

Algoritmus vyšetření likvoru v návaznosti na doporučení Sekce neuroimunologie a likvoro- logie České neurologické společnosti JEP

The Algorithm of CSF Examination according
to the Recommendation of the Committee of CSF
and Neuroimmunology of the Czech Neurological Society

Souhrn

Je podán přehled o dostupných vyšetřeních likvoru jak v rámci rutinní laboratorní praxe, tak specializovaných laboratorních parametrů. Portfolio metodik je rozděleno do dvou skupin, dle doporučení výboru Sekce neuroimunologie a likvoro-
logie České neurologické společnosti ČLS JEP, které vychází zejména z guidelines EFNS. Základní panel je určen pro likvoro-
logická pracoviště tzv. I. typu, specializovaná vyšetření by mělo zajistit supekonziliární pracoviště II. typu. Jsou prezentována i stručná indikační kritéria a preanalytické požadavky pro jednotlivé metodiky.

Abstract

An overview of available assays of cerebrospinal fluid is presented, including those used in routine laboratory practice as well as specialized laboratory parameters. The portfolio of techniques is divided into two subgroups as per the Neuroimmunology and CSF Section of the Czech Neurological Society guidelines. These recommendations are based primarily on the guidelines issued by EFNS. The basic panel is intended for the type I CSF laboratories, the complete specialized assessment should be provided by type II super-consultation laboratories. Brief indication criteria and pre-analytical requirements for the individual methods are also presented.

O. Sobek^{1,2}, P. Adam¹⁻³,
M. Koudelková¹, P. Štourač⁴,
J. Mareš⁵

¹ Laboratoř pro likvoro-
logii a neuro-
imunologii (Akreditovaná laboratoř
ČIA dle ČSN EN ISO 15189, Expertní
pracoviště SEKK pro ČR a SR)

² Neurologická klinika 3. LF UK
a FN Královské Vinohrady, Praha

³ Neurologické odd. ÚVN v Praze

⁴ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

⁵ Neurologická klinika LF UP
a FN Olomouc



doc. MUDr. Pavel Adam, CSc.
prim. MUDr. Ondřej Sobek, CSc.
Laboratoř pro likvoro-
logii
a neuroimunologii

Topelex s.r.o.

Areál ÚVN – pavilon F1

U Vojenské nemocnice 1200

162 00 Praha 6

e-mail: pavel.adam@likvor.cz,

ondrej.sobek@likvor.cz

Přijato k recenzi: 21. 10. 2011

Přijato do tisku: 20. 1. 2012

Klíčová slova

likvor – cytologie – proteinogram – imu-
noglobuliny – izoelektrická fokuzace –
protilátky – cytokiny – PCR

Key words

cerebrospinal fluid – cytology – proteino-
gram – immunoglobulins – isoelectric
focusing – antibodies – cytokines – PCR

Úvod

Z praktických důvodů je vhodné rozdělit vyšetření likvoru na základní, akutní parametry (tj. zejména počet elementů, stanovení celkové bílkoviny, glukózy a laktátu), dostupné i v rámci provozu standardního laboratorního komplementu zdravotnického zařízení s akutní lůžkovou péčí, nezávisle na specializované likvorologické laboratoři.

Další rozšířená vyšetření speciální likvorologie spadají do kompetence samostatné likvorologické laboratoře s odpovídajícím přístrojovým a personálním vybavením. Likvorologická pracoviště jsou pak dle doporučení výboru Sekce neuroimunologie a likvorologie (SNIL) při České neurologické společnosti ČLS JEP rozlišena do dvou typů: I. typ likvorologické laboratoře má zajišťovat základní doporučené metodiky v souladu s evropskými guidelines (EFNS 2006–2010) [1–5]. Samostatná likvorologická superkonziliární laboratoř (tj. II. typu) pak zahrnuje kompletní dostupné spektrum metodik.

Přehled laboratorních vyšetření mozkomíšního moku doporučených pro likvorologické pracoviště I. typu

Mandatorní portfolio vyšetření

Základní biochemické parametry [1,2,6,7,8]

- celková bílkovina (CB)
- glukóza, kvocient CSF/sérum
- laktát
- spektrofotometrie

Likvorová cytologie [6,9,10]

- celkový počet elementů
- cytologický preparát v základním barvení MGG (May-Grünwald, Giemsa), Gram

Likvorový proteinogram a imunologické parametry likvoru [2,6,7,11–15]

Stanovení nutné paralelně v likvoru a séru pro výpočty intratékální syntézy!

