

Die neuen Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose

Alexandra Kahmann, Eckhart Sindern
Klinik für Neurologie, BG-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinikum Bochum

psychoneuro 2003; 29 (7+8): 332–335



Alexandra Kahmann



Eckhart Sindern

Die genaue und zuverlässige Diagnose der Multiplen Sklerose (MS) möglichst früh nach dem Erkrankungsbeginn ist sowohl für die klinische Praxis als auch für wissenschaftliche Fragestellungen wichtig, um rechtzeitig Therapien zu ermöglichen. Die klinische Diagnose einer MS wird nach zwei Schüben einer vermuteten demyelinisierenden Erkrankung mit multiplen Lokalisationen im zentralen Nervensystem gestellt (Dissemination in Raum und Zeit). Durch Einbeziehung der Befunde aus der Magnetresonanztomografie und der Liquoruntersuchung kann die Diagnose einer MS heute früher und mit einer größeren Sensitivität als mit den traditionellen Diagnosekriterien gestellt werden. In dieser Übersicht werden die „neuen Diagnosekriterien der MS nach McDonald“ vorgestellt und deren Umsetzung in die klinische Praxis diskutiert.

Die exakte Diagnose einer Multiplen Sklerose (MS) ist heute zunehmend wichtig, da seit kurzem neue immunmodulatorische Therapien zur Beeinflussung des natürlichen Krankheitsverlaufs unmittelbar nach der Diagnosestellung verordnet werden. Die Diagnose einer MS wird im Wesentlichen anhand klinischer Kriterien gestellt und stützt sich auf den Nachweis neurologischer Symptome und Befunde, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten an verschiedenen Stellen des zentralen Nervensystems (ZNS) auftreten (Dissemination in Zeit und Ort). Anhand dieser klinischen Kriterien wird unter Einbeziehung der Ergebnisse technischer Zusatzuntersuchungen eine diagnostische Gesamteinschätzung abgegeben. Die bisher auch international gebräuchlichen Diagnosekriterien von Schuhmacher et al. aus dem Jahre 1965 und Poser et al. aus dem Jahre 1983

wurden primär für epidemiologische und therapeutische Studien entwickelt, haben aber auch Bedeutung in der klinischen Routinediagnostik erlangt (6, 7). In der Zwischenzeit haben in der Diagnostik der MS die technischen Zusatzuntersuchungen, insbesondere die Magnetresonanztomografie (MRT), deutlich an Bedeutung gewonnen, die in den traditionellen Diagnosekriterien noch nicht in ihrem heutigen Stellenwert berücksichtigt werden konnten. In zahlreichen Verlaufsuntersuchungen zur Läsionslast und zur Zahl der Herde mit Kontrastmittelaufnahme im MRT konnte gezeigt werden, dass die MRT einen sensitiveren Parameter für die Krankheitsaktivität darstellt als der klinische Befund allein. Weiterhin ist bekannt, dass sowohl das Risiko, innerhalb von zwei Jahren einen erneuten Schub zu erleiden, als auch der Behinderungsgrad nach zwei,

fünf und zehn Jahren von der Läsionslast im initialen MRT abhängig ist (5). Vor kurzem fand sich eine internationale Expertengruppe unter dem Vorsitz von Ian McDonald zusammen, um die bisherigen Kriterien zu reevaluieren, nötige Änderungen zu empfehlen, Kriterien der kernspintomografischen Bildgebung zu integrieren und nicht zuletzt ein für den klinischen Alltag brauchbares Schema zu entwickeln (3). Eine weitere wesentliche Ergänzung ist die Aufnahme der Kriterien für die primär progrediente MS in das Diagnoseschema.

Nachfolgend werden die neuen Diagnosekriterien der MS nach McDonald mit typischen klinischen Diagnoseschemata vorgestellt und kritisch auf deren Umsetzung in der klinischen Praxis eingegangen.

■ Wie ist ein Schub definiert?

