

Immunglobuline und Cerebrospinalflüssigkeit

E. Dayer, CONSILIA, Sion und J. Ghika, CRR-SUVA, Sion

Die Analyse der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) ist ein wichtiges Element bei der Diagnose einer Infektion oder einer Entzündung des Zentralnervensystems (ZNS). Bei einer Notfalluntersuchung ist die Zell-Zählung und -Differenzierung, die Gramfärbung, die Kultur, sowie die Bestimmung der Proteine, der Glukose und des Laktates notwendig.

Die gleichzeitige Bestimmung der Immunglobuline (Ig) und des Albumins (Alb) in der CSF und im Serum mit der Berechnung des jeweiligen Liquor/Serum-Quotienten Q_{Ig} und Q_{Alb} , ermöglicht innerhalb kurzer Zeit wertvolle Information über entzündliche Prozesse im ZNS zu erhalten. Sie sind unabdingbar für die Interpretation der CSF.

DEFINITIONEN

Der **entzündliche Prozess im ZNS** ist charakterisiert durch die Erhöhung der Zellzahl ($> 4/\mu L$) oder durch eine lokale, humorale Veränderung.

Die **Dysfunktion der Blut-Liquor-Schranke**, definiert durch die Erhöhung des Q_{Alb} , zeigt eine verminderte Erneuerung der CSF durch mechanische oder entzündliche Einwirkung, oder durch eine Blutung an. Die Unterscheidung der verschiedenen Ursachen basiert auf der Interpretation der Zellen in der CSF. Das biomechanische Model einer nicht linearen Beziehung zwischen der verminderten Zirkulation der CSF und des erhöhten Flusses der Serumproteine in die CSF ersetzt den Begriff des Schrankenbruchs.

Eine **intrathekale, humorale Immunreaktion** ist definiert durch einen $Q_{Ig} > Q_{Alb}$, eine intrathekale Ig-Synthese, oligoklonale Ig-Banden (Typ 2,3) oder durch eine spezifische Immunreaktion auf ein Pathogen.

Interpretation der Quotienten CSF/Serum im Diagramm nach Reiber.

Die Quotienten der Ig-Konzentrationen IgG (Q_{IgG}), IgA (Q_{IgA}), IgM (Q_{IgM}) werden berechnet und in einer Log-Log-Graphik in Beziehung zum Albumin-Quotienten in 5 Bereichen dargestellt (Abb. 1).

Die Referenzwerte für die Ig-Quotienten beruhen auf einem Kollektiv von 4300 Patienten. Das grosse Kollektiv ermöglicht Bereiche ($\pm 3 s$) zu definieren, welche die IgG Fraktion aus dem Serum (Bereich 2) oder diejenige aus der CSF umfassen (Bereich 3,4). Die intrathekale Synthese der IgG, IgA und IgM wird in % der jeweiligen Ig-Gesamtkonzentration angegeben.

Die Referenzwerte des Q_{Alb} sind altersabhängig und liegen im Bereich

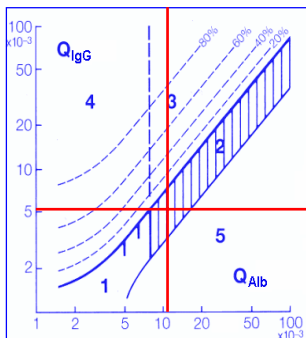


Abbildung 1:
Beispiel eines Diagramms der Liquor/Serum Quotienten Q_{Ig} und Q_{Alb} in der Graphik nach Reiber bei einer Dysfunktion der Blut-Liquor-Schranke. Die 5 Bereiche bedeuten:
1 Normalbereich,
2 Reine Schrankenfunktionsstörung ohne lokale Ig Synthese,
3 Schrankenfunktionsstörung mit zusätzlicher Ig Synthese im ZNS,
4 Reine Ig Synthese im ZNS ohne Schrankenfunktionsstörung,
5 Fehler bei der Probenentnahme oder bei der Analytik.

