

Labordiagnostik der Multiplen Sklerose (MS)

Die Liquordiagnostik nimmt neben der Kernspintomographie (MRT) eine zentrale Rolle in der Zusatzdiagnostik der MS ein. Einerseits kann sie durch den Nachweis eines chronisch-entzündlichen ZNS-Prozesses die Diagnose einer MS untermauern, andererseits kann sie wertvolle differentialdiagnostische Hinweise liefern.

Gemäß den aktuell revidierten diagnostischen McDonald-Kriterien von 2017 kann bei Patienten mit einem klinisch-isolierten Syndrom, welche die kernspintomographischen Kriterien einer räumlichen Dissemination erfüllen, bei Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese (über Reiber-Diagramm und/oder Oligoklonale Banden) bereits die Diagnose einer schubförmigen MS gestellt werden.

Tabelle 1: Häufigkeit pathologischer Veränderungen bei MS-Patienten

Liquorparameter		Häufigkeit (%)
Zellzahl/ μ l	< 5	40
	5-30	55
	>30	5
Zytologie	lymphomonozytär	100
	aktivierte Lymphozyten o. Plasmazellen (max. 5 % aller Zellen)	50-60
Schrankenfunktion $Q_{Alb} \times 10^{-3}$	< 8	90
	8-25	10
intrathekale Immunglobulinsynthese im Reiber-Diagramm	IgG > 0 %	72
	IgA > 0 %	8
	IgM > 0 %	20
oligoklonale Banden (liquorspezifisch)	Typ 2 oder 3	88-98
MRZ-Reaktion (wenn AI erhöht bei 2 der gemessenen Viren)	M(asern)	78
	R(öteln)	60
	Z(oster)	55

Tabelle 2: Fallstricke bei der MS-Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer MS muss kritisch überdacht werden bei:

- Zellzahl >50/ μ l
- Isolierter Schrankenstörung
- Fehlenden OKB (ggf. Verlaufskontrolle!)
- stark ausgeprägter lokaler IgA-Synthese
- stark ausgeprägter lokaler IgM-Synthese

DD bei isolierter Pleozytose ohne humorale Immunreaktion:

- Neurosarkoidose
- Neuromanifestationen bei systemischen Vaskulitiden und Kollagenosen
- Neuromanifestationen bei Morbus Behçet

DD bei isolierter Schrankenstörung:

- raumfordernde Prozesse
- neurodegenerative Erkrankungen

DD bei isolierter IgM-Synthese:

- Neuroborreliose

Liquor-Diagnostik:

1. Zellzahl/-Differenzierung[°]
2. Gesamteiweiß
3. Albumin-, IgG-, IgA- und IgM-Quotient*
4. Glukose* und Laktat
5. Oligoklonale Banden*
6. Erregerspezifische AK-Indizes (AI) für Masern, Röteln, VZV („Zoster“), Borrelien und Lues*

* Die parallele Einsendung von zeitnah gewonnenem Liquor und Serum ist zwingend erforderlich!

[°] Differenzierung in <2h notwendig!

Zusätzliche obligate Untersuchungen:

- CRP
- Großes Blutbild
- Elektrolyte
- Vitamin B12 (ggf. Holo-TC)
- Rheumafaktor
- ANA u. Anti-ds-DNA-AK
- Anti-Phospholipid-AK
- Lupus-Antikoagulans
- ACE
- Urinstatus

Liquor sollte grundsätzlich in **Polypropylen-Röhrchen** abgenommen werden.

Spezielle **Anforderungsscheine** für Liquor-/Serum-Untersuchungen sind im Labor 28 erhältlich.

Typische Liquorbefunde im Einzelnen

Oligoklonales IgG/Oligoklonale Banden

Mittels isoelektrischer Fokussierung von Serum und Liquor wird lokal gebildetes IgG als oligoklonale Banden (OKB) nachgewiesen.

Sie sind aber nicht spezifisch für eine MS, sondern finden sich auch bei anderen infektiösen und autoimmunen ZNS-Prozessen. Dennoch sollte die Abwesenheit einer intrathekalen IgG-Synthese im Rahmen einer OKB-Bestimmung Anlass zur sorgfältigen Überprüfung der Diagnose einer MS unter Einbeziehung der Differentialdiagnosen geben.

Quotientendiagramm nach Reiber

Für den Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese ist das Reiber-Diagramm deutlich weniger sensitiv als die OKB, erlaubt jedoch den zusätzlichen Nachweis einer intrathekalen IgA- und IgM-Synthese.

Eine lokale IgA- (ca. 8 %) und/oder IgM-Synthese (ca. 20 %) findet sich deutlich seltener als eine IgG-Synthese und dann meist nur zusammen mit einer dominanten IgG-Synthese.

Während bei anderen entzündlichen Erkrankungen (z. B. Neuromyelitis-optica-Spektrumstörungen, Neurosarkoidose) eine intrathekale Ig-Synthese nur vorübergehend nachweisbar sein kann, persistiert eine intrathekale Ig-Synthese bei Patienten mit MS über den gesamten Krankheitsverlauf!

MRZ-Reaktion - Ermittlung erregerspezifischer Antikörper-Indizes (AI)

Diese Untersuchung ist zwar deutlich weniger sensitiv als die OKB- Bestimmung, jedoch ist dies der spezifischste Laborparameter für eine MS und sollte deshalb ergänzend durchgeführt werden.

Bei chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen vom Autoimmuntyp kommt es zu einer intrathekalen polyspezifischen Immunreaktion mit Bildung erregerspezifischer IgG-Antikörper gegen neurotrope Erreger, mit denen der Körper bereits Kontakt hatte (Infektion oder Impfung), jedoch ohne Hinweis auf eine direkte ätiologische Beteiligung dieser Erreger am Entzündungsprozess.

Neben erhöhten Als für „MRZ“ können sich auch erhöhte Als für Borrelien, Herpes simplex und Mumpsviren zeigen.

AUSBLICK – Neurofilament-Leichtkette (Nf-L)

Bei der Neurofilament-Leichtkette handelt es sich um ein neuronales Markerprotein, das sich vermehrt in Liquor und Serum bei neuroaxonalem Schaden findet. Ferner zeigt Nf-L eine gute Korrelation mit der Krankheitsaktivität bei MS-Patienten und kann so ggf. auch als Marker für ein Therapieansprechen dienen.

Auch die Korrelation zwischen Nf-L im Serum und Liquor ist gegeben, sodass zukünftig eine Messung im Serum als ausreichend angesehen werden kann.

(Sowohl die Messung im Serum und als auch im Liquor sind über das Labor 28 verfügbar!)

Literatur:

1. DGN-Leitlinie: Lumbalpunktion und Liquordiagnostik; Stand: 25.06.2019.
2. Ruprecht K, Tumani H. Liquordiagnostik bei Multipler Sklerose [Cerebrospinal fluid diagnostics in multiple sclerosis]. Nervenarzt. 2016 Dec;87(12):1282-1287.
3. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, Petereit HF, Akman-Demir G, Wick M, Wildemann B. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. J Neurol. 2017 Mar;264(3):453-466.
4. Sellebjerg F, Börnsen L, Ammitzbøll C, Nielsen JE, Vinther-Jensen T, Hjerminde LE, von Essen M, Ratzner RL, Soelberg Sørensen P, Romme Christensen J. Defining active progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2017 Nov;23(13):1727-1735.