

## НАЛАЗ МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦЕ МОЗГА КОД БОЛЕСНИКА ОД МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ БЕЗ ОЛИГОКЛОНОАЛНИХ ТРАКА У ЛИКВОРУ

Шарлота МЕСАРОШ<sup>1</sup>, Јелена ДРУЛОВИЋ<sup>1</sup>, Звонимир ЛЕВИЋ<sup>1</sup>, Весна ПЕРИЋ<sup>2</sup>

1.Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд; 2.Центар за магнетну резонанцу, Клинички центар Србије, Београд.

**КРАТАК САЖЕТАК:** Код 95% болесника од мултипле склерозе (MS) у ликвору се високо сензитивном методом изоелектричног фокусирања (IEF) ликвора са имунофиксацијом открива постојање олигоклонала IgG трака (OT), док 5% болесника нема интратекалну синтезу олигоклоналног IgG. Циљ ове студије је био поређење налаза на магнетној резонанци мозга (MR) између болесника од MS без и са локално синтетисаним OT у ликвору. У студију је укључено 22 болесника са клинички сигурном MS без OT у ликвору и 22 контролна болесника од MS са присуством OT у ликвору а који су били упарени са првом групом болесника према животној доби, дужини трајања, току и активности болести. Скоровање промена на MR мозга је обављено за 7 перивентрикуларних (PV) и 8 неперивентрикуларних (NPV) региона, а посебно је скорован инфратенторијални (IT) регион и степен атрофије мозга. Није утврђена статистички значајна разлика између ове две групе болесника у укупном скору захваћености мозга променама, што се односи и на PV и NPV регионе. Наша студија је указала на постојање статистички значајне корелације ( $p=0.026$ ), између EDSS скорa и промена на MR код контролних болесника, док оваква корелација није показана у групи болесника од MS без OT у ликвору. Овакви налази указују да би коришћење сензитивнијих MR техника у корелацији са клиничким испољавањем болести и налазом у ликвору можда допринело расветљавању хетерогености имунопатогенезе MS.

Кључне речи: мултипла склероза, олигоклонални IgG, магнетна резонанца мозга

### УВОД

Олигоклоналне имуноглобулин G (IgG) траке (OT) у ликвору се откривају високо сензитивном методом изоелектричног фокусирања (IEF) ликвора са имунофиксацијом (1) већ у раној фази болести (MS) (2,3), код 95% болесника од мултипле склерозе. Када се једном пронађе олигоклонални цртеж у ликвору, тај се налаз не мења током болести (4). Синтеза олигоклоналног IgG у ликвору болесника од MS је последица неспецифичне поликлонске активације B ћелија унутар централног нервног система. Један део интратекално синтетисаних антитела је усмерен према антигенима вируса, док је други део усмерен ка аутоантигенима мијелина и олигодендроцита (5-7).

Међутим, улога B ћелија и олигоклоналног IgG у патогенези MS није јасна, почевши од механизма активације B ћелија па све до патогенетске улоге интратекално синтетисаних антитела. Овоме доприноси и чињеница о постојању болесника од MS (око 5%) код којих се не детектују OT у ликвору методом IEF ликвора са имунофиксацијом (2, 8, 9).

У литератури постоје контроверзни подаци о прогностичком значају OT у ликвору. Са једне стране, резултати две студије указују на бенигнији ток болести код болесника од MS без OT у ликвору у односу на групу где постоји интратекална синтеза (9,10), док са друге постоје студије које негирају овакву хипотезу (11, 12). Резултати истраживања у нашој популацији показују да

нема разлике у тежини клиничке слике између овде две групе болесника (13).

Циљ нашег рада је био да упоредимо налазе на магнетној резонанци (MR) мозга код болесника од MS код којих у ликвору постоје локално синтетисани олигоклонални IgG са налазима код болесника код којих се овакав налаз у ликвору не постоји.

