahlen > 50/μl und Schrankendysfunktionen

mit einem $Q_{\text{Alb}} > 10 \times 10^{-3}$ vorkommen können (Eisele et al. 2014; Liebsch et al. 1996; Ruprecht and Tumani 2016).

Fehlen oligoklonaler Banden

In Anbetracht der Häufigkeit von liquorspezifischen OKB bei der MS sollte deren Fehlen zu einer kritischen Überprüfung der Diagnose Anlass geben (Solomon et al. 2023; Miller et al. 2008; Zeman et al. 1996). Daneben ist gut bekannt, dass eine intrathekale Ig-Synthese in frühen Phasen der MS zunächst noch nicht nachweisbar sein kann, im Verlauf aber detektierbar wird (Ruprecht and Tumani 2016). In einer Metaanalyse war die Frequenz positiver isolierter OKB im Liquor bei Pat. mit einem KIS somit niedriger als bei Pat. mit dem Vollbild einer schubförmigen MS (69 % vs. 88 %) (Dobson et al. 2013).

In bis zu 50 % aller Fälle mit negativen liquorspezifischen OKB in der isoelektrischen Fokussierung (IEF) kann eine intrathekale IgG-Synthese mittels Kappa-freier Leichtketten (KFLC), MRZ-Reaktion oder Nano-OKB (mittels Kapillar-IEF, noch zu bestätigen) nachgewiesen werden (Ruprecht and Tumani 2016). Da es sich in diesen Fällen möglicherweise um ein methodisches Defizit verschiedener Detektionsmethoden der oligoklonalen Banden handelt (Silberfärbung, Immunfixation), befindet sich aktuell eine multizentrische Studie der DGLN in Durchführung, bei der verschiedene Detektionsmethoden der oligoklonalen Banden untersucht werden (Konen et al. 2025/DGLN).

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik bei MS

Kappa-freie Leichtketten

Kappa-freie Leichtketten (kappa-free light chains, KFLC) sind inzwischen mit einfachen methodischen Verfahren (Nephelometrie) messbar. Mehrere Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass der KFLC-Liquor/Serum-Quotient eine vergleichbar hohe Sensitivität für den Nachweis einer intrathekalen Ig-Synthese aufweist wie der Nachweis liquorspezifischer OKB (Presslauer et al. 2016; Schwenkenbecher et al. 2018; Senel et al. 2014; Voortman et al. 2017; Senel et al. 2019; Reiber et al. 2019; Schwenkenbecher et al. 2019; Süße et al. 2020; Hegen et al. 2023; Konen et al. 2025).

Somit scheinen KFLC unter den quantitativen Methoden ein geeignetes Verfahren zum Nachweis einer ZNS-Entzündung zu sein, was derzeit jedoch trotz einer guten Sensitivität nicht als Ersatz, sondern vielmehr als Ergänzung für die OKB empfohlen werden kann.

(Prä-)analytische Besonderheiten der KFLC

Als neue Biomarker, welche die aktuelle Revision der McDonald-Kriterien 2024 zum diagnostischen Einsatz empfiehlt (Montalban et al. 2025), sollte ein besonderes Augenmerk auf die (Prä-)Analytik und den Einsatz der KFLC gelegt werden. Insgesamt wird allen Kliniken, die sowohl die oligoklonalen Banden als auch die KFLC technisch bestimmen können, empfohlen, beide Biomarker zur Diagnosestellung zu nutzen (Konen et al. 2025). Der Einsatz von oligoklonalen Banden und KFLC zusätzlich kann analog zur Nutzung von quantitativem IgG-Nachweis mittels Reiber-Diagramm und den oligoklonalen Banden als qualitativem Nachweis genutzt werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn die Analyse der KFLC verzögert – während des Einsatzes von intravenösen Kortikosteroiden – stattfindet, da hier der Einfluss auf die gebildeten Liquor-Serum-Konzentrationsquotienten nicht abschließend geklärt ist und möglicherweise zu falsch erhöhten Quotienten führen könnte (Konen et

al. 2020). Weiterhin scheint es, dass bei älteren MS-Pat. und insbesondere bei progredienten Verlaufsformen der Nachweis einer intrathekalen KFLC-Synthese seltener gelingen kann als bei jüngeren Pat. mit schubförmigem Verlauf (Konen et al. 2022). Als weiterer Einflussfaktor neben hocheffektiven verlaufsmodifizierenden Therapien der MS gelten hohe Serum-KFLC-Konzentrationen z. B. bei monoklonalen Gammopathien (Hannich et al. 2024). Im Gegensatz hierzu führen andere Einflussfaktoren (Lagerung bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur, Blutkontamination des Liquors, chronische Nierenfunktionseinschränkung, Messung aus Serum- oder ETDA-Monovetten) (Hannich et al. 2021; Konen et al. 2021; Konen et al. 2022; Schmidauer et al. 2025) zu keiner signifikanten Veränderung der KFLC-Konzentrationen.

Neurofilament-Leichtketten (NfL)

Neuronale Markerproteine, die direkt aus dem ZNS freigesetzt werden, sind regulär im Liquor nachweisbar. Hierzu zählen die neuronenspezifische Enolase, Neurofilament-Leichtketten (NfL), das 14-3-3- sowie das Tau-Protein. NfL ist ein bereits etablierter Biomarker, der sowohl im Liquor als auch im Blut auf neuroaxonale Schädigungen hinweist und in den letzten Jahren zunehmend als Indikator für Krankheitsaktivität bei MS an Bedeutung gewonnen hat (Disanto et al. 2017; Sellebjerg et al. 2018; Khalil et al. 2018; Khalil et al. 2024). Darüber hinaus dient NfL als Marker für das Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen, da seine Konzentrationen unter krankheitsmodifizierenden Therapien nachweislich abnehmen (Benkert et al. 2022). Folglich empfiehlt sich NfL als Endpunkt in klinischen Studien sowie in besonderen Fällen für den routinemäßigen Einsatz, insbesondere zur Überwachung der Krankheitsaktivität und zur Beurteilung der Therapieantwort im individuellen Patientenmanagement (Sormani et al. 2019; Kuhle et al. 2019; Di Filippo et al. 2024; Freedman et al. 2025).

Inzwischen existieren verschiedene sensitive und kommerziell verfügbare Plattformen zum Nachweis von NfL in Liquor und Blut.

GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein)

GFAP ist ein wichtiges Zytoskelettprotein von Astrozyten, dessen Konzentration als Reaktion auf reaktive Astroglie und/oder astrozytäre Schädigung ansteigt (Quintana et al. 2023). Das saure Gliafaserprotein (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) empfiehlt sich in aktuellen Publikationen zunehmend als komplementärer zweiter zentraler Biomarker bei der MS, der im Gegensatz zu NfL weniger mit der Krankheitsaktivität, sondern mehr mit der Krankheitsprogression und -schwere assoziiert ist und hierbei insbesondere auch mit der Progression unabhängig von der Schubaktivität korreliert (Abdelhak et al. 2019; Ayrignac et al. 2020; Abdelhak et al. 2022; Meier et al. 2023; Abdelhak et al. 2025).

Chitinase 3-like 1 (CHI3L1)

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

4.2 Neurolupus

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

Der Liquor trägt zur Diagnose eines neuropsychiatrischen Lupus erythematosus wenig bei. Die Diagnose und Klassifikation eines systemischen Lupus wird nach dem American College of Rheumatology (ACR) und der europäischen Liga gegen Rheuma (EULAR) anhand eines Panels aus klinischen Befunden und Labortests gestellt (Arthritis Rheumatol. 2019). Im Liquor können alle Routineparameter normal oder pathologisch verändert sein. Ein charakteristischer Liquorbefund für Neurolupus existiert nicht. Die Liquordiagnostik dient hauptsächlich dem Nachweis einer konkomitanten ZNS-Infektion, vor allem bei immunsupprimierten Pat.

Insgesamt ist die Datenlage zu Liquorparametern beim Neurolupus spärlich.

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

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

Die Bedeutung bestimmter Antikörper z. B. gegen Anticardiolipin oder ribosomale P-Proteine wurde mit einer erhöhten Inzidenz einer neuropsychiatrischen Beteiligung bei Lupus-Pat. in Verbindung gebracht, ebenso die Erhöhung bestimmter Zytokine wie Interleukin-6. Die Datenlage ist allerdings uneinheitlich. Entgegen früheren Publikationen finden sich in einer größeren Serie NMDA-Antikörper nicht vermehrt im Liquor von Pat. mit Neurolupus (Varley et al. 2020).

Mehrere Autorinnen/Autoren berichten, dass bei neuropsychiatrischem Lupus NfL in Liquor und Serum gegenüber Pat. mit systemischem Lupus ohne ZNS-Beteiligung erhöht sind (Lauvsnes et al. 2022; Balajkova et al. 2025).

Welche Parameter sind relevant?

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

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

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

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

Die Zellzahl bei neuropsychiatrischem Lupus kann normal bis leicht erhöht sein. 30 bis 44 % der Pat. zeigen eine leichte Pleozytose (Govoni et al. 2016; Hottenrott et al. 2018). Im Mittel finden sich 9–13 Zellen/ μ l, die Pleozytose kann aber zwischen 5 und über 400 Zellen/ μ l variieren (Hottenrott et al. 2018; Trysberg et al. 2003). Sofern untersucht, lag in der Regel ein lymphozytäres Zellbild vor. Die Blut-Liquor-Schrankenfunktion ist bei 32 bis 44 % der Pat. leicht- bis mittelgradig gestört (Hottenrott et al. 2018;

McLean et al. 1995; Reiber 2017). Bei den übrigen Pat. ist sie normal. Laktat im Liquor und Glukose-L/S-Quotient sind in der Regel bei Neurolupus normal.

Qualitativer Nachweis einer IgG-Synthese

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

Quantitativer Nachweis einer IgG-Synthese

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

Polyspezifische intrathekale Immunantwort

Eine spezifische intrathekale Antikörpersynthese kann gelegentlich beobachtet werden. So fand sich bei 40 % der Pat. mit Neurolupus ein positiver Varizella-Zoster-Antikörperindex (AI), bei 33 % ein positiver Röteln-AI, bei 30 % ein positiver Masern-AI und bei 13 % ein positiver Herpes-simplex-AI (Reiber 2017). Bei 50 % der Pat. fand sich keine intrathekale Antikörpersynthese, bei 20 % eine intrathekale Antikörpersynthese gegen jeweils ein Antigen und bei 30 % eine intrathekale Antikörpersynthese gegen gleich 3 Antigene. Bei 2 von 10 Neurolupus-Pat. konnte eine intrathekale Antikörpersynthese gegen dsDNS-Ak nachgewiesen werden (Reiber 2017). In einer anderen Serie fand sich kein/keine Pat. mit einer intrathekalen Antikörpersynthese gegen dsDNS-, anti-MPO- oder anti-PR3-Antikörper (Hottenrott et al. 2018). Dagegen konnte eine intrathekale Antikörpersynthese gegen anti-Cardiolipin-Antikörper in 2 von 11 Fällen (18 %) dokumentiert werden (Hottenrott et al. 2018). Eine polyspezifische intrathekale Antikörperproduktion, also eine intrathekale Antikörperproduktion gegen mindestens 2 Antigene, konnte in einer Serie mit überwiegend neuropsychiatrischen Lupus-Pat. bei 8,7 % der Fälle beobachtet werden (Hottenrott et al. 2018).

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

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

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik des Neurolupus

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

Ein sensitiver Marker des systemischen Lupus erythematosus, Antikörper gegen das ribosomale Protein P, kann auch im Liquor nachgewiesen werden. Bisher wurden die Liquormessungen allerdings

nicht in Relation zur Blut-Liquor-Schrankenfunktion gesetzt und sind daher nur begrenzt aussagekräftig (Jönsen et al. 2003; Schneebaum et al. 1991; Yoshio et al. 2005).

Tabelle 4.2.1: Übersichtstabelle

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

4.3 Neuro-Sjögren

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

Die Sjögren-Erkrankung ist eine Kollagenose, die sich bei bis zu 50 % der Betroffenen mit neurologischen Symptomen (Neuro-Sjögren) manifestieren kann (Seeliger et al. 2019; Seeliger et al. 2023). Bei bis zu 5 % der Betroffenen findet sich eine Beteiligung des zentralen Nervensystems, die bei mikroangiopathischen Veränderungen des Gehirns oder im Rahmen einer Myelitis häufig MRT-morphologische Ähnlichkeit mit einer MS aufweisen kann (Butryn et al. 2020). Gleichzeitig kann eine Sjögren-Erkrankung komorbid bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen auftreten. Da die Sjögren-Erkrankung mit dem Auftreten von B-Zell-Lymphomen und einem schlechteren Verlauf der neurologischen Grunderkrankung assoziiert sein kann, ist die Frühdiagnose einer Sjögren-Erkrankung von großer Wichtigkeit (Seeliger et al. 2021).

Der Liquor trägt zur Diagnose der neurologischen Beteiligung einer Sjögren-Erkrankung wenig bei. Bei Erfüllung der Diagnosekriterien einer Sjögren-Erkrankung kann die Anwendung des ESSDAI (EULAR sjögren syndrome disease activity index) die klinische Einschätzung, ob eine ZNS-Beteiligung vorliegt, erleichtern (Shiboski et al. 2017; Seror et al. 2015). Abhängig von der Symptomatik der neurologischen Beteiligung bzw. der zugrunde liegenden neurologischen Komorbidität können alle Routineparameter normal oder pathologisch verändert sein. In der Regel zeigen sich keine Unterschiede zwischen Pat. mit und ohne komorbide Sjögren-Erkrankung in Hinblick auf die Liquorroutineparameter (Annunziata et al. 2011; Seeliger et al. 2023). Ein charakteristischer Liquorbefund für Neuro-Sjögren existiert nicht.

Die Liquordiagnostik dient hauptsächlich dem Nachweis einer neuroinflammatorischen Erkrankung des ZNS oder PNS.

Insgesamt ist die Datenlage zu Liquorparametern beim Neuro-Sjögren spärlich. Es gibt nur wenige Publikationen mit Informationen zum Liquor bei diesem Patientenkollektiv, die über den Umfang von Fallberichten und -serien hinausgehen.

In einzelnen Fällen wurden deutlich erhöhte Liquorkonzentrationen der charakteristischen SS-A- und SS-B-Antikörper (Kurotaki et al. 2022; Butryn et al. 2020) detektiert. Dies stellt jedoch keine Routineanalyse dar, sodass der Nutzen dieser Bestimmung fraglich ist.

Bei Pat. mit Sjögren-Erkrankung und Fatigue-Symptomatik konnte gezeigt werden, dass verschiedene Moleküle des Interleukin-1-Rezeptor-Signalwegs sowie anti-NR2-Antikörper mit einer schwereren Symptomatik einhergehen (Lauvsnes et al. 2013; Lauvsnes et al. 2014; Bardsen et al. 2019). Proteomische Analysen des Liquors konnten verschiedene weitere mit Fatigue assoziierte Proteine identifizieren, weiterführende Studien fehlen bislang jedoch (Larssen et al. 2019).

Die Rolle von Neurodegenerationsmarkern bei Betroffenen mit Sjögren-Erkrankung ist weiterhin unklar. Eine einzelne Studie untersuchte Tau-Proteine und Amyloid-beta-Peptide und konnte bei ca. 30 % Auffälligkeiten detektieren (Dehlin et al. 2013).

Welche Parameter sind relevant?

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

In besonderen Fällen empfohlen: Erregerdiagnostik bei Verdacht auf opportunistische Infektion; MRZ-Reaktion sowie Aquaporin-4- und MOG-Antikörper zur Differenzialdiagnostik einer ZNS-Beteiligung der Sjögren-Erkrankung; Autoimmunenzephalitis- und paraneoplastische Antikörper bei ausgeprägten Pleozytosen zur Differenzialdiagnose einer Enzephalitis.

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß, Laktat, Glukose-L/S-Quotient, Albumin-L/S-Quotient

Je nach neurologischer Manifestation bzw. neurologischer Komorbidität finden sich in der Regel normale bis moderat erhöhte Zellzahlen im Liquor (Fan et al. 2023; Seeliger et al. 2022; Butryn et al. 2020; Annunziata et al. 2011; Seeliger et al. 2019; Seeliger et al. 2021; Gono et al. 2011; Pars et al. 2017). Bei einzelnen Pat. konnte jedoch auch Pleozytosen > 100 Zellen/ μ l Liquor detektiert werden (Pars et al. 2017). Systematische Untersuchungen zum Zellbild fehlen in der Literatur bislang. Die publizierten Daten sind nicht eindeutig. Es zeigte sich bei ausgeprägteren Pleozytosen z. B. im Rahmen einer neurologischen ZNS-Manifestation oder -Komorbidität eine monozytäre Dominanz.

Die Blut-Liquor-Schrankenfunktion ist bei 20 bis 63 % der Pat. leicht- bis mittelgradig gestört (Fan et al. 2023; Seeliger et al. 2022; Seeliger et al. 2019; Seeliger et al. 2021; Gono et al. 2011; Pars et al. 2017). Bei den übrigen Pat. ist sie normal. Systematische Untersuchungen von Glukose-L/S-Quotient und Laktat im Liquor bei Betroffenen mit Sjögren-Erkrankungen fehlen bislang. Es kann jedoch von normalen Werten ausgegangen werden, insofern nicht eine neurologische Komorbidität des ZNS zu entsprechenden Veränderungen führt.

Qualitativer Nachweis einer IgG-Synthese

Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese konnte mittels isoelektrischer Fokussierung bei 15 bis 86 % der Pat. mit Sjögren-Erkrankung und verschiedenen neurologischen Manifestationen und Komorbiditäten detektiert werden (Fan et al. 2023; Seeliger et al. 2022; Butryn et al. 2020; Seeliger et al. 2019; Seeliger et al. 2021; Gono et al. 2011; Pars et al. 2017; Alexander et al. 1986; Bourahoui et al. 2004).

Quantitativer Nachweis einer IgG-Synthese

Ein quantitativer Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese mittels Reiber-Diagrammen wurde bislang nicht systematisch untersucht, ist jedoch eine Rarität (Pars et al. 2017) und findet sich in der Regel nur bei Pat. mit entsprechenden neuroinflammatorischen Komorbiditäten (Annunziata et al. 2011).

Polyspezifische intrathekale Immunantwort

Bislang gibt es keine Untersuchungen zur Frequenz des Nachweises einer polyspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese. In Analogie zum Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese im Reiber-Diagramm kann eine positive MRZ-Reaktion bei Pat. mit entsprechenden neuroinflammatorischen Komorbiditäten detektiert werden (Annunziata et al. 2011).

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

In Analogie zum Neurolupus oder zu komorbid bestehenden neuroinflammatorischen ZNS-Erkrankungen können sich pathologische Liquorbefunde beim Neuro-Sjögren spontan oder unter dem Einfluss einer immunmodulatorischen/immunsuppressiven Therapie normalisieren oder umgekehrt ehemals normale Befunde pathologisch werden (Skripuletz et al., nicht veröffentlichte Daten).

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik des Neuro-Sjögren

Möglicherweise lassen sich neuronale und astrozytäre Schädigungsmarker sowohl diagnostisch als auch prognostisch nutzen. Es ließen sich in einer einzelnen Untersuchung bei Pat. mit Neuro-Sjögren Assoziationen zur motorischen Beeinträchtigung mit NfL herstellen (Tjensvoll et al. 2021). Weitere Untersuchungen hierzu befinden sich aktuell in Durchführung.

Weiterhin lassen sich CXCL13 and CCL11 im Serum möglicherweise als Marker für das Auftreten von B-Zell-Lymphomen im Rahmen der Sjögren-Erkrankung nutzen (Nocturne et al. 2015).

Zuletzt zeigen verschiedene Pilotstudien, dass sich die freien Leichtketten (insbesondere Lambda-Isoform) möglicherweise diagnostisch oder als Marker für Therapieansprechen nutzen lassen könnten (Konen et al. 2022; Sandhya et al. 2017; Verstappen et al. 2018). Interessanterweise scheinen hierbei insbesondere Speichel und Serum als relevante Körperflüssigkeiten zur Bestimmung der löslichen Biomarker infrage zu kommen (Konen et al. 2022; Sandhya et al. 2017).

Tabelle 4.3.1: Übersichtstabelle. Bei den hier dargestellten Daten gilt es zu berücksichtigen, dass die große Spannweite der Daten durch die wenigen verfügbaren Studien, die verschiedenen neurologischen Manifestationsformen (ZNS vs. PNS) und das Vorliegen komorbider neuro(inflammatorischer) Erkrankungen zu erklären ist.

| Parameter | Diagnostische LP | Verlaufs-LP (unter Immuntherapie) | Bemerkungen/Besonderheiten |
|---------------------------------------|--|---|----------------------------|
| Zellzahl | 1–107/ μ l in der Regel normwertig, Pleozytosen moderat | | |
| Zellbild | lymphomonozytär, bei Pleozytosen teils monozytär dominiert | | |
| Albumin-Quotient | in der Regel normal, leicht- bis mittelgradige Albumin-Quotient-Erhöhung in 20–63% | | |
| quantitative IgG-, IgA-, IgM-Synthese | Rarität, in der Regel nur bei Vorliegen einer komorbiden MS | | |
| OKB | liquorspezifische OKB (Typ 2 oder 3): 15–86 % | Veränderung im Verlauf unter immunsuppressiver Therapie | |
| MRZ-Reaktion AI \geq 1,5 | keine ausreichenden Daten | | |

4.4 Polyneuroradikulitis – Guillain-Barré-Syndrom (GBS)/Miller-Fisher-Syndrom (MFS)/Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

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

Im Liquor cerebrospinalis ist die als „zytoalbuminäre Dissoziation“ beschriebene Störung der Schrankenfunktion mit Gesamtproteinerhöhung bis 2000 mg/l (gelegentlich höher) bei normaler bis allenfalls gering erhöhter Zellzahl (0 bis 10 Zellen/ μ l) typisch. Diese kann bei bis zu 70 % der Betroffenen detektiert werden (Al-Hakem et al. 2023) Die Proteinerhöhung beruht ausschließlich auf einer Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (Brettschneider et al. 2005). Sinnvoll ist daher die Bestimmung des Albumin-L/S-Quotienten (Q_{Alb}) als Schrankenfunktionsparameter, der in der 2.–4.

Krankheitswoche sein Maximum erreicht (Q_{Alb} bis 200×10^{-3}) und in Abhängigkeit vom Ausmaß der Nervenwurzelbeteiligung über Wochen und Monate wieder abklingt (Rath et al. 2021). Der Q_{Alb} ist in der ersten Krankheitswoche häufig noch normal, was in Zweifelsfällen eine Repunktion erforderlich macht. Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese und isolierte oligoklonale Banden sind beim GBS untypisch. Identische oligoklonale Banden können beim GBS in bis zu 40 % der Fälle als Ausdruck einer systemischen Immunreaktion vorkommen.

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

Als Zeichen einer systemischen Immunaktivierung können Zytokine wie TGF- β 1 und TNF- α , Chemotaxine und Wachstumsfaktoren (SDF-1 α and SCGF- β), Zytokinrezeptoren und Komplementfaktoren im Blut und Liquor erhöht sein (Patzold et al. 1998; Sindern et al. 1996, Bonin et al. 2018). Es wurde versucht, Parameter zu identifizieren, die eine Subgruppierung von Pat. hinsichtlich Verlaufsform, Prognose und eventuell dem Ansprechen auf spezifische Therapien ermöglichen. In erster Linie wurden dazu neben klinischen Charakteristika auch assoziierte Erreger (Campylobacter-jejuni-Serologie) und Gangliosid-GM1-/GM2-Antikörper im Serum herangezogen (Hadden et al. 2001). Erhöhte Liquor-Gesamtproteinkonzentrationen waren mit einem frühen, schweren Krankheitsverlauf und einem demyelinisierenden Subtyp assoziiert (Al-Hakem et al. 2023; Bourque et al. 2020). Das Ausmaß der Nervenwurzelschädigung spiegelt sich im Liquor durch Nachweis erhöhter axonaler Läsionsmarker (Neurofilament-Schwerkette (NfH)) wider (Brettschneider et al. 2009b; Dujmovic et al. 2013; Petzold et al. 2009). Auch wurde das Proteom im Liquor beim GBS untersucht, um neue Biomarker zu identifizieren. Haptoglobin und Hitzeschockprotein 70 waren erhöht, während Cystatin erniedrigt war. Möglicherweise spielen diese Parameter eine Rolle in der Frühdiagnose des GBS (Li et al. 2018). Zuletzt fanden sich in verschiedenen Fallserien und -berichten Hinweise dafür, dass eine COVID-19-Infektion mit dem nachfolgenden Auftreten eines GBS/MFS assoziiert sein könnte (Senel et al. 2020; Abu-Rumeileh et al. 2021; Sheikh et al. 2021), wobei spätere Metaanalysen und epidemiologische Studien keine Prävalenzzunahme im Vergleich zu der Zeit vor COVID-19 oder im Vergleich zu anderen Infektionen bestätigen konnten (Sharma et al. 2024; Chen et al. 2025).

Hier sei auch auf die AWMF-Leitlinien „Diagnostik bei Polyneuropathien“ (030/067) und „Lumbale Radikulopathien“ (030/058) verwiesen.

Welche Parameter sind relevant?

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

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

Miller-Fisher-Syndrom (MFS)

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

(Zettl et al. 2025). In einer retrospektiven Analyse fand sich bei 24 % aller Betroffenen ein erhöhtes Liquor-Gesamtprotein (Coly et al. 2024).

Tabelle 4.4.1: Übersicht diagnostisch relevanter Routineparameter in der akuten und subakuten Phase des GBS

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

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie

In der überarbeiteten Leitlinie wurde das CIDP-Spektrum neu gefasst und umfasst nun die typische CIDP sowie vier gut definierte Varianten: distale, multifokale/fokale, motorische und sensorische CIDP (Van den Bergh et al. 2021; Lewis et al. 2022). Der Begriff „atypische CIDP“ entfällt. Ziel der Überarbeitung ist eine höhere Spezifität der Diagnosekriterien für die typische und die vier Varianten von CIDP. Dafür wurden spezifische klinische und elektrophysiologische Kriterien (einschließlich motorischer und sensibler Nervenleitungen) definiert. Die Stufen der diagnostischen Sicherheit wurden auf zwei reduziert: CIDP und mögliche CIDP. Bei einer Diagnose von „möglicher CIDP“ können Zusatzuntersuchungen wie Liquorbefund, Nervenultraschall, Nerven-MRT, objektives Therapieansprechen oder Nervenbiopsie die Diagnose zu „CIDP“ aufwerten. Bei der CIDP ist in über 90 % der Fälle eine normale Zellzahl im Liquor vorhanden, gelegentlich können leichte Pleozytosen bis 10 Zellen/ μ l auftreten (Lucke et al. 2018). Bei höheren Zellzahlen ist differenzialdiagnostisch an erregerbedingte Erkrankungen zu denken. Die Gesamtproteinwerte sind typischerweise deutlich erhöht (bis 6000 mg/l). Entsprechend pathologisch erhöhte Werte finden sich für den Q_{Alb} . Normalbefunde können vorkommen. Eine retrospektive Analyse von 419 Proben zeigte bei 8,6 % eine auffällige Diskrepanz zwischen Gesamtprotein und Q_{Alb} . Pat., insbesondere Frauen, mit erhöhtem Q_{Alb} , aber normalem Gesamtprotein waren signifikant jünger beim Krankheitsbeginn, bei der Diagnosestellung und bei der Lumbalpunktion.

Gelegentlich wird eine intrathekale IgG-Synthese nachgewiesen, die nicht gegen die Diagnose spricht (Ruiz et al. 2021).

Bei einer kleinen Untergruppe von Pat., die die EFNS/PNS-Kriterien von 2010 für CIDP erfüllen, konnten im Serum Antikörper gegen nodale und paranodale Zelladhäsionsmoleküle identifiziert werden – darunter Contactin-1 (CNTN1), Neurofascin-155 (NF155), Contactin-associated protein 1 (Caspr1)

sowie die Neurofascin-Isoformen NF140/186 (Van den Bergh et al. 2010). Nach den neuen Diagnosekriterien stellen diese Autoantikörper ein eigenständiges Krankheitsbild dar und werden nicht länger der Gruppe der CIDP zugeordnet (Van den Bergh et al. 2021).

Als Marker für neuroaxonale Schädigung könnten NfL in Liquor und Serum prognostisch hilfreich sein, sowohl bei Betroffenen mit GBS als auch bei solchen mit CIDP (Martin-Aguilar et al. 2020; Thomma et al. 2025; Klimas et al. 2025; Mariotto et al. 2018). Darüber hinaus zeigten Tau-Proteine als Schädigungsmarker im Blut ebenfalls einen prognostischen Nutzen (Kmezic et al. 2022). Weiterhin könnten GFAP und KFLC prognostische Biomarker für Therapieansprechen bei Pat. mit inflammatorischen Polyneuropathien darstellen (Notturmo et al. 2009; Luigetti et al. 2024).

Weitere experimentelle Marker für Diagnose und Prognose von GBS und CIDP könnten ATP, Sphingomyelin sowie NKT-, CD8+ T- und NK-Zellen im Liquor darstellen (Nukui et al. 2024; Capodivento et al. 2021; Heming et al. 2019). Hierfür werden jedoch noch weiterführende Untersuchungen benötigt.

4.5 Neurosarkoidose

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

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

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

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

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

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

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

Welche Parameter sind relevant?

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

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

Diagnostische und differenzialdiagnostische Bedeutung

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

Besonders häufig findet sich eine Zellzahlvermehrung, wobei eine normale Zellzahl eine Neurosarkoidose nicht ausschließt (Marangoni et al. 2006). Die Zellzahl überschreitet in der Regel 1000/ μ l nicht. Die Zellzahl ist umso höher, je stärker die Meningen involviert sind, z. B. bei einer meningitischen Form der Neurosarkoidose (Wengert et al. 2013). Das Zellbild ist überwiegend lymphozytär, wobei auch Monozyten, selten Plasmazellen und noch seltener Granulozyten beschrieben werden (Codeluppi et al. 2015; Kinnman and Link 1984). In einer rezenten Fallserie aus Schweden fand sich bei 57 % der Pat. eine Lymphozytose bis 35/ μ l im Liquor (Berntsson et al. 2023). Eine Vermehrung der CD4-Lymphozyten bzw. der CD4/CD8-Ratio (> 5) im Liquor wurde in bis zu 13 % der Pat. beschrieben und ist damit nur wenig sensitiv (Berntsson et al. 2023).

Typisch, aber recht unspezifisch sind eine Vermehrung des Gesamteiweißes und eine Erhöhung des Albumin-Quotienten als Ausdruck einer Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion bei 50 % der Fälle (Durel et al. 2016; McLean et al. 1990; Berntsson et al. 2023). Selten erscheint der Liquor aufgrund einer massiven Einweißvermehrung trüb (Marangoni et al. 2006). In der Hälfte der Fälle können lokal synthetisierte Immunglobuline nachgewiesen werden, wobei sowohl Immunglobuline der Klasse G als auch der Klassen A und M beschrieben wurden (Kinnman and Link 1984; McLean et al. 1990). Es kommen auch 2- und 3-Klassen-Reaktionen vor. Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese lässt sich auch mittels der sensitiveren isoelektrischen Fokussierung als oligoklonale Zusatzbanden (Typ 2 oder 3) im Liquor bei 40 % aller untersuchten Neurosarkoidose-Pat. darstellen (Hottenrott et al. 2015; Marangoni et al. 2006; Berntsson et al. 2023). Auch die intrathekale Antikörpersynthese von virusspezifischen Antikörpern, wie sie als MRZ-Reaktion bei der Multiplen Sklerose beschrieben wurde, kommt in 9 % der Fälle vor.

Eine Laktaterhöhung und eine Verminderung des Glukose-L/S-Quotienten sind besonders typisch, kommen aber nur in einem Teil der Fälle vor. In 65 % der Pat. war der Glukose-L/S-Quotient normal (Berntsson et al. 2023).

Der Nachweis einer leichten lymphozytären Pleozytose in Verbindung mit dem Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor kann leicht Anlass zur Verwechslung mit einer Multiplen Sklerose geben. Eine gleichzeitige Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion oder Veränderungen bei Laktat und Glukose-L/S-Quotient werden allerdings in der Regel nur bei der Neurosarkoidose gesehen. Die Kombination verschiedener Parameter zeigt eine 94-%-Sensitivität und eine 69-%-Spezifität bei der Abgrenzung einer Neurosarkoidose von einer Multiplen Sklerose (Hening et al. 2020). In einer weiteren Untersuchung war die Kombination folgender Befunde mit 92 % Sensitivität und Spezifität verwertbar, um eine Neurosarkoidose von einer Multiplen Sklerose abzugrenzen: Liquor-Zellzahl $> 30/\mu\text{l}$ oder $Q_{\text{Alb}} > 10 \times 10^{-3}$ oder fehlende oligoklonale Banden und keine MRZ-Reaktion (Vlad et al. 2023).

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

Ein sIL2-Rezeptor von mehr als 150 pg/ml im Liquor fand sich zwar bei anderen ZNS-Infektionen wie bakterieller Meningitis und Neurotuberkulose, nicht jedoch bei autoimmun-entzündlichen ZNS-Erkrankungen wie der MS oder ZNS-Vaskulitiden, was differenzialdiagnostisch verwertbar ist (Petereit et al. 2010; Otto et al. 2020). In einer weiteren Untersuchung konnte bestätigt werden, dass der sIL2-Rezeptor im Liquor bei aktiver Neurosarkoidose erhöht ist (Otto et al. 2020). Allerdings war der Befund auch hier nicht spezifisch für die Neurosarkoidose und fand sich ebenso bei anderen infektiösen ZNS-Erkrankungen wie der Neurotuberkulose oder der bakteriellen Meningitis.

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

Je nach klinischer Präsentation können die Liquorbefunde bei der Neurosarkoidose stark variieren. So zeigen sich eine vermehrte Pleozytose, ein erhöhter Albumin-L/S-Quotient, ein verminderter Glukose-L/S-Quotient, eine Vermehrung von Laktat und eine intrathekale Immunglobulin-Synthese (Ein- und Mehrklassenreaktion) bei leptomeningischen Formen häufiger (Wengert 2013). Bei der Neurosarkoidose können die Liquorbefunde in allen Anteilen auch intraindividuell erheblich schwanken. Dabei spielt der spontane Krankheitsverlauf eine Rolle, aber auch die verabreichten Therapien, allen voran Glukokortikoide. Zellzahl, Albumin- und Immunglobulin-Quotienten, auch oligoklonale Banden können sich nach Glukokortikoid-Gabe normalisieren. Der sIL2-Rezeptor im Liquor steigt sogar vor erneuter klinischer Krankheitsaktivität an (Petereit et al. 2010; Otto et al. 2020).

Fallstricke

Da die Neurosarkoidose selten diagnostiziert wird, liegen wenige systematische Untersuchungen zu den verschiedenen Diagnoseverfahren und Laborparametern vor. Die hier zusammengetragenen

Daten stützen sich auf kleinere Fallserien. Eine systematische Recherche zu Liquorbefunden bei Neurosarkoidose wurde 2013 veröffentlicht und zeigt die Heterogenität der Liquoranalytik und der Liquorbefunde auf (Wengert et al. 2013).

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zeigt unterschiedliche Referenzbereiche in Abhängigkeit vom Genotyp. Da dieser meist nicht bekannt ist, kommt es häufig sowohl zu positiven als auch zu falsch negativen ACE-Werten. Die diagnostische Sensitivität von ACE im Liquor wie im Serum wird in der Literatur mit 10 bis 60 % angegeben (Bridel et al. 2015; Durel et al. 2016; Petereit et al. 2010; Lackey et al. 2024), während die diagnostische Spezifität mit 60 bis 90 % angegeben wird (Khoury et al. 2009; Tahmouh et al. 2002). Aufgrund der geringen Sensitivität wird die Bestimmung von ACE bei der Fragestellung Neurosarkoidose nicht mehr empfohlen.

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

Ausblick

Aufgrund der aktuellen Schwierigkeiten, gleichermaßen sensitive und spezifische Marker der Neurosarkoidose zu identifizieren, wurden Versuche unternommen, mittels Proteomanalyse Marker im Liquor zu identifizieren, die Neurosarkoidose-Pat. klar von anderen Pat. und Gesunden abgrenzen. Als interessante Kandidaten-Proteine wurden Vitamin-D-bindendes Protein und Transthyretin diskutiert (Taibi et al. 2017). Bislang liegen noch keine Studien vor, die die Wertigkeit der genannten Marker in der Diagnostik der Neurosarkoidose evaluiert haben.

Tabelle 4.5.1: Übersicht diagnostisch relevanter Liquorparameter bei Neurosarkoidose und deren Veränderung im Verlauf

| Parameter | Diagnostische LP | Verlaufs-LP (unter Cortison) | Bemerkungen/ Besonderheiten |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Zellzahl | 0–575/ μ l < 5/ μ l 20 % 5–30/ μ l 30 % < 30/ μ l 50 % | Normalisierung im Verlauf, besonders nach Cortison-Therapie | Leptomeningeale Formen haben höhere Zellzahlen. |
| Zellbild | überwiegend lymphozytär | | Basophile und eosinophile Granulozyten kommen vor. |
| CD4/CD8-Ratio im Liquor | k. A. | | spärliche Datenlage |
| Glukose-L/S-Quotient | < 0,4 50 % | | Erniedrigte Glukose im Liquor ist ungenauer. |
| Laktat im Liquor | erhöht | | spärliche Datenlage |
| Albumin-L/S-Quotient | 8–25 x 10 ⁻³ : 25 bis zu 100 % | | Erhöhtes Gesamteiweiß ist ungenauer. |
| quantitative IgG-, IgA-, IgM-Synthese | 13 bis 80 % | | spärliche Datenlage, intrathekales IgA besonders |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | häufig |
| OKB | liquorspezifische OKB (Typ 2 oder 3): 0–70 % | | |
| Angiotensin Converting Enzyme im Liquor | 20 % | | abhängig vom Genotyp |
| löslicher Interleukin-2-Rezeptor im Liquor | erhöht | | variiert mit Krankheitsaktivität und Cortison-Therapie |

4.6 Autoimmune Enzephalitiden und paraneoplastische neurologische Syndrome

Die Erkrankungen

Autoimmunenzephalitiden (AE) und paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) umfassen eine Gruppe von immunvermittelten Erkrankungen, die das zentrale (AE und PNS) und/oder das periphere Nervensystem betreffen (Graus et al. 2021). Nicht hinzugezählt werden hier primär demyelinisierende (siehe dazu 4.1), primär vaskulitische und primär granulomatös-entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Dafür ist durch die vermehrte Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) in der Krebsimmuntherapie die ICI-Enzephalitis als seltene, aber schwerwiegende immun-medierte neurologische Komplikation (irAE) hinzugekommen. Die klinischen Manifestationen sind heterogen, insbesondere ein Auftreten fokaler Syndrome (limbische Enzephalitis, zerebelläre Ataxie und/oder Hirnstamm-Enzephalitis) ist mit schlechtem Ansprechen auf eine irAE-Therapie und hoher Mortalität assoziiert (Farina A. et al. 2024a, 2024b).

Die Gemeinsamkeit dieser heterogenen Gruppe von AEs und PNS ist eine gegen neuronale oder gliale Antigene gerichtete Autoimmunität. Diese zeigt sich in der Routinediagnostik an häufig (aber nicht immer) vorkommenden antineuronalen (seltener antiglialen) Antikörpern in Serum und/oder Liquor (Graus et al. 2021). Die ICI-Enzephalitis kommt häufig ohne nachweisbare Ak vor, insbesondere bei fokalen Manifestationen wurden jedoch PNS-assoziierte Antikörper beschrieben (Farina A. et al. 2024a, 2024b).

Bis heute sind über 20 Autoantikörper-definierte Autoimmunenzephalitis-Varianten beschrieben, die sowohl einzeln gesehen als auch in ihrer Gesamtheit die Kriterien von seltenen Erkrankungen erfüllen (Dalmau et al. 2023). Die zusätzliche Untersuchung des Liquors sollte unbedingt erfolgen, um Fehldiagnosen durch falsch positive oder falsch negative Befunde im Serum zu vermeiden.

Ziel dieser Leitlinie

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

Liquorbefunde bei autoimmunen Enzephalitiden und paraneoplastischen neurologischen Syndromen

In der Gesamtheit der Gruppe finden sich in der Mehrzahl der Pat. chronisch-entzündliche Liquorbefunde mit leicht- bis mäßiggradiger lymphomonozytärer Pleozytose, leichter Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion sowie einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese, am besten untersucht anhand des qualitativen Nachweises in Form isolierter oligoklonaler Banden im Liquor (Blinder and Lewerenz 2019). Die eher leicht- bis mäßiggradige Pleozytose bei autoimmuner Enzephalitis kann auch hilfreich in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung infektiöser Enzephalitiden sein (Moser et al. 2024).

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Häufigkeit entzündlicher Liquorveränderungen sehr abhängig vom spezifischen Typ der Erkrankung ist. So zeigen die häufige, vorwiegend bei jungen Menschen vorkommende Enzephalitis mit anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern sowie autoimmune Enzephalitiden mit Antikörpern gegen GABA_B- und AMPA-Rezeptoren zum Großteil entzündliche Liquorveränderungen (Dalmau et al. 2008; Irani et al. 2010; Blinder and Lewerenz 2019), während die bei älteren Menschen am häufigsten vorkommende anti-LGI1-Antikörper-positive Enzephalitis sowie autoimmune Enzephalitiden mit Antikörpern gegen CASPR2- und IgLON5 vorwiegend unauffällige Liquorbefunde aufweisen (Lai et al. 2010; van Sonderen et al. 2016b, Blinder and Lewerenz 2019). Bei GAD-Antikörper-assoziierten ZNS-Erkrankungen finden sich zwar häufig isolierte Banden, aber sehr selten Liquorpleozytosen (Blinder and Lewerenz 2019).

Wenige Untersuchungen haben die quantitative Synthese anhand der Reiber-Formeln bei Antikörper-definierten Autoimmunenzephalitiden untersucht. Eine kleinere Studie konnte eine quantitative intrathekale IgG- und IgM-Synthese häufig bei der Autoimmunenzephalitis mit NMDAR-Antikörpern, nie aber bei LGI1-Antikörper-assoziierten Erkrankungen finden (Dürr et al. 2021). Dennoch kann bei LGI1- und CASPR2-Antikörper-assoziierten Erkrankungen, bei denen die Liquorbefunde oft nicht entzündlich sind, mit molekularen – noch nicht in der Routine etablierten – Methoden auch in diesen Fällen ein hoher Anteil an LGI1/CASPR2-spezifischen, also Antikörper-produzierenden Plasmablasten an der Gesamtpopulation der kernhaltigen Zellen im Liquor gefunden werden (Esser et al. 2025). Bei der NMDAR-Antikörper-positiven Enzephalitis kann in einem Teil der Fälle eine polyspezifische antivirale intrathekale Antikörpersynthese (MRZ-Reaktion) nachgewiesen werden (Dürr et al. 2021; Schwenkenbecher et al. 2021).

Somit hängt bei ähnlicher klinischer Symptomatik die Wertigkeit des entzündlichen Liquorbefunds unter anderem auch vom Patientenalter ab. Gerade im höheren Lebensalter schließt ein normaler Liquorbefund eine AE keineswegs aus, kann sogar als typisch angesehen werden. Eine orientierende Übersicht über die Liquorbefunde bei AEs mit bestimmten Antikörpern gibt Tabelle 4.6.1.

Über die Liquorbefunde bei PNS gibt es wenige umfassende Untersuchungen. Die größte Serie zeigte eine erhöhte Zellzahl bei ~40 % und bei jeweils ~60–70 % der Pat. ein erhöhtes Gesamtprotein oder isolierte oligoklonale Banden im Liquor (Psimaras et al. 2010). Ca. 5–10 % der Pat. mit PNS haben unauffällige Liquorbefunde (Psimaras et al. 2010).

Ähnlich wenig umfassend ist der derzeitige Stand hinsichtlich ICI-Enzephalitis. Laut einer jüngsten Studie wurde allerdings in ~65 % der Pat. mit fokaler Enzephalitis und in 100 % mit

Meningoenzephalitis eine erhöhte Zellzahl, in 57 % versus 91 % der Pat. erhöhtes Gesamtprotein und in 88 % versus 55 % isolierte oligoklonale Banden im Liquor gefunden (Farina et al. 2024).

