

2. Literaturübersicht

2. 1. Ätiopathogenese der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch, inflammatorisch, demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems (ZNS) mit den pathologischen Merkmalen von Entzündung, Demyelinisierung, axonalem Verlust und Gliose [Brück und Stadelmann, 2003]. Die genaue Ätiologie der MS ist unbekannt [O'Connor, 2001; Keegan und Noseworthy, 2002; Hafler, 2004], und ist möglicherweise heterogen [Dyment et al., 2004].

In den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts war es erstmals möglich, ein reproduzierbares Modell der Multiplen Sklerose in Form der experimentell allergischen Enzephalomyelitis (EAE) im Tierversuch an Affen zu entwickeln [Rivers und Schwendtker, 1935] und so eine Basis für Grundlagenforschung und Therapieversuche zu schaffen. Seitdem ist sehr viel Forschung betrieben worden, jedoch bleibt die Frage ob die EAE wirklich Multiple Sklerose darstellt weiterhin unbeantwortet [Hafler, 2004]. Trotz der Analogien der MS zum Tiermodell der EAE ist nicht gesichert, ob und in welchem Umfang die Immunantwort gegen im ZNS exprimierte Autoantigene in der Pathogenese der MS eine Rolle spielt. Neuere Arbeiten gehen von heterogenen pathologischen Mechanismen aus [Lucchinetti et al., 1996; 2000], wobei man annimmt, dass es sich um eine autoimmune Störung handelt [Keegan und Noseworthy, 2002]. Autoreaktive T-Lymphozyten scheinen bedeutsam in der Entstehung der demyelinisierten Läsionen zu sein [Keegan und Noseworthy, 2002].

Die MS unterscheidet sich hinsichtlich des klinischen Verlaufes, der MRT Veränderungen und in ihrer Antwort auf die verschiedenen Immuntherapien. Diese Heterogenität könnte ihre Erklärung auch in den verschiedenen Mechanismen, die zur Myelinschädigung führen, finden [Lucchinetti et al., 2000; Kornek und Lassmann, 2003].

Es wurden 4 verschiedene Demyelinisierungsmuster gefunden [Lucchinetti et al., 2000; Lassmann et al., 2001; Kornek und Lassmann, 2003]:

Muster 1. Makrophagenvermittelt

Demyelinisierung, durch Makrophagentoxine wie TNF-alpha, IFN-gamma und andere ist der mutmaßliche pathogenetische Prozess dieses Musters. Die Makrophagen und Mikroglia werden T- Zell- vermittelt aktiviert.

Muster 2. Antikörpervermittelt

Ein charakteristisches Merkmal sind Antikörper an zerstörten Myelinscheiden und Oligodendrozyten die aus B-Zellen stammen könnten, sowie zusätzlich Komplementsystem vermittelte Zerstörung des Myelins, entstanden durch die T- Zell- vermittelte Aktivierung von Makrophagen, Mikroglia und der gesamten Komplementsystemkaskade.

Muster 3. Distale Oligodendrogliopathie

Die Läsion ist charakterisiert durch einen frühzeitigen und beträchtlichen Verlust von Myelin-assoziiertem-Glykoprotein (MAG), der charakteristisch für distalen Oligodendrozytenuntergang ist. Eine T-Zell-vermittelte Vaskulitis der kleinen Gefäße, mit einer sekundären ischämischen Schädigung der weißen Substanz, könnte hier der zugrunde liegende Pathomechanismus sein. In einigen schweren Fällen von MS könnte hypothetisch eine Ischämie induzierte Demyelinisierung ein pathogenetischer Mechanismus sein.

Muster 4. Primäre Oligodendrozytendystrophie mit sekundärer Demyelinisierung

Seltener Subtyp, der bisher nur in wenigen Fällen von primär chronisch progredienter MS gefunden wurde. Ein charakteristisches Merkmal von Muster 4 ist die nicht- apoptosevermittelte Degeneration von Oligodendrozyten in einem kleinen Randstück weißer Substanz, die sich an die scharf definierte Läsionsgrenze anschließt. Dieser T- Zell- vermittelte primäre Oligodendrozytenuntergang findet sich vor allem bei metabolisch bereits geschädigten Zellen.

Es wird nach paraklinischen Markern für die einzelnen pathoätiologisch unterschiedlichen Subtypen der MS gesucht. Alle bisher gefundenen Marker sind nicht spezifisch für MS, und insbesondere können sie nicht benutzt werden, um die vier verschiedenen Demyelinisierungsmuster zu erklären [Lassmann et al., 2001; Kornek und Lassmann, 2003].

Bis heute gibt es nur beschränkt Daten über eine mögliche Assoziation zwischen den vier Demyelinisierungstypen und MRT Untersuchungsergebnissen [Filippi et al., 2003].

Die pathogenetische Heterogenität der Plaques bei MS Kranken könnte fundamentale Auswirkungen auf Diagnostik und Therapie der Krankheit haben [Lucchinetti et al., 2000] und deshalb ist es eine besondere Herausforderung, mögliche paraklinische Marker zu identifizieren [Lassmann et al., 2001; Kornek und Lassmann, 2003].

So könnte die bisherige Ansicht, dass die Krankheit bei den meisten Patienten erst schubförmig remittierend und dann sekundär chronisch progredient verläuft, dahingehend verändert werden, dass es sich um ein Kontinuum von akuten entzündlichen Ereignissen und einem sekundären neurodegenerativen Prozess handelt [Hafler, 2004]. Diese Theorie muss allerdings erst noch experimentell bewiesen werden, indem zum Beispiel gezeigt wird, dass eine frühe immunmodulatorische, bzw. immunsuppressive Therapie die Entstehung einer sekundär chronisch progredienten Krankheitsphase verhindert [Hafler, 2004].

2. 1. 1. Bakterien und Viren in der Pathogenese

In den letzten Jahren gab es immer wieder Hinweise auf eine infektiöse Komponente bei der Entstehung der MS [Swanborg et al., 2003]. So wurden bis heute über 20 bakterielle und virale (u.a. Humanes Herpes Virus 6, HHV 6; Epstein-Barr Virus, EBV) Infektionen mit der Entstehung von MS assoziiert [Adams, 2001; Swanborg et al., 2003; Cepok et al., 2005]. Bis heute gibt es aber kein befriedigendes virales Modell der MS [Adams, 2001] und keinen Beweis dafür, dass HHV 6 MS auslösen könnte [Swanborg et al., 2003]. Cepok et al. [2005] fanden Hinweise für eine Beteiligung des Epstein-Barr Virus in der Pathogenese der MS. EBV-Bestandteile reagierten mit oligoklonalem IgG aus dem Liquor von MS-Patienten, was für eine erhöhte Immunantwort gegen EBV bei MS-Patienten spricht [Cepok et al., 2005].

Die Hypothese, dass das Bakterium *Chlamydia pneumoniae* MS auslösen könnte [Yao et al., 2001; Fainardi et al., 2004], scheint widerlegt [Dorfuss et al., 2001; Gieffers et al., 2001; Tsai et al., 2001; Swanborg et al., 2003; Dong-Si et al., 2004]. So konnten Gieffers et al. zeigen, dass die gegen *Chlamydia pneumoniae* gerichteten oligoklonalen IgG Banden im Liquor von MS Patienten mit IgG Produktion nicht mit *Chlamydia pneumoniae* reagierten [Gieffers et al., 2001]. Dorfuss et al. [2001] fanden, dass die Immunantwort gegen *Chlamydia pneumoniae* Teil einer polyspezifischen Immunglobulinproduktion im Liquor ist, wie sie auch bei anderen Pathogenen gefunden wird.

