

4. Ergebnisse

4. 1. Klinische und demographische Daten aller MS Patienten die auf oligoklonale Banden untersucht wurden

Von Januar 1995 bis zum Oktober 2003 wurden insgesamt 1827 MS Patienten aus dem Jüdischen Krankenhaus Berlin auf das Vorhandensein von oligoklonalen IgG Banden im Liquor untersucht. Bei 151 Patienten konnten keine oligoklonalen IgG Banden im Liquor nachgewiesen werden. Siebzig dieser 151 hatten eine klinisch sichere MS [McDonald et al., 2001]. Unter den siebzig Patienten mit sicherer MS sind 5 Patienten die identische oligoklonale Banden im Liquor und Serum aufwiesen, entsprechend der Klassifikation der oligoklonalen Banden, Typ 4 [Anderson et al., 1994]. Bei weiteren zwei dieser 5 Patienten waren zusätzlich eine isolierte Bande im Liquor nachweisbar. Weitere 2 Patienten wiesen eine isolierte Bande in Liquor auf. Sie wurden in die Untersuchung miteinbezogen.

Zweiundsechzig Patienten hatten eine mögliche MS [McDonald et al., 2001]. Die Prävalenz von OB negativen Patienten mit MS in der untersuchten Gesamtpatientenpopulation, bezogen auf 1827 MS Patienten, deren Liquordaten vorlagen, beträgt 8,3% insgesamt und 3,8% für MS Patienten mit sicherer MS. Der Anteil sicherer MS Patienten an der anfänglich OB negativen Gesamtpatientenzahl beträgt 46,4%.

Tabelle 5: Aufteilung der ursprünglich 151 OB negativen MS Patienten

	Anzahl Patienten	%
sichere MS	70	46,4
davon Pat. mit identischen OB in Liquor und Serum	5	
mögliche MS	62	41
Wechsel von OB negativ zu positiv	13	8,6
Differentialdiagnose	6	4
insgesamt	151	100

Bei 13 der 151 gefundenen OB negativen MS Patienten stellte sich bei genauerer Analyse heraus, dass sie nach einer mittleren Zeit von 4 Jahren oligoklonale Banden entwickelt hatten. Bei 11 dieser 13 Patienten wurde der in der Nachpunktion erhobene positive Befund im Referenzlabor des Jüdischen Krankenhauses Berlin für die Liquoranalyse, dem Liquorlabor der

Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover, erhoben. Differentialdiagnostisch wurde bei 6 Patienten im Verlauf eine andere Diagnose gestellt. Die diagnostizierten Differentialdiagnosen ergaben im Einzelnen: cerebrale Vaskulitis, Adrenoleukodystrophie (ALD), Polyneuritis und Myelitis (autoimmunvermittelt, vermutlich postinfektiös), Hydrocephalus internus bei Aqueductstenose, Morbus Wilson und autoimmunvermittelte Polyneuropathie.

4. 1. 1. Klinische und demographische Daten aller untersuchter MS Patienten im Vergleich

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die demographischen Daten aller auf oligoklonale Banden untersuchter MS Patienten (n= 1827) der Untergruppe OB negativer MS Patienten, sowie der Vergleichsgruppe OB positiver MS Patienten.

Tabelle 6: Demographische Daten insgesamt

	Alle MS Patienten	OB negative MS Patienten	OB positive MS Patienten
	n= 1827	n= 70	n= 70
Geschlecht			
weibl./ männl.	1325/502	46/24	46/24
ratio	2,6: 1	1,9: 1	1,9: 1
Manifestationsalter			
Mittelwert ± SE	30,6 ± 9,7 *1	32,2 ± 10,5	32,1 ± 10,1
Median	29	31	32
Spanne (min- max)	5- 72	12- 59	13- 55
Alter zum Untersuchungszeitpunkt (Jahre)			
Mittelwert ± SE	44,9 ± 11,5	40,7 ± 12,2	40,6 ± 11,8
Median	43	41,5	41,5
Spanne (min- max)	14- 88	14- 78	16- 68
Krankheitsdauer (Jahre)			
Mittelwert ± SE	14,8 ± 8,4 *1	8,5 ± 6,7	8,6 ± 6,7
Spanne (min- max)	2- 51	1- 39	1- 39
EDSS zum Untersuchungszeitpunkt			
Mittelwert ± SE	3,78 ± 2,4	2,67 ± 1,7	3,77 ± 2,4
Median	3	2	2,5
Spanne (min- max)	0- 9,5	1- 6,5	0- 8,5
Progressionsindex	0,32	0,39	0,60

*1) 1442 Patienten

4. 1. 1. 1. Geschlechtsverhältnis

Im Vergleich der Gruppe aller untersuchter MS Patienten mit der Gruppe der OB negativen MS Patienten finden sich in beiden Gruppen mehr Frauen. In der Gesamtgruppe ist ihr Anteil prozentual leicht höher als in der Gruppe der OB negativen MS Patienten (72,5% vs. 65,7%).

4. 1. 1. 2. Manifestationsalter

Die MS Patienten in der Gesamtgruppe erkrankten im Mittel mit 30,6 Jahren. Es ergab sich ein Unterschied von 1,6 Jahren zu der Gruppe der OB negativen, die mit 32,2 Jahren im Mittel später erkrankten.

4. 1. 1. 3. Krankheitsdauer

Die durchschnittliche Krankheitsdauer aller untersuchter MS Patienten betrug 14,8 Jahre. Die Dauer der Erkrankung der gesamten Patientenpopulation betrug zwischen 1 und 51 Jahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer war mit 14,8 Jahren in der Gesamtgruppe aller Patienten länger als in der Gruppe der OB negativen MS Patienten (8,5 Jahre).

4. 1. 1. 4. Behinderungsgrad

Im Mittel betrug der EDSS bei der Gesamtgruppe aller untersuchter MS Patienten 3,8. Dieser war höher als der mittlere EDSS der OB negativen Patientengruppe (EDSS 2,7). Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die prozentuale EDSS Verteilung in den einzelnen Patientengruppen. Eine typische zweigipfelige Verteilungskurve, mit einem Gipfel bei EDSS 1,5- 2,5 und einem EDSS 6- 6,5 wird deutlich. Die Abbildung verdeutlicht, dass prozentual mehr OB negative Patienten einen niedrigen EDSS aufwiesen.

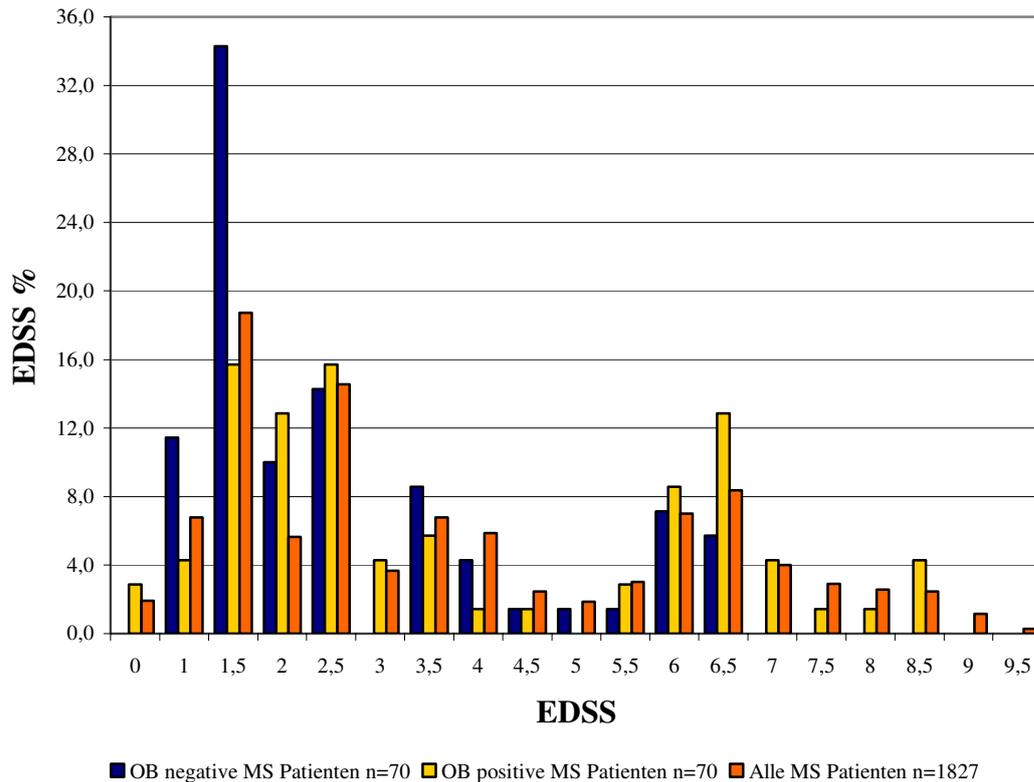


Abbildung 1: Prozentuale EDSS Verteilung, für alle Patienten, OB negative MS Patienten, und OB positive Vergleichsgruppe

Bei 1442 der 1827 MS Patienten konnte die Krankheitsdauer ermittelt werden. Abbildung 2 stellt den Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Behinderungsgrad der 2 Gruppen OB negativer und OB positiver MS Patienten, sowie der Gesamtpopulation auf Krankheitsdauer untersuchter MS Patienten (1442) dar. OB negative MS Patienten erreichen nach über 20 Jahren Krankheitsdauer einen EDSS von 6,5. Hingegen erreichen Patienten aus der Vergleichsgruppe OB positiver schon nach der Hälfte dieser Zeit den gleichen Behinderungsgrad. OB negative MS Patienten mit einem EDSS von 6,5 wiesen im Mittel eine über 20 jährige Krankheitsdauer auf. OB positive MS Patienten mit einem EDSS von 6,5 wiesen dagegen im Mittel nur eine über 10 jährige Krankheitsdauer auf, erreichten also schon nach der Hälfte der Zeit den gleichen Behinderungsgrad. Keiner der untersuchten OB negativen Patienten erreichte EDSS >6,5. Die Abbildung zeigt, dass OB positive MS Patienten ab einem EDSS von 7 mit steigender Krankheitsdauer auch einen größeren Behinderungsgrad aufweisen.

