

Differentialdiagnose Multiple Sklerose / Lyme-Neuroborreliose

Die wichtigste Differentialdiagnose der Multiplen Sklerose (MS) ist die Lyme-Neuroborreliose (LNB) in ihrer akuten und chronischen Verlaufsform. Dies betrifft die Häufigkeit und die Schwierigkeit bei der differentialdiagnostischen Unterscheidung, d.h. die LNB ist mit Abstand die häufigste differentialdiagnostische Alternative zur MS und die Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungen stellt eine sehr viel größere Herausforderung dar, als bei den übrigen differentialdiagnostisch zu beachtenden Krankheiten.

Die oft schwierige Differenzierung zwischen MS und LNB erfordert einen sehr umsichtigen Umgang mit der Diagnose. Unerlässliche Voraussetzung für die Diagnose einer MS ist der absolut sichere Ausschluss differentialdiagnostischer Alternativen. Die „Etikettierung“ des Patienten mit der vermeintlichen Diagnose MS könnte im weiteren Krankheitsverlauf alternative Überlegungen und damit die Behandlung anderer Krankheiten, insbesondere der LNB verhindern (1).

Auch können differentialtherapeutische Aspekte die Differentialdiagnose MS / LNB eher erschweren; dies trifft auf Immunmodulatoren zu, insbesondere auf Glatiramer, das häufig bei der MS zur Verminderung von Schüben eingesetzt wird, das jedoch aufgrund seiner entzündungshemmenden Wirkung insbesondere auch durch Hemmung der Th2-Lymphozyten (3) eine günstige Wirkung bei der chronischen LNB entwickeln könnte. Die Diskussion über den Einsatz solcher Immunmodulatoren bei der LNB steht im Anfang der Problemdiskussion, eindeutige wissenschaftliche Erkenntnisse oder gar Publikationen im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf, liegen nicht vor.

Bei der Differentialdiagnose der MS werden verschiedene Krankheitsgruppen unterschieden: Infektionskrankheiten, entzündliche Erkrankungen, genetische Krankheiten, granulomatöse Krankheiten, Erkrankung des Myelins und sonstige.

Tab. 1
Differentialdiagnose MS

Infektionskrankheiten

Lyme-Neuroborreliose
 Neurosyphilis
 Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)
 Atropische spastische Paraparese
 HIV

Entzündliche Erkrankungen

Akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM)
 M. Behcet
 Granulomatöse Angiitis
 Paraneoplastische Encephalomyelopathie
 Polyarteriitis nodosa
 M. Sjögren
 Systemischer Lupus Erythematosus (SLE)

Genetische Erkrankungen

Cerebrale autosomal dominierende Arteriopathie
 mit subkortikalen Infarkten und Leukoencephalopathie (CADASIL)

Granulomatöse Erkrankungen

Lymphomatoide Granulomatose
 Sarkoidose
 M. Wegener

Krankheiten des Myelin

Adrenoleukodystrophie
 Metachromatische Leukodystrophie des Erwachsenen

Sonstige

Arnold-Chiari-Mißbildung
 Cervicale Myelopathie
 Gefäßmißbildungen
 Vitamin-B12-Mangel
 Spinocerebrale Störungen

Tab. 1: Krankheiten, die differentialdiagnostisch bei der MS diskutiert werden (2). Aufgrund der Krankheitsumstände, der Krankheitsgestalt, des Krankheitsverlaufes und zahlreicher sonstiger Krankheitsmanifestationen (auch medizinisch-technischer Befunde) ist die Differenzierung meistens unproblematisch, abgesehen von der LNB.

Im Vergleich zur LNB sind andere Krankheiten, die differentialdiagnostisch bei der MS in Betracht kommen aufgrund ihrer charakteristischen Krankheitsgestalt relativ gut abgrenzbar. Die bei der MS zu berücksichtigenden Differentialdiagnosen (2) sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Entsprechend der vorliegenden Thematik und aufgrund stark dominierender Bedeutung beschränkt sich die im Folgenden dargestellt Differentialdiagnose der MS auf die Abgrenzung gegenüber der LNB. Die übrigen in Tabelle 1 aufgeführten Krankheiten bleiben an dieser Stelle unberücksichtigt; auf die entsprechende Literatur sei verwiesen (2). Zunächst wird bei dieser differentialdiagnostischen Unterscheidung die in Schüben und Remissionen verlaufende Form der MS berücksichtigt (Relapsing Remitting Multiple Sklerosis, RRMS), danach wird auch die primär progressive Form einbezogen (Primary Progressive Multiple Sklerosis, PPMS).

Der vorliegende Text beschränkt sich auf die Krankheitsmanifestationen im zentralen Nervensystem bei LNB, also auf Encephalitis, Myelitis und Encephalomyelitis. Sonstige neurologische Manifestationen der LNB werden an anderer Stelle dargestellt werden. Die Einschränkung des Themas auf die zentralnervösen Störungen ergibt sich aus der Thematik, nämlich der Differentialdiagnose gegenüber der MS, deren pathologisch-anatomische Definition sich in dem Synonym Encephalomyelitis disseminata widerspiegelt.