2. 1. 2. Genetische Faktoren

Genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der MS [Hafler, 2004]. Viele Gene scheinen mit MS assoziiert zu sein. Die MS ist eine heterogene Krankheit, so dass verschiedene Gene die Krankheit beeinflussen könnten [Fukazawa et al., 1999]. Die Vermutung, dass MS eine vererbte Krankheit sei, konnte aber weitestgehend ausgeschlossen werden [Dyment, 2004]. Oftmals scheint es plausibler, dass Familienmitglieder einfach einem

gemeinsamen Umweltfaktor ausgesetzt sind. So vermutet man, dass die MS auch ein Ergebnis von Interaktion aus Genen und der Umwelt darstellt. Viele Faktoren können die Anfälligkeit für MS beeinflussen, so zum Beispiel Geschlecht und Alter der erkrankten Familienmitglieder zu Krankheitsbeginn [Dyment, 2004]. Zwillingsstudien zeigten eine Konkordanzrate von etwa 27% bei monozygoten und 2,4% bei dizygoten gleichgeschlechtlichen Zwillingen [Sadovnick et al., 1995]. Auch bezüglich des Verlaufs der Erkrankung wird versucht, genetische Marker zu identifizieren. Die Wirksamkeit der verschiedenen Therapieansätze lässt sich möglicherweise auch über genetische Marker voraussagen [Wandinger et al., 2003].

2. 1. 3. Stress in der Pathogenese

Es wird immer wieder vermutet, dass Stress in allen Formen zur Auslösung von Schüben und sogar zur Krankheitsentstehung selbst beiträgt [Kesselring, 1997]. Allerdings konnte Mohr et al. in einer Metaanalyse zeigen, dass der Zusammenhang zwischen Stress und Krankheitsschüben sehr komplex ist und keine Vorhersage für den Patienten im Einzelnen möglich ist [Mohr et al., 2004].

2. 2. Klinische Parameter für Prognose und Krankheitsverlauf bei Multipler Sklerose

Weinshenker et al. [1989] fanden bei der Untersuchung von 1099 Patienten über einen 12-jährigen Zeitraum eine Reihe von Merkmalen, die den frühen klinischen Verlauf vorhersagen können. So war ein kurzes Intervall zwischen den Schüben, eine hohe Rate von Schüben, und eine kurze Zeit bis zum Erreichen eines moderaten Behinderungsgrads (EDSS 3, gemessen an der Kurzke Skala [Kurzke, 1983]), mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, einen hohen Grad an Behinderung (EDSS 6, Patient bedarf der Unterstützung in Form einer Gehhilfe, um 100 Meter ohne Rast zu gehen) zu erreichen. Weinshenker et al. zeigten auch, dass der Übergang in die sekundär chronisch progrediente Verlaufsform in den meisten Fällen mit der Dauer der Erkrankung korreliert, und die überwiegende Mehrheit der Patienten mit anfänglich schubförmig remittierendem Verlauf einen sekundär chronisch progredienten Verlauf entwickeln [Weinshenker et al., 1989]. So entwickelten nach sechs bis zehnjähriger Krankheitsdauer bereits 41 %, und nach über sechsundzwanzig Jahren 89 % der Patienten einen sekundär chronisch progredienten Krankheitsverlauf. Dieses Ergebnis wurde kürzlich von Vukusic an einer großen Patientenkohorte bestätigt [Vukusic und Confavreux, 2003].

Als klinische Parameter für einen gutartigen Krankheitsverlauf gelten weibliches Geschlecht, eine niedrige Schubfrequenz und ein langer Abstand zwischen dem ersten und zweiten Schub,

niedriges Alter zu Krankheitsbeginn, gute Erholung von den einzelnen Krankheitsschüben, ein schubförmig remittierender Verlauf zu Beginn der Krankheit, Krankheitsbeginn mit Optikusneuritis oder sensiblen neurologischen Defiziten [Weinshenker et al., 1989; Riise et al., 1992; Runmarker et al., 1993; Hawkins und McDonnell, 1999; Ramsaransing et al., 2001; Confavreux et al., 2002, 2003]. Hingegen weisen eine hohe Schubfrequenz und schlechte Erholung von den Krankheitsschüben in den ersten Jahren der Krankheit eher auf einen schweren Verlauf hin [Hafler, 2004]. Auch ein primär chronisch progredienter Krankheitsverlauf ist mit einer schlechten Prognose verbunden [Hawkins und McDonnell, 1999; Noseworthy et al., 2000]. Außerdem sind männliches Geschlecht und andauernde motorische oder zerebelläre Defizite mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert [Noseworthy et al., 2000].

2. 2. 1. Benigne Verläufe der Multiplen Sklerose

MS Patienten mit ≥ 10 Jahren Krankheitsdauer und einem EDSS ≤ 3 , werden als ‚benigne‘ – gutartige Verläufe beschrieben [Hawkins und McDonnell, 1999]. Die Prävalenz von benignen Verläufen wird unterschiedlich angegeben [Hawkins und McDonnell, 1999], was auch an einer nicht ganz eindeutigen Definition liegt. Eine Expertengruppe um Lublin et al. [1996] definierten in einem Konsens 15 Jahre Krankheitsdauer, nach denen die Patienten in allen neurologischen Systemen vollständig funktionsfähig sein sollten, um die Diagnose ‚benigne‘ MS zu stellen. Pittock et al. [2004] fanden in einer bevölkerungsbasierten Untersuchung an 192 MS Patienten, die nach 20 Jahren nachuntersucht wurden, dass Patienten die nach 10 jähriger Krankheitsdauer einen EDSS ≤ 2 aufwiesen, eine über 90 prozentige Wahrscheinlichkeit haben, klinisch stabil zu bleiben, und keine weiteren Krankheitsschübe zu entwickeln. Noseworthy et al. [2000] gehen von 10% Patienten aus, die nach zwanzig Jahren noch keine Behinderung aufweisen. Ramsaransing et al. [2001] fanden in einer Metaanalyse, die retrospektiv 2204 Patienten untersuchte, 26,7% Patienten mit einem benignen Verlauf (EDSS ≤ 3 nach ≥ 10 Jahren Krankheitsdauer). Ramsaransing et al. [2001] fanden weibliches Geschlecht, Krankheitsbeginn vor dem 40. Lebensjahr, Krankheitsbeginn mit Optikusneuritis oder sensiblen neurologischen Defiziten, sowie eine Remissionsdauer nach dem ersten Krankheitsschub von über einem Jahr als Parameter verbunden mit einem benignen Verlauf. Weiterhin zeigten Patienten mit nur einem Krankheitsschub in den ersten fünf Krankheitsjahren einen benignen Krankheitsverlauf [Ramsaransing et al., 2001].

