



25 Jahre gesamtdeutsche  
Fachgesellschaft für  
Liquordiagnostik und klinische  
Neurochemie

## Impressum

### **Herausgeber**

Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik  
und Klinische Neurochemie e.V.

### **Konzept, Redaktion, Organisation**

Hayrettin Tumani

### **Gestaltung, Layout, Illustration**

logo.lio., Lioba Geggerle, Neu-Ulm

### **Produktion**

mayercards, Reinhold Armbruster-Mayer, Ulm

© DGLN e.V. | 2016

ISBN 978-3-9816996-2-3

# Inhalt

Zum Geleit	5
Grußworte	6
<b>I. Geschichte</b>	<b>10</b>
<b>II. DGLN heute</b>	<b>56</b>
Aktivitäten und Entwicklungen an einzelnen Standorten	60
Wissenschaftliche Beiträge zu ausgewählten Themen	149
<b>III. Berufslandschaft</b>	<b>182</b>
<b>IV. Qualitätssicherung und -management</b>	<b>196</b>
<b>V. Namen, Zahlen und ausgewählte Literatur</b>	<b>208</b>
Jahrestagung der DGLN, Hannover, 8.–9. Mai 2015	212
Ausgewählte Literatur zur Liquordiagnostik	222



# Zum Geleit

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Mitglieder und Freunde der DGLN,

im Jahr 2016 blicken wir gemeinsam auf 25 Jahre gesamtdeutsche Liquordiagnostik zurück. Anlässlich dieses Jubiläums ist es uns eine große Freude, Ihnen diese Festschrift vorzulegen. Hier finden Sie eine Sammlung von Einzelbeiträgen über ein breites Themenspektrum. Sie enthält zum einen die Geschichte der Liquoranalytik von der Einführung der Lumbalpunktion bis heute. Dabei werden die Meilensteine der Liquoranalytik aus ostdeutscher und westdeutscher Sicht vor der Wiedervereinigung dargestellt. Und zum anderen die aktuellen Aktivitäten unserer seit 1996 bestehenden Liquorgesellschaft „DGLN“, die aus der 1991 gegründeten gesamtdeutschen „Arbeitsgemeinschaft Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie“ hervorging.

Heute hat die DGLN über 350 Mitglieder, die sich aus klinisch oder labormedizinisch tätigen Ärzten, Naturwissenschaftlern und Laborassistenten zusammensetzen und entsprechend ein breites Aktivitätsspektrum vertreten, verbunden mit dem Ziel einer kliniknahen Liquoranalytik auf höchstmöglichem Qualitätsniveau. Auf die bisher erzielten Errungenschaften, die hauptsächlich auf ehrenamtliches Engagement der aktiven Mitglieder zurückgeht, können wir alle sehr stolz sein.

Den Autoren, die zu dieser Festschrift mit ihren wissenschaftlichen Beiträgen, persönlichen Eindrücken und Stellungnahmen beigetragen haben, möchten wir herzlichst danken.

Für den Vorstand der DGLN (2015–2017)

Prof. Dr. Hayrettin TUMANI

PD Dr. Dr. Manfred UHR

Prof. Dr. med. Brigitte WILDEMANN

Dr. Manfred WICK

# Grußwort

6

Liebe Kolleginnen und Kollegen,



die Liquoruntersuchung nimmt in Kontinentaleuropa, und besonders in Deutschland, nach wie vor einen hohen Stellenwert in der neurologischen Diagnostik ein. Trotz der Weiterentwicklungen bei Bildgebung und nuklearmedizinischen Methoden kommen wir nicht ohne dieses diagnostische Werkzeug aus: Liquor ermöglicht quasi einen direkten Zugang in das Gehirn, ohne die Notwendigkeit einer stereotaktischen Biopsie. Daraus zeigt sich für viele neurologische Erkrankungen, von Entzündungsprozessen bis hin zu degenerativen Erkrankungen der Wert der Liquoruntersuchung. Auch heute noch gibt es diagnostische Weiterentwicklungen, z. B. mit der von den Ulmer Kollegen vorgestellten hochsensitiven Kapillarmethode zur Detektion auch geringer Mengen an intrathekalen Immunglobulin-Sekretion. Und wie wird sich das erst weiterentwickeln, wenn wir die Ablagerungsprodukte bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen therapeutisch neutralisieren können und dann für Verlaufsuntersuchungen nicht nur der PET Scan, sondern viel einfacher auch Liquormessungen von Proteinen und Peptiden zu Hilfe gezogen werden ?

Deshalb freut es die DGN sehr, dass Sie sich zur Teilnahme an dieser Tagung entschlossen haben. Der Liquor MUSS weiter ein Bestandteil der Neurologie bleiben, wenngleich vielerorts Verwaltungen versuchen dies aus Rationalisierungsgründen dem Labormediziner zu überstellen. Das mag billiger sein, aber weitere Forschungsimpulse grundlegend eliminieren. Wir möchten uns vom Vorstand der DGN bei all den Kolleginnen und Kollegen bedanken, die diese Tagung organisiert haben!

Wir wünschen Ihnen einen großen Erfolg und viele neue Erkenntnisse im Rahmen dieser Jubiläums-Tagung: 25 Jahre gesamtdeutsche Liquordiagnostik, und 125 Jahre Lumbalpunktion sind zu feiern.

Prof. Dr. Ralf Gold  
Präsident der DGN

# Grußwort

Die klinische Neurochemie und die Liquordiagnostik hat in Deutschland eine ausgezeichnete Tradition. Auch die Liquorgewinnung genießt in Deutschland unter Patienten und Ärzten eine hohe Akzeptanz. Dies kontrastiert durchaus mit Einstellungen in anderen Teilen der Welt, wo die Liquorpunktion und die Analyse in Vergessenheit zu geraten scheint. Dies ist einerseits bedenklich, unterstreicht aber auch andererseits die Chancen für dieses Fachgebiet und seine Entwicklung in Mitteleuropa. In Deutschland bedroht allerdings eine nicht mit Sachargumenten vorgenommene Kommerzialisierung der klinischen (Neuro)chemie, sogar und besonders an den Universitätsklinken, den wissenschaftlichen Fortschritt und die Innovation.

Daher tut es gut, dass in dieser Schrift daran erinnert wird, welche Rolle die klinische Neurochemie und die Liquordiagnostik spielt, ihre diagnostischen Möglichkeiten rekapituliert werden und das exzellente wissenschaftliche Potenzial der Methoden dargestellt wird. Es fällt schwer einzusehen, dass Milliarden in neue therapeutische Methoden investiert werden, ohne gleichzeitig „read-outs“ als Biomarker zu nutzen, die sehr nahe am postulierten pathogenetischen Geschehen sind und uns daher wertvolle Informationen über biologische Effekte geben, die besonders bei den häufigen negativen Interventionsstudien weiterführen können. Gerade bei den neurodegenerativen Erkrankungen kann uns auch ein Blick auf den kurzfristigen, auch dosisabhängigen, biochemischen Effekt einer Intervention auf einen relevanten biologischen Marker die Zeit und Kosten ersparen, die mit monatelangen und jahrelangen Beobachtungsstudien verbunden sind. Die Kosteneffektivität des Blicks auf einen relevanten biologischen Marker scheint häufig unterschätzt zu werden.

Es soll aber nicht verschwiegen werden, dass in den zurückliegenden Jahrzehnten der methodische Aufwand dieser Untersuchungen gerade von Unerfahrenen und „Einsteigern“ nicht selten unterschätzt wurde. Daher wurde in vielen Studien die Probenakquise, -asservierung und -aufbewahrung von vielen einer kritischen Überprüfung unterzogen, um die Streuung der Befunde zu reduzieren. Diese methodischen Verfeinerungen sind erfolgreich gewesen und haben gezeigt, dass die Gewinnung relevanter Biomarker im Liquor eindeutig möglich und diagnostisch relevant ist.

Ich wünsche mir, dass die Lektüre dieser Schrift zum methodenkritischen Denken anregt, neue wissenschaftliche Motivation erzeugt und damit die Grundlage für die weitere wissenschaftliche Entwicklung der Neurochemie und Liquordiagnostik gelegt wird. Dieser Bereich der Neuowissenschaften, der klinischen Neurologie und Psychiatrie hat ein Potenzial, das gemeinhin unterschätzt wird. Es muss weiter entwickelt werden.

Prof. Dr. Albert C. Ludolph  
Direktor der Neurologischen Uniklinik Ulm



# Grußwort

8



Die Gründung der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN) erfolgte kurz nach der Wiedervereinigung der beiden deutschen Staaten, zu einem Zeitpunkt in dem die Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin (DGL) mit verschiedenen Themen konfrontiert war. Ein Dauerbrenner war das gerade nicht freundschaftliche Verhältnis zur Schwestergesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und ein eventueller Zusammenschluss beider Gesellschaften. Zum anderen beschäftigte uns das Verhältnis zu der noch bestehenden Gesellschaft für Medizinische Chemie der ehemaligen DDR, die Aufnahme von Mitgliedern dieser Fachgesellschaft in die DGL und die Integration des Medizinischen Chemikers in das Gesundheitswesen des vereinten Deutschland. Die Gründung einer Gesellschaft Liquordiagnostik und klinische Neurochemie war deshalb weniger willkommen. Das beruhte darauf, dass in den meisten klinischen und niedergelassenen Laboratorien in Westdeutschland nur eine begrenzte Liquordiagnostik durchgeführt wurde und die biochemische Forschung auf dem Gebiete der Neurochemie nur an wenigen Universitäten erfolgte. Die mir bekannte Anzahl an Wissenschaftlern auf dem Gebiet der Neurochemie in Westdeutschland war an einer Hand abzählbar. Anders war die Situation in den neuen Bundesländern, in denen die Liquordiagnostik und Neurochemie eigenständiger war und einen anderen Stellenwert hatte als in Westdeutschland. Das war aber zur damaligen Zeit nicht Kenntnisstand der Westdeutschen Laborärzte und Klinischen Chemiker. Auch waren die Kontakte zu den ostdeutschen Kollegen spärlich und deren Publikationen in Westdeutschland kaum bekannt.

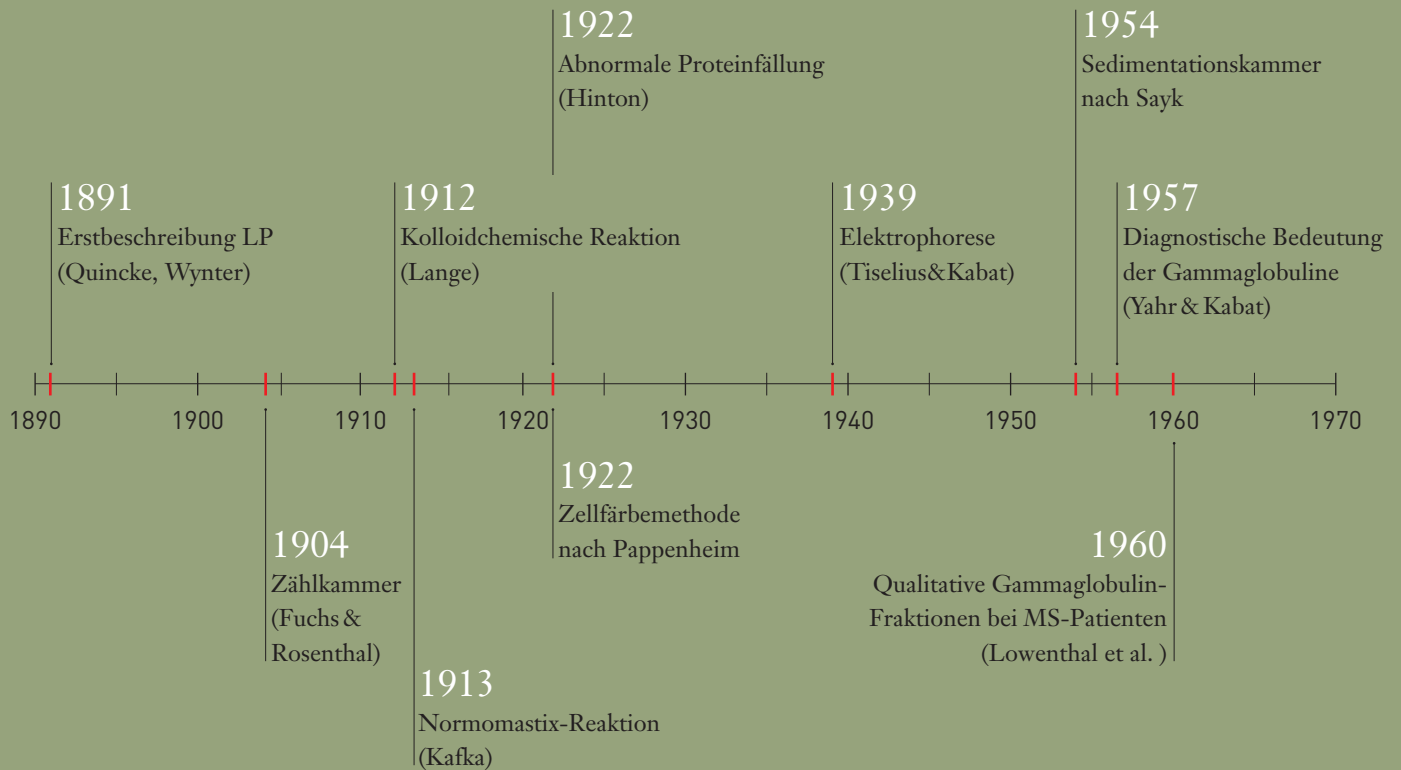


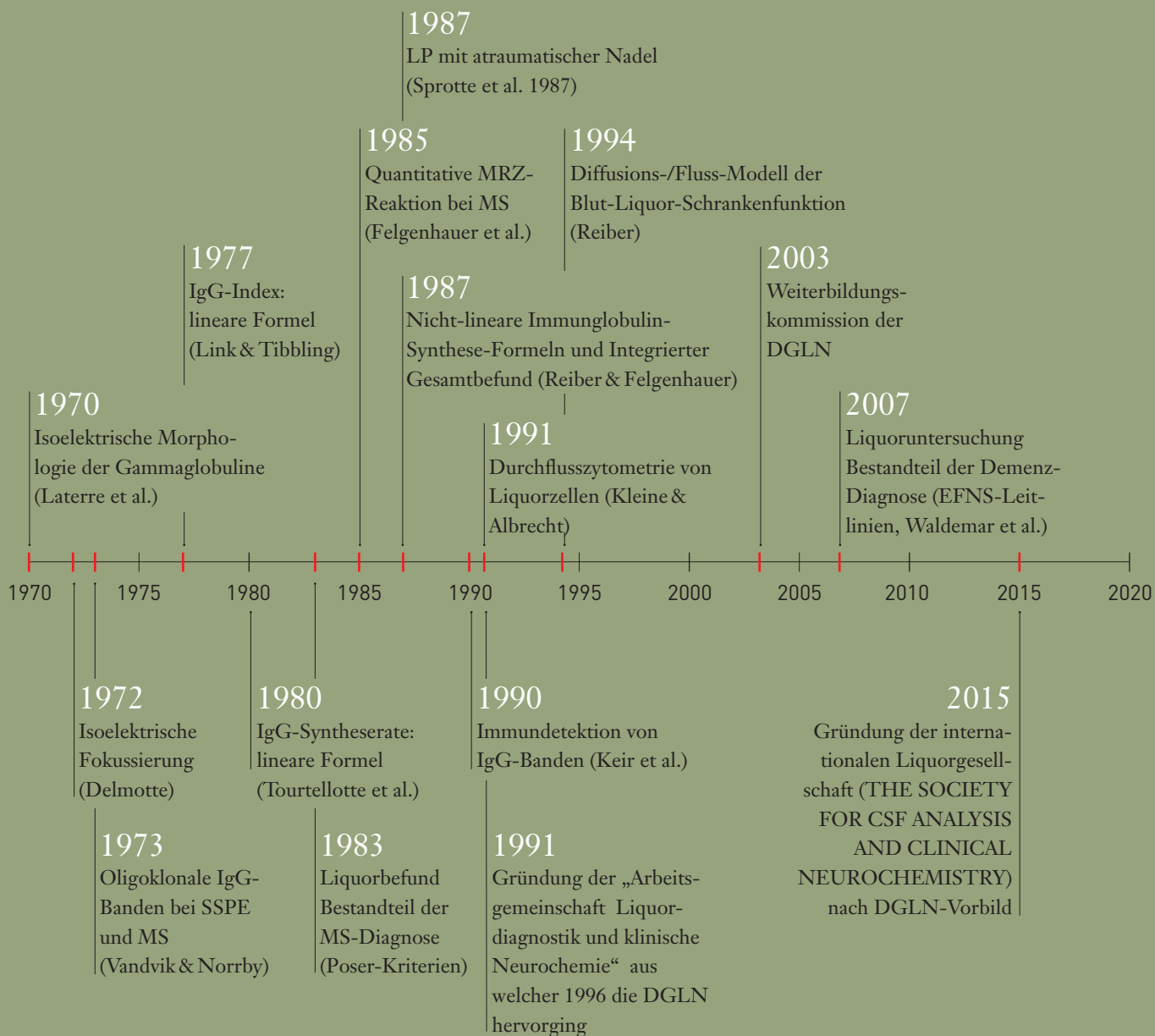
In ersten Gesprächen erntete Prof. Reiber, der mich als damaligen Präsidenten der DGL über die Pläne der Gründung einer eigenen Fachgesellschaft informierte, weder Zustimmung noch Unterstützung. Da der medizinische Wert einer Fachgesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie unterschätzt wurde, boten wir den Status einer Sektion an. Auch Gespräche mit westdeutschen Ordinarien für Neurologie hatten ergeben, dass eine Fachgesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie überflüssig sei und längerfristig keinen Bestand haben werde. Um nicht die Türen für alle Zeit zu verschließen war ein Zugeständnis des Präsidiums der DGL, dass deren Präsident ein Gründungsmitglied der neuen Fachgesellschaft sein sollte und diese in die Arbeitsgemeinschaft medizinischer Laboratorien aufgenommen werden sollte.

Ein Rückblick auf die vergangenen 25 Jahre zeigt, dass die Laboratoriumsmedizin in der Vergangenheit die medizinische Bedeutung der Liquordiagnostik und Neurochemie unterschätzt hat. Das Ziel der Gründungsmitglieder, einen eigenständigen Weg zu gehen, war richtig. Das zeigen die Ergebnisse neurochemischer Forschung und die Etablierung einer Qualitätssicherung in der Liquordiagnostik und Neurochemie. Im deutschsprachigen Raum erfolgte dies fast ausschließlich durch Mitglieder der gesamtdeutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie.

Prof. Dr. Lothar Thomas  
Zentrallabor, Klinikum der JWG-Universität Frankfurt

# I. Geschichte





# Meilensteine der Liquordiagnostik: von der Einführung der LP bis heute

12

**Hayrettin Tumani**  
Ulm



Die ersten Lumbalpunktionen wurden im Jahre 1891 von dem deutschen Internisten Heinrich Irenäus Quincke und von dem englischen Arzt Walter Essex Wynter publiziert. Dabei hatten sie primär nicht nur an Liquordiagnostik gedacht, sondern therapeutische Maßnahmen verfolgt, um erhöhten Hirndruck

bei Patienten mit Hydrocephalus und Meningitis zu behandeln. Die lumbale Gewinnung der Zerebrospinalflüssigkeit ebnete später jedoch den Weg in die laboranalytische Verwertung des Liquors, dessen diagnostische Bedeutung mit dem technischen Fortschritt weiter zunahm. Die Fortschritte umfassten mikroskopische Techniken für die Zellzählung mit der Fuchs-Rosenthal-Kammer (Fuchs&Rosenthal, 1904), die auch nach über 100 Jahren seit ihrer Einführung den Goldstandard der Zellzählung darstellt. Zu den wesentlichen Meilensteinen hinsichtlich Detektion und Trennung von Liquorproteinen zählen die kolloidchemische Reaktion (Goldsol-Ausflockung) (Lange, 1912), die Normomastix-Reaktion (Kafka, 1913), die abnormale Proteinfällung (Hinton, 1922) und die Elektrophorese (Tiselius&Kabat, 1939), wofür Arne Tiselius 1948 den

Nobelpreis für Chemie erhielt. Melvin Yahr beschrieb 1957 die diagnostische Bedeutung der Gammaglobuline im Liquor von MS-Patienten. Mittels fortgeschrittener electrophoretischer Techniken konnten Löwenthal, Karcher und van Sande in den 1960er Jahren im Liquor von MS-Patienten auffällige Gammaglobulinfraktionen finden, die später mit isoelektrischer Fokussierungstechnik (Laterre, 1970 und Delmotte, 1972) noch besser separiert und als oligoklonale IgG-Banden (OKBs) (Vandvik und Norrby, 1973) sichtbar gemacht werden konnten. Die OKBs behaupten sich seither als der empfindlichste diagnostische Parameter bei der MS zum Nachweis der Entzündung im ZNS (siehe Beitrag von U. Wurster).

Die wesentliche „Initialentzündung“ im Bereich der Liquorzytologie, die insbesondere in Ostdeutschland (Jena-Halle-Rostock/Berlin) sehr erfolgreich betrieben wurde, erfolgte mit der Einführung der Sedimentationskammer nach Sayk (siehe Beiträge von H. Kluge, H.W. Kölmel, E. Linke, H. Prange und H. Reiber). Mit zunehmendem Verständnis der Liquorphysiologie (Davson, 1967; siehe Beitrag von R. Nau) konnten neuere Konzepte hinsichtlich Liquorproduktion, Zirkulation, Resorption und vor allem Transfermechanismen

an der Blut-Liquor- und Blut-Hirnschranke entwickelt werden. Auf dieser Basis konnten für die klinische Routinediagnostik zugängliche Auswertemethoden zur quantitativen Erfassung der intrathekal produzierten Immunglobuline (Link&Tibbling, 1977, Tourtellotte et al. 1980, Reiber&Felgenhauer, 1987) etabliert werden. Ein weiterer Meilenstein in diese Richtung war die Entwicklung der Liquor-Serum Quotientendiagrammen für die Immunglobuline G, A und M sowie des Göttinger integrierten Gesamtbefundes, welche heute die Grundlage der Ringversuche für die Qualitätssicherung darstellen (siehe Beiträge von H. Reiber).

Mit der Gründung der Liquorgesellschaft (DGLN) im Jahre 1996 als kooptiertes Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sollte die klinisch-wissenschaftlich basierte Weiterentwicklung der Liquordiagnostik durch einen engen Austausch mit klinisch-relevanten neuropsychiatrischen Fragestellungen gewährleistet werden. Die Aktivitäten der DGLN, insbesondere die Gründung einer Weiterbildungskommission und die Einführung von Liquorzertifikaten für Laborleiter und später auch für Kliniker, haben sich als sehr wertvoll erwiesen (siehe Beiträge von P. Oschmann und M. Uhr). Hiermit versucht die DGLN den ökonomisch begründeten Fehlentwicklungen in der neurologischen Labormedizin mit daraus erwachsenden Defiziten in der Diagnostik und Weiterbildung entgegenzuwirken. Die große Nachfrage an Liquorkursen zeigt, das das Interesse und der Bedarf an der Liquoranalytik im klinisch-labormedizinischen Bereich fortbesteht.

Außer in der Infektiologie und Tumordiagnostik erwarb der Liquorbefund eine zunehmende Bedeutung bei der Diagnose der Multiplen Sklerose, da in den Poser-Kriterien (Poser, 1983) eine intrathekale IgG-Produktion als typisch für MS angesehen wurde und somit eine laborgestützte Diagnose ermöglichte. Der Stellenwert des Liquorbefundes nahm jedoch mit der

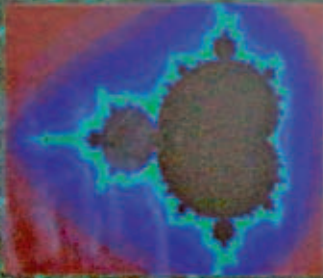
---

→ Geschichte | DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

Einführung der MRT-dominierten Diagnose-Kriterien im Jahre 2001 allmählich ab. In der aktuellsten Version der McDonald-Kriterien (Polmann et al. 2011) wird der Liquorbefund formal nicht mehr für die Diagnose der schubförmig-remittierenden MS benötigt. Bei eingeschränkter differentialdiagnostischer Verlässlichkeit der MRT-basierten Diagnosekriterien besteht jedoch die Gefahr von Fehldiagnosen und somit Fehltherapien, weshalb eine weltweit kontrovers geführte Diskussion bzgl. der noch wichtiger gewordenen Bedeutung der Liquoruntersuchung auf dem Gebiet der MS entfacht wurde (sh. Beitrag H. Tumani, M. Otto, M. Stangel).

Etwas erfreulicher entwickelte sich die Rolle der Liquoranalytik auf dem Gebiet der Demenzdiagnostik, in welcher die Liquoruntersuchung heute einen festen Bestandteil der Diagnosekriterien darstellt (Waldemar, Dubois et al., 2007) (sh Beitrag Lewczuk und Wiltfang). Auch die zunehmende Integration von Liquorbiomarker-Projekten und der Etablierung von Liquor-Biobanken in diagnostisch-therapeutischen Netzwerkinitiativen (FTLD und KKNMS) sind eine erfreuliche Entwicklung. Erfreulich ist auch die Gründung der internationalen Liquorgesellschaft, die im Mai 2016 ihr erstes Symposium in Götheburg hatte.

*Naturwissenschaft in den letzten 50 Jahren  
oder  
warum wir die MS nicht besser verstehen*



Hansotto Reiber  
Sao Paulo

DGLN Hannover 9.5. 2015



# Liquordiagnostik in Deutschland nach 1950

Im Kontext der Wissenschaften und Gesellschaft in DDR und BRD

15

→ Geschichte | DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Hansotto Reiber**  
Sao Paulo



Als Wessi mit Ostkontakten, aber auch als Autor wissenschaftskritischer Beiträge in Biologie und Medizin möchte ich den Versuch machen, das Hauptgebiet meiner beruflichen Tätigkeiten, die klinische Neurochemie, in ihrer Entwicklung im wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Kontext der Nachkriegsära darzustellen.

Viele der Darstellungen zur neueren Geschichte der Liquordiagnostik<sup>1</sup> sind durch die Beiträge der Kollegen in diesem Band angeregt und belegt. Wie bei einer wissenschaftlichen Fachgesellschaft meist üblich wird bei einem Jubiläum die Freude am Erreichten ohne gesellschaftspolitischen Kontext dargestellt. Die Geschichte mag zwar implizit in den Beiträgen der Kollegen aus der DDR mitschwingen, aber ohne explizite Darstellung der wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Herkunft unserer Fachgesellschaft wird das, was wir hier feiern, in der Zukunft noch unverständlicher erscheinen als es jetzt schon für manche jüngeren Kollegen ist.

Ich möchte zwei Kontexte besonders betonen: Die spektakulären Erkenntnisse in den Naturwissenschaften nach dem Zweiten Weltkrieg, die ich für verschiedene hier relevante Fachgebiete darstelle und die nahezu 45 Jahre dauernde gesellschaftspolitisch unterschiedliche Entwicklung in zwei getrennten deutschen Staaten<sup>2</sup>.

Die Darstellung dieser naturwissenschaftlichen Paradigmen möge helfen, einige der theoretischen Entwicklungen in der Neurochemie und Liquorforschung besser zu verstehen, auch um für den wissenschaftskritischen Blick auf eine molekulare Medizin mit ihrem Scheitern an chronischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose naheliegende Perspektiven aufzuzeigen.

Die Entwicklungen in zwei verschiedenen Staaten – deren Gesellschaftssysteme und Utopien nicht unterschiedlicher hätten sein können – stellt eine einmalige Konstellation dar, um, neben der fachspezifischen Thematik, die Abhängigkeit der Wissenschaftssysteme von den Gesellschafts-, Arbeits- und Machtstrukturen im Sinne Michel Foucaults (1966) vergleichend darzustellen.

Die beiden Kapitel am Ende meines Beitrages schildern die Geschichte und Gesellschaftsform der DDR und BRD und den Zusammenhang von Staat und Wissenschaft.

Die spezielle Entwicklung der Liquordiagnostik stelle ich in zwei Teilen dar, einmal als Teil der Neurowissenschaften und andererseits als die allgemeine und spezielle Entwicklung der Methoden und Laboratorien in Ost und West. Als Repräsentanten der Nachkriegs-Gründungsphase beschreibe ich die Biographien von J. Sayk (Ost) und H. Bauer (West).

Da ich selbst in etliche Bereiche der wissenschaftlichen und politischen Entwicklungen dieser Zeit involviert war<sup>3</sup>, mögen die in Fußnoten dargestellten Exkursionen, Kommentare und Beispiele zur Anschaulichkeit des Beschriebenen beitragen. Geschichte ist auch immer die Summe der Geschichten Einzelner.

## **I. Allgemeine Wissenschaftsentwicklungen nach 1946**

Es ist nicht zufällig, dass epochale, die Wissenschaft verändernde Entdeckungen im Nachkriegs-Europa oder von emigrierten Europäern gemacht wurden. Die Suche nach und die Öffnung für neue Wege des Denkens waren die Bedürfnisse einer Kriegsgeneration, die den Glauben in viele der gesicherten Vorstellungen verloren hatte. Die internationalen wissenschaftlichen Entwicklungen in den 1940er bis 1960er Jahren, mit revolutionären Erkenntnissen in Physik und Biologie, geradezu neuen Paradigmen in vielen Wissenschaftsbereichen, haben das Wissen und Denken zwar prinzipiell verändert aber in der Praxis der Wissenschaft zu einer schon immer beobachteten andauernden Koexistenz kontroverser Interpretationen des Beobachtbaren geführt (Reiber, 2016b).

Ich werde die biophysikalischen Erkenntnisse etwas ausführlicher darstellen weil sie für die Entwicklung der theoretischen Modelle in der Liquordiagnostik wichtig wurden und auch Voraussetzungen für eine bessere Krankheitsforschung darstellen.

### *Physik und Mathematik*

Ilya PRIGOGINE entdeckt 1946 mit der Nichtgleichgewichts-Thermodynamik die dissipativen Strukturen<sup>4</sup>. Damit beginnt in den 50er und 60er Jahren die Geschichte der biologischen Selbstorganisation<sup>5</sup>, die die spontane Entstehung, Höherentwicklung und Ausdifferenzierung von Ordnung und Form in dynamischen Systemen fernab vom Gleichgewicht beschreibt (Reiber, 2007 und 2012).



Edward Lorenz demonstriert 1963 an Wettermodellen die Abhängigkeit nichtlinearer Funktionen vom Anfangszustand, eine Beobachtung die schon am Ende des 19. Jahrhunderts Henry Poincaré<sup>6</sup> für die Bewegung der Himmelskörper machte und damit die Allgemeingültigkeit der Kepler'schen Gesetze in Frage stellte.

In den 60er Jahren entsteht auch mit den Studien von Benoit Mandelbrot die gravierendste Veränderung unseres Verständnisses der Natur und deren Beschreibbarkeit (Reiber 2016b). Mandelbrots „The Fractal Geometry of Nature“ beschreibt die Selbstähnlichkeit, d. h. die Größeninvarianz als eine neue Symmetrie, die als Grundstruktur aller natürlichen biologischen Formen<sup>7</sup> gefunden wird. Das Zeitalter der nichtlinearen Dynamik komplexer Systeme bricht an, die Komplexitätswissenschaft gewinnt mathematische Gestalt (Reiber 2007). Die erkenntnistheoretischen Konsequenzen dieser Entwicklung sind so gravierend, dass sie die klassische Wissenschaft mit einer formalen Logik, von den Zeitgenossen bemerkt oder unbemerkt, für immer verändert haben. Das Descartes'sche Modell der Wissenschaft muss längst als überholt gelten, da die Erkenntnistheoretische Relevanz des Kontextes als wichtig erkannt wird. Die in der klassischen Wissenschaft geübte Tradition einer möglichst weitgehenden Elimination des Kontextes erlaubt zwar häufiger ein eindeutiges Ergebnis, dessen Relevanz aber im Kontext verloren geht. Ein in der Medizin weitgehend immer noch gemachter Fehler, der letztlich verhindert, dass chronische Krankheiten verstehbar werden (Reiber, 1998).

### *Biologie*

Auch die Biologen wurden mit neuen Erkenntnissen in der Biochemie und Biophysik konfrontiert. Conrad Hal Waddington (1905–1975) veröffentlichte im Jahre 1942 eine Arbeit, mit der der Begriff der Epigenetik<sup>8</sup> eingeführt wird. Er beschreibt, wie aus dem Genotyp zusammen mit allen dynamischen Prozessen der Morphogenese der Phänotyp entsteht. Ein wichtiger mathematischer Beitrag zur Morphogenese kam dann von Alan Mathison Turing im Jahre 1952. Mit der Iteration von mathematischen Funktionen (System der „bewegten Grenzen“) wird erstmals Wachstum in der Biologie mathematisch darstellbar. In diesen Kontext ist auch das Diffusions- / Fluß-Modell der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (Reiber 1994) einzuordnen.

Mit der Entdeckung der Doppelhelix der DNA (Watson & Crick, 1953) wurde der Gezentrismus der 1950er Jahre begründet. Die Entdeckung des Lac-Operon (Jacob and Monod, 1961) und der Protein Allosterie (Monod et al., 1965) sind zwei wichtige Meilensteine der Erkenntnis in der Biochemie der 1960er Jahre. Letztlich wurde aber daraus das lineare Genetische Programm<sup>9</sup>. Als Konsequenz dieses reduktionistischen Verständnisses der Biologie<sup>10</sup> entstand das „Humangenom Projekt“ (HGP), das fast 40 Jahre die Molekularbiologie bestimmte. Die größten Hoffnungen auf eine Relevanz dieses Konzepts kamen mit den Spekulationen aus der Medizin über eine mögliche Gentherapie, die aber erwartbarerweise nie funktionierte (Reiber, 2012). Der Biologe und Mathematiker Brian Goodwin hat in den Jahren 1960–1990 die Entwicklung der biologischen Form als emergente Eigenschaft nichtlinearer

Systeme aus den zugrundeliegenden molekularen, biochemischen Prozessen beschrieben (Goodwin 1997). Er legte die Basis für eine theoretische Biologie, in der der gesamte Organismus als emergente Qualität betrachtet wird. Goodwin artikuliert, dass, mit der Reduktion des wissenschaftlichen Interesses auf die molekularen Prozesse, der Organismus aus der Biologie verschwand, ich kann das erweitern: So wie heute der Patient weitgehend aus der medizinischen Forschung verschwunden ist.

Mit den langsam erkennbaren Schwierigkeiten im Humangenom Projekt und mit den neueren Erkenntnissen aus der Biochemie (1972 Entdeckung des Nukleosoms und 1983 Entdeckung der Methyltransferase und DNA Methylierung) stieg ab 1990 die Zahl der Arbeiten zur Epigenetik exponentiell an. Mit dem Ende des 20. Jahrhunderts hätten dann die Interpretationsmodelle von JACOB und MONOD und ihrer Schüler beerdigt werden können. Der Feier der Entschlüsselung des menschlichen Genoms folgte schnell die Ernüchterung der Humangenetiker<sup>11</sup> und ihre Flucht in die Epigenetik. Die Invention eines „Epigenoms“ und Begriffe wie „steuern“ lassen aber darauf schließen, dass viele Genetiker lediglich das gerade gescheiterte Konzept der Genetik in Biologie und Medizin in der Epigenetik reproduzieren. Das ist schade, denn eigentlich wäre die Dynamik der enzymatischen Methylierung mit dem sich auffaltenden Chromosom eine Chance, die Selbstorganisation des Genoms darzustellen (REIBER 2012b).

## Neurowissenschaften und Liquor

### *Neuroscience*

1954 wird von Francis Schmitt für das gesamte Gebiet einer vielfältigen, zunehmenden Hirnforschung der umfassende Begriff Neuroscience geprägt. Zu den neurowissenschaftlichen Highlights gehören am ehesten die funktionalen Erkenntnisse. In den 50er Jahren wurden, mit therapeutischer Indikation, die ersten Durchtrennungen des Corpus callosum beim Menschen gemacht, d. h., die funktionale Lateralisierung des Gehirns wurde erstmals experimentell zugänglich. Auch in der Gedächtnisforschung wird zunehmend aus der schlichten Suche nach Gedächtnismolekülen in den 60er und 70er Jahren eine Forschung, die die weitgehend von Psychologen bestimmten funktionalen Beobachtungen in die Anatomie, Physiologie und Biochemie der Gehirnfunktionen einbettet (Steven Rose, 1992). Die vielfältigen neuen Kenntnisse über die Mechanismen der neuronalen Funktionen und Netzwerke werden nur mit einer Beobachtung des Kontextes mit den psychologischen beschriebenen Hirnfunktionen verknüpfbar. Der Neurowissenschaftler Antonio Damasio hat dieses Problem für die Hirnforschung mit Bezug auf Descartes Kontrahenten und Zeitgenossen Spinoza explizit dargestellt (Damasio, 2005). Eine Fehlinterpretation der beobachteten molekularen und zellulären Ergebnisse führten aber auch zu den als Kategorienfehler zu bezeichnenden materialistischen Hirn-Geist-Diskussionen (Reiber, 2008).

*Liquor cerebrospinalis*

Es wird leicht übersehen, dass der Liquor eine der zentralen in-vivo Informationsquellen der Neurowissenschaften darstellt. Die Rolle des Liquors als „sink“ für alle möglichen Stoffwechselprodukte des Gehirns und damit Spiegel der normalen und pathologischen Hirnprozesse wurde von H. Davson geprägt (Davson, 1967). Andere Autoren sehen im Liquor eine Blut-ähnliche Transport- und Kommunikationsfunktion zwischen verschiedenen Hirnarealen. Die Circum Ventrikulären Organe mit ihren interessanterweise extrem fenestrierten Kapillaren zum Liquorraum wurden in diesem Kontext beforcht.

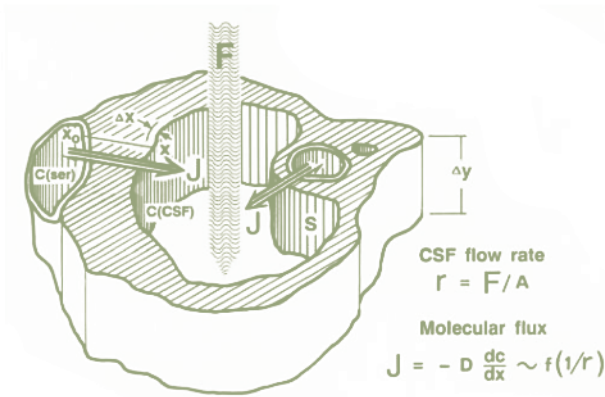
Bereits Mitte der 50er Jahre formuliert Hugh Davson sehr differenziert die Zusammenhänge zwischen Molekül-Diffusion vom Blut in den Liquor und die modulierende Rolle des Liquorflusses für die Konzentration der Moleküle im Liquor (Davson, 1955). Davson, ebenfalls Engländer wie A. Turing, hat möglicherweise dessen mathematische Arbeit (Turing, 1952) mit einem physiologisch relevanten Diffusionsmodell gekannt, hat aber selbst noch keine relevante mathematische Form beschrieben. H. Davson hat auch als erster die Vergleichbarkeit der Physiologie vom Kammerwasser des Auges mit der Physiologie des Liquors erkannt (Davson, 1963).

Mit radioaktiv markiertem Albumin und IgG lässt sich 1954 erstmals die in-vivo Dynamik der Serumproteine im Liquor des Menschen quantitativ charakterisieren<sup>12</sup>. K. Felgenhauer zeigt 1974 empirisch die Abhängigkeit der Serum/Liquor-Konzentrationsgradienten von den Molekülgrößen. Er bleibt aber mit seinem Komparti-

ment-Modell für die Blut- und Liquor-Räume auf der Ebene einer statischen Betrachtung der Schranken<sup>13</sup> stehen (Beitrag Nau in diesem Band). Klaus Felgenhauer weist aber in den 80er Jahren durch Arbeiten mit Claus Jacobi auf einen eingeschränkten Liquor-relevanten Raum um die Subarachnoidalräume hin und trägt so zum Verständnis eines eingeschränkten Einzugsbereich für die im Liquor zu findenden Hirnmetaboliten (das Liquor-relevante Gehirn) bei.

*Gehirn und Schranken*

Eine große Zahl theoretischer Modelle zur Blut-Liquor- und vor allem zur Blut-Hirn-Schranke (Davson 1967; Rapoport, 1976; Bradbury 1979) wurden in den 60er und 70er Jahren publiziert. Diese Modelle basierten meist auf Beobachtungen aus der Neuropathologie von post-mortem Gehirnen. Erst mit dem biophysikalischen Diffusions-/Fluss-Modell (Reiber, 1994), das die Diffusion mit der Dynamik des Liquorflusses (Abb 1) mathematisch korrekt verbindet, konnten mit einer naturwissenschaftlichen Lösung diese meist mechanischen Schrankenmodelle abgelöst werden. Hinter diesem mathematischen Modell stehen 200 Jahre Wissenschaft mit impliziten Lösungen von Differentialgleichungen 2. Grades für die Beschreibung der Diffusion<sup>14</sup>. Meine eigene Erfahrung mit der Biophysik von Lipid-Membranen ließen mechanische „leakage“ Modelle einer biologischen Schrankenfunktion ohnehin nicht plausibel erscheinen. Aber auch die Schule Manfred Eigens in kinetischen Prozessen und Flüssen zu denken, mögen eine wichtige Voraussetzung für meine Entwicklungen gewesen sein<sup>15</sup>.

**Abb.1**

Zusammenhang zwischen Molekül-Diffusion und Liquorfluss. Idealisierter Querschnitt durch den Subarachnoidalraum mit Blutgefäßen und Diffusionsweg durch das Gewebe. Die Konzentration eines Serumproteins im Liquor hängt vom lokalen Konzentrationsgradienten und der Liquorflussgeschwindigkeit ab. Bei verlangsamttem Fluss (Schrankenstörung) steigt die Konzentration im Liquor an. Das Verhältnis zwischen zwei Serummolekülkonzentrationen im Liquor (z. B. QlgG:QAlb) ändert sich mit einer hyperbolischen Funktion der Molekülgrößen (Diffusionskoeffizienten).

Das Reiber'sche Schrankenmodell erklärt quantitativ die empirisch gemessene Dynamik der aus dem Blut aber auch der aus dem Gehirn stammenden Proteine im Liquor, hat also universelle Gültigkeit. Die mathematische Lösung, die in der Tradition von A. Turing (1952) zu verstehen ist, wurde auch durch den Vergleich mit der Dynamik der Proteine im Kammerwasser bestätigt (Quentin und Reiber, 2004; Reiber, 2015), und hat damit auch die früheren Beschreibungen von H. Davson (1955, 1963) mathematisch untermauert.

### *Neuroimmunologie*

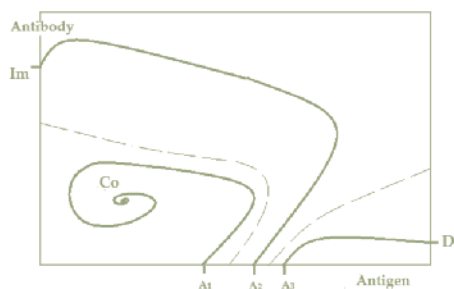
Die Neuroimmunologie ist seit vielen Jahrzehnten ein besonderes Gebiet der Entwicklung der allgemeinen humoralen und zellulären Immunologie mit bahnbrechenden neuen Konzepten. Die Immunologische Entwicklung hat in der Folge der genetischen und Zellforschung wesentliche Erkenntnisse in der Rolle der B- und T-Lymphozyten und der komplexen immunologischen Netzwerke gewonnen. Die Modelle der Selbstorganisation in komplexen Systemen prägen auch die theoretische Immunologie. Die Relevanz dieser Entwicklungen wird im Folgenden am Beispiel der Multiplen Sklerose und allgemein für die Pathophysiologie chronischer immunologischer Prozesse dargestellt.

### *Multiple Sklerose*

Die Erkenntnisse in der allgemeinen Immunologie haben die Liquor-Diagnostik und -Forschung am Beispiel der Multiplen Sklerose, der Modellkrankheit der immunologischen Liquorforschung, sehr stark geprägt. B-Zell-, T-Zell- und dann wieder B-Zell-abhängige Tiermodelle der MS, der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis (EAE) mit akutem oder seltener chronischem Verlauf (Suckling et al. 1983), bestimmten auch die Liquor-relevante Forschung. Jedoch sind auch in der MS-Forschung meist lineare Krankheitsmodelle neben wenigen nichtlinearen Netzwerk- oder Selbstorganisations-Modellen als koexistent zu finden (Reiber, 2015).

### *Pathophysiologie chronischer Immunreaktionen*

In diesem Abschnitt möchte ich auf die offensichtliche Erfolglosigkeit der Medizin im Verständnis der chronischen Erkrankungen wie z. B. Multiple Sklerose zu sprechen kommen. Das ist ein Thema das nicht zuletzt mit dem Verständnis der Dynamik im Immunsystem zu tun hat. Es ist eines der großen Defizite der medizinischen Forschung, dass die vorhandenen Konzepte aus den Komplexitätswissenschaften nicht aufgegriffen werden<sup>16</sup>. Ich möchte hier ein repräsentatives Beispiel



**Abb. 2**

Dynamik der Immunreaktion nach Infektion mit einem Antigen (z.B. Virus). Modell von Mayer et al. (1995) zur Erklärung wie eine chronische Immunreaktion entsteht. Das Modell setzt lediglich die Konkurrenz der Geschwindigkeit der Virusreplikation mit der Geschwindigkeit der Antikörperreaktion voraus. Je nach Startbedingung (Viruslast, viral load, A1,A2,A3) und vorgegebenen Reaktionsparametern führt die Immunreaktion zur Immunität (Im), zum Tod (D) oder zur Koexistenz (Co) von Virus und Antikörpern. Im Falle der Immunität wurde das Virus eliminiert, im Falle

einer schnelleren Virusreplikation werden zu wenig Antikörper gebildet, es gewinnt das Virus. Im Falle der chronischen Erkrankung wird, beginnend mit der Viruslast A1 ein Gleichgewicht zwischen Virusreplikation und Antikörperbildung erreicht. In diesem Fall ist das ein Punkt-Attraktor. Mayer et al zeigen aber u.a. auch ein Beispiel eines Ringzyklus-Attraktors mit zyklischen Schwankungen der Virus und Antikörperkonzentration. Für eine Therapie müssten die Grenzen der Bereiche (gestrichelte Linien) in Richtung des zentralen Bereichs überschritten werden um zur Immunität/Elimination des Virus zu führen.

(Abb.2) einer mathematischen Beschreibung der Immunreaktion aus der Universität Witten Herdecke<sup>17</sup> darstellen. Die Autoren (Mayer et al, 1995) zeigen wie bereits aus dem immunologisch völlig reduzierten, einfachsten Modell einer konkurrierenden Dynamik der Virusreplikation und der Geschwindigkeit der Antikörperbildung eine Chronifizierung eines immunologisch pathologischen Prozesses entsteht. In Abb. 2 ist dies als ein normatives Beispiel des Komplexitätsdenkens gezeigt. Zwischen Immunität (Antikörperbildung gewinnt) und Tod des Patienten (Virusreplikation ist schneller) existieren vielfältige Zustände in denen die Immunität nicht komplett erreicht wird und das Virus mit schwankenden Konzentrationen persistiert. Ohne eine solche dynamische Sicht der Krankheit (Reiber, 1998) wird kein Fortschritt in der Krankheitsforschung möglich sein.

## II. Liquordiagnostik im geteilten Deutschland

### *Zwei Nachkriegsbiografien*

Ich möchte die unmittelbare Nachkriegs-Geschichte anhand der Biografien zweier federführender Persönlichkeiten aus Ost und West beschreiben. Wie aus den vielen Beiträgen in diesem Band aus Ost aber auch aus West deutlich wird, wurde Johannes Sayk (1923–2005)

in der DDR als wichtige Gallionsfigur wahrgenommen. Wie im Zusammenhang mit dem Göttinger Labor dargestellt, war Helmut Bauer (1914–2008) in der BRD die entscheidende Persönlichkeit für die nationale und auch internationale Entwicklung einer modernen Liquordiagnostik.

J. Sayk und H. Bauer hatten einiges in ihren Biografien gemeinsam und doch war ihr Weg repräsentativ verschieden. Beide starten ihre neurologische Karriere nach dem Krieg mit den Forschungsgebieten, die ihre weitere Laufbahn bestimmten.

**Johannes Sayk**<sup>18</sup> entwickelt 1953 im Auftrag seines Chefs eine Zell-Sedimentationskammer in Jena und habilitiert sich 1956 über die krankheitstypischen Zellbilder im Liquor. Er bekommt 1961 einen Lehrstuhl in Rostock. Mit der Publikation seines Zytologiebuches, 1960, das auch ins Englische übersetzt wurde, beginnt auch seine internationale Karriere. Noch heute, seit seinem Besuch bei Spina França in Sao Paulo steht eine Sayk'sche Sedimentationskammer als Ausstellungsstück im Labor in Sao Paulo. Die Liquorzytologie wurde zu einem Wissenschaftsschwerpunkt der Liquoranalytik in der DDR auf international höchstem Niveau. Im Rahmen des Erfolgs der Zytologie wurde in Jena/Stadtroda, am früheren Wirkungsort Sayk's, das bis heute

vorbildlichste interaktive Aus- und Fortbildungssystem für Liquorzytologie federführend von Ernst Linke mit mehreren Kollegen<sup>19</sup> entwickelt. Die Stadtrodaer Liquorzytologie-Tage sind legendär und mündeten in den ersten Ringversuch zur Qualitätskontrolle in der Liquorzytologie, der bis heute existiert (Beitrag Linke in diesem Band).

**Helmut Bauer**<sup>20</sup> arbeitete während seiner Facharztausbildung mit Heinrich Pette in Hamburg Eppendorf. Er etabliert die (Papier-) Elektrophorese für Liquor und untersuchte für seine Habilitationsschrift 1955 die Identität der Liquor und Serumproteine. Er wird 1963 auf den Lehrstuhl für Neurologie in der Uni Göttingen berufen und gründet das Liquorlabor 1964 und 1967 die erste Neurologische Intensivstation. Sein frühes, lebenslanges Engagement für die MS und seine internationalen Beziehungen, vor allem nach USA, bestimmen auch die Entwicklungen in Göttingen. Bauer kämpft 1978 für die Integration der Liquoranalytik in das Diagnoseschema bei Multipler Sklerose (Poser-Kriterien), was fast 40 Jahre später immer noch Anlass zur Diskussion ist (Beitrag Tumani, Otto et al). Helmut Bauer war eine Ausnahme-Erscheinung in der Medizin, in dem er sowohl wissenschaftliche Grundlagenforschung förderte (Initiator und Sprecher des DFG Forschungs-Schwerpunktes MS, oder mit 80 noch die Forschung zur juvenilen MS initiierte) als auch gleichzeitig sehr engagiert den Patienten verpflichtet war. Seine Aktivitäten für die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, die gestaltende Rolle mit Dr. Beese in der Herthie-Stiftung für MS-Forschung aber auch die Ein-

richtung einer Informations- und Beratungsstelle für MS-Kranke zeugen für sein Verständnis für Patientenprobleme. Sein Buch zur Geschichte der MS-Therapien ist eine empfehlenswerte Lektüre für den heutigen Industrie-getriebenen Mediziner. Seiner Freude und Ungeduld neue Methoden im Labor zu etablieren und der Fähigkeit, dafür die Mittel aufzutreiben, hat nicht nur das Göttinger Labor viel zu verdanken (Beitrag Reiber zum Göttinger Labor).

#### *Die Entwicklungen der Labormethoden*

In der Zeit in der sich die Teilung der deutschen Staaten auszuwirken begann stammten die Methoden der Zytologie und Proteinanalytik noch aus den Anfängen des Jahrhunderts (Normomastix Kurve, Kafka'sche Gesamtprotein-Bestimmung, zytologische Schmierpräparate, als Schrankenparameter wurde eventuell Chlorid bestimmt)<sup>21</sup>. Federführend in den Labors waren damals Neurologen, erst ab den 60er Jahren waren Naturwissenschaftler aus der Biochemie oder Fachchemiker der Medizin beteiligt<sup>22</sup>.

#### *Labors Ost*

Die Berichte der Kollegen in diesem Band bestätigen auch meinen eigenen Eindruck, dass die Praxis der allgemeinen Liquoranalytik in der DDR wesentlich von den Kollegen aus der „zweiten Reihe“<sup>23</sup> bestimmt wurde. Das waren Heinz Krause in der Charité, Ernst Linke in Stadtroda und Klaus Zimmermann in Arnstdorf. Diese drei waren auch diejenigen, die wesentliches zur Standardisierung und zur Qualitätskontrolle in der DDR beitrugen. Sie haben damit entscheidend zur ein-



heitlichen Qualität der Liquorlabors in der DDR auch über die gemeinsamen Aktivitäten in der dort gegründeten Arbeitsgemeinschaft beigetragen. In der Liquordiagnostik und klinischen Neurochemie hatte Harald Kluge in Jena den einzigen Lehrstuhl für Neurochemie als Naturwissenschaftler inne, wo er als einer der wenigen auch zu theoretischen Modellen arbeitete. Zu den theoretisch arbeitenden Liquorspezialisten gehörte auch der bei Hans Link (Stockholm) ausgebildete Rostocker Immunologe Eilhard Mix. In Halle wirkte Rudolf Schmidt als Lehrstuhlinhaber für Neurologie mit seiner Forschungsgruppe, aus der auch eine habilitierte Liquorforscherin hervorging<sup>24</sup>. Vor allem durch seine Bücher zum Liquor und als Mitbegründer der Arbeitsgemeinschaft hatte Schmidt einen wichtigen Anteil an der Entwicklung.

#### *Labors West*

Neben Helmut Bauers Göttinger Initiative war auch die Kölner Klinik und der Virologe R. Ackermann zu nennen, die Schule aus der auch Klaus Felgenhauer hervorging und später ebenfalls zur Entwicklung in Göttingen beitrug. Im Göttinger Kontext hatte ich als Naturwissenschaftler die Rolle, die Heinz Krause in der Charité innehatte (Beitrag Reiber zum Göttinger Labor). Die Entwicklung der Liquordiagnostik in den 80er Jahren war in der BRD sehr stark auf die Uni Göttingen fokussiert, da in der BRD die meisten neurologischen Lehrstühle mit Neurophysiologen besetzt waren, die wenig zur Liquordiagnostik beitrugen. Eine Reihe von Schülern Bauers haben allerdings die Liquoranalytik an anderen Standorten fortgesetzt – Lipidanalytik,

Aminosäuren im Liquor und die Analyse der Myelinproteine im Liquor sind deren Themen gewesen. Einer großen Zahl an modischen Parametern in den 80er Jahren (z. B. Neuropeptide, Cytokine, Transmitter, etc.) wurde in Göttingen weniger Beachtung geschenkt, da sie begründbar wenig zur Diagnostik beitrugen. Als Teil der Entwicklung der Liquordiagnostik wären auch die unterstützenden Aktivitäten der Labormediziner wie Lothar Thomas in Frankfurt zu nennen. Er hatte schon sehr früh die Liquoranalytik als Beitrag von K. Felgenhauer in sein Standardwerk der Labormedizin aufgenommen. Dadurch nahm auch das Interesse der privaten Labors am Liquor und einer entsprechenden Methodenentwicklung zu (K. Eickhoff, Köln; H-W. Schiwara, Bremen).

#### *Entwicklung der Basis-Methoden*

Die in den deutschen Labors aufgebauten neuen Methoden waren weitgehend aus den internationalen Entwicklungen übernommen oder wurden aus vorhandenen Methoden der klinischen Chemie in Zusammenarbeit mit der Industrie an die Bedürfnisse der Liquoranalytik angepasst.

Für die Analyse der Liquorproteine (Albumin, IgG, IgA, IgM) mit der radialen Immundiffusion in Agarosegelen nach Mancini (1964) und der Rocket Elektrophorese von Laurell (1966)<sup>25</sup> folgte Ende der 70er Jahre die wesentlich schnellere Träger-freie immunchemische Nephelometrie, die in verschiedenen Techniken automatisierbar wurde. Die IgA- und IgM-Analytik, die lange noch mit selbstgemachten Elisais durchgeführt wurde, wurde in den 1980er Jahren mit Latex-verstärkten IgA-

und IgM-Tests in Kooperation von Behring mit dem Göttinger Labor automatisiert.

Die Entwicklung der isoelektrischen Fokussierung 1977 mit dem Nachweis von oligoklonalem IgG (s. Beitrag Würster) war ebenfalls eine der spezifischen Entwicklungen für die Liquoranalytik, um die weit weniger empfindliche Liquelektrophorese abzulösen. Verschiedenste Detektionsmethoden und Automaten wurden dafür in der Folge entwickelt, von denen die meisten auch im Göttinger Labor (H. Kruse-Sautter) evaluiert wurden.

Neben den methodischen Entwicklungen wären auch die Untersuchungen neuer Parameter im Liquor zu nennen. Eine der theoretisch wie diagnostisch wichtigen Entwicklungen kam mit dem Nachweis der polyspezifischen MRZ Antikörper-Reaktion (1985) aus dem Kölner Labor (Beitrag Petereit). Als nächstes kamen mit den Autoantikörpern (Beitrag Wildemann) wichtige Analyten ins Spiel, die aber erst neuerdings diagnostische Bedeutung im Liquor erlangten. Eine große Zahl der im Liquor analysierten Parameter, sowohl Proteine oder Peptide – ganz allgemein die niedermolekularen Verbindungen – erlangten keine bleibende diagnostische Bedeutung.

#### *Entwicklung der Dateninterpretation in der Liquordiagnostik*

Bereits seit 1954 wurden die intraocular gebildeten Antikörper mit einem Antikörper-Index<sup>26</sup> für das Kammerwasser interpretiert. Diese für die Augendiagnostik entwickelte Methode hat durch ihre physiologisch korrekte Formulierung mit nur geringfügiger Ergänzung

bis heute ihre diagnostische Bedeutung auch in der Liquordiagnostik behalten.

Mit der Erkenntnis, dass die Hauptproteine des normalen Liquors (Albumin und die Immunglobuline) aus dem Blut stammen, wurde der Liquor/Serum-Quotient dieser Proteine für die Interpretation den Absolutwerten im Liquor vorgezogen. Der IgG-Index<sup>27</sup> hat sich bis heute in vielen Ländern und Labors gehalten, obwohl er mit einer linearen Auswertung unzureichend und fehlerhaft ist. W.W. Tourtellotte hat als erster eine intrathekale Fraktion zu berechnen versucht, hatte aber mit einem linearen Modell, das nur für den normalen Albuminquotienten akzeptable Werte ergab (also für MS passend war), aber für erhöhte Albuminwerte (Schrankenstörungen) falsch positive Interpretationen lieferte. Statt des numerischen Bezugs des QIgG auf QAlb im IgG-Index haben Ganrot und Laurell (1976) einen grafischen Bezug in einem Diagramm hergestellt. Dabei hatten sie aber noch keinen Referenzbereich zwischen den aus dem Blut und dem Hirn stammenden Fraktionen im Liquor angegeben. Mit diesem Diagramm entstanden dann verschiedenste lineare und nichtlineare Referenzlinien die auch langsam einer im Schrankenstörungsbereich veränderten Relation von QIgG zu QAlb gerecht zu werden versuchten. Mit der hyperbolischen Grenzlinie wurde 1987 eine empirische und 1994 letztlich die mathematisch fundierte Lösung gefunden, die auch für alle anderen Immunglobuline oder Serumproteine Molekülgrößen-abhängig Gültigkeit hat. Die entsprechenden Quotienten-Diagramme mit hyperbolischen Grenzlinien für den Referenzbereich werden auch als Reiberdiagramme<sup>28</sup> bezeichnet.



### **Grundzüge und Unterschiede der Entwicklungen der Liquorlaboratorien in Ost und West**

Aus den beiden Biografien zusammen mit den Berichten der Kollegen zur Entwicklung ihrer Labors lassen sich die folgenden allgemeinen Unterschiede formulieren. In beiden Ländern wurde die Liquordiagnostik nach dem Krieg von Naturwissenschaftlern neu gestaltet. Die Entwicklungen in Ost waren der Liquorzytologie gewidmet, während im Westen die Entwicklung vor allem mit der Proteinanalytik assoziiert werden kann. Im Westen konnten durch die besseren ökonomischen Verhältnisse und internationalen Kontakte die internationalen Errungenschaften unmittelbar eingeführt werden. Die Liquor-Elektrophorese, die in der DDR noch bis zur Wende gepflegt wurde, wurde in Göttingen bereits 1979 durch die isoelektrische Fokussierung ersetzt. Bereits Ende der 70er Jahre wurde die kostengünstige Sayk-Kammer gegen die teure Zytozentrifuge ausgetauscht. Die manuellen, quantitativen, langwierigen Proteinanalyseverfahren auf Partigenplatten wurden 1979 durch Nephelometer-Automaten ersetzt, während im Osten die Rocket-Elektrophorese als kostengünstige Methode für die Immunglobuline verwendet wurde (Zimmermann).

Es waren aber nicht nur die ökonomischen Einschränkungen in der DDR, es war auch die zentralistische Versorgung mit dem Verbot der direkten Auslandskontakte, die die Praxis bestimmten. Klaus Zimmermanns (Dresden) Kontakt mit Sartorius in Göttingen (West) wegen Zellulose-Acetatfolien oder Heinz Krauses (Berlin) Leistung, den Behörden ein Photometer abzurufen, stehen in deren Geschichten, die repräsentativ für den

praktischen Wissenschaftsbetrieb der DDR waren. Die Entscheidungen waren von Parteifunktionären abhängig, die keinen adäquaten Kenntnisstand hatten (H. Krause). Demgegenüber standen im Westen kompetitive Förderprojekte (Sonderforschungsbereiche und Schwerpunktprogramme der Deutschen Forschungsgemeinschaft) mit oftmals viel Geld für die Beschaffung der neuesten Geräte zur Verfügung. Für die Begründung der Förderungsanträge stand dabei meist der Forschungsaspekt im Vordergrund. Das charakterisiert einen weiteren Unterschied zwischen den verschiedenen Entwicklungen: die Rolle der Grundlagenforschung. Im Arbeiter- und Bauernstaat mit ökonomischen Restriktionen war die Sorge für das Gemeinwohl vordergründig, nur für die Dokumentation der Leistungsfähigkeit des sozialistischen Systems mussten auch spektakuläre Leistungen<sup>29</sup> vorzeigbar sein. In der Medizin blieb es aber der primäre Anspruch, die qualifizierte Ausbildung und die Verfügbarkeit der Medikamente zu gewährleisten, nicht so sehr die Grundlagenforschung. Die Impfstatistik der DDR war blendend, eine Verweigerung wie im Westen in den 80er Jahren häufig, war nicht denkbar. Der gesellschaftspolitische Hang zur Kontrolle und Vereinheitlichung wurde in der DDR an der rigorosen Einführung der internationalen ISO-Normen sichtbar, die im Westen zum Teil scheiterte. Aber andererseits wurde erstmals eine Standardisierung der Methoden unter der Führung H. Krauses in der Charité Berlin für die gesamte DDR erarbeitet, die Teil des DAB\* 7 Ost war. Ein früher Vorreiter des heutigen, noch unverbindlichen Methodenkatalogs der DGLN.

So wie Krause die Standardisierung weiterbrachte und Ernst Linke die richtungsweisende Weiterbildung in Zytologie schaffte, hatte auch Rudolph Schmitt in Halle mit seinem Buch zur Liquordiagnostik zur vorbildlichen Systematik der allgemeinen Aus- und Weiterbildung beigetragen. Das ist nicht zufällig, da auch auf anderen Gebieten die Bildungssystematik in der DDR sehr gepflegt wurde. Das Organikum (VEB Leipzig) wurde auch im Westen benutzt und ist bis heute das beste Lehrbuch der Organischen Chemie.

Der kumulative Befundbericht mit Reiberdiagramm wurde im Westen entwickelt aber schon sehr frühzeitig in vielen DDR Labors verwendet. Jedenfalls lange bevor der Befund im Westen als online Evaluation auf den Nephelometer-Automaten von der Industrie angeboten wurde. Damit wird auch verständlich warum im Osten die Liquorlabors einen einheitlicheren Qualitätsstand hatten als das im Westen der Fall war. Allerdings hatten dafür manche der Labors im Westen mit der Möglichkeit zur Grundlagenforschung richtungsweisend Neues geschaffen.

### III. Geschichte und Gesellschaft in DDR und BRD

Da ich nicht Historiker bin, kann meine folgende Schilderung nicht als eine allgemein akzeptierte Bewertung der Geschichte in den beiden Ländern gelten, aber wie aus meiner Biografie<sup>30</sup> ersichtlich ist, bin ich ein aktiver Zeitzeuge für wesentliche Teile der politischen und wissenschaftlichen Entwicklungen dieser Zeit. Ich bedauere sehr, dass die Kollegen aus der DDR, trotz ihrer teilweise starken persönlichen Betroffenheit, keine explizite Gesellschaftskritik anbieten.

### *Soziale und politische Systeme*

Nach dem Ende des zweiten Weltkriegs mit dramatischen Menschenschicksalen und furchtbaren Erinnerungen suchten viele Menschen neue Perspektiven für ihre persönliche, berufliche aber auch politische Zukunft. Mit den politischen Wirren zwischen den Besatzungsmächten entstanden zwei Staaten in Deutschland mit extrem verschiedenen Utopien für ihre soziale und politische Entwicklung. Die DDR-Führung hatte das Ziel, in der Abhängigkeit von der marxistisch-leninistisch geprägten Ideologie der Sowjetunion, auf der Basis eines historischen Materialismus ihren „Arbeiter- und Bauernstaat“ aus dem Kapitalismus in eine sozialistische Gesellschaft zu führen. Das Fernziel, ihre Utopie, war ein weltweiter Kommunismus. Die Entwicklung der DDR war ein von der Sowjetunion (Stalin) erzwungener Weg<sup>31</sup> in eine zentralistische Gesellschaft mit Einheitspartei, Verstaatlichungen und dafür notwendigen brutalsten Repressionen bis hin zu Todesstrafen<sup>32</sup>. Mit dem Volksaufstand am 17. Juni 1953 wäre wahrscheinlich das DDR-System gescheitert gewesen, hätte nicht die sowjetische Armee den Aufstand niedergeschlagen. Der Wiederaufbau in der BRD folgte in Verhandlungen mit den westlichen Besatzungsmächten einem pluralistischen, kapitalistischen Muster. Die Moral und Ethik der BRD-Gesellschaft wurde sowohl von einem säkularen Protestantismus, einem katholischen Dogmatismus als auch einem humanitären Liberalismus<sup>33</sup> beeinflusst. In der DDR spielte neben dem Staatsatheismus die Kirche nur noch die Rolle einer bestenfalls geduldeten Subkultur, während in der BRD die großen Volkskirchen sehr stark die gesellschaftlichen Vorstellungen

mitbestimmten<sup>34</sup>. Wenn heute ehemals überzeugte Kommunisten den dialektischen Materialismus mit einer Religion gleichstellen, mag das philosophisch zutreffen, hatte aber in der politischen Diktatur der DDR einen dramatisch anderen Charakter als im Westen. Ein zentraler Begriff des Grundgesetzes der BRD, die unantastbare „Würde des Menschen“, wurde für viele spätere Interpretationen, wie z. B. zur Gentechnologie am Menschen<sup>35</sup>, eine wichtige Grundlage im Westen. Dagegen wurde die DDR zu einem Überwachungsstaat dessen Methoden bis zur Bespitzelung unter den Familienmitgliedern reichte.

Die schnell auseinanderdriftenden ökonomischen<sup>36</sup> und politischen Entwicklungen der beiden Staaten in den 50er Jahren, wurden in den 60er Jahren dramatisch sichtbar. Die DDR baute die Berliner Mauer, um die Abwanderung weiter zu stoppen, die BRD ging durch heiße Diskussionen über Wiederbewaffnung, Atombomben, die Nazi-Vergangenheit ihrer politischen Repräsentanten und alle Formen einer außerparlamentarischen Opposition (APO)<sup>37</sup>.

Die Kontaktsperr für DDR Bürger zum kapitalistischen Ausland<sup>38</sup> und die antikommunistische Hysterie im Westen<sup>39</sup>, die bis zu Berufsverboten für DKP-Mitglieder reichten, spiegelten in den 70er und 80er Jahren den internationalen kalten Krieg zwischen der Sowjetunion und den USA wider.

