

Diagnostische Kriterien der Multiplen Sklerose – Aktuelle Aspekte



Uwe Klaus Zettl

Uwe Klaus Zettl¹, Eilhard Mix¹, Hans-Peter Hartung²

¹ Universität Rostock, Klinikum, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universität Rostock

² Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

psychoneuro 2004; 30 (7): 370–374

Für die Diagnosestellung Multiple Sklerose (MS) haben sich die 2001 von der Arbeitsgruppe um McDonald aufgestellten Kriterien weitgehend durchgesetzt und die historischen „Konsensusprotokolle“ von Schumacher und Mitarbeiter (30) sowie Poser und Mitarbeiter (27) abgelöst. Sie beruhen auf der klinisch und/oder paraklinisch festgestellten räumlichen und zeitlichen Dissemination der Krankheitsherde. Durch die vorrangige Einbeziehung der MRT-Befunde (Barkhof-Kriterien) werden auch klinisch stumme Läsionen mit hoher Sensitivität und ausreichender Spezifität erfasst. Außerdem berücksichtigen die neuen Kriterien sowohl den schubförmigen als auch den primär chronisch-progredienten Verlauf der Erkrankung und besitzen einen hohen prädiktiven Wert für klinisch-isolierte Syndrome, wie Optikusneuritis, Hirnstamm- oder Rückenmarksyndrome. Eine Weiterentwicklung des Kriterienkatalogs sollte vor allem den Wert der positiven Liquorbefunde, der magnetisch evozierten motorischen Potentiale und der Myelin-spezifischen-Antikörper stärker betonen. Von großer praktischer Bedeutung ist, dass die Kriterien nach McDonald eine Frühdiagnose der MS erlauben, jedoch nicht gleichzusetzen sind mit der Indikation zur Initiierung einer sekundär prophylaktischen Immuntherapie. Hierzu ist auf die aktuellen Empfehlungen der Multiple Sklerose Therapie-Konsensusgruppe (MSTKG) zu verweisen.

Die Multiple Sklerose (MS) stellte bis in die 60er Jahre des 20. Jahrhunderts eine klinische Ausschlussdiagnose dar. Seither hat es nicht an Bemühungen gefehlt, positive diagnostische Kriterien für die MS unter Einbeziehung paraklinischer Befunde zu definieren (2, 18, 19, 27, 28, 30). Alle diese Versuche schließen jedoch bis heute den Vorbehalt ein, dass keine bessere Erklärung für die eruierten klinischen und paraklinischen Befunde existiert (19). Verbindliche Empfehlungen für das diagnostische Vorgehen sind daher sowohl ein Erfordernis der klinischen Praxis als auch eine Voraussetzung für epi-

demologische Untersuchungen und Therapiestudien.

Jüngste experimentelle und klinische Befunde unterstützen die Bedeutung eines frühen Behandlungsbeginns, insbesondere nach einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) (6, 16). Dieser Aspekt stellt einen Paradigmawechsel in der Diagnostik und Behandlung der MS dar und erfordert eine schnellstmögliche Diagnosesicherung (21, 22).

Historische Entwicklung der Diagnosekriterien für die MS

Die erste internationale Übereinkunft über diagnostische Kriterien für die MS geht auf eine Experten-

gruppe um G.A. Schumacher zurück (30). Sie sollte Vergleichsstudien zur Schubverkürzung durch Steroidtherapie ermöglichen und umfasste nur klinisch definierte Kriterien. Diese basierten auf dem bis heute gültigen Grundprinzip der räumlichen und zeitlichen Dissemination der Krankheitszeichen, wobei sowohl schubförmige und chronisch-progressive Krankheitsverläufe berücksichtigt wurden. Allerdings war eine Altersbegrenzung von 10–50 Jahren festgelegt. Dies schloss einen nicht unbedeutenden Anteil pathologisch-morphologisch gesicherter MS-Fälle aus (12). Eine bis heute weitestgehend gültige Schubdefinition wurde von der Schumacher-Kommission ebenfalls vorgeschlagen. Sie besagt, dass eine mindestens 24 Stunden dauernde Funktionsstörung des Zentralnervensystems (ZNS) vorliegen muss, unabhängig davon, ob sie anamnestisch berichtet oder objektiv festgestellt wird (Tab. 1). Eine zeitliche Dissemination galt als bewiesen, wenn zwischen dem Beginn der ersten Krankheitsepisode und dem Beginn des zweiten Schubes mindestens 30 Tage lagen (schubförmiger Verlauf) oder eine langsame stufenweise Progression der Krankheitszeichen über mindestens sechs Monate zu verzeichnen war (chronisch-progredienter Verlauf). Die

Anwendung der Schumacher-Kriterien sollte die Diagnose „definitive MS“ ermöglichen.