Die für die Differentialdiagnose MS / LNB relevanten Untersuchungsgebiete und -methoden sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tab. 2**Untersuchungsgebiete und –methoden bei der Differentialdiagnose MS / LNB**

Krankheitsumstände
 Symptomatik
 Befunde
 MRT
 Elektrophysiologische Untersuchung
 Liquordiagnostik
 Sonstige Laboruntersuchungen
 Augenärztliche Untersuchungen
 Skelettszintigraphie
 Kardiologische Untersuchungen

Tab. 2: Untersuchungsgebiete und –methoden bei der differentialdiagnostischen Klärung MS / LNB. Die Erfassung der Symptomatik und Befunde erfolgt selbstverständlich durch anamnestische Analyse und körperliche Untersuchung (allgemeinmedizinisch und neurologisch).

Da die Lyme-Borreliose (LB) infolge Verbreitung der Erreger im gesamten Organismus zu einer Multiorganerkrankung führt, stellt die Lyme-Neuroborreliose (LNB) in aller Regel eine Teilmanifestation der generalisierten Erkrankung dar. Störungen im zentralen Nervensystem sind praktisch immer begleitet von Erkrankungen anderer Organe oder Organsysteme. Die Beachtung dieser anderen Organmanifestationen ist für die Diagnose der LNB von elementarer Bedeutung. Bei pathophysiologischer Betrachtung der generalisierten Infektion, wird die Diagnostik einer LNB meistens zur Erkenntnis einer mehr oder weniger generalisierten Lyme-Borreliose (LB) führen. Einschränkungen ergeben sich allerdings in der frühen Phase einer akuten LNB, bei der (praktisch) ausschließlich Störungen im Nervensystem vorliegen können.

Im Zusammenhang mit der generalisierten Lyme-Borreliose sind die häufigst betroffenen Organe in Tabelle 3 aufgelistet.

Tab. 3
Organmanifestationen der LB

(Allgemeinsymptome)
 (Fatigue)
 Muskelskelettsystem
 Nervensystem
 (zentral, peripher)
 Haut
 Herz
 Auge
 Magen-Darm-Trakt
 Urogenitalsystem
 Nasennebenhöhlen
 Rachen
 Lunge
 Leber

Tab. 3: Organe, die bei Lyme-Borreliose vorwiegend betroffen sind. Unter Fatigue und Allgemeinsymptome wird ein Beschwerdebild verstanden, das durch ausgeprägte Vitalitätsminderung und chronischem Krankheitsgefühl gekennzeichnet ist.

Die differentialdiagnostischen Faktoren bei LNB bzw. MS hinsichtlich Krankheitsumstände, Symptomatik und Krankheitsverlauf sind in Tabelle 4 gegenübergestellt. Dabei werden auch Krankheitsmanifestationen, die für beide Krankheitsbilder besonders charakteristisch sind, mit einbezogen. Die Differenzierung zwischen MS und LNB beruht insbesondere auf den Tatsachen, dass die MS ausschließlich eine Erkrankung des zentralen Nervensystems ist, während die LNB – wie gesagt - oft mit einer generalisierten akuten oder chronischen Lyme-Borreliose einhergeht, die viele andere Organsysteme (neben dem ZNS) betrifft. Eine Polyneuropathie oder sonstige Erkrankungen des peripheren Nervensystems sind mit einer MS nicht vereinbar, andererseits jedoch eine häufige Manifestation im Rahmen der LNB.

Die medizinisch-technischen Untersuchungen zur Differenzierung MS / LNB werden gesondert dargestellt (Tabelle 6).

Tab. 4
Klinische Grundlagen der Differentialdiagnose MS / LNB

MS	LNB
Krankheitsumstände	
Krankheitsbeginn RRMS 23.-30. Lebensjahr PPMS 35.-40. Lebensjahr	Infektionsrisiko Zeckenstich
Erhöhte Koinzidenz mit sonstigen Immunerkrankungen	Erythema migrans (EM) Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
Zusammenhang mit Infektions- krankheiten (EBV, VZV) (nicht gesichert)	Polyneuropathie
Genetische Prädisposition	Fieberhafter Krankheitsbeginn
Krankheit betrifft ausschließlich ZNS	Krankheitsmanifestationen nicht auf ZNS beschränkt
Junger Erwachsener mit mindes- tens 2 Episoden und zumindest partieller Remission	Opticus-Neuritis (ON) Rückbildung langsam (Monate) und oft defizitär
Opticus Neuritis (ON) (einseitig, zunächst akuter Schmerz, vermehrt bei Augenbewegung, nachfolgend Sehstörung)	Opticus Neuritis gleichzeitig mit anderen Symptomen der LNB und LB
Normalisierung des Sehens in 90% der Fälle nach 2 bis 6 Monaten	Ophthalmoplegie auch bei LNB, aber selten
Auftreten sonstiger ZNS-Funktions- störungen nach vorausgegangener ON (bis zu 75% der Fälle)	
Internukleare Ophthalmoplegien (s.u.)	
McDonald-Kriterien (s. Tab. 9)	