Antineuronale und -gliale Autoantikörper

Grundlagen

Im Serum und/oder Liquor finden sich in einem Großteil der Pat. mit AEs und PNS gegen neuronale (selten gliale) Antigene gerichtete Antikörper der Klasse IgG (Dalmau and Graus 2018; Dalmau and Rosenfeld 2008; Melzer et al. 2013), die die Diagnose sichern und zum Teil bezeichnend sind für das klinische Syndrom, bei dem sie typischerweise auftreten (bspw. anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis). So zeigten 87 % der gemäß den 2016 Kriterien (Graus et al. 2016) klassifizierten Pat. mit definitiver AE positive spezifische Antikörperbefunde in Liquor und/oder Serum, darunter waren 34 % gegen LGI1, 16 % gegen NMDAR und 12 % hochtitrige gegen GAD gerichtet (Orozco et al. 2023). Der Nachweis dieser Antikörper impliziert eine bestimmte Ätiologie (paraneoplastisch vs. idiopathisch) und eine bestimmte Prognose bzw. ein Ansprechen auf Immuntherapie. Die klinische Präsentation ist allerdings nicht spezifisch genug, um nur gezielt einzelne antineuronale bzw. antigliale Antikörper bei einer bestimmten klinischen Präsentation zu testen. Die Tests sind daher zu sogenannten Panels zusammengefasst, die bei bestimmten weiter gefassten klinischen Syndromen untersucht werden sollten. Auch kann bei einzelnen Antikörpern der Nachweis im Liquor oder im Serum negativ sein, sodass es sich empfiehlt, gleichzeitig gewonnene Liquor- und Serumproben zu testen (Graus et al. 2021).

Die Gruppe dieser Antikörper kann unterteilt werden aufgrund

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

1) Assoziation mit Krebserkrankungen

Je nach Stärke der Assoziation mit den durch Antikörper definierten Subtypen von Autoimmunenzephalitiden und verwandten Syndromen paraneoplastischer Ätiologie werden die Antikörper in drei Gruppen eingeteilt:

a) Hochrisiko-Antikörper (> 70 % Assoziation mit Neoplasien): anti-Hu (ANNA-1) (85 %), CV2/CRMP5 (> 80 %), SOX1 (> 90 %), PCA2 (MAP18) (80 %), Ampiphysin (80 %), Ri (ANNA-2) (> 70 %) Yo (PCA-1) (> 90 %) Ma2 und/oder Ma (> 75 %), Tr (DNER) (90 %) und KLHL11 (80 %)

b) Antikörper mit mittlerem Risiko (30–70 % Assoziation mit Neoplasien): anti-AMPA (> 50 %), GABA_BR (< 50 %), mGLUR5 (~50 %), P/Q VGCC (50 %), NMDAR (38 %) und CASPR2 (50 % bei Morvan-Syndrom)

c) Niedrigrisiko-Antikörper (< 30 % Assoziation mit Neoplasien): mGluR1 (30 %), GABAAR (< 30 %), CASPR2 (< 30 % bei limbischer Enzephalitis), GFAP (20 %), GAD65 (< 15 %), LGI1 (< 10 %), DPPX (< 10 %) und GlyR (< 10 %) (Graus et al. 2021).

Wichtig dabei ist eine gemeinsame Betrachtung des neurologischen Phänotyps, der hier eine wesentliche Rolle hinsichtlich Krebsassoziation spielen kann. Daher sind einzelne Antikörper mehreren Risikogruppen zugeordnet (z. B. CASPR2).

2) Zelluläre Lokalisation

Die „onkoneuralen“ Antigene, gegen die „paraneoplastische Hochrisiko-Antikörper“ gerichtet sind, weisen mit wenigen Ausnahmen (anti-Tr/-DNER) eine intrazelluläre Lokalisation auf. Dies ist mit einem schlechten klinischen Ansprechen auf Immuntherapie assoziiert. Das relativ begrenzte klinische Ansprechen auf Immuntherapie wird auch bei Erkrankungen mit Antikörpern gegen das ebenfalls intrazellulär lokalisierte GAD65 gefunden (Arino et al. 2014; Munoz-Lopetegui et al. 2020). Auch die anti-GFAP-Antikörper sind gegen ein intrazelluläres Antigen gerichtet, i. e. die Alpha-, Epsilon- oder Kappa-Isoform von GFAP. Die typische klinische Präsentation ist eine Meningoenzephalomyelitis. Wichtig ist hier, dass nur der Nachweis von GFAP-Antikörpern im Liquor einen spezifischen Befund darstellt. Die Immunpathogenese ist noch nicht vollständig geklärt, aller Voraussicht nach eine zytotoxische T-Zell-Reaktion mit etwaiger Komplementaktivierung, die dazugehörige astrogliale Reaktion ist am ehesten abhängig vom Erkrankungsstadium (Guo et al. 2024). Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene weisen auf ein gutes Ansprechen auf Immuntherapie hin, jedoch gibt es auch hier Ausnahmen (anti-IgLON5). Hier ist eine Immuntherapie wahrscheinlich nur wirksam, wenn diese innerhalb eines Jahres nach Erkrankungsmanifestation begonnen wird (Grüter et al. 2025), was dadurch erklärt sein könnte, dass es sich um eine immunmedierte Tauopathie handelt (Gelpi et al. 2024) und eine Progression der Tau-Aggregation ab einem gewissen Zeitpunkt nicht mehr durch Immunsuppression modifizierbar ist.

3) Häufigkeit des Antikörpers

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

Testmethodik

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

1) Gewebebasierte Testsysteme

Bei dieser Testung werden Gewebsschnitte von Nagern oder Primaten mit Patientenserum und/oder -liquor in Verdünnungen überschichtet. Die Visualisierung der gebundenen humanen Antikörper erfolgt mittels fluoreszenzmarkierter Antikörper gegen humanes IgG (indirekte Immunfluoreszenz, IIF) oder mittels enzymgekoppelter Nachweissysteme und Visualisierung durch eine enzymatische Farbstoffreaktion (Immunhistochemie, IHC). Das Ergebnis wird als die Titer-(Verdünnungs-)Stufe angegeben, bis zu der die Färbung noch nachweisbar war (Endpunkt-Titer). Das Verfahren eignet sich auch für die Berechnung von Liquor/Serum-Indizes, wobei aufgrund der nicht linearen Quantifizierung erst ab einem Cut-off > 4 von einer intrathekalen Synthese ausgegangen werden kann (Reiber and Peter 2001). Bei der Verwendung von Titern wird als Maß der Antikörperkonzentration die

Verdünnungsstufe (bspw. „100“ bei einem Titer von 1 : 100) in Serum und Liquor in die Gleichung eingesetzt. Dieser Test ist allerdings meist nicht spezifisch genug für einzelne Antigene, sondern dient als Suchtest und ggf. Bestätigungstest für u. g. Verfahren. Er sollte keinesfalls als alleiniger Test ohne antigenspezifische Bestätigungstests durchgeführt werden, da er dann nur eine schlechte Spezifität und teils auch Sensitivität aufweist (Papi et al. 2025; Milano et al. 2025). Das Bindungsmuster kann jedoch bereits auf mögliche Zielantigene hinweisen („Neuropil-Antikörper“ mit Reaktion v. a. der Molekularschicht des Kleinhirns und Hippocampus bei den Antikörpern gegen neuronale/gliale Oberflächenantigene, „Nicht-Neuropil-Antikörper“ mit Reaktion neuronaler Nuklei und Nukleoli des Kleinhirns und Hippocampus oder des Zytoplasmas der Purkinje-Zellen des Kleinhirns bei den gut charakterisierten onkoneuronalen und den teilcharakterisierten Antikörpern).

2) Zellbasierte Testsysteme (CBA)

Bei diesen werden humane Zelllinien (zumeist Human Embryonic Kidney (HEK)-Zellen) mit dem Zielantigen transfiziert und die Bindung von Antikörpern im Patientenserum und/oder -liquor mittels IIF visualisiert. Es existieren Varianten mit fixierten (kommerziell) und unfixierten Zellen (Spezial-/Forschungslabore). Das Ergebnis wird als die Titerstufe angegeben, bis zu der die Färbung noch nachweisbar war (Endpunkt-Titer). Das Verfahren eignet sich auch für die Berechnung von Liquor/Serum-Indizes, wobei aufgrund der nicht linearen Quantifizierung erst ab einem Cut-off > 4 von einer intrathekalen Synthese ausgegangen werden kann (Reiber and Peter 2001). Bei der Verwendung von Titern wird als Maß der Antikörperkonzentration die Verdünnungsstufe (bspw. „100“ bei einem Titer von 1 : 100) in Serum und Liquor in die Gleichung eingesetzt. Diese Testsysteme kommen bei Antigenen zur Anwendung, die in ihrer natürlichen Konformation (Faltung) vorliegen müssen, um vom Antikörper erkannt zu werden. Dies sind vor allem neuronale Oberflächenantigene (ohne Permeabilisierung der Zellmembran), aber auch die Antikörper gegen intrazelluläre Antigene können nach Permeabilisierung der Zellmembran mit diesen Verfahren nachgewiesen werden. Ähnlich wie für die gewebebasierte Testung oben sollten CBA-Testsysteme nicht isoliert ohne Bestätigungstests eingesetzt werden, da sie dann erheblich an Spezifität einbüßen (Ruiz-Garcia 2021). Die höchste Sensitivität und Spezifität resultiert aus einer Kombination von CBA mit gewebebasierten Testsystemen und der Untersuchung von Liquor und Serum (Kerstens 2024).

3) Immunoblots/Lineblots (IB)

Bei diesen Testsystemen ist meist eine Reihe von rekombinant hergestellten Zielantigenen in Linien auf Teststreifen aufgetragen. Nach Inkubation mit verdünntem Serum und/oder Liquor werden gebundene Antikörper mittels eines enzymgekoppelten Zweitantikörpers visualisiert, zum Teil auch densitometrisch semiquantitativ ausgewertet. Dieses Testverfahren hat sich zum Nachweis von Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene bewährt. Es sollte immer mit gewebebasierten Bestätigungstests kombiniert werden (Ruiz-Garcia 2020) und „reine“ Immunoblot-Befunde ohne gewebebasierte Bestätigung, insbesondere im Kontext atypischer klinischer Syndrome (z. B. Nachweis Anti-Yo im Immunoblot bei einem Mann mit Polyneuropathie-Syndrom), äußerst zurückhaltend interpretiert werden. Wichtig ist, dass je nach Anbieter des Immunoblots bestimmte Antikörper, z. B. CV2 (Sabater et al. 2016) oder SOX1-Antikörper (Ruiz-Garcia et al. 2019), nicht immer mit dem rekombinanten Protein des jeweiligen Immunoblots reagieren.

4) Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Hierbei werden Mikrotiterplatten mit rekombinantem Antigen beschichtet. Diese Platten werden dann mit verdünntem Patientenserum und/oder -liquor beschickt, worauf die Antikörper an das Antigen binden. Die Menge der gebundenen Antikörper wird mittels enzymgekoppelten anti-humanen IgG bestimmt, indem die lösliche Farbreaktion absorptionsphotometrisch anhand einer Standardkurve quantifiziert wird. Aufgrund der linearen und quantitativen Aussage eignet sich dieses Verfahren gut für die genauere Berechnung von Liquor/Serum-Indizes (Cut-off > 1,4 (Reiber and Lange 1991)). Es spielt bei der Bewertung von anti-GAD65-Antikörpern eine Rolle.

5) Radioimmunoassay (RIA)

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

Testplanung

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

Folgende Antikörperbefunde sind bei passendem klinischem Syndrom sinnvoll:

- 1) Hochrisiko-Antikörper für vorwiegend paraneoplastische Syndrome:
anti-Hu-, -Ri-, -Yo-,
-Ma1/Ma2-, -Amphiphysin- und -CV2/CRMP5-Antikörper,
anti-Tr/-DNER-, -KLHL11- und -Sox1-Antikörper (bei VGCC-positivem LEMS)
(Serumtestung)
- 2) anti-GAD65-Antikörper: Nachweis einer intrathekalen GAD65-Synthese, sehr hoher Liquor/Serum-Konzentration oder eines GAD-spezifischen Musters in der gewebebasierten Testung (Serum und Liquor) bei V. a. Stiff-Person-Syndrom
- 3) Antikörper gegen neuronale/gliale Oberflächenantigene: anti-NMDAR-, -AMPA-, -GABA_B-, -LGI1-, -CASPR2-, -IgLON5-, -DPPX-Antikörper (Serum und Liquor) bei V. a. Autoimmunenzephalitis
- 4) anti-VGCC-Antikörper (Serum) bei V. a. LEMS

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

Interpretation

1) *Onkoneuronale und teilcharakterisierte Antikörper*

Der positive Nachweis gut charakterisierter onkoneuronaler und teilcharakterisierter Antikörper im Serum sollte immer auf zwei unabhängigen Testsystemen basieren (IIF bzw. IHC auf Gewebe + IB). Bei Nachweis der Antikörper nur im IB sollte die Relevanz des Befunds kritisch unter Einbeziehung des Liquorbefunds und der weiteren klinischen und apparativen Untersuchungen überprüft werden. Fraglich unspezifische Reaktivitäten im IB in der Regel ohne Entsprechung auf Gewebe kommen vor (ca. 1–2 %).

Niedrigtitrige onkoneuronale Antikörper werden auch bei Pat. mit Tumoren ohne PNS gefunden.

Eine relevante intrathekale Synthese gut charakterisierter onkoneuronaler Antikörper kann bei Beteiligung des ZNS – etwa in Form einer Stammhirnenzephalitis oder einer limbischen Enzephalitis – beispielsweise beim Anti-Hu-Syndrom nachgewiesen werden, während sie bei initial rein polyneuropathischen Syndromen noch ausbleiben kann (Schwenkenbecher et al. 2016). Auch bei mit Anti-Yo-Antikörpern assoziierter Zerebellitis lässt sich eine intrathekale Antikörpersynthese detektieren (Schwenkenbecher et al. 2018).

2) *Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene*

Die Häufigkeit einer relevanten intrathekalen Synthese dieser Antikörper ist abhängig von der nachgewiesenen Antikörperentität. Der Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern im Serum ohne gleichzeitigen Nachweis im Liquor sollte Anlass geben, die Diagnose unter Einbeziehung des Liquorbefunds und der klinischen und paraklinischen Daten zu überprüfen. Der Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern im Liquor hat eine sehr hohe diagnostische Sensitivität (100 %) und Spezifität (98,5–100,0 %) (Gresa-Arribas et al. 2014). Eine deutliche intrathekale Synthese der antineuronalen Antikörper ist typisch für die NMDAR-Antikörper-assoziierte Enzephalitis (Hümmert et al. 2023).

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

Grenzwertig positive Befunde im Serum (Titer 1 : 10, 1 : 32 im CBA) ohne Assoziation mit einer passenden Klinik kommen abhängig von der Entität des Antikörpers unterschiedlich häufig vor, am häufigsten bei anti-CASPR2- (Bien et al. 2017) und anti-GABA_B-Rezeptor-Antikörpern und sollten kritisch hinterfragt und ggfs. in einem Speziallabor überprüft werden. Allerdings lassen sich LGI1-Ak mit den kommerziellen CBA-Testsystemen häufig nur im Serum nachweisen und dann auch oft mit niedrigen Titern. Bei kompatibler Klinik sollte dies als Hinweis auf eine anti-LGI1-Enzephalitis interpretiert und bei Zweifeln Serum/Liquor in Speziallaboren mit gewebebasierten Testsystemen nachuntersucht werden.

3) *Nachweis nicht klassifizierbarer Immunreakтивitäten in gewebebasierten Testsystemen*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Neue prognostische und diagnostische Biomarker

In einigen wenigen Arbeiten wurde der diagnostische und prognostische Nutzen neuer Biomarker für autoimmune Enzephalitiden untersucht. NfL in Liquor und Serum eigneten sich zur Differenzierung zwischen autoimmunen Enzephalitiden und primär psychiatrischen, nicht organischen Ursachen einer Psychose (Guasp et al. 2022). Höhere Liquor- und Serumkonzentrationen von NfL waren mit einem schlechteren Verlauf der Erkrankung assoziiert (Brenner et al. 2023; Mazowiecki et al. 2025). Darüber hinaus scheinen KFLC auch bei Betroffenen mit autoimmunen Enzephalitiden diagnostisch sinnvoll einsetzbar zu sein und könnten sogar der Bestimmung von oligoklonalen Banden bei diesen Pat. überlegen sein (Bertram et al. 2023). Zur weiteren Validierung von NfL und KFLC sowie zur Untersuchung von GFAP als möglichem Biomarker befindet sich eine multizentrische Studie des GENERATE-Netzwerks in Auswertung (Konen et al. 2025/DGLN2).

Tabelle 4.6.1: Typische Liquorbefunde sowie typische Nachweisbarkeit von Antikörpern in Serum und/oder Liquor bei AE

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

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | al. 2012; Honnorat et al. 2001; Malter et al. 2010) |
|--|--|--|--|--|--|---|

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

4.7 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und MOG-IgG-Enzephalomyelitis (MOGAD)

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

Die Liquordiagnostik nimmt – neben dem serologischen Nachweis des krankheitsspezifischen Autoantikörpers Aquaporin-4-IgG (AQP4-IgG/AQP4-Ak) sowie der Kernspintomographie – in der Zusatzdiagnostik der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (engl. *Neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) eine zentrale Rolle ein, insbesondere in der Abgrenzung zu der sehr viel häufigeren MS. Ähnliches gilt für die Enzephalomyelitis mit Seropositivität für IgG-Autoantikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG), die phänotypisch sowohl mit MS als auch NMOSD überlappt sowie auch unter dem Bild einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) oder Enzephalitis auftreten kann. Nach den aktuellen, zuletzt 2015 revidierten Diagnosekriterien wird unterschieden zwischen NMOSD mit Nachweis von AQP4-IgG (≥ 80 % der Fälle) und NMOSD ohne Nachweis von AQP4-IgG (Wingerchuk et al. 2015; Jarius et al. 2023). Eine Subgruppe der AQP4-IgG-seronegativen NMOSD-Pat. weist im Serum Antikörper gegen MOG auf und kennzeichnet als eigenständige Entität die MOG-IgG-Enzephalomyelitis (MOG-EM, engl. *MOG antibody associated disease*, MOGAD) (Jarius et al. 2016, Jarius et al. 2018a, Jarius et al. 2020a; Jarius et al. 2023; Banwell et al. 2023). Für die Diagnose der MOGAD wurden 2018 und zuletzt 2023 expertenbasierte internationale Konsensuskriterien erarbeitet (Jarius et al. 2018a; Banwell et al. 2023). Bei wenigen Pat., die mit zu NMOSD sowie MOGAD überlappenden Symptomen und radiologischen Befunden einer Meningoenzephalitis auffällig werden, sind Antikörper gegen das gliale fibrilläre Astrozytenprotein (GFAP) in Liquor (dominant) und/oder Serum zu finden (siehe dazu auch 4.6). Die ab 2016 beschriebene autoimmune GFAP-Astrozytopathie (GFAP-A) kommt sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter vor und manifestiert sich, oft im Zusammenhang mit viralen Infekten, als Meningitis, Enzephalitis und (häufig langstreckige) Myelitis (Fang et al. 2016; Flanagan et al. 2017; Jitrapaikulsan et al. 2018; Li et al. 2024; Hagbohm et al. 2024; Sommer et al. 2025). Die AQP4-IgG-seropositive NMOSD sowie auch die MOGAD nehmen mehrheitlich einen schubförmigen Verlauf und sind als humoral vermittelte Autoimmunerkrankungen hinsichtlich Pathogenese, Prognose und Therapie von der MS abzugrenzen.

Während die typischen zytologischen und proteinchemischen Liquorbefunde der (immunsuppressiv unbehandelten) MS-Pat. in der Regel über die gesamte Erkrankungsdauer hinweg relativ stabil bleiben, liegen pathologische Befunde bei NMOSD oft nur im akuten Schub vor (Jarius et al. 2011, 2012, 2020a). Dies gilt sowohl für die Liquorzellzahl als auch für die intrathekale IgG-Synthese, deren Nachweis v. a. mittels Bestimmung liquorspezifischer OKB (Muster 2 oder 3 (Andersson et al. 1994)) gelingt (20–30 %

im Schub); deutlich seltener ist eine intrathekale IgG-Synthese auch quantitativ im Reiber-Diagramm nachweisbar. Differenzialdiagnostisch ist auch das Zellbild von großer Bedeutung, das bei NMOSD oft Granulozyten und auch Eosinophile enthält. Gelegentlich können sehr hohe Zellzahlen vorliegen, sodass eine Abgrenzung zur bakteriellen Meningitis erfolgen muss. Außerdem sind die mehrheitlich negative MRZ-Reaktion und eine insbesondere im Zusammenhang mit akuter Myelitis nachweisbare Laktaterhöhung differenzialdiagnostisch von Bedeutung. Bei MOGAD finden sich in stärkster Ausprägung bei Pat. mit Myelitis, gefolgt von Pat. mit Hirnstamm-/zerebraler/zerebellärer Manifestation, zum Zeitpunkt akuter Krankheitsaktivität ähnliche Liquorzell- und Proteinprofile wie bei NMOSD. Kennzeichnend sind auch bei dieser Entität und sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen oft Zellzahlen $> 50/\mu\text{l}$ (in ca. 20 %, $> 100/\mu\text{l}$ in ca. 10 %), zytologisch neben lymphomonozytären Zellen der Nachweis von neutrophilen Granulozyten, das mehrheitliche Fehlen einer intrathekalen IgG-Synthese (liquorspezifische OKB nur in 10–20 % der Fälle) und eine ausnahmslos negative MRZ-Reaktion sowie eine Störung der Schrankenfunktion. Bei isolierter Optikusneuritis sind auch Normalbefunde möglich (Jarius et al. 2016a–c, 2017, 2020a–c; Jarius et al. 2023; Dinoto et al. 2022; Vlad et al. 2023). Auch in Phasen der Remission kann eine Störung der Schrankenfunktion vorliegen, die Pathologien, den Zellbefund betreffend, sind rückläufig und der Liquorbefund kann, insbesondere bei Pat. mit Optikusneuritis, normal sein (Jarius et al. 2020b, 2020c)

Experimentelle Marker in der Liquor- und/oder Serumdiagnostik der NMOSD und MOGAD, die als Aktivitäts- oder Prognoseparameter evtl. an Bedeutung gewinnen könnten, jedoch weiterhin hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu prüfen sind, sind Neurofilamente (NfL) in Liquor und Serum als Marker für axonalen Schaden, GFAP und S100B im Liquor als Marker für astroglialen Schaden sowie innerhalb der Zytokine insbesondere Interleukin-6 (IL-6) im Liquor (und Komplementproteine in Serum und Liquor (Übersicht in Dinoto et al. 2022)). In kürzlichen Studien konnte die Eignung von Serum-Nf-Leichtketten (sNfL) und/oder GFAP als mögliche Aktivitäts- und Prognosemarker bei NMOSD und MOGAD erhärtet werden (Schindler et al. 2021; Schindler et al. 2024; Gomes et al. 2025).

Tabelle 4.7.1: Übersicht diagnostisch relevanter Routineparameter sowie Häufigkeit pathologischer Veränderungen im Schub und in der Remission (nach Jarius et al. 2011 und 2020a)

| Parameter | Schub | Remission | Bemerkungen/ Besonderheiten | |
|--|--|-------------------------------|--|---|
| NMOSD mit AQP4-IgG* | | | | |
| Zellzahl | > 4/ μ l: (unbehandelt davon > 100/ μ l: | ca. 60 % 78 %), ca. 6 % | meist normal (> 5/ μ l: 20 %; > 100/ μ l: 0 %) | negative Korrelation zwischen Zellzahl und Zeit (in Tagen) seit Schubbeginn |
| Zellbild | - lymphomonozytär (97 % aller Zellen) plus Neutrophile in 40–60 % (selten dominante Zellpopulation) plus Eosinophile in 10–15 % plus Basophile in 2–4 % - aktivierte Lymphozyten oder - Plasmazellen in bis ca. 20 % der Fälle (bis ca. 15 % aller Zellen) | | rückläufig, pathologisch verändert bis normalisiert | |
| Albumin-Quotient >Q _{Lim} (Alb): | erhöht meist selten | 55 % 8–25 %, > 25 % | 30 % | |
| quantitative IgG-, IgA-, IgM- Synthese | Q _{IgG} > Q _{Lim} : Q _{IgA} > Q _{Lim} : Q _{IgM} > Q _{Lim} : | 8 % 6 % 13 % | 0 % 0 % 0 % | |
| OKB | liquorspezifische OKB (Typ 2 oder 3): | 20–30 % | 9 % | kein signifikanter Unterschied zwischen AQP4-Ak-positiven und AQP4-Ak-negativen Pat. |
| MRZ-Reaktion AI \geq 1,5 für mind. 2 der Viren | nahezu ausnahmslos negativ | | ebenso | |
| Laktat | 43 % | | ~0 % | |

| Parameter | Schub | Remission | Bemerkungen/ Besonderheiten | |
|---|--|----------------------|--|--|
| MOGAD (Erwachsene)* | | | | |
| Zellzahl | ≤ 5/μl: | 25 % | siehe* | |
| | > 5/μl: | 60 % | | |
| | > 100/μl: | 15 % | | |
| Zellbild | - lymphomonozytär, plus Neutrophile in 45 % der Fälle mit Pleozytose | Neutrophilie 43 % | Pleozytose häufiger bei Myelitis und Hirnstamm- /zerebraler/zerebellärer Manifestation als Erstmanifestation | |
| Albumin-Quotient > Q _{Lim} (Alb): | > Q _{Lim} (Alb): | 47 % | 43 % | häufiger bei Myelitis oder Hirnstamm/ zerebraler Manifestation |
| quantitative IgG-, IgA-, IgM- Synthese | Q _{IgG} > Q _{Lim} : | 8 % | 6 % | nur in einer Studie untersucht |
| | Q _{IgA} > Q _{Lim} : | 5 % | 5 % | |
| | Q _{IgM} > Q _{Lim} : | 15 % | 0 % | |
| OKB | liquorspezifische OKB (Typ 2 oder 3): | 12 % | 8 % | |
| MRZ-Reaktion AI ≥ 1,5 | negativ | | ebenso | bei 78 Pat. in 2 Kohorten untersucht |

*Bei NMO/D mit AQP4-IgG und MOGAD sind Zellzahl, Q_{Alb}, Q_{IgG}, Gesamtprotein und Laktat bei akuter Myelitis (bei MOGAD u. a. auch bei akuter Hirnstamm-/zerebraler/zerebellärer Manifestation) deutlich häufiger und ausgeprägter erhöht als bei akuter Optikusneuritis.

Welche Parameter sind relevant?

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

AQP4-IgG im Serum bei V. a. NMO/D, MOG-IgG im Serum bei V. a. MOGAD

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

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

NMO/D

Eine Zellzahlerhöhung kann im akuten Schub ausgeprägter als bei MS (bis > 300/μl) vorliegen (insgesamt: 60 %, bei unbehandelten Pat. 78 %; Median: 19 Zellen/μl; > 100 nur in ca. 6 %), dagegen in Remission nur in 20 % der Fälle (Jarius et al. 2011; Jarius et al. 2023). Anders als bei MS sind im Sediment neben lymphomonozytären Zellen häufig auch neutrophile (ca. 40–60 % aller Punktionen) und/oder eosinophile (ca. 10–15 %) Granulozyten nachweisbar (Jarius et al. 2011; Jarius et al. 2023). Eine Q_{Alb}-Erhöhung ist im Schub in ca. 55 % der Fälle und in Remission in immerhin noch 30 % vorhanden. L-Laktat ist häufig erhöht und kann bei Pat. mit gleichzeitiger neutrophiler Pleozytose eine bakterielle Myelitis vortäuschen. Q_{Alb} und Laktat scheinen mit der spinalen Läsionslast im Schub zu

korrelieren. Pathologische Liquorbefunde finden sich hochsignifikant häufiger bei Pat. mit akuter AQP4-IgG-positiver Myelitis als bei Pat. mit AQP4-IgG-positiver Optikusneuritis (Jarius et al. 2011; Jarius et al. 2012). Eine Studie fand hinsichtlich der medianen Zellzahl keine signifikanten Unterschiede zwischen AQP4-IgG-positiven und AQP4-IgG-negativen Pat. (Jarius et al. 2012).

MOGAD

In der umfassendsten Studie fanden sich eine Zellzahl $> 5/\mu\text{l}$ in ca. 51 % der Pat. (Erwachsene: Median: 6 Zellen/ μl ; > 100 in 12 %; Kinder: Median: 12/ μl ; > 100 in 11 %) sowie – ähnlich wie bei AQP4-IgG-seropositiver NMOSD – neutrophile Granulozyten in ca. 45 % der erwachsenen Pat. mit Pleozytose, dagegen nur selten eosinophile Granulozyten (ca. 3 %) (Kinder: Neutrophile: 72 %, Eosinophile: 7 %) (Jarius et al. 2020b, 2020c). Ähnlich wie bei der NMOSD kann das Liquorzellprofil daher eine ZNS-Infektion vortäuschen. In weiteren Studien wurden erhöhte Zellzahlen ($> 5/\mu\text{l}$, in einer Studie $> 10/\mu\text{l}$) bei 33–58 % der Pat. berichtet ($> 100/\mu\text{l}$ in ca. 6–17 %) (Cobo-Calvo et al. 2018; Jurynczyk et al. 2017; Mariotto et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). Hierbei kommt eine Pleozytose am häufigsten vor, wenn als Erstmanifestation eine Myelitis vorliegt (bis 85 % versus bis 60 % bei Hirnstamm-/zerebraler/zerebellärer Manifestation und bis 31 % bei Optikusneuritis (Cobo-Calvo et al. 2018; Jarius et al. 2020b, 2020c). Eine Q_{Aib} -Erhöhung ist bei knapp der Hälfte der Fälle (Erwachsene und Kinder) und häufiger bei Pat. mit Myelitis und/oder zerebraler bzw. Hirnstammteilbeteiligung als bei Pat. mit isolierter Optikusneuritis vorhanden (Jarius et al. 2016; Jarius et al. 2020b, 2020c) und findet sich auch in Phasen der Remission in immerhin noch 43 % der Erwachsenen. Ein erhöhtes Liquorlaktat findet sich in etwa einem Viertel der Fälle, am häufigsten bei akuter Myelitis. Ähnlich wie bei NMOSD korrelieren die Laktatkonzentrationen im Liquor mit der Längsausdehnung der Myelonläsionen im spinalen MRT.

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

NMOSD

Anders als bei der MS können OKB im Erkrankungsverlauf verschwinden (Bergamaschi et al. 2004; Jarius et al. 2011, 2012; de Seze et al. 2002). Der Nachweis liquorspezifischer OKB vom Typ 2 oder Typ 3 gelingt signifikant häufiger (20 % vs. 9 %) und der quantitative Nachweis einer intrathekalen Gesamt-IgG-Synthese (8 %) fast ausschließlich innerhalb der ersten 45 Tage nach Schubbeginn. Die Frequenz von OKB unterscheidet sich offenbar nicht signifikant zwischen AQP4-IgG-positiven und AQP4-IgG-negativen NMO-Pat. (Jarius et al. 2016). Eine 2- oder 3-Klassen-Reaktion kommt praktisch nicht vor, die MRZ-Reaktion (definiert als positiver Index für mindestens zwei der drei Antikörperreaktivitäten) fehlt fast immer (Jarius et al. 2011, 2012, 2017, 2023).

MOGAD

Liquorspezifische OKB wurden in der umfangreichsten Studie sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern in nur 12 % (in Remission 8 % der Erwachsenen) der Fälle nachgewiesen (Jarius et al. 2020b, 2020c). Wie auch bei NMOSD können OKB nur transient vorhanden sein, wenngleich longitudinale Daten in nur wenigen Fällen erhoben wurden. Eine quantitativ messbare intrathekale IgG-Synthese kommt ausschließlich zum Zeitpunkt akuter Schübe vor (Cobo-Calvo et al. 2018; Jarius et al. 2020b, 2020c). Die MRZ-Reaktion war in allen bisher untersuchten Fällen negativ (Jarius et al. 2016, 2017, 2020b, 2020c; Vlad et al. 2023).

Liquorbefunde als prognostische Parameter

Bei AQP4-IgG-positiver NMOSD sowie auch bei MOGAD korrelieren Q_{AIB} und Laktat in der Akutphase mit der spinalen Läsionslast (Jarius et al. 2011, 2020b, 2020c). Die Bestimmung von AQP4-IgG im Liquor hat – mit Ausnahme von sehr seltenen Fällen, in denen die Serodiagnostik durch konkomitante Antikörper erschwert ist – keinen zusätzlichen diagnostischen Wert. Sowohl AQP4-IgG als auch MOG-IgG werden nahezu ausnahmslos extrathekal synthetisiert (Jarius et al. 2010, 2016, 2023). Ob eine Testung von MOG-IgG im Liquor in ausgewählten seronegativen Fällen mit einer MOGAD-typischen klinischen Präsentation zu einer Verbesserung der diagnostischen Sensitivität führen könnte, ist derzeit wegen methodischer Mängel der betreffenden Studien (Mariotto et al. 2019; Kwon et al. 2022; Pace et al. 2022; Carta et al. 2023; Redenbaugh et al. 2024) noch kontrovers und Gegenstand der Diskussion. In Einzelfällen kann bei anhaltendem Verdacht auf eine MOGAD eine Bestimmung von MOG-IgG im Liquor erwogen werden.

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

Eine Pleozytose und/oder eine mit qualitativen oder quantitativen Messmethoden nachgewiesene intrathekale IgG-Synthese liegen sowohl bei NMOSD als auch bei MOGAD oftmals nur im akuten Schub vor (Jarius et al. 2011, 2012, 2020b, 2020c, 2023). Daher kann, insbesondere wenn differenzialdiagnostisch eine MS erwogen wird, eine erneute Liquoranalytik (einschließlich Bestimmung der MRZ-Reaktion) binnen 6–12 Wochen nach Abklingen der akuten Krankheitsaktivität sinnvoll sein. Nehmen im Verlauf die humorale Reaktion, gekennzeichnet durch Verschwinden der OKB oder der rechnerisch ermittelten IgG-Synthese, sowie auch die Zellzahl ab, wird – unabhängig vom Ergebnis der Autoantikörper-Serologie – das Vorliegen einer NMOSD oder MOGAD erhärtet.

Diagnostische Bedeutung der Autoantikörper-Serologie (inkl. DD, Prognose)*AQP4-IgG, MOG-IgG*

AQP4-IgG/AQP4-Ak (vormals NMO-IgG/NMO-Ak) und MOG-IgG/MOG-Ak gelten als direkt pathogen und definieren eigenständige, von der MS abzugrenzende Krankheitsbilder (Jarius et al. 2014, 2018a, 2020a; Wingerchuk et al. 2015; Banwell et al. 2023). Eine positive AQP4-Ak-Serologie sowie auch serologisch persistierend nachweisbare MOG-Ak sind prognostisch relevant. Die AQP4-IgG-positiv verlaufende NMOSD verläuft unbehandelt in nahezu allen Fällen rezidivierend. Dabei geht der serologische Nachweis von AQP4-Ak bei Pat. mit isolierter Myelitis oder isolierter Optikusneuritis mit einem hohen Risiko für den Übergang in eine komplette NMO bereits innerhalb eines Jahres einher (Matiello et al. 2008; Weinshenker et al. 2006; Jarius 2020a, 2023). Das Rezidivrisiko bei MOG-IgG-positiven Pat. hängt u. a. vom Lebensalter ab (80 % in einer adulten deutschen Kohorte; deutlich seltener bei Kleinkindern) (Baumann et al. 2016; Hennes et al. 2017; Jarius et al. 2016, 2020a; Rostásy et al. 2013; Dinoto et al. 2022; Banwell et al. 2023). Kürzlich wurde bei einer kleinen Subgruppe eine phänotypisch distinkte MOG-IgA-positiv und MOG-IgG-negativ verlaufende MOGAD-Variante beschrieben, deren unabhängige Variante jedoch noch aussteht (Gomes et al. 2023). Eine routinemäßige serologische Testung auf MOG-IgA ist gegenwärtig daher noch nicht zu empfehlen.

Indikationen für ein serologisches Screening sind:

AQP4-IgG

V. a. eine NMOSD. Hierzu zählen insbesondere: Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom, Optikusneuritis und langstreckige Myelitis), langstreckige Myelitis (longitudinal extensive transverse Myelitis, LETM), Optikusneuritis (insbesondere rezidivierend und/oder bilateral), Area-postrema-Syndrom, Hirnstammenzephalitis, Diencephalitis (Wingerchuk et al. 2015; Jarius et al. 2020a, 2023).

MOG-IgG

V. a. MOGAD (u. a. Optikusneuritis, insbesondere bilateral, schwer oder mit Papillenödem/langstreckigen MRT-Läsionen in den vorderen Abschnitten des Sehnerven, perineurales Kontrastmittel-Enhancement; steroidabhängige Optikusneuritis [chronic relapsing inflammatory optic neuropathy, CRION], Enzephalitis [sofern in der kranialen MRT mit einer demyelinisierenden Erkrankung kompatibler Befund, z. B. tumefaktive Läsionen], kortikale Meningoenzephalitis mit epileptischen Anfällen, die radiologisch gekennzeichnet ist durch fluid attenuated inversion recovery [FLAIR]-hyperintense kortikale Läsionen [FLAIR hyperintense cortical lesions in MOG associated encephalitis with seizures, FLAMES], Hirnstammenzephalitis, Myelitis [insbesondere langstreckig, Konusbeteiligung, zentrale Lokalisation und Beteiligung der grauen Substanz [H-Zeichen]], NMOSD ohne Nachweis von AQP4-IgG, ADEM, nach den McDonald-Kriterien gesicherte MS und atypische Merkmale, z. B. der fehlende Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese, eine ungewöhnlich hohe Liquorzellzahl oder eine hohe Krankheitsaktivität trotz Langzeitbehandlung mit MS-Immuntherapeutika) (Jarius et al. 2018a, 2020a; Banwell et al. 2023; Ogawa et al. 2017; Pace et al. 2025)

Die Bestimmung beider Autoantikörper muss mittels eines zellbasierten Assays (Testsubstrat: humanes Voll-Längen-AQP4-Protein bzw. MOG-Protein exprimierende transfizierte Zellen und mit einem leeren Vektor transfizierte oder nicht transfizierte Kontrollzellen, Verwendung IgG-spezifischer Sekundärantikörper [z. B. gegen Fc-gamma; gegen Schwer- und Leichtketten gerichtete Sekundär-Ak meiden]) erfolgen und sollte bei unklarem Ergebnis (grenzwertiger Befund oder atypische Klinik) bzw. bei negativem Ergebnis und fortbestehendem Verdacht auf eine NMOSD oder MOGADEM in einem Zweitlabor wiederholt und validiert werden (Jarius and Wildemann 2013; Jarius et al. 2018a, 2020a, 2023; Banwell et al. 2023). Die zum Nachweis von NMO-IgG vormals eingesetzte fluoreszenzbasierte Immunhistochemie hat gegenüber den modernen zellbasierten Assays, die die spezifische Detektion von AQP4-Ak ermöglichen, eine deutlich geringere Sensitivität und wohl auch Spezifität (Jarius and Wildemann 2013). Der Nachweis von MOG-Ak mittels früher eingesetzter peptidbasierter ELISA-, RIA- und Westernblot-Tests gilt aufgrund einer unzureichenden Spezifität als obsolet (Jarius et al. 2018a, 2020a, 2023; Banwell et al. 2023). Wegen wichtiger differenzialtherapeutischer und prognostischer Implikationen positiver Testergebnisse ist eine Bestätigung in einem zweiten, methodisch unabhängigen Test anzustreben. Dies gilt bei Screening auf MOG-Ak insbesondere, wenn sog. Red Flags vorliegen (Jarius et al. 2018a; Banwell et al. 2023).

Zu den Red Flags bei MOGAD gehören (nach Jarius et al. 2018a, 2020a; Banwell et al. 2023):

Serologie: MOG-IgG am Assay-spezifischen Cut-off oder nur eine Titerstufe darüber; MOG-IgG negativ, aber MOG-IgM positiv (unklare Signifikanz); MOG-IgG nur im Liquor positiv (derzeit noch unklare Signifikanz, in einzelnen Fällen offenbar möglich); MOG-IgG und AQP4-IgG beide positiv.

Klinik: progredienter Verlauf (wie bei SPMS/PPMS); plötzlicher Beginn (< 4 h bis Maximum); kontinuierliche Verschlechterung über Wochen.

MRT: Läsion benachbart zum 4. Ventrikel, die ovoid/rund ist oder assoziiert mit inferiorer temporaler Läsion; Dawson-Finger-Läsion; neue asymptomatische T2-Läsionen (Hirn/Rückenmark) zwischen Schüben.

Liquor: bi- oder trispezifische MRZ-Reaktion (d. h. M+Z+, M+R+, R+Z+, oder M+R+Z+).

Sonstiges: klinische oder paraklinische Befunde, die auf andere Diagnose als MOGAD, NMOSD od. MS hinweisen (Neurotuberkulose, Neuroborreliose, Neurosyphilis, Neurosarkoidose, Morbus Behçet, funikuläre Myelose, Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie, Vaskulitis, ZNS-Lymphom, Gliomatosis cerebri, paraneoplastisches neurologisches Syndrom, posteriores (reversibles) Enzephalopathie-Syndrom P(R)ES, progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML), andere ZNS-Infektionen), kombinierte zentrale und periphere Demyelinisierung.

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

Einmalig bestimmte AQP4-Ak- oder MOG-Ak-Serumtiter erlauben keine direkten Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität. Generell ist zu beachten, dass die Antikörpertiter in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und Therapiestatus Schwankungen unterliegen (Jarius et al. 2008b, 2020a, 2023). Seronegative Pat. sollten daher bei klinischem Verdacht auf eine NMOSD oder MOGAD im späteren Erkrankungsverlauf nach 3–6 Monaten oder im Falle neuer klinischer Symptome erneut getestet werden. Idealerweise sollte das serologische Screening auf AQP4-Ak und MOG-Ak vor Beginn einer Immuntherapie, insbesondere vor Plasmapherese oder Immunadsorption, erfolgen. Unter Langzeitimmuntherapie können die AQP4-Ak- und v. a. die MOG-Ak-Titer bis unter die Nachweisgrenze abfallen. Neuere Langzeitbeobachtungen weisen darauf hin, dass trotz Seroreversion bei NMOSD-Pat. Rezidive vorkommen können und eine negative AQP4-IgG-Serologie im Verlauf die NMOSD-Aktivität nicht reliabel vorhersagt (Dinoto et al. 2022; Majed et al. 2023; Yin et al. 2023). Wenngleich bei Pat. mit MOGAD in einigen Studien im Zusammenhang mit einem Abfall der MOG-Ak-Titer bzw. einer Seronegativität im Verlauf ein geringeres Rezidivrisiko postuliert wurde, bleiben die Ergebnisse von Langzeitstudien mit Nachbeobachtungen von mehreren Jahren abzuwarten (Übersicht in Dinoto et al. 2022). Des Weiteren muss beachtet werden, dass die Verwendung subklassenspezifischer Sekundärantikörper die Sensitivität des MOG-Ak-Nachweises erhöht und bei vermeintlich seronegativen Befunden neben MOG-IgG1 in einigen Fällen auch MOG-IgG3 vorherrschen kann (Jarius et al. 2024).

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

Eine deutlich erhöhte Zellzahl mit vorherrschend granulozytärem Zellbild in Verbindung mit einem deutlich erhöhten Q_{Alb} und Liquorlaktat kann bei AQP4-Ak-positiver NMOSD und bei MOGAD das Vorliegen einer bakteriellen ZNS-Infektion vortäuschen (Jarius and Wildemann 2013; Jarius 2011, 2020b, 2020c). Ein normaler Liquorbefund schließt eine AQP4-IgG- bzw. MOG-Ak-vermittelte Erkrankung nicht aus.

AQP4-IgG, MOG-IgG

Generell ist zu beachten, dass die Indikationsstellung für die Testung auf AQP4-IgG und MOG-IgG streng gehandhabt werden muss, da ein breites Screening unselektierter Patientenpopulationen auch bei Verwendung der empfohlenen zellbasierten Assays angesichts der Seltenheit der NMOSD und der MOGAD einerseits und der nie 100%igen Spezifität serologischer Assays andererseits die Gefahr eines ungünstigen Verhältnisses von wahr zu falsch positiven Testresultaten birgt. Detaillierte Empfehlungen zur MOG-IgG-Testung sowie zur Diagnosestellung finden sich in einem internationalen Konsensus-Paper (Jarius et al. 2018a; Jarius et al. 2023).

