

BEYİN OMURİLİK SIVISI ANALİZ KILAVUZU

TÜRK BİYOKİMYA DERNEĞİ

Editörler

Burak ARSLAN

Aylin SEPİCİ DİNÇEL



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

Türk Biyokimya Derneği Vücut Sıvıları Analizi Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

ISBN

978-625-8399-16-5

Kitap Adı

Beyin Omurilik Sıvısı Analiz Kılavuzu

Editörler

Burak ARSLAN

ORCID iD: 0000-0001-7229-3226

Aylin SEPİCİ DİNÇEL

ORCID iD: 0000-0001-5847-0556

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

Sayfa Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

47518

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED008000

DOI

10.37609/akya.1162

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Beyin omurilik sıvısı analizi, klinik laboratuvarlar ve araştırma temelli alanlarda; hastalık tanısı, ayırıcı tanı, prognoz ve tedaviye cevabı göstermede kullanılan özellikle santral sinir sistemi (SSS) ile ilgilenen branşlarda çok önemli bir yere sahiptir. Santral Sinir Sistemi ile çok yakın komşuluğu sebebi ile manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik tetkiklerle birlikte SSS'ni ilgilendiren hastalıkların tanısı ve yönetimi için en önemli araçlardandır. Eldesindeki zorluk ve lomber ponksiyon işleminin tekrarlanması kısıtlılığı başta preanalitik aşama olmak üzere total test sürecinin diğer aşamalarının da dikkatli bir şekilde kontrol edilmesini gerektirir. Bu kılavuz ile okuyuculara, uluslararası kabul görmüş kılavuz ve konsesus raporlarından yararlanılarak oluşturulmuş güncel bilgilerle tıbbi laboratuvar ve araştırmaları için okunulabilir, temel bilgileri içeren, gelecek araştırmaları için yol gösterilebileceği düşünülen ulaşılabilir bir kaynak hazırlanmıştır. Güncel bilgilerin literatüre girmesi ile birlikte ilk versiyon olan bu kaynak geliştirilecek ve güncellenmiş hali ile okuyuculara tekrar sunulacaktır. Çalışmalarınızda faydalı olabilmesi dileklerimizle..

*Türk Biyokimya Derneği
Vücut Sıvıları Analizi
Çalışma Grubu*

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. BOS Biyokimyası	1
2.1. Anatomi ve Genel Bakış.....	1
3. BOS ve Önemi	5
3.1. BOS'un toplanması ve işlenmesi için neden standardize protokoller gereklidir? ..5	
3.1.1. BOS Toplama Protokolü – Lomber Ponksiyon (LP).....	5
3.1.1.1. Ekipmanlar.....	6
3.1.1.2. İğne Seçimi.....	6
3.1.1.3. Hasta pozisyonu (Lateral rekümbent pozisyon veya oturarak).....	6
3.1.1.4. BOS basıncı ölçümü.....	6
3.1.1.5. Komplikasyonları	7
3.1.1.6. Travmatik BOS örnekleri	7
3.1.1.7. Numune alınışı	7
3.2. Numune toplama öncesi öneriler	8
3.3. BOS ile aynı zamanda kan alınması	8
4. Rutin BOS Analizi	8
4.1. Fiziksel değerlendirme	9
4.2. Hücre Sayımı ve pH	10
4.3. Glukoz	11
4.4 Laktat	13
4.5 BOS Total Protein	14
4.6 Albümin	15
4.7. BOS ve İmmünglobulinler.....	17
5. BOS temelli biyobelirteçlerin başlıca örnekleri	19
6. BOS biyobelirteçlerinin kullanım kısıtlılıkları	19
7. BOS örnekleri için preanalitik süreçler ve biyobanka prosedürü	20
7.1. Biyobankada saklanacak BOS örnekleri için prosedür ve malzemeler	21
7.2. Biyobanka için Veritabanında Bulunması Gereken Bazı Bilgiler	21
7.3. Biyobanka Protokolü	22
KAYNAKLAR	25

Yazarlar

Aylin SEPİCİ DİNÇEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.
ORCID iD: 0000-0001-5847-0556

Burak ARSLAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.
ORCID iD: 0000-0001-7229-3226

Halef Okan DOĞAN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyokimya AD.
ORCID iD: 0000-0001-8738-0760

Özlem ÖZBAŞ DEMİREL

T. C. S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya Bölümü
ORCID iD: 0000-0002-6873-1606

Kübra DOĞAN

Sivas Numune Hastanesi Biyokimya Bölümü
ORCID iD: 0000-0002-9448-3407

Havva Yasemin ARATTAN ÇİNPOLAT

Çanakkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Biyokimya AD.
ORCID iD: 0000-0002-7161-2907