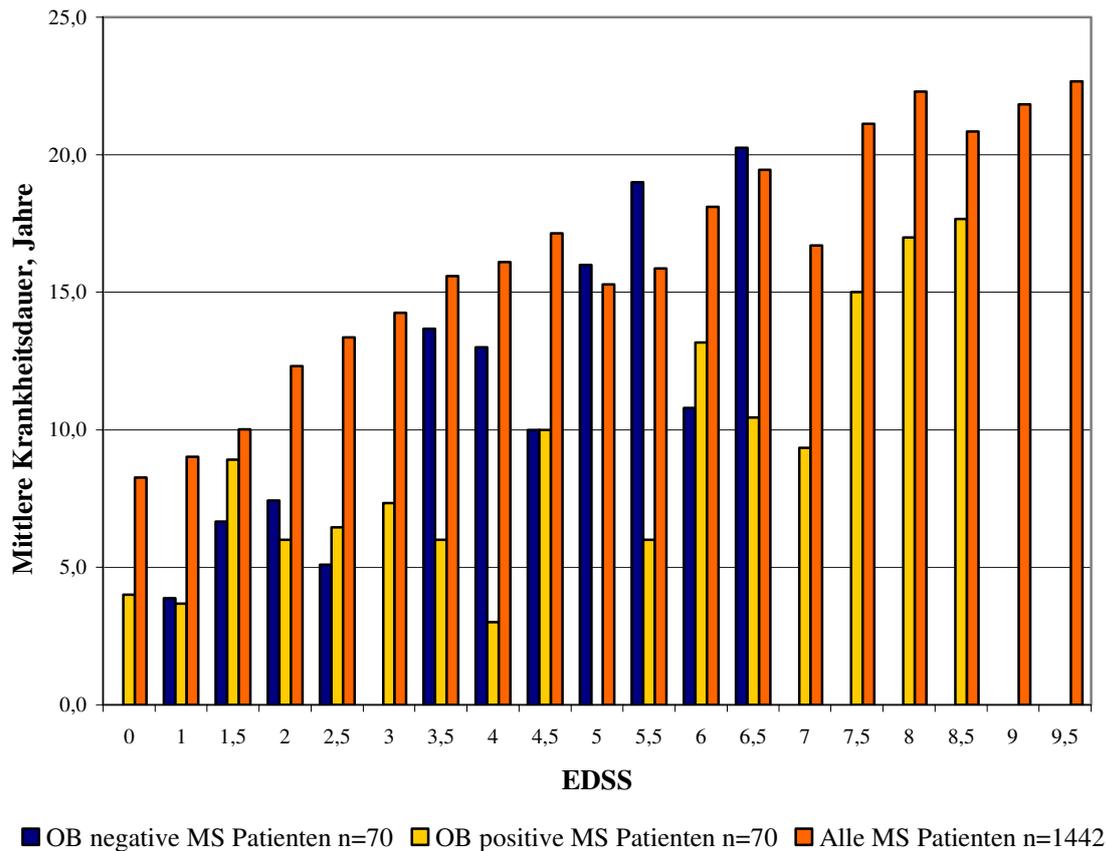


Abbildung 2: Behinderungsgrad in Beziehung zur Krankheitsdauer, Vergleich zwischen allen bezüglich Krankheitsdauer untersuchten MS Patienten, OB negativen MS Patienten und OB positiver Vergleichsgruppe

4. 2. OB negative Patienten mit sicherer MS

Die folgende Tabelle zeigt die Übersicht klinischer und anamnestische Daten der 70 OB negativen MS Patienten insgesamt.

Tabelle 7: Klinische und anamnestische Daten der 70 OB negative MS Patienten

	OB negative MS Patienten
Anzahl der Patienten	70
Geschlecht	
weiblich/ männlich	46/24
ratio	1,9: 1
Alter zum Untersuchungszeitpunkt (Jahre)	
Mittelwert \pm SE	40,7 \pm 12,2
Spanne	14- 78
Manifestationsalter (Jahre)	
Mittelwert	32,2 \pm 10,5
Spanne	12- 59
Krankheitsdauer (Jahre)	
Mittelwert \pm SE	8,5 \pm 6,7
Spanne	1- 39
EDSS	
Mittelwert \pm SE	2,67 \pm 1,7
Spanne	1- 6,5
Verlaufsform	
SR	54
SP/ SCP	11
PCP	5
Progressionsindex	0,39
Patienten mit Therapie/ ohne Therapie	51/19

Von den 70 OB negativen Patienten mit sicherer MS, waren 46 Frauen und 24 Männer (ratio 1,9:1). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 40,7 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter zu Krankheitsbeginn betrug 32,2 Jahre. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 8,5 Jahre. Die längste Krankheitsdauer zeigte mit 39 Jahren eine Patientin. Der Behinderungsgrad (EDSS) betrug durchschnittlich 2,7. Der Krankheitsdauer unabhängige Progressionsindex betrug 0,39. Von 70 Patienten erhielten 51 eine immunmodulatorische bzw. immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung.

4. 2. 1. Geschlechtsverteilung

Betrachtet man die klinischen Variablen für OB negative weibliche und männliche MS Patienten getrennt erhält man folgende Ergebnisse.

Tabelle 8: Klinische und anamnestische Daten der OB negativen MS Patienten, aufgeteilt nach Geschlecht

	Frauen	Männer	Signifikanz
Anzahl der Patienten	46	24	
ratio	1,9: 1		
Alter zum Untersuchungszeitpunkt (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	40,2 \pm 11,8	41,58 \pm 13,2	NS
Spanne	19- 78	14- 65	
Manifestationsalter (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	31,04 \pm 9,7	34,33 \pm 11,8	0,09
Spanne	16- 59	12- 53	
Krankheitsdauer (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	9,15 \pm 7,3	7,25 \pm 5,4	NS
Spanne	1- 39	1- 20	
EDSS			
Mittelwert \pm SE	2,51 \pm 1,6	2,98 \pm 1,8	NS
Spanne	1- 7	1- 6,5	
Verlaufsform			
SR	39	15	
SP/ SCP	6	5	
PCP	1	4	
Progressionsindex	0,36	0,47	NS
Patienten mit Therapie/ ohne Therapie	35/12	16/7	NS

Im untersuchten Patientenkollektiv fanden sich mit 65,7% insgesamt mehr Patientinnen. Diese waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel 40,2 Jahre alt, die männlichen Patienten dagegen im Mittel 41,6 Jahre ($p > 0,05$). Patientinnen waren im Mittel jünger zu Krankheitsbeginn (Manifestationsalter 31,0 vs. 34,3 Jahre; $p = 0,09$) und durchschnittlich länger krank (9,2 vs. 7,3 Jahre; $p > 0,05$) als die männlichen Patienten. Betrachtet man den Behinderungsgrad, fand man dass weibliche Patienten einen im Mittel geringeren EDSS hatten (2,5 weiblich vs. 3,0 männlich; $p > 0,05$). Unterschiede fanden sich auch im Progressionsindex,

wobei Patientinnen mit 0,36 einen geringeren Progressionsindex als Patienten (0,47; $p > 0,05$) hatten. Hinsichtlich der klinischen Verlaufsform unterschieden sich Patientinnen von Patienten. Mehr männliche Patienten zeigten einen primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf. Von insgesamt 24 männlichen Patienten wiesen 5 einen sekundär progredienten bzw. chronisch progredienten Krankheitsverlauf auf. Sechs Patientinnen von insgesamt 46 weiblichen Patienten wiesen einen sekundär progredienten bzw. chronisch progredienten Krankheitsverlauf auf.

Die Wahrscheinlichkeit der OB negativen MS Patienten, einen EDSS von ≤ 4 (ohne Hilfe gehfähig) in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer nicht zu überschreiten, wurde mit dem Kaplan-Meier Test untersucht.