Sollte es innerhalb von 30 Tagen nach Schubbeginn zu neuen neurologischen Symptomen kommen, werden diese im allgemeinen noch zum selben Schub gezählt (Schub mit Exazerbationen).

Aus heutiger Sicht ist die exakte Einhaltung der Schubdefinition neben der Diagnosefindung besonders wichtig, da die Anzahl der Schübe ein wesentliches Kriterium für die Indikation und Verlaufsbeobachtung einer prophylaktischen Immuntherapie (Beurteilung: Responder/Non-responder) der schubförmigen MS darstellt.

In der Folge wurde versucht, dem komplexen Krankheitsbild der MS und dem Fehlen spezifischer diagnostischer Tests dadurch besser gerecht zu werden, dass die Diagnosen „definitive MS“, „wahrscheinliche MS“ und „mögliche MS“ unterschieden wurden, mit Aufstellung entsprechender Kriterien (18, 28). Außerdem wurden charakteristische Laborbefunde in das Diagnose-schema einbezogen, wie von Bauer (2) auf der Basis einer Meinungsbefragung unter Neurologen und MS-Spezialisten initiiert. Fortschritte in den Untersuchungsmethoden der Liquoranalytik, Elektrophysiologie und Bildgebung mündeten schließlich in dem für zwei Jahrzehnte am meisten akzeptierten und angewandten Kriterienkatalog der Konsensusgruppe um C. M. Poser (27). Sie berücksichtigen Laborbefunde für die Einteilung der Diagnose MS in vier Kategorien (Tab. 2):

- klinisch sicher
- laborunterstützt sicher
- klinisch wahrscheinlich
- laborunterstützt wahrscheinlich.

Die Schubdefinition von Schumacher et al. (30) wurde beibehalten. Die primär chronisch-progrediente Verlaufsform blieb in den sogenannten Poser-Kriterien unberücksichtigt, insbesondere da einerseits die pathogenetischen Hypothesen eine andere Ätiologie als bei der „klassischen“ schubförmigen oder sekundär chronisch-progredienten MS vermuten ließen und anderer-

Tab. 1 Kriterien eines MS-Schubes

Was ist ein Schub?
• Neurologische Störung entzündlicher und demyelinisierender Natur
• Dauer \geq 24h (anamnestisch oder objektiver Befund)
• Keine assoziierten Infekte oder Fieber
• Ausschluss eines Pseudoschubes: Uhthoff-Phänomen oder paroxysmale Störungen (z.B. tonischer Spasmus)
Mindestabstand zwischen 2 Schüben
• 30 Tage vom Beginn des 1. bis zum Beginn des 2. Ereignisses
<i>nach Schumacher et al. und McDonald et al (30, 19)</i>

seits die klare differentialdiagnostische Abklärung zu anderen Ätiologien damals im Einzelfall außerordentlich problematisch erschien. Als paraklinische Läsionsnachweise wurden pathologisch veränderte evozierte Potenziale unabhängig von ihrem Auslösemodus (motorisch, sensibel, visuell oder auditiv) und die Bildgebung (CCT) gleichgewichtig bewertet, wobei das Magnetresonanztomogramm (MRT) noch keine spezielle Berücksichtigung fand, da es zu diesem Zeitpunkt erst seit ca. einem Jahr in die MS-Diagnostik eingeführt war (34). Als typischer Liquorbefund wurde der Nachweis einer autochthonen intrathekalen Immunglobulinproduktion in Form selektiver oligoklonaler Banden (OB) im Liquor cerebrospinalis gewertet. Die Praktikabilität der Poser-Kriterien wird unterschiedlich beurteilt und wegen der differenzierten Wichtung klinischer und paraklinischer Befunde z.T. als zu kompliziert empfunden. Einen weiteren Kritikpunkt stellte die Unklarheit der Poser-Kriterien hinsichtlich der konkreten In-

terpretation von Zusatzbefunden (evozierte Potentiale, Bildgebung) dar. So wurden beispielsweise die ersten bildmorphologischen Kriterien für eine räumliche Dissemination der MS im MRT erst 1988 publiziert (11, 24). Eine klare Definition der zeitlichen Dissemination der MS wurde erstmals 2001 als Konsensus formuliert (19).