Im Rahmen einer MS ist ein Schub als eine neurologische Störung definiert, die ein entzündliches und demyelinisierendes Korrelat aufweist. Dabei ist der Arzt auf die anamnestische Schilderung des Patienten und auf den objektiv erhobenen Befund angewiesen. Voraussetzung für die Diagnose eines Schubes ist die Dauer der neurologischen Symptome von mindestens 24 Stunden. Pseudoschübe wie sensible Missempfindungen und Sehstörungen

gen durch Änderung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) sollen ausgeschlossen werden. Ferner werden einzelne paroxysmale Episoden wie tonische Spasmen oder Hirnstammanfälle definitionsgemäß nicht als Schub eingeordnet. Multiple Episoden dieser Art mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden werden jedoch als Schub angesehen. Neu formuliert wurden auch die Bedingungen für die Abgrenzung eines Schubes vom vorherigen Ereignis. Zur einheitlichen Dokumentation zweier Schübe sollen 30 Tage zwischen dem Beginn des ersten bis zum Beginn des zweiten Ereignisses liegen.

Es muss immer die Möglichkeit ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Symptomen um die Manifestation einer anderen Erkrankung handelt. Damit ist insbesondere der differenzialdiagnostische Ausschluss primär infektiöser Erkrankungen wie einer Borreliose oder von Kollagenosen mit ZNS Beteiligung erforderlich.

Die Bedeutung der Magnetresonanztomografie

Die größte Bedeutung unter den technischen Zusatzuntersuchungen kommt bei den McDonald Kriterien der Magnetresonanztomografie (MRT) zu. Gleichzeitig sind hier in den letzten Jahren die wichtigsten Fortschritte erzielt worden, nicht zuletzt aufgrund deutlich verbesserter technischer Möglichkeiten. Die MRT ermöglicht den Nachweis der Dissemination von Läsionen bezüglich des Ortes und der Zeit und stellt damit eine bedeutende Ergänzung zu den klinischen Beobachtungen dar. Hinsichtlich der MRT-Kriterien für eine Dissemination der Läsionen im Raum hat man die von Barkhof et al. (1) und Tintore et al. (2) evaluierten Kriterien einbezogen (Tab. 1). Sie zeichnen sich im Vergleich zu den MRT-Kriterien anderer Autoren durch eine hohe Spezifität, allerdings zulasten einer relativ geringen Sensitivität aus. Damit nimmt man bewusst in Kauf, dass einige Patienten schon MS haben, jedoch nach den MRT-Kriterien für die Dissemination der Läsionen im Raum noch nicht anerkannt werden. Im Um-

kehrschluss hat dies jedoch den Vorteil, dass die Diagnose MS nicht vor schnell vergeben wird.

Für eine zeitliche Dissemination der Läsionen im MRT gelten folgende Kriterien:

- Für die zeitliche Dissemination ist der Nachweis einer Gadolinium anreichernden Läsion dann ausreichend, wenn die erste MRT-Aufnahme des Neurocraniums in einem Abstand von mindestens drei Monaten nach dem Beginn des klinischen Ereignisses erfolgt ist, sofern die Gadolinium anreichernde Läsion nicht für das klinische Ereignis verantwortlich gemacht werden kann
- Erbringt die erste MRT-Aufnahme nach drei Monaten nicht den Nachweis einer Läsion, so muss eine weitere MRT nach drei Monaten eine Gadolinium anreichernde Läsion oder eine neue T2-Läsion nachweisen, um den Nachweis einer Dissemination der Läsionen in der Zeit zu erbringen
- Ist die erste MRT-Aufnahme mit einem geringeren Abstand als drei Monate zum Beginn des klinischen Ereignisses erfolgt, muss eine zweite MRT nach drei Monaten eine Gadolinium anreichernde Läsion zeigen, um den Nachweis einer zeitlichen Dissemination zu erbringen
- Die Durchführung von MRT-Aufnahmen der Wirbelsäule kann eine wertvolle Ergänzung darstellen, wenn der Nachweis von zerebralen Läsionen nicht gelingt. Dies ist bei primär progressiven Verläufen oder bei klinisch isolierten Symptomen denkbar. In diesem Fall erfüllt der Nachweis von zwei in Zeit und Ort disseminierten spinalen Läsionen die Diagnosekriterien vollkommen.