Die Konsequenzen der politischen Systeme für die Menschen und einzelne Bereiche der Gesellschaft waren sehr vielfältiger Natur. Im Osten beeinflussten das Kollektiv-Denken und die Mitgliedschaft in Massenorganisationen neben kritischen ökonomischen Mängeln

das Alltagsleben. Die meisten Frauen waren in den beruflichen Arbeitsprozess integriert und von der Kinderbetreuung durch staatliche Einrichtungen entlastet. Die Frauen der DDR waren damit auch selbständiger. Da es schwierig war, im Osten öffentlich eine kritische Position zur Gesellschaft zu artikulieren, haben sich viele Menschen auf den Familien- und Freundeskreis zurückgezogen. Es bildete sich eine Subkultur aus, die sich im familiären Zusammenhalt und der nachbarschaftlichen Hilfsbereitschaft aber auch in der Freizeitkultur ausdrückte. Reisen war nur ins sozialistische Ausland erlaubt, aber intern wurde Bildung sehr gefördert. Die Lehrbücher der DDR waren auch im Westen sehr geschätzt.

Der zunehmende Wohlstand im Westen ging dagegen einher mit Konkurrenzdenken und individualistischem Wohlstandsstreben. Die moralischen Vorstellungen der Gesellschaft in der BRD unterdrückten aber die Frauen. Die Frau musste sich noch in den 70er Jahren eine außerfamiliäre, berufliche Tätigkeit vom Ehemann genehmigen lassen. Küche, Kinder, Kirche waren die drei K's für die verheiratete Frau. Abtreibung war nur im Ausland möglich und Kinderbetreuung wurde kaum ausreichend durch kirchliche und staatliche Einrichtungen gestützt. Die feministische Bewegung entstand folgerichtig im Westen. Die Macht der Medien und der Industrie wuchs in der sogenannten freien Marktwirtschaft. Allerdings konnte im Westen auch mit Studentenaufstand, kritischen Philosophen<sup>40</sup> und der Möglichkeit freigewählter internationaler Kontakte ein völlig anderer Nachkriegsaufbruch entstehen.

#### IV. Staat und Wissenschaft

Die willkürliche Aufteilung einer alten Kulturnation in zwei Staaten mit extrem unterschiedlicher Ideologie stellt ein einmaliges Beispiel dar, um einen von Michel Foucault (1966)<sup>41</sup> dargestellten Zusammenhang zwischen Gesellschaft und Prioritäten der Entwicklung in Wissenschaft und Technik zu untersuchen. Foucault hatte an Einzelbeispielen aus der Geschichte gelernt, dass es in jeder Epoche bewusst oder unbewusst grundlegende Prinzipien (sein Begriff des Epistems) gab, nach denen für eine Gesellschaft gültiges Wissen geschaffen wurde, d. h. das, was als erstrebenswertes Wissen gilt und was als Wahrheit akzeptiert ist, wird von der jeweiligen Gesellschaft bestimmt. Foucault hat allerdings auch ein Konzept über den Zusammenhang von Wissen und Macht vermittelt. In seiner Vorstellung des „Diskurses“ beschreibt er, wie so etwas wie Herrschaftswissen entsteht und wie durch Kontroll-Systeme Macht aufrechterhalten wird. Der dialektische Materialismus, u. a. auch als anthropozentrische Evolutionstheorie zu verstehen, stellt ein solches System in Reinform dar. Die Macht in den Händen der Sowjetunion und deren Vertreter in der DDR stellt die Weichen für die offizielle Wissenschaft und Technologie in der DDR<sup>42</sup>, zusätzlich verstärkt durch ökonomische Restriktionen, die den Einsatz der Mittel für Technologie und Wissenschaft im Arbeiter- und Bauernstaat noch restriktiver machten. Inwieweit die Liquordiagnostik oder klinische Neurochemie, evtl. auch als Teil der Entwicklungen in der Medizin, ein gutes Beispiel für diesen Vergleich darstellt, ist nicht so offensichtlich wie z. B. in der Biologie, wo der staatlich verordnete Lyssenkoismus in der DDR,

die „wissenschaftliche“ Genetik entsprechend der sowjetischen Agrarpraxis Lyssenko's, bis in die Lehrbücher – jedenfalls bis zu Stalins Tod – terrorisierte. Dagegen war die genetische Modifikation und Patentierung von Herbizid-resistenten Pflanzen in der BRD ein kapitalistisches Unterfangen einer von der Gesellschaft nur schwer kontrollierbaren Industrie. Das sind Beispiele die im Foucault'schen Sinne aufzeigen, dass in einer Gesellschaft ein Macht-abhängiger Prozess über das zu Erforschende und das als Wahrheit zu akzeptierende existieren kann.

Die Unterschiede in der Liquordiagnostik als Teil der medizinischen Diagnostik waren aber, im Gegensatz zur Biologie, bezüglich einer Bewertung neuer Entwicklungen mehr in der Entscheidung über deren gesellschaftliche Relevanz und Priorität als in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung zu finden.

Der Umgang mit den abweichenden Meinungen der Wissenschafts-Repräsentanten, der Universitätsprofessoren, ist ein wesentlicher Ausdruck der Gesellschaften. So war es klar, dass in der DDR ein Lehrstuhlinhaber systemnah sein musste, während im Westen die Besetzung der Lehrstühle vom Einfluss der Mächtigen einer Fachgesellschaft (Schulen<sup>43</sup>) oder vom jeweiligen lokalen Fakultätsrat und nur selten allein von besonders viel versprechenden Leistungen des Bewerbers abhing. Foucault, einer der revolutionärsten Philosophen Frankreichs, wenn nicht seiner Zeit überhaupt, zeigte im eigenen Leben mit der erfolgreichen Veränderung des französischen elitären Schulsystems, inwieweit eine Wechselwirkung von Individuum und Gesellschaft vom (unbewussten) Konsens<sup>44</sup> einer Gesellschaft abhängt.

Robert Havemann, Berlin, wurde wegen seiner nicht staatskonformen Vorlesungen nicht nur vom Lehrbetrieb, sondern auch persönlich unter Hausarrest, aus der Gesellschaft ausgeschlossen. Während dem Theologen Hans Küng, Tübingen, mit einer von der katholischen Kirche abweichenden Lehrmeinung 1979 zwar die kirchliche Lehrbefugnis entzogen werden konnte, ihm aber nicht der universitäre Lehrstuhl für katholische Theologie entzogen werden durfte.

Die Modelle Foucaults sind nicht unumstritten, vor allem kann er nicht beschreiben, wie der Übergang von einem Epistem auf ein anderes im Laufe der Geschichte funktioniert. Vor allem übersieht er, dass verschiedene Episteme koexistieren können, d. h. sich gar nicht ablösen (Reiber, 2016b).

Unser jetziger Vergleich der Gesellschaften in Ost und West hat den Vorteil, dass wir als Zeitzeugen nicht nur auf Studien von Berichten aus der Geschichte angewiesen sind, sondern direkte Beobachter sind. Zudem sind die beiden zu vergleichenden Systeme nicht nur zeitgleich sondern auch aus denselben Wurzeln entstanden. Dabei fällt etwas besonders auf, was in vielen Wissenschaftstheorien in ihrer verallgemeinernden Beschreibung untergeht. Zur repressiven Kultur der DDR<sup>45</sup> mit dem offiziellen Selbstbild des Staates, gab es eine ausgeprägte Subkultur in der Realität seiner Bürger. Das, was als Subkultur in der Anpassung an das unvermeidlich Erscheinende entstand, hatte ganz eigenständige, unbeabsichtigte Qualitäten. So ist, z. B. vieles im veröffentlicht Geschriebenen nur zwischen den Zeilen zu lesen. Stanislaw Lem war der meistgelesene Autor im Ostblock/Sowjetunion, weil er es verstand, eine subtile

Gesellschaftskritik in Form fundierter Science-Fiction und das auch noch spannend zu artikulieren. Er wird aber mit dem Verschwinden der Sowjetdiktatur nicht mehr verstanden. Die Kunst zwischen den Zeilen zu lesen, gibt aber bis heute den Beiträgen der Kollegen mit DDR-Sozialisation eine weitere Dimension. Das mag psychologisch erklärbar scheinen. Es gab aber noch ein anderes wirklich essenzielles, komplementäres Verhalten in der Gesellschaft. Als einem jungen Wissenschaftler war es damals für mich besonders erkennbar, wie eine sehr angenehme kooperative (nicht nur wissenschaftliche) Kommunikationskultur in der DDR vorherrschte, im Vergleich zu dem – für mich so erlebten – arroganten Verhalten mancher Diskussionsleiter in amerikanisch dominierten, internationalen Konferenzen. Neben dem unmenschlichen Staatsterror der DDR entstand als zweite Kultur eine wenig kompetitive, kooperative, menschliche Verhaltensweise. Es gab einen zweiten parallelen „Diskurs“-Bereich in der Familie, unter Freunden, Nachbarn oder Kollegen.

Ernst Linke drückt das in seinem Beitrag so aus: „Es darf mit ein wenig Stolz vermerkt werden, dass die mit allen Seminaren verbundenen kulturellen Abendveranstaltungen, das sogenannte ‚Freundliche Begegnen‘, als ein sehr geschätzter Seminarteil nicht unwesentlich zu einer angenehmen und nützlichen, kollegialen Zusammenarbeit quer durch das gewesene Land beitrug“.

- <sup>1</sup> Die Geschichte der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde von H. Meyer-Rienecker mit 155 Referenzen ausführlich beschrieben (Meyer-Rienecker, 2005). Eine ausgiebige Referenzen Sammlung bietet für die Frühzeit der Liquoranalytik auch das Buch von H. Schöenberg (1960), der auch auf die um 1950 existierenden Monografien zum Liquor hinweist. Eine internationale Darstellung findet sich bei Livramento et al (2013). S.a. die Kurzfassung von Tumani in diesem Band.
- <sup>2</sup> Am 23. Mai 1949 wurde mit Inkrafttreten des Grundgesetzes die Bundesrepublik Deutschland (BRD) aus den vereinten westlichen, amerikanischen, englischen und französischen Besatzungszonen gegründet. Auf dem Gebiet der östlichen, sowjetischen Besatzungszone wurde am 7.10.1949 die Deutsche Demokratische Republik (DDR) auf Betreiben der Sowjetunion gegründet. Die Wiedervereinigung der beiden deutschen Staaten, als Eingliederung der DDR in die BRD, geschah am 3.10.1990.
- <sup>3</sup> Eine Beschreibung meiner diesbezüglichen Biografie ist in der Fußnote 30 zu finden.
- <sup>4</sup> Prigogine 1997 und 1993. Dissipative Strukturen sind Strukturen, die nur solange existieren, als das System Energie dissipiert und folglich Entropie erzeugt. Dafür muss es aber fernab des Gleichgewichts sein, z. B. durch Energiezufuhr. Ein Beispiel sind die Bénard-Figuren und die Belousov Zhabotinsky-Reaktion, letztlich gehören alle lebenden Systeme dazu (Reiber, 2007).
- <sup>5</sup> Da der Begriff der Selbstorganisation auch schon in der Philosophie Immanuel Kants und anderer Philosophen vorkommt, muss man auf der Hut sein, den in der Physik und Biologie klar definierten Begriff nicht umgangssprachlich zu interpretieren, da er wie viele Begriffe nicht selbsterklärend ist und historisch eine veränderte Bedeutung erhalten hat. Selbstorganisation ist ein universelles Prinzip der Form-, Gestalt-, Muster- oder Funktions- Entwicklung auf der Basis dissipativer Strukturen. Neben der paradigmatischen rein chemischen Belousov Zhabotinsky-Reaktion (Reiber, 2007) und den Bénard-Figuren als rein physikalisches Phänomen sind im Bereich der Biologie als besonders anschauliche Beispiele die Zellagglomeration von multi-zellulären Organismus beim Schleimpilz Dictyostelium zu nennen, aber auch die sozialen Rhythmen in der Ameisenkolonie (Goodwin, 1997).
- <sup>6</sup> Henry Poincaré hat die Unbestimmtheit der Bahnen von Himmelskörpern beschrieben – als das sog. Dreikörperproblem bekannt. In Prigogine 1993, S 160–163.
- <sup>7</sup> die eigentlich der Biologe D'Arcy Thompson bereits 1917 dokumentiert hat, ohne die Mathematik dazu auszuformulieren (Reiber 2007, 2012).
- <sup>8</sup> Eigentlich führt Waddington den Begriff Epigenetik deshalb ein, um die in der Embryologie-Diskussion der 1930er Jahre unterrepräsentierte Genetik zu betonen. Der Begriff Epigenetik steht bei ihm für die Kombination der Genetik mit der Epigenese (Reiber 2012)
- <sup>9</sup> Das „genetische Programm“ ist eine falsche Idee, die mit dem Präformationsmodell des Mittelalters verwandt ist.
- <sup>10</sup> DELISI formuliert 1988: „[The] collection of chromosomes in the fertilized egg constitutes the complete set of instructions for development: the timing and details of the formation of the heart, the central nervous system, the immune system, and every other organ and tissue required for life.“ (REIBER 2012)
- <sup>11</sup> Als im Jahre 2000 das erfolgreiche Ende des Humangenomprojekts vom amerikanischen Präsidenten Bill CLINTON verkündet wurde, wurde das wie ein Wendepunkt der Wissenschaftsgeschichte gefeiert. Heute sagt Craig VENTER, einer der damals anwesenden Promotoren der Entzifferung: „Im Rückblick waren unsere damaligen Annahmen über die Funktionsweisen des Genoms dermaßen naiv, dass es fast schon peinlich ist.“
- <sup>12</sup> E. Frick et al. (1954), zitiert in Reiber, 1994.
- <sup>13</sup> Als Kommentar zu unseren Diskussionen über die Blut-Liquor-Schranke hatte ich Klaus Felgenhauer einst eine hölzerne Bahnschranke aus der Spielzeug Eisenbahn zum Geburtstag geschenkt.
- <sup>14</sup> Implizite Lösungen sind Lösungen z. B. für eine Differenzialgleichung, die nur durch zusätzliche Annahmen für ein bestimmtes Problem zu finden sind (C.F. Gauß, u.a.), was für eine in der Algebra üblicherweise explizite Lösung einer Gleichung nicht nötig ist.
- <sup>15</sup> Der Gedanke an eine hyperbolische Funktion als Fit der empirischen Daten (Reiber und Felgenhauer 1987) wurde in Gesprächen mit Marie Luise Ahrens, meiner Tutorin für die Promotion in M. Eigens Abteilung am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen, entwickelt.
- <sup>16</sup> mit Sicherheit eine Konsequenz der mangelnden naturwissenschaftlichen Ausbildung der Mediziner, die meist um des NC willen, schon in der Schule diese Fächer abgewählt hatten.
- <sup>17</sup> Das ist nicht zufällig aus dieser Universität, da hier in besonderer Weise eine ganzheitliche Sicht auf den kranken Menschen und auf die Krankheit gepflegt wurde.
- <sup>18</sup> S. Beiträge von Kluge, Linke, Kölmel, Lehmitz und Abb.

- <sup>19</sup> Der Jenaer Neurologe Valentin Wieczorek hatte eine der besten Zytologiesammlungen. Die Tumorzell Sammlung von Heinz Krause in der Charité ist leider mit der Wende 1990 verloren gegangen.
- <sup>20</sup> S. Beitrag zum Göttinger Liquorlabor mit ausführlicherer Biografie und Bild von Helmut Bauer.
- <sup>21</sup> „...die Liquordiagnostik war damals eine Methode die eher nach Alchemie roch...“ Zitat H. Krause (Charité)
- <sup>22</sup> Mein Übersichtsbeitrag beruht auch auf den ergänzenden Berichten einzelner relevanter Zentren in diesem Band, insbesondere sind dies in Ost die Universitäten Jena, Rostock und Halle und Berliner Charité, aber auch das Fachkrankenhaus für Psychiatrie in Stadtroda (s. Beiträge Linke, Zimmermann, Krause, Kluge, Lehmitz). Im Westen sind dies Göttingen, Köln, München, Hamburg, Marburg, Heidelberg.
- <sup>23</sup> Das waren diejenigen Kollegen an Fachkrankenhäusern, denen eine Universitätskarriere versagt blieb, im Gegensatz zu den Lehrstuhlinhabern die in jedem Fall staatsnah waren und damit auch meist die Genehmigung zu Reisen ins westliche Ausland erhielten (Reisekader A).
- <sup>24</sup> Die habilitierte Liquorforscherin Gerlinde Kuppe wurde später Ministerin in Sachsen-Anhalt.
- <sup>25</sup> C.-B. Laurell hat mit der Rocket Elektrophorese einen wichtigen Beitrag zur Proteinanalytik im Liquor geleistet. Er ist damit in der Tradition der brillanten Methodenentwicklungen in Schweden: The Svedberg erhielt 1926 den Nobelpreis für Chemie für die Entwicklung der Ultrazentrifuge, eine der wichtigsten methodischen Entwicklungen der Biochemie.
- <sup>26</sup> Goldmann und Wittmer-Index.
- <sup>27</sup> Link und Tibbling publizieren den IgG Index der physiologisch korrekt formuliert ist (IgG CSF/Ser zu Alb CSF/Ser) im Vergleich mit der Formulierung der Franzosen Delpuch und Lichtblau (IgG/Alb in CSF und IgG/Alb in Serum), wenngleich beide Quotienten dividiert denselben numerischen Wert ergeben.
- <sup>28</sup> der Namensbezug wurde in der DDR zuerst kreiert (O-Ton MTA: „habt ihr den Reiber schon gemacht“) und ist als Reibergramm, Reibergrama im internationalen Sprachgebrauch, adaptiert worden.
- <sup>29</sup> Yuri Gagarin, als erster Mensch im ALL, war Russe, aber auch der mit allen(!) Mitteln vom Staat geförderte Sport gehörte dazu.
- <sup>30</sup> Meine Kenntnisse zur DDR beziehen sich u. a. auf meine Besuche in der DDR: 1963 auf Einladung des Friedensrates der DDR als Vertreter der Studentengemeinde Stuttgart, später dann in den 80er Jahren auf Einladung der Fach-Kollegen nach Jena und Rostock, u. a.. Meine späteren Aktivitäten in Kuba haben nochmals ein besonderes Licht auf deren Handels- und Bildungspartner DDR geworfen (der Rektor der Medizinischen Universität in Havanna hat in Halle und an der Charité in Berlin studiert). Meine Kenntnisse zur Entwicklung der nichtlinearen Systeme stammen aus den unmittelbaren Kontakten mit deren Repräsentanten in den Seminaren des Nobelpreisträgers Manfred Eigen, MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen. Meine gesundheitspolitischen Kenntnisse resultieren aus meinem politischen Engagement bei den Grünen, für die ich auch im Göttinger Stadtparlament Abgeordneter war. Die vielen persönlichen und freundschaftlichen Kontakte die vor der Wende geknüpft wurden und während und nach der Wende erhalten blieben, machten mich, auch durch meine Funktion als Sprecher der DGLN zum engagierten Beobachter und Akteur.
- <sup>31</sup> Als Drahtzieher Stalins kehrte Walter Ulbricht aus dem Moskauer Exil 1945 in die Sowjetische Besatzungszone zurück und organisierte, so wenig auffällig wie möglich für die anderen Alliierten und auch für die Bevölkerung, im völlig zerstörten Berlin zielgerichtet ein kommunistisch kontrolliertes Gesellschaftssystem. Für Ulbricht war jedes Mittel recht um seine Ziele zu erreichen.
- <sup>32</sup> Zwischen 1950 und 1953 wurden in der DDR über 1100 Todesurteile gegen Kritiker, oft Schüler aus dem bürgerlichen Gesellschaftsbereich, verhängt und geheim in Moskau vollstreckt. Die Leichen wurden verbrannt und die Reste in Massengräbern verscharrt.
- <sup>33</sup> Theodor Heuß, der erste Bundespräsident der BRD, war ein leuchtendes Beispiel eines humanistischen Liberalismus. Er war für die Gründungsphase der BRD eine wichtige gestalterische Persönlichkeit.
- <sup>34</sup> Das drückte sich sehr deutlich in der unterschiedlichen Rolle der Frau in der Gesellschaft, in der Kindererziehung und auch so tabuisierten Themen wie Abtreibung aus.
- <sup>35</sup> Als Vorsitzender der Kommission der Bundesregierung zur Gentechnologie (Benda Kommission) begründete Ernst Benda (Vorsitzender des Bundesverfassungsgerichts 1971–1983) die Ablehnung der Gentechnologischen Projekte am Menschen allein mit der Würde des Menschen. Er war stets darum bemüht, die Freiheitsrechte des Grundgesetzes mit den Mitteln des Rechtsstaats zu verteidigen. Er formulierte als Motto für sein Handeln als mutiger und engagierter Richter: „Entscheidend ist allein die eigene Überzeugung.“



- <sup>36</sup> Die Reparationsleistungen der SBZ an die UdSSR schwächten die ökonomischen Bedingungen der DDR im Aufbau drastisch, während die Besatzungsmächte im Westen den Wiederaufbau der BRD durch vielfältige Hilfen systematisch unterstützten.
- <sup>37</sup> Rudi Dutschke und Ernst Bloch aus dem Osten bringen im Westen den dialektischen Materialismus ins Gespräch. Herbert Marcuses Wissenschafts- und Gesellschaftskritik hat starken Einfluss auf die Studentenbewegung. Im Zuge der Proteste gegen den Schah-Besuch in Berlin wird Benno Ohnesorg erschossen. Springer wird angezündet. Die RAF ermordet Repräsentanten des Kapitalismus und der bestehenden Staatsmacht.
- <sup>38</sup> S. Beitrag von K. Zimmermann in diesem Band
- <sup>39</sup> Meine Einladung als Vertreter der Studentengemeinde (TU Stuttgart) zur Teilnahme an einer Sitzung des Friedensrates der DDR in Berlin, 1963, führte zur Kontrolle meiner Post aus dem Osten durch die Behörden im Westen. Das gab es auch so rum, was leicht vergessen wird.
- <sup>40</sup> 1968 stehen H. Foucault und J.-P. Sartre Schulter an Schulter bei den Studentenunruhen in Paris
- <sup>41</sup> Michel Foucault (1926–1984) publiziert 1966 die Analyse von unbewussten Grundeinstellungen der wissenschaftlich Tätigen in der Zeit von der Renaissance bis zur Gegenwart. Er liefert uns damit eine Systematik und Terminologie für die Vergleiche der Wissenschafts- und Wertesysteme in Abhängigkeit von Gesellschafts-, Arbeits- und Machtstrukturen.
- <sup>42</sup> Hanke H, Hörz H, Kölsch H, et.al (Hrsg) Wissenschaft und Gesellschaft. Antworten des historischen Materialismus auf neue Fragen von Wissenschaft und Technik. In „Weltanschauung Heute“, Bd. 5. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1975.
- <sup>43</sup> Die Neurologie-Lehrstühle in der BRD waren über Jahrzehnte mit nur wenigen Ausnahmen von Neurophysiologen besetzt.
- <sup>44</sup> hier die allgemeine Akzeptanz der Philosophen in Frankreich, in einer langen Tradition von Descartes bis Sartre.
- <sup>45</sup> Das würde wohl im Sinne Foucaults dem „Diskurs“ in der Einheitspartei entsprechen. Ich war selbst Zeuge wie nach einer Sitzung und Diskussion im Friedensrat der DDR (1963) das Protokoll des Diskussions-Ergebnisses an das angepasst wurde, was bereits am Tag zuvor im Staatsorgan „Neues Deutschland“ zu lesen war.



## Literatur:

- Bradbury M., The concept of a blood-brain barrier. J Wiley, Chichester, 1979
- Damasio AR., Der Spinoza Effekt. Wie Gefühle unser Leben bestimmen. List TB, Berlin, 2005
- Davson H., A comparative study of the aqueous humor and cerebrospinal fluid in the rabbit. J Physiol. 1955; 129:111-133
- Davson H., Physiology of the Ocular and cerebrospinal fluids, Churchill London, 1963
- Davson H., Physiology of the cerebrospinal fluid. Churchill, London 1967
- Fishman RA., Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1992
- Fenstermacher JD. and Johnson JA., Filtration and reflection coefficients of the blood-brain barrier. Amer J. Physiol. 211, 341-6 1966
- Goodwin BC., Der Leopard, der seine Flecken verliert. Evolution und Komplexität, München, 1997 [engl.: How the Leopard Changed Its Spots: The Evolution of Complexity, NJ, Princeton, 2007]
- Livramento JA. Machado RL., The history of cerebrospinal fluid analysis in Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71 (9-B):647-751
- Mayer H., Zaenker KS., van der Heiden UA., basic mathematical model of the immune response. Chaos 1995; 5:155-161
- Meyer-Rienecker H., Geschichte der Liquordiagnostik. In: Zettl UK et al. Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl. 2005.
- Rapoport Sl., Blood-brain barrier in physiology and medicine. Raven, NY. 1976
- Quentin CD., Reiber H., Fuchs' Heterochromic Cyclitis – rubella virus antibodies and genome in aqueous humor AJO 2004; 138:46-54.
- 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
- Reiber H., Die Entstehung von Form und Krankheit. Selbstorganisation oder genetisches Programm – zwei Paradigmen im Widerstreit. In: Ethik der Biowissenschaften. Hrsg. von Engels, Junker & Weingarten. Berlin, 1998; S. 393-410
- Reiber H., Die Komplexität biologischer Gestalt als zeitunabhängiges Konstrukt im Zustands-Raum. Zum naturwissenschaftlichen Umgang mit Qualitäten. In: Doris Zeilinger (Hg): VorSchein, Jahrbuch der Ernst-Bloch- Assoziation, Antogo Verl. Nürnberg, 2007, S. 39-61
- Reiber H., Von Lichtenbergs „Gespenst“ zur Emergenz der Qualität. Die neurobiologische Hirn-Geist-Diskussion im Licht der Komplexitätswissenschaft. In: Joost, U., und Neumann, A. (Hrsg.): Lichtenberg-Jahrbuch Heidelberg: Universitätsverlag Winter, 2008, S 65-93
- Reiber H., Komplexität und Selbstorganisation stabiler biologischer Gestalt in Epigenese und Evolution – Von der genozentrischen zur phänozentrischen Biologie. In: Kaasch, M., und Kaasch, J. (Hrsg.). Biologie und Gesellschaft. Verhandlungen zur Geschichte und Theorie der Biologie. Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin, 2012a, Bd. 17: 37-80
- Reiber H., Epigenesis and epigenetics – understanding chronic diseases as a selforganizing stable phenotype. Neurol. Psych. Brain Res. 2012b;18: 79-81
- Reiber H., Kruse-Sauter H., Quentin C., Antibody patterns vary arbitrarily between cerebrospinal fluid and aqueous humor of the individual multiple sclerosis patient: Specificity-independent pathological B cell function. J Neuroimmunol. 2015; 278: 247-54
- Reiber H., Knowledge-base for interpretation of Cerebrospinal fluid data patterns – Essentials in Neurology and Psychiatry. Arquivos de Neuropsiquiatria, im Druck. 2016a
- Reiber H., Genetisches Programm und Selbstorganisation stabiler Form. Die zwei Hirnhälften und Jahrtausende Koexistenz kontroverser Sicht der Welt. In: Kaasch, M., und Kaasch, J. (Hrsg.). Verhandlungen zur Geschichte und Theorie der Biologie. Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin, 2016b, Bd. 19: im Druck
- Rose S.P., The making of memory. From molecules to mind. Random House, London 1992 (1st ed.) and Vintage, London 2003 [2nd extended ed.]
- Schönenberg H., Der Liquor Cerebrospinalis im Kindesalter. Thieme, Stuttgart, 1960
- Suckling AJ., Reiber H., Kirby JA. and Rumsby MG. (.), Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis: Immunological and blood-cerebrospinal fluid barrier-dependent changes in the cerebrospinal fluid. J Neuroimmunol. 1983; 4:35-45.
- Turing A.M., The chemical basis of morphogenesis. Phil. Trans. R. Soc. B. 1952; 237, 37-72

Von links: H.-J. Meyer-Rienecker,  
R.M. Schmidt, J. Sayk



# Die Liquorzytologie als Impulsgeber der Liquordiagnostik im Osten Deutschlands nach 1945

35

→ Geschichte | DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Harald Kluge**  
Jena



## **Anlass zur Nachbetrachtung**

Das erste gesamtdeutsche Liquorsymposium nach der deutschen Wiedervereinigung fand am 5.–6. Oktober 1990 in Marburg statt, organisiert von **T.O. Kleine**, der als Leiter des dortigen Referenzlabors die Liquorforschung und -diagnostik in der westdeutschen Gesellschaft für Labormedizin e.V. vertrat, und von **H.-J. Meyer-Rienecker** aus Rostock, der für die Arbeitsgemeinschaft Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie der Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie der ehemaligen DDR verantwortlich zeichnete.

Damit blicken im Jahr 2015 die Mitglieder der zunächst 1991 gebildeten gesamtdeutschen Arbeitsgemeinschaft Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie und der 1996 mit damaligem Sitz in Jena daraus gegründeten Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. (DGLN) auf 25 Jahre der Einleitung dieser „Initialzündung“ zur Gemeinsamkeit west- und ostdeutscher Vertreter der Einrichtungen der Liquorforschung, -diagnostik und Klinischen Neurochemie zurück.

## **Der ostdeutsche Beitrag aus historischer Sicht**

Als Schreiber dieser Zeilen, der ich den Weg der ostdeutschen Arbeitsgemeinschaft und die ersten zwei Jahrzehnte der DGLN miterlebt und aktiv mitzugestalten versucht habe, ist mir im Folgenden allerdings nicht an einer Darstellung lückenloser Zeitabläufe gelegen. Vielmehr versuche ich aufzuzeigen und zu begründen, dass die Entwicklung speziell der Liquorzytologie nach dem zweiten Weltkrieg im ostdeutschen Raum zu einer der prägenden Wurzeln und damit zu einem der Impulsgeber der Entwicklung



der gesamten Liquordiagnostik und -forschung auch im westdeutschen Raum über alle territorialen und politischen Grenzen hinaus wurde.

Wie eigentlich weltweit, stand nach dem zweiten Weltkrieg die Liquorzytologie auch in den Labors der Nervenkliniken der ehemaligen DDR vor einem entscheidenden Dilemma: Vorherige Versuche und Methoden der *Zellanreicherung* aus dieser a priori zell- und eiweißarmen Körperflüssigkeit führten durch zumeist massive Zellschädigungen bis -destruktionen zu keiner diagnostischen Verwertbarkeit (Methoden der Alkohol- oder Ammoniumsulfat-Fällung; selbst niedertourige Zentrifugationen; einfaches „Absetzenlassen“ auf eingetauchten Objektträgern; Zellfangverfahren; etc.). Typische Beispiele hierfür bietet der erste, 1932 von **O. Rehm** erschienene „Zellatlas der Zerebrospinalflüssigkeit“<sup>1</sup>, in dem kaum eine der damals noch handgezeichneten Zellpopulationen morphologisch mit heutigen vergleichbar ist.

Diese gesamte damalige Misere kennzeichnete **A. Bannwarth** 1933 mit folgenden Worten: „Bei einem derartigen Stand der Liquorzellforschung mußte es eigentlich fast aussichtslos erscheinen, ein richtiges Urteil über die tatsächlich

vorliegenden Verhältnisse zu gewinnen.“<sup>2</sup>

Zu den ersten Nachkriegsforschern und damit Pionieren einer heute erfolg-reichen Liquorzytodiagnostik zählte der aus Ostpreußen stammende, aus dem 2. Weltkrieg über das thüringische Städtchen Sömmerda nach Jena zu-rückgekehrte Johannes **Sayk** (1923–2005), der nach dem Medizinstudium an der dortigen Friedrich-Schiller-Universität in der Jenaer Hans-Berger-Klinik für Psychiatrie und Neurologie ab 1953/54 die nach ihm benannte *Zellsedimentationskammer* entwickelte.<sup>3</sup> Dabei nutzte er das von **H. Schönenberg** verwendete Prinzip der „selbsttätigen“ Sedimentation<sup>4</sup>, also einer *Spontansedimentation* der Liquorzellen aus Nativliquor auf Objektträger ohne sedimentationsfördernde Zusätze, aber mit schonendem horizontalem Absaugen der Flüssigkeit. Im damaligen VEB Carl Zeiß Jena patentiert, dort 1956/57 in Nullserie gegangen, löste die **Sayk**-Kammer sehr bald in deutschen und den meisten europäischen Liquorlaboratorien eine Entdeckungswelle zytopathologischer Befunde aus Differentialzellbildern von Liquores bei neurologischen Erkrankungen aus und stellte die Liquorzytodiagnostik damit auf eine qualitativ hochwertige Stufe.



Gegenüber allen früheren Verfahren arbeitete die **Sayk**-Kammer trotz geringerer, aber für eine gesicherte Diagnostik noch ausreichender Zellausbeute so schonend, dass die sedimentierten Zellen ihren äquivalenten Zellpopulationen des Blutausstrichs vergleichbar und damit populationsspezifisch auswertbar waren. Bis die deutlich späteren Entwicklungen der heute in Liquorlaboratorien überwiegend angewandten *Zyto-zentrifugationstechniken* eine vergleichbare Qualität der Differentialzellbilder erreicht hatten (siehe später), wies die Fachliteratur bereits mit Befunden aus dem Sedimentkammerverfahren nach **Sayk** eine Fülle von Publikationen und Fachbuchbeiträgen und ein beträchtliches Erkenntnisspektrum zu differentialdiagnostisch nutzbaren liquorzytologischen Veränderungen bei neurologischen Erkrankungen auf. **Sayk** selbst hatte in Jena bereits so viel diagnostisches Material gesammelt, dass er es schon 1960 in seiner Monographie „Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit“<sup>5</sup> als Vorstufe eines Liquorzellatlases veröffentlichen konnte.

Prognostisch gesehen, wirkte **Sayk** mit seinem Sedimentkammerverfahren als dreifacher Impulsgeber :

1. Er initiierte einen Anstieg der Forschungsaktivitäten zur Liquorzytologie als einer diagnostischen Eckssäule der Liquordiagnostik weit über die Grenzen der damaligen DDR hinaus.
2. Er schuf die Voraussetzungen für den Aufbau von Forschungs- und Ausbildungszentren für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie in Rostock, Halle und Jena.
3. Er setzte mit den drei Zentren einen Startpunkt für die Bildung der Arbeitsgemeinschaft (Sektion) Liquordiagnostik und klinische Neurochemie der Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie der damaligen DDR als Organisationsform vor allem für die Aus- und Weiterbildung von wissenschaftlichem und technischem Personal der Liquorlaboratorien von Nervenkliniken der Universitäten/Medizin. Akademien und Bezirkskrankenhäuser.

Wie sich im weiteren Zeitverlauf diese dreifache Impulsgebung **Sayks** im Detail konkretisiert hat, soll im Folgenden mit wenigen Beispielen untersetzt werden.



### Liquorzytologie als eine Ecksäule der Liquordiagnostik

Die Folge der von **J. Sayk** initiierten weltweiten Zunahme der Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Liquorzytologie äußerte sich nicht nur in einem deutlichen Anstieg relevanter Publikationen und Beiträge in Monographien und Lehrbüchern der Neurologie, sondern in der Erstellung von qualitativ hochwertigen Atlanten der Liquorzytologie als einer wesentlichen Arbeitsgrundlage der Liquorlaboratorien.<sup>6-9b</sup> Dabei ist bemerkenswert, dass die Differentialzellbilder von den Autoren überwiegend nach der **Saykschen** Methode der Spontansedimentation gewonnen wurden.

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass die westdeutschen Atlasautoren (**M. Oehmichen**<sup>7</sup>, **H.W. Kölmel**<sup>8</sup>) im damals noch geteilten Deutschland zumindest Ausbildungs- und Konsultationskontakte zu **J. Sayk**<sup>A</sup> hatten, während einige der ostdeutschen Autoren noch direkte **Sayk**-Schüler waren (**R.M. Schmidt**<sup>6</sup>, **V. Wiczorek**<sup>9a,b</sup>). Die Autoren des jüngsten und wahrscheinlich letzten, von **H. Kluge** und **V. Wiczorek** 2005/2007 federführend in deutsch und englisch herausgegebenen „Atlas der praktischen Liquorzytologie“ mit

zugehörigem Trainingskurs „Praktische Liquorzytologie“<sup>9a,b</sup> hatten den Jenaer **Sayk**-Schüler **V. Wiczorek** (1927–2005) als endgültig urteilsentscheidende Instanz für die Zellbilder, die über vier Jahrzehnte im Jenaer Liquorlabor angefertigt wurden.

### Die drei Zentren der Liquordiagnostik und -forschung im ostdeutschen Raum

Bereits vor seiner Berufung 1961 nach Rostock hatte **J. Sayk** als leitender Oberarzt an der Jenaer Hans-Berger-Klinik aufgrund seines international ständig steigenden Bekanntheitsgrades, seiner bereits zahlreichen direkten Kontakte zu namhaften westdeutschen und europäischen Fachkollegen und vor allem durch seinen halbjährigen Studienaufenthalt 1953 im Hirnforschungsinstitut in Neustadt/Schwarzwald bei Oskar (1870–1959) und Cecile **Vogt** (1875–1962)<sup>B</sup> den Entschluss gefasst, an der Jenaer Klinik eine Abteilung für Liquorforschung und Klinische Neurobiochemie einzurichten und auszubauen. Den Grundstein legte er selbst mit dem noch vor seiner Berufung nach Halle ebenfalls in Jena tätigen und mit der Einführung der Eiweißanalytik des Liquors, besonders mit der Elektrophorese





beschäftigten **R.M. Schmidt** und mit dem besonders an der Liquorzytologie interessierten damaligen Assistenzarzt **V. Wiczorek**. Letzteren setzte er dann als seinen Nachfolger für die Liquorzytologie ein und empfahl den Chemiker und Biochemiker **H. Kluge** nach dessen Promotion am damaligen Institut für Physiologische Chemie als Nachfolger für den klinisch-chemischen Teil der Liquordiagnostik und den noch aufzubauenden klinisch-neurobiochemischen Forschungsbereich.<sup>10</sup> Im kontinuierlichen Entwicklungsgang zum Klinikum-zentralen Funktionsbereich für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (Leiter **H. Kluge**) fixierte **V. Wiczorek** sein Forschungsinteresse vornehmlich auf Fragen zur Liquorzytologie bei primären und metastatischen Hirntumoren, bei zerebralen Blutungen und auf Erkenntnisgewinn zur Herkunft der verschiedenen Liquorzellpopulationen. **H. Kluge** und Mitarbeiter orientierten in der Liquorforschung auf die Nutzung von Liquor/Serum-Quotienten verschiedener, vor allem hochmolekularer Parameter zur Charakterisierung zerebraler Schrankenfunktionssysteme entsprechend ihrer morphologischen Strukturelemente<sup>C</sup>. In der späteren projektgebundenen neurochemischen Grundlagenfor-

schung wurden von **H. Kluge** und Mitarbeiter in Kooperation mit dem Jenaer Institut für Pathophysiologie zerebrale Veränderungen an Metaboliten des Energiestoffwechsels und der Katecholamin-Freisetzung unter Hypoxie/Hypokapnie untersucht.

Das zweite ostdeutsche Zentrum der Liquordiagnostik und -forschung errichtete und entwickelte **R.M. Schmidt** in der Klinik für Psychiatrie und Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle/Saale. Er war 1958 mit dem dorthin berufenen Psychiater **H. Rennert** von Jena aus gewechselt. Als Neurologe galt sein inhaltliches Forschungsinteresse vornehmlich der Multiplen Sklerose und damit verbundenen Liquorfragestellungen<sup>D</sup>. Seine liquorzytologischen Forschungsgebiete waren Applikationen histochemischer Methoden aus der Hämatologie auf Liquorzellen und der Versuch, aus *elektronenmikroskopischen* Untersuchungen von Liquorzellen über deren Morphe Identitäten zu ihrer Herkunft ableiten zu können. Die für die Elektronenmikroskopie fixierten Liquorzellen gewann er aus Sedimenten mit der **Sayk**-Kammer. Da sich aus diesen Studien weitgehende morphologische Übereinstimmungen

zwischen normalen Blutzell- und relevanten Liquorzellpopulationen zeigten, erbrachten sie sowohl einen Herkunftsnachweis für letztere, als auch einen elektronen-optischen Qualitätsnachweis für das **Sayk'sche** Sedimentationsverfahren.

**R.M. Schmidt** gab 1968 eine bis dahin umfassendste zweibändige deutschsprachige Monographie über das damalige inhaltliche und methodische Wissen um den Liquor cerebrospinalis heraus.<sup>11</sup> Die Herausgabe seines vorzüglichen Zellatlasses wurde bereits erwähnt.<sup>6</sup>

Das dritte und umfassendste ostdeutsche Zentrum der Liquordiagnostik und -forschung errichtete **J. Sayk** nach seiner Berufung 1961 in der Nervenlinik der Universität Rostock. Seine zytologischen Programme setzte er mit **R. Olischer** (1925–2006) fort, die sehr bald in der Entwicklung *zytochemischer* Methoden für die Liquorzytologie herausragende Erkenntnisse erreichte. Bereits in ihrer Habilitationsschrift 1969 konnte sie bedeutende Ergebnisse vorweisen.<sup>12</sup> Eine Fülle weiterer Publikationen und Buchbeiträge folgte. Besondere Entwicklungsarbeiten leistete sie für zytochemische Nachweismethoden zu Enzymaktivitäten in Liquorzellpopulationen (proteolytische Enzyme, Phosphatasen). **J. Sayk** beauftragte für den Aufbau und die Entwicklung der Immunbiologie des Liquor cerebrospinalis in seiner Klinik **H.-J. Meyer-Rienecker** (1930–2014). Auch dieser legte bereits 1969 in seiner Habilitationsschrift bemerkenswerte Resultate zu dieser Thematik bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems vor.<sup>13</sup> Im Team mit den in den 1970er Jahren hinzugekommenen **R. Lehmitz** und **E. Mix** wurden weitere Erkenntnisse

zur zellulären Immunität (lymphozytäre Antigen-Reaktivität etc.) und zu Nachweis und Wertigkeit von Interleukinen und Zytokinen erzielt. Die Gruppe war zunehmend auf Untersuchungen von humoralen und zellulären Immunreaktionen bei entzündlichen Erkrankungen im Nervensystem spezialisiert.

Anfangs **R. Olischer**, später vor allem **R. Lehmitz** waren es, die mit **J. Sayk** an der Verbesserung der Sedimentkammer arbeiteten. Ein erster Folgeschritt wurde mit der „Sorptionskammer“ erreicht, deren Veröffentlichung 1979 erfolgte.<sup>14</sup> Aus Material- und Herstellungsgründen konnte sie für die breite Anwendung im Routinelabor nicht eingeführt werden. Da sich zwischenzeitlich im westdeutschen Raum mehr und mehr die Zytozentrifugationsmethode unter Zusatz stabilisierender Kulturmedien durchsetzte (1984 **U. Wurster**<sup>15</sup> und andere), führten nunmehr auch **R. Lehmitz** und **H.-J. Meyer-Rienecker** in Rostock und **T.O. Kleine** in Marburg ab 1990 gemeinsam erfolgreiche Untersuchungen auf der Basis der Kombination einer modifizierten **Sayk'schen** Kammervariante mit schonender Zytozentrifugation durch.<sup>16,17</sup> Den Grundstein hierzu hatte die Zentrifugenfirma HETTICH auf dem einleitend genannten ersten gesamtdeutschen Liquorsymposium 1990 in Marburg mit dem Angebot ihrer Zytozentrifuge gelegt, der praktisch schon das Kombinationsprinzip zugrunde lag<sup>F</sup>. Schließlich, mit der Zytozentrifuge *Universal 32* und der zur **Sayk'schen** Sedimentkammer adäquat aufgebauten *Zyto-Kammer 1664* (Sedimentfläche 60 mm<sup>2</sup>) der Firma HETTICH modifizierten **H. Kluge** und **M. Roskos** 2002 das Sedimentationsverfahren von **R. Lehmitz**,



**H.-J. Meyer-Rienecker** und **T.O. Kleine** nochmals in einem Einschnittverfahren für Liquor und andere Punktate (in <sup>a,b</sup>).

### **Organisation der Aus- und Weiterbildung in Liquordiagnostik im Osten Deutschlands**

Aus der Initialwirkung **J. Sayks** auf die Bildung der drei oben genannten Zentren der Liquordiagnostik und -forschung resultierten auch die entscheidenden Impulse für die Entwicklung gesellschaftlich notwendiger Organisationsstrukturen von Lehre, Forschung und Aus- und Weiterbildung dieser Gebiete in der ehemaligen DDR. Nach **J. Sayks** Angaben begann diese Entwicklung mit einem Vorschlag vom Berliner Psychiater Prof. **Leonhard**, dem damaligen Vorsitzenden der Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie der ehemaligen DDR, zur Förderung der bisher mangelhaften Weiterentwicklung und Spezialisierung der beiden großen Fachgebiete Psychiatrie und Neurologie die Gründung spezieller Sektionen und Arbeitsgemeinschaften vorzunehmen.

**J. Sayk** wurde mit der Bildung und Leitung einer „Sektion Liquordiagnostik und -forschung“, sowie mit der Organisation entsprechender Tagungen, Symposien und Kolloquien beauftragt. Er nahm diesen Auftrag an und organisierte vom 7.–9.8.1964 in Rostock ein erstes Symposium mit den Themenkomplexen Zytologie, Zytochemie, Eiweißforschung und Enzymdiagnostik des Liquor cerebrospinalis, an dem erstaunlicherweise die Teilnahme einer Vielzahl von Forschern der Bundesrepublik Deutschland und des westlichen und östlichen Auslands behördlicherseits genehmigt wurde. Den großen, auch vom Ministerium für Gesundheitswesen

der damaligen DDR anerkannten Erfolg würdigte mit lobenden Worten der Belgier **A. Lowenthal** als Gründer der bereits erwähnten CSF Research Group of the World Federation of Neurology<sup>F</sup>.

Unter dem nachfolgend konkretisierten Namen *Sektion Klinische Neurochemie und Liquorforschung* der Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie der ehemaligen DDR mit alternierend wechselnden Vorstandsmitgliedern aus den Zentren Rostock, Halle und Jena wurden in der Folgezeit in diesen Orten kontinuierlich weitere Symposien und vor allem Arbeitstagungen durchgeführt. Daraus wurde sehr bald eine überregionale Aus- und Weiterbildung von ärztlichen und naturwissenschaftlichen Leitern sowie von medizinisch-technischem Personal der ostdeutschen Liquorlaboratorien initiiert, die sich zu der „Arbeitsgemeinschaft (AG) Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie“ zusammenschlossen und kontinuierlich tagten.

Als herausragendes Beispiel und ständiges Zentrum der Arbeit dieser AG verdienen die von **E. Linke** unter Mitwirkung von **V. Wiczorek** seit 1983 in dem Jena benachbarten Fachkrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie Stadtroda durchgeführten „Stadtrodaer Seminare für Liquordiagnostik“ besondere Erwähnung. Mit seinen Kooperationspartnern **K. Zimmermann** (Arnsdorf/Dresden), **H. Krause** (Berlin) und **V. Wiczorek/H. Kluge** (Jena) organisierte **E. Linke** eine jährliche Aus- und Weiterbildungsveranstaltung zunächst für die praktische, in der Routinediagnostik notwendige Liquorzytologie mit einem gemeinsamen liquorzytologischen Zuordnungstraining für alle Teilnehmer. Bald jedoch wurde sie um Vortragsprogramme und

Gedankenaustausch zu weiteren Themen der Liquordiagnostik und relevanter methodischer Fragen erweitert. Diese als weithin hervorragend eingeschätzte Veranstaltungsreihe führte bereits in der ehemaligen DDR zur Standardisierung der Liquorzytodiagnostik. Sie wurde nach der Wiedervereinigung nahtlos in die Veranstaltungsreihen der DGLN übernommen und fand ab 1991 auf der Basis eines von Experten beider Seiten erarbeiteten „Konsensschemas“ des Liquorzytogramms in bundesweiten „Ringversuchen vor Ort“ innerhalb des Ringversuchsspektrums von INSTAND ihre Fortsetzung.

Sicher ließe sich zur Geschichte der Liquordiagnostik und -forschung in der ehemaligen DDR noch eine Menge sagen. Lassen wir es aber mit einem abschließenden Statement gut sein: Die drei Zentren und in der Folge alle Liquorlaboratorien mussten natürlich mit systembedingten Einschränkungen und Mängeln bei labortechnischen Ausrüstungen und qualitativ hochwertigen Importchemikalien fertig werden. Sie reagierten auf diesen Zustand allerdings nicht mit Jammern oder gar Unterlassungen, sondern kompensierten ihn für relevante Fragestellungen durch kollektive Hilfe und vor allem durch organisierte Applikationsforschung an verfügbaren, durchaus qualitativ hochwertigen Geräten landeseigener Produktion. Da durch Letztere vor allem die mit damaligen Automaten der Blut-/Serum-Analytik noch nicht erfassbaren, in besonders niedrigen Konzentrationen vorliegenden Liquorparameter sicher bestimmbar waren, konnte zumindest die Routinediagnostik des Liquors im Osten Deutschlands im Jahre 1990 ein vergleichbares Parameterspektrum mit dem

des Westens vorweisen. Das für die Routinediagnostik notwendige Chemikalienspektrum konnte, wenn auch oft mit Umwegen, ebenfalls erworben werden. Beide Seiten bewegten sich 1990 damit als äquivalente „Vereinigungspartner“ aufeinander zu und können sich demnach 25 Jahre später über eine gelungene gemeinsame *Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie* freuen. Gratulation und weiterhin Erfolg.

- A H.W. KÖLMEL betonte dies anlässlich der Feierlichkeiten zum 80. Geburtstag von J. SAYK. Für seinen Atlas hatte SAYK ein Geleitwort geschrieben.
- B Beide VOGTs hatten um die Wende zum 20. Jahrhundert in Jena studiert und enge Kontakte zu dem damaligen Direktor der Nervenklinik, Otto BINSWANGER, aufgebaut. Beide waren seit 1955 Ehrendoktoren der Jenaer Friedrich-Schiller-Universität.
- C Zu dieser Thematik wurden auf der **Conference on Progress in CSF Research of the CSF Research Group of World Federation of Neurology** 1984 in Rostock (Chairman J. SAYK) die ersten direkten Kontakte zur Göttinger Gruppe um K. FELGENHAUER und H. REIBER geknüpft.
- D Aus persönlicher Mitteilung an mich in Vorbereitung dieses Artikels: Auch heute ist der nunmehr 88-Jährige mit dieser Thematik noch aktiv verbunden.
- E Auch hier hatte der bereits emeritierte J. SAYK versucht, ratgebend einzuwirken.
- F SAYK war Mitbegründer und Leitungsmitglied dieser CSF Research Group und organisierte 1984 die bereits genannte **Conference on Progress in CSF Research** in Rostock mit ebenfalls großer internationaler Beteiligung.

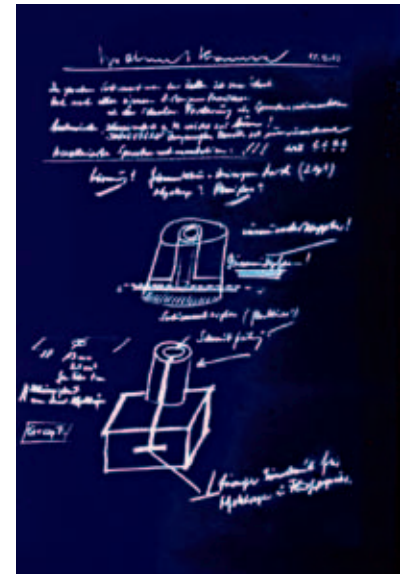
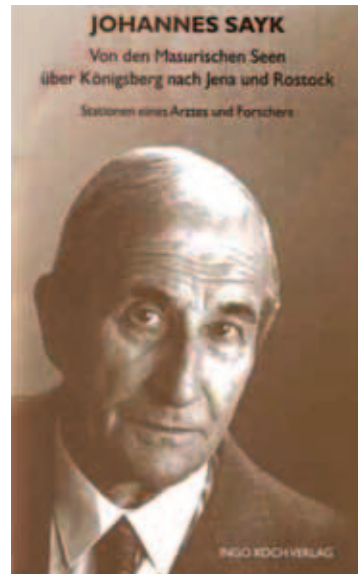
Literatur:

- <sup>1</sup> Rehm, O.: Atlas der Zerebrospinalflüssigkeit. Gustav Fischer, Jena 1932.
- <sup>2</sup> Bannwarth, A.: Die Zellen der Cerebrospinalflüssigkeit. Arch. F. Psychiatr. 100 (1933) 533-573.
- <sup>3</sup> Sayk, J.: Ergebnisse neuer liquor-zytologischer Untersuchungen mit der Sedimentierkammerverfahren. Ärztl. Wschr. 9 (1954) 1042-1046.
- <sup>4</sup> Schönenberg, H.: Eine einfache Methode zur Herstellung gut differenzierbarer Liquorzellpräparate. Dtsch. med. Wschr. 74 (1949) 881 f.
- <sup>5</sup> Sayk, J.: Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Gustav Fischer, Jena 1960.
- <sup>6</sup> Schmidt, R.M.: Atlas der Liquorzytologie. Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1972.
- <sup>7</sup> Oehmichen, M.: Cerebrospinal fluid cytology. An introduction and atlas. Thieme, Stuttgart 1976.
- <sup>8</sup> Kölmel, H.W.: Atlas of cerebrospinal fluid cells. Springer, Berlin 1978.
- <sup>9</sup> a) Kluge, H., V. Wiczorek, E. Linke, K. Zimmermann, O. Witte: Atlas der praktischen Liquorzytologie. Dazu interaktiver Trainingskurs " b) Kluge, H., V. Wiczorek, E. Linke, K. Zimmermann, S. Isenmann, O.W. Witte: Atlas of CSF Cytology. With an Interactive Training Course [CD-ROM]. Thieme, Stuttgart New York 2007.
- <sup>10</sup> Sayk, J.: Von den Masurischen Seen über Königsberg nach Jena und Rostock. 3. Aufl., Ingo Koch Verlag, Rostock 2003, S. 294.
- <sup>11</sup> Schmidt, R.M.: Der Liquor cerebrospinalis. 2 Bände. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1968.
- <sup>12</sup> Olischer, R.: Die Zellreaktionen des Liquor cerebrospinalis – Ergebnisse liquorzytologischer Untersuchungen in der Klinik entzündlicher und Tumorerkrankungen des Nervensystems. Habilitationsschrift, Rostock 1969.
- <sup>13</sup> Meyer-Rienecker, H.-J.: Ergebnisse der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis zur Immunbiologie entzündlicher Erkrankungen des Nervensystems. Habilitationsschrift, Rostock 1969.
- <sup>14</sup> Sayk, J., R. Lehmitz: Die Sorptionskammer. Eine neue Methode der spontanen Zellsedimentation. Dtsch Gesundheitswes.34 (1979) 2561-2565
- <sup>15</sup> Wurster, U., Stark E, Engelhardt P: Liquorzytologie nach kombinierter Zentrifugation und Zytozentrifugation im Vergleich zu Sedimentation und Membranfiltration. Ärztl. Lab.30(1984) 184-188
- <sup>16</sup> Lehmitz, R., Kleine TO, Meyer-Rienecker HJ: Vergleichende liquorzytologische Untersuchungen mit der Hettich Zentrifuge und der Sedimentierkammer nach Sayk. Rostock. Med.Beitr. H1 (1993) 29-36
- <sup>17</sup> Lehmitz R., Kleine TO. Liquorzytologie: Ausbeute, Verteilung und Darstellung von Leukozyten bei drei Sedimentationsverfahren im Vergleich zu drei Zytozentrifugen-Modifikationen. Lab Med 18 (1994) 91-99



Heinrich Irenäus Quincke

[https://de.wikipedia.org/wiki/Heinrich\\_Irenaeus\\_Quincke](https://de.wikipedia.org/wiki/Heinrich_Irenaeus_Quincke)



# Die Liquorzytologie: von Quincke bis Sayk

**Hilmar Prange**  
Göttingen



## **Lumbalpunktion und erste Versuche der zytologischen Diagnostik**

Es dauerte mehr als ein halbes Jahrhundert nach der ersten Nervenwasserentnahme von Heinrich Irenäus Quincke bis wirklich verwertbare Kenntnisse zur Liquorzytologie erlangt werden konnten. Quincke führte 1891 die lumbale Liquorentnahme für diagnostische und therapeutische Zwecke durch, nachdem er sich zuvor tierexperimentell mit der Physiologie der Zerebrospinalflüssigkeit beschäftigt hatte. Ihn trieb die Frage der Behandlung des kindlichen Hydrozephalus um. Er ermittelte schließlich regelhaft den Liquordruck vor und nach der Punktion, bestimmte den Protein- und Zuckergehalt und beschrieb die Zytologie bei purulenter Meningitis (Hiller 1970). Um 1904 versuchten Sicard, Ravaut und Widal durch Zentrifugieren Liquorzellen zu gewinnen – ein nur scheinbar erfolgreiches Unterfangen; denn im selben Jahr beklagte Nissl den „jammervollen Zustand der Zyl-diagnostik durch Zentrifugieren, Ausstreichen und Lufttrocknen“ (Schmidt 1975). Manche Ideen versuchte man in den folgenden Jahrzehnten umzusetzen: Alzheimer (1907) meinte durch Fällung mit absoluten Alkohol und Einbettung des Sedimentes in Zelloidin, Ostertag (1932) durch Fällung mit Ammoniumsulfat und schließlich Röder und Rehm (1931) durch Stabilisierung mit Hühnereiweiß voranzukommen. Bannwarth resümierte 1933 „Bei einem derartigen Stand der Liquorzellforschung musste es eigentlich fast aussichtslos erscheinen, ein richtiges Urteil über die tatsächlich vorliegenden Verhältnisse zu gewinnen“ (Sayk 1998). Es war somit nicht zu vermeiden, dass immer wieder Fehlinterpretationen der Liquorbefunde auftraten. Ernst Trömner, der damals in Hamburg eine neue Variante des Reflexham-

mers eingeführt hatte, berichtete 1923 über eine Sedimentierkammer, von der heute nichts mehr bekannt ist. Eine Spontansedimentation der Liquorzellen beschrieb dann auch Schöenberg (1949): In einem Reagenzglas, in den sich ein längstgeteilter Objekträger befand, ließ er 6–8 ml Liquor über sechs Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Gute Ergebnisse erzielte man aber nur bei ausgeprägten Pleozytosen. Das lange Stehenlassen führte zu Zellschädigungen (Schmidt 1986).

### Entwicklung der Sedimentationskammer

Der damals 30jährige Johannes Sayk, Assistenzarzt in der Universitätsnervenklinik Jena, wurde 1953 durchaus brüsk von seinem Klinikchef Rudolf Lemke zur Verbesserung der diagnostischen Liquorzytologie aufgefordert. Anlass hierfür war der Tod eines 42jährigen Waldarbeiters an den Folgen eines nicht erkannten Hirnabszesses. Der Liquorbefund, insbesondere die spärliche Zellausbeute, waren falsch – nämlich im Sinne eines Hirntumors – gedeutet worden. Die zerebrale Bildgebung stand mit Pneumenzephalogramm und perkutaner Karotisangiographie noch an ihren Anfängen. Sayk wollte eigentlich Neurochirurg werden und musste seine dafür obligatorische Ausbildung in der Neurologie ableisten. Er war aber damals bei den Kollegen schon für seinen Ideenreichtum bei Laborfragen bekannt. Ihm wurde der erfahrene Cheflaborant der Jenaer Nervenklinik, Wilhelm Keuscher, der seinerzeit Hans Berger bei der Entwicklung der Elektroenzephalographie unterstützt hatte, zur Seite gestellt. Man kam nunmehr auf die Idee, ein kurzes, gereinigtes Bleirohr auf einen Objekträger zu stellen. Zwischen Bleirohr und Objekt-

Johannes Sayk: Ergebnisse neuer liquorcytologischer Untersuchungen mit dem Sedimentkammerverfahren. In: Ärztliche Wochenschrift, Nr. 9, 1954, S. 1042–1046.

Sedimentkammer nach Sayk



träger befand sich ein Fließpapierstreifen mit rundem, ausgestanztem Loch in der Mitte. Das Bleirohr stand auf dem Rand des Fließpapierloches. In das Rohr wurde 1 ml Liquor mit 2 Zellen/ $\mu$ l eingebracht. Nach einer nicht bekannten Zeitdauer („abends“) fanden sich 980 Zellen auf dem Objektträger, die gefärbt werden konnten. Zuvor hatte Sayk in der häuslichen Küche einen ähnlichen Versuch mit geschroteten Reiskörnern unternommen. Probleme ergaben sich in der Folgezeit mit der Befestigung von Bleirohr und Objektträger. Eine metallische Kapsel führte oft zum Brechen des Objektträgers. Nach dem Sayk und Keuscher das Kollegium von der Funktionsfähigkeit ihrer Apparatur überzeugt hatten, wurde ein Forschungsauftrag mit ministerieller Unterstützung erteilt. Das Bleirohr wurde durch Jenaer Glas ersetzt und für die Halterung Hartgummi verwendet. Ein unterer Gummi hielt den Objektträger; der obere Gummi mit einer röhrenförmigen Rundbohrung verhinderte das Verutschen des 12 cm weiten Röhrchens. Die Schnelligkeit der Sedimentation konnte durch Druck auf das Filterpapier beeinflusst werden. Dieser Kunstgriff war nötig, weil gerade bei zell- und eiweißarmen Liquor der Abstrom in das Filterpapier zu schnell verlief und die Zellverluste bis auf 70 % anstiegen. In das Filterpapier drangen vor allem die kleineren Lymphozyten ein, sodass die quantitative Zelldifferenzierung verzerrt war. Später befeuchtete man das Filterpapier mit physiologischer Kochsalzlösung vor der Untersuchung und reduzierte dadurch den Zellverlust bis auf nur etwa 30 %. Das Glasröhrchen wurde konisch nach oben etwas verengt. In der Folgezeit galt es die neue Methode zur universellen klinischen Anwendbarkeit weiter zu entwickeln. Zu-

erst waren methodologische Unklarheiten zu beseitigen, beispielsweise der auszuübende Druck auf das Fließpapier. Für letzteren fand man einen optimalen Mittelwert von 3000 p. Stabilere Objektträger aus Plexiglas wurden vom Zeiss-Mikrolaboratorium geliefert. Eine Evaluierung der neuen Methode war schwierig, weil es keinen Goldstandard gab. Zum Vergleich musste man zellreichere ( $> 200$  c/ $\mu$ l) und proteinreichere Liquor-Proben, geeignet für Ausstrichpräparate verwenden. Die Überlebensdauer der Liquorzellen war zu untersuchen. Sie liegt bei Zimmertemperatur etwa bei 60 Minuten, allerdings für die einzelnen Zellarten unterschiedlich und kann bei Kühlschranktemperatur um  $4^{\circ}$  C auf 12–16 Stunden verlängert werden. Ähnlich wie bei Blut-Ausstrichen erwies sich die May-Grünwald-Giemsa-Färbung als günstig. Die nächste Entwicklungsstufe war Liquorausstriche sammeln, nach klinischen Diagnosen ordnen und deskriptive Statistik durchzuführen. Dies war letztlich Sayks Habilitationsthema; das Verfahren wurde 1956 erfolgreich abgeschlossen. Die Sedimentationskammer wurde über die Firma Carl Zeiss Jena patentiert. Im Jahre 1960 veröffentlichte Sayk das Buch „Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit“, welches zu einem Standardwerk und auch ins Englische übersetzt wurde. Damit setzte sich die Sayksche Sedimentationskammer Zug um Zug auch außerhalb des deutschsprachigen Raums durch. Sayk wurde in verschiedenste Länder zur Erläuterung des Verfahrens eingeladen. Im Jahre 1961 erhielt er den Lehrstuhl für Neurologie in Rostock. Dort wurde die Liquorzytologie von Rose-Marie Olscher weiter vorangetrieben. Die Zahl der Publikationen zu diesem Thema erreicht einen dreistelligen Bereich.



### **Andere Verfahren**

Andere Autoren haben sich etwas später auch an Sedimentier-Techniken versucht: Eneström verwandte ein Saugdrucksystem, bei dem der Liquor nach oben abgesogen wurde. Der morphologische Zustand der Zellen wäre gut und der Zellverlust nur 10–20% gewesen. Diese Methode hat sich jedoch ebenso wenig durchgesetzt wie das Zellfangverfahren von Simon und Schröder (1963). Hierbei werden die Zellen in einem künstlichen Fibrinnetz gefangen, zwischen zwei Objektträgern ausgepresst, luftgetrocknet und dann gefärbt. Es werden zwar fast alle Zellen erfasst. Sie sind aber morphologisch verändert und schlecht photographisch darzustellen. Das 1956 von Seal entwickelte Filtrierverfahren, bei dem der Liquor durch ein Membranfilter gepresst wird, auf dem die Zellen zurückbleiben war für die üblichen Färbetechniken ungeeignet.

Als wirkliche Alternative zur Sedimentationskammer wurde Anfang der 70er Jahre die von der Firma Shandon konstruierte Zytozentrifuge eingeführt. Hiermit lassen sich 12 Präparate innerhalb von 10 Minuten herstellen (Schmidt 1987). In einen Zylinder werden mindestens 200 µl Liquor eingefüllt. Der Liquor wird ebenfalls mit Filterpapier abgesaugt und steht für weitere Untersuchungen wie bei der Saykschen Kammer nicht mehr zur Verfügung. Die Umdrehungszahl sollte bei 800–1200/min liegen.

Die Vorteile der heute in Deutschland überwiegend verwendeten Zytozentrifuge sind:  
Praktikable und standardisierbare Anwendung, gute Zellausbeute und Bedarf an geringen Liquormengen.

Ein Nachteil ist die veränderte Zellmorphologie, welche v. a. bei den Lymphozyten zu einem vergrößerten Plasmasaum und deutlicher hervortretenden Nucleoli führt. Demgegenüber steht bei der Sedimentationskammer größerer Liquorbedarf, Zellverlust (30–50%) und fehlende Verwertbarkeit des ins Filterpapier abgeflossenen Liquors. Die Zellmorphologie ist optimal erhalten und gut für Färbetechniken geeignet (Stoch-Hagenlocher 2006).

In seinem Bemühen, die Sedimentationskammer zu optimieren, entwickelte Sayk zusammen mit Lehmitz in Rostock 1979 die Sorptionskammer, bei der saugfähiges keramisches Material verwendet wird. Die Zellen sedimentieren spontan entsprechend der Schwerkraft wobei die Flüssigkeit von der Kammerwand aufgesaugt wird. Der Zellverlust sollte auf 10% sinken und die Prozessdauer auf 30 Minuten (Sayk 1998). Nach Sayks Vorstellung wäre dieses Verfahren mit einer Zentrifugation zu kombinieren, um Probenmenge und Bearbeitungsdauer weiter zu verkürzen.

### **Gesundheitspolitische Aspekte**

In den 50er Jahren spielte die Medizinische Fakultät der Universität Jena eine hervorragende Rolle im deutschsprachigen Bereich. Ein Faktor hierfür war gewiss die Nähe zur Optik- und Glasindustrie. Die Tradition der Universitätsnervenklinik Jena begründete sich auf Namen wie Otto Binswanger und Hans Berger. Schüler von Rudolf Lemke (Klinikdirektor bis 1957) besetzten mehrere Lehrstühle und Chefarztpositionen in der DDR. Damit wurde die Liquorzytologie auch in anderen neurologischen Kliniken schwerpunktmäßig wei-



tergeführt, beispielsweise von Rudolf Manfred Schmidt in Halle, Valentin Wiczorek in Jena und Rose-Marie Olischer in Rostock und Ernst Linke in Stadtroda. In der Bundesrepublik war die Liquorzytologie auf wenige Zentren begrenzt, Namen wie Oehmichen (Marburg), Engelhard (Hannover) oder Kölmel (Berlin) sind hier zu nennen.

