

# MULTIPLE SKLEROSE: KLINIK, DIAGNOSTIK UND BEFUNDE

**Prof. Dr. med. Ingo Kleiter**

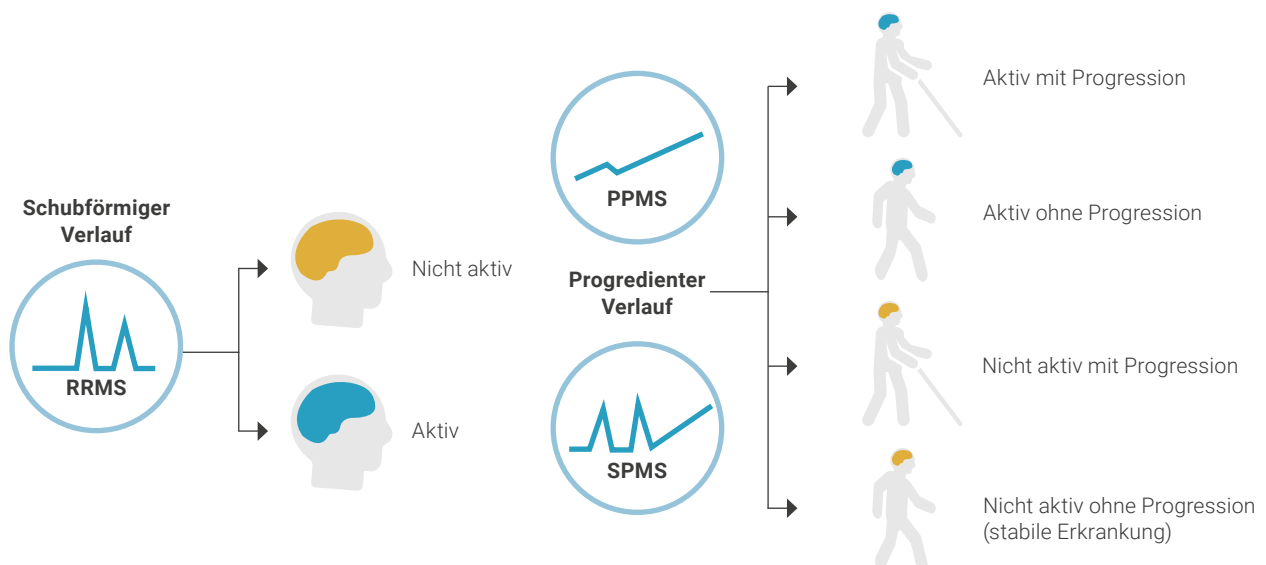
Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gGmbH,  
Berg

## 1 EINLEITUNG

Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmun vermittelte neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), von der weltweit etwa 2,8 Mio. Menschen betroffen sind [Walton et al. 2020]. Deutschland gehört zu den Ländern mit der höchsten MS-Prävalenz, hier leben etwa 252.000 Menschen mit MS [Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2022].

Bei der Erkrankung werden klassischerweise drei Verlaufsformen unterschieden: schubförmig remittierende MS (*Relapsing-Remitting MS*; RRMS), sekundär progrediente

MS (SPMS) und primär progrediente MS (PPMS). Diese wurden 2013 von Lublin *et al.* durch die Kennzeichen der Krankheitsaktivität und Progression ergänzt, sodass sich die in Abbildung 1 gezeigten MS-Phänotypen ergeben. Danach ist eine aktive Erkrankung definiert durch das Auftreten von Schüben und/oder den Nachweis neuer bzw. sich vergrößernder ZNS-Läsionen mittels Magnetresonanztomografie (MRT). Die Progression ist hingegen durch stetig zunehmende und objektiv dokumentierte neurologische Ausfallerscheinungen ohne eindeutige Besserung gekennzeichnet [Lublin et al. 2014].



**Abbildung 1:** Verlaufsformen der schubförmig remittierenden und progredienten MS gemäß Lublin-Kriterien; modifiziert nach [Giovannoni et al. 2022]. PPMS: primär progrediente MS, RRMS: schubförmig remittierende MS, SPMS: sekundär progrediente MS

Zuletzt wurde darüber hinaus zusätzlich zur schubabhängigen Verschlechterung (*Relapse-Associated Worsening*, RAW) das Konzept der schubunabhängigen Verschlechterung (*Progression Independent of Relapse Activity*, PIRA) als Grundlage einer zunehmenden Behinderung bei Menschen mit schubförmiger MS eingeführt [Kappos et al. 2020].

Die Komplexität der Erkrankung ist nicht nur durch die unterschiedlichen Verlaufsformen, sondern auch durch eine sehr heterogene Symptomatik bedingt. So wird die

MS aufgrund der Vielzahl möglicher Symptome auch als „Krankheit der tausend Gesichter“ bezeichnet. Aus diesem Grund kommen bei der medizinischen Versorgung von Menschen mit MS diverse diagnostische Methoden und Hilfsmittel zum Einsatz.

Ziel dieser CME-Fortbildung, die sich an Ärzt\*innen ohne Spezialisierung auf dem Gebiet der MS richtet, ist es, den Blick für diese Erkrankung zu schärfen und die wichtigsten diagnostischen Methoden und Befunde darzulegen.

## 2 RISIKOFAKTOREN DER MS

Verschiedene Risikofaktoren können die Entstehung der MS und wahrscheinlich auch den Verlauf der Erkrankung beeinflussen. Eine Epstein-Barr-Virus-(EBV-)Infektion, Rauchen, Adipositas und geringe Sonneneinstrahlung bzw. Vitamin-D-Spiegel sind anerkannte Umwelt- und Lebensstilfaktoren, die mit einer Manifestation der Erkrankung assoziiert sind. Untersuchungen zeigten, dass insbesondere die Exposition während des Jugend- und frühen Erwachsenenalters für die Entstehung der MS ausschlaggebend ist [Olsson et al. 2017]. Bereits in einer kleinen Studie mit 305 Menschen mit MS und 610 Kontrollpersonen deutete sich an, dass eine EBV-Infektion das Risiko für MS erhöhen kann, da alle der ursprünglich zehn EBV-negativen Personen der MS-Kohorte vor der Manifestation der MS EBV-positiv wurden, in der Kontrollgruppe im selben Zeitraum jedoch nur bei zehn von 28 initial EBV-negativen Personen eine Serokonversion erfolgte [Levin et al. 2010]. Kürzlich wurden die Ergebnisse einer großangelegten Studie mit mehr als 10 Mio. Angehörigen des US-Militärs, darunter 955 Personen mit einer MS-Diagnose, publiziert. Demnach stieg das MS-Risiko nach einer EBV-Infektion im Jugend- bzw. jungen Erwachsenenalter um den Faktor 32, wohingegen es von Infektionen mit anderen Viren unbeeinflusst blieb [Bjornevik et al. 2022]. Rauchen und auch passives Rauchen erhöhen laut einer schwedischen Fallkontrollstudie das Risiko einer MS dosisabhängig. Demnach war das Rauchen von mehr als zehn Packungsjahren und passives Rauchen für mehr als 20 Jahre mit einer 2,7-fachen Erhöhung des