Positiver Liquorbefund bei MS

Bei dem klinischen Verdacht auf eine MS sollte zur Diagnosesicherung einmalig eine vollständige Liquoruntersuchung erfolgen. Die Liquoranalyse beweist die entzündlichen Veränderungen im zentralen Nervensystem. Allerdings gibt es

auch im Liquor keinen für die MS spezifischen Befund, sondern derartige Veränderungen können in gleicher Weise auch bei anderen, chronisch entzündlichen Krankheiten im ZNS vorkommen. Dennoch lässt sich durch den Nachweis chronisch entzündlicher Veränderungen im Liquor differenzialdiagnostisch eine Vielzahl anderer Erkrankungen ausschließen bzw. unwahrscheinlich machen. Ein positiver Liquorbefund bei MS bezeichnet den Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese, das heißt einer autochthonen Immunglobulinproduktion im Liquor, entweder durch den so genannten IgG-Index oder den Nachweis oligoklonaler Banden in der isoelektrischen Fokussierung im Liquor, nicht jedoch im Serum. Der Nachweis oligoklonaler Banden ist empfindlicher und erhöht damit die Diagnosesicherheit. Die Sensitivität der oligoklonalen Banden bei MS liegt heute aufgrund verbesserter Labormethoden bei etwa 95%. Ein weiterer Parameter im Liquor ist die chronische lymphozytäre Pleozytose, die weniger als 50/mm³ betragen sollte.

Die Bedeutung der visuell evozierten Potenziale (VEP)

Die evozierten Potenziale werden als Erweiterung der klinischen Untersuchung betrachtet. In der MS-Diagnostik haben sich die VEP, die somatosensibel-evozierten (SEP) und die magnet-evozierten (MEP) Potenziale bewährt, in den McDonald Kriterien wurden jedoch nur die VEP berücksichtigt. Ihnen kommt zum Nachweis einer subklinischen Optikusneuritis und damit

Tab. 1 Kernspintomografische Kriterien für die örtliche Dissemination

Drei der vier folgenden Kriterien müssen für die örtliche Dissemination erfüllt sein:

- eine Gadolinium positive Läsion oder 9 T2 hyperintense Läsionen
- mindestens eine infratentorielle Läsion
- mindestens eine juxtakortikale Läsion
- drei oder mehr periventrikuläre Läsionen

Jede zerebrale Läsion kann durch eine spinale Läsion ersetzt werden.

Nach Barkhof und Tintore (1, 9)

der örtlichen Dissemination die größte Bedeutung zu. Typischerweise liegt eine demyelinisierende Schädigung der Sehbahn bei MS vor, wenn die VEP latenzverzögert, aber in ihrem Potenzialverlauf gut erhalten sind. McDonald et al. empfehlen zur Diagnosestellung die ergänzende Durchführung von visuell evozierten Potenzialen vor allem beim Vorliegen nur einer klinischen Läsion, die nicht die Sehbahn betrifft.

■ Diagnoseschemata

Die von McDonald et al. empfohlenen Diagnoseschritte sind in den Diagnoseschemata (Tab. 2, Schritte zur Diagnose 1-4) zusammengefasst. In der linken Spalte ist die klinische Präsentation und in der rechten Spalte sind die erforderlichen Zusatzinformationen dargestellt. Werden sämtliche diagnostische

Kriterien erfüllt, kann die Diagnose einer „MS“ gestellt werden. Fehlen jedoch die erforderlichen Zusatzinformationen, kann bis zur Vervollständigung der klinischen Untersuchungen zum Nachweis der geforderten Kriterien für die Dissemination in Raum und Zeit von einer „möglichen MS“ gesprochen werden. Es ist von „keiner MS“ auszugehen, wenn die diagnostischen Kriterien nach Abschluss aller klinischen Untersuchungen nicht erfüllt werden. In diesem Fall ist eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung erforderlich.

■ Diskussion

Das Grundprinzip der neuen Diagnosekriterien stützt sich nach wie vor klinisch auf den objektiven Nachweis von örtlich und zeitlich disseminierten Läsionen. Der Wert der technischen Zusatzuntersu-

chungen (MRT, Liquor und visuell evozierte Potenziale) wurde definiert und das Ergebnis des diagnostischen Prozesses stellt sich jetzt vereinfacht dar:

- MS
- Mögliche MS
- Keine MS.

Begriffe wie „frühe MS“ oder „klinisch isoliertes Syndrom“ sollten daher in der diagnostischen Terminologie nicht mehr verwendet werden.