Als der Autor dieses Beitrages im Frühjahr 1975 (mit 5jähriger Erfahrung in den Nervenkliniken Rostock und Stralsund) als Hospitant an die Neurologische Universitätsklinik Freiburg kam, erlebte er in einer Fallkonferenz, dass über das diagnostische Vorgehen bei einer Patientin mit angenommener Multipler Sklerose diskutiert wurde. Man erwog unter anderem die verschiedenen Möglichkeiten der evozierten Potentiale. Ein Computer-Tomograph war seinerzeit nur in Zürich verfügbar. Unsere Frage nach dem Befund der Liquorzytologie stieß bei dem Kollegium auf völliges Unverständnis. Nach Ende der Veranstaltung wurde der Autor dieses Beitrages von einigen jüngeren Kollegen gebeten, seinen Einwurf genauer zu erklären. Dies als typisches Beispiel dafür, dass sich das diagnostische Verfahren der Liquorzytologie vielerorts noch nicht etabliert hatte – und dabei blieb es, weil in den folgenden Jahren die neuen Verfahren der Bildmorphologie, insbesondere die Computer-Tomographie aufkamen. Natürlich benötigte man jetzt nicht mehr das Liquorzellbild für die Diagnostik eines Hirnabszesses.

Dies verhielt sich in der DDR anders. Computer-Tomographen wurden erst nach 1980, an vielen Standorten erst nach 1989, aufgestellt – die ersten CT-Geräte befanden sich im Regierungskrankenhaus Berlin Buch

und im Armee-Krankenhaus Bad Saarow. Die Wartezeiten waren unerträglich lang, sofern keine besonderen Bevorzugungen bestanden. Deshalb blieb die Liquorzytologie bis in die neunziger Jahre im breiten Maße in der klinischen Routine präsent. Die Einführung der Magnetresonanztomographie machte die Liquorzytologie auch für Hirntumordiagnostik weitgehend entbehrlich.

#### Literatur:

- Hiller F: Heinrich Quincke (1842 – 1922). In: The Founders of Neurology (Haymaker W, Schiller F, Hrsg.) Charles C Thomas Publisher, Springfield 1970, S 499- 503  
<http://www.berlin-buch-gesundheitsregion.de/html/gesundheits3.html>: Zur Geschichte der einzelnen ÖB/MB des Klinikums
- Kluge H, Wiczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte OW: Atlas der praktischen Liquorzytologie. Thiemeverlag Stuttgart 2006
- Lemke R (Begründer), Rennert H: Neurologie und Psychiatrie – Ein Lehrbuch für Studium und Praxis. Barth Verlag Leipzig 1974
- Sayk J: Von den Masurischen Seen über Königsberg nach Jena und Rostock. Stationen eines Arztes und Forschers. Altstadt Verlag Rostock 1998
- Stoch-Hagenlocher B: Zelldiagnostik. In: Neurologische Labordiagnostik (Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, Hrsg.) Thieme Verlag Stuttgart 2006; S 35
- Schmidt RM: Atlas der Liquorzytologie. Barth Verlag Leipzig 1978
- Schmidt RM: Der Liquor cerebrospinalis. Thieme Verlag Leipzig 1987

# Begegnung mit Johannes Sayk

**Hans Wolfgang Kölmel**  
Erfurt



Es war in Heidelberg und im Jahre 1970. Und ich arbeitete erst wenige Monate als taufischer Assistenzarzt an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums, als mir klar wurde, dass ich hier nur über meinen Ein-Jahresvertrag hinauskomme, wenn ich irgendetwas „wissenschaftlich“ anpacke. Irgendetwas. Aber was? Was hieß „wissenschaftlich“. Ich hatte keine Ahnung.

Ich war also auf der Suche nach einem Gebiet, das niemand schon besetzt hatte, und das möglichst niemanden interessierte.

Bei meinem Streifzug durch die Klinik stieß ich auf eine grauhaarige Laborassistentin, die in einem bis zur Decke gefliesten ehemaligen, vielleicht 9qm großen Badezimmer der Klinik, seit undefinierbarer Zeit, wie mir auf Nachfrage berichtetet wurde, im schwachen Oberlicht zweier matter Fenster ihr Leben fristete und mit der Untersuchung von Liquor beschäftigt war. Nonne-Apelt, Mastixkurven und andere Untersuchungen, deren Befunde in ihrer Tragweite nicht einfach zu entziffern waren. Sie dauerte mich. Mein Blick fiel auf ein kleines schwarzes Mikroskop, mit dem sie die Zellen zählte und nach Zentrifugieren diese Zellen differenzierte. Wie sie es schaffte, diesen oder jenen dunkelblauen Krümel unter dem Mikroskop als Lymphozyten oder Granulozyten zu identifizieren, war mir ein Rätsel. Und so war mein Ehrgeiz geweckt, das müsste besser zu machen sein.

In der beeindruckenden Bibliothek des Hauses stieß ich auf das Buch eines Herrn Rehm, der in früheren Jahren Liquorzellbilder sorgfältig und vielleicht etwas idealisierend gezeichnet hatte. Ich stieß aber auch auf ein orange eingebundenes Buch fast aktuellen Erscheinungsdatums, das ein Herr Sayk verfasste hatte und in dem lang und breit erklärt wurde, dass er mein

Problem mit den Zellen sehr wohl kenne, aber wisse, wie man es lösen könne. Jetzt hatte ich Feuer gefangen. Da ein Brief an die im Buch genannte Herstellerfirma einer sog. Sedimentierkammer nicht beantwortet wurde, bat ich, ungeduldig geworden, einen Techniker des Klinikums, mir doch ein nach dem gleichen Prinzip und nach meinen Vorstellungen funktionierendes Gerät herzustellen. Er tat es, ich besorgte Fließpapier und die passende Stanze für den Zylinderausschnitt und schon nach wenigen Tagen kam ich aus dem Staunen nicht mehr heraus, was sich jetzt unter dem Mikroskop und auf dem Objektträger alles tummelte. In einem Schnellkurs übte ich mich im Befunden von Blutaussstrichen, auch von Exsudaten aus Pleura oder Aszites und fand glücklicherweise im Klinikum begabte Lehrer, die mir behilflich waren. Die zunehmend differenzierten und erstmals klinisch verwertbaren Zellbefunde, die nun aus dem hauseigenen Liquorlabor kamen, erregten die Aufmerksamkeit der Oberen. Man entschied sich, auf das bisher übliche Versenden von Liquor in das Institut für Neuropathologie zu verzichten, und stellte sich bald voll auf meine zytologischen Befunde ein. Die Verlängerung des Vertrages um ein weiteres Jahr war gesichert. Als ich vom Chef, Prof. Gänshirt, auch noch gefragt wurde, „brauchen Sie denn noch was?“, da war die Antwort eindeutig: „Ja schon, nämlich endlich ein gescheites Mikroskop und wenn es geht, mit der Möglichkeit der Fotografie, so wie es die Neuropathologen haben“.

Es vergingen wenige Monate und dieses wunderbare Mikroskop der Firma Leitz mit ausgezeichneten Objektiven und mit aufgesetzter, automatischer Kamera stand im Labor, das jetzt auch noch in einen größeren, helleren, frisch renovierten Raum umziehen durfte. Es sollte eine Zeit beginnen, in der ich täglich drei und mehr Stunden in das Mikroskop starrte und aus dem Staunen nicht mehr herauskam. Innerhalb von etwa zwei Jahren hatte ich tausende von Zellbildern fotografisch dokumentiert, von denen ich überzeugt war, dass

---

→ Geschichte | DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

sie sich sehen lassen können. „Sie müssen daraus ein Buch machen, so etwas wie einen Zellatlas. Da gibt es doch nichts Vergleichbares“, hieß es.

Inzwischen nach Berlin an die Klinik für Neurologie des Westendklinikums der Freien Universität umgesiedelt, besorgten mir mein Förderer Prof. Janz ein noch besseres Mikroskop. Und ich stellte Liquorzellbilder am laufenden Band her, korrigierte in Anlehnung an die Hämatologie bisher gebräuchliche Bezeichnungen von Liquorzellen. Unter Zweifeln und Hoffen entstand nach Auswahl tausender Zellbilder die Montage eines Zellatlas. Gleichzeitig empfand ich das übermütig, ja dreist, denn ich hielt es für das absolute Privileg allein dieses mir unbekanntem Herrn Sayk, ein solches Werk zu schaffen. Nun war aber auch ein Verlag gefunden, der das Buch herstellen wollte, die Aktion war nicht mehr zu bremsen.

In dieser Situation riet mir mein Chef, Herrn Sayk zu besuchen, der wohne doch nicht weit von hier in Rostock. Es könne ja sein, dass er sogar seinen Segen dazu gäbe. So schickte ich eine Sammlung von Dubletten an einen Prof. Johannes Sayk, der den Lehrstuhl für Neurologie an der Universität Rostock innehatte und fragte in einem Brief vorsichtig an, ob ich ihn denn auch mal besuchen dürfe. Nach zwei Monaten kam ein freundli-

cher Brief zurück, in dem schon die Einreisebewilligung und die genaue Beschreibung, wie ich zu seiner Klinik und seiner Wohnung gelangen könne, enthalten waren. Die Einreise in oder Durchreise durch die DDR war für uns Westdeutsche und noch schlimmer für jene wie mich, die in Berlin-West oder Westberlin wohnten, jedes Mal eine erniedrigende, mehr oder weniger mit Angst besetzte Tortur. Umso mehr war ich erstaunt, als ich am Grenzübergang Staaken nach Vorzeigen meiner Papiere freundlichst, so als ob man mich schon erwartet hätte, und ohne Durchsuchen meines roten Golf durchgewinkt wurde. Nach den Erklärungen von Prof. Sayk war die etwas außerhalb von Rostock, von Wald umgebene Klinik schnell gefunden. Der Professor wohnte in einer Art Villa im Klinikgelände. Auf dem großen Platz standen weit und breit keine PKW's, mein roter Golf wirkte aufdringlich, vielleicht war Halten oder Parken hier auch verboten, ich hätte ihn am liebsten unter irgendwelchen Bäumen versteckt. Dazu gab es aber keine Möglichkeit mehr, denn ein Herr in weißem Arztkittel kam aus einem Haus einige Stufen herunter, winkte mich zu ihm, und begrüßte mich freundlich: „Sie sind sicher der junge Assistenzarzt, der diese wunderbaren Zellbilder hergestellt hat“. Er bat mich in seine Wohnung, an deren riesige Raumhöhe und die meterlangen schweren Gardinen ich mich erinnere. Ich wurde seiner Frau – sie, mit liebenswürdigem wie auch ernstem Gesicht – vorgestellt und durfte bei Kaffee und einem von der Hausherrin gebackenen Kuchen meinen Werdegang erzählen. Er war geradezu gierig, jedes Detail zu erfahren. Er lobte mich, meinen Eifer, meine Begeisterung für die Liquorzellen und er lobte meine Arbeit zu einem Zellatlas. Sie hätten zwar in der Deutschen Demokratischen Republik auch gute Mikroskope aber solche foto-

graphischen Möglichkeiten wie die meinen seien ihnen bisher verwehrt. So sei es nur recht und gut, dass ich den Atlas verfasse. Das war also die Erlaubnis. Prof. Sayk führte mich durch die Klinik, stellte mich einer Frau Prof. Olischer vor, sprach noch eine Weile mit mir, bis es dann zum Abschied kam. An der Tür, ich erinnere mich gut, fasste ich mir ein Herz und fragte ihn vorsichtig, ob er mir auch ein Vorwort für den Atlas schreiben würde. Aus der Tasche zog er einen Umschlag, in dem das fertig formulierte Vorwort stand. Das war eine wunderbare Rückreise und sollte der Beginn einer tiefen Freundschaft werden.

Ein halbes Jahr später erschien die erste Auflage des Atlas der Liquorzytologie in englischer, wenig später in deutscher, dann auch in spanischer Sprache.

Viel später, der Fall der Mauer lag schon Jahre zurück, schrieb mir Sayk zu meinem Geburtstag: „Heute ist es an der Zeit, dass ich Ihnen von dem prekären Missgeschick berichte, das mit dem seinerzeit verfassten Geleitwort zu Ihrem gelungenen Atlas verbunden war. Mein Name war mit ‚University of Rostock‘ verbunden. Es fehlten aber das seinerzeit entscheidende ‚Wilhelm Pieck University‘ und außerdem und völlig unbegreiflich für die universitäre Administration das GDR (German Democratic Republic). Dem Disziplinarausschuss hätte es gereicht, mir zu kündigen, wenn nicht eine englische und japanische Medizin-Technik nach Ihrem Buch das DDR-Kammerpatent gekauft hätten. So hatte man mir lediglich mit einem Verweis gedroht.“

Johannes Sayk und ich hatten noch zu DDR-Zeiten viele zunehmend herzliche Begegnungen, ohne dass er mir jemals von diesen für ihn und seine Familie sicher schrecklichen Tage und Wochen, die ich ihm mehr oder weniger mit meinem Zellatlas beschert hatte, berichtet hätte.

# Fachwissenschaftler der Medizin

**Hans-Jürgen Kühn**  
Leipzig



Die rasante Entwicklung der Labormedizin machte es auch in der damaligen DDR erforderlich, qualitativ gut ausgebildete Naturwissenschaftler in die entsprechenden Labors zu integrieren, zumal ein akuter Mangel an Laborärzten (Facharzt für Laboratoriumsmedizin) bestand.

Für die Übernahme wesentlicher Aufgaben der Fachärzte für Labormedizin, Mikrobiologie, Humangenetik u. a. durch Naturwissenschaftler bedurfte es einer fachlich hochqualifizierten Weiterbildung, in deren Ergebnis beide Berufsgruppen juristisch und finanziell gleichgestellt waren. Die Ausbildung lag im Verantwortungsbereich der „Akademie für Ärztliche Fortbildung der DDR“ und beinhaltete ein fünfjähriges Zusatzstudium mit anschließender Prüfung. Naturwissenschaftler, die bereits zehn oder mehr Jahre im medizinischen Bereich tätig waren, erlangten die Fachanerkennung im Rahmen einer Übergangslösung; mussten aber ihr erworbenes Wissen in einem Kolloquium bzw. erweiterten Prüfungsgespräch nachweisen.

Analog zur Facharztausbildung erfolgte auch hier eine Fachspezialisierung. So gab es z. B. den Fachchemiker, den Fachbiologen oder auch den Fachimmunologen der Medizin.

Bis 1990 gab es etwa 700 Fachwissenschaftler der Medizin.

Nach der Wiedervereinigung bestand gemäß Einigungsvertrag ein befristeter Bestandsschutz für die Berufsgruppe bis 1994, der danach in den neuen Bundesländern auch weiter galt.

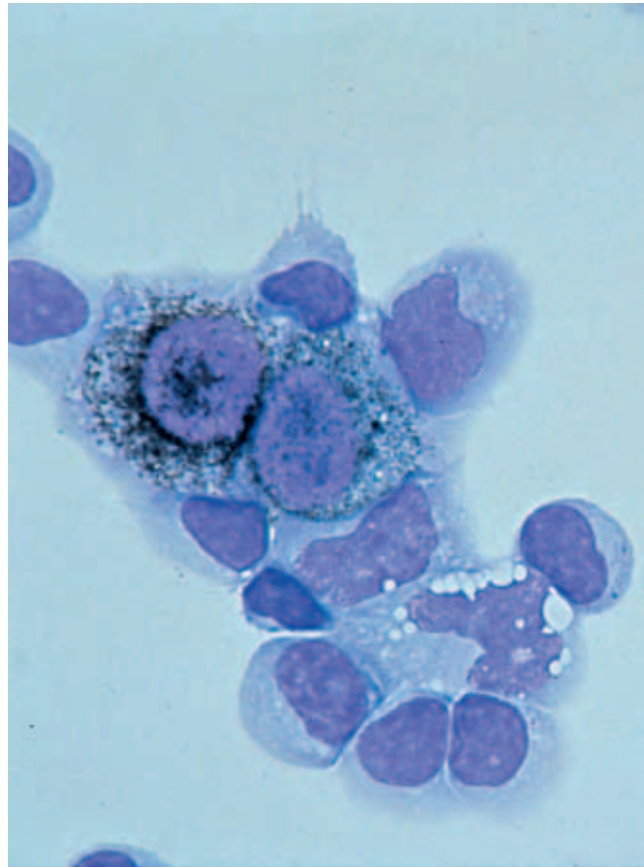
Für Fachwissenschaftler der Medizin der Fachrichtung „Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik“ ist dabei eine Ermächtigung zur Durchführung von Leistungen aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Molekulargenetik und Molekularpathologie entsprechend Kapitel 32 sowie von

Leistungen der Gesundheits- und Früherkennungsuntersuchungen entsprechend Kapitel 1.7 des Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM) zulässig.

Viele Fachchemiker der Medizin waren in der „Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der DDR“ organisiert. Sie wurden ohne Einschränkung nach der Wende in die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie bzw. Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) übernommen und sind als Klinischer Chemiker mit Weiterbildungsberechtigung anerkannt.

Literatur:

Dieter Meissner, Werner Jaross: Aspects of the Development of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine in the former East Germany. In: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 40(4)/2002. Walter de Gruyter, S. 411–418



***Mut der Pioniere***

*Als Dank an Wegbereiter*

*Zielstrebig gehen wir voran  
auf festen Wegen  
Aber nicht zu jedem Ziel  
führt ein befestigter Weg*

*Neue Wege zu erschließen  
erfordert Kraft und Ausdauer  
Geebnete Wege  
sind da einfacher begehbar*

*Ohne den Mut der Pioniere  
gäbe es keine asphaltierten Straßen  
Oft vergessen wir  
dass uns Wege bereitet wurden*

*Reinhard Lebmitz*

## II. DGLN heute



# Aktivitäten und Entwicklungen der DGLN heute

## Hayrettin Tumani Ulm



Für die Vorstandsmitglieder 2015–2017:

Geschäftsführender Vorstand:

Prof. Dr. Hayrettin Tumani

PD Dr. Dr. Manfred Uhr

Prof. Dr. med. Brigitte Wildemann

Dr. Manfred Wick

Erweiterter Vorstand:

Prof. Dr. Alexander Dressel

Dr. Andreas Gerritzen

Dr. rer. nat. Catharina C. Groß

Dipl. Biol. Sabine Haustein

Prof. Dr. Stefan Isenmann

Peter Lange

Prof. Dr. Piotr Lewczuk

Dipl. Chem. Helgard Möller

Prof. Dr. Markus Otto

PD Dr. Klemens Ruprecht

PD Dr. Annette Spreer

Prof. Dr. Martin Stangel

Prof. Dr. Herwig Strik

Prof. Dr. Jens Wiltfang

Dr. Ulrich Wurster

Dr. Thomas Zimmermann

Prof. Dr. Florian Deisenhammer (AU)

PD Dr. Axel Regeniter (CH)

Die DGLN ist eine Fachgesellschaft mit ca. 350 Mitgliedern, die überwiegend im deutschsprachigen Europa tätig sind bzw. waren. Ihre Mitglieder setzen sich zusammen aus klinisch oder labormedizinisch tätigen Ärzten, Naturwissenschaftlern, Angehörigen der Technischen Assistenzberufe und anderen liquorinteressierten Personen, und sie vertreten dabei ein breites inhaltliches Spektrum bestehend aus Zytologie, klinische Chemie, Hämatologie, Mikrobiologie und Virologie.

Neben Bildgebung und Elektrophysiologie gilt die Liquordiagnostik heute als ein wesentlicher Bestandteil der neurologischen Diagnostik, die inzwischen über entzündliche (Infektionen, Autoimmunerkrankungen) Erkrankungen hinaus auch intrakranielle Blutungen, neoplastische und neurodegenerative (Demenz, Geriatrie) Erkrankungen umfasst.

Deshalb ist eines der wesentlichen Ziele unserer Gesellschaft, die labormedizinischen Fachgebiete Liquordiagnostik und klinische Neurochemie sachgerecht zu vertreten, zu unterstützen und weiter zu entwickeln. Im Zuge der Wirtschaftlichkeitsmassnahmen besteht leider die zunehmende Tendenz, den klinischen Fächern zugeordnete Liquorlaboratorien zu zentralisieren oder gar zu „outsourcen“. Diese Maßnahme ist jedoch mit

einer Abgabe der inhaltlichen und organisatorischen Verantwortung verbunden, was in der Regel mit wesentlichen Qualitätsverlusten innerhalb der neuropsychiatrischen Diagnostik und Weiterbildung einhergeht. Um diesen Entwicklungen gegenzusteuern hat die DGLN in den letzten Jahren folgende Aktivitäten forciert:

- Wissenschaftliche und klinisch-neurochemisch orientierte Veranstaltungen, die im Rahmen der eigenen zwei-jährlichen Jahrestagung und zusätzlich auch regelmäßig bei jährlichen Tagungen der DGN, DGKN, ANIM-DGNI und DGKL angeboten werden.
- Erstellung eines Weiterbildungs- Curriculum zum Erwerb eines großen und eines klinischen Zertifikates Liquordiagnostik für Neurologen, ohne dass eine Laborausbildung erforderlich ist. Bei den in Ausbildung befindlichen Neurologen besteht ein spürbares Interesse an einer klinisch orientierten Liquordiagnostik. Dieses zeigt sich an der großen Nachfrage und Teilnahme an Liquorkursen, die regelmäßig mit unterschiedlichen Schwerpunkten in Göttingen, Dresden, Ulm, München und anderen Orten angeboten werden.

- DGLN-Leitlinien und Methodenkatalog: Diese wurden unter der Federführung von Hela-Felicitas Petereit, Eckhart Sindern und Manfred Wick entwickelt und erfreuen sich seither bei liquorologisch Interessierten einer großen Beliebtheit
- Entwicklung von eigenen Standards zur Qualitätssicherung und Implementierung derselben bei Ringversuchen, die über INSTAND erfolgen.

Auf die bisher erzielten Errungenschaften, die hauptsächlich auf ehrenamtliches Engagement der im Vorstand, Kommissionen und weiteren Arbeitsgruppen aktiven Mitglieder zurückgeht, können wir alle sehr stolz sein. In der Hoffnung, dass diese Aktivitäten so weitergehen und die Ziele der DGLN im Hinblick auf das zu bedienende breite klinische Spektrum so ganzheitlich wie möglich verfolgt werden können.



**DGLN-zertifizierte  
Ausbildungslabore  
und Liquorzertifikats-  
träger**

● Liquorzertifikat

● Ausbildungslabor

# Aktivitäten und Entwicklungen an einzelnen Standorten

## Anerkennungen Stand 30.04.2015

### ● Liquorzertifikate:

1. **Adelmann**, Dr. med. Michael, Klinikum Weilmünster, Weilmünster
2. **Ahrens**, Dr. med. Dipl.-Chem. Norbert, E.-M.-Arndt-Universität Greifswald, Klinikum
3. **Angstwurm**, PD Dr. med. Klemens, Neurologische Klinik, Liquorlabor, Regensburg
4. **Bamborschke**, PD Dr. med. Stephan, Brandenburgklinik Wandlitz
5. **Becker**, Dr. med. Detlef, HELIOS Klinikum Berlin
6. **Behr**, Dr. med. Werner, Klinikum Augsburg
7. **Bengel**, PD Dr. med. Dietmar, Neurologische Klinik EK, Ravensburg
8. **Berthele**, Prof. Dr. med. Achim, Neurologische Klinik rechts der Isar, München
9. **Bochmann**, Dr. med. Henryk, Medizinisches Labor Dresden/Elterwerda, Dresden
10. **Brauer**, Dipl.-Chem. Harald, Sächsisches Krankenhaus für Psychiatrie und Neurologie, Rodewisch
11. **Breß**, Dipl.-Chem. Hans-Joachim, Ameos-Diakonie-Klinikum, Ueckermünde
12. **Deisenhammer**, Prof. Dr. med. Florian, Universitätsklinik Innsbruck
13. **Dressel**, Prof. Dr. med. Alexander, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Greifswald
14. **Eickhoff**, Dr. med. Klaus, Laboratoriumsmedizin, Köln
15. **Faßbender**, Prof. Dr. med. Klaus, Neurologische Universitätsklinikum Göttingen
16. **Gerritzen**, Dr. med. Andreas, Labormedizin, Bremen
17. **Gertz**, Dr. med. Karen, Klinik für Neurologie, Liquorlabor, Charité, Berlin
18. **Gold**, Prof. Dr. med. Ralf, Neurologische Universitätsklinik, Bochum
19. **Grunwald**, Dr. med. Ulrich, Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Labor Freiburg
20. **Hachgenei**, Dr. med. Andreas, Neurologische Klinik Meisenheim
21. **Hanemann**, Prof. Dr. med. Clemens Oliver, Clinical Neurobiology, Plymouth University, England
22. **Haus**, Dr. med. Karin, Charité, Berlin
23. **Haustein**, Dipl.-Biol. Sabine, ASKLEPIOS Fachklinikum Stadtroda
24. **Hegen**, Dr. med. Harald, Medizinische Universität Innsbruck
25. **Hemmer**, Prof. Dr. med. Bernhard, Neurologische Klinik rechts der Isar, München
26. **Hilgert**, Marion, Frei-Laubersheim
27. **Holzer**, Dr. rer. nat. Gerhard, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar
28. **Hornig**, Prof. Dr. med. Claus Rüdiger, Klinikum Weilmünster
29. **Isenmann**, Prof. Dr. med. Stefan, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie Helios-Klinikum, Wuppertal
30. **Jesse**, Dr. med. Sarah, Universitätsklinikum, Poliklinik für Neurologie, Ulm
31. **Kestner**, Dr. med. Marianne, Marienhospital Stuttgart
32. **Kling**, Dr. med. Elisabeth, Klinikum Augsburg
33. **Kluge**, Prof. Dr. Harald, Jena
34. **Köppel**, Dipl.-Biol. Christine, Klinikum Chemnitz
35. **Krause**, Dipl.-Biol. Ute, Landesklinik Brandenburg
36. **Krebs**, Dr. med. Alexander, Diagnostikzentrum, Universitätsklinikum Greifswald
37. **Kühn**, Dr. rer. nat. Hans-Jürgen, Leipzig
38. **Lange**, Dr. med. Ulrike, Neurologische Abteilung, Rhein-Mosel-Fachklinik, Andernach



39. **Lehmann**, Dipl.-Chem. Renate, Landes-  
klinik Lübben
40. **Lehmitz**, Dr. rer. nat. Reinhard, Rostock
41. **Leopold**, Dr. med. Hans-Claus, St. Lukas  
Klinik GmbH, Solingen
42. **Lewczuk**, Prof. Dr. med. Piotr, Molekulare  
Neurobiologie, Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Erlangen
43. **Linke**, Dr. rer. nat. Ernst, Stadtroda
44. **Lins**, Dr. med. Hartmut, Otto-von-  
Guericke-Universität, Magdeburg
45. **Luckner**, Dr. med. Konrad, Krankenhaus  
Buchholz
46. **Menck**, Dr. med. Sylvia, Asklepios Kliniken  
Schildautal, Seesen
47. **Menn**, Dr. med. Oliver, Heidelberg
48. **Methner**, Prof. Dr. med. Axel, Klinikum für  
Neurologie, Universitätsklinikum Mainz
49. **Mollenhauer**, Prof. Dr. med. Brit,  
Paracelsus-Elena-Klinik, Neurologisches  
Krankenhaus, Kassel
50. **Möller**, Dipl.-Chem. Helgard, Lemgo
51. **Moser**, Prof. Dr. med. Andreas, Universi-  
tätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
52. **Müller**, Dr. med. Diethard, Labor Dr. Gärt-  
ner, Weingarten
53. **Nau**, Prof. Dr. med. Roland, KH-Weende,  
Georg-August-Universität, Göttingen
54. **Niehaus**, Dr. med. Sabine, Neurologische  
Klinik, Klinikum Dortmund
55. **Oschmann**, Prof. Dr. med. Patrick, Neuro-  
logische Klinik, Bayreuth
56. **Otto**, Prof. Dr. Markus, Neurologische  
Klinik, Universitätsklinikum Ulm
57. **Petereit**, PD Dr. med. Hela-Felicitas,  
Praxis rechts vom Rhein, Köln
58. **Pflieder**, Dr. med. Ben, HELIOS Kliniken  
Schwerin
59. **Regeniter**, PD Dr. med. Axel, Universitäts-  
spital Basel
60. **Reiber**, Prof. Dr. rer. nat. Hansotto,  
Göttingen, Berlin, London, Sao Paulo
61. **Rieckmann**, Prof. Dr. med. Peter, Neuro-  
logische Klinik, Bamberg
62. **Rosche**, Dr. med. Berit, Klinik und Poli-  
klinik für Neurologie, Charité, Berlin
63. **Roskos**, Dr. med. Martin, Synlab Liquor-  
laborzentrum am Asklepios Fachklinikum  
Stadtroda
64. **Ruprecht**, PD Dr. Klemens, Neurologische  
Uniklinik-Charite, Berlin
65. **Salzwedel**, Dipl.-Biol. Roswitha, Klini-  
sches Labor am Ev. Krankenhaus, Berlin
66. **Scharein**, Dr. med. Sigrid, Neurologische  
Praxis, Berlin
67. **Schultis**, Dr. med., Dr. rer. nat. Hans-  
Wolfgang, Medizinisches Versorgungszentrum,  
Weiden
68. **Sindern**, Prof. Dr. med. Eckhart, Neurolo-  
gische Klinik Friederikenstift, Hannover
69. **Skripuletz**, PD Dr. med. Thomas, Medizi-  
nische Hochschule Hannover, Klinik für  
Neurologie
70. **Spreer**, PD Dr. med. Annette, Abteilung  
Neurologie, Universitätsklinikum Göttingen
71. **Stangel**, Prof. Dr. med. Martin, Neurolo-  
gische Klinik, Medizinische Hochschule  
Hannover
72. **Storch-Hagenlocher**, Dr. Brigitte, Neuro-  
logische Klinik der Universität Heidelberg
73. **Strik**, Prof. Dr. med. Herwig, Universi-  
tätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Klinik für Neurologie, Marburg
74. **Tumani**, Prof. Dr. med. Hayrettin, Neuro-  
logische Uniklinik im RKU, Ulm
75. **Uhr**, PD Dr. med., Dr. rer. nat. Manfred,  
Neurochemisches Labor des Max-Planck-  
Instituts für Psychiatrie, München
76. **Walter**, Prof. Dr. med. Uwe, Klinik und  
Poliklinik für Neurologie, Universitäts-  
klinikum Rostock
77. **Warnke**, Dr. med. Ute, Klinik für Neuro-  
logie, Sächsisches Krankenhaus für  
Neurologie und Psychiatrie, Rodewisch
78. **Weber**, Dr. med. Hermann, Neurologische  
Klinik an der Nervenklinik Bamberg
79. **Weber**, Prof. Dr. med. Jörg R., Neurologi-  
sche Klinik, Klagenfurt
80. **Weber**, Prof. Dr. med. Thomas, Neurolo-  
gische Klinik, Kath. Marienkrankenhaus  
Hamburg
81. **Weiller**, Prof. Dr. med. Cornelius, Klinik  
und Poliklinik für Neurologie, Universität  
Freiburg
82. **Weishaupt**, PD Dr. Andreas, Neurologi-  
sche Klinik und Poliklinik, Bayerische  
Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
83. **Wick**, Dr. med. Manfred, Klinikum Groß-  
hadern der LMU, München

84. **Wildemann**, Prof. Dr. Brigitte, Neurologische Klinik der Universität Heidelberg
85. **Wurster**, Dr. rer. nat. Ulrich, Neurochemisches Labor, Medizinische Hochschule Hannover
86. **Zettl**, Prof. Dr. med. Uwe Klaus, Universität Rostock
87. **Zimmermann**, Dr. rer. nat. Klaus, Laborpraxis Dr. K. Zimmermann/Dr. K. Piontek, Dresden
88. **Zimmermann**, Dr. rer. nat. Thomas, Laborpraxis Dr. K. Zimmermann / Dr. K. Piontek, Dresden

### Fachqualifikation Liquordiagnostik (klinischer Teil):

1. **Henkel**, Dr. med. Katrin, Neurologie, Seesen
2. **Koch**, Dr. med. Jan C., Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie
3. **Roman**, Dr. Abdulwahab, Neurologie, Vogtareuth
4. **Tönges**, PD Dr. med. Lars, Universitätsmedizin Göttingen, Neurochemisches Labor
5. **Varges**, Dr. med. Daniela, Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie
6. **Weber**, Prof. Dr. med. Martin, Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Neuropathologie

### Ausbildungsberechtigung:

1. **Ahrens**, Dr. med. Dipl.-Chem. Norbert, Liquorlabor, E.-M.-Arndt-Universität, Klinikum, Greifswald – bis 06/2008
2. **Angstwurm**, PD Dr. med. Klemens, Neurologische Uniklinik, Regensburg
3. **Becker**, Dr. med. Detlef, HELIOS Klinikum Berlin – bis 06/2013
4. **Behr**, Dr. med. Dipl.-Chem., Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Umwelthygiene am Klinikum Augsburg
5. **Brauer**, Harald, Laborleiter SKH Rodevisch, nur vorübergehend für 1 Jahr – 11/2009
6. **Deisenhammer**, Prof. Dr. med. Florian, Universitätsklinik Innsbruck
7. **Dressel**, Prof. Dr. med. Alexander, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Greifswald
8. **Hornig**, Prof. Dr. med. Claus Rüdiger, Klinikum Weilmünster – bis 03/2014
9. **Kluge**, Prof. Dr. Harald, Jena – bis 06/2008
10. **Kühn**, Dr. rer. nat. Hans-Jürgen, Institut für Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig – 06/2008
11. **Lehmitz**, Dr. rer. nat. Reinhard, Zentrallabor für Liquordiagnostik, Universität Rostock – bis 06/2013
12. **Linke**, Dr. rer. nat. Ernst, ASKLEPIOS Fachklinik Stadtroda – bis 01/2011
13. **Moser**, Prof. Dr. Andreas, Universitätsklinik Lübeck
14. **Nau**, Prof. Dr. med. Roland, Georg-August-Universität, Universitätsklinikum Göttingen – bis 12/2011
15. **Oschmann**, Prof. Dr. med. Patrick, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Gießen – bis 06/2008
16. **Otto**, Prof. Dr. Markus, Georg-August-Universität, Universitätsklinikum Göttingen
17. **Petereit**, PD Dr. med. Hela-Felicitas, Klinik für Neurologie, Klinikum der Universität Köln – bis 06/2008
18. **Regeniter**, PD Dr. med. Axel, Universitätsklinikum Basel
19. **Reiber**, Prof. Dr. rer. nat. Hansotto, Neurochemisches Labor, Universitätsklinikum Göttingen – bis 06/2008
20. **Sindern**, Prof. Dr. med. Eckhart, BG-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik Bochum – bis 06/2008
21. **Spreer**, PD Dr. med. Annette, Neurochemisches Labor, Universitätsklinikum Göttingen
22. **Storch-Hagenlocher**, Dr. Brigitte, Neurologische Klinik der Universität Heidelberg
23. **Tumani**, Prof. Dr. med. Hayrettin, Neurologische Uniklinik im RKU, Ulm
24. **Uhr**, PD Dr. med. Dr. rer. nat. Manfred, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
25. **Weishaupt**, PD Dr. Andreas, Neurologische Klinik und Poliklinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
26. **Wick**, Dr. med. Manfred, Klinikum

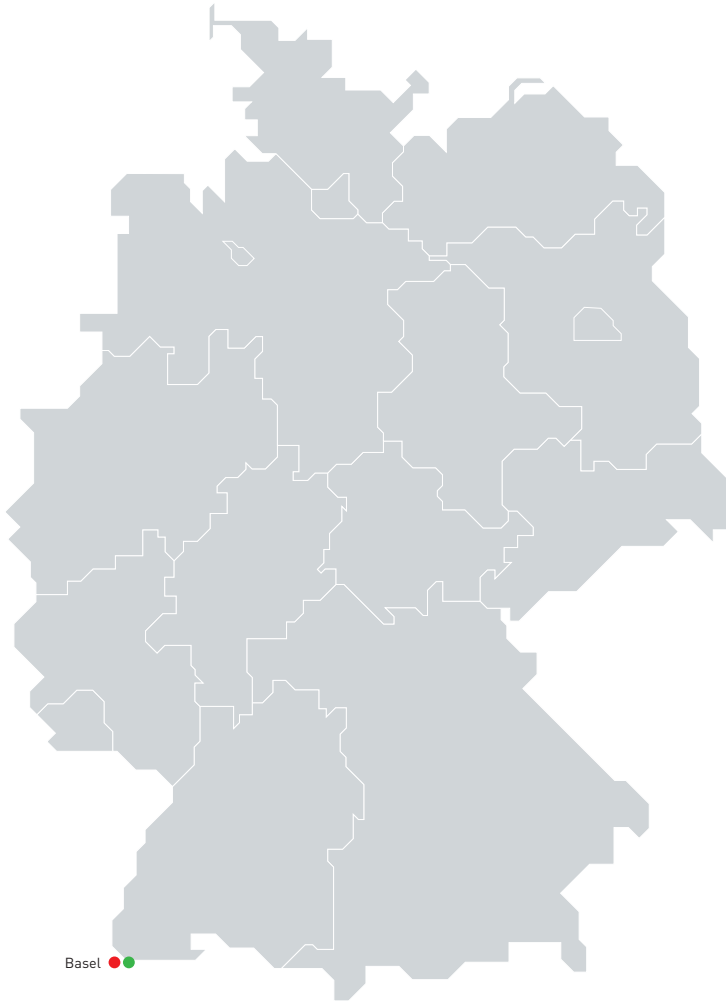
- Großhadern der LMU, München
27. **Wildemann**, Prof. Dr. Brigitte, Neurologische Klinik der Universität Heidelberg
  28. **Wurster**, Dr. rer. nat. Ulrich, Medizinische Hochschule Hannover, Neurochemisches Labor
  29. **Zimmermann**, Dr. rer. nat. Klaus, Laborpraxis Dr. K. Zimmermann/Dr. K. Piontek, Dresden

### ● **Ausbildungslabor:**

1. **Augsburg**, Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Umwelthygiene am Klinikum Augsburg
2. **Basel**, Labormedizin/Klinische Chemie, Universitätsspital
3. **Berlin**, HELIOS Klinikum – bis 06/2013
4. **Berlin**, Liquorlabor der Neurologischen Klinik der Charité – bis 12/2013
5. **Dresden**, Laborpraxis Dr. K. Zimmermann/ Dr. K. Piontek
6. **Gießen**, Neurochemisches Labor der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum – bis 06/2008
7. **Göttingen**, Neurochemisches Labor, Kliniken der Universität Göttingen
8. **Greifswald**, Interdisziplinäres Liquorlabor der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald – bis 06/2008
9. **Hannover**, Neurochemisches Labor, Medizinische Hochschule
10. **Heidelberg**, Liquorlabor, Universitätsklinikum
11. **Innsbruck**, Liquorlabor der Universitätsklinik für Neurologie
12. **Köln**, Liquorlabor der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum der Universität – bis 06/2008
13. **Leipzig**, Institut für Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum – bis 06/2008
14. **Lübeck**, Liquorlabor der Neurologischen Klinik der Universität – bis 03/2014
15. **München**, Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern der LMU
16. **München**, Neurochemisches Labor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie
17. **Regensburg**, Liquorlabor des Neurologischen Universitätsklinikums im Labor der MEDBO GmbH
18. **Rodewisch SKH**, nur vorübergehend für 1 Jahr – bis 11/2009
19. **Rostock**, Zentrallabor für Liquordiagnostik, Universitätsklinikum – bis 10.06.2013
20. **Stadtroda**, Liquorlabor an der Fachklinik Stadtroda – bis 03/2011
21. **Ulm**, Labor für Liquordiagnostik, Neurologische Universitätsklinik im RKU, Ulm
22. **Weilmünster**, Liquorlabor der Klinik für Neurologie, Klinikum Weilmünster – bis 03/2014
23. **Würzburg**, Klinisches Labor der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum



# Basel



## Jens Kuhle, Axel Regeniter Basel



An der Universität Basel begann die neurologische Diagnostik um 1540, als Vesal die Anatomie des Gehirns und des übrigen Nervensystems ausführlich darstellte. Dies wurde durch die Anatomen Felix Platter (1536–1614) und Johann Heinrich Glaser (1629–1675) fortgeführt. Im 19. Jahrhundert dozierte Gottlieb Burckhardt (1836–1907) bereits über neurologische Themen und nachdem Quincke (1873–1878) in Bern als erster eine Lumbalpunktion am Menschen ausführte, stiessen die diagnostischen Möglichkeiten des Liquors auch in Basel auf grosses Interesse. Zunächst spezialisierten sich Ärzte aus der Inneren Medizin der staatlichen Poliklinik in Neurologie, wie z. B. Fritz Egger (1863–1938) und Emil Villiger (1870–1931). Unter Robert Bing (1878–1956) etablierte sich die Neurologie als eigenständiges Fachgebiet, die in einer selbständigen



# Liquordiagnostik in Basel

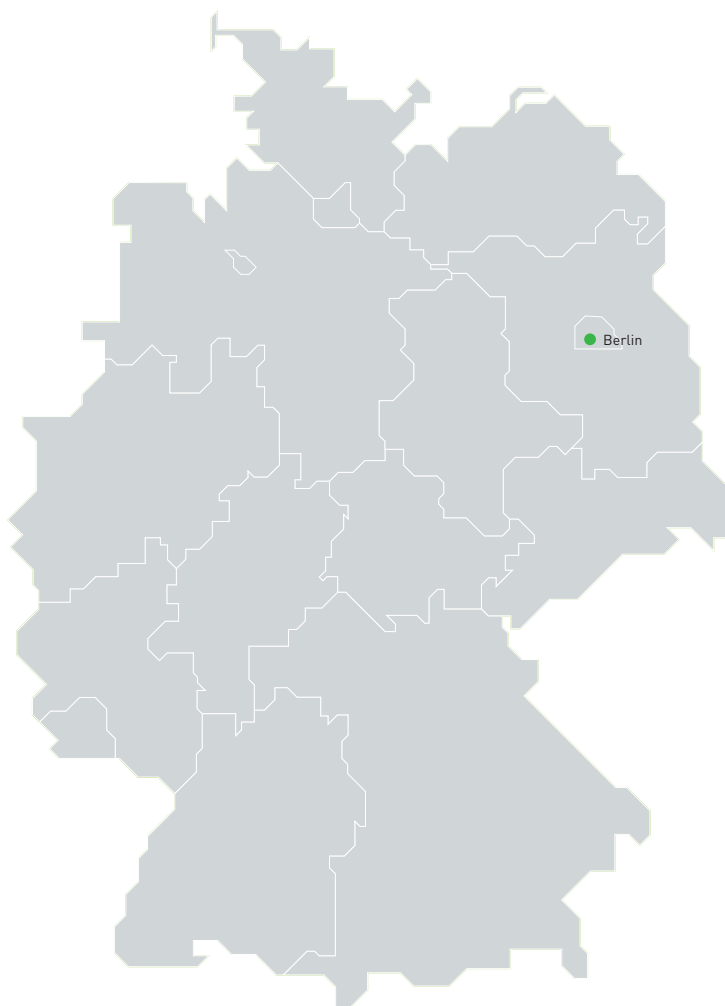
staatlichen Neurologischen Poliklinik und später auch Klinik betrieben wurde. Sein Nachfolger Felix Georgi (1893 – 1965) habilitierte über humorale Abnormitäten bei neurologischen Krankheiten und wurde der erste Neurobiologe in Basel. Hier liegen auch die Anfänge der spezialisierten Liquordiagnostik, was durch die Arbeiten von H. P. Rieder und R. Wüthrich in den späten fünfziger Jahren dokumentiert ist.

1977 erfolgte der Umzug der Neurologie ins Kantonsspital: Die Liquor-Routine wurde in die Protein-Diagnostik des Zentrallabors integriert. Durch die räumliche Nähe der Klinik zum Labor ist der Probenfluss und die Verarbeitung unproblematisch, was vor allem aber auch an den hohen Fachkenntnissen und der Einsatzbereitschaft der Teamleiterin A. Coors liegt. Benachbart, im Zentrum für Lehre und Forschung (ZLF) befindet sich seit 1978 das neurologisch-neuroimmunologische Forschungslabor. Durch die enge Zusammenarbeit wurden durch R. Ackermann und J. Muser frühzeitig neue Techniken wie die isoelektrische Fokussierung in die Routinediagnostik übernommen. Durch AJ Steck wurde die Bestimmung der Anti-MAG (myelin-associated glycoprotein) Antikörper etabliert und in die Routinediagnostik eingeführt. Zusammen mit der Memory Clinic (A. Monsch, M. Sollberger, T. Baumann,

D. Winkler) erfolgte die klinische Validierung und Einführung der Marker der Neurodegeneration. Die Zusammenfassung der zahlreichen Einzelresultate erfolgt in einem von A. Regeniter entwickelten integrierten Befundbericht, der die wichtigsten Parameter interpretiert und grafisch darstellt. In letzter Zeit entwickelte J. Kuhle sensitive Neurofilament-Assays, die nicht nur im Liquor sondern praktikabler auch aus Serum gemessen werden können. Erste Studien sprechen für prognostische Bedeutung nicht nur bei MS und ALS, sondern auch weiteren neurologischen Erkrankungen.

Die Zahl der internen und externen Probeneinsendungen liegt bei ca. 3500 pro Jahr, mehr als 80% davon stammen aus externen Kliniken und Praxen. Seit 2006 ist das Labor von der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie als qualifiziertes Ausbildungslabor für Liquordiagnostik und A. Regeniter als Ausbildungsberechtigter anerkannt. Seither können interessierte die „Fachqualifikation Liquordiagnostik“ erwerben. Die Liquordiagnostik ist auch fester Bestandteil der Ausbildung leitender biomedizinischer Analytikerinnen, die regelmässig in Basel stattfindet. Auch die „Ringversuche vor Ort“ zur Liquorzytologie werden regelmässig in Basel durchgeführt.

# Berlin-Buch



# Entwicklung der Liquor Diagnostik und neurologischer Labordiagnostik im Zentrallabor

67

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

## Detlef Becker Berlin



Bis 1987 hatte ich als auf dem Gebiet der Klinischen Chemie tätiger Facharzt für Labormedizin mit der Liquordiagnostik nur im Rahmen der Notfallanalytik zu tun. 1987 weckte die in Clin Chim Acta 163 publizierte Arbeit von H. Reiber und K. Felgenhauer meine Begeis-

terung für die Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Fast zeitgleich konnte mein Krankenhaus damals ein Gerät der Fa. Eppendorf Gerätebau erwerben, das immunturbidimetrische Analysen ermöglichte. So begann die praktische Anwendung der faszinierenden empirischen Forschungsergebnisse aus Göttingen zum Nutzen unserer Patienten.

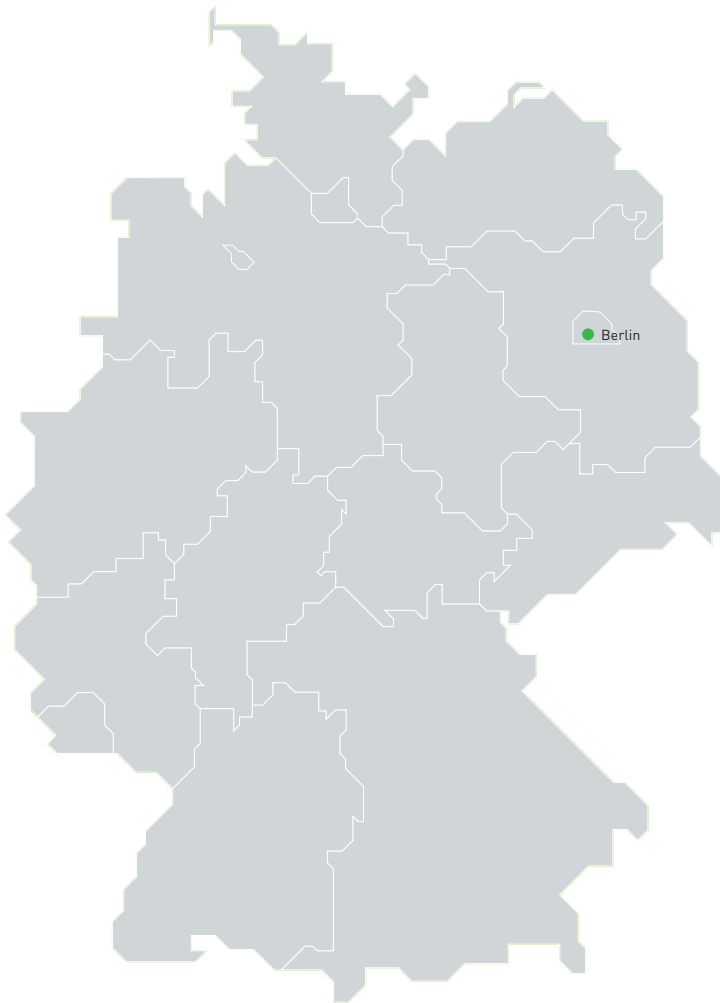
Nach dem Fall der innerdeutschen Grenze suchte ich den persönlichen Kontakt zu Hansotto Reiber. 1991 lud er mich ein, im Göttinger Liquor-Labor zu hospitieren. Eine Woche der intensiven Zusammenarbeit mit ihm und seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, aber auch der direkte Kontakt zu K. Felgenhauer haben mir außerordentlich geholfen und mich auch zur Mitarbeit in der Arbeitsgemeinschaft veranlasst.

Besonders wichtig war für mich damals wie heute: der Liquor-Befund aus einer Hand. 1992 wurde ich Chef-

arzt des Institutes für Labormedizin des Klinikums Berlin-Buch und hatte damit gute Voraussetzungen, ein zentrales Liquor-Labor einzurichten.

Es war ein Glücksfall für „mein“ Liquor-Labor, dass H.-P. Vogel 1994 die Leitung der Neurologischen Klinik in Buch übernahm und mit seinem Interesse für chronisch-entzündliche und dementielle ZNS-Erkrankungen die Liquordiagnostik forderte und förderte. Aber nicht nur für das Fachgebiet Neurologie war und ist die befundete Analyse des Liquor cerebrospinalis auf hohem Niveau unverzichtbar: Pädiatrie, Innere Medizin, Neurochirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Traumatologie, Onkologie seien als Beispiele genannt. Für die Mitarbeit in der DGLN mit ihren zahlreichen Begegnungen bin ich dankbar. Sie hat mich bereichert und mir Freude bereitet. Neben der fachlichen Exzellenz der DGLN lag das vor allem an der ungezwungenen, einander zugewandten Art des kollegialen Austausches innerhalb dieser Gesellschaft.

# Berlin



# Liquordiagnostik an der Charité heute

## Klemens Ruprecht Berlin



Nach Heinz Krause übernahm zunächst Dr. rer. nat. Josef Hodi (1992–1994) gefolgt von PD Dr. Eva Schielke (1994–2002) und PD Dr. Klemens Angstwurm (2002–2009) die Leitung des Liquorlabors der Klinik für Neurologie am Charité Campus Mitte. Darüber hinaus war von 1994 bis 2009 Dr. rer. nat. Dirk Megow als Biochemiker für die Qualität der biochemischen Analysen, die Diagnostik der oligoklonalen Banden (selbstgegossene Polyacrylamidgele mit Silberfärbung) sowie für die Liquordatenbank zuständig. Seit Herbst 2009 leitet PD Dr. Klemens Ruprecht den Bereich Liquordiagnostik an der Klinik für Neurologie der Charité. In der Zeit bis Ende 2009 wurde das Liquorlabor am Charité Campus Mitte getragen von sehr erfahrenen medizinisch technischen Assistentinnen (Marina Schreiber, Liane Barnick, Ute Bergemann, Rita Benz, Meike Terborg, Marlis Sternitzke) mit langjähriger Expertise in der Liquordiagnostik, speziell auch in der Liquorzytologie.

Im Zuge der im Jahr 2009 begonnenen Neuordnung der Laborlandschaft an der Charité erfolgte – nicht zuletzt aus ökonomischen Gründen – eine Verschlankung und Zentralisierung der Labordiagnostik. Hierbei wurden das Liquorlabor der Klinik für Neurologie am Charité Campus Mitte, aber auch das langjährig bestehende Liquorlabor der Klinik für Neurologie am Campus Benjamin Franklin, aufgelöst und in das neugegründete interdisziplinäre Liquorlabor der Charité überführt. Dieser Prozess war begleitet von intensiven Diskussionen in denen von Seiten der Klinik für Neurologie der Leitgedanke stets die Qualitätssicherung in der Liquordiagnostik unter den veränderten Rahmenbedingungen war. Ab dem 18.1.2010 nahm

das interdisziplinäre Liquorlabor unter gemeinsamer Leitung des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie (Prof. Rudolf Tauber), des Instituts für Neuropathologie (Prof. Frank Heppner) und der Klinik für Neurologie (Prof. Matthias Endres) seine Arbeit auf. Aufgrund der Spezifika der Charité mit drei über Berlin verteilten Campi erfolgt hierbei die zeitkritische Liquor-Akutdiagnostik dezentral im Präsenzlabor am jeweiligen Campus. Die liquorzytologischen Untersuchungen werden zentral am Institut für Neuropathologie am Campus Mitte durchgeführt. Die Liquorproteindifferenzierung und die oligoklonale Banden Diagnostik (HydraSys, Sebia) werden ebenfalls zentral am Campus Virchow Klinikum vorgenommen. Nachdem diese Laborleistungen zunächst das Institut für Laboratoriumsmedizin erbrachte, erfolgt die Liquor Proteindiagnostik seit dem 1.1.2011 nunmehr durch die Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH in einem neugeschaffenem Laborgebäude am Campus Virchow Klinikum. Nach Abschluss der Diagnostik führt die Laborsoftware alle Teilkomponenten des Liquorbefundes elektronisch zusammen und leitet diesen an die Klinik für Neurologie weiter, wo eine Liquorbefundergruppe die neurologische Endbefundung in Form eines Kommentars zum Liquorbefund vornimmt. Erst damit ist der Liquorbefund endgültig

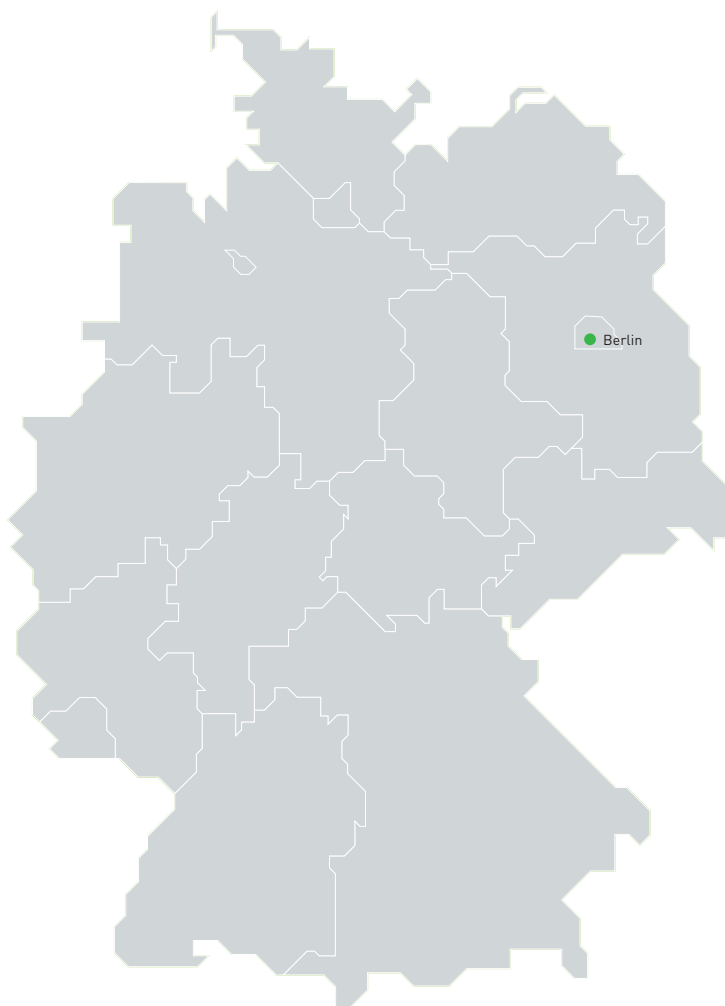
freigegeben. Die Klinik für Neurologie konnte damit eine enge Einbindung in den Liquorprozess, sowie die Beibehaltung der neurologischen Expertise und eine nachhaltige Ausbildung von neurologischen Assistenzärztinnen und -ärzten in der Liquordiagnostik auch in der neuen Organisationsstruktur gewährleisten. Seit Gründung des Interdisziplinären Liquorlabors findet bei regelmäßigen „Liquor jour fixe“ Treffen ein enger interdisziplinärer Austausch zwischen den an der Liquordiagnostik beteiligten Personen und Institutionen statt.

Eine langjährige Tradition an der Klinik für Neurologie ist die Liquorbefundergruppe im Rahmen derer jeweils sechs neurologische Assistenzärztinnen und -ärzte für jeweils zwei Monate im Jahr unter Supervision die neurologische Endbefundung der Liquorbefunde durchführen. Zahlreiche neurologische Kolleginnen und Kollegen (in den letzten sieben Jahren: Dr. Theresa Schubert, Dr. Stephanie Martorana, Dr. Nazli Esfahani-Bayerl, Dr. Katrin Deuschle, Dr. Franziska Scheibe, Dr. Astrid Nümann, Dr. Sarah Stricker, PD Dr. Karen Gertz, Dr. Johanna Oechtering, Dr. Christian Hoffmann, Dr. Alexander Kunz, Dr. Thomas Liman, Dr. Oliver Wengert, PD Dr. Harald Prüß, Prof. Dr. Carsten Finke) haben hierdurch eine Ausbildung in der Liquor-

diagnostik erhalten. Pro Jahr werden ca. 4000 Liquorbefunde von neurologischer Seite befundet und freigegeben.

Wissenschaftliche Projekte der letzten Jahre aus dem Bereich Liquordiagnostik befassen sich insbesondere mit der Charakterisierung von Liquorbefunden und Biomarkern bei entzündlichen und infektiösen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (u. a. Multiple Sklerose, Neurosarkoidose, Varizella-Zoster-Virus Infektion). In methodischer Hinsicht konnte hierbei die Bestimmung des prozentualen Anteils Virus-spezifischer intrathekal synthetisierter Antikörper an den insgesamt intrathekal synthetisierten Antikörpern („spezifische Fraktion“) adaptiert werden. Weitere Arbeiten untersuchten vergleichend automatisierte und manuelle Zellzählungen und -typisierungsverfahren in der Liquordiagnostik. Asservierte Liquor/Serumproben haben sich darüber hinaus als ausgesprochen wertvoll und hilfreich bei einer Reihe von Einzelfallstudien und Fallserien zu Patienten mit Antikörper-vermittelten Enzephalitiden erwiesen. Ein vorrangiges aktuelles Projekt ist der Aufbau einer professionellen Liquor/Serum Biobank in Zusammenarbeit mit der zentralen Biomaterialbank der Charité.

# Berlin





# 31 Jahre »Liquor-Krause« – die Liquoranalytik in der Charité zu DDR-Zeiten

73

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Hansotto Reiber**  
**Sao Paulo**



Es war mir eine große Freude und Ehre Heinz Krause und seine Frau in ihrer Berliner Wohnung am Prenzlauer Berg besuchen zu können. Die authentischen Geschichten und Anekdoten eines aufrichtigen Berliners in der DDR, persönlich erzählt zu bekommen, war sehr

schön als lebendige Ergänzung zu seinem Interview das im deutschen Medizinhistorischen Museum in Berlin dokumentiert ist. In den Nachkriegswirren über den zweiten Bildungsweg zum Diplomchemiker ausgebildet, leitete Heinz Krause das Liquorlabor in der Psychiatrischen und Nervenklinik der Charité von 1961–1992. Seine persönliche Sicht auf die Liquoranalytik, die DDR Verwaltung, die Probleme der Materialbeschaffung („im Interesse des Patienten... manchmal hart an der Grenze der Legalität“) die Probleme nicht Parteimitglied zu sein und nicht zum Reisekader zu gehören aber auch seine Enttäuschungen mit der Arroganz der Westler nach der Wende sind ein lesenswertes Stück Zeitgeschichte, ehrlich erzählt von einem der kein Blatt vor den Mund nimmt – eben eine echte Berliner Schnauze.

Auf seine richtungweisenden Arbeiten hat Klaus Zimmermann hingewiesen. Mit Krauses eigenen Worten über den Anfang seiner Liquorarbeiten: „Ich habe mir damals ein Forschungsthema gesucht, das nicht die Gewähr bot, damit den Nobelpreis zu bekommen oder großartig bekannt zu werden. Die Liquordiagnostik war damals eine Methode, die eher nach Alchemie roch und die einem Chemiker, einem Naturwissenschaftler die Haare zu Berge stehen ließ. Allein wie man dort Eiweiß oder Chlorid bestimmte, war geradezu abenteuerlich... Da habe ich mir gedacht: Wenn man Liquordiagnostik einigermaßen seriös betreiben will, müsste man sie erst mal auf ein festes Fundament stellen und folglich habe ich zusammen mit zwei Kollegen aus Dresden und Jena, die an großen Krankenhäusern tätig waren und zusammen mit dem Institut für Arzneimittelwesen der DDR Standardwerte für die Liquordiagnostik erarbeitet...“ Die Ergebnisse seiner Arbeit, vorgetragen in mehr als 80 Vorträgen, sind mehr als Wissenschaft und Entwicklung, sie sind auch Ausdruck eines mutigen Menschen: Hochachtung Herr Krause!

# Exkurs:

## Interview mit Heinz Krause

aus: „Zeitzeugen Charité. Arbeitswelten der Psychiatrischen und Nervenlinik 1940–1999“

Isabel Atzl, Volker Hess, Thomas Schnalke (Hrsg.)

Ausstellungskatalog des Medizinhistorischen Museums der Charité, 2005



### **Heinz Krause, Chemiker**

Geboren 1926 in Elbing bei Danzig; 1933–1941: Besuch der Volksschule in Potsdam; 1943: Arbeitsdienst; 1944: Wehrdienst; 1945–1947: Kriegsgefangenschaft; 1947–1950: Beschäftigter der Stadt Berlin; 1950–1953: Abitur an der Humboldt-Universität zu Berlin; 1953–1960: Studium der Chemie an der Humboldt-Universität zu Berlin; 1961: Diplom; 1961–1992: Leiter des Liquorlabors in der Psychiatrischen und Nervenlinik der Charité.

### **Herr Krause, wie sind Sie Laborleiter an der Charité geworden und was genau haben Sie studiert?**

Heinz Krause: Da ich einen Teil meiner Schulzeit während des Krieges absolvieren musste und auch in Kriegsgefangenschaft geriet, konnte ich kein Abitur machen. Ich habe dann, im Einverständnis mit meiner Frau versucht, das Abitur nach zu machen. Weil meine Mutter Verfolgte des Nationalsozialismus war, erhielt ich die Genehmigung, das Abitur an der Arbeiter- und Bauernfakultät (ABF) der Humboldt-Universität zu erwerben. Das dauerte drei Jahre, 1950–1953 und anschließend begann das Studium. Es war keine einfache Zeit, als Stipendium erhielt ich 180 Ostmark. Meine Frau wurde dann krank und konnte kaum noch selber Geld verdienen. Ein Jahr später bekam ich ein sogenanntes Leistungsstipendium von 20 Mark hinzu; wir haben also mit 200 Ostmark und der Hilfe meiner Mutter – sie war Rentnerin – das Studium durchgestanden. Ich sage es ganz ehrlich: Ich war ein paar Mal daran, das Studium aufzugeben, weil es mir einfach zu lange dauerte. Ich habe Chemie studiert, aber mein eigentlicher Berufswunsch war, wie mein Vater, Seemann zu werden. Ich war gerade 18 Jahre alt, als der Krieg

zu Ende war, wo wollte man damals dort zur See fahren? Das war absolut nicht möglich. Dann – ich weiß auch nicht, wie ich darauf gekommen bin – wollte ich Jurist werden. Diesen Wunsch habe ich allerdings schnell aufgegeben, da ich dachte: Jurist in der DDR? Wo gibt es da eine Juristerei? Das fiel also weg und ich musste ein Studium wählen, das möglichst unabhängig von der Politik war. Da blieb die Naturwissenschaft übrig, am liebsten Medizin. Ich hätte jemanden gebraucht, der mich beraten hätte, da ich keine Ahnung von Latein hatte, also wählte ich lieber Chemie. Ich kannte damals die Lebensweisheit noch nicht, dass die Ärzte dann erst Latein reden, wenn sie mit Ihrem Latein am Ende sind. Ich hatte auch keine Ahnung von Englisch, das hatte ich damals nicht bedacht. An der ABF musste man Russisch lernen. Als Chemiker konnte man das kaum gebrauchen. Englisch musste man sich selbst beibringen. Damals konnte ich noch nicht ahnen, wie gut die Entscheidung zum Chemiestudium für mich war.

Die letzte Prüfung des Studiums habe ich erst 1961 absolviert, physikalische Chemie bei Professor Robert Havemann. Für diese Prüfung war ich Anfang Dezember 1960 angemeldet, aber dazu kam es nicht – damals war Robert Havemann noch in Amt und Würden und er wurde von der Partei als Vertreter der SED nach

Lambarene zu Albert Schweitzer geschickt und die Prüfung fand erst im Januar 1961 statt.

### **Was umfasst die Arbeit als Chemiker in der Nervenklinik?**

Ich konnte damals nicht ahnen, wie gut es war, gerade an die Nervenklinik geraten zu sein. Ich habe mich an dieser Klinik beworben, weil ich erfahren hatte, dass die zuständige Laborleiterin – eine Biologin – dort nicht zurecht kam, vor allem nicht mit den MTAs. Zum großen Teil handelte es sich um Ehefrauen von Ärzten, die in der Klinik tätig waren. Sie haben ihre Kinder dort gepflegt und sonst was gemacht und ließen sich da nicht hineinreden. Nachdem ich nun voller Stolz das Studium abgeschlossen und mein Diplom in der Tasche hatte, war es eigentlich mein Ziel, zu promovieren.

Der Staat, die DDR, hatte mich in einem kleinen Betrieb eingeteilt – man wurde ja gelenkt, wenn man das Studium fertig hatte. Dort sollte ich Kugelschreiberminen produzieren. Es war natürlich klar: Ich hatte mich doch nicht jahrelang durchs Studium gequält, um dann Kugelschreiberminen zu produzieren! Ich wollte promovieren. Das musste man als Chemiker, wenn man in die Wirtschaft gehen wollte, zumindest nach westdeutschen Verhältnissen. Aber an der Medizinischen Fakultät

tät konnte ein Chemiker nicht promovieren, jedenfalls nicht in Berlin. Problemlos promovieren konnte man als Chemiker nur an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät. Hier fand ich in Berlin keinen Doktorvater für ein medizinisches Thema das sich speziell mit Liquor cerebrosppinalis befasste. Das wurde von der Nervenlinik verständlicherweise gewünscht. Ein Mediziner durfte aber als Doktorvater an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät nicht fungieren, jedenfalls nicht mit einem Thema, das in diese Richtung ging. Wenn zwei sich streiten, freut sich nicht immer der Dritte, jedenfalls nicht, wenn er das schwächste Glied in der Kette ist. Das war an der Humboldt-Universität genauso wie im übrigen Leben. Ich habe letztendlich nicht promoviert, aber mir mit meinen über 80 Vorträgen und Veröffentlichungen selbst bewiesen, dass ich nicht zu dumm war. Insgesamt war das wohl mehr als eine Doktorarbeit, allerdings ohne die zusätzlich vorgeschriebene Prüfung in Staatsbürgerkunde und ähnlichem Unsinn an DDR-Universitäten.

Ich habe lieber meine Patienten versorgt. Ich unterstand immer nur dem zuständigen Klinikdirektor. Die Nervenlinik war eine Einheit: Sie umfasste die Neurologie, die Psychiatrie und die Kinderneuropsychiatrie, und einer dieser drei Ordinarien war immer der Klinikdirektor. Ich bin immer mit allen gut klar gekommen. Die Promotion an der Charité war unmöglich, aber das war der eigentliche Grund, weshalb ich die Stelle an der Nervenlinik am 1. April 1961 angenommen hatte.

### **Durften Sie ins Ausland reisen?**

Ich selbst hatte es insofern mit der Charité-Leitung schwieriger, weil ich nicht in der Partei war und kein

Reisekader war, aber wo es ging, bin ich von den Klinikdirektoren unterstützt worden.

