

Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. (DGLN)



2. Mitglieder-Rundbrief der DGLN (Wahlperiode 2021-23) – Januar 2021

Was gibt es Neues?

Unsere Vorsitzende Dr. Catharina Groß kann nun als Gast an den Sitzungen des Sektorkomitees Medizinische Laboratorien der DAkkS teilnehmen. Auch wenn damit kein Stimmrecht verbunden ist, wird damit eine wichtige Beteiligung der DGLN in diesem Gremium sichergestellt.

Inhalt:

Task Force IVDR:

IVDR-Task Force:

1. Die Anpassung der Laborabläufe sowie des dazugehörigen Qualitätsmanagements sowie dessen Dokumentation an die VERORDNUNG (EU) 2017/746 in vitro-Diagnostik steht für den 26.05.2022 an. Hiervon sind die Liquorlabore nicht nur generell, sondern insbesondere für die Hochspezialdiagnostik mit in house-Assays, betroffen. Anders als bei Laboren, die an Abteilungen für klinische Chemie oder Laboratoriumsmedizin direkt angegliedert sind, ist für an klinische Abteilungen angeschlossene Labore diese Umstellung eine besondere Herausforderung. Um einen möglichst guten Übergang zu schaffen, hat die DGLN eine Task Force „IVDR“ (Ansprechpartner J. Lewerenz) ins Leben gerufen, die um wichtige Informationen hierzu in den Laboren mit Bezug zur DGLN möglichst gut zugänglich zu machen.
2. Covid-19-Paper:
Wir freuen uns sehr, dass dank der guten Vernetzung innerhalb unserer Fachgesellschaft frühzeitig eine hochrangige Publikation über Liquorbefunde bei Sars-Covid-19-Erkrankungen erstellt werden konnte. Darin wird dargelegt, dass eine direkte ZNS-Infektion selten ist, während sekundäre Effekte wie eine zerebrale Endothelitis am ehesten zur ZNS Pathologie bei den betroffenen Patienten beizutragen scheinen. Eine ausführliche Zusammenfassung der Autoren ist diesem Rundbrief beigelegt.
3. Aus der Weiterbildungskommission: Nach vielen Jahren erfolgreicher Arbeit, die in etlichen Bereichen durch den unermüdlichen Einsatz von Prof. Manfred Uhr aus München sichergestellt war, sollen die umfangreichen Tätigkeiten neu verteilt werden. Die Aufgabenbereiche werden wie folgt neu strukturiert:
 - Administration und Strategieentwicklung (M. Uhr)
 - Kurse und Weiterbildung (M. Uhr)(Beide Aufgabenbereiche werden vorerst von M. Uhr weitergeführt werden,

Vorstand der DGLN:

Dr. rer. nat. C.C. Groß
(1. Vorsitzende)

Prof. Dr. med. H. Strik
(2. Vorsitzender)

Prof. Dr. med. M. Khalil
(Schriftführer)

Prof. Dr. med. J. Lewerenz
(Schatzmeister)

Geschäftsstelle:

Prof. Dr. med. H. Tumani
(Geschäftsführer)

Kornelia Hauser
Sekretariat

Neurologische Klinik
Oberer Eselsberg 45

D-89081 Ulm

Tel. +49(0)731 177-5261

Fax. +49(0)731 50063002

info@dgln.de

www.dgln.de

Mitglieder des EV:

Dr. med. A. Gerritzen

Prof. Dr. med. S. Isenmann
P. Lange

Prof. Dr. med. P. Lewczuk

PD Dr. med. F. Leyboldt

Dipl.-Chem. H. Möller

Prof. Dr. med. M. Otto

PD Dr. med. A. Regeniter

Dr. med. M. Roskos

Prof. Dr. med. K. Ruprecht

Dr. med. M. Süße

PD Dr. med. A. Spreer

Prof. Dr. med. M. Stangel

PD Dr. med. Dr. M. Uhr

Dr. med. M. Wick

Prof. Dr. med. B. Wildemann

Prof. Dr. med. J. Wiltfang

Dr. rer. nat. U. Wurster

Dr. rer. nat. T. Zimmermann

sollen aber mittelfristig von anderen Personen übernommen werden.)
- Prüfung inkl. Liquorzertifikate (M. Otto)

Dr. Ernst Linke, Stadtroda, und Dr. Ulrich Wurster, Hannover, werden nach langjähriger Tätigkeit aus der Weiterbildungskommission ausscheiden. Die DGLN dankt beiden Kollegen für ihren langjährigen engagierten Einsatz, mit dem sie ihre hohe fachliche Kompetenz für die Ausbildung junger Kolleginnen und Kollegen zur Verfügung gestellt haben. Darüber hinaus hat sich Herr Dr. Linke viele Jahre große Verdienste und hohe Anerkennung durch die Durchführung der Ringversuche zur Liquorzytologie vor Ort erworben, bei denen viele von uns ihre zytologische Kompetenz erwerben und weiterentwickeln konnten.