Durch die Einbeziehung der auch prognostisch relevanten Anwendung der modernen MRT ist es möglich, bereits nach dem ersten Schub Hinweise für eine Dissemination des ZNS-Befalls in Ort und Zeit zu erhalten. Nach den neuen Kriterien lässt sich bereits dann eine MS diagnostizieren, wenn nach dem ersten Krankheitsschub mit klinisch nachweisbaren Störungen in einem neurologischen Funktionssystem in einem weiteren MRT (>3 Monate nach dem Schubereignis) mindestens eine neue Läsion mit Kontrastmittelanreicherung nachzuweisen ist (Tab. 2, Schritte zur Diagnose 3). In der Praxis bedeutet dies, dass die Diagnose MS frühestens drei Monate nach Auftreten des ersten Schubes gestellt werden kann. Allerdings werden die zum Nachweis einer zeitlichen Dissemination der Läsionen im MRT aufgestellten Kriterien in der Praxis schon aus Kostengründen schwer umzusetzen sein. Eine wiederholte MRT Untersuchung im Abstand von mindestens drei Monaten ist, wenn überhaupt, nur in Ballungsgebieten realistisch. In der radiologischen Praxis sollten einheitliche Standards hinsichtlich der zu untersuchenden Schnittbildsequenzen, der zu verabreichenden Kontrastmitteldosis und der Mindestwartezeit von 10-15 Minuten zwischen Kontrastmittelgabe und Beginn des Tomogramms eingehalten werden, die in der täglichen Routine nur schwer umzusetzen sind. Die starke Betonung der MRT und die relativ geringe Bedeutung der Liquoranalyse ist besonders aus Deutschland kritisiert worden (4). Dies hat den Hintergrund, dass in Nordamerika eine Lumbalpunktion als invasi-

Tab. 2 Neue Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose

Schritte zur Diagnose (1)	
Klinische Präsentation	benötigte Zusatzinformation
2 Schübe und 2 objektivierbare klinische Läsionen	keine, die klinische Evidenz ist ausreichend
Schritte zur Diagnose (2)	
Klinische Präsentation	benötigte Zusatzinformation
2 Schübe und 1 objektivierbare klinische Läsion	Dissemination bezüglich des Ortes, demonstriert durch: MRT ¹ oder mindestens 2 MRT-Läsionen und positiver Liquor ² oder ein zweiter Schub
Schritte zur Diagnose (3)	
Klinische Präsentation	benötigte Zusatzinformation
1 Schub 2 und mehr objektivierbare klinische Läsionen	Dissemination bezüglich der Zeit, demonstriert durch: MRT ³ oder ein zweiter Schub
Schritte zur Diagnose (4)	
Klinische Präsentation	benötigte Zusatzinformation
1 Schub 1 objektivierbare klinische Läsion	Dissemination bezüglich des Ortes im MRT ¹ oder mindestens 2 MRT-Läsionen und positiven Liquor ² und Dissemination in der Zeit im MRT ³ oder ein zweiter Schub

¹Magnetresonanztomografie-(MRT) Kriterien bezüglich einer örtlichen Dissemination siehe Tabelle 1.
²Ein positiver Liquorbefund bezeichnet den Nachweis von oligoklonalen Banden oder einem erhöhten IgG-Index.
³Die MRT-Kriterien für eine Dissemination der Läsionen bezüglich der Zeit sind erfüllt, wenn eine MRT > drei Monate nach dem klinischen Ereignis eine anreichernde Läsion nachweist, die nicht für das klinische Ereignis verantwortlich ist.
Nach McDonald et al. (3)

ver Eingriff wesentlich seltener als bei uns durchgeführt wird, und die Qualitätsstandards für Liquordiagnostik in Nordamerika flächendeckend relativ gering sind. Die Liquoranalyse ist aber die einzige Untersuchung mit der die Entzündung im ZNS zu beweisen ist. Insbesondere der Nachweis oligoklonaler Banden ist bei MS mit >95% hochsensitiv. Ferner ist die einmalige Liquoruntersuchung zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik zum differenzialdiagnostischen Ausschluss ähnlicher Krankheitsbilder wichtig. Durch einen positiven Liquorbefund werden die Kriterien für eine räumliche Dissemination der Läsionen im MRT abgeschwächt (Tab. 2, Schritte zur Diagnose 2 und 4). Unerlässlich ist, dass andere mögliche Erkrankungen differenzialdiagnostisch durch einen Neurologen ausgeschlossen werden.