Kısaltmalar

AB₄₂:	Amiloid B ₄₂
Alb Q:	BOS serum albümin oranı
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
EDTA:	Etilendiamintetraasetik asit (C10H16N2O8)
IBBL:	Integrated Biobank of Luxembourg
IgG:	İmmünglobulin G
ISBER:	International Society for Biological and Environmental Repositories
KBB:	Kan beyin bariyeri
KBOS:	Kan BOS bariyeri
LP:	Lomber Ponksiyon
MALDI-TOF/MS:	Matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight; matriks aracılı lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MS:	Multiple Sklerozis
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
SSS:	Santral Sinir Sistemi
T-tau:	Total tau protein



Teknik Notlar

Vücut sıvıları için -20°C veya -80°C 'de alikot tüpünün en azından $\%>2.5$ 'i ve en az hacim 50 μL olacak şekilde 2 mL'lik tüpte yapılan biyobanka depolamalarında 4.5 seneye kadar anlamlı herhangi bir buharlaşmanın olmadığı görülmüştür. Ancak alikot tüplerinin kapaklarının kapatılmasına dikkat edilmelidir (73).

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda BOS'un işlenmesi ile depolanması arasında geçen süre 1 haftaya kadar uzatıldığında ve BOS çoklu dondurma/çözdürme döngülerine maruz bırakıldığında BOS proteinlerinin çoğunluğunun stabil kaldığı gözlenmiştir (73).

Yapılan biyobanka işlemlerinin kalitesini kontrol etmeye yönelik az sayıda kaynak vardır. Bunlardan ilki International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER)'in hazırladığı kontrol listesi formudur (74).

İkincisi, Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL)'in yıllık hazırladığı yeterlilik testidir (75).

KAYNAKLAR

1. Teunissen CE, Zetterberg H. Cerebrospinal Fluid Biomarkers: Humana Press; Springer Nature Switzerland AG; 2021.
2. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med* 2021;27(6):954-63.
3. Zetterberg H. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease—An update. *J Neurosci Methods* 2019;319:2-6.
4. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Feb;66(2):184-8. doi: 10.1136/jnnp.66.2.184. PMID: 10071097; PMCID: PMC1736233.
5. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Apr;71(4):266-73. doi: 10.1097/NEN.0b013e31824b211b. PMID: 22437338; PMCID: PMC3331862.
6. Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, Edland SD, Smith GE, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 2002 Mar 12;58(5):750-7. doi: 10.1212/wnl.58.5.750. PMID: 11889239; PMCID: PMC2745935.
7. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Feb;6(2):67-77. doi: 10.1038/nrneurol.2009.215. PMID: 20139996; PMCID: PMC2938772.
8. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Jan;11(1):58-69. doi: 10.1016/j.jalz.2014.02.004. Epub 2014 May 3. PMID: 24795085; PMCID: PMC4386839.



9. Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med.* 2012 Jan;53(1):59-71. doi: 10.2967/jnumed.111.096578. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22173840.
10. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA.* 2003 Apr 23-30;289(16):2094-103. doi: 10.1001/jama.289.16.2094. Erratum in: *JAMA.* 2007 Oct 3;298(13):1516. PMID: 12709467.
11. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetsee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
12. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514250; PMCID: PMC3312024.
13. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F; EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2006 Sep;13(9):913-22. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x. PMID: 16930354.
14. Hampel H, O'Bryant SE, Molinuevo JL, Zetterberg H, Masters CL, Lista S, Kiddle SJ, Batrla R, Blennow K. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nat Rev Neurol.* 2018 Nov;14(11):639-652. doi: 10.1038/s41582-018-0079-7. PMID: 30297701; PMCID: PMC6211654.
15. Barros LF, Deitmer JW. Glucose and lactate supply to the synapse. *Brain Res Rev.* 2010 May;63(1-2):149-59. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.10.002. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19879896.
16. Davson H, Hollingsworth G, Segal MB. The mechanism of drainage of the cerebrospinal fluid. *Brain.* 1970;93(4):665-78. doi: 10.1093/brain/93.4.665. PMID: 5490270.
17. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010 Jan;37(1):13-25. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030. Epub 2009 Aug 5. PMID: 19664713.
18. 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 Apr;122(2):189-203. doi: 10.1016/0022-510x(94)90298-4. PMID: 8021703.
19. Goldmann E. Vitalfärbung am Zentralnervensystem: Beitrag zur Physiopathologie des Plexus choriodeus und der Hirnhäute. *Abh. preuss. Akad Wiss, phys-math Kl.* 1913(1).
20. Goldstein GW, Betz AL. The blood-brain barrier. *Sci Am.* 1986 Sep;255(3):74-83. doi: 10.1038/scientificamerican0986-74. PMID: 3749857.
21. Orešković D, Klarica M. A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids Barriers CNS.* 2014 Jul 27;11:16. doi: 10.1186/2045-8118-11-16. PMID: 25089184; PMCID: PMC4118619.
22. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption.



