



Deutsche Gesellschaft
für Neurologie



DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS

**Kapitel 4: Diagnostik
(Online-Version, Stand: 13.08.2014)**

4. Diagnostik

Die klassische Diagnose einer MS stützt sich auf die Anamnese (Hinweise für bereits früher stattgehabte neurologische Ereignisse mit Schubcharakter), die Objektivierung klinisch neurologischer Ausfälle, die eine zentralnervöse Störung anzeigen, sowie den klinischen oder paraklinischen Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination bei Ausschluss anderer Ursachen. Für die richtige Einordnung der klinischen Präsentation ist die Definition eines Schubes zu beachten:

Definition eines Schubes

Neue oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und

- a. mindestens 24 Stunden anhalten,
- b. mit einem Zeitintervall von ≥ 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und
- c. nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.

Einzelne, wenige Sekunden oder Minuten andauernde paroxysmale Episoden (wie z.B. tonische Spasmen, Trigeminalneuralgie) werden definitionsgemäß nicht als Schub eingeordnet. Multiple Episoden dieser Art mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden können jedoch Ausdruck von Entzündungsaktivität sein und als Schub angesehen werden.

Die genaue Beachtung dieser Definition ist wichtig, da die Anzahl der Schübe innerhalb eines festgelegten Zeitraumes mitentscheidend für die Indikation einer verlaufsmodifizierenden Behandlung ist und auch bei der Beurteilung des Therapieeffektes Berücksichtigung findet (siehe Kap. Therapie).

Nach neuesten, international anerkannten Kriterien (Polman et al. 2011) kann die Diagnose einer MS nunmehr bereits gestellt werden, wenn nach einem ersten Krankheitsschub klinisch nachweisbare Auffälligkeiten in mindestens einem Funktionssystem bzw. durch Untersuchung der visuell evozierten Potenziale (VEP) vorliegen und sich zusätzlich 2 oder mehr charakteristische Läsionen in der initialen MRT finden. Die Lokation dieser Herde sollte in mindestens 2 der 4 folgenden Hirnregionen liegen: periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder Rückenmark (wird nicht gewertet bei Hirnstamm- oder spinalen Symptomen). Das darüber hinaus erforderliche Kriterium der zeitlichen Dissemination ist dann erfüllt, wenn

1. eine *nicht symptomatische* Kontrastmittel aufnehmende Läsion zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung vorliegt oder
2. eine neue T2- oder (asymptomatische) Gadolinium aufnehmende Läsion in einem zu einem beliebigen Zeitpunkt durchgeführten MRT-Scan im Vergleich zu der nach Auftreten der ersten klinischen Beschwerden angefertigten Referenzbildgebung zur Darstellung kommt.

Die frühe Diagnosestellung ist auch für die rechtzeitige Einleitung einer immunmodulatorischen Therapie von Bedeutung (Rovaris et al. 2006). In gleichem Maße gewinnt die sichere differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber ähnlichen Krankheitsbildern wie Neuromyelitis optica (s.u.), Kollagenosen, Borreliose, Sarkoidose, zerebrovaskulären oder metabolischen Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. In den neuesten Diagnosekriterien wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die vorliegenden neurologischen Symptome durch „nichts besser als durch das Vorliegen einer MS“ erklärt werden

können (Polman et al. 2005, Polman et al. 2011).

Eine hohe Entzündungsaktivität mit mehreren Schüben in der Frühphase der Erkrankung bzw. zahlreichen Herden in der T2-gewichteten MRT (Brex et al. 2002) sowie ein polysymptomatischer Beginn mit früher Beteiligung pyramidaler oder zerebellärer Funktionssysteme und anhaltenden Defiziten (Weinshenker et al. 1989) ist signifikant häufiger mit einem prognostisch ungünstigen spontanen Krankheitsverlauf assoziiert. Ebenso konnte gezeigt werden, dass pathologische somatosensibel evozierte Potenziale (SSEP) und motorisch evozierte Potenziale (MEP) in der Frühphase der Erkrankung (Kallmann et al. 2006) sowie eine intrathekale IgM Produktion (Villar et al. 2002) mit einem höheren Risiko der frühen Krankheitsprogression verbunden sein können (Tab. 1). Eine prognostische Bedeutung von Antikörpern gegen Bestandteile des zentralen Myelins (z.B. gegen basisches Myelinprotein [MBP] und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein [MOG]) konnte aber bei neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden (Kuhle et al. 2007).