Die pathophysiologische Basis für Unterschiede im Behinderungsgrad der MS Patienten ist unklar [Brass et al., 2004]. In der MRT und MRS (Magnet-Resonanz-Spektroskopie)-Untersuchung an 25 Patienten mit klinisch sicherer MS, gleicher Krankheitsdauer, und gleichen zerebralen Läsionen fanden Brass et al. [2004] wenige Unterschiede zwischen Patienten mit benignem Verlauf (EDSS ≤ 3 nach ≥ 10 Jahren Krankheitsdauer) und Patienten mit schwerem klinischen Verlauf (EDSS = 5 – 8,5 nach ≥ 10 Jahren Krankheitsdauer) hinsichtlich T2-gewichteter Läsionen, sowie des N-Acetylaspartat/ Kreatinin (NAA/ Cr) Verhältnisses. Eine Abnahme von N-Acetylaspartat, einem in vivo Parameter für axonalen Schaden oder axonaler Dysfunktion, in der normal erscheinenden weißen Substanz des ZNS gilt als guter Marker für die Beziehung zwischen Gewebsschaden und Behinderungsgrad [De Stefano et al., 1995]. Das durchschnittliche zerebrale NAA/Cr-Verhältnis in der untersuchten Gehirnregion unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den untersuchten Patientengruppen [Brass et al., 2004]. Die Gruppe der MS Patienten mit einem schwereren Krankheitsverlauf zeigte im Vergleich eine signifikant größere Rückenmarksatrophie [Brass et al., 2004].

2. 3. Diagnostische Verfahren

Ziel der Diagnostik ist der Nachweis einer entzündlichen, multifokalen, und mehrzeitigen Erkrankung des ZNS.

Klinische Anzeichen einer Läsion ergeben sich in Form pathologischer Befunde im klinisch-neurologischen Status. Ein besonderes Augenmerk sollte bei der Untersuchung auch auf diejenigen Teile des Nervensystems gerichtet werden, deren Beteiligung nicht schon aus der Anamneseschildering vermutet werden muss [Kesselring, 2001]. Paraklinische Hinweise für eine Läsion werden durch Verfahren gewonnen, die zusätzlich zum klinisch-neurologischen Status durchgeführt werden und diesen ergänzen [Kesselring, 2001]. Dazu gehören neurophysiologische Untersuchungen (v.a. VEP, SSEP, AEP, MEP), Bildgebende Verfahren (v.a. MRT) sowie die Liquoranalyse.

Ein entzündlicher Liquorbefund ist als Nachweis oligoklonaler IgG Banden, die nur im Liquor und nicht im Serum vorhanden sind oder ein erhöhter IgG Index definiert [Anderson et al., 1994]. Die lymphozytäre Pleozytose im Liquor sollte kleiner als $50/\text{mm}^3$ sein [McDonald et al., 2001].

Seit ersten Berichten über die Anwendung der MRT-Technik bei Multipler Sklerose durch Young [Young et al., 1981] hat sich die MR Technologie für die Diagnose von Erkrankungen im ZNS bewährt, und zu einem sehr sensitiven paraklinischen Untersuchungsinstrument entwickelt

[Lee et al., 1991]. Ein weiterer Fortschritt bei dieser Methode war der Einsatz von Gadolinium als magnetisches „Kontrastmittel“ zur Differenzierung zwischen akuten entzündlichen ZNS-Läsionen und älteren „Herden“ [Walderveen et al., 1995]. Durch diese Verbesserung wurde ein Beobachten der Prozessdynamik möglich [Filippi et al., 1996].

Durch diese neue technische Entwicklung gelang es, die von Poser 1982 aufgestellten diagnostischen Kriterien [Poser et al., 1983] zu aktualisieren und der MR Technik größeren Raum in der Diagnostik der MS zu geben [McDonald et al., 2001]. Außerdem konnten für die primär chronisch progrediente Verlaufsform spezifischen Kriterien für die Diagnose aufgestellt werden [McDonald et al., 2001].

Die MRT-Untersuchung wird als sensitive und spezifische paraklinische Methode angesehen, um die Dissemination des entzündlichen Prozesses bei MS in Zeit und Raum darzustellen [McDonald et al., 2001]. Sie ist ein wichtiger Schritt hin zu einer früheren und präziseren Diagnose [McDonald et al., 2001]. Auch bei klinisch isolierten Syndromen, die verdächtig für das Vorliegen einer MS sind, hat die MR- Technik entscheidende Vorteile gebracht und ermöglicht die frühe Diagnose der Krankheit. Handelt es sich um ein erstes demyelinisierendes Ereignis das verdächtig für das Vorliegen einer MS ist, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten eine MS entwickeln [Hafler, 2004]

Der entscheidende Vorteil, die Diagnose einer MS schon frühzeitig im Verlauf der Erkrankung stellen zu können ist, möglichst zeitig pharmakotherapeutisch- immunmodulatorisch oder immunsuppressiv in den Krankheitsprozess eingreifen zu können [Noseworthy et al., 2000]. Ein entsprechendes Vorgehen wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [Multiple Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (MSTKG), 2001; MSTKG, 2004] und der American Academy of Neurology empfohlen [Goodin et al., 2002]. Die von McDonald et al. aufgestellten Kriterien verlangen nicht zwingend, den entzündlichen ZNS Prozess zu beweisen [Poser et al., 2001]. Die einzige Methode, einen chronisch entzündlichen Prozess im ZNS nachzuweisen, ist die Liquoranalyse. Vor allem oligoklonale IgG-Banden, die eine chronische Immunantwort zeigen, sind hochsensibel, wenngleich unspezifisch [Villar et al., 2005].

Die klinische Diagnose der MS basiert auf zwei oder mehr verschiedenen Krankheitsschüben und dem objektiven klinischen Nachweis von zwei oder mehr Läsionen an verschiedenen Orten des myelinisierten ZNS (weiße Substanz des ZNS, Hirnstamm, zerebelläres System, Nervus opticus oder dem Rückenmark) [Poser et al., 1983]. Die Diagnose MS kann auch gestellt werden, wenn ein erster klinischer Krankheitsschub vorliegt und der Nachweis von weiteren

Läsionen mittels paraklinischer Untersuchungen (MRT, Liquoranalyse und evozierter Potentiale) bewiesen werden kann [McDonald et al., 2001].

Insgesamt gilt, dass die Läsionen klar in Zeit und Raum disseminiert im ZNS vorliegen müssen. Außerdem sind Differentialdiagnosen zur MS auszuschließen, die das klinische Bild und die paraklinischen Abnormalitäten besser erklären können [McDonald et al., 2001].

2. 4. Therapie und Prophylaxe

Da die Pathogenese der Multiplen Sklerose weiterhin unbekannt ist, gibt es auch keine kausale Therapie. Akute Krankheitsschübe können durch kurzzeitige hochdosierte Kortikosteroidgaben abgeschwächt und abgekürzt werden. In der Dauerbehandlung und Schubprophylaxe der schubförmigen Verlaufsform stehen immunmodulatorische Präparate, wie drei Interferon-Beta Präparate (Interferon-Beta 1a intramuskulär- Avonex, Interferon-Beta 1b subcutan- Betaferon, Interferon-Beta 1a subcutan- Rebif) und Glatirameracetat (Copaxone) als Therapie der ersten Wahl zur Verfügung [MSTKG, 2001; Miller, 2004]. Daneben, ist Azathioprin (Imurek) für diese Verlaufsform zugelassen. Eine weitere Therapieoption besteht bei bestimmten Indikationen in Form intravenöser Immunglobuline [Fazekas et al., 1997; MSTKG, 2001, 2004; Sorensen et al., 2002].

Bei Versagen dieser immunprophylaktischen Basistherapien kann eine Umstellung auf Zytostatika, im Rahmen einer Eskalationstherapie, wie z.B. Mitoxantron (Ralenova) oder Cyclophosphamid notwendig werden [MSTKG, 2001, 2004].

Für die Therapie der sekundär chronisch progredienten Verlaufsform sind zwei Interferon-Beta Präparate (Betaferon und Rebif) und das Zytostatikum Mitoxantron (Ralenova) zugelassen.

