De betekenis van oligoklonale banden in de liquor: van meten naar weten

The meaning of oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid

M.M. Eysink Smeets, R.D. Oude Engberink, B.C. Jacobs, S.F.T.M. de Bruijn

Samenvatting

Oligoklonale banden in de liquor worden vaak bepaald als onderdeel van de diagnostiek naar Multiple Sclerose. Oligoklonale banden zijn echter niet specifiek voor Multiple Sclerose, maar kunnen ook bij andere neurologische aandoeningen voorkomen. Oligoklonale banden zijn een kwalitatief kenmerk voor de aanwezigheid van immunoglobulinen. De gelijktijdige analyse van liquor en serum op oligoklonale banden kan resulteren in verschillende patronen. Verschillende bandpatronen passen bij verschillende soorten (neurologische) aandoeningen en kunnen behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose. In dit artikel wordt uitgelegd wat oligoklonale banden zijn, hoe ze bepaald worden en hoe de verschillende bandpatronen geïnterpreteerd moeten worden. Oligoklonale banden in de liquor worden gevonden bij demyeliniserende, inflammatoire en infectieuze ziekten van het centraal zenuwstelsel. De waarde van oligoklonale banden voor de kliniek wordt nader belicht.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2013;114:60-66)

Summary

Oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid are often analysed in diagnosting Multiple Sclerosis. Oligoclonal bands are not specific to Multiple Sclerosis, as oligoclonal bands also occur in other neurological diseases. Oligoclonal bands are a qualitative measure for the presence of immunoglobulins. Paired analysis of cerebrospinal fluid en serum results in different CSF/serum patterns. Different pathological conditions are characterised by different band patterns; the band pattern can thus be of help in making the diagnosis. In this article the definition and meaning of oligoclonal bands are explained, how these are analysed and how to interpret the different band patterns. Oligoclonal bands are mostly found in demyelinating, inflammatory and infectious diseases. The significance of oligoclonal bands in Multiple Sclerosis and other neurological diseases is discussed.

Inleiding

Het begrip 'oligoklonale banden' (OCB's) kennen neurologen uit het diagnostische pad bij het stellen van de diagnose Multiple Sclerose (MS). Het bepalen van OCB's in de liquor beperkt zich in de praktijk vaak tot deze doelgroep. De aanwezigheid van OCB's duidt op verhoogde concentraties van immunoglobulinen die geproduceerd zijn door een select aantal klonen van plasmacellen (oligoklonale plasmacellen). OCB's wor-

Auteurs: mw. drs. M.M. Eysink Smeets, aios Neurologie, HagaZiekenhuis, Den Haag, dhr. dr. R.D. Oude Engberink, klinisch chemicus, Medisch Diagnostisch Centrum Amstelland, Amstelveen, dhr. dr. B.C. Jacobs, neuroloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, dhr. dr. S.F.T.M. de Bruijn, neuroloog, HagaZiekenhuis, Den Haag.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. M.M. Eysink Smeets, HagaZiekenhuis, Afdeling Neurologie, Postbus 40551, 2504 LN Den Haag, tel: +31 (0) 70 210 23 81 / +31 6 45 44 20 44, e-mailadres: M.Eysinksmeets@hagaziekenhuis.nl

Belangenconflict: geen vermeld. Financiële ondersteuning: geen vermeld.

Trefwoorden: humorale immuunrespons, IgG-index; immunoglobulinen, multiple sclerose, neuro-immunologie, neurologische ziekten, oligoklonale banden (OCB's).

Keywords: humoral immune response, IgG-index, immunoglobulins, multiple sclerosis, neuro immunology, neurologic diseases, oligoclonal bands (OCB).