MS-Risikos verbunden [Hedström et al. 2016]. Eine weitere Fallkontrollstudie derselben Arbeitsgruppe zeigte, dass ein Body-Mass-Index  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  im Alter von 20 Jahren das Risiko, später an MS zu erkranken, um den Faktor 2 erhöht [Hedström et al. 2012]. Die Rolle von Vitamin D als Risikofaktor der MS wurde in verschiedenen Lebensphasen untersucht. So weisen Studienergebnisse darauf hin, dass niedrige pränatale oder neonatale Vitamin-D-Spiegel mit einem erhöhten Risiko einer späteren MS-Erkrankung verbunden sind. Hohe Serumspiegel bei jungen Erwachsenen korrelieren wiederum in mehreren Studien mit einem geringeren MS-Risiko [Breuer et al. 2019]. Als Risikofaktoren für den Verlauf der Erkrankung wurden verschiedene vaskuläre Komorbiditäten identifiziert. So zeigte eine Kohortenstudie mit 8.983 Menschen mit MS, dass vaskuläre Komorbiditäten, wie Bluthochdruck, Diabetes, Hyperlipidämie, koronare Herzkrankheit und periphere arterielle Verschlusskrankheit, mit einer schnelleren Behinderungsprogression assoziiert sind [Marrie et al. 2010]. Einer nationalen Kohortenstudie zufolge ist auch Adipositas (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) mit einem höheren Behinderungsgrad und einer schnelleren Behinderungsprogression verbunden [Lutfullin et al. 2022]. Insgesamt ist trotz der Identifikation dieser zum Teil vermeidbaren Risikofaktoren jedoch noch unklar, ob die genannten Risikofaktoren und MS eine gemeinsame Ursache haben oder ob ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Risikofaktoren und der Entstehung einer MS besteht.

### 3 KLINISCHES BILD

Die klinischen Leitsymptome der MS sind Schübe mit neurologischen Ausfällen (RRMS) bzw. eine langsame Zunahme von neurologischen Ausfällen (PPMS). Ein Schub ist dabei definiert als das erstmalige oder erneute Auftreten subjektiv berichteter und objektiv gemessener neurologischer Defizite über mindestens 24 Stunden und mehr als 30 Tage nach Beginn eines vorausgehenden Schubes. Definitionsgemäß sind diese Defizite nicht durch eine Änderung der Körpertemperatur, eine Infektion oder andere physische oder organische Ursachen erklärbar [Hemmer et al. 2021].

Typischerweise manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr, wobei einzelne oder mehrere Symptome auftreten können. Sowohl zu Krankheitsbeginn als auch im weiteren Verlauf ist die MS durch eine sehr heterogene Symptomatik gekennzeichnet. Je nach Lokalisation der demyelinisierenden Läsion(en) im ZNS (Sehnerv, Rückenmark, Gehirn) können visuelle, sensorische, motorische und Hirnstamm-Symptome sowie neurokognitive und psychische Symptome auftreten [Kip und Zimmermann 2016]. Eine Übersicht der häufigsten Symptome bei MS gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Übersicht der häufigsten Symptome bei MS; modifiziert nach [Filippi et al. 2018, Kip und Zimmermann 2016].

<b>Visuelle Symptome bei Optikusneuritis</b>
Partieller/vollständiger Visusverlust auf einem Auge
Verlust des Farbsehens
Augenschmerzen bei Bulbusbewegung
<b>Sensorische Symptome</b>
Missempfindungen, Taubheitsgefühl, Kribbeln, Stiche, Engegefühl, Schwellungsgefühl, Kälte-/Wärme-Missempfindung
Lhermitte-Zeichen: Durch Beugung des Nackens verursachtes elektrisierendes Gefühl, das vom Nacken in den Rumpf oder die Extremitäten ausstrahlt
Verlust des Lagesinns
Schmerzen
<b>Motorische Symptome und Symptome der Bewegungskoordination</b>
Gangstörungen und Gangunsicherheiten
Muskelschwäche
Spastik: Gesteigerter Muskeltonus bei verringerter Kraft und Ausdauer des Muskels
Verstärkung der Muskeleigenreflexe
Ataxie: Gestörte Bewegungskoordination
Tremor: Zittern, z. B. bei zielgerichteter Bewegung (Intentionstremor)
Störung der Augenmotorik: Doppelbilder, unbeabsichtigte Augenbewegungen (Nystagmus), zitternde oder schwankende Wahrnehmung von fixierten Objekten (Oszillopsie)
<b>Neuropsychologische und psychiatrische Symptome</b>
Fatigue: Tagesmüdigkeit mit muskulärer und kognitiver Erschöpfung
Kognitive Defizite: Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Rückgang der Gedächtnisleistung
Depression, Angst
<b>Blasen- und Darmstörungen</b>
Inkontinenz
Harnverhalt
Drangsymptomatik
Obstipation
<b>Störung der Sexualfunktion</b>

MS: Multiple Sklerose

Die Prävalenz der unterschiedlichen Symptome bei Menschen mit MS in Deutschland wurde von Rommer et al. anhand von 35.755 Datensätzen aus dem deutschen MS-Register analysiert. Demnach wiesen 44,1 % der Betroffenen einen polysymptomatischen Beginn der Erkrankung

auf, wobei Dysästhesien (47 %), Paresen (37 %) und Optikusneuritis (29 %) die häufigsten initialen Symptome waren. Hingegen stellten Fatigue (58 %), Spastik (47 %) und Blasenstörungen (44 %) die häufigsten Symptome im weiteren Krankheitsverlauf dar [Rommer et al. 2018].

## 4 DIFFERENZIALDIAGNOSEN UND DIAGNOSEKRITERIEN

Bei der Diagnose der MS handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Demzufolge ist zunächst abzuklären, ob sich die Symptome und Befunde durch andere Ursachen begründen lassen [Hemmer et al. 2021].

Typische Differenzialdiagnosen der MS umfassen systemische Entzündungen (z. B. Sarkoidose), Erbkrankheiten (z. B. Morbus Fabry), Infektionskrankheiten (z. B. Syphilis, Neuroborreliose), Ernährungsstörungen (z. B. Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel), Neoplasien (z. B. Glioblastom) und Gefäßerkrankungen (z. B. Schlaganfall) [McGinley et al. 2021]. Nicht zu unterschätzen ist daneben die Differenzialdiagnose einer Migräne. In einer Studie, die 110 MS-Fehldiagnosen analysierte, war die Migräne allein oder in Kombination mit einer anderen Erkrankung mit 22 % die häufigste korrigierte Diagnose. Am zweithäufigsten (15 %) lag eine Fibromyalgie der Fehldiagnose zugrunde [Solomon et al. 2016].

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) und die Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-(MOG)-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) sind weitere wichtige Differenzialdiagnosen der MS. Obwohl es Überschneidungen im klinischen Erscheinungsbild gibt, sind beide Erkrankungen inzwischen als eigenständige Entitäten anerkannt. Die NMOSD ist in  $\geq 80$  % der Fälle mit der Bildung von Antikörpern gegen das Protein Aquaporin 4 auf Astrozyten verbunden und primär durch eine Astrozytopathie gekennzeichnet. Hingegen ist MOGAD, wie aus dem Namen bereits hervorgeht, durch einen MOG-Antikörper-Nachweis charakterisiert und weist eine entzündliche Demyelinisierung auf [Jarius et al. 2020, Marignier et al. 2021]. In großen europäischen Kohorten, die überwiegend erwachsene Betroffene analysierten, betrug das mediane Erkrankungsalter bei NMOSD 39 Jahre und bei MOGAD 31 Jahre [Jarius et al. 2016, Jarius et al. 2012]. Der Frauenanteil ist bei seropositiver NMOSD

neun- bis zehnmal höher als der Männeranteil, bei seronegativer NMOSD und MOGAD ist das Geschlechterverhältnis hingegen ausgeglichener [Jarius et al. 2020]. Die Zahl der Betroffenen mit NMOSD in Deutschland wird auf etwa 2.000 geschätzt, damit ist die Prävalenz mehr als 100-fach geringer als bei der MS [Hemmer et al. 2021]. MOGAD ist Ursache von etwa 1,2 – 6,5 % der Demyelinisierungssyndrome bei Erwachsenen, jedoch ist bei Kindern und Jugendlichen der Anteil mit etwa 40 % deutlich höher [Marignier et al. 2021].