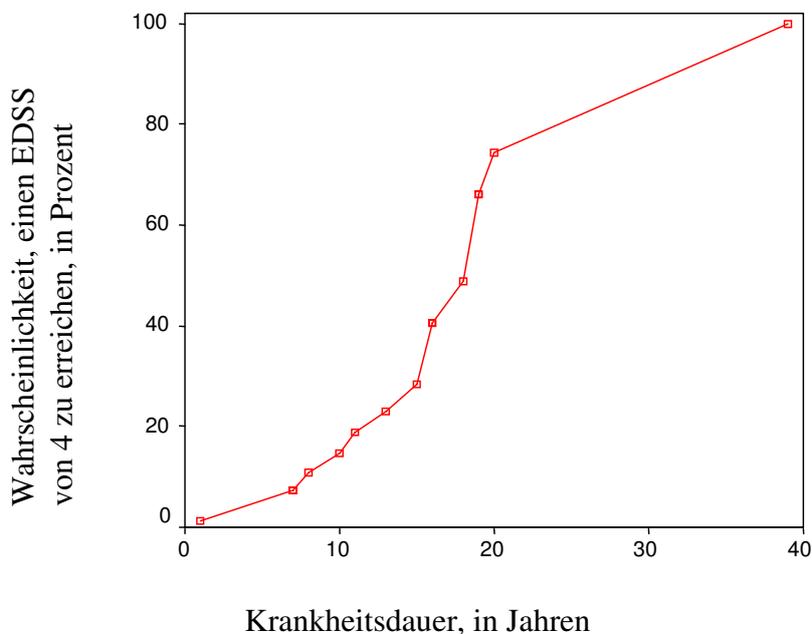


Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit einen EDSS von 4 (ohne Hilfe gehfähig) zu erreichen, $n=70$

In der Abbildung ist die Wahrscheinlichkeit einen EDSS von 4 (ohne Hilfe gehfähig) zu erreichen dargestellt. Es wird deutlich, dass mit zunehmender Krankheitsdauer die Wahrscheinlichkeit steigt, diesen Behinderungsgrad zu erreichen.

4. 2. 2. OB negativen MS Patienten mit benigner MS

Unter den 70 OB negativen MS Patienten fanden sich insgesamt 8 Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf (34,8%), definiert als EDSS ≤ 3 nach ≥ 10 Jahren einer Krankheitsdauer [Hawkins und McDonnell, 1999]. Der Anteil von Patienten mit einem benignen Verlauf (EDSS ≤ 3 , ≥ 10 Jahre Krankheitsdauer) in der untersuchten Gesamtpopulation (1442 Patienten mit ermittelter Krankheitsdauer) betrug 36,5%. Die klinischen Charakteristika der OB negativen MS Patienten mit benignem Verlauf sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 9: Klinische und anamnestische Daten der OB negativen MS Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf (EDSS ≤ 3 nach ≥ 10 Jahren Krankheitsdauer)

	OB negative Patienten mit benignem Verlauf
Anzahl der Patienten	8
Geschlecht	
weiblich/ männlich	6/2
ratio	3: 1
Alter zum Untersuchungszeitpunkt (Jahre)	
Mittelwert \pm SE	37,1 \pm 5,8
Spanne	29- 45
Manifestationsalter (Jahre)	
Mittelwert \pm SE	23,4 \pm 4,9
Spanne	16- 31
Krankheitsdauer (Jahre)	
Mittelwert \pm SE	13,8 \pm 2,3
Spanne	10- 17
EDSS	
Mittelwert \pm SE	1,69 \pm 0,37
Spanne	1,5- 2,5
Progressionsindex	0,13
Patienten mit Therapie/ ohne Therapie	7/ 1

Die Gruppe der Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf unterschied sich von der Gesamtgruppe der 70 OB negativen Patienten. Betrachtet man das Geschlechterverhältnis, so fand man im Verhältnis mehr Frauen in der Gruppe der benignen Patienten als in der Gesamtpopulation OB negativer MS Patienten. Die 8 Patienten mit einem benignen

Krankheitsverlauf haben definitionsgemäß (benigner Krankheitsverlauf, EDSS ≤ 3 nach ≥ 10 Jahren Krankheitsdauer) mit durchschnittlich 13,8 Jahren eine längere Krankheitsdauer als die Patienten der OB negativen Gesamtgruppe (8,5 Jahre). Der EDSS der Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf war im Mittel niedriger als der in der Gesamtpopulation negativer MS Patienten, erreichte jedoch wegen der geringen Patientenzahl keine Signifikanz (1,7 vs. 2,7; $p > 0,05$). Weiterhin war der Progressionsindex niedriger als der in der Gesamtpopulation OB negativer MS Patienten (PI 0,13 vs. 0,39; $p > 0,05$), erreichte jedoch keine Signifikanz.

4. 2. 3. OB negativen MS Patienten mit einem primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf

Die klinischen Charakteristika für die Untergruppe der OB negativen MS Patienten mit einem primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 10: Klinische und anamnestische Daten der Patienten mit einem primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf

	OB negative MS Patienten mit primär chronisch progredientem Verlauf
Anzahl der Patienten	5
Geschlecht	
weiblich/ männlich	1/4
Alter zum Untersuchungszeitpunkt (Jahre)	
Mittelwert \pm SE	54,0 \pm 16,4
Spanne	37- 78
Manifestationsalter (Jahre)	
Mittelwert \pm SE	46,2 \pm 12,2
Spanne	30- 59
Krankheitsdauer (Jahre)	
Mittelwert \pm SE	7,8 \pm 6,8
Spanne	1- 19
EDSS	
Mittelwert \pm SE	5,3 \pm 1,4
Spanne	3,5- 6,6
Progressionsindex	0,72
Patienten mit Therapie/ ohne Therapie	5/0

Insgesamt wiesen 5 der 70 OB negativen MS Patienten einen primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf auf (7,1%). Vor allem männliche Patienten (4 Patienten vs. 1 Patientin) wiesen einen primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf auf. Sie hatten einen höheren EDSS als die Gesamtpopulation OB negativer MS Patienten, der jedoch wegen der geringen Patientenzahl keine Signifikanz erreichte (5,3 vs. 2,7; $p > 0,05$). Der Progressionsindex war höher als in der Gesamtpopulation OB negativer MS Patienten (0,72 vs. 0,39; $p > 0,05$). MS Patienten mit einem primär chronisch progredienten Verlauf erkrankten später und waren durchschnittlich kürzer krank als Patienten der Gesamtpopulation (7,8 vs. 8,5 Jahre; $p > 0,05$).

4. 3. Vergleich der OB negativen MS Patienten mit der OB positiven Kontrollgruppe

Zu jedem der 70 OB negativen MS Patienten wurde ein OB positiver MS Patient gefunden, der eine größtmögliche Übereinstimmung mit dem OB negativen MS Patient hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Alter zu Krankheitsbeginn und klinischer Verlaufsform aufwies. Die Übersicht der klinischen Variablen ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 11: Klinische und anamnestische Daten der OB negativen und positiven Patientengruppe

	OB negative MS Patienten	OB positive MS Patienten	Signifikanz
Anzahl der Patienten	70	70	
Geschlecht			
weiblich/ männlich	46/24	46/24	NS
ratio	1,9: 1	1,9: 1	
Alter zum Untersuchungszeitpunkt (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	40,7 \pm 12,2	40,6 \pm 11,8	NS
Spanne	14- 78	16- 68	
Manifestationsalter (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	32,2 \pm 10,5	32,1 \pm 10,1	NS
Spanne	12- 59	13- 55	
Krankheitsdauer (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	8,5 \pm 6,7	8,6 \pm 6,7	NS
Spanne	1- 39	1- 39	
EDSS			
Mittelwert \pm SE	2,67 \pm 1,7	3,77 \pm 2,4	< 0,00001
Spanne	1- 6,6	0- 8,5	
Verlaufsform			
SR	54	45	
SP/ SCP	11	20	
PCP	5	5	
Progressionsindex	0,39	0,60	< 0,0001
Patienten mit Therapie/ ohne Therapie	51/19	62/8	NS

Ziel des paarweisen Vergleiches war es, eine möglichst homogene Gruppe von MS Patienten zu finden, die sich nur durch das Vorhandensein oligoklonaler Banden im Liquor von der Gruppe der OB negativer MS Patienten unterscheidet. Die Gruppe OB negativen Patienten unterschied sich nicht signifikant von der Gruppe OB positiver, betrachtet man Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, Manifestationsalter, Krankheitsdauer und Anzahl der Patienten unter Therapie.

Nur im Behinderungsgrad und Progressionsindex (PI) fanden sich signifikante Unterschiede. Der Behinderungsgrad der 70 OB negativen MS Patienten unterschied sich hochsignifikant vom Behinderungsgrad der 70 OB positiven MS Patienten der Vergleichsgruppe (EDSS OB negative MS Patienten 2,7 vs. 3,8 OB positive MS Patienten; $p < 0,00001$), ebenso der Progressionsindex (PI OB negative MS Patienten 0,39 vs. 0,60 OB positive MS Patienten; $p < 0,0001$).

Im Folgenden wurde der Behinderungsgrad insgesamt nach Geschlecht und Gruppen mit verschiedener Krankheitsdauer untersucht.

