

## **Rundbrief der DGLN - Januar 2016**

### **Was gibt es Neues?**

Die DGLN wird auch im neuen Jahr Liquorsymposien anlässlich der Jahrestagungen der ANIM, DGKN und DGN organisieren. Außerdem sind nach einer ersten Fortbildungsveranstaltung zum Thema Liquor bei der Arbeitsgemeinschaft Psychopharmakologie (AGNP) im September 2015 regelmäßige Liquorsymposien bei der Jahrestagungen dieser Gesellschaft sowie auch bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) vorgesehen. Ein erstes Liquorsymposium der 2015 gegründeten Europäischen Liquorgesellschaft wird in Göteborg (Mai 2016) stattfinden.

Zum Qualitätserhalt innerhalb der neurologischen Labordiagnostik bietet die DGLN 2016 mehrere nationale Liquorkurse an mit dem Ziel sowohl Labormedizinern als auch klinisch tätigen Neurologen und Psychiatern ein fundiertes Ausbildungsprogramm zum Erwerb des Zertifikats für Liquordiagnostik zu ermöglichen. Diese Aktivitäten werden ergänzt durch die Organisation von Ringversuchen für Zytologie und Proteindiagnostik. Nach der Aktualisierung der Leitlinien und des Methodenkatalogs der DGLN, ist längerfristig die Erstellung von Leitlinien gemäß den Standards der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) vorgesehen.

Die nächsten Jahrestagungen der DGLN werden in Heidelberg (2017) und Münster (2019) stattfinden.

Die anlässlich des 25-jährigen Bestehens der gesamtdeutschen Liquordiagnostik erstellte und für die Jahrestagung 2015 (Hannover, Mai 2015) in vorläufiger Fassung herausgegebene Festschrift wird in der finalen Auflage bis zur Jahrestagung der DGN 2016 in Mannheim vorliegen.

Eine neue Initiative sieht die regelmäßige Zusammenfassung und Kommentierung von wichtigen wissenschaftlichen und methodischen Publikationen zum Thema Liquor vor. Für den aktuellen Rundbrief referiert freundlicherweise Frau Dr. rer. nat. Catharina Groß im Journal Club eine aktuelle Publikation aus dem Jahr 2015.

Die DGLN freut sich über mehrere neue Mitglieder und beglückwünscht die Kollegen/Innen, die im Jahr 2015 die Anerkennung für die Zertifikate der DGLN erhalten haben.

### **Inhalt**

1. Liquorsymposien und Liquorkurse 2016
2. Jahrestagungen der DGLN
3. Festschrift zum 25-jährigen Jubiläum der gesamtdeutschen Liquordiagnostik
4. Journal Club
5. Mitglieder
6. Anerkennungen

## 1. Liquorsymposien und Liquorkurse 2016

### Liquorsymposien

**ANIM** (Berlin, 28.01.2016, 17:30 - 19:00)

Liquordiagnostik in der Intensivneurologie - Fälle und Fallstricke (Vorsitz: H. Tumani, B. Wildemann)

- Enzephalitiden bei Immundefizienz (M. Stangel)
- Ventrikelliquor versus lumbaler Liquor (M. Uhr)
- SAB-Diagnostik (H. Strik)
- Hirnabszeß: Was sind die Fallstricke? (R. Nau)

**DGKN** (Düsseldorf, 18.03.2016, 15:30-18:15)

Fallstricke in der Liquordiagnostik: von Grundlagen bis Raritäten (Vorsitz: H. Tumani, B. Wildemann)

- Immunphänotypisierung in der DD der entzündlichen Erkrankungen (C. Groß)
- Fallstricke NMO versus MS (B. Wildemann)
- Fallstricke Blutbeimengung im integrierten Gesamtbefund (M. Uhr)
- Automatisierte Demenzdiagnostik: Vorteile und Limitationen (M. Otto)
- Übungsbeispiele in der Liquorbefundung (P. Lange, H. Tumani)