Albumin

- koncentrace v likvoru a séru + výpočet kvocientu albuminu (QAlb)

Imunoglobuliny:

- koncentrace v likvoru a séru, intratékální produkce (výpočet dle Reibera) [16].
- izoelektrická fokuzace (IEF) – základní ve třídě IgG

Fakultativní portfolio vyšetření

Výpočet koeficientu energetické bilance (KEB) [17].

Zánětlivé markery: proteiny akutní fáze (PAF): transferin (TRF) [18,19].

Likvoreja [20]

β -trace protein (BTP): starší elektroforetické metody detekce desialotransferinu (= β -2-transferinu) jsou vzhledem k technické, časové a interpretační náročnosti považovány za překonané, nicméně jejich výpovědní hodnota je srovnatelná s vyšetřením β -trace proteinu.

Specifické protilátky [3,16,21]

VŽDY je nutné stanovit koncentraci paralelně v likvoru a séru a vypočítat protilátkový index (Antibody Index, AI) metodiky – ELISA + konfirmace Western blot (WB).

Popř. další speciální vyšetření podle specifického zaměření laboratoře.

Přehled laboratorních vyšetření mozkomíšního moku pro likvorologické superkonziliární pracoviště II. typu

Základní biochemické parametry [1,2,6,7,8]

- celková bílkovina (CB)
- glukóza, kvocient CSF/sérum
- laktát
- výpočet KEB [17]
- spektrofotometrie [42]

Likvorová cytologie [6,9,10]

- celkový počet elementů
- cytologický preparát v základním barvení MGG (May-Grünwald, Giemsa), Gram
- speciální barvicí metodiky (PAP, ORO, PAS, BM...)

Likvorový proteinogram a imunologické parametry likvoru [2,6,7,11–15]

Albumin:

- výpočet kvocientu albuminu (Q Alb)

Imunoglobuliny:

- koncentrace v likvoru a séru, intratékální produkce (výpočet dle Reibera) [16]
- izoelektrická fokuzace (IEF) – základní ve třídě IgG, další třídy: IgA, IgM, volné lehké řetězce kappa a lambda [22,37–41]

Zánětlivé markery:

- proteiny akutní fáze (PAF): transferin (TRF), prealbumin (= transthyretin),

α -1-kyselý glykoprotein (= orosomukoid, AAG), C reaktivní protein (CRP), C3 a C4 složka komplementu, β -2-mikroglobulin [23]

Cytokiny (IL1, IL6, IL8, IL 10) [13,15,24,43–46]

Strukturální proteiny CNS: např. NSE, S-100B, tau, 14-3-3 [25]:

- fakultativně tzv. **likvorový triplet** (tau, P-tau, AB) – v ČR však dosud neproplácí zdravotní pojišťovny [26]
- markery destrukce CNS: Apo A-I, Apo B [6]

Neuronální, resp. onkoneurální autoprotilátky [27–32,47–50]:

- stanovení standardně v séru, u markerů s výraznou intratékální syntézou, jako např. anti-NMDAR, rovněž v likvoru
- anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-amphihysin, Ma2/Ta
- anti-NMDAR, popř. anti-VGKC aj. (např. anti-LGI1, anti-AMPA, anti-GAD atd.) protilátky u autoimunitních encefalitid

IgG protilátky proti akvaporinu 4 (NMO-IgG) antigangliosidové protilátky (anti-GAG)

β -trace protein (BTP) = (prostaglandin-D-syntáza) [20]:

- průkaz likvorey
- starší elektroforetické metody detekce desialotransferinu (= β -2-transferinu) jsou vzhledem k technické, časové a interpretační náročnosti považovány za překonané, nicméně jejich výpovědní hodnota je srovnatelná s vyšetřením β -trace proteinu

Specifické protilátky v likvoru a séru, AI, konfirmace Western blot [3,33]:

- borelie
- treponemy
- MEK
- toxoplazma
- herpetický panel – včetně MRZH reakce jako imunologického parametru

PCR – přímý průkaz neurotropních agens v likvoru [3,34–36]:

- HSV 1, 2, VZV, EBV, CMV
- borelie
- JCV

Lze fakultativně zahrnout enteroviry, mykobakteria a další neurotropní agens s problematickým nepřímým průkazem pomocí protilátek, popř. další speciální vyšetření podle specifického zaměření laboratoře.