### **Wie lange haben Sie an der Nervenlinik gearbeitet?**

Bis zum 30. Juni 1992 – da war ich schon über 65 Jahre alt. Man hat mich noch ein halbes Jahr länger arbeiten lassen, um jemanden einzuarbeiten. Der damalige Klinikdirektor, Professor Neumärker, hat vergeblich versucht, mich auch darüber hinaus noch in der Klinik zu halten, weil Liquorzytologie eine Erfahrungssache ist. Es ist keine Intelligenzfrage; man muss es einfach oft genug gesehen haben, dann geht das. Allerdings ist es ihm nur gelungen, mich ein halbes Jahr länger dort zu behalten. Das lag damals sicher nicht so sehr an den Sparmaßnahmen, sondern vielmehr an der – ich würde sagen – zum Teil überheblichen Arroganz mancher Leute, die aus dem Westen gekommen sind und nun in der Verwaltung der Charité den Ton angaben.

### **Hatten Sie Probleme, weil Sie nicht in der Partei waren?**

Die Tätigkeit als Laborleiter in der Liquordiagnostik war eine wunderschöne Nische – wie man damals sagte – für jemanden, der nicht in der Partei war. Wenn man einige Jahre da war, hatte man zumindest etwas Erfahrung, und da sich niemand aus der Klinik oder aus der übrigen Charité um Liquordiagnostik kümmerte, war man zwangsläufig wie ein Einäugiger unter Blinden. Selbst die Klinikdirektoren haben mich manchmal bei Diagnosestellungen oder bei schwierigen Fällen gefragt. Das gab einem natürlich eine gewisse Unabhängigkeit. Man konnte öfter mal den Mund aufmachen, und wenn man das geschickt tat, ging das auch immer gut aus.

Ich habe in den 31 Jahren, die ich dort tätig war, von keinem Klinikdirektor in dieser Frage eine ernsthafte Ermahnung erhalten. Ich konnte relativ unabhängig arbeiten und forschen, niemand hat mir Vorschriften gemacht.

**Musste oder sollte man in der Partei sein, wenn man in der Charité arbeitete? Oder war es überwiegend der Fall?**

Nein. Ich wurde am Anfang mal vom damaligen Parteisekretär der Klinik gefragt, ob ich nicht Mitglied werden wollte. Das war ja sein Auftrag. Und es hat mich auch einmal ein Oberarzt, ein späterer Professor, gefragt, ob ich nicht eintreten wollte, aber ich habe es verneint und habe es abgelehnt. Von den Klinikdirektoren, die eigentlich entscheidend dafür waren, ob ich dort weiterarbeiten konnte oder nicht, hat mich nie einer gefragt. Als ich nein gesagt und auch Begründungen gegeben hatte, war das Thema erledigt. Ich bin nicht darüber informiert, ob der Parteisekretär beim Klinikdirektor über mich etwas gesagt hat. Die entsprechende Stasi-Akte fehlt.

Wenn Ende der 1970er, Anfang der 1980er Jahre, irgend ein junger Arzt kam, der mit den Verhältnissen dort nicht vertraut war und sich etwas ungebührlich im Labor benahm, weil er auch meinte: „Wenn ich als Arzt das sage, dann habt ihr hier zu springen“, habe ich manche auch aus dem Labor gewiesen. Manch einer hat sich bei seinem Oberarzt oder beim Klinikdirektor beschwert, und erhielt zur Antwort: „Lassen Sie den Krause mal arbeiten, den werden sie noch brauchen. Und benehmen Sie sich dort unten anständig, dann werden Sie von ihm auch anständig behandelt“.

Eine derartige Einschätzung meiner Arbeit macht mich heute noch stolz und lässt mich die fehlende Promotion verschmerzen.

**Welche Forschung haben Sie betrieben?**

Ich habe mir damals ein Forschungsthema ausgesucht, das nicht die Gewähr bot, damit den Nobelpreis zu bekommen oder großartig bekannt zu werden. Die Liquordiagnostik war damals eine Methode, die eher nach Alchemie roch und die einem Chemiker, einem Naturwissenschaftler die Haare zu Berge stehen ließ. Allein wie man dort Eiweiß oder Chlorid bestimmte, war geradezu abenteuerlich. Ich will die Methoden hier gar nicht näher beschreiben. Da habe ich mir gedacht: Wenn man Liquordiagnostik einigermaßen seriös betreiben will, müsste man sie erst einmal auf ein festes Fundament stellen und folglich habe ich zusammen mit zwei Kollegen aus Dresden und Jena, die an großen Krankenhäusern tätig waren und Verbindungen zur Universität hatten, und zusammen mit dem Institut für Arzneimittelwesen der DDR Standardwerte für die Liquordiagnostik erarbeitet. Das war unser Forschungsauftrag. Wir haben also zusammen mit dem Institut die gesamte Liquordiagnostik – angefangen von der Eiweißdiagnostik über die Chloridbestimmung, und was man sonst so brauchte – durchforstet und Standardwerte ermittelt: Eiweißelektrophorese. Isoelektrische Fokussierung, in den Anfangsjahren Immunglobuline: IgG, IgA, IgM und so weiter. Das war ziemlich aufwändig und mühsam. Ich konnte aber ungestört daran arbeiten. Kein Klinikdirektor ist gekommen und hat mir gesagt: „Ich bin an dem und dem interessiert, machen Sie das mal und berichten Sie mir“.

Mir war klar: Wenn jemand an der Universität ist, hat er nicht nur Patienten zu versorgen, sondern er muss auch irgendetwas für die Wissenschaft, für sein Fachgebiet, tun. Ich habe das für wesentlich erachtet und bin heute eigentlich noch ein bisschen stolz darauf. Natürlich gab es auch Dinge, an die man nicht rankam, die man gerne gemacht hätte, wo man aber nicht weiterkam. Es war eine Sisyphos-Arbeit, die Liquordiagnostik auf eine feste naturwissenschaftliche Basis zu stellen. Es ist nicht so einfach, denn Liquor besteht im Normalfall ja aus 99 % Wasser. Der Rest ist ein explodierter Apothekerladen, wo all das drin ist, was im Blut auch drin ist. Also können Sie sich vorstellen, was für Konzentrationen wir da hatten, manchmal ein fünfhundertstel von dem, was im Blut ist. Und nun bestimmen sie das mal genau (mit der damaligen DDR-Technik).

Ich wollte etwas für den Patienten tun. Das beinhaltete auch die Besorgung von Material aus dem Westen – manchmal hart an der Grenze der Legalität.

### **Wie ging das mit den Materialbesorgungen im Westen vor sich?**

Es gab an der Universität eine Bestimmung, dass man mit westdeutschen Firmen nur Kontakt aufnehmen durfte, wenn man vorher eine Erlaubnis bekommen hatte. Wir hatten zum Beispiel aus Göttingen von Anfang an Zellulose-Acetatfolien für die Elektrophorese bekommen und dort gab es natürlich Mitarbeiter, die daran interessiert waren, dass der Osten die Materialien von ihnen besorgte. Sie hatten Mitarbeiter mit einem Dauerpassierschein für die DDR, die konnten also einreisen, wie sie wollten und ihre Kunden besuchen. Es wäre mir peinlich gewesen, wenn die vor der Tür

stehen und sagen: „Guten Tag, Herr Krause, ich bin gerade mal vorbeigekommen, wie sieht es denn aus?“. Und ich sagte: „Machen Sie die Tür zu, ich muss erst irgendwo von jemandem die Erlaubnis holen, dass ich mit ihnen sprechen darf.“ Sie waren also da. Ich habe mir nichts daraus gemacht, weil ich diese Anordnung als idiotisch betrachtete. Entweder man hat zu jemanden Vertrauen oder man hat es nicht.

Ich habe hinterher erfahren, dass in der Charité und zwar im Hochhaus, oder CoZ, wie wir es nannten – die Abkürzung steht für Chirurgisch orientiertes Zentrum – im 20. Stock Abhöranlagen installiert waren, und dass sie die Anrufe, die direkt ins Labor kamen – die gingen nicht über den Klinikdirektor – da oben aufgenommen wurden und wahrscheinlich der Klinikdirektor davon unterrichtet wurde. Ich habe öfter Anrufe bekommen, aber man hat mich nie gefragt: „Haben Sie Telefongespräche mit dem Westen geführt?“. Ich hatte auch ein reines Gewissen, denn die Kontakte dienten dazu, unsere Diagnostik zu verbessern und damit unseren Patienten zu helfen. Das Material war im gesamten Ostblock eben nicht zu erhalten.

### **Spürten Sie durch diese Westkontakte Druck von außen oder war das nicht so präsent?**

Ich persönlich kann mich an einen Fall erinnern, der ging aber nicht von der Klinik aus. Der Zoll hatte Material beschlagnahmt, das von der Leipziger Messe von einer Westfirma nach Berlin geschickt wurde. Ich erhielt ein Beschlagnahmungsprotokoll und habe mich telefonisch beim Zoll unmissverständlich geäußert, was ich von diesem „Blödsinn“ halte. Ein hoher Zollfunktionär hat mich gemeinsam mit dem Sicher-

heitsbeauftragten der Charité vorgeladen, um mir die Aufgaben des Zolls der DDR zu erklären. Dazu musste auch Professor Seidel erscheinen! Das über die Messe erhaltene Material kostete nichts, blieb aber beschlagnahmt. Es wurde dann über den Außenhandel der DDR bestellt, genehmigt und die Charité musste dafür, ich glaube, 2.000 Westmark bezahlen. Ein stolzer Preis für die Rechthaberei von Parteifunktionären.

Es gab natürlich eine Gauck-Akte über mich. Ich habe sie irgendwann einmal gelesen. Sie umfasst 80 Seiten, aber aus der Zeit bevor ich an die Charité kam, als ich Student war. Da wollten sie mich werben und all dieser Quatsch. Ich hatte ja Westverwandtschaft. Sie haben mir sonst was geboten und sie haben beobachtet, dass wir uns mit Westverwandten auf der Autobahn getroffen haben, das stand alles drin. Mit dem Moment, wo ich in die Charité kam, war nichts mehr da, und mir ist hinterher klar geworden – das haben sie mir in der Gauck-Behörde gesagt, dass es wahrscheinlich zwei Personalakten von mir gab. Die eine konnte ich einsehen. Da waren nur besondere Akten drin, zum Beispiel, dass der Klinikdirektor mich gelobt oder für die nächst höhere Gehaltsstufe vorgeschlagen hat. Man erhielt pro Jahr eine Beurteilung. Aber die zweite Personalakte habe ich nie zu sehen bekommen und sie ist auch nie aufgefunden worden. Wenn die alleine vom Studium, von diesen lächerlichen fünf Jahren, 80 Seiten umfasste, dann kann ich mir ungefähr vorstellen, wie viele Seiten die andere Akte hatte, aber die ist wahrscheinlich vernichtet worden. Dort hätte man vermutlich gelesen: Telefongespräche mit Göttingen, der und der Inhalt, Klinikdirektor benachrichtigt. Aber die haben, wie gesagt, keinen Druck gemacht.

### **Wie gestaltete sich ihr Alltag? Was hatten sie für Aufgaben?**

Wir befanden uns in den Räumen, in welchen heute die Forschungsabteilung sitzt. Im Normalfall kam ich morgens zwischen sieben und acht zur Arbeit und ging erst einmal durch das Labor. Ich hatte zu Beginn acht MTAs und jede hatte ihre Aufgaben. In den Anfangsjahren haben wir noch hämatologische Untersuchungen und Urindiagnostik durchgeführt. Liquordiagnostik selbst umfasste im wesentlichen Zytologie und gewisse Eiweißbestimmungen. Das wurde später immer mehr. Ich bin also erst einmal durchs Labor gegangen und habe mich erkundigt: „Was gibt's Neues? Wie sieht's aus? Haben wir vom vergangenen Tag noch irgendeinen Befund?“ Offene Befunde eben, wo es noch etwas zu klären gab, weil die Werte ja nicht immer am gleichen Tag fertig waren. Dann hat man sich ans Mikroskop gesetzt und mit den MTAs die Dinge besprochen, die noch zu machen waren. Es war so, dass auch aus den anderen Kliniken, nicht nur aus der Neurologie, der Psychiatrie oder Kinderneurologie Anfragen kamen. Ich erhielt zum Beispiel sehr viele Fragen aus der Neurochirurgie, vor allem von dem später und heute immer noch sehr bekannten Professor Vogel, der damals Stationsarzt war. Postoperativ wurde immer die Frage gestellt: „Ist das eine Entzündung? Haben wir den Tumor weg bekommen oder nicht?“ Es ging meistens um Tumoroperationen. Solche Fragen wurden geklärt und dann, so um zehn Uhr, ging man zur Besprechung mit dem Klinikdirektor, jeden Tag – jedenfalls bei den meisten Klinikdirektoren. Das hatte unter Professor Leonard angefangen, meinem ersten Klinikdirektor. Dort musste ich erscheinen, falls Fragen zur Liquordiagnostik auftraten.



Ich bin dort eigentlich sehr gern hingegangen, obwohl mir die Zeit, die ich dort oben saß, häufig fehlte, aber man konnte meistens etwas lernen.

### **Was passierte nach den 10-Uhr-Besprechungen?**

Die Besprechung dauerte meistens bis Mittag. Nach dem Mittagessen haben wir eine Laborbesprechung gehabt: Was sind am Vormittag für Liquors gekommen, ist was zu tun, müssen wir alles durchforsten oder legen wir nur besonderen Wert auf die Zytologie? Eventuell waren aber auch wieder Anfragen aus anderen Kliniken da. Wenn wir fertig waren, lagen die Sedimente schon bereit. Die Zytologie, die ja wichtig war, musste von einem Arzt oder dem Laborleiter durchgesehen und unterschrieben werden. Wenn schwierig zu beurteilende Sedimente auftauchten, haben wir anschließend gleich eine Art Weiterbildung gemacht. Wenn die MTAs Zeit hatten, sind wir am Mikroskop sitzen geblieben und ich habe versucht, ihnen zu erklären, wie ich zu dem jeweiligen Ergebnis kam. Das hatte natürlich nicht nur den Grund, die MTAs klüger zu machen. Sie mussten auch alleine arbeiten können, wenn ich auf irgendeinem Kongress war, oder im Urlaub. Ich wollte also meine MTAs möglichst selbständig machen. Das Ergebnis davon ist, dass zwei von ihnen immer noch in der Klinik arbeiten.

Diese Nachbetrachtung bestimmter Zellbilder und ausgefallene Ergebnisse haben wir möglichst gleich erledigt. Dann habe ich mich ans Mikroskop gesetzt und vor allen Dingen die Zellbilder kontrolliert und nachgesehen, was dort zu machen war. Ich habe meinen kurzen Kommentar auf den Laborbefund geschrieben; wir hatten keine Sekretärin, die das tippen konnte.

Das hätte auch zu viel Zeit in Anspruch genommen. Wenn das vorüber war, war der Arbeitstag auch meist schon zu Ende und ab 16 oder 17 Uhr fing ich dann an, mich um die Forschung zu kümmern.

Wenn wir Normalwerte für die Elektrophorese herausgeben wollten, ging das nur, wenn man Liquor von einem gesunden Menschen hatte. Liquorwerte von einem Gesunden bekam man freilich nicht oft. Wer lässt sich denn schon punktieren, wenn er weiß, dass er gesund ist? Und welcher Arzt punktiert einen Patienten, von dem er weiß, dass er gesund ist? Also war das immer nur retrospektiv zu lösen, und davon gab es wenige Fälle. Viele Liquors erhielten wir von psychiatrischen Patienten, die zur Kontrolle punktiert werden mussten, um zum Beispiel eine Entzündung auszuschließen, oder aus der Neurologie von Patienten nach überstandener Krankheit. Wir haben uns für diese Forschungsarbeit zusammen getan; ein Kollege aus dem großen Bezirkskrankenhaus in Arnsdorf bei Dresden und ein anderer in Stadtroda, auch in einem sehr großen Bezirkskrankenhaus. Wir sammelten unsere Werte nach strengen Richtlinien. Jeder musste die gleiche Methode anwenden, und so bekamen wir ungefähr 2.000 Liquorwerte für die Eiweißbestimmung zusammen. Davon erwiesen sich ungefähr 500 als für den Normalbereich geeignet. Damit konnte man die entsprechenden Werte statistisch einwandfrei bestimmen. Das machte eine Menge Arbeit, brachte keinen Nobelpreis ein, aber es musste eben gemacht werden. So stellten wir dann abends die Liquorwerte zusammen, wenn ich nicht Charité-Nachtdienst hatte.



### **Was waren das für Nachtdienste?**

Die Charité ging dazu über, auch einen Verantwortlichen für Labordiagnostik nachts in den Bereitschaftsdienst zu setzen. Ich musste da nicht mitmachen, das war eigentlich Sache der Abteilung für klinische Biochemie, das zu organisieren. Es gab nur wenige Laborleiter, die sich das zutrauten – ich traute mir das auch nicht zu. Ich hatte in den Anfangsjahren im Prinzip so ein Flintenrohr-Gesichtsfeld: Liquordiagnostik. Von Hämatologie oder Gerinnungsdiagnostik hatte ich wenig Ahnung. Aber ich habe mir gedacht: „Da springst du einfach ins kalte Wasser.“ Da das Verhältnis zu den Kollegen sehr gut war – einige kannte ich noch aus dem Chemischen Institut vom Studium her – habe ich dort freiwillig mitgemacht. Also saß ich abends manchmal da und wurde von einem Kliniker gefragt, ob dies oder jenes zum Beispiel ein Wert für Herzinfarkt war und so, wie die Kollegen mich zur Liquordiagnostik gefragt haben, wenn sie Nachtdienst hatten, habe ich den zuständigen Laborleiter angerufen und um Hilfe gebeten. Wir hatten einen guten Zusammenhalt unter den Laborleitern, der sich auch durch die Feiern an der Charité gefestigt hat. Bei solchen Feiern, zum Beispiel Jahresabschlussfeier, standen die Laborleiter eigentlich genau wie ich vor dem Problem: ein Mann – acht Damen. Nun mussten sie alle acht betanzen. Abgesehen davon, dass das zum Teil auch eine Strapaze war, fehlten also ein paar Männer. Folglich blieb uns gar nichts anderes übrig, als die anderen Laborleiter oder bestimmte Kliniker einzuladen, damit wir ein paar Männer für die übrigen Damen hatten. Das wechselte immer reihum und war eine Sache, die ich als sehr angenehm empfunden habe, weil man immer etwas dazulernen konnte.

Wenn wir in der Chirurgie gefeiert haben, Dr. S. war dort Laborleiter, tauchte öfter ein Chirurg auf, der auch Nachtdienst hatte. Nun saß man plötzlich zusammen und hat sich unterhalten und sich gegenseitig ein bisschen verfrotzelt.

### **Wie sind Sie als Chemiker mit der klinischen Arbeit in der Neurologie und Psychiatrie zurechtgekommen?**

Ich konnte als Chemiker vieles vergessen, was ich in der Chemieausbildung gelernt hatte. Das war in der Nervenklinik unwesentlich. Ich musste mich erst einmal in die Neurologie und in die Psychiatrie einarbeiten. Davon hatte ich als Chemiker keine Ahnung und das Einarbeiten war für mich ein großes und sehr positives Erlebnis. Gerade bei den Besprechungen mit dem Klinikdirektor bekam ich alles aus erster Hand mit, Dinge, die ich überhaupt nicht kannte. Ich kann mich daran erinnern, dass ein Oberarzt eines Tages – da war ich vielleicht vier Wochen dort und hatte mich ungnädig ausgedrückt – sagte: „Na, sagen Sie mal, da haben wir ja wohl einen richtigen Paranoiker bekommen!“ Ich wusste nach vier Wochen noch nichts mit dem Wort Paranoiker anzufangen, habe nichts gesagt, habe das runtergeschluckt und bin gleich nach Ende der Besprechung in die Bibliothek gegangen und habe da mal nachgelesen, ob ich nun beleidigt sein muss oder nicht. So war das. Aber ich habe eine Menge gelernt, es ging um so viele Dinge, die ich nicht kannte. Ich kann mich erinnern, dass, wenn ich mit meinen alten Chemiker-Kollegen, die irgendwo in der DDR geblieben waren, zusammenkam, um uns zu unterhalten, und ich zu spät erschien, sich alle voller Ironie erhoben

und gesagt haben: „Guten Tag Herr Oberarzt!“ Und wenn sie chemische Dinge besprachen, kam unter Garantie einer und sagte: „Moment, wir müssen erst einmal Heinz fragen, ob er das versteht, als Mediziner. Die haben ja keine Ahnung von Chemie!“ Es war sehr lustig und sehr schön. Auch in der Studienzeit. Ich war ja zehn Jahre älter als viele meiner Studienkollegen. Das hatte Vor- und Nachteile. Die Nachteile muss ich nicht aufzählen – man ist halt zehn Jahre älter. Aber dass sie zehn Jahre jünger waren und normales Abitur hatten, und nicht erst Kriegsgefangenschaft und ähnliches hinter sich gebracht hatten, das hat mich jung gehalten. Ich wurde immer ein bisschen angetrieben mitzumachen und ich habe den Altersunterschied bald nicht mehr empfunden.

### **Gab es Berufsgruppen oder Bereiche an der Charité, mit denen Sie Schwierigkeiten hatten?**

Nur mit einigen Funktionären aus der Charité-Leitung gab es wirkliche Schwierigkeiten für viele Mitarbeiter. Die Leute waren Parteifunktionäre und hatten mit Medizin nichts zu schaffen, sondern waren als Aufpasser eingesetzt, manchmal sogar als promovierte Aufpasser. In der eigenen Klinik – Schwierigkeiten? Das wäre zu viel gesagt. Forschungsabteilungen hielten meistens nichts von den Routinelabors, das waren für die die „Routinefritzen“. Aber wir wussten uns schon zu verteidigen, zumal unsere Forschungsarbeit für die Patienten häufig schneller verwertbare Ergebnisse brachte.

### **Wie haben Sie Professor Leonhard erlebt?**

Professor Leonhard war ein hervorragender Kliniker, aber er hielt nichts von der Technik. Er war technisch

nicht so interessiert. Ich kann mich erinnern, als der Oberarzt der neuen EEG-Abteilung das erste Mal mit einer Diagnose auf Grund des EEG in die tägliche Dienstbesprechung kam. Leonhard hörte sich das geduldig an, dann nahm er seinen kleinen Zettel – er hatte immer einen oder mehrere kleine Zettel, auf denen neue Patienten von den Stationen standen – und sagte: „Das steht schon seit zwei Tagen auf dem Zettel, dafür brauche ich Ihr EEG gar nicht.“ Das konnte er natürlich nur tun, weil er ein hervorragender Kliniker war. Auch ich habe solche Erlebnisse mit ihm gehabt: Professor Leonhard war es Zeit seines Lebens gewöhnt, Eiweißdifferenzierung des Liquoreiweißes mittels Verdünnungskurven, z. B. Normomastix oder Goldsolkurven, ausführen zu lassen. Dabei geht es um das Verhältnis von Albumin zu Globulin im Liquor. Mit Hilfe der Zelluloseacetat-Elektrophorese war das natürlich mit weniger Liquor schneller und genauer zu lösen. Ich wollte diese neue Technik mit den mühsam errungenen Acetatfolien aus Westdeutschland in unserer Routine fest verankern, denn damit gelangte diese Methode über unseren Forschungsauftrag mit dem Institut für Arzneimittelwesen ins DAB 7 als offizielle Liquormethode. Sie lieferte den übrigen Liquorlabors in der DDR den Grund, die Folien ebenfalls zu fordern. Mit diesen Argumenten und einigen Büchern aus der Bibliothek – von bekannten Neurologen wie zum Beispiel Kafka – marschierte ich zu Professor Leonhard. Er guckte erstaunt und sagt: „Sie wollten mit mir sprechen?“ Und ich in meinem Eifer und in meiner Euphorie knallte ihm die Bücher auf den Tisch, schlug das erste auf und sagte: „Professor Kafka, der Neurologe, der hat Folgendes geschrieben...“. Und dann las ich ihm das vor.

Leonhard saß da, guckte mich an, grinste leicht und sagte: „Lesen kann ich alleine“. Ich muss heute noch darüber lachen. Da wurde mir erst klar, wie blödsinnig ich mich benommen hatte. Aber er hat sich das durchgelesen und von mir erklären lassen. Das war die Toleranz von Leonhard. Er hielt aber nichts davon. Er sagt: „Sie haben doch die Elektrophorese und mit der neuen Methode haben Sie mehr Informationen.“ Darauf sagte er: „Also schön. Dann muss ich halt sehen, wie ich ohne Normomastix-Reaktion zurechtkomme. Lassen Sie die weg und machen Sie ihre Elektrophorese“. Ich empfand das damals als hervorragend, wenn man die Verhältnisse an der Charité kannte. Zumal ich als Laborleiter weder Nervenarzt noch Mediziner war.

Für Leonhard war die Welt ganz simpel eingeteilt: Oben stand der Psychiater, darunter der Psychologe, dann kam der Neurologe, die übrigen Mediziner brauchte er eventuell für Konsiliarfragen. Alle anderen Menschen waren potenzielle Patienten. Das war sein Weltbild, so wie ich es empfand, und trotzdem fand ich ihn hervorragend und habe stets großen Respekt für ihn empfunden.

**Haben Sie im Labor das Material, das Sie brauchten, bekommen oder hatten Sie Schwierigkeiten? Gab es eine unterschiedliche Behandlung des Forschungslabors?**

Es gab natürlich Schwierigkeiten bei all den Dingen, die man nur im Westen bekam. Ich habe das ja schon erwähnt. Ein Beispiel ist die Elektrophorese: Papier-Elektrophorese konnte man in der DDR bestellen und das ging dann über die normale Verteilung. Aber die Papier-Elektrophorese nützte uns nichts, weil wir allein

für eine Elektrophorese, die noch nicht so gut getrennt war, mindestens 5 ml Liquor brauchten – und das war viel zu viel, da hatte man keinen Liquor mehr übrig, um irgendetwas anderes zu machen. Folglich haben wir uns von Anfang an gefragt, was man unternehmen könnte, um nicht so viel Liquor zu verbrauchen. Anfang der 1970er Jahre haben wir dann die ersten Zellulose-Acetatfolien bekommen, um es auszuprobieren. Danach haben wir sie grundsätzlich für die Liquor-Elektrophorese eingeführt. Ich glaube, die Charité war die erste Klinik der DDG, die Liquor-Elektrophorese auf Zelluloseacetat machte. Das ging schneller, es brauchte weniger Liquor und es war Westmaterial. Das mussten wir uns immer aus dem Westen besorgen. Dasselbe galt, als wir damit begannen, Einzel-Immunglobuline zu bestimmen, IgG zum Beispiel. Das haben wir zuerst mit der Mancini-Methode gemacht. Dafür gab es im Westen feste Platten. Später haben wir das mit isoelektrischer Fokussierung durchgeführt, dafür brauchen wir auch Material aus dem Westen. Darum musste man sich selber kümmern. Seitens der Klinik gab es keine großartige Unterstützung, aber man wurde auch nicht behindert. Zur Not bin ich zum Klinikdirektor gegangen und, wenn es ging, haben die uns unterstützt. Wir benötigten natürlich gutes Photometer und zu der Zeit waren Eppendorf-Photometer die große Sache. Wir arbeiteten auch für das Regierungskrankenhaus. Da brachten unsere Ordinarien den Liquor mit und sagten: „Macht mal“. Einmal wurde ich dorthin eingeladen, einen Vortrag zu halten. Da habe ich gesehen, dass da drei Eppendorf-Photometer herumstanden, mit einer dicken Staubschicht. Damit konnte keiner etwas anfangen. Unser Antrag war mehrere Male abgelehnt wor-

den. Daraufhin habe ich eines Tages gesagt, als wieder ein Ordinarius Liquor brachte: „Wir können das nicht mehr machen. Ich habe kein Photometer, ich habe keine Pipetten, was soll ich machen?“. Natürlich haben die gehnt was los war und haben das im Regierungskrankenhaus gesagt. Dann bekam ich von dort die ersten Pipetten – das war schon ein Fortschritt. Die Kollegen meinten: „Ihr in der Charité habt es gut.“ Das war aber nur Frotzelei. Wir hatten das Regierungskrankenhaus und sie wollten was von uns – Angebot und Nachfrage. Als Professor Seidel schon Abteilungsleiter im ZK war, habe ich wieder ein Eppendorf-Photometer beantragt, aber der zuständige Verwaltungsfunktionär hat das in einem Ton und in einer Art abgelehnt, die mich empörte. Auf der Besprechung habe ich dann gesagt: „Ich dachte, ich bin hier, um über Gründe zu berichten und nicht zum Befehlsempfang bei einem preußischen Unteroffizier. Da kann ich auch wieder arbeiten gehen.“ Bin aufgestanden und rausgegangen. Große Sensation! Aber das war schon Anfang der 1980er Jahre, glaube ich. Er hat dann bei Professor Seidel im ZK angefragt und der hat ihm sinngemäß geantwortet – ich weiß es von anderen Kollegen: „Also, wenn Krause ein Gerät beantragt, dann wird das Hand und Fuß haben. Und wenn Du 25.000 Westmark übrig hast für ein Eppendorf-Photometer, dann würde ich sagen, kauf ihm das“. Vier Wochen später bekam ich die Nachricht, ich könne mir das Photometer abholen. Aber man musste sich halt selbst drum kümmern.

### **Und die alltäglichen Materialien?**

Die haben wir uns zum Teil über das Institut für Arzneimittelwesen besorgt, denn sie waren ja auch daran

interessiert. Ich habe dort hauptsächlich mit Dr. G. zusammengearbeitet und habe zu ihm gesagt: „Mein lieber Klaus,“ – wir haben uns in dieser kleinen Forschungsgruppe ja alle geduzt – „ich brauche unbedingt Material, um isoelektronische Fokussierung zu machen“. Die Kammern haben wir einfach abgekupfert und von Handwerkern nachbauen lassen. Wir brauchten ein vernünftiges Mikroskop, das konnte man von Zeiss erhalten. Es musste beantragt werden, und wenn ich dem Klinikdirektor das gut begründete, dann wurde das in der jährlichen Verteilung der Gelder berücksichtigt. Dann musste man warten und Zeiss hat geliefert – oder auch nicht. Alles was von außen kam, haben wir also entweder über das Arzneimittelinstitut besorgt oder man hat sich selbst darum gekümmert, wie bei den Besuchen aus Göttingen und so weiter.

### **Hatten Sie in irgendeiner Form Kontakt zu Patienten?**

In Ausnahmefällen, wenn es sich um unklare Befunde handelte. Wenn man nicht genau wusste, was passiert war, musste man zum Stationsarzt, der punktiert hatte. Die Verdachtsdiagnose stand schon auf dem Schein. Das hat viel Arbeit gekostet. Jahrelang waren die Kliniker gewöhnt, oben auf dem Liquorbefund, auf einer Anmeldung zum Beispiel, zu schreiben: Anamnese: KS (für Kopfschmerzen), Name und Anschrift, männlich oder weiblich, welche Station und unten stand die Fragestellung: Entzündlicher Prozess? Das war natürlich idiotisch. Es dauerte sehr lange, das zu ändern, lieferte aber noch nicht den Grund, Patienten direkt aufzusuchen. Doch es gab Ausnahmefälle. Vor der Kinderstation habe ich mich immer gescheut; mit einem Befund dort hinzugehen und zu wissen, das Kind hat einen Tumor an

einer Stelle, wo man ihn nicht vollständig wegoperieren kann, das Kind also dem Tode geweiht ist, das habe ich selten über mich gebracht.

Ein anderes Beispiel: Eines Tages sagte eine MTA zu mir: „Herr Krause, kommen sie doch mal schnell ans Mikroskop. Ich finde dort Zellen, die kann ich nicht einordnen.“ Ich hatte den Vorteil, dass ich wenige Tage vorher genau diese Zellen im großen Stobbe-Atlas für Hämatologie – Professor Horst Stobbe war der Fürst der Hämatologie in der 1. Med. – gesehen hatte: Das waren Myeloblasten. Aber wie kommen Myeloblasten, unreife Zellen, in den Liquor? Eigentlich nur, indem sie durchpunktiert haben und ins Knochenmark geraten sind, ganz eindeutig. Ich bin also auf die Station gegangen, weil ich klären musste, wie das Knochenmark da hineingeraten ist und habe den Stationsarzt gefragt. Der hatte bei der Punktion nichts gemerkt und sagt: „Fragen Sie doch den Patienten“. Das hätte ich sowieso. Es war ein Patient, der schon öfter punktiert worden war, zufällig einer von der Psychiatrie, bei dem sich die Frage stellte: Ist es ein neurologischer Prozess oder ist es eine psychiatrische Erkrankung, oder was auch immer? Ich fragte ihn: „Haben Sie bei der Punktion etwas gemerkt?“ Aber er hatte nichts gemerkt. „Keinen Schmerz? Nichts?“. Also guckte sich der Arzt das im Labor an und sagte: „Naja, die Zellen sehen komisch aus“. Ich sagte: „Gucken Sie mal hier in den hämatologischen Atlas von Stobbe, da sehen Sie es!“ Da sagte er: „Wie soll das möglich sein?“ Mir fiel nur eines ein: Osteoporose. Wenn der Patient überhaupt nichts gemerkt hat... In solchen Ausnahmefällen habe ich den Kontakt zu den Patienten sogar gesucht, aber ansonsten war es nicht nötig.

### **War es für Sie etwas Besonderes, ausgerechnet an der Charité zu arbeiten?**

Also für mich war es insofern etwas Besonderes, weil ich ein neues, vielfach unbekanntes Arbeitsfeld hatte. Ob das in einem anderen Krankenhaus auch so gewesen wäre, entzieht sich meiner Kenntnis. Ich habe es für mich als besonderes Glück betrachtet, dass ich in dieses Liquorlabor hineingeraten bin. An der Berliner Universitätsklinik hatte man besonders gute Bedingungen, wenn man sein Wissen erweitern wollte. Und das war nötig und machte mir viel Freude.

Anderen Leuten hat man es zum Teil angemerkt, dass sie von Charité-Mitarbeitern etwas Besonderes erwarteten. Ich will jetzt mal die Politik beiseite lassen, aber Freunde und Bekannte sagten schon: Du bist in der Charité, dann wirst Du ja Bescheid wissen.“ Im Westen hatte es sich herumgesprochen, das weiß ich von meinen Verwandten aus dem Westen, die uns in Berlin besucht haben. Sie sagten auch: „Die Charité ist schon etwas Besonderes.“ Die Charité hat ja einen Ruf zu verlieren, von Robert Koch angefangen, denken sie an Bonhoeffer. Leute, die sich dafür interessiert haben, wussten was da los war. Ich glaube aber nicht, dass das unmittelbar mit den Leistungen aus der DDR-Zeit zu tun hat... Wenn man in Deutschland in einer Universitätsklinik arbeitet, erwartet man besonders gute, fachliche Leistungen. Die Politik sollte sich da heraushalten.

### **Haben Sie in der Zeit auch Enttäuschungen erlebt? Gab es Dinge, die man hätte anders machen sollen?**

Ich glaube, die einzige Enttäuschung, die sich während meiner Dienstzeit ergeben hat, war, dass ich kein Reisekader war und nicht ins NSW, ins Nicht-Sozialistische

Währungsgebiet durfte. Als ich anfang, mich in die Liquorzytologie einzuarbeiten, hätte ich gern jemanden gesprochen, der schon mehr Erfahrung hatte. Da saß in Westberlin, in Charlottenburg, Professor K., der als Fachmann für die Liquorzytologie galt. Mit dem hätte ich gern einmal gesprochen. Ich hatte Professor Seidel gebeten, ob er es nicht bewirken könne, dass ich einen Passierschein für Westberlin bekäme, für einen Tag, um mich bei Professor K. umzusehen, wie er sein Labor organisiert hatte. Seidel – und ich glaube ihm das – hat gesagt: „Herr Krause, ich krieg sie eher nach Hongkong als nach Westberlin.“ Darauf habe ich gesagt: „Dann muss ich mich mit Professor K. halt in Hongkong treffen.“ „Tun Sie das. Wenn Sie den Zeitpunkt wissen, können wir darüber reden.“ Ich habe mit Seidel ganz offen und direkt gesprochen: „Ich bräuchte überhaupt kein Geld, nur einen Stempel. Ich nehme eine Stulle mit und kann Ihnen ehrlich sagen, dass ich abends wieder in der DDR bin, auch wenn ich anschließend über den Ku’damm gehe, wenn ich schon da bin.“ Aber ich kannte das von einem guten Freund, der war Reisekader und konnte auch nicht nach Westberlin. Das war diese blödsinnige Politik der DDR.

Etwas hat mich sehr getroffen: 1995 habe ich meinen letzten Vortrag gehalten und bin hierzu nach Stadtroda eingeladen worden. Ich war längst aus der Klinik ausgeschieden und habe anstandshalber dem neuen Klinikdirektor diesen Wunsch vorgelegt. Er hat mir durch die Sekretärin sagen lassen, ich könne den Vortrag halten. In diesem Zusammenhang kam ein Brief für mich in der Charité an und nach 31 Jahren Tätigkeit an der Charité ist dieser Brief mit dem Vermerk zurückgeschickt worden: „Ein Laborleiter Krause ist in der Nervenlinik

nicht bekannt“. Ich glaube ich war zu diesem Zeitpunkt der Mitarbeiter, der am längsten an der Nervenlinik tätig war. Und deshalb kann es nicht die Verwaltung gewesen sein, denn die kannte mich. Unten im Souterrain waren wir Nachbarn. Wer auch immer es war:, ich tröste mich mit dem Goethe-Zitat: Es gibt Menschen, die niemals irren, weil sie sich nichts Vernünftiges vorsetzen.

### **Sind Sie im Rahmen Ihrer Arbeit im sozialistischen Ausland gewesen?**

Ich bin von der Klinik nur zweimal ins sozialistische Ausland geschickt worden. Einmal nach Moskau an das Institut für Psychiatrie. Es ging dabei um den Beweis der Leonhardschen Aufteilung der endogenen Psychosen. Leonhard hat nach dem üblichen Schema zwei Kliniker hingeschickt. Sie kamen danach zu mir und sagten, ich solle verschiedene Untersuchungen machen. Denen habe ich gesagt: „Ihr wart in Moskau, habt euch sechs Wochen da amüsiert, nun macht das auch selber. Das Labor steht Euch mit seiner Technik zur Verfügung, aber Arbeitskräfte habe ich nicht übrig.“ Wir waren inzwischen offizielles Zentrallabor für Liquordiagnostik der gesamten Charité ohne Planstellen erhalten zu haben. Daraufhin haben die beiden dafür gesorgt, dass ich auch sechs Wochen nach Moskau geschickt wurde.

Das zweite Mal bin ich 1969 in Posen gewesen, zu einer neurologischen Tagung. Da wurde ich von der Klinik hingeschickt, weil an einem Wochenende kein Mensch nach Posen fahren wollte und auch, weil es dort hauptsächlich um Liquordiagnostik ging. Weil sich sonst niemand fand, kam irgendetwas auf die Idee, mich da

hinzuschicken. Ich habe meinen Kollegen Dr. L. aus Jena mitgenommen und dort fing auch unsere Zusammenarbeit in der Forschung an. Dann war ich noch auf einem biochemischen Kongress in Prag, den musste ich aber alleine bezahlen.

### **Wie haben Sie die Trennung zwischen Neurologie und Psychiatrie erlebt?**

Ich bin von dieser Trennung nicht begeistert. Ich kann das simpel und einfach durch ein Zitat eines alten Griechen ausdrücken, das heute noch gilt: Es gibt Ärzte für den Körper und es gibt Ärzte für die Seele, beides gehört aber zusammen. Als Chemiker steht es mir nicht zu, darüber zu urteilen, aber ich kann ja eine Meinung haben. Man sollte grundsätzlich nicht ohne Not trennen, was zusammen gehört. Die Trennung kommt zwangsläufig spätestens im Berufsleben und sollte nicht schon an der Universität, wo vieles noch zur Ausbildung gehört, erfolgen. Ich habe den Eindruck gewonnen, dass manche Leute die Trennung nur wollen, um sich ihr eigenes „Königreich“ zu schaffen, in dem sie schalten und walten können wie sie wollen. Das gilt nicht nur für die Neurologie und die Psychiatrie. Hier in der Nervenklinik habe ich zwischen 1961 und 1992 selbst erfahren, wie vorteilhaft es ist, wenn man sich in ein neues Gebiet einarbeiten will und alle Möglichkeiten in einem Hause findet. Die Spezialisierung, die viele Vorteile für den Patienten bringt, hat auch Nachteile: Ein guter Arzt muss zum Wohle seiner Patienten, so wie auch der Chemiker im Liquorlabor, einen umfassenden Überblick über möglichst viele Gebiete der Medizin haben. Wenn man in der Charité arbeitete, konnte man sich spezialisieren. Ähnliches galt in der

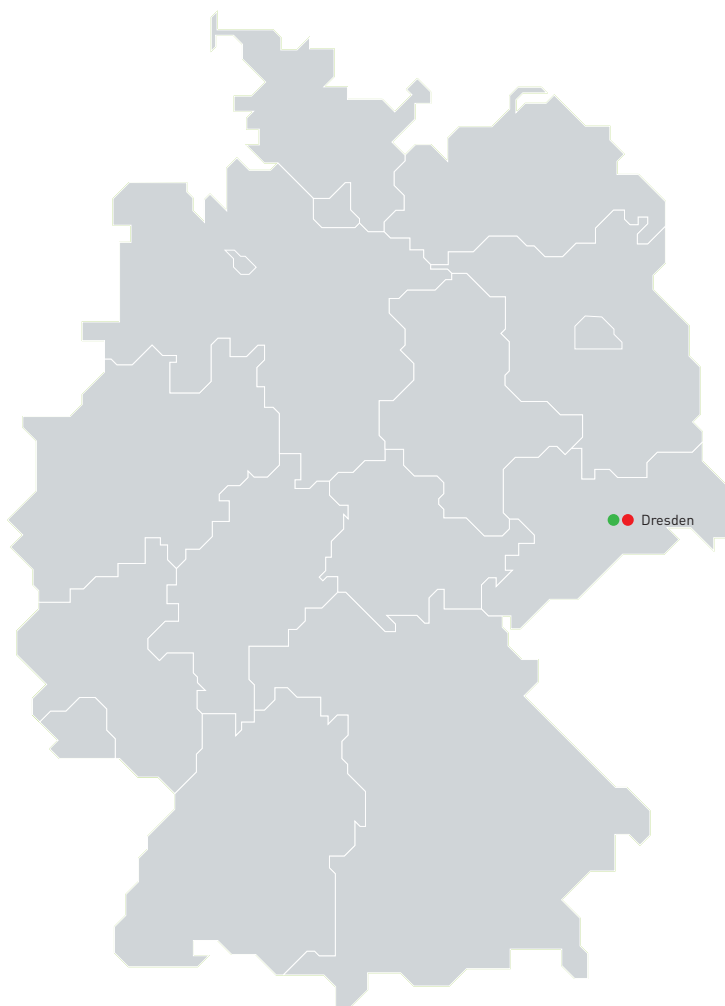
DDR auch für Laborwissenschaftler. In der klinischen Chemie konnte man Fachmann werden, wenn man als Naturwissenschaftler – Chemiker, Physiker oder Biologe – eine zusätzliche fünfjährige Ausbildung mit einer Abschlussprüfung erfolgreich abschloss. Gleiches galt für Mediziner. Sie erhielten den Titel „Fachärzte“, die anderen wurden „Fachwissenschaftler der Medizin“. Die Prüfung war auch rechtlich einer Facharztprüfung gleichgestellt. Ich habe sie an der Akademie für Ärztliche Fortbildung abgelegt.

### **Sie haben im April 1961 in der Charité angefangen, im August war der Mauerbau. Hat das ihre Arbeit in irgendeiner Form betroffen?**

Der 13. August war ein Sonntag und als wir am Montag in die Charité kamen, lagen Befunde vor, um die wir uns erst kümmern mussten. Ich habe es immer so gehalten – und das war eigentlich auch der Sinn meiner ganzen Arbeit – zuerst kommen die Patienten. Wenn das erledigt ist, können wir uns um etwas anderes kümmern. Natürlich wurde darüber geredet und in aller Form diskutiert, aber auf die Arbeit wirkte sich das nicht aus.

Das Interview führte Isabel Atzel.

# Arnsdorf bei Dresden





# Beginn und Wirken in der Labormedizin

## Klaus Zimmermann Dresden



Am 1. Juli 1970 übernahm ich die Leitung des Labors am Bezirkskrankenhaus für Neurologie und Psychiatrie in Arnsdorf bei Dresden. Meine Aufgabe war es, die schon für damalige Verhältnisse etwas zurückgebliebene Labordiagnostik am Hause aufzubauen und auch den fachspezifischen Teil, sprich die Liquordiagnostik, weiter zu entwickeln. Das Labor wurde damals von einer älteren sehr dominant auftretenden MTA geleitet, die bis in die Chefarztkreise sehr gut vernetzt war.

Als Einsteiger in die Labormedizin, denn ich kam vom physikalisch-chemischen Institut der Technischen Universität Dresden, musste ich mich vordergründig mit den einfachsten Labormethoden vertraut machen und außerdem den Bemühungen der leitenden MTA zur Alleinherrschaft entgegenwirken. Die notwendige generelle fachliche und personelle Umstrukturierung war dann nach ca. einem halben Jahr beendet.

Das damalige Laborprogramm bestand aus Blutbild, BSG, Glukose und die unter den damaligen Verhältnissen sehr eingeschränkte Parameterpalette der klinischen Chemie. Das Liquor-Programm umfasste die Zellzählung, die Anfertigung des Zellsediments nach **Sayk**, Gesamteiweiß, Pandy und Mastixkurve.

Von einer altgedienten MTA erhielt ich den Hinweis: „Wenn Sie etwas Gutes für die Neurologie tun wollen, dann führen Sie die Liquorelektrophorese ein“. Gesagt getan wandte ich mich verbotenerweise deshalb direkt an die Fa. Sartorius in Göttingen und bat um Muster für Cellulose-Acetatfolien. Die Folien wurden tatsächlich auch auf die Reise geschickt aber vom Zoll abgefangen und an ein dem Institut für Arzneimittelwesen untergeordnetes Institut geschickt. Ein leitender Mitarbeiter dieses Instituts

meldete sich bei mir und erkundigte sich, was ich denn damit anfangen wollte und weiter, dass der direkte private Kontakt zu westlichen Firmen strikt verboten sei. Nachdem ich mein Anliegen vorgetragen hatte, erhielt ich den Hinweis, dass der OAss. Dipl.-Chemiker **H. Krause** im Auftrag des Instituts für Arzneimittelwesen im Liqueurlabor der Charite, Klinik für Neurologie und Psychiatrie an der Standardisierung der Liqueurelektrophorese arbeitete.

Nach erfolgter Kontaktaufnahme mit OAss. Dipl. Chemiker **H. Krause**, in Berlin nur Liqueur-Krause genannt, erfuhr ich, dass schon eine kleine Arbeitsgruppe, bestehend aus OAss DC **H. Krause** Berlin und Dr. **E. Linke** Bezirkskrankenhaus für Neurologie und Psychiatrie Stadtroda existierte. Wie ich später erfuhr, entschlossen sich die beiden Kollegen nach „geheimer“ Beratung mich in die Kleinst-AG aufzunehmen. Das war der Beginn einer jahrelangen nicht nur fachlich erfolgreichen Zusammenarbeit dreier Laboratorien (Berlin, Stadtroda, Arnsdorf) sondern auch einer intensiven freundschaftlichen Verbundenheit.

Die Mitglieder der neu gebildeten AG am Institut für Arzneimittelwesen der DDR (Nachauftragnehmer-Gruppe – NAN-Gruppe, so die offizielle Bezeichnung) OAss. DC **H. Krause** Berlin, Dr. **E. Linke** Stadtroda,

Dr. **K. Zimmermann** Arnsdorf und Dr. **K. Grützmann** (zugeordnet vom Institut für Arzneimittelwesen Berlin) erhielten den Auftrag, verbunden mit einer gewissen materiellen Unterstützung, liquordiagnostische Untersuchungsmethoden für das Deutsche Arzneibuch der DDR zu standardisieren. Damit begann für die Mitglieder der NAN-Gruppe eine intensive und fachlich überaus interessante Zusammenarbeit.

Parallel zu ihrer täglichen Arbeit im Labor und den übernommenen Forschungsaufgaben begannen die AG-Mitglieder eine Ausbildung zum Fachchemiker der Medizin für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik. Die Teilnahme an einer Vielzahl vorgeschriebener fachspezifischer regionaler und überregionaler Fortbildungsveranstaltungen, die sich über mehrere Jahre erstreckten, war die Voraussetzung für die Zulassung zur Prüfung und der sich im Bestehensfall anschließenden Anerkennung als Fachchemiker der Medizin an der Akademie für Ärztliche Fortbildung in Berlin. Die Urkunde erhielt man nach einem Prüfungskolloquium vor einem Gremium von Fachvertretern der regionalen Fach-Gesellschaften, ähnlich dem Procedere bei einer Facharzt-Prüfung.

Unsere Standardisierungsbemühungen wurden kontinuierlich fortgeführt und zeigten mit der Einführung

der turbidimetrischen Methode für die damals noch sehr wichtige Gesamtproteinbestimmung im Liquor nach Exton und deren Übernahme in das DAB 7 der DDR erste Erfolge.

Die besondere Aufmerksamkeit galt nun der Entwicklung und Einführung der Liquor-Elektrophorese, wobei sich die Nachauftragnehmer-Gruppe-NAN auf die Vorarbeiten von OAss. DC **H. Krause** stützen konnte. Mit dem erfolgreichen Abschluss der umfangreichen Arbeiten und der Aufnahme auch der Liquorelektrophorese in das Arzneibuch der DDR widmeten sich die Mitglieder der NAN-Gruppe vorrangig der Bestimmung der Einzelproteine im Liquor mittels importierter LC-Partigenplatten der Fa. Behring. Die danach zur Anwendung gekommene Raketennimmenelektrophorese nach **Laurell** und die damit verbundenen umfangreichen Testungen von Antiseren (Ziege, Kaninchen), die uns vom „Staatlichen Institut für Immunpräparate und Nährmedien“ (SIFIN) zur Verfügung gestellt wurden, waren die ersten Schritte zur verbesserten Bestimmung der Einzelproteine IgG, IgA und IgM.

Im Vordergrund stand auch immer das Bestreben einer Ablösung von teuren Importen und der Schaffung eines gewissen Vorlaufs für gerätetechnische Entwicklungen, so z. B. für kühlbare Elektrophoresekammern und für

die entsprechende Einengungs- und Auftragstechnik. Bei all ihren Methoden-Standardisierungen legte die NAN-Gruppe besonderen Wert auf die klinisch-diagnostische Relevanz der bearbeiteten Liquor-Parameter und die Ermittlung von deren Referenzbereichen nach einem sehr tragfähigem Konzept zur retrospektiven Ermittlung von Referenzwerten.

Sämtliche im Weiteren durchgeführten Untersuchungen, die ihre Aufnahme in das DAB 7 der DDR fanden, stützen sich auf hohe Probandenzahlen mit gesicherten Diagnosen, die den internationalen Vergleich nicht zu scheuen brauchten.

Im Rahmen der Arbeiten zur diagnostischen Relevanz von Einzelproteinbestimmungen, wie dem sauren-alpha-1-Glykoprotein und dem alpha-2-Makroglobulin wurden 1979 auch Untersuchungen zur Eignung des IgM als Schrankenfunktionsparameter durchgeführt und auf dem III. Liquorsymposium in Rostock vorgetragen. Im Ergebnis dieser Arbeiten konnten wir die Untersuchungen von **Delank** und **Wrede**, die mittels des Liquor-IgM Intensitätsgrade von Schrankenstörungen angaben, nicht bestätigen und stellten fest, dass das IgM als Schrankenfunktionsparameter ungeeignet ist. Erstmals in der DDR wurde die unabdingbare Notwendigkeit der Relativierung von Liquor-Einzelprotein-

bestimmungen durch Quotientenbildung, in diesem Fall auf das GE im Liquor, realisiert. In Fortführung dieser Erkenntnis begannen wir unsere Arbeiten „Zur klinischen Relevanz unterschiedlicher Proteinquotienten in der Liquordiagnostik“. In diese Untersuchungen wurden die Untersuchungsergebnisse von 1113 Patienten eines unausgewählten Patienten-Kollektivs aus der Nervenklinik der Charite und den Bezirkskrankenhäusern für Neurologie und Psychiatrie Stadtroda und Arnsdorf einbezogen. Die vergleichenden Berechnungen der intrathekalen IgG-Synthese erfolgten nach **Tourtellotte**, nach Delpsch und **Lichtblau**, nach **Link** und **Tibbling**, sowie nach **Reiber** und **Felgenhauer** und nach dem eigenen IgG/GE-Quotienten und zeigten schließlich, dass es prinzipiell als ein Versäumnis zu betrachten war, wenn die Bewertung eines Liquor-Immunglobulins ohne Kenntnis seiner Serum-Konzentration und ohne Einbeziehung des Liquor-Serum-Albuminquotienten vorgenommen wurde. Es zeigte sich, dass das Quotientenschema nach **Reiber** und **Felgenhauer** als optimale Möglichkeit der Erkennung einer intrathekalen Ig-Synthese anzusehen war und deshalb auch schrittweise in die Liquordiagnostik von Liquorlaboratorien der DDR Eingang fand.

Trotz der zugesagten staatlichen Unterstützung war es mitunter ein zäher und langwieriger Prozess an wichtige Geräte und Reagenzien zu kommen. Nur ein Beispiel soll zeigen wie schwierig es war, z. B. ein Mikroskop mit Kamera zu bekommen. Erst nach Durchlaufen mehrerer Instanzen erhielten wir vom damaligen Kombinatdirektor des VEB Carl-Zeiss Jena, Wolfgang **Biermann** die Genehmigung zum Kauf eines solchen Mikroskops, am Ende aber auch nur deshalb, weil wir unseren Wunsch mit der Durchführung des weltweit ersten Liquorzytologie-Ringversuch in der DDR begründen konnten. Die engagierte und effektive Arbeit der Mitglieder der NAN-Gruppe im Rahmen der Forschungsarbeiten beim Institut für Arzneimittelwesen der DDR und ihre gleichzeitige ebenso engagierte Mitarbeit in der AG für Liquorforschung und klinische Neurochemie der DDR führte zu einer besonderen Wertschätzung der Ergebnisse im nationalen Maßstab. Dies fand unter anderem seinen Ausdruck darin, dass die von den NAN-Mitgliedern geleiteten Laboratorien als Ausbildungslaboratorien für Liquordiagnostik festgelegt und empfohlen wurden. Die Entwicklung der praxisbezogenen Liquordiagnostik in der DDR wurde seit Gründung der NAN-Gruppe wie beschrieben durch deren Aktivitäten zu einem wesentlichen Teil mitbestimmt.

Die Untersuchungsergebnisse wurden auch in den einschlägigen Fachzeitschriften wie z. B. „Dtsch. Gesundheitswesen“ sowie „Psychiat. Neurol. Med. Psychol.“ und „Zbl. Pharmazie und Pharmokotherapie“ publiziert und auf Vorträgen im Rahmen der vielfältigen Veranstaltungen der AG für Liquorforschung und klinische Neurochemie der DDR zur Diskussion gestellt.

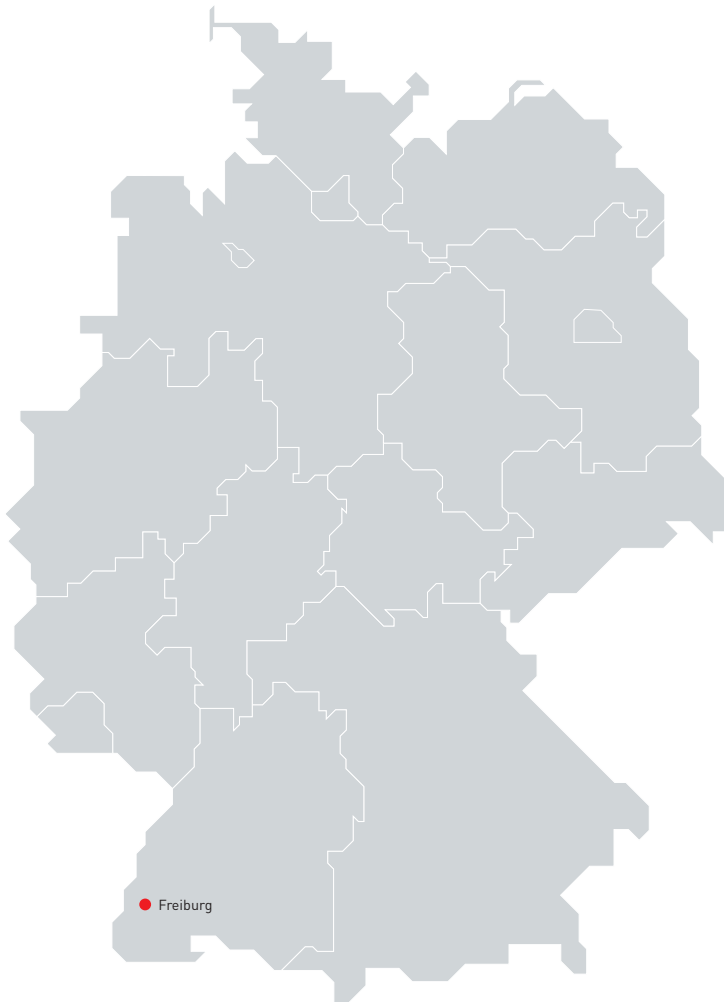
Bis zur Wende wurden für das DAB 7 die Bestimmungsmethoden für folgende Liquorparameter mit den dazu gehörigen Normalbereichen in SI Einheiten standardisiert: die Zellzählung im Liquor, die Erstellung des Differenzialzellbild mit der Sayk-Kammer, die Bestimmung des Gesamteiweißes und der Immunglobuline G, A und M sowie die Liquor-Elektrophorese. Diese Methoden einschließlich der zu verwendenden Geräte und Chemikalien waren nach Aufnahme in das DAB 7 für alle Laboratorien verbindlich.

Es ist nachdrücklich anzumerken, dass also schon in der Vorwendezeit im Gesundheitswesen der ehemaligen DDR erfolgreiche Bemühungen zur Methoden-Vereinheitlichung und zur Qualitätssicherung labordiagnostischer Untersuchungsmethoden stattfanden und dass selbst heute ähnliche Bemühungen auf bestimmten

Gebieten auch der Liquordiagnostik allenfalls erwünscht aber leider nicht konsequent realisiert werden konnten.

Auf Initiative des damaligen Vorsitzenden der Arbeitsgemeinschaft für Liquorforschung und klinische Neurochemie der DDR **E. Linke** und seinem Sekretär **K. Zimmermann** wurde der Anstoß zum Gesamtdeutschen Liquorsymposium in Marburg im Oktober 1990 unter der organisatorischen Leitung von **T.O. Kleine** gegeben, in dessen Folge die Gründung der Arbeitsgemeinschaft und fünf Jahre später die Gründung der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie e.V. der Bundesrepublik Deutschland erfolgte. Der Dank gilt allen Kollegen, die mit dazu beitrugen, dass wir heute am 8. Mai 2015 auf 25 Jahre gemeinsamer Liquordiagnostik im geeinten Deutschland zurückblicken können.

# Freiburg



## Oliver Stich, Sebastian Rauer Freiburg



Die Anfänge der klinischen Liquordiagnostik in Freiburg liegen in den 50 bis 60er Jahren des letzten Jahrhunderts, noch unter der Ägide von Prof. K. Beringer und später Prof. R. Jung. Damals wurde im Dachgeschoss der alten „Villa Hoven“ in der Hansastraße im Freiburger Stadtteil Herdern, in der zunächst ein Sanatorium, später ein Lazarett und seit Mitte der 1950er Jahre die neurologische Universitätsklinik untergebracht waren, im Dachgeschoss das erste Liquorlabor eingerichtet. Unter dem klinischen Leiter Prof. H. Cramer wurden im Verlauf mit handwerklichem Geschick in mühevoller Handarbeit Agarose-Gele für die – bei damals noch geringer Anzahl von Punktionen – wöchentliche isoelektrische Fokussierung der oligoklonalen Banden selbst gegossen. Im Rahmen des Umzugs der Neurologie in das neue Neurozentrum am Zentral-

# Liquordiagnostik an der Neurologischen Universitätsklinik

klitorium im Stadtteil Stühlinger im Jahre 1995 erhielt das Liquorlabor ausreichend Räumlichkeiten und eine neue Laboreinrichtung; die OKBs wurden nun automatisiert mit dem Phast-System untersucht. Neue Impulse kamen unter der Laborleitung durch Prof. R. Kaiser in den 90er Jahren durch die Bestimmung antineuronaler Antikörper hinzu, welche unter der Leitung von Prof. S. Rauer mittels line assay unter Verwendung von rekombinanten Proteinen (ravo) als Routineverfahren fest etabliert wurde. Die quantitative Proteindiagnostik – und die OKB-Diagnostik wurden durch die Einführung des ProSpect Systems (Siemens) und Hydragel Isofocusing Technik (Sebia) modernisiert. Hinzu kam seit 2011 nach Übernahme der Laborleitung durch PD O. Stich (seit 2010) die routinemäßige Untersuchung von Autoimmunenzephalitis-Antikörpern mit einem monospezifischen zellbasierten indirekten Immunfluoreszenz-Assay (Euroimmun).

Die Diagnostik folgt den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie und erfolgt gemäß der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK). Pro Jahr werden ca. 5.000 Liquorproben im Freiburger Liquorlabor

untersucht, unsere Liquor-Serum Biobank umfasst derzeit mehr als 20.000 Proben. Dank der Unterstützung und Förderung durch die Ärztlichen Direktoren Prof. C.H. Lücking, gefolgt von Prof. C. Weiller, konnte sich das Freiburger Liquorlabor als eigenständige Institution erfolgreich gegen den in Deutschland zunehmenden Trend der Integration der Liquordiagnostik in nicht-spezialisierte Labore behaupten.

Aktuelle Forschungsvorhaben des Liquorlabors befassen sich mit den Möglichkeiten der klinischen Liquordiagnostik; der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Untersuchung der Antigen-spezifischen intrathekalen Immunreaktion bei Paraneoplasien, Autoimmun-enzephalitiden und anderen neuroimmunologischen Erkrankungen, der Neuroborreliose sowie liquordiagnostischer Verlaufsparemeter bei der Multiplen Sklerose. Unsere klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen zeigen, dass die professionelle Liquoruntersuchung ein essentieller Bestandteil der neurologischen Diagnostik ist und nur von einem qualifizierten Liquorlabor geleistet werden kann.

# Gießen





# Entwicklung der Liquor-Diagnostik und neurologischer Labordiagnostik im Zentrallabor

97

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Martin Berghoff, Manfred Kaps**  
Gießen



Im Jahr 1980 wurde Prof. Hornig von dem damaligen Klinikdirektor Prof. Dorndorf damit beauftragt, die bestehende Liquordiagnostik (Zellzählung, Eiweißbestimmung) auszubauen. Nach und nach wurden unter seiner Leitung die nephelometrische IgG Messung, Albuminmessung, isoelektrische Fokussierung und Liquorzytologie eingeführt. Im Jahr 1999 beauftragte der Klinikdirektor Prof. Kaps Dr. Oschmann mit der Leitung des Gießener Liquorlabors, der in den folgenden Jahren das Analysespektrum des Labors erweiterte. Nach 2006 leiteten Prof. Blaes, danach Frau PD Dr. Tschernatsch und seit 2012 Prof. Berghoff das Labor.

Im eigenständigen Liquorlabor analysiert heute ein geschultes, spezialisiertes Team von drei nicht-ärztlichen Mitarbeitern nahezu 3000 Serum-Liquor Probenpaare pro Jahr für unterschiedliche klinische und wissenschaftliche Fragestellungen. Die Anzahl an Analysen steigt stetig an. Die Techniken umfassen Mikroskopie, Zytologie, Nephelometrie, ELISA und Gelelektrophorese-Techniken. Ein zusammenfassender Befundbericht wird neurologischerseits unter Berücksichtigung der klinischen Fragestellung verfasst. Unser Ziel ist es, in den kommenden Jahren das Analysespektrum des Labors weiter auszubauen.

# Göttingen



# Das Göttinger Liquorlabor und Neurochemisches Labor der Neurologischen Uniklinik

99

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Hansotto Reiber**  
Sao Paulo



Die Geschichte des Göttinger Liquorlabors ist eine Geschichte der Liquor-Proteinforschung, die 1963 mit der Berufung von Prof. Dr. med. Helmut Bauer<sup>1</sup> auf den Lehrstuhl für Neurologie begann. H. Bauer hatte sich 1955 mit einer experimentellen Arbeit zur Herkunft der Proteine im Liquor habilitiert. Dies sollten später auch die Schwerpunkte im von ihm 1964 gegründeten neurochemischen Labor werden. Zusammenfassend sei auf die Schwerpunkte der Entwicklungen hingewiesen, die vom Neurochemischen Labor in Göttingen ausgingen:

- Der kumulativen Befundbericht von H. Bauer und S. Poser (1977) wurde von H. Reiber mit Quotienten-Diagrammen und wissenschaftlicher Interpretation des Datenmusters erweitert, heute weltweit als Modell für Online-Befundberichte verwendet.
- Die Entwicklung von Quotienten-Diagrammen für IgG, IgA und IgM mit nichtlinearem, hyperbolischem Referenzbereich (1987) erlaubte die biophysikalisch begründete Ablösung der unzureichenden Modelle mit linearen Referenzbereichen (Index).
- Die biophysikalische Begründung eines Diffusion/Liquorfluss-Modells der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (1994) erlaubt ein neues Verständnis der Blut-Liquor Schrankenstörung als reduzierter Liquorfluss.
- Die systematischen Untersuchungen zur juvenilen MS trugen wichtige Erkenntnisse zur MS-Forschung bei.
- Die Anwendung der Liquormethoden auf die Analyse des Kammerwassers des Auges führte zur Entdeckung der Ursache einer chronischen Augenkrankheit, bestätigte das Flussmodell der Schrankenfunktion und trug zur Neuroimmunologie der Multiplen Sklerose bei.



links: Helmut Bauer  
rechts: Klaus Felgenhauer

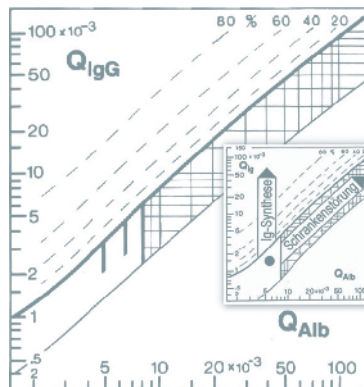
Nach der räumlichen Trennung der beiden Abteilungen Psychiatrie und Neurologie der Nervenklīnik in Göttingen hat mit dem Neubau des Klinikums H. Bauer dann 1977, im wahrsten Sinne des Wortes, die Liquordiagnostik aus dem Keller der früheren Nervenklīnik und heutigen Psychiatrie in ein oberes Stockwerk des Klinikum-Neubaus geholt und großzügig mit technischem und auch akademischem Personal versehen. Die national und international herausragende Bedeutung des Neurochemischen Labors in Göttingen hatte sicher in dieser Initiative von Prof. Bauer eine ideale Voraussetzung.

Mit der Einstellung des Diplom-Biochemikers und promovierten Biophysikers Hansotto Reiber wurde von ihm 1978 die Position des Leiters mit einem Naturwissenschaftler besetzt<sup>2</sup>.

Wie auch von dem Diplom-Chemiker Heinz Krause für die Berliner Charitē beschrieben (s. den Beitrag in diesem Band), mussten zuerst einmal alle Methoden, abgesehen von der Zytologie<sup>3</sup>, auf einen naturwissenschaftlich akzeptablen Stand gebracht werden. Der Übergang von der Mastix-Kurve und radialer Immundiffusion auf die quantitative Nephelometrie und von der Liquorelektrophorese auf die isoelektrische Fokussierung, aber auch die Entwicklung eines Gesamtprotein-Tests im Liquor mit Referenzmethodenqualität prägten Reibers erste Jahre im Bereich der Methoden. Die Analyse der zu dieser Zeit vorhandenen Auswerteverfahren für Liquordaten<sup>4</sup>, vor allem der graphischen Verfahren<sup>5</sup>, wurde zu seinem zentralen Thema und führte letztlich zur heute auch als Reiberdiagramm (Reibergramm, Reibergrama)<sup>6</sup> bekannten Darstellung des bei vielen

Krankheiten typischen immunologischen Reaktionsmusters. Damit verbunden war auch die Entwicklung des bislang einzigen universellen biophysikalischen Modells der Blut-Liquor-Schrankenfunktion, das nicht nur die Dynamik der Serumproteine (Schranken) sondern auch quantitativ die Dynamik der aus dem Hirn und den Leptomeningen stammenden Proteine im Liquor beschreibt. Die Erhöhung der Serum-Proteine im Liquor wurde quantitativ durch die reduzierte Flussgeschwindigkeit erklärt und ersetzt so das inadäquate „leakage“-Modell<sup>7</sup> der Blut-Liquor-Schrankenstörung.