Für MS Patienten mit einem primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf gibt es keine zugelassenen Therapien. Diese Form der MS bleibt von allen Formen die am schlechtesten behandelbare. Es gibt Versuche mit Interferon-Beta 1b s.c. (Betaferon), Mitoxantron (Ralenova) und Cyclophosphamid.

Ob die immunprophylaktische oder immunsuppressive Therapie den Langzeitverlauf der MS Kranken verändert ist unbekannt [Adams, 2001]. Außerdem besitzt jedes Medikament spezifische Nebenwirkungen. So entwickelt zum Beispiel eine nicht unerhebliche Zahl von Patienten neutralisierende Antikörper gegen Interferon-Beta 1a und 1b s.c. und selten gegen Interferon-Beta 1a i.m. Präparate [Bertolotto et al., 2002]. Diese Antikörper können die Wirkung von Interferon-Beta vermindern [Bertolotto et al., 2002; Soelberg Sorensen et al., 2003; Perini et

al., 2004; Rossmann, 2004]. Immunsuppressive Medikamente wie Azathioprin, Mitoxantron und Cyclophosphamid bergen die Gefahr einer akut toxischen Wirkung, chronischer Kardiomyopathie (Mitoxantron) und ein erhöhtes Malignomrisiko (Azathioprin) in sich [Confavreux et al., 1996; Ghalie et al., 2002; Cohen und Mikol, 2004].

2. 5. Oligoklonale Banden in der Diagnose der MS

2. 5. 1. Definition

Die zunächst von Löwenthal [Löwenthal et al., 1960] im Liquor cerebrospinalis (CSF) von an Multipler Sklerose erkrankten Patienten in der Agarelektrophorese beschriebene auffällige Zonierung im Bereich der gamma-Globuline wurde später von Laterre [Laterre et al., 1970] als „oligoclonal aspect“ bezeichnet. Daraus entstand im weiteren der Begriff „oligoklonale Banden“ (OB) oder nach Identifizierung derselben als IgG auch „oligoklonales IgG“ [Wurster, 2003]. „oligo“ leitet sich vom Erscheinungsbild in der Agarelektrophorese ab, wo die 2-7 OB eine klare Mittelstellung zwischen einem monoklonalen Paraprotein mit einer ausgeprägten Bande und dem kontinuierlichen Spektrum des polyklonalen IgG einnehmen. In der hochauflösenden Isoelektrofokussierung (IEF) wird jedoch auch monoklonales IgG in 2-15 meist breitere Banden aufgespalten. Es ist daher nicht möglich, allein aus der Zahl der OB im CSF auf die Zahl der beteiligten Klone zu schließen. Die chemische Basis der Heterogenität von monoklonalem und oligoklonalem IgG wird auf postsynthetische Änderungen der IgG Moleküle zurückgeführt [Wurster, 2003].

2. 5. 2. Ätiologie oligoklonaler Banden

Eine intrathekale Immunglobulin (IgG) Synthese kann bei über 95% der Patienten mit klinisch sicherer MS im Liquor des ZNS nachgewiesen werden [Anderson et al., 1994; Reiber et al., 1998; Bergamaschi et al., 2004]. Eine erhöhte Produktion kann auch für IgM [Villar et al., 2002], IgD, IgA Isotypen nachgewiesen werden [O'Connor et al., 2001], spielt aber in der Praxis keine Rolle [Wurster, 2003].

Die oligoklonalen Banden, die nach Aufspaltung in der IEF sichtbar werden, sollen Immunglobuline aus einer oligoklonalen Population von B- Zellen im ZNS darstellen [O'Connor et al., 2001].

Viele Versuche wurden unternommen das zugrunde liegende Antigen, gegen welches sich die B-Zell Antwort bei der MS richten könnte, zu finden [Moller et al., 1989; Genain et al., 1999; Mata et al., 1999; Waren et al., 1999; Sellebjerg et al., 2000; Berger et al., 2003; O'Connor et al., 2001; Cross et al., 2001; Yao et al., 2001; Villar et al., 2002; Swanborg et al., 2003; Fainardi et al., 2004].

In den letzten Jahren gab es immer wieder Studien über mögliche Auslöser einer solchen Synthese bei MS Kranken. So wurden Viren (Masern, Mumps, Epstein-Bar Virus, HSV-1, VZV, CMV, HHV-6) und Bakterien (*Chlamydia pneumoniae*) als Auslöser der Antigenproduktion angenommen [Yao et al., 2001; Swanborg et al., 2003; Fainardi et al., 2004; Cepok et al., 2005].

Die MS ist eine entzündliche ZNS Krankheit, und viele Befunde weisen darauf hin, dass es sich bei der Krankheit um eine fehlgeleitete Immunantwort gegen ein oder mehrere Myelinproteine handeln könnte [Moller et al., 1989; Genain et al., 1999; Mata et al., 1999; Waren et al., 1999; Sellebjerg et al., 2000; Correale und de los Milagros Bassani Molinas, 2002].

Autoantikörper gegen Myelin basisches Protein (MBP) [Waren et al., 1999; Berger et al., 2003], Myelin assoziiertes Glykoprotein (MAG) [Moller et al., 1989], Myelin/ Oligodendrozyten (anti-MOG) [Genain et al., 1999; Berger et al., 2003], gegen Proteolipidprotein (PLP) [Sellebjerg et al., 2000], gegen GD1a Gangliosid [Sadatipour et al., 1998; Mata et al., 1999] und andere konnten nachgewiesen werden. In allen Studien konnte aber nur ein kleiner Teil des totalen synthetisierten Immunglobulins mit den fraglichen Autoantikörpern erklärt werden [O'Connor et al., 2001; Cross et al., 2001; Wurster, 2003].

Bis jetzt war es nicht möglich ein einzelnes Antigen zu finden, gegen welches sich die intrathekale IgG Synthese richtet [La Granke et al., 2000; Cross et al., 2001; Correale und de los Milagros Bassani Molinas, 2002; Wurster, 2003]. Außerdem konnten verschiedene Labore nicht immer die Ergebnisse anderer replizieren [Keegan und Noseworthy, 2002].

Neue Daten aus verschiedenen Studien zeigen, dass die Rolle von B-Zellen, Plasmazellen und Antikörpern bei MS komplex sind, und sie pathogenetische, regulierende und protektive Eigenschaften haben könnten [Cross et al., 2001; Correale und de los Milagros Bassani Molinas, 2002]. Es wird die Möglichkeit diskutiert, dass es sich bei der intrathekalen Antikörperantwort bei MS Patienten um eine unspezifische Dysregulation des Immunsystems handeln könnte [Cross et al., 2001].

2. 5. 3. Diagnostische Bedeutung oligoklonaler Banden

2. 5. 3. 1. Diagnostische Bedeutung oligoklonaler Banden bei klinisch isolierten Syndromen verdächtig für das Vorliegen einer Multiplen Sklerose

Die MS beginnt oft mit einem akuten, demyelinisierenden Ereignis, einem klinisch isolierten Syndrom, wie akute Optikusneuritis, Hirnstamm, Kleinhirn oder Rückenmarkssyndromen [Söderström, 2003].