Přehled laboratorních vyšetření mozkomíšního moku doporučených EFNS jako potenciálně využitelné v klinické praxi [1,2]

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)

Zvýšená hladina u leptomeningeálních metastáz solidních, nikoliv hematogenních tumorů. Koreluje se stupněm malignity gliomů a zvýšená hladina je negativním prognostickým markerem

Neurofilamenta (Nf)

Biomarker neuronální destrukce a axonální degenerace

Hypocretin-1 (orexin-1)

Biomarker narkolepsie

Bazický myelinový protein (MBP)

Nespecifický marker demyelinizace, potenciálně využitelný jako prognostický marker u RS

Doporučený algoritmus likvorologického vyšetření

Zánětlivá onemocnění nervového systému

a) neuroinfekce:

- serózní
- hnisavé

b) onemocnění autoimunitní:

- CNS: RS, akutní demyelinizační encefalomyelitida (ADEM), brain lupus
- PNS: polyradikuloneuritidy (AIDP/CIDP a varianty)
- vaskulitidy – primární angiitida CNS (PACNS)

Indikovaná vyšetření likvoru a séra

- základní biochemie: posouzení oxidačního vzplanutí granulocytů
- kvantitativní a kvalitativní cytologie: základní rozlišení serózního a purulentního zánětu, identifikace bakterií, mykotických agens, prvoků (nativní likvor, nutno zpracovat do 3 hod od odběru!)
- proteinogram: imunoglobuliny (celkové stanovení nutné i k výpočtu intratékální syntézy specifických protilátek)

- zánětlivé markery (vč. cytokinů) – aktivity zánětu
- markery destrukce CNS – zánětlivé postižení parenchymu CNS (encefalitida, myelitida)
- IEF-IgG, fakultativně IgM, IgA, FLC kappa, lambda – intratékální syntéza u chronického zánětu jak autoimunitního (RS), tak chronické neuroinfekce
- specifické protilátky: u RS, AIDP/CIDP v rámci dif. dg. vč. boreliových protilátek, MZRH reakce, autoprotilátky – anti-gangliosidové, onkoneurální
- protilátky proti AQP 4 (NMO-IgG)
- PCR: zejména virové neuroinfekce nebo agens s obtížným nepřímým průkazem

Nádorové postižení CNS

- a) leukemická/karcinomatózní meningeální infiltrace
- b) paraneoplastické neurologické syndromy

Indikovaná vyšetření likvoru a séra

- kvantitativní a kvalitativní cytologie: identifikace nádorových elementů (nativní likvor, nutno zpracovat do 3 hod od odběru!)
- proteinogram: imunoglobuliny (paraneoplastická imunitní reakce)
- zánětlivé markery vč. cytokinů (paraneoplastická imunitní reakce)
- markery destrukce (postižení parenchymu CNS)
- nádorové markery (orosomukoid, β -2-mikroglobulin...)
- IEF intratékální syntéza (paraneoplastická imunitní reakce)
- onkoneurální protilátky (stanovení standardně v séru, u markerů s výraznou intratékální syntézou, jako např. anti-NMDAR, rovněž v likvoru)

Cévní mozkové příhody – SAK

Indikovaná vyšetření likvoru a séra:

V rámci diferenciální diagnostiky mezi SAK a meningitidou, monitorování likvorových drenáží po SAK:

- základní biochemie: spektrofotometrie (hemoglobin, bilirubin – likvor nutno centrifugovat ihned po odběru)
- kvantitativní a kvalitativní cytologie: základní rozlišení krvácení a zánětu (meningitidy) (nativní likvor, nutno zpracovat do 3 hod od odběru!)
- proteinogram: imunoglobuliny
- zánětlivé markery
- event. specifické protilátky, PCR při záporném nálezu k identifikaci původce

Neurodegenerativní choroby – diferenciální diagnostika demencí

- a) biomarkery Alzheimerovy demence
- b) CJD
- c) chronický zánět CNS
- d) paraneoplastický neurologický syndrom