5 Degenerative Erkrankungen

5.1 Demenzen

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

Neben Anamnese, klinischer und neuropsychologischer Untersuchung sowie der zerebralen Bildgebung (ausführlich beschrieben in der S3-Leitlinie „Demenzen“ (038/013)) (Deuschl and Maier 2016) spielt die Liquordiagnostik eine bedeutende Rolle in der Differenzialdiagnostik demenzieller Erkrankungen. Im Vergleich zu den 1984 veröffentlichten Kriterien zur Alzheimer-Diagnostik (McKhann et al. 1984) hat sich die neurochemische Demenzdiagnostik von einer reinen Negativ- zu einer Positivdiagnostik entwickelt. Zum einen dient die Liquordiagnostik bei demenziellen Syndromen zum Ausschluss sekundärer Demenzen (z. B. entzündliche oder autoimmune Ursachen, Negativdiagnostik), zum anderen können spezifische neuropathologische Korrelate primärer Ursachen demenzieller Erkrankungen dargestellt werden. Zu den primären, neurodegenerativen Demenzen zählen die Alzheimer-Demenz, die behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz (bvFTD), die primär progressive Aphasien (PPA), welche in die nicht flüssige agrammatische, die semantische und die logopenische Variante eingeteilt werden können (Gorno-Tempini et al. 2011), die kortikobasale Degeneration sowie die Lewy-Körperchen- oder Parkinson-Demenz und die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung bzw. Prionenerkrankungen (siehe auch S1-Leitlinie „Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“ (030/042)).

Gegenwärtig sind die Biomarker Amyloid- β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$), Amyloid- $\beta_{1-42/1-40}$ -Ratio ($A\beta_{42/40}$), Gesamt-Tau und Phospho-Tau-181 (pTau) sowie 14-3-3-Protein und der PrPSc-Aggregationsassay klinisch validiert und etabliert (Cramm et al. 2016; McGuire et al. 2016; Olsson et al. 2016; Schmitz et al. 2016) und

können vor allem zur Positivdiagnostik verwendet werden (Lewczuk et al. 2018). Andere primäre Demenzen, wie z. B. die PPA oder DLB, bieten jedoch eine signifikante Überlappung einiger Biomarker, insbesondere Amyloid- β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) und Gesamt-Tau (Bergeron et al. 2018), sodass eine rein neurochemische Differenzierung der unterschiedlichen Ätiologien, basierend auf diesen Liquorbiomarkern, allein gegenwärtig unzureichend ist. Zur neurochemischen Diagnostik einer Alzheimer-Pathologie ist jedoch insbesondere die selektive Abnahme von $A\beta_{1-42}$ relevant. Somit konnten mehrere Studien zeigen (zusammengefasst in Hansson et al. 2019), dass eine Standardisierung von $A\beta_{1-42}$ zu $A\beta_{1-40}$ als Surrogatmarker für Gesamt- $A\beta$ (Wiltfang et al. 2007) ($A\beta_{1-42/1-40}$) eine höhere Vergleichbarkeit zwischen Amyloid-PET (Lewczuk et al. 2017) oder unterschiedlichen Laboren und eine bessere Korrelation mit der Post-mortem-Validierung (Niemantsverdriet et al. 2017) bewirkt und klinisch der einfachen Bestimmung von $A\beta_{1-42}$ vorzuziehen ist (Baiardi et al. 2018; Baldeiras et al. 2018; Dumurgier et al. 2015; Lewczuk et al. 2004, 2017; Vogelgsang et al. 2018).

Darüber hinaus wurde die diagnostische Überlegenheit von $A\beta_{42/40}$ gegenüber $A\beta_{1-42}$ auch auf theoretischer Basis abgeleitet und bewiesen (Lewczuk et al. 2021). Vollautomatisierte Messsysteme finden immer breitere Anwendung in klinischen Zentren, was Varianzen zwischen den Messungen und Zentren weitgehend reduziert; somit können sie die Messung im klinischen Alltag deutlich verbessern und eine Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Zentren bewirken (Bittner et al. 2016; Hansson et al. 2018).

Welche Parameter sind relevant?

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

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD und Prognose) und Interpretation

$A\beta_{1-42/1-40}$ und Tau/pTau

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

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

Um die Interpretation der multiparametrischen Demenzdiagnostik (mit $A\beta_{1-42}$ bzw. $A\beta_{1-42/1-40}$, Gesamt-Tau und pTau) zu optimieren und zwischen den Zentren zu ermöglichen, sollen einfache Interpretationsalgorithmen (wie z. B. Erlangen-Score nach (Lewczuk et al. 2015)) benutzt werden, die die Biomarker der Amyloidopathie ($A\beta_{1-42}$ bzw. $A\beta_{1-42/1-40}$), Tauopathie (Phospho-Tau) und der

Neurodegeneration (Gesamt-Tau) kombinieren. Somit kann eine Punktzahl von 0 Punkten (neurochemisch kein Hinweis für Alzheimer-Erkrankung) bis zu 4 Punkten (neurochemisch wahrscheinliche Alzheimer-Erkrankung) erreicht werden.

Nicht empfohlen sind jedoch Interpretationsansätze, die auf linearen Kombinationen von Biomarkern der nichtlinearen pathophysiologischen Prozesse basieren, wie z. B. Quotienten aus Amyloid und Tau oder Phospho-Tau (für nichtlineare Assoziation zwischen Amyloid- β 1-42 und Tau, siehe z. B. (de Leon et al. 2018)). Allgemeingültige Referenzwerte können für die jeweiligen Parameter noch nicht angegeben werden. Es sind die jeweils in den Laboren angegebenen Grenzwerte, die in regelmäßigen Ringversuchen angepasst werden sollten, zu beachten.

Tabelle 5.1.1: Zu erwartende Befundkonstellationen bei verschiedenen Demenzen

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

14-3-3-Protein

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

PrPSc-Aggregationsassay (RT QuIC)

Der PrPSc-Aggregationsassay ist eine Methode zum indirekten Nachweis kleinster Mengen des pathologischen Prionoproteins (PrPSc) im Liquor cerebrospinalis. Der Test basiert auf der Eigenschaft des PrPSc, seine zelluläre Form – PrPC – in neues PrPSc umzufalten, und kommt in der Liquoranalytik zur Anwendung bei V. a. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und anderen Prionenerkrankungen (Atarashi et al. 2011; Schmitz et al. 2016; Hermann et al. 2021; Zerr 2022).

Der PrPSc-Aggregationsassay funktioniert für das PrPSc ähnlich wie eine PCR für DNA und besteht aus abwechselnden Inkubations- und Fragmentationsphasen. In der Inkubationsphase wandelt das PrPSc aus der Probe in Funktion der Saat das recPrPC in Funktion des Substrats um und induziert dadurch das Wachstum von PrP-Amyloiden. In der Fragmentationsphase werden diese Amyloide mittels Vibration fragmentiert, wodurch die Anzahl von Saatpartikeln in jedem Zyklus exponentiell gesteigert wird. Eine voreingestellte Anzahl an Phasen wird in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät vollautomatisch und temperaturkontrolliert durchgeführt, während das Gerät die Menge der PrP-Amyloide mittels Fluoreszenzfarbstoffanalyse in regelmäßigen Abständen detektiert (Atarashi et al. 2011; Schmitz et al. 2016; Wilham et al. 2010). Der positive Nachweis erhöhter PrP-Amyloid-Mengen belegt das Vorhandensein einer humanen spongiformen Enzephalopathie, wobei falsch positive Werte bei epileptischen Anfällen berichtet wurden. Die Sensitivität der Methode beträgt im Mittel 85 % und die Spezifität 99 % (Zerr 2022) (siehe auch S1-Leitlinie „Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“ (030/042)).

Verlaufskontrollen und Therapieeffekte

Der Verlauf sowie das therapeutische Ansprechen der Alzheimer-Demenz werden klinisch beurteilt. A β ₁₋₄₂ und Phospho-Tau-Varianten zeigen bei den neuen Zulassungsstudien zu den anti-Amyloid- β -Therapien Veränderungen, sodass diese Parameter zur Verlaufsbeurteilung oder Therapiekontrolle verwendet werden könnten (van Dyck et al. 2023; Sims et al. 2023; Pontecorvo et al. 2022).

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

Prognostische und prädiktive Bedeutung von Demenz-Biomarkern

Aufgrund der bereits sehr frühen molekularpathologischen Veränderung im Gehirn ist auch der Liquor bereits bis zu 20 Jahre vor Erkrankungsbeginn einer AD auffällig (Bateman et al. 2012; Jack et al. 2010; Palmqvist et al. 2016; Ringman et al. 2008). Dabei ist zu beachten, dass A β ₁₋₄₂ bereits zu einem sehr frühen präklinischen Zeitpunkt verändert ist und sich über den Krankheitsverlauf hinweg kaum ändert, wogegen Gesamt-Tau und pTau erst zu einem späteren Zeitpunkt verändert sind und mit dem neurodegenerativen Prozess korrelieren (Blennow and Zetterberg 2013). Pat. mit deutlich erhöhten Gesamt-Tau- und pTau-Konzentrationen sind deutlich schneller progredient als Pat. mit nur leicht erhöhten Gesamt-Tau- und pTau-Konzentrationen (van Rossum et al. 2012).

In der Literatur wurden negative und positive prädiktive Werte von etwa 90 % für die Konversionsrate von MCI zu Alzheimer-Demenz beschrieben (Blennow and Hampel 2003; Shaw et al. 2009; Visser et al. 2009). Kognitiv unbeeinträchtigte Personen mit erhöhter A β -Last im ZNS (pathologisches Amyloid-PET) haben ein über zweifach erhöhtes Risiko, im Verlauf eine kognitive Verschlechterung zu erleiden

(Roberts et al. 2018). Im Zustand eines MCI haben Pat. mit pathologisch veränderten Liquorbiomarkern ein erhöhtes Risiko (Hazard-Ratio 17,7), in eine Alzheimer-Demenz zu konvertieren (Hansson et al. 2006; Baldeiras et al. 2018). Somit sollte im prädemenziellen Zustand (MCI), insbesondere im präklinischen Zustand, kritisch und differenziert über die prognostische sowie die damit verbundene psychosoziale Bedeutung (Versicherungen, psychiatrische Erkrankungen, Angehörige etc.) einer Liquormarkerdiagnostik aufgeklärt werden. Aufgrund der sekundären, potenziell reversiblen Demenzen, insbesondere bei Pat. unter dem 65. Lebensjahr, spielt hier der neurochemische Ausschluss sekundärer Demenzen eine wichtige Rolle.

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik der Demenzen

Alternative Phospho-Tau-Varianten

Aufgrund der hohen Korrelation phosphorylierter Tau-Varianten, insbesondere p217Tau und p231Tau, mit den neuropathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Krankheit wird deren Einsatz in der Frühdiagnostik diskutiert. In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass sowohl Plasma- als auch Liquor-p217Tau bei der Erkennung der Alzheimer-Pathologie bei Demenz diagnostische Sensitivität und Spezifität von über 80 % erreichen und in Abhängigkeit vom Alter bei Pat. mit leichter kognitiver Störung mit positivem und negativem prädiktivem Wert bis zu über 90 % einhergehen (Khalafi et al. 2024; Therriault et al. 2024). Bezüglich weiterer Details sei auf die S3-Leitlinie „Demenzen“ (AWMF-Nr. 038/013) verwiesen.

α-Synuclein

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

Die Liquor-α-Synuclein-Konzentrationen sind bei diesen Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollen minimal verringert (Eusebi et al. 2017; Lim et al. 2013). Bei allen bisher untersuchten Demenzerkrankungen ist die α-Synuclein-Konzentration ausschließlich bei Prionenkrankheiten erhöht (Llorens et al. 2015, 2017, 2018; Oeckl et al. 2016). Es wird angenommen, dass das Vorhandensein von hohen α-Synuclein-Konzentrationen im Liquor von CJD mit dem massiven synaptischen Schaden zusammenhängt, der bei Prionenerkrankungen auftritt (Ferrer 2002). Bei der diagnostischen Verwendung von α-Synuclein ist zu beachten, dass die α-Synuclein-Konzentration im Blut deutlich höher ist und ein Großteil des α-Synucleins im Liquor aus dem Blut stammt (Oeckl et al. 2016). Ob die gegenwärtig angebotenen α-Synuclein-Assays im niedrigen Konzentrationsbereich auch α-Synuclein messen, ist Stand der Diskussion Zettl et al. 2025.

Zwischen Alter und CSF-α-Synuclein-Werten besteht kein Zusammenhang. Derzeit besteht noch weiterer Forschungsbedarf und die Notwendigkeit, qualitätssichernde Maßnahmen zu etablieren, um z. B. Grenzwerte für diesen Parameter festzulegen. Auch die Wertigkeit der Messung des oligomeren Synucleins und des phosphorylierten Synucleins einschließlich etwaiger Quotienten ist noch nicht abschließend geklärt.

Neurofilamente (NfL, pNfH)

Das Zytoskelett reifer neuronaler Zellen besteht zum großen Teil aus Neurofilamenten. Diese gehören zur Gruppe der Intermediärfilamente Typ IV und kommen in drei Varianten vor: Neurofilament-

Leichtkette (NfL), -Mediumkette (NfM) und -Schwerkette (pNfH). Für diagnostische Zwecke haben sich NfL und pNfH etabliert. Die Neurofilamente sind an verschiedenen neuronalen Vorgängen beteiligt, sie regulieren den axonalen Durchmesser und halten die Zellstruktur der Nervenzellen aufrecht (Lee et al. 1993). Bei einer Schädigung oder einem Untergang der Neuronen werden die Neurofilamente in den Liquor freigesetzt. Pathologische Konzentrationen der NfL wurden bei vielen Pat. mit neurologischen Erkrankungen gegenüber nicht dementen Kontrollen beschrieben. Eine starke Erhöhung wurde allerdings nahezu ausschließlich bei der CJD und ALS gesehen (Steinacker et al. 2016, 2017a). Bei Amyotropher Lateralsklerose wird eine gute Unterscheidung zwischen Erkrankten und verschiedenen Kontrollgruppen erreicht (Lu et al. 2015; Steinacker et al. 2017a). Jedoch wurden erhöhte NfL-Konzentrationen auch bei Pat. mit Hirninfarkt, schubförmig remittierender Multipler Sklerose, Chorea Huntington, Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz und Polyneuropathien nachgewiesen (Constantinescu et al. 2009; Norgren et al. 2003).

Blutbasierte Biomarker

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

Aggregationsassays (PrP RT QuIC, synuclein SAA)

Eine weitere Form von Tests, die sich derzeit in der Entwicklung befindet, nutzt die pathologische Eigenschaft des Proteins, beispielsweise die Fehlfaltung, als Basis für den diagnostischen Assay. Diese Tests stammen aus dem Bereich der Prionenforschung (siehe oben), werden aber nun auch auf andere neurodegenerative Erkrankungen ausgeweitet. Es handelt sich dabei um Aggregationsassays (PrP RT QuIC, real time quacking induced conversion, synSAA, synuclein seeding aggregation assay). Beide Assays untersuchen, im Gegensatz zu den bisherigen Markern im Liquor und im Blut, nicht die abnormalen Konzentrationen, sondern die Eigenschaften von Proteinen. Sie basieren auf dem Prinzip der Fehlfaltung von Proteinen, wie beispielsweise beim Prionprotein, bei dem dieses Prinzip erstmals beschrieben wurde (siehe oben). Neben den Prionenerkrankungen wird diese Methode auch zur Detektion des pathologischen Synukleins angewandt (synSAA). Neben der Diagnostik beim klinischen Syndrom ist der synSAA-Test im Liquor auch in der präsymptomatischen Phase pathologisch (Iranzo et al. 2021; Orrú et al. 2025).

5.2 Amyotrophe Lateralsklerose

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

Neurofilamente (Nf) haben sich in den letzten Jahren zu den robustesten und validesten Biomarkern für Motoneuronenerkrankungen wie die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) entwickelt. Sie erlauben eine frühe Diagnosestellung, eine individuelle Prognoseabschätzung sowie Therapiemonitoring im longitudinalen Verlauf. Aktuell stehen v. a. die Neurofilament-Leichtkette (NfL) und in geringerem Maße die phosphorylierte Neurofilament-Schwerkette (pNfH) als Marker im Liquor und im Serum zur Verfügung.

Basierend auf neuen populationsbasierten und multizentrischen Studien (z. B. ALS Registry Swabia, Witzel et al. 2024), erreicht die NfL-Messung im Serum eine diagnostische Sensitivität von bis zu 85 % und eine Spezifität von ca. 82–88 %, wobei hohe prädiktive Werte insbesondere für rasch progrediente Krankheitsverläufe beobachtet wurden.

Neuere Daten zeigen, dass NfL-Werte bereits präsymptomatisch bei genetisch prädisponierten Trägern/Trägerinnen erhöht sein können (Dorst et al. 2023). Zudem konnte kürzlich demonstriert werden, dass Störungen des Energiemetabolismus solchen Anstiegen vorausgehen. Der diagnostische Nutzen der kombinierten Messung von NfL und pNfH ist limitiert, NfL allein scheint ausreichend.

Mit hochsensitiven Analyseplattformen im unteren pg-Bereich sind mittlerweile präzise Serummessungen möglich, die ähnlich aussagekräftig wie Liquorbestimmungen sind (Verde et al. 2019; Khalil et al. 2024). Standardisierte Referenzbereiche und Harmonisierung der Assays über Labore hinweg bleiben jedoch ein aktuelles Anliegen.

Die Anwendung der Z-Wert-Berechnung (standardisierte altersabhängige Auswertung) verbessert die interindividuelle Vergleichbarkeit und Interpretation erheblich und sollte künftig bei jeder Befundbewertung verwendet werden (Khalil et al. 2024).

Tofersen, ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), wurde inzwischen zur spezifischen Therapie der SOD1-assoziierten ALS zugelassen. In der VALOR-Studie konnte neben einer klinischen Verlangsamung der Progression auch eine deutliche Reduktion der NfL-Konzentrationen nachgewiesen werden, die maßgeblichen Einfluss auf die Zulassung der o. g. ASO-Therapie hatte (Miller et al. 2022).

Welche Laboruntersuchungen werden empfohlen?

Liquorgrundprogramm

Die Liquoruntersuchung ergibt im Grundprogramm in der Regel einen Normalbefund: normale Zellzahl, normale Blut-Liquor-Schrankenfunktion, fehlende humorale Entzündungszeichen. In unseren Untersuchungen fanden sich Liquorauffälligkeiten in 37 % der ALS-Fälle: Eine Gesamteiweißerhöhung bzw. eine Blut-Liquor-Schrankendysfunktion lag in 27 % der Fälle vor, oligoklonale IgG-Banden waren in 3 % isoliert im Liquor und in 7 % systemisch im Blut und im Liquor nachweisbar (Süssmuth et al. 2003; Klose et al. 2023; Klose et al. 2024). Derartige Veränderungen sind überwiegend leicht ausgeprägt und am ehesten als unspezifisch zu werten.

Neurofilamente im Liquor und im Blut

Als Biomarker für neuroaxonale Schädigung wurden erhöhte Konzentrationen von Neurofilamenten im Liquor und im Serum von ALS-Pat. festgestellt und als praxisrelevant beschrieben (Brettschneider et al. 2006b; Lehnert et al. 2014). Hierbei hat die Erhöhung der Neurofilamente sowohl eine diagnostische wie auch eine prognostische Bedeutung (Steinacker et al. 2015; Turner and Gray 2015; Verde et al. 2019; Witzel et al. 2024). Nach aktuellem Stand steigen die Neurofilamente bei der ALS bereits früh in der Erkrankungsphase an, sind unabhängig von der elektrophysiologischen Klassifikation und bleiben dann stabil auf hohem Niveau (Feneberg et al. 2018; Steinacker et al. 2017a; Weydt et al. 2016). Die kombinierte Messung der Neurofilament-Leichtkette (NfL) und der phosphorylierten schweren Kette (pNfH) bietet keinen diagnostischen Vorteil. Die Bestimmung der NfL im Serum

mithilfe der SIMOA-Technologie hat eine ähnlich gute Aussage wie die Bestimmung im Liquor (Verde et al. 2019).

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

Methode: ELISA (Liquor), SIMOA, ELLA, Mesoscale, Fujirebio (Liquor, Serum).

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

Anmerkung: Im Liquor nachweisbare Neurofilamente werden wahrscheinlich zu 100 % im ZNS synthetisiert, sodass die Bildung von Liquor/Serum-Quotienten nicht sinnvoll ist. Im Serum nachweisbare Neurofilamente können zentralen und/oder peripheren Ursprungs sein.

Differenzialdiagnostische Bedeutung

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

Weitere potenzielle Biomarker bei ALS

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

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

Die neue Literatur betont das wachsende Interesse an multiparametrischen Biomarkerprofilen zur Verbesserung der Diagnostik und Prognoseabschätzung (Khalil et al. 2024). Folgende ergänzende Marker wurden untersucht:

- MAP2 (Microtubule-associated protein 2):
Liquormarker für somatodendritische Degeneration, assoziiert mit verkürztem Überleben bei ALS (Verde et al. 2025)
- Retinol-Bindungsprotein 4 (RBP4):
erhöhte Serumwerte als Risikomarker und Prädiktor schlechter Prognose (Rosenbohm et al. 2018)

- Chitotriosidase-1 (CHIT-1):
Mikroglia-Aktivierungsmarker mit diagnostischem Potenzial ähnlich NfL. Aber: Genetischer Polymorphismus kann Messung einschränken (Oeckl et al. 2019).
- Metabolische Marker (Laktat, Energiemetabolismus):
Frühveränderungen bei präsymptomatischen Trägern/Trägerinnen pathogener Mutationen (Dorst et al. 2023)
- Nierenfunktion (Cystatin C):
Einfluss auf NfL-Clearance und unabhängiger Prognosefaktor (Nagel et al. 2023)

5.3 Normaldruckhydrozephalus (NPH)

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

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

In den letzten Jahren wurden verschiedene Untersuchungen zur Relevanz von Degenerationsmarkern in der Differenzialdiagnose gegenüber anderen Erkrankungen mit dem Leitsymptom Demenz und Gangstörung durchgeführt. Hieraus ergeben sich Hinweise, dass bestimmte Marker bei der Differenzierung gegenüber anderen Erkrankungen von Bedeutung sein könnten (s. Tabelle 5.3.1). Obwohl signifikante Unterschiede einzelner Parameter gefunden wurden, erlaubt die Konzentrationsbestimmung bestimmter Proteine aufgrund der großen Streubreite der Werte in den Subgruppen keine sichere Differenzierung der Gruppen anhand von Grenzwerten. Dies gilt insbesondere auch für cNFL, die keine ausreichende diskriminatorische Konzentrationsabweichung im Liquor zeigen (Bridel et al. 2019).

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

Tabelle 5.3.1: Differenzierung von NPH gegenüber anderen Demenzen und Kontrollen

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

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

Welche Parameter sind relevant?

Zur Differenzierung des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus gegenüber anderen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen sind ausschließlich die Ergebnisse der klinischen Untersuchung nach der Druckentlastung relevant. Dabei ist ein Beobachtungszeitraum von 48–72 Stunden, in Einzelfällen bis zu einer Woche notwendig, um den klinischen Erfolg der LP zu beurteilen (Schniepp et al. 2017; Nakajima et al. 2021). In dieser Zeit sollten wiederholt klinische Untersuchungen erfolgen, um den therapeutischen Erfolg der Entlastungspunktion beurteilen zu können. Die qualitativen Testverfahren sind von besonderer Bedeutung zur Abschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit und zeigen sich dabei den quantitativen Verfahren überlegen (Laera et al. 2024).

Zu den diagnostischen Tests zählen der Liquorablassversuch und die kontinuierliche Liquordruckmessung. Biochemische Parameter, die ausreichend zu anderen Differenzialdiagnosen diskriminieren, sind bisher nicht identifiziert (Chen et al. 2017).

Durchführung

Bei hinreichendem klinischem Verdacht und nach Durchführung bildgebender Verfahren sollte eine LP durchgeführt werden (Paulus and Krauss 2018). Der positive prädiktive Wert der LP beträgt 73–100 %, der negative prädiktive Wert 23–42 % (Marmarou et al. 2005). Die Sensitivität des Liquorablassversuchs wird mit 58 % (26–87 %), die Spezifität mit 75 % (33–100 %) in Metaanalysen angegeben (Mihalj et al. 2016).

Für die lumbale Liquordrainage werden die Werte mit 80–100 % bzw. 36–100 % angegeben (Marmarou et al. 2005).

Die Liquorentnahme erfolgt bei dieser Fragestellung mit einer scharfen Nadel. Sie sollte eine diagnostische Liquorprobe berücksichtigen. Dabei sollten die Routineparameter (Zellzahl, Eiweiß, Glukose-Quotient, Laktat) erhoben werden. Die Bestimmung der Degenerationsmarker Tau, Phospho-Tau und Beta-Amyloid sollte erfolgen, eine differenzierte Liquor-Protein-Diagnostik kann abhängig von klinischen Merkmalen erwogen werden (Reiber-Diagramme, OKB, erregerspezifische AIs). In einer Metaanalyse zeigten sich erhöhte Tau- und pTau-Konzentrationen als negative Prädiktoren einer Shuntanlage (Thavarajasingam et al. 2022).

Es sollte eine Menge von 30–50 ml Liquor entnommen werden. Eine klinische Verlaufsbeobachtung vor/nach Entlastungspunktion (z. B. 20 m gehen, wenden, zurückgehen, timed up and go, Neuropsychologie) sollte nach 24 und 48 Stunden erfolgen, in unklaren Fällen auch nach 72 Stunden (Schniepp et al. 2017; Nakajima et al. 2021). Im negativen Fall ist ein NPH mit der Entlastungspunktion nicht auszuschließen (Hebb and Cusimano 2001; Malm et al. 1995; Walchenbach et al. 2002).

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

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

6 Vaskuläre Erkrankungen

6.1 Subarachnoidalblutung (SAB)

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

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

Trotz moderner bildgebender Verfahren kommt der Liquoranalytik in der Diagnostik einer SAB zumindest eine ergänzende Bedeutung zu (Felgenhauer and Beuche 1999; Nagy et al. 2013 (bereits in der 1. Auflage), Petridis et al. 2017; Steinmetz 2012; Tumani et al. 2010; van den Berg et al. 2021). Dies betrifft insbesondere kleinere oder ältere Blutungen mit ggf. atypisch geringer Symptomatik, die im CT nicht erkannt werden (ca. 10–20 % der Fälle), ferner ggf. auch eine Altersabschätzung, wenn mehrere Blutungsereignisse vermutet werden bzw. eine Nachblutung erkannt werden soll. Darüber hinaus hilft die Liquordiagnostik, eine möglichst hohe Ausschlusswahrscheinlichkeit bei nicht erklärbaren Kopfschmerzsyndromen zu erreichen.

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

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

Wegen der hohen Sensitivität eignet sich Ferritin im Liquor zur Ausschlussdiagnostik: Bei einem Cut-off von 15 ng/ml werden ca. 98 % Sensitivität und auch 95 % Spezifität in der Abgrenzung von anderen Kopfschmerzsyndromen bzw. artifiziell blutigem Liquor erreicht (Nagy et al. 2013; Petzold et al. 2011; Tumani et al. 2010). Der Referenzwert variiert leicht, ist abhängig von der verwendeten Methodik (auf Roche-Geräten < 18 ng/ml) und kann im durchführenden Labor leicht überprüft werden. Falsch positive Befunde mit Ferritinkonzentrationen über dem Cut-off sind möglich u. a. bei bakterieller Meningitis, HSV-Enzephalitis sowie Tumorbefall, dagegen spielt die passive Verschleppung von Ferritin bei der artifiziellen Blutkontamination in der Regel kaum eine Rolle bzw. ist in dem Cut-off von 15 ng/ml bereits berücksichtigt, der über der Referenzgrenze von ca. 10 ng/ml im Liquor liegt. Falsch negative Befunde kommen in der Frühphase vereinzelt vor.

Die Liquorzytologie zum Nachweis von Erythro- oder Siderophagen ist der spezifischste, aber weniger sensitive Test zum Nachweis einer echten Blutung in die Liquorräume und dient zur Bestätigung,

Altersabschätzung und Differenzialdiagnose gegenüber Tumorblutungen und hämorrhagischen Entzündungen (Strik and Isenmann 2025; Isenmann 2025).

Diagnostische Bedeutung einschließlich Differenzialdiagnose

Die diagnostische Beurteilung muss dabei einerseits die Möglichkeit einer artifiziell blutigen Punktion mit entsprechender Verfälschung der Befunde sowie andererseits die starke Stadienabhängigkeit der zu erwartenden Liquorveränderungen bei SAB ins Kalkül ziehen.

Tabelle 6.1.1: Zeitlicher Verlauf verschiedener Liquorbefunde nach SAB

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

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

Die Sensitivität insbesondere der zytologischen Befunde und deren Unterscheidbarkeit von einer artifiziellen Blutkontamination sind entscheidend stadienabhängig. Die initiale, überwiegend granulozytäre Reizpleozytose ist nur durch Vergleich mit dem Blutbild sicher von einer lediglich passiven Verschleppung von Leukozyten zu unterscheiden.

Die Erythrophagozytose beginnt mit ortsständigen Monozyten bzw. Makrophagen nach ca. 3–4 h und erreicht nach Einwanderung weiterer Zellen nach 12–24 h ihren Höhepunkt, vereinzelt bei „Phagozytosehemmung“ auch deutlich später. Dies ist zu berücksichtigen, wenn in Ausnahmefällen die Diagnose einer frischen, CT-negativen SAB vom Nachweis dieser Erythrophagozytose ggf. entscheidend abhängt. Meist hat dann jedoch schon der Anstieg des Ferritins im Liquor begonnen.

Mit Abbau des Hämoglobins wird überschüssiges Eisen in seine Speicherformen Ferritin und Hämosiderin überführt, was spätestens nach 3–4 Tagen zu einem zweiten kräftigen Ferritinanstieg sowie dem Auftreten von Siderophagen führt. Insgesamt erweist sich Ferritin als der sensitivste Blutungsmarker (Sensitivität ca. 98 % bei 15 ng/ml; Spezifitätsniveau 95 % in der Abgrenzung gegenüber artifiziellen Blutbeimengungen und anderen Kopfschmerzsyndromen) und ist damit vor allem auch für die Ausschlussdiagnostik geeignet (Nagy et al. 2013; Petzold et al. 2011).

Hämatoidin-(Bilirubin-)Kristalle treten frühestens nach 3 Tagen, gehäuft nach ca. 1 Woche auf. Zu diesem Zeitpunkt ist dann der Erythrozyten- und Granulozytenanteil bereits stark abgefallen; Siderophagen und Ferritinstieg können über die Resorption der Blutung hinaus Wochen bis Monate persistieren. Treten die Kristalle isoliert auf, so ist dies ein Hinweis für eine vor längerer Zeit abgelaufene Blutung. In Kombination mit erneutem Auftreten von Erythrophagen und/oder Hämosiderophagen sind sie jedoch ein Zeichen für eine mehrzeitige oder anhaltende Blutung.

Die differenzialdiagnostische Spezifität, die der Zytologie zukommt, ermöglicht so die Erkennung und Altersabschätzung von Blutungen sowie die Unterscheidung von hämorrhagischen Entzündungen und Tumorblutungen (Strik and Isenmann 2025; Isenmann 2025). Für Letzteres sind im Vergleich zum Blut überproportionale Zellzahlen, entzündliche Zellbilder, die nicht nur passiv aus dem Blut verschleppt sind, sowie ggf. atypische Zellen richtungsweisend. Eine Störung der Schrankenfunktion sowie erhöhtes Laktat bei pathologischem Glukoseverbrauch durch die Erythrozyten sind Begleiterscheinungen, die ebenfalls für eine Blutung typisch sind (Felgenhauer and Beuche 1999; Kluge et al. 2005; Zetzl et al. 2025).

Verlauf und Komplikationen

Verlaufsuntersuchungen aus lumbalem Liquor sind in der Regel entbehrlich, außer bei unklarem Erstbefund zur Differenzialdiagnose, Verdacht auf eine Nachblutung und ggf. einer sekundären Meningitis. Da aber meist eine externe Ventrikeldrainage angelegt wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des damit anfallenden ventrikulären Liquors zum Ausschluss einer Shuntinfektion bzw. Ventrikulitis (wegweisend ist der Zellbefund in Relation zur Blutbeimengung, ggf. IL-6). Ein Zellindex > 2 bei erster Liquorentnahme zeigte eine Sensitivität von 25 % und eine Spezifität von 93,3 % für die Vorhersage einer Ventrikulitis (Zinganell et al. 2022). Weitere typische Komplikationen nach SAB lassen sich im Liquor cerebrospinalis ebenfalls verfolgen. So weisen Pat. mit erneuter Blutung im Krankheitsverlauf höhere Erythrozytenzahlen, eine höhere Gesamtproteinkonzentration im Liquor und einen höheren relativen Anteil an phagozytierenden Zellen, d. h. Monozyten/Makrophagen und Erythro-/Siderophagen, auf als Pat. ohne erneute Blutung (Zinganell et al. 2022). Die Liquorflüssigkeit von Pat., die einen verzögerten Hirninfarkt (delayed cerebral ischemia, DCI) entwickelten (im Median 8 Tage nach Beginn der SAB), wies höhere Erythrozytenzahlen auf und enthielt mehr Leukozyten im Vergleich zu Pat. ohne DCI. Die Leukozytenzahl war bereits zum Zeitpunkt der ersten Liquorentnahme signifikant erhöht und eine Leukozytenzahl > 1000/μl zeigte eine Sensitivität von 62,5 % und eine Spezifität von 80 % für die Vorhersage von DCI (Zinganell et al. 2022). Erhöhte Laktat- und Glukosewerte im Liquor in den ersten 3 Tagen nach einer SAB waren unabhängige Prädiktoren für spätere DCI-bedingte neurologische Beeinträchtigungen (Messina et al. 2023).

Bei unkompliziertem Verlauf findet sich zunächst frisches Blut, ggf. mit einer Reizpleozytose, nach 1–3 Tagen Zeichen einer zunehmenden Abräumreaktion mit zunächst Erythro- und später vor allem Siderophagen, Übergang in ein überwiegend lymphomonozytäres Zellbild und schließlich nach mindestens 1 Woche ein erheblicher Rückgang der Blutbeimengung mit Persistenz von Siderophagen und Hämatoidin-(Bilirubin-)Kristallen. In systematischen longitudinalen Untersuchungen des Liquorroutineprofils ist eine kontinuierliche Abnahme der medianen Erythrozytenzahl im Liquor nach SAB beschrieben (Koopman et al. 2020; Berek et al. 2025; Zinganell et al. 2022). Die Leukozyten und

das Gesamtprotein nahmen in diesen Studien bis zum 6. bzw. 13. Tag zu und danach ab (Koopman et al. 2020; Ziganell et al. 2022). Die geschätzten Abnahmeraten von Erythrozyten, Leukozyten und Gesamtprotein betragen 28, 22 bzw. 6 % pro Tag. Der Zellindex stieg bis zum 13. Tag an und ging danach zurück. Die Granulozyten waren im Median nach 6 Tagen am höchsten, während Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen und Erythro-/Siderophagen ihren Höchststand im Median nach 17 Tagen erreichten (Ziganell et al. 2022). Die geschätzten mittleren Glukosekonzentrationen blieben im Normalbereich (Koopman et al. 2020).

Prognose

Die prognostisch bedeutsame Klassifikation des klinischen Schweregrads erfolgt nach den Skalen von Hunt und Hess (Hunt and Hess 1968) oder der World Federation of Neurological Surgeons ([WFNS], Teasdale and Jennett 1974; Teasdale et al. 1988). Daten aus einer österreichischen Arbeitsgruppe legen nahe, dass einige Routineparameter des Liquor cerebrospinalis auch als prognostische Biomarker genutzt werden können (Berek et al. 2024, 2025; Lindner et al. 2023; Ziganell et al. 2022). Eine geringere Anzahl an Erythrozyten im Liquor zum Zeitpunkt der ersten Liquorentnahme sowie geringere Konzentrationen des Gesamtproteins sollen ein gutes funktionales Outcome prädictieren (Lindner et al. 2023; Berek et al. 2024). Zudem sollen die Zerfallsraten der Erythrozyten (relative prozentuale Abnahme der Anzahl im Vergleich zur Anzahl der Erstpunktion) und des Gesamtproteins ebenfalls mit einem guten funktionalen Outcome (operationalisiert als Modified Rankin Scale Score \leq 2 Monat 3) assoziiert sein. Es werden ein Cut-off von 1180 Erythrozyten/ μ L und ein Gesamtprotein von 127,5 mg/dl in Woche 3 als Prädiktor für ein gutes Outcome nach 3 Monaten beschrieben (Berek et al. 2025), allerdings mit der genannten Einschränkung, dass eine externe Validierung dieses Studienergebnisses noch ausstehend ist und damit in der klinischen Routine aktuell nicht eingesetzt werden sollte.

Fallstricke

Ein makroskopisch nicht blutiger (Erythrozytenzahl $< 1000/\mu$ l) Liquor schließt eine SAB nicht sicher aus; auch hier kann eine kleinere oder ältere Blutung vorliegen. Mit dem Fehlen einer Xanthochromie im Liquorüberstand ist vor allem bei einer frischen Blutung (< 12 h) zu rechnen, ebenso mit einer noch fehlenden Erythrophagozytose; auch der Ferritinanstieg kann in Einzelfällen erst später beginnen. Gelegentlich kann auch der genuine Befund einer SAB von einer artifiziell blutigen Punktion mit dann ungleichmäßiger, meist abfallender Blutbeimengung überlagert sein. Die Liquorzytologie sollte in diesen Fällen immer durchgeführt werden mit dem Hinweis „Verdacht auf SAB“, damit eine zusätzliche Eisenfärbung durchgeführt wird. Der Nachweis von Hämatoïdkristallen ist bis zu 6 Monate nach einer SAB möglich. Im zeitlichen Verlauf ergänzen sich die Methoden Liquorzytologie/Ferritin gut beim Nachweis einer SAB.

Praktische Empfehlungen

- Bei klinischem Verdacht auf eine SAB, jedoch fehlendem Blutnachweis in bildgebenden Verfahren ist eine LP erforderlich.
- In der Notfallsituation sind ein gleichmäßig blutiger Liquor in der 3-Gläser-Probe sowie die Xanthochromie des Liquorüberstands wichtige Kennzeichen, die jedoch auch fehlen können.
- Neben dem üblichen Notfallprogramm im Liquor (Zell- und Erythrozytenzahl, Gesamtprotein, Glukose-Quotient oder Laktat) sollten in jedem Fall eine Liquorzytologie und zumindest in Zweifelsfällen auch eine Ferritinbestimmung durchgeführt werden.
- Der zytologische Nachweis einer Erythrophagozytose (zunächst Erythro-, dann Siderophagen) ist der spezifischste Befund, der auch eine zeitliche Abschätzung ermöglicht, ferner gibt die Zytologie wichtige differenzialdiagnostische Hinweise zu Tumorbloodungen und hämorrhagischen Entzündungen.
- Die hohe Sensitivität des Ferritinanstiegs bei gleichzeitig relativ hoher Spezifität eignet sich vor allem für die Ausschlussdiagnostik.

7 Neoplastische Erkrankungen

7.1 Meningeosis neoplastica

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

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

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

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

Neue Ansätze, durch eine Protein- oder DNA-basierte Diagnostik (Harrer et al. 2025) die Zytologie zu ergänzen oder zu ersetzen, haben sich bislang nicht durchgesetzt. So wurden z. B. Interleukin-10, der Quotient IL-10/IL-6 und CXCL13 als Biomarker für eine Meningeose bei B-Zell-Lymphomen vorgeschlagen. VEGF erwies sich häufig als erhöht bei meningealem Tumorbefall. Das Profil freier Metalloproteasen im Liquor zeigte in einer Pilotstudie eine hohe Sensitivität bei Meningeosis carcinomatosa. Allerdings bedürfen derartige Ergebnisse einer Bestätigung und breiteren Anwendung, um Eingang in die klinische Routine finden zu können.

Welche Parameter sind relevant?

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

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

In besonderen Fällen empfohlen: Immunzytologie, Durchflusszytometrie, Tumormarker.

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

Zellzahl, Zelldifferenzierung

Bei der Meningeosis neoplastica können verschiedene Standardparameter pathologisch verändert sein, wie z. B. Gesamtzellzahl, Gesamteiweiß, Laktat, Ferritin, oligoklonale IgG-Banden (Jacobi et al. 1986; Kolodziej et al. 2014; Moldrich et al. 2010). Jedoch sind Veränderungen unspezifisch und müssen nicht unbedingt nachweisbar sein. Insbesondere schließt auch eine normale Gesamtzellzahl eine Meningeosis neoplastica keineswegs aus. Andererseits sind nur in ca. 4 % der Meningeosen sämtliche Basis-Liquorparameter normwertig (Prommel et al. 2013). Deshalb können Standard-Liquorparameter bei einer Meningeosis neoplastica pathologisch sein, dies ist aber nicht zwingend der Fall und differenzialdiagnostisch nicht wegweisend. Auch oligoklonales IgG kann, muss aber nicht nachweisbar sein. In einer retrospektiven Untersuchung von 113 Pat. zeigten viele Pat. oligoklonale Banden im Liquor (30 % bei soliden Tumoren bzw. 26 % bei hämatologischen Neoplasien), jedoch war bei keinem die MRZ-Reaktion positiv (Bönig et al. 2019). Deshalb bleibt die zytomorphologische Beurteilung die zentrale diagnostische Maßnahme zum Nachweis einer Meningeose (Kluge et al. 2005; Isenmann et al. 2017; Wick et al. 2016; Strik and Isenmann 2024; Isenmann 2025). Bei Karzinomen kann neben Immunfärbungen bereits die Darstellung von Zytokeratinen in der routinemäßigen Papanicolaou-Färbung die Diagnose erhärten (Strik and Isenmann 2025; Isenmann 2025).

Immunphänotypisierung

Immunphänotypisierungen von Liquorzellen sind grundsätzlich sowohl fluoreszenzmikroskopisch oder lichtmikroskopisch nach APAP-Visualisierung vorher gebundener spezifischer Ak als auch vor allem bei Leukozyten und hämatologischen Neoplasien durchflusszytometrisch möglich (Wick 2024).

Während die mikroskopische Immunzytologie vor allem in der Neuropathologie zur Charakterisierung atypischer Zellen angewandt wird (Antigene z. B. CEA, Zytokeratine bei Karzinomen, NSE bei neuroendokrinen Tumoren, HMB 45 bei Melanomen etc. (Wick 2024)) und kaum in Routinelaboren, hat die Durchflusszytometrie vor allem bei hämatologischen Erkrankungen breite Anwendung

gefunden. Dabei können unreife oder aberrante Phänotypen bekannter systemischer Leukämien oder Lymphome nachgewiesen werden.

Besonders hoch ist das Risiko einer Meningeosis bei akuten Leukämien und hochmalignen Lymphomen; wenn bei einer derartigen bekannten Grunderkrankung die Blasten bereits morphologisch eindeutig erkennbar sind (Isenmann 2025), erübrigt sich im Grunde eine weitere Diagnostik.

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

Von besonderer Bedeutung ist die Abklärung unklarer lymphozytärer Liquorpleozytosen zur Unterscheidung von Meningeosis lymphomatosa und lymphozytärer Entzündung (Wick 2024a). Die wichtigste Untersuchung ist das Leichtkettenverhältnis der B-Zellen zum Nachweis der Monoklonalität bei den insgesamt häufigeren B-NHL. Entzündliche Liquores enthalten meist nur wenige B-Zellen; eine Meningeosis bei niedrigmalignen, peripheren T-NHL ist selten.

Eine Zusammenfassung verschiedener Kennzeichen von Lymphomzellen im Liquor gibt Tabelle 7.1.1. (Isenmann et al. 2017; Wick 2020).