Neue Diagnosekriterien für die MS durch die McDonald-Kommission

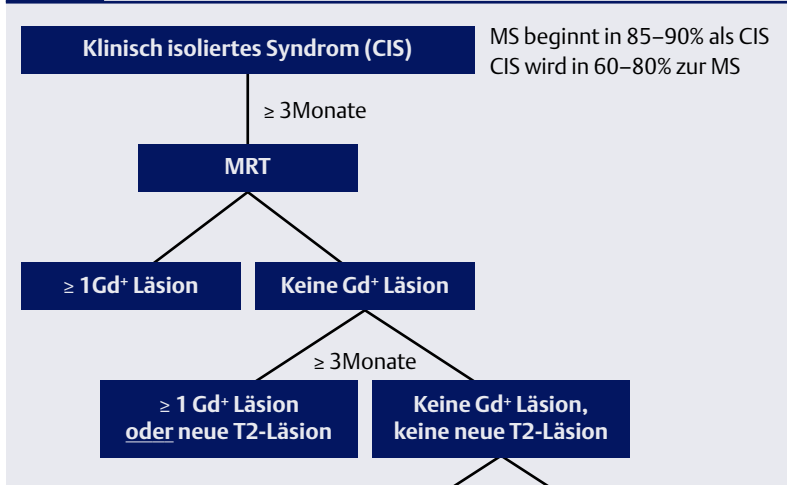
Eine Aktualisierung der diagnostischen Kriterien für die MS unter Einbeziehung einer detaillierten Bewertung der evozierten Potentiale und MRT-Kriterien erfolgte in den Jahren 2000/2001 durch eine Konsensusgruppe unter der Leitung von W.J. McDonald in London.

Die Bewertung der evozierten Potentiale für die Diagnostik der MS basierte auf der Grundlage der Ergebnisse einer Konsensusgruppe (Quality Standards Subcommittee) der American Academy of Neurology (14).

Tab. 2 Kriterien der MS-Diagnostik

	Diagnose-sicherheit	Schübe	Nachweis von Läsionen (klinisch) (paraklinisch)		Liquor (OB)
1. Klinisch sicher	A1 A2	2	2	1 und 1	
2. Laborunterstützt sicher	B1 B2 B3	2 1 1	1 2 2	1 oder 1 und 1	+ + +
3. Klinisch wahrscheinlich	C1 C2 C3	2 1 1	1 2	1 und 1	
4. Laborunterstützt wahrscheinlich	D	2			+
OB = Oligoklonale Banden					<i>nach Poser et al. (27)</i>

Abb. 1 Algorithmus zum bildmorphologischen Nachweis einer zeitlichen Dissemination im MRT



Als einziger elektrophysiologischer Parameter wurde danach in den McDonald-Kriterien nur noch ein pathologisches visuell evoziertes Potential (VEP) (latenzverzögert bei gut

erhaltener Wellenform) für die Diagnose der chronisch-progredienten Form der MS herangezogen. Diese Festlegung kann angesichts der hohen, den VEP zumindest gleichwertigen

gen Aussagekraft der magnetisch evozierten motorischen Potenziale (MEP) für die MS-Diagnose nicht zufriedenstellen (5, 13). In überarbeiteten McDonald-Kriterien sollten daher MEP-Befunde entsprechend berücksichtigt werden. Auch der Stellenwert der Liquordiagnostik ist geringer als bei den Poser-Kriterien. Für einen MS-typischen Liquorbefund werden selektive OB und/oder ein erhöhter IgG-Index bei einer Pleozytose unter 50 Mpt/l gefordert. Der Befund ist aber nicht in jedem Fall für die Diagnosestellung MS nach den McDonald-Kriterien nötig (Tab. 3, Punkt 1 und 3). Im Gegensatz dazu besteht die deutschsprachige MS-Therapie-Konsensus-Gruppe auf dem Nachweis von Zeichen der chronischen Entzündung im Liquorraum für die Diagnosestellung MS, indem sie selektive OB im Liquor zu den unverzichtbaren Diagnosekriterien der MS zählt (23, 25). Eine hohe Qualität der Liquordiagnostik ist allerdings Voraussetzung für die Erfüllung dieser Forderung (35). Da diese, insbesondere in den USA, nicht in gleichem Maße gegeben erscheint wie auf dem Gebiet der MRT-Diagnostik, wurde in den Empfehlungen der McDonald-Kommission auf einen positiven Liquorbefund bei zwei Befundkonstellationen der schubförmigen MS (Tab. 3, Punkt 1 und 3) verzichtet (20).