Indikovaná vyšetření likvoru a séra

- kvantitativní a kvalitativní cytologie: vyloučení nádorové infiltrace CNS (nativní likvor, nutno zpracovat do 3 hod od odběru!)
- proteinogram: strukturální proteiny – likvorový triplet (tau, P-tau, AB)
- imunoglobuliny: vyloučení chronického zánětu CNS
- zánětlivé markery vč. cytokinů: vyloučení chronického zánětu CNS
- IEF: vyloučení chronického zánětu CNS (intratékální syntéza)
- specifické protilátky, zejména boreliové protilátky, neurolyues
- onkoneurální protilátky (v séru, u indikovaných markerů s intratékální syntézou rovněž v likvoru): případný paraneoplastický syndrom jako příčina demence

Likvorena

Indikovaná vyšetření likvoru a séra

- β -trace protein (BTP – se stanovením kvocientu BTP likvor/sérum)

Závěr

Vyšetření likvoru (mozkomíšního moku) má nezastupitelný význam v diagnostice řady poruch centrálního, ale i periferního nervového systému, od zánětů, infekčních i autoimunitních, přes subarachnoidální krvácení po nádorové infiltrace CNS a neurodegenerativní choroby.

Portfolio dostupných vyšetření likvoru je v současné době již velmi rozsáhlé, v tomto kontextu není možné ani smysluplné požadovat kompletní likvorologickou diagnostiku ve všech typech laboratoří.

Na druhou stranu laboratoř označená jako likvorologická by měla splňovat jistý standard vyšetření. Proto z praktických důvodů výbor SNIL (Sekce pro neuroimunologii a likvorologii ČNS JEP) doporučil rozdělit vyšetření mozkomíšního moku na základní spektrum likvorologických parametrů, dle evropských guidelines (EFNS 2006–2010) pro likvorologická pracoviště I. typu, a dále pak na parametry speciální, spadající do kompetence samostatné superkonziliární likvorologické laboratoře

II. typu jmenované SNIL, s odpovídajícím přístrojovým a personálním vybavením. Požadavkem na specializovanou likvorologickou laboratoř pak ale nemůže být pouze vysoce specializovaná laboratorní diagnostika a fundovaná interpretace nálezů, ale nezbytně i dostupnost těchto služeb v co nejkratším čase a pro co nejširší spektrum klinických pracovišť.

Použité zkratky

anti-GAG	anti-gangliosidové protilátky
AB	β-amyloid
AIDP/CIDP	akutní/chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie
anti-AMPA	protilátky proti AMPA glutamátovým receptorům
BM	cytologické barvení berlínskou modří na železo
CNS/PNS	centrální/periferní nervový systém
CSF	likvor (CerebroSpinal Fluid)
CMV	cytomegalovirus
CJD	Creutzfeldtova-Jakobova nemoc
EFNS	Evropská federace neurologických společností
EBV	virus Epstein-Barrové
ELISA	imunoenzymatická reakce – enzymová imunoassay (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay)
HSV	herpes simplex virus
GAD	dekarboxyláza kyseliny gama-aminomáselné
IL	interleukin
JCV	JC virus
LGI1	leucine-rich glioma inactivated protein 1
MEK	virová klíčová meningoencefalitida
MRZH	protilátky proti virům spalniček, zarděnek, zosteru a herpes simplex neuromyelitis optica
NMO	protilátky proti akvaporinu 4
NMO-IgG	protilátky proti glutamátovým NMDA receptorům
NSE	neuron specifická enoláza
OCB	oligoklonální proužky imunoglobulinů
ORO	cytologické barvení na lipidy oil red O
PACNS	primární angiotida CNS
PAP	cytologické barvení dle Papanicolaoua
PAS	cytologické barvení periodic acid + + Schiffs reagent na mukopolysacharidy
PCR	polymerázová řetězová reakce
RS	roztřoušená skleróza
SAK	subarachnoideální krvácení
anti-VGKC	protilátky proti napěťově řízeným kaliovým kanálům
VZV	varicella zoster virus
WB	Western Blot

Ostatní zkratky vysvětleny v textu.

Literatura

- Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13(9): 913–922.
- Deisenhammer F, Egg R, Giovannoni G, Hemmer B, Petzold A, Sellebjerg F et al. EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations. *Eur J Neurol* 2009; 16(6): 760–770.
- Mygland A, Ljøstada U, Fingerled V, Rupperecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the dia-

gnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17(1): 8–16.