Tabelle 7.1.1: Immunologische Erkennungsmerkmale von Lymphomzellen

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

Humorale Marker

In zwei voneinander unabhängigen Studien wurde der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (*vascular endothelial growth factor*) VEGF als sensitiver und spezifischer Parameter bei Meningeosis neoplastica beschrieben (Stockhammer et al. 2000). Das tumorassoziierte Antigen CEA kann bei Auswertung im IgA-Quotientendiagramm bei nachgewiesener lokaler CEA-Synthese einerseits zu einer erhöhten Sensitivität bei der Meningeosis carcinomatosa führen (Jacobi et al. 1986; Moldrich et al. 2010; Wick 2024), andererseits aufgrund seiner hohen Spezifität bei atypischen Zellen unklarer Herkunft die Zuordnung zu einem Karzinom sichern helfen, bei Keimzelltumoren können AFP und β -HCG eingesetzt werden (Hu et al. 2016). Andere Tumormarker sind nicht ausreichend validiert oder im Falle von Beta-2-Mikroglobulin wegen mangelnder Spezifität nicht zur Unterscheidung von lymphozytären Entzündungen geeignet (Wick 2005b). Mit CXCL13 im Liquor steht ein weiterer humoraler Marker für die Differenzierung einer ZNS-Beteiligung bei einem Lymphom zur Verfügung (Mabray et al. 2016; Rubenstein et al. 2013; van Westrhenen et al. 2018). In einer Kohorte von 43 ZNS-

Lymphom-Pat. berichteten die Autorinnen/Autoren für erhöhte Liquor-CXCL13 (Cut-off > 103 pg/ml) eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 91 %, verglichen mit 44 Kontrollpat. mit anderen Hirntumoren oder tumefaktiven Läsionen bei demyelinisierenden Erkrankungen (Mabray et al. 2016).

Liquorbefunde als prognostische Parameter

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

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

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

Bei Ansprechen auf die Therapie ist eine Normalisierung von Gesamtzellzahl, Eiweiß und Laktat möglich. Eine komplette Sanierung von malignen Zellen ist eher bei hämatologischen Grunderkrankungen zu erwarten. Bei Karzinomen ist eine komplette zytologische Remission selten. Vielmehr bleiben selbst bei vergleichsweise günstigen Verläufen von über einem Jahr häufig vereinzelte Tumorzellen im Liquor nachweisbar. Im Falle erhöhter Tumormarker wie CEA, Beta-2-Mikroglobulin oder Beta-Glucuronidase bei Diagnosestellung können diese als Verlaufsparemeter hilfreich sein, wenngleich sich die Bestimmung im Verlauf nicht durchgesetzt hat (Twijnstra et al. 1989).

Unter modernen Immuntherapien, insbesondere Checkpoint-Inhibitoren (wie Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-CTLA-4), können autoimmune Reaktionen im Liquor auftreten. Neben T-Zell-vermittelten Mechanismen können auch B-Zell-Aktivierung und Antikörperbildung eine zentrale Rolle spielen. Typische Liquorbefunde bei immunvermittelten Nebenwirkungen (immune-related adverse events, irAEs) sind Pleozytose, erhöhte Proteinkonzentration, intrathekale Immunglobulin-Synthese und das Auftreten neuronaler Autoantikörper (z. B. anti-Hu, anti-Ma2, anti-GAD, anti-NMDAR) (Farina et al. 2024; Marini et al. 2021; Nersesjan et al. 2021; Valencia-Sanchez et al. 2023; Willis et al. 2025).

Neuere Studien zeigen, dass CXCL13 als Chemokin im Liquor ein sensitiver Marker für B-Zell-Aktivierung und intrathekale Immunreaktion bei ICI-assoziierten neurologischen irAEs sein kann. Auch erhöhte Liquorwerte von IL-6, IL-10 und sIL-2R deuten auf eine aktivierte T-Zell- und Zytokin-vermittelte Pathogenese hin (Mizukami et al. 2022; Otto et al. 2024; Vogrig et al. 2025). Die

Autoantikörperprofile sind heterogen und können sowohl klassische paraneoplastische Antikörper als auch neuartige Reaktivitäten umfassen. Die Pathogenese umfasst Antigenmimikry, Zytokindysregulation und gestörte Immunhomöostase (Dhodapkar et al. 2023; Mizukami et al. 2022; Otto et al. 2024).

Fallstricke

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

Zytomorphologische Differenzialdiagnosen der Meningeose mit potenziell falsch positiven Befunden beinhalten Veränderungen bei lymphozytären Meningitiden (Perske et al. 2010) wie auch Fehlbeurteilungen von Knorpelzellen, Siderophagen, Knochenmarkskontamination, mehrkernigen Riesenzellen oder „Siegelringzellen“ (rein morphologische Beschreibung; Vorkommen entweder als maligne Zellen v. a. bei Adenokarzinomen z. B. des Magens oder Ovars – andererseits können auch Makrophagen einen Siegelring-Aspekt zeigen) (Strik and Isenmann 2025).

Falsch negative Befunde können durch schlechte Zellpräparation, mangelnde Erfahrung des Untersuchenden oder auch durch eine Lokalisation unter der Schädelkalotte bedingt sein, die sich noch nicht nach lumbal ausgebreitet hat.

Im Zweifelsfall sind auch hier wiederholte Punktionen, ggf. mit Zellpräparation aus größeren Volumina (z. B. 5–15 ml), erforderlich.

Aktuelle Entwicklungen in der Liquordiagnostik bei Meningeosis neoplastica

Die Bestimmung von niedrigen Konzentrationen von Interleukin-10 war in einer Studie nicht geeignet zum Ausschluss einer Meningeosis lymphomatosa (Costopoulos et al. 2018). Dagegen erwiesen sich hohe IL-10-Konzentrationen und der Quotient IL-10/IL-6 als hinweisend auf aggressivere Lymphomarten wie z. B. diffus-großzellige B-Zell-Lymphome. Eine weitere Studie fand erhöhte Konzentrationen von VEGF im Liquor von Pat. mit Meningeosis neoplastica (Stockhammer et al. 2000). Spezifische Profile freier Metalloproteasen im Liquor, detektiert mit dem *proteolytic matrix activity assay* (Prama), waren in einer Pilotstudie mit einer Meningeosis neoplastica assoziiert. Bei Ansprechen auf eine intrathekale Chemotherapie verringerte sich die Nachweisbarkeit, sodass eine Nutzung zur Diagnostik und Therapiekontrolle möglich erscheint (Conrad et al. 2017). Keine dieser Methoden hat allerdings bislang Eingang in die allgemeine klinische Routine gefunden, sie sollten in weiteren Studien evaluiert werden.

Neue, hochsensitive Detektionsmethoden wie die Analyse zirkulierender Tumor-DNA im Liquor mit NGS können ergänzende Informationen zu Artdiagnosen und therapeutischen Targets liefern (Di et al. 2023; Guo et al. 2022).

8 Psychiatrische Erkrankungen

Kurze Zusammenfassung

Aufgrund von phänotypischen Symptomen werden in der Psychiatrie Diagnosen gestellt. Zu bedenken ist jedoch, dass psychische Symptome durchaus auch durch Stoffwechselveränderungen, akute und chronische Entzündungen, Tumoren und andere Ursachen erzeugt werden können.

Somit sollte bei erstmaligem Auftreten von affektiven, schizophrenen und wahnhaften Störungen eine diagnostische Lumbalpunktion erfolgen. Die Liquoranalytik gehört zum diagnostischen Programm und dient der differenzialdiagnostischen Abgrenzung psychiatrischer Symptome von entzündlichen und anderen spezifischen Ursachen. Allein aufgrund der klinischen Symptomatik und anderer diagnostischer Verfahren ist dies nicht immer ausreichend möglich. Dies gilt auch bei Abwesenheit von neurologischen Symptomen.

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen: Wenn eine Punktion durchgeführt wird, sollte zumindest immer das Liquorgrundprogramm durchgeführt werden. Dazu gehören Zellzahl, Erythrozytenzahl, Liquorzytologie, Gesamtprotein, Auswertung der Quotienten Albumin, IgG, IgA und IgM im Quotientendiagramm, die oligoklonalen Banden, L-Laktat im Liquor (und/oder Liquor/Serum-Glukose-Quotient). Die Befunde sind im integrierten Gesamtbefund mit entsprechender Interpretation darzustellen.

In besonderen Fällen empfohlen: Abhängig von der Symptomatik und den Befunden des Grundprogramms sind weitere Liquoruntersuchungen durchzuführen. Dazu gehören die Bestimmung von spezifischen Antikörpern (zum Nachweis akuter Erkrankungen und zum Nachweis einer polyspezifischen Immunreaktion), Ferritin, IL-6, Autoantikörpern, Demenz- und Destruktionsmarkern.

Nicht selten werden bei affektiven und schizophreniformen Symptomen überraschende Liquoregebnisse gefunden, die ergänzende Therapien und Diagnosen erforderlich machen. Auf der anderen Seite sind jedoch auch die Analyseergebnisse des Liquorgrundprogramms bei den psychiatrischen Diagnosen zu einem großen Prozentsatz nicht normal.

Diagnostische Bedeutung

Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß, Albumin-Quotient, qualitativer und quantitativer Nachweis einer Ig-Synthese

Bei 30–40 % der Pat. mit Major Depression, bipolarer Störung oder Schizophrenie werden pathologische Liquorbefunde erhoben, ohne dass es Hinweise auf eine weitere Erkrankung gibt. Überwiegend handelt es sich dabei um Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörungen. Weniger häufig werden eine intrathekale Immunglobulin-Synthese oder Zellzahlerhöhungen nachgewiesen (Samuelson et al. 1994; Brettschneider et al. 2005; Endres et al. 2016; Bechter et al. 2010; Meixensberger et al. 2020; Rattay et al. 2021; Uhr 2025).

Die Ursachen für diese insgesamt moderaten, aber pathologischen Liquorveränderungen sind nicht bekannt und Gegenstand weiterer Forschungsaktivitäten. Für die Erklärung eines erhöhten Albumin-

Quotienten muss hier vor allem an eine Veränderung der Liquorproduktionsrate im Plexus und an einen verminderten Liquorfluss gedacht werden. Insgesamt sprechen somit moderate Störungen der Schrankenfunktion nicht gegen die Diagnosen einer Schizophrenie, Depression oder bipolaren Störung.

Die Gruppe der Pat., die eine Zellzahlerhöhung und/oder eine intrathekale Immunglobulin-Synthese (oligoklonales IgG, intrathekale Antikörpersynthese) haben, bedarf einer besonderen Betrachtungsweise. Bei intrathekalen Immunglobulin-Synthesen bei psychiatrischen Pat. ist immer auch differenzialdiagnostisch an eine Multiple Sklerose oder andere chronisch entzündliche Prozesse des ZNS zu denken. Auch Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung des ZNS können zu oligoklonalem IgG im Liquor führen. Milde Verläufe von akut entzündlichen Prozessen im ZNS mit psychiatrischer Symptomatik sind möglich. Grundsätzlich gelten auch hier die Optionen für die Interpretation einer humoralen Immunreaktion im ZNS: akut, chronisch oder alte Narbe.

Des Weiteren sollte beim Erstauftreten von psychiatrischen Symptomen immer auch an Autoimmunenzephalitiden gedacht werden, insbesondere wenn eine Zellzahlerhöhung oder eine intrathekale Immunglobulin-Produktion vorliegt.

Weiter spricht für eine Autoimmunenzephalitis das Vorliegen von sogenannten Red Flags. Dazu gehören der akute oder perakute Beginn einer ersten psychotischen Episode, atypisches Alter oder andere Autoimmun-Vorerkrankungen, eine rapide Progression und Intoleranz auf Antipsychotika. Atypisch polymorph psychotische Symptome, Katatonie, Dyskinesie, Sprachstörungen, epileptische Anfälle, unerklärte Kopfschmerzen und Fieber, neue fokal-neurologische Defizite sowie komorbide Tumorerkrankung sind wichtige Alarmzeichen.

Eine Liquoruntersuchung sollte aus oben genannten Gründen grundsätzlich Teil einer psychiatrischen Differenzialdiagnose sein.

9 Sonstiges

9.1 Liquorfistel

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

Zum qualitativen Nachweis, dass es sich bei einer wässrigen Probe um Liquor handelt, werden vor allem die liquoreigenen Proteine Beta-Trace-Protein und Beta-2-Transferrin herangezogen. Die Bestimmung von Glukose in einer wässrigen Probe hat keine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität für den Nachweis einer Liquorfistel und gilt daher als obsolet (Mantur et al. 2011).

Welche Parameter sind relevant?

Beta-Trace-Protein

Beta-2-Transferrin

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

Ob es sich bei einer wässrigen Flüssigkeit, die z. B. aus Nase, Ohr, einer Wunde oder Verletzung austritt, um Liquor handelt oder nicht, ist von besonderer Bedeutung, da ein unentdecktes Liquorleck in bis zu 20 % der Fälle zu einer bakteriellen Meningitis mit einer Letalität von 33 % führen kann (Daudia et al. 2007). Bei der Diagnostik wird zwischen Verfahren unterschieden, die qualitativ Liquor nachweisen, und solchen, die das Liquorleck lokalisieren. Beim qualitativen Nachweis von Liquor macht man sich zunutze, dass einige Proteine im Liquor in wesentlich höherer Konzentration vorkommen als in anderen Körperflüssigkeiten, zum Beispiel im Serum. Zu diesen sogenannten liquoreigenen Proteinen gehören neben Beta-Trace-Protein, auch Prostaglandin-Synthase D genannt, Beta-2-Transferrin, Cystatin C und Transthyretin. Der Nachweis dieser Proteine oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts belegt die Anwesenheit von Liquor in der untersuchten Probe. Neben dem qualitativen Nachweis von Liquor spielt dann im nächsten Schritt die Lokalisation des Liquorlecks eine zentrale Rolle bei der Therapieplanung, zu der verschiedene bildgebende diagnostische Verfahren eingesetzt werden wie Dünnschicht-CT der Schädelbasis, MRT, Zisternographie, endoskopische Verfahren mit und ohne intrathekale Verabreichung von Fluoreszin (Borsetto et al. 2017; Vimala et al. 2016). An dieser Stelle sei auch auf die AWMF-Leitlinie 039/093 „Radiologische Diagnostik im Kopf-Hals-Bereich“ verwiesen. Zum Vorgehen bei iatrogenen Liquorfisteln nach LP oder Spinalanästhesie nimmt die AWMF-Leitlinie 030/113 „Diagnostik und Therapie des postpunktionellen und spontanen Liquorunterdruck-Syndroms“ Stellung.

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

Kürzlich wurde ein Lateral Flow Immunoassay für Beta-Trace-Protein als Bedside-Test (POC) entwickelt, der innerhalb weniger Minuten ohne Laborequipment eine Aussage darüber treffen kann, ob eine Liquorfistel vorliegt oder nicht. In 14 % der Fälle kann bei der vorgeschlagenen 3-Bereiche-Analyse keine Aussage getroffen werden, sodass dann weitere laborgestützte Analysen erfolgen müssen (Bradbury et al. 2020).

Transferrin kommt im Serum und im Liquor in unterschiedlichen Isoformen vor, sodass eine Bestimmung des Gesamtproteins nicht für die Diagnose einer Liquorfistel geeignet ist. Während im

Liquor Beta-1- und Beta-2-Transferrin in annähernd gleicher Konzentration vorkommen, findet sich im Serum überwiegend Beta-1-Transferrin. Mithilfe von Gelelektrophorese und Immunoblot-Technik werden die unterschiedlichen Isoformen des Transferrins aufgetrennt und sichtbar gemacht. Das Verfahren ist zeitaufwendig und kann nur qualitativ ausgewertet werden. 2 µl Probe reichen für die Untersuchung aus. Schwierigkeiten in der Abgrenzung gibt es, wenn Speichel in der zu untersuchenden Probe enthalten ist, da auch Speichel nachweislich Beta-2-Transferrin enthält. Auch Blutkontaminationen in geringer Konzentration (mehr als 1 %) machen die Detektion der typischen Liquorbanden unmöglich (Görögh et al. 2005). Das ist im Falle posttraumatischer oder postoperativer Proben oft ein limitierendes Hindernis. Es sollte gleichzeitig immer Serum des/der Pat. im gleichen Ansatz untersucht werden. Das β -2-Transferrin ist die Asialo-Isoform des Transferrins, die im Liquor sowie in Amnion- und Synovialflüssigkeit vorkommt. Durch die gleichzeitige Abnahme eines Serum-Röhrchens lassen sich systemische β -2-Transferrin-Erhöhungen ausschließen, die bei Zirrhose alkoholischer, aber auch nicht alkoholischer Ursache vorkommen und auch genetisch bedingt sein können (Warnecke et al. 2004; Wengen et al. 2000).

Cystatin C und Transthyretin als weitere liquoreigene Proteine eignen sich methodisch bedingt weniger für die Diagnostik eines Liquorlecks.

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

Eine Normalisierung der Werte von Beta-Trace-Protein und Beta-2-Transferrin zeigt einen erfolgreichen Verschluss des Liquorlecks an. Ein Rezidiv oder ein unvollständiger Verschluss der Liquorfistel führt zu persistierend erhöhten Werten von Beta-Trace-Protein und Beta-2-Transferrin im Sekret.

Fallstricke

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

Daneben enthalten bestimmte Körperflüssigkeiten ähnlich hohe Konzentrationen von Beta-Trace wie Liquor. Dazu gehören die Peri- und Endolymph des Innenohrs (Michel et al. 2005). Auch in anderen Körperflüssigkeiten wurde Beta-Trace nachgewiesen, so z. B. im Aszites und im Pleuraerguss (Dietzel et al. 2012). Daher sollte die Diagnose einer spinalen Liquorfistel nicht allein auf einem Beta-Trace-Nachweis beruhen, sondern durch komplementäre Verfahren bestätigt werden.

Ausblick

An der Vereinfachung der Bestimmung von Beta-2-Transferrin durch Oxidation oder enzymatische Generierung von Aldehydgruppen des im Serum vorkommenden Sialo-Transferrins,

Mikromagnetisierung und magnetische Trennung vom Asialo-Transferrin im Liquor wird gearbeitet (Kwon et al. 2015).

Tabelle 9.1.1: Übersichtstabelle

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

9.2 Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)/Pseudotumor cerebri

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

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

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

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

Welche Parameter sind relevant?

Die standardisierte Untersuchung des Liquors sollte folgende Parameter umfassen:

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

Die Bestimmung der Liquorroutineparameter erfolgt zum Ausschluss einer symptomatischen Ursache. Die Diagnose einer IIH setzt unauffällige biochemische und zytologische Parameter voraus, ausgenommen sind zum Eröffnungsdruck invers korrelierende Gesamtproteinveränderungen (Berezovsky et al. 2017) und korrespondierende Veränderungen des Albumin-Quotienten.

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

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

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

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

BMI < 30: > 200 mmH₂O

BMI > 30: > 250 mmH₂O

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

Diagnostische Bedeutung (inkl. DD, Prognose)

In einer prospektiven Untersuchung an 354 Erwachsenen mit neurologischen Krankheitsbildern (ausgeschlossen waren Pat. mit Erkrankungen, die mit einem erhöhten (Papillenödem, Kopfschmerz, Tinnitus, zerebrale Raumforderung) oder erniedrigten (Kopfschmerz) intrakraniellen Druck verbunden sind), fand sich ein medianer ED von 170 mmH₂O (Bereich: 90–280 mmH₂O). Die Perzentilenwerte betragen: 2,5 Perzentile: 100 mmH₂O; 97,5 Perzentile: 250 mmH₂O. Die Untersuchungen erfolgten mit 20- und 22-Gauge-Quincke-Nadeln (Whiteley et al. 2006) (siehe Tabelle 9.2.1). Die Korrelation des Liquordrucks mit dem BMI ist umstritten (Corbett and Mehta 1983; Friedman et al. 2014; Whiteley et al. 2006), es besteht kein Zusammenhang mit dem Alter oder Geschlecht (Whiteley et al. 2006). Innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls finden sich erhebliche Überschneidungen des ED innerhalb der 4 BMI-Klassen. Diese Ergebnisse bestätigen sich in anderen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Liquordruck.

Der Proteingehalt des Liquors korreliert invers mit dem gemessenen Eröffnungsdruck (Berezovsky et al. 2017). Bei Pat. mit IIH finden sich Erhöhungen des Aquaporin-4 und Leptin, nicht jedoch des

Aquaporin-1 und Retinol binding Protein 4 (Ball et al. 2009; Doppler et al. 2016). Die Ergebnisse sind bisher nicht repliziert, eine Hochregulation des Aquaporin-4-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (Kerty et al. 2013).

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

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

Zu den hochregulierten Proteinen zählen: sterol regulatory element-binding protein 1, zinc-alpha-2-glycoprotein, immunoglobulin heavy constant alpha 1 [IGHA1], alpha-1-antitrypsin [SERPINA1], serotransferrin, haptoglobin, zu den erniedrigten: hemopexin, angiotensinogen, vitamin-D-binding protein, transthyretin (Brettschneider et al. 2011).

Tabelle 9.2.1: Liquordruckbefunde in Abhängigkeit von LP-Nadeldurchmesser

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

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

Neurofilamente (NFL) als Ausdruck eines frühen axonalen Schadens sind im Liquor bei Pat. mit neu diagnostizierter IIH erhöht und mit dem Eröffnungsdruck, dem Ausmaß des Papillenödems und der Gesichtsfelddefekte assoziiert. Damit sind sie möglicherweise ein Parameter für die Erkrankungsschwere (Svart et al. 2024; Knoche et al. 2023). Eine weitere Studie berichtete erhöhte NFL-Werte im Liquor, welche mit dem Eröffnungsdruck bei Pat. mit IIH assoziiert waren, jedoch nicht im Serum. Die Autorinnen/Autoren folgern daraus, dass pathogenetisch eine druckabhängige Liquorabflussstörung eine wesentliche Rolle spielen muss (Engel et al. 2023).

Bedeutung bei Verlaufskontrollen

Die Liquorentnahme führt zu einem symptomatischen moderaten Effekt auf ophthalmologische Outcomes, aber nicht auf die Kopfschmerzstärke. Eine therapeutische LP sollte daher auf selektierte Pat. beschränkt bleiben, z. B. bei Schwangerschaft oder Unverträglichkeit der Standardmedikation (Zaic et al. 2024).

Wiederholte Punktionen aus therapeutischen Erwägungen werden zudem von den Pat. meist nicht toleriert, der Effekt ist in Studien nicht untersucht. Verlaufskontrollen der Liquordruckmessung unter Therapie sind sinnvoll, wenn augenärztliche Untersuchungen auf Therapieresistenz oder Rezidive hinweisen.

Fallstricke

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

10 Versorgungskoordination

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

11 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mithilfe des AWMF-Portals „Interessenerklärungen online“ zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben vollständig ausgefüllt bei der Koordination bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen der Mitwirkenden auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch Hayrettin Tumanı (HT) und Hela-F. Petereit (HP), deren Interessen wurden von den COI-Beauftragten der DGN-Steuergruppe Leitlinien bewertet.

Da der Koordinator der Leitlinie (HT) moderate COIs angegeben hat, wurde eine zweite Koordinatorin ohne COIs (HP) gewählt.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden bewertet: einzelne Vorträge, finanziert von der Industrie bei führendem Produktbezug; von der Industrie finanzierte Autorentätigkeit bei führendem Produktbezug, sonst bestand kein IK (Relevanzkriterium). Konsequenz: neben einer Limitierung der Leitungsfunktionen keine weitere Einschränkung.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden bewertet: Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/als Gutachter: bei jeglichem Produktbezug; Managementverantwortung industriefinanzierter Studien: industriefinanzierte Studien mit persönlichem Mittelzufluss oder Entscheidungsverfügung über die der Institution zugeflossenen Mittel. Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung: bei führendem Produktbezug und persönlichem

Mittelzufluss. Regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen: bei führendem Produktbezug und persönlichem Mittelzufluss. Aktienbesitz einzelner Firmen: bei jeglichem Produktbezug.

Konsequenz: wie bei *gering* sowie Stimmenthaltung und keine Abstimmung bei den thematisch relevanten Empfehlungen.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden bewertet: Eigentümerinteressen; Arbeitsverhältnis bei der Industrie, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: wie bei *gering* und *moderat* sowie: Hohe Interessen führten neben dem Ausschluss von Leitungsfunktionen insgesamt (Koordination) und für die thematisch befasste AG (Leitung) zum Ausschluss an thematisch relevanten Beratungen und zu keiner Abstimmung.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

12 Finanzierung der Leitlinie

Es erfolgte keine finanzielle Unterstützung bei der Leitlinienentwicklung.

13 Methodik der Leitlinienentwicklung und Verabschiedung

Die Leitlinie entstand im modifizierten Delphi-Verfahren via E-Mail-Umlaufverfahren.

Beteiligte Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN), Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) und Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Die Auswahl der wissenschaftlichen Belege erfolgte anhand einer Medline-Recherche.

Diese Leitlinie ist von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie von den Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

14 Spezielle Abkürzungen

| | |
|-------|---|
| ABM: | Ambulant erworbene bakterielle Meningitis |
| AE: | Autoimmunenzephalitis |
| AGNA: | Anti-glial nuclear antibody |
| AI: | Antikörperindex |
| AIDS: | Erworbene Immunschwäche |
| ALS: | Amyotrophe Lateralsklerose |

| | |
|-----------|---|
| AMPAR: | α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure-Rezeptor |
| ANNA: | Anti-neuronale nukleäre Antikörper |
| APAP: | Alkalische Phosphatase/anti-alkalischer Phosphatase-Komplex |
| AQP4: | Aquaporin-4 |
| BMI: | Body-Mass-Index |
| CASPR2: | Contactin-associated protein-like 2 |
| CBA: | Cell-based assay, zellbasiertes Testsystem |
| CBD: | Kortikobasale Degeneration |
| cCT: | craniale Computertomographie |
| CD: | Cluster of differentiation |
| CEA: | Carcinoembryonales Antigen |
| CIDP: | Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie |
| CJD: | Creutzfeldt-Jakob-Krankheit |
| cMRT: | craniale Kernspintomographie |
| CRMP5: | Collapsing-response mediator protein 5 |
| CSF: | Cerebrospinal fluid, Liquor |
| CXCL13: | Chemokin-Ligand 13 |
| DLB: | Lewy-Körperchen-Demenz |
| DNA, DNS: | Desoxyribonukleinsäure |
| DNER: | Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor |
| DPPX: | Dipeptidyl peptidase-like protein 6 |
| dTAH: | duale Thrombozytenaggregationshemmung |
| ED: | Eröffnungsdruck |
| ELISA: | Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| EM: | Enzephalomyelitis |
| FTA-abs: | Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest |
| FTD: | Frontotemporale Demenz |
| GABAR: | Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptor |
| GAD: | Glutamat-Decarboxylase |

| | |
|-------------|--|
| GBS: | Guillain-Barré-Syndrom |
| GFAP: | Saures fibrilläres Gliaprotein |
| GlyR: | Glycin-Rezeptor |
| HEK: | Human Embryonic Kidney Cells |
| HIV: | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HMB-45: | Human Melanoma Black, Antikörper gegen Melanom-Zellen |
| HSV: | Herpes-simplex-Virus |
| IEF: | Isoelektrische Fokussierung |
| IB: | Immunoblot |
| ICB: | Intrazerebrale Blutung |
| IgG (A, M): | Immunglobulin der Klasse G (A, M) |
| IgLON5: | Ig-like domain-containing protein 5 |
| ICH: | Immunhistochemie |
| IIF: | Immunfluoreszenz |
| IIH: | Idiopathische intrakranielle Hypertension |
| IL: | Interleukin |
| IPS: | Idiopathisches Parkinson-Syndrom |
| IRIS: | Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome |
| JCV: | John-Cunningham-Virus |
| KFLC: | kappa free light chain, freie Leichtketten vom Typ Kappa |
| LETM: | longitudinale extensive transverse Myelitis |
| LGL1: | Leucine-rich, glioma inactivated 1 |
| LP: | Lumbalpunktion, Liquorraumpunktion |
| MCI: | mildes kognitives Defizit |
| MOG: | Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein |
| MRT: | Magnetresonanztomographie |
| MRZ: | Masern-Röteln-Zoster-Virus-Reaktion |
| MS: | Multiple Sklerose |
| MSA: | Multisystematrophie |

| | |
|--------|---|
| mTBI: | leichtes Schädel-Hirn-Trauma (<i>mild traumatic brain injury</i>) |
| NAT: | Nukleinsäureamplifikationstechnik |
| NfH: | Neurofilament-Schwerketten |
| NfL: | Neurofilament-Leichtketten |
| NHL: | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NMDAR: | N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor |
| NMOSD: | Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen |
| NOAK: | neue orale Antikoagulanzen |
| NPH: | Normaldruckhydrozephalus |
| NSE: | neuronenspezifische Enolase |
| OKB: | oligoklonale Banden |
| ON: | Optikusneuritis |
| PCA: | Purkinje-Zell-Antikörper |
| PCR: | Polymerasekettenreaktion |
| PERM: | Progressive Enzephalomyelitis mit Rigor und Myoklonus |
| PET: | Positronenemissionstomographie |
| PML: | progressive multifokale Leukenzephalopathie |
| pNfH: | phosphorylierte Neurofilament-Schwerketten |
| PNP: | Polyneuropathie |
| PNS: | paraneoplastisches Syndrom |
| PPA: | primär progressive Aphasie |
| PRES: | posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom |
| PRP: | Prionprotein |
| PSP: | Progressive supranukleäre Blickparese |
| PTT: | partielle Thromboplastinzeit |
| RIA: | Radioimmunoassay |
| SAB: | Subarachnoidalblutung |
| SAE: | Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie |
| SIMOA: | single molecule array |

| | |
|-------|--|
| SPMS: | sekundär progrediente MS |
| TAH: | Thrombozytenaggregationshemmer |
| TGF: | Transforming growth factor |
| TNF: | Tumor necrosis factor |
| TPHA: | Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Assay |
| VDRL: | veneral disease reasearch laboratory |
| VEGF: | vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor |
| VGCC: | voltage-gated calcium channel, spannungsabhängige Kalziumkanäle |
| VGKC: | voltage-gated potassium channel, spannungsabhängige Kaliumkanäle |
| VZV: | Varizella-Zoster-Virus |
| ZNS: | Zentralnervensystem |

15 Literatur

1. Abdelhak A, Bachhuber F, Ning K, Benkert P, John Boscardin W, Maleska Maceski A, et al. Blood biomarkers for predicting disability worsening in progressive multiple sclerosis: a multinational, individual participant-level analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025 Nov;96(11):1046–52.
2. Ayroza Galvão Ribeiro Gomes AB, Kulsvehagen L, Lipps P, Cagol A, Cerdá-Fuertes N, Neziraj T, et al. Immunoglobulin A Antibodies Against Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein in a Subgroup of Patients With Central Nervous System Demyelination. *JAMA Neurol*. 2023 Sept 1;80(9):989–95.
3. Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, Yue JK, D’Anna L, Huss A, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2022 Mar 3;18(3):158–72.
4. Abel, A.S., Brace, J.R., McKinney, A.M., Friedman, D.I., Smith, S.D., Westesson, P.L., Nascene, D., Ott, F., and Lee, M.S. Effect of patient positioning on cerebrospinal fluid opening pressure. *J. Neuro-Ophthalmology* 2014; 34(3):218-22
5. Abro, A.H., Abdou, A.S., Ustadi, A.M., Saleh, A.A., Younis, N.J., and Doleh, W.F. CSF lactate level: a useful diagnostic tool to differentiate acute bacterial and viral meningitis. *J. Pak. Med. Assoc.* 2009; 59: 508–511
6. Abu-Rumeileh, S., Abdelhak, A., Foschi, M., Tumani, H., Otto, M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021 Apr;268(4):1133-1170. doi: 10.1007/s00415-020-10124-x. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32840686; PMCID: PMC7445716.
7. Afzal, M.A., Osterhaus, A.D.M.E., Cosby, S.L., Jin, L., Beeler, J., Takeuchi, K., and Kawashima, H. Comparative evaluation of measles virus-specific RT-PCR methods through an international collaborative study. *J. Med. Virol.* 2003; 70: 171–176
8. Aguero-Rosenfeld, M.E., Wang, G., Schwartz, I., and Wormser, G.P. Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18: 484–509
9. Akkaya, O., Guvenc, H., Yuksekkaya, S., Opus, A., Guzelant, A., Kaya, M., Kurtoglu, M., and Kaya, N. Real-time PCR Detection of the Most Common Bacteria and Viruses Causing Meningitis. *Clin. Lab.* 2017; 63: 827–832
10. Al-Hakem, H., Doets, A.Y., Stino, A.M., et al. CSF Findings in Relation to Clinical Characteristics, Subtype, and Disease Course in Patients With Guillain-Barré Syndrome [published correction appears in *Neurology*. 2023 Sep 26;101(13):592. doi: 10.1212/WNL.0000000000207874.]. *Neurology*. 2023;100(23):e2386-e2397. doi:10.1212/WNL.0000000000207282
11. Alcolea D, Beeri MS, Rojas JC, Gardner RC, Lleó A. Blood Biomarkers in Neurodegenerative Diseases. *Neurology*. 2023 Jul 25;101(4):172–80.
12. Alexander, E.L., Lijewski, J.E., Jerdan, M.S., Alexander, G.E. Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjögren’s syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1223–1231.

13. Almeida, S.M. de Cerebrospinal fluid analysis in the HIV infection and compartmentalization of HIV in the central nervous system. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2015; 73: 624–629
14. Altiokka-Uzun, G., Tüzün, E., Ekizoğlu, E., Ulusoy, C., Yentür, S., Kürtüncü, M., Saruhan-Direskeneli, G., and Baykan, B. Oligoclonal bands and increased cytokine levels in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2015; 35: 1153–1161
15. Andersson, M., Alvarez-Cermeño, J., Bernardi, G., Cogato, I., Fredman, P., Frederiksen, J., Fredrikson, S., Gallo, P., Grimaldi, L.M., and Grønning, M. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 897–902
16. Annunziata, P., De Santi, L., Di Rezze, S., Millefiorini, E., Capello, E., Mancardi, G., De Riz, M., Scarpini, E., Vecchio, R., Patti, F. Clinical features of Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2011 Aug;124(2):109-14. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01428.x. Epub 2010 Aug 31. PMID: 20809902.
17. Arda, B., Sipahi, O.R., Atalay, S., and Ulusoy, S. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Med. Princ. Pract.* 2008; 17: 76–79
18. Aringer M et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9): 1400–1412. doi: 10.1002/art.40930
19. Arino, H., Gresa-Arribas, N., Blanco, Y., Martinez-Hernandez, E., Sabater, L., Petit-Pedrol, M., Rouco, I., Bataller, L., Dalmau, J.O., Saiz, A., and Graus F. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. 2014; 71 SRC-: 1009–1016
20. Armon, C., Evans, R.W., and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Addendum to assessment: Prevention of post-lumbar puncture headaches: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 510–512
21. Atarashi, R., Satoh, K., Sano, K., Fuse, T., Yamaguchi, N., Ishibashi, D., Matsubara, T., Nakagaki, T., Yamanaka, H., Shirabe, S., Yamada, M., Mizusawa, H., Kitamoto, T., Klug, G., McGlade, A., Collins, S.J., and Nishida, N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat. Med.* 2011; 17: 175–178
22. Avery, R.A., Frank, G., and Eppes, S.C. Diagnostic utility of *Borrelia burgdorferi* cerebrospinal fluid polymerase chain reaction in children with Lyme meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 705–708
23. Avery, R.A., Licht, D.J., Shah, S.S., Huh, J.W., Seiden, J.A., Boswinkel, J., Ruppe, M.D., Mistry, R.D., and Liu, G.T. CSF opening pressure in children with optic nerve head edema. *Neurology* 2011; 76(19):1658-61
24. Avery, R.A., Shah, S.S., Licht, D.J., Seiden, J.A., Huh, J.W., Boswinkel, J., Ruppe, M.D., Chew, A., Mistry, R.D., and Liu, G.T. Reference Range for Cerebrospinal Fluid Opening Pressure in Children. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 891–893

25. a Wengen DF, Huber AR, Regeniter A, Wetzel S, Haldemann A, Mindermann T. Diagnostik der Liquorrhoe bei Schädelbasisläsionen [Diagnosis of cerebrospinal fluid leakage at the base of the skull]. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000;130(45):1715-1725.
26. AWMF Diagnostik und Therapie der Syphilis. S2k-Leitlinie der Dtsch. STI-Gesellschaft 2014; 1–53
27. Bachmann-Harildstad, G. Diagnostic values of beta-2 transferrin and beta-trace protein as markers for cerebrospinal fluid fistula. *Rhinology* 2008; 46: 82–85
28. Baer, E.T. Iatrogenic Meningitis: The Case for Face Masks. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 519–521
29. Baiardi, S., Abu-Rumeileh, S., Rossi, M., Zenesini, C., Bartoletti-Stella, A., Polischi, B., Capellari, S., and Parchi, P. Antemortem CSF A β 42/A β 40 ratio predicts Alzheimer's disease pathology better than A β 42 in rapidly progressive dementias. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2018; 6: acn3.697
30. Balajková V, Prokopcová A, Elisak M, Mojžišová H, Pavelka K, Olejárová M. Elevated serum neurofilament light chain levels in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus Sci Med.* 2025;12(1):e001309. Published 2025 Jan 19. doi:10.1136/lupus-2024-001309
31. Balajková, V., Prokopcová, A., Elisak, M., Mojzisova, H., Pavelka, K., Olejaroca, M. Elevated serum neurofilament light chain levels in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus Science & Medicine* 2025;12:e001309. doi:10.1136/lupus-2024-001309
32. Baldeiras, I., Santana, I., Leitão, M.J., Gens, H., Pascoal, R., Tábuas-Pereira, M., Beato-Coelho, J., Duro, D., Almeida, M.R., and Oliveira, C.R. Addition of the A β 42/40 ratio to the cerebrospinal fluid biomarker profile increases the predictive value for underlying Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Res. Ther.* 2018; 10: 33
33. Balint, B., Jarius, S., Nagel, S., Haberkorn, U., Probst, C., Blöcker, I.M., Bahtz, R., Komorowski, L., Stöcker, W., Kastrup, A., Kuthe, M., and Meinck, H.-M. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: a new variant with DPPX antibodies. *Neurology* 2014; 82: 1521–1528
34. Ball, A.K., Sinclair, A.J., Curnow, S.J., Tomlinson, J.W., Burdon, M.A., Walker, E.A., Stewart, P.M., Nightingale, P.G., Clarke, C.E., and Rauz, S. Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009; 70: 863–869
35. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023 Mar;22(3):268–82.
36. Bårdsen, K., Brede, C., Kvivik, I., Kvaløy, J.T., Jonsdottir, K., Tjensvoll, A.B., Ruoff, P., Omdal, R. Interleukin-1-related activity and hypocretin-1 in cerebrospinal fluid contribute to fatigue in primary Sjögren's syndrome. *J Neuroinflammation.* 2019 May 17;16(1):102. doi: 10.1186/s12974-019-1502-8. PMID: 31101054; PMCID: PMC6525358.

37. Bargui, F., D'Agostino, I., Mariani-Kurkdjian, P., Alberti, C., Doit, C., Bellier, N., Morin, L., Galli Gibertini, G., Smail, A., Zanin, A., Lorrot, M., Dauger, S., Neve, M., Faye, A., Armoogum, P., Bourrillon, A., Bingen, E., Mercier, J.-C., Bonacorsi, S., Nigrovic, L.E., and Titomanlio, L. Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis at the emergency department. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171: 1365–1371
38. Barker, R.A., Revesz, T., Thom, M., Marsden, C.D., and Brown, P. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65: 633–640
39. Barstad, B., Tveitnes, D., Noraas, S., Selvik Ask, I., Saeed, M., Bosse, F., Vigemyr, G., Huber, I., and Øymar, K. Cerebrospinal Fluid B-lymphocyte Chemoattractant CXCL13 in the Diagnosis of Acute Lyme Neuroborreliosis in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017; 36: e286–e292
40. Bataller, L., Wade, D.F., Graus, F., Stacey, H.D., Rosenfeld, M.R., and Dalmau, J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004; 62: 778–782
41. Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L.S., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C., Marcus, D.S., Cairns, N.J., Xie, X., Blazey, T.M., Holtzman, D.M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P.S., Ghetti, B., Klunk, W.E., McDade, E., Martins, R.N., Masters, C.L., Mayeux, R., Ringman, J.M., Rossor, M.N., Schofield, P.R., Sperling, R.A., Salloway, S., Morris, J.C., and Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 795–804
42. Baumann, M., Hennes, E.-M., Schanda, K., Karenfort, M., Kornek, B., Seidl, R., Diepold, K., Lauffer, H., Marquardt, I., Strautmanis, J., Syrbe, S., Vieker, S., Höftberger, R., Reindl, M., and Rostásy, K. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): Extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Mult. Scler.* 2016; 22: 1821–1829
43. Bechter K, Reiber H, Herzog S, et al. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *J Psychiatr Res.* 2010;44(5):321–30.
44. Bednárová, J., Stourac, P., and Adam, P. Relevance of immunological variables in neuroborreliosis and multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 97–102
45. Benham, M. Spinal needle damage during routine clinical practice. *Anaesthesia* 1996; 51: 843–845
46. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):246-257. doi:10.1016/S1474-4422(22)00009-6
47. Benschop, K., Molenkamp, R., van der Ham, A., Wolthers, K., and Beld, M. Rapid detection of human parechoviruses in clinical samples by real-time PCR. *J. Clin. Virol.* 2008; 41: 69–74

48. Berek A, Berek K, Kindl P, et al. Faster Decay of Cerebrospinal Fluid Red Blood Cells and Total Protein Predict Good Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2025;32(4):e70164. doi:10.1111/ene.70164
49. Berek K, Lindner A, Kindl P, et al. Cerebrospinal fluid red blood cells and total protein are associated with clinical outcome in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2025;32(1):e16456. doi:10.1111/ene.16456
50. Berezovsky, D.E., Bruce, B.B., Vasseneix, C., Peragallo, J.H., Newman, N.J., and Biousse, V. Cerebrospinal fluid total protein in idiopathic intracranial hypertension. *J. Neurol. Sci.* 2017; 381: 226–229
51. Bergamaschi, R., Tonietti, S., Franciotta, D., Candeloro, E., Tavazzi, E., Piccolo, G., Romani, A., and Cosi, V. Oligoclonal bands in Devic’s neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult. Scler.* 2004; 10: 2–4
52. Berger, A., and Preiser, W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 713–721
53. Berger, B., Dersch, R., Ruthardt, E., Rasiah, C., Rauer, S., and Stich, O. Prevalence of anti-SOX1 reactivity in various neurological disorders. *J. Neurol. Sci.* 2016; 369: 342–346
54. Berger, J.R., Aksamit, A.J., Clifford, D.B., Davis, L., Koralnik, I.J., Sejvar, J.J., Bartt, R., Major, E.O., and Nath, A. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430–1438
55. Bergeron, D., Gorno-Tempini, M.L., Rabinovici, G.D., Ossenkoppele, R., et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.* 2018; 84: 729–740
56. Bernal, F., Shams’ili, S., Rojas, I., Sanchez-Valle, R., Saiz, A., Dalmau, J., Honnorat, J., Silveira Smitt, P., and Graus, F. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin’s disease. *Neurology* 2003; 60: 230–234
57. Bernasconi, L., Pötzl, T., Steuer, C., Dellweg, A., Metternich, F., and Huber, A.R. Retrospective validation of a β -trace protein interpretation algorithm for the diagnosis of cerebrospinal fluid leakage. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 55: 554–560
58. Berntsson, S.G., Elmgren, A., Gudjonsson, O., Grabowska, A., Landtblom, A.M., Moraes-Fontes, M.F. A comprehensive diagnostic approach in suspected neurosarcoidosis. *Sci. Rep.* 2023; 13(1): 6539. doi: 10.1038/s41598-023-33631-z
59. Bertram, D., Tsaktanis, T., Berthele, A., Korn, T. The role of intrathecal free light chains kappa for the detection of autoimmune encephalitis in subacute onset neuropsychiatric syndromes. *Sci Rep.* 2023 Oct 11;13(1):17224. doi: 10.1038/s41598-023-44427-6. PMID: 37821561; PMCID: PMC10567819.