MS**LNB****Symptomatik**

Ausschließlich Funktionsstörungen der ZNS

ZNS-Symptomatik in Verbindung mit sonstigen Manifestationen der LNB und LB

Krankheitsbeginn 23.-30. Lebensjahr (RRMS)

Polyneuropathie

35.-40. Lebensjahr (PPMS)

Encephalopathie
(kognitive und mentale Störungen)

Opticus-Neuritis

Hirnnerven (alle Hirnnerven incl. Opticus-Neuritis, Augenbewegungsstörung, oft periphere Störung, z.B. periphere Facialisparesie)

Internukleare Ophthalmoplegie

Sensibilitätsstörungen in den Extremitäten

Akute Neuroradiculitis
(M. Bannwarth)

Visusverlust

Motorische Störungen

Kopf- und Nackenschmerzen

Doppelbilder

Muskelskelettbeschwerden
(Arthritiden, Arthralgien, Myalgien)

Gangstörungen

Herz
(Myokarditis, dilatative Kardiomyopathie, Perikarditis, Erregungsleitungsstörungen)

Gleichgewichtsstörungen

Hirnnerven (im Wesentlichen Störung der Augenbewegung und Beeinträchtigung des Visus)
(keine periphere Störungen der Hirnnerven)

Auge
(Uveitis, Occuläre Myositis, Retinopathie, retinale Vaskulitis)

Polysymptomatischer Beginn
(14% der Fälle)

Haut
(rezidivierendes Erythema migrans, Acrodermatitis chronica atrophicans, sonstige bei LB beschriebene Hautveränderungen)

Seltene Symptome der MS
(Schwindel, Blasenfunktionsstörungen, Ataxie, Querschnittsmyelitis, Schmerzen)

LB-Manifestationen in sonstigen Organen:
Magen-Darm-Trakt
Urogenitalsystem
Nasennebenhöhlen
Rachen
Lunge
Leber

MS**LNB****Krankheitsverlauf**

Schübe und Remissionen, in 20% plötzlicher Krankheitsbeginn (Minuten), in weiteren 20% innerhalb von Stunden, in etwa 30% innerhalb von einem Tag oder mehreren Tagen
 Zwischenzeitlich Remissionsintervalle
 Dauer der Intervalle 1 Jahr 30% der Fälle, 2 Jahre 20% der Fälle, 5-9 Jahre 20% der Fälle, 10-30 Jahre 10% der Fälle

Akute LNB: Entwicklung der neurologischen Symptomatik innerhalb von Tagen mit allmählicher, meistens mehr oder weniger defizitären Heilung nach Wochen bis Monaten, gelegentlich Jahren (15, 16)
 Chronischer Verlauf im Spätstadium in Form von Schüben und beschwerdeärmeren Intervallen, jedoch in der Regel zwischenzeitlich keine völlig beschwerdefreien Intervalle

Tab. 4: Klinische differentialdiagnostische Faktoren bei MS / LNB. Medizinisch-technische Befunde zur Differenzierung siehe Tab. 6.

Krankheitsphänomene, die der Diagnose einer MS entgegenstehen, sind in Tabelle 5 dargestellt. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um eine gleichmäßige Progression, Auftreten der neurologischen Störung vor dem 10. und nach dem 50. Lebensjahr und Krankheitsphänomene, die dem Cortex zuzuordnen sind.

Tab. 5**Krankheitsmanifestationen, die der Diagnose einer MS entgegenstehen**

Stetige Progression
 Krankheitsbeginn vor dem 10. oder nach dem 50. Lebensjahr
 Corticale Defizite
 (Aphasie, Apraxie, Alexie, Neglect)
 Krampfanfälle
 Frühe Demenz

Tab. 5: Gegen MS sprechen stetige Krankheitsprogression, Erkrankung vor dem 10. oder nach dem 50. Lebensjahr und corticale Manifestationen.

Medizinisch-technische Befunde, die bei der Differentialdiagnose MS / LNB von Bedeutung sind, enthält die Tabelle 6. Dem MRT und der Liquordiagnostik wird bei der MS besondere Bedeutung zugemessen. Bei der Abgrenzung gegenüber der LNB unterliegen jedoch beide Methoden erheblichen Einschränkungen. Die für die MS vermeintlich typischen Läsionen sind in gleicher Weise häufig bei der LNB vorhanden und tragen somit zur Differentialdiagnose nicht bei (19, 21, 22). Auch ausgedehnte Demyelinisierungsherde sind keinesfalls für die MS spezifisch, sondern sind auch bei der LNB beschrieben (Victor, M und Ropper, AH, Seite 770 (1), 14, 15, 18, 20, 23).