- Sobek O, Adam P, Svatonova J. Letter to the Editor – Comments on published article by F. Deisenhammer et al. *Eur J Neurol* 2007; 14(6): e14.
- Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, Bernardi G, Adam P, Monteiro de Almeida S et al. Quality assurance for cerebrospinal fluid analysis: international consensus by an internet-based group discussion. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(3): 331–337.
- Adam P, Tábořský L, Sobek O, Hildebrand T, Kelbich P, Průcha M, Hyánek J. *Cerebrospinal Fluid*. *Adv Clin Chem* 2001; 36: 1–62.
- Felgenhauer K. Laboratory diagnosis of neurological diseases. In: Thomas L (ed). *Clinical Laboratory Diagnostics. A Monograph*. Frankfurt/Main: TH-Books 1998: 1317–1327.
- Lamers KJ, Wevers RA. *Cerebrospinal Fluid Diagnostics. Biochemical and Clinical Aspects*. *Klin Biochem Metab* 1995; 24(2): 63–75.
- Adam P, Taborsky L, Prucha M, Sobek O, Kratochvíla J, Zeman D. *Cerebrospinal Fluid Cytology. A Monograph*. Praha: Medica News Publishers 2000.
- Zeman D, Adam P, Kalistová H, Sobek O, Anděl J, Anděl M. *Cerebrospinal fluid cytological findings in multiple sclerosis. A comparison between patient subgroups*. *Acta Cytol* 2001; 45(1): 51–59.
- Adam P, Tábořský L, Sobek O, Kelbich P, Průcha M. *Proteinologie mozkomíšního moku*. Praha: Medica News Publishers 2002.
- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62(6): 865–870.
- Hořejší V, Bartůňková J. *Základy imunologie*. Praha: Triton 2005.
- Sobek O, Adam P. Letter to the editors: On S. Seyfert, V. Kunzmann, N. Schwertfeger, H. C. Koch, A. Faulstich: Determinants of lumbar CSF protein concentration. *J Neurol* 2003; 250(3): 371–372.
- Krejsek J, Kopecký O. *Klinická imunologie*. Hradec Králové: Nucleus 2004.
- Reiber H. The hyperbolic function: a mathematical solution of the protein flux/CSF flow model for blood-CSF barrier function. *J Neurol Sci* 1994; 126: 243–245.
- Kelbich P, Koudelková M, Machová H, Tomašková M, Vachata P, Kotalíková P et al. Význam urgentního vyšetření CSF pro včasnou diagnostiku neuroinfekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2007; 13(1): 9–20.
- Maier B, Laurer HL, Rose S, Buurman WA, Marzi I. Physiological Levels of pro- and anti-inflammatory mediators in cerebrospinal fluid and plasma: A normative Study. *J Neurotrauma* 2005; 22(7): 822–835.
- Zeman D, Adam P, Kalistová H, Sobek O, Kelbich P, Anděl J et al. Transferrin in patients with multiple sclerosis: a comparison among various subgroups of multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 101(2): 89–94.
- Kleine TO, Damm T, Althaus H. Quantification of beta-trace protein and detection of transferrin isoforms in mixtures of cerebrospinal fluid and blood serum as models of rhinorrhea and otorrhea diagnosis. *J Anal Chem* 2000; 366(4): 382–386.
- Bednářova J, Stourac P, Adam P. The diagnostic relevance of immunological variables in neuroborreliosis and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112(2): 97–102.
- Zeman D, Vaníčková Z, Benáková H, Havrdová E. Volné lehké řetězce typu kappa v likvoru a séru. *Klin Biochem Metab* 2002; 10(2): 98–102.