Ontvangen 3 december 2012, geaccepteerd 26 februari 2013.

den zichtbaar als specifieke banden na eiwitscheiding en immunodetectie.
Met dit artikel hopen wij meer inzicht te geven in wat OCB's zijn, hoe ze bepaald worden en hoe de verschillende bandpatronen geïnterpreteerd moeten worden. Aparte aandacht wordt besteed aan de waarde van OCB's bij Multiple Sclerose. OCB's worden als onderdeel van de diagnostiek van Multiple Sclerose het meest bepaald en de waarde die wordt toegekend aan OCB's is veranderd door aanpassingen van de diagnostische criteria. Tot slot wordt de waarde van OCB's in de diagnostiek van andere neurologische aandoeningen belicht.

De samenstelling van de liquor

De samenstelling van de liquor wordt sterk bepaald door die van het bloed. Van de eiwitten in de liquor is 80% afkomstig uit het bloed door middel van passieve diffusie. De overige 20% van de eiwitten in de liquor wordt geproduceerd in de plexus choroïdeus.[1-3] Het eiwitgehalte in de liquor is ongeveer 250 keer lager dan in het serum, doordat de bloedhersenbarrière (BHB) de diffusie van eiwitten uit het bloed naar de liquor beperkt.[1,2] Van de eiwitten in de liquor is 55% albumine. Albumine wordt alleen geproduceerd in de lever en bereikt de liquor na passage van de BHB. De liquor-serum albumineratio is daarom een goede maat voor de functie van de BHB, waarbij een verhoogde ratio duidt op een verstoorde en verhoogd doorgankelijke BHB.[1,3]
Immunoglobulinen zijn na albumine het meest voorkomende eiwit in de liquor. Onder normale omstandigheden zijn de immunoglobulinen in de liquor aanwezig in een lage concentratie en afkomstig uit het serum. Een abnormaal verhoogde immunoglobulineconcentratie in liquor kan het gevolg zijn van een verhoogde productie van immunoglobulinen buiten het centraal zenuwstelsel (CZS), een beschadiging van de BHB, of productie van immunoglobulinen in het CZS.[1]