Prof. Manfred Uhr wird an dieser Stelle ebenfalls herzlich gedankt für seinen engagierten Einsatz bei der Leitung der Weiterbildungskommission. Die DGLN freut sich sehr, dass sein Engagement und seine Fachkompetenz nach der Neustrukturierung der Kommission der Gesellschaft weiter zur Verfügung stehen.

4. Für die 3. Auflage des Lehrbuchs **Klinische Liquordiagnostik** (Hrsg.: Zettl, Tumani, Süßmuth) wurden mittlerweile nahezu alle Beiträge eingereicht. Bezüglich des Layouts und Grafiken laufen derzeit Verhandlungen mit dem Verlag, um eine angemessene Ausstattung sicherzustellen. Mittlerweile konnte erreicht werden, dass unsere Gesellschaft durch ein Sponsoring für eine großzügigere graphische Ausstattung sorgen kann. Im Gegenzug wird das Engagement der DGLN dadurch berücksichtigt, dass unser Logo auf der Titelseite erscheint. Damit wird für eine bessere Sichtbarkeit unserer Gesellschaft in Fachkreisen gesorgt.
5. Veranstaltungsnachlese:
Im Rahmen der virtuellen DGN Tagung konnte trotz reduzierten Programms auch in diesem Jahr wieder ein Liquorsymposium der DGLN veranstaltet werden, das von der Kongresshomepage bis Nov. 2022 gestreamt werden kann.
<https://www.dgnvirtualmeeting.org/#!contentsessions/57948>
6. Aufgrund der pandemischen Lage wurden Kurse der Weiterbildungskommission zum Teil online veranstaltet.
Erfreulicherweise wurde dies gut angenommen mit einer guten Teilnehmerzahl.
7. Termine:
 - a. DGLN Symposium im Rahmen der ANIM am 20.1.22
 - b. Biophysikalische Grundlagen der Neurobiologischen Diagnostik, 18.02.22 Göttingen
 - c. DGKN Meeting 11.3.22, Würzburg
Programm Liquorsymposium der DGLN – Autoimmune Neuropathien
Vorsitzende:
Prof. Dr. Herwig Strik (Sozialstiftung Bamberg)

Prof. Dr. Hayrettin Tumani (Universität Ulm)

1. Routineparameter bei autoimmunen Neuropathien, Prof. Dr. Helmar Lehmann (Universitätsklinikum Köln)
 2. Antikörper gegen Ranviersche Schnürringe, PD Dr. Kathrin Doppler (Universitätsklinikum Würzburg)
 3. Gangliosid Antikörper zur Differenzialdiagnostik von peripheren autoimmunen Neuropathien, Ass. Prof. PD Dr. Julia Wanschitz (Medizinische Universität Graz)
- Nfl bei Neuropathien, Dr. Péter Körtvélyessy (Charité Universitätsmedizin Berlin)

d. Dresdner Liquorsymposium 14.5.22

<https://www.labopart.de/unser-labor/fortbildungen/>

08:30 Uhr

Begrüßung (F. Bühling, Th. Zimmermann)

Vorsitz: (M. Uhr, E. Linke)

08:35 – 09:15 Uhr

Grundlagen der Liquor-Zytologie - Zuordnungstraining mittels TED-System - (Th. Zimmermann, Dresden)

09:15 – 09:55 Uhr

Qualitätskontrolle in der Liquordiagnostik und Ringversuchsauswertung (M. Uhr, München)

09:55 – 10:20 Uhr

FSME in der Liquordiagnostik (M. Senel, Ulm)

10:20 – 11:20 Uhr

Kaffeepause / Industrieausstellung

Vorsitz: (J. Machetanz, K. Zimmermann)

11:20 – 11:55 Uhr

Liquorbefunde bei COVID-19-Patienten (B. Wildemann, Heidelberg)

11:55 – 12:25 Uhr

Aktuelle Autoantikörper in der Liquordiagnostik ist eine Stufendiagnostik erforderlich?