- Adam P, Sobek O, Tábořský L, Hildebrand T, Tutterová O, Záček P. CSF and serum orosomucoid (alpha-1-acid glycoprotein) in patients with multiple sclerosis: a comparison among particular subgroups of MS patients. *Clin Chim Acta* 2003; 334(1–2): 107–110.
- Stoeck K, Bodemer M, Zerr I. Pro- and anti-inflammatory cytokines in the CSF of patients with Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neuroimmunol* 2006; 172(1–2): 175–181.
- Aksamit AJ jr, Preissner CM, Homburger HA. Quantitation of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology* 2001; 57(4): 728–730.
- Schoonenboom NS, Pijnenburg YA, Mulder C, Rosso SM, Van Elk EJ, Van Kamp GJ et al. Amyloid beta(1–42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 62(9): 1580–1584.
- Štourač P. Antineuronální autoprotilátky vůči antigenům centrálního nervového systému detekované metodou Western blot a imunofluorescencí u pacientů s myasthenia gravis a Lambertovým-Eatonovým myastenickým syndromem. *Klin Biochem Metab* 1998; 6(4): 207–209.
- Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Lancet Neurol* 2004; 1(5): 294–305.
- Graber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 22.
- Prüss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010; 75(19): 1735–1739.
- Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: mini-review. *J Neuroimmunol* 2010; 223(1–2): 5–12.
- Štourač P, Bednářová J. Intratekální, antivirová a oligoklonální IgG syntéza u sclerosis multiplex a její význam v diferenciální diagnostice neurologických onemocnění. *Klin Biochem Metab* 2000; 8(29): 204–208.
- Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991; 337(8735): 189–192.
- Roine I, Saukkoriipi A, Leinonen M, Peltola H. Microbial genome count in cerebrospinal fluid compared with clinical characteristics in pneumococcal and Haemophilus influenzae type b meningitis in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63(1): 16–23.
- Tavakoli NP, Wang H, Nattanmai S, Dupuis M, Fusco H, Hull R. Detection and typing of enteroviruses from CSF specimens from patients diagnosed with meningitis/encephalitis. *J Clin Virol* 2008; 43(2): 207–211.
- Doležil D, Štourač P, Hromada J. Paraneoplastické syndromy postihující centrální a periferní nervový systém. *Trendy v medicíně* 2000; 2: 57–61.
- Sindic CJ, Laterre E. Oligoclonal free kappa and lambda bands in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. An immunofluorescence-mediated capillary blot study. *J Neuroimmunol* 1991; 33(1): 63–72.
- Sindic CJ, Monteyne P, Laterre EC. Occurrence of oligoclonal IgM bands in the cerebrospinal fluid of neurological patients: an immunofluorescence-mediated capillary blot study. *J Neurol Sci* 1994; 124(2): 215–219.

39. Rijcken CA, Thompson EJ, Teelken AW. An improved, ultrasensitive method for the detection of IgM oligoclonal bands in cerebrospinal fluid. *J Immunol Methods* 1997, 203(2): 167–169.
40. Villar LM, González-Porqué P, Masjuán J, Alvarez-Cermeno JC, Bootello A, Keir G. A sensitive and reproducible method for the detection of oligoclonal IgM bands. *J Immunol Methods* 2001, 258(1–2): 151–155.
41. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003, 53(2): 222–226.
42. Cruickshank A, Auld P, Beetham R, Burrows G, Egner W, Holbrook I et al. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem* 2008, 45(3): 238–244.
43. Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 2003, 61(3): 287–297.
44. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Cytokines in multiple sclerosis: from bench to bedside. *Pharmacol Ther* 2005, 106(2): 163–177.
45. Møllergård J, Edström M, Vrethem M, Ernerudh J, Dahle C. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: marked decline of chemokines and cytokines in cerebrospinal fluid. *Mult Scler* 2010, 16(2): 208–217.
46. Pinto VL, Rebelo MC, Gomes RN, deAssis EF, Castro-Faria-Neto HC, Bóla MN. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. *Braz J Infect Dis* 2011, 15(2): 156–158.
47. Titulaer MJ, Sofiotti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2011; 18(1): 19.
48. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10(1): 63–74.
49. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011; 77(2): 179–189.
50. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Batailler L, Balice-Gordon R et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9(8): 776–785.

Slovenská lekárska spoločnosť, Slovenská neurologická spoločnosť, Sekcia detskej neurológie SNeS,
Česká společnost dětské neurologie ČLS JEP, Klinika detskej neurológie LF UK v Bratislave,
Detská fakultná nemocnica s poliklinikou v Bratislave, Lekárska fakulta UK v Bratislave, Združenie pre pomoc deťom s epilepsiou

Vás pozývajú na

46. SLOVENSKO-ČESKÉ DNI DETSKEJ NEUROLÓGIE

XXII. BRATISLAVSKÉ POSTGRADUÁLNE DNI DETSKEJ NEUROLÓGIE

pri príležitosti 50 rokov činnosti Detského neurologického oddelenia
a 10 rokov Kliniky detskej neurológie LFUK a DFNSP v Bratislave

17. – 19. máj 2012, City Hotel Bratislava, Bratislava

Hlavné témy

Epilepsia

Leukodystrofie a metabolické ochorenia CNS

Demyelinizujúce ochorenia CNS

Varia

Viac informácií a prihlášku na podujatie nájdete na www.solen.sk,
sekcia Kongresy a semináre – emailová prihláška.

