

## 5. Diskussion

### 5. 1. Bedeutung oligoklonaler Banden bei Multipler Sklerose

Die Häufigkeit des Nachweises von oligoklonalen Banden bei klinisch sicherer MS und Patienten im Erwachsenenalter, unter Berücksichtigung der modernen Methoden der IEF, liegt bei 95-100% [Anderson et al., 1994; Reiber et al., 1998; Bergamaschi et al., 2004; Villar et al., 2005]. Bei Kindern und Jugendlichen findet sich eine nur geringere Sensitivität der OBs (41-87%) [Boutin et al., 1988; Hanefeld et al., 1991; Sindern et al., 1992; Selcen et al., 1996; Mikaeloff et al., 2004].

Das MRT wird neben der klinisch neurologischen Untersuchung als sensitivste und spezifischste Methode betrachtet, um die Diagnose MS zu stützen [McDonald et al., 2001]. Die Liquoranalyse erlaubt es aber als einziger paraklinischer Parameter, eine Aussage über den Entzündungsprozess bzw. die vorliegende immunologische Störung zu machen [Anderson et al., 1994; McDonald et al., 2001], weshalb auch die Deutsche Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) die Bestimmung der OBs empfiehlt [MSTKG, 2004]. Eine intrathekale Produktion von oligoklonalen Banden kann aber auch bei anderen entzündlichen, infektiösen, und demyelinisierenden ZNS Erkrankungen beobachtet werden und sehr selten auch bei anderen destruierenden ZNS Prozessen [McLean et al., 1990; Zeman et al., 1993; Wurster, 2003].

Fangerau et al. [2004] konnten zeigen, dass eine MS mit den neuen McDonald Kriterien [McDonald et al., 2001] öfter diagnostiziert werden konnte als eine klinisch sichere MS nach Poser et al. [1983]. Wenn man die diagnostischen Kategorien klinisch sichere und laborunterstützte sichere MS [Poser et al., 1983] zusammenfasste, die eine Untersuchung der OBs einschließen, konnten bei mehr Patienten nach den Poser Kriterien die Diagnose MS gestellt werden [Fangerau et al., 2004].

Diverse Destruktionsmarker im Liquor können über Ausmaß bzw. Art der Schädigung Auskunft geben [Wurster, 2003]. Neue Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Ätiopathogenese der MS [Lucchinetti et al., 2000; Kornek und Lassmann, 2003] legen nahe, spezielle Entzündungsmarker im Liquor des ZNS zu suchen, da diese eine Aussage über das Ausmaß der ZNS-Destruktion und eventuell zur Ätiopathogenese der MS liefern könnten [Lassmann et al., 2001; Martinez-Yelamos et al., 2001, 2004; Satoh et al., 2003].

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].

## **5. 2. Anamnestische und klinische Daten der OB negativen und OB positiven MS Patienten**

Von den 1827 bezüglich ihres Liquors untersuchten Multiple Sklerose Patienten wurden 151 Patienten ermittelt, bei denen keine oligoklonalen Banden im Liquor nachweisbar waren. Nicht alle dieser 151 Patienten waren sicher MS krank. Bei 4% (6 Patienten) der initial 151 OB negativen MS Patienten stellte sich bei genauerer Untersuchung heraus, dass für sie eine andere Diagnose als MS vorlag. Die Differentialdiagnosen ergaben im Einzelnen: cerebrale Vaskulitis, Adrenoleukodystrophie (ALD), Polyneuritis und Myelitis (autoimmunvermittelt, vermutlich postinfektiös), Hydrocephalus internus bei Aqueductstenose, Morbus Wilson und autoimmunvermittelte Polyneuropathie. Zeman et al. [1996] fanden bei Ihrer Untersuchung eines Kollektivs OB negativer Patienten ähnliche Ergebnisse. Von ursprünglich 34 der 290 Patienten (11,7%) ohne nachweisbare oligoklonale Banden, erwiesen sich nach genauerer Analyse nur 9/290 (3,1%) als sicher OB negativ. Bei 14 Patienten konnten doch OBs nachgewiesen werden, 8 Patienten hatten eine andere Diagnose, und bei drei von sechs Patienten konnten bei einer zweiten Lumbalpunktion OBs nachgewiesen werden [Zeman et al., 1996].

41 Prozent (62 Patienten) der ursprünglich 151 gefunden OB negativen MS Patienten in der eigenen Arbeit hatten nur eine mögliche MS [McDonald et al., 2001]. Bei diesen Patienten lag teilweise nur ein klinisch isoliertes Syndrom vor. Bei klinisch isolierten Syndromen können oligoklonale Banden seltener nachgewiesen werden [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]. Wenn diese gefunden werden, haben die Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit, 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]. Die 62 Patienten haben somit eine geringere Wahrscheinlichkeit eine klinisch sichere MS zu entwickeln, als Patienten mit nachweisbaren oligoklonalen Banden und einem klinisch isolierten Syndrom.

Außerdem konnten bei 9% der initial 151 Patienten (13 Patienten) in der eigenen Arbeit nach durchschnittlich 4 Jahren zwischen erster und zweiter Liquoruntersuchung oligoklonale Banden nachgewiesen werden. Oligoklonale Banden können zum Beginn der Multiplen Sklerose bei Patienten mit sicherer MS [McDonald et al., 2001] fehlen, und sich erst mit der Zeit entwickeln [Zeman et al., 1996; Bergamaschi et al., 2004]. Zeman et al. [1996] fanden in einer Gruppe OB

negativer MS Patienten, dass 3 von 11 Patienten (27%) nach 4 Jahren OB positiv geworden waren. Unterschiedliche Liquoranalyseverfahren könnten Ursache für ein Fehlen oligoklonalen Banden sein [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Wurster, 2003].

Bei Kindern und Jugendlichen sind seltener OBs nachweisbar [Boutin et al., 1988; Hanefeld et al., 1991; Sindern et al., 1992; Selcen et al., 1996; Mikaeloff et al., 2004]. Im Erwachsenenalter sind aber 95- 100% der Patienten mit sicherer MS OB positiv [Anderson et al., 1994; Reiber et al., 1998; Bergamaschi et al., 2004]. Das lässt den Schluss zu, dass diese jungen MS Patienten mit der Zeit OBs entwickeln [Sindern et al., 1992].

Die immunzytochemische Bestimmung der B-Zellen im Liquor kann bei einem Teil der Patienten mit sicherer und möglicher MS, bei denen noch keine OBs nachgewiesen werden können, die entzündliche ZNS- Erkrankung beweisen [Stark et al., 1991]. Qin et al. [2003] fanden bei 10 von 13 Patienten mit klinisch isolierten Syndromen, die im späteren Verlauf eine sichere MS entwickelten, klonal expandierte B-Zellen, die der Entwicklung von OBs und Läsionen im MRT vorausgingen. Von diesen 10 Patienten waren nur bei 6 der Patienten OBs nachweisbar [Qin et al., 2003].