### МАТЕРИЈАЛ - МЕТОДЕ

У студију је укључено 22 болесника са клинички сигурном MS (14) код којих методом IEF (1) није откривена интратекална синтеза олигоклоналног IgG у ликвору, а који су хоспитализовани на Одељењу за демјелинизационе болести и епилепсију Института за неурологију Клиничког центра Србије (КЦС) у периоду од 1996. до 1999.г. Контролну групу је чинило 22 болесника са клинички сигурном MS са OT у ликвору, а који су били упарени према следећим параметрима: животној доби, току и активности болести и дужини трајања болести. Свим болесницима из обе групе је детаљно одређиван степен функционалне онеспособљености (ЕДСС скор) (15). Према протоколу за укључивање у студију није постојала статистички значајна разлика у следећим клиничким карактеристикама између болесника од MS без и са OT у ликвору: животној доби ( $36.5\pm 7.2$  према  $36.7\pm 7.3$ ), дужини трајања болести ( $7.0\pm 1.5$  према  $7.5\pm 1.6$ ), као ни у заступљености појединих форми болести: ремитентан

| <i>ПВ региони</i><br>PV regions                             | <i>МС без ОТ</i><br><i>Медијана (интервал)</i><br>OCB negative MS Median<br>(range) | <i>МС са ОТ</i><br><i>Медијана (интервал)</i><br>OCB positive MS<br>Median (range) | P        |
|---|---|--|----------|
| <i>Тело латералних комора</i><br>Body of lateral ventricles | 9 (0-24)  | 11 (2-29)  | HC<br>NS |
| <i>Фронтални рогови</i><br>Frontal hornes                   | 3 (0-21)  | 4 (0-19)   | HC<br>NS |
| <i>Тригонуми</i><br>Trigones                                | 5 (0-14)  | 3 (0-8)  | HC<br>NS |
| <i>Окципитални рогови</i><br>Occipital hornes               | 3 (0-7)   | 4 (0-9)  | HC<br>NS |
| <i>Темпорални рогови</i><br>Temporal hornes                 | 2 (0-5)   | 3 (0-8)  | HC<br>NS |
| <i>III комора</i><br>Third ventricle                        | 0 (0-2)   | 0 (0-3)  | HC<br>NS |
| <i>IV комора</i><br>Fourth ventricle                        | 2 (0-6)   | 3 (0-6)  | HC<br>NS |
| <i>НПВ региони</i><br>NPV regions                           |   |  |          |
| <i>Фронтални режањ</i><br>Frontal lobe                      | 2 (0-33)  | 3 (0-29)   | HC<br>NS |
| <i>Паријетални режањ</i><br>Parietal lobe                   | 7 (0-45)  | 13 (0-35)  | HC<br>NS |
| <i>Окципитални режањ</i><br>Occipital lobe                  | 0 (0-3)   | 0 (0-3)  | HC<br>NS |
| <i>Темпорални режањ</i><br>Temporal lobe                    | 0 (0-6)   | 0 (0-6)  | HC<br>NS |
| <i>Базалне ганглије</i><br>Basal ganglia                    | 0 (0-4)   | 0 (0-10)   | HC<br>NS |
| <i>Цайсула интјерна</i><br>Internal capsules                | 0 (0-4)   | 2 (0-13)   | HC<br>NS |
| <i>Мождано стабло</i><br>Brainstem                          | 3 (0-13)  | 3 (0-10)   | HC<br>NS |
| <i>Церебелум</i><br>Cerebellum                              | 0 (0-7)   | 0 (0-8)  | HC<br>NS |

Табела 1. Скорови захваћености мозга променама у перивентрикуларним и неперивентрикуларним регионима на MR код MS болесника без и са олигоклоналним тракама (ОТ) у ликвору  
Table 1. Brain MRI lesion loads for periventricular (PV) and non-periventricular (NPV) regions in oligoclonal bands (OCB) negative and positive MS patients  
HC-није сигнификантно  
NS-not significant

