

Labordiagnostik der Multiplen Sklerose (MS)

Bei Verdacht auf eine MS ist eine rasche Diagnosestellung wichtig, um möglichst früh eine immunmodulatorische Therapie einleiten zu können. Neben Anamnese, MRT und evozierten Potentialen spielt die Liquoruntersuchung weiterhin eine zentrale Rolle.

Als chronische Enzephalomyelitis bewirkt die MS typische Liquorbefunde hinsichtlich der Zytologie und insbesondere der Proteinanalytik (s. Tabelle 1). Die Laboruntersuchungen sind sowohl zur Diagnosestellung als auch zur Abgrenzung gegen andere klinisch ähnlich verlaufende Erkrankungen erforderlich (Kollagenosen, Borreliose, Sarkoidose, Neuroloues, Vaskulitiden, HIV etc.). Mit den genannten diagnostischen Möglichkeiten ist eine Diagnosestellung bereits bei einem ersten Schub (monosymptomatische Präsentation) innerhalb von 1-3 Monaten möglich!

Bis auf oligoklonale Banden (Versand in ein externes Liquorlabor) werden alle genannten Untersuchungen und Berechnungen im Labor 28 zeitnah seit vielen Jahren für niedergelassene Neurologen und auch einzelne Kliniken durchgeführt.

Tabelle 1: Charakteristische Liquorbefunde bei MS (modifiziert nach 3)

Liquorparameter		Diagnostische Sensitivität (%)
Zellzahl/ μ l (Zytologie)	< 5	40
	5-30	55
	>30	5
	} lymphomonozytär	
Gesamtprotein (mg/dl)	< 45	90
	bis 80-90	10
Schrankenfunktion* $Q_{Alb} \times 10^{-3}$	< 8	90
	8-10 (-25)	10
intrathekale Immunglobulinsynthese*	IgG	75
	IgA	9
	IgM	20
oligoklonale IgG-Banden*	≥ 4	96
	2-3	98
MRZ-Reaktion*	M	78
	R	65
	Z	55
	MRZ	> 90
Glukose*, Laktat	normal	

* Liquor und Serum erforderlich

Empfohlenes Liquor-Untersuchungsprogramm:

1. Zellzahl/-Differenzierung
2. Gesamteiweiß
3. Albumin-, IgG-, IgA- und IgM-Quotienten*
4. Oligoklonale Banden*
5. Erregerspezifische AK-Indizes (AI) = MRZ(H)-Reaktion*
6. Glukose* und Laktat
7. Ggf. AI für Borrelien, Lues*

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

Die Bestimmung der Zellzahl und Zelldifferenzierung muss spätestens 2 Stunden nach Entnahme erfolgen, da Zellen im Liquor rasch zerfallen.

Zusätzliche obligate Serumuntersuchungen (modifiziert nach 1):

- CRP
- Großes Blutbild
- Klin.-chemische Parameter
- Vitamin B12
- Rheumafaktor
- ANA
- Anti-Phospholipid-AK
- Lupus-Antikoagulans
- ACE
- Borrelienserologie

Literatur:

1. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2008. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-050.htm>
2. Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.): „Klinische Liquordiagnostik“; S. 418 ff.
3. Wildemann B, Oschmann P, Reiber H (Hrsg.): „Neurologische Liquordiagnostik“; S. 142 ff.
4. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland, Dtsch Arztebl 2008, 105 (7): 113-9

/2

Typische Liquorbefunde im Einzelnen

1. **Zellbefund:** In gut 50 % der Fälle findet sich eine leichte lymphozytäre Pleozytose (5-30 Zellen/ μ l).

2. **Gesamtprotein** im Liquor kann leicht erhöht sein (bis max. 90 mg/dl).

3. Quotientendiagramm nach Reiber

- Der Albuminquotient ist meist unauffällig und zeigt nur in manchen Fällen eine geringe Erhöhung als Hinweis auf eine gestörte Funktion der Blut-Liquor-Schranke ($8-10 \times 10^{-3}$).