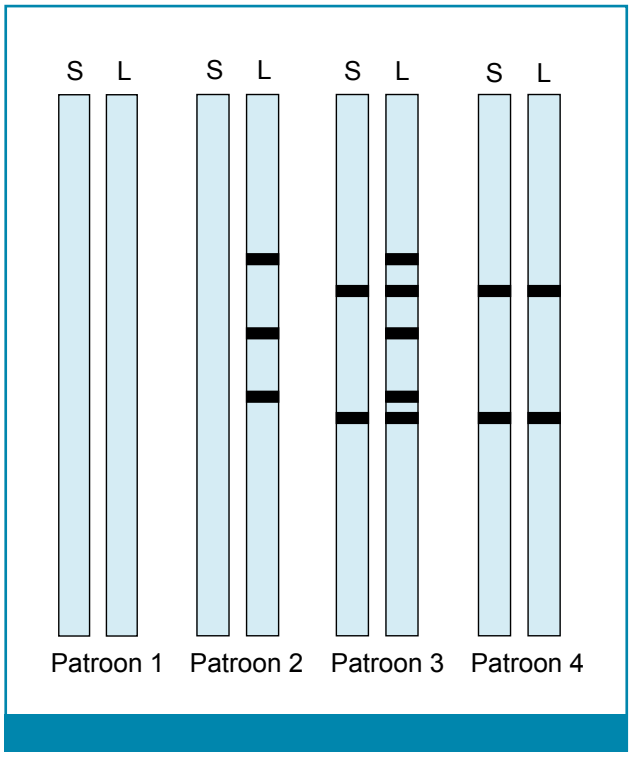
De humorale immuunrespons

De humorale immuunrespons wordt gekenmerkt door de productie van immunoglobulinen (ook wel antilichamen of antistoffen genoemd). Tijdens deze respons worden B-cellen geactiveerd die daarna kunnen uitrijpen tot plasmacellen die immunoglobulinen produceren.
Er bestaan verschillende klassen immunoglobulinen, waaronder IgM, IgG en IgA. Bij een systemische humorale immuunrespons worden vaak eerst IgM antistoffen met een beperkte specificiteit geproduceerd. Daarna kan er een switch optreden naar een andere immunoglobuline klasse zoals IgG of IgA en kan de specificiteit van de antistoffen toenemen door selectieve uitgroei van de meest specifieke B-cellen. Sommige van deze B-cellen of plasmacellen kunnen zich daarna nestelen in de meningen en van daaruit antistoffen produceren. Deze intrathecale antistofproductie kan maanden tot jaren na het begin van een ziekte blijven bestaan. Meestal blijft de klasse van deze immunoglobulinen hetzelfde. IgG is de meest voorkomende intrathecaal geproduceerde antistof. De klasse en concentratie van het intrathecaal geproduceerde immunoglobuline zegt dus weinig over de ziektestatus.[1-4]

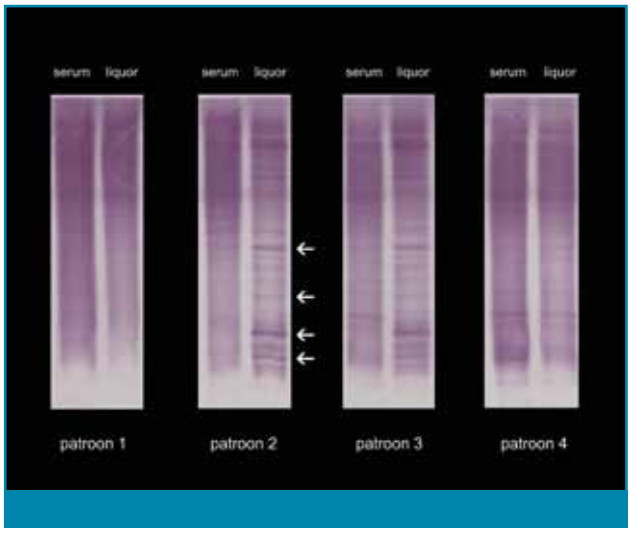
Analyse van immunoglobulinen in de liquor

In de praktijk wordt vaak eerst een IgG-index aangevraagd om de intrathecale productie van IgG te bepalen. De IgG-index wordt berekend uit de waarden voor IgG en albumine uit zowel liquor als serum: [IgG (CSF)/ IgG (serum)] / [Albumine (CSF)/ Albumine (serum)].[5] Deze bepalingen kunnen over het algemeen snel en routinematig worden uitgevoerd. Bij een intacte BHB is een verhoogde IgG-index een aanwijzing voor intrathecale productie van IgG. Bij een beschadiging van de BHB bestaat er echter geen lineair verband tussen de passage van IgG en albumine over de BHB. In dit geval is het veel complexer om een uitspraak te doen over de intrathecale productie van IgG. Met sommige formules kan er wel een indicatie worden gegeven over de intrathecale productie versus passieve lekkage van IgG.[1,4] Bespreking van deze formules valt buiten het doel van dit artikel en hiervoor wordt verwezen naar het artikel van *Reiber et al.*[4]

De aanwezigheid van OCB's geeft informatie over de herkomst en samenstelling van immunoglobulinen in de liquor. Voor de bepaling van OCB's bestaan verschillende methoden, die onderscheiden kunnen worden op basis van de methode voor eiwitscheiding (electroforese of iso-electrisch focussing (IEF)) en IgG-detectie (eiwitkleuring, immunofixatie of immunoblotting). De combinatie IEF met immunoblotting is de enige methode met een hoge sensitiviteit voor de detectie van OCB's. Maar niet in elk ziekenhuis in Nederland wordt deze methode gehanteerd. Het advies is dat elke neuroloog zichzelf op de hoogte stelt van de methode die in zijn/haar ziekenhuis gebruikt wordt. Om de OCB's aan te tonen worden de eiwitten in de liquor eerst gescheiden in een gel door middel van IEF. Daarna worden de IgG's in de gel aangetoond met immunoblotting en gelabelde antistoffen tegen IgG.[6] In IEF zijn de pH-gradiënt in de gel en de lading van de aminozuurresiduen in de eiwitten verantwoordelijk voor het scheidingsproces. IgG´s met precies dezelfde aminozuursamenstelling, zoals die