In der vorliegenden Arbeit wurden von 1827 untersuchten MS Patienten 70 Patienten mit sicherer Multipler Sklerose genauer untersucht, die keine OBs aufwiesen. Das entspricht einem positiven Nachweis von OBs in 96,2%, der auch von anderen Autoren gefunden wird [Anderson et al., 1994; Reiber et al., 1998; Bergamaschi et al., 2004; Villar et al., 2005]. Die Liquoruntersuchungen der 70 OB negativen MS Patienten in der vorliegenden Arbeit wurden in 24 verschiedenen Liquorlaboren durchgeführt. Ab 2 OBs wurden Patienten deren Liquor im Liquorlabor der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover untersucht wurde als grenzwertig positiv eingestuft [Typ 2a, Wurster, 2003], und nicht mit in die Untersuchungsgruppe OB negativer MS Patienten aufgenommen. Es wäre denkbar, dass noch mehr Patienten als OB positiv klassifiziert werden, wenn man schon 2 OBs als positiv ansieht. Es wurden 5 Patienten mit zusätzlichen identischen Banden in Liquor und Serum gefunden. Bei der MS können zusätzliche identische Banden altersbedingt, sowie durch eine subakute oder akute Infektion (z.B. der Harnwege) bedingt sein [Wurster, 2003]. Deshalb wurden auch diese Patienten in die Untersuchung miteinbezogen. Weiterhin wurden 4 Patienten mit einer isolierten Bande im Liquor gefunden und in die Untersuchung einbezogen. Davies et al. [2003] konnten zeigen, dass Patienten mit einer monoklonalen Bande eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, an MS zu erkranken. Allerdings zeigten in der Studie von Davies et al. von anfangs 31 Patienten in

einer Nachuntersuchung 7 Patienten mit einer initialen monoklonalen Bande diese nicht mehr [Davies et al., 2003].

Die Zusammensetzung der OB negativen Patientengruppe mit sicherer MS in der vorliegenden Arbeit entspricht hinsichtlich Manifestationsalter und Geschlechterverhältnis in etwa der Gesamtpopulation untersuchter MS Patienten. In der untersuchten Patientengruppe OB negativer MS Patienten überwogen die Frauen. Auch frühere Arbeiten finden mehr Frauen unter den MS Patienten [Kesselring, 1997; Keegan und Noseworthy, 2002].

Bezogen auf 12 OB negative MS Patienten fanden Zeman et al. [1996], ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Frauen und Männern. Hingegen fanden Mesaros et al. [2003], Pirtillä und Nurmikko [1995] unter den OB negativen Patienten mehr Männer. Pirtillä und Nurmikko [1995] verwendeten einen anderen Grenzwert und so wurden Patienten mit mindestens 5 OBs als OB positiv angesehen [Pirtillä und Nurmikko, 1995]. Dadurch sind die Ergebnisse nicht direkt miteinander vergleichbar. Zudem fanden Pirtillä und Nurmikko [1995] mit 24 % einen sehr hohen Anteil OB negativer.

Im Manifestationsalter unterschieden sich die OB negativen MS Patienten dieser Arbeit, welche im Mittel mit 32,2 Jahren erkrankten, nicht von den Ergebnissen anderen Studien [Weinshenker et al., 1989; Kesselring et al., 1997]. Kesselring et al. [1997] fanden ein durchschnittliches Alter von 32,4 Jahren zu Krankheitsbeginn. In der untersuchten Population der 70 OB negativen MS Patienten lag der Beginn der Krankheit bei Frauen mit 31,0 Jahren (knapp nicht statistisch signifikant;  $p=0,09$ ) früher als bei Männern mit 34,3 Jahren. Ein früherer Krankheitsbeginn von Frauen gegenüber Männern, wurde auch in anderen Studien beschrieben [Kesselring, 1997].

Einen primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf zeigten insgesamt 7,1% der OB negativen MS Patienten in der vorliegenden Arbeit. Andere Studien beschrieben einen höheren Anteil von Patienten mit primär chronisch progredientem Krankheitsverlauf [Thompson et al., 1997; Noseworthy et al., 2000]. Thompson et al. [1997] fanden etwa 15%, Noseworthy et al. [2000] etwa 20% der MS Patienten mit einem primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf. Pirtillä und Nurmikko [1995] fanden unter den OB negativen MS Patienten einen höheren Anteil mit primär chronisch progredientem Verlauf. Es sei aber nochmals auf den sehr hohen Anteil OB negativer MS Patienten bei Pirtillä und Nurmikko [1995] hingewiesen.

Insgesamt 11 der 70 OB negativen MS Patienten in der vorliegenden Arbeit entwickelten einen sekundär progredienten, bzw. sekundär chronisch progredienten Krankheitsverlauf, was weit

weniger ist als in einer großen, von Weinshenker et al. [1989] untersuchten Population (1099 Patienten). Weinshenker et al. fanden, dass 58 % der 11 bis 15 Jahre Erkrankten einen sekundär chronisch progredienten Krankheitsverlauf entwickelten. Dagegen entwickelten nur 36,4 % der 11 bis 15 Jahre erkrankten untersuchten OB negativen MS Patienten einen sekundär progredienten bzw. sekundär chronisch progredienten Krankheitsverlauf. Bei den  $\geq 16$  Jahre Erkrankten lag dieser Anteil mit 66 % sogar noch höher [Weinshenker et al., 1989]. Von den  $\geq 16$  Jahre erkrankten 70 OB negativen Patienten dieser Arbeit entwickelten 45,5 % einen sekundär progredienten bzw. sekundär chronisch progredienten Krankheitsverlauf. Einschränkend sei gesagt, dass die Patienten in der vorliegenden Arbeit größtenteils eine immunmodulatorische Therapie erhielten, und der geringere Anteil von Patienten mit einem sekundär progredienten, bzw. sekundär chronisch progredienten Krankheitsverlauf im Vergleich zu Weinshenkers Ergebnissen daraus resultieren könnte.

Bei 1442 der 1827 untersuchten MS Patienten in der vorliegenden Arbeit konnte die Krankheitsdauer sicher ermittelt werden. Es fand sich ein Anteil von 36,5% mit einem benignen Krankheitsverlauf ( $EDSS \leq 3$  nach  $\geq 10$  Jahren Krankheitsdauer [Hawkins und McDonnell, 1999]), der über dem anderer Studien lag [Hawkins und McDonnell, 1999; Ramsaransing et al., 2001]. Hawkins und McDonnell, [1999] fanden 19,9%- Ramsaransing et al. [2001] in einer Metaanalyse die 2204 MS Patienten retrospektiv untersuchte 26,7% Patienten mit einem benignen Verlauf ( $EDSS \leq 3$  nach  $\geq 10$  Jahren Krankheitsdauer). Hingegen zeigten 34,8% der  $\geq 10$  Jahre erkrankten OB negativen Patienten (8/23) mit sicherer MS in der vorliegenden Arbeit einen solchen Verlauf. Verglichen mit 36,5% MS Patienten mit benignem Krankheitsverlauf in der Gesamtgruppe, wiesen knapp weniger OB negative MS Patienten einen benignen Verlauf auf.

