

Comparative study of magnetic resonance diffusion tensor imaging in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis

LIU Ya-ou¹, YU Chun-shui¹, LI Kun-cheng^{1*}, LIN Fu-chun²,
DUAN Yun-yun¹, QIN Wen¹, WANG Hui¹

(1. Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;

2. Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Science, Wuhan 430071, China)

[Abstract] **Objective** To investigate whether normal appearing brain tissue (NABT) abnormalities occur in patients with clinically isolated syndrome (CIS) and how serious it is comparing to multiple sclerosis (MS), and to find the relationships between DTI indices of lesions, NABT and clinical status to reveal the possible pathologic mechanisms and offer evidences for treatment. **Methods** Nineteen patients with CIS, 19 clinically diagnosed relapsing-remitting MS patients and 19 sex- and age-matched healthy volunteers were chosen as subjects. Images were obtained using Siemens 1.5T magnetom sonata scanner, including conventional MRI and DTI. The volume, mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) of lesions, DTI histograms of whole brain, NABT were obtained. The mean value, peak height, peak location of the histogram were used for analysis. All data were statistically processed with SPSS for Windows (version 11.5). **Results** No significant differences were found in the brain volume, DTI indices of lesions among control, CIS and RRMS. Comparing with control, CIS patients showed significantly higher whole brain and NABT average MD, lower FA ($P < 0.05$), however, which is lower in average MD and higher in FA than RRMS ($P < 0.05$). The peak height of NABT average MD histogram was significantly lower in CIS than control ($P < 0.05$), but higher than RRMS. The peak location of NABT average FA histogram in RRMS, CIS and control was from left to right ($P < 0.05$). There was no correlations between DTI indices and EDSS scores in patients with CIS. Moderate correlations between lesion FA ($r = -0.566$, $P = 0.012$), average MD in whole brain ($r = 0.497$, $P = 0.030$), NABT ($r = 0.692$, $P = 0.001$) were found in patient with RRMS. **Conclusion** Whole brain contains lesion and NABT abnormalities do occur in CIS which can be detected by DTI sensitively. The lesions are similar with MS, however, the underlying pathological changes in NABT are milder than MS.

[Key words] Clinically isolated syndrome; Multiple sclerosis, relapsing-remitting; Diffusion tensor imaging; Magnetic resonance imaging

临床孤立综合征和复发缓解型多发性硬化 MR 弥散张量成像的对比研究

刘亚欧¹, 于春水¹, 李坤成^{1*}, 林富春², 段云云¹, 秦文¹, 王辉¹

(1. 首都医科大学宣武医院放射科, 北京 100053; 2. 中国科学院武汉物理与数学研究所, 湖北 武汉 430071)

[摘要] **目的** 探讨 MS 最早期阶段即 CIS 是否已存在可被 DTI 发现的异常改变及其严重程度, 揭示其可能反映的病理改变, 与临床状态的关系, 从而更加深入认识 CIS 与 MS 的关系。**方法** 选择 19 例 CIS 患者、19 例临床确诊的 RRMS 患者和 19 例性别、年龄与之匹配的健康志愿者为研究对象。用 1.5T 超导型磁共振扫描仪采集数据, 包括常规 T1WI、T2WI、DTI, 经后处理得到: T2WI 上病灶的体积、平均弥散率及各向异性分数, 全脑(WB)、表现正常脑组织(NABT)的平均弥散率、各向异性分数直方图, 其中提取出下列指标: 平均值、直方图峰高和峰位置。应用社会统计软件包(SPSS 11.5)对以上观察内容进行统计学分析。**结果** CIS 与 RRMS 患者病灶体积、平均弥散率、平均各向异性分数均无显著性差异。WB 及 NABT 平均弥散率正常对照组、CIS 组、RRMS 组依次增高, 平均各向异性分数正常, 对照组、CIS 组、RRMS 组依次减低, 且均有显

[基金项目] 北京市自然科学基金资助项目(7042026)。

[作者简介] 刘亚欧(1980-), 男, 北京人, 硕士, 医师。研究方向: 主要从事神经影像学研究工作。E-mail: asiaeurope_80@sina.com

[通讯作者] 李坤成, 首都医科大学宣武医院放射科, 100053。E-mail: likuncheng1955@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2007-10-26 [修回日期] 2008-05-19