Tabelle 12: Ergebnisübersicht, Vergleich des EDSS zwischen OB negativen und OB positiven Patienten insgesamt sowie Analyse nach Krankheitsdauer

	OB negative MS Patienten	OB positive MS Patienten	Signifikanz	Krankheitsdauer OB negative MS Patienten (MW)	Krankheitsdauer OB positive MS Patienten (MW)
EDSS					
MW Patienten insgesamt	2,7	3,8	<0.00001	8,5	8,6
MW Patientinnen	2,5	3,7	.00001	9,2	9,2
MW Patienten	3,0	3,9	.06879	7,3	7,3
MW 1-5 Jahre Krankheitsdauer	1,8	2,6	.00498	3,2	3,3
MW weiblich, 18 Patientinnen	1,7	2,2	.10399	3,5	3,5
MW männlich, 10 Patienten	2,1	3,3	.00787	2,6	2,9
MW 6-10 Jahre Krankheitsdauer	2,6	4,3	.00004	7,0	7,0
MW weiblich, 13 Patientinnen	2,0	3,9	.00006	7,2	7,2
MW männlich, 8 Patienten	3,6	4,8	.10044	6,9	6,9
MW >10 Jahre Krankheitsdauer	3,9	4,9	.22476	17,0	17,1
MW weiblich, 15 Patientinnen	4,0	5,4	.06664	17,7	17,8
MW männlich, 6 Patienten	3,7	3,5	.68698	15,5	15,3

Legende: MW – Mittelwert

Tabelle 12 gibt einen Überblick über den Behinderungsgrad EDSS der 2 verglichenen Gruppen OB negativer bzw. positiver MS Patienten insgesamt und nach Gruppen mit verschiedener Krankheitsdauer unterteilt. Die Gesamtpatientenpopulation wurde in drei zeitlichen

Untergruppen (1- 5 Jahre; 6- 10 Jahre; >10 Jahre) entsprechend ihrer Krankheitsdauer analysiert. Insgesamt betrachtet findet sich ein Unterschied von 1,1 im EDSS zwischen den OB negativen und positiven Patienten, der hoch signifikant ist ($p < 0,00001$). Betrachtet man weibliche und männliche Patienten getrennt, findet sich nur in der Gruppe der Patientinnen (EDSS im Mittel 2,5 bei OB negativen, und 3,7 bei OB positiven) ein signifikanter Unterschied ($p < 0,00001$). Bei den Patienten ist der Unterschied im EDSS von 0,9 (EDSS OB negative 3,0 vs. EDSS 3,9 OB positive) knapp nicht mehr signifikant ($p = 0,068$).

In der ersten Gruppe mit einer Krankheitsdauer von 1- 5 Jahren fand sich insgesamt ein Unterschied von 0,8 im EDSS, der signifikant war ($p = 0,0049$). Betrachtet man nur die Gruppe der männlichen Patienten, so fand sich dort ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0078$), der bei den Frauen nicht signifikant war ($p = 0,104$).

In der zweiten Gruppe mit einer Krankheitsdauer von 6- 10 Jahren fand sich insgesamt ein Unterschied von 1,7 im EDSS, der signifikant war ($p = 0,00004$). Betrachtet man nur die Gruppe der Patientinnen (EDSS im Mittel 2,0 bei OB negativen, und 3,9 bei OB positiven), so fand sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,00006$), der bei den Männern (EDSS im Mittel 3,6 bei OB negativen, und 4,8 bei OB positiven) nicht signifikant war ($p = 0,10$).

In der Gruppe mit einer Krankheitsdauer von über 10 Jahren, fand sich insgesamt ein Unterschied von 1,0 im EDSS, der jedoch nicht signifikant war ($p = 0,225$), weder in der Gruppe der Patientinnen (EDSS 4,0 bei OB negativen, und 5,4 bei OB positiven; $p = 0,067$) noch in der Gruppe der Patienten (EDSS 3,7 bei OB negativen, und 3,5 bei OB positiven; $p = 0,687$). OB positive Patienten mit einer über 10- jährigen Krankheitsdauer hatten im Vergleich zu OB negativen Patienten einen geringfügig niedrigeren EDSS.

4. 4. Kernspintomographische Befunde im Vergleich zwischen OB negativer und OB positiver Patientengruppe

Die durchschnittliche Zahl der Gadoliniumaufnehmenden Läsionen in der Kernspintomographie im Vergleich zwischen den 70 OB negativen und 70 OB positiven MS Patienten ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 13: Gadoliniumaufnehmende Läsionen im MRT im Vergleich zwischen OB negativen und OB positiven MS Patienten

	OB negative MS Patienten	OB positive MS Patienten	Signifikanz
Anzahl der Patienten	70	70	
GD-aufnehmende Läsionen im MRT/MRT mit GD			
Mittelwert	2,10	2,88	0,03
SE	0,83	1,84	
Spanne	1- 3,2	1- 10,0	
Spinale GD-aufnehmende Läsionen im MRT (insgesamt)	14	1	
GD-aufnehmende Spinale Läsionen im MRT/MRT mit GD			
Mittelwert	1,15	1,00	
SE	0,78		
Spanne	0,5- 3,0	1,0	

OB negative MS Patienten hatten im Mittel signifikant weniger Gadoliniumaufnehmende Läsionen in der zerebralen Kernspintomographie als OB positive MS Patienten (mittlere Anzahl Gadoliniumaufnehmender Läsionen OB negativer MS Patienten 2,06 vs. 2,88 OB positive MS Patienten; $p= 0,03$). Weiterhin unterschieden sich beide Patientengruppen hinsichtlich der maximalen mittleren Läsionszahl. Ein OB positiver MS Patient hatte 10 Gadoliniumaufnehmende Läsionen in einem MRT, während bei den OB negativen MS Patienten eine Patientin mit im Mittel 3,2 Gadoliniumaufnehmenden Läsionen die höchste mittlere Anzahl von Läsionen im MRT aufwies. In der Gruppe der OB negativen MS Patienten wurden mehr spinale Kernspintomographieuntersuchungen durchgeführt bzw. dokumentiert. Alle OB negativen MS Patienten, die spinale Gadoliniumaufnehmende Herde aufwiesen, hatten auch im zerebralen MRT nachweisbare Läsionen. Bei 4 dokumentierten spinalen

Kernspintomographieuntersuchungen bei den OB positiven MS Patienten fand sich bei einem OB positiven Patienten eine Gadoliniumaufnehmende spinale Läsion in der Kernspintomographie.

4. 4. 1. Korrelation zwischen kernspintomographischen Befunden und klinischen Variablen

Im Weiteren fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Zahl Gadoliniumaufnehmender MRT-Läsionen und dem EDSS, weder in der Gruppe der OB negativen, noch in der Gruppe der OB positiven MS Patienten.

4. 5. 1. Vergleich der OB negativen und OB positiven MS Patienten mit benignem Krankheitsverlauf

Zwischen den OB negativen und OB positiven MS Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf ($EDSS \leq 3$ nach ≥ 10 Jahren Krankheitsdauer [Hawkins und McDonnell, 1999]) fanden sich Unterschiede im Behinderungsgrad und anderen klinischen Parametern, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 14: Vergleich der OB negativen und positiven MS Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf

	OB negative Patienten mit benignem Verlauf	OB positive Patienten mit benignem Verlauf	Signifikanz
Anzahl der Patienten	8	10	
Prozentualer Anteil Patienten mit benignem Verlauf	34,8	43,5	
Geschlecht			
weiblich/ männlich	6/2	8/4	NS
ratio	3: 1	2:1	
Alter zum Untersuchungszeitpunkt (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	37,1 \pm 5,8	40,0 \pm 6,2	NS
Spanne	29- 45	29- 50	
Manifestationsalter, Jahre			
Mittelwert \pm SE	23,4 \pm 4,9	25,2 \pm 4,7	NS
Spanne	16- 31	19- 34	
Krankheitsdauer, Jahre			
Mittelwert \pm SE	13,8 \pm 2,3	14,8 \pm 3,0	NS
Spanne	10- 17	10- 20	
EDSS			
Mittelwert \pm SE	1,7 \pm 0,4	2,0 \pm 0,6	NS
Spanne	1,5- 2,5	1,5- 3	
Progressionsindex	0,13	0,14	NS
Patienten mit Therapie/ ohne Therapie	7/ 1	10/0	NS

Unter den OB positiven Vergleichspatienten fanden sich 10 Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf. Insgesamt war der prozentuale Anteil von Patienten mit benignem Verlauf (EDSS \leq 3 nach \geq 10 Jahren Krankheitsdauer [Hawkins und McDonnell, 1999]) in der Gruppe der 70 OB positiven Patienten höher als in der Gruppe der 70 OB negativen MS Patienten, jedoch war der EDSS der OB positiven MS Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf im Mittel höher als der EDSS der OB negativen MS Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf (OB negative 1,7 vs. OB positive 2,0 Jahre; $p > 0,05$).

Betrachtet man das Geschlechterverhältnis, so fanden sich relativ mehr Frauen in der Gruppe der OB negativen MS Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf (75% OB negative vs. 50% in der Vergleichsgruppe der OB positiven MS Patienten). OB positive MS Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf waren im Mittel älter zu Krankheitsbeginn (OB negative 23,4 vs.