Verwendet man die neue Definition benigner MS von Pittock et al. ( $EDSS \leq 2$  nach  $\geq 10$  Jahren Krankheitsdauer) [2004], wiesen mehr OB negative MS Patienten (30,4 %) im Vergleich zur Gesamtpopulation untersuchter MS Patienten (19,7 %) einen benignen Verlauf auf. 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  $EDSS \leq 2$  aufwiesen, eine über 90 prozentige Wahrscheinlichkeit haben klinisch stabil zu bleiben und keine weiteren Krankheitsschübe zu entwickeln. Die Ergebnisse von Pittock et al. grenzen den Bereich der benignen MS Patienten weiter ein. Vergleicht man den prozentualen Anteil von MS Patienten mit benignem Verlauf in der Gruppe der 70 OB negativen der eigenen Untersuchung nach der Definition von Hawkins und McDonnell [1999] und Pittock et al. [2004], können

34,8% der untersuchten OB negativen nach Hawkins und McDonnell (EDSS  $\leq 3$  nach  $\geq 10$  Jahren Krankheitsdauer) [1999] und 30,4 % nach Pittock et al. (EDSS  $\leq 2$  nach  $\geq 10$  Jahren Krankheitsdauer) [2004] als benigne bezeichnet werden.

OB negative MS Patienten der eigenen Untersuchung mit einem benignen Krankheitsverlauf sind vom Alter zu Krankheitsbeginn im Mittel jünger, als die Gesamtgruppe OB negativer MS Patienten (23,4 vs. 32,2 Jahre). Auch fanden sich in der Gruppe mehr Frauen (Ratio 3:1 vs. 1,9:1). Auch Hawkins und McDonnell [1999] fanden mehr Patientinnen als Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf und ein im Mittel geringeres Manifestationsalter.

### **5. 3. Vergleich klinisch-anamnestischer Daten zwischen OB negativen und positiven MS Patienten**

Zurückliegende Studien stellten die Hypothese auf, dass der Nachweis oligoklonaler Banden ein prognostischer Marker bei Multipler Sklerose sei [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Zeman et al., 1996; Amato et al., 2000; Avasarala et al., 2001; Mesaros et al., 2003]. Um diese Hypothese überprüfen zu können, wurden 70 OB negative Patienten mit sicherer MS mit einer Gruppe MS Patienten verglichen, die sich nur bezüglich ihres Vorhandenseins von oligoklonalen Banden im Liquor unterschieden. Es konnte zu jedem OB negativen MS Patienten ein passender Vergleichspatient mit oligoklonalen Banden im Liquor gefunden werden, der sich hinsichtlich des Geschlechts, des Alter zu Krankheitsbeginn und der Krankheitsdauer nicht signifikant von dem OB negativen MS Patienten unterschied. Mesaros et al. [2003] wie auch Zeman et al. [1996] wählten in ihren Arbeiten ein ähnliches Studiendesign.

Es wurden OB negative MS Patienten mit einem primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf mit primär chronisch progredienten OB positiven MS Patienten paarweise verglichen. OB negative MS Patienten mit einem schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf wurden mit OB positiven MS Patienten mit einem schubförmig remittierenden oder sekundär chronisch progredienten Krankheitsverlauf paarweise verglichen. Der paarweise Vergleich von OB negativen MS Patienten mit schubförmig remittierendem Krankheitsverlauf mit OB positiven MS Patienten mit sekundär chronisch progredientem Krankheitsverlauf erfolgte unter der theoretischen Vorstellung, dass die erhöhte intrathekale Entzündungsaktivität, nachgewiesen in Form von oligoklonalen Banden, eher zu einer Konversion der Patienten mit schubförmig remittierendem zu sekundär chronisch progredientem Krankheitsverlauf führt. Dieser Untersuchungsansatz wurde gewählt, um die Beziehung die zwischen dem Nachweis

oligoklonaler Banden und dem Behinderungsgrad besteht und somit direkt das zu untersuchende Merkmal darstellt, nicht zu verschleiern. Zeman et al. wählten in ihrer Arbeit ebenfalls ein solches Vorgehen [Zeman et al., 1996].

Der höhere Anteil von Patienten mit sekundär chronisch progredientem Verlauf in der Gruppe der OB positiven erklärt sich vielleicht durch die von Amato et al. [2001] gefundenen Ergebnisse, wonach das Vorhandensein von oligoklonalen Banden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, einen höheren Behinderungsgrad zu erreichen, bzw. wonach OB positive MS Patienten eher in einen sekundär chronisch progredienten Verlauf übergehen. Es wurde ein hoch signifikanter Unterschied im Behinderungsgrad zwischen der Gruppe der 70 OB negativen MS Patienten und den 70 OB positiven MS Patienten der vorliegenden Untersuchung gefunden. Dies wurde in einem vergleichbaren Studiendesign auch von Mesaros et al. [2003] gezeigt. Allerdings wurden in der vorliegenden Arbeit mit 70 Patienten deutlich mehr Patienten untersucht als bei Mesaros et al. (22 Patienten). Zudem berücksichtigt die Studie von Mesaros et al. [2003] nicht die Zahl der OB negativen im Verhältnis zur Gesamtpopulation. Es ist nicht ersichtlich, wie hoch der Anteil OB negativer Patienten bei Mesaros et al. ist.

Zeman et al. fanden mit 3,1% im Vergleich zur eigenen Untersuchung ähnlich wenige Patienten mit sicherer MS die OB negativ sind. Die absolute Zahl untersuchter Patienten ist bei Zeman et al. mit neun Patienten sehr gering. Sie fanden aus einer Population von 290 Patienten die auf das Vorhandensein oligoklonaler Banden im Liquor untersucht wurden, 34 MS Patienten bei denen keine OB im Liquor nachweisbar waren [Zeman et al., 1996]. Bei Untersuchung und Überprüfung der Labordaten und Krankenakten stellte sich jedoch heraus, dass viele der Patienten entweder doch oligoklonale Banden im Liquor hatten, oder das bei einer erneuten Punktion OBs nachweisbar waren oder das andere Diagnosen für diese Patienten wahrscheinlicher waren [Zeman et al., 1996]. Die von Zeman et al. untersuchten MS Patienten waren im Mittel 14 Jahre erkrankt. Im paarweisen Vergleich OB negativer mit OB positiven Patienten hatten 11 OB negative MS Patienten einen durchschnittlichen EDSS von 4, im Gegensatz zu einem EDSS von 5,5 bei 11 OB positiven Vergleichspatienten. Patienten ohne OBs hatten einen relativ benignen Krankheitsverlauf [Zeman et al., 1996].