Figuur 1. Schematische weergave van de vier mogelijke patronen van IgG immunofixatie in gepaarde serum- (S) en liquor (L) monsters. Patroon 1: alleen diffuus polyklonaal achtergrond-IgG zonder OCB's; Patroon 2: OCB's in liquor, passend bij intrathecale productie; Patroon 3: OCB's waarvan 2 door systemische productie en 3 door intrathecale productie; Patroon 4: dezelfde OCB's in serum als in liquor, passend bij systemische productie en passieve diffusie vanuit bloed naar liquor (spiegelbeeld patroon).[1,8]



Figuur 2. Werkelijke weergave van IgG immunofixatiepatronen van gepaarde serum- en liquormonsters. Ter verduidelijking staan bij patroon 2 pijlen bij de banden die wel in liquor maar niet in serum zichtbaar zijn.

worden geproduceerd door klonaal groeiende B-cellen en plasmacellen, stapelen zich op dezelfde plaats op in de gel en worden zichtbaar als een OCB.

Om onderscheid te kunnen maken tussen OCB's die intrathecaal zijn geproduceerd en OCB's die systemisch zijn geproduceerd en via diffusie in de liquor terecht zijn gekomen, moeten zowel liquor als serum worden onderzocht. Belangrijk hiervoor is dat de liquor en het serum op hetzelfde tijdstip zijn afgenomen. Voor de neurologische praktijk zijn OCB's die alleen voorkomen in de liquor het meest van belang. Van intrathecale OCB's is sprake als er in de liquor ten opzichte van het serum tenminste twee extra OCB's worden aangetoond.[7] In de immunoblotting van het materiaal van gezonde personen zijn meestal geen OCB's zichtbaar, maar alleen een diffuse aankleuring van talloze verschillende IgG's die van polyklonale herkomst zijn. Bij klonale productie van IgG's worden deze zichtbaar als één band (monoklonaal) of meerdere banden (oligoklonaal).[8] *Figuur 1* toont een schematische weergave van de verschillende bandpatronen.

Figuur 2 toont de werkelijke weergave. Bij de bepaling van OCB's gaat het meestal om IgG, maar OCB's kunnen ook bestaan uit IgA of IgM. De testen die beschikbaar zijn voor het bepalen van oligoklonaal IgA of IgM zijn echter minder sensitief dan die voor IgG.[2]

Oligoklonale banden en Multiple Sclerose

MS is een inflammatoire demyeliniserende ziekte van het CZS die meestal ook wordt gekenmerkt door een persisterende intrathecale productie van immunoglobulinen (voornamelijk oligoklonaal IgG). Hoe deze immuunrespons wordt geïnduceerd, welke antigenen daarbij betrokken zijn en wat de rol is in de pathogenese van MS is tot op heden niet duidelijk en daarom focus van verder onderzoek.[9-10]

De diagnose MS wordt primair gesteld op basis van de klinische symptomen en het klinische beloop, maar kan worden ondersteund door de bevindingen in de liquor en ander aanvullend onderzoek. Meer dan 95% van de patiënten met 'clinically definite MS (CDMS)' volgens de McDonald criteria heeft OCB's in de liquor die niet aanwezig zijn in het serum.[7-9,11] Dit percentage wordt echter wel beïnvloed door de gebruikte techniek en herkomst van de patiënten. Recent onderzoek heeft bijvoorbeeld laten zien dat de kans op OCB's toeneemt met de breedtegraad.[12] Het primaire oligoklonale bandpatroon blijft in de loop van de ziekte aanwezig.[7,9] OCB's zijn niet specifiek voor MS, omdat ze ook voorkomen bij heel veel andere ziekten.[8] OCB's als zodanig hebben geen enkele voorspellende waarde voor het hebben van

Tabel 1. De rol van oligoklonale banden in de diagnostische criteria van Multiple Sclerose.

Revisie McDonald criteria 2010[13]	Rol van OCB's
Criteria voor disseminatie in plaats	Positief liquoronderzoek is niet van waarde. Bij de reeds versimpelde MRI-eisen (MAGNIMS imaging criteria) lijkt het niet meer op zijn plaats de MRI-eisen verder af te zwakken bij patiënten met positief liquoronderzoek. MAGNIMS criteria: ≥ 1 T2 laesie(s) in ten minste twee van de volgende vier CZS-gebieden: periventriculair, juxtacorticaal, infratentorieel, ruggenmerg.
Diagnose PPMS	Positief liquoronderzoek is geen strikte vereiste. Diagnose PPMS kan gesteld worden als er sprake is van: 1) een progressief ziektebeloop gedurende minstens één jaar (retrospectief dan wel prospectief), 2) plus voldaan is aan twee van de drie volgende criteria: a. ≥ 1 T2 laesie(s) in tenminste één gebied karakteristiek voor MS (periventriculair, juxtacorticaal, of infratentorieel), b. ≥ 2 T2 laesies in het ruggenmerg, c. positief liquoronderzoek.

NB: - Positief liquoronderzoek = positieve OCB's of verhoogde IgG-index.
- Positieve OCB's betekent ≥ 2 OCB's in liquor die niet in serum aanwezig zijn.

MS. Indien de diagnose MS op klinische gronden wordt vermoed, is de aanwezigheid van OCB's hierbij soms een sterke onderbouwing.[7]

De diagnostische criteria voor MS maken gebruik van klinische en paraklinische gegevens om disseminatie in tijd en plaats aan te tonen en tegelijkertijd andere diagnosen uit te sluiten. Deze McDonald criteria werden voor het eerst in 2001 geïntroduceerd en werden gereviseerd in 2005 en 2010 met het doel de criteria te versimpelen en hanteerbaarder te maken voor de praktiserend neuroloog.[7,13] Met de verschillende revisies is de waarde van het aantonen van OCB's meer naar de achtergrond verdwenen. *Tabel 1* geeft een kort overzicht van de rol van OCB's in de laatste revisie van de McDonald criteria.[13] Sinds 2005 zijn OCB's geen vereiste meer voor het stellen van de diagnose primair progressieve MS (PPMS) en sinds de laatste revisie kunnen OCB's niet meer gebruikt worden om de MRI-eisen voor het bereiken van de criteria voor disseminatie in plaats te reduceren. Zowel in de originele McDonald criteria als in de twee revisies wordt bevestigd dat positief liquoronderzoek belangrijk is om de inflammatoire, demyeliniserende aard van de ziekte te ondersteunen, alternatieve diagnosen te overwegen en bruikbaar is bij het inschatten van de kans op het ontwikkelen van CDMS. In hoeverre het bepalen van OCB's voor de diagnose van MS met deze nieuwste criteria nog waarde heeft, moet verder worden onderzocht.[13-15]

Desalniettemin kunnen OCB's nog steeds gebruikt worden om de kans op het ontwikkelen van MS bij een 'Clinically Isolated Syndrome (CIS)' in te schatten. Van de patiënten met een CIS heeft ongeveer tweederde positieve OCB's.[9,16] De aanwezigheid van OCB's verhoogt de kans op het ontwikkelen van CDMS. Bovendien treedt bij patiënten met een CIS en positieve OCB's eerder conversie naar CDMS op. Patiënten met een CIS én een negatieve MRI én geen OCB's hebben minder dan 5% kans op het ontwikkelen van CDMS. Bij de aanwezigheid van OCB's en een MRI die niet aan de Barkhof-criteria voldoet, stijgt dit risico naar ongeveer 15 tot 20% (follow-up 12-60 maanden). Bij zowel positieve OCB's én een MRI die voldoet aan de Barkhof-criteria stijgt de kans op het ontwikkelen van CDMS nog verder.[16-18] De aanwezigheid van OCB's lijkt derhalve een onafhankelijke voorspeller te zijn van de kans op het ontwikkelen van CDMS.