OB positive 25,2 Jahre; $p > 0,05$) und mit 14,8 Jahren länger krank als die OB negativen MS Patienten ($p > 0,05$).

4. 5. 2. Vergleich der OB negativen und positiven MS Patienten mit einem primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf

Die demographischen und klinischen Charakteristika für die Untergruppe der OB negativen und positiven MS Patienten mit einem primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 15: Klinische und anamnestische Daten der OB negativen und positiven MS Patienten mit primär chronisch progredientem Krankheitsverlauf

	OB negative MS Patienten mit primär chronisch progredientem Verlauf	OB positive MS Patienten mit primär chronisch progredientem Verlauf	Signifikanz
Anzahl der Patienten	5	5	
Geschlecht			
weiblich/ männlich	1/4	1/4	
Alter zum Untersuchungszeitpunkt (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	54,0 \pm 16,4	52,6 \pm 12,8	NS
Spanne	37- 78		
Manifestationsalter (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	46,2 \pm 12,2	44,4 \pm 9,7	NS
Spanne	30- 59		
Krankheitsdauer (Jahre)			
Mittelwert \pm SE	7,8 \pm 6,8	8,2 \pm 6,5	NS
Spanne	1- 19	2- 19	
EDSS			
Mittelwert \pm SE	5,3 \pm 1,4	6,1 \pm 0,7	NS
Spanne	3,5- 6,6	5,5- 7	
Progressionsindex	0,72	1,25	NS
Patienten mit Therapie/ ohne Therapie	5/0	1/4	NS

Wie in der tabellarischen Übersicht gezeigt, unterschied sich die Gruppe OB positiver MS Patienten mit einem primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf nicht signifikant von der Gruppe der OB negativen MS Patienten, betrachtet man Geschlecht, Alter zur Zeit der Untersuchung, Manifestationsalter und Krankheitsdauer. Im Behinderungsgrad und Progressionsindex fanden sich Unterschiede, die aber nicht signifikant waren.

4. 5. 3. Therapien der OB negativen und OB positiven MS Patienten im Vergleich

Von den 70 OB negativen MS Patienten erhielten 51, von den 70 OB positiven MS Patienten hingegen 62 eine immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,079$).

Mehr OB positive MS Patienten erhielten im Laufe ihrer Erkrankung eine Therapie mit Mitoxantron (im Rahmen einer eskalierenden Immuntherapie). Außerdem erhielten mehr OB positive MS Patienten im Laufe der Krankheit schon einmal eine immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie.

Tabelle 16: Übersicht der pharmakotherapeutischen Therapien der 70 OB negativen und positiven MS Patienten

Medikamente	OB negative MS Patienten	OB positive MS Patienten	Signifikanz
Keine Therapie	19	8	0,079
Interferon beta	19	21	
Glatirameracetat (Copaxone)	12	17	
IvIg	9	8	
Mitoxantron (Ralenova)	4	6	
Cyclophosphamid	0	2	
Cyclosporin A	2	1	
intrathekales Cortison	1	1	
Azathioprin	4	2	
Phlogenzym	0	2	
keine Angaben vorhanden	0	2	
Patienten die vormal eine Therapie mit Mitoxantron hatten	3	5	
Patienten die vormal eine Therapie hatten, z.Zeitpunkt der Untersuchung ohne Medikation	2	5	

4. 6. Primär OB negative Patienten die oligoklonale Banden entwickelten

Insgesamt konnten bei 13 Patienten nach einer durchschnittlichen Zeit von 4 Jahren zwischen der Punktion, die keinen Nachweis oligoklonaler Banden erbrachte und einer weiteren Punktion, bei der OBs im Liquor nachweisbar waren, oligoklonale Banden nachgewiesen werden. Unter den 13 Patienten, die OBs entwickelten, waren mehr Patientinnen. Die Patienten waren mit 17,3 Jahren sowohl länger krank als die MS Patienten der Gesamtpopulation (14,8 Jahre), als auch länger krank als die Gruppe der OB negativen MS Patienten (8,5 Jahre). Ihr Alter zu Krankheitsbeginn (33,0 Jahre) unterschied sich nicht von der Gruppe der OB negativen MS Patienten (32,2 Jahre). Der Behinderungsgrad war höher als in der Gruppe der OB negativen MS Patienten. Diese Patienten waren im Mittel mit 17,3 Jahren aber länger krank als die Gruppe der OB negativen MS Patienten (8,5 Jahre). Der Progressionsindex beider Patientengruppen zeigt, dass beide Gruppen eine ähnliche Zunahme der Behinderung über die Zeit aufweisen.

Tabelle 17: Demographische Daten der MS Patienten die OBs entwickelten

	n= 13
Geschlecht weibl./männl.	8/5
Ratio	1,6/ 1
Mittlere Zeit zwischen den Lumbalpunktionen	3,9
Mittlere Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der ersten LP	9,2
Mittleres Alter zu Krankheitsbeginn	33,0
Mittlere Krankheitsdauer	17,3
EDSS zum Untersuchungszeitpunkt	4,0
Progressionsindex	0,32

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

Aus der Gruppe OB positiver MS Patienten der Datenbank MUSIS wurde der Liquor von 205 Patienten im Liquorlabor der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover untersucht. Als qualitativer Parameter für den Nachweis intrathekaler Entzündungsaktivität wurden die oligoklonalen Banden und parallel dazu der IgG Index als quantitativer Parameter intrathekaler Entzündungsaktivität bestimmt. Zusätzlich wurde die intrathekale IgG-Synthese nach Reiber- Felgenhauer (in mg/l), die prozentuale IgG-Synthese nach Reiber der Albumin- und IgG-Quotient, die Zahl der Erythrozyten und der mononuklären Zellen (Liquorzellzahl) im

Liquor bestimmt. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der gemessenen und berechneten Liquorparameter.

Tabelle 18: Übersicht der gemessenen Liquorparameter

	Alle Patienten	Frauen	Männer	Signifikanz
n	205	144	60	
ratio		2,4: 1		
Alter zum Untersuchungszeitpunkt				
Mittelwert	47	47	46	NS
Standardabweichung	11	11	12	
Alter bei LP				
Mittelwert	41	41	41	NS
Standardabweichung	11	11	12	
OB Zahl				
Mittelwert	15,2	15,7	13,9	NS
Standardabweichung	7,8	7,9	7,3	
EDSS				
Mittelwert	3,7	3,6	3,8	NS
Standardabweichung	2,3	2,3	2,5	
IgG-Index				
Mittelwert	0,94	0,99	0,84	NS
Standardabweichung	0,50	0,54	0,38	
IgG-Index >0,7 (%)	52,2%	54,2%	50,8%	NS
Liquorzellzahl/ μl^1				
Mittelwert	5,1	5,0	5,3	NS
Standardabweichung	7,6	8,1	6,5	
Intrathekale IgG-Synthese (mg/l) nach Reiber-Felgenhauer				
Mittelwert	11,5	14,4	4,8	NS
Standardabweichung	33,7	37,2	22,6	
Intrathekale IgG-Synthese nach Reiber %				
Mittelwert	8,3	11,2	1,4	NS
Standardabweichung	38,2	39,4	34,6	
IgG- Quotient				
Mittelwert	5,0	5,0	4,9	NS
Standardabweichung	3,4	3,7	2,7	
Albumin- Quotient				
Mittelwert	5,5	5,2	6,1	0,012
Standardabweichung	2,3	2,2	2,5	

¹ 174 Patienten

Unter den untersuchten 205 Patienten waren 144 Patientinnen (70,2%). Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug im Mittel 47 Jahre, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten gab. Die Lumbalpunktion wurde im Mittel vor 6 Jahren durchgeführt, wobei es auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten gab. Betrachtet man die Zahl der oligoklonalen Banden, den IgG-Index, EDSS, Liquorzellzahl, intrathekale IgG-Synthese nach Reiber/Felgenhauer sowie die prozentuale intrathekale IgG-Synthese in Prozent nach Reiber, unterschieden sich männliche und weibliche MS Patienten nicht signifikant voneinander. Der IgG-Index war in 52,2% aller Patienten erhöht ($>0,7$). Die Liquorzellzahl wurde bei 174 Patienten bestimmt und war in 31,6% aller Patienten erhöht ($>4/\mu\text{l}$). Patienten hatten einen im Mittel signifikant höheren Albumin-Quotienten als Patientinnen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Verlaufsformen (schubförmig remittierend, sekundär (chronisch) progredient, primär chronisch progredient) gefunden, betrachtet man die Zahl der OBs und den IgG-Index. Einzig die Liquorzellzahl der Patienten mit einem schubförmig remittierendem Verlauf war signifikant höher als die Liquorzellzahl der Patienten mit einem primär chronisch progredientem Verlauf ($p= 0,032$) als auch höher als bei Patienten mit sekundär chronisch progredientem Verlauf ($p= 0,034$).

Es fand sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Zahl der oligoklonalen Banden und dem IgG-Index.