- J Neurosurg. 1983 Sep;59(3):369-83. doi: 10.3171/jns.1983.59.3.0369. PMID: 6886750.
23. Cserr HF, Harling-Berg CJ, Knopf PM. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. *Brain Pathol.* 1992 Oct;2(4):269-76. doi: 10.1111/j.1750-3639.1992.tb00703.x. PMID: 1341962.
 24. Felgenhauer K. Protein size and cerebrospinal fluid composition. *Klin Wochenschr.* 1974 Dec 15;52(24):1158-64. doi: 10.1007/BF01466734. PMID: 4456012.
 25. Thompson EJ, Zeman A. Fluids of the brain and the pathogenesis of MS. *Neurochem Res.* 1992 Sep;17(9):901-5. doi: 10.1007/BF00993266. PMID: 1407277.
 26. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev.* 2013 Oct;93(4):1543-62. doi: 10.1152/physrev.00011.2013. PMID: 24137016; PMCID: PMC3858210.
 27. Deisenhammer F, Sellebjerg F, Teunissen CE, Tumani H. *Cerebrospinal fluid in clinical neurology: Springer International Publishing Switzerland; Springer Nature Switzerland AG ; 2015.*
 28. Carrion E, Hertzog JH, Medlock MD, Hauser GJ, Dalton HJ. Use of acetazolamide to decrease cerebrospinal fluid production in chronically ventilated patients with ventriculopleural shunts. *Arch Dis Child.* 2001 Jan;84(1):68-71. doi: 10.1136/adsc.84.1.68. PMID: 11124792; PMCID: PMC1718615.
 29. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS.* 2014 May 1;11:10. doi: 10.1186/2045-8118-11-10. PMID: 24817998; PMCID: PMC4016637.
 30. Oresković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev.* 2010 Sep 24;64(2):241-62. doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.04.006. Epub 2010 May 26. PMID: 20435061.
 31. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Chiozza ML. Harmonization of pre-analytical quality indicators. *Biochem Med (Zagreb).* 2014 Feb 15;24(1):105-13. doi: 10.11613/BM.2014.012. PMID: 24627719; PMCID: PMC3936970.
 32. Le Bastard N, De Deyn PP, Engelborghs S. Importance and impact of preanalytical variables on Alzheimer disease biomarker concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem.* 2015 May;61(5):734-43. doi: 10.1373/clinchem.2014.236679. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25869575.
 33. Deisenhammer F. The history of cerebrospinal fluid. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology: Springer International Publishing Switzerland; Springer Nature Switzerland AG; 2015. p. 3-16.*
 34. The clinical anatomy of several invasive procedures. American Association of Clinical Anatomists, Educational Affairs Committee. *Clin Anat.* 1999;12(1):43-54. doi: 10.1002/(SICI)1098-2353(1999)12:1<43::AID-CA7>3.0.CO;2-W. PMID: 9890729.
 35. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, Dujmović I, van der Flier W, Frölich L, Galimberti D, Gnanapavan S, Hemmer B, Hoff E, Hort J, Iacobaeus E, Ingelsson M, Jan de Jong F, Jonsson M, Khalil M, Kuhle J, Lleó A, de Mendonça A, Molinuevo JL, Nagels G, Paquet C, Parnetti L, Roks G, Rosa-Neto P, Scheltens P, Skårsgard C, Stomrud E, Tumani H, Visser PJ, Wallin A, Winblad B, Zetterberg H, Duits F, Teunissen CE. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017 May 18;8:111-126. doi: 10.1016/j.dadm.2017.04.007. PMID: 28603768; PMCID: PMC5454085.
 36. Babapour Mofrad R, Bouwman FH, Slot RER, Timmers T, van der Flier WM, Scheltens P, Teunissen CE. Lumbar puncture in patients with neurologic conditions. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017 May 18;8:108-110. doi: 10.1016/j.dadm.2017.04.008. PMID: 28603767; PMCID:



PMC5454130.