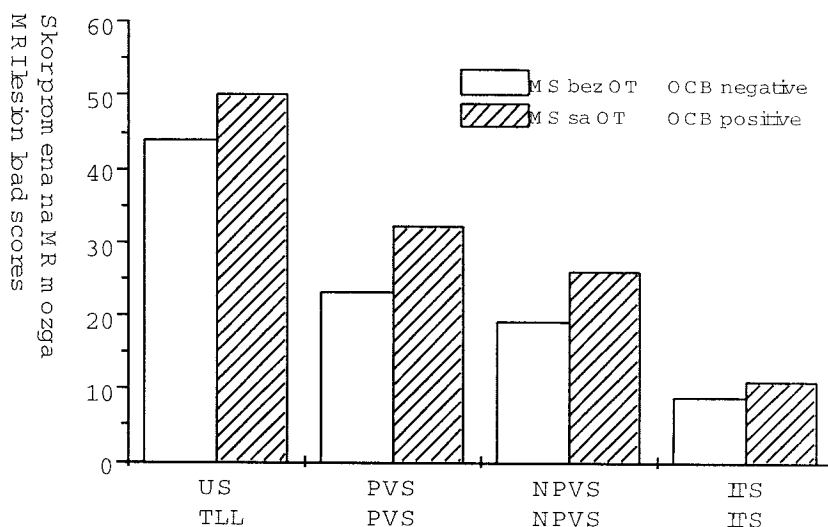
ток је у првој групи болесника имало 82% према 86% у контролној групи, секундарно-прогресивну форму болести у првој групи је имало 14% болесника а 18% у контролној групи док је примарно прогресивну форму болести у групи болесника од MS без ОТ у ликвору имало 4% болесника у односу на 6% у другој групи болесника. Такође није било разлике у просечним вредностима ЕДСС скорa између ове две групе болесника (3.5 према 4.0).

Код свих болесника укључених у студију обављени су прегледи мозга MR у Центру за магнетну резонанцу КЦС на апарату Магнетом-Сиенс, јачине 1.0 T у Spin-Echo секвенцијама дефинисаним T1W (TR=560 msec; TE=15 msec) и T2W (TR=4000 msec, TE=90 msec) релаксационим временима у једној ортогној равни, са

пресецима мозга на 5 mm. Анализовани су само налази снимака Spin-Echo T2W.

За сваког болесника је одређиван број и величина лезија у 15 анатомски дефинисаних региона. Седам региона је имало перивентрикуларну (PV) локализацију, а осам неперивентрикуларну (NPV). За сваку од ових локализација је израчунаван скор по следећем систему: а) лезија дијаметра 1-5 mm - 1 поен; б) лезија дијаметра 6-10 mm - 2 поена; ц) лезија већа од 10 mm - 3 поена; д) конфлуентна лезија - један додатни поен [16].

Укупни скор захваћености мозга променама на MR је добијен сабирањем појединачних скорова за сваки од наведених региона уз додавање скорова степена атрофије. Атрофија је скорована на следећи начин: а) без атрофије - 0 поена б) блага атрофија - 1 поен; ц) умерен-



Графикон 1. Скорови захваћености мозга променама MR код болесника од MS без и са олигоклоналним тракама (OT) у ликвору  
Figure 1. MRI lesion loads scores in OCB negative and positive MS patients

Легенда: US-укупни скор, PVS-перивентрикуларни скор, NPVS-неперивентрикуларни скор, ITS-инфратенторијални скор  
Legend: TLL-total lesion load, PVS-periventricular score, NPVS-non-periventricular score, ITS-infratentorial score

на атрофија - 2 поена; д) тешка атрофија - 3 поена. Посебно је израчунаван укупан PV и NPV и инфратенторијални скор (IT) (збир скорова за IV комору, možдано стабло, церебелум и инфратенторијалу атрофију).

За евалуацију статистичке значајности разлике појединих параметара између две групе болесника коришћени су тестови за везане узорке, тј. Студентов  $t$  тест и Wilcoxon-ов тест. За испитивање значајности разлике у учесталости неке појаве у ове две групе болесника коришћен је тест, док је корелација је испитивана корелацијом ранга (Спирманов тест).

## РЕЗУЛТАТИ

Болесници без OT су имали већи скор у односу на контролну групу болесника у само једном PV региону, у тригонумима, али разлика није била статистички значајна. У региону III коморе у обе групе болесника скор је био исти, док је у осталим PV регионима просечни скор био већи у групи контролних болесника, али без статистичке значајности. У 5 NPV региона скор промена у мозгу је био једнак за обе групе болесника, док је у остала 3 региона скор био већи код контролних болесника (фронтални и паријетални режањ, капсула интерна) али без статистичке значајности (табела 1).