Naast de bepaling van oligoklonale IgG-banden kan worden overwogen om oligoklonale IgM-banden te bepalen. Intrathecale IgM-productie wordt bij 30-60% van de MS patiënten gevonden en gaat altijd samen met IgG-productie.[8,9] IgM OCB's zijn mogelijk van waarde voor het voorspellen van het beloop van de ziekte, al moet dit nog worden bevestigd in een onafhankelijk prospectief onderzoek. Bij ongeveer 70% van de patiënten gaat het om IgM OCB's die zijn gericht tegen myelinelipiden. De aanwezigheid van deze OCB's is gerelateerd aan een agressiever beloop (eerder een hogere invaliditeitsscore, vaker een terugval).[19-20] Een recente studie toonde aan dat IgM OCB's gericht tegen deze myelinelipiden alléén voorkomen in de groepen patiënten met relapsing

Tabel 2. Prevalentie van oligoklonale banden in de liquor bij verschillende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel.

Groep	Ziekte	Prevalentie IgG OCB's (%)
Demyeliniserende aandoeningen	Multipele sclerose (CDMS) [7-9,11] Neuritis optica[21,25] Myelitis transversa[21,26] ADEM[21] Neuromyelitis optica[21,27]	>95 21-69 <5-17 0-10 0-30
Inflammatoire aandoeningen	Neurosarcoidose[24,28] Neuro-SLE[24,28] Neuro-Behcet[24,28] M. Sjogren[28]	30-51 25-80 8-55 ~90
Andere immuun-gemedieerde aandoeningen	Opsoclonus myoclonus syndroom[29] Sydenham chorea[21] Acute cerebellaire ataxie[21] Rasmussen encefalitis[21] NMDA-encefalitis[21]	35 15 10-17 0-67 66-83
Infecties	VZV-meningitis[4] *IgG* Chronische HIV-encefalitis[2,4] *IgG; als bij HIV drieklasse respons wordt gevonden wijst dit op een opportunistische infectie* Neurosyphilis[2,4] *IgG+ zwakke IgM respons* HSV-encefalitis[2,4] IgG+ zwakke IgA en IgM respons Opportunistische infecties[2,4] *Drieklasse respons IgA+IgM+IgG; bijv CMV, toxoplasma, cryptococ* Neuroborreliose[2,4] *Drieklasse respons IgM > IgA > IgG* Meningococcen- en pneumococcen-meningitis[2,4] *IgA; IgA productie is afwezig bij streptococcen- en staphylococcen-meningitis* Tuberculeuze meningitis[2,4] *IgA+ zwakke IgG respons* Bof meningoencefalitis[2] *IgM*	

Bij infecties bestaan de OCB's uit immunoglobulinen gericht tegen een specifieke verwekker. De klasse immunoglobuline verschilt per verwekker. De tabel vermeldt in cursief schrift de immunoglobuline klasse per verwekker. Prevalenties van OCB's van de verschillende immunoglobuline klasses zijn niet goed bekend.

remitting MS (RRMS; 30%) en secundair progressieve MS (SPMS; 60%), terwijl deze niet voorkomen in de groep met PPMS.[20] Concluderend kunnen oligoklonale IgG-banden helpen bij het inschatten van de kans op CDMS bij patiënten met een CIS. Voorts zijn oligoklonale IgM banden zijn mogelijk belangrijk voor het verdere beloop van de ziekte.

Oligoklonale banden en andere neurologische aandoeningen

Specifieke OCB's in de liquor kunnen ook voorkomen bij andere aandoeningen dan MS. Meestal gaat het om andere demyeliniserende aandoeningen, autoimmuunziekten, ontstekingen, maligniteiten en infecties. De aanwezigheid van OCB's is daarom niet onderscheidend voor deze ziekten. In *Tabel 2* wordt een niet-uitputtend overzicht gegeven van aandoeningen waarbij OCB's kunnen voorkomen. Enkele van deze groepen aandoeningen worden hieronder toegelicht.