Tab. 1: Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können.

Prognostisch eher günstige Faktoren	Prognostisch eher ungünstige Faktoren
monosymptomatischer Beginn	polysymptomatischer Beginn
nur sensible Symptome	früh motorische und zerebelläre Symptome
kurze Dauer der Schübe	lang dauernde Schübe
gute Rückbildung der Schübe	schlechte Rückbildung der Schübe
erhaltene Gehfähigkeit	initial zahlreiche Läsionen in der MRT
Erkrankungsbeginn < 35. Lebensjahr	früh pathologische SEP und MEP

Bei der PPMS wird nun eine Krankheitsprogression über mehr als 12 Monate gefordert, zudem sollten 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sein:

- mindestens eine T2-Läsion periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell,
- mindestens 2 spinale Herde oder
- Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden im Liquor.

Man erkennt, dass in den durch die kernspintomografischen Expertengruppe geprägten neuen MRT-Kriterien die Liquoruntersuchung immer mehr an Stellenwert verliert. Deshalb wurde kürzlich ein Leserbrief deutschsprachiger Neurologen zu den neuesten Kriterien geschrieben, der unsere proaktive Einstellung zur Liquoruntersuchung widerspiegelt, wobei differenzialdiagnostische Überlegungen im Vordergrund stehen (Tumani et al. 2011).

4.1 Untersuchungen bei Verdacht auf MS

Bei MS-verdächtigen Symptomen sollte immer nach eventuell zurückliegenden Episoden mit neurologischen Ausfällen gefragt werden, die Hinweise für einen früheren Erkrankungsbeginn liefern könnten und vielleicht früher fehlinterpretiert wurden. Ebenso ist nach anderen Autoimmunerkrankungen beim Patienten selber oder aber bei Familienmitgliedern zu fahnden (Broadley et al. 2000). Beschwerden und Symptome im Bereich der Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktionen sollten mit entsprechendem Einfühlungsvermögen erfragt werden. Ebenso ist eine gezielte Exploration sog. „versteckter“ Symptome

wie verstärkte Ermüdbarkeit (Fatigue), Konzentrationsstörungen und depressive Verstimmung sowie Schmerzen vorzunehmen, da diese wesentlich zur Beeinträchtigung der Lebensqualität beim Patienten führen (Janardhan u. Bakshi 2002, Lobentanz et al. 2004) und vielfach symptomatisch gut behandelbar sind (Bagert et al. 2002, Schwid et al. 2002a, Oken et al. 2006).

Es folgt die detaillierte **klinisch-neurologische Untersuchung** unter Einschluss einer differenzierten Visusprüfung und Quantifizierung der Befunde, vorzugsweise anhand der etablierten Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983), die als Ordinalskala zur Quantifizierung der Behinderung verwendet wird. Wichtig ist ebenso die frühzeitige Erhebung und Dokumentation des **neuropsychologischen Befundes**. Hierfür stehen verschiedene Testbatterien zur Verfügung (Rao 1995). Ziel der klinischen Untersuchung ist es, die Symptomatik des Patienten so gut wie möglich zu quantifizieren und ggf. Hinweise für weitere Auffälligkeiten in anderen Funktionssystemen zu erhalten. Bei Patienten mit Einschränkung der Gehfähigkeit (< 1 km ohne Pause) ist initial und im Verlauf mindestens einmal jährlich die **maximale Gehstrecke** ohne Pause mit Zeitmessung und Angabe der verwendeten Hilfsmittel in Begleitung von Studienschwestern o.ä. zu bestimmen (Albrecht et al. 2001).