(T. Skripuletz, Hannover)

12:25 – 12:55 Uhr

Bestimmung der Neurofilamente im Serum (S. Abu Rumeileh, Halle)

13:00 Uhr Schlusswort (Th. Zimmermann)

- e. CSF Society 29.6.-2.7.22, Berlin, Kaiserin-Friedrich Stiftung
- f. Ulmer Liquordiagnostik-Kurs 11./12.08.2022 – Grundlagen und interaktive klinische Fallbeispiele + Ringversuch Liquorzytologie
- g. Laborkurs Liquordiagnostik, 28. – 30.09.22, Kassel (auf Grund der Pandemischen Lage, wurde der ursprünglich geplante Termin im März 2022 auf September 2022 verschoben).

Alle weiteren Informationen zu unseren Veranstaltungen entnehmen sie bitte unserer Homepage: <https://www.dgln.de/veranstaltungen>

7. Mitglieder

Die DGLN freut sich, dass sie seit September 2021 **5 neue Mitglieder** gewinnen konnte und bedankt sich bei ihnen für ihre Unterstützung in der Liquordiagnostik. Die Gesamtzahl der Mitglieder der DGLN e.V. liegt aktuell bei **399 Mitgliedern**.

Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients.
J Neuroinflammation 2022

Umfassende Daten zum Liquorprofil bei Patienten mit COVID-19 und neurologischer Beteiligung aus groß angelegten, multizentrischen Studien fehlen bislang. Die Arbeitsgruppe Molekulare Neuroimmunologie am Universitätsklinikum Heidelberg (Sven Jarius, Brigitte Wildemann) hat es nun unternommen, die an 17 DGLN- und assoziierten schweizerischen, österreichischen und italienischen Zentren gesammelten Daten systematisch auszuwerten. Insgesamt gingen in die Auswertung die Ergebnisse von 150 Lumbalpunktionen bei 127 Patienten mit COVID-19 und neurologischen Symptomen ein. Der häufigste pathologische Befund war eine Dysfunktion der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (Median QAlb 11,4 [6,72-50,8]), die bei 58/116 (50 %) Proben von Patienten ohne vor-/koexistierende ZNS-Erkrankungen (Gruppe I) nachweisbar war. Bei einem Teil der Patienten war QAlb war auch noch >14 Tage (47,6%) und >30 Tage (55,6%) nach Beginn der neurologischen Symptomatik erhöht. Eine Liquor-Gesamteiweißerhöhung fand sich in 54/118 (45,8%) Proben (Median 65,35 mg/dl [45,3-240,4]). Das Gesamteiweiß korrelierte, wie erwartet, hochsignifikant mit QAlb. Die Leukozytenzahl im Liquor war in 14/128 (11 %) Proben erhöht (meist lymphomonozytär; Median 10 Zellen/ μ l, > 100 nur bei 4). Eine albuminozytologische Dissoziation (ACD) wurde bei 43/115 (37,4%) gefunden. Erhöhte L-Laktat-Werte im Liquor waren in 26/109 Proben nachweisbar (24%; Median 3,04 mmol/l [2,2-4]). Die Liquor-IgG war in 50/100 (50 %) erhöht, jedoch peripheren Ursprungs, da QIgG in fast allen Fällen normal war; ebenso wie QIgA und QIgM. In 58/103 Proben (56%) waren identische oligoklonale Banden (OCB) im Serum und Liquor (Pattern 4) vorhanden, während CSF-restringierte OCB nur in 2/103 (1,9 %) Proben gefunden wurden. Die SARS-CoV-2-CSF-PCR war in 76/76 Proben negativ. In 35% der untersuchten Proben waren alle Routine-Liquorbefunde unauffällig. Die Zytokinpiegel im Liquor (oft in Verbindung mit einer BCB-Dysfunktion) und im Serum waren häufig erhöht und blieben teilweise über Wochen/Monate positiv bei hohen Spiegel (939 Tests). Bemerkenswert war, dass bei 2/19 (10,5%) Patienten ein positiver SARS-CoV-2-IgG-Antikörper-Index (AI) gefunden wurde, der bei beiden mit einer ungewöhnlich hohen Zellzahl und in einem der beiden Fälle mit einem stark erhöhten Interleukin-6 (IL-6)-Index einherging (nicht getestet in dem anderen der beiden Fälle). Anti-neuronale/anti-gliale Autoantikörper waren im Liquor und im Serum meist nicht nachweisbar (1509 Tests). In Proben von Patienten mit prä-/koexistierenden ZNS-Erkrankungen (Gruppe II [N=19]; einschließlich Multipler Sklerose, JC-Virus-assoziiertem entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom, HSV/VZV-Enzephalitis/Meningitis, ZNS-Lymphom, Anti-Yo-Syndrom, SAB) waren Liquorbefunde meist repräsentativ für die jeweilige Erkrankung; die SARS-CoV-2-PCR, soweit durchgeführt (n=8), war auch in dieser Untergruppe negativ.