60. Bien, C.G., Mirzadjanova, Z., Baumgartner, C., Onugoren, M.D., Grunwald, T., Holtkamp, M., Isenmann, S., Kermer, P., Melzer, N., Naumann, M., Riepe, M., Schäbitz, W.R., von Oertzen, T.J., von Podewils, F., Rauschka, H., and May, T.W. Anti-contactin-associated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. *Eur. J. Neurol.* 2017; 24: 175–186
61. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain.* 2021 Nov 29;144(10):2954–63.
62. Bittner, T., Zetterberg, H., Teunissen, C.E., Ostlund, R.E., Militello, M., Andreasson, U., Hubeek, I., Gibson, D., Chu, D.C., Eichenlaub, U., Heiss, P., Kobold, U., Leinenbach, A., Madin, K., Manuilova, E., Rabe, C., and Blennow, K. Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of β -amyloid (1-42) in human cerebrospinal fluid. *Alzheimer's Dement.* 2016; 12: 517–526
63. Blennow, K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRX* 2004; 1: 213–225
64. Blennow, K., and Hampel, H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 605–613
65. Blennow, K., and Zetterberg, H. The Application of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Early Diagnosis of Alzheimer Disease. *Med. Clin. North Am.* 2013; 97: 369–376
66. Blennow, K., Wallin, A., Ågren, H., Spenger, C., Siegfried, J., and Vanmechelen, E. Tau protein in cerebrospinal fluid. *Mol. Chem. Neuropathol.* 1995; 26: 231–245
67. Blinder, T. und Lewerenz, J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis – a systematic analysis. *Front Neurol.* 2019 Jul 25;10:804. doi:10.3389/fneur.2019.00804. eCollection 2019.
68. Boden K. 16S rDNA-PCR and Sequencing Improves Diagnosis of Bacterial Infection of the Central Nervous System. *Open Crit Care Med J.* 2011 July 7;4(1):44–6.
69. Bodilsen, J., Dalager-Pedersen, M., Schønheyder, H.C., and Nielsen, H. Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: A Danish retrospective population-based cohort study. *Scand. J. Infect. Dis.* 2014; 46: 418–425
70. Bohr, V., Rasmussen, N., Hansen, B., Kjersem, H., Jessen, O., Johnsen, N., and Kristensen, H.S. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. Part III of a three-part series. *J. Infect.* 1983; 7: 193–202
71. Bönig, L., Möhn, N., Ahlbrecht, J., Wurster, U., Raab, P., Puppe, W., Sühs, K.W., Stangel, M., Skripuletz, T., Schwenkenbecher, P. Leptomeningeal Metastasis: The Role of Cerebrospinal Fluid Diagnostics. *Front Neurol.* 2019 Aug 20;10:839. doi: 10.3389/fneur.2019.00839. PMID: 31481919; PMCID: PMC6710356.
72. Bonin, S., Zanotta, N., Sartori, A., Bratina, A., Manganotti, P., Trevisan, G., Comar, M. Cerebrospinal Fluid Cytokine Expression Profile in Multiple Sclerosis and Chronic Inflammatory

- Demyelinating Polyneuropathy. *Immunol Invest.* 2018 Feb;47(2):135-145. doi: 10.1080/08820139.2017.1405978. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29182448.
73. Borsetto, D., Ciorba, A., Cazzador, D., Volo, T., Denaro, L., D'Avella, E.D., Prosenikliev, V., Pelucchi, S., and Emanuelli, E. Transnasal endoscopic management of anterior cerebrospinal fluid (CSF) leak: experience from a large case series. *B-ENT* 2017; 13: 15–21
 74. Bossolasco, S., Calori, G., Moretti, F., Boschini, A., Bertelli, D., Mena, M., Gerevini, S., Bestetti, A., Pedale, R., Sala, S., Sala, S., Lazzarin, A., and Cinque, P. Prognostic Significance of JC Virus DNA Levels in Cerebrospinal Fluid of Patients with HIV-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 738–744
 75. Boumaza, X., Bonneau, B., Roos-Weil, D., Pinnetti, C., Rauer, S., Nitsch, L., Del Bello, A., Jelcic, I., Sühs, K.W., Gasnault, J., Goreci, Y., Grauer, O., Gnanapavan, S., Wicklein, R., Lambert, N., Perpoint, T., Beudel, M., Clifford, D., Sommet, A., Cortese, I., Martin-Blondel, G.; Immunotherapy for PML Study Group. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Immune Checkpoint Inhibitors. *Ann Neurol.* 2023 Feb;93(2):257-270. doi: 10.1002/ana.26512. Epub 2022 Oct 17
 76. Bourahoui, A., De Seze, J., Gutteriez, R., et al: CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004; 11: 525–529.
 77. Bourque, P.R., Brooks, J., Warman-Chardon, J., Breiner, A. Cerebrospinal fluid total protein in Guillain-Barré syndrome variants: correlations with clinical category, severity, and electrophysiology. *J Neurol.* 2020 Mar;267(3):746-751. doi: 10.1007/s00415-019-09634-0. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31734909.
 78. Bowen, L., Nath, A., and Smith, B. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome. In *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 167–176
 79. Bradbury, D.W., Kita, A.E., Hirota, K., St John, M.A., Kamei, D.T. Rapid Diagnostic Test Kit for Point-of-Care Cerebrospinal Fluid Leak Detection. *SLAS Technol.* 2020; 25(1): 67-74. doi: 10.1177/2472630319877377
 80. Braune, H.J., and Huffmann, G.A. A prospective double-blind clinical trial, comparing the sharp Quincke needle (22G) with an atraumatic needle (22G) in the induction of post-lumbar puncture headache. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 86: 50–54
 81. Brenner, J., Mariotto, S., Bastiaansen, A.E.M., Paunovic, M., Ferrari, S., Alberti, D., de Bruijn, M.A.A.M., Crijnen, Y.S., Schreurs, M.W.J., Neuteboom, R.F., Damoiseaux, J.G.M.C., de Vries, J.M., Titulaer, M.J. Predictive Value of Serum Neurofilament Light Chain Levels in Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neurology.* 2023 May 23;100(21):e2204-e2213. doi: 10.1212/WNL.0000000000207221. Epub 2023 Apr 4. PMID: 37015822; PMCID: PMC10238162.
 82. Brettschneider, J., Claus, A., Kassubek, J., and Tumani, H. Isolated blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction: Prevalence and associated diseases. *J. Neurol.* 2005; 252 (9):1067–73.

83. Brettschneider, J., Hartmann, N., Lehmsiek, V., Mogel, H., Ludolph, A.C., and Tumani, H. Cerebrospinal fluid markers of idiopathic intracranial hypertension: is the renin-angiotensinogen system involved? *Cephalalgia* 2011; 31: 116–121
84. Brettschneider, J., Petzold, A., Junker, A., and Tumani, H. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006a; 12: 143–148
85. Brettschneider, J., Petzold, A., Süßmuth, S., and Tumani, H. Cerebrospinal fluid biomarkers in Guillain-Barré syndrome -- where do we stand? *J. Neurol.* 2009b; 256: 3–12
86. Brettschneider, J., Petzold, A., Süßmuth, S.D., Ludolph, A.C., and Tumani, H. Axonal damage markers in cerebrospinal fluid are increased in ALS. *Neurology* 2006b; 66: 852–856
87. Brettschneider, J., Riepe, M.W., Petereit, H.-F., Ludolph, A.C., and Tumani, H. Meningeal derived cerebrospinal fluid proteins in different forms of dementia: is a meningopathy involved in normal pressure hydrocephalus? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1614–1616
88. Brettschneider, J., Tumani, H., Kiechle, U., Mücke, R., Richards, G., Lehmsiek, V., Ludolph, A.C., and Otto, M. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One* 2009a; 4
89. Bridel, C., Courvoisier, D.S., Vuilleumier, N., and Lalive, P.H. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of neurosarcoidosis. *J. Neuroimmunol.* 2015; 285: 1–3
90. Bridges, K.J., and Raslan, A.M. Utility of Intracranial Pressure Monitoring for Diagnosis of Idiopathic Intracranial Hypertension in the Absence of Papilledema. *World Neurosurg.* 2018; 111:e221-e227
91. Brüggemann, N., Gottschalk, S., Körtke, D., Marxsen, J.H., and Moser, A. Excessively increased CSF tau in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2012; 114: 762–764
92. Brunner, M., and Sigal, L.H. Use of serum immune complexes in a new test that accurately confirms early Lyme disease and active infection with *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 3213–3221
93. Buckwalter, S.P., Teo, R., Espy, M.J., Sloan, L.M., Smith, T.F., and Pritt, B.S. Real-time qualitative PCR for 57 human adenovirus types from multiple specimen sources. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 766–771
94. Buerger, K., Teipel, S.J., Zinkowski, R., Blennow, K., Arai, H., Engel, R., Hofmann-Kiefer, K., McCulloch, C., Ptok, U., Heun, R., Andreasen, N., DeBernardis, J., Kerkman, D., Moeller, H.-J., Davies, P., and Hampel, H. CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 2002; 59: 627–629
95. Butryn, M., Neumann, J., Rolfes, L., Bartels, C., Wattjes, M.P., Mahmoudi, N., Seeliger, T., Konen, F.F., Thiele, T., Witte, T., Meuth, S.G., Skripuletz, T., Pawlitzki, M. Clinical, Radiological, and

- Laboratory Features of Spinal Cord Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Med.* 2020 May 14;9(5):1482. doi: 10.3390/jcm9051482. PMID: 32423153; PMCID: PMC7290729.
96. Cacho-Diaz, B., Lorenzana-Mendoza, N.A., Reyes-Soto, G., Hernandez-Estrada, A., Monroy-Sosa, A., Guraieb-Chahin, P., and Cantu-de-Leon, D. Lactate dehydrogenase as a prognostic marker in neoplastic meningitis. *Neurosci* 2018; 51 SRC-: 39–42
 97. Cantó, E., Tintoré, M., Villar, L.M., Costa, C., Nurtdinov, R., Álvarez-Cermeño, J.C., Arrambide, G., Reverter, F., Deisenhammer, F., Hegen, H., Khademi, M., Olsson, T., Tumani, H., Rodríguez-Martín, E., Piehl, F., Bartos, A., Zimova, D., Kotoucova, J., Kuhle, J., Kappos, L., García-Merino, J.A., Sánchez, A.J., Saiz, A., Blanco, Y., Hintzen, R., Jafari, N., Brassat, D., Lauda, F., Roesler, R., Rejdak, K., Papuc, E., de Andrés, C., Rauch, S., Khalil, M., Enzinger, C., Galimberti, D., Scarpini, E., Teunissen, C., Sánchez, A., Rovira, A., Montalban, X., and Comabella, M. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain* 2015; 138: 918–931
 98. Capodivento, G., De Michelis, C., Carpo, M., Fancellu, R., Schirinzi, E., Severi, D., Visigalli, D., Franciotta, D., Manganelli, F., Siciliano, G., Beronio, A., Capello, E., Lanteri, P., Nobile-Orazio, E., Schenone, A., Benedetti, L., Nobbio, L. CSF sphingomyelin: a new biomarker of demyelination in the diagnosis and management of CIDP and GBS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Mar;92(3):303-310. doi: 10.1136/jnnp-2020-324445. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33093191; PMCID: PMC7892388.
 99. Carson, D., and Serpell, M. Choosing the best needle for diagnostic lumbar puncture. *Neurology* 1996; 47: 33–37
 100. Carta S, Cobo Calvo Á, Armangué T, Saiz A, Lechner C, Rostásy K, et al. Significance of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in CSF: A Retrospective Multicenter Study. *Neurology.* 2023 Mar 14;100(11):e1095–108.
 101. Carvajal-Gonzalez, A., Leite, M.I., Waters, P., Woodhall, M., Coutinho, E., Balint, B., Lang, B., Pettingill, P., Carr, A., Sheerin, U.M., Press, R., Lunn, M.P., Lim, M., Maddison, P., Meinck, H.M., and Vandenberghe, W. Vincent receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 2014; 137 SRC-: 2178–2192
 102. Chapin-Robertson, K., Dahlberg, S.E., and Edberg, S.C. Clinical and laboratory analyses of cytopsin-prepared Gram stains for recovery and diagnosis of bacteria from sterile body fluids. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30: 377–380
 103. Chen YH, Lai KL, Lee YC, Liao YC. Incidence and characteristics of Guillain-Barré syndrome in Taiwan before and during the COVID-19 pandemic: A 12-year single-center experience. *J Chin Med Assoc.* 2025 July 1;88(7):503–12.
 104. Chen, Z., Liu, C., Zhang, J., Relkin, N., Xing, Y., and Li, Y. Cerebrospinal fluid A β 42, t-tau, and p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: A systematic review and meta-analysis. *Fluids Barriers CNS* 2017; 14(1):13
 105. Cobo-Calvo, A., Ruiz, A., Maillart, E., Audoin, B., Zephir, H., Bourre, B., Ciron, J., Collongues, N., Brassat, D., Cotton, F., Papeix, C., Durand-Dubief, F., Laplaud, D., Deschamps, R., Cohen, M.,

- Biotti, D., Aygnac, X., Tilikete, C., Thouvenot, E., Brochet, B., Dulau, C., Moreau, T., Tourbah, A., Lebranchu, P., Michel, L., Lebrun-Frenay, C., Montcuquet, A., Mathey, G., Debouverie, M., Pelletier, J., Labauge, P., Derache, N., Coustans, M., Rollet, F., De Seze, J., Vukusic, S., Marignier, R., and OFSEP and NOMADMUS Study Group. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology* 2018; 90: e1858–e1869
106. Codeluppi, L., Spagnolo, P., Tondelli, M., Malaguti, M.C., and Mandrioli, J. Recurrent cerebrospinal fluid basophilia in neurosarcoidosis. *Acta Neurol. Belg.* 2015; 115: 497–499
107. Coly, M., Adams, D., Attarian, S., Bouhour, F., Camdessanché, J.P., Carey, G., Cauquil, C., Chanson, J.B., Chrétien, P., Créange, A., Delmont, E., Fargeot, G., Frachet, S., Gendre, T., Kuntzer, T., Labeyrie, C., Maisonobe, T., Michaud, M., Moulin, M., Nicolas, G., Noury, J.B., Péréon, Y., Puma, A., Sole, G., Taithe, F., Tard, C., Théaudin, M., Timsit, S., Venditti, L., Echaniz-Laguna, A. Clinical, paraclinical and outcome features of 166 patients with acute anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol.* 2024 Aug;271(8):4982-4990. doi: 10.1007/s00415-024-12410-4. Epub 2024 May 20. PMID: 38767661.
108. Comabella, M., Fernández, M., Martin, R., Rivera-Vallvé, S., Borrás, E., Chiva, C., Julià, E., Rovira, A., Cantó, E., Alvarez-Cermeño, J.C., Villar, L.M., Tintoré, M., and Montalban, X. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 1082–1093
109. Conrad, C., Dorzweiler, K., Miller, M.A., Lauffenburger, D.A., Strik, H., and Bartsch, J.W. Profiling of metalloprotease activities in cerebrospinal fluids of patients with neoplastic meningitis. *Fluids Barriers CNS* 2017; 14: 22
110. Constantinescu, R., Romer, M., Oakes, D., Rosengren, L., and Kiebertz, K. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 245–248
111. Corbett, J.J., and Mehta, M.P. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology* 1983; 33: 1386–1388
112. Cortese, A., Franciotta, D., Alfonsi, E., Visigalli, N., and Zardini, E. Combined central and peripheral demyelination: Clinical features, diagnostic findings, and treatment. *J. Neurol. Sci.* 2016; 363: 182–187
113. Cortese, I., Norato, G., Harrington, P.R., Usher, T., Mainardi, I., Martin-Blondel, G., Cinque, P., Major, E.O., Sheikh, V. Biomarkers for progressive multifocal leukoencephalopathy: emerging data for use of JC virus DNA copy number in clinical trials. *Lancet Neurol.* 2024 May;23(5):534-544. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00099-1. PMID: 38631769.
114. Cortese, I., Reich, D.S., Nath, A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol.* 2021 Jan;17(1):37-51. doi: 10.1038/s41582-020-00427-y. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219338; PMCID: PMC7678594.
115. Costopoulos, M., Kim, R., Choquet, S., Maloum, K., Houillier, C., Algrin, C., Settegrana, C., Villemonteix, J., Brissard, M., Quiney, C., Bernard, S., Davi, F., Thieblemont, C., Hoang-Xuan, K.,

- Leblond, V., Merle-Beral, H., and Garff-Tavernier, M. Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-10 and IL-IL-6 ratio as biomarkers for small B-cell lymphoproliferations with leptomeningeal dissemination. *Semin. Hematol.* 55 2018; 10 SRC-: 179–181
116. Cramm, M., Schmitz, M., Karch, A., Mitrova, E., Kuhn, F., Schroeder, B., Raeber, A., Vargas, D., Kim, Y.-S., Satoh, K., Collins, S., and Zerr, I. Stability and Reproducibility Underscore Utility of RT-QuIC for Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Mol. Neurobiol.* 2016; 53: 1896–1904
117. Cresswell FV, Tugume L, Bahr NC, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(3):308-317. doi:10.1016/S1473-3099(19)30550-X
118. Dalmau, J., and Graus, F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 840–851
119. Dalmau, J., and Rosenfeld, M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 327–340
120. Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., Rossi, J.E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S.K., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., and Lynch, D.R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1091–1098
121. Dalmau, J., Graus, F. Autoimmune encephalitis – misdiagnosis, misconceptions, and how to avoid them. *JAMA Neurol* 2023;80(1):12-14. doi:10.1001/jamaneurol.2022.4154.
122. Daniels SP, Schweitzer AD, Baidya R, et al. The Lateral C1-C2 Puncture: Indications, Technique, and Potential Complications. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(2):431-442.
123. Dark HE, Duggan MR, Walker KA. Plasma biomarkers for Alzheimer’s and related dementias: A review and outlook for clinical neuropsychology. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2024 Apr 24;39(3):313–24.
124. Daudia, A., Biswas, D., and Jones, N.S. Risk of meningitis with cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2007; 116: 902–905
125. de Graaff, E., Maat, P., Hulsenboom, E., van den Berg, R., van den Bent, M., Demmers, J., Lugtenburg, P.J., Hoogenraad, C.C., and Sillevius Smitt, P. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann. Neurol.* 2012; 71: 815–824
126. de Leon MJ, Pirraglia E, Osorio RS, Glodzik L, Saint-Louis L, Kim HJ, et al. The nonlinear relationship between cerebrospinal fluid A β 42 and tau in preclinical Alzheimer’s disease. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191240.
127. de Seze, J., Stojkovic, T., Ferriby, D., Gauvrit, J.-Y., Montagne, C., Mounier-Vehier, F., Verier, A., Pruvo, J.-P., Hache, J.-C., and Vermersch, P. Devic’s neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J. Neurol. Sci.* 2002; 197: 57–61
128. DeBiasi, R.L., and Tyler, K.L. Molecular Methods for Diagnosis of Viral Encephalitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17: 903–925

129. Dehlin, M., Bjersing, J., Erlandsson, M., Andreasen, N., Zetterberg, H., Mannerkorpi, K., Bokarewa, M. Cerebrospinal Flt3 ligand correlates to tau protein levels in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(5):394-9. doi: 10.3109/03009742.2013.809143. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23837643.
130. Delbue, S., Elia, F., Carloni, C., Tavazzi, E., Marchioni, E., Carluccio, S., Signorini, L., Novati, S., Maserati, R., and Ferrante, P. JC virus load in cerebrospinal fluid and transcriptional control region rearrangements may predict the clinical course of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Cell. Physiol.* 2012; 227: 3511–3517
131. Denkinger CM, Pai M. Using cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis with GeneXpert. *Eur Respir J.* 2014;44(4):1095-1096. doi:10.1183/09031936.00106914
132. Dersch, R., Hottenrott, T., Senel, M., Lehmensiek, V., Tumani, H., Rauer, S., and Stich, O. The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Fluids Barriers CNS* 2015; 12: 12
133. Deuschl, G., and Maier, W. AWMF S3-Leitlinie Demenzen. 2016; 134
134. Dhodapkar KM, Duffy A, Dhodapkar M v. Role of B cells in immune-related adverse events following checkpoint blockade. *Immunol Rev.* 2023a Sept 8;318(1):89–95.
135. Dhodapkar KM, Duffy A, Dhodapkar M v. Role of B cells in immune-related adverse events following checkpoint blockade. *Immunol Rev.* 2023b Sept 8;318(1):89–95.
136. Di WY, Chen YN, Cai Y, et al. The diagnostic significance of cerebrospinal fluid cytology and circulating tumor DNA in meningeal carcinomatosis. *Front Neurol.* 2023;14:1076310. Published 2023 Mar 3. doi:10.3389/fneur.2023.1076310
137. di Filippo M, Gaetani L, Centonze D, Hegen H, Kuhle J, Teunissen CE, et al. Fluid biomarkers in multiple sclerosis: from current to future applications. *The Lancet Regional Health - Europe.* 2024 Sept;44:101009.
138. Dieterich, M. Diagnostik und Therapie des postpunktionellen und spontanen Liquorunterdruck Syndroms. 2018
139. Dieterich, M., and Perkin, G. Postlumbar puncture headache syndrome. In *Neurologic Disorders: Course and Treatment*, T. Brandt, L. Caplan, J. Dichland, H. Diener, and C. Kennard, eds. (San Diego, CA: Academic Press), 1996, pp. 59–63
140. Dietzel, J., Krebs, A., Böttcher, D., Sieb, M., Glocker, M.O., Lüdemann, J., Roser, M., and Dressel, A. Beta-trace protein in ascites and pleural effusions: limits of CSF leakage detection. *J. Neurotrauma* 2012; 29: 1817–1820
141. Dinoto A, Sechi E, Flanagan EP, Ferrari S, Solla P, Mariotto S, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Associated Disease. *Front Neurol.* 2022;13:866824.
142. Disanto, G., Barro, C., Benkert, P., Naegelin, Y., Schädelin, S., Giardiello, A., Zecca, C., Blennow, K., Zetterberg, H., Leppert, D., Kappos, L., Gobbi, C., Kuhle, J., and Swiss Multiple Sclerosis Cohort

- Study Group. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2017; 81: 857–870
143. Dittmann, M., Schäfer, H.G., Ulrich, J., and Bond-Taylor, W. Anatomical re-evaluation of lumbar dura mater with regard to postspinal headache. Effect of dural puncture. *Anaesthesia* 1988; 43: 635–637
 144. Djukic, M., Schmidt-Samoa, C., Lange, P., Spreer, A., Neubieser, K., Eiffert, H., Nau, R., and Schmidt, H. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J. Neurol.* 2012; 259: 630–636
 145. Dobson, R., Ramagopalan, S., Davis, A., and Giovannoni, G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013; 84: 909–914
 146. Domingues, R., Bruniera, G., Brunale, F., Manguiera, C., and Senne, C. Lumbar puncture in patients using anticoagulants and antiplatelet agents. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2016; 74: 679–686
 147. Donovan J, Thu DDA, Phu NH, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(3):299-307. doi:10.1016/S1473-3099(19)30649-8
 148. Doppler, K., Schütt, M., and Sommer, C. Decreased levels of aquaporin-4 in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2016; 36: 1379–1384
 149. Douketis, J.D, Syropoulos, A.C. Perioperative management of patients taking direct oral anticoagulants: A review. *JAMA* 2024; 332(10): 825-834. doi 10.1001/jama.2024.12708
 150. Dressler, F., Whalen, J.A., Reinhardt, B.N., and Steere, A.C. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J. Infect. Dis.* 1993; 167: 392–400
 151. Dujmovic, I., Lunn, M.P., Reilly, M.M., and Petzold, A. Serial cerebrospinal fluid neurofilament heavy chain levels in severe Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2013; 48: 132–134
 152. Dumurgier, J., Schraen, S., Gabelle, A., Vercruyssen, O., Bombois, S., Laplanche, J.-L., Peoc'h, K., Sablonnière, B., Kastanenka, K. V., Delaby, C., Pasquier, F., Touchon, J., Hugon, J., Paquet, C., and Lehmann, S. Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimer's Res. Ther.* 2015; 7: 30
 153. Durel, C.-A., Marignier, R., Maucourt-Boulch, D., Iwaz, J., Berthoux, E., Ruivard, M., André, M., Le Guenno, G., Pérard, L., Dufour, J.-F., Turcu, A., Antoine, J.-C., Camdessanche, J.-P., Delboy, T., and Sève, P. Clinical features and prognostic factors of spinal cord sarcoidosis: a multicenter observational study of 20 BIOPSY-PROVEN patients. *J. Neurol.* 2016; 263: 981–990
 154. Dürr M, Nissen G, Sühs KW, Schwenkenbecher P, Geis C, Ringelstein M, et al. CSF Findings in Acute NMDAR and LGI1 Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2021 Nov;8(6).

155. Dursun, E., Alaylioğlu, M., Bilgiç, B., Hanağası, H., Gürvit, H., Emre, M., and Gezen-Ak, D. Amyloid Beta Adsorption Problem with Transfer Plates in Amyloid Beta 1–42 IVD Kits. *J. Mol. Neurosci.* 2019; 67(4):534–539
156. Dzapova, O., Rozsypal, H., Prochazka, B., and Benes, J. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. *Scand. J. Infect. Dis.* 2009; 41: 348–354
157. Eckmann, E.A., Clausen, D.,M., Herdt, A.R., Pacheco-Quinto, J., Halperin, J.J. Specificity and Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid CXCL13 in Lyme Neuroborreliosis. *Clin. Inf. Dis.* 2021; 72(10): 1719–26
158. Eisele, P., Szabo, K., Griebel, M., Wolf, M.E., Hennerici, M.G., and Gass, A. Cerebrospinal fluid pleocytosis in multiple sclerosis patients with lesions showing reduced diffusion. *Mult. Scler.* 2014; 20: 1391–1395. DOI: 10.1093/cid/ciaa335
159. Endres D, Perlov E, Dersch R, et al. Evidence of cerebrospinal fluid abnormalities in patients with depressive syndromes. *J Affect Disord.* 2016;198:178–84.
160. Engel S, Halcour J, Ellwardt E, et al. Elevated neurofilament light chain CSF/serum ratio indicates impaired CSF outflow in idiopathic intracranial hypertension. *Fluids Barriers CNS.* 2023;20(1):3. Published 2023 Jan 11. doi:10.1186/s12987-022-00403-2
161. Erhart DK, Klose V, Schäper T, Tumani H, Senel M. CXCL13 in Cerebrospinal Fluid: Clinical Value in a Large Cross-Sectional Study. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 28;25(1):425.
162. Esser D, Müller-Miny L, Heming M, Paunovic M, van Duijn M, Abrante Cabrera L, et al. Activated $\alpha\beta$ T and reduced mucosa-associated invariant T cells in LGI1- and CASPR2-encephalitis. *Brain.* 2025 Sept 3;148(9):3170–83.
163. Eusebi, L.H., Rabitti, S., Artesiani, M.L., Gelli, D., Montagnani, M., Zagari, R.M., and Bazzoli, F. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 1295–1302
164. Falip, M., Carreño, M., Miró, J., Saiz, A., Villanueva, V., Quílez, A., Molins, A., Barceló, I., Sierra, A., and Graus, F. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19: 827–833
165. Fan, S., Xu, Y., Ren, H., Guan, H., Feng, F., Gao, X., Ding, D., Fang, F., Shan, G., Guan, T., Zhang, Y., Dai, Y., Yao, M., Peng, B., Zhu, Y., and Cui, L. Comparison of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody disease and AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) when they co-exist with anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 20: 144–152
166. Fan, W., Par-Young, J., Li, K., Zhang, Y., Xiao, P., Hua, L., Leng, L., Chen, X., Bucala, R. Clinical features and high-risk indicators of central nervous system involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2023 Feb;42(2):443–451. doi: 10.1007/s10067-022-06448-w. Epub 2022 Nov 19. Erratum in: *Clin Rheumatol.* 2023 Feb;42(2):643. doi: 10.1007/s10067-022-06488-2. PMID: 36401063; PMCID: PMC9873757.

167. Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittock SJ, Aksamit AJ, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol.* 2016 Nov 1;73(11):1297–307.
168. Farina A, Villagrán-García M, Vogrig A, Joubert B. Central nervous system adverse events of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol.* 2024 June;37(3):345–52.
169. Farina, A., Villagran-Gacria, M., Vogrig, A., Zekeridou, A., Muniz-Castrillo, S., Velasco, R., Guidon, A.C., Joubert, B., Honnorat, J. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndroms. *Lancet Neurol.* 2024; 23(1):81-94.
170. Farina, A., Villagran-Garcia, M., Fourier, A., Pinto, AL., Chorfa, F., Timestit, N., Alberto, T., Aupy, J., Beaiteau, M., Birzu, C., Campetella, L., Cotton, F., Dalle, S., Delaruelle, C.F., Dumez, P., Germi, R., Le Marechal, M., Maillet, D., Marignier, R., Pegat, A., Psimaras, D., Rafiq, M., Picard, G., Desestret, V., Quadrio, I., Honnorat, J., Joubert, B. Diagnostic and prognostic biomarkers in immune checkpoint inhibitor-related encephalitis: a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Jul 25;44:101011. Doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101011.
171. Faye, M., Dacheux, L., Weidmann, M., Diop, S.A., Loucoubar, C., Bourhy, H., Sall, A.A., and Faye, O. Development and validation of sensitive real-time RT-PCR assay for broad detection of rabies virus. *J. Virol. Methods* 2017; 243: 120–130
172. Felgenhauer, K., and Beuche, W. Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen (Thieme Verlag Stuttgart) 1999
173. Feneberg, E., Oeckl, P., Steinacker, P., Verde, F., Barro, C., Van Damme, P., Gray, E., Grosskreutz, J., Jardel, C., Kuhle, J., Koerner, S., Lamari, F., Amador, M. del M., Mayer, B., Morelli, C., Muckova, P., Petri, S., Poesen, K., Raaphorst, J., Salachas, F., Silani, V., Stubendorff, B., Turner, M.R., Verbeek, M.M., Weishaupt, J.H., Weydt, P., Ludolph, A.C., and Otto, M. Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2018; 90: e22–e30
174. Feneberg, E., Steinacker, P., Lehnert, S., Schneider, A., Walther, P., Thal, D.R., Linsenmeier, M., Ludolph, A.C., and Otto, M. Limited role of free TDP-43 as a diagnostic tool in neurodegenerative diseases. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 2014; 15: 351–356
175. Ferrer, I. Synaptic pathology and cell death in the cerebellum in Creutzfeldt-Jakob disease. *Cerebellum* 2002; 1: 213–222
176. Flaatten, H., Felthaus, J., Kuwelker, M., and Wisborg, T. Postural post-dural puncture headache. A prospective randomised study and a meta-analysis comparing two different 0.40 mm O.D. (27 g) spinal needles. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000; 44: 643–647
177. Flaatten, H., Thorsen, T., Askeland, B., Finne, M., Rosland, J., Hansen, T., Rønhovde, K., and Wisborg, T. Puncture technique and postural postdural puncture headache. A randomised, double-blind study comparing transverse and parallel puncture. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42: 1209–1214

178. Flanagan, E.P., Hinson, S.R., Lennon, V.A., Fang, B., Aksamit, A.J., Morris, P.P., Basal, E., Honorat, J.A., Alfugham, N.B., Linnoila, J.J., Weinshenker, B.G., Pittock, S.J., and McKeon, A. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann. Neurol.* 2017; 81: 298–309
179. Freedman MS, Abdelhak A, Bhutani MK, Freeman J, Gnanapavan S, Hussain S, et al. The role of serum neurofilament light (sNfL) as a biomarker in multiple sclerosis: insights from a systematic review. *J Neurol.* 2025a May 15;272(6):400.
180. Freedman MS, Abdelhak A, Bhutani MK, Freeman J, Gnanapavan S, Hussain S, et al. The role of serum neurofilament light (sNfL) as a biomarker in multiple sclerosis: insights from a systematic review. *J Neurol.* 2025b May 15;272(6):400.
181. Friedman, D.I., Liu, G.T., and Digre, K.B. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013; 81(13):1159-65
182. Friedman, D.I., McDermott, M.P., Kiebertz, K., Kupersmith, M., Stoutenburg, A., Keltner, J.L., Feldon, S.E., Schron, E., Corbett, J.J., Wall, M., and NORDIC IIHTT Study Group. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: design considerations and methods. *J. Neuroophthalmol.* 2014; 34: 107–117
183. Fujii, C., Tokuda, T., Ishigami, N., Mizuno, T., and Nakagawa, M. Usefulness of serum S100B as a marker for the acute phase of aquaporin-4 autoimmune syndrome. *Neurosci. Lett.* 2011; 494: 86–88
184. Gabriel Westman, Elisabeth Aurelius, Clas Ahlm, Kaj Blennow, Kristina Eriksson, Liza Lind, Silvia Schliamser, Fredrik Sund, Henrik Zetterberg, Marie Studahl, Cerebrospinal fluid biomarkers of brain injury, inflammation and synaptic autoimmunity predict long-term neurocognitive outcome in herpes simplex encephalitis, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 27, Issue 8, 2021, 1131-1136.
185. Gadoth, A., Pittock, S.J., Dubey, D., McKeon, A., Britton, J.W., Schmeling, J.E., Smith, A., Kotsenas, A.L., Watson, R.E., Lachance, D.H., Flanagan, E.P., Lennon, V.A., and Klein, C.J. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann. Neurol.* 2017; 82: 79–92
186. Gaig, C., Graus, F., Compta, Y., Högl, B., Bataller, L., Brüggemann, N., Giordana, C., Heidbreder, A., Kotschet, K., Lewerenz, J., Macher, S., Martí, M.J., Montojo, T., Pérez-Pérez, J., Puertas, I., Seitz, C., Simabukuro, M., Téllez, N., Wandinger, K.-P., Iranzo, A., Ercilla, G., Sabater, L., Santamaría, J., and Dalmau, J. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 2017; 88: 1736–1743
187. Garges, H.P., Moody, M.A., Cotten, C.M., Smith, P.B., Tiffany, K.F., Lenfestey, R., Li, J.S., Fowler, V.G., and Benjamin, D.K. Neonatal Meningitis: What Is the Correlation Among Cerebrospinal Fluid Cultures, Blood Cultures, and Cerebrospinal Fluid Parameters? *Pediatrics* 2006; 117: 1094–1100

188. Gaschignard, J., Levy, C., Romain, O., Cohen, R., Bingen, E., Aujard, Y., and Boileau, P. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: 212–217
189. Gelfand, M.S., and Cook, D.M. Streptococcal meningitis as a complication of diagnostic myelography: medicolegal aspects. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22: 130–132
190. Gelpi E, Reinecke R, Gaig C, Iranzo A, Sabater L, Molina-Porcel L, et al. Neuropathological spectrum of anti-IgLON5 disease and stages of brainstem tau pathology: updated neuropathological research criteria of the disease-related tauopathy. *Acta Neuropathol.* 2024 Oct 14;148(1):53.
191. Georget-Bouquinet, E., Bingen, E., Aujard, Y., Levy, C., Cohen, R., and Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites Bactériennes de l'Enfant [Group B streptococcal meningitis'clinical, biological and evolutive features in children]. *Arch. Pediatr.* 2008; 15 Suppl 3: S126-32
192. Gill, V.J., Fedorko, D.P., and Witebsky, F.G. The Clinician and the Microbiology Laboratory. In *Mandell's Principles And Practices of Infectious Diseases*, G.L. Mandell, J.E. Bennett, and R.D. Dolin, eds. (London: Churchill Livingstone), 2004
193. Gilland, O., Tourtellotte, W.W., O'Tauma, L., and Henderson, W.G. Normal cerebrospinal fluid pressure. *J. Neurosurg.* 1974; 40(5):587-93
194. Giovannelli, I., Ciccone, N., Vaggelli, G., Malva, N. Della, Torricelli, F., Rossolini, G.M., and Giannecchini, S. Utility of droplet digital PCR for the quantitative detection of polyomavirus JC in clinical samples. *J. Clin. Virol.* 2016; 82: 70–75
195. Giudici, B., Vaz, B., Bossolasco, S., Casari, S., Brambilla, A.M., Lüke, W., Lazzarin, A., Weber, T., and Cinque, P. Highly active antiretroviral therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy: effects on cerebrospinal fluid markers of JC virus replication and immune response. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 95–99
196. Gjini, A.B., Stuart, J.M., Lawlor, D.A., Cartwright, K.A.V., Christensen, H., Ramsay, M., and Heyderman, R.S. Changing epidemiology of bacterial meningitis among adults in England and Wales 1991–2002. *Epidemiol. Infect.* 2006; 134: 567
197. Glantz, M.J., Cole, B.F., Glantz, L.K., Cobb, J., Mills, P., Lekos, A., Walters, B.C., and Recht, L.D. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82: 733–739
198. Gomes ABAGR, Kim SH, Pretzsch R, Kulsvehagen L, Schaedelin S, Lerner J, et al. Neurofilament Light Chain as a Discriminator of Disease Activity Status in MOG Antibody-Associated Disease. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2025 Jan;12(1):e200347.
199. Gono, T., Kawaguchi, Y., Katsumata, Y., Takagi, K., Tochimoto, A., Baba, S., Okamoto, Y., Ota, Y., Yamanaka, H. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2011 Apr;30(4):485-90. doi: 10.1007/s10067-010-1458-7. PMID: 20393864.

200. Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., Ogar, J.M., Rohrer, J.D., Black, S., Boeve, B.F., Manes, F., Dronkers, N.F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B.L., Knopman, D.S., Hodges, J.R., Mesulam, M.M., and Grossman, M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014
201. Görögh, T., Rudolph, P., Meyer, J.E., Werner, J.A., Lippert, B.M., and Maune, S. Separation of beta2-transferrin by denaturing gel electrophoresis to detect cerebrospinal fluid in ear and nasal fluids. *Clin. Chem.* 2005; 51: 1704–1710
202. Govoni, M., Bortoluzzi, A., Padovan, M., Silvagni, E., Borrelli, M., Donelli, F., Ceruti, S., and Trotta, F. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J. Autoimmun.* 2016; 74: 41–72
203. Grahn, A., Hagberg, L., Nilsson, S. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with varicella-zoster virus CNS infections. *J Neurol* 260, 1813–1821 (2013).
204. Graus, F., Delattre, J.Y., Antoine, J.C., Dalmau, J., Giometto, B., Grisold, W., Honnorat, J., Smitt, P.S., Vedeler, C., Verschuuren, J.J.G.M., Vincent, A., and Voltz, R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140
205. Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R.C., Gelfand, J.M., Geschwind, M., Glaser, C.A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S.R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., Rosenfeld, M.R., Rostásy, K., Saiz, A., Venkatesan, A., Vincent, A., Wandinger, K.-P., Waters, P., and Dalmau, J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 391–404
206. Graus, F., Vogrig, A., Muniz-Castrillo, S., Antoine, J.G., Desestret, V., Dubey, D., Giometto, B., Irani, S. R., Joubert, B., Leypoldt, F., McKeon, A., Prüss, H., Psimaras, D., Thomase, L., Titulaer, M. J., Vedeler, C.A., Verschuuren, P.J. Dalmau, J., and Honnorat, J. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e1014. doi:10.1212/NXI.0000000000001014
207. Gray, L.D., and Fedorko, D.P. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1992; 5: 130–145
208. Greene, M., Lai, Y., Baella, N., Dalmau, J., and Lancaster, E. Antibodies to Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor in patients with anti-Tr, paraneoplastic cerebellar degeneration, and Hodgkin lymphoma. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 1003–1008
209. Gresa-Arribas, N., Titulaer, M.J., Torrents, A., Aguilar, E., McCracken, L., Leypoldt, F., Gleichman, A.J., Balice-Gordon, R., Rosenfeld, M.R., Lynch, D., Graus, F., and Dalmau, J. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 167–177
210. Grupo de Hospitales Castrillo [Neonatal meningitis. Epidemiological study of the Grupo de Hospitales Castrillo]. *An. Esp. Pediatr.* 2002; 56: 556–563

211. Grüter T, Gaig C, Crijnen YS, Titulaer MJ, Sabater L, Heidebreder A, et al. Early Treatment With Intravenous Immunoglobulins and Outcomes of Patients With Anti-IgLON5 Disease. *JAMA Neurol.* 2025 Oct 1;82(10):1040–7.
212. Guan, H.-Z., Ren, H.-T., Yang, X.-Z., Lu, Q., Peng, B., Zhu, Y.-C., Shao, X.-Q., Hu, Y.-Q., Zhou, D., and Cui, L.-Y. Limbic Encephalitis Associated with Anti- γ -aminobutyric Acid B Receptor Antibodies: A Case Series from China. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2015; 128: 3023–3028
213. Guasp, M., Martín-Aguilar, L., Sabater, L., Bioque, M., Armangué, T., Martínez-Hernández, E., Landa, J., Maudes, E., Borràs, R., Muñoz-Lopetegui, A., Saiz, A., Castro-Fornieles, J., Graus, F., Parellada, E., Querol, L., Dalmau, J. Neurofilament Light Chain Levels in Anti-NMDAR Encephalitis and Primary Psychiatric Psychosis. *Neurology.* 2022 Apr 5;98(14):e1489–e1498. doi: 10.1212/WNL.0000000000200021. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35145006.
214. Gudowska-Sawczuk, M., Czupryna, P., Moniuszko-Malinowska, A., Pancewicz, S., Mroczko, B. Free Immunoglobulin Light Chains in Patients with Tick-Borne Encephalitis: Before and after Treatment. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2922. doi: 10.3390/jcm10132922. PMID: 34209994; PMCID: PMC8269011.
215. Gunnarsson, M., Malmeström, C., Axelsson, M., Sundström, P., Dahle, C., Vrethem, M., Olsson, T., Piehl, F., Norgren, N., Rosengren, L., Svenningsson, A., and Lycke, J. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 83–89
216. Guo W, Jin L, Liang J, et al. Detection of mutation profiles and tumor mutation burden of cerebrospinal fluid circulating DNA by a cancer genomic panel sequencing in glioma patients. *Clin Chim Acta.* 2022;534:81-92. doi:10.1016/j.cca.2022.07.001
217. Guo, Y., Endmayr, V., Zekeridou, A., McKeon, A., Leyboldt, F., Hess, K., Kalinowska-Lyszczarz, A., Klang, A., Pakozdy, A., Höftberger, E., Hametner, S., Haider, C., De Simoni, D., Peters, S., Gelpi, E., Röcken, C., Oberndorfer, S., Lassmann, H., Lucchinetti, C.F., Höftberger, R. New insights into neuropathology and pathogenesis of autoimmune glial fibrillary acidic protein meningoencephalitis. *Acta Neuropathol.* 2024;147(1):31. doi:10.1007/s00401-023-02678-7.
218. Hadden, R.D., Karch, H., Hartung, H.P., Zielasek, J., Weissbrich, B., Schubert, J., Weishaupt, A., Cornblath, D.R., Swan, A. V, Hughes, R.A., Toyka, K.V., and Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; 56: 758–765
219. Haddow, L.J., Colebunders, R., Meintjes, G., Lawn, S.D., Elliott, J.H., Manabe, Y.C., Bohjanen, P.R., Sungkanuparph, S., Easterbrook, P.J., French, M.A., Boulware, D.R., and International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI). Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10: 791–802
220. Hagbohm C, Ouellette R, Flanagan EP, Jonsson DI, Piehl F, Banwell B, et al. Clinical and neuroimaging phenotypes of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2024 July;31(7):e16284.