Der ursprünglich von H. Bauer und S. Poser eingeführte integrative Befundbericht (Göttinger Modell) wurde mit den ab 1978 stetig verbesserten Quotienten-Diagrammen zuerst nur für IgG, später auch IgA und IgM die Vorlage für viele kumulative Laborbefunde in den weltweit verwendeten Software-Systemen verschiedener Hersteller von Proteinanalysengeräten<sup>8</sup> mit Online-Daten-Verarbeitung.



Im Jahre 1982 kam Prof. Dr. med. Klaus Felgenhauer<sup>9</sup> aus Köln als Nachfolger von Prof. Bauer in die Göttinger Klinik. K. Felgenhauer der sich ebenfalls mit einer experimentellen Arbeit zu den Molekülgrößen abhängigen Serum/Liquor-Protein-Gradienten habilitiert hatte, brachte viele neue Impulse mit. Im Laborbereich verstärkte er das Interesse an den IgA und IgM Quotienten-Diagrammen und motivierte zur Einführung der MRZ-Antikörper-Reaktion. Er initiierte auch aktuelle Forschungsschwerpunkte seiner neurologischen Mitarbeiter (Neuroborreliose- und HIV-Forschung mit opportunistischen Infektionen, aber auch zu Autoimmunerkrankungen, CJD und Alzheimer Erkrankung). Obwohl Felgenhauer mir noch 1979 aus Köln zur Einführung des L/S-Quotienten-Diagramms gratulierte, hatte er sich dort aber für die Darstellung der umgekehrten Serum/Liquor-Quotienten („Die Damen konnten so besser rechnen“) entschieden. Dadurch benötigte es mehrere Jahre, um ihn auf die wissenschaftlich begründeten Göttinger Darstellungen mit Liquor/Serum-Quotienten umzustimmen. Damit war dann aber einer gemeinsamen Publikation der Referenzbereiche in Quotientendiagrammen (1987) der Weg geebnet: Mit den von Felgenhauer geprüften Diagnosen wurden geeignete Patientenbefunde zusammen im Diagramm dargestellt und mit einer, wie Reiber herausfand, geeigneten hyperbolischen Grenzlinie gefittet. Dies war der Anfang von Reibers Suche nach einer theoretischen Fundierung der Hyperbelfunktion, die dann 1994 auf einer wesentlich größeren Datenbasis publiziert wurde<sup>10</sup>. Neben vielen einzelnen Themen (29 Doktorarbeiten) wurden vom Neurochemischen Labor Göttingen auch

1987 die ersten mehrtägigen Fortbildungsseminare angeboten, mit denen bis 2005 insgesamt mehr als 600 Neurologen und MTAs ausgebildet wurden. Auch der erste Ringversuch mit neuem Konzept wurde 1990 vom Labor aus mit INSTAND durchgeführt (s. Bericht in diesem Band).

Neben der Entwicklung der molecular flux/CSF-flow-Theorie der Blut-Liquor-Schrankenfunktion bin ich besonders stolz auf die, zusammen mit dem Göttinger Augenarzt Dr. Claus Quentin, gemachte Entdeckung der viralen Ursache der Fuchs-Heterochromie-Zyklitis des Auges. Eine weitere wichtige Arbeit aus der Zusammenarbeit mit Claus Quentin zur Kammerwasseranalytik war die parallele Analyse von KW und Liquor bei ein- und demselben MS-Patienten. Die erst 2014 publizierten Ergebnisse revolutionieren die Vorstellung der Rolle der B-Lymphozyten im Hirn bei MS-Patienten und vermitteln eine immunologische Begründung der räumlich-zeitlichen Diskontinuität des klinischen Verlaufs bei MS.

Eine Reihe ebenfalls wichtiger Arbeiten entstand in Zusammenarbeit mit den Göttinger Neuropädiatern: Prof. Bauer, der noch Jahrzehnte nach seiner Emeritierung der MS und den Belangen der MS-Patienten aktiv verbunden blieb, initiierte in Zusammenarbeit mit Prof. F. Hanefeldt, dem Chef der Göttinger Kinderklinik, die erste systematische Untersuchung der MS im frühen Kindesalter. Die Liquor-Analytik dazu, durchgeführt im Neurochemischen Labor, wurde in verschiedensten Zusammenhängen publiziert, zuletzt mit der prädiktiven Rolle der intrathekalen IgM-Synthese.

Die Liquorpunktion beim Meerschweinchen mit EAE

oder das Quotientendiagramm für das Pferd charakterisieren die Vielfalt der Aktivitäten im Neurochemischen Labor Göttingens.

Es kann für die Liquordiagnostik in Deutschland als sehr glücklicher Umstand bezeichnet werden, dass in Göttingen die Neurologen H. Bauer und K. Felgenhauer mit Liquorerfahrung und klinischen Fragestellungen an den Liquor mit dem naturwissenschaftlich, neurobiologisch ausgebildeten Biochemiker Reiber zusammenkamen. Zu dieser Zeit waren die meisten neurologischen Lehrstühle in Deutschland mit Neurophysiologen besetzt. Felgenhauers späteres Engagement für die Fortbildungs-Akademie in der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist es auch zuzuschreiben, dass in der Neurologie Deutschlands die Liquoranalytik wieder eine wichtigere Rolle zu spielen begann. Es ist allerdings zu bedauern, dass in Göttingen die Tradition mit einem Naturwissenschaftler als Laborleiter nach 2005 nicht fortgesetzt wurde<sup>11</sup>.

Als technische Mitarbeiter der ersten Stunde haben Kornelia (Konni) Walther, geb. Albrecht (Proteinanalytik jeder Art im Liquor und Kammerwasser), Hannelore (Lore) Kruse-Sauter (Entwicklung verschiedenster Methoden zum Nachweis von Oligoklonalem IgG in der Isoelektrischen Fokussierung), Linda Dalloul (Liquorzytologie) und Peter (Pitti) Lange (Elisa neben allen Spezialaufgaben und Entwicklungen) wesentliches zur Forschung und Entwicklung beigetragen aber auch die vielen anderen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, die Jahrzehnte die qualifizierte Routineanalytik machten, haben zum Ruf des Labors beigetragen: Frau H. Garrelts, Richard Sauerbrey, Rolf Kant, Sabine Rudolph,

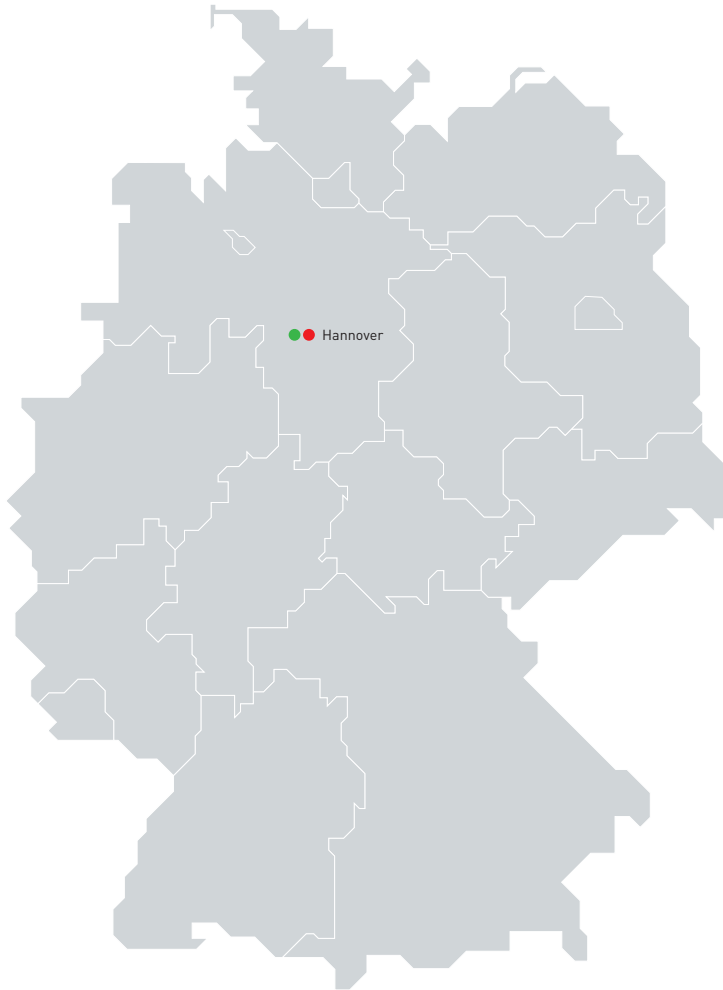
Cornelia Schürkötter, geb. Gilles, Horea Darabaneanu, Hanne Holzgräfe und Ingelore Nagel.

Etliche heutige Lehrstuhlinhaber und Habilitierte in der Neurologie haben ihre Entwicklung in der Liquoranalytik im oder mit dem Göttinger Liquorlabor begonnen und mit ihrem klinischen Wissen zum Erfolg der Forschung und Entwicklung im Labor beigetragen: Hayo Schipper, Hilmar Prange, Manfred Holzgräfe, Claus Jacobi, Wolfgang Beuche, Peter Riekmann, Thomas Weber, Bernd Kitze, Hayrettin Tumani, Markus Otto, Piotr Lewczuk, Manfred Uhr, Herwig Strik, Annette Spreer.

Mein Dank gebührt hier vor allem Manfred Uhr, der mit herausragenden, naturwissenschaftlichen Beiträgen aber auch durch seine persönliche Integrität und Loyalität für mich und das Neurochemische Labor in vielen Jahren der Kooperation sehr wichtig war. Es gibt nur wenige Menschen, die wie er mit „Stolz vor Königsthronen“ unbeirrbar zu ihrer Überzeugung stehen. Insbesondere danke ich Peter Lange mit dem mich mehr als nur 40 Jahre kreative, erfolgreiche Zusammenarbeit verbinden. Peter, Deine loyale Freundschaft und endlose Hilfsbereitschaft bedeuten mir viel. Ich danke Dir auch für die vielen sozialen Aktivitäten mit den Mitarbeitern, die das Neurochemische Labor zu einem sehr erfreulichen Arbeitsplatz gemacht haben.

- <sup>1</sup> Prof. Dr. Helmut Johannes Bauer (1914–2008), machte einen Teil seiner Schulausbildung in Ohio, USA, promovierte 1939 zum Thema Arbeitsmedizin an der Charité in Berlin und machte nach dem Krieg in Hamburg Eppendorf die Ausbildung zum Facharzt für Neurologie (1949). Nach der Habilitation 1955 und einer Gastprofessur in Ohio wurde er erster Lehrstuhlinhaber und Direktor der Abteilung Neurologie in Göttingen (1963–1980). Er gründete 1964 das Liquorlabor und 1967 eine neurologische Intensivstation. Sein besonderes lebenslanges Engagement galt neben der Liquoranalytik insbesondere der MS-Forschung aber auch allen Belangen der MS-Patienten. Vor und nach seiner Emeritierung widmete er sich der Einrichtung einer Informations- und Beratungsstelle für MS-Kranke. Bereits über 80jährig machte er zusammen mit dem Neuropädiater Folker Hanefeld eine bedeutende Untersuchung zur „kindlichen MS“. Seine vielfältigen nationalen und internationalen Ehrungen dokumentieren seine herausragende Bedeutung für die Entwicklung der Liquoranalytik und der MS-Forschung. Eine detaillierte Beschreibung dieser Entwicklungen ist in diesem Band zu finden.
- <sup>2</sup> Hansotto Reiber, geb. 1940, Maschinenschlosser-Lehre (1956–1959), Studium der Biochemie in Tübingen (1964–1970), Promotion zur Theorie der enzymatischen Katalyse, MPI für Biophysikalische Chemie, Abt. Prof. Manfred Eigen (1970–1974), Post doc am MPI für Experimentelle Medizin (Leiter V. Neuhoff) mit Arbeiten zur Protein-Lipid-Wechselwirkung im Myelin (1974–1978). Ab 1978 als Akademischer Rat (später akademischer Direktor) bis 2005 Leiter des neurochemischen Labors. Habilitation 1984 zum Thema „Pathobiochemische Prozesse bei entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen des Zentralnervensystems und deren Nachweis in der Cerebrospinalflüssigkeit. Ab 1986 apl Professor für Neurochemie.
- <sup>3</sup> In Göttingen war die Liquorzytologie ursprünglich in den Händen des Neuropathologen C. Spahr, wurde dann aber ab 1978 von einer langjährig erfahrenen MTA, Linda Dalloul, selbständig kompetent durchgeführt, mit Supervision von Neurologen (A. Argyrakis) und Beratung durch Mitarbeiter der Neuropathologie. Siehe dazu auch die Berichte zu J. Sayk (Lehmitz, Kluge, Kölmel) in diesem Band.
- <sup>4</sup> IgG/Albumin-Quotienten in Liquor und Serum von Delpech und Lichtblau, IgG-Index von Link und Tibbling, Schullers formula und Tourtellottes synthesis rate.
- <sup>5</sup> Ziel war es, die qualitative aber anschauliche Mastixkurve mit einem ebenso anschaulichen Diagramm im integrativen Befundbericht ersetzen zu können. Ein vom Vorgänger hinterlassenes, etwas schmutziges, kopiertes Millimeter-Papier mit einem handgezeichneten Diagramm als Grundlage der Quotienten-Beurteilung im Labor war der eigentliche Auslöser für die Analyse der graphischen Verfahren, wie sie von Ganrot und Laurell zuerst aber noch ohne Referenzbereich publiziert waren.
- <sup>6</sup> Bei einem meiner Laborbesuche bei einem Kollegen in der DDR kam eine MTA stürmisch in den Raum und fragte laut „Habt ihr den Reiber schon gemacht...?“ ... Zumindest ich war erschrocken, so wie man in der Schule beim unerwarteten Aufrufen des eigenen Namens erschrickt. Offensichtlich geht die Bezeichnung Reiberdiagramm auf die Kollegen in der DDR zurück.
- <sup>7</sup> Um nur einen der vielen Ausdrücke zu nennen, die von barrier impairment über barrier disruption und barrier breakdown gehen, für das, was nach wie vor allgemein als blood CSF barrier dysfunction beschrieben werden kann.
- <sup>8</sup> Die heutigen Online-Evaluationsprogramme für die Liquordiagnostik wie z. B. Protis von Siemens, A. Wormek, Regeniter mit Beckman, etc., gehen alle auf unsere Entwicklung mit der Fa. Comed, Soest, (Entwickler W. Albaun) zurück. Diese Entwicklung mit Comed wurde von Dade Behring initiiert und finanziert.
- <sup>9</sup> Prof. Dr. med. Klaus Felgenhauer (1933–2002), Neurologe und Psychiater. Habilitation 1969, 1972 Ernennung zum Professor. 1977–1982 Leiter der Neurologisch-Psychiatrischen Forschungsabteilung in Köln, Schwerpunkt Liquordiagnostik. 1982 Berufung auf den Lehrstuhl für Neurologie der Universität Göttingen.
- <sup>10</sup> Reiber H (1994). Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 122:189-203.
- <sup>11</sup> „Herr Reiber, das Privileg, das sie hatten, dass jemand nur eine Sache macht, ist heute nicht mehr möglich“ war bei meinem Abgang das Argument des neuen Chefs der Neurologie, der mit der Supervision des Labors eine Neurologin/Neurologen als Nebentätigkeit neben der klinischen Tätigkeit betraut.

# Hannover – Medizinische Hochschule





# Liquorlabor und Neurochemisches Labor der Neurologischen Uniklinik

105

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Ulrich Wurster**  
Hannover



Die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) besitzt eine Sonderstellung innerhalb der medizinischen Fakultäten. Mit gerade mal 50 Jahren ist sie die jüngste und organisatorisch die einzige, eigenständige medizinische Universität in Deutschland. In der damaligen (1965) Aufbruchsstimmung wollte man weniger hierarchische Strukturen, mehr Interdisziplinarität, bessere klinische Forschung und Mitbeteiligung der Studenten. Eine innovative Idee war der sogenannte UBF-Bau (Untersuchung, Behandlung, Forschung), der parallel zum Bettenbau errichtet wurde, so dass die Labore nur ca. 50m von den Stationen entfernt lagen. Ideale Bedingungen für ein Liquorlabor, denn so konnte der edle Saft mit seinen fragilen Zellen unverzüglich vom Krankenbett zur Untersuchung gelangen. Tatsächlich wurde nach Fertigstellung der Gebäude, etwa 1976, ein Labor für Liquorzytologie unter der Leitung von PD Peter Engelhardt eingerichtet. Damals gab es weder CT oder gar MRT und der Liquor war die einzige Möglichkeit per „flüssiger Biopsie“ Einblicke in das Geschehen im ZNS zu gewinnen. Der Schwerpunkt lag naturgemäß in der Diagnostik von entzündlichen Erkrankungen und der Erkennung von primären und sekundären Hirntumoren. Großes Interesse (Prof. Udo Patzold) bestand auch an den neuen Laborparametern für die Multiple Sklerose, dem IgG-Index und den oligoklonalen Banden. Allerdings fehlten für diese Aktivitäten sowohl geeignete Laborräume als auch qualifiziertes Personal. Dem neu berufenen Direktor der Neurologischen Klinik, Prof. Hans Schliak, gelang es jedoch 1979 einen ganzen Labortrakt zu akquirieren. Ich hatte dann als promovierter Biochemiker die dankbare Aufgabe, ein modernes Liquorlabor aufzubauen. Meine nunmehr 35 Jahre dauernde Tätigkeit im hiesigen Liquorlabor ermöglicht

mir einen einzigartigen Überblick über die Entwicklung des Fachs und einen „langen Atem“. Durch den frühzeitigen Aufbau einer Liquorbank und eines Befundarchivs wurde es z. B. möglich, Liquorparameter im langjährigen Verlauf zu verfolgen.

Zusammen mit Hansotto Reiber (Diplom Nr. 113) hatte ich (Diplom Nr. 88) in Tübingen das damals völlig neuartige und in Deutschland einzige Studium der Biochemie absolviert. Das Studium vermittelte an der traditionellen Chemie orientiertes Wissen (anorganische, organische, physikalische Chemie) begleitet von permanenten praktischen Tätigkeiten in entsprechenden Labors. Für die spätere Tätigkeit im medizinischen Bereich erwiesen sich auch die zwei Semester Botanik, Zoologie und Anatomie (mit Demonstrationen an der Leiche im Hörsaal) und als Nebenfach im Hauptstudium die Mikrobiologie als sehr nützlich. Das oft noch Neuland betretende Biochemie-Studium verlangte Pioniergeist und die Fähigkeit sowohl methodisch als auch vom Mechanismus her neue Ansätze gegenüber bislang unbearbeiteten Problemen zu wagen. Die Vertrautheit mit naturwissenschaftlicher Denkweise beförderte ein neues Verständnis z. B. der Blut-Liquor-Schranke (Reiber-Liquorfluss-Theorie) und bedeutete von Anfang an ein Bewusstsein für Qualität, lange bevor regulatorische, leider z. T. eher bürokratische Pflichtübungen dieselbe sicherstellen sollten. Ohne dass wir zunächst voneinander wussten, hatten sich also zwei Schwaben in Göttingen bzw. Hannover der Liquordiagnostik verschrieben. Selbstverständlich benutzten wir beide die gerade erst verfügbare gewordene hochauflösende Methode der Iso-

elektrofokussierung zur Darstellung der oligoklonalen Banden mit Polyacrylamidgelen der Firma LKB (Lund, Schweden). Allerdings musste man für die übliche Coomassie-Färbung den Liquor bis zu Faktor 200 konzentrieren, um die notwendige Konzentration von 2 g/l IgG zu erreichen. Bei 30 µl Probevolumen und 10 mg/l IgG benötigte man im Extremfall 6 ml Liquor. Für SDS-Elektrophoresen waren gerade Protokolle mit der 100-fach sensitiveren Silberfärbung erschienen, die sich jedoch nicht einfach auf die Isoelektrofokussierung übertragen ließen. Die Fixation der IEF-Gele mit Trichloressigsäure und meine sorgsam ausgetüftelte ammoniakalische Silberfärbung erbrachten schließlich eine verlässliche Anfärbung der Gele, die in unserem Liquorlabor wie auch in einigen anderen, meist universitären Einrichtungen aufgrund der exzellenten Auflösung und der hohen Sensitivität bis auf den heutigen Tag Bestand hat.

Mir war es ganz recht, dass die Liquorzytologie in unserem Labor hauptamtlich von Medizinern betrieben wurde. Aber die nicht standardisierte, verlustreiche Methode der Zellfiltration mit Unterdruck und die verhuschten Zellen auf den Membranfiltern empfand ich doch als sehr unbefriedigend. Eine Vorzentrifugation des Liquors zur Anreicherung der wenigen Zellen erlaubte die Rückgewinnung des zellfreien Liquors. Die anschließende schonende Zentrifugation des resuspendierten Zellsediments mit der Zytozentrifuge (Shandon) auf einen 5 mm großen Fleck eines Objektträgers ergab zellreiche und gut erhaltene Zellbilder. Schon bald fand sich diese Methode als Beiheftung in der Mappe

des Göttinger Liquorkurses und fand Eingang in viele Liquorlabore. Große Fortschritte machte die Zytologie als der ebenfalls aus Schwaben stammende Erwin Stark (später CA in Offenbach) mit seinen Tüftlerqualitäten und IT-Kenntnissen die immunhistochemische Typisierung der Liquorzellen mit den neu verfügbaren monoklonalen Antikörpern (CD-Markern) vorantrieb und in der mechanischen Werkstatt der MHH dafür einen Zellfärbeautomaten bauen ließ. Ein FACS-Gerät gab es erst später und das funktioniert nur mit einer erhöhten Zellzahl im Liquor.

Eine Blütezeit erlebte das Liquorlabor in Hannover unter der kommissarischen Leitung von Frau Prof. Judith Haas (später Chefärztin im Jüdischen Krankenhaus, Berlin). Als herausragendstes Ergebnis dieser Zeit sei hier die Identifikation von  $\beta$ -trace-Protein im Liquor als Prostaglandinsynthetase D durch meine damalige Biochemie-Doktorandin Andrea Hoffmann (heute: Leiterin DFG Forschungsgruppe tissue engineering, MHH) genannt.

Die Existenz und das Gedeihen eines Liquorlabors wird maßgeblich vom Interesse und Engagement des Chefs der jeweiligen Neurologischen Klinik bestimmt. In Hannover sorgte Prof. Reinhard Dengler durch die Berufung von Fedor Heidenreich (später CA Henrietenstift Hannover) und danach Martin Stangel für einen neuroimmunologischen Schwerpunkt innerhalb der Klinik, der auf den gewachsenen Strukturen des Liquorlabores aufbauen konnte. Diese Entwicklung fand 2011 ihren vorläufigen Höhepunkt als Prof. Stangel zum Lei-

ter (W3) der neu geschaffenen Abteilung für Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie berufen wurde, zu der auch das Liquorlabor gehört. Eine weitere Stärkung dieses Bereichs erfolgte 2015 mit der Ernennung des seit acht Jahren in der Liquordiagnostik erfahrenen PD Thomas Skripuletz zum Oberarzt dieser Abteilung. Überschattet wird diese positive Entwicklung durch das Bestreben der Klinischen Chemie, grundlegende Teile der Liquordiagnostik in das Zentrallabor abzuführen.

# Heidelberg



## **Brigitte Storch-Hagenlocher** **Brigitte Wildemann, Heidelberg**



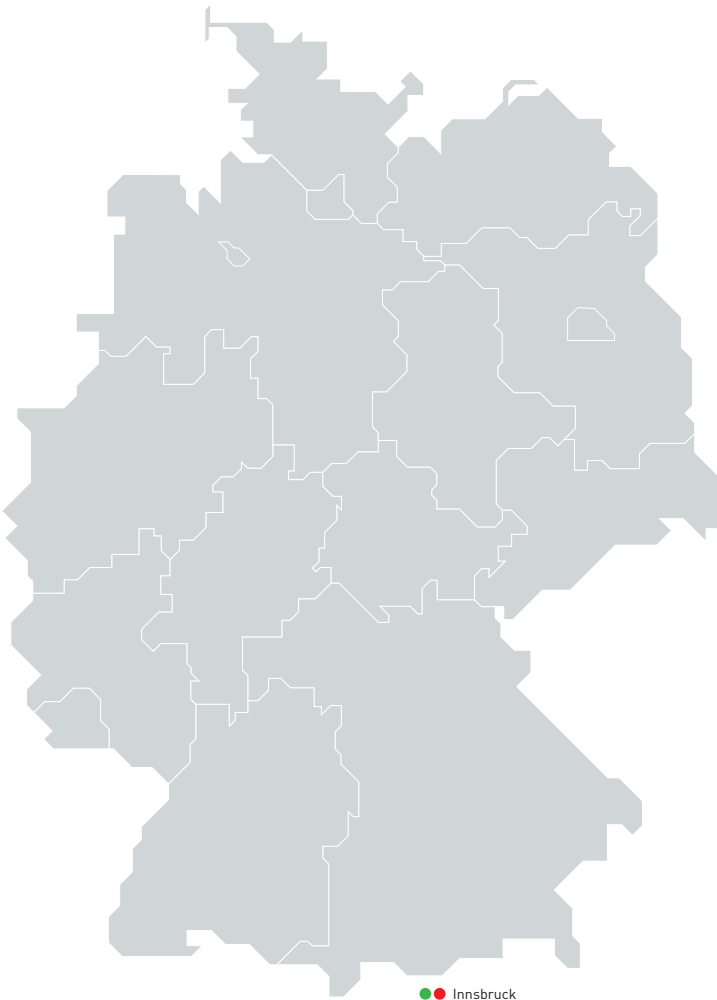
Das traditionsreiche Liquorlabor der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg obliegt fachlich seit seiner Etablierung im Jahr 1969 der neurologischen Bereichsleitung und ist seit Zentralisierung der gesamten Labordiagnostik des Klinikums im Jahr 2004 personell (medizinisch technische Assistenz) dem Zentrallabor zugeordnet. Das Liquorlabor hat sich durch die Pionierarbeiten von Prof. Dr. Hans Wolfgang Kölmel auf dem Gebiet der Liquorzytologie frühzeitig einen Namen gemacht. Herr Prof. Kölmel hat mit dem 1978 erschienenen Atlas „Liquor-Zytologie“ ein grundlegendes und viel beachtetes Standardwerk herausgegeben, das die breite Anwendung der Liquorzytologie in Deutschland beflügelt und den Stellenwert der Liquordiagnostik bei neurologischen Erkrankungen ganz wesentlich gefestigt und bereichert hat. Der Atlas bietet einen repräsentati-

# Liquorlabor der Neurologischen Uniklinik

ven Querschnitt von Liquor-Zellbildern, die von Herrn Prof. Kölmel aus dem reichhaltigen Labormaterial an seinen Wirkstätten, der Heidelberger Neurologischen Universitätsklinik und der Neurologischen Abteilung des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin, zusammengestellt und kommentiert wurden. Expertise in Liquorzytologie blieb daher stets ein Schwerpunkt des Liquorlabors. Neben der differenzierten Proteinanalytik konnte das Methodenspektrum durch molekulare Verfahren erweitert und Nukleinsäure-Amplifikationstechniken für die Bearbeitung klinischer und wissenschaftlicher Fragestellungen etabliert werden. So waren beispielsweise sehr frühzeitig molekulare Testmethoden für die infektiologische Diagnostik bei erregerebedingten Erkrankungen des Nervensystems verfügbar und konnten wissenschaftlich für die Untersuchung des Neurotropismus verschiedener viraler Pathogene (humanes Immundefizienz-Virus, Herpes simplex Virus, Zytomegalievirus) eingesetzt werden. Desweiteren gelang es, den Stellenwert der molekular ermittelten B-Zellklonalität bei Meningeosis blastomatosa zu erarbeiten und nachfolgend in die Routinediagnostik einzuführen. Besondere diagnostische und wissenschaftliche Sachkenntnis liegt für den Nachweis von Autoantikörpern in Serum und Liquor vor.

Die deutsch- und englischsprachige Herausgabe des Standardwerks „Neurologische Labordiagnostik; Referenzreihe Neurologie (Thieme-Verlag 2006 und 2010) unter Federführung von Prof. Dr. Brigitte Wildemann, Prof. Dr. Patrick Oschmann und Prof. Dr. Hansotto Reiber) unterstreicht die Expertise des Heidelberger Teams in Liquoranalytik.

2003 erhielt das Labor von der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie die Anerkennung als qualifiziertes Ausbildungslabor für Liquordiagnostik und die Leiterinnen (Dr. Brigitte Storch-Hagenlocher, Prof. Dr. Brigitte Wildemann) die Anerkennung als Ausbildungsberechtigte. Seither werden innerhalb des Curriculums „Fachqualifikation Liquordiagnostik“ interessierte Mitarbeiter für den Erwerb dieses Zertifikats ausgebildet. Die Zertifizierung des Speziallabors nach DIN EN ISO 15189 durch die Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie (DACH) erfolgte im Jahr 2005. Im Liquorlabor sind eine Vollzeit- und drei Teilzeit-MTA tätig, die zytologische Befundung erfolgt ärztlich (aktuell: Dr. Marlies Vogt-Schaden, Dr. Oliver Menn, Dr. Storch-Hagenlocher, Prof. Dr. Wildemann). Die Zahl der internen und externen Probeneinsendungen liegt bei ca. 4000 pro Jahr.



**Harald Hegen, Michael Auer,  
Florian Deisenhammer  
Innsbruck**



Das neurologische Labor wurde 1960 unter der damals gemeinsamen Leitung der Universitätsklinik für Neurologie und Psychiatrie gegründet und nach der Trennung der Abteilungen im Jahre 1976 der Universitätsklinik für Neurologie zugeteilt. Seit 1997 ist Univ.-Prof. Dr. Florian Deisenhammer mit der Leitung des Labors betraut.

Als universitäres Referenzzentrum bietet das neurologische Labor ein breites Leistungsspektrum an, das vier diagnostische Bereiche umfasst:

- Liquordiagnostik (Routineprogramm inkl. zytologischer Beurteilung, isoelektrische Fokussierung, Antikörper-spezifische Indizes),
- Autoantikörperdiagnostik (Antikörper gegen neuronale Oberflächenproteine (NMDAR, CASPR2, LGI1, GABAB-R, AMPA1/2-R), onkoneurale Anti-

# Neurologisches Labor der Universitätsklinik für Neurologie

111

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

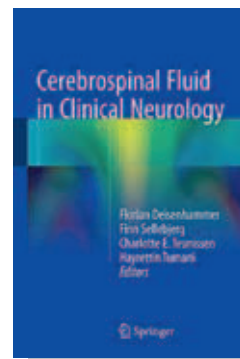
körper (Yo, Hu, Ri, Ma2, CV2, Amphiphysin), anti-Gangliosid-Antikörper, Aquaporin-4-Antikörper, anti-MOG Antikörper),

- Therapiemonitoring (Antiepileptika-Spiegel, Antikörper gegen Interferon- $\beta$  und Natalizumab),
- Gewebediagnostik an Muskel- und Nervenbiopsien (bei Fragestellungen neuro-muskulärer Erkrankungen).

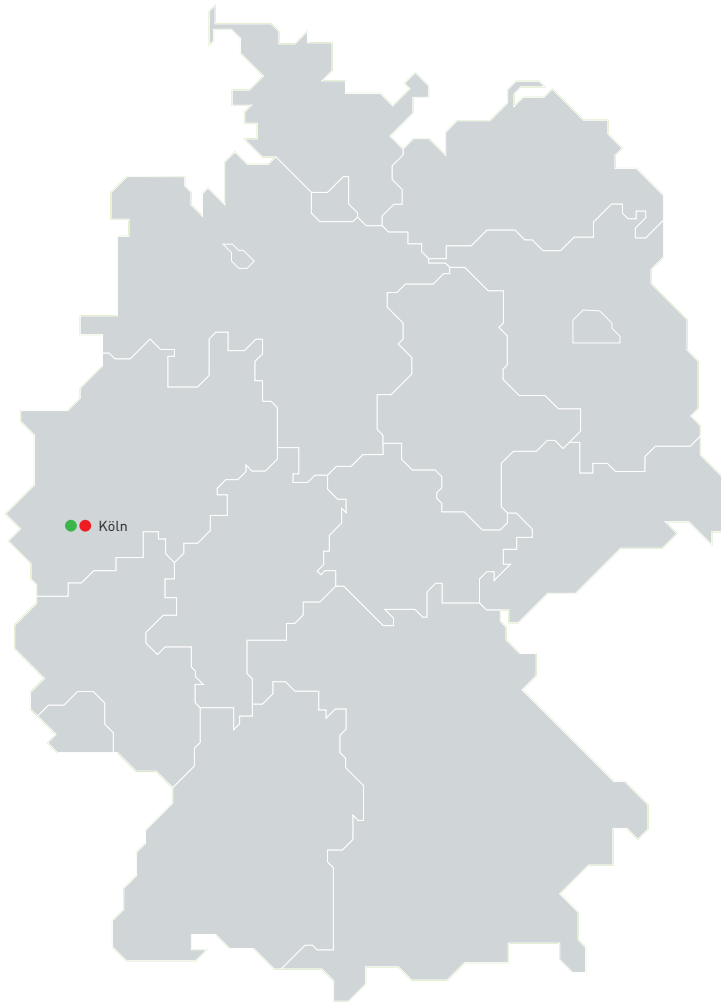
Das neurologische Labor hat jährlich einen Probenumsatz von über 2000 Liquor-Serum-Probenpaaren und erbringt ca. 22.000 Einzelleistungen pro Jahr. Die Daten aus der Routinediagnostik werden regelmäßig im Rahmen der Qualitätssicherung ausgewertet und neue Entwicklungen werden in wissenschaftlichen Journalen publiziert. Dementsprechend sind kürzlich mehrere Publikation zu neuen Grenzwerten in der Liquordiagnostik (für Glucoseratio, Gesamteiweiß, Albuminquotient und intrathekale Ig Synthese) erschienen. Zudem wird laufend das Spektrum der Analyseparameter erweitert, u.a. im Zusammenarbeit mit dem seit 1997 bestehenden neurologischen Forschungslabor, dessen Kernaufgabe es ist, klinisch orientierte neurowissenschaftliche Forschung zu betreiben und neue Verfahren für die Routinelaboranalytik zu entwickeln. Somit ist

eine einmalige Fusion von experimenteller und Patienten-orientierter klinisch-neurologischer Forschung gegeben.

Eine weitere Aufgabe des neurologischen Routinelabors umfasst die Veranstaltung von Fortbildungskursen in neurologischer Labordiagnostik, die für Ärzte/innen (Assistenzärzte für Neurologie, niedergelassene Kollegen oder Kollegen aus anderen Disziplinen) also auch für biomedizinische Analytiker/innen maßgeschneidert sind. Im Jahr 2003 erhielt das neurologische Routinelabor die Zertifizierung nach ISO 9001:2008 und seit 17.3.2004 liegt eine Anerkennung als qualifiziertes Ausbildungslabor seitens der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie vor.



# Köln





# Liquorlabor der Neurologischen Uniklinik

113

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

## Hela-Felicitas Petereit Köln



Das Kölner Liquorlabor, ursprünglich neurologisch-psychiatrische Forschungsabteilung der Kölner Nervenlinik, kann auf berühmte Namen in den eigenen Reihen zurückblicken, darunter Professor Dr. Rudolf Ackermann und Prof. Dr. Klaus Felgenhauer, die als Hochschullehrer bzw. Lehrstuhlinhaber die Liquordiagnostik gefördert und weiterentwickelt haben und als Wissenschaftler internationalen Ruf genossen.

Im Liquorlabor der Universität zu Köln bearbeitete ein geschultes, spezialisiertes Team an Mitarbeitern etwa 2000 Serum-Liquor-Probenpaare im Jahr mit den unterschiedlichsten klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen regionaler und überregionaler Zuweiser, wobei unterschiedlichste Techniken darunter Liquormikroskopie, Liquorzytologie, Immunzytochemie, Durchflusszytometrie, Nephelometrie, ELISA-Technik, Westernblot-Techniken, Gelelektrophorese-Techniken, PCR und rtPCR-Techniken zum Einsatz kamen. Besonderer Wert wurde auf einen zusammenfassenden Befundbericht durch einen in der Liquordiagnostik erfahrenen Neurologen unter Berücksichtigung der klinischen Fragestellung gelegt.

Einer der ersten Leiter des Kölner Liquorlabors war Prof. Dr. med. Rudolf Ackermann, der in den 70er und 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts die Erforschung des Krankheitsbildes der Neuroborreliose wesentlich mitgeprägt hat. Der Nachweis, dass es sich dabei um eine von Zecken übertragene bakterielle Erkrankung handelte, gelang erst im Jahre 1982 Herrn Burgdorfer wenige Monate vor Herrn Ackermann, so dass die Borreliose fortan den Beinamen burgdorferi trug. Die Etablierung der Antikörpertests auf Basis der Elisa- und Westernblot-Technik sowie die Bedeutung des antikör-

perspezifischen Antikörper-Index für die Differenzierung einer Neuroborreliose von einer Borreliose ohne Beteiligung des Zentralnervensystems ist ein Verdienst von Herrn Prof. Ackermann. Herr Prof. Ackermann rief eine nach ihm benannte Stiftung ins Leben, die sich der Erforschung infektiöser Erkrankungen widmet.

Ihm folgte in der Zeit von 1977 bis 1982 Herr Prof. Dr. Klaus Felgenhauer als Leiter der neuropsychiatrischen Forschungsabteilung. Das Felgenhauer-Diagramm war eine erste systematische Annäherung mit laborchemischen Analysen an die Funktion der Blut-Hirn-Schranke und die intrathekale Antikörperproduktion. Im weiteren Verlauf erfuhr das Modell in der Göttinger Zeit von Herrn Prof. Felgenhauer, wo er als neurologischer Ordinarius wirkte, eine Modifikation und Präzisierung im Rahmen des Reiber-Felgenhauer-Diagramms. Weitere richtungsweisende Arbeiten bezogen sich unter anderem auf die Entwicklung einer Gelelektrophorese als Nachweisverfahren für hirneigene Proteine in wässrigen Nasen- oder Ohrensekreten wie das  $\beta$ -Trace-Protein, das später auch als Prostaglandin D-Synthase identifiziert werden konnte. Herr Prof. Felgenhauer rief eine Stiftung ins Leben, die sich auch nach seinem Tod der Förderung junger Wissenschaftler auf dem Gebiet der Liquordiagnostik widmet.

Herr Priv.-Doz. Dr. Schädlich und Herr Prof. Dr. Stephan Bamborschke folgten Herrn Felgenhauer als Oberärzte der Neurologischen Klinik und Leiter der neuropsychiatrischen Forschungsabteilung in der Zeit von 1982 bis 2000. In dieser Zeit wurde die Diagnostik der Neuroborreliose um ein weiteres diagnostisches Tool erweitert, die PCR-Diagnostik aus dem Liquor und Urin.

Seit den späten 90er Jahren wurden unter meiner Leitung durchflusszytometrische Verfahren etabliert, die im wesentlichen wissenschaftlichen Fragestellungen wie der prognostischen Abschätzung der Wirksamkeit immunmodulatorischer Therapien der Multiplen Sklerose und möglichen Prädiktoren einer kalkulierten Differentialtherapie der MS galten. Aber auch klinische Fragestellungen wie die Differenzierung einer Neurosarkoidose von anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen oder einer Neurotuberkulose mit Hilfe des löslichen Interleukin-2-Rezeptors wurden bearbeitet. Der Stellenwert des  $\beta$ -Trace-Proteins in der Diagnostik einer Rhino-Liquorrhoe wurde mit Hilfe eines nephelometrischen Verfahrens bestimmt.

Mehr als 400 wissenschaftliche Publikationen gingen aus dem Liquorlabor der Universität zu Köln hervor. Das Labor wurde im Jahr 2003 als Weiterbildungslabor der DGLN anerkannt. Der Verfasser war als Herausgeber an der Erstellung und Publikation der Leitlinie Liquordiagnostik der DGLN beteiligt.

Im Jahre 2006 wurde das Liquorlabor der Universität zu Köln auf Beschluss des Vorstands geschlossen. Die verschiedenen Bausteine der Liquordiagnostik sind auf das virologische, mikrobiologische Labor sowie das Zentrallabor verteilt. 10.000 Liquor-/Serum-Probenpaare wurden bei Schließung des Labors vernichtet.

# Marburg



# Diagnostik von Liquor cerebrospinalis

117

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Tilmann Otto Kleine**  
Marburg



## Von 1970 bis 2015 in Marburg an der Lahn

- 1970** Liquor-Diagnostik im klinisch-chemischen Labor für die Nervenlinik der Universität Marburg (Leitung: Prof. Dr. med. Tilmann O. Kleine)
- 1971–2001** Gesamte Liquor-Diagnostik in Marburg (alle Kliniken und Nervenärzte) im Funktionsbereich Neurochemie im Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde (Leitung von Prof. Dr. med. Tilmann O. Kleine)
- 1991 1. Gesamtdeutsches Liquorsymposium 5.–6.10.1990:**  
veröffentlicht in Laboratoriumsmedizin Heft 2, 1991:  
Ehrevorsitz: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Johannes Sayk, Universität Rostock  
Leitung: Prof. Dr. T. O. Kleine, Marburg und Organisation mit Prof. Dr. R. Hohlfeld, Neurologische Klinik, Universität München, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Martinsried  
Dr. E. Linke, Zentrallabor: Bezirksfachkrankenhaus Stadtroda  
Dr. K. Zimmermann, Zentrallabor. Bezirksfachkrankenhaus Arnsdorf  
Prof. Dr. med. H. Meyer-Rienecker, Direktor der Nervenlinik der Universität Rostock
- ab 2000** Evaluierung von Sekreten für Rhinorrhoe, Otorrhoe mit  $\beta$ -trace protein und Transferrin Isoforms für HNO-Kliniken:  
Leitung von Prof. Dr. med. Tilmann O. Kleine

**2001–2015** Referenzlabor für Liquordiagnostik (Leitung: Prof. Dr. med. T. O. Kleine); Dependence im Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik (Direktor Prof. Dr. med. Harald Renz); Universitätsklinikum Giessen und Marburg UKGM, 35043 Marburg, Baldingerstraße

**Durchführung von Liquor-Ringkontrollen für die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie DGKL von 2001–2009**

unter Leitung von Prof. Dr. med. Tilmann O. Kleine:

**2001–2009** DGKL Ringversuche im Liquor/Serum mit Befundungs-Quiz,  
**2005–2009** DGKL Ringversuche „Oligoklonale Banden“ im Liquor cerebrospinalis,  
**2005–2009** DGKL Ringversuche:  
 Zellanalytik mit nativen Leukozyten und Erythrozyten; Befundungsschemata zur Auswertung dieser Ringversuche; Berater-Funktion für Liquor-Diagnostik von Einsende-Laboratorien.

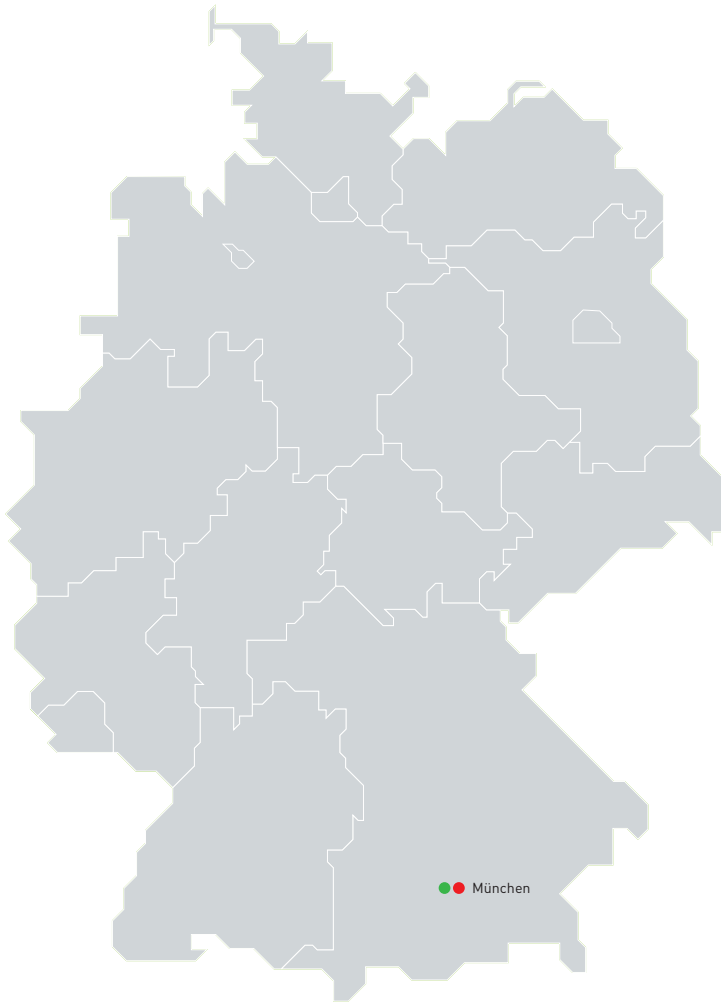
**Verbesserung von Methoden und Diagnostik des Liquor cerebrospinalis:**

(Evaluierung: Prof. Dr. med. Tilmann O. Kleine)

**2003** „Evaluation of brain specificity of S100B, neuron-specific enolase (NSE)“  
**2003** Heterogeneity of IgG immune response in CSF with isoelectric focusing (IEF) and specific immunofixation  
**2003** Evaluation of new and old diagnostic markers of meningitis in CSF  
**2003** Diagnostic of multiple sclerosis subgroups with TNF-alpha, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8  
**2005** Detection of lymphocyte subsets in blood and CSF: extending the lifespan?

- 2005** Different migrations pathways of immune cells through the blood-brain barrier
- 2005–2010** Modifikationen von Hämatologie-Analyzer zur Zell-Zählung und Zell-Differenzierung in CSF
- 2007, 2013** Physiologie und Pathophysiologie des Liquor cerebrospinalis. In: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. (Gressner AM, Arndt T. Hrsg.) Band 1 Klinische Chemie 2007; 2. Auflage 2013.
- 2008–2009** Standardisierung der Liquordiagnostik; Standardisierung der Ringversuche zur Liquordiagnostik der DGKL unter der Leitung von Prof. Dr. med. Tilmann O. Kleine
- 2015** Cellular immune surveillance of central nervous system bypasses blood-brain barrier and blood-cerebrospinal-fluid barrier: revealed with the New Marburg Cerebrospinal-Fluid Model in healthy humans. T. O. Kleine: Cytometry Part A 2015; 87A: 227-243.

# München





# Liquoranalytik an der Ludwig-Maximilians-Universität

121

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Manfred Wick**  
München



## **Vom Neurochemischen Labor der Nervenklinik zum Zentrallabor Campus Großhadern**

*„Der Liquor cerebrospinalis ist der heilige Saft der Neurologie und darf nicht von Klinischen Komikern entweibt werden“ (ein früherer Chefarzt der Neurologie zur Liquoranalytik in der Klinischen Chemie)*

Nicht jeder hat ein derart religiöses Verhältnis zum bevorzugten Gegenstand unserer Bemühungen – dennoch wurde er immer wieder zum Anlass sektiererischer Auseinandersetzungen zwischen Klinikern und Labormedizinern oder auch bei Ringversuchen. Ich selbst wollte auch nie das Weihwasser der Neurologen besudeln, sondern war im Gefolge der Verlagerung und Zentralisierung der meisten Universitätsklinken der LMU München vor 40 Jahren am Stadtrand in Großhadern im Jahr 1983 damit beauftragt worden, die Analytik dieses zugegebenermaßen edlen Saftes im 1974 dort gegründeten Institut für Klinische Chemie zu verbessern und auszubauen. Meine Anfänge in den ersten Tagen als junger Assistent waren dann auch eher ernüchternd: aus Anlass einer Verwechslung im Labor brüllte mich der damalige, scheidende Ordinarius für Neurologie am Telefon an „Sie können es nicht, ich habe es ja immer gewusst“. Mittlerweile blicke ich jedoch auf mehr als 30 Jahre Labor-Erfahrung in der Krankenversorgung und wissenschaftlicher Zusammenarbeit insbesondere mit der Neurologischen Klinik zurück, der ich als Konsiliararzt immer verbunden war.

Natürlich gilt der Liquor zusammen mit Nervengewebe aus Biopsien als fachspezifisches Untersuchungsmaterial der Neurowissenschaften, der in der Münchner Nervenklinik wie auch andernorts im kliniknahen Speziallabor erforscht und untersucht wurde – in München reichen die Höhe-

punkte von der neuropathologischen Aufarbeitung der nach ihm benannten Demenz durch Alois Alzheimer, der gründlichen Untersuchung der ebenfalls nach ihm benannten lymphozytären Meningoradikulitis durch Alfred Bannwarth – die Borrelien-Ätiologie wurde erst Jahrzehnte später von Willy Burgdorfer nachgewiesen – bis zur Erforschung der Herkunft der Liquorproteine durch Ewald Frick mit Isotopenverdünnungsuntersuchungen in Patienten (!) – wesentliche Grundlage der heute verwendeten Quotientendiagramme, die auf der Erkenntnis aufbauen, dass Albumin immer nur passiv die Blut/Liquor-Schranke passiert und deren Funktion widerspiegelt, während Immunglobuline als Folge lokaler Entzündungsprozesse auch im Zentralnervensystem produziert und somit diagnostisch verwertet werden können. Allen genannten und vielen weiteren nicht genannten Pionieren gilt unser Dank – ohne sie wären wir heute nicht das, was wir heute sind. Nach dem Umzug der Neurologischen Klinik nach Großhadern war die in der Innenstadt verbleibende Psychiatrische Klinik bis vor kurzem weiter vom dortigen Neurochemischen Labor versorgt worden, während im neuen Institut für Klinische Chemie in Großhadern eine Liquor-Basisdiagnostik im Notfalllabor, später Kernlabor, nicht nur für Notfälle, aufgebaut worden war. Die Anbindung dort hat sich im Interesse der Präanalytik und einer schnellen Versorgung rund um die Uhr bewährt; der frühe Einsatz einer Labor-EDV sowie getrennter, unterschiedlich schneller Rohrpostsysteme für Befunde und Laborproben auf Initiative des damaligen Institutsdirektors, Prof. Maximilian Knedel, hat ebenfalls wesentlich dazu beigetragen. Für

die mikroskopische Liquor-Zytologie wurden damals bereits nach der Kammerzählung der Zellen im Notfall-Labor jederzeit Zytozentrifugen-Präparate hergestellt und ausschließlich von zytologisch erfahrenen Ärzten in einem separaten Zytologiebefund beurteilt. Die Eiweißanalytik war jedoch zunächst auf die wenig sensitive, konventionelle Liquor-Elektrophorese mit ihrem sehr hohen Bedarf an Probenmaterial für die Vorkonzentration beschränkt geblieben.

Somit wurde es meine Aufgabe in den 80er Jahren, im Spezialbereich Immunologie anstelle der Eiweiß-Elektrophorese neuere sensitive Methoden der Liquor-Proteinanalytik wie z. B. Liquor/Serum-Quotientendiagramme und isoelektrische Fokussierung zum Nachweis von oligoklonalem IgG aufzubauen, später gefolgt von erregerspezifischen Antikörperindizes und weiteren Proteinen wie z. B. NSE und CEA. Diese Art von Spezialanalytik wird von wenigen Liquor-erfahrenen MTAs durchgeführt und für einen integrierten Liquor-Sonderbefund zusammengeführt. Darüber hinaus konnte ich den Nachweis und die Charakterisierung maligner Zellen mit immunzytologischen und später auch durchflusszytometrischen Methoden verbessern sowie die Rolle und diagnostische Relevanz des Eisenspeicherproteins Ferritin im Liquor bei Subarachnoidalblutungen untersuchen und nutzbar machen. Nachdem die Liquoranalytik somit auf Notfall- bzw. Kernlabor einerseits sowie den Spezialbereich Immunologie andererseits aufgeteilt ist, ergab sich das Problem der Zusammenführung der Daten in einem interpretierenden, integrierten Liquor-Befundbericht zusätzlich zum allgemeinen kumulativen, nicht interpretierenden

Gesamtbefund des Instituts. Aufgrund verschiedener Besonderheiten der Labororganisation und der von der eigenen EDV-Gruppe entwickelten Programme einschließlich Archivierung war eine Lösung wiederum nicht mit verbreiteten kommerziellen Befundungs-, sondern nur mit selbstentwickelten Sonderbefundprogrammen möglich.

Die Liquordiagnostik im Zentrallabor muss die Bedürfnisse aller Kliniken berücksichtigen und arbeitet somit unter anderen Bedingungen als ein klinikeigenes Liquorlabor einer Neurologischen Klinik: von den jährlich ca. 5000 Liquores kommt nur ca. die Hälfte aus der Neurologie oder Psychiatrie mit Anforderung auch von Proteinanalysen, während z. B. Neurochirurgie und Hämato-Onkologie sich auf die Notfallanalytik, ergänzt insbesondere durch Zytologie und ggf. Mikrobiologie beschränken.

Der Notfallbefund wird innerhalb einer Stunde, der Zytologiebefund in der Regel am gleichen Tag zurückgeführt. Eine Diagnose-gesteuerte Spezialanalytik mit Stufendiagnostik und Beurteilung im integrierten Befundbericht wird seit vielen Jahren durch die komplette IT-Vernetzung des Klinikums erleichtert, die über das Klinik-Informationssystem nicht nur Online-Anforderungen ermöglicht, sondern für die Ärzte im Labor auch Diagnosen und Fragestellungen sichtbar macht. Auf diese Weise lassen sich die Schnelligkeit und Rund-um-die-Uhr-Versorgung des Zentrallabors mit einer klinisch orientierten Spezialdiagnostik vereinen; letzteres wird von Klinischen Chemikern und Labormedizinern nicht selten vernachlässigt. Das Qualitätsmanagement umfasst dabei sowohl die in der RiLiBÄK vorgeschriebenen

Prozeduren und statistischen Qualitätskontrollen zur technischen Validierung als auch eine individuelle, ggf. Diagnose-gestützte medizinische Plausibilitätskontrolle, für die sich die Befundmuster der Liquordiagnostik besonders gut eignen. Nicht jeder hat dabei Sinn für die analytische Qualität:

*„Mir ist völlig egal, ob Sie richtig messen oder falsch; Hauptsache, das Ergebnis bestätigt meine klinische Einschätzung.“  
(ein anderer früherer Chefarzt der Neurologie zur Qualitätskontrolle in der Klinischen Chemie)*

# München



## Manfred Uhr München



Der Gründer des heutigen Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, der bekannte Münchner Psychiater Emil Kraepelin (1856–1926) erkannte in dem sich neu entwickelnden Forschungsgebiet der Serologie eine wichtige diagnostische Methode zur Diagnose psychischer Erkrankungen, die es zu fördern galt. 1904 berief er daher den Serologen Felix Plaut (1877–1940) an die von ihm geleitete Universitätsnervenklinik München. Plaut hatte sich zunächst bei Ronald Ross (1857–1932) am Tropenkrankenhaus in Liverpool und danach bei August von Wassermann (1866–1925) in Berlin in die Techniken der Liquoranalyse bei Syphilis eingearbeitet. Während seiner Zeit an der Münchner Universitätsnervenklinik baute Felix Plaut sehr erfolgreich das serologische Labor aus, das seit 1915 vermehrt Reihenuntersuchungen zur Syphiliserkennung durchführte.

# Liquordiagnostik im Klinischen Labor des Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie in München

125

---

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

Mit der Gründung der „Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie“ 1917 in München durch Emil Kraepelin und ein deutsch-amerikanisches Stifterkonsortium aus Industrie und Mäzenatentum, erhielt Plaut die Leitung der Serologischen Abteilung. Hier leistete er wegweisende Beiträge zur Entwicklung der Liquor- und Syphilisdiagnostik sowie zur Neuroimmunologie. Institutsübergreifend baute er seine wissenschaftliche Zusammenarbeit mit dem (damals) Heidelberger Neurologen Gabriel Steiner (1883–1965) aus, mit dem er zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten veröffentlichte. In den 1920er und 1930er Jahren experimentierte Plaut u. a. an Kaninchenliquor, um die Wirkung der von der Pharmaforschung entwickelten Wismutpräparate zu testen. Bis 1936 unterstützte die US-amerikanische Rockefeller-Foundation die Serologische Abteilung. Leider beendeten die Zwangspensionierung Plauts 1935 und seine Emigration nach England 1939 vorläufig die wissenschaftliche Syphilis- und Liquorforschung an der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie. Kriegsbedingt wurde ab 1940 nur die Syphilisanalyse weitergeführt, die bis in die Mitte der 1950er Jahre eine wirtschaftliche Komponente der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie blieb.

Als ausgewiesener Experte der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Labormedizin hat sich Prof. Dr. Dr. D. Stamm einen Namen gemacht. Er war ab Mitte der 1960er Jahre bis zum 31.10.1989 Leiter der Klinischen Chemie des Instituts.

Seit Ende 1996 arbeitet PD Dr. Dr. Manfred Uhr am Max Planck Institut und hat in den folgenden Jahren die Laborleitung übernommen. Er hat das angebotene Analysenspektrum und die medizinische Beratung auf die besonderen Anforderungen der Patientinnen und Patienten einer Klinik für Psychiatrie und Neurologie zugeschnitten. Es besteht jetzt ein Klinisches Labor bestehend aus Klinischer Chemie, Hämatologie, Hämostaseologie, Endokrinologie, Immunologie und den Schwerpunkten Liquordiagnostik und Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) von Psychopharmaka. Herr Uhr ist seit vielen Jahren aktives Mitglied der DGLN und viele Jahre im Vorstand und als Leiter der Weiterbildungskommission tätig. Seit 2016 ist er Ringversuchsleiter für Liquor bei INSTAND e.V.

(Herrn Dr. Wolfgang Burgmair sei für die Datenzusammenstellung herzlich gedankt.)

# München



## **Achim Berthele, Bernhard Hemmer München**



Das Liquorlabor der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Klinikum rechts der Isar der TU München ist wie auch die Klinik selbst im 2007 neu bezogenen Neuro-Kopfzentrum im Hauptgelände des Klinikums an der Ismaninger Straße angesiedelt. Dabei konnte dieser wichtige Bestandteil neurologischer Diagnostik und Expertise auch nach dem Umzug aus den alten Räumlichkeiten in der Eigenverantwortung der neurologischen Klinik gehalten werden.

Im Liquorlabor der Neurologischen Klinik der TUM werden pro Jahr ca. 1.200 bis 1.400 Liquor-Serum-Paare untersucht – mit zunehmender Tendenz. Der überwiegende Anteil der Proben stammt von Patienten aus der Neurologischen Klinik selbst und etwa 10–20% von Patienten anderer Kliniken des Klinikums

# Liquorlabor der Neurologie der TU München

127

---

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

rechts der Isar (v. a. Psychiatrie, Neurochirurgie). Das Routine-Untersuchungsspektrum erfüllt die gültigen Standards, umfasst also das Grundprogramm mit Zellzahlbestimmung und Liquorzytologie, die Bestimmung von Glukose und Laktat, die Messung der Schrankenparameter und Immunglobuline und die Erstellung eines integrierten Gesamtbefundes. Wenn angefordert, erfolgt die Untersuchung auf oligoklonale Banden mittels isoelektrischer Fokussierung und die Bestimmung der Borrelien-Serologie (ELISA und Western-Blot). Neben diesen klassischen Untersuchungen ist im Labor die flusszytometrische Analyse von Liquorzellen als Routine-Untersuchung aller Proben nach Nachweis einer Pleozytose etabliert. Dieses Verfahren eignet sich in Kombination mit der zytologischen Übersichtsfärbung in hohem Maße zur Identifizierung neoplastischer Zellen, und es liefert auch in der Differenzialdiagnostik entzündlicher Erkrankungen oftmals entscheidende Hinweise (z. B. bei Spirochätenerkrankungen, Tumorerkrankungen).

Das Team des Liquorlabors umfasst drei MTAs (Teil- und Vollzeit) und zwei für die Routine verantwortliche Ärzte. Außerhalb üblicher Dienstzeiten steht das Labor auch den diensthabenden Assistenten offen, die turnus-

mäßig für die eigenständige Durchführung der Untersuchungen des Notfallprogramms geschult werden. Neben der großen räumlichen und organisatorischen Nähe zu den klinisch tätigen Kollegen hat das Labor jedoch noch einen weiteren Vorteil und eine ganz wesentliche Aufgabe: die enge Verschränkung mit der grundlagenorientierten Forschung an Biomaterialien. Ziel ist es, Materialien für die Erforschung entzündlicher ZNS-Erkrankungen zur Verfügung zu stehen (z. B. genetische Studien, Biomarker- und Autoantikörperstudien). Als wesentliche Schnittstelle bei der Akquisition, Dokumentation und Verarbeitung von Proben für die an der neurologischen Klinik erst kürzlich etablierte generische Biobank für neurologische Erkrankungen ist dies auch eine aufregende langfristige Perspektive für das gesamte Labor.

# Münster



**Catharina C. Groß, Sven G. Meuth,  
Heinz Wiendl  
Münster**



Die Liquordiagnostik ist seit über 30 Jahren ein fester Bestandteil im Leistungsspektrum des Universitätsklinikums Münster (UKM). Bis 2013 wurde das der Klinik für Neurologie (Direktoren: Prof. Dr. med. G.G. Brune bis 1992, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Ringelstein bis 2013) zugehörige Liquorlabor unter anderem durch Dr. rer. nat. L. Rolf, Prof. Dr. med. K.-H. Grotmyer, Prof. Dr. med. F. Stöckbauer und Prof. Dr. med. P. Young / Dr. rer. medic. A. Schirmacher geleitet. Seit der Übernahme der Klinik für Allgemeine Neurologie durch Univ.-Prof. Dr. med. H. Wiendl im April 2013 obliegt die medizinische Laborleitung Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. S.G. Meuth und die wissenschaftliche Laborleitung Dr. rer. nat. C.C. Groß. Diese werden tatkräftig durch ein Team von vier MTLA, einer B.Sc. und einer BTA unterstützt.



# Die Liquor- und Labordiagnostik in der Neurologie am Universitätsklinikum

129

---

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

Mit einem Umsatz mehr als über 5.000 Patientenproben pro Jahr, ist die Liquor- und Labordiagnostik Neurologie eines der größten Liquorlabore in Deutschland. Neben den Standarduntersuchungen der Liquordiagnostik und der Bestimmung von Demenzmarkern bietet unser Labor die Möglichkeit, die Zusammensetzung und den Aktivierungsstatus der im Liquor befindlichen Immunzellen mittels Multiparameter Durchflusszytometrie zu bestimmen. Die hieraus resultierenden Erkenntnisse über krankheitsspezifische Veränderungen des intrathekalen Immunzellprofils unterstützen maßgeblich die Diagnose, die Therapieentscheidung und das Therapiemonitoring bei verschiedenen neurologischen und neuropädiatrischen Erkrankungen.

Der Qualitätsstandard des angebotenen Methodenspektrums wird unter anderem durch die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen überprüft. Darüber hinaus wurde unser Laboratorium im Juni 2015 von der DAkkS nach DIN EN ISO 15189:2014 akkreditiert (Registrierungsnummer D-ML-13021-04-00). In enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen Biobank ist die Liquor- und Labordiagnostik Neurologie nicht nur Teil der Routinediagnostik, sondern dient auch als Plattform für die translationale Forschung.

Unsere Forschungsschwerpunkte liegen bei folgenden Erkrankungen des Nervensystems: Multiple Sklerose, Autoimmun-Enzephalitis, Susac Syndrom, neoplastische und neurodegenerative Erkrankungen.

Gemäß der Philosophie unserer Klinik beteiligt sich die Liquor- und Labordiagnostik Neurologie neben Routinediagnostik und Forschung auch an der Lehre und Ausbildung. Seit mehreren Jahren ist das Labor ein fester Bestandteil der praktischen Ausbildung der Schüler der MTLA-Schule des UKM. Pro Jahr absolvieren vier Schüler/innen dieser Schule ein sechswöchiges Praktikum, in dem sie alle zur Liquordiagnostik relevanten Arbeitsabläufe und Techniken inklusive Durchflusszytometrie erlernen.

# Regensburg



## Andreas Steinbrecher, Georg Weinfurtner, Klemens Angstwurm Regensburg



Eine basale Liquordiagnostik wurde in Regensburg seit vielen Jahren im Labor des Bezirksklinikums durchgeführt. Schwerpunkt des Labors waren allerdings klinisch chemische Diagnostik und Drug Monitoring, zumal die ärztliche Leitung des Labors in psychiatrischer bzw. klinisch pharmakologischer Hand lag.

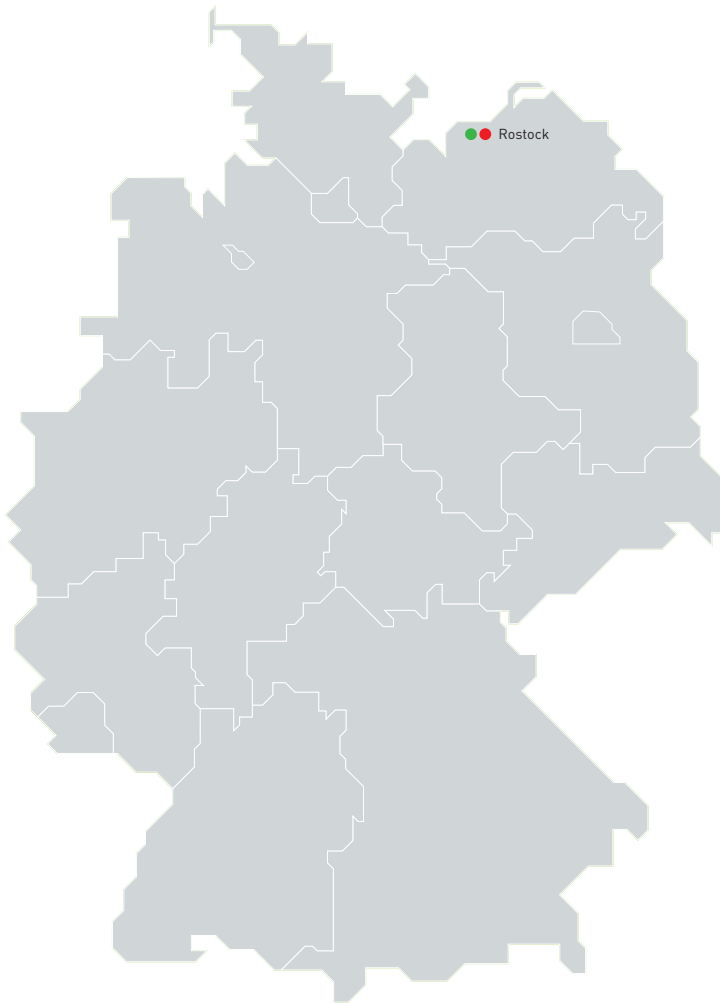
1995 wurde Ulrich Bogdahn an die neu gegründete neurologische Universitätsklinik Regensburg am Bezirksklinikum berufen und begann den Ausbau der bestehenden kleinen neurologischen Abteilung. In der neuroonkologisch spezialisierten und ambitionierten neurologischen Klinik wurde bald und regelmäßig insbesondere eine Expertise in Liquorzytologie vermisst. Ulrich Bogdahn beauftragte 2000 Andreas Steinbrecher mit der Entwicklung einer differenzierten Liquordiagnostik am Standort. Ab dann und besonders nach

# Gegen den Trend – Liquordiagnostik in Regensburg

Übernahme der ärztlichen Leitungsfunktion für das gesamte Labor im Jahr 2005 durch Herrn Steinbrecher wurden – natürlich unterstützt vom leitendem MTA Georg Weinfurter – die aus neurologischer Sicht notwendige Entscheidungen getroffen: Anschaffung eines Nephelometers, Etablierung der isoelektrischen Fokussierung, Anschaffung eines Mikroskopes, das neben der Mikroskopie in hervorragender Qualität die fotografische Archivierung zytologischer Befunde erlaubte, Etablierung des integrierten Liquorbefundberichtes nach Göttinger Vorbild und SOP's für die Zusammenarbeit mit Mikrobiologie und Pathologie. Die Standards des Göttinger Liquorlabors dienten auch für die MTAs als wichtige Orientierung. Das in Regensburg erarbeitete Bildmaterial kommt in den Liquor-Workshops weiterhin zur Geltung, die Andreas Steinbrecher und Stefan Isenmann seit 2012 jährlich wechselnd in Erfurt und Wuppertal organisieren. Nachdem Andreas Steinbrecher die Nachfolge von Professor Kölmel als Chefarzt der Klinik für Neurologie in Erfurt übernommen hatte, wurde Klemens Angstwurm 2009 Leiter des inzwischen gut ausgestatteten und aufgestellten Liquorlabors. Er hatte zuvor an der Charité das dortige Liquorlabor geleitet, das ab 2003 für die DGLN e.V. ausbildungsberechtigt war. Seit 2011 ist auch das

Regensburger Labor Ausbildungslabor der DGLN. Es ist Bestandteil des Klinisch-chemischen Labor unter Leitung der Klinik für Neurologie (ärztliche Leitung Dr. Kaiser), das neben pharmakologischer Diagnostik übliche Routineparameter aus Blut und Urin für die Kliniken der Medizinische Einrichtungen des Bezirks Oberpfalz mit 1600 Betten und Institutsambulanzen durchführt. In den letzten Jahren wurden 1.100 bis 1.300 Liquor-/Serum-Proben bearbeitet, es gibt eine unverzichtbare, sehr enge Kooperation mit den Instituten für Mikrobiologie und Hygiene (Erreger-spezifische Diagnostik) und für Neuropathologie (Immunzytologie, Facs-Analyse) der Universität Regensburg. Entgegen dem allgemeinen Trend wurde damit in Regensburg die Liquordiagnostik in der Hand des Neurologen in einem modernen Labor etabliert. Ermöglicht wurde dies dadurch, dass das Labor unter neurologische Führung kam, die Priorisierung durch den Lehrstuhlinhaber gezielte Investitionsentscheidungen ermöglichte und über „lukrativere“ klinisch-chemische und pharmakologische Diagnostik eine valide Liquordiagnostik finanziert werden kann. Die Zukunft des Liquorlabors wird unter anderem davon abhängen, ob sich der neurologische Nachwuchs trotz Arbeitsverdichtung für die Liquordiagnostik begeistern lässt.