Soms kan de aanwezigheid van OCB's een bijdrage leveren aan het minder waarschijnlijk maken van bepaalde ziektebeelden die kunnen lijken op MS. OCB's komen bijvoorbeeld beduidend minder vaak voor bij neuritis optica. Als bij patiënten met neuritis optica toch OCB's worden gevonden, dan is dit geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van CDMS. Andere demyeliniserende ziektebeelden waarbij OCB's niet vaak

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Om onderscheid te kunnen maken tussen intrathecaal geproduceerde immunoglobulinen en immunoglobulinen met een systemische oorsprong is het belangrijk dat zowel liquor als serum geanalyseerd worden, welke gelijktijdig bij de patiënt zijn afgenomen.
2. Stel u zelf op de hoogte van de methode die in uw ziekenhuis gehanteerd wordt voor de detectie van oligoklonale banden. De combinatie iso-electrische focussing met immunoblotting is de enige methode met een hoge sensitiviteit.
3. Ondanks dat de aanwezigheid van oligoklonale banden in de liquor geen vereiste is voor het stellen van de diagnose Multiple Sclerose blijft liquoranalyse zinvol in het diagnostisch pad. De aanwezigheid van oligoklonale banden is een onafhankelijke voorspeller van de kans op het ontwikkelen van Multiple Sclerose bij patiënten met een 'clinically isolated syndrome'. Bovendien is liquoranalyse bruikbaar bij het uitsluiten van andere diagnosen.
4. Oligoklonale banden komen bij geïsoleerde neuritis optica, myelitis transversa, neuromyelitis optica en ADEM veel minder vaak voor dan bij Multiple Sclerose.
5. De aanwezigheid van liquor-specifieke oligoklonale banden is mogelijk voorspellend voor een paraneoplastisch syndroom boven een primaire of gemetastaseerde maligniteit.
6. De aanwezigheid van liquor-specifieke oligoklonale banden bij systemische inflammatoire aandoeningen kan extra ondersteuning geven aan de opvatting dat het centraal zenuwstelsel betrokken is bij het inflammatoire proces.

voorkomen zijn myelitis transversa, neuromyelitis optica, en acute demyeliniserende encefalomyelitis (ADEM) (zie *Tabel 2*).[21]

Systemische inflammatoire aandoeningen kunnen gepaard gaan met intrathecale IgG-productie in het geval van betrokkenheid van het CZS (zie *Tabel 2*).[1,21-24] De aanwezigheid van deze liquor-specifieke OCB's bij deze systemische aandoeningen kan daarom extra ondersteuning geven aan de mogelijkheid van betrokkenheid van het CZS.

Het type bandpatroon is mogelijk ook bruikbaar bij de differentiatie tussen een paraneoplastisch syndroom, dat vaak gepaard gaat met intrathecale IgG-productie, en een primaire hersentumor of metastasen, die meestal geen intrathecale IgG-productie geven. Een spiegelbeeldpatroon (dezelfde OCB's in serum als in liquor, zie *Figuur 1* op pagina 62) kan bij primaire hersentumoren of metastasen wél gevonden worden. De aanwezigheid van liquor-specifieke OCB's is voorspellend voor een paraneoplastisch syndroom boven een primaire of gemetastaseerde maligniteit.[1,22-23] Een lymfoom van het CZS kan ook liquor-specifieke OCB's geven.[1,22]

Conclusie

OCB's in de liquor zijn een kwalitatieve eigenschap van aanwezige immunoglobulinen. Om onderscheid te kunnen maken tussen intrathecaal geproduceerde en systemische immunoglobulinen is het belangrijk dat zowel liquor als serum geanalyseerd worden, welke gelijktijdig zijn afgenomen. OCB's in de liquor kunnen voorkomen bij demyeliniserende aandoeningen, autoimmuunziekten, ontstekingen, maligniteiten en infecties. De aanwezigheid van OCB's is niet onderscheidend voor individuele ziekten, maar kan helpen bij het minder waarschijnlijk maken van bepaalde ziektebeelden.