Vorarbeiten für *MRT-Kriterien* einer definitiven MS gehen auf Paty et al. (24), Fazekas et al. (11), Barkhof et al. (1) und Tintoré et al. (32) zurück. Sie haben klare Bedingungen hinsichtlich der Anzahl und Lokalisation von Läsionen im MRT definiert, die eine räumliche Dissemination belegen (Tab. 4). Klinisch monotopie Läsionen (CIS), wie die unilaterale Optikusneuritis oder isolierte Hirnstamm- und Rückenmarksyndrome können im MRT bereits mit klinisch stimmigen Läsionen an anderen Orten des ZNS vergesellschaftet sein. Für die Feststellung einer *räumlichen* Dissemination wurden die von Barkhof et al. (1) aufgestellten und von Tintoré et al. (32) in einer prospektiven Studie überprüften MRT-Kriterien in das Konsensusprotokoll übernommen (19). Als Beleg für eine *zeitliche* Dissemination gilt die Bedingung, dass neue T2-ge-

Tab. 3 Schritte zur MS-Diagnose

Klinik	Zusatzinformationen
1. ≥ 2 Schübe mit ≥ 2 Läsionen (objektiv)	<i>Keine erforderlich</i> , aber Paraklinik darf nicht negativ sein
2. ≥ 2 Schübe mit 1 Läsion (objektiv)	<i>Räumliche Dissemination</i> • im MRT (Barkhof-Kriterien) oder • ≥ 2 MRT-Läsionen + Liquor oder • weiterer klinischer Schub mit anderer Lokalisation
3. 1 Schub mit ≥ 2 Läsionen (objektiv)	<i>Zeitliche Dissemination</i> • im MRT oder • weiterer klinischer Schub
4. 1 Schub mit 1 Läsion (objektiv) „monosymptomatische Erstmanifestation“ „klinisch isoliertes Syndrom“	<i>Räumliche Dissemination</i> • im MRT (Barkhof-Kriterien) oder • ≥ 2 MRT-Läsionen + Liquor und <i>Zeitliche Dissemination</i> • im MRT oder • weiterer klinischer Schub
5. primär progressive MS (schleichende Progression seit Beginn)	<i>Liquor</i> und <i>Räumliche Dissemination</i> • ≥ 9 Hirnläsionen oder • ≥ 2 Rückenmarksläsionen oder • 4–8 Hirn- und 1 Rückenmarksläsion oder • VEP + 4–8 Hirnläsionen oder • VEP + <4 Hirn- und 1 Rückenmarksläsion und <i>Zeitliche Dissemination</i> • im MRT oder • kontinuierliche Progression über 1 Jahr

nach McDonald et al. (19)

wichtete Läsionen oder Gadolinium-positive (Gd+) Läsionen im Abstand von mehr als drei Monaten auftreten (Abb. 1). Diese Festlegung ist vor allem von Bedeutung, um eine monophasische Erkrankung wie die akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) auszuschließen, bei der noch Wochen nach Krankheitsbeginn neue Läsionen auftreten können. Polmann et al. (26) geben aber zu bedenken, dass der Nachweis neuer T2-gewichteter Läsionen im MRT zum sicheren Nachweis einer zeitlichen Dissemination eine Standardisierung der Untersuchung und großer Erfahrung bei der Befundanalyse voraussetzt.

Unter Einbeziehung aller genannten Kriterien haben McDonald et al. (19) ein Stufenprotokoll für die MS-Diagnostik aufgestellt (Tab. 3). Es berücksichtigt den Nachweis der räumlichen und zeitlichen Dissemination sowohl für den schubförmigen als auch den primär chronisch-progredienten Verlauf der MS. Im Gegensatz zu den Poser-Kriterien wird nur noch zwischen „MS“, „mögliche MS“ und „keine MS“ unterschieden. Für die Diagnose „MS“ müssen die in Tabelle 3 aufgeführten Kriterien jeweils vollständig, für die Diagnose „mögliche MS“ partiell erfüllt sein.

Übereinstimmung besteht in allen bisher veröffentlichten Empfehlungen zur MS-Diagnostik in der Forderung, andere Ursachen für die Symptomatik auszuschließen. Ein großer Kritikpunkt an allen vorliegenden Diagnosekriterien ist aber, dass kein klarer Algorithmus für die Ausschlussdiagnostik integriert wurde. Die globale Feststellung in den McDonald-Kriterien: „... dass keine bessere Erklärung für klinische und paraklinische Abnormalitäten als MS existiert“, ist für die klinische Praxis unzureichend.