Иако је укупни скор промена у мозгу на MR био већи код контролних болесника (50 према 44), разлика није била статистички значајна. Такође је забележен виши скор на MR мозга и за PV (32 према 23) и NPV (26 према 19) регионе у контролној групи болесника али без статистичке значајности, што се односи и на укупан инфратенторијални (IT) скор (11 према 9) (графикон 1).

У групи болесника од MS без OT у ликвору није постојала статистички значајна корелација између EDSS скорa и дужине трајања болести са једне стране и укупног скорa захваћености мозга променама на MR са друге стране. У контролној групи болесника, такође, није постојала статистички значајна корелација између дужине трајања болести и укупног скорa захваћености

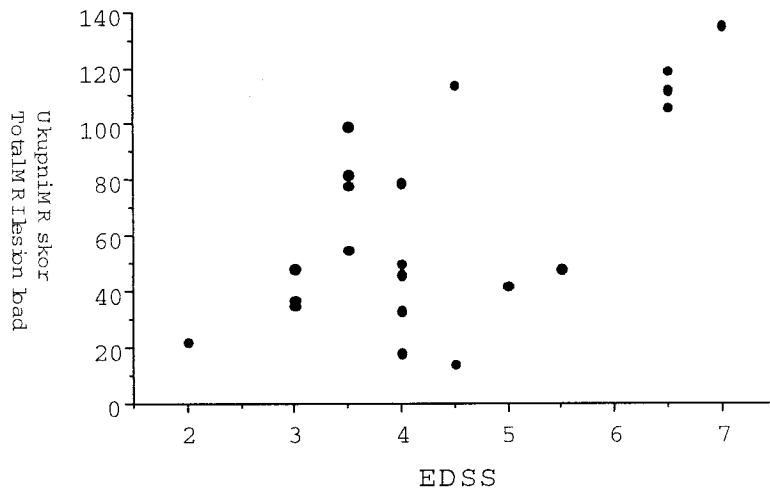
мозга променама на MR, али је постојала статистички значајна корелација између EDSS скорa и укупног скорa захваћености мозга променама на MR ( $p=0.026$ ) (графикон 2).

## ДИСКУСИЈА

У нашој студији применом наведеног система скоровања и регионалне поделе промена на MR мозга није утврђена значајна разлика у средњој вредности укупног скорa захваћености мозга променама, ни у PV, нити у NPV и IT регионима између болесника од MS без и са OT у ликвору, што би указивало на одсуство неурорадиолошке специфичности болесника од MS без OT у ликвору, судећи према конвенционалној MR мозга.

Сличне резултате објавили су Земан и сар. (9), који су показали да болесници од MS са OT у ликвору имају већу вредност просечног укупног скорa захваћености мозга променама у односу на болеснике од MS без OT у ликвору (51 према 31), али та разлика, као и у нашој студији, није била статистички значајна. Ни у тој студији није регистрована разлика у укупном скору захваћености мозга између ове две групе болесника за PV и NPV регионе, као ни на нивоу кичмене мождине. Такође и у студији Фуказање и сар. није нађена разлика у дистрибуцији, величини, облику и броју промена на MR мозга између болесника од MS без и са OT у ликвору (12).

Резултати наше студије која према актуелно доступним подацима, обухвата анализу највећег броја болесника од MS без OT у ликвору, као и две претходне студије (9,12), не говоре у прилог раније постављене хипотезе да би одсуство OT у ликвору код болесника од MR корелирало са мањим степеном захваћености мозга променама на конвенционалној MR. Наиме, раније је показано да квантитативни параметри интратекалне синтезе IgG (степен интратекалне синтезе IgG, IgG индекс) код болесника од MS корелирају са укупном површином мозга која је захваћена променама на MR



Графикон 2 Корелација између EDSS score и укупног score захваћености мозга променама на MR мозга код болесника од MS са олигоклоналним тракама (OT) у ликвору (p=0.026)

Figure 2. Correlation between EDSS score and total MRI lesion load score in OCB positive MS patients (p=0.026)

(17). Међутим, ни у једној од тих студија није показана корелација између присуства OT у ликвору и промена на MR мозга. С обзиром да би квантитативни параметри интракеалне синтезе IgG требало да су више повезани са степеном запаљењских промена у CNS, неуро-радиолошки параметар који би се узимао за корелацију требало би можда да буде број или површина нових активних промена у мозгу болесника од MS које се пребојавају гадолинијумом. Међутим, у студији Земана и сар. није показана разлика ни у броју активних промена између болесника од MS без и са OT у ликвору (9), а у нашој студији овај параметар није праћен.