37. Teunissen CE, Tumani H, Engelborghs S, Mollenhauer B. Biobanking of CSF: international standardization to optimize biomarker development. *Clin Biochem.* 2014 Mar;47(4-5):288-92. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.12.024. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24389077.
38. Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol.* 2012 Aug;259(8):1530-45. doi: 10.1007/s00415-012-6413-x. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22278331.
39. You JS, Gelfanova V, Knierman MD, Witzmann FA, Wang M, Hale JE. The impact of blood contamination on the proteome of cerebrospinal fluid. *Proteomics.* 2005 Jan;5(1):290-6. doi: 10.1002/pmic.200400889. PMID: 15672452.
40. Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Rajalahti T, Flikka K, Arneberg R, Myhr KM, Vedeler C, Kvalheim OM, Ulvik RJ. Pre-analytical influence on the low molecular weight cerebrospinal fluid proteome. *Proteomics Clin Appl.* 2007 Jul;1(7):699-711. doi: 10.1002/prca.200700126. PMID: 21136725.
41. Jimenez CR, Koel-Simmelink M, Pham TV, van der Voort L, Teunissen CE. Endogeneous peptide profiling of cerebrospinal fluid by MALDI-TOF mass spectrometry: Optimization of magnetic bead-based peptide capture and analysis of preanalytical variables. *Proteomics Clin Appl.* 2007 Nov;1(11):1385-92. doi: 10.1002/prca.200700330. Epub 2007 Oct 16. PMID: 21136638.
42. Szamosi DI. Body fluid analysis for cellular composition: approved guideline: CLSI; 2006.
43. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science.* 2009 Nov 13;326(5955):1005-7. doi: 10.1126/science.1180962. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19779148; PMCID: PMC2789838.
44. Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Frederiksen JL, Fleming JO, Furlan R, Hintzen RQ, Hughes SG, Johnson MH, Krasulova E, Kuhle J, Magnone MC, Rajda C, Rejdak K, Schmidt HK, van Pesch V, Waubant E, Wolf C, Giovannoni G, Hemmer B, Tumani H, Deisenhammer F. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology.* 2009 Dec 1;73(22):1914-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c47cc2. PMID: 19949037; PMCID: PMC2839806.
45. Petzold A, Keir G, Sharpe LT. Spectrophotometry for xanthochromia. *N Engl J Med.* 2004 Oct 14;351(16):1695-6. doi: 10.1056/NEJM200410143511627. PMID: 15483297.
46. Otto M, Nagy K, Mattson N. *Laboratory Diagnosis of Subarachnoid Haemorrhage. Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology: Springer International Publishing Switzerland; Springer Nature Switzerland AG; 2015. p. 387-94.*
47. Strik H, Nagel I. *Cell count and staining. Cerebrospinal fluid in clinical neurology: Springer International Publishing Switzerland; Springer Nature Switzerland AG; 2015. p. 81-100.*
48. Posner JB, Swanson AG, Plum F. Acid-base balance in cerebrospinal fluid. *Archives of Neurology.* 1965;12(5):479-96.
49. Fishman RA. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system: WB Saunders company, Philadelphia 1992.*
50. Sambrook MA, Hutchinson EC, Aber GM. Metabolic studies in subarachnoid haemorrhage and strokes. I. Serial changes in acid-base values in blood and cerebrospinal fluid. *Brain.* 1973;96(1):171-90. doi: 10.1093/brain/96.1.171. PMID: 4695721.
51. Østergaard AA, Sydenham TV, Nybo M, Andersen ÅB. Cerebrospinal fluid pleocytosis level as a diagnostic predictor? A cross-sectional study. *BMC Clin Pathol.* 2017 Aug 24;17:15. doi: 10.1186/s12907-017-0053-0. PMID: 28855847; PMCID: PMC5571639.