Die Studie zeigt, (i.) dass eine BCB-Dysfunktion, durch einen erhöhten QAlb angezeigt, das häufigste pathologische Liquormerkmal bei Patienten mit COVID-19 und neurologischen Symptomen ist und mehrere Wochen nachweisbar bleiben kann; (ii.) dass eine BCB-Dysfunktion bei COVID-19 typischerweise nicht durch eine intrathekale Entzündung verursacht wird, wie durch fehlende Pleozytose (und dementsprechend eine hohe ACD-Rate) und eine fehlende intrathekale IgG-Synthese bei den meisten Patienten mit erhöhtem QAlb nahegelegt ist; vielmehr ist eine periphere Genese der Schrankenstörung wahrscheinlich (z. B. als Folge von systemischer Hypoxie, Ischämie, erhöhten Serumspiegeln von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren, Endothelzell- und/oder Plexus-choroideus-Infektion mit SARS-CoV₂, möglicherweise antiendotheliale Autoimmunität); (iii.) dass klassische Anzeichen einer intrathekalen Entzündung (Pleozytose, Liquor-

restringierte OCB, positives QlgG, QlgA oder QlgM) bei Patienten mit COVID-19 und neurologischen Symptomen selten sind, sowohl in der Akutphase als auch in später abgenommenen Proben und unabhängig von der Schwere der klinischen Erkrankung; (iv.) dass der SARS-CoV-2-IgG-Index, der bei 2 der 3 einzigen Patienten mit ausgeprägter Pleozytose (und bei 2/20 getesteten Patienten) erhöht war, ein Marker von potenziellem Interesse sein könnte (neben dem SARS-CoV-2-IgM- und -IgA-AI), der entweder auf eine seltene SARS-CoV-2-Infektion des ZNS oder auf eine Kreuzreaktivität von SARS-CoV-2-IgG mit ZNS-Antigenen hinweisen und sensitiver als die Marker der IgG-Gesamtsynthese sein könnten (weitere Studien zur Häufigkeit, zu diagnostischen und prognostischen Auswirkungen sowie zur zeitlichen Dynamik einer SARS-CoV-2-AI-Erhöhung bei COVID-19 werden aktuell durchgeführt); (v.) dass die proinflammatorischen Zytokinspiegel im Liquor bei Patienten mit COVID-19 häufig erhöht sind und dass dies oft eher eine BCB-Dysfunktion als die intrathekale Zytokinsynthese widerspiegelt, wie durch Liquor/Serum-Zytokin-Quotienten und -Indizes nahegelegt; (vi.) dass eine Untersuchung der IL-6- und TNF-alpha-Liquor/Serum-Quotienten und -Indizes in zukünftigen Studien zu Liquorbefunden bei COVID-19 als potenzielle Marker für eine ZNS-Infektion mit SARS-CoV-2 lohnenswert sein könnte, da der einzige positive Patient auch erhöhte SARS-CoV-2-IgG-, -IgM- und -IgA-AI-Werte sowie eine ausgeprägte Liquorpleozytose aufwies; (vii.) dass erhöhte Zytokinspiegel, ähnlich der Blut-Hirn-Schrankenfunktionsstörung, über Wochen und Monate nachweisbar bleiben können, was auf eine potenzielle Rolle bei „long-COVID“ (oder „post-COVID“) hinweisen könnte, umso mehr, da für einige der untersuchten Zytokine auch nicht-entzündliche Effekte im ZNS beschrieben sind; (viii.) dass anti-neuronale und anti-gliale Autoantikörper, die durch Routinemethoden nachweisbar sind, bei Patienten mit COVID-19 und neurologischen Symptomen selten sind (allerdings sind diesbezüglich weitere Studien erforderlich, die auch Patienten mit „long-COVID“ einschließen sollten); (ix.) dass die SARS-CoV-2-PCR in Liquorproben von Patienten mit COVID-19 und neurologischen Symptomen typischerweise negativ ist (aber nach