Zur Quantifizierung weiterer Funktionsbereiche hat sich in den letzten Jahren die Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) etabliert (Cutter et al. 1999, Schwid et al. 2002b). Hierfür werden eine kurze Gehstrecke (7,6 m) nach Zeit („timed 25 foot walk“), ein Steckbrett-Test nach Zeit („9 hole-peg test“) zur Quantifizierung der Armfunktion und ein Aufmerksamkeits-/Konzentrationstest, der sog. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) durchgeführt. Die Berechnung erfolgt als z-Score und erlaubt einen inter- und intraindividuellen Vergleich (Schwid et al. 2002b). Auch dieser Score sollte bei Diagnosestellung und dann optimalerweise im jährlichen Abstand wiederholt werden.

Bei der Angabe von Blasenfunktionsstörungen müssen vor Therapieeinleitung vom Patienten ein Miktionsprotokoll geführt und Restharnbestimmungen sowie ein Urinstatus durchgeführt werden (Blumhardt et al. 2000, Kragt et al. 2004). Vor Einleitung von Therapiemaßnahmen sollte eine **urodynamische Untersuchung** durchgeführt werden.

Der Nachweis einer subklinischen Krankheitsdissemination erfolgt durch die Aufzeichnung **evozierter Potenziale** (visuell evozierte Potenziale [VEP], somatosensibel evozierte Potenziale [SSEP], motorisch evozierte Potenziale [MEP]) und die **kranielle MRT**. Hierbei ist darauf zu achten, dass eine Vergleichbarkeit der Verlaufsuntersuchungen gegeben ist und Mindestanforderungen wie standardisiertes Protokoll mit exakter Positionierung, transversale PD-T2-Gewichtung, transversale T1-gewichtete Aufnahmen mit/ohne Kontrastmittelgabe (Gadolinium) erfüllt sind. Weiterhin wünschenswert sind transversale und sagittale FLAIR-Aufnahmen (Fazekas et al. 1999, Gass u. Moseley 2000, Sailer et al. 2008). Auch weil die MRT einen wesentlichen Kostenfaktor in der optimierten Versorgung von MS-Patienten darstellt, müssen Verlaufsuntersuchungen miteinander vergleichbar sein.

Evozierte Potenziale und die MRT sollten bei der Initialsymptomatik und bei relevanten Änderungen der Krankheitsdynamik, die eine Therapieumstellung nach sich ziehen könnten, durchgeführt werden (Gold u. Hartung 2008). Eine MRT des Rückenmarks ist bei rein spinaler Erstpräsentation zum Ausschluss anderer Ursachen (z.B. Tumor, arteriovenöse Fehlbildungen) zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber einer Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom, s.u.) mit mehrsegmentalen langstreckigen Läsionen (Poser u. Brinar 2004) oder bei Verdacht auf spinale Beteiligung (Fazekas et al. 1999) indiziert, sollte aber entsprechend den neuen Diagnosekriterien (Polman et al. 2011) gerade zur Diagnosestellung ebenfalls durchgeführt werden (Filippi et al. 2005).

Die **Liquoruntersuchung** spielt in der Diagnostik der MS weiterhin eine zentrale Rolle. Zum einen dient sie der Abgrenzung gegenüber erregerbedingten Erkrankungen (z.B. Borreliose) (Bourahoui et al. 2004), zum anderen ist der Nachweis von intrathekalen oligoklonalen Banden als Hinweis auf einen chronisch entzündlichen Prozess und unter prognostischen Gesichtspunkten relevant (Tintore et al. 2003). Die Lumbalpunktion sollte zur Reduktion postpunktioneller Beschwerden immer mit einer atraumatischen Nadel durchgeführt werden (Muller et al. 1994, Cooper 2002). Die Liquordiagnostik umfasst Zytologie, Albumin- sowie IgG-, IgA- und IgM-Bestimmungen nach dem Quotienten-Schema (Reiber-Felgenhauer-Diagramm), den Nachweis oligoklonaler IgG-Banden im Liquor und ggf. Antikörper-Synthese-Indizes (ASI) für die neurotrophen Viren Masern, Röteln, Zoster (sog. MRZ-Reaktion). Bei entsprechendem klinischem Verdacht sollte auch eine Bestimmung des ASI für Borrelien durchgeführt werden.