Anderen Studien, die den Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor als prognostischen Parameter untersuchten [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Amato et al., 2000; Avasarala et al., 2001] verwenden ein anderes Studiendesign. Bei allen anderen Studien [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Amato et al., 2000; Avasarala et al., 2001] ist der Anteil OB negativer Patienten weit

über 5 % und damit höher als zu erwarten. Dies muss für die Betrachtung der Zusammenhänge unbedingt berücksichtigt werden.

Amato et al. [2000] untersuchten 224 Patienten prospektiv von ihrem Erkrankungsbeginn an, über einen mittleren Zeitraum von 9,78 Jahren. Als Endpunkte der Studie dienten das Erreichen irreversibler Stadien der Behinderung, definiert über die EDSS-Skala, als EDSS 4,0 (beginnende funktionelle Einschränkung im Gehen und in der Verrichtung täglicher Aktivitäten) und EDSS 6,0 (Patient bedarf der Unterstützung in Form einer Gehhilfe, um 100 Meter ohne Rast zu gehen). Bei der Subpopulation der von Amato et al. [2000] untersuchten Patienten mit schubförmig remittierendem Verlauf diente das Erreichen der sekundär chronisch progredienten Phase als Endpunkt. Das durchschnittliche Alter zu Krankheitsbeginn betrug 29,7 Jahre. Die Mehrzahl der von Amato et al. untersuchten Patienten waren mit 64% Frauen. Vierunddreißig der von Amato et al. untersuchten Patienten (15%) hatten einen primär chronisch progredienten Verlauf von Krankheitsbeginn an, die übrigen Patienten einen schubförmig remittierenden Verlauf. Nach durchschnittlich 12,7 Jahren erreichten die von Amato et al. untersuchten Patienten einen EDSS von 4,0 und nach 14 Jahren einen EDSS von 6,0. Von den von Amato et al. untersuchten Patienten mit einem schubförmig remittierenden Verlauf entwickelten 52 Patienten (27,4%) einen sekundär chronisch progredienten Krankheitsverlauf, und erreichten so den klinischen Endpunkt der Studie. Das Vorhandensein oligoklonaler Banden im Liquor war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, einen EDSS von 4,0 bzw. 6,0 zu erreichen. Somit scheinen in der Studie die Ergebnisse der Liquoruntersuchung von Relevanz bezüglich der Prognose zu sein [Amato et al., 2000]. Die Patienten wurden im Zeitraum 1983 bis 1990 rekrutiert, und über 18% (41 der 224 Patienten) waren negativ bezüglich der oligoklonalen Banden. Die hohe Prozentzahl der Patienten ohne OB in dieser Untersuchung ist, wie bereits früher beschrieben, mit entsprechenden Einschränkungen zu bewerten.

Einen etwas anderen Untersuchungsansatz wählten Avasarala et al. [2001]. Sie fanden bei einer retrospektiven Untersuchung 44 aus 1800 MS Patienten, die sie weiter untersuchten. Die von Avasarala et al. untersuchten MS Patienten wurden in Gruppen entsprechend ihres Verlaufs eingeteilt. Patienten mit einem EDSS <3,5 (14 Patienten) wurden als benigne eingestuft. Von diesen hatten 7 Patienten keine nachweisbaren oligoklonalen Banden (50%). Der Rest der Patientengruppe hatte 2 bis 10 oligoklonale Banden mit einem Median von 5. Insgesamt hatten 7 von 30 der von Avasarala et al. untersuchten Patienten in der Gruppe ‚schwere MS‘ (EDSS >7,5) keine nachweisbaren oligoklonalen Banden (23,3%). Die anderen von Avasarala et al.



untersuchten Patienten hatten 2 bis 17 oligoklonale Banden mit einem Median von 7. Die durchschnittliche Bandenanzahl aller Patienten der benignen Gruppe war 2,9 (+/- 3,6), was weniger war als in der Gruppe mit ‚schwerer MS‘, wo die mittlere Zahl oligoklonaler Banden bei 5,7 (+/- 4,9) lag [Avasarala et al., 2001]. Die Ergebnisse der Studie von Avasarala et al. legen die Vermutung nahe, dass eine geringe Anzahl oligoklonaler Banden mit einem prognostisch günstigeren klinischen Verlauf einhergeht. Insgesamt waren 14/ 44 Patienten OB negativ (31,8%) [Avasarala et al., 2001]. Man muss für diese Studie die gleichen Einschränkungen in ihrem Aussagewert geltend machen, wie schon bei Amato et al. erwähnt. In anderen Untersuchungen werden schon Patienten mit 2-3 OBs als grenzwertig positiv [Wurster, 2003], 3 OBs [Bergamaschi et al., 2004] bzw. 4 OBs [Anderson et al., 1994] als OB positiv kategorisiert. Somit kann man die Ergebnisse nicht direkt übertragen und vergleichen.

Erstmals verglichen Stendahl-Brodin und Link [1980] in einer größeren Patientengruppe, die sich bezüglich ihrer oligoklonalen IgG Banden im Liquor unterschieden, den Einfluss oligoklonaler Banden auf die klinische Prognose. Stendahl-Brodin und Link fanden in einer Gruppe aus 105 Patienten 88, bei denen mittels Agarosegel-Elektrophorese OBs im Liquor nachgewiesen werden konnten. Bei 17 Patienten konnten keine OB nachgewiesen werden. Von diesen hatten 4 (24%) einen erhöhten IgG-Index, der auf eine intrathekale IgG-Synthese hinweist, und die somit eigentlich auch ausgeschlossen werden müssten. Von 17 Patienten ohne OB in Liquor hatten 14 keine oder nur eine leichte Behinderung nach einer mittleren Krankheitsdauer von 17 Jahren. Dies entspricht 82% der OB negativen, wohingegen nur 53% der OB positiven einen ähnlichen Krankheitsverlauf aufzeigten, bezogen auf eine mittlere Krankheitsdauer von 13 Jahren. In der Untersuchung von Stendahl-Brodin und Link waren 16,2% der Patienten OB negativ. Allerdings hatten 24% davon (4 Patienten) einen erhöhten IgG-Index. Ein erhöhter IgG-Index wird auch als Nachweis für eine intrathekale IgG-Synthese angesehen [Anderson et al., 1994]. Somit verblieben in der Untersuchung von Stendahl-Brodin und Link noch 13 Patienten, die keinen Nachweis intrathekaler IgG-Synthese zeigten. MS Patienten ohne OB hatten eine bessere Prognose als Patienten mit oligoklonalen Banden im Liquor [Stendahl-Brodin und Link, 1980]. Die Autoren nehmen als Grund dafür eine nicht vorhandene oder weniger ausgeprägte humorale Immunantwort an.