In den Kliniken der MS Forschungsgruppe Bochum wurden die neuen Diagnosekriterien prospektiv auf 76 konsekutive Patienten mit Verdacht auf eine MS-Neudiagnose angewandt (8). Bei 39 Patienten (52%) bestand eine MS und bei 37 Patienten (48%) eine mögliche MS. Die Diagnose einer MS wurde in dieser Untersuchung nach den neuen McDonald Kriterien mit 52% der Patienten insgesamt häufiger gestellt als eine klinisch gesicherte MS nach den „alten“ Poser Kriterien mit 38% der Patienten.

Die Diagnosestellung einer MS nach den neuen Kriterien beinhaltet per se nicht die Indikation für eine der immunmodulatorischen Therapien. Allerdings kann durch die frühe Diagnosestellung weniger Zeit bis zum Behandlungsbeginn vergehen und damit zumindest die Möglichkeit bestehen, früher als bisher dem fortschreitenden Krankheitsprozess entgegenzuwirken.

Summary

An accurate and reliable diagnosis of multiple sclerosis early after the beginning of the disease is essential for both clinical practice, to allow timely therapeutic interventions, and research purposes. A diagnosis of MS is clinically definite after two exacerbations

Tab. 3 Definition der primär chronisch progredienten MS

Voraussetzung	benötigte Zusatzinformation
positiver Liquorbefund ¹	Dissemination bezüglich des Ortes, dargestellt in der MRT durch a) mindestens 9 T2 gewichtete Läsionen <i>oder</i> b) mindestens 2 spinale Läsionen <i>oder</i> c) 4–8 zerebrale und 1 spinale Läsion <i>oder</i> pathologische VEP ² a) mit 4–8 zerebralen Läsionen <i>oder</i> b) mit 1–3 zerebrale Läsionen und 1 spinalen Läsion und Dissemination in der Zeit, dargestellt im MRT ³ <i>oder</i> klinische Progression über ein Jahr

¹Ein positiver Liquorbefund bezeichnet den Nachweis von oligoklonalen Banden oder einem erhöhten IgG-Index.

²Pathologische visuell evozierte Potenziale (VEP) bei MS sind gekennzeichnet durch eine Latenzverzögerung, aber gut erhaltenem Potenzialverlauf.

³Die Magnetresonanztomografie-(MRT) Kriterien für eine Dissemination der Läsionen bezüglich der Zeit sind erfüllt, wenn eine MRT > drei Monate nach dem klinischen Ereignis eine anreichernde Läsion nachweist, die nicht für das klinische Ereignis verantwortlich ist.

Nach McDonald et al. (3)

tions of a disease process suggesting demyelination and multiple localizations in the central nervous system (dissemination in time and space). By including magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid findings the diagnosis of definite MS can now be made earlier and with greater sensitivity than it was possible applying the traditional criteria. In this paper the new „McDonald criteria“ of MS will be explained and their impact on clinical management in daily practice will be discussed.

Key Words

Multiple sclerosis – diagnostic criteria – magnetic resonance imaging

Literatur

1. Barkhof F, Filippi M et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–69
2. Heidenreich F, Freidel M. MSTKG-Diagnosekriterien und Umsetzung in der Praxis. *Nervenheilkunde* 2002; 22(Suppl 1): S1–S53
3. McDonald WI, Compston A et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121–127
4. Petereit HF, Heiss WD et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 51: 533–534
5. O’Riordan J, Thompson A et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10 year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495–503

6. Poser CM, Paty DW et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227–31

7. Schumacher FA, Beeve GW et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122:552–568

8. Sindern E, Schimrigk S et al. Prospektive Studie zum Vergleich der Multiple-Sklerose-Diagnosekriterien nach Poser aus 1983 und der neuen McDonald Diagnosekriterien. *Akt. Neurol* 2002; 29:219

9. Tintore M, Rovira A et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:702–706

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. med. E. Sindern
Klinik für Neurologie
BG-Kliniken Bergmannsheil
Universitätsklinikum Bochum
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum
e-mail:
eckhart.sindern@ruhr-uni-bochum.de