Für die Frühdiagnose der MS von besonderer Bedeutung ist die Bewertung sogenannter erster klinischer Episoden bzw. klinisch-isolierter Syndrome. Hier erwiesen sich die McDonald-Kriterien den Poser-Kriterien (klinisch definitive MS; Tab. 2: A1 und A2) überlegen. Der Übergang klinisch-isolierter Syndrome (CIS), in eine klinisch definitive MS (CDMS) entsprechend den Poser-

Tab. 4 MRT-Kriterien der räumlichen Dissemination

nach Paty et al. (24)	≥ 4 Läsionen oder 3 Läsionen (davon ≥ 1 periventrikulär)
nach Fazekas et al. (11)	≥ 3 Läsionen, welche jeweils 2 oder 3 der folgenden Bedingungen erfüllen: • 5 mm Durchmesser • infratentoriell • periventrikulär
nach Barkhof et al. (1)	3 der 4 folgenden Befunde: • 1 Gd+ oder ≥ 9 T2-hyperdense Läsionen • 1 infratentorielle Läsion • 1 juxtakortikale Läsion • 3 periventrikuläre Läsionen (eine spinale kann eine kortikale Läsion ersetzen)

Kriterien wurde durch die McDonald-Kriterien mit höherer Sensitivität und Spezifität, höherem positiven prädiktiven Wert und höherer Präzision vorhergesagt (7, 8, 32, 33). Innerhalb des Beobachtungszeitraums eines Jahres verdoppelte (7, 8) bis verdreifachte (32, 33) sich die Häufigkeit der Diagnose MS unter Anwendung der McDonald-Kriterien. Vorsicht ist allerdings geboten, wenn für die Feststellung der räumlichen Dissemination beide McDonald-Definitionen gleichberechtigt zugelassen werden:

- drei von vier MRT-Kriterien nach Barkhof sind erfüllt oder
- zwei Hirnläsionen im MRT und OB im Liquor werden gefunden.

Dieses Vorgehen erhöht die Sensitivität auf Kosten der Spezifität im Vergleich zur isolierten Anwendung nur einer der beiden Definitionen (32, 33).

Neue Aspekte der MRT-Untersuchungen, die einen hohen Vorhersagewert für den Übergang von CIS in eine CDMS besitzen, haben bisher keinen Eingang in die McDonald-Kriterien gefunden. So hat die Gruppe um D.H. Miller vom Queen-Square-Institut für Neurologie, London, in umfangreichen Stu-

dien gezeigt, dass eine frühe, innerhalb eines Jahres nach Erstsymptomatik (CIS) auftretende Zunahme der Läsionslast und die Hirnatrophie prädiktiv für die MS sind (4, 7, 8, 10). Nur eine frühe Akkumulation der Läsionen korrelierte mit der Hirnatrophie (4), die auf die graue Substanz beschränkt blieb (10). Die Läsionen in der grauen Substanz können aber bisher im konventionellen MRT nur unzureichend abgebildet werden. So scheint der indirekte Weg über die Hirnatrophie in der Frühphase der Erkrankung sehr hilfreich. Ähnlich aussagekräftig war der Anstieg von biochemischen Metaboliten, insbesondere des Myoinositols, in der normal erscheinenden weißen Substanz (normal appearing white matter, NAWM), der mittels Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (¹H-MRS) gemessen wurde (17). Diese Befunde können Anlass sein, die Hirnatrophie und neue bildgebende Verfahren (MR-Spektroskopie) zur diagnostischen Bewertung des CIS heranzuziehen.

Ein großes praktisches Problem stellt die Vergleichbarkeit der MRT-Befunde von unterschiedlichen MRT-Zentren zum Nachweis der zeitlichen Dissemination bei ein und demsel-

Tab. 5 Aktuelle Problemfelder der MS-Diagnosekriterien

- Verbesserung der Sensitivität der MRT-Kriterien ohne Spezifitätsverlust
- Standardisierung der MRT-Bedingungen zur räumlichen Dissemination und insbesondere zur zeitlichen Dissemination
- Neue Bewertung von Zusatzdiagnostika wie Liquorbefund, magnetisch evozierte Potentiale (motorisch evozierte Potentiale), Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) und basisches Myelin-Protein (MBP)
- Etablierung eines praktikablen Algorithmus für die Differentialdiagnostik

ben Patienten dar. Hierzu ist die Standardisierung der MRT-Bedingungen (wie Positionierung, Schichtdicke, Latenz nach Gadolinium-Applikation) unabdingbar (15, 29). Ausgehend von der MSTKG wurde Ende 2003 eine Arbeitsgruppe initiiert, die diesbezüglich einen Konsensus erarbeiten soll (Toyka und Sailer persönliche Mitteilungen).