Hilfestellung bei der Beurteilung von Differenzialdiagnosen bieten sogenannte *Red Flags*, deren Vorhandensein auf eine zur MS alternative Diagnose hinweist. Eine Expert\*innengruppe identifizierte insgesamt 36 solcher klinischen Merkmale und diagnostischen Befunde, von denen die wichtigsten im Folgenden aufgeführt sind [Miller et al. 2008]:

### Für MS untypische klinisch-neurologische Befunde:

- Multiple Hirnnervenausfälle oder Polyradikulitis
- Periphere Neuropathie
- Myopathie
- Extrapiramidale Symptome
- Hypothalamische Störung
- Kopfschmerzen oder Meningismus
- Hörstörung

### Klinische Hinweise auf andere Erkrankungen:

- Knochenläsionen
- Pulmonale Beteiligung
- Nierenbeteiligung
- Livedo reticularis
- Retinopathie
- Diabetes insipidus
- Erhöhte Serum-Laktatwerte
- Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

- Mukosale Ulzera
- Wiederholte Spontanaborte oder thrombotische Ereignisse
- Exantheme
- Arthritis, Polyarthralgie, Myalgien

**Für MS untypische bildgebende Befunde:**

- Sinusvenenthrombose
- Kortikale Infarkte in der MRT
- ZNS-(Mikro-)Hämorrhagien
- Kontrastmittelaufnahme der Meningen in der MRT
- Lakunäre oder kardioembolische Infarkte in der MRT
- Persistierende Kontrastmittelaufnahme in der MRT
- Gleichzeitige Kontrastmittelaufnahme aller ZNS-Läsionen in der MRT
- Persistierende monofokale Läsion in der MRT
- Große und infiltrierende Hirnstammläsionen in der MRT
- Hydrocephalus

Nach dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen erfolgt die Diagnose der MS anhand der zuletzt 2017 revidierten und international anerkannten McDonald-Kriterien. Diese stützen sich neben den klinischen Symptomen und paraklinischen Befunden (MRT und laborchemische Untersuchung) auf die Konzepte der zeitlichen und räumlichen Dissemination (*Dissemination In Time* [DIT] und *Dissemination In Space* [DIS]). Dabei bezeichnet die **DIT** die Entstehung neuer ZNS-Läsionen

im zeitlichen Verlauf und kann anhand eines der drei folgenden Merkmale festgestellt werden [Thompson et al. 2018]:

- Auftreten eines weiteren klinischen Schubs,
- Nachweis oligoklonaler Banden (OKB) im Liquor (s. Kapitel 5.1) oder
- positiver MRT-Befund, d. h. gleichzeitiger Nachweis Kontrastmittel-aufnehmender und nicht Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen oder Nachweis einer neuen Läsion im Vergleich zu einer früheren Referenzaufnahme.

Die **DIS** beschreibt wiederum die Entstehung von Läsionen in unterschiedlichen anatomischen Regionen des ZNS und kann anhand der folgenden Merkmale nachgewiesen werden [Thompson et al. 2018]:

- Auftreten eines weiteren klinischen Schubs mit Symptomen, die auf eine Läsion in einer anderen Region des ZNS hinweisen, oder
- positiver MRT-Befund, d. h. mindestens eine Läsion in mindestens zwei der folgenden vier ZNS-Regionen: periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell oder spinal.

Sind die in Tabelle 2 gezeigten Kriterien erfüllt und gibt es keine bessere Erklärung für das klinische Bild, so lautet die Diagnose MS.

**Tabelle 2:** McDonald-Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS; modifiziert nach [Thompson et al. 2018].

Anzahl an Schüben	Anzahl objektiv nachgewiesener Läsionen (Untersuchungsbefund)	Zusätzliche Voraussetzungen für die MS-Diagnose
≥ 2	≥ 2	Keine
≥ 2	1 + eindeutige Evidenz für einen früheren Schub mit Läsion	Keine
≥ 2	1	DIS
1	≥ 2	DIT
1	1	DIS und DIT

MS: Multiple Sklerose, DIS: *Dissemination In Space*, DIT: *Dissemination In Time*

Darüber hinaus erlauben die McDonald-Kriterien auch die Diagnose einer PPMS, die bei Betroffenen mit einem von Beginn an durch Progression gekennzeichneten Krankheitsverlauf angewendet werden. Demnach wird eine PPMS diagnostiziert, wenn retrospektiv oder prospektiv eine schubunabhängige Behinderungsprogression über mindestens ein Jahr beobachtet wird und zusätzlich mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind [Thompson et al. 2018]:

- Mindestens eine MS-typische Läsion in mindestens einer dieser Hirnregionen: periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell
- Mindestens zwei spinale Läsionen
- Nachweis von OKB im Liquor

In der Diagnostik der MS nimmt die Bildgebung mittels MRT heute eine wichtige Rolle ein. Da mit ihrer Hilfe

sowohl die DIS als auch die DIT zum selben Zeitpunkt nachgewiesen werden können, ist es möglich, eine MS bereits nach einem einzigen Schubereignis zu diagnostizieren [Hemmer et al. 2021]. Eine Studie mit Daten aus dem deutschen MS-Register kam zu dem Ergebnis, dass sich seit der Einführung der MRT-basierten McDonald-Kriterien die Dauer bis zur Diagnosestellung bei Unter-40-Jährigen von 1,9 Jahren auf 0,9 Jahre verkürzt hat [Blaschke et al. 2021]. Um eine Standardisierung der klinischen Anwendung der MRT bei Menschen mit MS herbeizuführen, hat ein internationales Gremium die sogenannten MAGNIMS-Empfehlungen erstellt. Diese umfassen Empfehlungen für MRT-Protokolle, inklusive Angaben zur Anwendung von Kontrastmittel zu Diagnose-, Prognose- und Monitoringzwecken, sowie Empfehlungen zur MRT bei Kindern, Schwangeren und Stillenden [Wattjes et al. 2021].

## 5 DIAGNOSTISCHE METHODEN UND BEFUNDE

Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Symptome, die mit einer MS verbunden sein können, steht ein großes Repertoire an diagnostischen Methoden zur Verfügung, das für die Erstdiagnose sowie die Verlaufsbeobachtung eingesetzt wird und dem Nachweis von morphologischen, laborchemischen/immunologischen oder funktionellen Veränderungen dient. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt bei Verdacht auf eine MS zusätzlich zur Anamnese und neurologischen Untersuchung folgende Methoden [Hemmer et al. 2021]:

- Kraniale und spinale MRT
- Liquor-Untersuchungen
- Borrelien- und Lues-(Syphilis-)Serologie im Serum und bei positivem Befund im Liquor
- Zusätzlich können die Masern-Röteln-Zoster-(MRZ-) Reaktion im Liquor und visuell evozierte Potenziale (VEP) erwogen werden

Über Bedeutung und methodische Hintergründe der MRT wurde bereits im obigen Kapitel berichtet, in den nun folgenden Abschnitten werden die Liquor-

Untersuchungen inklusive der MRZ-Reaktion sowie VEP und einige weitere diagnostische Methoden näher beleuchtet.