# Rostock



# 50 Jahre Liquordiagnostik »an der Neurologie« der Uniklinik

133

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Reinhard Lehmitz**  
Rostock



## **Ein sehr persönlicher kurzer Rückblick**

Am 18. Januar 2011 wurde in der Probenannahme des Zentrallabors für Liquordiagnostik „der letzte Liquor“ zur kompletten Liquoranalytik abgegeben. Damit endete in Rostock eine traditionsreiche Ära dieses hochspezialisierten Bereiches der medizinischen Labordiagnostik unter Schirmherrschaft der Neurologie. Prof. Johannes Sayk hatte 1961 die Startblöcke für die Etablierung seines „Liquors“ auf eine erfolgreiche Zukunft ausgerichtet. Dieses Vorhaben ist ihm in vollem Umfang gelungen. Als einer der Nestoren der Liquorzytologie hat er Liquorgeschichte geschrieben. Das Rostocker Liquorlabor wurde zu einer national und auch international anerkannten Einrichtung. Im Rahmen der sicher nicht optimalen labortechnischen Möglichkeiten wurden sowohl in der Patientenversorgung als auch in der Forschung bemerkenswerte Erfolge erreicht. Dafür stehen in Rostock auch die Namen Prof. Rose-Marie Olischer und Prof. Hans Meyer-Rienecker. Seit 1976 war ich dann u.a. integriert in die Gestaltung der „Liquorlandschaft“. Rostock war über Jahrzehnte Gastgeber nationaler und internationaler Liquorsymposien. An der Geburt der Arbeitsgemeinschaft Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie der Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie der DDR haben die Rostocker Kollegen maßgeblich assistiert.

An dieser Stelle soll keine Auflistung der methodischen Entwicklung in der Rostocker Liquordiagnostik vorgenommen werden. Hier hat es stets Weiterentwicklungen gegeben. Das Ziel, eine „integrierte Liquordiagnostik an der Neurologie“ zu etablieren, war nicht umsetzbar. Diese Bestrebungen unserer Fachgesellschaft konnten in Deutschland nur in wenigen Fällen

realisiert werden. U.a. mikrobiologische und molekularbiologische Methoden konnten im Rostocker Liquorlabor auf Dauer nicht Fuß fassen. Kompetenzstreitigkeiten standen einer solchen Entwicklung in Rostock im Wege.

Wie hat sich nun die strukturelle Basis der Liquordiagnostik in Rostock entwickelt? Das ist im Nachhinein als eine wirklich spannende Geschichte anzusehen. Die deutsche Einheit hat sich auch hier als echte Herausforderung dargestellt. In Rostock gab es traditionell zwei Liquorlaboratorien. Neben dem Labor in der Neurologie existierte ein Liquorlabor in der Universitäts-Kinderklinik. Dieses Labor war über lange Zeit geprägt durch die überaus hohe Fachkompetenz des Kinderarztes Dr. Dirk Hobusch.

Um eventuellen Zentralisierungstendenzen entgegenwirken zu können, wurde im Bereich der Nervenheilkunde für einige Zeit eine Abteilung Laboratoriumsdiagnostik, in die die Liquordiagnostik integriert wurde, gegründet. Da sich dann abzeichnete, dass die Bereiche für klinische Chemie aus den einzelnen Kliniken in ein Zentrallabor eingliedert werden, bewirkte Prof. Hans Meyer-Rienecker die erneute Eingliederung der Liquordiagnostik in die neurologische Klinik. Das Ergebnis einer weiteren Evaluierung der Labor-

landschaft der Rostocker Medizin erbrachte dann die feste Etablierung des „Zentrallabors für Liquordiagnostik“ an der Klinik für Neurologie. Auch die Kinderklinik der Universität behielt zunächst ein eigenes Liquorlabor. Weitere Spezialisierungen sollten dem Zentrallabor für Liquordiagnostik vorbehalten bleiben. Das Zentrallabor wurde Ausbildungslabor unserer Gesellschaft und Dr. Reinhard Lehmitz Ausbildungsberechtigter. Mehrere Kollegen wurden erfolgreich zur Erlangung des „Liquorzertifikats“ geführt.

Trotz fachlicher Kompetenz und positiver Wirtschaftlichkeitsprüfung wurden diese Laborstrukturen aber erneut in Frage gestellt. Stellen von aus Altersgründen ausscheidenden technischen Mitarbeiterinnen blieben unbesetzt. Damit waren die Stunden von dezentralen Liquorlabors in Rostock gezählt. Zunächst wurde das Liquorlabor der Kinderklinik geschlossen. Dann begann ein über zwei Jahre laufender Prozess der Eingliederung der Liquordiagnostik in das Zentrallabor des Instituts für klinische Chemie der Universitätsmedizin. Die Analytik der oligoklonalen Banden verblieb zunächst routinemäßig in einem „Speziallabor für Liquordiagnostik“ im Bereich der neurologischen Klinik. Doch auch diese Analytik wurde dann vom Zentrallabor übernommen. Für mich war es nicht befriedigend über zwei Jahre zwei

Arbeitsplätze zu „bedienen“ (Speziallabor für Liquordiagnostik und Zentrallabor). Mein Bemühen aber war stets, das Liquorfachwissen in die neue Laborstruktur einfließen zu lassen.

Meinem Lehrer Prof. Johannes Sayk fühle ich mich zu großem Dank verpflichtet. Mit der Herausgabe der „Klinischen Liquordiagnostik“ (Hrsg. Uwe K. Zettl, Reinhard Lehmitz, Eilhard Mix) konnten wir ihm ein großes Gefühl von Zufriedenheit vermitteln (... „ein unwahrscheinlich kompendial geglücktes Liquorbuch“). Möge auch zukünftig in Rostock eine hochqualifizierte Liquordiagnostik gedeihen und möge man den „naturwissenschaftlichen Zusammenhang“ zwischen Struktur und Funktion nie aus dem Auge verlieren. Auf zukünftige Entwicklungen unseres Fachgebietes darf man in jeder Hinsicht gespannt sein.



# Stadtroda



## Ernst Linke Stadtroda



Die in den Kliniklaboratorien weithin gefühlte Unsicherheit in der Liquorzytologie führte nahezu zwangsläufig zur Idee, eine zentrale Weiterbildungsveranstaltung zu initiieren. Es wundert im Nachhinein nicht, dass dies gerade dort erfolgte, von wo die neue liquordiagnostische Schule und die **Sayk-Kammer** ihren Weg in die neurologischen Kliniken und in die Liquorlaboratorien angetreten hatten. Die günstigen lokalen Umstände veranlassten die Initiatoren, **Dr. Linke**, Prof. **Wieczorek**, Dr. **K. Zimmermann** und Prof. **Kluge**, am nahe bei Jena liegenden „Bezirksfachkrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie“ in Stadtroda das „Stadtrodaer Seminar für Liquorzytodiagnostik“ zu begründen.

Es war sehr wohl beabsichtigt, schon in ihrem Namen den dezidierten Anspruch der geplanten Veranstal-



# Wie kam es zum »Stadtrodaer Seminar für Liquorzytodiagnostik«?

tungsreihe zur Geltung zu bringen: sowohl dem Labor wie auch der Klinik zu dienen. Denn eine fehlerfreie Liquorzytologie erst ermöglicht eine hilfreiche Liquorzytodiagnostik.

Das klar umrissene Ziel des Stadtrodaer Seminars bestand neben der Vermittlung spezieller liquorzytologischer Kenntnisse in der dringend notwendigen Vereinheitlichung der Zuordnung aller im Liquor vorkommenden Zellpopulationen. Die Vorarbeit dazu erfolgte in vielen Zusammenkünften der genannten Initiatoren unter zeitweiliger Mitarbeit der verdienten Autoren liquorzytologischer Monographien, Prof. **Schmidt** und Prof. **Kölmel**. Die Grundsätze, die für die Durchführung des Stadtrodaer Seminars festgelegt wurden, lassen sich in folgender Trilogie zusammenfassen:

- Herstellung eines allgemein anerkannten Konsenses in allen Fragen der praktischen Liquorzytologie;
- Gemeinsame Weiterbildung der liquorzytologisch tätigen MTA, der Leiter der zuständigen Laboratorien und aller interessierten Ärzte unterschiedlichster Fachbereiche;
- Sicherung eines hohen interaktiven Weiterbildungsanteils, der zunächst in einem Zellzuordnungstraining realisiert wurde.

Das außerordentlich erfolgreiche Konzept des Stadtrodaer Seminars führte zu einem sprunghaften Anstieg der Teilnehmerzahl von 40 im ersten Seminar 1984 auf dauerhaft deutlich über 100 Teilnehmer in allen folgenden Seminaren.

Es darf mit ein wenig Stolz vermerkt werden, dass die mit allen Seminaren verbundenen kulturellen Abendveranstaltungen, das sogenannte „Freundliche Begegnen“, als ein sehr geschätzter Seminarteil nicht unwesentlich zu einer angenehmen und nützlichen kollegialen Zusammenarbeit quer durch das gewesene Land beitrug.

# Tübingen



# Liquordiagnostik an der neurologischen Uniklinik und am Institut für Neuropathologie

139

| Geschichte → DGLN heute | Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Stefan Isenmann, Wuppertal**  
**Arthur Melms, Stuttgart**



Patienten mit akutem Kopfschmerz, Bewusstseinstörung und Fieber in der Nacht: das gehörte in den 1980er Jahren zu den Szenarien des diensthabenden Assistenten; ihm oblagen dann Liquorpunktion und -basisanalyse Zellzählung in der Fuchs-Rosenthal-Kammer (ggf. nach saurer Lyse der Erythrozyten), Anlage eines Sedimentationspräparats in der Sayk-Kammer, Zentrifugieren und – Gipfel der Herausforderungen – Anlegen eines Gram-Präparats mit eigener Mikroskopie zur Entscheidung der Frage nach Meningokokken – ggf. mit allen unmittelbaren Konsequenzen für Therapie, Isolation, Umgebungsprophylaxe. Dafür hat man sich vorbereitet, mit ad hoc-Übungen im Liquor-Labor der Klinik, indem Sayk- und Zytospin-Präparate angelegt, gefärbt, mikroskopiert wurden, und immer wieder: Leukozyten-Zählung in der Zählkammer. Drittelzellen!

Die Anfänge der Liquordiagnostik in Tübingen reichen zurück in die 1960er Jahre. J. Peiffer hatte sich bereits in den 1950er Jahren an der Universitäts-Nervenlinik Würzburg und später an der Neurologischen Klinik der Universität Gießen mit Liquorzytologie befasst und förderte deren Praxis und Weiterentwicklung als Direktor des Instituts für Hirnforschung (Neuropathologie, Korbinian Brodmann-Haus) in Tübingen (1964–1988). Auch unter seinem Nachfolger R. Meyermann (1989–2012) mit A. Bornemann und seit 2012 M. Neumann behielt die klassische Liquorzytologie am Institut einen hohen Stellenwert. Besonders M. Oehmichen widmete sich diesem Thema und veröffentlichte 1976 die Monographie „Cytology of the Cerebrospinal Fluid“ und 1978 „Mononuclear Phagocytes of the Central Nervous System“. Mit dabei war H. Wiethölter, der die Liquordiagnostik später im Labor der Neurologischen Klinik etablierte. Oehmichen wechsel-

te 1977 in die Rechtsmedizin und übernahm nach einer Station in Köln 1990 den Lehrstuhl für Rechtsmedizin an der Medizinischen Akademie Lübeck.

Den ersten klinischen Lehrstuhl für Neurologie hatte J. Hirschmann inne (1964 – 1977). Unter J. Dichgans (1978 – 2005), der die Neurologie in Tübingen und weit darüber hinaus prägte, erfolgte 1988 der Umzug der Klinik aus der Innenstadt (Liebermeisterstraße) in den Klinikneubau auf dem Schnarrenberg. Das neurochemische Labor der Klinik wurde damals geleitet von H. Wiethölter, der klinische und experimentelle Arbeiten von C.W. Zimmermann, K. Schott, M. Schabet und M. Weller auf diesem Sektor förderte. Nach seinem Wechsel als Chefarzt der Neurologischen Klinik im Bürgerhospital Stuttgart 1990 ging die Leitung zunächst bis 1996 an R. Martin, anschließend bis 2012 an A. Melms. In der Blütezeit wurden mehr als 3000 Liquorproben pro Jahr untersucht: Es wurden Zytologiepräparate für die Neuropathologie angefertigt, es erfolgten Zellzählungen in der Zählkammer, Proteinanalytik und Auswertung nach dem Reiber-Schema, isoelektrische Fokussierung und Bestimmung von Glucose und Lactat. Die neurologischen Assistenten verbrachten – nach Interessenlage unterschiedlich lange – nachmittags Zeit im Labor mit dem Anlegen von Präparaten, Zellzählungen,

der Auswertung von IEFs – unter den strengen Augen der MTAs.

Schon früh wurde – allerdings, wie damals üblich, ohne das präanalytische Vorgehen genau vorzuschreiben – eine Liquorbank angelegt, um Material für wissenschaftliche Fragestellungen zu asservieren. Früh wurden seinerzeit technologisch anspruchsvolle Methoden zur Aminosäureanalyse, Bio-Assays für Zytokine, quantitative PCR und Zellkulturverfahren eingesetzt. Dementsprechend befassten sich die wissenschaftlichen Projekte sehr stark mit Biomarkern bei neurodegenerativen und entzündlichen Erkrankungen des ZNS, der Zytometrie von Liquorzellen sowie klinischen und experimentellen Fragen bei der Meningeosis neoplastica.

Heute wird das Neurochemische Labor der Neurologischen Universitätsklinik in Tübingen gemeinsam geleitet von F. Bischof mit dem Schwerpunkt auf entzündliche ZNS-Erkrankungen und W. Maetzler mit Schwerpunkt auf neurodegenerative Erkrankungen. Das Leistungsspektrum umfasst heute: Mikroskopische Liquordiagnostik mit Zellzahlbestimmung, zytologisch-morphologische Beurteilung, Anfertigung von Präparaten in der Zytozentrifuge, Isoelektrische Fokussierung und Silberfärbung zur Bestimmung oligoklonaler Banden in Liquor und Serum, Bestimmung von Dege-

nerationsmarkern, die Zytometrie und ein breites Spektrum von Auto-Antikörpern mit Relevanz bei neuroimmunologischen Erkrankungen und paraneoplastischen Syndromen.

**Klinisch und/oder wissenschaftlich haben die folgenden Kollegen in ihrer Zeit in Tübingen besonderen Bezug zur Liquordiagnostik gepflegt (spätere Funktion):**

- M. Oehmichen (Direktor, Institut für Rechtsmedizin, Universität Lübeck)
- H. Wiethölter (Ärztlicher Direktor, Bürgerhospital Stuttgart)
- C.W. Zimmermann (Chefarzt, St. Josef Krankenhaus Oberhausen)
- K. J. Schott (Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Tübingen)
- A. Melms (Universität Erlangen)
- R. Martin (Universitätsspital Zürich)
- M. Schabet (Chefarzt Neurologie, Klinikum Ludwigsburg)
- U. Herrlinger (Neurologische Universitätsklinik Klinik Bonn)
- M. Weller (Direktor der Klinik für Neurologie, Universität Zürich)

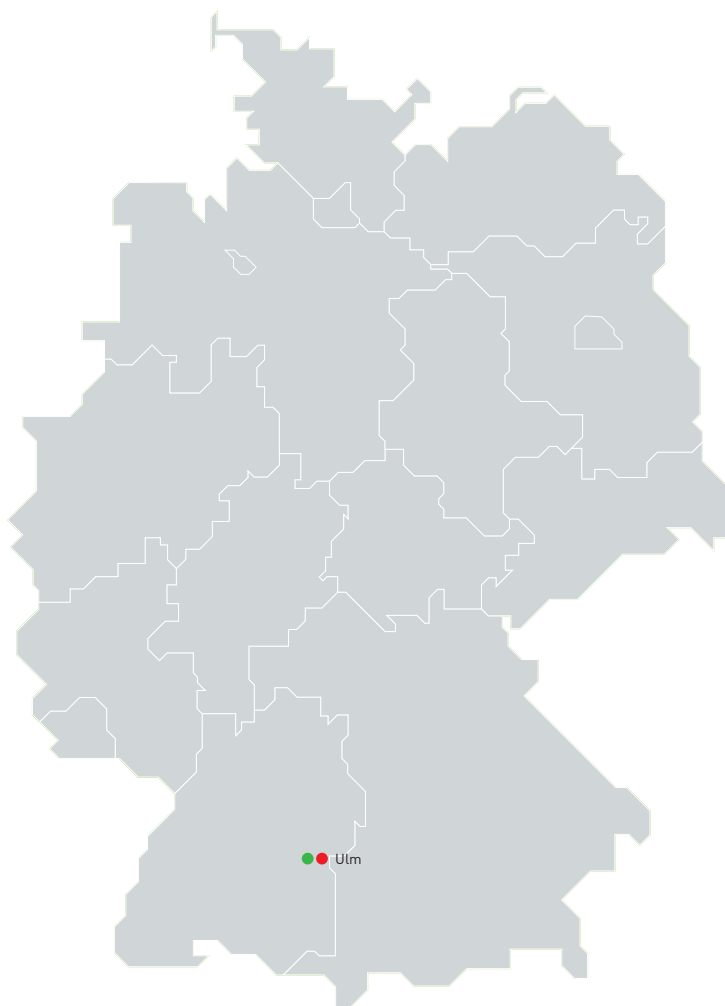
S. Isenmann (Direktor Klinik für Neurologie, Helios Klinikum Wuppertal; Lehrstuhl für Neurologie der Universität Witten/Herdecke)

H. Wiendl (Direktor der Klinik für Neurologie, Universität Münster)

R. Weissert (Universität Regensburg)

Die Autoren danken M. Oehmichen und H. Wiethölter für Unterstützung und Hinweise.

## Ulm



# Aufbau des Liquorlabors an der Neurologischen Uniklinik

**Hayrettin Tumani, Markus Otto,  
Dagmar Vogel, Jan Lewerenz, Ulm**



Das Liquorlabor in der Neurologischen Uniklinik Ulm wurde vor nicht allzu langer Zeit im Jahre 1999 gegründet. Im Zuge der Lehrstuhlbesetzung (Prof. A.C. Ludolph folgte dem emeritierten Prof. H.H. Kornhuber) wurden die Standorte der Neurologischen Uniklinik in Ulm am RKU und in Schwendi/Dietenbronn getrennt, so dass am Hauptstandort in Ulm kein Liquorlabor mehr zur Verfügung stand. Um eine zeit- und ortsnahe Liquordiagnostik möglich zu machen, war der Aufbau eines neuen Liquorlabors am Standort Ulm notwendig geworden.

Mit dem Aufbau des Liquorlabors beauftragte Prof. Ludolph Dagmar Vogel, die aus ihrer MTA-Tätigkeit in Halle viel Erfahrung mit Liquorzytologie mitbrachte, und Hayrettin Tumani, der seine liquorologische Ausbildung in Göttingen unter Hansotto Reiber und Klaus Felgenhauer erhielt und als klinischer Oberarzt und Leiter des Liquorlabors in Ulm angestellt wurde. Nachdem das Liquorlabor in Ulm nach dem Göttinger Vorbild aufgebaut worden war, betrug das Analysevolumen im ersten Jahr etwa 500 Liquor-Serum-Probenpaare.

Inzwischen hat das Labor für Liquordiagnostik im Jahr 2015 einen Probenumsatz von über 3500 Liquor-Serum-Probenpaaren erreicht, bei einer stetigen Steigerung gegenüber den Vorjahren. Parallel hierzu wurde auch das Spektrum der Analyseparameter erweitert inklusive der MRZ-Reaktion, den Demenzmarkern, der ZNS-Autoantikörperdiagnostik, CXCL13, Orexin und Neurofilament. Dieses wurde möglich, weil auf dem Gebiet der Liquorforschung aktive Neurowissenschaftler wie Markus Otto (Ausbildung im Göttinger Liquorlabor) und Jan Lewerenz (Ausbildung im Hamburger Liquorlabor) hinzukamen.

Eine Besonderheit des Liquorlabors ist die enge Kooperation mit der Neuro-Biobank, wo eingehende Proben zeitnah und in einer standardisierten Vorgehensweise gesammelt werden. Mithilfe dieser gut charakterisierten Bioproben werden neue diagnostische Biomarker identifiziert und hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz auf den Gebieten neurodegenerativer und neuroinflammatorischer Erkrankungen evaluiert und validiert. Zu den Aktivitäten des Liquorlabors gehört auch die Organisation von nationalen und internationalen Liquordiagnostik-Kursen, in welchen je nach Zielgruppen Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt werden. Die Zielgruppen sind Ärzte (Assistenzärzte und niedergelassene Kollegen aus den Fachbereichen Neurologie, Psychiatrie, Labormedizin, Innere Medizin, Neurochirurgie, Pädiatrie), Laborpersonal (CTA, MTA, BTA), wissenschaftliche Mitarbeiter und Studenten. Seit 2012 wird im Rahmen des jährlich stattfindenden Sommer-Liquorkurses auch ein Zytologie-Ringversuch vor Ort (INSTAND e.V., Dr. T. Zimmermann und Dipl. Biol. S. Haustein) angeboten. Durch die infrastrukturellen Gegebenheiten des Liquorlabors ist eine aktive Beteiligung an klinisch-wissenschaftlichen BMBF-Projekten wie z. B. dem FTLD-Netz und KKNMS möglich geworden.

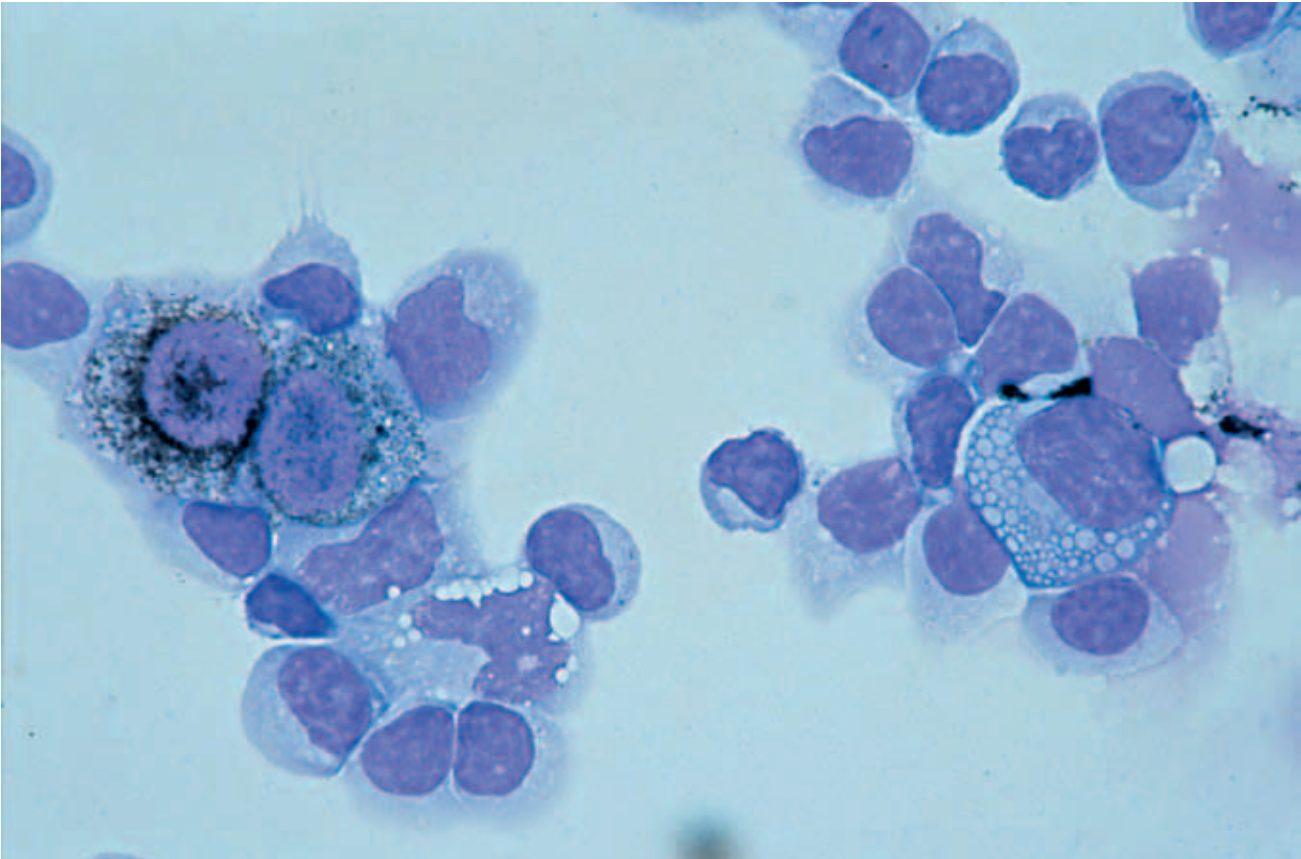
**In den letzten Jahren konnten folgende Kolleginnen und Kollegen das große Liquorzertifikat bei uns erwerben:**

Dr. Sarah Jesse, Prof. Dr. Oliver Hanemann, PD Dr. Dietmar Bengel und PD Dr. Jan Lewerenz;

**Ein großer Dank gebührt folgenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, deren Beiträge im Rahmen der Routinearbeit bzw. den Forschungsprojekten die Entwicklung des Liquorlabors einschließlich des Autoimmunlabors und der Biobank bereichert haben:**

Dagmar Vogel, Dr. Vera Lehmensiek, Refika Aksamija, Christa Ondratscheck, Rehaneh Mojib-Yezdani, Helena Kris, Uli Gress, Helga Mogel, Martina Leis, Dagmar Schattauer, Sandra Hübsch, PD Dr. Eckhard Kaufmann, Dr. Annett Claus, PD Dr. Süßmuth, PD Dr. Bengel, Prof. Dr. Brettschneider, Dr. Makbule Senel, Dr. Sarah Jesse, PD Dr. Jan Lewerenz, Dr. Christian Palm, Dr. Winfried Saul, Dr. Andreas Junker, Dr. Daniela Rau, Dr. Florian Lauda, Dr. Lubin Fang, Dr. Horst-Günter Maxeiner, Dr. Andre Huss und Dr. Steffen Halbgebauer.





# Würzburg



# Liquorlabor, Neurologische Klinik in der Kopfklinik

**Andreas Weishaupt, Klaus Toyka,  
Guido Stoll, Würzburg**



Das Gründungsjahr des Liquorlabors der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg in seiner heutigen Form ist sehr eng mit dem Bau des ersten Kopfklinikums in Deutschland im Jahre 1973 verknüpft. Im Kopfklinikum befinden sich die Augenklinik, die Hals-Nasen-Ohren-Klinik, die Neurochirurgische Klinik, die Neurologische Klinik und die Strahlentherapie. Unter der Leitung des Neurologen Prof. Dr. H.G. Mertens und des Chemikers Dr. K.W. Pflughaupt wurde das „Kopfklinik-Labor“ mit den Teilbereichen Klinische Chemie, Hämatologie, Gerinnungs- und Liquordiagnostik 1973 in Betrieb genommen.

Das Leistungsspektrum des Liquorlabors umfasste zunächst Notfall- und Basisdiagnostik sowie den Nachweis von oligoklonalen Banden. Das Spektrum an Liquordiagnostik wurde nach Gründung der Klinischen Forschungsgruppe für MS und Neuroimmunologie und mit der Berufung von Prof. Dr. K.V. Toyka als Klinikdirektor im Jahre 1989 um neurochemische, neuroimmunologische, zytologische und genetische Untersuchungen erweitert, parallel zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen. Seither zählen u. a. die Analysen von diagnostischen Biomarkern für immunvermittelte neuroinflammatorische, degenerative und neuropsychiatrische Erkrankungen zu den Routineaufgaben des Liquorlabors, sowie spezielle Autoantikörperdiagnostik. Eine umfangreiche Liquor-Serum Probenbank dient der wissenschaftlichen Arbeit in drittmittelgeförderten Projekten.

Das Liquorlabor betreute unter der Leitung von PD Dr. A. Weishaupt und der ärztlichen Leitung von Prof. Toyka (bis 2010) die Liquordiagnostik für das gesamte Universitätsklinikum. Im Zuge der Neubesetzung des Klinikdirektors durch Prof. Dr. J. Volkmann übernahm in der Nachfolge Prof.

Dr. G. Stoll die ärztliche Leitung.

Im Jahre 2005 erhielt das Labor von der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie die Anerkennung als qualifiziertes Ausbildungslabor für Liquordiagnostik und der Leiter des Labors, PD Dr. Andreas Weishaupt, die Anerkennung als Ausbildungsberechtigter (17.03.2004). Im Rahmen der „Fachqualifikation Liquordiagnostik“ werden interessierte ärztlichen Kollegen/innen für den Erwerb des „Liquor-Zertifikats“ ausgebildet. Eine Grundausbildung für die Notfall-Liquordiagnostik ist seit 1989 fester und durch Testat geprüfter Bestandteil der Weiterbildung zum Neurologen.

Das Team des Liquorlabors besteht aus erfahrenen Mitarbeitern, die sich über Jahre in die besondere Problematik der Liquoranalytik eingearbeitet haben und damit bestens vertraut sind. Durch Schicht- und Rufbereitschaftsdienst ist die Untersuchung des Liquors 365 Tage im Jahr gewährleistet.

Das Liquorlabor hat seit Jahren einen Probenumsatz von über 3.000 Liquor-Serum Probenpaaren pro Jahr.

# Wissenschaftliche Beiträge zu ausgewählten Themen

# Die Physiologie des Liquorkompartiments verstehen

**Roland Nau**  
Göttingen



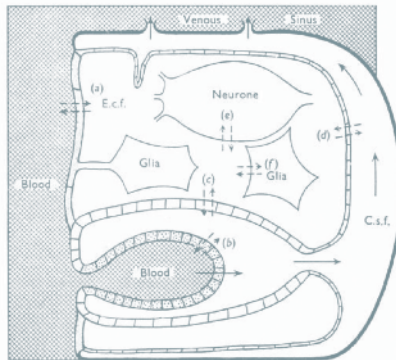
Im Unterschied zum Blut, dessen Komposition infolge der Durchmischung seiner Bestandteile durch die Pumpfunktion des Herzens für zahlreiche Inhaltsstoffe relativ homogen ist, ist das Liquorkompartiment inhomogen:

Etwa ein Drittel des Liquor cerebrosppinalis wird im Extrazellulärraum

des Gehirns gebildet, die übrigen zwei Drittel sind vorwiegend ein Filtrat der Plexus choroidei. Kleinere Anteile stammen aus dem Extrazellulärraum des Rückenmarks sowie den Meningen. Sowohl der Zustand der Blut-Liquor- als auch der der Blut-Hirn-Schranke beeinflussen die Zusammensetzung des Liquors. An der Blut-Liquor- und Blut-Hirn-Schranke spielen neben der Diffusion sowohl ins Liquorkompartiment hinein als auch aus ihm heraus gerichtete aktive Transportvorgänge eine wichtige Rolle für die Zusammensetzung des Liquors. Für die unvollständige Durchmischung im Liquorkompartiment sorgen neben der Diffusion vor allem der von den Ventrikeln zur Konvexität und zum Spinalkanal gerichtete Liquorfluss und das herzschlagabhängige Pulsieren zerebraler Gefäße, aber auch Druckveränderungen in den Atemwegen und das Zilien-

tragende Ventrikelepndym. Je nachdem, ob eine im Liquor gemessene Substanz aus dem Blut stammt oder in den zentralnervösen Kompartimenten gebildet wird, durch Diffusion in den Liquor gelangt oder aktiv hinein oder hinaus transportiert wird, entstehen unterschiedliche Konzentrationsgradienten zwischen ventrikulärem, zisternalen und lumbalem Liquor.

Dieses System ist so komplex, dass es häufig nicht verstanden wird. Noch immer findet sich z. B. in der Literatur die irriige Annahme, dass im Fließgleichgewicht die Liquor- und Plasmakonzentrationen eines Pharmakons gleich sein müssen, wenn man nur lange genug wartet. Die Göttinger Liquoranalytik, deren Geschichte an anderer Stelle in dieser Festschrift bereits dargestellt wurde, hat neben den Quotientendiagrammen nach Reiber und Felgenhauer auch für das Verständnis der Physiologie des Liquorkompartiments wichtige Impulse gegeben. Herr Lehmitz schreibt in seinem Beitrag „Ohne den Mut der Pioniere gäbe es keine asphaltierten Straßen, oft vergessen wir, dass uns Wege bereitet wurden“. An dieser Stelle soll einem Pionier gedacht werden, der sich in seinem langen Leben ausgiebig mit dem Liquor cerebrospinalis befasst hat: Hugh Davson (1909–1996). Die Lektüre seiner Schriften, insbesondere der „Physiology of the Cerebrospinal Fluid“, London



Davson H (1967) *Physiology of the cerebrospinal fluid*. J & A Churchill, London

1967, vermittelt auch fast 50 Jahre nach ihrer Publikation entscheidende Einsichten in die Liquorphysiologie. Auf Empfehlung von Hansotto Reiber ließ ich mir dieses Buch mehrere Male aus unserer Universitätsbücherei aus und war, auch weil seine grundlegenden Konzepte in späteren Werken nicht ganz so klar formuliert wurden wie in dieser frühen Arbeit, immer wieder traurig, wenn ich es zurückgeben musste. Eines der beeindruckendsten Bilder dieses Buches, welches die komplexen Interaktionen zwischen dem Blut und den verschiedenen zentralnervösen Kompartimenten zusammenfasst, ist in der beigefügten Abbildung wiedergegeben.

Während eines von Fritz Sörgel ausgerichteten Kongresses zum einhundertfünfzigsten Geburtstag von Paul Ehrlich, der in seiner Habilitationsarbeit „Das Sauerstoff-Bedürfnis des Organismus. Eine farbenanalytische Studie“ 1885 erstmals die Existenz der Blut-Hirnschranke tierexperimentell demonstrierte, ohne zum damaligen Zeitpunkt die Bedeutung seiner Experimente voll erfassen zu können, empfahl ich: „Lesen Sie Hugh Davsons *Physiology of the Cerebrospinal Fluid* aus dem Jahre 1967!“ Nach meinem Vortrag kam eine freundliche Dame auf mich zu und fragte, ob ich dieses Buch besäße, sie löse gerade ihre wissenschaftliche Bibliothek

auf. Als ich verneinte, schenkte Barbro B. Johansson, Lund, mir ihr Exemplar. Ich danke ihr von Herzen und halte es in Ehren!

Für die korrekte Interpretation liquoranalytischer Befunde und die Entwicklung neuer diagnostischer Methoden ist das Verständnis der (patho)physiologischen Grundlagen des Austauschs von Flüssigkeiten und Molekülen zwischen den einzelnen zentralnervösen Kompartimenten und dem Blut als zentralem Kompartiment von entscheidender Bedeutung. Vor dem Hintergrund, dass sich das pathophysiologische Denken in den letzten Jahrzehnten von der Systemphysiologie zur molekularen Physiologie verschoben hat, wünsche ich uns Interesse und Muße zur Beschäftigung mit den Konzepten unserer Pioniere.

# Autoantikörper

**Brigitte Wildemann**  
Heidelberg

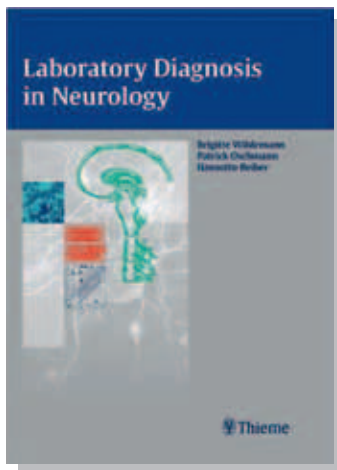


Die Entdeckung und Charakterisierung neuer Antikörper in den letzten Jahren hat das Wissen über eine Reihe von überwiegend seltenen, autoimmun vermittelten Erkrankungen des Nervensystems revolutioniert und innerhalb kürzester Zeit wegweisende Erkenntnisse zu diagnostischen, pathophysiologischen und, konsekutiv, therapeutischen Aspekten erbracht. Herausragende Beispiele sind serologisch nachweisbare Autoantikörper gegen das astrozytäre Wasserkanalprotein Aquaporin-4 (AQP4) sowie eine neue Kategorie von Immunreaktivitäten mit Spezifität für das Neuropil, die kennzeichnend sind für verschiedene autoimmune Enzephalopathie-Syndrome. AQP4-Antikörper ermöglichen als hochspezifischer Marker erstmalig die laborgestützte Unterscheidung zwischen einer Neuromyelitis optica (NMO) und der sehr viel häufigeren Multiplen Sklerose (MS) und gelten als pathogen. Es gibt Hinweise, dass die NMO nach Übertritt von AQP4-Antikörpern aus dem Serum über die Blut-Hirn-Schranke bevorzugt durch Antikörperabhängige Komplementaktivierung mit nachfolgender Zytolyse astrozytärer Zellen ausgelöst wird. Neuropil-

Antikörper binden ebenfalls an oberflächennahe neurale Zielstrukturen, u. a. an Rezeptoren und Proteine mit Bedeutung für synaptische Transmission und synaptische Plastizität (z. B. Glutamatrezeptoren vom NMDA- [N-Methyl-D-Aspartat] und AMPA- [ $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure] Typ, GABA<sub>B</sub>- ( $\gamma$ -Amino-Buttersäure) und GABA<sub>A</sub>- Rezeptoren, Glycin-Rezeptoren und DPPX (dipeptidyl-peptidase-like protein 6). Desweiteren können verschiedene Proteine (LGI1, leucine-rich glioma inactivated 1; CASPR2, contactin-associated protein-like 2; TAG1/Contactin 2), die zusammen mit spannungsabhängigen Kaliumkanälen (voltage-gated potassium channels, VGKC) als transsynaptischer Komplex exprimiert werden (VGKCKomplex-Antikörper), Angriffspunkt krankheitsassoziiertes Autoantikörper sein. Ähnlich wie AQP4-Antikörper sind Neuropil-Antikörper pathophysiologisch relevant und erzeugen über eine reversible Rezeptorinternalisierung (z.B. anti-NMDA-, AMPA- und GABA-Rezeptoren) funktionellen oder, seltener, über Komplementaktivierung (z.B. anti-LGI1) strukturellen neuronalen Schaden. Daher können sowohl die NMO als auch die genannten autoimmunen Enzephalopathien bevorzugt durch Therapiestrategien stabilisiert werden, die B-Zell- und Antikörper-wirksam sind (z. B.







Plasmapherese, B-Zelldepletion mit anti-CD20 monoklonalen Antikörpern). Während AQP4-Antikörper meist nicht intrathekal gebildet werden, erhöht die Analyse von Liquor-/Serumpaaren die Sensitivität des Autoantikörper-Nachweises bei V.a. autoimmune Enzephalopathie. Dies trifft insbesondere für NMDAR-Antikörper zu, die stets im Liquor, jedoch zu Beginn der neuropsychiatrischen Symptome, bei 13% der Patienten noch nicht im Serum detektierbar sind. Die enorm hohe diagnostische Relevanz von AQP4- und Neuropil-Antikörpern hat entscheidend zur Charakterisierung des liquoranalytischen Befundspektrums bei den assoziierten Erkrankungen beigetragen. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass sich NMO und MS, die vor allem in initialen Krankheitsstadien hinsichtlich klinischer Symptome überlappen können, im Liquorzell- und insbesondere Proteinprofil unterscheiden. Während liquorspezifische oligoklonale IgG-Banden (OKB) bei MS in bis zu 98% der Fälle nachweisbar sind, werden bei NMO nur ca. 30% der Liquorproben positiv getestet und OKB sind, anders als bei MS, meist nur transient vorhanden. Die bisher gewonnen Erkenntnisse deuten an, dass in naher Zukunft zusätzliche Autoantikörper entdeckt werden, die das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei weiteren neurologischen

Erkrankungen beeinflussen werden. Neuere Erkenntnisse zu Autoantikörpern mit Spezifität für endotheliale Strukturen liegen zum Beispiel vor bei Susac-Syndrom, einer seltenen und mutmaßlich autoimmun bedingten Mikroangiopathie der zerebralen, retinalen und cochleären Gefäße, außerdem sind diverse neue Autoantikörper und -Autoantigene bei autoimmuner Ataxie beschrieben worden die zum größten Teil (anti-mGluR1 [metabotropic glutamate receptor 1], anti-Homer-3, anti-Sj/ITPR1 [inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 1], anti-CARPVIII [carbonic anhydrase-related protein VIII], anti-PKC $\gamma$  [protein kinase C gamma]), aber nicht ausschließlich (anti-Ca/ARHGAP26 [ARHGAP26 = Rho GTPase activating protein 26], anti-DNER [delta notch-like epidermal growth factor-related receptor]), gegen Bestandteile des mGluR1 [metabotropic glutamate receptor 1]-Pathways gerichtet sind.

# Entwicklung der Neurochemischen Demenzdiagnostik sowie Multiplexing-Methoden in der Liquoranalytik

**Piotr Lewczuk, Erlangen**  
**Jens Wiltfang, Göttingen**



Die Liquoruntersuchung einschließlich der Neurochemischen Demenzdiagnostik (NDD) stellt einen wesentlichen Bestandteil der Demenzdiagnostik dar. Eine ganze Reihe der aus den großen multizentrischen Studien stammenden Publikationen (US-ADNI, Kompetenznetz Demenzen) begründen die zentrale Rolle der Liquorbiomarker (Amyloid, Tau/pTau) in der Früherkennung der neurodegenerativen Erkrankung: Neue Hinweise stärken die Annahme, dass die abnorme Verarbeitung von A-Peptiden das initiale Ereignis in der Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung ist, das zur Entstehung von A-Plaques im Gehirngewebe führt. Diese Entwicklung entsteht bereits, während die Betroffenen kognitiv noch völlig unbeeinträchtigt sind. Eine verringerte A 42-Peptid-Konzentration im Liquor ist (neben gesteigerter Amyloid-PET-Tracer-Aufnahme)

der am frühesten veränderte Biomarker der Alzheimer-Erkrankung. Erst verzögert treten eine neuronale Dysfunktion und die Neurodegeneration ein, die sich in erhöhten Liquorkonzentrationen von Tau- und pTau abbilden. Die in den letzten Jahren nachgewiesenen Daten zeigen, dass die Liquor-Biomarker im prä-klinischen Stadium der Alzheimer-Erkrankung eine Vorhersage über die Entwicklung einer Demenz schon viele Jahre vor Ausbruch klinischer Symptome ermöglichen. Diese unzweifelhafte Rolle der Liquor-Biomarker hat sich in den letzten Jahren in den nationalen sowie auch internationalen diagnostischen Leitlinien widerspiegelt: in der deutschen „S3 Leitlinie Demenzen“ und in den US-„Recommendations of the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association Workgroups“, wobei die Einführung der Biomarker als „eine der wichtigsten Änderungen im Vergleich zu den AD Kriterien aus dem 1984“ betrachtet wird.

Mehrere Initiativen und Studien, einschließlich einer Untersuchung aus Erlangen, haben in den letzten Jahren zur Verbesserung der Präanalytik der NDD-Biomarker geführt. Erwähnenswert sind auch die globale, durch die Alzheimer’s Association unterstützte Qualitätskontroll-Studie sowie die multizentrische EU-Initiative

„BiomarkAPD“, die sich im Rahmen des Joint Program Neurodegeneration (JPND) mit der Harmonisierung der präanalytischen und analytischen Aspekte der NDD-Biomarker beschäftigen. In diesen Projekten werden unter anderem Referenzmaterialien für die Kalibrierung und die Qualitätskontrolle (die letzte Aufgabe wird aus Erlangen koordiniert) der Labormethoden entwickelt. In den letzten 2–3 Jahren wurden neue A- sowie Tau-Assays entwickelt und – auch in der Zusammenarbeit mit dem Labor für Klinische Neurochemie der Psychiatrischen Klinik in Erlangen – für In-Vitro-Diagnostika validiert; diese Entwicklung beeinflusst auch sehr positiv die Verbesserung der Assays-Qualität.

Aktuell geht die Entwicklung der NDD in folgende Richtungen:

- (a) Suche nach neuen Biomarkern mit verbesserter diagnostischer Leistung;
- (b) Suche nach Biomarkern im Blut;
- (c) Optimierung der Bestimmung bereits verwendeter Biomarker (z. B. durch verbesserte Qualitätskontrolle und Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Labore).
- (d) Anwendung neuer Technologien zur ökonomischeren Handhabung der Patientenproben (z. B. Multiplexing);

Die begrenzte Probenmaterialmenge, die man durch die Lumbalpunktion erhält, erfordert eine präzise Planung der durchzuführenden Labortests. Die wachsende Zahl von Biomarkern, die in der geringen Liquormenge bestimmt werden, verlangt nach Techniken, die es erlauben, gleichzeitig mehrere Parameter in einer einzigen Liquorprobe zu messen (Multiplexing). Die Fluss-Zytometrie-basierte Luminex xMAP™-Technologie beinhaltet die Antigen-Bindung an spezifische monoklonale Antikörper, die auf die Oberfläche von Mikrokügelchen-Sets aufgebracht sind und durch eine Kombination zweier Fluoreszenzfarbstoffe identifiziert werden. Das

Verfahren ermöglicht eine gleichzeitige Reaktion mit bis zu hundert Antigenen in einem einzigen Probenvolumen. Die erfolgreiche Anwendung dieser Technologie zur Messung der drei NDD-Biomarker A $\beta$  1–42, Gesamt-Tau, und pTau, führte zur Etablierung für die Analysen in mehreren Laboren. Ähnlich ermöglicht die Elektrochemolumineszenz-Multiplexing-Technologie die gleichzeitige Messung von mehreren Biomarkern, einschließlich A-Peptiden und hyperphosphorylierten Tau-Proteinen, mit annehmbarer Präzision. Multiplexing-Technologien ermöglichen nicht nur den ökonomischeren Umgang mit diagnostischem Material, sondern verbessern auch die Qualitätskontrolle bei den Messungen mit einer wesentlichen Plausibilitätssicherung der erhaltenen Ergebnisse.

Zusammenfassend ist die Liquoranalyse als Mittel der Frühdiagnostik der Alzheimer-Erkrankung, abgesehen von teuren, auf Radiotracer basierenden PET-Methoden, bisher alternativlos. Zahlreiche globale akademische und industrielle Initiativen führen zur weiteren Verbesserung der Methodenqualität. Die kontinuierlich steigende Bedeutung der Liquor Biomarker spiegelt sich in den aktuellen diagnostischen Leitlinien der AD wider.

# Die persistierende Bedeutung der Liquordiagnostik für die Diagnose der Multiplen Sklerose

Hayrettin Tumani, Markus Otto, Ulm  
Martin Stangel, Hannover



## Eine kritische Auseinandersetzung

Die diagnostische Sicherheit in der Frühdiagnose der Multiplen Sklerose ist von besonderer Bedeutung, weil daran die Entscheidung für eine längerfristige immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie geknüpft ist.

Die aktuellen Kriterien (2010 – McDonald-Kriterien) verfolgen das Ziel, die Diagnose der Multiplen Sklerose (MS) noch früher zu ermöglichen. Die Kriterien basieren im Wesentlichen auf der MRT-Evidenz von Dissemination in Zeit und Raum und vereinfachen dabei die Diagnosestellung, indem mit wenigeren MRT-Untersuchungen eine Frühdiagnose ermöglicht wird. Die Autoren (Pohlmann et al. 2011) sehen die Notwendigkeit einer Liquoruntersuchung für die Diagnosestellung einer schubförmigen MS für nicht mehr gegeben, da der Nachweis der räumlichen Disseminierung allein durch das MRT erfüllt sei.

Eines unserer medizin-ethischen Prinzipien ist „primum nil nocere“, d. h. maximale Sorgfalt ist anzustreben bei einer Diagnosestellung mit therapeutischer Konsequenz. Eine zu vereinfachte und vorschnelle MS-Diagnose birgt die Gefahr einer limitierten differential-

diagnostischen Abklärung. Ohne die Liquordiagnostik können MS-ähnliche Krankheitsbilder nicht sicher von einer MS differenziert werden, so dass Fehldiagnosen und Fehltherapien die Folge sein können.

Daher sollte die Liquor-Untersuchung zum Nachweis bzw. Ausschluss eines entzündlichen Prozesses bei der Frühdiagnose einer Multiplen Sklerose eingeschlossen werden, auch wenn die neuen Diagnose-Kriterien eine Liquor-Analytik nicht für obligat erachten.

Besonders bei dem Ausschluss von Differentialdiagnosen kommt der Liquordiagnostik eine große Bedeutung zu, da in der MRT-Untersuchung demyelinisierende Läsionen, wie sie im MRT vorkommen, ein breites ätiologisches Spektrum aufweisen können. Einen entzündlichen ZNS-Prozess auszuschließen bzw. zu beweisen kann gegenwärtig nur mit der Liquordiagnostik und nicht mittels einer MRT-Untersuchung erfolgen.

Zahlreiche Studien bei Patienten mit klinisch-isoliertem Syndrom zeigen, dass das Vorliegen von intrathekal produzierten oligoklonalen Banden das Risiko einer Konversion in Multiple Sklerose unabhängig von dem MRT-Befund verdoppelt (Kuhle et al., 2015). Weiterhin zeigen neuere Studien, dass der Nachweis einer MRZ-Reaktion im Vergleich zu anderen Liquorparametern

und MRT-Parametern mit einer noch höheren positiven Prädiktivität einhergeht (Tumani et al. 2011). Insbesondere bei der Differenzierung von MS und Neuromyelitis optica mit negativen Aquaporin-4-Antikörper-Status kann die MRZ-Reaktion hilfreich sein.

#### Literatur:

- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol* 2011;69:292-302
- Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G, Gold R, Hartung HP, Hemmer B, Hohlfeld R, Otto M, Stangel M, Wildemann B, Zettl UK. Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Neurol* 2011;70:520
- Kuhle J, Disanto G, Dobson R et al., Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. 2015 Feb 13. pii: 1352458514568827. [Epub ahead of print]

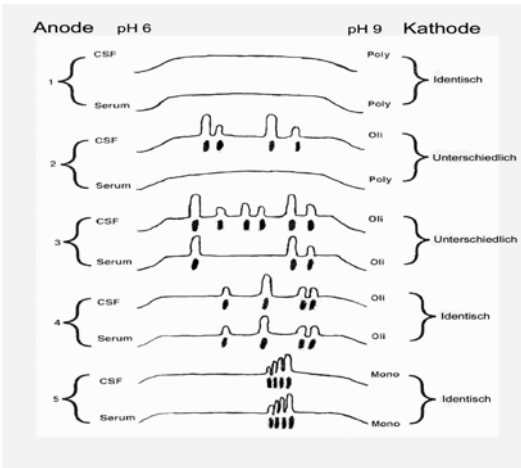
# Oligoklonale Banden – Quo Vadis?

**Ulrich Wurster**  
Hannover



Die Heterogenität der intrathekal gebildeten gamma-Globuline (IgG) im Liquor bei der SSPE, Neurosyphilis und Multiplen Sklerose (MS) wurde vor 55 Jahren von A. Löwenthal zum ersten Mal beschrieben. Im weiteren Verlauf als oligoklonale Banden (OKB) bezeichnet, entwickelte sich dieser Parameter zum festen Bestandteil des Untersuchungsgrundprogramms des Liquors. Die Einführung der Isoelektrofokussierung (IEF) durch P. Delmotte (1977) brachte gegenüber der Agaroseelektrophorese einen Zuwachs der Sensitivität für die MS von 70 % auf 90 %. Die Anfang der 80er Jahre (Wurster, Reiber) eingeführte Silberfärbung erlaubte die Verwendung von nativem anstatt eines bis um Faktor 200 aufkonzentrierten Liquors. Eine rigorose Standardisierung des Protokolls zur Darstellung von OKB mit exakt gleichen IgG Konzentrationen für Liquor und das parallel aufgetragene Serum über das gesamte Gel führte zu einer besseren Vergleichbarkeit und damit einer kontrollierteren Auswertung. Durch Einführung von Immunfixation und Immunoblot standen bald danach auch IgG spezifische Anfärbemethoden zur Verfügung.

1994 wurden von 22 Autoren in einem europäischen Konsens fünf Erscheinungstypen der OKB definiert und die IEF als einzige geeignete Trennmethode festgelegt. Die Qualität der OKB Untersuchungen schwankt beträchtlich zwischen den einzelnen Staaten (immer noch weite Verbreitung der Agaroseelektrophorese in den USA), aber auch innerhalb eines Landes. In Zentrallaboratorien dominiert ein kommerziell verfügbares System mit Agarose IEF und Immunfixation, während in den verbliebenen Liquorspeziallaboratorien an Universitäten öfters In-house-Verfahren mit

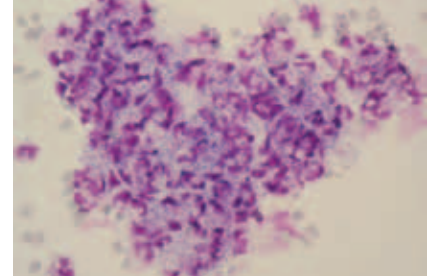


Fünf OKB-Muster nach Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G et al. (1994) Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:897-902

Immunoblot oder die höher auflösende IEF auf Polyacrylamidgelen mit unterschiedlichen Detektionsmethoden zur Anwendung kommen. Inwieweit die gerade neu getestete Kapillar-IEF tatsächlich eine höhere Sensitivität und Auflösung gegenüber etablierten hochempfindlichen IEF-Verfahren aufweist, wird in Vergleichsstudien zu klären sein. Eine schnelle und weitgehend automatisierte Messung erscheint zunächst attraktiv, da die bisherige Notwendigkeit für qualifiziertes Personal entfallen könnte.

Im Gegensatz zu den OKB, wo ein Vergleich der Muster zwischen Serum und Liquor im selben Individuum erfolgt, basieren quantitative Messungen auf statistisch ermittelten Grenzwerten. Während für IgG mit dem Reiberschema eine überzeugende Auswertung vorliegt, gehen die Meinungen hinsichtlich der gerade wieder neu propagierten kappa-Leichtketten noch weit auseinander. Bei allen Anstrengungen mit neuen Methoden eine höhere Sensitivität für den Nachweis einer intrathekalen Synthese von Immunglobulinen bei der MS zu erreichen, sollte man nicht außer Acht lassen, dass die OKB negativen Patienten mit CIS eine bessere Prognose und die mit MS einen benigneren klinischen Verlauf und ein Überwiegen des HLA DRB1 \*04 Typ aufweisen. Die geringere Hirnatrophie bei MS Patienten ohne OKB sind ein weiteres Argument dafür, dass das (methodisch einwandfreie) Merkmal „OKB negativ“ eine eigene Kategorie innerhalb der MS definiert.

# Automatisierte versus mikroskopische Zellzählung und Differenzierung



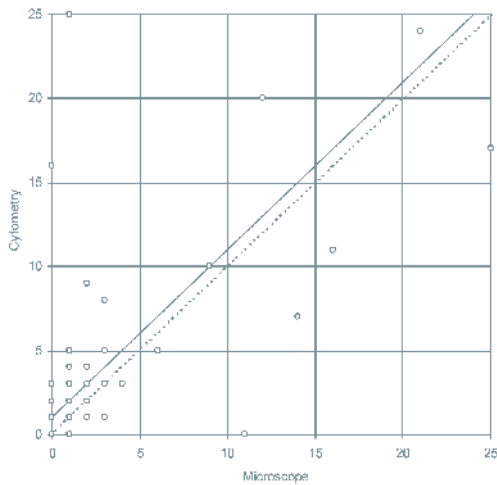
**Herwig Strik  
Marburg**



Traditionell wird in der Liquordiagnostik die Zellzahl durch mikroskopische Zählung bestimmt. Diese Methode beansprucht zeitliche Ressourcen von extra qualifizierten Labormitarbeitern, wird aber allgemein als Goldstandard der Zellzählung im Liquor betrachtet. Dennoch werden anhaltend Diskussionen geführt, ob die mikroskopische Methode nicht durch Zytometer ersetzt werden kann, die in die Zählung von Blutzellen gut eingeführt sind und eigens an die Zählung zellarmer Medien adaptiert wurden. Einige Publikationen berichten dabei durchaus sehr gute Korrelationsraten zwischen dem Goldstandard der mikroskopischen und der automatisierten Zellzählung am Zytometer. Das am häufigsten angeführte fachliche Argument für die Zytometrie ist, dass die Fehlerrate durch die personifizierte Auswertung höher ist als beim Automaten. Hierfür werden wissenschaftliche Studien angeführt. Das wirtschaftliche und somit durchsetzungsfähigere Argument ist, dass eine Maschine im Unterhalt günstiger sei als die bezahlte Arbeitszeit. Deshalb wird insbesondere durch Klinikverwaltungen häufig massiver Druck aufgebaut, auf die mikroskopische zugunsten der maschinellen Zählung zu verzichten.

Um eine objektive Einschätzung der Qualität und Umsetzbarkeit zytometrischer Zellzählung zu ermöglichen testeten wir in den vergangenen Jahren zwei der seinerzeit drei verfügbaren Zytometer mit Liquormodul, ADVIA 120 von Bayer (Bayer Healthcare, Fernwald, Germany) und Abbott Sapphire. Das dritte im Markt eingeführte Gerät von Sysmex stand uns nicht zur Verfügung. An beiden Geräten wurden ca. 100 Liquorproben untersucht und die maschinelle Zellzählung verglichen mit der mikroskopischen Beurteilung durch eine erfahrene MTA. Dabei ergab sich mit





Der Vergleich der mikroskopischen (x-Achse) mit der zytometrischen (y-Achse) Zählung zeigt im unteren Bereich von bis zu 25 Zellen/ $\mu$ l eine recht breite Streuung der Ergebnisse.

beiden Geräten eine gute Korrelation nur bei hohen Zellzahlen von über 100/ $\mu$ l, während die Korrelation um so schlechter wurde, je niedriger die Zellzahl war. Die Differenzierung in Lymphozyten, Monozyten, eosinophile und polymorphkernige Granulozyten korrelierte nicht mit der mikroskopischen Differenzierung. Die Erkennung atypischer Zellformen und pathologischer Zellen ist bei diesen Systemen nicht vorgesehen. Entsprechend wurden entzündliche oder neoplastische Veränderungen nicht angezeigt. Aber auch in einem Fall von bakterieller Meningitis wurde der Prozentsatz polymorphkerniger Granulozyten grob falsch eingeschätzt.

Zusammenfassend ist die automatisierte Zellzählung insbesondere bei niedrigen Zellzahlen, bei denen es gerade besonders auf eine exakte Bestimmung ankommt, zu ungenau. Die Differenzierung der verschiedenen physiologischen Zelltypen ist unzureichend. Pathologische Zellen werden nicht erkannt. Entsprechend entstehen immer wieder Fehldiagnosen. So wurde kürzlich bei einer unserer Patientinnen mit malignem Melanom in einer auswärtigen Untersuchung eine Meningeosis neoplastica nicht diagnostiziert. In einer persönlichen Kommunikation wurde uns bereits vor Jahren ein Fall einer vermeintlichen Meningitis berichtet, der nur durch Zytometer diagnostiziert wurde und sich letztlich als Subarachnoidalblutung herausstellte. Deshalb ist eine automatisierte Zytometrie allenfalls in Situationen akzeptabel, in denen eine geschulte Fachkraft nicht zur Verfügung steht. Eine mikroskopische Analyse sollte baldmöglichst nachgeholt werden, um Fehldiagnosen mit schädlichen Folgen für den Patienten zu vermeiden.

# Moderne immunzytologische und durchflusszytometrische Methoden in der Liquorzellanalytik

**Manfred Wick**  
München



Die konventionelle mikroskopisch-morphologische Liquorzytologie gehört zu den ältesten und insbesondere bei akuten ZNS-Erkrankungen wie Meningoenzephalitiden, Subarachnoidalblutungen und Meningeosis neoplastica, ggf. zusammen mit der Mikrobiologie, gleichzeitig aussagekräftigsten Untersuchungen,

die bei hoher Zellzahl und erfahrener Untersucher meist keine besonderen Probleme bereiten, sofern die präanalytischen Besonderheiten beachtet werden. Andererseits sind insbesondere chronische, aber auch akute lymphozytäre Entzündungen ohne Erregerweis, nicht selten mehrdeutig, atypische Zellen in niedriger Dichte oder unklarer Herkunft eine Herausforderung und niedrig-maligne Lymphome wegen geringer morphologischer Anomalien auch für erfahrene Liquorzytologen ggf. nicht sicher von einer lymphozytären Entzündung zu unterscheiden. Während die mikroskopische Liquorzytologie weiterhin die Basis einer spezifischen Liquorzelldiagnostik darstellt, können Immunphänotypisierungen, mikroskopisch oder durchflusszytometrisch, zusätzlich zur weiteren Abklärung beitragen. Dies betrifft insbesondere die Charakterisierung lymphozytä-

rer Entzündungsreaktionen sowie auch die Abgrenzung eines Lymphombefalls von lymphozytären Entzündungen, ferner die Charakterisierung atypischer Zellen unklarer Herkunft oder Dignität.

Mikroskopische immunzytologische Verfahren mit Fluoreszenzmikroskopie oder Immunzytochemie sind spätestens seit den 80er Jahren gebräuchlich, haben aber wegen der Instabilität und häufigen Zellarmut in der Liquorzytologie nur verzögert und eingeschränkt Anwendung gefunden. Sie eignen sich insbesondere dann, wenn einzelne Antigene bei atypischen Zellen niedriger Dichte oder unbekanntem Primärtumor nachgewiesen werden und auf diese Weise der „liquorfremde Charakter“ solcher Zellen sichtbar gemacht und deren Herkunft zugeordnet werden kann. Es handelt sich dabei fast nie um malignitätsspezifische, sondern in der Regel um zelllinienspezifische Antigene (z.B. Zytokeratine für epitheliale Zellen eines Karzinoms, cave Kontamination mit physiologischen Epithelzellen!); im günstigsten Fall kann dann noch eine hohe Wachstumsdynamik mit Proliferationsmarkern wie Ki-67 oder eine definitiv ZNS-fremde Herkunft mit organspezifische Antigenen wie z.B. PSA oder Thyreoglobulin nachgewiesen werden. Schwieriger wird es bei primären Hirntumoren, wo

auch physiologische Zellen mit Nervensystem-assoziierten Antigenen wie Neurofilamente, NSE, Protein S-100 oder GFAP jederzeit vorkommen können. Somit eignen sich diese Methoden nicht zum Screening, sondern zur Abklärung von Einzelfällen z.B. in der Neuropathologie.

Soll dagegen die Coexpression mehrerer Antigene gleichzeitig auf oder in einer Zelle nachgewiesen werden, so empfiehlt sich die durchflusszytometrische Immunphänotypisierung neuerdings ggf. mit Vielfarbfluoreszenz. Zwar ist auch hier die häufig beschränkte Absolutzahl an Zellen in der Liquorprobe ein limitierender Faktor; bei gezielter Fragestellung und entsprechendem Einsatz von Antikörpern lassen sich dennoch diagnostisch relevante Informationen gewinnen. Dies betrifft insbesondere die Charakterisierung lymphozytärer Entzündungsreaktionen anhand von Lymphozytensubpopulationen und Aktivierungsantigenen, ferner auch den Nachweis eines Lymphombefalls und dessen Abgrenzung von lymphozytären Entzündungen, falls der zytomorphologische Befund nicht eindeutig ist. Schon im normalen, sehr zellarmen Liquor mit lymphomonozytärem Zellbild finden sich Unterschiede zum peripheren Blut nicht nur bezüglich der um den Faktor 1000 niedrigeren Absolutzahlen, sondern auch in der Relativverteilung: keine Granulozyten, höherer CD4/CD8-Quotient der CD3+ T-Zellen, kaum B- und wenige NK-Zellen. Der Liquor cerebrospinalis ist im Gegensatz zu Knochenmark oder lymphatischen Organen ein reifzelliges Kompartiment, in dem normalerweise und auch bei

entzündlichen Erkrankungen keine aberranten oder monoklonalen sowie in der Regel auch keine unreifen Zellpopulationen vorkommen.

Viele chronisch-entzündliche ZNS-Prozesse sind durch einen weiteren Anstieg des CD4/CD8-Quotienten sowie durch den Nachweis polyklonaler CD19+, evt. CD5 (+) coexprimierender B-Zellen sowie immunoglobulinproduzierender CD138+ Plasmazellen geprägt. Bei akuten Virusinfektionen und insbesondere HIV-Patienten werden dagegen niedrige CD4/CD8-Ratios gefunden. Selbst bei entzündlichen Erkrankungen mit starker B-Zell-Stimulation wie z.B. bei der Neuroborreliose beträgt deren Relativanteil selten mehr als 20 %, so dass eine Prädominanz von B-Zellen per se als verdächtig im Sinne eines B-NHL angesehen werden muss. Darüber hinaus ist die Identifikation einer monoklonalen Population im Sinne einer Leichtkettenrestriktion bei den insgesamt häufigeren B-NHL entscheidend, ansonsten muss ein unreifer oder aberranter Phänotyp eines ggf. bekannten systemischen NHL nachgewiesen werden (u. a. Coexpression unreifer Antigene wie CD34, CD10, CD30, CD 1a oder TdT; Coexpression von CD5+ auf B- oder Verlust von CD5 oder CD7 auf T-Zellen).

# Beeindruckendste Neuerung in den letzten 25 Jahren

**Jörg Kraus**  
Zell am See



Es hat sich in den letzten 25 Jahren, die ich so überblicke, in der Liquordiagnostik Vieles getan, allerdings ist trotzdem leider auch Vieles beim Alten geblieben. Viele auf Kongressen präsentierte vielversprechende neuroimmunologische Ansätze haben sich in der Praxis dann als doch nicht durchführbar ergeben bzw. konnten an größeren Kollektiven nicht bzw. nur zum Teil reproduziert werden.

Aus meiner Sicht und entsprechend meiner Erfahrung hat eine doch relativ einfache Neuerung einen riesigen Fortschritt, vor allem in der Verträglichkeit der Lumbalpunktion gebracht: Nämlich die (flächendeckende) Einführung der atraumatischen Nadeln nach Sprotte.