	Quotient		Lokale Synthese
	Referenzbereich	Resultate	
Q_{Alb}^1	0.0 - 8.0 $\times 10^{-3}$	11.0 $\times 10^{-3}$ *	
Q_{IgA}	< 6.1 $\times 10^{-3}$	3.0 $\times 10^{-3}$	-- %
Q_{IgG}^1	< 8.8 $\times 10^{-3}$	5.5 $\times 10^{-3}$	-- %
Q_{IgM}	< 3.3 $\times 10^{-3}$	1.2 $\times 10^{-3}$	-- %
IgG Index (Q_{IgG}/Q_{Alb})	0.2 - 0.6	0.49	

¹ Die Lage des Schnittpunktes zwischen dem Q_{Alb} und Q_{IgG} im Diagramm nach Reiber erlaubt die Unterscheidung einer intrathekalen Synthese von einer Schrankenfunktionsstörung.

1 der Graphik. Die Erhöhung des Q_{Alb} deutet auf eine Schrankenstörung hin.

Die Zusammenstellung des Befundes erfordert ein Rechenprogramm welches die altersabhängigen üblichen Werte berücksichtigt. Zudem wird die Kompetenz des Labors mit einer permanenten externen Qualitätskontrolle überprüft. Die Kommentare im Befund sind kodiert und geben eine Zusammenfassung der klinischen Beurteilung.

Oligoklone in der intrathekalen humoralen Immunreaktion

Die gleichzeitige isoelektrische Fokussierung der IgG in der CSF und im Serum erlaubt die Feststellung ob eine Klonierung der Ig auf die CSF beschränkt ist. In Übereinstimmung mit einem internationalen Konsensus sind 5 typische Indexbereiche definiert (siehe Tabelle).

Für die Diagnose einer Multiplen Sklerose ist die Beurteilung der Indexbereiche 2 und 3 von grösster Bedeutung.

Typ	Interpretation der Migration der Liquor-IgG
1	Normaler Befund (kein oligoklonale IgG)
2	Oligoklonale Banden im Liquor
3	Oligoklonale Banden im Liquor, zusätzlich identische Banden in Liquor und Serum
4	Identische oligoklonale Banden in Liquor und Serum
5	Monoklonale Banden in Liquor und Serum

KLINISCHE ANWENDUNGEN

Akute Entzündungen des ZNS

Eine Dysfunktion der Blut-Liquor-Schranke oder eine Immunreaktion in 2-3 Immunglobulin-Klassen deutet auf eine akute oder opportunistische Infektion hin. Zusätzlich zur Bestimmung der Zellen und der Mikroorganismen, erlaubt die Analyse spezifischer Antikörper gegen Pathogene, eine lokale Infektion durch Mikroorganismen festzustellen, wobei die intrathekale Synthese der hauptsächlichsten Antikörper einen spezifischen IgG-index $> 1,5$ erreicht (z.B.: *Toxoplasma*, *CMV*, *HSV*, *Borrelia*...).

Chronische Entzündungen des ZNS

Die Multiple Sklerose ist meistens von einer intrathekalen IgG Synthese mit oligoklonalen Banden begleitet. Eine der Eigenschaften der Immunreaktion der CSF ist das Fehlen der « class-switch » wie beispielsweise bei der Neuroborreliose vorkommt. Die zeitliche Verschiebung der Immunantwort im Serum von der Stimulation des Typs IgM zur Stimulation der IgG ist üblich, bei einer Neuroborreliose hingegen bleiben die IgM in der CSF während Monaten bestehen, manchmal mit klonaler Restriktion.

MATERIAL UND PREISE

7,5 mL Blut oder Serum (Monovette® braun) und 2-5 mL CSF (rotes Röhrchen).
Quotient IgG, Albumin (CSF/Serum): 8323.03, 8323.04, je CHF 55.00.

Immunglobuline, oligoklonale Banden (CSF/Serum): 8324.00, CHF 100.00.
Index IgG/Alb: 8323.05, CHF 110.00

REFERENZEN

- Reiber H et al. Reporting cerebrospinal fluid data: Knowledge-based and interpretation software. Clin Chem Lab Med 2001;39:324-332.
- Reiber H et al. Cerebrospinal fluid physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. Multiplesclerosis 1998; 4:99-107.
- McLean BN, et al. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectrofocusing and IgG Log-Index. A comparison and diagnostic applications. Brain 1990;113:11269-92.

ANSPRECHPARTNER

Dr. Eric Dayer, Chefarzt

E-mail : eric.dayer@consilia-sa.ch

ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG
Tel.: 0848 603 603