### 5.1 LIQUORDIAGNOSTIK ALS KERN-METHODE ZUR DIAGNOSESTELLUNG

Die **Liquor-Untersuchung** stellt neben der MRT eine Kernmethode zur Diagnosestellung dar. Diese sollte laut DGN-Leitlinie eine Bestimmung von Zellzahl, Differenzialzellbild und des Laktat-Wertes sowie den qualitativen und quantitativen Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese anhand von OKB bzw. Albumin- und Immunglobulin-Quotienten nach Reiber beinhalten [Hemmer et al. 2021]. Auch die MRZ-Reaktion wird im Liquor nachgewiesen und sollte idealerweise bereits zusammen mit der oben genannten Liquor-Diagnostik veranlasst werden.

#### ZELLZAHL UND DIFFERENZIALZELLBILD

Bei MS ist die Zellzahl im Liquor in der Regel normal bis leicht erhöht. Im Differenzialzellbild überwiegen typischerweise Lymphozyten und Monozyten, zu-

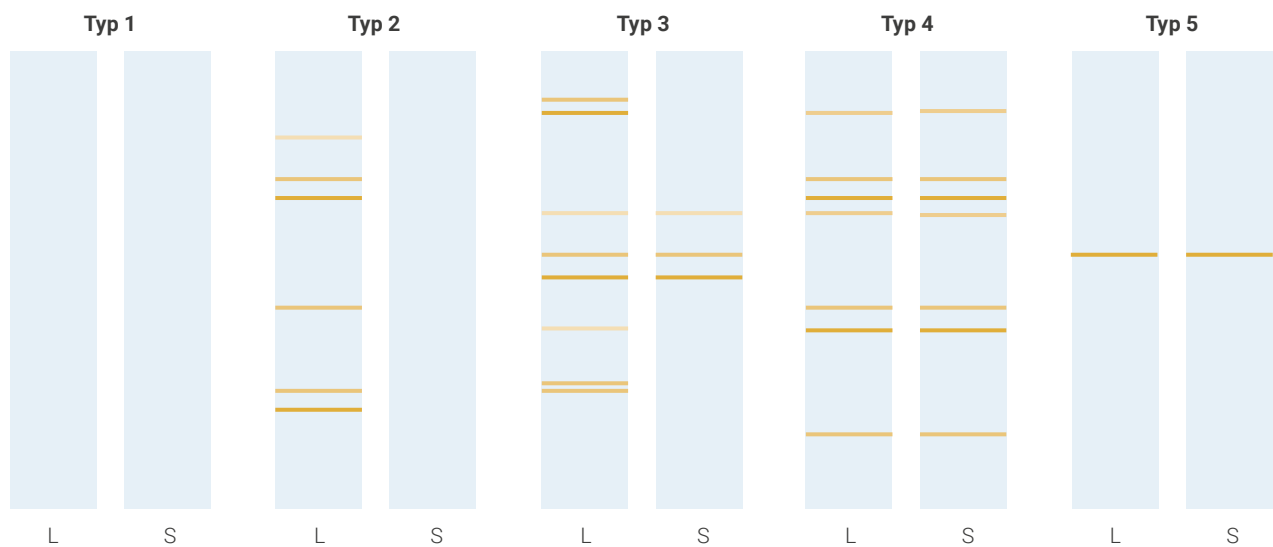
dem finden sich oft aktivierte Lymphozyten und Plasmazellen, hingegen sehr selten neutrophile und eosinophile Granulozyten. Die Menge an Liquor-Eiweiß bzw. der Liquor/Serum-Albuminquotient sind bei MS meist normal oder maximal leicht erhöht [Tumani et al. 2019].

### OLIGOKLONALE BANDEN

Beim qualitativen Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese werden die Immunglobuline (Ig) im Liquor mit den Ig im Serum verglichen. In beiden Proben werden dabei die Proteine mittels isoelektrischer Fokussierung entsprechend ihres Gehalts an sauren und basischen Aminosäuren in einer Gelmatrix separiert. Anschließend wird das Proteinp muster auf eine Membran übertragen, woraufhin die spezifische Detektion von IgG-Molekülen erfolgt

(**Immunoblotting**). Liegen Ig von verschiedenen B-Zell-Klonen vor, so entstehen OKB. Es gibt fünf klassische Ergebnismuster (Abbildung 2) [Freedman et al. 2005]:

1. Keine Banden in Liquor und Serum – das Ergebnis ist negativ.
2. OKB im Liquor, aber nicht im Serum – das Ergebnis zeigt eine intrathekale IgG-Synthese an.
3. Liquorspezifische OKB und zusätzlich identische OKB in Liquor und Serum – das Ergebnis zeigt eine intrathekale IgG-Synthese an.
4. Identische OKB in Liquor und Serum – das Ergebnis deutet auf eine systemische Immunreaktion hin.
5. Monoklonale Banden in Liquor und Serum – das Ergebnis indiziert eine monoklonale Gammopathie.



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der fünf klassischen Ergebnismuster einer isoelektrischen Fokussierung mit IgG-spezifischem Immunoblotting zum Nachweis oligoklonaler Banden. Ig: Immunglobulin, L: Liquor, S: Serum

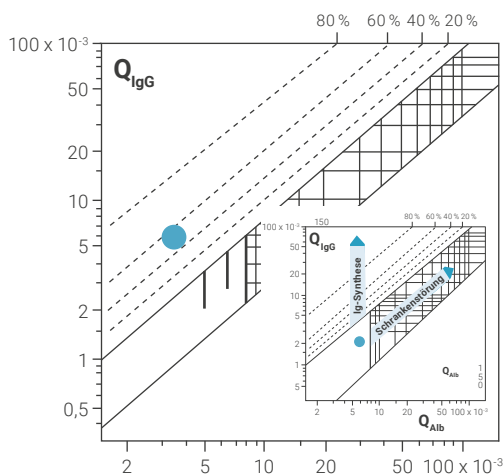
Die Bedeutung von OKB für die Diagnosestellung hat mit der letzten Revision der McDonald-Kriterien zugenommen, da sie seitdem den Nachweis der DIT ersetzen können [Thompson et al. 2018]. OKB sind bei 88 – 95 % der Menschen mit MS nachweisbar [Andersson et al. 1994, Dobson et al. 2013]. Je länger die Erkrankung besteht, desto häufiger fällt der Test positiv aus. Die Abwesenheit von OKB im langfristigen Verlauf (dies gilt nicht bei Erstmanifestation) sollte daher eine Überprüfung der

MS-Diagnose veranlassen [Miller et al. 2008]. Dass OKB im Krankheitsverlauf weiterhin nachweisbar bleiben, gilt als MS-spezifisches Merkmal und ist für andere entzündliche ZNS-Erkrankungen nicht der Fall [Tumani et al. 2019]. Es ist jedoch zu beachten, dass OKB unter hochaktiver Immuntherapie (z. B. Natalizumab, Ocrelizumab, Cladribin) verschwinden können, d. h. der Test dann negativ ausfallen kann. Insgesamt weisen OKB eine hohe Sensitivität, jedoch nur eine geringe Spezifität für MS auf.