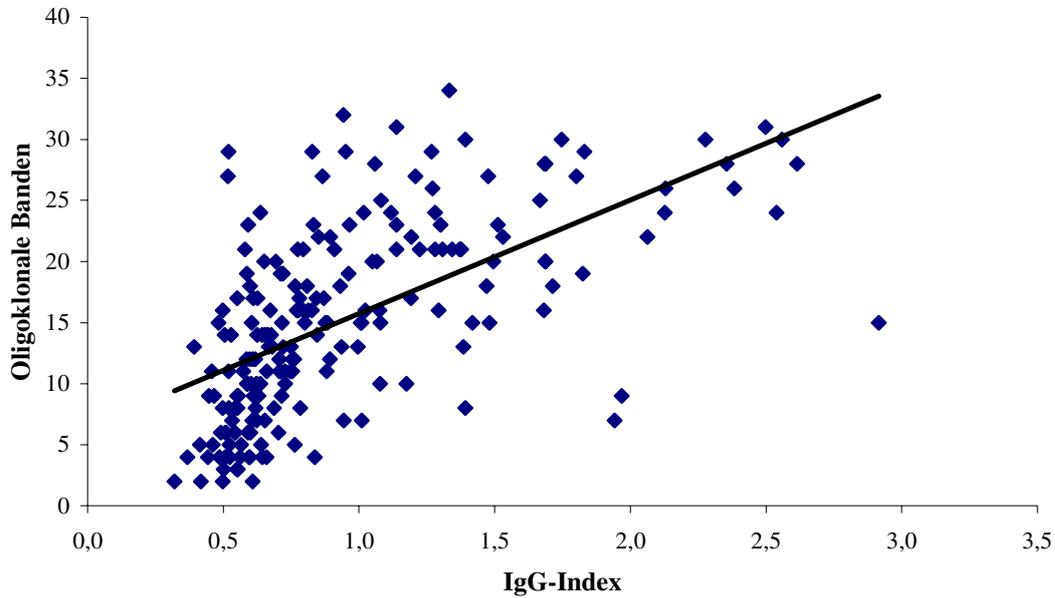


Abbildung 4: Beziehung zwischen Zahl der oligoklonalen Banden und IgG-Index ($r= 0,671$; $p< 0,0001$).

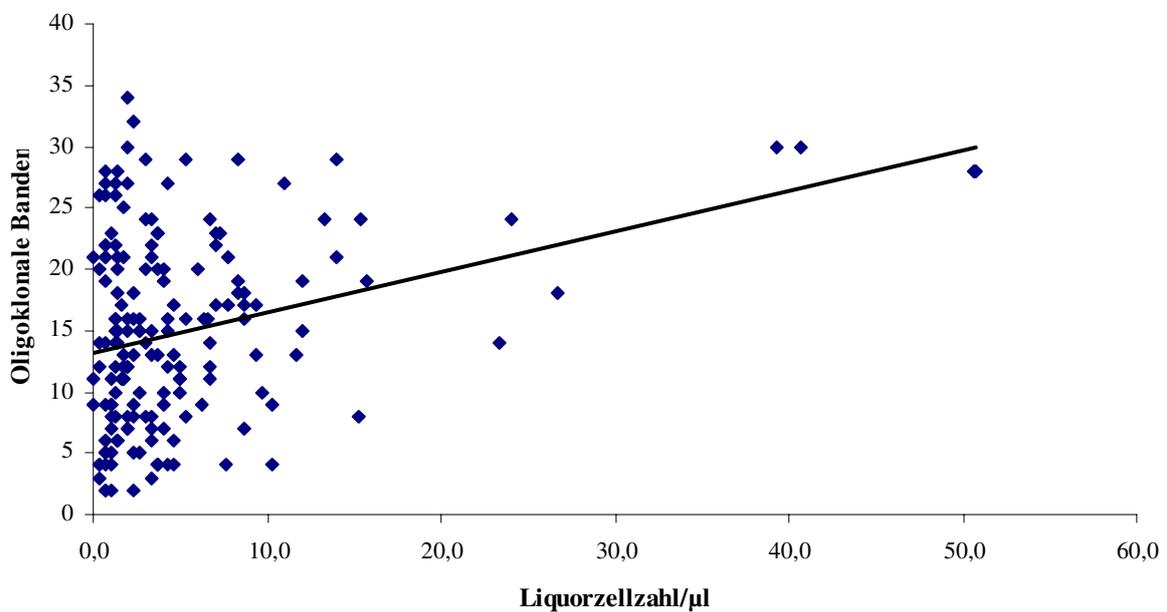


Abbildung 5: Beziehung zwischen Zahl der oligoklonalen Banden und Liquorzellzahl (mononukleäre Zellen/ μ l) ($r= 0,228$; $p= 0,002$).

Die Liquorzellzahl korrelierte signifikant mit der Zahl der oligoklonalen Banden.

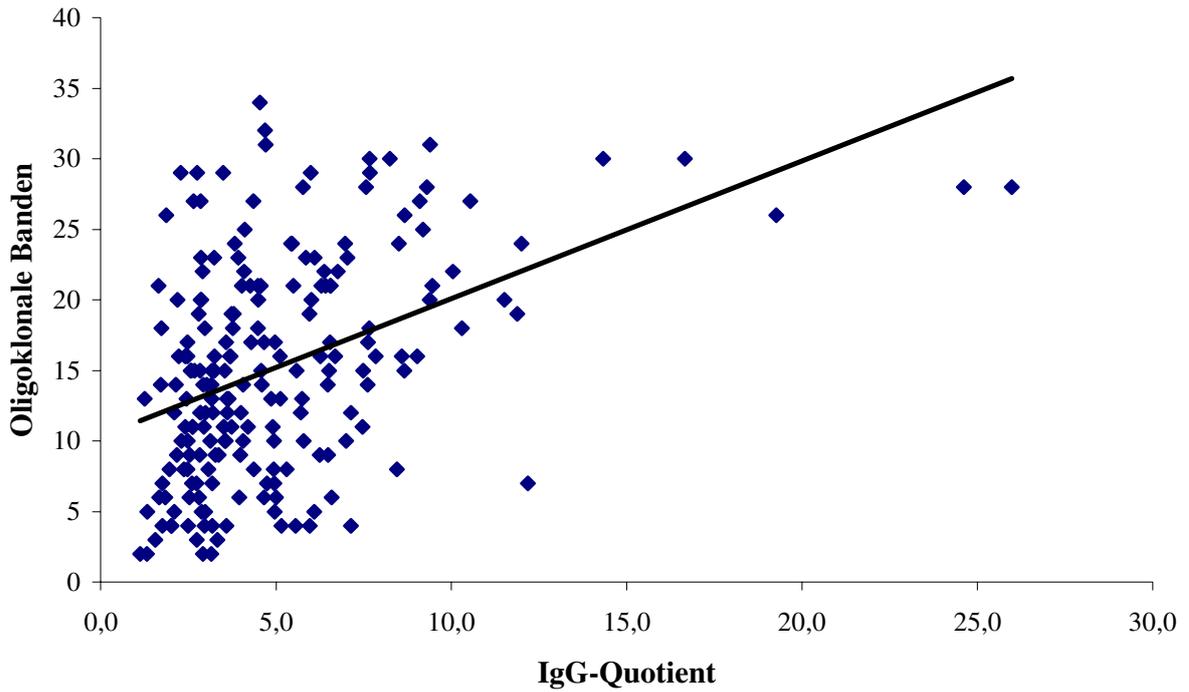


Abbildung 6: Beziehung zwischen Zahl der oligoklonalen Banden und dem IgG-Quotient ($r= 0,419$; $p< 0,0001$).

Es fand sich ebenfalls eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Zahl der oligoklonalen Banden und dem IgG-Quotienten.

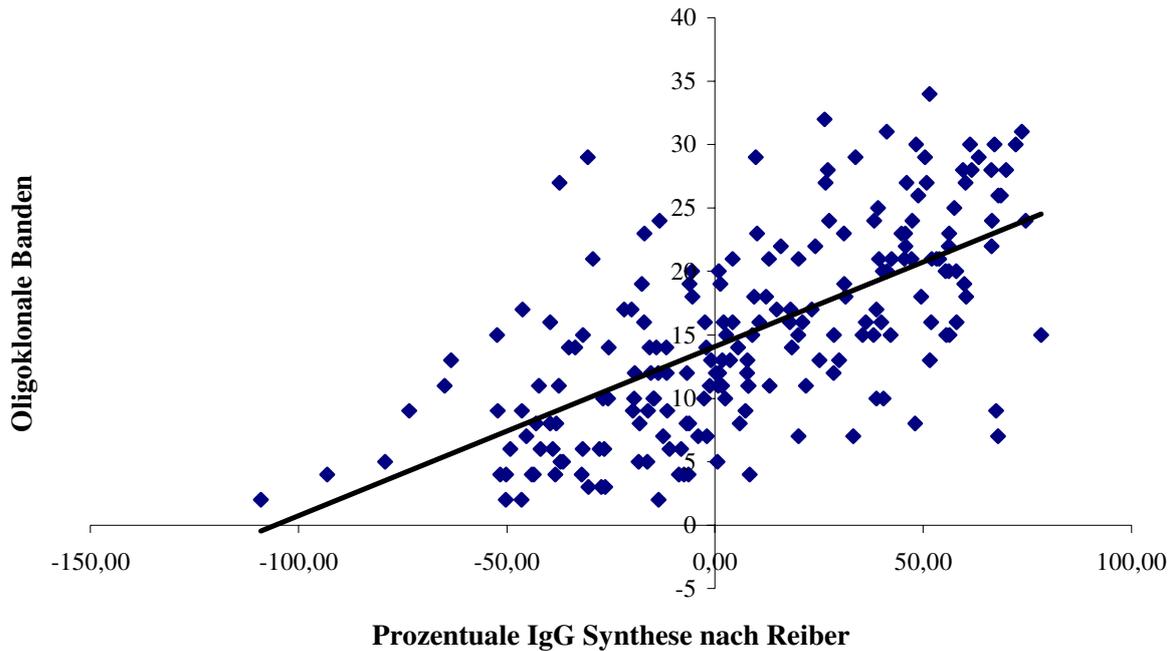


Abbildung 7: Beziehung zwischen Zahl der oligoklonalen Banden und der prozentualen intrathekalen IgG- Synthese nach Reiber ($r= 0,663$; $p< 0,0001$).