Die Diagnose Multiple Sklerose wurde lange aufgrund des klinischen Nachweises der in Zeit und Raum disseminierten Läsionen gestellt. Bis vor kurzem konnte die Diagnose MS dadurch nicht bei Patienten mit klinisch isolierten Syndromen gestellt werden. McDonald et al. [2001] haben neue diagnostische Kriterien definiert, die den Nachweis von Dissemination in Raum und Zeit mittels sequenzieller MRT Untersuchungen einschließen. Somit kann jetzt auch bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom und entsprechenden MRT Veränderungen, die noch keinen zweiten Krankheitsschub hatten, die Diagnose MS gestellt werden [Dalton et al., 2002; Giovannoni und Bever, 2003; Söderström 2003].

Bei Patienten mit klinisch isolierten Syndromen ist der Nachweis oligoklonaler Banden mit einer höherer Wahrscheinlichkeit verbunden, eine klinisch sichere MS zu entwickeln [Filippini et al., 1994; Paolino et al. 1996; Cole et al., 1998; Söderström et al., 1998; Ghezzi et al., 1999; Tintore et al., 2001; Wurster, 2003]. Allerdings sind oligoklonale Banden weit weniger häufig nachweisbar als bei Patienten mit klinisch sicherer MS [Filippini et al., 1994; Paolino et al. 1996; Cole et al., 1998; Söderström et al., 1998; Ghezzi et al., 1999; Tintore et al., 2001; Wurster, 2003].

Tabelle 1: Übersicht über Häufigkeit oligoklonaler Banden bei Patienten mit einem klinisch isoliertem Syndrom, verdächtig für MS

Autor	Klinische Diagnose	Anzahl der Patienten	Fortschritt zu sicherer MS	Methode zum Nachweis OB (Grenzwert)	Prävalenz OB der Pat. die MS entwickelten	Prävalenz OB insg.	Ergebnisse
Cole et al., 1998	ON	76	28,9%	diverse	42,0%	50,0%	Vorhandensein OB ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden MS nach einer ON zu entwickeln
Filippini et al., 1994	mögliche MS	82	34,1%	AGAR-IEF/Immunoblotting (2)		53,0%	
Ghezzi et al., 1999	ON	102	36,3%	keine Angaben	43,0%		12 Pat die keine OBs hatten entwickelten MS (Vorhandensein von OBs waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden eine MS zu entwickeln, Unterschied nicht signifikant); 52% der im MRT pos. Pat entwickelten MS, kein Pat der ein normales MRT hatte en
Paolino et al., 1996	mögliche MS	44	68,2%	AGAR-IEF/Silberfärbung (2)	80,0%	59,1%	OBs waren mit höherer Wahrscheinlichkeit verbunden eine MS zu entwickeln
Söderström et al., 1998	ON	147	36,1%	AGAR-IEF/Immunoblotting (2)	94,3%	72,0%	Vorhandensein OB ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden MS nach einer ON zu entwickeln
Tintore et. al., 2001	mögliche MS	112	23,2%	AGAR-IEF/Immunoblotting (2)	81,0%	62,5%	OBs waren mit höherer Wahrscheinlichkeit verbunden eine MS zu entwickeln
Sastre-Garriga et al., 2003	klinisch isoliertes Syndrom des Hirnstamms	51	35,0%	AGAR-IEF/Immunoblotting (2)	100,0%	71,4%	Alle Pat. die eine MS entwickelten hatten OBs

Tintore et al. [2001] konnten zeigen, dass die Kombination von MRT und Nachweis von oligoklonalen Banden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, eine klinisch sichere MS zu entwickeln, als wenn man nur die MRT Untersuchung betrachtet. Sellebjerg et al. [2000] fanden in einer Studie mit 68 Patienten mit möglichen Erstsymptomen einer MS, dass OBs häufiger nachweisbar waren als MRT-Veränderungen. 12 Patienten mit normalem MRT hatten OBs, wohingegen nur 3 Patienten MS verdächtige MRT-Veränderungen aufwiesen, aber keine OBs hatten.

2. 5. 3. 2. Diagnostische Bedeutung oligoklonaler Banden für die Diagnose MS bei Kindern

Seit den achtziger Jahren und zum Teil schon eher, wurde MS mit Beginn im Kindes- und Jugendalter beschrieben [Gadoth, 2003]. Studien fanden, dass die Krankheit bei 0,2- 0,7% der gesamten MS Patienten, bei Kindern vor dem 10 Lebensjahr, bzw. 2,7- 4,4% vor dem 16. Lebensjahr beginnt [Weinshenker et al., 1989; Sindern et al., 1992; Ghezzi et al., 1997; Boiko et al., 2002; Simone et al., 2002; Mikaeloff et al., 2004].

Viele Pädiater und Neuropädiater denken vor allem bei jungen Patienten mit möglicher MS nicht an diese Diagnose [Banwell et al., 2004] sondern vermuten eine postinfektiöse Myelitis oder Encephalomyelitis, was zu einem signifikanten zeitlichen Verzug in Diagnose und Therapie führt [Gadoth, 2003]. Eine zeitige Diagnosestellung ist wichtig, um zeitig eine Therapie beginnen zu können, die weitere Behinderung verhindern, bzw. verzögern kann [Pinhas-Hamiel et al., 2001]. Es gibt viele Arbeiten, die klinische und paraklinische Parameter zur MS bei Kindern und Jugendlichen untersuchten [Boutin et al., 1988; Hanefeld et al., 1991, 1992; Sindern et al., 1992; Selcen et al., 1996; Ghezzi et al., 1997; Pinhas-Hamiel et al., 2001; Gadoth, 2003; Banwell et al., 2004]. Generell unterscheidet sich das Bild der MS bei Kindern nicht von dem junger Erwachsener [Pinhas-Hamiel et al., 2001]. Die Krankheit könnte bei Kindern sogar prognostisch günstiger verlaufen [Pinhas-Hamiel et al., 2001].

Oligoklonale Banden im Liquor kommen bei kindlichen und jugendlichen MS Patienten seltener vor als in der Erwachsenenpopulation [Boutin et al., 1988; Hanefeld et al., 1991; Sindern et al., 1992; Selcen et al., 1996; Mikaeloff et al., 2004]. Mikaeloff et al., [2004] fanden bei 168 jungen Patienten (durchschnittliches Alter 12 Jahre) die eine MS entwickelten 68 Patienten, die zum Zeitpunkt des ersten klinischen Krankheitsschubes OBs aufwiesen (40,5%). Selcen et al. [1996] fanden bei sechs von acht Patienten (75%) mit juveniler MS (durchschnittliches Alter zu Krankheitsbeginn 11,4 Jahre) oligoklonale Banden. Sindern et al. [1992] fanden OBs bei 27 von

31 (87%) Patienten mit juveniler MS (durchschnittliches Alter zu Krankheitsbeginn 13,5 Jahre). Hanefeld fand bei 15 von 20 juvenilen MS Patienten OBs, wobei alle Patienten mit klinisch sicherer MS (11 Patienten) OBs aufwiesen [Hanefeld, 1992]. Oligoklonale Banden könnten sich bei einem Teil von jungen MS Patienten mit der Zeit entwickeln [Sindern et al., 1992].

2. 5. 3. 3. Diagnostische Bedeutung oligoklonaler Banden für die Diagnose MS bei Erwachsenen

Die Diagnose Multiple Sklerose ist mit endgültiger Sicherheit erst durch eine Autopsie zu stellen. Zu Lebzeiten kann man zusätzlich zur klinisch neurologischen Untersuchung im Wesentlichen drei paraklinische Verfahren heranziehen, die verschiedene Aspekte der Erkrankung erfassen. Das cerebrale MRT liefert an Hand unterschiedlicher Protonendichten morphologische und topographische Informationen über Veränderungen im ZNS, wobei zwischen Entzündung, Gliose, Demyelinisierung, Ödem und Axonverlust im Einzelnen nicht sicher unterschieden werden kann [Wurster, 2003]. Die verschiedenen Formen der evozierten Potentiale liefern Hinweise über funktionelle Störungen. Die Untersuchung des Liquors, einer flüssigen Biopsie vergleichbar, gestattet Aussagen über das Vorliegen einer immunologischen Reaktion (z.B. als oligoklonale Banden) [Wurster, 2003].