### REIBER-DIAGRAMM

Der quantitative Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese nach Reiber basiert auf einem Vergleich von Liquor/Serum-Quotienten des\*der Patient\*in mit einer großen Referenzpopulation [Freedman et al. 2005]. Dies wird grafisch mithilfe der sogenannten Reiber-Diagramme dargestellt. Um zwischen einer gestörten Funktion der Blut-Hirn-Schranke und einer intrathekalen Ig-Synthese unterscheiden zu können, wird neben den Ig-Quotienten auch der Albumin-Quotient untersucht (Abbildung 3) [Reiber und Peter 2001]. Typisch für MS ist eine intrathekale IgG-Synthese; diese besteht nach Reiber bei 72 % der Menschen mit gesicherter MS. Seltener tritt auch eine IgM- oder IgA-Synthese auf (20 bzw. 9 % der Fälle), die ebenfalls mit dieser Methode evaluiert werden kann [Reiber et al. 1998]. Der Nachweis einer intrathekalen IgM-Synthese nach Diagnosestellung gilt zudem als Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung [Villar et al. 2003].



**Abbildung 3:** Beispielhaftes Reiber-Diagramm eines\* einer Patient\*in mit MS; modifiziert nach [wikimedia commons/ Medicus of Borg]. Die Liquor/Serum-Quotienten von Immunglobulin G ( $Q_{IgG}$ ) und Albumin ( $Q_{Alb}$ ) des\*der Patient\*in werden mit einer Referenzpopulation (Bereich zwischen den durchgezogenen Linien) verglichen. Werte oberhalb dieses Bereichs zeigen eine intrathekale IgG-Synthese an; Werte innerhalb des schraffierten Bereichs weisen auf eine Schrankenstörung hin. Mithilfe der gestrichelten Linien lässt sich die prozentuale intrathekale Fraktion ablesen, die in diesem Fall 60 % beträgt. Ig: Immunglobulin, Alb: Albumin

### MRZ-REAKTION

Als MRZ-Reaktion wird der Nachweis einer intrathekalen Synthese von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren bezeichnet (Liquor-/Serum-Anti-

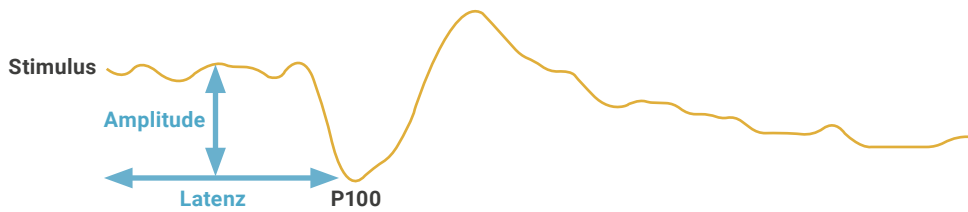
körperindex  $\geq 1,5$ ). Diese Antikörper spielen nach heutigem Wissensstand keine Rolle bei der Pathogenese der MS, sie sind vielmehr ein unspezifisches Nebenprodukt der B-Zell-Aktivität. Fast 90 % der Menschen mit MS weisen einen erhöhten Antikörperindex für mindestens eines der drei Viren auf [Ruprecht und Tumani 2016], am häufigsten sind Antikörper gegen das Masern-Virus erhöht (78 %), gefolgt von Antikörpern gegen Röteln- (60 %) und Varizella-Zoster-Viren (55 %) [Reiber et al. 1998]. Zwar ist die MRZ-Reaktion mit einer geringeren Sensitivität verbunden als der Nachweis von OKB, doch mit 97 % weist sie innerhalb der Liquor-Diagnostik die höchste Spezifität für eine MS auf [Jarius et al. 2017].

## 5.2 ERGÄNZENDE METHODEN UND METHODEN ZUR VERLAUFS-OBSERVATION

### 5.2.1 Visuell evozierte Potenziale

Evozierte Potenziale sind durch gezielte Reize herbeigeführte, messbare elektrische Signale des Gehirns, die Aufschluss über die Leitfähigkeit und damit die Funktionalität von Nervenbahnen geben. So erlauben die durch einen visuellen Reiz erzeugten visuell evozierten Potenziale (VEP) eine Beurteilung der Integrität der Sehbahn von der Retina bis hin zum visuellen Kortex [Saak und Ziemssen 2020]. Als visuelle Stimulation wird im klinischen Alltag bevorzugt ein Schachbrettmuster mit getakteter Umkehrung der Kontrastfarben genutzt, das von dem\*der Patient\*in fixiert wird. Die Potenzialdifferenzen werden von der Kopfoberfläche mithilfe der Elektroenzephalografie (EEG) abgeleitet. Für die Auswertung werden verschiedene Merkmale der wellenförmigen Potenzialdifferenzen analysiert (Abbildung 4), z. B. die Latenz des primären kortikalen Potenzials (P100), d. h. die Dauer vom Stimulus bis zur ersten Potenzialänderung. Bei Gesunden beträgt die P100-Latenzzeit durchschnittlich 100 ms, wohingegen bei Menschen mit MS Verzögerungen von bis zu 70 ms auftreten [Gobbelé 2005]. Auch die interokuläre Latenzdifferenz gehört zu den analysierten Merkmalen der VEP; als pathologisch gilt dabei ein Wert  $> 10$  ms [Saak und Ziemssen 2020]. Während Latenzverzögerungen aus einer Demyelinisierung resultieren, führen Axonschädigungen zu einer Verminderung der Amplitude, welche das Ausmaß der Erregbarkeit widerspiegelt [Gobbelé 2005].





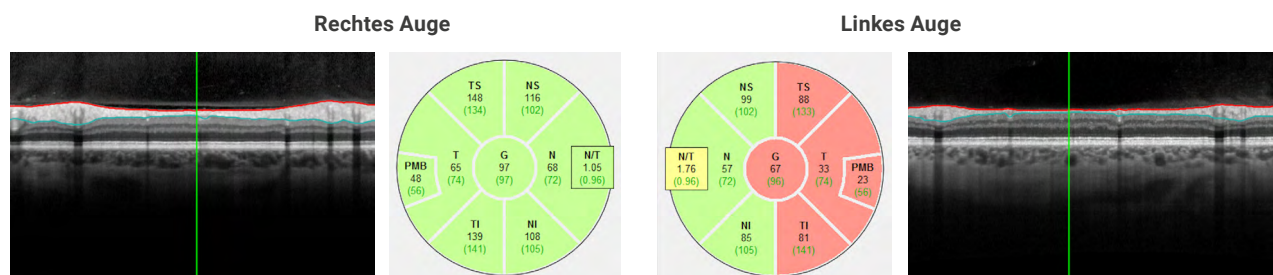
**Abbildung 4:** Merkmale visuell evozierter Potenziale; modifiziert nach [Saak und Ziemssen 2020]. P100 bezeichnet das primäre kortikale Potenzial, das bei Gesunden nach durchschnittlich 100 ms auftritt. Die Amplitude spiegelt das Ausmaß der Erregbarkeit wider und ist bei vorliegenden Axonschädigungen vermindert. Die Latenz spiegelt die Geschwindigkeit der Erregungsleitung wider und ist bei vorliegender Demyelinisierung verlängert.

Eine interokuläre Differenz der P100-Amplitude von  $> 2 \mu\text{V}$  oder  $> 50 \%$  wird als pathologisch eingestuft [Saak und Ziemssen 2020]. Neben der Latenz und der Amplitude kann auch die Wellenform der Potenziale bei MS verändert sein [Gobbelé 2005].