**7. Dresdner Liquorsymposium** (Dresden, 30.04.2016)

Das Programm kann in Kürze auf der Homepage der DGLN abgerufen werden

**DGN** (Mannheim, 21.-24.09.2016, Termin noch offen)

125 Jahre Liquordiagnostik: von den Anfängen bis zur Gegenwart (Vorsitz: H. Tumani, M. Wick)

- Geschichte des Liquors: von Quincke bis heute (A. Karenberg)
- Liquorzytologie: von Quincke bis Sayk (H.W. Kölmel)
- Liquorbefundung heute (M. Uhr)

Freie Vorträge von Nachwuchswissenschaftlern (Vorsitz: K. Jahnke, A. Spreer)

- N.N. (über die DGN ausgewähltes Abstract)
- N.N. (über die DGN ausgewähltes Abstract)
- N.N. (über die DGN ausgewähltes Abstract)

Fortschritte in der PML-Diagnostik (Vorsitz B. Wildemann, B. Hemmer)

- Pathogenese (T. Weber)
- Biomarkerentwicklung (H. Wiendl)

Die Vortragsthemen für die Jahrestagungen 2016 der AGNP und DGPPN werden im Frühjahr 2016 feststehen und im nächsten Mitglieder-Rundbrief bekanntgegeben.

### Liquorkurse

- Göttingen, 10.02. -12- 02. 2016

- Ulm, 14.07. - 16.07.2016
- Dresden, 23.09.2016
- München (Liquorbefundungskurs), Nov./Dez. 2016

## 2. Jahrestagungen der DGLN

Die kommenden Jahrestagungen der DGLN werden im Mai 2017 in Heidelberg und im Mai 2019 in Münster stattfinden. Für die lokale Organisation haben sich freundlicherweise Frau Prof. Dr. Brigitte Wildemann und Herr Dr. Oliver Menn (Heidelberg) sowie Frau Dr. rer. nat. Catharina Groß (Münster) bereit erklärt. Das wissenschaftliche Programm für die Jahrestagung 2017 wird Ende 2016 bekanntgegeben.

## 3. Festschrift

Die Festschrift zum 25-jährigen Jubiläum der gesamtdeutschen Liquordiagnostik wurde für die Jahrestagung der DGLN 2015 in Hannover in vorläufiger Fassung herausgegeben. Die finale Version ist in Vorbereitung und wird Beiträge über alle renommierten Liquorlaboratorien in Deutschland enthalten. Die Festschrift wird anlässlich des Liquorsymposiums bei der DGN in Mannheim (September 2016) ausliegen und allen Mitgliedern der DGLN zugesandt.

## 4. Journal Club

Frau Dr. rer. nat. Catharina Groß (Münster) hat die erste Publikation mit dem Thema **Intrathekale Immuzellsignaturen als Spiegel krankheitsbedingter Veränderungen bei neurologischen Erkrankungen** für den Journal Club kommentiert. Hierfür ganz herzlichen Dank.

Zusammenfassung und Kommentar zu dem Artikel **“Comprehensive Immunophenotyping of Cerebrospinal Fluid Cells in Patients with Neuroimmunological Diseases”** by Han S, Lin YC, Wu T, Salgado AD, Mexhitaj I, Wuest SC, Romm E, Ohayon J, Goldbach-Mansky R, Vanderver A, Marues A, Toro C, Williamson P, Cortese I, and Bielekova B. *The Journal of Immunology*, 2014, 192: 2551-2563.

Hintergrund: Die Neuroimmunologie hat sich in den vergangenen Jahren hinsichtlich der Frühdiagnostik, der diagnostischen Trennschärfe zwischen den einzelnen Erkrankungen sowie der erfolgreichen Entwicklung hochwirksamer Immuntherapien enorm weiterentwickelt. Hierbei liefert die immunzytologische Analyse des Liquors mittels Multiparameter Durchflusszytometrie relevante Zusatzinformationen, die zusammen mit der Basisdiagnostik wesentlich zur Diagnose und klinischen Entscheidungsfindung neurologischer Erkrankungen beitragen.