Falls die modernen Methoden der IEF angewendet werden, liegt die Häufigkeit des Nachweises von positiven OB bei der klinisch sicheren MS bei 95-100% [Anderson et al., 1994; Reiber et al., 1998; Bergamaschi et al., 2004; Villar et al., 2005]. Der Grenzwert für eine positive oligoklonale Reaktion wird unterschiedlich interpretiert, wobei die für jeden diagnostischen Test gültigen Wechselbeziehungen zwischen diagnostischer Sensitivität und Spezifität zutreffen [Wurster, 2003]. Da mit der IEF auf Polyacrylamidgelen und Silberfärbung bei der MS über 40 oligoklonale Banden dargestellt werden können, wurde der Grenzwert auf 4 OB festgesetzt [Anderson et al., 1994; Wurster, 2003]. 2- 3 OB werden jedoch als grenzwertig positiv registriert [Wurster, 2003]. Bergamaschi et al. [2004] werten bereits 3 OBs als positiv.

In Japan ist der Nachweis oligoklonaler Banden wesentlich geringer [Fukazawa et al., 1998]. Die wesentlich niedrigere Frequenz von oligoklonalen Banden in der japanischen Bevölkerung mit MS geht vermutlich auf den größeren Anteil von Patienten mit Devic's Neuromyelitis optica, der optiko-spinalen Form der MS, bzw. auch auf eine genetische Komponente zurück [Fukazawa et al., 1998; 1999]. Oligoklonale Banden sind bei Devic's Neuromyelitis optica, einer möglichen Differentialdiagnose zur MS, nur selten nachweisbar und können im Laufe der Krankheit verschwinden [Bergamaschi et al., 2004, Zaffaroni et al., 2004]. Der Liquoranalyse

kommt besondere Wichtigkeit bei der Erstdiagnose einer MS zu, insbesondere im Zusammenspiel mit dem klinischen Bild und dem MRT [Poser et al., 1983]. Da oligoklonale Banden eine unspezifische Entzündungsreaktion im ZNS darstellen [Reiber et al., 1998] und bei verschiedensten neurologischen Krankheitsbilder entzündlicher und nicht entzündlicher Genese zu finden sind [Wurster, 2003], ist es um so wichtiger, sie im Gesamtkontext mit den klinischen Befunden und den MRT Befunden zu betrachten. Wenn die klinisch erforderliche zeitliche Dissemination der Symptome noch nicht erfüllt ist, erlaubt der Nachweis von OB die Diagnose einer laborunterstützten MS [Poser et al., 1983].

Eine Studie von Fangerau et al. [2004] untersuchte prospektiv 76 Patienten, deren klinische Befunde auf eine MS hindeuteten. Eine MS konnte mit den neuen McDonald-Kriterien öfter diagnostiziert werden als eine klinisch sichere MS nach Poser. Wenn man aber die diagnostischen Kategorien klinisch und labor- unterstützte sichere MS [Poser et al., 1983] zusammenfasste, konnten bei mehr Patienten nach den Poser Kriterien die Diagnose MS gestellt werden [Fangerau et al., 2004].

Während das MRT keine Aussage zur Art des zugrunde liegenden entzündlichen Prozess machen kann, ist es die einzige Methode zum Nachweis eines in Zeit und Raum disseminierten Prozesses [McDonald et al., 2001]. Die Liquoranalyse erlaubt als einziger paraklinischer Parameter eine Aussage über den Entzündungsprozess, bzw. die vorliegende immunologische Störung [Anderson et al., 1994; McDonald et al., 2001].

Letztlich ist ein Zusammenspiel von klinischen Untersuchungsergebnissen und den verfügbaren diagnostischen, paraklinischen Methoden wichtig [Poser et al., 1983; McDonald et al., 2001], um

1. den zugrunde liegenden entzündlichen ZNS Prozess nachzuweisen
2. die Dissemination des Prozesses im ZNS in Zeit und Raum nachzuweisen.

2. 5. 4. Fehlen oligoklonaler Banden bei Multipler Sklerose

Die Zahl der oligoklonalen Banden, ab derer ein Patient als OB positiv gilt, variiert [Wurster, 2003; Bergamaschi et al., 2004]. Wurster schlägt aus Gründen der Sensitivität und Spezifität vor, erst ab einer Bandenzahl von 4 die Diagnose OB positiv zu stellen. In seiner Klassifikation der Banden in der isoelektischen Fokussierung, die sich an das Europäische Konsensuspapier zur Liquoranalyse (Anderson et al., 1994) anlehnt und dieses erweitert, schlägt Wurster die Subgruppe 2a vor, die 2 bis 3 isolierte Banden im Liquor umfasst [Wurster, 2003]. Danach werden 2 - 3 Banden als grenzwertig positiv registriert. Aus Gründen der Spezifität erscheint es

allgemein aber nicht sinnvoll, schon ab einer Bande die Diagnose OB positiv zu stellen, weil sonst zu viele falsch positive Befunde erhoben werden [Wurster, 2003].

Falls die modernen Methoden der IEF angewendet werden, liegt die Häufigkeit des Nachweises von positiven oligoklonalen Banden bei der klinisch sicheren MS bei 95-100% [Anderson et al., 1994; Reiber et al., 1998; Bergamaschi et al., 2004; Villar et al., 2005]. Trotz der hohen Prävalenz von oligoklonalen Banden im Liquor bei Patienten mit gesicherter MS gibt es MS Patienten, die diese nicht aufweisen [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Zeman et al., 1996; Amato et al., 2000; Avasarala et al., 2001; Mesaros et al., 2003; Bergamaschi et al., 2004]. Wenn man keine oligoklonalen Banden nachweisen kann, sollte man die Diagnose überprüfen [Zeman et al., 1996]. Kann man keine OB in Liquor nachweisen, sollte man auch die bisherige Diagnostik und klinischen Befunde noch einmal neu bewerten, weil sich die Diagnose MS eventuell nicht aufrecht erhalten lässt, und Differentialdiagnosen das klinische Bild und andere paraklinische Befunde besser erklären können [Zeman et al., 1996].

2. 5. 4. 1. Bisheriger Stand der Forschung

Bisherige Untersuchungen konnten feststellen, dass tendenziell das Fehlen oligoklonaler IgG Banden bei MS Patienten mit einer besseren Prognose verbunden ist und diese MS Patienten sich durch einen benignen Krankheitsverlauf von MS Patienten mit OBs unterscheiden [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Zeman et al., 1996; Amato et al., 2000; Avasarala et al., 2001; Mesaros et al., 2003].

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über Untersuchungen, die die Beziehung zwischen oligoklonalen Banden und Behinderungsgrad, gemessen mittels EDSS untersuchten.

