

1. Einleitung

1. 1. Problemstellung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündliche Erkrankung des Nervensystems in den westlichen Industrieländern. Die 1835 von Cruveilhier und Carswell beschriebenen klinischen und pathologischen Veränderungen am zentralen Nervensystem gelten als Erstbeschreibung des Krankheitsbildes der Multiplen Sklerose aus neurologischer Sicht.

Allein in Deutschland sind etwa 120000- 150000 Patienten von der Erkrankung betroffen [Hein et al., 2000]. Etwa 50% der Patienten erkrankt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Weitere 20% erkranken vor dem 20. Lebensjahr, und etwa 20% nach dem 40. Lebensjahr. Die Zahl der entzündlichen Herde im cerebralen MRT zum Diagnosezeitpunkt weist aber auf einen früheren, subklinischen Beginn hin.

Es gibt bislang zahlreiche Untersuchungen, in denen klinische und paraklinische Prädiktoren für den Krankheitsverlauf wahrscheinlich gemacht werden konnten. Die Krankheit ist durch verschiedene Verlaufsformen charakterisiert. Etwa 90% der Erkrankten leidet an einem schubweise remittierenden, etwa 10% an einem primär chronischen progredientem Krankheitsverlauf [Noseworthy et al., 2000]. Schübe entwickeln sich akut oder subakut innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen. Die Remission der Symptome kann vollständig oder unvollständig sein. Manche Patienten haben möglicherweise nie klinische Symptome, bei wenigen hingegen führt die Krankheit nach kurzer Dauer zu schwerer Behinderung und schließlich zum Tod [Noseworthy et al., 2000].

Frauen erkranken etwa doppelt so häufig an der schubförmig remittierenden Verlaufsform wie Männer, aber gleich häufig an chronisch progredienter Multipler Sklerose [Keegan und Noseworthy, 2002]. Insgesamt erkranken somit mehr Frauen an MS. Patienten mit einem primär schubförmigen Krankheitsverlauf entwickeln nach 11-15 jähriger Krankheitsdauer zu 58%, und nach über 25 jähriger Krankheitsdauer zu 89% eine sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform [Weinshenker et al., 1989].

Die klinischen Verlaufsformen der MS umfassen ein weites Spektrum, von benignen, sogar asymptomatischen, bis hin zu malignen Verläufen [Confavreux et al., 2002].

Bisher gibt es keinen paraklinischen Marker, der mit den verschiedenen klinischen Verläufen bei Multipler Sklerose korreliert [Lublin et al., 1996; Confavreux et al., 2002]. Es wäre von unschätzbarem Vorteil, einen Parameter für die Vorhersage bezüglich des klinischen

Krankheitsverlaufs zu kennen [Lublin et al., 1996; Hawkins und McDonnell, 1999; Ramsaransing et al., 2001; Dalton et al., 2002; Confavreux et al., 2002, 2003; Vukusic und Confavreux, 2003]. Eine genaue und frühzeitige Diagnosestellung ist wichtig, um die Prognose und eventuelle therapeutische Konsequenzen mit dem Patienten besprechen zu können [Dalton et al., 2002; Söderström, 2003]. Zum Krankheitsbeginn der MS liegen in der Mehrzahl irreversible neurologische Defizite noch nicht vor [Söderström, 2003]. Deshalb sollte die Behandlung der MS möglichst frühzeitig einsetzen, bevor ZNS- Läsionen entstehen, die eine permanente Behinderung zur Folge haben [Söderström, 2003; Miller, 2004]. Viele Studien belegen, dass eine frühzeitige Therapie signifikant das Risiko eine klinisch sichere MS zu entwickeln, reduziert [Jacobs et al., 1996; PRISMS Study Group, 1998; Comi et al., 2001; O'Connor et al., 2003]. Von einer frühzeitigen Therapie profitieren vor allem Patienten mit einer größeren Behinderung zu Anfang der MS [Jacobs et al., 1996; PRISMS Study Group, 1998; Comi et al., 2001; O'Connor et al., 2003]. Studienergebnisse zeigen, dass Patienten, die später mit einer immunmodulatorischen Therapie beginnen, nicht denselben Nutzen haben wie Patienten, die frühzeitig im Krankheitsverlauf eine solche Therapie erhielten [Miller, 2004].

Nicht alle Patienten profitieren von einer immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapie. Verschiedene pathogenetische Subtypen der MS könnten hierfür verantwortlich sein. In Hinblick auf die klinische Diagnose und Therapie wäre die Kenntnis von klinischen und paraklinischen Parametern wichtig, um Patienten entsprechend ihrer unterschiedlichen pathogenetischen Typen zu unterteilen, zukünftig eventuell verbunden mit einer subtypspezifischen Therapie der MS [Lassmann et al., 2001].

1. 2. Zielsetzung und Fragestellung

Diese Arbeit befasst sich mit der Untersuchung von Patienten mit sicherer Multipler Sklerose ohne oligoklonale IgG Banden im Liquor cerebrospinalis.

Bisherige Studien legen die Vermutung nahe, dass MS Patienten ohne nachweisbare intrathekale Immunantwort einen prognostisch günstigeren klinischen Verlauf haben als MS Patienten mit Nachweis einer intrathekalen Immunantwort [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Zeman et al., 1996; Amato et al., 2000; Avasarala et al., 2001; Mesaros et al., 2003].

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

1. Wie häufig sind OB negative MS Patienten in einer repräsentativen MS Population?
2. Gibt es Unterschiede im Geschlecht, Alter, Manifestationsalter, Krankheitsdauer und Grad der Behinderung zwischen MS Patienten mit und ohne oligoklonalen Banden im Liquor?
3. Unterscheiden sich Patienten mit sicherer MS [McDonald et al., 2001] ohne oligoklonale Banden im Liquor hinsichtlich des Behinderungsgrades (gemessen mittels EDSS), der klinischen Verlaufsform und der Zahl der Gadoliniumaufnehmenden Läsionen im MRT signifikant von einer Gruppe OB positiver MS Patienten mit gleichem Manifestationsalter, Alter und Krankheitsdauer?
4. Ist das Vorhandensein von oligoklonalen IgG Banden im Liquor ein prognostischer Marker für das Fortschreiten der Erkrankung und das Ausmaß der Behinderung?
5. Korreliert die Zahl der Gadoliniumaufnehmenden Läsionen im MRT in der Gruppe der OB negativen oder in der Gruppe der OB positiven MS Patienten mit dem Behinderungsgrad oder der Krankheitsdauer?
6. Korreliert die Zahl der oligoklonalen Banden im Liquor mit anderen Liquorparametern, dem EDSS oder dem Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion?
7. Gibt es signifikante Unterschiede in der Zahl der oligoklonalen Banden im Liquor, anderen Liquorparametern, dem EDSS, oder dem Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion zwischen weiblichen und männlichen MS Patienten?