Bei der Liquordiagnostik wird im Zusammenhang mit der MS dem Nachweis oligoklonaler Banden (OB) hohe Bedeutung beigemessen, da sie in 90-95% der Fälle nachweisbar sind. OB sind jedoch unspezifisch und treten bei zahlreichen entzündlichen Erkrankungen des ZNS auf (10, 11, 12, 13); dies gilt in hohem Maße auch für die LNB. Im Übrigen ist der Liquor bei der MS nicht oder nur geringfügig verändert, abgesehen von einer häufig vorkommenden Erhöhung des IgG (intrathekal). Jedoch trägt ein solcher Befund nicht zur Differenzierung gegenüber der LNB bei. Bei der LNB ist dagegen der Liquor meistens deutlich pathologisch verändert (Pleozytose, Störung der Blut-Hirn-Schranke). Zudem lassen sich zahlreiche für die LNB typische Liquorveränderungen nachweisen: borrelienspezifische Antikörper, erhöhter Antikörperindex, Unterschiede im Westernblot (Liquor / Serum), Bb-spezifische oligoklonale Banden, OspA, CXCL13, und ggfs. Erregernachweis.

Im Hinblick auf die Bildung von Bb-Antikörper im zentralen Nervensystem (intrathekale oder autochtone Antikörperbildung) sind zwei Aspekte von besonderer Bedeutung:

- Bei chronischer LNB können intrathekale AK fehlen

- Bei akuter LNB entwickeln sich intrathekale AK mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach Auftreten der akuten neurologischen Symptomatik (vgl. Abb. 1)

Aus diesen Gründen wird die chronische LNB wegen fehlender AK oft fälschlicherweise negiert und die akute LNB wegen noch nicht nachweisbarer intrathekaler Antikörper zu spät diagnostiziert mit der Folge einer verspäteten notwendigen antibiotischen Behandlung.

Bei der akuten Lyme-Neuroborreliose (LNB) in der Frühphase liegt meistens überhaupt noch kein pathologischer Liquorbefund vor, also auch keine unspezifischen Veränderungen (Pleozytose, Blut-Hirn-Schrankenstörung), so dass sich die Diagnose nicht auf den Liquorbefund stützen kann. In einer Studie waren bei 799 Patienten mit eindeutig akuter LNB nur in 42 Fällen, d.h. in 5,25% Liquorveränderungen entsprechend den Kriterien der Leitlinien der Fachgesellschaften vorhanden (Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Instituts, Berlin, 38/2007). In diesem Bulletin heißt es: „Der in der zur Zeit gültigen Form der Faldefinition geforderte labordiagnostische Nachweis der frühen Neuroborreliose wird nur bei einem sehr kleinen Anteil der übermittelten Neuroborreliosefälle erfüllt, eine Problematik, auf die schon in einem früheren Bericht hingewiesen wurde“.

Diese relativ seltene und geringe immunologische Antwort (Entzündung) führte zu der Annahme, dass ein direkter erregerabhängiger Pathomechanismus der Lyme-Neuroborreliose denkbar ist (Oschmann, P et al (30)).

Elektrophysiologische Untersuchungen dienen bei der MS ausschließlich dem Nachweis zentralnervöser Störungen, da periphere Störungen (Polyneuropathie) bei der MS nicht vorkommen. Dagegen ist die Polyneuropathie, also eine Beeinträchtigung peripherer neurologischer Systeme bei der LNB ein häufiges

Vorkommen. Betrifft die LNB auch das zentrale Nervensystem, wird dies bei den evozierten Potentialen (EPs) sichtbar. Zur Differentialdiagnose MS / LNB trägt also ausschließlich der Nachweis peripherer neurologischer Störungen (Polyneuropathie, Neuroradiculitis) bei.

Bezüglich weiterer diagnostischer Maßnahmen zur Differenzierung MS / LNB, nämlich sonstige Laboruntersuchungen, augenärztliche Untersuchungen, Skelettszintigraphie, EKG, Echokardiographie und Cardio-MRT sei auf die Tabelle 6 verwiesen.

Tab. 6
Medizinisch-technische Untersuchungen
zur Differentialdiagnose MS / LNB

MS	LNB
	MRT
Zahlreiche kleinere Läsionen oder ausgedehnte Demyelinisierungsherde mit Gadoliniumanreicherung, T2-hyperintense Läsionen, Läsionen ohne Gadoliniumanreicherung, Lokalisation der Läsionen: periventrikulär, juxtacortical oder infratentorial	Kein Unterschied gegenüber MS (gleiche Läsionen bei MS und LNB, ausgedehnte Demyelinisierungsherde auch bei LNB (1, 14, 15, 18, 20, 23))
Elektrophysiologische Untersuchungen	
Evozierte Potentiale (EPs) Somatosensorische (SSEP) Visuelle (VEP) Hirnstamm auditorisch (brainstem auditory) (BAEP) EMG / ENG unauffällig (d.h. keine peripheren neurologischen Störungen)	Elektroneurographische Untersuchung motorisch und sensibel bei peripherer Neuropathie und Neuroradiculitis, EPs pathologisch bei ZNS-Störungen

MS**LNB****Liquordiagnostik**

Keine wesentlichen pathologischen Veränderungen
 Pleozytose nur in 30% der Fälle, nur in 5% der Fälle über 15 Zellen / μ L
 Protein und Albumin gewöhnlich nicht erhöht, Immunglobuline erhöht, insbesondere IgG
 IgG Index in 90% der Fälle erhöht
 Oligoklonale Banden (OB) in 85%-95% der Fälle

Pleozytose
 (insbesondere bei akuter LNB und Schüben in der Spätphase)
 Erhöhung Protein, Albumin, IgG
 Oligoklonale Banden
 Borrelien-spezifische Antikörper
 Erhöhter Antikörperindex
 Unterschiede Westernblot Liquor / Serum
 Bb-spezifische oligoklonale Banden
 OspA
 Chemokine (CXCL13)
 Erregernachweis (PCR, selten mittels Kultur)

Sonstige Laboruntersuchungen

Serologische Untersuchungen
 Lymphozytentransformationstest (LTT)
 Bestimmung der CD57-Lymphozyten
 Erregernachweis
 (meistens in Biopaten mittels PCR oder Immunofluoreszenz)

Augenärztliche Untersuchung

Opticus-Neuritis
 Augenbewegungsstörungen
 (internucleäre Ophthalmoplegie)

Opticus-Neuritis
 Störungen der Hirnnerven III, IV, VI
 Entzündliche Veränderungen des Auges
 (insbesondere Uveitis)
 Occuläre Myositis

Skelettszintigraphie

Nuklidanreicherung in verschiedenen Gelenken bei Arthritis

EKG / Echokardiographie / Cardio-MRT

Myokarditis, Perikarditis, Störung des Erregungleitungssystems, Herz-Rhythmus-Störungen, dilatative Kardiomyopathie

Tab. 6: Medizinisch-technische Untersuchungen tragen nur zum Teil zur Differentialdiagnose MS / LNB bei. Ergänzend sind auch

Untersuchungen aufgeführt, die nicht das Nervensystem betreffen (augenärztliche Untersuchungen, Skelettszintigraphie, EKG, Echokardiographie und Cardio-MRT).

Zwecks besserer Übersicht sind die pathologischen Liquorbefunde bei der LNB in Tabelle 7 gesondert dargestellt. Der Nachweis von intrathekalen Antikörper gegen Borrelien ist für die LNB beweisend. Diese intrathekale Antikörpersynthese tritt jedoch zeitverzögert, d.h. etwa 2 Wochen nach Auftreten der neurologischen Symptome auf und ist zeitabhängig in nur 50% bis 80% der Fälle nachweisbar (17), Abb. 1.

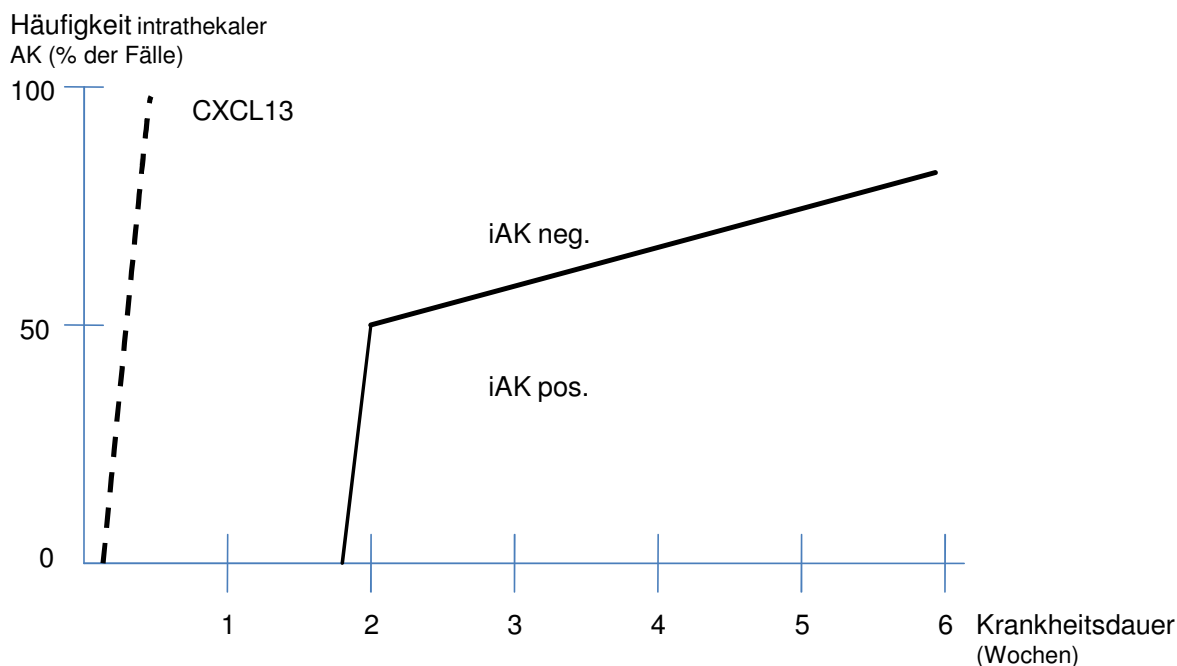


Abb. 1

Intrathekale Antikörper-Synthese in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer bei akuter Lyme-Neuroborreliose (annähernde Kalkulation nach verschiedenen Literaturangaben (29)). Fläche unterhalb der Kurve verdeutlicht das Vorliegen, die Fläche über der Kurve das Fehlen von intrathekalen AK (iAK). – Besondere

Bedeutung zur Früherfassung der akuten LNB haben möglicherweise Chemokine, insbesondere das CXCL13. Der genaue zeitliche Verlauf des Chemokin-Anstiegs muss jedoch wissenschaftlich noch definiert werden (vgl. Rupprecht TA et al (5)).

Tab. 7
Pathologische Liquorbefunde bei der Lyme-Neuroborreliose

Unspezifische Befunde

Pleozytose

Anstieg von

- Protein
- Albumin
- IgG (unspezifischer Gesamt-IgG)

Oligoklonale Banden

Spezifische Befunde

Nachweis spezifischer Antikörper (Immunglobuline, IgM, IgG) mittels Titerbestimmung (ELISA, EIA) (mit erhöhtem Antikörper Index (AI))

Westernblot

(Vergleich Serum / Liquor)

Bb-spezifische oligoklonale Banden IgG (mittels ELISA)

OspA

Chemokine (CXCL13)

Erregernachweis (PCR, selten mittels Kultur)

Tab. 7 **Unspezifische und spezifische pathologische Liquorbefunde bei der Lyme-Neuroborreliose, Nachweis von intrathekalen (im ZNS gebildeten) AK durch Titervergleich zwischen Serum und Liquor nach dem Reiber-Schema durch Vergleich des Westernblot-Befundes im Serum und Liquor (Anzahl, Art der Banden) und durch Spezifizierung von oligoklonalen Banden mittels ELISA. Ein positiver Antikörperindex (AI) indiziert eine intrathekale AK-Bildung, d.h. AK Titer im Liquor ist im Vergleich zum Serum (relativ) erhöht (unter Beachtung der natürlichen Konzentrationsunterschiede von Protein, Albumin und IgG im Liquor bzw. Serum). Auch der Nachweis von OspA belegt das Vorliegen von Bb im ZNS (Coyle et al (17)). Direkter Erregernachweis meistens mittels PCR, selten durch Kultur. Besondere Bedeutung zur Erfassung der Frühphase einer akuten LNB kommt wahrscheinlich bestimmten Chemokinen, insbesondere dem CXCL 13 zu (Rupprecht TA et al (5)).**

Seronegativität (im Serum) schließt eine LNB keinesfalls aus. Es liegen mehrere Studien vor, bei denen die LNB durch Erregernachweis gesichert wurde, im Blut aber Seronegativität vorlag (vgl. Tabelle 8).

Tab.8
Seronegativität (Serum) bei LNB

Pathologischer Liquorbefund (Häufigkeit)	Literatur
56% der Fälle (IgG + IgM)	Eldoen et al (25)
PCR positiv (Einzelfall)	Wilske M et al (26)
PCR positiv (Einzelfall)	Bertrand E et al (27)
PCR positiv (7 Patienten)	Keller TL et al (28)
PCR (28/37 = 75% der Fälle)	Keller TL et al (29)

Tab. 8 **Liquorbefund bei LNB seronegativer Patienten (d.h. keine AK im Serum)**

Vergrößernd besteht der Eindruck, dass die MS junge, zuvor völlig gesunde Menschen betrifft. Allerdings sind bei einigen Patienten auch Prodromi vorhanden in Form von Fatigue (allgemeine Erschöpfung, Krankheitsgefühl), Gewichtsverlust, Muskel- und Gelenkschmerzen. Diese Prodromi gehen über Wochen oder Monate den neurologischen Symptomen voraus (7). Bei der chronischen LNB besteht im Gegensatz zur MS ein sich über lange Zeit hinziehender Krankheitsprozess (Monate bis Jahre), bei dem die neurologischen Manifestationen in ihrer Ausprägung variieren. In Schüben kommt es zu einer Verschlimmerung der LNB, zwischenzeitlich bestehen beschwerdeärmere Intervalle, jedoch persistieren auch während dieser Intervalle im Gegensatz zur MS, abgesehen von unvollständigen Remissionen,

neurologische Defizite in mehr oder weniger ausgeprägter Form. Nicht selten zeigt sich jedoch bei der LNB (insbesondere auch nach antibiotischer Behandlung) selbst nach Jahren eine allmähliche Besserung mit einem für den Patienten erträglichen Ausgang. Pauschal betrachtet hat also die MS ein mehr episodischen, die LNB mehr einen chronisch fluktuierenden Krankheitsverlauf. Die chronische LNB ist in der Regel eine langsam progrediente Erkrankung (9).

Nach einer Reihe von Jahren besteht bei der MS die Tendenz, in eine langsam stetig progrediente Phase überzugehen. Ein solcher Verlauf kann auch in 10% der Fälle bereits mit Krankheitsbeginn auftreten; diese Verläufe werden als primär progressive Multiple Sklerose bezeichnet (8). Bei ausschließlicher Betrachtung der neurologischen Manifestationen sind solch chronische Verlaufsformen von der chronischen LNB nur schwer zu unterscheiden. Allerdings ist durch Einbeziehung anderer diagnostischer Faktoren (vgl. Tabelle 4 und 6) eine Differenzierung möglich.

Die primär progressive Multiple Sklerose (PPMS) verläuft meistens in Form einer chronisch asymmetrischen spastischen Paraparese. Die MRT-Befunde zeigen meistens keine Progression. Das Ansprechen auf die Therapie ist gering und die Prognose ungünstig.

Skepsis in Bezug auf eine MS sollte bei folgenden Faktoren bestehen: Fehlen von Symptomen einer Opticus Neuritis, Vorliegen einer Amyotrophie, völlig normale Augenbewegung, Gesichtsfeldausfälle im Sinne einer Hemianopsie, Schmerzen als dominierendes Symptom und ein mit der Jugend beginnender Krankheitsverlauf ohne Remissionen.

In der Frühphase der MS sind einige, jedoch seltene Symptome beschrieben worden: Ermüdungsschwäche beim Spaziergehen, Hirnstammsymptome (Doppelbilder, Übelkeit, Erbrechen), Taubheit und Parästhesie einer gesamten Extremität, Gesichtsschmerzen, Blasenentleerungsstörungen. Noch seltener sind Hemiplegien,

Trigeminusneuralgie oder Schmerzsyndrome, Facialisparese, Taubheit oder cerebrale Anfälle.

Nicht ganz so selten ist die MS gekennzeichnet durch Nystagmus und Ataxie mit oder ohne Parese oder Spastik der betroffenen Extremität. Auch eine sakkadierte Sprache, eine rhythmische Instabilität von Kopf und Rumpf, Intensionstremor der Extremitäten und Koordinationsstörung des Ganges können Manifestationen der MS darstellen. – Die als Charcot'sche Trias (Nystagmus, Sakkadie, Intensionstremor) bezeichnete Symptomatik stellt eine Krankheitsmanifestation des weit fortgeschrittenen Stadiums der MS dar (1).

Die Diagnose einer MS erfordert nach derzeit gültigem internationalem Konsens das Vorliegen der McDonald-Kriterien in der Revision von 2005. Sie stützen sich im Wesentlichen auf die klinischen Manifestationen, das MRT und den Liquorbefund. In einer summarischen und vereinfachten Form sind die Kriterien in Tabelle 9 wiedergegen. Bezüglich der Einzelheiten sei auf die Literatur verwiesen (3).

Nach gültigem internationalem Konsens darf also die Diagnose einer MS nur gestellt werden, wenn die McDonald-Kriterien erfüllt sind. Diese Forderungen hat besondere Bedeutung in der Phase der Erstmanifestation einer vermeintlichen oder vermuteten MS. Bei nur einem Schub ist stets die Dissemination in time nachzuweisen, d.h. eine vorausgehende neurologische Störung vereinbar mit MS muss sich aus der anamnestischen Befragung oder durch den Vergleich mit einem früheren MRT ergeben. Besteht bei dem ersten Schub lediglich Hinweis auf eine Läsion, sind neben der Dissemination in time weitere Kriterien gefordert (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9
McDonald-Kriterien der MS

Klinische Manifestationen	Zusätzliche Befunde
Mindestens 2 Schübe mit klinischem Hinweis auf mindestens 2 Läsionen	Keine
Mindestens 2 Schübe mit Hinweis auf eine Läsion	Dissemination in space nach den Kriterien von Barkhof et al und Tintoré, M et al oder mindestens 2 Läsionen im MRT und pathologischer Liquor
Ein Schub mit Hinweis auf 2 Läsionen	Dissemination in time
Ein Schub mit Hinweis auf eine Läsion	Dissemination in space oder mindestens 2 Läsionen im MRT sowie pathologischer Liquor <u>und</u> Dissemination in time (durch früheres MRT oder aufgrund anamnestischer Angaben)

Tab. 9: Vereinfachte Übersicht der McDonald-Kriterien entsprechend Revision 2005, diagnostische Kriterien der MS (vgl. 2)

Die Erfüllung der McDonald-Kriterien ist die Voraussetzung, nicht jedoch der Beweis für die Diagnose einer MS. Mit anderen Worten: Sind bei einer Erkrankung des zentralen Nervensystems die McDonald-Kriterien erfüllt, muss dennoch die Lyme-Neuroborreliose (LNB) differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Eine solche Differentialdiagnose (MS / LNB) kann sich nicht auf die McDonald-Kriterien stützen, da die Einzelkriterien, nämlich neurologisches Defizit, MRT- und Liquorbefund (nach Definition der McDonald-Kriterien) eine Unterscheidung zwischen MS und LNB nicht ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Victor M und Ropper AH, Principles of Neurology, McGraw-Hill, 2001
2. Olek MJ, Diagnosis of multiple sclerosis in adults, UpToDate 2008
3. Olek MJ, Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults, UpToDate 2008
4. Olek MJ, Epidemiology, risk factors, and clinical features of multiple sclerosis in adults, UpToDate 2008
5. Rupprecht TA et al, Borrelia garinii induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2, PubMed, Infect Immun, 75(9):4351-6, 2007
6. Coyle PD et al, Detection of Borrelia burgdorferi-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease, Neurology, 45(11):2010-5, 1995
7. McAlpine D et al, Multiple Sclerosis: A Reappraisal, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1972
8. Thompson AJ et al, Primary progressive multiple sclerosis, Brain 120:1085, 1997
9. Pfister HW et al, Zellzahl im Liquor soll nach 6 Monaten normal sein, CME, 1/07, TMP, 31
10. Bourahoui A et al, CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases, Eur J Neurol, 11(8):525-9, 2004
11. Kristoferitsch W, Lanschützer H, Oligoclonal immunoglobulin M in the cerebrospinal fluid of patients with Garin-Bujadoux-Bannwarth meningopolyneuritis, Wien Klin Wochenschr, 98(12):386-8, 1986
12. Martin R et al, Persistent intrathecal secretion of oligoclonal, Borrelia burgdorferi-specific IgG in chronic meningoradiculomyelitis, J Neurol, 235(4):229-33, 1988
13. Maravi Petri E et al, Lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). Neurologic involvement of Lyme disease, Rev Med Univ Navarra, 33(1):19-22, 1989
14. Oksi J et al, Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature, Brain, 119(Pt6):2143-54, 1996
15. Reik L Jr et al, Demyelinating encephalopathy in Lyme disease, Neurology, 35(2):267-9, 1985

16. Pavlovic D et al, Chronic encephalomyelitis caused by *Borrelia burgdorferi*. Case report, Glas Srp Akad Nauka (Med), (43):225-8, 1993
17. Coyle PK et al, Detection of *Borrelia burgdorferi* antigens in cerebrospinal fluid, *Neurology*, 43(5):1093-8, 1993
18. Bertrand E et al, Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases, *Folia Neuropathol*, 37(1):43-51, 1999
19. Triulzi F, Scotti G, Differential diagnosis of multiple sclerosis: contribution of magnetic resonance techniques, *J Neurol Nerosug Psychiatry*, 64 Suppl. 1:S6-14, 1998
20. Pincemaille O et al, Meningo-encephalomyelitis in Lyme disease, *Arch Fr Pediatr*, 46(8):589-90, 1989
21. Tarasow E et al, Neuroborreliosis: CT and MRI findings in 14 cases. Preliminary communication, *Neurol Neurochir Pol*, 35(5):803-13, 2006
22. Agosta F et al, MR Imaging assessment of brain and cervical cord damage in patients with neuroborreliosis, *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(4):892-4, 2006
23. Kobayashi K et al, *Borrelia burgdorferi*-seropositive chronic encephalomyelopathy: Lyme neuroborreliosis? An autopsied report, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 8(6):384-90, 1997
24. Eldeon G et al, Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal, *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*, 121(17):2008-11, 2001
25. Wilske M et al, Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review; *Arch Dis Child*, 83(1):67-71, 2000
26. Bertrand E et al, Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases, *Folia Neuropathol*, 37(1):43-51, 1999
27. Keller TL et al, PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients, *Neurology*, 42(1):32-42, 1992
28. Keller TL et al, PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients, *Neurology*, 42(1):32-42, 1992
29. Berghoff W, Liquordiagnostik bei Lyme-Neuroborreliose und chronischer Lyme-Borreliose mit Encephalopathie, www.praxis-berghoff.de
30. Oschmann P et al, Relationship between the *Borrelia burgdorferi* specific immune response and different stages and syndromes in neuroborreliosis, *PubMed, Infection*, 25(5):292-7, 1997