221. Haghighi S, Andersen O, Rosengren L, Bergström T, Wahlström J, Nilsson S. Incidence of CSF abnormalities in siblings of multiple sclerosis patients and unrelated controls. *Journal of Neurology*. 2000 Aug;247(8):616–22
222. Halpern, S., and Preston, R. Postdural puncture headache and spinal needle design. *Metaanalyses. Anesthesiology* 1994; 81: 1376–1383
223. Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2024 May 15;78(5):e57-e68. doi: 10.1093/cid/ciad437. PMID: 37593890.
224. Hammers-Berggren, S., Lebech, A.M., Karlsson, M., Svenungsson, B., Hansen, K., and Stiernstedt, G. Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 1519–1525
225. Hampel, H., Buerger, K., Zinkowski, R., Teipel, S.J., Goernitz, A., Andreasen, N., Sjoegren, M., DeBernardis, J., Kerkman, D., Ishiguro, K., Ohno, H., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., McCulloch, C., Moller, H.-J., Davies, P., and Blennow, K. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004; 61: 95–102
226. Hannich, M.J., Dressel, A., Budde, K., Petersmann, A., Nauck, M., Süße, M. Kappa Free Light Chains in the Context of Blood Contamination, and Other IgA- and IgM-Related Cerebrospinal Fluid Disease Pattern. *Cells*. 2021 Mar 11;10(3):616. doi: 10.3390/cells10030616. PMID: 33799494; PMCID: PMC7998777.
227. Hannich, M.J., Konen, F.F., Gag, K., Alkhayer, A., Türker, S.N., Budde, K., Nauck, M., Wurster, U., Dressel, A., Skripuletz, T., Süße, M. Implications of monoclonal gammopathy and isoelectric focusing pattern 5 on the free light chain kappa diagnostics in cerebrospinal fluid. *Clin Chem Lab Med*. 2024 Jul 23;63(1):147-153. doi: 10.1515/cclm-2023-1468. PMID: 39039726.
228. Hanson, K.E., Alexander, B.D., Woods, C., Petti, C., and Reller, L.B. Validation of Laboratory Screening Criteria for Herpes Simplex Virus Testing of Cerebrospinal Fluid. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45: 721–724
229. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2019 Apr 22;11(1):1–15.
230. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019 Apr 22;11(1):34.
231. Hansson, O., Seibyl, J., Stomrud, E., Zetterberg, H., and Trojanowski, J.Q. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer's Dement*. 2018; 14
232. Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., and Minthon, L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 228–234

233. Hara, M., Ariño, H., Petit-Pedrol, M., Sabater, L., Titulaer, M.J., Martinez-Hernandez, E., Schreurs, M.W.J., Rosenfeld, M.R., Graus, F., and Dalmau, J. DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. *Neurology* 2017; 88: 1340–1348
234. Harrer, A., Pilz, G., Hametner, S., Pipeline-Methoden der Neuroonkologie - Liquid Biopsie aus dem Liquor. In: *Klinische Liquordiagnostik*. Zettl, U., Tumani, H., Süßmuth, S., eds., (Berlin, Boston: de Gruyter), 2025, pp. 460-466
235. Harrer, A., Tumani, H., Niendorf, S., Lauda, F., Geis, C., Weishaupt, A., Kleinschnitz, C., Rauer, S., Kuhle, J., Stangel, M., Weber, F., Uhr, M., Linnebank, M., Wildemann, B., Jarius, S., Guger, M., Ayzenberg, I., Chan, A., Zettl, U., Wiendl, H., Pilz, G., Hitzl, W., Weber, J.R., and Kraus, J. Cerebrospinal fluid parameters of B cell-related activity in patients with active disease during natalizumab therapy. *Mult. Scler.* 2013; 19: 1209–1212
236. Hasbun, R., Abrahams, J., Jekel, J., and Quagliarello, V.J. Computed Tomography of the Head before Lumbar Puncture in Adults with Suspected Meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1727–1733
237. Hebb, A.O., and Cusimano, M.D. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: A systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001; 49(5):1166-84; discussion 1184-6
238. Heckenberg, S.G.B., de Gans, J., Brouwer, M.C., Weisfelt, M., Piet, J.R., Spanjaard, L., van der Ende, A., and van de Beek, D. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 185–192
239. Hegen, H., Walde, J., Berek, K., Arrambide, G., Gnanapavan, S., Kaplan, B., Khalil, M., Saadeh, R., Teunissen, C., Tumani, H., Villar L.M., Willrich, M. A. V., Zetterberg, H., Deisenhammer, F. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler* 2023; 29(2):169-181.
240. Heming, M., Lohmann, L., Schulte-Mecklenbeck, A., Brix, T., Gross, C.C., Wiendl, H., Klotz, L., Meyer Zu Hörste, G. Leukocyte profiles in blood and CSF distinguish neurosarcoidosis from multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2020; 341: 577171. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577171
241. Heming, M., Schulte-Mecklenbeck, A., Brix, T., Wolbert, J., Ruland, T., Klotz, L., Meuth, S.G., Gross, C.C., Wiendl, H., Meyer Zu Hörste, G. Immune Cell Profiling of the Cerebrospinal Fluid Provides Pathogenetic Insights Into Inflammatory Neuropathies. *Front Immunol.* 2019 Mar 21;10:515. doi: 10.3389/fimmu.2019.00515. PMID: 30984164; PMCID: PMC6448021.
242. Hennes, E.-M., Baumann, M., Schanda, K., Anlar, B., Bajer-Kornek, B., Blaschek, A., Brantner-Inthaler, S., Diepold, K., Eisenkölbl, A., Gotwald, T., Kuchukhidze, G., Gruber-Sedlmayr, U., Häusler, M., Höftberger, R., Karenfort, M., Klein, A., Koch, J., Kraus, V., Lechner, C., Leiz, S., Leyboldt, F., Mader, S., Marquard, K., Poggenburg, I., Pohl, D., Pritsch, M., Raucherzauner, M., Schimmel, M., Thiels, C., Tibussek, D., Vieker, S., Zeches, C., Berger, T., Reindl, M., Rostásy, K., and BIOMARKER Study Group. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017; 89: 900–908

243. Henningsson, A.J., Lager, M., Brännström, R., Tjernberg, I., and Skogman, B.H. The chemokine CXCL13 in cerebrospinal fluid in children with Lyme neuroborreliosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 37: 1983–1991
244. Hermann, P., Appleby, B., Brandel, J.-P., Caughey, B., Collins, S., Geschwind, M. D., Green, A., Haik, S., Kovacs, G. G., Ladogana, A., Llorens, F., Mead, S., Nishida, N., Pal, S., Parchi, P., Pocchiari, M., Satoh, K., Zanusso, G., & Zerr, I. (2021). Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet Neurology*, 20(3), 235–246.
245. Hindiyeh, M.Y., Moran-Gilad, J., Manor, Y., Ram, D., Shulman, L.M., Sofer, D., and Mendelson, E. Development and validation of a real time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) assay for investigation of wild poliovirus type 1-South Asian (SOAS) strain reintroduced into Israel, 2013 to 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19: 20710
246. Hinsinger, G., Galéotti, N., Nabholz, N., Urbach, S., Rigau, V., Demattei, C., Lehmann, S., Camu, W., Labauge, P., Castelnovo, G., Brassat, D., Loussouarn, D., Salou, M., Laplaud, D., Casez, O., Bockaert, J., Marin, P., and Thouvenot, E. Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2015; 21: 1251–1261
247. Hiskens MI, Schneiders AG, Angoa-Pérez M, Vella RK, Fenning AS. Blood biomarkers for assessment of mild traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy. *Biomarkers.* 2020 Apr 2;25(3):213–27.
248. Hoftberger, R., Titulaer, M.J., Sabater, L., Dome, B., Rozsas, A., Hegedus, B., Hoda, M.A., Laszlo, V., Ankersmit, H.J., Harms, L., Boyero, S., de Felipe, A., Saiz, A., Dalmau, J., Graus, F., and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013; 81 SRC-: 1500–1506
249. Hoftberger, R., van Sonderen, A., Leypoldt, F., Houghton, D., Geschwind, M., Gelfand, J., Paredes, M., Sabater, L., Saiz, A., Titulaer, M.J., Graus, F., Dalmau J., and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 2015; 84 SRC-: 2403–2412
250. Holzmann, H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1: S36-40
251. Honnorat, J., Saiz, A., Giometto, B., Vincent, A., Brieva, L., de Andres, C., Maestre, J., Fabien, N., Vighetto, A., Casamitjana, R., Thivolet, C., Tavolato, B., Antoine, J., Trouillas, P., and Graus, F. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 225–230
252. Honorat, J.A., Komorowski, L., Josephs, K.A., Fechner, K., St Louis, E.K., Hinson, S.R., Lederer, S., Kumar, N., Gadoth, A., Lennon, V.A., Pittock, S.J., and McKeon, A. IgLON5 antibody: Neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* 2017; 4: e385
253. Hottenrott, T., Dersch, R., Berger, B., Rauer, S., Eckenweiler, M., Huzly, D., and Stich, O. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. *Fluids Barriers CNS* 2015; 12: 27

254. Hottenrott, T., Schorb, E., Fritsch, K., Dersch, R., Berger, B., Huzly, D., Rauer, S., Tebartz van Elst, L., Endres, D., and Stich, O. The MRZ reaction and a quantitative intrathecal IgG synthesis may be helpful to differentiate between primary central nervous system lymphoma and multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2018; 265: 1106–1114
255. Howitz, M., Hartvig Christiansen, A., Harboe, Z.B., and Mølbak, K. Surveillance of bacterial meningitis in children under 2 y of age in Denmark, 1997–2006. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008; 40: 881–887
256. Hu, M., Guan, H., Lau, C. et al. An update on the clinical diagnostic value of β -HCG and AFP for intracranial germ cell tumors. *Eur. J. Med. Res.* 2016; 21:10
257. Huda, S., Wong, S.H., Pettingill, P., O’Connell, D., Vincent, A., and Steiger, M. An 11-year retrospective experience of antibodies against the voltage-gated potassium channel (VGKC) complex from a tertiary neurological centre. *J. Neurol.* 2015; 262: 418–424
258. Hümmert MW, Jendretzky KF, Fricke K, Gingele M, Ratuszny D, Möhn N, et al. The relevance of NMDA receptor antibody-specific index for diagnosis and prognosis in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Sci Rep.* 2023 Aug 4;13(1):12696.
259. Huna-Baron, R., and Kupersmith, M.J. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *J. Neurol.* 2002; 249: 1078–1081
260. Hunt, W.E., and Hess, R.M. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J. Neurosurg.* 1968; 28: 14–20
261. Huss, A., Abdelhak, A., Halbgebauer, S., Mayer, B., Senel, M., Otto, M., and Tumani, H. Intrathecal immunoglobulin M production: A promising high-risk marker in clinically isolated syndrome patients. *Ann. Neurol.* 2018; 83
262. Huss, A.M., Halbgebauer, S., Öckl, P., Trebst, C., Spreer, A., Borisow, N., Harrer, A., Brecht, I., Balint, B., Stich, O., Schlegel, S., Retzlaff, N., Winkelmann, A., Roesler, R., Lauda, F., Yildiz, Ö., Voß, E., Muche, R., Rauer, S., Bergh, F.T., Otto, M., Paul, F., Wildemann, B., Kraus, J., Ruprecht, K., Stangel, M., Buttman, M., Zettl, U.K., and Tumani, H. Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *J. Neurol.* 2016; 263: 2499–2504
263. Ihekwaba, U.K., Kudesia, G., and McKendrick, M.W. Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 783–789
264. Irani, S.R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M.S., Friese, M.A., Galea, I., Kullmann, D.M., Beeson, D., Lang, B., Bien, C.G., and Vincent, A. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655–1667
265. Irani, S.R., Stagg, C.J., Schott, J.M., Rosenthal, C.R., Schneider, S.A., Pettingill, P., Pettingill, R., Waters, P., Thomas, A., Voets, N.L., Cardoso, M.J., Cash, D.M., Manning, E.N., Lang, B., Smith, S.J.M., Vincent, A., and Johnson, M.R. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of

- immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 136: 3151–3162
266. Iranzo A, Fairfoul G, Ayudhaya ACN, Serradell M, Gelpi E, Vilaseca I, et al. Detection of α -synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. *Lancet Neurol.* 2021 Mar;20(3):203–12.
267. Isenmann S. Zytologieatlas. In: Zettl, U., Tumani, H., Süßmuth, S.D., eds. In: Klinische Liquordiagnostik. Mit Zytologieatlas. 3. A. (Berlin, Boston: De Gruyter), 2025, pp. 847-896
268. Isenmann, S., Strik, H., Wick, M., Gross, C.C. Liquorzytologie: Methoden und Möglichkeiten. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2017; 85: 616-630
269. Isenmann S. Grundsätze der Eingriffs- und Risikoaufklärung in der Neurologie: Wann und was? Principles of procedural and risk communication in neurology: when and what? - Zeitpunkt und Inhalt der Aufklärung am Beispiel der elektiven Lumbalpunktion (Teil 1/2). Timing and content of patient information using elective lumbar puncture as an example. January 2026. *DGNeurologie* 9(1)
270. Isenmann S. Grundsätze der Eingriffs- und Risikoaufklärung in der Neurologie: wer und wie? Principles of procedural and risk communication in neurology. - Person des Aufklärenden und Form der Aufklärung am Beispiel der elektiven Lumbalpunktion (Teil 2/2). The Who and How of patient information using elective lumbar puncture as an example (part 2/2). February 2026. *DGNeurologie* 9.
271. Iwanowski, P., Losy, J., Kramer, L., Wójcicka, M., and Kaufman, E. CXCL10 and CXCL13 chemokines in patients with relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2017; 380: 22–26
272. Jack, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Dunn, B., Haeberlein, S.B., Holtzman, D.M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J.L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K.P., Rowe, C.C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H.M., Sperling, R., and Contributors NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer's Dement.* 2018; 14: 535–562
273. Jack, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Shaw, L.M., Aisen, P.S., Weiner, M.W., Petersen, R.C., and Trojanowski, J.Q. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer’s pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 119–128
274. Jacobi, C., Reiber, H., and Felgenhauer, K. The clinical relevance of locally produced carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid. *J. Neurol.* 1986; 233: 358–361
275. Jäger, H., Krane, M., and Schimrigk, K. [Lumbar puncture-the post-puncture syndrome. Prevention with an atraumatic puncture needle, clinical observations]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1993; 123: 1985–1990
276. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giglhuber K, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised

- recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol.* 2023 July;270(7):3341–68.
277. Jarius S, Lechner C, Wendel EM, Baumann M, Breu M, Schimmel M, et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 2: Results from 108 lumbar punctures in 80 pediatric patients. *J Neuroinflammation.* 2020a Sept 3;17(1):262.
278. Jarius S, Paul F, Weinschenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers.* 2020b Oct 22;6(1):85.
279. Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, Korporal-Kuhnke M, Hümmert MW, Ringelstein M, et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. *J Neuroinflammation.* 2020c Sept 3;17(1):261.
280. Jarius S, Ringelstein M, Schanda K, Ruprecht K, Korporal-Kuhnke M, Viehöver A, et al. Improving the sensitivity of myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody testing: exclusive or predominant MOG-IgG3 seropositivity—a potential diagnostic pitfall in patients with MOG-EM/MOGAD. *J Neurol.* 2024 July;271(7):4660–71.
281. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A, and Kristoferitsch W. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008b; 131: 3072–3080
282. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, Petereit H.F, Akman-Demir G, Wick M, and Wildemann B. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J. Neurol.* 2017; 264: 453–466
283. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Rauer S, Wandinger K.P, Petereit H.F, Maurer M, Tumani H, Vincent A, Eichhorn P, Wildemann B, Wick M, and Voltz R. Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008a; 79: 1134–1136
284. Jarius S, Frederikson J, Waters P, Paul F, Akman-Demir G, Marignier R, Franciotta D, Ruprecht K, Kuenz B, Rommer P, Kristoferitsch W, Wildemann B, and Vincent A. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J. Neurol. Sci.* 2010; 298: 158–162
285. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N, Hümmert M.W., Trebst C, Pache F, Winkelmann A, Beume L.-A., Ringelstein M, Stich O, Aktas O, Korporal-Kuhnke M, Schwarz A, Lukas C, Haas J, Fechner K, Buttman M, Bellmann-Strobl J, Zimmermann H, Brandt A.U., Franciotta D, Schanda K, Paul F, Reindl M, Wildemann B, and in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement – frequency, presentation and outcome. *J. Neuroinflammation* 2016; 13: 281

286. Jarius, S., Paul, F., Aktas, O., Asgari, N., Dale, R.C., de Seze, J., Franciotta, D., Fujihara, K., Jacob, A., Kim, H.J., Kleiter, I., Kümpfel, T., Levy, M., Palace, J., Ruprecht, K., Saiz, A., Trebst, C., Weinshenker, B.G., and Wildemann, B. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J. Neuroinflammation* 2018a; 15: 134
287. Jarius, S., Paul, F., Franciotta, D., Ruprecht, K., Ringelstein, M., Bergamaschi, R., Rommer, P., Kleiter, I., Stich, O., Reuss, R., Rauer, S., Zettl, U.K., Wandinger, K.P., Melms, A., Aktas, O., Kristoferitsch, W., and Wildemann, B. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J. Neurol. Sci.* 2011; 306: 82–90
288. Jarius, S., Ruprecht, K., Stellmann, J.P., Huss, A., Ayzenberg, I., Willing, A., Trebst, C., Pawlitzki, M., Abdelhak, A., Grüter, T., Leypoldt, F., Haas, J., Kleiter, I., Tumani, H., Fechner, K., Reindl, M., Paul, F., and Wildemann, B. MOG-IgG in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: A multicenter study of 200 patients and review of the literature. *J. Neuroinflammation* 2018b; 15:88
289. Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M., Geis, C., Kleiter, I., Kleinschnitz, C., Berthele, A., Brettschneider, J., Hellwig, K., Hemmer, B., Linker, R.A., Lauda, F., Mayer, C.A., Tumani, H., Melms, A., Trebst, C., Stangel, M., Marziniak, M., Hoffmann, F., Schippling, S., Faiss, J.H., Neuhaus, O., Ettrich, B., Zentner, C., Guthke, K., Hofstadt-van Oy, U., Reuss, R., Pellkofer, H., Ziemann, U., Kern, P., Wandinger, K.P., Bergh, F.T., Boettcher, T., Langel, S., Liebetrau, M., Rommer, P.S., Niehaus, S., Münch, C., Winkelmann, A., Zettl, U.K., Metz, I., Veauthier, C., Sieb, J.P., Wilke, C., Hartung, H.P., Aktas, O., and Paul, F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J. Neuroinflammation* 2012; 9: 14
290. Jarius, S., Wildemann, B., and Paul, F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 176: 149–164
291. Jeffery, O.J., Lennon, V.A., Pittock, S.J., Gregory, J.K., Britton, J.W., and McKeon, A. GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology* 2013; 81: 882–887
292. Jitprapaikulsan, J., Lopez Chiriboga, A.S., Flanagan, E.P., Fryer, J.P., McKeon, A., Weinshenker, B.G., and Pittock, S.J. Novel Glial Targets and Recurrent Longitudinally Extensive Transverse Myelitis. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 892–895
293. Jönsen, A., Bengtsson, A.A., Nived, O., Ryberg, B., Truedsson, L., Rönnblom, L., Alm, G. V, and Sturfelt, G. The heterogeneity of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is reflected in lack of association with cerebrospinal fluid cytokine profiles. *Lupus* 2003; 12: 846–850
294. Joubert, B., Kerschen, P., Zekeridou, A., Desestret, V., Rogemond, V., Chaffois, M.-O., Ducray, F., Larrue, V., Daubail, B., Idbaih, A., Psimaras, D., Antoine, J.-C., Delattre, J.-Y., and Honnorat, J. Clinical Spectrum of Encephalitis Associated With Antibodies Against the α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor: Case Series and Review of the Literature. *JAMA Neurol.* 2015; 72: 1163–1169

295. Joubert, B., Saint-Martin, M., Noraz, N., Picard, G., Rogemond, V., Ducray, F., Desestret, V., Psimaras, D., Delattre, J.-Y., Antoine, J.-C., and Honnorat, J. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol.* 2016; 73: 1115–1124
296. Jurynczyk, M., Messina, S., Woodhall, M.R., Raza, N., Everett, R., Roca-Fernandez, A., Tackley, G., Hamid, S., Sheard, A., Reynolds, G., Chandratre, S., Hemingway, C., Jacob, A., Vincent, A., Leite, M.I., Waters, P., and Palace, J. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain* 2017; 140: 3128–3138
297. Kaiser, R. Neuroborreliosis. *J. Neurol.* 1998; 245: 247–255
298. Kanegaye, J.T., Soliemanzadeh, P., and Bradley, J.S. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108: 1169–1174
299. Kastenbauer, S., and Pfister, H.-W. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003; 126: 1015–1025
300. Kerstens J, Schreurs MWJ, de Vries JM, Neuteboom RF, Brenner J, Crijnen YS, et al. Autoimmune Encephalitis and Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024 Nov;11(6).
301. Kerty, E., Heuser, K., Indahl, U.G., Berg, P.R., Nakken, S., Lien, S., Omholt, S.W., Ottersen, O.P., and Nagelhus, E.A. Is the brain water channel aquaporin-4 a pathogenetic factor in idiopathic intracranial hypertension? Results from a combined clinical and genetic study in a Norwegian cohort. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91: 88–91
302. Khalafi M, Dartora WJ, McIntire LBJ, Butler TA, Wartchow KM, Hojjati SH, et al. Diagnostic accuracy of phosphorylated tau217 in detecting Alzheimer’s disease pathology among cognitively impaired and unimpaired: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer’s & Dementia.* 2025 Feb 23;21(2).
303. Khalil M, Teunissen CE, Lehmann S, Otto M, Piehl F, Ziemssen T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders — towards clinical application. *Nature Reviews Neurology.* 2024 May 12;20(5):269–87.
304. Khalil, M., Teunissen, C.E., Otto, M., Piehl, F., Sormani, M.P., Gattringer, T., Barro, C., Kappos, L., Comabella, M., Fazekas, F., Petzold, A., Blennow, K., Zetterberg, H., and Kuhle, J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018; 14: 577–589
305. Khoury, J., Wellik, K.E., Demaerschalk, B.M., and Wingerchuk, D.M. Cerebrospinal Fluid Angiotensin-Converting Enzyme for Diagnosis of Central Nervous System Sarcoidosis. *Neurologist* 2009; 15: 108–111
306. Kiđemet-Piskač, S., Babić Leko, M., Blažeković, A., Langer Horvat, L., Klepac, N., Sonicki, Z., Kolenc, D., Hof, P.R., Boban, M., Mimica, N., Borovečki, F., and Šimić, G. Evaluation of

- cerebrospinal fluid phosphorylated tau231 as a biomarker in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *CNS Neurosci. Ther.* 2018; 24: 734–740
307. Kinnman, J., and Link, H. Intrathecal production of oligoclonal IgM and IgG in CNS sarcoidosis. *Acta Neurol. Scand.* 1984; 69: 97–106
308. Kinoshita, H., Nakamichi, K., Lim, C.-K., Takayama-Ito, M., Wang, L., Iizuka, I., Kurane, I., and Saijo, M. A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Viol. J.* 2018; 15: 136
309. Kleine, T.O., Zwerenz, P., Zöfel, P., and Shiratori, K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res. Bull.* 2003; 61: 287–297
310. Klimas, R., Kohle, F., Horstkemper, L., Benkert, P., Rehm, A., Seibert, A., Riesner, M., Sgodzai, M., Grüter, T., Rilke, N., Gisevius, B., Beyer, L., Gerwert, K., Kuhle, J., Schroeter, M., Lehmann, H.C., Gold, R., Fisse, A.L., Motte, J., Pitarokoili, K. Serum Neurofilament Light Chain as a Biomarker for CIDP Diagnosis, Severity, and Treatment Outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2025 Jul;12(4):e200419. doi: 10.1212/NXI.000000000200419. Epub 2025 Jun 5. PMID: 40472292; PMCID: PMC12153944.
311. Kluge, H., Wieczorek, V., Linke, E., Zimmermann, K., and Witte, O. Atlas der praktischen Liquorzytologie (Thieme Verlag Stuttgart) 2005.
312. Kmezic, I., Samuelsson, K., Finn, A., Urate, Z., Blennow, K., Zetterberg, H., Press, R.. Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies. *Eur J Neurol.* 2022 Sep;29(9):2810-2822. doi: 10.1111/ene.15428. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35638376; PMCID: PMC9542418.
313. Knoche T, Gaus V, Haffner P, Kowski A. Neurofilament light chain marks severity of papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Sci.* 2023;44(6):2131-2135. doi:10.1007/s10072-023-06616-z
314. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD012768. Published 2021 Jan 15. doi:10.1002/14651858.CD012768.pub3
315. Kolodziej, M.A., Proemmel, P., Quint, K., and Strik, H.M. Cerebrospinal fluid ferritin – unspecific and unsuitable for disease monitoring. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2014; 48: 116–121
316. Konen, F.F., Albers, L.M., Bucak, E., Schwenkenbecher, P., Jendretzky, K.F., Nay, S., Grote-Levi, L., Bohn, A., Tauber, S.C., Otto, C., Höpner, L.K., Ruprecht, K., Bayas, A., Braun, M., Bytyqi, A., Schäbitz, W., Horstkemper, L., Motte, J., Gold, R., Ziemssen, T., Pawlitzki, M.G., Meuth, S.G., Tsaktanis, T., Rothhammer, V., Yalachkov, Y., Pfeuffer, S., Budde, K., Bentrup, J., Schubert, C., Friese, M.A., Wildemann, B., Schwab, M., Geis, C., Konitsioti, A., Vay, S., Then Bergh, F., Lefterova, L., Al-Dubai, M., Stephanik, H., Vielhaber, S., Schreiber, S., Bittner, S., Zipp, F., Busch, T., Hemmer, B., Schulte-Mecklenbeck, A., Groß, C.C., Angstwurm, K., Linker, R., Ehmke, L., Leyboldt, F., Tieck-Fernandez, M., Kowarik, M., Bachhuber, F., Tumani, H., Schuhmann, M.,

- Haarmann, A., Kliushnikova, D., Harrer, A., Oechtering, J., Kuhle, J., Otto, M., Khalil, M., Torkildsen, O.F.G., Süße, M., Skripuletz, T.; im Namen der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN e.V.). Kappa freie Leichtketten und oligoklonale Banden bei Multipler Sklerose im Kontext der revidierten McDonald-Kriterien – vorläufige Ergebnisse der PRO-KFLC-Studie. Jahrestagung der DGLN e.V. (Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie), 05/2025, Graz, Österreich.
317. Konen, F.F., Bucak, E., Streichert, A.L., Schwenkenbecher, P., Albers, L.A., Bachhuber, F., Räuber, S., Siebenbrodt, K., Wickel, J., Süße, M., Lewerenz, J., Lünemann, J., Dargviniene, J., Leyboldt, F., Thaler, F., Skripuletz, T., Tumani, H., Sühs, K.W.; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). Diagnostische und prognostische Nutzbarkeit von Kappa freien Leichtketten, Neurofilament Leichtketten und saurem Gliafaserprotein bei autoimmuner Enzephalitis. Jahrestagung der DGLN e.V. (Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie), 05/2025, Graz, Österreich.
318. Konen, F.F., Hannich, M.J., Schwenkenbecher, P., Grothe, M., Gag, K., Jendretzky, K.F., Gingele, S., Sühs, K.W., Witte, T., Skripuletz, T., Süße, M. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Biomarker in Early and Late Onset Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2022 Jul 7;10(7):1629. doi: 10.3390/biomedicines10071629. PMID: 35884934; PMCID: PMC9312908.
319. Konen, F.F., Lange, P., Wurster, U., Jendretzky, K.F., Gingele, S., Möhn, N., Sühs, K.W., Stangel, M., Skripuletz, T., Schwenkenbecher, P. The Influence of the Ventricular-Lumbar Gradient on Cerebrospinal Fluid Analysis in Serial Samples. *Brain Sci*. 2022 Mar 20;12(3):410. doi: 10.3390/brainsci12030410. PMID: 35326365; PMCID: PMC8946585.
320. Konen, F.F., Schwenkenbecher, P., Jendretzky, K.F., Gingele, S., Sühs, K.W., Tumani, H., Süße, M., Skripuletz T. The Increasing Role of Kappa Free Light Chains in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Cells*. 2021 Nov 6;10(11):3056. doi: 10.3390/cells10113056. PMID: 34831279; PMCID: PMC8622045
321. Konen, F.F., Schwenkenbecher, P., Jendretzky, K.F., Gingele, S., Witte, T., Sühs, K.W., Grothe, M., Hannich, M.J., Süße, M., Skripuletz, T. Kappa Free Light Chains in Cerebrospinal Fluid in Inflammatory and Non-Inflammatory Neurological Diseases. *Brain Sci*. 2022 Apr 3;12(4):475. doi: 10.3390/brainsci12040475. PMID: 35448006; PMCID: PMC9030640.
322. Konen, F.F., Schwenkenbecher, P., Wurster, U., Jendretzky, K.F., Möhn, N., Gingele, S., Sühs, K.W., Hannich, M.J., Grothe, M., Witte, T., Stangel, M., Süße, M., Skripuletz, T. The Influence of Renal Function Impairment on Kappa Free Light Chains in Cerebrospinal Fluid. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2021 Nov 19;13:11795735211042166. doi: 10.1177/11795735211042166. PMID: 34840504; PMCID: PMC8619759.
323. Konen, F.F., Seeliger, T., Schwenkenbecher, P., Gingele, S., Jendretzky, K.F., Sühs, K.W., Ernst, D., Witte, T., Skripuletz, T. Saliva Free Light Chains in Patients with Neuro-Sjögren. *Biomedicines*. 2022 Oct 3;10(10):2470. doi: 10.3390/biomedicines10102470. PMID: 36289732; PMCID: PMC9599066.

324. Konen, F.F., Wurster, U., Witte, T., Jendretzky, K.F., Gingele, S., Tumani, H., Sühs, K.W., Stangel, M., Schwenkenbecher, P., Skripuletz, T. The Impact of Immunomodulatory Treatment on Kappa Free Light Chains as Biomarker in Neuroinflammation. *Cells*. 2020 Mar 31;9(4):842. doi: 10.3390/cells9040842. PMID: 32244362; PMCID: PMC7226742.
325. Koopman I, Zuithoff NPA, Rinkel GJE, Vergouwen MDI. The course of cerebrospinal fluid parameters \leq 20 days after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2020;415:116899. doi:10.1016/j.jns.2020.116899
326. Koopmans, M.M., Brouwer, M.C., Bijlsma, M.W., Bovenkerk, S., Keijzers, W., van der Ende, A., and van de Beek, D. *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study. *Clin. Infect. Dis*. 2013; 57: 247–253
327. Kowarik, M.C., Pellkofer, H.L., Cepok, S., Korn, T., Kumpfel, T., Buck, D., Hohlfeld, R., Berthele, A., and Hemmer, B. Differential effects of fingolimod (FTY720) on immune cells in the CSF and blood of patients with MS. *Neurology* 2011; 76: 1214–1221
328. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology*. 2019;92(10):e1007-e1015.
329. Kuhle, J., Barro, C., Disanto, G., Mathias, A., Sonesson, C., Bonnier, G., Yaldizli, Ö., Regeniter, A., Derfuss, T., Canales, M., Schluep, M., Du Pasquier, R., Krueger, G., and Granziera, C. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult. Scler*. 2016; 22: 1550–1559
330. Kuhle, J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G., et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult. Scler. J*. 2015a; 21: 1013–1024
331. Kuhle, J., Disanto, G., Lorscheider, J., Stites, T., Chen, Y., Dahlke, F., Francis, G., Shrinivasan, A., Radue, E.-W., Giovannoni, G., and Kappos, L. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2015b; 84: 1639–1643
332. Kuntz, K.M., Kokmen, E., Stevens, J.C., Miller, P., Offord, K.P., and Ho, M.M. Post-lumbar puncture headaches: experience in 501 consecutive procedures. *Neurology* 1992; 42: 1884–1887
333. Kurotaki, K., Fujita, M., Aizawa, T., Tsugawa, K., Tanaka, H. Aseptic meningitis as initial presentation of subclinical Sjögren's syndrome: Could the cerebrospinal fluid anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibody system be the culprit? *Mod Rheumatol Case Rep*. 2022 Jun 24;6(2):217-219. doi: 10.1093/mrcr/rxac011. PMID: 35134231.
334. Kwon, S.-J., Zhang, F., Dordick, J.S., Sonstein, W.J., and Linhardt, R.J. Detection of cerebrospinal fluid leakage by specific measurement of transferrin glycoforms. *Electrophoresis* 2015; 36: 2425–2432
335. La Scolea, L.J., and Dryja, D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J. Clin. Microbiol*. 1984; 19: 187–190

336. Lackey, E., Shen, J., Sharma, A., Eckstein, C. Beyond biopsy for neurosarcoidosis: A review of blood and CSF biomarkers. *Neuroimmunology* 2024; Volume 393578394
337. Laera R, Gorgoglione ML, Curcio A, Marzano G, Caruso G, Caffo M, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus diagnosis: Quantitative and qualitative score predicting outcome of extended lumbar drainage. *Heliyon*. 2024 May;10(10):e31004.
338. Lai, M., Huijbers, M.G.M., Lancaster, E., Graus, F., Bataller, L., Balice-Gordon, R., Cowell, J.K., and Dalmau, J. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 776–785
339. Larsen L, Poulsen FR, Nielsen TH, Nordström CH, Schulz MK, Andersen ÅB. Use of intracranial pressure monitoring in bacterial meningitis: a 10-year follow up on outcome and intracranial pressure versus head CT scans. *Infect Dis (Lond)*. 2017 May;49(5):356–64.
340. Larssen, E., Brede, C., Hjelle, A., Tjensvoll, A.B., Norheim, K.B., Bårdsen, K., Jonsdottir, K., Ruoff, P., Omdal, R., Nilsen, M.M. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: A proteomic pilot study of cerebrospinal fluid. *SAGE Open Med*. 2019 May 13;7:2050312119850390. doi: 10.1177/2050312119850390. PMID: 31205695; PMCID: PMC6537061.
341. Lauvsnes, M., Lauvsnes, B., Zetterberg, H., Blennow, K., Kvaløy, J.T., Tjensvoll, A.B., Maroni, S., Beyer, M.K., Greve, O.J., Kvivik, I., Alves, G., Gøransson, L.G., Harboe, E., Hirohata S., Omdal, R. Neurofilament light in plasma is a potential biomarker of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *J. Neurol*. 2022; 269: 3064–3074
342. Lauvsnes, M.B., Beyer, M.K., Kvaløy, J.T., Greve, O.J., Appenzeller, S., Kvivik, I., Harboe, E., Tjensvoll, A.B., Gøransson, L.G., Omdal, R. Association of hippocampal atrophy with cerebrospinal fluid antibodies against the NR2 subtype of the N-methyl-D-aspartate receptor in patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Dec;66(12):3387-94. doi: 10.1002/art.38852. PMID: 25156222.
343. Lauvsnes, M.B., Maroni, S.S., Appenzeller, S., Beyer, M.K., Greve, O.J., Kvaløy, J.T., Harboe, E., Gøransson, L.G., Tjensvoll, A.B., Omdal, R. Memory dysfunction in primary Sjögren's syndrome is associated with anti-NR2 antibodies. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec;65(12):3209-17. doi: 10.1002/art.38127. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2014 Apr;66(4):989. PMID: 23982950.
344. Lavi, R., Yarnitsky, D., Yernitzky, D., Rowe, J.M., Weissman, A., Segal, D., and Avivi, I. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. *Neurology* 2006; 67: 1492–1494
345. Lee, M.K., Xu, Z., Wong, P.C., and Cleveland, D.W. Neurofilaments are obligate heteropolymers in vivo. *J. Cell Biol*. 1993; 122: 1337–1350
346. Leen, W.G., Willemsen, M.A., Wevers, R.A., and Verbeek, M.M. Cerebrospinal Fluid Glucose and Lactate: Age-Specific Reference Values and Implications for Clinical Practice. *PLoS One* 2012; 7: e42745
347. Lehnert, S., Costa, J., de Carvalho, M., Kirby, J., Kuzma-Kozakiewicz, M., Morelli, C., Robberecht, W., Shaw, P., Silani, V., Steinacker, P., Tumani, H., Van Damme, P., Ludolph, A., and Otto, M.

- Multicentre quality control evaluation of different biomarker candidates for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 2014; 15: 344–350
348. Leung, J., Harpaz, R., Baughman, A.L., Heath, K., Loparev, V., Vázquez, M., Watson, B.M., and Schmid, D.S. Evaluation of Laboratory Methods for Diagnosis of Varicella. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 23–32
349. Leurs, C.E., Twaalfhoven, H.A.M., Lissenberg-Witte, B.I., van Pesch, V., Dujmovic, I., Drulovic, J., Castellazzi, M., Bellini, T., Pugliatti, M., Kuhle, J., Villar, V.M., Alvarez-Cermeño, J.C., Alvarez-Lafuente, R., Hegen, H., Deisenhammer, F., Walchhofer, L.M., Thouvenot, E., Comabella, M., Montalban, X., Vécsei, L., Rajda, C., Galimberti, D., Scarpini, E., Altintas, E., Rejdak, K., Frederiksen, J.L., Pihl-Jensen, G., Jensen, P.E.H., Khalil, M., Voortman M.M., Fazekas, F., Saiz, A., La Puma, D., Vercammen, M., Vanopdenbosch, L., Uitdehaag, B.M.J., Killestein, J., Bridel, C., and Teunissen C. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study. *Mult Scler*, 2020; 26 (8):912-923.
350. Levy, C., Bingen, E., Aujard, Y., Boucherat, M., Floret, D., Gendrel, D., Cohen, R., and Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant en France: résultats de 7 années d'étude. *Arch. Pédiatrie* 2008; 15: S99–S104
351. Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, Verbeek MM, Dubois B, Visser PJ, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry.* 2018 June;19(4):244–328.
352. Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, Verbeek MM, Dubois B, Visser PJ, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2018 May 19;19(4):244–328.
353. Lewczuk P, Wiltfang J, Kornhuber J, Verhasselt A. Distributions of A β 42 and A β 42/40 in the Cerebrospinal Fluid in View of the Probability Theory. *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2021 Dec 16;11(12).
354. Lewczuk P, Wiltfang J, Kornhuber J, Verhasselt A. Distributions of A β 42 and A β 42/40 in the Cerebrospinal Fluid in View of the Probability Theory. *Diagnostics (Basel).* 2021 Dec 16;11(12).
355. Lewczuk, P., Esselmann, H., Otto, M., Maler, J.M., Henkel, A.W., Henkel, M.K., Eikenberg, O., Antz, C., Krause, W.-R., Reulbach, U., Kornhuber, J., and Wiltfang, J. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF A β 42, A β 42/A β 40 ratio and total tau. *Neurobiol. Aging* 2004; 25: 273–281
356. Lewczuk, P., Kornhuber, J., German Dementia Competence Network, Toledo, J.B., Trojanowski, J.Q., Knapik-Czajka, M., Peters, O., Wiltfang, J., Shaw, L.M., and US-ADNI. Validation of the Erlangen Score Algorithm for the Prediction of the Development of Dementia due to Alzheimer's Disease in Pre-Dementia Subjects. *J. Alzheimer's Dis.* 2015; 48: 433–441

357. Lewczuk, P., Matzen, A., Blennow, K., Parnetti, L., Molinuevo, J.L., Eusebi, P., Kornhuber, J., Morris, J.C., and Fagan, A.M. Cerebrospinal Fluid A β 42/40 Corresponds Better than A β 42 to Amyloid PET in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers. Dis.* 2017; 55: 813–822
358. Lewis, R.A., van Doorn, P.A., Sommer, C. Tips in navigating the diagnostic complexities of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci.* 2022 Dec 15;443:120478. doi: 10.1016/j.jns.2022.120478. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36368137.
359. Li X, Li J, Xu H, Liu X, Li M, He J, et al. Review of clinical and imaging findings in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy to aid in early diagnosis. *Front Immunol.* 2024;15:1466847.
360. Li, P., Wang, S., Zhang, R., Pei, J., Chen, L., Cao, Y., Zhang, H., and Yang, G. Identification of CSF biomarkers by proteomics in Guillain-Barré syndrome. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15: 5177–5182
361. Liebsch, R., Kornhuber, M.E., Dietl, D., Gräfin von Einsiedel, H., and Conrad, B. Blood-CSF barrier integrity in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1996; 94: 404–410
362. Liesman, R.M., Strasburg, A.P., Heitman, A.K., Theel, E.S., Patel, R., and Binnicker, M.J. Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56: e01927-17
363. Lim, X., Yeo, J.M., Green, A., and Pal, S. The diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein analysis in dementia with Lewy bodies – a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19: 851–858
364. Lintner, H., Hochgatterer-Rechberger, P., Pischinger, B., Seier, J., Vollmann, P., Haushofer, A., Rittner, H., Sommer, C., Topakian, R. Sensitivity and specificity of cerebrospinal fluid CXCL13 for diagnosing Lyme neuroborreliosis - a study on 1410 patients and review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 2020;414:116843. doi: 10.1016/j.jns.2020.116843
365. Lipov, E.G., Sosis, M.B., McCarthy, R.J., and Ivankovich, A.D. Does the design of the Sprotte spinal needle reduce the force needed to deform the tip? *J. Clin. Anesth.* 1994; 6: 411–413
366. Ljøstad, U., Skarpaas, T., and Mygland, A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 873–876
367. Llorens, F., Kruse, N., Karch, A., Schmitz, M., Zafar, S., Gotzmann, N., Sun, T., Köchy, S., Knipper, T., Cramm, M., Golanska, E., Sikorska, B., Liberski, P.P., Sánchez-Valle, R., Fischer, A., Mollenhauer, B., and Zerr, I. Validation of α -Synuclein as a CSF Biomarker for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55: 2249–2257
368. Llorens, F., Kruse, N., Schmitz, M., Gotzmann, N., Golanska, E., Thüne, K., Zejneli, O., Kanata, E., Knipper, T., Cramm, M., Lange, P., Zafar, S., Sikorska, B., Liberski, P.P., Mitrova, E., Varges, D., Schmidt, C., Sklaviadis, T., Mollenhauer, B., and Zerr, I. Evaluation of α -synuclein as a novel cerebrospinal fluid biomarker in different forms of prion diseases. *Alzheimer's Dement.* 2017; 13: 710–719

369. Llorens, F., Kruse, N., Schmitz, M., Shafiq, M., da Cunha, J.E.G., Gotzman, N., Zafar, S., Thune, K., de Oliveira, J.R.M., Mollenhauer, B., and Zerr, I. Quantification of CSF biomarkers using an electrochemiluminescence-based detection system in the differential diagnosis of AD and sCJD. *J. Neurol.* 2015; 262: 2305–2311
370. Lucke, I.M., Peric, S., van Lieverloo, G.G.A., Wieske, L., Verhamme, C., van Schaik, I.N., Basta, I., Eftimov, F. Elevated leukocyte count in cerebrospinal fluid of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2018 Mar;23(1):49-54. doi: 10.1111/jns.12250. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29341326.
371. Luigetti, M., Primiano, G., Basile, V., Vitali, F., Pignalosa, S., Romano, A., Sabino, A., Marino, M., Di Santo, R., Ciasca, G., Basile, U. Serum Neurofilament and Free Light Chain Levels in Patients Undergoing Treatment for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 19;25(2):1254. doi: 10.3390/ijms25021254. PMID: 38279256; PMCID: PMC10816730.
372. Luo, Y., Möhn, N., Al-Mekhlafi, A., Schuchardt, S., Skripuletz, T., Sühs, W., Pessler, F., Stangel, M. Targeted metabolomic profiling of cerebrospinal fluid from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *PLoS One.* 2020 Nov 24;15(11):e0242321. doi: 10.1371/journal.pone.0242321. PMID: 33232337; PMCID: PMC7685473.
373. Lybecker, H., Møller, J.T., May, O., and Nielsen, H.K. Incidence and prediction of postdural puncture headache. A prospective study of 1021 spinal anesthetics. *Anesth. Analg.* 1990; 70: 389–394
374. Lyons, M.D., Pope, B., Alexander, J. Perioperative management of antithrombotic therapy. *JAMA.* 2024;332(5):420-421. doi:10.1001/jama.2024.5880
375. Maas, R.P.P.W.M., Muller-Hansma, A.H.G., Esselink, R.A.J., Murk, J.-L., Warnke, C., Killestein, J., and Wattjes, M.P. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J. Neurol.* 2016; 263: 2004–2021
376. Mabray, M.C., Barajas, R.F., Villanueva-Meyer, J.E., Zhang, C.A., Valles, F.E., Rubenstein, J.L., and Cha, S. The Combined Performance of ADC, CSF CXCL13, and CSF Interleukin 10 in the Diagnosis of Central Nervous System Lymphoma. *Am. J. Neuroradiol.* 2016; 37: 74–79
377. Majed M, Valencia Sanchez C, Bennett JL, Fryer J, Mulligan MD, Redenbaugh V, et al. Alterations in Aquaporin-4-IgG Serostatus in 986 Patients: A Laboratory-Based Longitudinal Analysis. *Ann Neurol.* 2023 Oct;94(4):727–35.
378. Malm, J., Kristensen, B., Karlsson, T., Fagerlund, M., Elfverson, J., and Ekstedt, J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 783–789
379. Malter, M.P., Helmstaedter, C., Urbach, H., Vincent, A., and Bien, C.G. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 470–478
380. Mantellatto Grigoli M, Pelegrini LNC, Whelan R, Cominetti MR. Present and Future of Blood-Based Biomarkers of Alzheimer’s Disease: Beyond the Classics. *Brain Research.* 2024 May;1830:148812.