Tabelle 2: Literaturübersicht zur Beziehung zwischen oligoklonalen Banden, Prognose und Behinderungsgrad

Autoren	n	Prävalenz OB %	Methode	Alter OB negative zu KH-Beginn	EDSS OB neg.	EDSS OB pos. Vergleichsgruppe	Signifikanz
Stendahl- Brodin et al., 1980	105	81,7	Agar Gel Elektrophorese	28	82%(14/17) hatten keine, oder nur eine geringe Behinderung	53%(47/88) hatten keine, oder nur eine geringe Behinderung	< 0,05
Pirttilä und Nurmikko, 1995	43	76,0	PAGE (Polyacrylamid Gel Elektrophorese) und IEF mit Silberfärbung	39,3	Mehr Männer und mehr Pat. mit primär chronisch progredientem Verlauf		
Zeman et al., 1996	290	96,9	IEF, PAGE	28	4	5,5	
					3,5 (Median)	6 (Median)	0,008
					11 Pat.	11 Pat.	
Amato et al., 2000	224	82,0		29.73 *2	OBs waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden einen von EDSS 4,0 und 6,0 zu erreichen		
Avasarala et al., 2001	44	68,2	Gel Elektrophorese und IEF mit Silberfärbung	?	Das Fehlen oder eine geringe Anzahl OBs im Liquor zum Diagnosezeitpunkt war mit einer besseren Prognose verbunden		
Mesaros et al., 2003	22 *2	?	?	?	3,5	4	NS
Bergamaschi et al., 2004	411	97	IEF mit Silberfärbung/ Immundetektion	35.8 *3			

*1 aber 4 Pat. ohne OB und erhöhtem IgG-Index, *2 aller Patienten, *3 Gesamtanzahl nicht angegeben, *4 mittleres Alter bei erster Lumbalpunktion

2. 6. Weitere Entzündungs-Marker im Liquor

Neue Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Ätiopathogenese der MS [Lucchinetti et al., 2000] legen nahe, spezielle Entzündungsmarker im Liquor des ZNS zu suchen. Diese könnten eine Aussage über das Ausmaß der ZNS-Destruktion und eventuell die Ätiopathogenese der MS liefern [Lassmann et al., 2001; Martinez-Yelamos et al., 2001, 2004; Satoh et al., 2003].

Das TAU- Protein, ein Marker für Axonverlust, scheint ein geeigneter Marker zu sein, den kurzzeitigen klinischen Verlauf für Patienten mit früher schubförmig remittierender MS vorherzusagen [Martinez-Yelamos et al., 2004]. Bei MS Patienten korrelierte die Höhe des TAU- Proteins positiv mit dem IgG- Index bei Patienten mit schubförmig remittierender und chronisch progressiver MS [Bartosik-Psujek und Archelos, 2004]. Diese Befunde bestätigen die Hypothese, dass ein entzündlicher Prozess zumindest teilweise für den axonalen Schaden, der bei MS Patienten gefunden wird, verantwortlich sein könnte [Bartosik-Psujek und Archelos, 2004].

Auch das 14-3-3 Protein, ein neuronales Protein, scheint ein Marker für schwere entzündungsinduzierte Schäden und irreversibles neurologisches Defizit bei früher MS zu sein [Martinez-Yelamos et al., 2001; Satoh et al., 2003].

Lycke et al. wiesen im Liquor ein Neurofilament Protein, ein großes Strukturprotein der Neurone und Marker für einen axonalen Schaden nach, welches einen weiteren möglichen Marker für Krankheitsaktivität bei MS darstellt [Lycke et al., 1998].

Auch die intrathekale IgM-Synthese ist ein prognostischer Faktor bei MS [Villar et al., 2002, 2003]. Das Antigen, gegen welches sich die intrathekale IgM Immunglobulinsynthese durch B- Zellen richtet, ist aber unbekannt [Villar et al., 2002, 2003]. Allerdings ist das Vorhandensein von IgM seltener als das von IgG und eng mit dem Nachweis von oligoklonalen IgG Banden verknüpft. So besteht vom klinischen Standpunkt her keine Notwendigkeit, intrathekales IgM nachzuweisen [Correale und de los Milagros Bassani Molinas, 2002].

Kürzlich wurde ein neuer Marker für Hypoxie-ähnlichen Gewebsschaden bei einem möglichen Subtyp der MS gefunden [Lassmann et al., 2003]. Dieser Subtyp ist durch Apoptose und Oligodendrozyten-Untergang charakterisiert, der der Myelinzerstörung bei akuter Ischämie der weißen Substanz stark ähnelt. Er könnte ein nützlicher diagnostischer Parameter für diesen neuen Subtyp werden [Lassmann et al., 2003].

Rejdak et al. fanden bei MS Patienten eine positive Korrelation zwischen Stickstoffmonooxid (NOx) im Liquor der Erstpunktion und der Progression der Krankheit gemessen mittels MRT und EDSS [Rejdak et al., 2004]. Der Liquorspiegel der Stickstoffmonooxidmetaboliten Nitrit und Nitrat, war bei Patienten mit geringer Behinderung erhöht, und korrelierte positiv mit der Läsionslast im MRT, gemessen mittels Gadoliniumaufnehmender Läsionen [Rejdak et al., 2004]. Da Stickstoffmonooxid (NOx) im Liquor bei MS Patienten mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf erhöht ist, könnte NOx als Parameter eingesetzt werden, um den Krankheitsverlauf zu überwachen bzw. einen schweren Verlauf vorherzusagen [Rejdak et al., 2004].

Berger et al. [2003] untersuchten die Beziehung zwischen der Höhe von Anti-MOG und Anti-MBP im Serum bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom und Nachweis von oligoklonalen Banden. Sie konnten zeigen, dass der Nachweis von Anti-MOG und Anti-MBP im Serum mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, eine klinisch sichere MS zu entwickeln und eine raschere Progression zu zeigen [Berger et al., 2003].

2. 7. Zusammenhang zwischen der Zahl der oligoklonalen Banden und anderen Liquorparametern

Während oligoklonale Banden dem qualitativen Nachweis intrathekalen Entzündungsaktivität dienen, stellt der IgG-Index einen quantitativen Parameter zur Messung intrathekalen Entzündungsaktivität dar. Der Liquor IgG-Index berücksichtigt in einer einfachen Formel die Rate des intrathekal neugebildeten IgG und die Integrität der Blut-Hirn-Schranke durch den Vergleich der Konzentrationen von IgG und Albumin im Liquor und im Serum. Der IgG-Index ist untersuchungsabhängig bei 45- 73% der MS Patienten erhöht [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Thompson et al., 1985; McLean et al., 1990; Lunding et al., 2000; Izquierdo et al., 2002; Bourahoui et al., 2004]. Ein erhöhtes Liquor-IgG, eine erhöhte Liquor-IgG-Syntheserate, berechnet nach den Formeln von Reiber [1988], und Reiber und Felgenhauer [1987], findet sich bei etwa 70% der MS Patienten.

Oligoklonale Banden können hingegen in über 95% der Fälle in Liquor erwachsener MS Patienten [Poser et al., 1983] nachgewiesen werden [Anderson et al., 1994; Bergamaschi et al., 2004]. Durch die nur geringe Sensitivität des IgG-Indexes im Vergleich zu qualitativen Liquoranalyseverfahren und im Vergleich zum MRT wurde schon 1990 von McLean et al. vorgeschlagen, den IgG-Index als Routineverfahren zur Detektion intrathekalen Entzündungsaktivität zugunsten sensitiverer Verfahren aufzugeben [McLean et al., 1990].

Gleichzeitig ist der IgG-Index, neben dem Nachweis oligoklonaler Banden, aber eine nützliche Zusatzinformation um die Diagnose zu bestätigen [Anderson et al., 1994].