Bei 80 – 95 % der Menschen mit klinisch sicherer MS treten auf mindestens einem Auge pathologische Befunde der VEP auf [Gobbelé 2005]. Darüber hinaus kann mithilfe der VEP bei 40 % der Betroffenen eine akute oder abgelaufene Optikusneuritis detektiert werden, obwohl keine klinischen Symptome vorliegen [Saak und Ziemssen 2020]. Somit können VEP insbesondere für die Differenzialdiagnostik sowie die Überwachung von Therapieansprechen und -komplikationen, wie dem Auftreten eines Makulaödems unter S1P-Rezeptormodulatoren, hilfreich sein. Nichtsdestotrotz hat diese Methode mit dem Fortschritt der MRT bei der MS-Diagnostik insgesamt an Bedeutung verloren. Schließlich sollte nicht unerwähnt bleiben, dass auch somatosensibel evozierte Potenziale (Beurteilung der Somatosensorik) und die transkranielle Magnetstimulation (Beurteilung der motorischen Bahnen) bei der MS relevant sind und das diagnostische Repertoire ergänzen.

### 5.2.2 Optische Kohärenztomografie

Ebenso wie die VEP dient die optische Kohärenztomografie (*Optical Coherence Tomography*; OCT) der Untersuchung des visuellen Systems. Es handelt sich dabei um ein bildgebendes Verfahren zur Messung der Dicke der Netzhautschichten. Im Jahr 1991 wurde die Methode erstmalig zur Netzhautuntersuchung beschrieben [Huang et al. 1991]. Acht Jahre später wurde eine erste Studie bei Menschen mit MS veröffentlicht, die zeigte, dass Betroffene mit stattgehabter Optikusneuritis eine signifikante Reduktion der Netzhautdicke gegenüber gesunden Kontrollpersonen aufwiesen [Parisi et al. 1999]. Das Funktionsprinzip der OCT ähnelt dem der Sonografie, anstelle von Schallwellen wird jedoch das kohärente Licht eines Lasers verwendet, das auf die Retina fokussiert wird. In Abhängigkeit von den Gewebeschichten wird das Licht unterschiedlich stark gestreut und reflektiert. Im Detektor werden durch den Abgleich mit einem Referenzstrahl Unterschiede in Amplituden und Zeitverzögerungen gemessen und in eindimensionale Querschnittsbilder umgerechnet. Aus den eindimensionalen Aufnahmen können wiederum zwei- und dreidimensionale Bilder erzeugt werden (Abbildung 5) [Proschmann et al. 2021].



**Abbildung 5:** OCT eines 34-jährigen Patienten mit RRMS und linksseitiger Optikusneuritis. Dargestellt sind (außen) der 12°-Ring-Scan zur Messung der peripapillären Nervenfaserschicht und (innen) das korrespondierende Kreisdiagramm mit der durchschnittlichen Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) in Mikrometern und bezogen auf die anatomischen Sektoren jedes Auges. Die G-prFNFL steht für den Durchschnitt aller Sektoren. Die Farbcodierung zeigt die Klassifizierung im Vergleich zur normativen Datenbank an: grün, Dickenwerte innerhalb normaler Grenzen, mit Werten innerhalb des 95%-Normalbereichs; rot, unterhalb der normalen Grenzwerte, mit Werten außerhalb des 99%-Konfidenzintervalls der Normalverteilung. Abbildung zur Verfügung gestellt von PD Dr. med. Joachim Havla, Institut für klinische Neuroimmunologie, LMU München.

Für die MS-Diagnostik sind verschiedene retinale Zellschichten von Bedeutung. So ist die Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) ein Marker für die Degeneration von Axonen und die Dicke der Ganglienzellschicht (GCL) ein Marker für die Atrophie der Neurone. Aufgrund technischer Limitationen wird die GCL aktuell noch häufig mit der angrenzenden inneren plexiformen Schicht zusammen gemessen (GCIPL) [Proschmann et al. 2021]. Studien, die auf die ersten Untersuchungen von Parisi *et al.* folgten, konnten zeigen, dass eine Reduktion der RNFL auch bei Menschen mit MS ohne Optikusneuritis und bei allen Verlaufsformen der MS auftritt [Albrecht et al. 2007, Bock et al. 2010]. Der Rückgang der RNFL-Dicke ist dennoch bei Betroffenen mit stattgehabter Optikusneuritis oder progredienter Verlaufsform insgesamt stärker ausgeprägt [Oberwahrenbrock et al. 2012]. Im Ganzen weisen die Ergebnisse der OCT eine gute Korrelation mit der visuellen Funktion und der damit verbundenen Lebensqualität sowie weiteren Parametern der Krankheitsaktivität, z. B. kortikaler Atrophie, auf [Saidha et al. 2015, Walter et al. 2012]. Mittlerweile hat die OCT das Stadium der rein experimentellen Diagnostik verlassen und wird in spezialisierten MS-Zentren zur Verlaufsbeobachtung sowie zur Überwachung von Therapieansprechen und -komplifikationen eingesetzt.

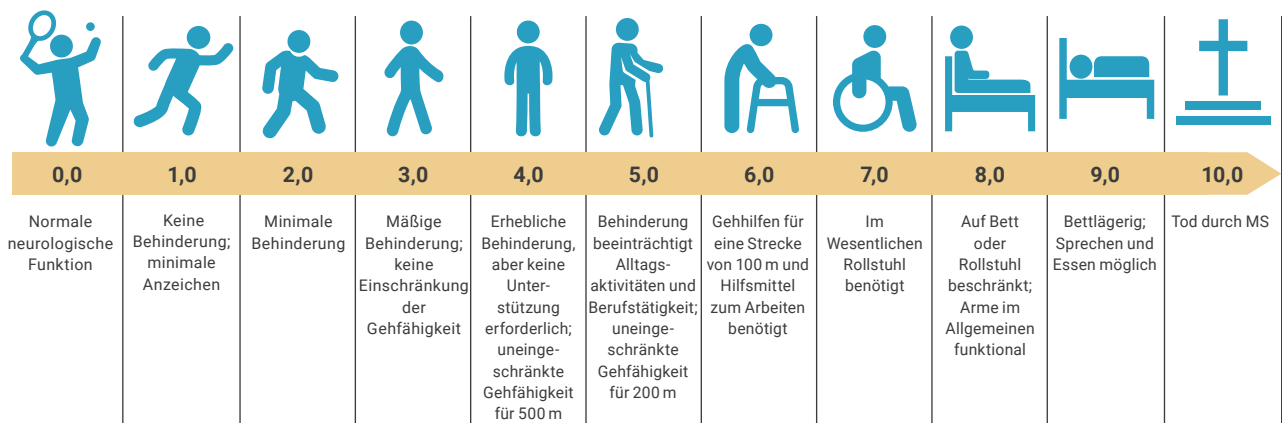
### 5.2.3 Expanded Disability Status Scale

Die *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) wurde im Jahr 1983 in der aktuell verwendeten Form publiziert und stellt heute ein weltweit etabliertes Standard-

instrument zur Quantifizierung der Behinderung bei Menschen mit MS dar. Dazu werden zunächst basierend auf einer neurologischen Untersuchung die folgenden neurologischen Funktionssysteme (FS) jeweils auf einer Skala von 0 bis 5 bzw. 0 bis 6 (normal bis maximale Einschränkung) bewertet: pyramidale Funktionen (z. B. Lähmungen), Kleinhirn-Funktionen (z. B. Ataxie), Hirnstamm-Funktionen (z. B. Sprech-/Schluckstörungen), sensorische Funktionen, Blasen- und Darmfunktionen, visuelle Funktionen und zerebrale Funktionen (z. B. kognitive Defizite). Der EDSS-Wert, der in Halbschritten auf einer Skala von null (keine Behinderung) bis zehn (Tod infolge von MS) angegeben wird, wird anhand der Anzahl und dem Schweregrad der eingeschränkten FS sowie der maximal möglichen Gehstrecke definiert [Kurtzke 1983]. Eine vereinfachte Übersicht der Behinderungsgrade gemäß EDSS zeigt Abbildung 6.