Wie andere entzündliche Erkrankungen des ZNS führt auch die MS zu einer lokalen Immunreaktion mit intrathekalen Bildung von Immunglobulinen. Diese kann durch gleichzeitige Bestimmung von IgG, IgA, und IgM in Liquor und Serum unter Berücksichtigung der Schrankenfunktion **quantitativ** (Quotientendiagramm nach Reiber) nachgewiesen werden:

- Eine lokale IgG-Synthese findet sich in 75 % der MS-Fälle.
- Eine lokale IgM- und oder IgA-Synthese ist deutlich seltener und dann meist zusammen mit einer dominanten IgG-Synthese nachweisbar.

4. Oligoklonales IgG

Mittels isoelektrischer Fokussierung von Serum und Liquor wird lokal gebildetes IgG als oligoklonale Banden (OKB) **qualitativ** nachgewiesen. OKB sind bei der MS in 96-98 % nachweisbar und somit **hoch sensitiv!**

Sie sind **aber nicht spezifisch für die MS**, sondern finden sich auch bei infektiösen und autoimmunen ZNS-Prozessen und gelegentlich auch bei Gesunden.

5. MRZ (Masern, Röteln, Zoster)-Reaktion (Ermittlung erregerspezifischer Antikörper-Indizes (AI))

Diese Untersuchung ist zwar nicht so sensitiv wie OKB, jedoch spezifischer und sollte deshalb ergänzend durchgeführt werden.

Bei chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen vom Autoimmuntyp kommt es zu einer intrathekalen poly-spezifischen 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. Die Pathogenese dieser Immunreaktion ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Das heißt, man findet oft eine lokale Synthese von IgG gegen mehrere ursächlich nicht beteiligte Erreger, am häufigsten gegen Masern- (78 %), Röteln- (65 %) und Herpes-zoster-Virus (65 %) aber auch gegen Herpes-simplex-Virus (25 %), Borrelien (25 %), Mumpsviren und andere.

Eine lokale Synthese wird durch quantitative Bestimmung erregerspezifischer IgG-Antikörper im Liquor und Serum und der Berechnung von Antikörper-Indizes nach Reiber belegt. Ein AI über 1,5 ist pathologisch. Eine positive MRZ-Reaktion (zweifach als MR, MZ, RZ oder als Dreifachkombination) ist typisch für einen chronischen Prozess und kommt bei akuten ZNS-Infekten i. d. R. nicht vor. Ist nur ein AI isoliert erhöht, ist auch an eine infektiöse Genese zu denken.

Tabelle 2: Fallstricke bei der MS-Diagnostik (3)

Die Verdachtsdiagnose einer MS muss kritisch überdacht werden bei:

- Zellzahl > 40-50/ μ l,
- reiner Schrankenstörung und/oder
- fehlender oligoklonaler IgG-Synthese,
- stark ausgeprägter lokaler IgA-Synthese,
- stark ausgeprägter lokaler IgM-Synthese.

Wichtige DD sind bei isolierter Pleozytose ohne humorale Immunreaktion:

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

bei isolierter Schrankenstörung:

- raumfordernde Prozesse,
- neurodegenerativer Erkrankungen,

bei isolierter IgA-Synthese mit oder ohne Pleozytose:

- tuberkulöse Meningitis und Tuberkulome,
- embolische Herdenzephalitis,
- Hirnabszess,
- Morbus Whipple,
- Lepra,
- Adrenoleukodystrophie,

bei isolierter IgM-Synthese mit oder ohne Pleozytose:

- Neuroborreliose,
- Mumps-Meningoenzephalitis,
- Neuromanifestationen bei Non-Hodgkin-Lymphomen.

Fazit: Erst alle genannten Liquoruntersuchungen führen in der Zusammenschau zu einem Gesamtbild, welches für oder gegen eine MS spricht (s. Tabelle 2).

Liquor sollte grundsätzlich in Polypropylen-Röhrchen abgenommen werden.

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