Methodik: Die Bedeutung dieser Technologie wurde sehr eindrücklich in einer retrospektiven Studie der Arbeitsgruppe von Bielekova et al. dargestellt (Han et al., 2014). In dieser Studie wurde das Immunzellprofil im Liquor und Blut von 221 Patienten mit unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen mittels 12-Farben Durchflusszytometrie untersucht, um krankheitsspezifische Immuzellsignaturen im Intrathekalraum zu ermitteln.

Ergebnisse: Die Analyse der Zusammensetzung und des Aktivierungsgrads von 14 verschiedenen Immunzellpopulationen hat hierbei gezeigt, dass krankheitsunabhängig deutliche Unterschiede zwischen der peripheren und intrathekalen Immuzellsignatur vorliegen. Im Intrathekalraum überwiegen Immunzellpopulationen die aller Voraussicht nach eine entscheidende Rolle bei der Immunsurveillance spielen, wie T-Gedächtniszellen, immunregulatorische CD56<sup>bright</sup> NK Zellen, und plasmazytoide dendritische Zellen. Im Gegensatz dazu sind die meisten anderen

Immunzellpopulationen des angeborenen Immunsystems sowie B-Zellen im Vergleich zur Peripherie stark abgereichert. Vergleichende Analysen zwischen zirkulierenden und intrathekalen Immunzellen zeigen, dass das intrathekale Immunsystem aus Zellen, die aus dem Blut in das ZNS einwandern, dort aktiviert werden und nach erfolgter Effektorfunktion wieder aus dem ZNS auswandern, besteht.

Schlussfolgerungen: Damit unterstützen die Daten die Hypothese, dass die intrathekale Immunzellantwort durch das Mikromilieu des zentralen Nervensystems bestimmt wird. Darüber hinaus zeigt die Studie sehr schön, dass die Multiparameter Durchflusszytometrie wesentlich zum Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen sowie der beteiligten Immunzellpopulationen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen beiträgt. So konnte in dieser Studie verdeutlicht werden, dass das krankheitsbedingte Immunzellprofil von Patienten mit sekundär progressiver MS (SPMS) eher mit dem von Patienten mit schubförmiger MS (relapsing remitting MS, RRMS) übereinstimmt als mit Patienten, die eine primär progressive MS (PPMS) haben.

Kommentar: Auch wenn diese Studie sehr gut durchgeführt wurde und sehr schön darstellt, dass die Untersuchung der Immunsignatur im Liquor mittels Multiparameter Durchflusszytometrie wesentlich zur Entscheidungsfindung und zum Therapiemonitoring bei der Verwendung von Immuntherapeutika beiträgt, ist sie vor allem durch die Verwendung von viel zu kleinen (nur 5 gesunde Probanden wurden zum Vergleich hergenommen) bzw. heterogenen (Patienten mit anderen inflammatorischen und nicht-inflammatorischen neurologischen Erkrankungen decken ganz unterschiedliche Erkrankungen ab) Kontrollgruppen limitiert. Unsere eigenen Ergebnisse haben gezeigt, dass die Wahl der Referenzgruppe entscheidend ist, wenn man krankheitsspezifische Unterschiede im Intrathekalraum untersuchen möchte. Nach unserer eigenen Erfahrung sind Patienten mit Somatisierungsstörungen, die darüber hinaus keine Anzeichen auf einen nicht entzündlichen Liquor aufweisen (Protein und Laktatwerte im Normbereich, keine intrathekale Ig Synthese, OKB Typ 1 und keine Störung der Blut/Liquorschranke) die optimale Referenzgruppe (Lueg et al., 2015). Viele der von der Arbeitsgruppe von Bielekova gemachten Beobachtungen, wie ein proportionaler Anstieg von aktivierten T Zellen und regulatorischen NK Zellen im Liquor, konnten wir in dieser Referenzgruppe bestätigen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Bielekova et al. finden wir aber bei unserer Kontrollgruppe einen signifikanten Anstieg von Monozyten im Liquor im Vergleich zur Peripherie, was sich ja auch mit früheren zytologischen Untersuchungen deckt, die gezeigt haben, dass die Immunsignatur im Liquor eher lymphozytär/monozytär geprägt ist. Da unsere eignen Untersuchungen darüber hinaus gezeigt haben, dass sich auch das intrathekale Immunzellprofil altersabhängig ändern kann (Lueg et al., 2015), ist es ebenfalls essentiell altersgematchte Patientengruppen zu vergleichen. Dies ist ein weiterer Schwachpunkt der hier vorliegenden Arbeit, da die z.B. die Patienten der PPMS Gruppe im Durchschnitt 10 Jahre älter sind als die RRMS Patienten. Abschließend sollte noch erwähnt werden, dass es sich bei der Wahl der zur verwendeten Antikörper empfiehlt zusätzlich zu den hier verwendeten Linien- und Aktivierungsmarkern CD138, den Marker für plasmazytoide Zellen mit in das Panel aufzunehmen. Diese Zellen sind nicht nur bei MS, aber auch bei Patienten mit einigen Formen von Autoimmun Enzephalitiden krankheitsbedingt erhöht und gerade in der letzten Gruppe haben wir eine sehr gute Korrelation zwischen Reduktion dieser Population und Therapieerfolg gesehen.