Tatsächlich kann die vorliegende Arbeit die Ergebnisse vorheriger Studien trotz aller oben beschriebenen qualitativen Einschränkungen der Studien, vor allem der wieder erwartend hohe Anteil OB negativer, bestätigen.

Stendahl-Brodin und Link merken in der Diskussion ihrer Ergebnisse an, dass es technische Faktoren sind, die mitunter für den Nachweis von oligoklonalen IgG Banden im Liquor entscheidend sind [Stendahl-Brodin und Link, 1980].

Alle angeführten Studien zeigten einen Trend oder signifikanten Unterschied im Behinderungsgrad - gemessen am EDSS - zugunsten eines klinisch günstigeren Verlaufs der OB negativen MS Patienten. Allerdings haben die Studie von Amato et al. mit 18%, Avasarala et al. mit 32% und Stendahl-Brodin und Link mit 16% OB negativer Patienten [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Amato et al., 2000; Avasarala et al., 2001] eine sehr große Zahl von als OB negativ gefundenen Patienten gemeinsam.

In der eigenen vorliegenden Arbeit wurden bei 96,2% der untersuchten Patienten mit klinisch sicherer MS oligoklonale Banden im Liquor gefunden (3,8% OB negative MS Patienten). Ein Nachweis von oligoklonalen Banden in über 95% der klinisch sicheren MS Patienten wird auch vom Europäischen Konsensuspapier zur Liquoruntersuchung bei Multipler Sklerose gefordert [Anderson et al., 1994].

Reiber et al. [1998], Bergamaschi et al. [2004] und Villar et al. [2005] bestätigten in ihren Untersuchungen die hohe Anzahl von MS Patienten, bei denen OBs nachgewiesen werden können. Reiber et al. [1998] fanden bei 98% untersuchter MS Patienten (n= 267), Bergamaschi et al. bei 399/ 411 (97%) untersuchter MS Patienten und Villar et al. [2005] bei 127/ 132 (96,2%) untersuchter MS Patienten oligoklonale Banden.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen der zitierten Untersuchungen in Verbindung mit methodischen Problemen, wie einem zu hohen Anteil OB negativer MS Patienten im Gesamtkollektiv im Vergleich zu den Zahlen des Konsensuspapiers [Anderson et al., 1994], sind die hier beschriebenen Studienergebnisse [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Amato et al., 2000; Avasarala et al., 2001; Mesaros et al., 2003] mit Vorbehalt zu betrachten. Allein Zeman et al. [1996] fanden in ihrem Kollektiv mit 3% erwartungsgemäß vergleichbar wenige OB negative MS Patienten. Die Zahl dieser OB negativen Patienten entspricht dem Kollektiv des Konsensuspapiers. Der klinische Verlauf dieser Patienten ist daher relevant für eine „typische“ OB negative MS Population. MS Patienten mit einer sicheren MS ohne nachweisbare oligoklonale Banden zeigten einen eher benignen Krankheitsverlauf [Zeman et al., 1996].

In der vorliegenden eigenen Arbeit wurde ein signifikanter Unterschied im EDSS zwischen OB positiven und OB negativen MS Patienten gefunden. Es wurde untersucht inwieweit dies sowohl

für männliche als auch weibliche MS Patienten bestätigt werden kann. Es fand sich für die weiblichen OB negativen MS Patienten ein Unterschied im EDSS im Vergleich zu den OB positiven MS Patienten (EDSS 2,5 vs. 3,7;  $p < 0,00001$ ). Dieser signifikante Unterschied konnte bei den männlichen MS Patienten knapp nicht mehr gezeigt werden (EDSS 3,0 negative vs. 3,9 positive;  $p = 0,068$ ). Ursächlich für die fehlende Signifikanz könnte sein, dass nur 24 Männer aber 46 Frauen betrachtet wurden und die Power des Tests dadurch sehr klein war. Kein signifikanter Unterschied ließ sich im EDSS zwischen männlichen und weiblichen OB negativen MS Patienten finden (EDSS OB negative weibliche Patienten 2,5 vs. 3,0 OB positive MS Patienten;  $p > 0,05$ ).

Keine der anderen beschriebenen Untersuchungen geht auf mögliche Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen MS Patienten näher ein.

Die 70 OB negativen MS Patienten der eigenen Untersuchung wurden in 3 Gruppen nach der Krankheitsdauer unterteilt und mit OB positiven MS Patienten verglichen. Einschränkend sei gesagt, dass durch diese Gruppierung die Zahl der beobachteten Patienten jeweils geringer wurde und sich die zum Teil nicht signifikanten Unterschiede so erklären lassen. Zusammenfassend kann man sagen, dass trotzdem, von einer Ausnahme abgesehen, alle OB negativen Patienten in den jeweiligen nach Zeit und Geschlecht getrennten Gruppen, verglichen mit den OB positiven, absolut betrachtet einen niedrigeren EDSS hatten. Allein in der Gruppe der MS Patienten mit einer Krankheitsdauer von über 10 Jahren zeigt sich, dass die OB positiven einen geringfügig niedrigeren EDSS als OB negative MS Patienten (3,5 vs. 3,7) hatten.

Betrachtet man die 70 OB negativen MS Patienten nach der klinische Verlaufsform, so fanden sich 5 OB negative MS Patienten mit einem primär chronisch progredientem Krankheitsverlauf. Es fand sich ein Unterschied von 0,8 im EDSS (EDSS 5,3 vs. 6,1), verglichen mit den OB positiven MS Patienten mit einem primär chronisch progredientem Krankheitsverlauf. Dieser war nicht signifikant, was wahrscheinlich an der geringen Zahl von untersuchten Patienten liegt, zeigt aber doch einen Trend zugunsten einer besseren Prognose der OB negativen MS Patienten mit primär chronisch progredientem Krankheitsverlauf. Die Patienten hatten mit 46,2 Jahren im Mittel ein höheres Manifestationsalter als die Gesamtgruppe OB negativer MS Patienten (32,2 Jahre). Auch der EDSS und Progressionsindex war höher als in der Gesamtgruppe OB negativer MS Patienten (EDSS 2,7 vs. 5,3; PI 0,39 vs. 0,72).

Auch andere Untersuchungen fanden bei MS Patienten mit einem primär chronisch progredientem Krankheitsverlauf einen höheren Behinderungsgrad und höheres Alter zu Krankheitsbeginn [Weinshenker et al., 1989; Thompson et al., 1997].