Die intrathekalen IgG- Synthese, berechnet nach Reiber, ergab eine hoch signifikante Korrelation mit der Zahl der oligoklonalen Banden.

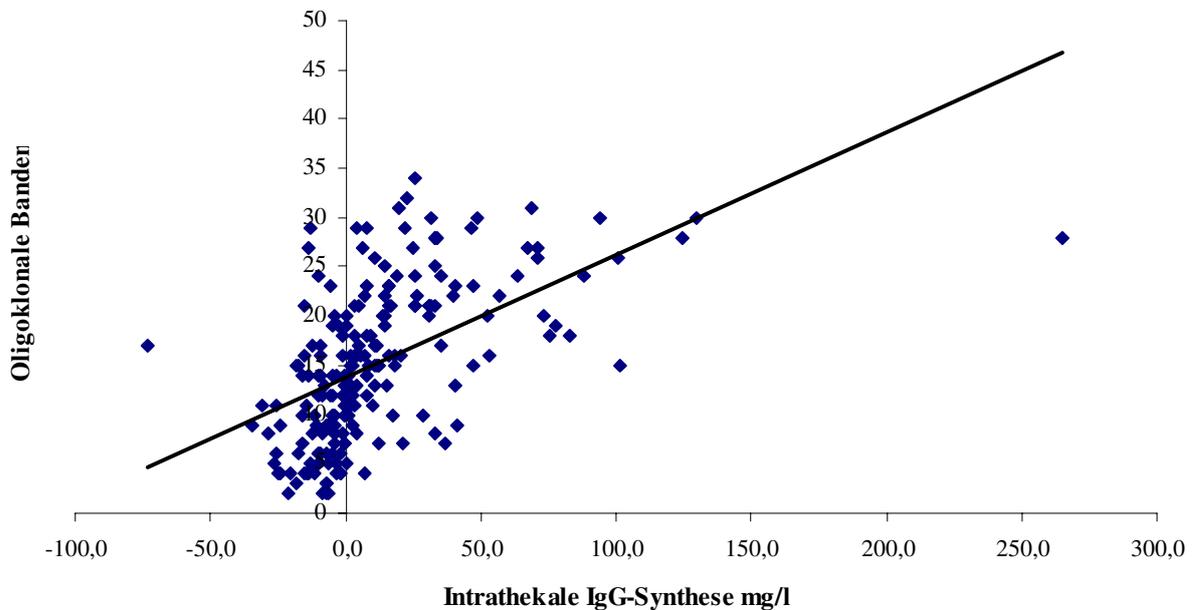


Abbildung 8: Beziehung zwischen Zahl der oligoklonalen Banden und der intrathekalen IgG- Synthese (in mg/l) nach Reiber und Felgenhauer ($r= 0,637$; $p< 0,0001$).

Die intrathekalen IgG- Synthese, berechnet nach Reiber und Felgenhauer (in mg/l), korrelierte hoch signifikant mit der Zahl der oligoklonalen Banden.

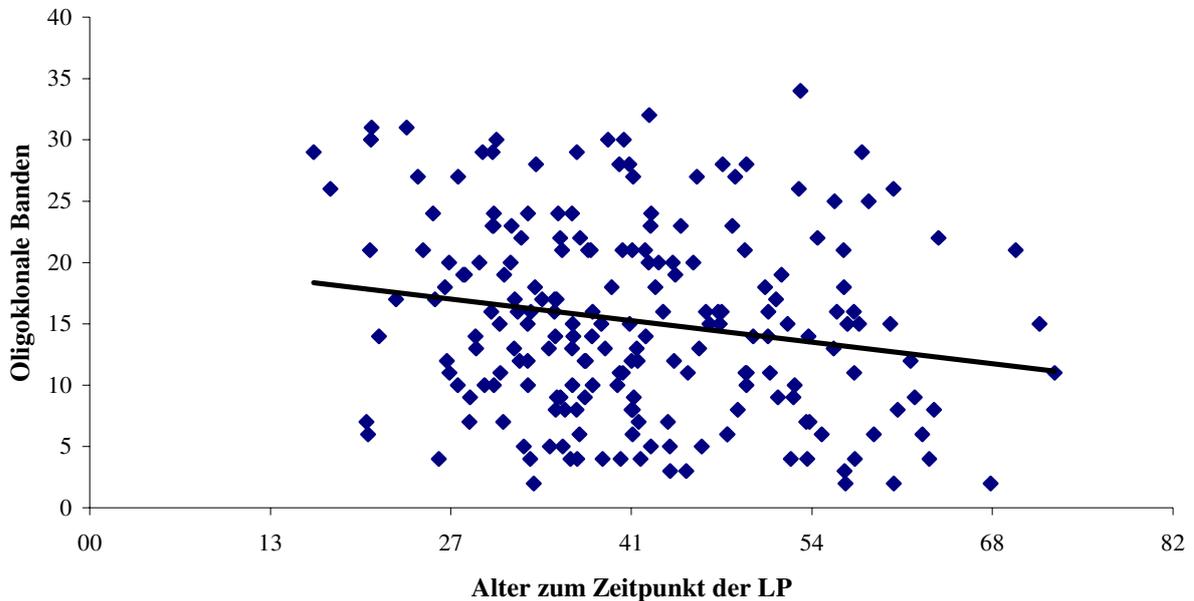


Abbildung 9: Beziehung zwischen Zahl der oligoklonalen Banden und dem Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion ($r = -0,182$; $p = 0,009$).

Die Zahl der oligoklonalen Banden korrelierte signifikant negativ mit dem Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion. Je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion waren, desto mehr oligoklonale Banden ließen sich im Liquor nachweisen.

Der EDSS zum Zeitpunkt der Untersuchung korrelierte nicht signifikant mit der Zahl der oligoklonalen Banden ($r = -0,051$; $p > 0,05$).

4. 8. Zusammenhang zwischen IgG-Index und anderen Liquorparametern

Vergleicht man den IgG-Index zwischen den einzelnen Verlaufsformen, findet sich der geringste IgG-Index bei Patienten mit einem schubförmig remittierenden Verlauf (0,92). Patienten mit einem sekundär chronisch progredientem Verlauf haben mit 0,97 einen höheren IgG-Index, wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen aber nicht signifikant ist ($p > 0,05$). Patienten mit einem primär chronisch progredientem Verlauf haben mit 1,0 den höchsten IgG-

Index, wobei dieser Wert sich nicht signifikant von Patienten mit einem schubförmig remittierenden Verlauf ($p > 0,05$), sowie nicht signifikant von Patienten mit einem sekundär chronisch progredienten Verlauf ($p > 0,05$) unterscheidet.

Die folgende Abbildung zeigt die Beziehung zwischen Liquorzellzahl und IgG-Index.