Dankwoord

Het materiaal van *Figuur 2* is beschikbaar gesteld door Lab West B.V.

Referenties

1. Sindic CJM, Van Antwerpen MP, Goffette S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. Clin Chem Lab Med 2001;39(4):333-40.
2. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. J Neurol Sci 2001;184(2):101-22.
3. Regeniter A, Kuhle J, Mehling M, et al. A modern approach to CSF analysis:

pathophysiology, clinical application, proof of concept and laboratory reporting. Clin Neurol Neurosurg 2009;111(4):313-8.
4. Reiber H. Cerebrospinal fluid - physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. Mult Scler 1998;4(3):99-107.
5. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis. 4th edition. Elsevier 2006.
6. Verbeek MM, De Reus HPM, Weykamp CW. Oligoklonale IgG-banden in liquor en serum. Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie 2003;104:347-51.
7. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. J Neuroimmunol 2006;180(1-2):17-28.
8. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57(8):897-902.
9. Correale J, de los Milagros Bassani Molinas M. Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. J Neurol 2002;249(4):375-89.
10. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, et al. B cells and multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008;7:852-8.
11. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. Arch Neurol 2005;62(6):865-70.
12. Lechner-Scott J, Spencer B, de Malmanche T, et al. The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases with latitude. Mult Scler 2012; 18: 974-82.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011;69(2):292-302.
14. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50(1):121-7.
15. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005;58:840-6.
16. Tintore M, Rovira A, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. Mult Scler 2001;7(6):359-63.
17. Ignacio RJ, Liliana P, Edgardo C. Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis. J Neurol 2010;257(7):1188-91.
18. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology 2008;70:1079-83.
19. Villar L, Garcia-Barragan N, Espino M, et al. Influence of oligoclonal IgM specificity in multiple sclerosis disease course. Mult Scler 2008;14(2):183-7.
20. Villar LM, Masterman T, Casanova B, et al. CSF oligoclonal band patterns reveal disease herterogeneity in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2009;211(1-2):101-4.
21. Dale RC, Brilot F. Biomarkers of inflammatory and auto-immune central nervous system disorders. Curr Opin Pediatr 2010; 22: 718-25.
22. Zeman A, McLean B, Keir G, et al. The significance of serum oligoclonal bands in neurological diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56(1):32-5.
23. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-index. A comparison and diagnostic applications. Brain 1990;113:1269-89.
24. McLean BN, Miller D, Thompson EJ. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease involving the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58(5):548-54.
25. Soderstrom M, Lindgvist M, Hillert J, et al. Optic neuritis: findings on MRI, CSF examination and HLA class II typing in 60 patients and results of a short-term follow-up. J Neurol 194; 241: 391-7.
26. De Seze J, Lanctin C, Lebrun C, et al. Idiopathic acute transverse myelitis: application of the recent diagnostic criteria. Neurology 2005; 65: 1950-3.
27. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007; 6: 805-15.
28. Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system – value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. Acta Neurol Scand 2005; 112: 207-13.
29. Pranzatelli MR, Sley PR, Tate ED, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in childhood opsoclonus-myoclonus. Pediatr Neurol 2011; 45: 27-33.

Oproep voor klinische studie RATS-3

In de **Rotterdamse Afasie Therapie Studie-3** worden de timing en intensiteit van taaltherapie bestudeerd. Er wordt onderzocht of vier weken intensieve cognitief-linguïstische taaltherapie gestart binnen twee weken na de beroerte, effectiever is voor het herstel van de mondelinge communicatie in alledaagse situaties dan later gestarte reguliere therapie. Het streven is 150 patiënten te includeren.

De studie is in januari 2012 gestart en meerdere ziekenhuizen, verpleeghuizen en revalidatiecentra in Nederland doen al mee. Uiteraard verwelkomen we graag zo veel mogelijk centra die ook willen participeren. Mocht u geïnteresseerd zijn in deelname aan deze studie, kunt u contact opnemen met de onderzoekscoördinator, mw. F. Nouwens: **f.nouwens@erasmusmc.nl**.