In der Gruppe der 70 OB negativen MS Patienten zeigten insgesamt 8 Patienten (34,8 %) einem benignen klinischen Verlauf, verwendet man die Definition von Hawkins und McDonnell (EDSS  $\leq 3$  nach  $\geq 10$  Jahren Krankheitsdauer) [1999], im Unterschied zu 10 in der Gruppe OB positiver (43,5 %). Vergleicht man den EDSS findet sich auch in dieser Gruppe ein Unterschied zwischen OB negativen und positiven MS Patienten (EDSS OB negative 1,7 vs. 2,0 OB positive;  $p > 0,05$ ), der nicht signifikant war, aber einen Trend zugunsten einer besseren Prognose der OB negativen MS Patienten mit benignem Krankheitsverlauf aufzeigt.

Verwendet man die neue Definition benigner MS von Pittock et al. (EDSS  $\leq 2$  nach  $\geq 10$  Jahren Krankheitsdauer) [2004], wiesen mehr OB negative MS Patienten (30,4 %) im Vergleich zu OB positiven MS Patienten (26,1 %) einen benignen Verlauf auf.

Zusammenfassend kann man auch hier die Ergebnisse früherer Studien bestätigen, die einen benignen Krankheitsverlauf mit weniger oligoklonalen Banden [Avasarala et al., 2001] bzw. mit der Abwesenheit oligoklonaler Banden [Stendahl-Brodin und Link, 1980, Zeman et al., 1996] korreliert fanden.

#### **5. 4. Ursachen für das Fehlen oligoklonaler Banden bei den 70 OB negativen MS Patienten**

Die vorliegende Arbeit konnte wie in anderen Studien beschrieben [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Zeman et al., 1996; Reiber et al., 1998; Amato et al., 2000; Avasarala et al., 2001; Mesaros et al., 2003; Bergamaschi et al., 2004] zeigen, dass es Patienten mit sicherer Multipler Sklerose gibt, bei denen keine oligoklonalen Banden im Liquor nachweisbar sind. Von 1827 an Multiple Sklerose erkrankten Patienten, wiesen 3,8% (70 Patienten) keine oligoklonalen Banden im Liquor auf und erfüllten trotzdem die Kriterien für eine klinisch sichere MS. Die Ursache für das Fehlen oligoklonaler Banden bei Patienten, die die diagnostischen Kriterien für eine sichere MS erfüllen, ist unbekannt. Ein Grund für das Fehlen oligoklonaler Banden bei den untersuchten OB negativen MS Patienten kann neben technischen Ursachen [Stendahl-Brodin und Link, 1980; Zeman et al., 1996] auch die ungewöhnliche Lokalisation der Läsionen, weit entfernt von den Liquorkompartimenten, sein [Mandler et al., 1993]. Die untersuchten OB negativen MS Patienten könnten eine geringere ZNS Läsionslast aufweisen, wie auch schon Zeman et al. [1996] vermuteten. Eine Inaktivität von Plaques könnte Ursache für das Fehlen von OBs bei den

untersuchten OB negativen MS Patienten sein [Bergamaschi et al., 2004]. Farrell et al. konnten Plaqueinaktivität bei durch Autopsie sicheren MS Patienten zeigen [Farrell et al. 1985]. Die relative Abwesenheit von Plasmazellen könnte das Nichtvorhandensein von OBs bei den 70 untersuchten MS Patienten erklären. Farrell et al. [1985] stellten diese These in ihrer Arbeit auf. Goffette et al. [2004] fanden oligoklonale frei Kappa-Banden bei 18 von 33 MS Patienten ohne oligoklonale Banden, bzw. mit nur einer Bande (4 Patienten), im Liquor. Durch ihr geringes Molekulargewicht können sie möglicherweise leichter in den Subarachnoidalraum gelangen [Goffette et al., 2004]. Ein weiterer Grund, warum oligoklonale Banden bei wenigen MS Patienten nicht nachweisbar sind, liegt möglicherweise in der Tatsache, dass die IgG-Moleküle an ihre spezifischen Antigene, oder an Myelin oder Zellstrukturen gebunden sind und dadurch nicht in die Liquorkompartimente gelangen können [Goffette et al., 2004].

Franciotta et al. [1994] berichten von einer MS Patientin, die eine homozygote Deletion des C4A Gens aufwies und bei der keine intrathekale Immunglobulinsynthese gezeigt werden konnte. Eine weitere immunogenetische Beeinträchtigung fanden Fukazawa et al. [1999]. Ein Polymorphismus im Gen CTLA-4 könnte für das Auftreten oligoklonaler Banden und für die Prognose von Patienten mit MS relevant sein [Fukazawa et al., 1999]. Das CTLA-4 Gen hat eine bedeutende Rolle bei der T-Zell Aktivierung bei autoimmunen Krankheiten, wie vermutlich der MS [Fukazawa et al., 1999]. Der Behinderungsgrad, Nachweis oligoklonaler Banden und die Schwere der MRT Veränderungen waren mit dem Vorhandensein dieses Gens verknüpft [Fukazawa et al., 1999].

### **5. 5. Kernspintomographische Befunde bei OB negativen und OB positiven MS Patienten**

In dieser retrospektiven Analyse wurden die mittlere Anzahl Gadoliniumaufnehmender Läsionen im MRT bei 70 MS Patienten ohne nachweisbare oligoklonale Banden mit der mittleren Anzahl Gadoliniumaufnehmender Läsionen im MRT bei 70 MS Patienten mit oligoklonalen Banden im Liquor verglichen. OB negative MS Patienten hatten im Mittel signifikant weniger Gadoliniumaufnehmenden Läsionen im MRT als OB positive MS Patienten (2,06 vs. 2,88;  $p=0,03$ ). Der Vergleich der Ergebnisse der Kernspintomographie ergab weiterhin, dass OB negative MS Patienten im Mittel auch absolut betrachtet eine geringere Zahl Gadoliniumaufnehmender Läsionen aufwiesen. Betrachtet man die spinalen MRT mit Gadolinium, so wurden bei den OB negativen MS Patienten mehr MRT-Untersuchungen durchgeführt bzw. dokumentiert. Alle OB negativen MS Patienten, die spinale Gadoliniumaufnehmende Herde aufwiesen, zeigten auch im zerebralen MRT Läsionen. Die zusätzlichen zerebralen Läsionen in der Kernspintomographie bei

diesen Patienten erleichtert eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einer Devic's Neuromyelitis optica. Bei Devic's Neuromyelitis optica, einer möglichen Differentialdiagnose zu MS mit unilateraler oder bilateraler Optikusneuritis und Myelitis, sind oligoklonale Banden nur bei wenigen Patienten nachweisbar und können im Krankheitsverlauf verschwinden [Bergamaschi et al., 2004; Zaffaroni et al., 2004]. Zerebrale Läsionen in der Kernspintomographie sind bei Devic's Neuromyelitis optica selten [O'Riordan et al., 1996; Bergamaschi et al., 2004].