52. Watson MA, Scott MG. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 1995 Mar;41(3):343-60. Erratum in: *Clin Chem* 1995 Aug;41(8 Pt 1):1207. PMID: 7882508.
53. Dujmovic I, Deisenhammer F. Stability of cerebrospinal fluid/serum glucose ratio and cerebrospinal fluid lactate concentrations over 24 h: analysis of repeated measurements. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Feb;48(2):209-12. doi: 10.1515/CCLM.2010.040. PMID: 19958211.
54. Steffes MW, Sacks DB. Measurement of circulating glucose concentrations: the time is now for consistency among methods and types of samples. *Clin Chem*. 2005 Sep;51(9):1569-70. doi: 10.1373/clinchem.2004.044867. PMID: 16120943.
55. Hegen H, Auer M, Deisenhammer F. Serum glucose adjusted cut-off values for normal cerebrospinal fluid/serum glucose ratio: implications for clinical practice. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Sep;52(9):1335-40. doi: 10.1515/cclm-2014-0077. PMID: 24731954.
56. Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and implications for clinical practice. *PLoS One*. 2012;7(8):e42745. doi: 10.1371/journal.pone.0042745. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22880096; PMCID: PMC3412827.
57. Brooks GA. Lactate shuttles in nature. *Biochem Soc Trans*. 2002 Apr;30(2):258-64. PMID: 12023861.
58. Thomas L. Serum Amyloid A (SAA). *Labor und Diagnose* Thomas L (ed) Frankfurt/Main, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH. 2005:1028.
59. Zhang WM, Natowicz MR. Cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and their ratio. *Clin Biochem*. 2013 May;46(7-8):694-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.008. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23195138.
60. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, Bernardi G, Adam P, Monteiro de Almeida S, Fredman P, Keir G, Lammers M, Liblau R, Menna-Barreto M, Sá MJ, Seres E, Sindic CJ, Teelken A, Trendelenburg C, Trojano M, van Antwerpen MP, Verbeek MM. Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Mar;41(3):331-7. doi: 10.1515/CCLM.2003.053. PMID: 12705343.
61. Reiber H. Kinetics of protein agglomeration. A nephelometric method for the determination of total protein in biological samples. *J Biochem Biophys Methods*. 1983 Feb;7(2):153-60. doi: 10.1016/0165-022x(83)90048-9. PMID: 6833711.
62. Petereit H-F, Sindern E, Wick M. *Leitlinien der Liquordiagnostik und Methodenkatalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie*: Springer Medizin Verlag Heidelberg; Springer Berlin; 2007.
63. Itzhaki RF, Gill D. A micro-biuret method for estimating proteins. *Anal Biochem*. 1964;9(4):401-10.
64. Brettschneider J, Claus A, Kassubek J, Tumani H. Isolated blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction: prevalence and associated diseases. *J Neurol*. 2005 Sep;252(9):1067-73. doi: 10.1007/s00415-005-0817-9. Epub 2005 Apr 1. PMID: 15789126.
65. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci*. 2001 Mar 1;184(2):101-22. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00501-3. PMID: 11239944.
66. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Ohman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJ, Sellebjerg F, Tourtellotte WW. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):865-70. doi: 10.1001/archneur.62.6.865. PMID: 15956157.



67. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci.* 2003;21(3-4):79-96. PMID: 14530572.
68. Ohman S, Forsberg P, Nelson N, Vrethem M. An improved formula for the judgement of intrathecally produced IgG in the presence of blood brain barrier damage. *Clin Chim Acta.* 1989 May 31;181(3):265-72. doi: 10.1016/0009-8981(89)90232-5. PMID: 2758680.
69. Tibbling G, Link H, Ohman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977 Sep;37(5):385-90. doi: 10.1080/00365517709091496. PMID: 337459.
70. Burtis CA, Bruns DE. *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*: Elsevier Health Sciences; Saunders; eBook ISBN: 9780323548489; 2014.
71. Clarke W, Marzinke M. *Contemporary practice in clinical chemistry*: Academic Press; eBook ISBN: 9780128158333; 2020.
72. Willemse E, van Uffelen K, Brix B, Engelborghs S, Vanderstichele H, Teunissen C. How to handle adsorption of cerebrospinal fluid amyloid β (1-42) in laboratory practice? Identifying problematic handlings and resolving the issue by use of the A β 42/A β 40 ratio. *Alzheimers Dement.* 2017 Aug;13(8):885-892. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.010. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28222302.
73. Teunissen CE, Willemse E. *Pre-Analytical Processing and Biobanking Protocol for CSF Samples. Cerebrospinal Fluid Biomarkers*: Humana Press; Springer Nature Switzerland AG; 2021. p. 137-45.
74. Pitt K, Betsou F. The ISBER Best Practices Self Assessment Tool (SAT): Lessons learned after three years of collecting responses. *Biopreserv Biobank.* 2012 Dec;10(6):548-9. doi: 10.1089/bio.2012.1064. PMID: 24845142; PMCID: PMC4046752.
75. Gaignaux A, Ashton G, Coppola D, De Souza Y, De Wilde A, Eliason J, Grizzle W, Guadagni F, Gunter E, Koppandi I, Shea K, Shi T, Stein JA, Sobel ME, Tybring G, Van den Eynden G, Betsou F. A Biospecimen Proficiency Testing Program for Biobank Accreditation: Four Years of Experience. *Biopreserv Biobank.* 2016 Oct;14(5):429-439. doi: 10.1089/bio.2015.0108. Epub 2016 May 19. PMID: 27195612; PMCID: PMC6445200.