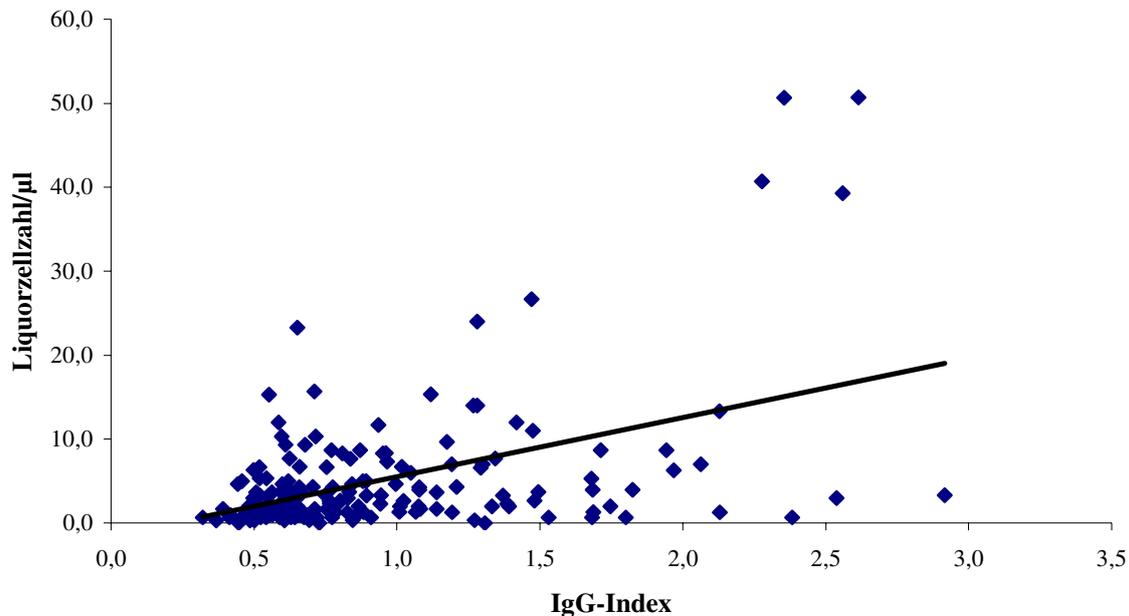


Abbildung 10: Beziehung zwischen IgG-Index und Liquorzellzahl (mononukleäre Zellen/ μ l) ($r = 0,333$; $p < 0,0001$).

Der IgG-Index korreliert positiv mit der Liquorzellzahl, d.h., mit steigender Liquorzellzahl steigt der IgG-Index signifikant an.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen IgG-Index und intrathekaler IgG-Synthese nach Reiber-Felgenhauer ($r = 0,953$; $p < 0,0001$). Weiterhin fand sich eine positive Korrelation zwischen IgG-Index und intrathekaler IgG-Synthese nach Reiber in Prozent ($r = 0,984$; $p < 0,0001$).

4. 9. Beziehung zwischen dem Albuminquotienten und den anderen Liquorbefunden

Der Albuminquotient wurde als Parameter, der die Dichte der Blut-Liquor-Schranke angibt, bestimmt. Es fand sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied für den Albuminquotienten

($p= 0,012$). Zudem fand sich ein signifikante Korrelation mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion ($r= 0,188$; $p= 0,007$).

Der Albuminquotient korrelierte signifikant positiv mit dem EDSS zum Zeitpunkt der Untersuchung ($r= 0,228$; $p= 0,001$), dem IgG-Quotienten ($r= 0,595$; $p< 0,0001$), sowie negativ mit dem IgG-Index ($r= -0,197$; $p= 0,005$), der intrathekalen IgG-Synthese nach Reiber-Felgenhauer ($r= -0,317$; $p< 0,0001$), sowie der intrathekalen IgG-Synthese nach Reiber (in Prozent) ($r= -0,342$; $p< 0,0001$).

4. 10. 1. Beziehung zwischen der Liquorzellzahl und dem EDSS

Die folgende Abbildung zeigt die Beziehung zwischen Liquorzellzahl und EDSS zum Zeitpunkt der Untersuchung.

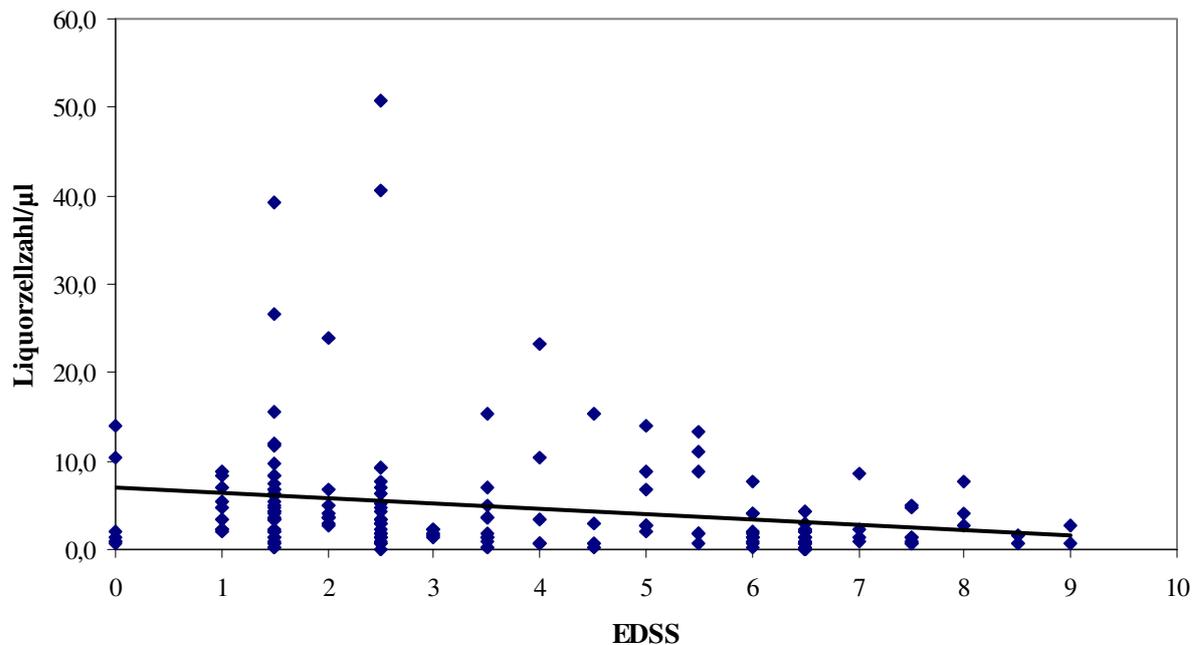


Abbildung 11: Beziehung zwischen Liquorzellzahl (mononukläre Zellen/ μ l) und EDSS zum Zeitpunkt der Untersuchung ($r= -0,299$; $p< 0,0001$).

Die Liquorzellzahl korreliert negativ mit dem EDSS zum Zeitpunkt der Untersuchung, d.h., mit steigendem EDSS sinkt signifikant die Liquorzellzahl.

4. 10. 2. Beziehung zwischen der Liquorzellzahl und Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion

Die folgende Abbildung zeigt die Beziehung zwischen Liquorzellzahl (176 OB positive Patienten) und Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion.

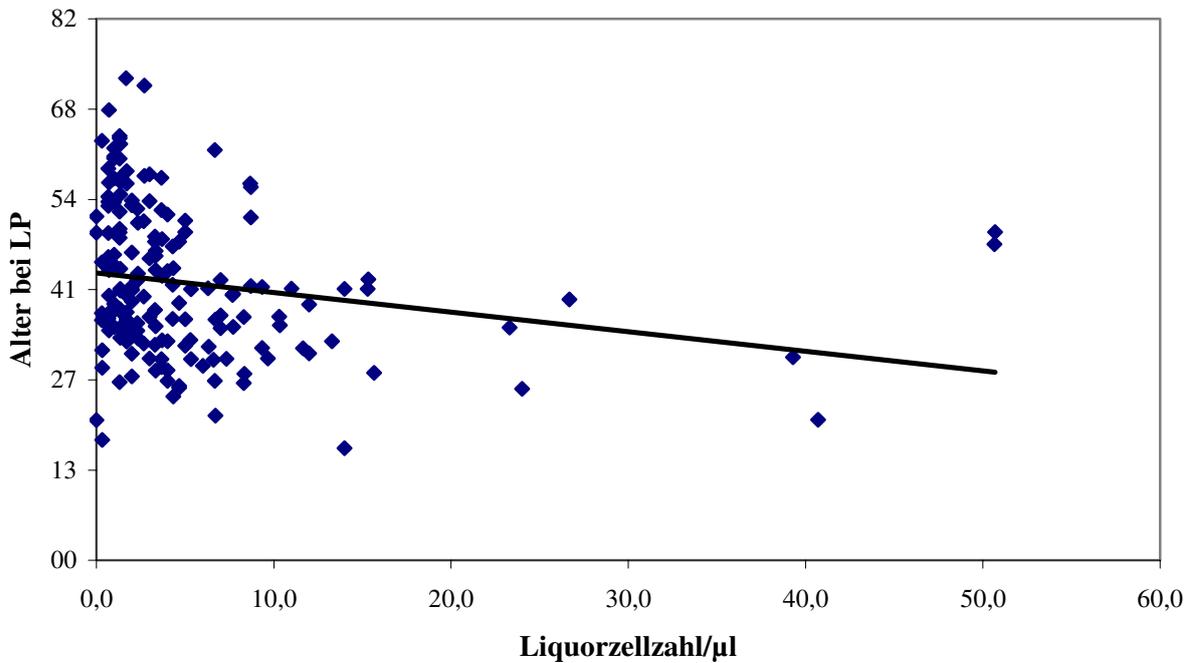


Abbildung 12: Beziehung zwischen Liquorzellzahl (mononukleäre Zellen/μl) und Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion.

Das Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion korreliert negativ mit der Liquorzellzahl ($r = -0,308$; $p < 0,0001$), d.h., Patienten, die zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion jünger waren, wiesen eine höhere Liquorzellzahl auf.