Gadoliniumaufnehmende Läsionen in der Kernspintomographie sind Marker für eine Störung der Blut-Hirn-Schranke und deutliche entzündliche Aktivität, sowie ein frühes Zeichen in der Entstehung entzündlicher MS Läsionen [Kappos et al., 1999]. Studien mit seriellen Kernspintomographie- Untersuchungen die Gadolinium als Kontrastmittel verwandten, fanden eine Korrelation zwischen der Zahl der Gadoliniumaufnehmenden Läsionen und der Schubhäufigkeit [Kappos et al., 1999; Weiner et al., 2000]. Weinshenker et al. fanden in einer großen bevölkerungsbasierten Studie zum natürlichen Verlauf der MS, dass eine hohe Schubrate zu Beginn der Erkrankung mit dem Behinderungsgrad 10 Jahre nach Krankheitsbeginn korreliert [Weinshenker et al., 1989]. Eine höhere Schubrate kann für ein schnelleres Fortschreiten der Behinderung verantwortlich sein. Dies würde auch die Tatsache erklären, dass die 70 OB positiven MS Patienten ein im Mittel signifikant höheren Behinderungsgrad, als die 70 OB negativen MS Patienten aufwiesen.

Gadoliniumaufnehmende Läsionen in der Kernspintomographie korrelieren mit der klinischen Krankheitsaktivität bei MS Patienten. Es gibt Studien die einen Zusammenhang zwischen dem Behinderungsgrad EDSS und den Befunden der MRT-Untersuchung fanden [O'Riordan et al., 1998; Weiner et al., 2000; Lossef et al., 2001]. Jedoch korrelieren die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und die Befunde der MRT-Untersuchung nicht immer [Kappos et al., 1999; Rovaris et al., 1999]. Auch in der vorliegenden Arbeit 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. Weiner et al. fanden eine signifikant positive Korrelation zwischen der Zunahme der Zahl Gadoliniumaufnehmender Läsionen, dem EDSS sowie der Schubhäufigkeit bei MS Patienten mit schubförmig remittierendem Verlauf [Weiner et al., 2000]. Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen der Zunahme der Läsionsgröße und dem EDSS bei Patienten mit einem progredienten Krankheitsverlauf gefunden [Weiner et al., 2000]. Auch Kappos et al. fanden eine Korrelation zwischen der Anzahl Gadoliniumaufnehmender Läsionen im MRT und dem späteren Grad der Behinderung, die jedoch nicht signifikant war [Kappos et al., 1999]. In einer Studie mit

11 sekundär chronisch progredienten MS Patienten fanden Lossef et al., dass eine initial höhere Anzahl Gadoliniumaufnehmender Läsionen im MRT mit dem späteren Grad der Behinderung korreliert [Lossef et al., 1996].

Lucchinetti et al. demonstrierten vor kurzem, dass es heterogene immunpathologische Läsionstypen bei MS Patienten gibt, die für die verschiedenen klinischen Verlaufsformen der Krankheit verantwortlich sein könnten [Lucchinetti et al., 2000]. So kann man auch die verschiedenen Ergebnisse der unterschiedlichen Studien, die den Zusammenhang zwischen Gadoliniumaufnehmenden Läsionen und der Progression der Krankheit untersuchen, besser einordnen. Möglicherweise sind die von Lucchinetti et al. [2000] definierten Subtypen ursächlich für die unterschiedlichen Ergebnisse.

Die Bewertung der kernspintomographischen Untersuchung bezüglich Gadolinium positiver Herde hat in der eigenen Untersuchung Einschränkungen, da in der Regel die Größe und Zahl der Gadolinium positiven Herde nicht detailliert befundet wurde. Deshalb konnte zur Analyse Gadolinium positiver Herde lediglich die Anzahl und „ja“ oder „nein“ herangezogen werden. Wenn im Befundbericht der Kernspintomographie ‚multiple Gadoliniumaufnehmende Läsionen‘ ohne konkrete Angaben, wie viele Läsionen Gadolinium aufnehmen, befundet wurden, wurde dieses als 3 Gadoliniumaufnehmende Läsionen in diesem MRT angenommen. Dieses Vorgehen war notwendig, da in manchen Kernspintomographie-Befunden nur ‚multiple Gadoliniumaufnehmende Läsionen‘ als Befund angegeben war. Da beide Patientengruppen davon betroffen sind, ist somit keine Bias zugunsten einer Patientengruppe zu erwarten.

#### **5. 6. Beziehung zwischen Zahl der oligoklonale Banden und anderen Liquorparametern, sowie klinisch-anamnestischen Daten, bei 205 OB positiven MS Patienten**

Mögliche Zusammenhänge zwischen der Zahl der oligoklonalen Banden, dem IgG Index, der Liquorzellzahl, der absoluten intrathekalen IgG-Synthese nach Reiber/Felgenhauer sowie der prozentualen intrathekale IgG-Synthese nach Reiber und dem IgG- und Albumin-Quotienten wurden bei einer Gruppe von 205 OB positiven MS Patienten untersucht, deren Liquor im Liquorlabor der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover untersucht worden war.

Die Zahl der OBs im Liquor lag im Mittel bei 15,2 mit einer Spanne von 2- 34 OBs. Männer hatten im Mittel weniger OBs als Frauen (13,9 vs. 15,7), jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Die Zahl der OBs der darauf untersuchten 205 OB positiven MS Patienten korrelierte signifikant mit dem IgG-Index, der Liquorzellzahl, der absoluten intrathekalen IgG-Synthese

nach Reiber/Felgenhauer sowie der prozentualen intrathekalen IgG-Synthese nach Reiber und dem IgG-Quotienten.

Eine signifikant negative Korrelation fand sich zwischen der OB Zahl im Liquor und dem Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion. Je älter die Patienten zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion waren, desto weniger OBs ließen sich im Liquor nachweisen. Zwischen der Zahl der OBs im Liquor und dem EDSS fand sich keine signifikante Korrelation.

Bisher gab es unseres Wissens keine Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Zahl oligoklonaler Banden, Höhe des IgG-Index, intrathekaler IgG-Synthese und Liquorzellzahl sowie EDSS.

Die Geschlechterverteilung der 205 MS Patienten, deren Liquorparameter untersucht wurden, unterscheidet sich nicht signifikant von der untersuchten Gesamtpopulation von 1827 MS Patienten (2,4: 1 vs. 2,6: 1). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten im Mittel 47 Jahre alt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion betrug 41 Jahre. Der IgG-Index war in 52,2% der Fälle erhöht, wobei Werte über 0,7 als pathologisch gewertet wurden. Dieser prozentuale Anteil entspricht etwa dem anderer Studien, wobei er, verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien, tendenziell niedriger ist. Izquierdo et al. [2002] fanden in einer Untersuchung an 202 MS Patienten den IgG-Index in 71% der Fälle erhöht. McLean et al. fanden in 67% (55/ 82 Patienten) der untersuchten Patienten mit klinisch sicherer MS eine erhöhte intrathekale IgG-Synthese, gemessen mittels des log IgG-Index [McLean et al., 1990]. Bourahoui et al. [2004] fanden in einer Untersuchung an 407 MS Patienten in 60% einen erhöhten IgG-Index. Lunding et al. fanden in 45% ihrer untersuchten Patienten einen erhöhten IgG-Index, wobei nur 20 Patienten mit klinisch sicherer MS untersucht wurden [Lunding et al., 2000]. Der Unterschied in der Sensitivität des IgG-Indexes könnte in der Sensitivität des Nachweises oligoklonaler Banden begründet liegen.