Es bedarf noch einer längeren Anwendungszeit der neuen MS-Diagnosekriterien mit größeren Fallzahlen, um ihren klinischen Wert endgültig beurteilen zu können. Möglicherweise können Ergänzungen der McDonald-Kriterien die Spezifität und Sensitivität der MS-Diagnostik weiter erhöhen. Wichtige aktuelle Problemfelder der MS-Diagnosekriterien sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Literatur

1. Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–2069
2. Bauer HJ, IMAB – Enquête concerning the diagnostic criteria for MS. In: Bauer HJ, Poser S, Ritter G, eds. *Progress in multiple sclerosis research*. Berlin, Springer, 1980: 589–595
3. Berger T, Rubner P, Schautzer F et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003; 349: 139–145
4. Chard DT, Brex PA, Ciccarelli CM et al. The longitudinal relation between brain lesion load and atrophy in multiple sclerosis: a 14 year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; 74: 1551–1554
5. Claßen J, Kunesch E. Elektrophysiologisches Mapping bei neuroimmunologischen Erkrankungen. In Zettl UK, Mix E (Hrsg.). *Bildgebung in der Klinischen Neuroimmunologie*. Stuttgart, New York: Thieme, 2004: 22–31
6. Comi G, Filippi M, Barkhof et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–1582
7. Dalton CM, Brex PA, Miszkief A et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 47–53
8. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 73: 141–147
9. Dalton CM, Brex PA, Miszkief KA et al. New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 2003; 53: 673–676
10. Dalton CM, Chard DT, Davies GR et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004; 127: 1101–1107
11. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822–1825
12. Flachenecker P, Zettl UK. Epidemiologie der Multiplen Sklerose. In: Schmidt RM, Hoffmann F (Hrsg.). *Multiple Sklerose*. 4. Auflage. Urban & Fischer, München 2004 (in press)
13. Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2185–2189
14. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720–1725
15. Hardmeier M, Radü EW, Kappos L. Multiple Sklerose: Therapiemonitoring mit kranialer MRT in klinischen Studien und im klinischen Alltag. In Zettl UK, Mix E (Hrsg.). *Bildgebung in der Klinischen Neuroimmunologie*. Stuttgart, New York: Thieme, 2004: 91–98
16. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904
17. Kapeller P, Brex PA, Chard, Dalton C et al. Quantitative 1H MRS imaging 14 years after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 207–210
18. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED. *Multiple sclerosis. A reappraisal*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1972: 83–307
19. McDonald WI, Compston A, Gilles E et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121–127
20. McDonald WI. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Reply. *Ann Neurol* 2002; 51: 534
21. MS-Therapie Konsensus Gruppe: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose: Neue Aspekte zur praktischen Umsetzung. 2. Ergänzung. *Nervenarzt* 2002; 73: 556–563
22. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group: Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J Neurol* 2004 (in press)
23. Multiple Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (MSTKG). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2001; 72: 150–157
24. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988; 38: 180–185
25. Petereit HF, Heiss WD. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 51: 533–534
26. Polman CH, Wolinsky JS, Reingold SC. Multiple Sclerosis. Should MR criteria for dissemination in time be less stringent. *Ann Neurol* 2004; 55: 297
27. Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–231
28. Rose AS, Ellison GW, Myers LW et al. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1976; 26: 20–22
29. Sailer M, Matzke M. *Magnetresonanztomographie bei Multipler Sklerose: Qualitätsstandards*. In Zettl UK, Mix E (Hrsg.) *Bildgebung in der Klinischen Neuroimmunologie*. Stuttgart, New York: Thieme, 2004: 99–104
30. Schumacher GA, Beebe G, Kebler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 122: 552–568
31. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47: 831–835
32. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702–706
33. Tintoré M, Rovira A, Río J et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60: 27–30
34. Young IR, Hall AS, Pallis CA et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981; 318: 1063–1066
35. Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.). *Klinische Liquordiagnostik*. Walter de Gruyter. Berlin, New York, 2003

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Uwe K. Zettl
 Universität Rostock
 Neurologische Klinik und Poliklinik
 Gehlsheimer Str. 20
 18147 Rostock
 uwe.zettl@med.uni-rostock.de