381. Mantur, M., Łukaszewicz-Zajac, M., Mroczko, B., Kułakowska, A., Ganslandt, O., Kemon, H., Szmitkowski, M., Drozdowski, W., Zimmermann, R., Kornhuber, J., and Lewczuk, P. Cerebrospinal fluid leakage-reliable diagnostic methods. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412: 837–840
382. Marangoni, S., Argentiero, V., and Tavolato, B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J. Neurol.* 2006; 253: 488–495
383. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñoz-Castrillo S, Honnorat J, et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurology.* 2021 Apr 20;96(16):754–66.
384. Mariotto, S., Farinazzo, A., Magliozzi, R., Alberti, D., Monaco, S., Ferrari, S. Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2018 Sep;23(3):174-177. doi: 10.1111/jns.12279. Epub 2018 Jul 24. PMID: 29974556.
385. Mariotto, S., Ferrari, S., Monaco, S., Benedetti, M.D., Schanda, K., Alberti, D., Farinazzo, A., Capra, R., Mancinelli, C., De Rossi, N., Bombardi, R., Zuliani, L., Zoccarato, M., Tanel, R., Bonora, A., Turatti, M., Calabrese, M., Polo, A., Pavone, A., Grazian, L., Sechi, G., Sechi, E., Urso, D., Delogu, R., Janes, F., Deotto, L., Cadaldini, M., Bianchi, M.R., Cantalupo, G., Reindl, M., and Gajofatto, A. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J. Neurol.* 2017; 264: 2420–2430
386. Markowicz, M., Schötta, A.-M., Kundi, M., Bogovič, P., Ogrinc, K., Strle, F., and Stanek, G. CXCL13 concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other neurological disorders determined by Luminex and ELISA. *Ticks Tick. Borne. Dis.* 2018; 9: 1137–1142
387. Marmarou, A., Black, P., Bergsneider, M., Klinge, P., and Relkin, N. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: progress to date. *Acta Neurochir. Suppl.* 2005;95:237-40
388. Martelius T, Lappalainen M, Palomäki M, Anttila VJ. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infect Dis.* 2011 Dec 21;11(1):281.
389. Martín-Aguilar, L., Camps-Renom, P., Lleixà, C., Pascual-Goñi, E., Díaz-Manera, J., Rojas-García, R., De Luna, N., Gallardo, E., Cortés-Vicente, E., Muñoz, L., Alcolea, D., Lleó, A., Casasnovas, C., Homedes, C., Gutiérrez-Gutiérrez, G., Jimeno-Montero, M.C., Berciano, J., Sedano-Tous, M.J., García-Sobrino, T., Pardo-Fernández, J., Márquez-Infante, C., Rojas-Marcos, I., Jericó-Pascual, I., Martínez-Hernández, E., Morís de la Tassa, G., Domínguez-González, C., Illa, I., Querol, L. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Nov 5:jnnp-2020-323899. doi: 10.1136/jnnp-2020-323899. Epub ahead of print. PMID: 33154183.
390. Marx GE, Chan ED. Tuberculous meningitis: diagnosis and treatment overview. *Tuberc Res Treat.* 2011;2011:798764. doi: 10.1155/2011/798764. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22567269; PMCID: PMC3335590.

391. Marzocchetti, A., Di Giambenedetto, S., Cingolani, A., Ammassari, A., Cauda, R., De Luca, A. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):4175-4177. doi. 10.1128/JCM.43.8.4175-4177.2005
392. Mathey, E.K., Garg, N., Park, S.B., Nguyen, T., Baker, S., Yuki, N., Yiannikas, C., Lin, C.S., Spies, J.M., Ghaoui, R., Barnett, M.H., Vucic, S., Pollard, J.D., and Kiernan, M.C. Autoantibody responses to nodal and paranodal antigens in chronic inflammatory neuropathies. *J. Neuroimmunol.* 2017; 309: 41–46
393. Matiello, M., Lennon, V.A., Jacob, A., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Wingerchuk, D.M., and Weinshenker, B.G. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008; 70: 2197–2200
394. Mazowiecki, M., Flet-Berliac, L., Roux, J., Lépine, A., Chretien, P., Hacein-Bey-Abina, S., Giorgi, L., Villega, F., Cheuret, E., Benaiteau, M., Rogemond, V., Picard, G., Baer, S., Cleuziou, P., Lametery, E., Desguerre, I., Aubart, M., Chevignard, M., Le Grand, R., Horellou, P., Leroy, C., Joubert, B., Honnorat, J., Deiva, K. Long-Term Clinical and Biological Prognostic Factors of Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2025 Mar;12(2):e200346. doi: 10.1212/NXI.000000000200346. Epub 2024 Dec 23. PMID: 39715492.
395. McGuire, L.I., Poggioli, A., Poggiolini, I., Suardi, S., Grznarova, K., Shi, S., de Vil, B., Sarros, S., Satoh, K., Cheng, K., Cramm, M., Fairfoul, G., Schmitz, M., Zerr, I., Cras, P., Equestre, M., Tagliavini, F., Atarashi, R., Knox, D., Collins, S., Haïk, S., Parchi, P., Pocchiari, M., and Green, A. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic creutzfeldt-jakob disease: An international study. *Ann. Neurol.* 2016; 80: 160–165
396. McKeon, A., Martinez-Hernandez, E., Lancaster, E., Matsumoto, J.Y., Harvey, R.J., McEvoy, K.M., Pittock, S.J., Lennon, V.A., and Dalmau, J. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 44–50
397. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., and Price, D. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939–944
398. McLean, B.N., Miller, D., and Thompson, E.J. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behçet's disease involving the nervous system. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 58: 548–554
399. McLean, B.N., Mitchell, D.N., and Thompson, E.J. Local synthesis of specific IgG in the cerebrospinal fluid of patients with neurosarcoidosis detected by antigen immunoblotting using Kveim material. *J. Neurol. Sci.* 1990; 99: 165–175
400. Meco, C., and Oberascher, G. Comprehensive algorithm for skull base dural lesion and cerebrospinal fluid fistula diagnosis. *Laryngoscope* 2004; 114: 991–999

401. Meier S, Willemse EAJ, Schaedelin S, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Compared With Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Disease Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023.
402. Meixensberger S, Bechter K, Dersch R, et al. Sex difference in cerebrospinal fluid/blood albumin quotients in patients with schizophreniform and affective psychosis. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):67.
403. Melegos, D.N., Grass, L., Pierratos, A., and Diamandis, E.P. Highly elevated levels of prostaglandin D synthase in the serum of patients with renal failure. *Urology* 1999; 53: 32–37
404. Melzer, N., Meuth, S.G., and Wiendl, H. Paraneoplastic and non-paraneoplastic autoimmunity to neurons in the central nervous system. *J. Neurol.* 2013; 260: 1215–1233
405. Mens, H., Fjordside, L., Gynthersen, R.M.M., Ørbæk, M.T., Andersen, A.B., Andreasson, U., Blennow, K., Sellebjerg, F., Zetterberg, H., Lebech, A.-M. Neurofilament Light in Cerebrospinal Fluid is Associated With Disease Staging in European Lyme Neuroborreliosis. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2022;14:11795735221098126. doi: 10.1177/11795735221098126
406. Michel, O., Bamborschke, S., Nekic, M., and Bachmann, G. Beta-trace protein (prostaglandin D synthase) – a stable and reliable protein in perilymph. *Ger. Med. Sci.* 2005; 3:1-6
407. Mihalj M, Dolić K, Kolić K, Ledenko V. CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci.* 2016 Mar 15;362:78–84.
408. Mihic, D.N. [Postspinal headaches, needle surfaces and longitudinal orientation of the dural fibers. Results of a survey]. *Reg. Anaesth.* 1986; 9: 54–56
409. Milano C, Businaro P, Papi C, Arlettaz L, Marmolejo L, Naranjo L, et al. Assessing Commercial Tissue-Based Assays for Autoimmune Neurologic Disorders (I). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2025 July;12(4).
410. Miller, D.H., Weinshenker, B.G., Filippi, M., Banwell, B.L., Cohen, J.A., Freedman, M.S., Galetta, S.L., Hutchinson, M., Johnson, R.T., Kappos, L., Kira, J., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Montalban, X., Panitch, H., Richert, J.R., Reingold, S.C., and Polman, C.H. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult. Scler.* 2008; 14: 1157–1174
411. Misu, T., Takano, R., Fujihara, K., Takahashi, T., Sato, S., and Itoyama, Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 575–577
412. Mizukami T, Masuda T, Kimura N, Uchida H, Jikumaru M, Hanaoka T, et al. Cerebrospinal Fluid Interleukin-6 in Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Autoimmune Meningoencephalitis. *Tohoku J Exp Med.* 2022;258(2):2022.J071.
413. Modvig, S., Degn, M., Roed, H., Sørensen, T., Larsson, H., Langkilde, A., Frederiksen, J., and Sellebjerg, F. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Mult. Scler. J.* 2015; 21: 1761–1770

414. Moen, V. [Meningitis is a rare complication of spinal anesthesia. Good hygiene and face masks are simple preventive measures]. *Lakartidningen* 1998; 95: 628, 631–632, 635
415. Möhn, N., Grote-Levi, L., Wattjes, M.P., Bonifacius, A., Holzwart, D., Hopfner, F., Nay, S., Tischer-Zimmermann, S., Saßmann, M.L., Schwenkenbecher, P., Sühs, K.W., Mahmoudi, N., Warnke, C., Zimmermann, J., Hagin, D., Goudeva, L., Blasczyk, R., Koch, A., Maecker-Kolhoff, B., Eiz-Vesper, B., Höglinger, G., Skripuletz, T. Directly Isolated Allogeneic Virus-Specific T Cells in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *JAMA Neurol.* 2024 Oct 7;81(11):1187-98. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.3324.
416. Möhn, N., Luo, Y., Skripuletz, T., Schwenkenbecher, P., Zerr, I., Lange, P., Stangel, M. Tau-protein concentrations are not elevated in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Fluids Barriers CNS.* 2019 Sep 5;16(1):28. doi: 10.1186/s12987-019-0148-3. PMID: 31484537; PMCID: PMC6727366.
417. Moldrich, G., Lange, P., and Strik, H. Carcinoembryonic antigen in the CSF of cancer patients – the value of intrathecal synthesis and correlation with IgA-diffusion dynamics. *Acta Neurol. Belg.* 2010; 110: 314–320
418. Monserrate, A.E., Ryman, D.C., Ma, S., Xiong, C., Noble, J.M., Ringman, J.M., Morris, J.C., Danek, A., Müller-Sarnowski, F., Clifford, D.B., McDade, E.M., Brooks, W.S., Darby, D.G., Masters, C.L., Weston, P.S.J., Farlow, M.R., Graff-Radford, N.R., Salloway, S.P., Fagan, A.M., Oliver, A., Bateman, R.J., and Dominantly Inherited Alzheimer Network Factors associated with the onset and persistence of post-lumbar puncture headache. *JAMA Neurol.* 2015; 72: 325–332
419. Montalban X, Lebrun-Fréney C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Pia Amato M, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* 2025 Oct;24(10):850–65.
420. Morell-Garcia, D., Bauça, J.M., Sastre, M.P., Yañez, A., and Llompart, I. Sample-dependent diagnostic accuracy of prostaglandin D synthase in cerebrospinal fluid leak. *Clin. Biochem.* 2017; 50: 27–31
421. Moser, T., Gruber, J., Mylonaki, E., Böhm, V., Schwarzenhofer, D., Tröscher, A.R., Lenzenweger, E., Krehan, I., Söllradl, E., Leitinger, M., Helbok, R., Trinka, E., von Oertzen, T.J., Wanger, J.N. Autoimmune and infectious encephalitis: development of a discriminative tool for early diagnosis and initiation of therapy. *J Neurol.* 2024; 271(12):7583-7591
422. Mukendi, D., Kalo, J.-R.L., Kayembe, T., Lutumba, P., Barbé, B., Gillet, P., Jacobs, J., Yansouni, C.P., Chappuis, F., Verdonck, K., Boelaert, M., Winkler, A.S., and Bottieau, E. Where there is no brain imaging: Safety and diagnostic value of lumbar puncture in patients with neurological disorders in a rural hospital of Central Africa. *J. Neurol. Sci.* 2018; 393: 72–79
423. Müller, B., Adelt, K., Reichmann, H., and Toyka, K. Atraumatic needle reduces the incidence of post-lumbar puncture syndrome. *J. Neurol.* 1994; 241: 376–380
424. Munoz-Lopetegui, A., de Bruijn, M.A.A.M., Boukhrissi, S., Bastiaansen, A.E.M., Nagtzaam, M.M.P., Hulsenboom, E.S.P., Boon, A.J.W., Neuteboom, R.F., de Vries, J.M., Sillevius Smitt, P.A.E.,

- Schreurs, M.W.J., Titulaer, M. J. Neurologic syndroms related to anti-Gad65: clinical and serological response to treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7(3):e696. Doi: 10.1212/NXI.0000000000000696
425. Mygland, A., Ljøstad, U., Fingerle, V., Rupprecht, T., Schmutzhard, E., Steiner, I., and European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 8–16, e1-4
426. Nagy, K., Skagervik, I., Tumani, H., Petzold, A., Wick, M., Kühn, H.-J., Uhr, M., Regeniter, A., Bretschneider, J., Otto, M., Kraus, J., Deisenhammer, F., Lautner, R., Blennow, K., Shaw, L., Zetterberg, H., and Mattsson, N. Cerebrospinal fluid analyses for the diagnosis of subarachnoid haemorrhage and experience from a Swedish study. What method is preferable when diagnosing a subarachnoid haemorrhage? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51: 2073–2086
427. Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021 Feb 15;61(2):63–97.
428. Nakamichi, K., Lim, C.-K., and Saijo, M. Stability of JC virus DNA in cerebrospinal fluid specimens preserved with guanidine lysis buffer for quantitative PCR testing. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2014; 67: 307–310
429. Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V.L., Kato, T., Doecke, J., Doré, V., Fowler, C., Li, Q.-X., Martins, R., Rowe, C., Tomita, T., Matsuzaki, K., Ishii, K., Ishii, K., Arahata, Y., Iwamoto, S., Ito, K., Tanaka, K., Masters, C.L., and Yanagisawa, K. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018; 554: 249–254
430. Nath, S., Koziarz, A., Badhiwala, J.H., Alhazzani, W., Jaeschke, R., Sharma, S., Banfield, L., Shoamanesh, A., Singh, S., Nassiri, F., Oczkowski, W., Belley-Côté, E., Truant, R., Reddy, K., Meade, M.O., Farrokhyar, F., Bala, M.M., Alshamsi, F., Krag, M., Etxeandia-Ikobaltzeta, I., Kunz, R., Nishida, O., Matouk, C., Selim, M., Rhodes, A., Hawryluk, G., and Almenawer, S.A. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1197–1204
431. Nau, R. Liquordiagnostik bei bakteriellen ZNS-Erkrankungen. In *Klinische Liquordiagnostik*, U.K. Zettl, R. Lehmitz, and E. Mix, eds. (Berlin: Walter de Gruyter), 2005, pp. 301–316
432. Nersesjan V, McWilliam O, Krarup LH, Kondziella D. Autoimmune Encephalitis Related to Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurology*. 2021 July 13;97(2).
433. Niemantsverdriet, E., Ottoy, J., Somers, C., De Roeck, E., Struyfs, H., Soetewey, F., Verhaeghe, J., Van den Bossche, T., Van Mossevelde, S., Goeman, J., De Deyn, P.P., Mariën, P., Versijpt, J., Slegers, K., Van Broeckhoven, C., Wyffels, L., Albert, A., Ceysens, S., Stroobants, S., Staelens, S., Bjerke, M., and Engelborghs, S. The Cerebrospinal Fluid A β 1-42/A β 1-40 Ratio Improves

- Concordance with Amyloid-PET for Diagnosing Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *J. Alzheimer's Dis.* 2017; 60: 561–576
434. Nigrovic, L.E., Malley, R., Macias, C.G., Kanegaye, J.T., Moro-Sutherland, D.M., Schremmer, R.D., Schwab, S.H., Agrawal, D., Mansour, K.M., Bennett, J.E., Katsogridakis, Y.L., Mohseni, M.M., Bulloch, B., Steele, D.W., Kaplan, R.L., Herman, M.I., Bandyopadhyay, S., Dayan, P., Truong, U.T., Wang, V.J., Bonsu, B.K., Chapman, J.L., Kuppermann, N., and American Academy of Pediatrics, Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 2008; 122: 726–730
435. Nocturne, G., Seror, R., Fogel, O., Belkhir, R., Boudaoud, S., Saraux, A., Larroche, C., Le Guern, V., Gottenberg, J.E., Mariette, X. CXCL13 and CCL11 Serum Levels and Lymphoma and Disease Activity in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec;67(12):3226-33. doi: 10.1002/art.39315. PMID: 26359802
436. Norgren, N., Rosengren, L., and Stigbrand, T. Elevated neurofilament levels in neurological diseases. *Brain Res.* 2003; 987: 25–31
437. Norris, M.C., Leighton, B.L., and DeSimone, C.A. Needle bevel direction and headache after inadvertent dural puncture. *Anesthesiology* 1989; 70: 729–731
438. Notturmo, F., Capasso, M., DeLauretis, A., Carpo, M., Uncini, A. Glial fibrillary acidic protein as a marker of axonal damage in chronic neuropathies. *Muscle Nerve.* 2009 Jul;40(1):50-4. doi: 10.1002/mus.21323. PMID: 19533665.
439. Novakova, L., Axelsson, M., Khademi, M., Zetterberg, H., Blennow, K., Malmeström, C., Piehl, F., Olsson, T., and Lycke, J. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurochem.* 2017; 141: 296–304
440. Nukui, T., Niimi, H., Hayashi, T., Dougu, N., Yamamoto, M., Shibuya, R., Matsuda, N., Tanaka, R., Hirokawa, H., Furuta, R., Mitsui, T., Maesaka, H., Takasawa, S., Kitajima, I., Nakatsuji, Y. Increased Cerebrospinal Fluid Adenosine 5'-Triphosphate Levels in Patients with Guillain-Barré Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Neurol Res Int.* 2024 Jun 10;2024:7229216. doi: 10.1155/2024/7229216. PMID: 38887668; PMCID: PMC11182687.
441. Oechtering J, Lincke T, Schaedelin S, et al. Intrathecal IgM Synthesis Is Associated with Spinal Cord Manifestation and Neuronal Injury in Early MS. *Ann Neurol.* 2022;91(6):814-820.
442. Oechtering J, Schaedelin S, Benkert P, et al. Intrathecal Immunoglobulin M Synthesis is an Independent Biomarker for Higher Disease Activity and Severity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2021.
443. Oeckl, P., Metzger, F., Nagl, M., von Arnim, C.A.F., Halbgebauer, S., Steinacker, P., Ludolph, A.C., and Otto, M. Alpha-, Beta-, and Gamma-synuclein Quantification in Cerebrospinal Fluid by Multiple Reaction Monitoring Reveals Increased Concentrations in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease but No Alteration in Synucleinopathies. *Mol. Cell. Proteomics* 2016; 15: 3126–3138

444. Oeckl, P., Weydt, P., Steinacker, P., Anderl-Straub, S., Nordin, F., Volk, A.E., Diehl-Schmid, J., Andersen, P.M., Kornhuber, J., Danek, A., Fassbender, K., Fliessbach, K., Jahn, H., Lauer, M., Müller, K., Knehr, A., Prudlo, J., Schneider, A., Thal, D.R., Yilmazer-Hanke, D., Weishaupt, J.H., Ludolph, A.C., and Otto, M. Different neuroinflammatory profile in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia is linked to the clinical phase. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2019; 90: 4–10
445. Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2017 Mar;4(2):e322.
446. Ogrinc, K., Bogovič, P., Rojko, T., Maraspin, V., Ružić-Sabljić, E., Kastrin, A., Strle, K., Wormser, G.P., Strle, F. Proportion of confirmed Lyme neuroborreliosis cases among adult patients with suspected early European Lyme neuroborreliosis. *Infection* 2025. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02461-0> kamoto, K., Mori, Y., Komagome, R., Nagano, H., Miyoshi, M., Okano, M., Aoki, Y., Ogura, A., Hotta, C., Ogawa, T., Saikusa, M., Kodama, H., Yasui, Y., Minagawa, H., Kurata, T., Kanbayashi, D., Kase, T., Murata, S., Shirabe, K., Hamasaki, M., Kato, T., Otsuki, N., Sakata, M., Komase, K., and Takeda, M. Evaluation of sensitivity of TaqMan RT-PCR for rubella virus detection in clinical specimens. *J. Clin. Virol.* 2016; 80: 98–101
447. Okike, I.O., Johnson, A.P., Henderson, K.L., Blackburn, R.M., Muller-Pebody, B., Ladhani, S.N., Anthony, M., Ninis, N., Heath, P.T., neoMen Study Group, E.P., Cameron, J.C., Smith-Palmer, A., McDonald, E., Sinka, K., Jones, L., Cunney, R., Borgulya, G., and Borrow, R. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59: e150-7
448. Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölttä, M., Rosén, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K., and Zetterberg, H. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 673–684
449. Onugoren, M., Deuretzbacher, D., Haensch, C.A., Hagedorn, H.J., Halve, S., Isenmann, S., Kramme, C., Lohner, H., Melzer, N., Monotti, R., Presslauer, S., Schabitz, W.R., Steffanoni, S., Stoeck, K., Strittmatter, M., Stogbauer, F., Trinkka, E., von Oertzen, T.J., Wiendl, H., Woermann, F.G., and Bien, C.G. Encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 SRC-: 965–972
450. Oris C, Kahouadji S, Bouvier D, Sapin V. Blood Biomarkers for the Management of Mild Traumatic Brain Injury in Clinical Practice. *Clinical Chemistry*. 2024 Aug 1;70(8):1023–36.
451. Orozco E., Valencia-Sanchez, C., Britton, J., Dubey, D., Flanagan, E.P, Lopez-Chiriboga, A.S., Zalewski, N., Zekeridou, A., Pittock, S.J., McKeon, A. Autoimmune Encephalitis Criteria in Clinical Practice. *Neurol Clin Pract.* 2023; 13(3): e2000151. Doi: 10.1212/CPJ.0000000000200151
452. Orrú CD, Vaughan DP, Vijiaratnam N, Real R, Martinez-Carrasco A, Fumi R, et al. Diagnostic and prognostic value of α -synuclein seed amplification assay kinetic measures in Parkinson's disease: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2025 July;24(7):580–90.

453. Oschmann P, Kunesch E, Zettl UK. A.2 Liquorgewinnung - Indikation, Techniken und mannKomplikationen. In: Klinische Liquordiagnostik. Hrsg. Zettl UK, Tumani H, Süßmuth SD. Berlin, Boston: De Gruyter GmbH 2025, Seiten: 28-46.
454. Oschmann, P., Nuckel, M., Wellensiek, H.J., Hornig, C.R., and Dorndorf, W. Immunoblot as a Diagnostic Tool in Neurosyphilis. Immunoblot zur Diagnostik der Neurosyphilis. *Lab./J. Lab. Med.* 1997; 21: 37–42
455. Østergaard, C., Konradsen, H.B., and Samuelsson, S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect. Dis.* 2005; 5: 93
456. Otto F, Seiberl M, Bieler L, Moser T, Kleindienst W, Wallner-Essl W, et al. Beyond T cell toxicity – Intrathecal chemokine CXCL13 indicating B cell involvement in immune-related adverse events following checkpoint inhibition: A two-case series and literature review. *Eur J Neurol.* 2024 July 31;31(7).
457. Otto, C., Wengert, O., Unterwalder, N., Meisel, C., Ruprecht, K. Analysis of soluble interleukin-2 receptor as CSF biomarker for neurosarcoidosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020; 7(4): e725. doi: 10.1212/NXI.0000000000000725.
458. Otto, F., Wipfler, P., Hitzl, W., Preisel, M., Harrer, A., Pilz., G. Cerebrospinal Fluid Cytology in Lyme Neuroborreliosis Revisited-Role of Neutrophilic Granulocytes: A Retrospective Single-Center Study. *J. Clin. Med.* 2024;13(23):7406. doi: 10.3390/jcm13237406
459. Ovod, V., Ramsey, K.N., Mawuenyega, K.G., Bollinger, J.G., Hicks, T., Schneider, T., Sullivan, M., Paumier, K., Holtzman, D.M., Morris, J.C., Benzinger, T., Fagan, A.M., Patterson, B.W., and Bateman, R.J. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Alzheimer's Dement.* 2017; 13: 841–849
460. Paal, P., Putz, G., Gruber, E., Le, G.T.Q., and Lemberger, P. Subarachnoid hemorrhage after lumbar puncture in a patient receiving aspirin and clopidrogel. *Anesth. Analg.* 2006; 102: 644–645
461. Pace S, Messina S, Chen B, Tanasescu R, Papathanasiou A, Constantinescu CS, et al. Cerebral cortical encephalitis in adults with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: A national case series. *Eur J Neurol.* 2025 Jan;32(1):e16550.
462. Pace S, Orrell M, Woodhall M, Palace J, Leite MI, Irani SR, et al. Frequency of MOG-IgG in cerebrospinal fluid versus serum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Mar;93(3):334–5.
463. Palmqvist, S., Mattsson, N., Hansson, O., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain* 2016; 139: 1226–1236
464. Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56(2):103-111. doi:10.1111/j.1574-695X.2009.00555.x

465. Papa, A. Tick-Borne Viruses: Transmission and Surveillance. *Viruses*. 2025 Dec 22;18(1):14. doi: 10.3390/v18010014. PMID: 41600779; PMCID: PMC12846353. Papi C, Milano C, Arlettaz L, Businaro P, Marmolejo L, Naranjo L, et al. Assessing Commercial Tissue-Based Assays for Autoimmune Neurologic Disorders (II). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025 July;12(4).
466. Pars, K., Pul, R., Schwenkenbecher, P., Sühs, K.W., Wurster, U., Witte, T., Bronzlik, P., Stangel, M., Skripuletz T. Cerebrospinal Fluid Findings in Neurological Diseases Associated with Sjögren's Syndrome. *Eur Neurol*. 2017;77(1-2):91-102. doi: 10.1159/000454765. Epub 2016 Dec 21. PMID: 27997917.
467. Patzold, T., Sindern, E., Ossege-Pohle, L., and Malin, J.P. The soluble 60-kDa tumour necrosis factor receptor: no difference found between patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and controls: increasing levels are associated with the recovery from Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol*. 1998; 245: 803–808
468. Paulus, W., and Krauss, J.K. S1-Leitlinie Normaldruckhydrozephalus. Leitlinien für Diagnostik und Ther. der Neurol. 2018
469. Perske, T., Nagel, I., Nagel, H., and Strik, H. CSF cytology – the ongoing dilemma to distinguish neoplastic and inflammatory lymphocytes. *Diagn Cytopath Press* 2010; 39(8):621-6
470. Peskind, E., Nordberg, A., Darreh-Shori, T., and Soininen, H. Safety of lumbar puncture procedures in patients with Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res*. 2009; 6: 290–292
471. Petereit, H.-F., Reske, D., Tumani, H., Jarius, S., Markus Leweke, F., Woitalla, D., Pfister, H.-W., and Rubbert, A. Soluble CSF interleukin 2 receptor as indicator of neurosarcoidosis. *J. Neurol*. 2010; 257: 1855–1863
472. Petereit, H., and Rubbert-Roth, A. Rituximab levels in cerebrospinal fluid of patients with neurological autoimmune disorders. *Mult. Scler. J*. 2009; 15: 189–192
473. Petereit, H., Sindern, E., und Wick, M. Leitlinien der Liquordiagnostik und Methodenkatalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Springer Berlin Heidelberg) 2007.
474. Petereit, H.F., Bachmann, G., Nekic, M., Althaus, H., and Pukrop, R. A new nephelometric assay for beta-trace protein (prostaglandin D synthase) as an indicator of liquorrhoea. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71: 347–351
475. Petit-Pedrol, M., Armangue, T., Peng, X., Bataller, L., Cellucci, T., Davis, R., McCracken, L., Martinez-Hernandez, E., Mason, W.P., Krueger, M.C., Ritacco, D.G., Grisold, W., Meaney, B.F., Alcalá, C., Silveira-Smitt, P., Titulaer, M.J., Balice-Gordon, R., Graus, F., and Dalmau, J. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 276–286
476. Petridis, A.K., Kamp, M.A., Cornelius, J.F., Beez, T., Beseoglu, K., Turowski, B., and Steiger, H.-J. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch. Aerzteblatt Online* 2017; 114: 226–236

477. Petzold, A., Brettschneider, J., Jin, K., Keir, G., Murray, N.M.F., Hirsch, N.P., Itoyama, Y., Reilly, M.M., Takeda, A., and Tumani, H. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2009; 40: 42–49
478. Petzold, A., Worthington, V., Appleby, I., Kerr M.E., Kitchen, N., and Smith, M. Cerebrospinal fluid ferritin level, a sensitive diagnostic test in late-presenting subarachnoid hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011; 20: 489-493
479. Pfuhl C, Grittner U, Giess RM, et al. Intrathecal IgM production is a strong risk factor for early conversion to multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93(15):e1439-e1451.
480. Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, Schade AE, Dage JL, Shcherbinin S, et al. Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2022 Dec 1;79(12):1250.
481. Popp, J., Riad, M., Freymann, K., and Jessen, F. [Diagnostic lumbar puncture performed in the outpatient setting of a memory clinic. Frequency and risk factors of post-lumbar puncture headache]. *Nervenarzt* 2007; 78: 547–551
482. Pormohammad A, Nasiri MJ, McHugh TD, Riahi SM, Bahr NC. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Nucleic Acid Amplification Tests for Tuberculous Meningitis. *J Clin Microbiol.* 2019;57(6):e01113-18. Published 2019 May 24. doi:10.1128/JCM.01113-18
483. Presslauer, S., Milosavljevic, D., Huebl, W., Aboulenein-Djamshidian, F., Krugluger, W., Deisenhammer, F., Senel, M., Tumani, H., and Hegen, H. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A multicenter study. *Mult. Scler. J.* 2016; 22: 502–510
484. Prommel, P., Pilgram-Pastor, S., Sitter, H., Buhk, J.H., How, M.R.I., and Strik, H. Neoplastic meningitis: and CSF cytology are influenced by CSF cell count and tumor type. *Sci.* 248072 2013; 2013 SRC
485. Psimaras, D., Carpentier, A.F., Rossi, C., and PNS Euronetwork. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 42–45
486. Quintana FJ. Astrocytes play a crucial role in the formation and evolution of MS lesions - Commentary. *Multiple Sclerosis Journal.* 2019;25(1):19-20.
487. Rademacher TD, Meuth SG, Wiendl H, Johnen A, Landmeyer NC. Molecular biomarkers and cognitive impairment in multiple sclerosis: State of the field, limitations, and future direction – A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2023 Mar;146:105035.
488. Ramanathan, S., Mohammad, S., Tantsis, E., Nguyen, T.K., Merheb, V., Fung, V.S.C., White, O.B., Broadley, S., Lechner-Scott, J., Vucic, S., Henderson, A.P.D., Barnett, M.H., Reddel, S.W., Brilot, F., Dale, R.C., and Australasian and New Zealand MOG Study Group. Clinical course, therapeutic

- responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2018; 89: 127–137
489. Rath, J., Zulehner, G., Schober, B., Grisold, A., Krenn, M., Cetin, H., Zimprich, F. Cerebrospinal fluid analysis in Guillain-Barré syndrome: value of albumin quotients. *J Neurol.* 2021 Sep;268(9):3294-3300. doi: 10.1007/s00415-021-10479-9. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651153; PMCID: PMC8357680.
490. Rattay TW, Töpfer T, Endres D, et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with psychotic symptoms. *Frontiers in Psychiatry.* 2021;12:632243
491. Redenbaugh V, Fryer JP, Cacciaguerra L, Chen JJ, Greenwood TM, Gilligan M, et al. Diagnostic Utility of MOG Antibody Testing in Cerebrospinal Fluid. *Ann Neurol.* 2024 July;96(1):34–45.
492. Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem.* 1991 July;37(7):1153–60.
493. Reiber, H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J. Neurol. Sci.* 1994; 122: 189–203
494. Reiber, H. Polyspecific antibodies without persisting antigen in multiple sclerosis, neurolupus and Guillain-Barré syndrome: immune network connectivity in chronic diseases. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017; 75: 580–588
495. Reiber, H., and Lange, P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin. Chem.* 1991; 37: 1153–1160
496. Reiber, H., and Peter, J.B. Cerebrospinal fluid analysis: Disease-related data patterns and evaluation programs. *J. Neurol. Sci.* 2001; 184: 101–122
497. Reiber, H., Ungefehr, S., and Jacobi, C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 1998; 4: 111–117
498. Reiber, H., Walther, K., and Althaus, H. Beta-trace protein as sensitive marker for CSF rhinorea and CSF otorhea. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108: 359–362
499. Remy, M.M., Schöbi, N., Kottanattu, L., Pfister, S., Duppenhaler, A., and Suter-Riniker, F. Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: a retrospective case-control study. *J. Neuroinflammation* 2017; 14: 173
500. Ringman, J.M., Younkin, S.G., Pratico, D., Seltzer, W., Cole, G.M., Geschwind, D.H., Rodriguez-Agudelo, Y., Schaffer, B., Fein, J., Sokolow, S., Rosario, E.R., Gyls, K.H., Varpertian, A., Medina, L.D., and Cummings, J.L. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 71: 85–92
501. Risch, L., Lisec, I., Jutzi, M., Podvinec, M., Landolt, H., and Huber, A.R. Rapid, accurate and non-invasive detection of cerebrospinal fluid leakage using combined determination of beta-trace protein in secretion and serum. *Clin. Chim. Acta.* 2005; 351: 169–176

502. Robert Koch Institut Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten Und Informationen Zu Infekt. Und Public Heal. 2018; 493–508
503. Robert-Koch-Institut. Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. 2019
504. Roberts, R.O., Aakre, J.A., Kremers, W.K., Vassilaki, M., Knopman, D.S., Mielke, M.M., Alhurani, R., Geda, Y.E., Machulda, M.M., Coloma, P., Schauble, B., Lowe, V.J., Jack, C.R., and Petersen, R.C. Prevalence and Outcomes of Amyloid Positivity Among Persons Without Dementia in a Longitudinal, Population-Based Setting. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 970–979
505. Rostásy, K., Mader, S., Hennes, E., Schanda, K., Gredler, V., Guenther, A., Blaschek, A., Korenke, C., Pritsch, M., Pohl, D., Maier, O., Kuchukhidze, G., Brunner-Krainz, M., Berger, T., and Reindl, M. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult. Scler. J.* 2013; 19: 1052–1059
506. Rota, J.S., Rosen, J.B., Doll, M.K., McNall, R.J., McGrew, M., Williams, N., Lopareva, E.N., Barskey, A.E., Punsalang, A., Rota, P.A., Oleszko, W.R., Hickman, C.J., Zimmerman, C.M., and Bellini, W.J. Comparison of the sensitivity of laboratory diagnostic methods from a well-characterized outbreak of mumps in New York city in 2009. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20: 391–396
507. Rubenstein, J.L., Gupta, N.K., Mannis, G.N., LaMarre, A.K., and Treseler, P. How I treat CNS lymphomas. *Blood* 2013; 122: 2318–2330
508. Rudick, R.A., Cookfair, D.L., Simonian, N.A., Ransohoff, R.M., Richert, J.R., Jacobs, L.D., Herndon, R.M., Salazar, A.M., Fischer, J.S., Granger, C. V., Goodkin, D.E., Simon, J.H., Bartoszak, D.M., Bourdette, D.N., Braiman, J., Brownscheidle, C.M., Coats, M.E., Cohan, S.L., Dougherty, D.S., Kinkel, R.P., Mass, M.K., Munchsauer, F.E., O'Reilly, K., Priore, R.L., and Whitham, R.H. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNbeta-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *J. Neuroimmunol.* 1999; 93: 8–14
509. Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, García-Ormaechea M, Español-Rego M, Sabater L, Querol L, et al. Caveats and Pitfalls of SOX1 Autoantibody Testing With a Commercial Line Blot Assay in Paraneoplastic Neurological Investigations. *Front Immunol.* 2019;10:769.
510. Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, Saiz A, Dalmau J, Graus F. The Diagnostic Value of Onconeural Antibodies Depends on How They Are Tested. *Front Immunol.* 2020;11:1482.
511. Ruiz-García R, Muñoz-Sánchez G, Naranjo L, Guasp M, Sabater L, Saiz A, et al. Limitations of a Commercial Assay as Diagnostic Test of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol.* 2021 June 29;12.
512. Ruiz, M., Puthenparampil, M., Campagnolo, M., Castellani, F., Salvalaggio, A., Ruggero, S., Toffanin, E., Cacciavillani, M., Gallo, P., Franciotta, D., Briani, C. Oligoclonal IgG bands in chronic inflammatory polyradiculoneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Sep;92(9):969–974. doi: 10.1136/jnnp-2020-325868. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33850000.

513. Rupprecht, T.A., Lechner, C., Tumani, H., and Fingerle, V. [CXCL13: a biomarker for acute Lyme neuroborreliosis: investigation of the predictive value in the clinical routine]. *Nervenarzt* 2014; 85: 459–464
514. Rupprecht, T.A., Manz, K.M., Fingerle, V., Lechner, C., Klein, M., Pfirrmann, M., and Koedel, U. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24: 1234–1240
515. Rupprecht, K., and Tumani, H. Liquordiagnostik bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2016; 87: 1282–1287
516. Ryschkewitsch, C.F., Jensen, P.N., and Major, E.O. Multiplex qPCR assay for ultra sensitive detection of JCV DNA with simultaneous identification of genotypes that discriminates non-virulent from virulent variants. *J. Clin. Virol.* 2013; 57: 243–248
517. Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Pitfalls in the detection of CV2 (CRMP5) antibodies. *J Neuroimmunol.* 2016 Jan 15;290:80–3.
518. Sabater, L., Bataller, L., Suárez-Calvet, M., Saiz, A., Dalmau, J., and Graus, F. ZIC antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer. *J. Neuroimmunol.* 2008a; 201–202: 163–165
519. Sabater, L., Gaig, C., Gelpi, E., Bataller, L., and Lewerenz, J. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 575–586
520. Sabater, L., Titulaer, M., Saiz, A., Verschuuren, J., Güre, A.O., and Graus, F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008b; 70: 924–928
521. Sakushima, K., Hayashino, Y., Kawaguchi, T., Jackson, J.L., and Fukuhara, S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J. Infect.* 2011; 62: 255–262
522. Sampaio, M.H., de Barros-Mazon, S., Sakano, E., and Chone, C.T. Predictability of quantification of beta-trace protein for diagnosis of cerebrospinal fluid leak: cutoff determination in nasal fluids with two control groups. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2009; 23: 585–590
523. Samuelson SD, Winokur G, Pitts AF. Elevated cerebrospinal fluid protein in men with unipolar or bipolar depression. *Biol Psychiatry.* 1994;35(8):539–44.
524. Sandhya, P., Christudoss, P., Kabeerdoss, J., Mandal, S.K., Aithala, R., Mahasampath, G., Job, V., Danda, D. Diagnostic accuracy of salivary and serum-free light chain assays in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Int J Rheum Dis.* 2017 Jun;20(6):760-766. doi: 10.1111/1756-185X.12965. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28036132.
525. Saßmann, M.L., Grote-Levi, L., Möhn, N., Konen, F.F., Nay, S., Bonifacius, A., Tischer-Zimmermann, S., Maecker-Kohlhoff, B., Eiz-Vesper, B., Skripuletz, T. Progressive multifokale Leukenzephalopathie und humorale Immunreaktion: Was können uns freie Immunglobulin-

- Leichtketten zeigen? Abstract W-584. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 11/2024, Berlin, Deutschland. Quelle: DGN-Kongress 2024 - Abstracts URN: urn:nbn:de:101:1-2411011017368.766834248223
526. Scheibe F, Melchert J, Radbruch H, Siebert E, Best TD, Kohler S, et al. Pegivirus-Associated Encephalomyelitis in Immunosuppressed Patients. *N Engl J Med*. 2025 May 8;392(18):1864–6.
527. Schindler P, Bellmann-Strobl J, Kuhle J, Wildemann B, Jarius S, Paul F, et al. Longitudinal change of serum NfL as disease activity biomarker candidate in MOGAD: A descriptive cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Aug;88:105729.
528. Schindler P, Grittner U, Oechtering J, Leppert D, Siebert N, Duchow AS, et al. Serum GFAP and NfL as disease severity and prognostic biomarkers in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroinflammation*. 2021 May 1;18(1):105.
529. Schmidauer, M., Föttinger, F., Berek, K., Auer, M., Barket, R., Di Pauli, F., Krajnc, N., Ponleitner, M., Zinganell, A., Zrzavy, T., Deisenhammer, F., Walde, J., Bsteh, G., Hegen, H. Impact of renal function impairment on kappa free light chain index. *Clin Chem Lab Med*. 2025 Apr 21. doi: 10.1515/cclm-2025-0007. Epub ahead of print. PMID: 40251788.
530. Schmitz, M., Cramm, M., Llorens, F., Müller-Cramm, D., Collins, S., Atarashi, R., Satoh, K., Orrù, C.D., Groveman, B.R., Zafar, S., Schulz-Schaeffer, W.J., Caughey, B., and Zerr, I. The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nat. Protoc*. 2016; 11: 2233–2242
531. Schneebaum, A.B., Singleton, J.D., West, S.G., Blodgett, J.K., Allen, L.G., Cheronis, J.C., and Kotzin, B.L. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med*. 1991; 90: 54–62
532. Schneeberger, P.M., Janssen, M., and Voss, A. Alpha-hemolytic streptococci: a major pathogen of iatrogenic meningitis following lumbar puncture. Case reports and a review of the literature. *Infection* 1996; 24: 29–33
533. Schniepp, R., Trabold, R., Romagna, A., Akrami, F., Hesselbarth, K., Wuehr, M., Peraud, A., Brandt, T., Dieterich, M., and Jahn, K. Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days. *J. Neurosurg*. 2017; 126: 148–157
534. Schweitzer, F., Laurent, S., Cortese, I., Fink, G.R., Silling, S., Skripuletz, T., Metz, I., Wattjes, M.P., Warnke, C. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Pathogenesis, Diagnostic Tools, and Potential Biomarkers of Response to Therapy. *Neurology*. 2023 Oct 17;101(16):700-713. doi: 10.1212/WNL.0000000000207622. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37487750; PMCID: PMC10585672.
535. Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Lange P, Dürr M, Konen FF, Möhn N, et al. Intrathecal Antibody Production Against Epstein-Barr, Herpes Simplex, and Other Neurotropic Viruses in Autoimmune Encephalitis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2021 Nov;8(6).
536. Schwenkenbecher, P., Chacko, L., Pul, R., Sühs, K.W., Wegner, F., Wurster, U., Stangel, M., Skripuletz, T. Paraneoplastic cerebellar syndromes associated with antibodies against Purkinje

- cells. *Int J Neurosci.* 2018 Aug;128(8):721-728. doi: 10.1080/00207454.2017.1412967. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29199513.
537. Schwenkenbecher, P., Chacko, L.P., Wurster, U., Pars, K., Pul, R., Sühs, K.W., Stangel, M., Skripuletz, T. Intrathecal synthesis of anti-Hu antibodies distinguishes patients with paraneoplastic peripheral neuropathy and encephalitis. *BMC Neurol.* 2016 Aug 11;16(1):136. doi: 10.1186/s12883-016-0657-5. PMID: 27515847; PMCID: PMC4981998.
538. Schwenkenbecher, P., Konen, F., Wurster, U., Jendretzky, K., Gingele, S., Sühs, K.-W., Pul, R., Witte, T., Stangel, M., and Skripuletz, T. The Persisting Significance of Oligoclonal Bands in the Dawning Era of Kappa Free Light Chains for the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 3796
539. Schwenkenbecher, P., Pul, R., Wurster, U., Conzen, J., Pars, K., Hartmann, H., Sühs, K.W., Sedlacek, L., Stangel, M., Trebst, C., Skripuletz, T. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis.* 2017 Jan 21;17(1):90. doi: 10.1186/s12879-016-2112-z. PMID: 28109263; PMCID: PMC5251276.
540. Seele, J., Kirschfink, M., Djukic, M., Lange, P., Gossner, J., Bunkowski, S., Wiltfang, J., Nau, R. Cisterno-lumbar gradient of complement fractions in geriatric patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Clin Chim Acta.* 2018 Nov;486:1-7. doi: 10.1016/j.cca.2018.07.008. Epub 2018 Jul 10. PMID: 30003878.
541. Seeliger, T., Dreyer, H.N., Siemer, J.M., Bönig, L., Gingele, S., Dohrn, M.F., Prenzler, N., Ernst, D., Witte, T., Skripuletz T. Clinical and paraclinical features of small fiber neuropathy in Sjögren's syndrome. *J Neurol.* 2023 Feb;270(2):1004-1010. doi: 10.1007/s00415-022-11431-1. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331613; PMCID: PMC9886580.
542. Seeliger, T., Gingele, S., Bönig, L., Konen, F.F., Körner, S., Prenzler, N., Thiele, T., Ernst, D., Witte, T., Stangel, M., Skripuletz, T. CIDP associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol.* 2021 Aug;268(8):2908-2912. doi: 10.1007/s00415-021-10459-z. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611611.
543. Seeliger, T., Gingele, S., Güzeloglu, Y.E., Heitmann, L., Lüling, B., Kohle, F., Preßler, H., Stascheit, F., Motte, J., Fisse, A.L., Grüter, T., Pitarokoil, K., Skripuletz T. Comparative analysis of albumin quotient and total CSF protein in immune-mediated neuropathies: a multicenter study on diagnostic implications. *Front Neurol.* 2024 Jan 9;14:1330484. doi: 10.3389/fneur.2023.1330484. PMID: 38264088; PMCID: PMC10803547.
544. Seeliger, T., Kramer, E., Konen, F.F., Zehrfeld, N., Beider, S., Prenzler, N.K., Gödecke, V., Witte, T., Skripuletz, T., Ernst, D. Sjögren's syndrome with and without neurological involvement. *J Neurol.* 2023 Jun;270(6):2987-2996. doi: 10.1007/s00415-023-11613-5. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36802030; PMCID: PMC10188418.
545. Seeliger, T., Prenzler, N.K., Gingele, S., Seeliger, B., Körner, S., Thiele, T., Bönig, L., Sühs, K.W., Witte, T., Stangel, M., Skripuletz, T. Neuro-Sjögren: Peripheral Neuropathy With Limb Weakness in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol.* 2019 Jul 11;10:1600. doi: 10.3389/fimmu.2019.01600. PMID: 31354737; PMCID: PMC6637792.