## Literatur

- Han S, Lin YC, Wu T, Salgado AD, Mexhitaj I, Wuest SC, Romm E, Ohayon J, Goldbach-Mansky R, Vanderver A, Marques A, Toro C, Williamson P, Cortese I, Bielekova B (2014) Comprehensive immunophenotyping of cerebrospinal fluid cells in patients with neuroimmunological diseases. *J Immunol* 192:2551-2563.
- Lueg G, Gross CC, Lohmann H, Johnen A, Kemmling A, Deppe M, Groger J, Minnerup J, Wiendl H, Meuth SG, Duning T (2015) Clinical relevance of specific T-cell activation in the blood and cerebrospinal fluid of patients with mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 36:81-89.

Catharina C. Groß, Heinz Wiendl und Sven G. Meuth, Department für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

## **5. Mitglieder**

Die DGLN begrüßt herzlich als neue Mitglieder:

Herrn Prof. Dr. med. Paul Lingor, Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. med. Kolja Jahnke, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Frankfurt

Dr. med. Ferdinand Otto, Universitätsklinik für Neurologie., Salzburg

PD Dr. Jan Liman, Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Göttingen

Stand der Mitgliederzahl: 344

## **6. Zertifikate**

Die Mitglieder des Vorstand und der Weiterbildungskommission der DGLN gratulieren den nachstehend genannten Kolleginnen und Kollegen herzlich zu den im Jahr 2015 erworbenen Anerkennungen:

### **Liquorzertifikat**

Dr. med. Michael Auer, Neurologie, Universitätsklinik Innsbruck, Österreich

Dr. med. Franziska di Pauli, Neurologie, Universitätsklinik Innsbruck, Österreich

PD Dr. med. Jörg Kraus, Krankenhaus Zell am See, Zell am See, Österreich

PD Dr. med. Jan Lewerenz, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik Ulm

Dr. med. Oliver Menn, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

PD Dr. med. Klemens Ruprecht, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité Berlin

### **Ausbildung**

Sabine Haustein, Synlab Liquorzentrum am Asklepios Fachklinikum Stadtroda

Dr. Martin Roskos, Synlab Liquorzentrum am Asklepios Fachklinikum Stadtroda

### **Ausbildungslabor**

Stadtroda, Synlab Liquorzentrum am Asklepios Fachklinikum Stadtroda Berlin

### **Fachqualifikation Liquordiagnostik (klinischer Teil):**

Dr. med. Katrin Henkel, Schildautal Klinik, Seesen

Dr. med. Abdulwahab Roman, Schönklinik Vogtareuth

Wir wünschen allen Mitgliedern ein gesundes, glückliches und erfolgreiches Jahr 2016.

Für den Vorstand der DGLN

Prof. Dr. Brigitte Wildemann, 25.01.2016