Ansicht der Autoren nicht verworfen werden sollte, da es sich bei einzelnen Patienten als nützlich erweisen könnte) und immer von PCR-Untersuchungen auf andere Viruserkrankungen des ZNS begleitet werden sollte, die zusätzlich zu COVID-19 vorliegen können, wie dies bei mehreren Patienten in dieser Kohorte der Fall war; (x.) dass „normale“ Liquorbefunde nicht selten sind (aber nicht zu einer vorzeitigen Ablehnung der Diagnose einer COVID-19-bedingten ZNS-Schädigung führen sollten, da falsch-negative Befunde möglich sind, wenn nur Basis-Panel an Parametern untersucht wird, wie dies in Notfall-Settings und in tertiären Einrichtungen häufig ist, und da indirekte Folgen von COVID-19, z. B. aufgrund von Ischämie oder systemischer Hypoxie, möglicherweise initial nicht zu deutlichen Liquorveränderungen führen). Zuletzt unterstreicht die Studie auch (xi.) die Bedeutung der Differentialdiagnostik bei allen Patienten mit neurologischen Symptomen und einem positiven SARS-CoV-2-Abstrich. Eine umfassende Liquoranalyse, einschließlich eines umfassenden Screenings auf Viren durch PCR sowie auf pathologische AIs und Autoantikörper ist unerlässlich, um eine Fehlinterpretation von behandelbaren koexistierenden neurologischen Erkrankungen als Komplikationen von COVID-19 zu vermeiden. Angesichts der relativen Seltenheit von Liquorveränderungen in Gruppe I empfehlen die Autoren, dass bei pathologischen Liquorbefunden nicht nur SARS-CoV-2-IgG AI- und SARS-CoV-2-PCR-Tests zum Nachweis von Fällen einer möglichen ZNS-Infektion mit diesem Virus durchgeführt werden, sondern auch eine breit angelegte Differenzialdiagnostik eingeleitet wird, um gleichzeitig vorliegende ZNS-Erkrankungen bei Patienten mit COVID-19 und neurologischen Symptomen zu erkennen bzw. auszuschließen. Zusammenfassend betonen die Autoren: Das Liquorprofil bei COVID-19 mit neurologischen

Symptomen ist - mit einer zerebrospinalen Endotheliopathie vereinbar - hauptsächlich durch eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung ohne intrathekale Entzündung gekennzeichnet. Anhaltende BCB-Dysfunktion und erhöhte Zytokinspiegel könnten sowohl zu akuten Symptomen als auch zu Long-COVID beitragen. Eine direkte Infektion des ZNS mit SARS-CoV-2 scheint, falls überhaupt vorkommend, sehr selten zu sein. Breite differenzialdiagnostische Überlegungen sind erforderlich, um eine Fehlinterpretation behandelbarer koexistierender neurologischer Erkrankungen als Komplikationen von COVID-19 zu vermeiden.

Quelle: Jarius S, Pache F, Körtvelyessy P, Jelčić I, Stettner M, Franciotta D, Keller E, Neumann B, Ringelstein M, Senel M, Regeniter A, Kalantzis R, Willms JF, Berthele A, Busch M, Capobianco M, Eisele A, Reichen I, Dersch R, Rauer S, Sandner K, Ayzenberg I, Gross CC, Hegen H, Khalil M, Kleiter I, Lenhard T, Haas J, Aktas O, Angstwurm K, Kleinschnitz C, Lewerenz J, Tumani H, Paul F, Stangel M, Ruprecht K, and Wildemann B; in cooperation with the German Society for Cerebrospinal Fluid Diagnostics and Clinical Neurochemistry. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation* 2022; *J Neuroinflammation*. 2022 Jan 20;19(1):19. doi: 10.1186/s12974-021-02339-0.

Link (open access): <https://rdcu.be/cFpc4>