Према досадашњим истраживањима, корелација између захваћености мозга променама на T2W секвенци MR и EDSS score је врло слаба (18,19). Наша студија је указала на постојање статистички значајне корелације (p=0.026), између EDSS score и промена на MR код болесника од MS са OT у ликвору, док оваква корелација није показана код болесника од MS без OT у ликвору. Овакав налаз указује на потребу укључивања анализе промена на T1W секвенце MR јер је показано да EDSS score боље корелира са хипоинтензивним лезијама на T1W секвенци које представљају параметар оштећења аксона (20, 21). Осим тога, одсуство корелације код болесника од MS без OT у ликвору би могла бити последица доминантног присуства ткивног оштећења у изглед нормалној белој маси (NNBM) у овој подгрупи болесника, које се детектују неконвенционалним MR техникама (магнетна резонантна спектроскопија и магнетисатион трансфер техника) (22,23).

У закључку, нека будућа студија која би се бавила поређењем променама у NNBM код болесника од MS без OT у ликвору са онима који их имају би можда указала на разлику у њиховој имунопатогенези.

#### РЕФЕРЕНЦЕ:

1 Walker RWH, Keir G, Johnson MH, Thompson EJ. A rapid method for detecting oligoclonal IgG in unconcentrated CSF, by agarose isoelectric focusing, transfer to cellulose nitrate and immunoperoxidase staining. *J Neuroimmunol* 1983;4:141-148.

2 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. *Brain* 1990;113:1269-1289.

3 Drluović J, Stojsavčević N, Dujmović I i sar. Likvorski nalaz u dijagnostici multiple skleroze. *Srp Arh Celok Lek* 1995;123:191-193.

4 Walsh MJ, Tourtellotte WW. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA and IgM in multiple sclerosis. *J Exp Med* 1986;163:41-53.

5 Reiber H, Ungefehr S, Jacobi Chr. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998;4:111-117.

6 Raine CS, Cannella B, Hauser SL, Genain CP. Demyelination in primate autoimmune encephalomyelitis and acute multiple sclerosis lesions: a case for antigen-specific antibody mediation. *Ann Neurol* 1999;46:144-160.

7 Archelos JJ, Trotter J, Previtali S i sar. Isolation and characterization of an oligodendrocyte-precursor-derived B cell epitope in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:15-24.

8 Farrell MA, Kaufmann JCE, Gilbert JJ i sar. Oligoclonal bands in multiple sclerosis: Clinical-pathologic correlation. *Neurology* 1985;35:212-218.

9 Zeman AZJ, Kidd D, McLean BN i sar. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:27-30.

10 Stendahl-Brodin L, Link H. Relation between benign course of multiple sclerosis and low grade humoral immune response in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1980;43:102-105.

11 Pirttilä T, Nurmiö T. CSF oligoclonal bands, MRI and the diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995;92:468-471.

12 Fukazawa T, Kikuchi S, Sasaki H i sar. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis in Japan: relevance of immunogenetic backgrounds. *J Neurol Sci* 1998;158:209-214.

13 Mesaroš Š. Kliničke karakteristike i nalaz magnetne resonance mozga kod bolesnika od multiple skleroze bez oligoklonalnih IgG traka u likvoru. *Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd* 2000.

14 Poser CM, Paty DW, McDonald WI. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.

15 Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.

16 Filippi M, Campi A, Marni S i sar. Brain magnetic resonance ima-

- ging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:31-37.
17. Baumhufner RW, Tourtellotte WW, Syndulko K i sar. Quantitative multiple sclerosis plaque assessment with magnetic resonance imaging. Its correlation with clinical parameters, evoked potentials, and intra-blood-brain barrier IgG synthesis. *Arch Neurol* 1990;47:19-26.
  18. Filippi M, Paty DW, Kappos L i sar. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995;45:255-260.
  19. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:3-24. *Neurol* 1999;46:747-754.
  20. van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR i sar. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995;45:1684-90.
  21. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA i sar. Accumulation of hypointense lesions („black holes“) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:1469-1476.
  22. Fu L, Matthews PM, De Stefano N i sar. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:103-113.
  23. Tortorella C, Viti B, Bozzali M i sar. A magnetization transfer histogram study of normal-appearing brain tissue in MS. *Neurology* 2000;54:186-193.