Natürlich standen wir Neurologen, die ja traditionell gegenüber neuen Entwicklungen in der Medizin äußerst zurückhaltend eingestellt sind, der Absegnung der guten alten traumatischen Quincke-Nadel im Weg. Ich erinnere mich noch an die entsprechenden langwierigen und ausgefeilten Diskussionen, wobei ein seltener, ja geradezu dämonisch wirkender Konsens mit den Wirtschaftsabteilungen der Krankenhäuser bestand, wobei befürchtet wurde, dass die Einführung der Sprotte-Nadeln durchaus so manche nationale Volkswirtschaft, ganz abgesehen flächendeckend auch Krankenanstalten finanziell zum Kippen bringen könnte.

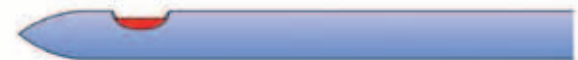
Ich kann mich noch sehr gut an meine erste Zeit als AiP (Arzt im Praktikum) auf der Neurologischen Männerstation erinnern. Von meinen ersten 20 Patienten hatten mindestens 15 (gefühlte 75) ein zum Teil ausgeprägtes postpunktionelles Syndrom, was sicherlich nur zum Teil auf meine mangelnde Geübtheit im Umgang mit der Punktionstechnik zurückzuführen war. Am eindrucksvollsten war ein junger Mann der deswegen 5 Wochen

stationär bleiben musste. In den ersten Tagen getraute ich mich (wohl auch auf Grund eines intrinsischen schlechten Gewissens) gar nicht mehr, ihn zu visitieren, da er sich jedes Mal, wenn er sich nur etwas aufrichtete sich sofort übergeben musste, was wohl nicht nur als Ausdruck seiner Wertschätzung meiner (fehlenden) ärztlichen Kunst zu werten war.

Demgegenüber hält sich seit der Einführung der Sprotte-Nadeln das Auftreten des postpunktionellen Syndroms doch mehr als in Grenzen (ich hoffe sehr, dass die erfahreneren KollegInnen, die das jetzt lesen, für sich auch so bestätigen können, sonst müsste ich nachträglich doch noch extreme Schuldgefühle entwickeln). Nur selten, dass leichtgradige Kopfschmerzen berichtet werden, wobei sich hier sicherlich auch eine wissenschaftliche Erhebung lohnen würde: Nämlich, wie hoch die Trefferquote des aufklärenden Arztes läge, wenn er abschätzen müsste, welche Patienten ein solches Syndrom entwickeln werden. Ich möchte hier einen sehr hohen prädiktiven Wert prognostizieren.



Quincke-Kanüle mit Schrägschliff



Sprötze-Kanüle: Punktschliff (Pencil Point) seitliche Öffnung.

# Rückblick und Ausblick nach 25 Jahren gesamtdeutscher Liquordiagnostik

**Hansotto Reiber**  
Sao Paulo



Die Erfolgsgeschichte der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie wird in diesem Band ausgiebig dokumentiert. 25 Jahre gemeinsame Entwicklung der Liquordiagnostik sind auch Teil von 25 Jahren der neueren Wissenschafts- und Medizin-Geschichte. Es sind aber auch 25 Jahre gemeinsame Gesellschaftsgeschichte.

Nach 40 Jahren Leben in völlig verschiedenen Gesellschaftssystemen<sup>1</sup> war dies eine Herausforderung, deren menschliche Dimension neben den fachlichen Aspekten leicht übersehen wird.

## **Die Wende und die Gesellschaft**

Das Verschwinden der DDR war auch ein Verschwinden einer gesellschaftlichen Qualität<sup>2</sup>. Die „kalte Übernahme“ durch die BRD hat viele persönliche Narben hinterlassen, aber auch befreites Aufatmen erlaubt: Eine habilitierte Liquorforscherin ging in die Politik und wurde Ministerin in Sachsen-Anhalt. Andere haben nochmals mit neuen Geräten und renovierten Labors neu angefangen oder sich niedergelassen, um sich persönlich eine eigenständige wirtschaftliche Basis zu schaffen. Manche haben aber auch erstmals den Job verloren oder gar im neuen kapitalistischen Stressbetrieb eine Depression, Schilddrüsenerkrankung oder Haarzell-Leukämie entwickelt.

Die einstige Kommunikationsstruktur unter den Kollegen, wie ich es in der DDR kennenlernte, war kooperativ, nicht kompetitiv. Man hat sich gegenseitig informiert. Es waren für mich auch die angenehmsten wissenschaftlichen Tagungen. Die Wende war für alle Kollegen wie für die meisten DDR-Bürger eine harte Übung. Wer in der DDR Universitäts-Karriere

machen konnte weil er „staatsnah“ gewesen war, wurde einer Evaluation unterzogen. Diejenigen, die in der „zweiten Reihe“ erfolgreiche Arbeit gemacht hatten, waren nach der Wende in den eventuell neuen Verantwortungen einem ungewohnten, kapitalistischen Konkurrenzkampf ausgesetzt.

Die Evaluationskommissionen nach der Wende, die vorwiegend mit Wessis besetzt waren, und die weitgehende Besetzung der ostdeutschen Lehrstühle mit den Neurologen aus dem Westen waren schwer akzeptabel. Die Kommissionsmitglieder hatten einfach zu wenig Ahnung wie es durch den Staatsterror zu willkürlichen Brüchen in den Karrieren kam und wie schwierig es war, eine eigene Meinung zu äußern. Ich habe jedenfalls mehr Achtung vor den Kollegen in der DDR, die sich unter diesen Bedingungen behaupteten als vor etlichen Kollegen in der BRD (z. B. in unserer Klinik in Göttingen), die mindestens so viel Anpassung, und das freiwillig, an die scheinbar Mächtigen zeigten, wie in der DDR, wo es allerdings für das Überleben notwendig war. Für die unabhängige Meinung war im Westen keine lebensbedrohliche Strafe<sup>3</sup> zu befürchten, schlimmstenfalls wurde der Arbeitsvertrag nicht verlängert. Wenn die Ostkollegen denn im Kapitalismus ankommen mussten, was passierte dann mit den Westkollegen?

Wieviel Sozialismus wurde in das neue Gesamtdeutschland eingebracht? Haben die Frauen mit DDR Sozialisation den westdeutschen Bürgerinnen etwas vermitteln können? Hat sich die Politik verändert? Noch ist das Wirken der in der DDR sozialisierten Bundeskanzlerin Angela Merkel und des Bundespräsidenten Joachim Gauck voll im Gange, zu früh also, um eine Beurteilung dieser Einflüsse zu erlauben. Aber der innerdeutsche Prozess der „Wende“ ist auch nach 25 Jahren noch lange nicht abgeschlossen, was für den normalen Bürger der östlichen Bundesländer am ersichtlichsten ist. Vielleicht ist aber dieser innerdeutsche Prozess auch eine Voraussetzung, um den derzeitigen internationalen Veränderungen offener zu begegnen und zu akzeptieren, dass die Zeit der Mauern oder Zäune als Landesgrenzen und auch in den Ideologien, vorbei sein sollte.

### **Die Wende und die medizinische Wissenschaft**

Die universitären Liquorlabors waren vor der Wiedervereinigung weitgehend unter der Kontrolle der neurologischen Kliniken. Hier hat sich wohl die gravierendste Veränderung ereignet. Mit der technischen Aufrüstung und Renovierung im Osten hat z. B. der westdeutsche Konzern Dade Behring (heute Siemens) seine Nephelometer-Automaten in fast allen Ostlabors platziert und

damit seinen Markt verdoppelt. Die Analytik wurde teurer, aber der eh schon hohe Standard der Ostlabors wurde so auch sehr schnell kompatibel mit den besten Labors im Westen.

Mit dieser ökonomischen Übernahme des Ostens haben dann einige Großlabors aus dem Westen wie z. B. Bioscientia mit Dumpingpreisen die neuen Klinik-Verwaltungen im Osten zum Outsourcen verführt. Das hatte dann aber auch schnell eine Rückwirkung auf die Kliniken im gesamten Land. Zunehmend wurde die Diagnostik mit einem rein ökonomischen Argument an Billiganbieter abgegeben. Die damit verbundenen medizinischen, wissenschaftlichen und auch ökonomischen! Nachteile sind eigentlich nicht zu verantworten. Man hätte hier mehr Widerstand von den verantwortlichen Chefs der Kliniken erwarten können. Dem folgte dann später zunehmend die Integration der universitären Liquorlabors in die Zentrallaboratorien. Nur wenige Labors, in denen meist Naturwissenschaftler oder resolute Neurologen die Leitung hatten, blieben davon ausgenommen.

Aus den sogenannten ökonomischen Zwängen haben dann sogar einige gedankenlos Angepasste ein System gemacht: den Medizinökonom. Das ist die Reaktion auf eine an anderer Stelle nicht gemachte Entschei-

dung zwischen dem Machbaren und dem Bezahlbaren, zwischen einer medizinisch sozialen Grundversorgung und einer Hightech-Medizin ohne verantwortliche Entscheidungsträger.

### **Allgemeine Trends in der Medizindiagnostik**

Es wird gerne vom medizinisch industriellen Komplex geredet, das ist aber eine Beschönigung. Die Industrie bezahlt die medizinische Forschung der Universitäten, entwickelt diagnostische Methoden und Therapeutika. Die Industrie rekrutiert die Mediziner für die eigenen Interessen, nicht umgekehrt. Eine ausgewogene Kooperation ist schon gar nicht zu erkennen.

Ich möchte das an einem einfachen praktischen Beispiel klar machen: Die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) ist bei Hypoxien des Hirns 50 mal empfindlicher im Blut zu messen als das S-100B-Protein. Als Roche den Test für NSE aus firmeninternen Gründen einstellte und gleichzeitig eine andere Firma den Markt mit S-100 messenden Analysenautomaten und Studien zur Rolle des S-100 sättigte, war das der Siegeszug der S-100-Analytik trotz beträchtlicher Mängel im Vergleich zur NSE. Derselbe Prozess kann bei den freien Leichtketten beobachtet werden: seit 15 Jahren versucht eine Firma mit immer neuen Studien diese Analytik zu



etablieren. Diese Schiene ist vor allem deshalb immer erfolgreich, weil damit Geld für den forschenden Mediziner zur Verfügung steht und eine Publikation dazu sicher ist.

Eine weitere Untugend ist in der Suche nach krankheitsspezifischen Markern zu sehen. Der Nachweis eines Zytokins (CXCL13) im Liquor wird z. B. derzeit propagiert für die Frühdiagnose einer Neuroborreliose. Diese Diskussion über Wert und Unwert, über Spezifität oder Fehlermöglichkeiten des Einzelparameters (als Neuroborreliose-Marker) ist nur solange sinnvoll als eine komplette Liquoranalytik nicht oder unzureichend gut ausgeführt wird (dominante IgM-Klassen-Reaktion und korrigierter Antikörper-Index). Diese Basis-Analytik sollte sowieso nicht vermisst werden, da nur damit auch andere differenzialdiagnostische Möglichkeiten erkannt oder ausgeschlossen werden können. Mit zunehmender Umsicht, d. h. Analyse anderer Erkrankungen oder Analyse des Blutes, löst sich der Spuk meist auf. Aber die Firma, die den Test verkauft, hat Geld gemacht und macht das noch länger, bis sich herumgesprochen hat, dass das nun doch kein spezifischer Marker ist. Es gibt genügend Beispiele für diesen anhaltenden Prozess, selbst bei der Kombination von erhöhtem Tau-Protein bei erniedrigtem A $\beta$ 1-42-Peptid für die Differenzial-

diagnose der Demenzen löst sich die Eindeutigkeit und damit die diagnostische Relevanz langsam auf. Da ist es nicht verwunderlich, dass Generationen von Forschern eine mehr umfassendere Suche nach typischen molekularen Abweichungen aus dem Gesamtbild einer Stoffklasse untersuchen. Aber diese seit 50 Jahren möglichen Screening-Methoden blieben für das Verständnis der Pathophysiologien erfolglos, angefangen von den chromatographischen Lipidmustern, den Fingerprints (Aminosäuremuster), bis zu den Genmustern (Genomics), den Proteinmustern (Proteomics), den Antikörpermustern, kurz aller Comics, die gerade so modern sind. Sie sind eigentlich als naive Experimente fantasieloser Handwerker zu bezeichnen. Jenseits aller Polemik, lässt sich diese Erfolglosigkeit gerade bei chronischen Erkrankungen auch als etwas zu Erwartendes wissenschaftlich begründen: Der Übergang eines stabilen (gesunden) biologischen Systems in ein anderes stabiles System (Krankheit) kann als Wechsel eines Attraktors in einen anderen Attraktor ohne persistierende Veränderung seiner konstituierenden Komponenten<sup>4</sup> passieren (Reiber 2007 und 2012a). Es ist also kein Markermolekül zu finden, das den Übergang zwischen gesundem und krankem System dokumentieren könnte. Es ist erfreulich zu sehen, dass viele Neurologen und

auch Psychiater sich in der Forschung mit Liquor beschäftigen. Es ist jedoch die Frage, ob sie die ihnen zur Verfügung stehende Informationsquelle, den Patienten, überhaupt sehen. Ich kenne nur wenige Neurologen oder Psychiater, die wie Helmut Bauer oder Karl Bechter mit der medizinisch fundierten Beobachtung des kranken Menschen nicht nur gute Therapeuten sondern auch qualifizierte Wissenschaftler in der Medizin waren und sind.

Ich möchte dies noch etwas ausführlicher kommentieren. Das komplette Versagen der Medizin im Umgang mit den chronischen Erkrankungen<sup>5</sup> hat erkennbare Ursachen. Es fehlt die systemische, ganzheitliche Sicht auf den kranken Menschen und die Krankheit als komplexes Geschehen. Wenn wir das nicht eigentlich schon intuitiv wüssten, dann wäre zumindest aus der Komplexitätswissenschaft zu lernen, dass die Qualität des Ganzen nicht in den Teilen zu finden ist, sondern dass die kleinste Einheit einer emergenten Qualität (z. B. eine chronische Krankheit) sie selbst ist (Reiber 1998). Kurz gesagt, aus der Analyse der Epstein-Bar-Virus-Antikörper werden wir nie die chronische Erkrankung Multiple Sklerose verstehen und auch die Analyse von micro-RNA im Liquor kann uns keinen Hinweis auf die Rolle der Epigenetik im Krankheitsgeschehen geben (Reiber, 2012a und 2012b). Wir brauchen zuerst eine Vorstellung von der Krankheit durch Beobachten des kranken Menschen bevor wir die daraus resultierenden Hypothesen auf der molekularen oder zellulären Ebene überprüfen.

Den Blick auf den ganzen kranken Menschen zu schulen, eine Übung für die Funktionalität der „rechten“ Hirnhälfte (Reiber 2016), mag die Chance bieten, Neues über eine Krankheit zu erfahren. Das ist es letztlich, was die Beteiligung der Neurologen und Psychiater an der Liquoranalytik essentiell macht, zumal ihre naturwissenschaftliche Ausbildung<sup>6</sup> meist mangelhaft ist. Aber auch das zunehmende Verschwinden der Naturwissenschaftler aus der Universitätsmedizin ebnet der Industrie die Möglichkeit die medizinische Forschung der Universitäten und die forschungsinteressierten Mediziner für sich zu rekrutieren. Viel zu oft wird für ein von der Industrie entwickeltes Therapeutikum oder für einen Analysenparameter eine passende Krankheit gesucht<sup>7</sup>. Die Universitäts-Medizin muss ihre Kompetenz in der Krankheitsforschung zurückgewinnen. Die Liquoranalytik der letzten dreißig Jahre hat viel durch die Darstellung kumulativer Datenmuster (Reiber, 2016a) in integrativen Befundberichten gewonnen. Die Betrachtung der Dynamik von Molekülen im Liquor hat mehr über ihre Herkunft und Relevanz vermittelt als das die statistischen Vergleiche von Gruppen erlaubten.

So sind auch die Bemühungen der DGLN um die Fortbildung in der von Klaus Felgenhauer initiierten Fortbildungsakademie in der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) eine wichtige Aufgabe, um das notwendige Krankheitswissen zu vermitteln. Diese Bemühungen sollten nun auch die Fortbildung der klinischen Chemiker mit entsprechenden Veränderungen in deren Ausbildungs-Curriculum einschließen.

- <sup>1</sup> H.Reiber., Liquordiagnostik in Deutschland nach 1950 . Im Kontext der Wissenschaften und der Gesellschaftssysteme. 2016, in diesem Band
- <sup>2</sup> Zitat aus Ernst Linkes Beitrag: „Es darf mit ein wenig Stolz vermerkt werden, daß die mit allen Seminaren verbundenen kulturellen Abendveranstaltungen, das sogenannte „Freundliche Begegnen“, als ein sehr geschätzter Seminaranteil nicht unwesentlich zu einer angenehmen und nützlichen kollegialen Zusammenarbeit quer durch das gewesene Land beitrug“.
- <sup>3</sup> In der DDR wurden wegen geringfügigem Widerstand gegen die Staaatsmeinung 1950 bis 1953 über 1100 Todesurteile ausgesprochen und vollstreckt.
- <sup>4</sup> Der spontan entstehende Bluthochdruck bei Frauen die Antikonzeptiva einnehmen, bleibt auch nach Absetzen der Pille bestehen. Das Blutdruck-System hat, ohne dass eine Substanz mehr oder eine weniger in den Regulationssystemen zu finden ist, einen neuen stabilen Regelzustand (Attraktor) gefunden. Die Blutdruck-senkenden Mittel schränken die Höhe des aktuellen Blutdrucks ein (symptomatische Therapie) verändern aber nicht den Zielwert (kausale Therapie). Es bleibt damit als Kontrollparameter der erhöhte Blutdruck selbst und der Patient der darunter leidet als Beobachtungs-Größe relevant.
- <sup>5</sup> Es gelingt nicht in einem Fall eine Kausaltherapie oder auch nur das Entstehen der Chronifizierung eines Krankheitsprozesses zu verstehen. Daran hat weder die Genetik noch die Epigenetik etwas geändert und die Therapien bleiben bestenfalls an den Symptomen erfolgreich. S. Fußnote 4.
- <sup>6</sup> Mathematik und Physik werden in der Schule meist wegen des numerus clausus für den Hochschulzugang abgewählt.
- <sup>7</sup> Mit dem Aufkommen der rekombinanten Moleküle konnten viele Substanzen hergestellt werden für die eine Anwendung gesucht wird. Für Interferon hat die Industrie nun seit 40 Jahren nach einer Krankheit gesucht (z.B. MS), zuerst alpha interferon, dann gamma hoch und niedrig dosiert, dann beta-interferon. Die Entwicklungen sind nicht der Nachfrage der Medizin zu schulden. Hier bestimmt einseitig das Angebot die Nachfrage. Selbst wenn diese Entwicklungen auf Krankheitsmodellen beruhen , sind das doch immer mechanistische Modelle, die oft allein schon bei einer Kenntnismahme biochemischer Regelmechanismen als obsolet erkennbar wären.

Literatur:

- H.Reiber., Die Entstehung von Form und Krankheit. Selbstorganisation oder genetisches Programm – zwei Paradigmen im Widerstreit. In: Ethik der Biowissenschaften. Hrsg. von Engels, Junker & Weingarten. Berlin, 1998; S. 393–410
- H.Reiber., Komplexität und Selbstorganisation stabiler biologischer Gestalt in Epigenese und Evolution – Von der genozentrischen zur phänozentrischen Biologie. In: Kaasch, M., und Kaasch, J. (Hrsg.). Biologie und Gesellschaft. Verhandlungen zur Geschichte und Theorie der Biologie. Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin, 2012a, Bd. 17: 37-80
- H.Reiber., Epigenesis and epigenetics – understanding chronic diseases as a selforganizing stable phenotype. Neurol. Psych. Brain Res. 2012b;18: 79-81
- H.Reiber., Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating diseases: Diagnostic patterns not to be missed in Neurology and Psychiatry. Arquivos de Neuropsiquiatria, 2016a, im Druck.
- H.Reiber., Genetisches Programm und Selbstorganisation stabiler Form. Die zwei Hirnhälften und Jahrtausende Koexistenz kontroverser Sicht der Welt. In: Kaasch, M., und Kaasch, J. (Hrsg.). Verhandlungen zur Geschichte und Theorie der Biologie. Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin, 2016b, Bd. 19: im Druck

# Liquordiagnostik in der Psychiatrie – ein Feld in Entwicklung

– Persönliche Eindrücke –

**Karl Bechter  
Günzburg**



Die Forschung zu schweren psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere den früher sogenannten endogenen Psychosen aus dem affektiven und schizophrenen Spektrum, macht große Fortschritte, trotzdem sind die Ursachen noch unzureichend verstanden. Aberrierende Entwicklung des Nervensystems spielt sicher eine Rolle bei der Schizophrenie, aber offenbar auch bei affektiven Störungen, erklärt diese Krankheiten aber nicht alleine (Review in Bechter 2013). Die Risikogene zeigen Überlappungen und Unterschiede zwischen den Erkrankungen. Der kürzlich vorgeschlagene Terminus „severe mental illness“ (Uher 2013) entspricht insofern einer neuen alten Erkenntnis der psychopathologischen Unspezifität bekannter Ursachen für psychiatrische Krankheiten (s. auch Bechter 2012). Die Rolle der Gene ist bei der jetzt identifizierten hohen Zahl von Risikogenen mit großer Wahrscheinlichkeit zu verstehen in einer Gen-Umwelt-Interaktion. Große epidemiologische Studien aus Dänemark zeigen, dass Infektionskrankheiten und Autoimmunkrankheiten das Risiko für ein Spektrum psychiatrischer Erkrankungen additiv erhöhen, mit stärkerem Effekt in engerem zeitlichen Zusammenhang zum jeweiligen Ereignis (Benros et al 2012, 2014). Auch diese Ergebnisse passen zu einem derartigen Szenario. Am Beginn meiner eigenen Forschungen stand die Frage, inwieweit das neurotrope Borna Disease Virus (BDV) für psychiatrische und neurologische Erkrankungen verantwortlich sein könnte. Damals glaubten noch viele, dass Gene bald die Mehrzahl psychiatrischer Erkrankungen alleine erklären würden. Insofern erschien Virusforschung vielen unnötig, die Annahme, dass leichtgradige Entzündungsvorgänge im ZNS bei endogenen Psychosen relevant sein könnten, sogar exotisch. Für BDV schienen mir

allerdings die tierexperimentellen Daten überzeugend und prinzipiell passend zum Szenario der endogenen Psychosen. Die sogenannte „neurodevelopmental hypothesis“ schien mir am ehesten ein Subgruppenaspekt der Schizophrenien zu sein. Alternativ kam die „two-hit hypothesis“ in Frage, diese passte zur später so vorgeschlagenen Milden Encephalitis (ME) Hypothese: Letztere nimmt an, dass niedriggradige Neuroinflammation bei der Erkrankung vorliegt und kausal mit ihr zusammenhängt. Auch aus der allgemeinen Virusforschung passte vieles hierzu: Genetische Faktoren sowohl des Virus als auch des Wirts, und viele andere circumstantielle Aspekte wie Alter bei Infektion, Route der Infektion, und Immunstatus sind für das Auftreten einer Erkrankung nach Infektion und die Typizität der Krankheitspathogenese und -symptome von großer Bedeutung.

Interessanterweise hatte Gerd Huber schon in den 50er Jahren in Heidelberg über Fälle mit limbischer Encephalitis geforscht, und in einer Studie an verstorbenen Katatonikern eine leichtgradige Encephalitis in ca. 50 % der Fälle gefunden. Die Typizität der klinischen Grundsymptome bei Meningoencephalitis ähnelt den Basissymptomen, die von G. Huber und L. Stüllwold bei Schizophrenie und schweren affektiven Psychosen

beschrieben wurden (Bechter 1992). Von verschiedenen Forschungsgruppen wurden Einzelfälle von Encephaliden beschrieben, bei denen im Verlauf von wenigen Wochen sequentiell unterschiedliche Typen psychischer Störungen auftraten, und wieder zurückgingen, die variable Psychopathologie offensichtlich in Relation zu Typizität und Schweregrad der Neuroinflammation im zeitlichen Verlauf der Encephalitis; neurologische Symptome waren erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu beobachten. Solche Fälle sprachen direkt für die Plausibilität der ME Hypothese (Bechter 2001, 2013).

Unsere seroepidemiologischen Studien zeigten bei psychiatrischen Patientengruppen eine erhöhte Prävalenz von BDV-Serumantikörpern, insbesondere in jüngeren Altersgruppen, passend zum Alter des bevorzugten Beginns dieser psychiatrischen Erkrankungen, und bei neurologischen Patienten fanden wir in der BDV-seropositiven Subgruppe eine Häufung von Fällen mit Meningoencephalitis (Bechter et al 1992), was die Vermutung eines ätiopathogenetischen Zusammenhangs weiter unterstützte. Ein Spektrum neurologischer und psychiatrischer Störungen bei der vermuteten humanen BDV, ähnlich den Verhaltensstörungen und/oder neurologischen Störungen in Tiermodellen

der BDV-Infektion, war also plausibel, aber mit der verfügbaren diagnostischen Methodik nicht sensitiv zu erfassen (Bechter 1998). Mit der neuentwickelten Kernspintomographie führten wir Studien durch, auch mit Computertomographie, aber beide Methoden waren wenig sensitiv für ME, da schon bei klassischen Encephalitiden nur in einem Teil der Fälle entzündliche Veränderungen im Gehirn, öfter nur das sogenannte „meningeal enhancement“, nachweisbar waren. Somit war die Liquordiagnostik für die weitere Forschung zur ME Hypothese die wichtigste Methode.

Bei meiner Suche nach Möglichkeiten in der Liquordiagnostik stieß ich unschwer auf die international führende Forschungsgruppe in Göttingen, welche differenzierte neue Liquoranalysen entwickelte. Auch wurde über aktivierte B-Lymphozyten im Liquor berichtet, was den Nachweis geringfügiger Entzündungsvorgänge im ZNS möglich machen konnte. So wandte ich mich an Prof. Klaus Felgenhauer und dieser lud mich spontan zu einem Vortrag im Rahmen der Kolloquien des Zentrums für Neurologische Medizin der Universität Göttingen ein, gehalten am 17.04.1991. Ich hatte damals die Idee von Prange et al adoptiert, einen Antikörperindex (AI) für spezifisches IgG gegen Gesamt-IgG, Liquor gegen Blut, zu nutzen, um BDV-spezifische ME durch intrathekale Antikörperbildung im Liquorraum zu erfassen. Diese Idee stieß zu meiner Überraschung beim Vortrag dort auf erhebliche Skepsis, offenbar zweifelte man selbst noch an der Generalisierbarkeit der Idee [und nicht verwunderlich in der späteren Publikation bei psychiatrischen Kollegen auf wenig Verständnis (Bechter et al 1995), da sich kaum jemand in der Psych-

iatrie mit Liquordiagnostik befasste]. Die methodischen Schwierigkeiten des AI waren nicht unerheblich und bei der damals geringen klinischen Erfahrung war der Index riskant [zur Erfassung einer spezifischen intrathekalen Immunreaktion ist der AI inzwischen anerkannt (Reiber & Lange 1991, Wildemann et al 2010)]. Mein Vortrag in Göttingen wurde freundlich diskutiert und wir konnten uns danach noch mit einigen Forschern ausführlich unterhalten. Die Prinzipien der Göttinger Liquordiagnostik wurden von Frau Dr. Sibylle Herzog, Institut für Virologie der Universität Gießen, sie hatte mich nach Göttingen begleitet) für die Veterinärmedizin adoptiert. Die Diagnose der akuten BDV-Encephalitis beim Pferd kann so zuverlässig gestellt werden (Herzog et al 2008).

Für die Frage geringfügiger Entzündungen des ZNS mit der Folge psychiatrischer Erkrankungen, also die ME Hypothese, blieb die Situation schwierig. Es gab mehrere Berichte über leichtgradige Albuminerhöhungen oder Gesamtproteinerhöhungen im Liquor bei Schizophrenie. Die Bedeutung dieser Abweichungen blieb aber unklar. Waren es vielleicht doch nur methodische Probleme? Oder tatsächlich Hinweise auf eine bisher unzureichend verstandene ZNS Pathologie, die im Liquor erkennbar war? Die eigenen Studien ergaben ebenfalls Liquoreiweißerhöhungen bei einer Subgruppe schizophrener und affektiver Psychosen (Bechter et al 1995). Eine schwer zu lesende, überwiegend mathematisch abgefasste Arbeit von Hansotto (Reiber 1994) überzeugte mich, dass diese Eiweißerhöhungen prinzipiell durch verlangsamten Liquorfluss erklärbar sind [entsprechend wurde dieser Befund bald als Zeichen

der Blut-Liquor-Schrankendysfunktion, nicht mehr als Zeichen einer Blut-Hirn-Schrankenstörung bezeichnet]. Auch in den meisten neurologischen Fällen blieb aber unklar, wodurch die Verlangsamung des Liquorflusses bedingt sein konnte, noch weniger verständlich in den psychiatrischen Fällen. Eine Arbeit aus Schweden half mir in diesem Zusammenhang etwas weiter: die Autoren fanden mit nuklearmedizinischen Methoden bei einer Subgruppe akut Schizophrener einen verminderten Liquorfluss (Oxenstierna et al 1996).

Festzustellen war, dass die verfügbare Liquordiagnostik für psychiatrische Krankheiten wenig sensitiv, also weiter zu verbessern war. Als Hayrettin TUMANI die Leitung des Liquorlabors am RKU Ulm übernahm, suchte ich ihn bald persönlich auf. Am Eingang zum Labor hing ein aktuelles Poster, worin der Fall einer jungen Frau beschrieben wurde, die bei normalem Liquorbefund und normalem Kernspintomogrammbefund eine mehrwöchige Bewusstlosigkeit erlebte, dann spontan wieder gesundete; die plausibelste Interpretation des Falles war eine liquornegative Encephalitis. Obwohl die Erkrankung für die junge Frau sicher ein schreckliches Erlebnis war, begeisterte mich dieses Poster aus theoretischen Gründen, und ich fühlte mich von Hayrettin verstanden. Dies legte den Grundstein für gemeinsame Liquorstudien. Er empfahl mir engeren Kontakt zur DGLN. Bereits beim nächsten Meeting nahm ich teil. Dort kam ich intensiv ins Gespräch mit Hansotto Reiber, der sich nach seinem Eintritt in den Ruhestand erfreulicherweise für die schwierigen Fragen der Liquordiagnostik bei psychiatrischen Erkrankungen begeistern ließ. Meine Ergebnisse aus experimentellen Therapien mit Liquor-

filtration bei therapieresistenter Schizophrenie oder Depression (Bechter et al 1994, Bechter 2007) taten wohl ein weiteres. Er, wie viele andere, fanden diese Versuche zwar hochinteressant, waren aber auch sehr skeptisch. Ein Erklärungsmechanismus für die Wirkungsweise der Liquorfiltration fehlt bis heute, obwohl die Wirksamkeit bei neurologischen Patienten mit Guillain-Barré Syndrom in kontrollierten Studien erwiesen ist (Wolinsky et al 2001). Leider konnten diese experimentellen Therapien bei psychiatrischen Patienten aus vielen Gründen nicht weitergeführt werden. Immerhin ist mir die Mehrzahl der filtrierten psychiatrischen Patienten bis heute dankbar.

Mit Hansotto und Hayrettin haben wir in den vergangenen Jahren mehrere Liquorstudien durchgeführt. Mit Freude erinnere ich mich an lange nächtliche Diskussionen mit Hansotto über Details der Befunde, der genauen Nachprüfung aller Eventualitäten und Fehlerquellen, aber noch mehr an allgemeine Diskussionen zur Liquordiagnostik zu neurologischen und psychiatrischen Krankheiten und zum Kranksein an sich. Zusammenfassend ergaben unsere Studien bei ca. 40 % sowohl der affektiven wie der schizophrenen Patientengruppen eine Liquorpathologie mit den etablierten Methoden, meist Blut-Liquor-Schrankendysfunktion, aber auch inflammatorische Befunde (wie erwartet niedriggradig). In einer weiteren Studie konnten wir Aktivierungsmarker auf der Zelloberfläche der Liquorzellen bei affektiven und schizophrenen Erkrankungen finden, ähnlich den Befunden bei Meningoencephalitis (Maxeiner et al 2009). In Kooperation mit weiteren Forschungsgruppen,

insbesondere Dietmar Fuchs, Innsbruck, und Marion Schneider, Ulm, fanden wir Neopterinerhöhungen bei weiteren 30 % der Patienten (Bechter et al 2010, Kühne et al 2013) und kürzlich in 100 % der therapieresistenten Fälle leichte Zytokinerhöhungen, mit Ähnlichkeiten zu Multipler Sklerose oder idiopathischer Facialisparesie (Maxeiner et al 2014). Wichtig für die Weiterentwicklung der Liquorstudien waren auch die Diskussionen auf mehreren Internationalen Psychoimmunology Expert Meetings, hier an der Universität Ulm/Schloss Reisenburg (<http://www.psychoimmunology-experts.de/>). Unsere Liquorstudien fanden bei anderen Forschern zunächst nicht viel Interesse, wohl weil in der psychiatrischen Forschung kaum jemand tiefere Einblicke in die Liquordiagnostik hatte. Das änderte sich immerhin von PIE Meeting zu PIE Meeting (von uns organisiert alle 2 Jahre). Hansotto hat hier durch seinen persönlichen Einsatz wesentlich zur Weiterbildung und Akzeptanz bei Psychiatern und Grundlagenforschern beigetragen, ein offenbar nicht zu unterschätzender Aspekt im modernen Wissenschaftsprozess; Bekanntes wird nicht ausreichend weitergegeben oder kann sich nicht verbreiten, weil es nicht verstanden wird. Wie geht es mit der Liquorforschung in der Psychiatrie weiter? Nach meiner festen Überzeugung muss Liquorforschung in der Psychiatrie wesentlich verbessert und ausgebaut werden (Bechter 2013), aber es gab bisher wenig finanzielle Unterstützung für solche Forschungen. Mit Blick in die Zukunft sind neue Hypothesen zu nennen, z.B. die eigene „peripheral CSF outflow pathway“ (PCOP) Hypothese (Bechter 2011). Letztere wurde durch Beobachtungen während thera-

peutischer Liquorfiltrationen getriggert: Asymmetrien in der klinischen Symptomatik wiesen auf eine periphere Interaktion zwischen Liquor und peripheren Nerven hin (Bechter 2007). Frühere Arbeiten, dabei besonders die Studien von Quincke 1872 (aktuelle Übersetzung Bechter et al 2015) und eine Arbeit von Cserr & Knopf 1992 zeigten, dass Liquor entlang der peripheren Nerven und der Hirnnerven und durch die Area cribrosa in die respektiven peripheren Gewebe ausfließt. Inzwischen weiß man außerdem, dass Liquor nicht nur Signalmoleküle, sondern verschiedene Nanopartikel, auch extrazelluläre Vesikel genannt, enthält, welche bedeutsame Signalpakete darstellen. Interaktionen zwischen Liquorinhalten und peripheren Nerven und evtl. anderen Geweben des PCOP bzw. seines Ausflussraumes sind nach der PCOP Hypothese plausibel und von bisher nicht beachteter physiologischer und pathophysiologischer Bedeutung. Liquorzellen wandern mit dem Liquorausfluss z.B. durch die Area cribrosa (letzteres untersucht von der Gruppe um Ingo Bechmann, Leipzig; Übersichten in Bechter 2001, Carare et al 2014). Wir zeigten, dass Liquorzellen (in diesem Fall Tumorzellen) auch entlang der lumbalen Nerven wandern und sich im entsprechenden Raum zwischen Epineurium und Perineurium beliebig absiedeln können, ja sogar bis hin zum mutmaßlichen anatomischen Ende des PCOP, den freien Nervenendigungen subkutan (Schmitt et al 2011). Damit ist theoretisch plausibel, dass alle Liquorinhalte, nicht zuletzt die neuentdeckten Nanopartikel bzw. extrazellulären Vesikel, in den verschiedenen Lokalisationen des PCOP von Relevanz sein können. Hierbei ist besonders die vermutete Interaktion mit



Neuronen von Interesse und pathogenetisch vermutlich am Nervenende besonders relevant : die Neurone werden von proximal nach distal immer weniger durch Epithelien geschützt (8 Lagen proximal, 1 Lage distal; vgl. Shanthaveerappa & Bourne 1966). Zum Kern der PCOP Hypothese, d.h. vermuteter funktioneller Interaktionen zwischen Liquor und peripher Nerven, wurden bisher keine Experiment durchgeführt. Ein Experte für das periphere Nervensystem, Georg Kreutzberg, Max-Planck-Institut München, unterstützt die PCOP Hypothese und trug beim PIE Meeting sofort weitere Ideen zu potentiellen Pathomechanismen bei, z.B. retrograde synaptic stripping (vgl. in Bechter & Schmitz 2014). Eine generelle pathogenetische Beteiligung des peripheren Nervensystems bei neuroinflammatorischen Erkrankungen ist bisher nicht etabliert, noch weniger bei psychiatrischen Erkrankungen, vielleicht aber nur übersehen worden. Jedenfalls lässt die PCOP Hypothese qualitativ neue pathogenetische Erklärungsmöglichkeiten aufscheinen. So könnte man z.B. die nachgewiesenen Muskelläsionen bei Depressionen und Schizophrenien, welche Muskelläsionen bei Meningoencephalitis gleichen (Meltzer & Crayton 1974), pathoanatomisch erklären. Auch das erhebliche Ausflussvolumen von Liquor durch den PCOP birgt bei der Vielzahl peripherer Nerven und einer Ausflussgeschwindigkeit von ca. 10 cm pro Stunde in Ruhe (Bechter & Schmitz 2014), ein erhebliches pathogenetisches Potential. Ferner ist offensichtlich, dass circumstantielle Faktoren die Liquorausflussgeschwindigkeit verändern, schon kurze motorische Aktivität dürfte diese verdoppeln (Bechter & Schmitz 2014). Da inzwischen überraschend starke Ef-

fekte neuronaler Aktivität auf lokale Immunität, z.B. bei Psoriasis, nachgewiesen sind (Riol-Blanco et al 2014), ist die Modulation der neuronalen Aktivität durch Liquorsignaling und demnach (Mit-) Steuerung der lokalen Immunität plausibel, vielleicht auch verbunden mit systemischen Auswirkungen. Pathologisches Liquorsignaling könnte z.B. auch ein neues Erklärungsmodell für die häufige Polyneuropathie bei critical illness disease darstellen: Verminderter Liquorausfluss bei neurotoxischen Liquorinhalten durch das Trauma könnten eine hoch pathogene Kombination darstellen.

Von großem Interesse ist die von Kjell Fuxe und Luigi Agnati aufgestellte Volume Transmission (VT) Hypothese, welche endlich allgemein anerkannt wird: die extrazelluläre Flüssigkeit (EF) des ZNS hat grundlegende Signalfunktion und moduliert die synaptische Aktivität des ZNS in bedeutender Weise, so dass letztere nur mit VT vollständig verstanden wird; die EF steht zudem im Austausch mit dem Liquor (Fuxe et al 2014, Agnati et al 2010, Borroto-Escuela et al 2015, submitted). Eine Verknüpfung zwischen VT und ME Hypothese erscheint also attraktiv in der Pathogenese endogener Psychosen (Bechter 2013, Fuxe et al 2013/2014), und bedeutsam bei allen neuroinflammatorischen Erkrankungen.

Ein kurzer Blick zurück in die Historie scheint an dieser Stelle angezeigt: die oben genannten Studien von Quincke 1872 sind immer noch von Interesse: einige Versuche wurden kürzlich bestätigt (Benveniste et al 2015). Quinckes Ansatz sollte sogar weiter verfolgt werden (Bechter & Benveniste 2015): Quincke injizierte Zinnober in den lumbalen Intrathekalraum und beobachtete

dessen Verteilung über Tage, Wochen oder Monate bei frei sich bewegenden Hunden. Vergleichbare Studien sind nach meiner Kenntnis nicht mehr durchgeführt worden, sondern nur Studien mit anästhesierten oder immobilisierten Tieren. Die motorische Aktivität hat aber offenbar großen Einfluss auf den Liquorfluss (siehe oben). Vor kurzem wurde der mit dem pulsierenden Gehirn assoziierte physiologische Liquorfluss mit einer aufwendigen kernspintomographischen Methodik erstmals visualisiert, mit spannenden Ergebnissen (Kurtcuoglu et al 2012): Die höchste (pulsierende) Flussgeschwindigkeit von ca. 10 cm pro Sekunde fand sich im Aquädukt wie schon bekannt, aber jetzt genau gemessen; es war völlig neu, dass sich der pulsierende Fluss an manchen Stellen um das Gehirn zu laminarem Fluss wendet; im randständigen Vorderteil der Ventrikel ist kaum pulsierender Fluss nachweisbar. Auch diese interessanten Untersuchungen bleiben bisher stecken, weil die finanzielle Unterstützung fehlt. Der pulsierende Fluss sorgt offensichtlich auch für die rasche Verteilung der Liquorzellen. Diese haben nach aktuellen Studien der Gruppe um Michal Schwartz, Weizmann Institut Israel, eine grundlegende Bedeutung in Physiologie und Pathophysiologie (Baruch et al 2014): die Liquorzellen unterstützen direkt z.B. die synaptische Plastizität; oder sind für die heilenden Aspekte nach einem Spinaltrauma von Bedeutung, wohingegen Makrophagen aus dem Blut für die Abräumtätigkeit zuständig sind (Baruch et al 2012).

Viele Aspekte der Liquorfunktionen sind offenbar noch nicht verstanden. Die Veränderungen der Liquorzusammensetzung in Abhängigkeit von Flussaspekten müsste

direkt untersucht werden. Hier könnten implantierte Kathetersysteme weiterführen, wie sie neuerdings zur Verfügung stehen, (Kuo & Smith 2014). In jüngster Zeit hat die psychiatrische Forschung die Bedeutung von Liquorstudien immerhin erkannt, immer mehr Gruppen arbeiten an klinischen Studien, z.B. Severance et al 2013, Zetterberg et al 2014, Johansson et al 2012). Dies bestätigt eigene langjährige Wege, auch einer intensiven wissenschaftlichen Kooperation zwischen neurologischen und psychiatrischen Forschern und auch Grundlagenforschern. Solche Liquorforschung wird zu neuen Erkenntnissen in der Pathogenese und einer besseren Behandlung schwerer psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen beitragen. Die pharmakologischen Herangehensweisen, welche unbestritten bisher die wichtigsten therapeutischen Fortschritte in der Psychiatrie gebracht haben und das Feld lange dominierten, stoßen an Grenzen, die psychoimmunologische Forschung erscheint zukunftsweisend.

## Literatur:

- Agnati LF, Guidolin D, Guescini M, Genedani S, Fuxe K. Understanding wiring and volume transmission. *Brain Res Rev* 2010;64:137-59.
- Baruch K., Deczkowska A., David E., Castellano J. M., Miller O., Kertser A., et al. Aging-induce type I interferon response at the choroid plexus negatively affects brain function. *Science*. 2014;346(6205):89-93
- Baruch K., Ron-Harel N., Gal H., Deczkowska A., Shifrut E., Ndifon W., et al. CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2 inflammation in brain aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(6):2264-9
- Bechter K. Borna disease virus. Mögliche Ursache neurologischer und psychiatrischer Störungen des Menschen. In: Hippus H., Janzarik W., Müller C., editors. *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie*, vol 89. Darmstadt, Steinkopff, 1998
- Bechter K. Coincidence of hallucinations and pseudohallucinations in schizophrenia – some implications for theory and therapy. *Neurol Psychiatry Brain Res* 1992;2:117-22.
- Bechter K. Mild Encephalitis Underlying Psychiatric Disorder – A Reconsideration and Hypothesis exemplified on Borna Disease. *NBPR* 2001;9:55-70
- Bechter K. Cerebrospinal Fluid May Mediate Pathogenic Effects on Nerves via Efflux: a Hypothesis from Unexpected Improved pain Syndromes with Cerebrospinal Fluid Filtration. *NPBR* 2007;14:37-42
- Bechter K. Diagnosis of Infectious or Inflammatory Psychosyndromes. *The Open Neurology Journal* 2012, 6, (Suppl 1-M6) 113-118
- Bechter K. Mild Encephalitis Underlying Psychiatric Disorder – A Reconsideration and Hypothesis exemplified on Borna Disease. *NP&BR* 2001; 9:55-70
- Bechter K. The peripheral cerebrospinal fluid outflow pathway - physiology and pathophysiology of CSF recirculation: a review and hypothesis. *Neurol Psychiatry Brain Res* 2011; 17(3): 51-66.
- Bechter K. Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia. *Progress NPBR* 2013; 42: 71-91
- Bechter K., B. Schmitz. Cerebrospinal fluid outflow along lumbar nerves and possible relevance for pain research: case report and review. *Croat Med J*. 2014;55:399-404
- Bechter K., Bauer M., Estler HC., Herzog S., Schüttler R., Rott R.: Erweiterte Kernspintomographische Untersuchungen bei Borna-disease-Virus seropositiven psychiatrischen Patienten und Kontrollen. *Nervenarzt* 1994; 65:169-174
- Bechter K., Herzog S., Behr W., Schüttler R. Investigations of cerebrospinal fluid in Borna disease virus seropositive psychiatric patients. *Euro Psychiatry* 1995;10(5):250-8
- Bechter K., Hof P. R., Benveniste H. On the flow dynamics of cerebrospinal fluid. *NPBR* 2015
- Bechter K., Reiber H., Herzog S., Fuchs D., Tumani H., Maxeiner H.-G. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: Identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *Journal of Psychiatric Research* 2010;44:321-330
- Benros M. E., Mortensen P. B., Eaton W. W. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2012;1262:65-66
- Benros M. E., Eaton W. W., Mortensen P. B. The Epidemiologic Evidence Linking Autoimmune Diseases and Psychosis. *Biol Psychiatry* 2014;75:300-306
- Benveniste H, Hof PR, Nedergaard M, Bechter K. Modern cerebrospinal fluid flow research and Heinrich Quincke's seminal 1872 paper on the distribution of cinnabar in freely moving animals. *J Comp Neurol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.23758>.
- Carare R. O., Hawkes C. A. and Well R. O. Afferent and efferent immunological pathways of the Brain. *Anatomy, Function and Failure*. *BBI* 2014; 36:9-14
- Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today* 1992;13(12):507-12.
- Fuxe K., Borroto-Escuela D. O., Tarakanov A., Fernandez W. R., Manger P., Rivera A., et al. Understanding the balance and integration of volume and synaptic transmission. *Relevance for psychiatry*. *NPBR* 2013;19:141-158
- Fuxe K., Borroto-Escuela D. O., Ciruela F., Guidolin D., Agnati L. F. Receptor-receptor interactions in heteroreceptor complexes: a new principle in biology. *Focus on their role in learning and memory*. *Neuroscience Discovery* 2014
- Herzog S, Herden C, Frese K, Lange-Herbst H, Grabner A. Diagnostik der BDV-Infektion beim Pferd: Widersprüche zwischen Intra vitam- und Post-mortem-Untersuchungen. *Pferdeheilkunde* 2008;24:766-74.
- Johansson V., Nybom R., Wetterberg L., Hultman C. M., Cannon T. D. Johansson A. G. M., et al. Microscopic Particles in Two Fractions of Fresh Cerebrospinal Fluid in Twins with Schizophrenia or Bipolar Disorder and in Healthy Controls. *Plos One* 2012;7(9)

- Kuehne L. K., Reiber H., Bechter K., Hagber L., Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin is brain-derived and not associated with blood-CSF barrier dysfunction in non-inflammatory affective and schizophrenic spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research* 2013;47:1417-1422
- Kuo A., Smith M. T. Theoretical and Practical Applications of the Intracerebroventricular Route for CSF Sampling and Drug Administration in CNS Drug Discovery Research: A Mini Review. *J Neurosci Methods*. 2014 Aug 15;233:166-71
- Kurtcuoglu V. Pulsatile cerebrospinal fluid flow in the cranial subarachnoid space. *NPBR* 2012;18:66-67
- Maxeiner H.-G., Rojewski M. T., Schmitt A., Tumani H., Bechter K., Schmitt M. Flow cytometric analysis of T cell subsets in paired samples of cerebrospinal fluid and peripheral blood from patients with neurological and psychiatric disorder. *BBI* 2009;23:134-142
- Meltzer HY, & Crayton JW. Subterminal motor nerve abnormalities in psychotic patients. *Nature* 1974; 249: 373-375. *Neuroscience Discovery*
- Oxenstierna G, Bergstrand G, Edman G, Flyckt L, Nybäck H, & Sedvall G. Increased frequency of aberrant CSF circulation in schizophrenic patients compared to healthy volunteers. *Eur Psychiatry* 1996; 11: 16-20.
- 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;37(7):1153-60
- 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(2):189-203
- Riol-Blanco L., Ordovas-Montanes J., Perro M., Naval E., Thiriot A., Alvarez D., et al. Nociceptive Sensory Neurons Drive Interleukin-23 Mediated Psoriasiform Skin Inflammation. *Nature* 2014;510(7503):157-161
- Schmitt M, Neubauer A, Greiner J, Xu X, Barth TF, Bechter K. Spreading of acute myeloid leukemia cells by trafficking along the peripheral outflow pathway of cerebrospinal fluid. *Anticancer Res* 2011;31:2343-5.
- Severance E. G., Gressitt K. L., Stallings C. R., Origoni A. E., Khushalani S., Leweke F. M., et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizo Res.* 2013;148:130-137
- Shanthaveerappa T. R., Bourne G. H. Perineural epithelium: a new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science* 1966;154(3755):1464-7
- Uher R. Genomics and the classification of mental illness: focus on broader categories. *Genome Medicine* 2013, 5:97
- Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, editors. *Laboratory diagnosis in neurology*. Stuttgart: Thieme; 2010.
- Wollinsky KH et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barre syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001;57(5):774-80.
- Zetterberg H., Jakobsson J., Redsäter M., Andreasson U., Palsson E., Ekman C.J., et al. Blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in patients with bipolar disorder in relation to antipsychotic treatment. *Psych Res* 2014;217:143-146

## ***Das Unbekannte***

### *Faszination Forschung*

*Du bist ein geheimnisvolles Blau  
Ich kenne dich nicht  
aber du ziehst mich magisch an  
Ich empfinde deine Anziehungskraft  
Mein Licht verströmt sich in dir*

*Was wäre das Leben  
ohne Anziehungskräfte zu spüren  
Ich will nicht den Sicherheitsabstand  
will mich nicht entfernen  
in Bereiche ohne Kräfte*

*Ich werde den Weg gehen  
in das Unbekannte*

*Reinhard Lebmitz*

# III. Berufslandschaft

# Liquordiagnostik im Zeitalter der Umstrukturierung der Kliniklandschaft

## Patrick Oschmann Bayreuth



Von 2001 bis 2006 war ich im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Neurochemie tätig, von 2003–2006 hatte ich den Vorsitz inne.

Die Aufgabe übernahm ich seinerzeit von Herrn Prof. Reiber, der über Jahrzehnte die deutsche Liquordiagnostik maßgeblich

geprägt hat. Ihm ist es auch zu verdanken, dass nach der Wiedervereinigung die ostdeutschen Kollegen und Kolleginnen am weiteren Ausbau der Fachgesellschaft maßgeblichen Anteil hatten.

Die damalige Vorstellungszeit fiel in eine Periode der organisatorischen Umstrukturierung der deutschen Kliniklandschaft aufgrund finanzieller Zwänge. In einigen Fällen führte dies zu einer Privatisierung von Kliniken mit Einführung industrieller Produktionsmethoden. In Folge kam es zu einem deutlichen Trend zur Überführung eigenständiger neurochemischer Laboratorien unter Leitung der Kliniken für Neurologie in die Institute für klinische Chemie ohne Anbindung an die Krankenversorgung. Der damalige Vorstand der Fachgesellschaft entwickelte verschiedenste Maßnahmenpakete, um die Bedeutung der neurochemischen Laboratorien

für die klinisch tätigen Neurologen und die Krankenversorgung insgesamt bewusster zu machen. Dies umfasste unter anderem die Entwicklung eines Weiterbildungskonzeptes mit Einrichtung ausbildungsberechtigter Liquorlaboratorien, die Etablierung für Leitlinien für Liquordiagnostik und Neurochemie, die Verfassung verschiedenster Standardwerke zur Liquordiagnostik und die Durchführung jährlicher eigener Symposien auf Tagungen verschiedener klinischer und diagnostischer Fachgesellschaften, unter anderem auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Ziel der vielfältigen Maßnahmen war dem klinisch tätigen Neurologen zu vermitteln, dass die klinische Neurochemie ähnlich bedeutsam ist für die Diagnostik neurologischer Erkrankungen, wie zum Beispiel die Neurophysiologie. Nach Übernahme einer Chefarztposition in Bayreuth verließ ich den Vorstand und wünsche nun meinen Nachfolgern viel Schaffenskraft, um die Fachgesellschaft im Jubiläumsjahr weiter voranzubringen.

# Weshalb Liquor-Zertifikate und eine Weiterbildungskommission?

**Manfred Uhr  
München**



Die Weiterbildungskommission wurde vom Vorstand der DGLN eingerichtet um die Qualität in der Liquordiagnostik und klinischen Neurochemie zu verbessern und dafür zu sorgen, dass eine qualifizierte laborgestützte Diagnostik der Erkrankungen der punktierenden Fächer stattfindet. Befundzusammenführung und klinische Interpretation sind wesentliche Bestandteile. Dazu wurden 2002 Richtlinien erstellt, die die Tätigkeiten der Kommission und den Erwerb des Liquorzertifikates regeln. Das Liquorzertifikat belegt die Qualifikation seines Erwerbers, ein Liquorlabor oder eine entsprechende eigenständige Abteilung selbstständig zu leiten. Wie die gesonderte Darstellung zeigt, wurde von dieser Liquor-Fachqualifikation in den letzten Jahren reger Gebrauch gemacht. Zahlreiche Mitglieder der DGLN konnten sich und ihre Labore weiterqualifizieren und den entsprechenden Nachweis erbringen.

Zahlreiche Mitglieder der DGLN konnten sich und ihre Labore weiterqualifizieren und den entsprechenden Nachweis erbringen. Da in den letzten Jahren zahlreiche Liquor-Speziallabore in neurologischen Abteilungen geschlossen wurden, besteht die Gefahr, dass auch die Fachkompetenz Liquoranalytik mit der Zeit abnimmt und die Bedeu-

tung dieser neurologisch/psychiatrischen Diagnostik durch zunehmende Unkenntnis und durch schlechte Befunde aus nichtspezialisierten Laboren an Bedeutung verliert. Um diesem Trend entgegenzuwirken, wurde die Fachqualifikation Liquordiagnostik (klinischer Teil) geschaffen. Der klinische Teil ist für approbierte punktierende Ärzte vorgesehen. Der Schwerpunkt der Ausbildung liegt in der diagnostischen Einschätzung und Befundung der erhobenen Laborparameter im klinischen Alltag. Der Erwerb dieser Fachqualifikation weist spezielle Kenntnisse der klinischen Liquoranalytik und deren Einsatz und Befundinterpretation im klinischen Kontext nach.

Die Weiterbildungskommission der DGLN besteht aus acht Mitgliedern. Um die Interessen der Liquoranalytik umfangreich und ausgewogen vertreten zu können, sind jeweils vier Mitglieder Mediziner aus den punktierenden Fächern und vier Mitglieder Naturwissenschaftler oder Labormediziner.



# Liquorkurse national/international: weg von den Schulen – hin zu den Leitlinien

185

| Geschichte | DGLN heute → Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Markus Otto**  
Ulm



Intrathekale IgG-Synthese im Reiber-Diagramm ohne oligoklonale Banden, kann nicht sein. Positiver Antikörper-Index ohne oligoklonale Banden, zumindest komisch. Blut im Liquor – Korrekturfaktor einfügen. Hohes Tau-Protein im Liquor bei Hämolyse – wahrscheinlich Artefakt. Dies gehört zum kleinen und großen Einmaleins der Liquordiagnostik. Hayretin Tumani, Peter Lange (Pitti) und Hansotto Reiber (HO) sind mit mir als AiP-ler genau so die ersten Liquorbefunde im Göttingen Liquorlabor durchgegangen.

Dies kann man wohl als Göttinger Liquorschule bezeichnen. Das Schöne an einer Schule ist, dass man später immer wieder Freunde aus der Schule trifft und sich trefflich über seine Schulzeit unterhalten kann. Man kommt aber mit seiner Schuldenke in die Gefahr, dass es sich nur noch um die eigene Schule dreht und das erlernte Wissen letztendlich außerhalb der Schule nutzlos wird.

Hansotto Reiber hat dies früh erkannt und die ersten nationalen Kurse zur Liquordiagnostik angeboten und professionalisiert. Er und Klaus Felgenhauer haben Beiträge zur Liquoranalytik in den Neurologie-Lehrbüchern geschrieben. Wie kann es aber sein, dass trotz dieser Anstrengungen „neue“ Biomarker in namhaften Zeitschriften erscheinen, bei denen man schon beim ersten Blick auf den Methodenteil sieht, dass man hier einem Artefakt aufliegt, weil man nicht auf den Albuminquotienten korrigiert hat. Wie kann es sein, dass man die oligoklonalen Banden aus den diagnostischen Kriterien für die Multiple Sklerose entfernt, weil sie fehlerhaft als örtliche Dissimination eingeordnet werden.



Hierüber können wir uns ärgern. Letztendlich liegt es aber daran, dass unser Wissen immer noch als Spartenwissen oder Schuldenken wahrgenommen wird. Der es kennt, schätzt es und will es nicht mehr missen. Der es nicht kennt, vermisst es nicht. Unerwartete Hilfe kam aus dem Neurodegenerationsfeld. Hier wurden die vermeintlich „wackeligsten“ Marker wie die Abeta-Peptide in die diagnostischen Kriterien aufgenommen. Man hat aber auch international erkannt, dass man diese Marker valide nur bei einem hohen Maß an präanalytischer Standardisierung verwenden kann. Expertenwissen war plötzlich gefordert. In diesem Zuge konnten wir erstmals nicht als Einzelperson, sondern als Fachgesellschaft bei den nationalen Leitlinien zur Demenz- und Parkinsondiagnostik mitdiskutieren. Über Europäische Ausschreibungen wurde es möglich, erstmals internationale Liquor- und Neurochemie Kurse zu organisieren, wobei die Vorgaben der DGLN als Blaupause gedient haben. Langfristig wird dies aber nur von Dauer sein, wenn es uns gelingt eine internationale Gesellschaft für Liquordiagnostik und Neurochemie zu etablieren. Inzwischen wurde die „Society for CSF Analysis and Clinical Neurochemistry“ gegründet (siehe „[www.neurochem.info](http://www.neurochem.info)“), und das erste Symposium fand am 12.–13. Mai 2016 in Göteborg statt.

# Liquordiagnostik im niedergelassenen Facharztlabor

187

| Geschichte | DGLN heute → Berufslandschaft | Qualitätssicherung

**Andreas Gerritzen**  
**Bremen**



Liquordiagnostik war früher traditionell, aus fachlichen und praktischen Erwägungen, eine Domäne des klinisch tätigen Neurologen. Er ist dicht am aktuellen Krankheitsgeschehen, kennt im Idealfall den Patienten persönlich, ebenso die vorhandenen Symptome, die Vorgeschichte und alle Untersuchungsbefunde. Darauf aufbauend, kann er auch selbst die Indikation für geeignete Laboruntersuchungen stellen und die Ergebnisse auswerten und beurteilen. Seine hohe fachliche Qualifikation sorgt für einen zielgerichteten Einsatz und optimale Ausnutzung aller diagnostischen Methoden. Die räumliche Nähe zwischen dem Ort der Liquorpunktion am Patienten und dem Liquorlabor erlaubt zudem eine verzögerungsfreie Bestimmung auch empfindlicher und störanfälliger Parameter, wie z. B. Zellzahl und -morphologie oder Liquorglukose. Alles in allem ergibt sich somit eine geradezu ideale Konstellation zum Wohle des Patienten.

Möglicherweise werden allerdings so manchen, der diese Zeilen liest und mit den Realitäten neurologischer Abteilungen und Kliniken abgleicht, Zweifel beschleichen, ob die idealisiert geschilderten Vorstellungen (noch) vollständig den Tatsachen entsprechen, oder ob nicht gewisse Inkongruenzen und Einschränkungen bestehen. Ist doch der tägliche Routine-Einsatz in der Klinik auch geprägt von einem immer schneller werdenden Durchsatz an Patienten, der oftmals keine persönliche Bekanntschaft mehr erlaubt und mehr den DRG-Vorgaben und dem Controller geschuldet ist, als der freien ärztlichen Entscheidung. Zudem verbleiben zuständige Ärzte gerade in der Weiterbildungszeit nur relativ kurze Zeit auf einer Station oder einem Einsatzgebiet und wechseln häufiger auf verschiedene Stationen, um den Pflichtkatalog der Weiterbildungsordnung abzarbeiten.

Die Liquordiagnostik ist da nur ein Teilgebiet in einem bunten Strauß weiterer Pflichtaufgaben und Weiterbildungsinhalte und erhält nur allzu oft nicht den ihr wegen der großen Bedeutung gebührenden Stellenwert.

Weitere Limitationen finden sich im eingeschränkten Untersuchungsspektrum vieler neurologischer Kliniken, insbesondere wenn sie aufgrund der Bettenzahl und des Behandlungsspektrums nicht der höchsten Stufe der Maximalversorgung zuzuordnen sind. Dabei spielen sowohl die Vorgaben einer wirtschaftlichen Leistungserbringung eine Rolle wie auch die vergleichsweise seltene medizinische Notwendigkeit für eher spezialisierte Untersuchungsmethoden. Da kann es nicht ausbleiben, dass manchenmal auch eine vergleichsweise geringere Expertise der durchführenden Personen aufgrund eingeschränkter persönlicher Erfahrung vorgehalten werden kann, als im größeren diagnostischen Zentrum, das ein breiteres Spektrum zu seinen täglichen Routineuntersuchungen zählen kann. Der Zwang zur wirtschaftlichen Erbringung von Laboruntersuchungen führt auch gelegentlich zu einem zeitlich verzögerten Ansatz von Untersuchungsmethoden, um längere Probenreihen zu sammeln und damit die Methode möglichst kostengünstig durchführen zu können. Dies gilt umso mehr, wenn die neurologische Labordiagnostik auch noch auf mehrere, kleine Satellitenlabors verteilt ist.

Als Folge dieser Gegebenheiten greift in den letzten Jahren ein unübersehbarer Trend zum Zusammenlegen einzelner Laborabteilungen zu größeren Einheiten in der Klinik um sich, um Doppelstrukturen zu redu-

zieren, Serienlängen zu vergrößern, Kompetenzen zu bündeln und Logistikwege zu verschlanken. Darüber hinaus zeigt sich ein noch weitergehender Trend zum Outsourcen wichtiger Laborbereiche in externe Einheiten, entweder in einem der Klinik zugehörigen Zentrallabor oder in einem kooperierenden, niedergelassenen Labor. Wenn dieser Weg Erfolg haben soll, müssen aber auch wichtige Voraussetzungen erfüllt sein, die allfällige Verluste an Qualität vermeiden und tatsächlichen Zugewinn erreichen lassen.

Erste, unabdingbare Vorbedingung ist natürlich die hohe fachliche Qualifikation des beauftragten Labors durch nachgewiesene Expertise. Erfahrene, gut geschulte und stets auf dem aktuellen Stand der Erkenntnis befindliche Fachärzte müssen klar zugeordnete Zuständigkeiten für den jeweiligen Fachbereich haben, die Untersuchungsergebnisse beurteilen und mit den Klinikern kommunizieren. Von großer Bedeutung ist eine ausreichende, elektronische und telefonische Erreichbarkeit und feste Ansprechpartner. Steter Austausch und gegenseitige Konsultation und Beratung zwischen neurologischem und labormedizinischem Kollegen in klinischen und labormethodologischen Belangen ist die beste Voraussetzung für eine erfolgreiche Zusammenarbeit im Dienste des Patienten. Kontrollierte Qualität bedeutet heute im zeitgemäßen Labor auch die lückenlose und gut dokumentierte Einhaltung von regulativen Qualitätsnormen wie die Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄk), eine Akkreditierung des Labors durch zertifizierte Stellen nach aktuellen DIN-Normen (meist DIN EN ISO 15189) und im speziellen Fall der neurologischen Labordiagnostik natürlich das Liquor-

zertifikat der DGLN. Es ist kein Geheimnis, dass die erwähnten Normen nicht in allen Kliniklaboren und zu allen Zeitpunkten mit der gleichen Vollständigkeit erfüllt und eingehalten werden – hier besteht ein gefühlter Vorsprung der niedergelassenen Labore, die sich schon seit vielen Jahren im produktiven Wettbewerb untereinander intensiv mit der Problematik beschäftigt haben.

Soll ein externes Labor mit der Erbringung von Liquordiagnostik betraut werden, ist die Einhaltung schlanker Logistikwege, kurzer Transportzeiten und an den tatsächlichen Bedarf angepasster Abholungen der Untersuchungsproben zu fordern. Dies kann für viele Untersuchungen nur eingehalten werden, wenn keine zu große räumliche Distanz zwischen Klinik und Labor besteht. Der Probentransport hat unter kontrollierten Bedingungen zu erfolgen, die alle präanalytischen Voraussetzungen für die angestrebte Untersuchung gewährleisten. Hierzu zählen z. B. die Bereitstellung geeigneter Probengefäße, eigens geschulte Probenkuriere, die Nutzung klimatisierter Fahrzeuge mit geeigneten Kühlaggregaten, Vorhalten der vorgesehenen Sicherheitstransportbehältnisse und die Einhaltung direkter, kurzer Wege ohne zu viele Zwischenstopps. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, verspricht die Zusammenarbeit mit einem größeren, auf Liquordiagnostik spezialisierten Labor unübersehbare Vorteile. Ein breites Spektrum an Untersuchungsmethoden, betreut durch erfahrene Facharktkollegen, sorgt für hochwertige Liquordiagnostik zu günstigen wirtschaftlichen Bedingungen. Als Beispiel für ein auf Liquordiagnostik spezialisiertes Labor mit solchermaßen diversifiziertem

Analysenspektrum kann unser eigenes Haus dienen, das Medizinische Labor Bremen. Bereits seit dem Jahr 2004, und damit als eines der ersten niedergelassenen Labore in Deutschland, verfügt es über das Liquorzertifikat der DGLN; die erste Akkreditierung nach DIN 17025 durch die DACH erfolgte schon im Jahr 2001 und wurde seitdem kontinuierlich ausgebaut, überwacht und immer wieder erneuert. Im Jahr 2004 trat die erstmalige, zusätzliche Akkreditierung nach der eigens für medizinische Laboratorien neu geschaffenen DIN EN ISO 15189 hinzu. Beispiele für regelmäßig und mit ansehnlicher Frequenz durchgeführte Spezialitäten unter einem Dach aus Bremen: Reiber-Diagramm und Oligoklonale IgG, MRZH-Reaktion und andere Erreger-AIs, Luminex-Technologie für die Borrelienserologie, zusätzlich PCR in der Zecke und Humanmaterialien, ebenso Lymphozytentransformationstest für spezielle Fragestellungen, umfangreiche Demenzdiagnostik inkl. Amyloid-Quotienten,  $\beta$ -Trace-Protein zur Erkennung einer Liquorrhoe, klassische Mikrobiologie mit TBC-Labor, zahlreiche Erreger-PCRs inkl. JC-Virus für die PML-Diagnostik, breit gefächerte Infektionserologie, ein breites Spektrum an Autoantikörper in Serum und Liquor, immunnephelometrisch bestimmte freie Leichtketten, Immundefixationen zur Paraproteindiagnostik, lösl. IL-2-Rezeptor im Liquor für die Neurosarkoidose, NSE, Tumormarker, Medikamentenspiegel, Vitamine, Spurenelemente und Stoffwechsellparameter, Toxikologie auch für Umwelt- und berufsbedingte Noxen – die Aufzählung ließe sich weiter fortsetzen: Alles kommt aus einer Hand und mit stets derselben, akkreditierten Qualität und kompetenter fachärztlicher Betreuung.