546. Sellebjerg, F., Royen, L., Soelberg Sørensen, P., Oturai, A.B., and Jensen, P.E.H. Prognostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light chain and chitinase-3-like-1 in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2018; 1352458518794308
547. Senel, M., Abu-Rumeileh, S., Michel, D., Garibashvili, T., Althaus, K., Kassubek, J., Otto, M. Miller-Fisher syndrome after COVID-19: neurochemical markers as an early sign of nervous system involvement. *Eur J Neurol.* 2020 Nov;27(11):2378-2380. doi: 10.1111/ene.14473. PMID: 32781484; PMCID: PMC7436567.
548. Senel, M., Rupprecht, T.A., Tumani, H., Pfister, H.W., Ludolph, A.C., and Brettschneider, J. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 929–933
549. Senel, M., Tumani, H., Lauda, F., Presslauer, S., Mojib-Yezdani, R., Otto, M., and Brettschneider, J. Cerebrospinal Fluid Immunoglobulin Kappa Light Chain in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis. *PLoS One* 2014; 9: e88680
550. Seror, R., Bowman, S.J., Brito-Zeron, P., Theander, E., Bootsma, H., Tzioufas, A., Gottenberg, J.E., Ramos-Casals, M., Dörner, T., Ravaud, P., Vitali, C., Mariette, X., Asmussen, K., Jacobsen, S., Bartoloni, E., Gerli, R., Bijlsma, J.W., Kruize, A.A., Bombardieri, S., Bookman, A., Kallenberg, C., Meiners, P., Brun, J.G., Jonsson, R., Caporali, R., Carsons, S., De Vita, S., Del Papa, N., Devauchelle, V., Saraux, A., Fauchais, A.L., Sibilia, J., Hachulla, E., Illei, G., Isenberg, D., Jones, A., Manoussakis, M., Mandl, T., Jacobsson, L., Demoulin, F., Montecucco, C., Ng, W.F., Nishiyama, S., Omdal, R., Parke, A., Praprotnik, S., Tomsic, M., Price, E., Scofield, H. L., Sivils, K., Smolen, J., Laqué, R.S., Steinfeld, S., Sutcliffe, N., Sumida, T., Valesini, G., Valim, V., Vivino, F.B., Vollenweider, C. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015 Feb 20;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022. PMID: 26509054; PMCID: PMC4613159.
551. Shahpasand-Kroner, H., Klafki, H.-W., Bauer, C., Schuchhardt, J., Hüttenrauch, M., Stazi, M., Bouter, C., Wirths, O., Vogelgsang, J., and Wiltfang, J. A two-step immunoassay for the simultaneous assessment of A β 38, A β 40 and A β 42 in human blood plasma supports the A β 42/A β 40 ratio as a promising biomarker candidate of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 2018; 10: 121
552. Sharma A, Sharma A, Soubani AO. A Study on the Epidemiology of COVID-19-Related Guillain-Barré Syndrome in the United States. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2024 June 1;25(4):178–83.
553. Sharma, S.K., Gambling, D.R., Joshi, G.P., Sidawi, J.E., and Herrera, E.R. Comparison of 26-gauge Atraucan and 25-gauge Whitacre needles: insertion characteristics and complications. *Can. J. Anaesth.* 1995; 42: 706–710
554. Shaw, J.R., Kaplovitch E., Douketis J. Periprocedural Management of oral anticoagulation. *Med. Clin. North Am.* 2020; 104:709-726.
555. Shaw, L.M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., Clark, C.M., Aisen, P.S., Petersen, R.C., Blennow, K., Soares, H., Simon, A., Lewczuk, P., Dean, R., Siemers, E., Potter, W., Lee, V.M.-Y., Trojanowski, J.Q., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid

- biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 403–413
556. Sheikh, A.B., Chourasia, P.K., Javed, N., Chourasia, M.K., Suriya, S.S., Upadhyay, S., Ijaz, F., Pal, S., Moghimi, N., Shekhar, R. Association of Guillain-Barre syndrome with COVID-19 infection: An updated systematic review. *J Neuroimmunol.* 2021 Jun 15;355:577577. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577577. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33895700; PMCID: PMC8053360.
557. Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., Seror, R., Criswell, L.A., Labetoulle, M., Lietman, T.M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S.J., Mariette, X.; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27789466.
558. Siemieniako-Werszko A, Czupryna P, Moniuszko-Malinowska A, Dunaj-Małyszko J, Pancewicz S, Grygorczuk S, Zajkowska J. Anti-TBE Intrathecal Synthesis as a Prediction Marker in TBE Patients. *Pathogens.* 2022 Mar 29;11(4):416.
559. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. *JAMA.* 2023 Aug 8;330(6):512.
560. Sindern, E., Schweppe, K., Ossege, L.M., and Malin, J.P. Potential role of transforming growth factor-beta 1 in terminating the immune response in patients with Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol.* 1996; 243: 264–268
561. Singh, P., Khatib, M. N., Ballal, S., Kaur, M., Nathiya, D., Sharma, S., ... Abu Serhan, H. (2025). West Nile Virus in a changing climate: epidemiology, pathology, advances in diagnosis and treatment, vaccine designing and control strategies, emerging public health challenges – a comprehensive review. *Emerging Microbes & Infections*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2437244>
562. Skripuletz, T., Schwenkenbecher, P., Pars, K., Stoll, M., Conzen, J., Bolat, S., Pul, R., Vonberg, R.-P., Sedlacek, L., Wurster, U., Stangel, M., and Trebst, C. Importance of follow-up cerebrospinal fluid analysis in cryptococcal meningoencephalitis. *Dis. Markers* 2014; 2014: 162576
563. Solomon AJ, Arrambide G, Brownlee WJ, Flanagan EP, Amato MP, Amezcua L, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. *Lancet Neurol.* 2023 Aug;22(8):750–68.
564. Sommer S, Panzer A, Bertolini A, Cleaveland R, Jain V, Kapanci T, et al. Spectrum of Clinical and Imaging Features of Children With GFAP Astrocytopathy. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2025 Jan;12(1):e200327.
565. Sormani MP, Haering DA, Kropshofer H, et al. Blood neurofilament light as a potential endpoint in Phase 2 studies in MS. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(6):1081-108
566. Spatola, M., Petit-Pedrol, M., Simabukuro, M.M., Armangue, T., Castro, F.J., Barcelo Artigues, M.I., Julià Benique, M.R., Benson, L., Gorman, M., Felipe, A., Caparó Oblitas, R.L., Rosenfeld,

- M.R., Graus, F., and Dalmau, J. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology* 2017; 88: 1012–1020
567. Spillantini, M.G., and Goedert, M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 920: 16–27
568. Stangel, M., Fredrikson, S., Meinl, E., Petzold, A., Stüve, O., and Tumani, H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9: 267–276
569. Steinacker, P., Anderl-Straub, S., Diehl-Schmid, J., Semler, E., Uttner, I., von Arnim, C.A.F., Barthel, H., Danek, A., Fassbender, K., Fliessbach, K., Foerstl, H., Grimmer, T., Huppertz, H.-J., Jahn, H., Kassubek, J., Kornhuber, J., Landwehrmeyer, B., Lauer, M., Maler, J.M., Mayer, B., Oeckl, P., Prudlo, J., Schneider, A., Volk, A.E., Wiltfang, J., Schroeter, M.L., Ludolph, A.C., Otto, M., and FTLDc study group. Serum neurofilament light chain in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2018a; 91: e1390–e1401
570. Steinacker, P., Blennow, K., Halbgebauer, S., Shi, S., and Ruf, V. Neurofilaments in blood and CSF for diagnosis and prediction of onset in Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Rep* 2016; 6
571. Steinacker, P., Feneberg, E., Weishaupt, J., Brettschneider, J., Tumani, H., Andersen, P.M., von Arnim, C.A.F., Böhm, S., Kassubek, J., Kubisch, C., Lulé, D., Müller, H.-P., Mücke, R., Pinkhardt, E., Oeckl, P., Rosenbohm, A., Anderl-Straub, S., Volk, A.E., Weydt, P., Ludolph, A.C., and Otto, M. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2015; 87: jnnp-2015-311387
572. Steinacker, P., Huss, A., Mayer, B., Grehl, T., Grosskreutz, J., Borck, G., Kuhle, J., Lulé, D., Meyer, T., Oeckl, P., Petri, S., Weishaupt, J., Ludolph, A.C., and Otto, M. Diagnostic and prognostic significance of neurofilament light chain NF-L, but not progranulin and S100B, in the course of amyotrophic lateral sclerosis: Data from the German MND-net. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 2017a; 18: 112–119
573. Steinacker, P., Semler, E., Anderl-Straub, S., Diehl-Schmid, J., Schroeter, M.L., Uttner, I., Foerstl, H., Landwehrmeyer, B., von Arnim, C.A.F., Kassubek, J., Oeckl, P., Huppertz, H.-J., Fassbender, K., Fliessbach, K., Prudlo, J., Roßmeier, C., Kornhuber, J., Schneider, A., Volk, A.E., Lauer, M., Danek, A., Ludolph, A.C., Otto, M., and FTLDc Study Group. Neurofilament as a blood marker for diagnosis and monitoring of primary progressive aphasia. *Neurology* 2017b; 88: 961–969
574. Steinacker, P., Verde, F., Fang, L., Feneberg, E., Oeckl, P., Roeber, S., Anderl-Straub, S., Danek, A., Diehl-Schmid, J., Fassbender, K., Fliessbach, K., Foerstl, H., Giese, A., Jahn, H., Kassubek, J., Kornhuber, J., Landwehrmeyer, G.B., Lauer, M., Pinkhardt, E.H., Prudlo, J., Rosenbohm, A., Schneider, A., Schroeter, M.L., Tumani, H., von Arnim, C.A.F., Weishaupt, J., Weydt, P., Ludolph, A.C., Yilmazer Hanke, D., and Otto, M. Chitotriosidase (CHIT1) is increased in microglia and macrophages in spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis and cerebrospinal fluid levels correlate with disease severity and progression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2018b; 89: 239–247

575. Steinmetz, H. Subarachnoidalblutung (SAB). Leitlinien für Diagnostik und Ther. der Neurol. 2012; 1–8
576. Stern, B.J., Griffin, D.E., Luke, R.A., Krumholz, A., and Johns, C.J. Neurosarcoidosis: cerebrospinal fluid lymphocyte subpopulations. *Neurology* 1987; 37: 878–881
577. Stern, B.J., Royal, W., Gelfand, J.M., Clifford, D.B., Tavee, J., Pawate, S., Berger, J.R., Aksamit, A.J., Krumholz, A., Pardo, C.A., Moller, D.R., Judson, M.A., Drent, M., and Baughman, R.P. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 1546–1553
578. Stockhammer, G., Poewe, W., Burgstaller, S., Deisenhammer, F., Muigg, A., Kiechl, S., Schmutzhard, E., Maier, H., Felber, S., Schumacher, P., Gunsilius, E., and Gastl, G. Vascular endothelial growth factor in CSF: a biological marker for carcinomatous meningitis. *Neurology* 2000; 54: 1670–1676
579. Storoni, M., Verbeek, M.M., Illes, Z., Marignier, R., Teunissen, C.E., Grabowska, M., Confavreux, C., Plant, G.T., and Petzold, A. Serum GFAP levels in optic neuropathies. *J. Neurol. Sci.* 2012; 317: 117–122
580. Straus, S.E., Thorpe, K.E., and Holroyd-Leduc, J. How Do I Perform a Lumbar Puncture and Analyze the Results to Diagnose Bacterial Meningitis? *JAMA* 2006; 296: 2012
581. Strik H. and Isenmann S. Liquorzytologie. In: Zettl, U., Tumani, H., Süßmuth, S., eds. (Berlin: de Gruyter), 2025, pp. 199 -253
582. Strik, H., Luthe H., Nagel, I., Ehrlich, B., Bahr, M. Automated cerebrospinal fluid cytology: Limitations and reasonable applications. *Annal. Quant. Cytol. Histol.* 2005; 27: 167-173
583. Strupp, M., Brandt, T., and Müller, A. Incidence of post-lumbar puncture syndrome reduced by reinserting the stylet: a randomized prospective study of 600 patients. *J. Neurol.* 1998; 245: 589–592
584. Strupp, M., Schueler, O., Straube, A., Von Stuckrad-Barre, S., and Brandt, T. Atraumatic Sprotte needle reduces the incidence of post-lumbar puncture headaches. *Neurology* 2001; 57: 2310–2312
585. Süßmuth, S.D., Tumani, H., Ecker, D., and Ludolph, A.C. Amyotrophic lateral sclerosis: disease stage related changes of tau protein and S100 beta in cerebrospinal fluid and creatine kinase in serum. *Neurosci. Lett.* 2003; 353: 57–60
586. Süße M, Konen FF, Schwenkenbecher P, Budde K, Nauck M, Grothe M, Hannich MJ, Skripuletz T. Decreased Intrathecal Concentrations of Free Light Chains Kappa in Multiple Sclerosis Patients Taking Very High Effective Disease-Modifying Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):720
587. Süße M, Reiber H, Grothe M, Petersmann A, Nauck M, Dressel A, Hannich MJ. Free light chain kappa and the polyspecific immune response in MS and CIS - Application of the hyperbolic reference range for most reliable data interpretation. *J Neuroimmunol.* 2020;346:577287

588. Svart K, Korsbæk JJ, Jensen RH, et al. Neurofilament light chain is elevated in patients with newly diagnosed idiopathic intracranial hypertension: A prospective study. *Cephalalgia*. 2024;44(5):3331024241248203. doi:10.1177/03331024241248203
589. Tahmoush, A.J., Amir, M.S., Connor, W.W., Farry, J.K., Didato, S., Ulhoa-Cintra, A., Vasas, J.M., Schwartzman, R.J., Israel, H.L., and Patrick, H. CSF-ACE activity in probable CNS neurosarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc. Diffus. Lung Dis. Off. J. WASOG* 2002; 19: 191–197
590. Taibi, L., Boursier, C., Clodic, G., Bolbach, G., Bénéteau-Burnat, B., Vaubourdolle, M., and Baudin, B. Search for biomarkers of neurosarcoidosis by proteomic analysis of cerebrospinal fluid. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2017; 75: 393–402
591. Takano, R., Misu, T., Takahashi, T., Izumiyama, M., Fujihara, K., and Itoyama, Y. A prominent elevation of glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid during relapse in neuromyelitis optica. *Tohoku J. Exp. Med.* 2008; 215: 55–59
592. Takano, R., Misu, T., Takahashi, T., Sato, S., Fujihara, K., and Itoyama, Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 2010; 75: 208–216
593. Tang, R.A., Dorotheo, E.U., Schiffman, J.S., and Bahrani, H.M. Medical and surgical management of idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2004; 4: 398–409
594. Tarkkila, P.J., Miralles, J.A., and Palomaki, E.A. The subjective complications and efficiency of the epidural blood patch in the treatment of postdural puncture headache. *Reg. Anesth.* 1989; 14: 247–250
595. Teasdale, G., and Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)* 1974; 2: 81–84
596. Teasdale, G.M., Drake, C.G., Hunt, W., Kassell, N., Sano, K., Pertuiset, B., and De Villiers, J.C. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51: 1457
597. Teunissen, C.E., Petzold, A., Bennett, J.L., Berven, F.S., Brundin, L., Comabella, M., Franciotta, D., Frederiksen, J.L., Fleming, J.O., Furlan, R., Hintzen, MD, R.Q., Hughes, S.G., Johnson, M.H., Krasulova, E., Kuhle, J., Magnone, M.C., Rajda, C., Rejdak, K., Schmidt, H.K., van Pesch, V., Waubant, E., Wolf, C., Giovannoni, G., Hemmer, B., Tumani, H., and Deisenhammer, F. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology* 2009; 73: 1914–1922
598. Thavarajasingam SG, El-Khatib M, Vemulapalli KV, et al. Cerebrospinal fluid and venous biomarkers of shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(7):1719-1746. doi:10.1007/s00701-022-05154-5
599. Theel, E.S., and Hata, D.J. Diagnostic Testing for Zika Virus: a Postoutbreak Update. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56

600. Therriault J, Janelidze S, Benedet AL, Ashton NJ, Arranz Martínez J, Gonzalez-Escalante A, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using plasma biomarkers adjusted to clinical probability. *Nat Aging*. 2024 Nov 12;4(11):1529–37.
601. Thomas, L. Neurosyphilis. In *Labor und Diagnose; Indikation Und Bewertung von Laborbefunden für die Medizinische Diagnostik*, L. Thomas, ed. (Frankfurt am Main: TH Books Verlagsgesellschaft), 2012, pp. 2162–2163
602. Thomma, R.C.M., Luijten, L.W.G., van Tilburg, S.J., Wiegers, E.J.A., Teunissen, C.E., Vermunt, L., van Doorn, P.A., Huizinga, R., Jacobs, B.C. Neurofilament light chain improves clinical prognostic models for Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025 May 2:jnnp-2025-336046. doi: 10.1136/jnnp-2025-336046. Epub ahead of print. PMID: 40316442.
603. Thompson, A.G., Gray, E., Thézénas, M.-L., Charles, P.D., Evetts, S., Hu, M.T., Talbot, K., Fischer, R., Kessler, B.M., and Turner, M.R. Cerebrospinal fluid macrophage biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol*. 2018a; 83: 258–268
604. Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintoré, M., Traboulsee, A.L., Trojano, M., Uitdehaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B.G., Reingold, S.C., and Cohen, J.A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018b; 17: 162–173
605. Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Tur, C., Pelayo, R., Nos, C., Tellez, N., Perkal, H., Comabella, M., Sastre-Garriga, J., and Montalban, X. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079–1083
606. Titulaer, M.J., Höftberger, R., Iizuka, T., Leypoldt, F., McCracken, L., Cellucci, T., Benson, L.A., Shu, H., Irioka, T., Hirano, M., Singh, G., Cobo Calvo, A., Kaida, K., Morales, P.S., Wirtz, P.W., Yamamoto, T., Reindl, M., Rosenfeld, M.R., Graus, F., Saiz, A., and Dalmau, J. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann. Neurol*. 2014; 75: 411–428
607. Tjensvoll, A.B., Lauvsnes, M.B., Zetterberg, H., Kvaløy, J.T., Kvivik, I., Maroni, S.S., Greve, O.J., Beyer, M.K., Hirohata, S., Putterman, C., Alves, G., Harboe, E., Blennow, K., Gøransson, L.G., Omdal, R. Neurofilament light is a biomarker of brain involvement in lupus and primary Sjögren's syndrome. *J Neurol*. 2021 Apr;268(4):1385-1394. doi: 10.1007/s00415-020-10290-y. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33128084; PMCID: PMC7990817.
608. Tjernberg, I., Johansson, M., Henningsson, A.J. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid free light chains in Lyme neuroborreliosis - a pilot study. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Nov 26;57(12):2008-2018. doi: 10.1515/cclm-2019-0315. PMID: 31199760.
609. Tobin, D.G., Keough Forte, K., and Johnson McGee, S. Breaking the pain contract: A better controlled-substance agreement for patients on chronic opioid therapy. *Cleve. Clin. J. Med*. 2016; 83: 827–835

610. Toma, A.K., Tarnaris, A., Kitchen, N.D., and Watkins, L.D. Continuous intracranial pressure monitoring in pseudotumour cerebri: Single centre experience. *Br. J. Neurosurg.* 2010;24(5):584-8
611. Tourtellotte, W.W., Henderson, W.G., Tucker, R.P., Gilland, O., Walker, J.E., and Kokman, E. A randomized, double-blind clinical trial comparing the 22 versus 26 gauge needle in the production of the post-lumbar puncture syndrome in normal individuals. *Headache* 1972; 12: 73–78
612. Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;44:101275.
613. Trysberg, E., Carlsten, H., and Tarkowski, A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 2000; 9: 498–503
614. Trysberg, E., Nylen, K., Rosengren, L.E., and Tarkowski, A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2881–2887
615. Tumani, H., Nölker, G., and Reiber, H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology* 1995; 45: 1663–1670
616. Tumani, H., Petzold, A., Wick, M., Kühn, H.-J., Uhr, M., Otto, M., Regeniter, A., and Brettschneider, J. Liquordiagnostik bei CT-negativer Subarachnoidalblutung. *Nervenarzt* 2010; 81: 973–979
617. Tumani, H., Pfeifle, M., Lehmsiek, V., Rau, D., Mogel, H., Ludolph, A.C., and Brettschneider, J. Candidate biomarkers of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): proteome analysis of cerebrospinal fluid. *J. Neuroimmunol.* 2009; 214: 109–112
618. Tumani, H., Reiber, H., Nau, R., Prange, H.W., Kauffmann, K., Mäder, M., and Felgenhauer, K. Beta-trace protein concentration in cerebrospinal fluid is decreased in patients with bacterial meningitis. *Neurosci. Lett.* 1998; 242: 5–8
619. Turner, M.R., and Gray, E. Are neurofilaments heading for the ALS clinic? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2015; 87: jnnp-2015-311934
620. Twijnstra, A., Ongerboer de Visser, B.W., van Zanten, A.P., Hart, A.A., and Nooyen, W.J. Serial lumbar and ventricular cerebrospinal fluid biochemical marker measurements in patients with leptomeningeal metastases from solid and hematological tumors. *J. Neurooncol.* 1989; 7: 57–63
621. Tyrberg, T., Nilsson, S., Blennow, K. et al. Serum and cerebrospinal fluid neurofilament light chain in patients with central nervous system infections caused by varicella-zoster virus. *J. Neurovirol.* 26, 719–726 (2020).
622. Uhr, M., Tumani, H., and Lange, P. [Strategies for cerebrospinal fluid analysis – Integrated results report]. *Nervenarzt* 2016; 87: 1271–1275

623. Uhr, M. Psychiatrische Erkrankungen. In: Klinische Liquordiagnostik, Zettl, U., Tumani, H., Süßmuth, S., eds. (Berlin: de Gruyter), 2025, pp. 749-752
624. Uzawa, A., Mori, M., Ito, M., Uchida, T., Hayakawa, S., Masuda, S., and Kuwabara, S. Markedly increased CSF interleukin-6 levels in neuromyelitis optica, but not in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2009; 256: 2082–2084
625. Uzawa, A., Mori, M., Masuda, H., Ohtani, R., Uchida, T., Sawai, S., and Kuwabara, S. Interleukin-6 analysis of 572 consecutive CSF samples from neurological disorders: A special focus on neuromyelitis optica. *Clin. Chim. Acta.* 2017; 469: 144–149
626. Uzawa, A., Mori, M., Sawai, S., Masuda, S., Muto, M., Uchida, T., Ito, S., Nomura, F., and Kuwabara, S. Cerebrospinal fluid interleukin-6 and glial fibrillary acidic protein levels are increased during initial neuromyelitis optica attacks. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 421: 181–183
627. Valencia-Sanchez C, Sechi E, Dubey D, Flanagan EP, McKeon A, Pittock SJ, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated central nervous system autoimmunity. *Eur J Neurol.* 2023 Aug 18;30(8):2418–29.
628. van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A.T., Leib, S.L., Mourvillier, B., Ostergaard, C., Pagliano, P., Pfister, H.W., Read, R.C., Sipahi, O.R., Brouwer, M.C., and ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22: S37–S62
629. van de Beek, D., de Gans, J., Spanjaard, L., Weisfelt, M., Reitsma, J.B., and Vermeulen, M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1849–1859
630. Van den Bergh, P.Y.K., van Doorn, P.A., Hadden, R.D.M., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J.A., Attarian, S., Blomkwist-Markens, P.H., Cornblath, D.R., Eftimov, F., Goedee, H.S., Harbo, T., Kuwabara, S., Lewis, R.A., Lunn, M.P., Nobile-Orazio, E., Querol, L., Rajabally, Y.A., Sommer, C., Topaloglu, H.A. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2021 Sep;26(3):242-268. doi: 10.1111/jns.12455. Epub 2021 Jul 30. Erratum in: *J Peripher Nerv Syst.* 2022 Mar;27(1):94. doi: 10.1111/jns.12479. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2022 Apr;29(4):1288. doi: 10.1111/ene.15225. PMID: 34085743.
631. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease. *New England Journal of Medicine.* 2023 Jan 5;388(1):9–21.
632. van Gorkom, T., Voet, W., van Arkel, G.H.J., Heron, M., Hoeve-Bakker, B.J.A., Notermans DW(2), Thijsen SFT(1), Kremer K(2). Retrospective Evaluation of Various Serological Assays and Multiple Parameters for Optimal Diagnosis of Lyme Neuroborreliosis in a Routine Clinical Setting. *Microbiol Spectr.* 2022 Jun 29;10(3):e0006122. doi: 10.1128/spectrum.00061-22
633. van Rossum, I.A., Visser, P.J., Knol, D.L., van der Flier, W.M., Teunissen, C.E., Barkhof, F., Blankenstein, M.A., and Scheltens, P. Injury Markers but not Amyloid Markers are Associated

- with Rapid Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2012; 29: 319–327
634. van Sonderen, A., Schreurs, M.W.J., de Bruijn, M.A.A.M., Boukhrissi, S., Nagtzaam, M.M.P., Hulsenboom, E.S.P., Enting, R.H., Thijs, R.D., Wirtz, P.W., Sillevs Smitt, P.A.E., and Titulaer, M.J. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology* 2016b; 86: 1692–1699
635. van Sonderen, A., Thijs, R.D., Coenders, E.C., Jiskoot, L.C., Sanchez, E., de Bruijn, M.A.A.M., van Coevorden-Hameete, M.H., Wirtz, P.W., Schreurs, M.W.J., Sillevs Smitt, P.A.E., and Titulaer, M.J. Anti-LGI1 encephalitis. *Neurology* 2016a; 87: 1449–1456
636. van Westrhenen, A., Smidt, L.C.A., Seute, T., Nierkens, S., Stork, A.C.J., Minnema, M.C., and Snijders, T.J. Diagnostic markers for CNS lymphoma in blood and cerebrospinal fluid: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2018; 182: 384–403
637. VandeVrede L, Cho H, Sanderson-Cimino M, Wekselman F, Cobigo Y, Gorno-Tempini ML, et al. Detection of Alzheimer Neuropathology in Alzheimer and Non-Alzheimer Clinical Syndromes With Blood-Based Biomarkers. *JAMA Neurology.* 2025 Apr 1;82(4):344.
638. Varley, J. A., Andersson, M., Grant, E., Berretta, A., Zandi, M.S., Bondet, V., Duffy, D., Hunt, D., Piehl, F., Waters, P., Irani, S.R. Absence of Neuronal Autoantibodies in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Neurol.* 2020; 88: 1244–1250
639. Veje M, Griška V, Pakalnienė J, Mickienė A, Bremell D, Zetterberg H, Blennow K, Lindquist L, Studahl M. Serum and cerebrospinal fluid brain damage markers neurofilament light and glial fibrillary acidic protein correlate with tick-borne encephalitis disease severity—a multicentre study on Lithuanian and Swedish patients. *Eur J Neurol.* 2023 Oct;30(10):3182-3189.
640. Verde, F., Steinacker, P., Weishaupt, J.H., Kassubek, J., Oeckl, P., Halbgebauer, S., Tumani, H., von Arnim, C.A.F., Dorst, J., Feneberg, E., Mayer, B., Müller, H.-P., Gorges, M., Rosenbohm, A., Volk, A.E., Silani, V., Ludolph, A.C., and Otto, M. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2019; 90: 157–164
641. Veringa, E., van Belkum, A., and Schellekens, H. Iatrogenic meningitis by *Streptococcus salivarius* following lumbar puncture. *J. Hosp. Infect.* 1995; 29: 316–318
642. Verstappen, G.M., Moerman, R.V., van Nimwegen, J.F., van Ginkel, M.S., Bijzet, J., Mossel, E., Vissink, A., Hazenberg, B.P.C., Arends, S., Kroese, F.G.M., Bootsma, H. Serum immunoglobulin free light chains are sensitive biomarkers for monitoring disease activity and treatment response in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Oct 1;57(10):1812-1821. doi: 10.1093/rheumatology/key180. PMID: 29982712.
643. Vial, C., Martinez-Valdebenito, C., Rios, S., Martinez, J., Vial, P.A., Ferres, M., Rivera, J.C., Perez, R., and Valdivieso, F. Molecular method for the detection of Andes hantavirus infection: validation for clinical diagnostics. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 84: 36–39
644. Vickers, A., Donnelly, J.P., Moore, J.X., Barnum, S.R., Schein, T.N., and Wang, H.E. Epidemiology of lumbar punctures in hospitalized patients in the United States. *PLoS One* 2018; 13: e0208622

645. Villar, L.M., Costa-Frossard, L., Masterman, T., Fernandez, O., Montalban, X., Casanova, B., Izquierdo, G., Coret, F., Tumani, H., Saiz, A., Arroyo, R., Fink, K., Leyva, L., Espejo, C., Simó-Castelló, M., García-Sánchez, M.I., Lauda, F., Llufríu, S., Álvarez-Lafuente, R., Olascoaga, J., Prada, A., Oterino, A., de Andrés, C., Tintoré, M., Ramió-Torrentà, L., Rodríguez-Martín, E., Picón, C., Comabella, M., Quintana, E., Agüera, E., Díaz, S., Fernandez-Bolaños, R., García-Merino, J.A., Landete, L., Menéndez-González, M., Navarro, L., Pérez, D., Sánchez-López, F., Serrano-Castro, P.J., Tuñón, A., Espiño, M., Muriel, A., Bar-Or, A., and Álvarez-Cermeño, J.C. Lipid-specific immunoglobulin M bands in cerebrospinal fluid are associated with a reduced risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with natalizumab. *Ann. Neurol.* 2015; 77: 447–457
646. Vimala, L.R., Jasper, A., and Irodi, A. Non-Invasive and Minimally Invasive Imaging Evaluation of CSF Rhinorrhoea – a Retrospective Study with Review of Literature. *Polish J. Radiol.* 2016; 81: 80–85
647. Visser, P.J., Verhey, F., Knol, D.L., Scheltens, P., Wahlund, L.-O., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Minthon, L., Wallin, A.K., Hampel, H., Bürger, K., Pirttila, T., Soininen, H., Rikkert, M.O., Verbeek, M.M., Spuru, L., and Blennow, K. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 619–627
648. Vlad B, Reichen I, Neidhart S, Hilty M, Lekaditi D, Heuer C, et al. Basic CSF parameters and MRZ reaction help in differentiating MOG antibody-associated autoimmune disease versus multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1237149.
649. Vlad, B., Neidhart, S., Hilty, M., Ziegler, M., Jelcic, I. Differentiating neurosarcoidosis from multiple sclerosis using combined analysis of basic CSF parameters and MRZ reaction. *Front. Neurol.* 2023; 14. doi.org/10.3389/fneur.2023.1135392
650. Vogelgsang, J., Wedekind, D., Bouter, C., Klafki, H.-W., and Wiltfang, J. Reproducibility of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid-Biomarker Measurements under Clinical Routine Conditions. *J. Alzheimer's Dis.* 2018; 62: 203–212
651. Vogrig A, Dentoni M, Florean I, Cellante G, Domenis R, Iacono D, et al. Prediction, prevention, and precision treatment of immune checkpoint inhibitor neurological toxicity using autoantibodies, cytokines, and microbiota. *Front Immunol.* 2025 Mar 13;16.
652. Voortman, M.M., Stojakovic, T., Pirpamer, L., Jehna, M., Langkammer, C., Scharnagl, H., Reindl, M., Ropele, S., Seifert-Held, T., Archelos, J.-J., Fuchs, S., Enzinger, C., Fazekas, F., and Khalil, M. Prognostic value of free light chains lambda and kappa in early multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2017; 23: 1496–1505
653. Wagner, J.N., Weis, S., Kubasta, C., Panholzer, J., and von Oertzen, T.J. CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis and other neuroinflammatory disorders in an unselected group of patients. *J. Neurol.* 2018; 265: 74–81
654. Waiß, C., Kindler, W., Ströbele, B., Aspöck, C., and Oberndorfer, S. CXCL-13 als Biomarker in der Diagnostik der Neuroborreliose. *Nervenarzt* 2017; 88: 635–641

655. Walchenbach, R., Geiger, E., Thomeer, R.T.W.M., and Vanneste, J.A.L. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 503–506
656. Wall, M., and Corbett, J.J. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2014; 83(2):198-9
657. Walsh, M.J., and Tourtellotte, W.W. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA, and IgM in multiple sclerosis. *J. Exp. Med.* 1986; 163: 41–53
658. Wandinger, K.-P., Leypoldt, F., and Junker, R. Autoantibody-Mediated Encephalitis. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 2018; 115: 666–673
659. Wang, H., Wang, C., Qiu, W., Lu, Z., Hu, X., and Wang, K. Cerebrospinal fluid light and heavy neurofilaments in neuromyelitis optica. *Neurochem. Int.* 2013; 63: 805–808
660. Warden, K.F., Alizai, A.M., Trobe, J.D., and Hoff, J.T. Short-term continuous intraparenchymal intracranial pressure monitoring in presumed idiopathic intracranial hypertension. *J. Neuroophthalmol.* 2011; 31: 202–205
661. Warnecke A, Averbeck T, Wurster U, Harmening M, Lenarz T, Stöver T. Diagnostic relevance of beta2-transferrin for the detection of cerebrospinal fluid fistulas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(10):1178-1184. doi:10.1001/archotol.130.10.1178
662. Warnke, C., Stettner, M., Lehmensiek, V., Dehmel, T., Mausberg, A.K., von Geldern, G., Gold, R., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Mäurer, M., Stangel, M., Straeten, V., Limmroth, V., Weber, T., Kleinschnitz, C., Wattjes, M.P., Svenningsson, A., Olsson, T., Hartung, H.-P., Hermsen, D., Tumani, H., Adams, O., and Kieseier, B.C. Natalizumab exerts a suppressive effect on surrogates of B cell function in blood and CSF. *Mult. Scler.* 2015; 21: 1036–1044
663. Warnke, C., von Geldern, G., Markwerth, P., Dehmel, T., Hoepner, R., Gold, R., Pawlita, M., Kümpfel, T., Mäurer, M., Stangel, M., Wegner, F., Hohlfeld, R., Straeten, V., Limmroth, V., Weber, T., Hermsen, D., Kleinschnitz, C., Hartung, H.-P., Wattjes, M.P., Svenningsson, A., Major, E., Olsson, T., Kieseier, B.C., and Adams, O. Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2014; 76: 792–801
664. Weinshenker, B.G., Wingerchuk, D.M., Vukusic, S., Linbo, L., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., and Lennon, V.A. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 566–569
665. Wengert, O., Rothenfusser-Korber, E., Vollrath, B., Bohner, G., Scheibe, F., Otto, C., Hofmann, J., Angstwurm, K., and Ruprecht, K. Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical disease activity. *J. Neurol. Sci.* 2013; 335: 124–130
666. Weydt, P., Oeckl, P., Huss, A., Müller, K., Volk, A.E., Kuhle, J., Knehr, A., Andersen, P.M., Prudlo, J., Steinacker, P., Weishaupt, J.H., Ludolph, A.C., and Otto, M. Neurofilament levels as

- biomarkers in asymptomatic and symptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 2016; 79: 152–158
667. Whiteley, W., Al-Shahi, R., Warlow, C.P., Zeidler, M., and Lueck, C.J. CSF opening pressure: Reference interval and the effect of body mass index. *Neurology* 2006; 67: 1690–1691
668. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; June 30, 2020.
669. Wick, M. *Ausgewählte Methoden der Liquordiagnostik und Klinischen Neurochemie*. Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie e.V., 4. ed. (UlM; Selbstverlag), 2020, Instand Schriftenreihe Vol. II, Düsseldorf
670. Wick, M. Immunzytologie. In: *Klinische Liquordiagnostik*, Zettl, U., Tumani, H., Süßmuth, S., eds. (Berlin, Boston: De Gruyter), 2025 pp. 254-262
671. Wick, M. Lösliche Tumormarker. In: *Klinische Liquordiagnostik*, Zettl, U., Tumani, H., Süßmuth, S., eds. (Berlin: de Gruyter), 2025, pp. 394-398
672. Wick, M., Gross, C.C., Isenmann, S., and Strik, H. Liquorzytologie - Standards, Stellenwert und moderne Methoden. *Nervenarzt* 2016; 87: 1276–1281
673. Wick, M., Gross, C.C., Tumani, H., Wildemann, B., Stangel, M. Automated analysis of cerebrospinal fluid cells using commercially available blood cell analysis devices - A critical appraisal. *Cells* 2021; 10: 1232-1238
674. Wijburg, M.T., Kleerekooper, I., Lissenberg-Witte, B.I., de Vos, M., Warnke, C., Uitdehaag, B.M.J., Barkhof, F., Killestein, J., and Wattjes, M.P. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 827–833
675. Wilham, J.M., Orrú, C.D., Bessen, R.A., Atarashi, R., Sano, K., Race, B., Meade-White, K.D., Taubner, L.M., Timmes, A., and Caughey, B. Rapid end-point quantitation of prion seeding activity with sensitivity comparable to bioassays. *PLoS Pathog.* 2010; 6: e1001217
676. Willis MD, Schroeder B, Marandino L, Turajlic S, Carr AS. Neurological immune-related adverse events with checkpoint inhibitor therapy: challenges for the neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2025 Nov;96(11):1024–37.
677. Wilske, B., Fingerle, V., and Schulte-Spechtel, U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007; 49: 13–21
678. Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, Arevalo S, Yu G, Neuhaus J, Federman S, Stryke D, Briggs B, Langelier C, Berger A, Douglas V, Josephson SA, Chow FC, Fulton BD, DeRisi JL, Gelfand JM, Naccache SN, Bender J, Dien Bard J, Murkey J, Carlson M, Vespa PM, Vijayan T, Allyn PR, Campeau S, Humphries RM, Klausner JD, Ganzon CD, Memar F, Ocampo NA, Zimmermann LL, Cohen SH, Polage CR, DeBiasi RL, Haller B, Dallas R, Maron G, Hayden R, Messacar K, Dominguez SR, Miller S, Chiu CY. Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and

- Encephalitis. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2327-2340. Wiltfang, J., Esselmann, H., Bibl, M., Hüll, M., Hampel, H., Kessler, H., Frölich, L., Schröder, J., Peters, O., Jessen, F., Luckhaus, C., Pernecky, R., Jahn, H., Fiszer, M., Maler, J.M., Zimmermann, R., Bruckmoser, R., Kornhuber, J., and Lewczuk, P. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J. Neurochem.* 2007; 101: 1053–1059
679. Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., de Seze, J., Fujihara, K., Greenberg, B., Jacob, A., Jarius, S., Lana-Peixoto, M., Levy, M., Simon, J.H., Tenenbaum, S., Traboulsee, A.L., Waters, P., Wellik, K.E., Weinshenker, B.G., and International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189
680. Voitalla, D. Diagnostische Liquorpunktion. Leitlinien für Diagnostik und Ther. in der Neurol. 2012; 1–10
681. Wu S, Wang J, Guo Q, Lan H, Sun Y, Ren M, Liu Y, Wang P, Wang L, Su R, Zhang J, Chen Y, Li G. Prevalence of human immunodeficiency virus, syphilis, and hepatitis B and C virus infections in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Aug;29(8):1000-1007. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.002. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36921717.
682. Wurster U. Protein gradients in the cerebrospinal fluid and the calculation of intracerebral IgG synthesis. *J Neuroimmunol.* 1988 Dec;20(2-3):233-5. doi: 10.1016/0165-5728(88)90165-8. PMID: 3198747.
683. Wurster, U. Elektrophoreseverfahren – Nachweis und Bedeutung von oligoklonalen Banden. In *Klinische Liquordiagnostik*, U. Zettl, R. Lehmitz, and E. Mix, eds. (Berlin: De Gruyter), pp. 208–234
684. Xing, J., Radkay, L., Monaco, S.E., Roth, C.G., and Pantanowitz, L. Cerebrospinal Fluid Cytology of Lyme Neuroborreliosis: A Report of 3 Cases with Literature Review. *Acta Cytol.* 2015; 59: 339–344
685. Yin HX, Wang YJ, Liu MG, Zhang DD, Ren HT, Mao ZF, et al. Aquaporin-4 Antibody Dynamics and Relapse Risk in Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treated with Immunosuppressants. *Ann Neurol.* 2023 June;93(6):1069–81.
686. Yokoyama, K. [A bent Spottle needle: a case report]. *Masui* 1994; 43: 418–420
687. Yoshio, T., Hirata, D., Onda, K., Nara, H., and Minota, S. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 34–39
688. Zaic S, Krajnc N, Macher S, et al. Therapeutic effect of a single lumbar puncture in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain.* 2024;25(1):145. Published 2024 Sep 5. doi:10.1186/s10194-024-01851-x
689. Zajicek, J.P., Scolding, N.J., Foster, O., Rovaris, M., Evanson, J., Moseley, I.F., Scadding, J.W., Thompson, E.J., Chamoun, V., Miller, D.H., McDonald, W.I., and Mitchell, D. Central nervous system sarcoidosis – diagnosis and management. *QJM* 1999; 92: 103–117

690. Zeman, A.Z., Kidd, D., McLean, B.N., Kelly, M.A., Francis, D.A., Miller, D.H., Kendall, B.E., Rudge, P., Thompson, E.J., and McDonald, W.I. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 60: 27–30
691. Zerr I. Laboratory Diagnosis of Creutzfeldt–Jakob Disease. *New England Journal of Medicine*. 2022 Apr 7;386(14):1345–50
692. Zetterberg, H., Tullhög, K., Hansson, O., Minthon, L., Londos, E., and Blennow, K. Low Incidence of Post-Lumbar Puncture Headache in 1,089 Consecutive Memory Clinic Patients. *Eur. Neurol.* 2010; 63: 326–330
693. Zettl, U., Tumani, H., and Süßmuth, S.D. *Klinische Liquordiagnostik*, 3. Aufl. (Walter de Gruyter Verlag Berlin New York) 2025
694. Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I, et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD009593. Published 2021 Feb 22. doi:10.1002/14651858.CD009593.pub5
695. Zinganell A, Bsteh G, Di Pauli F, et al. Longitudinal ventricular cerebrospinal fluid profile in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol.* 2022;13:861625. Published 2022 Jul 26. doi:10.3389/fneur.2022.861625
696. Zunt, J.R., and Marra, C.M. Cerebrospinal fluid testing for the diagnosis of central nervous system infection. *Neurol. Clin.* 1999; 17: 675–689

Impressum

© 2026 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Budapester Str. 7/9, 10787 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch die Präsidentin:

Prof. Dr. Daniela Berg

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)

Direktorin der Klinik für Neurologie

Campus Kiel

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B

Steuer-Nr.: 27/640/59400

USt-ID-Nr.: DE261345750

Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt