

Differentialdiagnose Multiple Sklerose (MS) / Lyme-Neuroborreliose (LNB)

von

Walter Berghoff

Die Differentialdiagnose MS / LNB bezieht sich im Wesentlichen auf die Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium (Stadium III, chronische Lyme-Neuroborreliose). Die Abgrenzung einer akuten Lyme-Neuroborreliose (Stadium II) bereitet dagegen kaum differentialdiagnostische Probleme. Bei der folgenden Darstellung der Differentialdiagnose bezieht sich daher die Bezeichnung LNB auf die Lyme-Neuroborreliose in ihrem chronischen Verlauf, also auf das Spätstadium.

Ein wesentliches Handicap für die Differenzierung MS / LNB ist die Tatsache, dass derzeit für beide Krankheiten kein positiver Krankheitsmarker zur Verfügung steht, d.h. keine medizinisch-technische Untersuchung, insbesondere keine Laboruntersuchung, die bei positivem Ausfall die jeweilige Krankheit beweisen würde. Die Diagnose beider Krankheiten muss sich daher auf die klinischen Daten, d.h. auf Anamnese, körperlichen Untersuchungsbefund und die medizinisch-technischen Befunde stützen.

Die Unterscheidung von MS und LNB setzt die Erkennung der Krankheitsgestalten dieser sich ähnelnden Krankheiten voraus. Bei der LNB ergeben sich diesbezüglich keine wesentlichen Schwierigkeiten, während die Beschreibung der MS wegen der sehr diskrepanten wissenschaftlichen Literatur problematisch ist (vgl. 1, 2, 4, 7, 31, 50, 51, 52, 59)

Die pathophysiologischen Vorgänge im zentralen Nervensystem (ZNS) stimmen weitgehend überein, d.h. in beiden Fällen führt eine chronische oder wiederkehrende Entzündung zu Demyelinisierung und Axondegeneration (31, 32, 33, 34, 35).

Entsprechend dieser pathophysiologischen Parallelität ergeben sich für die Krankheitsmanifestationen, also für die Krankheitsgestalt beider Krankheiten zahlreiche Überschneidungen. Entsprechend dem Prinzip der Differentialdiagnose muss sich das Augenmerk also auf die Faktoren richten, die eine Unterscheidung

ermöglichen oder die zumindestens auf der Basis der Wahrscheinlichkeit zur diagnostischen Favorisierung der einen oder der anderen Krankheit beitragen. In einem kleinen Teil der Fälle muss allerdings damit gerechnet werden, dass eine endgültige Differenzierung zwischen MS und LNB zunächst oder auch auf Dauer nicht überzeugend gelingt.

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 sichere Ausschluss differentialdiagnostischer Alternativen. Die voreilige „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). In einer Studie wurden 281 Patienten mit vermeintlicher, wahrscheinlicher oder möglicher MS stationär nachuntersucht. Dabei wurde die Diagnose MS nur bei 33% bestätigt (36).

Auch können differentialtherapeutische Aspekte die Differentialdiagnose MS / LNB eher erschweren; dies trifft auf Immunmodulatoren zu, insbesondere auf Glatiramer, das häufig bei der MS zur Verzögerung von Schüben eingesetzt wird, das jedoch aufgrund seiner entzündungshemmenden Wirkung durch Stimulation 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).

Infektionskrankheiten

Lyme-Neuroborreliose
 Neurosyphilis
 Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)
 Atopische 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

Anmerkung: 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 essenziellen Grundsätze bei der Differentialdiagnose MS / LNB enthält die Tabelle 2.

Tab. 2
Essentielle Grundsätze der Differentialdiagnose MS / LNB

- Die Diagnose MS sollte mit gebührender Zurückhaltung gestellt werden
- MS (nahezu) ausschließlich ZNS-Erkrankung
- Chronische LNB = Teil einer chronischen LB (Multiorganerkrankung)

Aufgrund der stark dominierenden Bedeutung beschränkt sich die im Folgenden dargestellte Differentialdiagnose der MS auf die Abgrenzung gegenüber der LNB. Die übrigen in Tabelle 1 aufgeführten Krankheiten bleiben 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 Sklerose, RRMS), danach wird die primär progressive Form einbezogen (Primary Progressive Multiple Sklerose, PPMS) (vgl. Tabelle 3).

Tab. 3
Begriffserklärung MS

MS	Multiple Sklerose
RRMS	Relapsing-remitting MS (Schübe Remissionen)
SPMS	Sekundär progressive MS (nach vorausgehender RRMS)
PPMS	Primär progressive MS (10% der MS-Fälle)

Die Krankheitsdefinitionen und die Pathophysiologie im Hinblick auf MS bzw. LNB sind in den Tabellen 4 und 5 skizziert (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47).

Tab. 4
Krankheitsdefinition

MS

Erkrankung des ZNS

genetische Prädisposition
(eineiige Zwillinge 20%-40%,
familiär 3%-23%)

LNB

Erkrankung des ZNS
Neuroradikulitis
periphere Neuropathie
Teil einer chronischen LB
(Multiorganerkrankung)

genetische Prädisposition
wahrscheinlich
(familiäre Häufung)

Tab. 5
Pathophysiologie

MS

Entzündung
Demyelinisierung
Axondegeneration

(MS hypothetisch
Autoimmunkrankheit)

Ursache:
unbekannt

LNB

Entzündung
Demyelinisierung
Axondegeneration

Ursache:
Infektion Bb

Die für die Differentialdiagnose MS / LNB relevanten Untersuchungsgebiete und -methoden sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tab. 6**Untersuchungsgebiete und –methoden bei der Differentialdiagnose MS / LNB**

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

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. 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 7 aufgelistet (48, 49).

Tab. 7
Organmanifestationen der LB

(Infektionsrisiko)
(Zeckenstich)
Erythema migrans
Fieberhafter Krankheitsbeginn
Allgemeinsymptome
Fatigue
Muskelskelettsystem
Nervensystem
(zentral, peripher)
Polyneuropathie
Haut
(Erythema migrans (EM))
(Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA))
Herz
Auge
Magen-Darm-Trakt
Urogenitalsystem
Nasennebenhöhlen
Rachen
Lunge
Leber

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 8 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 kaum vereinbar, andererseits jedoch eine häufige Manifestation der LNB.

Bei einem Schub der MS zeigt sich oft ein ähnliches Krankheitsbild, wie bei dem vorausgehenden Schub. Dies gilt in gleicher Weise für die LNB, so dass sich für die Differentialdiagnose keine Konsequenzen ergeben.

Tab. 8
Klinische Grundlagen der Differentialdiagnose MS / LNB

MS	LNB
Schübe, Remissionen (RRMS) Meistens nach Schub vollkommene Remission, zwischen Schüben keine Progression, RRMS 85%-90% aller MS-Fälle	Verlauf: <ul style="list-style-type: none"> • Allmähliche Besserung • Gleichbleibende Symptomatik • Verschlechterung (stetig oder in Schüben) • Schübe bei insgesamt gleichbleibendem pathologischem Niveau
Beginn 15.-50. Lebensjahr (nicht nach 60. Lebensjahr)	Beginn nicht selten in Kindheit und Jugend
Opticus-Neuritis	idem
Lhermitte Zeichen	idem
internucleare Ophthalmoplegie	selten
Fatigue (Prodromi bei Schub, gelegentlich nach Schub)	idem häufig permanent
MS	LNB
PPMS 10% aller MS-Fälle von Beginn an progredient	kein stetig progressiver Verlauf

	Keine Schübe oder Remissionen (selten Plateaus oder minimale Besserungen) erhebliche Behinderung nach 5 Jahren	
PRMS	progressive-relapsing MS (primär progressiv mit intermittierenden Schüben)	
Keine permanente Progredienz (außer PPMS und SPMS)		idem (Phasen mit Verschlechterung oder Besserung über Wochen bis Monate)
Vollständig beschwerdefreie Intervalle		selten
Selten Beginn vor 10. Lebensjahr oder nach 50. Lebensjahr		Beginn im Kindesalter nicht selten
Encephalopathie kognitiv, mental bei ca. 80% während Schub und darüber hinaus		Encephalopathie kognitiv, mental sehr häufig, ständig
Demenz bei 5% (bei schweren Verläufen der MS)		Demenz (durch LNB wahrscheinlich) (Miklossy, McDonald)
Keine cerebralen Anfälle		Cerebrale Anfälle (u.a. myoklonische Epilepsie)
Sensibilitätsstörungen		idem
Motorische Störungen		idem
Encephalomyelitis		idem
Visusverlust (meistens unilateral)		idem (etwas seltener, oft bilateral)
Doppelbilder		idem
(keine oculäre Myositis)		Oculäre Myositis
Gangstörung		idem
Gleichgewichtsstörung		idem
Gefühlsstörung im Gesicht		idem
Schwindel		idem
Miktionsstörung		idem
Ataxie		idem
MS		LNB
Querschnittslähmung (sehr selten)		idem

Schmerzen
selten
(Dysästhesien,
Rückenschmerzen)

Schmerzen
häufig

Die medizinisch-technischen Untersuchungen zur Differenzierung MS / LNB werden gesondert dargestellt (Tabelle 20).

Krankheitsphänomene, die der Diagnose einer MS entgegenstehen, sind in Tabelle 9 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 (2).

Tab. 9
Krankheitsmanifestationen untypisch für MS

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

Gegen MS sprechen stetige Krankheitsprogression, Erkrankung vor dem 10. oder nach dem 50. Lebensjahr und corticale Manifestationen (2).

Krankheitsmanifestationen, die bei der LNB nicht aber bei der MS auftreten, enthält die Tabelle 10. Die cranielle Neuropathie ist bei der LNB ein häufiges Vorkommnis, nicht jedoch bei der MS, abgesehen von der bei beiden Krankheiten auftretenden Opticusneuritis. Dabei ist jedoch zu beachten, dass der N. Opticus entwicklungs geschichtlich dem Gehirn zuzuordnen ist, während es sich bei den übrigen Hirnnerven um periphere Nerven handelt.

Bei der Differentialdiagnose MS / LNB ist zu beachten, dass auch bei der MS einige Krankheitsmanifestationen vorkommen, die bei der LNB als häufige Manifestationen gelten:

Fatigue

Mentale Störungen

Kognitive Störungen

Epilepsie

Encephalitis und Meningitis bei PPMS und SPMS

Kortikale Demyelinisierungen meistens bei PPMS und SPMS

Selten wird auch bei MS eine Polyneuropathie beobachtet. Wegen der Seltenheit des Vorkommnisses wird eine zufällige Koinzidenz angenommen. Generell sollte eine Polyneuropathie bei dem vermeintlichen Krankheitsbild einer MS den Blick auf die Differentialdiagnose schärfen, insbesondere auch auf eine Lyme-Neuroborreliose (1).

Tab. 10
Manifestationen bei LNB nicht bei MS

Meningitis

Encephalitis

Cranielle Neuropathie

(bei MS sehr selten

außer Opticus Neuritis)

(DD Hirnstammsymptome bei MS)

Polyneuropathie

Neuroradikulitis

(radikuläre Schmerzen ganz selten auch bei MS)

Mononeuropathie

Mononeuritis multiplex

Plexopathie

Myelitis

(subacute Myelitis selten auch bei MS)

(seltene Manifestationen der MS s. Tab. 12)

Bei einigen Patienten zeigen sich bei der MS Prodromi (1), die den Symptomen einer Lyme-Borreliose weitgehend entsprechen: Fatigue, Gewichtsverlust, Muskelskelettbeschwerden (Tabelle 11).

Tab. 11
MS Prodromi (bei einigen Patienten)

Fatigue

Gewichtsverlust

Muskelschmerzen
Gelenkschmerzen

Auch die Häufigkeit von MS-Symptomen (4, 50, 51), deren Entwicklungsgeschwindigkeit (52) sowie die Dauer von Schüben und Remissionen (4) tragen zur Differentialdiagnose MS / LNB bei (Tabelle 12-14).

Tab. 12
Häufigkeit von MS-Symptomen

Symptom	%
Sensibilitätsstörungen	31
Visusverlust (meist einseitig)	16
Partieller Gesichtsfeldausfall (meist einseitig)	
Gangstörung	5
Subacute motorische Störung	4
Gleichgewichtsstörung	3
Myelitis (selten)	
Sonstige Symptome	<2

(cranielle Neuropathie bei MS extrem selten, abgesehen von Opticus Neuritis)
Schwindel (30%-50% der Fälle)
Nystagmus (2%-4%)
Intentionstremor*
Funktionsstörungen von Blase und Darm*
Sexuelle Funktionsstörungen*
Doppelbilder*
Parästhesien im Gesichtsbereich*
Trigeminusneuralgie*
Ataxie*
Dysarthrie*
Fatigue*
(insbesondere bei Schub)
Schlafstörung*

Depression*
Euphorie*
Kognitive Störungen (34%-65%)
Demenz (5%)
Kortikale Atrophie*
Cerebrale Anfälle (2%-3%)
Positives Lhermitte Zeichen

*Häufigkeit ungeklärt, Literatur widersprüchlich

Tab. 13
Entwicklungsgeschwindigkeit von MS-Symptomen (Häufigkeit in %)

Minuten 20%

Stunden	20%
1 Tag – einige Tage	30%
Wochen / Monate	20%
PPMS	10%

Tab. 14
Dauer von Schüben und Remissionen bei MS (RRMS)

Schübe	Tage bis Wochen
Remissionen	Monate bis Jahre
Maximum des Schubes	Nach Tagen bis Wochen
Häufigkeit der Schübe	Ca. 1 Schub / 2 Jahre (im späteren Verlauf seltener)
Behinderung	Erhebliche Behinderung nach durchschnittlich 7,4 Jahren (53)

Im Gegensatz zur MS ist die Entwicklungsgeschwindigkeit der chronischen LNB wesentlich langsamer und erstreckt sich über Wochen bis Monate. Dagegen entwickelt sich die akute LNB, ähnlich wie bei den meisten Fällen der MS, innerhalb von Tagen. Allerdings ist die akute LNB aufgrund der akuten schweren allgemeinen Krankheitssymptomatik und des Liquorbefundes (insbesondere Pleozytose infolge Meningitis) von einem Schub bei MS gut abgrenzbar (Tabelle 15).

Tab. 15
Entwicklungsgeschwindigkeit der LNB

LNB innerhalb von Tagen (akute LNB)
innerhalb von Wochen – Monaten (chronische LNB)

Eine isolierte Opticusneuritis ohne sonstige Krankheitssymptome, meistens unilateral, gilt als häufige Erstmanifestation einer MS. Werden bei einer solchen Opticusneuritis im MRT cerebrale Läsionen nachgewiesen, entwickelt sich (bei einem

Beobachtungszeitraum von 10 Jahren) in 56% der Fälle nachfolgend das typische Krankheitsbild einer MS, bei Fehlen von Läsionen (zum Zeitpunkt der Opticus-Neuritis) nur in 22% (Tab. 16) (54).

Tab. 16
Opticus Neuritis (Korrelation MS)

Mit MRT-Läsionen
nachfolgend MS in 56% der Fälle

Ohne MRT-Läsionen
nachfolgend MS in 22% der Fälle

Unter einem CIS (clinical isolated syndrome) wird eine einzelne Attacke verstanden, die mit einem Schub einer MS vereinbar ist, z.B. eine Opticusneuritis oder eine sonstige neurologische Manifestation im ZNS. Diese zunächst vermeintlich singuläre Attacke ist im weiteren Krankheitsverlauf in 80% der Fälle von der Entwicklung einer MS gefolgt. Auch in dieser Situation zeigt sich wieder eine Häufigkeitsabhängigkeit von Läsionen im cerebralen MRT. Bei Auftreten eines CIS mit cerebralen Läsionen ist prognostisch mit der Entwicklung einer MS zu rechnen und zwar in 80% der Fälle (55). Nur 20% (CIS, cerebrale MRT-Läsionen) entsprechen einem selbstlimitierenden Prozess. Da eine möglichst frühe modifizierende Behandlung den weiteren Krankheitsverlauf günstig beeinflusst, wird das Auftreten eines CIS zusammen mit Läsionen im cMRT als Grund für eine frühzeitige Therapie angesehen (57) (Tabelle 17).

Unter RIS (Radiologisch isoliertes Syndrom) werden zufällig festgestellte MRT-Veränderungen vereinbar mit MS ohne klinische Symptomatik eingeordnet. Eine therapeutische Konsequenz ergibt sich nicht. Eine Unterscheidung zwischen MS und LNB anhand des MRT ist grundsätzlich nicht möglich (Tabelle 17).

Tab. 17
Clinical isolated Syndrome (CIS) und RIS

= einmalige Attacke mit Symptomen einer MS

(bei 80% einer vermeintlichen CIS folgt MS)

RIS Radiologisches isoliertes Syndrom
(zufällig festgestellte MRT-Veränderungen vereinbar mit MS,
keine klinische Symptomatik)
(kein Unterschied bezüglich cerebralen Läsionen zwischen LNB und MS)

Angaben zur Progredienz der MS-Symptomatik weisen in der Literatur erhebliche Unterschiede auf. In der Studie von Tremlett, H et al, 2006 (58) ergab sich ein Behinderungsgrad (expanded disability status scale, EDSS) von 6, d.h. die Benötigung einer Gehhilfe im Durchschnitt 16 Jahre nach Krankheitsbeginn (Tabelle 18).

Tab. 18
EDSS (expanded disability status scale)

Score	Behinderung
4	Gehen ohne Hilfe
6	Gehen mit Hilfe
8	bettlägerig

MS-Progredienz langsam
EDSS 6 durchschnittlich nach 16 Jahren
(Literaturangaben variieren erheblich) (58)

Die wichtigsten Kriterien bei der Differentialdiagnose MS / LNB enthält die Tabelle 19. Besonders herauszustellen ist die Tatsache, dass die MS praktisch ausschließlich das ZNS betrifft, meist in klar differenzierbaren Schüben und Remissionen (mit völliger oder weitgehender Beschwerdefreiheit) verläuft und der Liquorbefund bei der Differenzierung hilfreich ist. Die McDonald-Kriterien (s.u.), die nach internationalem Konsens für die Diagnose einer MS gültig sind, enthalten in ihrer Neufassung 2010 nicht mehr den Liquorbefund. Die Beachtung des Liquors ist jedoch im Hinblick auf die LNB als wichtige Differentialdiagnose MS von erheblicher Bedeutung und somit auch für die Differentialdiagnose MS / LNB. Dieser Aspekt blieb bei der Neufassung der McDonald-Kriterien unberücksichtigt (Tabelle 19).

Tab. 19
Wichtigste Kriterien DD MS / LNB

Symptom, Befund

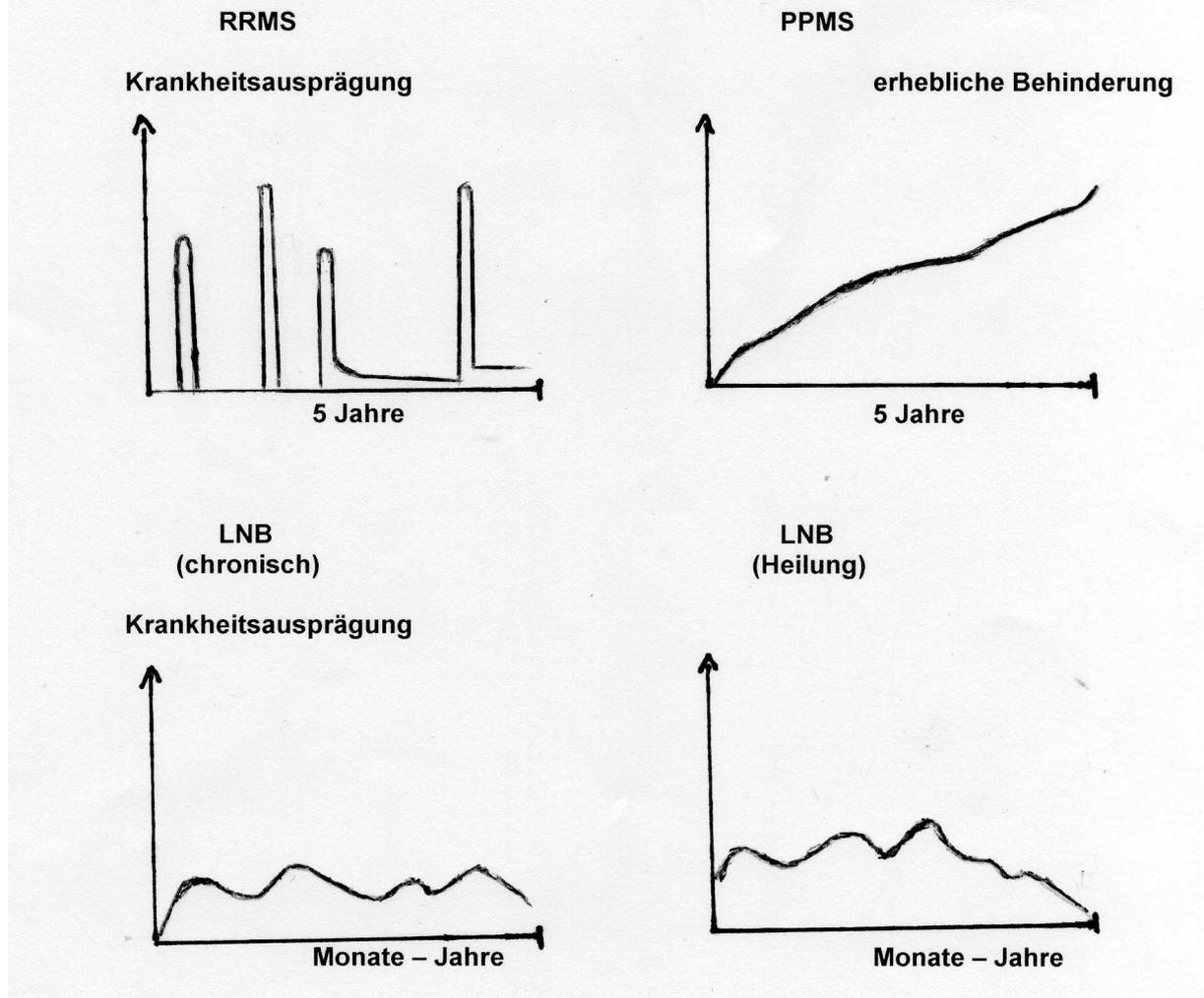
MS

LNB

ausschließlich ZNS-Erkrankung	+	-
Schübe und Remissionen	+	-
Multiorganerkrankung (LB)	-	+
Erkrankung peripheres NS	-	+
vollkommen beschwerdefreie Intervalle	+	-
ausschließlich neurologischer Schub	+	-
Krankheitsbeginn vor 15. oder nach 50. Lebensjahr	-	+
Schmerzen	-	+
Fatigue	bei Schub	+ (ständig)
cranielle Neuropathie	- (außer Opticus Neuritis)	+
Liquor	OB in 95% d.F. IgG erhöht im übrigen meistens o.B.	Pleozytose Blut-Hirn- Schranken- störung intrathekale AK o.B. u.a.m.
cMRT	+	+
McDonald Kriterien	+	-

Auch der Krankheitsverlauf trägt zur Unterscheidung MS vs. LNB wesentlich bei. Während die MS (RRMS) in Schüben und beschwerdefreien bzw. residualarmen Phasen verläuft, die primär progressive MS (PPMS) eine stetige Progredienz aufweist, zeigt die chronische LNB einen mehr fluktuierenden Verlauf. Die Unterschiede sind schematisch in Abb. 2 dargestellt.

Abb. 2
Krankheitsverlauf bei MS bzw. LNB (schematische Beispiele)



Medizinisch-technische Befunde, die bei der Differentialdiagnose MS / LNB von Bedeutung sind, enthält die Tabelle 20. 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 (1, 14, 15, 18, 20, 23). Die Liquordiagnostik gehört nach Revision 2010 nicht mehr zu den McDonald Kriterien trotz der erheblichen Bedeutung für die Differentialdiagnose MS / LNB.

Tab. 20

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

Liquordiagnostik

Keine wesentlichen pathologischen Veränderungen
Pleozytose (geringfügig) nur in 30% der Fälle, nur in 5% der Fälle über 15 Zellen / uL
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-NK-Zellen
Erregernachweis
(meistens in Biopsaten 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)
Oculäre Myositis

MS**LNB
Skelettszintigraphie**Nuklidanreicherung in verschiedenen Gelenken
bei Arthritis**EKG / Echokardiographie / Cardio-MRT**Myokarditis, Perikarditis, Störung
des Erregungleitungssystems,
Herz-Rhythmus-Störungen, dilatative
Kardiomyopathie

Medizinisch-technische Untersuchungen tragen nur zum Teil zur Differentialdiagnose MS / LNB bei. Ergänzend sind auch Untersuchungen aufgeführt, die nicht allein das Nervensystem betreffen (augenärztliche Untersuchungen, Skelettszintigraphie, EKG, Echokardiographie und Cardio-MRT).

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 (29). 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 akuten LNB und bei einem Schub einer chronischen 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 (29).

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. 3)

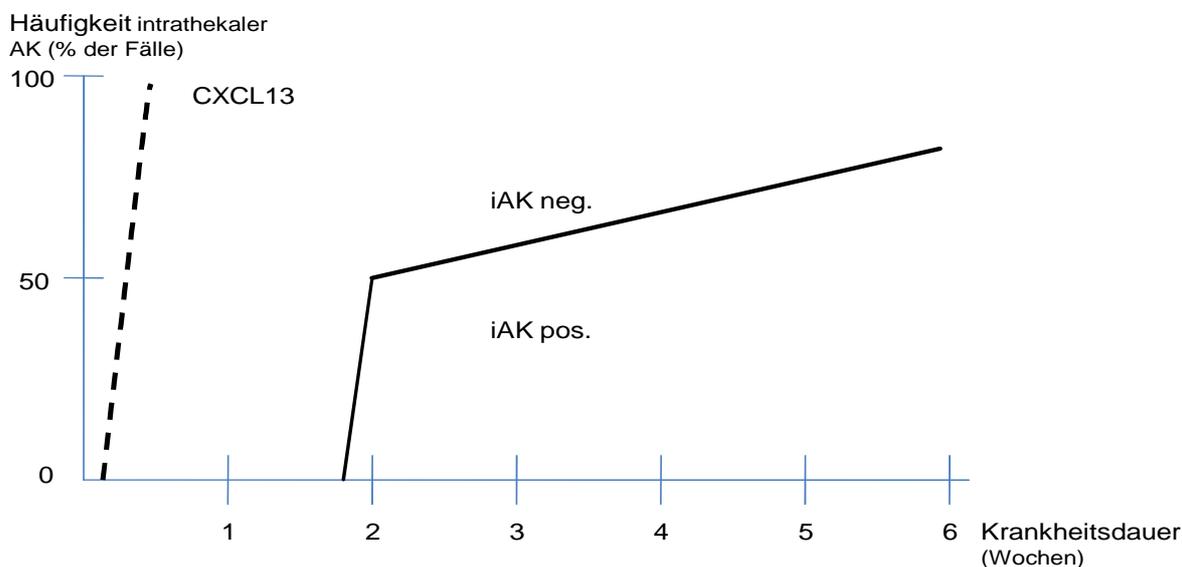


Abb. 3 Intrathekale Antikörper-Synthese in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer bei akuter Lyme-Neuroborreliose (annähernde Kalkulation nach verschiedenen Literaturangaben (29)). Fläche unterhalb der Kurve verdeutlicht das Vorliegen, die Fläche über der Kurve das Fehlen von intrathekalen AK (iAK). – 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)).

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 Falldefinition 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)).

Bei der chronischen Lyme-Neuroborreliose weist der Liquor oft keine Pleozytose auf, da sich bei den chronischen Verläufen, im Gegensatz zu der akuten Lyme-Neuroborreliose die entzündlichen Prozesse in der Tiefe des ZNS abspielen, also nicht an die Oberflächen-nahen Strukturen, insbesondere die Meningen heranreichen und somit die wesentliche Voraussetzung für eine Pleozytose entfällt.

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

Zwecks besserer Übersicht sind die pathologischen Liquorbefunde bei der LNB in Tabelle 21 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. 3.

Tab. 21**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)

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 22).

Tab.22**Seronegativität (Serum) bei LNB****Pathologischer Liquorbefund (Häufigkeit)**

56% der Fälle (IgG + IgM)
 Einzelfall, PCR positiv
 Einzelfall, PCR positiv
 7 Einzelfälle, PCR positiv
 75%, 28/37 PCR positiv

Literatur

Eldoen et al (24)
 Wilske M et al (25)
 Bertrand E et al (26)
 Keller TL et al (27)
 Keller TL et al (28)

Der Liquorbefund bei MS zeigt häufig oligoklonale Banden aufgrund intrathekalen Synthese, selten und ggfs. geringe Pleozytose sowie in der Regel normale

Konzentration für Protein und Albumin (Tabelle 23) (1). Nach eigenen Erfahrungen kann bei sehr seltenen Fällen die Pleozytose knapp über 100 Zellen / μl liegen (unveröffentlicht).

Tab. 23
Liquorbefund bei MS

Nachweis von IgG OB
(oligoklonale Banden, intrathekale Synthese) positiv in 95% der MS Fälle
(jedoch auch häufig bei LNB)

Liquorbefunde bei aktuellen McDonald Kriterien nicht mehr einbezogen

Zellzahl im Liquor
65% normal
5% über 15
(> 50 Zellen MS unwahrscheinlich)

Protein, Albumin i.d.R. normal

Bei Betrachtung des Krankheitsverlaufes bei LNB bzw. MS (vgl. Abb. 2) besteht vergrößernd 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 ähneln Symptomen einer generalisierten Lyme-Borreliose und 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 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 einen mehr episodischen, die LNB mehr einen chronisch fluktuierenden Krankheitsverlauf. Die chronische LNB ist in der Regel eine langsam progrediente Erkrankung (9) (Abb. 2).

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 8 und 19) 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 Opticusneuritis, 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, Facialisparesen, 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, Intentionstremor der Extremitäten und Koordinationsstörung des Ganges können Manifestationen der MS darstellen. – Die als Charcot'sche Trias (Nystagmus, Sakkade, Intentionstremor) bezeichnete Symptomatik stellt eine Krankheitsmanifestation des weit fortgeschrittenen Stadiums der MS dar (1).

Tab. 24
McDonald-Kriterien der MS

- Dissemination in space
- Dissemination in time
- Zusätzliche Voraussetzungen

Die Diagnose einer MS erfordert nach derzeit gültigem internationalem Konsens das Vorliegen der McDonald-Kriterien in der Revision von 2010 (59). Sie stützen sich im Wesentlichen auf die klinischen Manifestationen, das MRT und zusätzliche Voraussetzungen. Der Liquorbefund gehört praktisch nicht mehr zu den McDonald-Kriterien, nur als zusätzliche Voraussetzung bei der PPMS wird der Nachweis von oligoklonalen Banden oder einem erhöhten IgG-Index einbezogen. Zudem heißt es bei den McDonald-Kriterien: Bei unauffälligem MRT oder Liquor ist eine alternative Diagnose in Betracht zu ziehen. Die Definition eines MS-Schubes lautet: Akutes entzündliches demyelinisierendes Ereignis im ZNS (aktuell oder anamnestisch), Dauer mindestens einen Tag, Fehlen von Fieber und Infektionen sowie mindestens zwei Episoden einer MS-Symptomatik mit einer Mindestdauer von jeweils einem Tag. Die McDonald-Kriterien beinhalten im Wesentlichen Dissemination in space (Zunahme der Lokalisationen von Veränderungen im ZNS), Dissemination in time (Zunahme der ZNS-Läsionen im Krankheitsverlauf) sowie zusätzliche Voraussetzungen (Tab. 24). Dabei stützt sich die Dissemination in space and time auf klinische Befunde und / oder den MRT-Befund. Die Einzelheiten sind in Tabelle 25 und 26 dargestellt.

Im Hinblick auf die Dissemination in space fordern die McDonald-Kriterien eine zweite klinische Attacke mit einer anderen anatomischen Zuordnung, als beim ersten Schub, d.h. ein Schub der klinisch oder im MRT mit dem vorausgehenden Schub identisch ist, erfüllt nicht ein obligates Kriterium der McDonald-Kriterien, so dass die Voraussetzungen für die Diagnose einer MS fehlen würden. Diese Regelung wirft Probleme auf, da ein MS-Schub nicht selten klinisch und radiologisch dem vorausgehenden Schub weitgehend ähneln kann. Entsprechend heißt es bei den zusätzlichen Voraussetzungen der McDonald-Kriterien: Bei zwei Schüben, die nur einer Läsion zugeordnet werden können, muss für MS Dissemination in space

nachgewiesen werden. Das MRT muss also im Vergleich zu dem Vorbefund eine Zunahme und / oder räumliche Ausdehnung der Läsionen zeigen.

Im Übrigen sei darauf hingewiesen, dass die Kriterien nach Dissemination in space alle erfüllt sein müssen, während bei den Kriterien nach Dissemination in time nur ein Kriterium gefordert wird.

Tab. 25

Dissemination in space
(McDonald-Kriterien 2010)

Alle 3 folgenden Kriterien gefordert

- MRT eine oder mehrere Läsionen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, Myelon)
- 2. klinische Attacke mit einer anderen anatomischen Zuordnung als beim ersten Schub
- Symptomatische MRT-Läsionen ausschließlich in Hirnstamm und Myelon von Kriterien ausgeschlossen

Tab. 26

Dissemination in time
(McDonald-Kriterien 2010)

Eines der 3 folgenden Kriterien gefordert

- Gleichzeitig Läsionen mit und ohne Kontrastmittelanreicherung
- Oder Kontrastmittelanreicherung einer bekannten Läsion zuvor ohne KM-Anreicherung
- Oder zweiter klinischer Schub

Tab. 27

Zusätzliche Voraussetzungen
(McDonald-Kriterien 2010)

- 2 oder mehr Schübe
- MRT oder Liquor unauffällig: Alternative Diagnose in Betracht ziehen
- Klinisches Bild und Befunde lassen sich nicht durch anderes Krankheitsbild besser erklären
- Bei zwei Schüben, die nur einer Läsion zugeordnet werden können, muss für MS Dissemination in space nachgewiesen werden
- Ein Schub mit Zuordnung zu zwei oder mehr Läsionen erfordert für Diagnose MS Nachweis von Dissemination in time
- Bei CIS (clinical isolated syndrome, klinisches Bild, das einer Läsion zugeordnet werden kann) ist für die Diagnose MS Dissemination in space und time gefordert
- Bei PPMS (primär progressive MS) muss eine stetige Progredienz für mindestens 1 Jahr nachgewiesen sein, zudem sind folgende Kriterien gefordert:
 - Dissemination in space (auf Basis T2-Läsionen)
 - Dissemination in space im Myelon
 - Oligoklonale Banden oder erhöhter IgG-Index

Zu den McDonald-Kriterien gehört auch die Definition eines MS-Schubs und die Benennung der Kriterien im Hinblick auf die diagnostische Evidenz (Tabelle 28, 29).

Tab. 28

MS Schub (Definition)
(McDonald-Kriterien 2010)

- Akutes entzündliches demyelinisierendes Ereignis im ZNS (aktuell oder anamnestisch), Dauer mindestens ein Tag, Fehlen von Fieber und Infektionen
- Symptomatik in Form multipler Episoden mit einer Dauer von jeweils mindestens einem Tag
- Diagnose basiert auf:
 - Neurologischer Untersuchung
 - VEP
 - MRT

Auch die diagnostische Evidenz (MS) ist in den McDonald-Kriterien geregelt: Die Diagnose einer MS ist gesichert, wenn alle obligaten Kriterien erfüllt sind und keine bessere Erklärung durch eine andere Krankheit in Betracht kommt.

Tab. 29

Diagnostische Evidenz (MS)
(McDonald-Kriterien 2010)

- Gesichert: Kriterien erfüllt, keine bessere Erklärung durch andere Krankheit
- Möglich: Kriterien nicht voll erfüllt
- Verneint: Krankheitsbild kann eher anderen Erkrankungen zugeordnet werden

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.

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 und MRT-Befund eine Unterscheidung zwischen MS und LNB nicht ermöglichen. Dieser Umstand spiegelt sich in den McDonald-Kriterien in der Revision 2010 wider: Im Kapitel „Zusätzliche Voraussetzungen“ wird gefordert, dass eine MS nur diagnostiziert werden darf, wenn das klinische Bild und die Befunde nicht durch ein anderes Krankheitsbild besser erklärt werden können (Tab. 27).

Aktuelle Kritik im Zusammenhang mit der vorliegenden Problematik betreffen im Wesentlichen zwei Punkte:

- Die MS wird fälschlicherweise zu häufig diagnostiziert (36)
- Der Liquorbefund spielt bei den McDonald-Kriterien Revision 2010 keine wesentliche Rolle mehr, obwohl er im Hinblick auf die Differentialdiagnose MS / LNB von erheblicher Bedeutung sein kann

Tab. 30
Behandlung

MS	LNB
RRMS	Antibiotika
Glucocorticoide Hochdosisbehandlung (nur bei klinisch relevanten und objektivierbaren Schüben)	Bei LNB kontraindiziert
Interferon-Beta (reduziert TH1-Aktivität)	Keine Erfahrung bei LNB
Glatiramer (erhöht TH2 (TH3)-Aktivität)	Keine Erfahrung bei LNB
Interferon-Beta und Glatiramer zur Verlängerung der beschwerdefreien Intervalle (Remissionen)	

Auch die Effizienz einer eingesetzten Therapie kann zur Differenzierung zwischen MS und LNB beitragen. Da die LNB eine bakterielle Infektionskrankheit ist, die MS jedoch (hypothetisch) als Autoimmunerkrankung aufgefasst wird, ergeben sich konträre Therapieansätze (Tab. 30). Eine Glucocorticoid-Hochdosistherapie hat bei

einer fälschlich angenommenen MS und tatsächlich vorliegenden LNB keinen therapeutischen Effekt, vielmehr kommt es häufig unter der Glucocorticoid-Behandlung zu einer Verschlechterung der Beschwerdesymptomatik. Ursache ist die Unterdrückung des Immunsystems und die hieraus resultierende Begünstigung der Infektion. Im Übrigen sei angemerkt, dass Kortikoide ausschließlich beim Schub einer RRMS indiziert sind. Die modifizierende Behandlung mit Glatiramer oder Interferon dient der Schubprophylaxe, d.h. zur Vergrößerung der Abstände zwischen den Schüben bei RRMS. Bei einer primär chronischen Verlaufsform sind Glucocorticoide und modifizierende Medikamente kontraindiziert.

Langsam progrediente (primäre) Myelopathie bei MS

Relativ selten kann sich die MS klinisch in einer langsam voranschreitenden Myelopathie als Primärmanifestation zeigen (1). Solche Krankheitsverläufe können sich über viele Jahre bis zu Jahrzehnten erstrecken (eigene Befunde, unveröffentlicht). Neue Läsionen sind nur in etwa 15% der Fälle nachweisbar (60). Sonstige Befunde, d.h. fehlende oder geringe Pleozytose, oligoklonale Banden, pathologische Befunde bei EP's und Marklagerläsionen im Gehirn und Myelon sind weitere Hinweise auf dieses Krankheitsbild.

Die langsam progrediente primäre Myelopathie wäre definitiv der PPMS zuzuordnen, unterscheidet sich jedoch deutlich durch die sehr langsame Progredienz. Eine Einbeziehung bei den McDonald-Kriterien erfolgte bisher nicht.

Im Gegensatz zur Myelitis bei chronischer Lyme-Neuroborreliose zeigt das Krankheitsbild eine stetige langsame Progredienz über viele Jahre, während die Myelitis bei der LNB III einen eher unregelmäßigen Verlauf mit Phasen einer Besserung bzw. Verschlechterung aufweist.

Eine Behandlung der langsam progredienten primären Myelopathie bei MS steht nicht zur Verfügung, abgesehen von symptomatischen Maßnahmen.

Acute (subacute) nekrotisierende Myelitis (Neuromyelitis optica (NMO), Devic Krankheit)

Bei der Myelitis im Zusammenhang mit der Lyme-Neuroborreliose Stadium III ist gelegentlich das Krankheitsbild der akuten (subakuten) nekrotisierenden Myelitis abzugrenzen.

Die akute oder subakute nekrotisierte Myelitis kann als isolierter Krankheitsprozess oder in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Opticusneuritis auftreten (1, 61).

Myelitis und Opticusneuritis können gleichzeitig oder sequentiell auftreten. Der zeitliche Abstand zwischen Opticusneuritis und Myelitis beträgt meistens nur Tage oder Wochen. Eine Minorität der Patienten sind Kinder. Bei den meisten Patienten stellt sich im weiteren Verlauf heraus, dass es sich um eine schubförmige MS (RRMS) handelt. In den meisten Fällen ist die Unterscheidung durch den dramatischen Krankheitsverlauf der akuten nekrotisierenden Myelitis jedoch unproblematisch.

Die akute und subakute Myelitis ist eine fulminante rasch voranschreitende Erkrankung. Sie führt zu ausgedehnten Destruktionen mit Längenausdehnungen bis zu 20 cm. Bei einem Fall aus der eigenen Klientel war eine ausgedehnte Läsion von C7 bis zum Konus medullaris nachweisbar (unveröffentlicht).

Die Krankheit entwickelt sich innerhalb von Tagen bis Wochen, betroffen sind graue und weiße Substanzen. Nur in einer geringen Zahl ist die akute (subakute) nekrotisierende Myelitis von einer unilateralen oder bilateralen Opticusneuritis begleitet. Das gleichzeitige Auftreten einer Opticusneuritis und einer akuten (subakuten) nekrotisierenden Myelitis wird als Devic Krankheit bezeichnet.

Der Liquor zeigt Pleozytosen bis zu einigen hundert Zellen im Liquor, eine Pleozytose kann jedoch auch völlig fehlen. Oligoklonale Banden (OB) sind nicht nachweisbar.

Das MRT zeigt dramatische Signalveränderungen und vermehrte Kontrastmittelaufnahme auf mehreren Ebenen des Myelon.

Im Krankheitsprozess erscheint das Myelon zunächst geschwollen, später atrophisch.

Auch sind unregelmässige Krankheitsverläufe bekannt:

Sprunghafte Verschlechterung, begrenzte Remissionen, schwergradige und anhaltende Myelopathien, über Wochen und Monate progressive Myelopathie.

Eine Behandlung steht nicht zur Verfügung.

Alte Läsionen sind kavitär oder kollabiert. Die vertikalen Ausdehnungen betragen 5-20 cm, mitunter sind nur lumbosakrale Segmente betroffen. Bei der histologischen Untersuchung post mortem sind entzündliche Infiltrate im befallenen Bereich nicht nachweisbar.

Veränderungen (Läsionen) im sonstigen zentralen Nervensystem, d.h. Gehirn, Kleinhirn und Hirnstamm sind nicht vorhanden.

Der Aquaporin-4-spezifische Serumantikörper (NMO-IgG) dient als Biomarker für die akute (subakute) nekrotisierende Myelitis und die Neuromyelitis optica (62). Bei Vorliegen des Markers trat bei 50 % der Patienten eine Myelitis auf, die die Kriterien einer Neuromyelitis optica erfüllten. Der Nachweis des Markers ist prädiktiv für eine schlechte Prognose bzgl. der Opticusneuritis und der Entwicklung einer Neuromyelitis optica (62). Bezüglich der Differentialdiagnose akute (subakute) nekrotisierende Myelitis vs. Myelitis bei Lyme-Neuroborreliose (LNB) gilt, dass der Verlauf bei einer akuten (subakuten) nekrotisierenden Myelitis sehr viel dramatischer und ausgeprägter ist als die meist mehr begrenzten Myelitiden bei LNB.

Akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM)

Bei dem Krankheitsbild handelt es sich um eine akute demyelinisierende Krankheit mit zahlreichen Herden in Gehirn, Myelon oder Cerebellum. Die Herde haben nur kleine Durchmesser von etwa 0.1 mm, können jedoch konfluieren, so dass sich Läsionen von einigen mm zeigen. Pathologisch-anatomisch lassen sich typischerweise entzündliche Veränderungen mit Lymphozyten und mononukleären Zellen perivaskulär nachweisen. Es kommt zu einer Invasion der benachbarten weißen Substanz durch eine pleomorphe Mikroglia (im Bereich der Demyelinisierung). Auch werden multifokale meningeale Infiltrate beobachtet, jedoch besteht in der Regel keine wesentliche Meningitis (1, 61).

Die ADEM kann in verschiedenen Formen auftreten:

- encephalitisch
- myelitisch
- encephalomyelitisch
- sacrale Form (selten)
- Cerebellitis (selten)

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen exanthematösen Infektionskrankheiten (Masern, Röteln, Windpocken); jedoch kann sich das Krankheitsbild auch nach banalen Infekten der Atemwege sowie bei Infektionen mit EBV, Zytomegalie, Mykoplasma pneumoniae, Influenza und Mumps entwickeln. Bekannt ist auch der Zusammenhang mit Impfungen (Rabies, Polio, Pocken).

Die ADEM hat also folgende typische Krankheitsphänomene:

- Vorausgehende virale Infektionen
- Fieber, Nackensteifigkeit
- Multilokuläre ausgedehnte Läsionen im ZNS
- Encephalopathie mit Verwirrtheit und Beeinträchtigung des Bewusstseins
- Eine Myelopathie ist meistens komplett
- Im MRT zahlreiche Läsionen, ausgedehnt, bilateral, asymmetrisch

- Grenzen der Läsionen verschwommen, schwer abgrenzbar
- Die cerebralen Läsionen sind altersgleich (im Gegensatz zu MS)

Mitunter tritt eine unifokale, nicht rez. akute Querschnittsmyelitis auf.

Schwere Verläufe führen zu Dauerschäden oder Tod. Dies betrifft insbesondere Kinder. Die Prognose bei Erwachsenen ist relativ gut.

Der Liquor zeigt Pleozytose bis zu mehreren 100 Zellen /ml und erhöhten Proteingehalt. Die Pleozytose kann allerdings fehlen.

Im MRT zeigen sich konfluierende Läsionen im Marklager.

Beim Krankheitsverlauf werden verschiedene Formen unterschieden:
Monophasisch, rezidivierend, multiphasisch

Monophasisch:

Wiederauftreten mindestens 3 Monate nach Erstereignis oder 1 Monat nach Beendigung einer Steroidbehandlung.

Rezidivierend:

Rezidiv gleicher Symptome und MRT-Befunde

Multiphasisch:

Neue neurologische Symptome und MRT-Befunde

Prognose:

Die postinfektiöse ADEM geht in den meisten Fällen komplett zurück. Der Krankheitsprozess ist selbstlimitierend, selbst wenn mehrere Rückfälle auftraten. Schlecht ist die Prognose bei der postvaccinalen Encephalomyelitis, die Mortalität beträgt 30 bis 50 %.

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 2012
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

31. Compston A, Coles A, Multiple sclerosis, *Lancet*, 372:1502, 2008
32. Weiner HL, Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease, *Arch Neurol*, 61:1613, 2004
33. Ackermann R, Rehse-Küpper B, Gollmer E, Schmidt R, Chronic neurologic manifestations of Erythema migrans borreliosis, *Ann N Y Acad Sci*, 539:16, 1988
34. Halperin JJ, Volkmann DJ, Wu P, Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis, *Neurology*, 41:1571, 1991
35. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC, Chronic neurologic manifestations of Lyme disease, *N Engl J Med*, 323:1438, 1990
36. Carosino MJ, Brousseau KM, Arciniegas DB, Corboy JR, Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral, *Arch Neurol*, 62:585, 2005
37. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al, Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study, *N Engl J Med*, 357:851, 2007
38. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, et al, Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis, *Nature*, 476:214, 2011
39. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis- -the plaque and its pathogenesis, *N Engl J Med* 2006, 354:942, 2006
40. Ebers GC, Environmental factors and multiple sclerosis, *Lancet Neurol*, 7:268, 2008
41. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ et al, A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis, *Nat Genet*, 37:1108, 2005
42. Gregory SG, Schmidt S, Seth P et al, Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis, *Nat Genet*, 39:1083, 2007
43. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E et al, Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis, *Nat Genet*, 39:1108, 2007
44. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP et al, A population-based study of multiple sclerosis in twins: update, *Ann Neurol*, 33:281, 1993
45. Ackermann R, Golmer E, Rehse-Küpper B, Progressive Borrelien-Enzephalomyelitis, *Dtsch Med Wschr* 100, 1039-1042, 1985

46. Ackermann, Rehse-Küpper B, Gollmer E, Progressive Borrelia Enzephalomyelitis, Zentralbl Bakt Hyg A263, 297-300, 1986
47. Ackermann R, Rehse-Küpper B, Gollmer E, Schmidt R, Chronic neurologic manifestations of Erythema migrans borreliosis, Ann NY Acad Sci 539, 16-23, 1988
48. Berghoff W, Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose, www.praxis-berghoff.de
49. Berghoff W, Klinische Symptomatik der Lyme-Borreliose (LB) und der Lyme-Neuroborreliose (LNB), umwelt-medizin-gesellschaft 2/2009
50. Paty D, Studney D, Redekop K, Lublin F, Presenting symptoms in multiple sclerosis, Ann Neurol, 36:S123, 1994
51. Studyney D, Lublin F, Marcucci L et al, Presenting symptoms in multiple sclerosis, J Neurol Rehab, 7:145, 1993
52. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED, Multiple Sclerosis: A Reappraisal, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1972
53. Bejaoul K, Rolak LA, What is the risk of permanent disability from a multiple sclerosis relapse? Neurology, 74:900, 2010
54. Beck RW, Trobe JD, Moke PS et al, High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial, Arch Ophthalmol, 121:944, 2003
55. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI et al, A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis, N Engl J Med, 346:158, 2002
56. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA et al, The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology, 61:602, 2003
57. Olek MJ, Clinical isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, UpToDate 2011
58. Tremlett H, Paty D, Devonshire V, Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported, Neurology, 66:172, 2006
59. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria, Ann Neurol, 69:292, 2011
60. Kidd D, Thorpe JW, Kiendall BE et al, MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 60:15, 1996
61. Lotze TE, Differential diagnosis of acute central nervous system demyelination in children, UpToDate, 2012

62. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuck DM, Weinshenker BG, NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis, *Neurology*, 70(23):2197-200, 2008