Die enge Zusammenarbeit mit renommierten neurologischen Ärzten und Kliniken erlaubt darüber hinaus die Möglichkeit, stets neue Verfahren zur Verbesserung alter Methoden zu erproben und sie (weiter) zu entwickeln.

Dennoch bleiben natürlich Domänen der unmittelbar in der Klinik für Neurologie durchzuführenden Liquoruntersuchungen und Einschränkungen für eine externe Vergabe, die schon der Zeitversatz durch den Proben-transport zwingend mit sich bringt – vor allem bei empfindlichen Parametern. Die Liquorzytologie ist hier sicherlich das prominenteste Beispiel. Umgekehrt steht dem der Zeitgewinn durch das höhere Probenaufkommen und damit häufigere Ansatzfrequenzen im internen oder externen Zentrallabor gegenüber. Die unter einem Dach vereinte Expertise für klinische Chemie, Proteindiagnostik, Medizinische Mikrobiologie, Infektiologie, Hygiene und Immunologie, Molekularbiologie, Toxikologie, Stoffwechsellanalytik erlaubt zugleich hohe Wirtschaftlichkeit unter nachhaltig gesicherten, qualitätskontrollierten Bedingungen. Eines sollte aber immer bedacht werden: ein regelmäßiger Austausch zwischen klinisch tätigem Neurologen und dem auf Liquordiagnostik spezialisierten Laborarzt ist zwingend

erforderlich, um eine Entfremdung zu vermeiden und Synergien wirklich zu heben. Erst im Miteinander liegt das Erfolgsrezept, es gibt keinen sachlichen Grund für Berührungängste: das Verlassen eines Entweder-Oder-Denkens hin zu einer partnerschaftlichen Kooperation und Bündelung der Kompetenzen bietet die besten Perspektiven. Ein solches Selbstverständnis erlaubt die Nutzung der tatsächlichen Stärken der beteiligten Partner, um durch gemeinschaftliche Arbeit das bestmögliche Ergebnis für den Patienten zu erzielen. Zeitgemäße elektronische Verknüpfung der Wirkungsstätten durch moderne Informationstechnik – vom elektronischen Order-Entry bis hin zum integrierten Befund mit Expertenbeurteilung ist dabei sehr hilfreich zum Erreichen dieses hohen Ziels. Teamwork ist gefragt, nicht Konkurrenzdenken.

# Leitlinien und Methodenkatalog

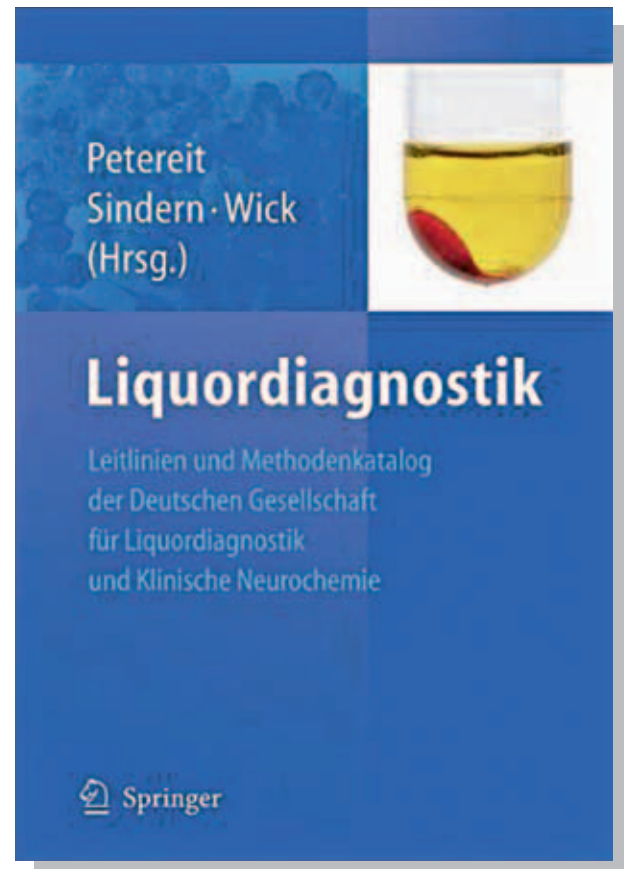
**Manfred Wick**  
München



Wozu braucht eine kleine nationale Fachgesellschaft eines scheinbaren Orchideenfaches wie die DGLN eigene Leitlinien, wo doch die „Großen“ und Internationalen ständig so etwas produzieren?

Bei genauerem Hinsehen ist aber die Kenntnis über die diagnostische Relevanz von Liquorbefunden keineswegs so selbstverständliches Gemeingut, sobald es über die grundlegendsten Basisbefunde z.B. einer Meningitis hinausgeht. So steckt z.B. die klinisch orientierte Arbeit der Vereinten Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) noch eher in den Kinderschuhen und wurde dort vor allem von der „Arbeitsgemeinschaft Diagnostische Pfade“ betrieben, zu der wir, die DGLN, die entsprechenden Beiträge zur Liquordiagnostik liefern. Nach üblicher Wahrnehmung werden bildlich darstellbare Befunde wie z.B. in der radiologischen Diagnostik und Neuropathologie als unverrückbar hingenommen und dabei übersehen, dass im Liquor nicht selten spezifischere Befunde zur Artdiagnose erhoben werden können. Auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), die es nach eigenem Selbstverständnis besser wissen müsste, hat in ihren eigenen Leitlinien das nicht immer vollständig unter konkreter Darstellung der Relevanz berücksichtigt, dabei haben Neurologen in einer Umfrage vor Jahren die Liquordiagnostik allgemein doch immerhin in ihrer Bedeutung an zweiter Stelle nach den bildgebenden Verfahren eingestuft. Als positive Entwicklung kann die Einbeziehung von Demenzmarkern in nationale und internationale Diagnosekriterien gelten, als negative die Herabstufung der Liquoranalytik in den revidierten McDonald-Kriterien für die MS.

So haben sich innerhalb der DGLN jeweils mehrere Experten aus dem erweiterten Vorstand zu einem Thema zusammengefunden, die im Konsens die Relevanz verschiedener Liquorbefunde nicht nur für zahlreiche entzündliche Erkrankungen, sondern auch für Blutung, Tumorbefall und neurodegenerative Erkrankungen formuliert haben (Hrsg: Hela-Felitas Petereit, Eckhart Sindern, Manfred Wick). Diese Darstellung wird alle paar Jahre auf der homepage der DGLN [www.dgln.de](http://www.dgln.de) aktualisiert und soll zu Leitlinien auf höherem Evidenzniveau entsprechend der Vorgaben der AWMF weiterentwickelt werden. Ähnliches gilt auch für den Methodenkatalog, 1996 von Hansotto Reiber initiiert und seither von mir in Kooperation mit dem erweiterten Vorstand fortgeführt, der als Dienstleistung an alle betroffenen Laboratorien nicht nur die Basismethoden, sondern vor allem auch die Spezialanalytik hinsichtlich Methodik, Indikation und Relevanz kritisch darstellt. Beides ist eine Sisyphe-Arbeit und den beteiligten Kolleginnen und Kollegen sei hier noch einmal herzlich gedankt.







# Relaunch des Webauftritts

Annette Spreer  
Göttingen



Die Liquordiagnostik in Deutschland hat eine langjährige, einflussreiche Tradition. Inzwischen begehen wir immerhin das 25-jährige Jubiläum der gesamtdeutschen Fachgesellschaft für Liquordiagnostik und die Wurzeln der DGLN reichen bis 1963 in die DDR zurück.

Spiegelte sich in der Vergangenheit die Forschung und Weiterentwicklung der Liquordiagnostik in der Präsentation in einer Vielzahl von Publikationen, Buchbeiträgen, Vorträgen und Fachtagungen unserer Gesellschaft, so bedarf es heute der Präsentation mittels moderner Kommunikationswege. Nur durch die Nutzung der neuen Medien können wir unsere Ziele auch in Zukunft erreichen: Wir wollen für eine gute und fundierte Liquoranalytik eintreten, viele Kolleginnen und Kollegen in den Neurowissenschaften und der Labormedizin erreichen, ausbilden und motivieren, in unserer kleinen Fachgesellschaft mitzuwirken. Eine Neugestaltung der Internetpräsenz der DGLN gehörte daher zu einem wesentlichen Beitrag der Öffentlichkeitsarbeit der vergangenen Legislaturperiode.



Bei der Neustrukturierung des Informationsangebots wurde viel Wert auf Aspekte der Benutzerfreundlichkeit gelegt. Die Informationen sind in eindeutigen Hierarchien klar dargestellt und sinnvoll gruppiert. Durch die Beachtung von Konventionen und den Einsatz aktueller Webstandards lässt sich die neue Internetpräsenz intuitiv bedienen. Nicht zuletzt wurde mit der Neugestaltung eine ansprechende und freundliche Webseite geschaffen zu der man gerne zurückkehrt. Durch den Einsatz eines Content-Management-Systems wird gewährleistet, dass die dargestellten Informationen durch die Kolleginnen und Kollegen der Geschäftsstelle einfach aktualisiert werden können. Als Schriftführerin der DGLN übernahm ich federführend das Projektmanagement. Mit viel Unterstützung und nach Definition der nötigen Anforderungen im erweiterten Vorstand konnten wir in Zusammenarbeit mit dem Interface Designer Christoph Leidig (Göttingen) und dem Softwareentwickler Christian Martin Nies (Köln) nach einer ersten Entwurfsphase die technische Umsetzung der Entwürfe bis zum Relaunch vorantreiben. Zeitlich passend zum 25-jährigen Jubiläum der DGLN freuen wir uns, die aktuelle Internetpräsenz der DGLN zu präsentieren und laden alle zu einem Blick hierauf ein unter [www.dgln.de](http://www.dgln.de).

*Das ewige Fallen*

*Für Rose-Marie Olischer*

*Im Wissen  
um das Schöne  
was gewesen  
um das Gute  
was bleibt  
um die Dankbarkeit  
die empfunden  
ist alles auf Zeit  
ist endlich  
wie ein zartblauer Hauch...*

*Reinhard Lehmitz*

# IV. Qualitätssicherung und -management

196

**INSTAND e.V.**  
 Institut für Instandhaltung und Qualitätssicherung  
 www.instand.de

**EXKAS**  
 Exakte Kalibrierung und Messtechnik

INSTITUT FÜR INHALTUNG UND QUALITÄTSSICHERUNG  
 82041 München, Max-Planck-Str. 10  
 Telefon: 089 30909-0  
 Fax: 089 30909-10  
 E-Mail: info@instand.de

**INTERPRETATIONS-ERGEBNIS**  
 Abgleichmaß Linsen Nr. 400 (1+1)

**Zusammenfassende Zusammenfassung**

Prüfung	Ergebnis	Prüfung	Ergebnis
1	0	4	0
2	0	5	0
3	0	6	0
4	0	7	0
5	0	8	0
6	0	9	0
7	0	10	0
8	0	11	0
9	0	12	0
10	0	13	0
11	0	14	0
12	0	15	0
13	0	16	0
14	0	17	0
15	0	18	0
16	0	19	0
17	0	20	0
18	0	21	0
19	0	22	0
20	0	23	0
21	0	24	0
22	0	25	0
23	0	26	0
24	0	27	0
25	0	28	0
26	0	29	0
27	0	30	0
28	0	31	0
29	0	32	0
30	0	33	0
31	0	34	0
32	0	35	0
33	0	36	0
34	0	37	0
35	0	38	0
36	0	39	0
37	0	40	0
38	0	41	0
39	0	42	0
40	0	43	0
41	0	44	0
42	0	45	0
43	0	46	0
44	0	47	0
45	0	48	0
46	0	49	0
47	0	50	0
48	0	51	0
49	0	52	0
50	0	53	0
51	0	54	0
52	0	55	0
53	0	56	0
54	0	57	0
55	0	58	0
56	0	59	0
57	0	60	0
58	0	61	0
59	0	62	0
60	0	63	0
61	0	64	0
62	0	65	0
63	0	66	0
64	0	67	0
65	0	68	0
66	0	69	0
67	0	70	0
68	0	71	0
69	0	72	0
70	0	73	0
71	0	74	0
72	0	75	0
73	0	76	0
74	0	77	0
75	0	78	0
76	0	79	0
77	0	80	0
78	0	81	0
79	0	82	0
80	0	83	0
81	0	84	0
82	0	85	0
83	0	86	0
84	0	87	0
85	0	88	0
86	0	89	0
87	0	90	0
88	0	91	0
89	0	92	0
90	0	93	0
91	0	94	0
92	0	95	0
93	0	96	0
94	0	97	0
95	0	98	0
96	0	99	0
97	0	100	0

*Reiser*  
 Dr. rer. oec. A. Reiser

**INSTAND e.V.**  
 Institut für Instandhaltung und Qualitätssicherung  
 www.instand.de

**EXKAS**  
 Exakte Kalibrierung und Messtechnik

INSTITUT FÜR INHALTUNG UND QUALITÄTSSICHERUNG  
 82041 München, Max-Planck-Str. 10  
 Telefon: 089 30909-0  
 Fax: 089 30909-10  
 E-Mail: info@instand.de

**ERGEBNISSE**  
 Abgleichmaß Linsen Nr. 400 (1+1)

**Statistik der Ergebnisse**

Prüfung	Ergebnis	Prüfung	Ergebnis
1	0	51	0
2	0	52	0
3	0	53	0
4	0	54	0
5	0	55	0
6	0	56	0
7	0	57	0
8	0	58	0
9	0	59	0
10	0	60	0
11	0	61	0
12	0	62	0
13	0	63	0
14	0	64	0
15	0	65	0
16	0	66	0
17	0	67	0
18	0	68	0
19	0	69	0
20	0	70	0
21	0	71	0
22	0	72	0
23	0	73	0
24	0	74	0
25	0	75	0
26	0	76	0
27	0	77	0
28	0	78	0
29	0	79	0
30	0	80	0
31	0	81	0
32	0	82	0
33	0	83	0
34	0	84	0
35	0	85	0
36	0	86	0
37	0	87	0
38	0	88	0
39	0	89	0
40	0	90	0
41	0	91	0
42	0	92	0
43	0	93	0
44	0	94	0
45	0	95	0
46	0	96	0
47	0	97	0
48	0	98	0
49	0	99	0
50	0	100	0

**Ergebnisinterpretation**  
 Das Ergebnis der Messung ist ein Maß für die Qualität der Linsen. Die Linsen sind in der Regel in der Klasse 0 (Null) zu finden. Die Linsen sind in der Regel in der Klasse 0 (Null) zu finden.

*Reiser*  
 Dr. rer. oec. A. Reiser

**Zertifikat**  
 Institut für Instandhaltung und Qualitätssicherung  
 www.instand.de

**EXKAS**  
 Exakte Kalibrierung und Messtechnik

**INSTITUT FÜR INHALTUNG UND QUALITÄTSSICHERUNG**  
 82041 München, Max-Planck-Str. 10  
 Telefon: 089 30909-0  
 Fax: 089 30909-10  
 E-Mail: info@instand.de

**Zertifikat**  
 Abgleichmaß Linsen Nr. 400 (1+1)

**Ergebnisinterpretation**  
 Das Ergebnis der Messung ist ein Maß für die Qualität der Linsen. Die Linsen sind in der Regel in der Klasse 0 (Null) zu finden. Die Linsen sind in der Regel in der Klasse 0 (Null) zu finden.

*Reiser*  
 Dr. rer. oec. A. Reiser

# Von der externen Kontrolle der Analysenwerte zum allgemeinen Qualitätsmanagement

197

| Geschichte | DGLN heute | Berufslandschaft → Qualitätssicherung

**Hansotto Reiber**  
Sao Paulo



Der weltweit erste Ringversuch zur Liquorprotein-Analytik wurde im Juni 1990 von INSTAND unter meiner Betreuung versandt. Mit der Art dieses Ringversuchs begann eine neue Ära der externen Qualitätskontroll-Systeme (EQAS): In Erweiterung der Kontrolle der Richtigkeit der einzelnen Analysenwerte mit einer Referenzbereichs-bezogenen Bewertung wurde, im Zusammenhang mit weiteren korrespondierenden Parametern die differential-diagnostische, klinisch relevante Interpretation vom Ringversuchs-Teilnehmer erfragt (1). Im Rahmen der von Informatikern mit Fachärzten für Laboratoriumsmedizin (2) entwickelten wissensbasierten Interpretationssysteme und dem Göttinger integrativen Befundbericht mit z. T. krankheitstypischen Immunglobulin-Mustern (3) war diese Entwicklung der Schritt zu einem generellen Qualitätsmanagement. Das medizinische Wissen um die Relevanz der gemessenen Daten gehörte nun zum Ringversuch. Dieses Konzept, das auch von anderen Fachbereichen übernommen wurde, ist bis heute ein Alleinstellungsmerkmal von INSTAND unter den Qualitätskontroll-Institutionen national wie international. Heute nehmen über 300 Labors aus 16 europäischen Ländern am Ringversuch Liquor teil.

Das Institut für Standardisierung und Dokumentation in medizinischen Laboratorien e.V., kurz INSTAND ([www.instandev.de](http://www.instandev.de)), hat eine lange Geschichte. Der Gründung einer Hämometerprüfstelle im Jahre 1936 unter der Leitung von Prof. Ludwig Heilmeyer im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin folgte in der Nachkriegszeit die Neugründung von INSTAND als Verein in Zusammenarbeit mit Prof. R. Merten, der 1966 im Auftrag der Deutschen Gesellschaften für

klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit einer Tagung den Start der Qualitätssicherung in deutschen Labors auslöste. Dr. Karl-Georg v. Boroviczény hat die Geschichte INSTANDs zusammen mit den Ehrenvorsitzenden Heilmeyer und später Mertens wesentlich geprägt (4). Nationale wissenschaftliche Tagungen, eine wissenschaftliche Schriftenreihe und internationale Kontakte haben durch Boroviczény auch zum wissenschaftlichen Charakter und der internationalen Anerkennung von INSTAND beigetragen. Als nachfolgender Vorsitzender der Gesellschaft hat Prof. H. Reinauer in seiner Amtszeit (1979–2010) INSTAND zu einer national (Referenzorganisation der Bundesärztekammer) und international (WHO collaborating center for quality assurance and standardization) etablierten Institution mit eigenem Referenzlaboratorium geführt (5, 6). Unter dem jetzigen Vorsitzenden, Prof. M. Spanagl, werden derzeit für INSTAND entsprechende neue Strukturen geschaffen, die eine internationale kommerzielle Aktivität neben der in Deutschland gemeinnützigen Institution mit inzwischen 22 Mitarbeitern erlaubt.

Der erste Ringversuch des Instituts wurde 1968 mit 60 Laboratorien durchgeführt.

Heute hat INSTAND 58 unabhängige Ringversuchsleiter, die 1900 Analysenparameter mit 150 000 Teilnahmen/Jahr betreuen.

#### Literatur:

- 1 Reiber H. External quality assessment in clinical neurochemistry: Survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients. *Clin Chem* 1995; 41:256-263.
- 2 Faber R, Trendelenburg C. Interpretation of CSF quantities with the knowledge-based system Pro.M.D. – cerebrospinal fluid diagnostics. *J Lab Med* 1997; 21:257–82.
- 3 Reiber H, Otto M, Trendelenburg Chr and Wormek A. Reporting cerebrospinal fluid data – knowledge base and interpretation software. *Clin Chem Lab Med*, 2001;39:324-332.
- 4 Boroviczény, KG. Die Entwicklung von INSTAND 1966-1981. *Lab.med.*1981; 5: A+B 17-21.
- 5 Reinauer H. 20 Jahre INSTAND eV und 50 Jahre Hämometerprüfstelle. *Lab.med.* 1986; 10: 275-277.
- 6 Reinauer H. Die Entwicklung von INSTAND e.V. von 1981 bis 2010. INSTAND Schriftenreihe, 2010, Band 10, INSTAND, Düsseldorf.

# Webbasierte Qualitätskontrolle in der Liquorzytologie

199

| Geschichte | DGLN heute | Berufslandschaft → Qualitätssicherung

**Thomas Zimmermann**  
Dresden

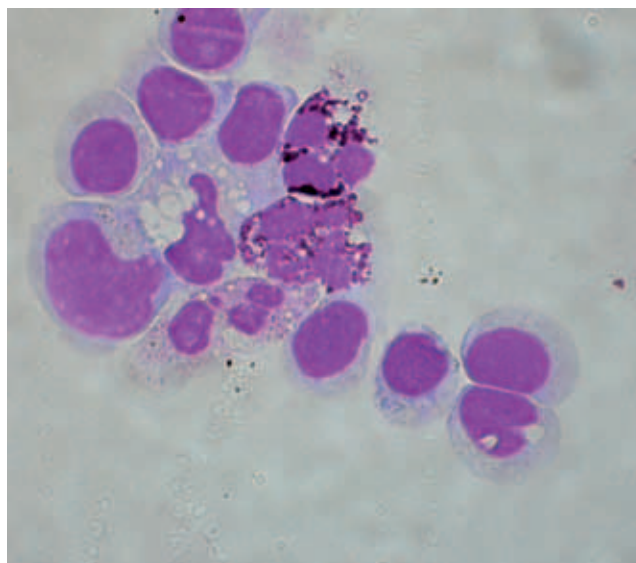
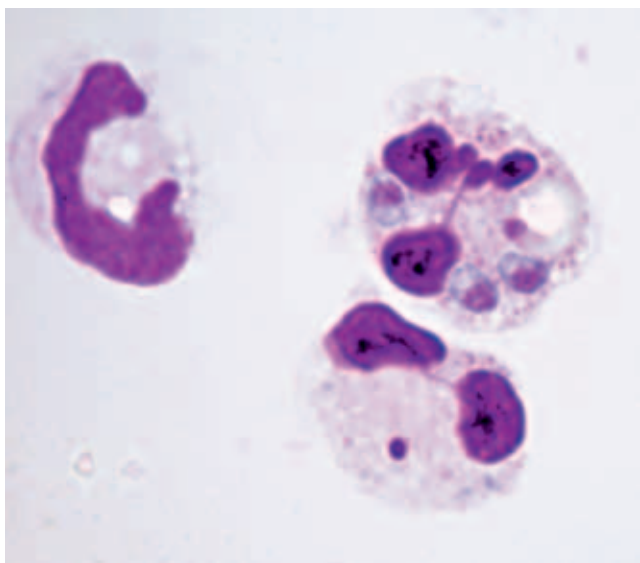


Die Liquorzytologie als ein wichtiger Bestandteil in der täglichen Liquordiagnostik trägt maßgeblich zur Diagnosefindung bei. Seit nunmehr 30 Jahren wird der „Ringversuch vor Ort“ angeboten, initial von Herrn Dr. Linke (Stadtroda) und Herrn Dr. K. Zimmermann (Arnsdorf) im Jahre 1984 ins Leben gerufen. Dieser „Ringversuch vor Ort“ wurde 1994 in das Ringversuchsprogramm von INSTAND e.V. integriert und von der Bundesärztekammer genehmigt.

Ergänzend zu dem beliebten, sehr bewährten und erfolgreichen Vorbild wurde nun die „Webbasierte Qualitätskontrolle in der Liquorzytologie“ entwickelt.

Die Digitalisierung der Präparate erfolgte mittels einer hochauflösenden Digitalkamera und mit einer 40-fachen Vergrößerung, die in der Routine-Zelldifferenzierung gewöhnlich zur Anwendung kommt. Anschließend wurde das Gesamtbild mittels eines sehr aufwendigen Verfahrens (pyramidaler Aufbau) zusammengeführt. Der pyramidale Aufbau ermöglicht deutlich schnellere Ladezeiten des Bildausschnittes, da nicht das vollständige Bild geladen werden muss, was die Bedienerfreundlichkeit deutlich steigert. Nach Beendigung der umfangreichen Vorbereitungen konnte im November 2013 erstmals der Pilot-Ringversuch zur „Webbasierten Qualitätskontrolle in der Liquorzytologie“ erfolgreich gestartet werden.

Das Konzept sieht vor zwei Liquorzellpräparate aus der Routine auszuwählen, die qualitativ und quantitativ zu differenzieren sind. Hieraus ergeben sich zwei wesentliche Vorteile, erstens unterliegen alle Teilnehmer identischen Ringversuchsbedingungen und zweitens sind praktisch keine Beschränkungen in der Teilnehmerzahl notwendig.





Eine Erweiterung auf z. B. vier zu differenzierende Präparate kann jederzeit vorgenommen werden. Allerdings nachteilig ist, dass nur ein institutsbezogenes Zertifikat ausgestellt werden kann, was unter Berücksichtigung der Forderungen der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. (DGLN) für den Erwerb des „Liquorzertifikates“ (Fachkunde Liquordiagnostik) nicht ausreichend ist. Hier wird die erfolgreiche persönliche Teilnahme an mindestens einem „Ringversuch vor Ort“ gefordert.

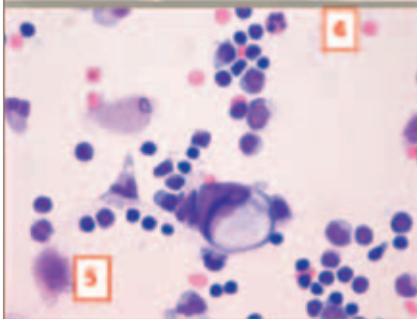
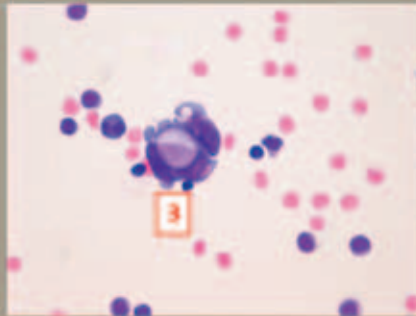
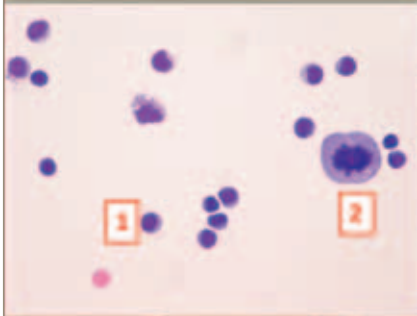
Im Vergleich zum „Ringversuch vor Ort“ zeigte sich zwar in den beiden bisher durchgeführten Ringversuchen eine relativ gute Übereinstimmung in der Bestehensquote (ca. 72 %), aber angesichts des hinreichend langen Versuchszeitraumes von 14 Tagen und der Möglichkeit sich intern abzustimmen, wurde eine initial wesentlich höhere Bestehensquote erwartet. Dieser neue Ringversuch im Programm von INSTAND e.V. ist ein weiterer wichtiger Meilenstein, der zur Verbesserung der Qualität in der Liquorzytologie beitragen soll.

Entsprechend ist diese neue Ringversuchsart als eine wichtige Ergänzung zum „Ringversuch vor Ort“ zu sehen, da der „Ringversuch vor Ort“ neben wissenschaftlichen Vorträgen, dem bewährten Zuordnungstraining mittels TED-System inklusive Diskussion und nicht zuletzt durch das persönliche Gespräch einen deutlichen Lernvorteil gegenüber der „Webbasierten Qualitätskontrolle in der Liquorzytologie“ besitzt und beide zusammen schlussendlich den liquordiagnostisch tätigen Kolleginnen und Kollegen eine hilfreiche Unterstützung in der täglichen Differenzierung von Liquorzellpräparaten bietet.

### Gesucht wird der Lymphozyt



68



LP 107 Mpt/l 63 J./m.

- 1 ?
- 2 ?
- 3 ?
- 4 ?
- 5 ?

# Fortbildung und Qualitätssicherung in der Liquorzytologie

**Ernst Linke**  
**Stadtroda**



## **Ein langer und steiniger Weg**

Liquorzytologie? Ist denn das so wichtig und muss das überhaupt bei jedem Liquor sein? Wir machen einen Ausstrich sowieso erst, wenn eine Zellzahl-erhöhung von mindestens 60/3 vorliegt. Die Differenzierung erledigen für uns meist die Hämatologen oder wir schicken die Ausstriche in die Pathologie.

Aus heutiger Sicht also drei Fehler zugleich:

- Selbstverständlich gehört eine Liquorzytologie prinzipiell zu jeder Liquorentnahme. Abgesehen von der obsoleten Zellzahlangabe in Drittel ist die Begrenzung auf irgendeine Mindestzellzahl unzulässig.
- Ein Ausstrich zur Anfertigung eines liquorzytologischen Präparates ist gänzlich ungeeignet.
- Die Differenzierung in der Pathologie oder der Hämatologie ist nur dann sinnvoll, wenn dort ausgewiesene Liquorzytologen tätig sind, was in der Praxis erfahrungsgemäß nicht immer der Fall ist.

Inzwischen sind Mitteilungen wie die vorgenannte nur noch recht selten zu hören. Noch zu Beginn der 80er Jahre war dies aber in weiten Teilen der Laborlandschaft nahezu die Regel. Erstaunlich ist dies aber deshalb, weil schon in den 50er Jahren an der neurologischen Universitätsklinik in Jena um Prof. **Johannes Sayk** eine regelrechte liquorzytologische Schule entstanden war. Deren Wirkung blieb jedoch in der Folge offenbar weitgehend auf die „Tochterschulen“ in Jena (Prof. **Wieczorek**), Halle (Prof. **Schmidt**), Berlin (Oberassistent DC **Krause**) und Rostock (Prof. **Sayk** und Prof. **Olischer**) beschränkt.

Ein wichtiger Schritt zur wesentlichen Verbesserung der Zellpräparation als der Grundlage für eine kompetente Liquorzytologie war die Entwicklung der SAYKschen Sedimentationskammer, deren Geburtsstunde ebenfalls noch in Jena schlug. Alle antiquierten Zellfangverfahren und das der Hämatologie entlehnte, aber völlig ungeeignete Ausstrichverfahren waren damit als obsolet anzusehen. Zwar waren nun gute Präparate zu bekommen – Zytozentrifugen mit verbesserter Zellausbeute standen noch nicht zur Verfügung – doch deren Differenzierung mit noch so guten, aber ausschließlich hämatologischen Kenntnissen war immer wieder nur unvollständig möglich. Die in den Kliniklaboratorien weithin gefühlte Unsicherheit in der Liquorzytologie führte nahezu zwangsläufig zur Idee, eine zentrale Weiterbildungsveranstaltung zu initiieren. Es wundert im Nachhinein nicht, dass dies gerade dort erfolgte, von wo die neue liquordiagnostische Schule und die SAYK-Kammer ihren Weg in die neurologischen Kliniken und in die Liquorlaboratorien angetreten hatten. Die günstigen lokalen Umstände veranlassten die Initiatoren, Dr. **Linke**, Prof. **Wieczorek**, Dr. **K. Zimmermann** und Prof. **Kluge**, am nahe bei Jena liegenden „Bezirksfachkrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie“ in Stadtroda das „Stadtrodaer Seminar für Liquorzytodiagnostik“ zu begründen. Es war sehr wohl beabsichtigt, schon in ihrem Namen den dezitierten Anspruch der geplanten Veranstaltungsreihe zur Geltung zu bringen: sowohl dem Labor wie auch der Klinik zu dienen. Denn eine fehlerfreie Liquorzytologie erst ermöglicht eine hilfreiche Liquorzytodiagnostik.

Das klar umrissene Ziel des Stadtrodaer Seminars bestand neben der Vermittlung spezieller liquorzytologischer Kenntnisse in der dringend notwendigen Vereinheitlichung der Zuordnung aller im Liquor vorkommenden Zellpopulationen. Die Vorarbeit dazu erfolgte in vielen Zusammenkünften der genannten Initiatoren unter zeitweiliger Mitarbeit der verdienten Autoren liquorzytologischer Monographien, Prof. **Schmidt** und Prof. **Kölmel**.

Die Grundsätze, die für die Durchführung des Stadtrodaer Seminars festgelegt wurden, lassen sich in folgender Trilogie zusammenfassen:

- Herstellung eines allgemein anerkannten Konsenses in allen Fragen der praktischen Liquorzytologie;
- Gemeinsame Weiterbildung der liquordiagnostisch tätigen MTA, der Leiter der zuständigen Laboratorien und aller interessierten Ärzte unterschiedlichster Fachbereiche;
- Sicherung eines hohen interaktiven Weiterbildungsanteils, der zunächst in einem Zellzuordnungstraining realisiert wurde.

Das außerordentlich erfolgreiche Konzept des Stadtrodaer Seminars führte zu einem sprunghaften Anstieg der Teilnehmerzahl von 40 im ersten Seminar 1984 auf dauerhaft deutlich über 100 Teilnehmer in allen folgenden Seminaren.

Es darf mit ein wenig Stolz vermerkt werden, dass die mit allen Seminaren verbundenen kulturellen Abendveranstaltungen, das sogenannte „Freundliche Begegnen“, als ein sehr geschätzter Seminarteil nicht unwesentlich zu einer angenehmen und nützlichen kollegialen Zusammenarbeit quer durch das gewesene Land beitrug. Die staatlich geforderte Einführung und auch generell akzeptierte Anwendung von SI-Einheiten sowie die Etablierung einer externen Qualitätskontrolle in der klinischen Labordiagnostik betraf auch wichtige Parameter der Liquordiagnostik. Im Rahmen der verbind-

lichen Festlegungen des DAB 7 war innerhalb der Liquorzytologie neben der Zellzahl die Präparations-technik und auch ein einheitliches Konsensschema des Liquorzytogramms einschließlich zytologischer Normbereiche betroffen. Die Angabe der Zellzahl in Megapartikel pro Liter (mpt/l) entsprach SI-Vorgaben, womit die Drittelangaben in den Befunden verschwanden. Die Idee, eine Qualitätssicherung auch für die Liquorzytologie, etwa in Form eines Ringversuchs zu etablieren, war wiederum eine außerbehördliche Initiative der genannten Begründer des Stadtrodaer Seminars. Der im Jahre 1986 gestartete 1. Ringversuch war damals die weltweit einzige externe Qualitätskontrolle für Liquorzytologie und ist dies unseres Wissens auch in der jetzigen Form als „Ringversuch vor Ort“ (RvO) bis heute geblieben. Der Versand von sechs Objektträgern mit typischen Zellbildern an initial 26 teilnehmende Liquorlaboratorien in der damaligen DDR war damit die erste externe Qualitätskontrollmaßnahme in der Liquorzytologie überhaupt. Die Zubilligung einer Bearbeitungszeit von einer Woche, gefolgt von einer weiteren Woche postalischer Versandzeit zum nächsten vorgesehenen Liquorlabor, führte zwangsläufig zu einer Ringversuchsdauer von insgesamt etwa einem Jahr. Der damit verbundene erhebliche Nachteil einer zeitfernen Zurverfügungstellung der gesammelt ausgewerteten Differenzierungsergebnisse war andererseits begleitet von dem positiv zu wertenden Umstand, dass es sich um einen tatsächlich „echten“ Ringversuch handelte, bei dem allen Teilnehmern explizit die gleichen Präparate zur Beurteilung vorlagen. Freilich konnte im Bestehensfalle kein personengebundenes Zertifikat, sondern „nur“

ein Zertifikat für das betreffende Liquorlabor ausgestellt werden. Ein zweiter gleichartig organisierter Ringversuch in den Jahren 1988/89, diesmal mit 12 Objektträgern, führte kurz vor seiner Beendigung offenbar auf dem Versandwege zwischen zwei Liquorlaboratorien zur ungeklärt gebliebenen vollständigen Zerstörung fast aller 12 Präparate und blieb dieserhalb, aber auch den turbulenten Ereignissen der Wendezeit geschuldet, ohne jede Möglichkeit einer Auswertung. Inzwischen war, auch in Anbetracht der im wiedervereinigten Deutschland beträchtlich angestiegenen Zahl der Liquorlaboratorien, klar geworden, dass sowohl die Weiterführung des Ringversuchs wie auch der übliche Weg der externen Qualitätskontrolle durch Materialversand nicht gangbar waren. Anders als z. B. in der Hämatologie, wo die Herstellung einer Vielzahl von Präparaten gleicher zytologischer Ausstattung aus nur einer Quelle kein Problem ist, steht niemals auch nur annähernd so viel Liquor zur Verfügung, um ähnlich verfahren zu können. Der sinnvolle Ausweg aus diesem Dilemma bestand in der Installation eines „Ringversuchs vor Ort“ (RvO). Die Zusammenführung von aussagekräftigen Präparaten aus mehreren Sammlungen in Jena, Stadtroda, Berlin, Leipzig und Dresden und deren Zusammenstellung in 4er-Gruppen mit immer ähnlicher, aber nie identischer Zellausstattung bildet seit 1996 mit dem nunmehr neuen, 1. „Ringversuch vor Ort“ die materialtechnische Grundlage dieser qualitätssichernden Fachveranstaltung, die zum gleichen Zeitpunkt mit Dr. Linke als Ringversuchsleiter in die Trägerschaft von INSTAND Düsseldorf überführt wurde.

Es war noch in der Vorwendezeit ein nahezu genialer und mit sehr viel Mühe und Aufwand auch tatsächlich realisierter Gedanke, jedem RvO unter Einsatz eines TED-Systems eine betont interaktive Weiterbildung vorzuschalten. Die Unterflurverkabelung eines ganzen Saales am Bezirkskrankenhaus Stadtroda ermöglichte an maximal 100 Arbeitsplätzen die anonyme Mitteilung des persönlichen Differenzierungsergebnisses für die damals noch per Diapositiv präsentierten Zellbilder bzw. Einzelzellen. Diese Technik ermöglichte es vor allem Neueinsteigern, den eigenen, möglicherweise noch recht unvollkommenen Kenntnisstand, dabei anonym bleibend, mit den Ergebnissen der erfahreneren Liquorzytologen zu vergleichen und Fehldifferenzierungen zu korrigieren. Diese Art der interaktiven Weiterbildung war zu dieser Zeit – man darf es so sagen – revolutionär und wurde vor Ort übrigens auch von anderen medizinischen Fachbereichen erfolgreich genutzt.

Sogar der Wunschtraum eines jeden Weiterbildungsteams, den Erfolg seiner Bemühungen objektivieren zu können, war mit Hilfe des TED-Systems gut möglich. Eine Reihe von Zellbildern wurde am Anfang und verdeckt auch am Ende eines Seminars nochmals zur Differenzierung vorgelegt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Anhand von z. T. recht schwierigen Tumorzellbildern konnte z. B. nach vielstündigem Zuordnungstraining der eingetretene Lernerfolg eindeutig objektiviert werden.

Die Weiterentwicklung des teilmechanischen, ortsgelinkten TED-Systems in Stadtroda zu einem mobilen, drahtlosen System war die Grundlage für den Transfer dieses Weiterbildungsteiles eines jeden RvO an einen beliebigen Ort, so z. B. nach Dresden und Leipzig, aber auch nach Basel und Innsbruck. Eine Reihe von Veränderungen, u. a. der Trägerschaftswechsel beim Landeskrankenhaus Stadtroda, das Ausscheiden von Dr. **Linke** aus dem Berufsleben und die zunehmend unzureichende verkehrstechnische Erreichbarkeit der Kleinstadt Stadtroda führten 2004 zur

Übergabe des RvO in die bewährten Hände Dr. **Kühns** an die Universität Leipzig. Nach einer sehr erfolgreichen Ringversuchsserie in Leipzig bis 2007, garniert mit unvergesslichen „Freundlichen Begegnungen“ z. B. in Auerbachs Keller und in der Montagsdemonstrationskirche St. Nikolai war 2008 durch das altersbedingte Ausscheiden Dr. **Kühns** ein weiterer Transfer des RvO notwendig, diesmal unter den neuen Ringversuchsleitern Frau DB **Haustein** und Dr. **Th. Zimmermann** im Wechsel nach Dresden und Jena.

Wenn die Ringversuchsleiter nach reichlich zwei Jahrzehnten intensiver liquorzytologischer Weiterbildung glaubten, einen gewissen Sättigungsgrad der Spezialkenntnisse vermittelt und auch erreicht zu haben, dann täuschten sie sich. Die unverminderte Teilnehmerzahl am RvO im Verein mit vielen positiven Rückmeldungen und dem fortschreitenden Verlust spezieller Liquorlaboren spricht eine ganz andere Sprache. Der etwa gleichbleibende 15 bis 30%ige Anteil nicht erfolgreicher Teilnahmen an den Ringversuchen geht im Wesentlichen auf die bei jeder Veranstaltung dazustoßenden Neueinsteiger in die Liquorzytologie zurück und kann deshalb nicht als gültiger Gradmesser für den Kenntnisstand der aktiv tätigen Liquorzytologen gewertet werden.

Es ist nach wie vor so, dass auch die besten hämatologischen Grundkenntnisse nicht die Kenntnis der vielen zytologischen Besonderheiten des Liquors ersetzen können. So bleibt für den RvO sowieso und auch für künftige liquorzytologische Weiterbildungen ausreichend Platz, und es ist den jetzigen und künftigen Ringversuchsleitern auf dem langen und aus den unterschiedlichsten Gründen auch oftmals steinigem Weg der Vermittlung liquorzytologischer Spezialkenntnisse weiterhin viel Erfolg zu wünschen !

***Betörende Sinne***  
*an den Mai*

*Sieh hin*  
*schau auf die Wiedergeburt*  
*der Farben*

207

*Höre zu*  
*lausche den Stimmen*  
*des erwachenden Lebens*

*Ertaste es*  
*das samtene Kleid*  
*der Jugend*

*Rieche sie*  
*die schwirrenden Düfte*  
*der Liebe*

*Schmecke es*  
*das köstliche Aroma*  
*des Nektars*

*Erfahre ihn*  
*den Glückstaumel*  
*der Natur*

*Reinhard Lebmitz*

# V. Namen und Zahlen

## Ehrenmitglieder der DGLN

Prof. Dr. med. Helmut Bauer (Göttingen) (1914–2008)

Prof. Dr. med. Klaus Felgenhauer (Göttingen) (1933–2002)

Prof. Dr. med. Hans Meyer-Rienecker (Rostock) (1930–2014)

Prof. em. Dr. med. habil. Rose-Marie Olischer (Rostock) (1925–2006)

Prof. Dr. med. habil. Dr. h.c. Johannes Sayk (Rostock) (1922–2005)

Prof. Dr. med. habil. Rudolf Manfred Schmidt (Halle/Saale) (1926–2015)

Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald Kluge (Jena)

Dipl.-Chem. Heinz Krause (Berlin)

Dr. rer. nat. Hans-Jürgen Kühn (Leipzig)

Dr. rer. nat. Reinhard Lehmitz (Rostock)

Dr. rer. nat. Ernst Linke (Stadtroda)

Prof. Dr. rer. nat. habil. Hansotto Reiber (Göttingen)

Dr. rer. nat. Ulrich Wurster (Hannover)

Dr. rer. nat. Klaus Zimmermann (Dresden)

Prof. Dr. rer.nat. Tilman Otto Kleine (Marburg)

Prof. Dr. med. Hans-Wolfgang Kölmel (Erfurt)



# Vorstandsmitglieder

## Bisherige Vorstandsmitglieder der AG Liquordiagnostik, ab 28.9.1996 DGLN

<b>Jahr</b>	<b>Vorsitzender</b>	<b>Stellvertreter</b>	<b>Sekretär</b>	<b>Schatzmeister</b>
1990–1993	Prof. Reiber	Prof. Kölmel	Prof. Kluge	Prof. Meyer-Rienecker
1993–1995	Prof. Reiber	Prof. Kölmel	Prof. Kluge	Dr. Lehmitz
1995–1996	Prof. Reiber	Prof. Kölmel	Prof. Kluge	Dr. Lehmitz
1996–1997	Frau Dr. Scharein	Dr. Wurster	Dr. Linke	Dr. Lehmitz
1997–1999	Frau Dr. Scharein	Dr. Wick	Dr. Kühn	Prof. Rolfs
1999–2001	Prof. Reiber	Prof. Rolfs	Dr. Kühn	Dr. Bamborschke
2001–2003	Prof. Reiber	Dr. Oschmann	Dr. Kühn	Dr. Wick
2003–2005	Prof. Oschmann	Prof. Tumani	Frau Dr. Petereit	Dr. Wick
2005–2007	Prof. Oschmann	Prof. Tumani	Prof. Otto	Dr. Wick
2007–2009	Prof. Tumani	Dr. Uhr	Dr. Kühn	Dr. Wick
2009–2011	Prof. Otto	Dr. Uhr	Dr. Kühn	Dr. Wick
2011–2013	Prof. Otto	Frau PD Dr. Spreer	(Dr. Gerritzen)	Dr. Wick
2013–2015	Prof. Tumani	PD Dr. Dr. Uhr	Frau PD Dr. Spreer	Dr. Wick
2015–2017	Prof. Tumani	PD Dr. Dr. Uhr	Frau Prof. Dr. Wildemann	Dr. Wick

# Veranstaltungen der DGLN

- Jahrestagung
- Symposien
- Liquorkurse

## Jahrestagungen, Symposien und Liquorkurse seit Juni 2013

- |                      |                                                                   |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 18.03.2016           | ● Liquorsymposiums der DGLN im Rahmen der DGKN 2016 in Düsseldorf |
| 28.01.2016           | ● Symposium der DGLN i.R.d. ANIM-Tagung in Berlin                 |
| 23.09.2015           | ● Symposium der DGLN im Rahmen der DGN Jahrestagung in Düsseldorf |
| 16.–18. Juli 2015    | ● Liquordiagnostikkurs mit „RV vor Ort“ in Ulm                    |
| 08.–09. Mai 2015     | ● 16. Jahrestagung und Mitgliederversammlung der DGLN in Hannover |
| 20. März 2015        | ● Liquorsymposiums der DGLN im Rahmen der DGKN 2015 in Tübingen   |
| 11.–13. März 2015    | ● Liquordiagnostikkurs in Göttingen                               |
| 13. Februar 2015     | ● Liquorzytodiagnostik, 3. Schweizer „RV vor Ort“                 |
| 29. Januar 2015      | ● Symposium der DGLN i.R.d. ANIM-Tagung in Berlin                 |
| 05. Dezember 2014    | ● Liquorbefundungskurs in München                                 |
| 26. September 2014   | ● XX. „Ringversuch vor Ort“ für Liquor-Zytodiagnostik in Dresden  |
| 19. September 2014   | ● Symposium der DGLN im Rahmen der DGN Neurowoche in München      |
| 17.–19. Juli 2014    | ● Liquordiagnostikkurs mit „RV vor Ort“ in Ulm                    |
| 17. Mai 2014         | ● 6. Dresdener Liquorsymposium                                    |
| 19.–22. März 2014    | ● Liquorsymposiums der DGLN im Rahmen der DGKN 2014 in Berlin     |
| 12.–15. Februar 2014 | ● Liquordiagnostikkurs in Göttingen                               |
| 23. Januar 2014      | ● Symposium der DGLN i.R.d. ANIM-Tagung in Hannover               |
| 22. November 2013    | ● Liquorbefundungskurs in München                                 |
| 27. September 2013   | ● XIX. „Ringversuch vor Ort“ für Liquor-Zytodiagnostik in Jena    |
| 26. September 2013   | ● Symposium der DGLN auf dem DGN-Kongress in Dresden              |
| 11.–13. Juli 2013    | ● Liquordiagnostikkurs mit „RV vor Ort“ in Ulm                    |
| 13.–14. Juni 2013    | ● 15. Jahrestagung und Mitgliederversammlung der DGLN in Ulm      |

# Liquorpreisträger

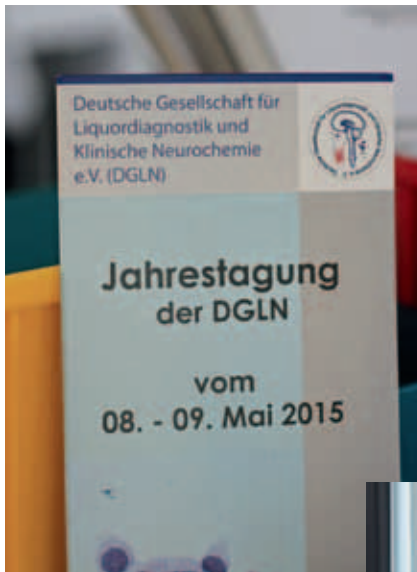
211

2015	PD Dr. Jan Lewerenz (Ulm)	Encephalopathy with IgLON5 antibodies: description the first German case
2015	Dr. Stefan Gingele (Hannover)	Longitudinale extensive transvers Myelitis durch Infektion mit Schistosoma mansoni
2013	Dr. Bettina Balint (Heidelberg)	Kasuistik oportunistische Infektion
2013	Steffen Halbgebauer (Ulm)	Kapillar-Isoelektrische Fokussierung zum Nachweis von Nano-OKB's
2011	Dr. med. F. Steinbrink (Münster)	MRT, Liquor und Neuropsychologische Untersuchungen bei HIV-infiz. Patienten
2011	PD Dr. Martin Bommer (Ulm)	Liquor-CXCL13 bei ZNS-Tumoren
2011	Dr. Sebastian Illes (Salzburg)	Cerebrospinal fluid of brain trauma patients inhibits in vitro neuronal network function via NMDA receptors.
2010	Dr. med. Joachim Blocher (Göttingen)	Aquaporin-4 in der Diagnostik bakterieller Infektionen
2009	Dr. Joanna Dietzel (Greifswald)	Nachweis von Beta-trace-Protein in Pleuraergüssen und Aszites: Konsequenz für die Diagnostik von Liquorfisteln.
2009	PD Dr. Manuel Maler (Erlangen)	Nachweis komplexer A $\beta$ -Peptidmuster in humanem Plasma
2008	Dr. Verena May (Greifswald)	Lymphozytenfunktion nach Schlaganfall
2008	Dr. Christian Jacobi (Heidelberg)	Rekrutierung regulatorischer T-Zellen in den Liquor bei Meningeosis blastomatosa und carcinomatosa
2007	PD Dr. Tobias Rupprecht (München)	Das Chemokin CXCL13 als Biomarker für die Neuroborreliose
2006	PD Dr. Sigurd Süßmuth (Ulm)	Liquorproteom bei atypischen Parkinsonsyndromen

# Jahrestagung der DGLN e.V.

## Hannover

## 8. und 9. Mai 2015



**Anmeldung und Empfang**  
Bettina Schubert und Ewa Missol-Kolka heißen die Gäste der Jahrestagung der DGLN 2015 in Hannover herzlich willkommen.





**Begrüßung und Einführung**  
 Ulrich Wurster, Hayrettin Tumani  
 und Martin Stangel (v.l.n.r.) führen  
 in Veranstaltung ein.

# Programm Jahrestagung

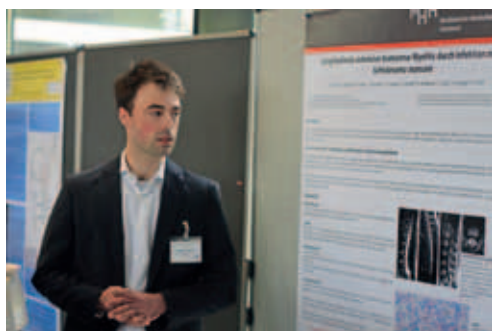
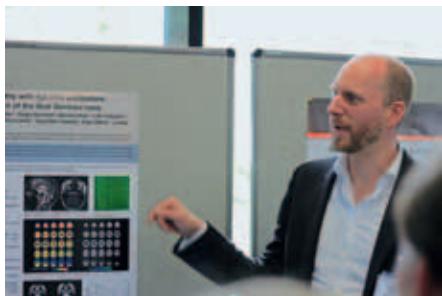
## Freitag 8. Mai 2015

- 214 11:00–11:15 **Begrüßung** (*Hayrettin Tumani, Martin Stangel, Ulrich Wurster*)
- 11:15–13:00 **Neue Methoden und Marker in der Liquordiagnostik**  
*Vorsitz: Jens Wiltfang, Hayrettin Tumani*
- 11:15 microRNA – Methoden der Detektion und Limitationen (*André Fischer, Göttingen*)
- 11:35 microRNA bei neurodegenerativen Erkrankungen (*Anja Schneider, Göttingen*)
- 11:55 microRNA bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen (*Aiden Haghikia, Bochum*)
- 12:15 Kapillar-IEF zur Bestimmung der Oligoklonalen Banden (*Markus Otto, Ulm*)
- 12:35 Antikörperbestimmung bei Autoimmunenzephalitiden:  
Methodenvergleich und Bedeutung von IgA/IgM (*Klaus-Peter Wandinger, Lübeck*)
- 13:00–14:00 **PAUSE**
- 14:00–15:00 **Poster-Präsentation**  
*Vorsitz: Manfred Uhr, Annette Spreer, Stefan Isenmann*
- 15:00–16:45 **Liquor bei autoimmun-entzündlichen Erkrankungen**  
*Vorsitz: Brigitte Wildemann, Martin Stangel*
- 15:00 Liquor FACS Analysen bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen (*Catharina Groß, Münster*)
- 15:20 Profiling von Immunzellen im Liquor mittels Chipzytometrie (*Sascha Alvermann, Hannover*)
- 15:40 Bedeutung der Liquor FACS Analyse bei ZNS Lymphomen (*Manfred Wick, München*)
- 16:00 Bedeutung von kappa-Leichtketten im Liquor bei MS (*Hayrettin Tumani, Ulm*)
- 16:20 CSF Oligoclonal IgM and lipidspecific IgM in MS (*Luisa Villar, Madrid*)
- 16:40–16:45 **Posterpreisverleihung**
- 16:45–17:00 **PAUSE**
- 17:00–18:00 **Mitgliederversammlung | Wahl des Vorstandes**  
Revisionskommission und Wahlleiter: *Thomas Zimmermann, Sabine Hausteil*
- 19:00–23:00 **Abendveranstaltung mit Live-Musik** (Hot Docs aus Göttingen)  
Gartensaal, Neues Rathaus, Trammplatz 2 (Selbstkostenbeitrag EUR 35,00/Person)

# Samstag 9. Mai 2015

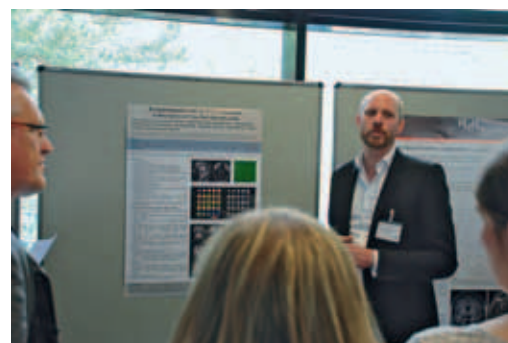
215

- 08:30–10:30**      **Geschichte, Gegenwart und Perspektiven der Liquordiagnostik**  
*Vorsitz: Ulrich Wurster, Hansotto Reiber*  
*Vorträge: Hansotto Reiber / Ernst Linke / Klaus Zimmermann*  
*Kurzbeiträge der Ehrenmitglieder*  
*Key note lecture „Past and Perspectives of CSF diagnostics“*  
*(Prof. Christian Sindic, Brüssel)*
- 10:30–11:00**      **PAUSE**
- 11:00–12:20**      **Liquor bei infektiös-entzündlichen Erkrankungen**  
*Vorsitz: Thomas Zimmermann, Manfred Wick*
- 11:00      **Klinisches Netzwerk Neuroborreliose:**
- 11:00      Diagnosesicherung Neuroborreliose – klinische und gesundheitspolitische Herausforderung (*Annette Spreer, Göttingen*)
- 11:15      Mikrobiologische Tests zur Diagnosesicherung – Empfehlungen und Praxis (*Volker Fingerle, Oberschleißheim*)
- 11:30      Cochrane-Analyse – Evidenzlage und Konsequenz für Praxis und Forschungsbedarf (*Rick Dersch und Sebastian Rauer, Freiburg*)
- 11:40      Diagnostik der PML (*Thomas Weber, Hamburg*)
- 12:00      Liquorveränderungen bei VZV Infektionen (*Thomas Skripuletz, Hannover*)
- 12:20–12:35**      **PAUSE**
- 12:35–13:35**      **Diagnostik bei Demenzen**  
*Vorsitz: Piotr Lewczuk, Axel Regeniter*
- 12:35      Bestimmung von Tau: Ein Methodenvergleich (*Markus Otto, Ulm*)
- 12:55      Bedeutung von Neurofilament im Serum und Liquor (*Jens Kuhle, Basel*)
- 13:15      Proteinfehlfaltungen – Implikationen für die Liquordiagnostik bei neurodegenerativen Erkrankungen (*Inga Zerr, Göttingen*)
- 13:35**              **Schlusswort und Imbiss**



#### Poster-Präsentation

Manfred Uhr (rote Krawatte) scharf Interessenten bei der diesjährigen Poster-Präsentation um sich.

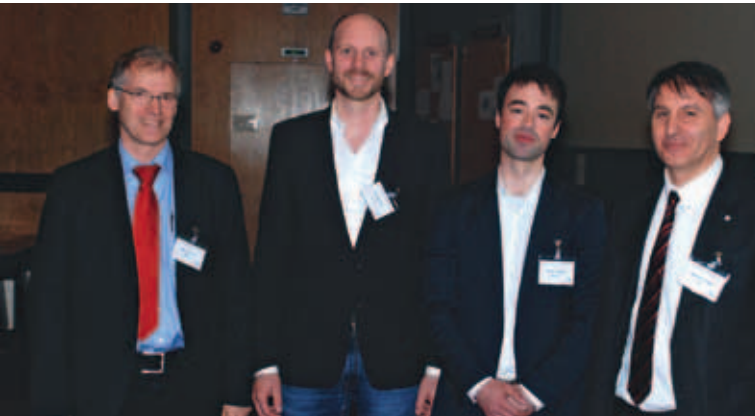






Ehrenmitglied  
Übergabe der Ehrenmitglieds-  
urkunde an Dr. Reinhard Lehmitz.

217



Die beiden Posterpreis-Gewinner  
Manfred Uhr (links) und Hayrettin  
Tumani umrahmen die Posterpreis-  
träger Jan Lewerenz und Stefan  
Gingele. Herzlichen Glückwunsch!





#### Vorstandswahl

Dr. Thomas Zimmermann leitet die Vorstandswahl und gratuliert dem frisch gewählten Vorstand: Hayrettin Tumani (1. Vorsitzender), Manfred Uhr (2. Vorsitzender), Brigitte Wildemann (Schriftführerin), Manfred Wick (Schatzmeister).



#### Austausch I

Hans Otto Reiber im Gespräch mit Kollegen während der Kaffeepause.



#### Austausch II

Corinna Trebst im Pausengespräch, dahinter mit blauer Tasche Karl Bechter.

### Austausch III

Stefan Isenmann, Markus Otto,  
Reinhard Dengler (rechts),  
Özlem Yildiz und Peter Lange  
(unten).



### Austausch IV

Andreas Gerritzen und Martin  
Stangel.



**Gute Laune**

Annette Spreer und Corinna Trebst.



**Abendveranstaltung I**

Im kulinarischen Teil wurde für das leibliche Wohl bestens gesorgt.







**Die Band**  
Prof. Dr. Borwin Bandelow  
mit seinen Hot Docs.

**Bester Stimmung**  
sind Martin Stangel, Peter Lange  
und Hayrettin Tumani.

221



**Herzlicher Dank**  
gilt dem Organisationsteam  
Frau Dr. Ewa Missol-Kolka und  
Prof. Dr. Martin Stangel.



**Abendveranstaltung II**  
Im musikalischen Teil heizten  
die Hot Docs aus Göttingen den  
Tänzern ordentlich ein.



# Ausgewählte Literatur zur Liquordiagnostik

**Stefan Isenmann,  
Wuppertal**

## 1. Liquorzytologie

**Bammer H**, Zur Tumorzell Diagnostik im Liquor cerebrospinalis. Dt Z Nervenheilk 1963/1964; 185:89-109.

**Bigner HS, Johnston WW**, Cytopathology of the Central Nervous System. Masson, New York, 1983

**Den Hartog Joger WA**, Color Atlas of CSF cytology. Lippincott, Philadelphia, 1980.

**Kölmel HW**, Zytologie des Liquor cerebrospinalis. Weinheim, Edition Medizin, VCH, 1986.

**Kluge H, Wiczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte OW**, Atlas der praktischen Liquorzytologie. Thieme, Stuttgart, 2005

**Kluge H, Wiczorek V, Linke E, Zimmermann K, Isenmann S, Witte OW**, Atlas of CSF Cytology Thieme, Stuttgart, 2006 (engl. Ausgabe)

**Kluge H, Isenmann S, Kühn HJ, Kluska MM, Wiczorek V, Witte OW**, Praktische Liquorzytologie/ CD-ROM. Ein interaktiver Trainingskurs für Neurologen und Labormediziner. Thieme Stuttgart, 2007

**Kluge H, Isenmann S, Kühn HJ, Kluska MM, Wiczorek V, Witte OW**, Practical CSF Cytology/ CD-ROM. An interactive training course for Neurologists, Neuropathologists, and Laboratory Physicians. Thieme, Stuttgart, 2008 (engl. Ausgabe)

**Oehmichen M**, Cerebrospinal fluid cytology. An Introduction and Atlas. Stuttgart, Thieme, 1976.

**Oehmichen M, Wiethölter H, Sayer H**, Zytologie des Liquor cerebrospinalis. Eine Diasammlung mit Begleittext. Recom

**Rehm O**, Atlas der Zerebrospinalflüssigkeit. G. Fischer, Jena, 1932

**Schmidt RM**, Atlas der Liquorzytologie. Leipzig, Barth, 1978.

**Wiczorek V**, Erfahrungen mit der Tumorzell Diagnostik im Liquor cerebrospinalis bei primären und metastatischen Hirngeschwülsten. Dt Z Nervenheilk 1964; 186:410-432

**Worofka B, Lassmann J, Bauer K, Kristoferitsch W**, Praktische Liquorzell Diagnostik. Springer, Wien, 1997

## 2. Liquorchemie

**Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al.**, Cerebrospinal fluid in the diagnosis of MS: a consensus report. J Neurol Neurosurg Psych 1994 57:897-902

**Deisenhammer F, Sellebjerg F, Teunissen CE, Tumani H**, Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology, Springer 2015.

**Felgenhauer K, Holzgraefe M, Prange HW**, CNS Barriers and Modern CSF Diagnostics: Centennial of Quincke's Lumbar Puncture VCH, Weinheim, 1993.

**Felgenhauer K, Beuche W (Hrsg.)**, Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Liquoranalytik und -zytologie, Diagnose- und Prozeßmarker. Stuttgart, Thieme, 1999.

**Kleine TO**: Neue Labormethoden für die Liquordiagnostik. Thieme, Stuttgart 1980.

**Petereit HP, Sindern E, Wick M (Hrsg.)**, Liquordiagnostik: Leitlinien und Methoden katalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie. Springer, 2007

**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

**Reiber H**, The hyperbolic function: A mathematical solution of the protein flux/CSF flow model for blood-CSF barrier functions. J Neurol Sci 1994 126:240-242

**Reiber H**, Liquordiagnostik. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 6. Aufl. Med Verl Ges, Marburg, 2005

**Reiber H, Sindic CJM, Thompson EJ**, Cerebrospinal fluid – Clinical Neurochemistry of Neurological Diseases. Heidelberg, Springer, 2006

**Thomas L (Hrsg.)**, Labor und Diagnose, 5. Aufl. Frankfurt TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998

**Thompson EJ (Hrsg.)**, The CSF proteins: A Biochemical Approach. 2. Aufl. Elsevier, Amsterdam, 2005

**Wildemann B, Oschmann, Reiber H**, Neurologische Labordiagnostik. Thieme, Stuttgart, 2006

**Wildemann B, Oschmann P, Reiber H**, Laboratory diagnosis in Neurology Thieme, Stuttgart, 2010  
**Zettl U, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.)**, Klinische Liquordiagnostik. de Gruyter; 2. A. 2005 (1. A. 1999)  
**Zettl UK, Tumani H**, Cerebrospinal fluid and multiple sclerosis. Blackwell Publishing, Oxford 2005.  
**Zimmermann K, Kühn HJ, Linke E**, Praktische Liquordiagnostik in Frage und Antwort. Eigenverlag, 2010

### 3. Ältere Arbeiten / Werke (vor 1990)

**Bradbury M**, The concept of a blood-brain barrier. J Wiley&Sons, Chichester, 1979  
**Davson H**, A comparative study of the aqueous humor and cerebrospinal fluid in the rabbit. J Physiol.1955; 129:111-133  
**Davson H**, The Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids. 1956  
**Davson H**, Physiology of the cerebrospinal fluid. Churchill, London, 1967  
**Davson H, Welch K, Segal MB**, Physiology and Pathophysiology of the Cerebrospinal fluid. Churchill Livingstone, London, 1987  
**Delank HW**, Das Eiweißbild des Liquor Cerebrospinalis und seine Klinische Bedeutung. Steinkopff, 1965  
**Delpech B, Lichtblau E**, Etude quantitative des immunoglobulins G et de l'albumin du liquid céphaloarachnoïdien. Clin Chim Acta 1972; 37:15  
**Demme H**, Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis. München, Lehmanns, 1935  
**Dommasch, Mertens**, Cerebrospinalflüssigkeit CSF – Liquor-Zytologie, Pathologie der Grenzflächen, Liquor-Chemie, Blut-Liquor-Schranke und Pharmakotherapie, Liquor-Zirkulationsstörung. Thieme, Stuttgart, 1980  
**Eskuchen K**, Die Lumbalpunktion. Technik der Lumbalpunktion. Allgemeine und spezielle Diagnostik des Liquor cerebrospinalis. Therapeutische Anwendung der Lumbalpunktion. Berlin/ Wien, Urban & Schwarzenberg, 1919  
**Felgenhauer K**, Vergleichende Disc-Elektrophorese Von Serum und Liquor Cerebrospinalis. Thieme, Stuttgart, 1971  
**Felgenhauer K**, Protein size and cerebrospinal fluid composition. Klin. Wochenschrift 1974; 52:1158-1164  
**Forster NA**, Liquor Hirnpunktion Röntgenologie. Springer, 1936  
**Greenwood J, Begley DJ, Segal MB**, New concepts of a blood-brain barrier. Plenum press NY London,1995

**Meyer HH**, Der Liquor. Untersuchung und Diagnostik. Berlin, Springer, 1949  
**Müller F, Moskophidis M, Prange HW**, Demonstration of locally synthesized immunoglobulin M antibodies to Treponema pallidum in the central nervous systems of patients with untreated neurosyphilis. J Neuroimmunol 1984/85; 7: 43–54  
**Pilz H**, Die Lipide des normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis. Springer, 1970  
**Plaut F, Rehm O, Schottmüller H**, Leitfaden zur Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit. G. Fischer, Jena, 1913  
**Prange H, Moskophidis M, Schipper HI, Müller F**, Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to Treponema pallidum in untreated and treated human neurosyphilis. J Neurol 1983; 230: 241–252  
**Reiber, H**, Pathobiochemische Prozesse bei entzündlichen, demyelinisierenden Erkrankungen des Zentralnervensystems und deren Nachweis in der Cerebrospinalflüssigkeit. Habilitationsschrift, Universität Göttingen, 1984.  
**Reichmann V**, Zur Physiologie und Pathologie des Liquor Cerebrospinalis. Habilitationsschrift, Universität Jena, 1911  
**Roeder F, Rehm O**, Die Cerebrospinalflüssigkeit. Berlin, Springer, 1942  
**Sayk J**, Ergebnisse neuer liquorcytologischer Untersuchungen mit dem Sedimentier-Kammervorfahren. Ärztl Wschr 1954  
**Sayk J**, Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Jena, Gustav Fischer, 1960.  
**Schipper HI**, Lokale IgG-Produktion im Liquor bei multipler Sklerose. Springer, 1989  
**Schmidt, R. M. (Hrsg.)**, Der Liquor cerebrospinalis. Untersuchungsmethoden und Diagnostik. VEB Volk und Gesundheit, Berlin 1968.  
**Schmidt, R.M. (Hrsg.)**, Der Liquor Cerebrospinalis – in 2 Bänden komplett – Untersuchungsmethoden und Diagnostik. Urban & Fischer, 2. A. 1987  
**Seitelberger F (Hrsg.)**, Symposium über den Liquor Cerebrospinalis. Wien, 1965. (= Wiener Zeitschrift für Nervenheilkunde; Supplementum 1). Springer, Wien, 1966  
**Schönenberg, H**, Der Liquor Cerebrospinalis im Kindesalter. Thieme, Stuttgart, 1960  
**Wood JH (ed)**, Neurobiology of Cerebrospinal fluid Vol 1 Plenum Press NY 1980  
**Wood JH (ed)**, Neurobiology of Cerebrospinal fluid Vol 2 Plenum Press NY 1983

