

## Labordiagnostik der Multiplen Sklerose (MS)

Die Liquordiagnostik nimmt eine zentrale Rolle in der MS-Diagnostik 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 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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

**Liquor-Diagnostik:**

1. Zellzahl/-Differenzierung<sup>°</sup>
2. Gesamteiweiß
3. Albumin-, IgG-, IgA- und IgM-Quotient\*
4. Glukose\* und Laktat
5. Oligoklonale Banden\*
6. Erregerspezifische AK-Indizes (AI) für Masern, Rötelnvirus, Varizella zoster-Virus („Zoster“), Herpes simplex-Virus (HSV), Borrelien und Lues\*

**\* Parallele Einsendung von zeitnah gewonnenem Liquor und Serum ist zwingend erforderlich!**

**° Differenzierung in < 2 h notwendig!**

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

**Zusätzliche obligate Untersuchungen:**

- CRP
- Großes Blutbild
- Elektrolyte
- Leberwerte (GGT und GPT)
- Vitamin B12 (ggf. Holo-TC)
- Rheumafaktor und CCP-AK
- ANA u. Anti-ds-DNA-AK
- Anti-Phospholipid-AK
- Lupus-Antikoagulans
- ACE
- Urinstatus
- Borrelien- und Lues-Serologie (Teil der AK-Index-Bestimmung)

## 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. Die Abwesenheit einer intrathekalen IgG-Synthese im Rahmen einer OKB-Bestimmung sollte immer Anlass zur sorgfältigen Überprüfung der Diagnose einer MS 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 im Rahmen einer MS und dann meist nur zusammen mit einer dominanten IgG-Synthese.

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

### MRZ(H)-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 insbesondere bei negativen OKB ergänzend durchgeführt werden.

Neben erhöhten Als für „MRZ“ können sich auch erhöhte Als für das Herpes simplex-Virus, das Mumpsvirus und Borrelien zeigen.

## AUSBLICK

### Freie Kappa-Immunglobulin-Leichtketten (kappaFLC)

KappaFLC ist ein neuer und vielversprechender Parameter zum Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese. Im Vergleich zu den OKB ist die Bestimmung schneller, technisch-einfacher und kostengünstiger. Dennoch können kappaFLC die OKB noch nicht ersetzen, stellen aber eine sinnvolle labordiagnostische Ergänzung bei Fällen mit negativem oder unklarem OKB-Befund dar.

Für die Diagnose einer MS weist die kappaFLC-Analyse eine Sensitivität von > 90 % auf, welche vergleichbar mit der Bestimmung der OKB ist.

### 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.

### Literatur:

1. DGN-Leitlinie: Lumbalpunktion und Liquordiagnostik; Stand: 25.06.2019.
2. Ruprecht K, Tamani 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, Hjermland 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
5. H.Reiber, D.Zeman, P.Kusnierova, E.Mundwiler, L.Bernasconi, Diagnostic relevance of free light chains in cerebrospinal fluid – The hyperbolic reference range for reliable data interpretation in quotient diagrams. Clinica Chimica Acta 497 (2019) 153-162
- 6.