Der EDSS-Wert bietet den Vorteil, dass er international etabliert und von regulatorischen Behörden anerkannt ist. So zählt er auch heute noch zu den standardmäßig erfassten Patient\*innenmerkmalen in klinischen Studien und ist ein zentraler Parameter zur Verlaufsbeobachtung der MS im klinischen Alltag. Dennoch weist der EDSS-Wert hinsichtlich der *Inter-Rater*-Reliabilität und der Änderungssensitivität zwei Schwachpunkte auf. So wirken sich kleine Veränderungen in einzelnen FS nicht merklich auf den EDSS-Wert aus und es gibt eine starke Fokussierung auf die Gehfähigkeit [Meyer-Moock et al. 2014].

**Expanded Disability Status Scale (EDSS)**



**Abbildung 6:** Vereinfachte Übersicht der Behinderungsgrade gemäß der *Expanded Disability Status Scale*; modifiziert nach [Çinar und Yorgun 2018, Leddy und Dobson 2020].

### 5.2.4 Beispiele symptomspezifischer Skalen und Testbatterien

Einige Symptome der MS, insbesondere sogenannte *Hidden Symptoms*, die für Behandelnde und Außenstehende nicht offensichtlich sind, können mithilfe von standardisierten Skalen und Testbatterien erfasst werden. In der Regel stehen für ein Symptom gleich mehrere Tests zur Verfügung, die sich unter anderem in Umfang, Schwerpunkten und Spezifität unterscheiden. Beispielsweise kann die **Fatigue** mithilfe der *Fatigue Severity Scale* (FSS), der modifizierten *Fatigue Impact Scale* (MFIS) oder der *Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions* (FSMC) evaluiert werden [Fisk et al. 1994, Krupp et al. 1989, Penner et al. 2009]. Ein international anerkannter und von der DGN empfohlener Screeningtest für **kognitive Störungen** ist der *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), der die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit analysiert und innerhalb weniger Minuten durchgeführt werden kann [Benedict et al. 2017]. Umfassender ist hingegen das *Brief International Cognitive Assessment for Mul-*

*tiple Sclerosis* (BICAMS), das neben dem SDMT zwei weitere Einzeltests zur Erfassung der verbalen und visuell-räumlichen Lernfähigkeit umfasst [Langdon et al. 2012]. Das BICAMS wurde in zahlreichen Sprachen validiert und gilt ebenfalls international als Standardtest für kognitive Störungen. Als Beispiel für ein Instrument zur Beurteilung einer **Depression** sei hier das revidierte Beck-Depressionsinventar (BDI-II) genannt, das sich an den Diagnosekriterien der *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV) orientiert und auch in der deutschen Fassung gute psychometrische Eigenschaften gezeigt hat. So unterscheidet es zuverlässig zwischen unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung und reagiert sensitiv auf Veränderungen [Kühner et al. 2007]. Insgesamt eignen sich Screeningtests gut, um mit geringem Aufwand eine initiale Beurteilung der verschiedenen Symptome vornehmen zu können. Für alle Screeningtests gilt jedoch, dass sich bei einem pathologischen Ergebnis eine detailliertere Exploration durch Fachpersonal anschließen sollte.

## 6 VERLAUFUNTERSUCHUNGEN UND SCHUBTHERAPIE

Nach Stellung der Erstdiagnose erfordert die Betreuung von Menschen mit MS regelmäßige Verlaufskontrollen, ein Therapiemonitoring sowie die Diagnose akuter Schübe. Letzteres erfolgt in der Regel durch den\*die Neurolog\*in und beinhaltet den Ausschluss eines Pseudoschubs (flüchtige Schwankung neurologischer Funktionen), welcher insbesondere bei einer Erhöhung der Körpertemperatur, beispielsweise durch Infekte, auftritt. Hierzu müssen Blutbild, C-reaktives Protein (CRP), Urinstatus und ggf. eine weiterführende Infektionsdiagnostik durchgeführt werden. Bei bestätigtem Schub wird eine Schubtherapie veranlasst. Diese zielt auf eine möglichst vollständige Rückbildung des aufgetretenen neurologischen Defizits ab. Da die Effektivität einer Schubtherapie abnimmt, je länger der Schub zurückliegt, sollte die Schubtherapie so früh wie möglich initiiert werden. Als Erstlinientherapie haben sich hochdosierte Glukokortikosteroide etabliert, standardmäßig wird Methylprednisolon in einer Dosierung von 500 – 1.000 mg/Tag über 3 – 5 Tage intravenös verabreicht. Ist eine intravenöse Gabe nicht möglich,

kann eine orale Applikation erwogen werden (*Off-Label*). Während die erste Hochdosistherapie aufgrund möglicher Nebenwirkungen (psychisch, Elektrolyt-, Blutzucker-, Transaminasentgleisung) stationär gegeben werden sollte, erfolgt die weitere Behandlung häufig ambulant in der neurologischen oder hausärztlichen Praxis. Dabei sollte eine engmaschige Kontrolle von Blutdruck, Blutzucker und Serumelektrolyten durchgeführt werden und im Verlauf eine Kontrolle der Transaminasen. Um Schlafstörungen zu vermeiden, wird empfohlen das Glukokortikosteroid als Einzeldosis am Morgen zu verabreichen. Darüber hinaus ist eine begleitende Magenschutztherapie obligat und eine Thromboseprophylaxe empfehlenswert. Bei aktuell laufender Immuntherapie der MS sollte die Immuntherapie während der Schubtherapie nicht unterbrochen werden [Berthele und Kümpfel 2021, Hemmer et al. 2021].

Im Falle einer unzureichenden Wirkung der Glukokortikosteroid-Therapie sollte spätestens nach 14 Tagen und nach Rücksprache mit einem\*einer MS-Expert\*in eine

Eskalationstherapie erwogen werden. Hierzu kann eine erneute Hochdosis-Behandlung mit Methylprednisolon mit bis zu 2.000 mg/Tag über 3 – 5 Tage gegeben werden. Alternativ wird eine Plasmapherese oder Immunadsorption empfohlen, die in darauf spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden sollte [Berthele und Kümpfel 2021, Hemmer et al. 2021].

Neben der akuten Schubtherapie sind die Immuntherapie zur Reduktion der Krankheitsaktivität, die symptomatische Therapie zur Behandlung von Krankheitssymptomen sowie die Beeinflussung modifizierbarer Risikofaktoren weitere wichtige Säulen der MS-Therapie, die jedoch nicht Teil dieses Fortbildungsmoduls sind.