Auch die Liquorzellzahl kann der weiteren Bestätigung der Diagnose dienen und deshalb sollte die Liquorzellzahl bestimmt werden [Anderson et al., 1994]. Der Normalwert liegt bei weniger als 4 Zellen/ μ l. Bei etwa 50% der MS Patienten ist die Liquorzellzahl normal [Anderson et al., 1994]. Bei MS Patienten sollte die Pleozytose 50 Zellen/ μ l nicht übersteigen, sonst sollte die Diagnose noch einmal überprüft werden [Anderson et al., 1994].

Ein Parameter, der das Maß der Blut-Liquor-Schrankenstörung charakterisiert, ist der Liquor/Serum Albuminquotient, da Albumin nur in der Leber synthetisiert wird [Tibbling und Link, 1977]. Da die Blut-Liquor-Schranke mit dem Alter durchlässiger wird, ist der Albuminquotient altersabhängig. Olsson et al. [1976] fanden einen niedrigeren Albuminquotienten bei starker Behinderung, während andere Studien keinen Zusammenhang fanden [Caroscio et al., 1986; Sonnenberg, 1996].

2. 7. 1. IgG-Index

Stendahl-Brodin und Link [1980] fanden bei Patienten mit oligoklonalen Banden in 83% der Fälle einen erhöhten IgG-Index. Bezogen auf alle 105 untersuchten MS Patienten konnte in 73% ein erhöhter IgG-Index festgestellt werden. Bei 4 Patienten konnten keine oligoklonalen Banden, aber ein erhöhter IgG-Index nachgewiesen werden [Stendahl-Brodin und Link, 1980]. Mit steigendem IgG-Index der Patienten stieg auch der Behinderungsgrad [Stendahl-Brodin und Link, 1980].

Thompson et al. untersuchten 103 Patienten mit klinisch sicherer MS und fanden keine Korrelation zwischen IgG-Index und Behinderungsgrad sowie Krankheitsdauer [Thompson et al., 1985]. Caroscio et al. fanden eine reziproke Beziehung zwischen erhöhtem IgG-Index und EDSS. Mit steigendem Behinderungsgrad sank der IgG-Index, wobei diese Beziehung nicht für die IgG-Syntheserate gefunden wurde [Caroscio et al., 1986].

Jongen et al. fanden einen Trend zugunsten eines höheren IgG-Indexes bei Patienten mit schubförmig remittierenden im Vergleich zu Patienten mit einer sekundär chronisch progredienten Verlauf [Jongen et al., 1997]. Dagegen fanden Izquierdo et al. einen signifikant höheren IgG-Index bei Patienten mit schubförmig progredientem Verlauf, verglichen sowohl zu Patienten mit schubförmig remittierenden, als auch zu primär chronisch progredientem

Verlauf [Izquierdo et al., 2002]. Außerdem hatten in den von Izquierdo et al. untersuchten Gruppe von 202 MS Patienten Frauen einen signifikant höheren IgG-Index [Izquierdo et al., 2002]. Olsson et al. fanden das Liquor-IgG bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn und schwerer Behinderung erhöht [Olsson et al., 1976].

2. 7. 2. Liquorzellzahl

Die Angaben über eine Liquorzellzahlerhöhung bei MS Patienten schwanken zwischen 30% und 60%. Olsson et al. [1976] fanden bei einer Untersuchung an 102 MS Patienten, die mindestens zwei Monate vor Punktion keinen akuten Krankheitsschub hatten, dass junge Patienten mit kurzer Krankheitsdauer die höchsten Liquorzellzahlen aufwiesen. Dies wurde 1985 von Walker et al. [1985] und auch in der Dissertation von Sonnenberg [Sonnenberg, 1996] bestätigt. Kleine et al. [2003] fanden bei Patienten mit schubförmig remittierendem Verlauf die höchsten Liquorzellzahlen. In einer Untersuchung von Baum et al. [1990] zeigten Patienten mit schubförmig remittierendem Verlauf und geringer Behinderung die niedrigsten Liquorzellzahlen. Keinen Zusammenhang zwischen Krankheitsverlauf und Dauer mit der Liquorzellzahl fanden Confavreux et al. [1986] sowie Lolli et al. [1989].

2. 8. Beziehung zwischen kernspintomographischen Befunden und klinischen Variablen bei Multipler Sklerose

Die Kernspintomographie ist eine etablierte hochempfindliche Methode, um typische Veränderungen, wie sie bei MS vorkommen, nachzuweisen. Der Nachweis von Gadoliniumaufnehmenden Läsionen im MRT des Gehirns kann mit hoher Sensitivität eine Störung in der Blut-Hirn-Schranke als frühes Zeichen in der Entstehung entzündlicher MS Läsionen nachweisen [Kappos et al., 1999]. Ergebnisse der klinischen Untersuchung und Befunde der MRT-Untersuchung korrelieren aber nicht immer [Rovaris et al., 1999]. Eine Metaanalyse von Kappos et al. [1999] zum prädiktiven Wert von Gadoliniumaufnehmenden Läsionen im MRT für die Zahl der Schübe, sowie für Veränderungen im Behinderungsgrad erbrachte eine schwache Korrelation zwischen der Zahl der Gadoliniumaufnehmenden Läsionen und einer Änderung des EDSS Scores. In der gleichen Studie konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen der Zahl der Gadoliniumaufnehmenden Läsionen und der Schubhäufigkeit gefunden werden [Kappos et al., 1999].

O’Riordan et al. fanden eine signifikant positive Korrelation zwischen der MRT-Läsionszahl im ersten MRT und dem Behinderungsgrad EDSS nach 5 und 10 Jahren [O’Riordan et al., 1998]. Auch die Zahl der neu aufgetretenen Läsionen in den ersten 5 Krankheitsjahren korrelierte signifikant mit der Veränderung des EDSS in dieser Zeit [O’Riordan et al., 1998]. Weiner et al. fanden eine signifikant positive Korrelation zwischen der Zunahme der Zahl Gadoliniumaufnehmender Läsionen und dem EDSS sowie der Schubhäufigkeit bei MS Patienten mit schubförmig remittierendem Verlauf [Weiner et al., 2000].

Minneboo et al. [2004] fanden in einer Untersuchung an 42 Patienten, die in einer initialen MRT Untersuchung Läsionen aufwiesen, die verdächtig für das Vorliegen einer MS sind, dass die Zahl der infratentoriellen Läsionen (≥ 2 Läsionen) positiv sowohl mit der Konversion zu klinisch sicherer MS, als auch dem Erreichen eines EDSS von 3 korrelierte. Gadoliniumaufnehmende und hypointense T1-Läsionen zeigten keinen prognostischen Wert [Minneboo et al., 2004]. Die Tatsache, dass das Auftreten neuer Gadoliniumaufnehmender MRT-Läsionen mit der Schubhäufigkeit assoziiert ist, macht die Gadoliniumaufnahme zu einer nützlichen Methode, um die Krankheitsaktivität und Therapieeffekte bei MS Patienten zu überwachen [Bakshi et al., 2004]. Dies gilt insbesondere für die frühe Phase der Erkrankung und für MS Patienten mit einem schubförmig remittierendem Verlauf, da MS Patienten mit sekundär und primär chronisch progredientem Krankheitsverlauf seltener Gadoliniumaufnehmende Läsionen aufweisen [Bakshi et al., 2004].

In einer von Saindane et al. [2000] durchgeführten Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen der Zahl Gadoliniumaufnehmender Läsionen im MRT und dem Ausmaß der Hirnatrophie gefunden werden.