## BRAIN MRI IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITH OLIGOCLONAL CEREBROSPINAL FLUID BANDS

Sarlota MESAROS<sup>1</sup>, Jelena DRULOVIC<sup>1</sup>, Zvonimir LEVIC<sup>1</sup>, Vesna PERIC<sup>2</sup>.

1. Institute of Neurology, Clinical Center of Serbia, Belgrade; 2. MRI Center, Clinical Center of Serbia, Belgrade.

Locally produced oligoclonal IgG bands (OCB) are present in the cerebrospinal fluid (CSF) of 95% patients with multiple sclerosis (MS) [2,3]. The most sensitive method for the detection of OCB is isoelectric focusing (IEF) [1]. Occasional patients with clinically definite MS lack evidence for intrathecal IgG synthesis [2,9]. This study was designed to compare brain magnetic resonance imaging (MRI) findings between CSF OCB positive and negative MS patients.

The study comprised 22 OCB negative patients with clinically definite MS and 22 OCB positive controls matched for age, disease duration, activity and course of MS. In the both groups clinical assessment was performed by using Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. T2 weighted MRI of the brain was performed on a Siemens Magnetom (1.0 T). Lesions were counted and sized for 15 anatomically defined locations: 7 periventricular (PV) and 8 non-periventricular (NPV) regions. An arbitrary scoring system weighted for lesions size was used to estimate total and regional lesions loads: a) 1 point was given for each lesion with a diameter 1-5 mm, b) 2 points for one lesion with a diameter 6-10 mm, c) 3 points for one over 10 mm, and confluent lesions scored one extra point [16]. Atrophy were scored as follows: 0-normal size, 1-mild atrophy, 2-moderate atrophy and 3-severe atrophy.

Mean score of total brain MRI loads was lower in OCB negative than in OCB positive MS patients (44 vs. 50) but the difference was not statistically significant. Mean periventricular (32 vs. 23), non-periventricular (26 vs. 19) and infratentorial (11 vs. 9) scores were higher in OCB positive MS group in comparison with OCB negative patients, but non-significant (figure 1). There was no correlation between EDSS score and total MRI lesions load in OCB negative MS patients, while in OCB positive group we detected significant correlation between EDSS score and total MRI lesions load ( $p=0.026$ ) (figure 2).

The results of this study demonstrate that by using conventional

brain MRI the extent and severity of the pathological process seems to be similar in OCB negative and OCB positive MS patients. On the other hand, we found statistically significant correlation between brain MRI total lesion load and EDSS in the OCB positive MS patients, while this correlation was not detected in OCB negative MS patients.

Differences in brain MRI findings between OCB positive and OCB negative MS patients have been already analyzed [9,12]. In the first, Zeman et al. reported that OCB negative MS patients have lower total MRI brain lesion loads in comparison to OCB positive group, but the differences was not statistically significant [9]. In accordance with these findings, Fukazawa et al. also failed to show differences in the distribution, extent, shape and number of brain MRI lesions between OCB positive and negative MS patients. [12]. On the other hand, it has been demonstrated that the rate of intrathecal IgG synthesis apparently correlates with plaque volume in the brain, as demonstrated on MRI, in MS patients [17]. However, our results along with those from two above-mentioned previous studies do not support this notion.

In conclusion, trend towards lesser MRI lesion load and lack of its correlation with EDSS in OCB negative MS patients, warrants further investigations with new MRI techniques (magnetic resonance spectroscopy and magnetisation transfer), including the thorough exploration of normal-appearing white matter, in OCB negative MS patients.

**Key words:** multiple sclerosis, oligoclonal bands, magnetic resonance imaging

Dr Šarlota Mesaroš  
Institute of neurology, KCS  
Dr Subotica 6  
11000 Beograd  
e-mail: sarlotam@Eunet.yu