In der eigenen Arbeit konnte in der Gesamtpopulation der 1827 auf oligoklonale Banden untersuchten MS Patienten, wengleich nicht alle Liquores im gleichen Liquorlabor untersucht wurden, in 96,2% OBs nachgewiesen werden. Die zum Vergleich der Sensitivität des IgG-Indexes herangezogenen Studien hatten jedoch geringe Sensitivitäten, wenn oligoklonale Banden nachgewiesen werden sollten. So konnten in der Untersuchung von Bourahoui et al. nur in 85% der MS Patienten OB nachgewiesen werden [Bourahoui et al., 2004]. Allein McLean et al. hatten mit 95% (78/ 82 Patienten mit klinisch sicherer MS) eine vergleichbar hohe Sensitivität bei einer im Vergleich geringeren Gesamtpatientenzahl [McLean et al., 1990]. Lunding et al. fanden in



100% der untersuchten Patienten mit klinisch sicherer MS oligoklonale Banden, untersuchten aber nur 20 MS Patienten [Lunding et al., 2000].

In der eigenen Arbeit lag die Liquorzellzahl mit  $5,1/\mu\text{l}$  im Mittel im erwarteten leicht erhöhten Bereich, mit einer Schwankungsbreite von 0- 51 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Insgesamt war die Liquorzellzahl bei 31,6% der Patienten erhöht ( $>4/\mu\text{l}$ ). Sellebjerg et al. [2000] fanden die Liquorzellzahl in 55% der Patienten erhöht. MS Patienten in aktiven Krankheitsphasen haben eine höhere Liquorzellzahl als in inaktiven Krankheitsphasen [Walker et al., 1985; Kleine et al., 2003].

In der eigenen Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied im IgG-Index zwischen Patientinnen und Patienten gefunden. Izquierdo et al. fanden bei Patientinnen höhere IgG-Index Werte [Izquierdo et al., 2002]. Zudem konnte in der eigenen Untersuchung kein signifikanter Unterschied im IgG-Index zwischen den einzelnen Verlaufsformen gefunden werden. Izquierdo et al. fanden einen signifikant höheren IgG-Index bei Patienten mit sekundär chronisch progredientem Verlauf, verglichen mit Patienten mit primär chronisch progredientem und schubförmig remittierendem Verlauf [Izquierdo et al., 2002]. Patienten mit primär chronisch progredientem Krankheitsverlauf in der vorliegenden Arbeit wiesen den höchsten IgG-Index auf, verglichen mit Patienten mit schubförmig remittierend als auch sekundär chronisch progredientem Verlauf. Wenngleich die Unterschiede nicht signifikant waren, fanden Kleine et al. [2003] ebenfalls den höchsten IgG-Index bei Patienten mit chronisch progredientem Verlauf.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion der Albuminquotient steigt. Zudem korrelierte in der vorliegenden Arbeit der Albuminquotient signifikant positiv mit dem EDSS. Olsson et al. [1976] fanden dagegen bei stärkerer Behinderung einen erniedrigten Albuminquotienten, während Caroscio et al. [1986] und Sonnenberg [1996] keinen Zusammenhang fanden. Baum et al. fanden eine Korrelation zwischen dem Herdvolumen der Läsionen im MRT und dem Albuminquotienten [Baum et al., 1990]. In der Dissertation von Sonnenberg konnte kein Zusammenhang zwischen dem Herdvolumen der Läsionen im MRT und dem Albuminquotienten, sowie kein Zusammenhang zwischen der Hirnatrophie und der Störung der Blut-Liquor-Schranke bei MS Patienten gefunden werden [Sonnenberg, 1996].

Die Liquorzellzahl in der eigenen Arbeit korreliert signifikant negativ mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion, d.h., je älter ein Patient zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion war, desto niedriger war die Liquorzellzahl. Zu diesem Ergebnis kamen auch Walker et al. [1985]. In der eigenen Arbeit korrelierte der EDSS negativ mit der Liquorzellzahl, d.h., Patienten mit geringerem EDSS, also zum Beginn der Krankheit, wiesen höhere

Liquorzellzahlen auf. Olsson et al. und Walker et al. fanden ebenfalls eine positive Korrelation [Olsson et al., 1976; Walker et al., 1985]. Baum et al. hingegen fanden einen geringen Behinderungsgrad korreliert mit niedrigen Liquorzellzahlen [Baum et al., 1990]. Zudem konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass Patienten mit einem schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf eine signifikant höhere Liquorzellzahl aufwiesen als Patienten mit einem primär chronisch progredientem Verlauf, und eine ebenfalls höhere als bei Patienten mit sekundär chronisch progredientem Verlauf. Zu diesem Ergebnis kamen auch Kleine et al. [2003].

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Korrelation zwischen IgG-Index und Behinderungsgrad gefunden werden. Thompson et al. [1985] fanden ebenfalls keine Korrelation zwischen IgG-Index und Behinderungsgrad. Stendahl-Brodin und Link fanden dagegen einen Zusammenhang zwischen IgG-Index und Behinderungsgrad [Stendahl-Brodin und Link, 1980]. Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf (mittlere bis schwere Behinderung innerhalb von 5 Jahren nach Beginn der Krankheit) hatten prozentual häufiger einen stark erhöhten IgG-Index ( $>1,2$ ) [Stendahl-Brodin und Link, 1980].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können die Ergebnisse anderer Studien dahingehend unterstützen, dass mit höherem Alter der MS Patienten und mit steigendem Behinderungsgrad die inflammatorische Komponente, die zur Behinderung führt, weniger wichtig zu werden scheint als beispielsweise sekundäre axonale Degeneration [Comi et al., 2003]. Einschränkend sei gesagt, dass in der vorliegenden Arbeit die Liquorzellzahl nur in 31,6% der Fälle erhöht war und somit die Aussagekraft eingeschränkt ist.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass alle Parameter, die eine intrathekale IgG-Synthese anzeigen (IgG-Index, intrathekale IgG-Synthese berechnet in mg/l nach Reiber-Felgenhauer, und intrathekale IgG-Synthese nach Reiber in Prozent), hochsignifikant miteinander korrelierten. Dies bestätigt die Ergebnisse von Sellebjerg et al. [1996], wonach alle 3 Indices gleich gut eine intrathekale IgG-Synthese anzeigen.