Differenzialdiagnostisch müssen chronisch-infektiöse Erkrankungen (Neuro-Lues, Borreliose, HIV-Infektion), Kollagenosen, Vaskulitiden und Leukodystrophien sowie Sonderformen entzündlich-demyelinisierender Erkrankungen (z.B. Neuromyelitis optica oder akute disseminierte Enzephalomyelitis) ausgeschlossen werden. Falls die erste Liquoruntersuchung unauffällig ist, empfiehlt sich eine Kontrolle nach etwa einem Jahr.

Obligate Laboruntersuchungen in der diagnostischen Phase umfassen:

- CRP
- großes Blutbild
- Serumchemie
- Blutzucker
- Vitamin B₁₂
- Rheumafaktor
- ANA
- Anti-Phospholipid-Antikörper
- Anti-ds-DNS-Antikörper
- Lupus-Antikoagulans
- ACE
- Borrelien-Serologie
- Urinstatus

Fakultativ sind bei klinisch möglicher Differenzialdiagnose:

- c/pANCA
- ENA-Profil
- Autoantikörper gegen Aquaporin-4
- HIV-Serologie
- HTLV-1-Serologie
- TPHA
- langkettige Fettsäuren
- Mykoplasmen-Serologie
- Methylmalonylausscheidung im Urin

Als neue Untersuchungsmethode etabliert sich zunehmend die **optische Kohärenztomografie (OCT)**. Die OCT ist eine im letzten Jahrzehnt entwickelte Technik, die nicht invasiv mit einem Breitband-Lichtstrahl die

Retina quantifiziert untersuchen und quasi abtasten kann. Die methodischen Verbesserungen der OCT haben dazu geführt, dass sie als potenziell interessantes Instrument gilt, um den Verlauf axonaler Destruktion und damit eventueller neurodegenerativer Veränderungen bei der Multiplen Sklerose in vivo zu verfolgen. Die Besonderheit der Retina besteht darin, dass ein Bündel von Axonen durch das „Fenster“ der Pupille direkt einsehbar ist und man so ermitteln kann, in welchen Quadranten die Axondichte bei MS-Patienten reduziert ist (Frohman et al. 2008). Natürlich sollten ophthalmologische Ursachen bei pathologischen OCT-Befunden ausgeschlossen werden.

Tab. 2 gibt eine Übersicht darüber, wann welche Untersuchungen durchgeführt werden sollten.

Tab. 2: Klinische und paraklinische Untersuchungen bei MS ohne verlaufsmodifizierende Therapie.

Untersuchung	Bei Verdacht auf MS	3. Monat	6. Monat	12. Monat	Halbjährlich	1 × pro Jahr	Bei Schub/Progression
Vorgeschichte erfragen	X						
Symptome erfragen	X	X	X	X	X		X
neurologische Untersuchung	X	X	X	X	X		X
EDSS	X		X	X	X		X
Gehstrecke ¹	(X)		(X)	(X)		(X)	(X)
MSFC	X			X		X	(X)
Lumbalpunktion	X			(X)			
Laboruntersuchungen ²	X			X		X	X
Urinstatus	X		X	X	X		X
Serologie	X						
MRT (kraniell) ³	X			X			(X)
MRT (spinal) ³	(X)						(X)
VEP, MEP, SEP (Beine)	X						(X)

¹ Bei Angabe von verkürzter Gehstrecke (< 1 km)

² Routinelabor (Blutbild, Serumchemie, CRP, BZ, Elektrolyte)

³ MRT beim Schub oder rascher Progression, wenn eine Änderung der immunmodulatorischen Therapie geplant ist.