## 7 FAZIT

Die MS ist eine häufige Autoimmunerkrankung junger Erwachsener. Sie wird durch verschiedene, zum Teil modifizierbare Risikofaktoren in ihrer Entstehung und womöglich auch ihrem Verlauf beeinflusst. Das klinische Bild ist je nach Verlaufsform geprägt durch Schübe mit neurologischen Ausfällen oder eine langsame Zunahme von neurologischen Ausfällen. Die Symptomatik präsentiert sich dabei insgesamt sehr heterogen und eine Vielzahl an visuellen, motorischen, sensorischen und neuropsychologischen Störungen kann mit einer MS verbunden sein. Ein geschärfter Blick für die typischen Merkmale der MS unter Allgemeinmediziner\*innen ermöglicht eine frühzeitige Diagnosestellung. So sollte bei Verdacht auf MS eine Vorstellung bei dem\*der niedergelassenen Neurolog\*in oder in einer neurologischen Klinik erfolgen. Die Diagnose wird klinisch und mithilfe von Zusatzdiagnostik gestellt und basiert auf dem

Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen anhand der McDonald-Kriterien. Die Liquor-Diagnostik stellt neben der MRT eine Kernmethode zur Diagnosestellung dar. Eine wichtige Rolle kommt dabei dem qualitativen Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese mittels OKB sowie der MRZ-Reaktion zu. Das visuelle System kann mithilfe von VEP und OCT untersucht werden, der Behinderungsgrad wird wiederum standardmäßig anhand der EDSS beurteilt. Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Skalen und Testbatterien, die symptom-spezifisch zum Einsatz kommen. Der Zuwachs an Wissen über die Methoden der Diagnostik, der Akuttherapie und der klinischen Verlaufsbeobachtung der MS hilft den nicht neurologisch spezialisierten Ärzt\*innen die Betroffenen durch eine verbesserte Kooperation mit den ambulanten und klinischen MS-Netzwerken in Zukunft früher und besser zu versorgen.

## 8 LITERATUR

- Albrecht P**, Fröhlich R, Hartung HP, et al. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol* 2007;254(11):1595–6
- Andersson M**, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(8):897–902
- Benedict RH**, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23(5):721–33
- Berthele A**, Kümpfel T. Schubtherapie – Praktische Aspekte der Therapie mit Glukokortikosteroiden. (Hrsg.), Qualitätshandbuch MS/NMOSD. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e.V. 2021
- Bjornevik K**, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375(6578):296–301
- Blaschke SJ**, Ellenberger D, Flachenecker P, et al. Time to diagnosis in multiple sclerosis: epidemiological data from the German Multiple Sclerosis Registry. *Mult Scler* 2021;28(6):865–71
- Bock M**, Brandt AU, Dörr J, et al. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(8):647–52
- Breuer J**, Loser K, Mykicky N, et al. Does the environment influence multiple sclerosis pathogenesis via UVB light and/or induction of vitamin D? *J Neuroimmunol* 2019;329:1–8
- Çinar BP**, Yorgun YG. What we learned from the history of multiple sclerosis measurement: Expanded Disability Status Scale. *Noro Psikiyatir Ars* 2018;55(Suppl 1):S6 9-s75
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft**. 2022. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/was-ist-ms>, abgerufen am: 30.08.2022
- Dobson R**, Ramagopalan S, Davis A, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(8):909–14
- Filippi M**, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Fisk JD**, Pontefract A, Ritvo PG, et al. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21(1):9–14
- Freedman MS**, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62(6):865–70
- Giovannoni G**, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the ‚real MS‘. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15:17562864211066751
- Gobbelé R**. Multiple Sklerose (MS). In: Buchner H, Noth J (Hrsg.), *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie - Methodik und klinische Anwendungen*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005
- Hedström AK**, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler* 2012;18(9):1334–6
- Hedström AK**, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22(8):1021–6
- Hemmer B**, Bayas A, Berthele A, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. 2021. [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien), abgerufen am: 21.05.2021
- Huang D**, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178–81
- Jarius S**, Eichhorn P, Franciotta D, et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol* 2017;264(3):453–66
- Jarius S**, Paul F, Weinschenker BG, et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):85
- Jarius S**, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):280
- Jarius S**, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012;9:14
- Kappos L**, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2020;77(9):1132–40
- Kip M**, Zimmermann A. Krankheitsbild Multiple Sklerose. In: Kip M, Schönfelder T, Bleß HH (Hrsg.), *Weißbuch Multiple Sklerose: Versorgungssituation in Deutschland*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2016;1–12
- Krupp LB**, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121–3
- Kühner C**, Bürger C, Keller F, et al. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt* 2007;78(6):651–6
- Kurtzke JF**. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–52
- Langdon DW**, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18(6):891–8
- Leddy S**, Dobson R. Multiple sclerosis. *Medicine* 2020;48(9):588–94
- Levin LI**, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67(6):824–30
- Lublin FD**, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278–86
- Lutfullin I**, Eveslage M, Bittner S, et al. Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 10.1136/jnnp-2022-329685

- Marignier R**, Hacoohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021;20(9):762–72
- Marrie RA**, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(13):1041–7
- McGinley MP**, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *Jama* 2021;325(8):765–79
- Meyer-Moock S**, Feng YS, Maeurer M, et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014;14:58
- Miller DH**, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14(9):1157–74
- Oberwahrenbrock T**, Schippling S, Ringelstein M, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int* 2012;2012:530305
- Olsson T**, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13(1):25–36
- Parisi V**, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2520–7
- Penner IK**, Raselli C, Stöcklin M, et al. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler* 2009;15(12):1509–17
- Proschmann U**, Ziemssen F, Ziemssen T. Multiple Sklerose messen: Teil 12 – Visuelles System. *DNP – Der Neurologe & Psychiater* 2021;22(5):41–7
- Reiber H**, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001;184(2):101–22
- Reiber H**, Ungefehr S, Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998;4(3):111–7
- Rommer PS**, Eichstädt K, Ellenberger D, et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: results from a nationwide MS registry. *Mult Scler* 2018;25(12):1641–52
- Ruprecht K**, Tumani H. Liquordiagnostik bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2016;87(12):1282–7
- Saak A**, Ziemssen T. Multiple Sklerose messen: Teil 7 – Elektrophysiologische Untersuchungen bei Multipler Sklerose. *DNP – Der Neurologe & Psychiater* 2020;21(6):28–34
- Saidha S**, Al-Louzi O, Ratchford JN, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: a four-year study. *Ann Neurol* 2015;78(5):801–13
- Solomon AJ**, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. *Neurology* 2016;87(13):1393–9
- Thompson AJ**, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162–73
- Tumani H**, Petereit H-F, et al. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie. 2019. [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien), abgerufen am: 28.06.2022
- Villar LM**, Masjuan J, González-Porqué P, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53(2):222–6
- Walter SD**, Ishikawa H, Galetta KM, et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2012;119(6):1250–7
- Walton C**, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020;26(14):1816–21
- Wattjes MP**, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021;20(8):653–70



## IMPRESSUM

AUTOR\*IN

**Prof. Dr. med. Ingo Kleiter**

Marianne-Strauß-Klinik

Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gGmbH  
Berg

INTERESSENKONFLIKTE

Beratungs- oder Vortragshonorar erhalten von: Alexion, Almirall, Bayer, Biogen, Celgene, Hexal, Horizon, Merck, Mylan, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München ([cme.medlearning.de](http://cme.medlearning.de)) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Bayer Vital GmbH mit insgesamt 20.624,- € (KW MEDIPOINT: 11.974,- €; MedLearning: 8.650,- €) finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter\*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede\*r Gutachter\*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.