著性差异($P < 0.05$)，NABT 平均弥散率图峰高正常对照组、CIS 组、RRMS 组依次降低，平均各向异性分数图峰位置正常，对照组、CIS 组、RRMS 组依次左移，且均有显著性差异($P < 0.05$)。CIS 患者各项 DTI 指标与扩展残疾状态量表评分均无显著性相关。RRMS 患者病灶平均分数各向异性($r = -0.566, P = 0.012$)、WB 的平均弥散率($r = 0.497, P = 0.030$)、NABT 的平均弥散率($r = 0.692, P = 0.001$)与 EDSS 评分存在显著性相关关系。结论 本研究表明 DTI 可以敏感的显示 CIS 及 MS 全脑病变，作为 MS 最早期表现的 CIS 患者全脑包括病灶、NABT 均已发生了病理改变，但其病灶与 MS 比较无显著性差异，而 NABT 的严重程度较 MS 轻微。

[关键词] 临床孤立综合征；多发性硬化，复发缓解型；弥散张量成像；磁共振成像

[中图分类号] R744.5；R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2008)07-0996-05

临床孤立综合征 (clinically isolated syndrome, CIS) 指在排除其他疾病的情况下，中枢神经系统脱髓鞘事件的急性或亚急性首次发作，持续时间在 24 小时以上。85% 以上的多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 最早期表现为 CIS^[1,2]。CIS 的 MRI 研究现已逐渐成为国内外研究的热点课题。MR 弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 能检测水分子的随机运动，在分子水平提供疾病的更多特异性信息^[3-5]。国内外应用 DTI 研究 CIS 的文献尚少^[6-8]。本研究旨在应用 DTI 技术对 CIS 和 MS 中最常见的复发缓解型 MS (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 进行对比研究，探讨最早期 MS (即 CIS) 是否已经存在可被 DTI 发现的异常改变及其严重程度，其可能的病理基础，及其与患者临床表现的关系，以加深 CIS 与 MS 关系的认识，为 MS 的早期鉴别诊断，预测 CIS 的转归、判断预后和早期治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2004 年 4 月—2006 年 12 月，共搜集高度怀疑要发展为 MS 的 CIS 患者 19 例。其主要纳入标准包括以急性脱髓鞘为主要临床表现，临床、实验室支持脱髓鞘改变；发病在 6 个月以内，临床症状持续在 24 小时以上；脑 MRI 异常，可见一个以上病灶。根据 McDonald^[9] 和 Lublin^[10] 诊断标准，搜集临床确诊的 RRMS 患者 19 例。CIS 患者 19 例 (女 10 例、男 9 例) 年龄 19~60 岁，平均年龄 (39.5 ± 11.6) 岁，临床及 MR 检查距首次发病在 6 个月之内 (平均 1.6 个月)，其扩展残疾状态量表 (expanded disability status scale, EDSS) 评分为 1~8.5 分 (平均 2.8 分)。RRMS 患者 19 例 (女 10 例、男 9 例)，年龄 18~58 岁，平均 (39.5 ± 11.4) 岁，病程 1.2~20 年 (平均 6.2 年)，其 EDSS 评分为 1~5 分 (平均 2.9 分)。再选取 19 例性别、年龄与之相匹配，无任何中枢神经系统疾病病史和症状、体征的健康成人志愿者为正常对照组 (normal control, NC)。

1.2 常规 MRI、DTI 检查 所有均在 1.5T 超导型 MR 扫描仪 (Siemens Magnetom sonata) 上使用标准环形极化头线圈完成。梯度场强度为 40 mT/m，切换率 200 mT/(m·ms)。扫描序列包括快速自旋回波 T2 加权像 (T2 weighted images, T2WI)，TR/TE = 5500/94 ms，矩阵 256×224，FOV 24 cm×22 cm。自旋回波 T1 加权像 (T1 weighted images, T1WI)，TR/TE = 650/6 ms，矩阵 256×224，FOV 24 cm×22 cm，翻转角 50°，信号 2 次平均。使用弥散敏感单次激发回波平面成像 (echo planar imaging, EPI) 序列行 DTI 扫描，TR/TE = 5000/100 ms，矩阵

128×128 ，FOV 24 cm×24 cm，信号 10 次平均，在 6 个方向上施加弥散梯度 ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$)，1 组图像不施加弥散梯度 ($b = 0 \text{ s/mm}^2$)，共获取 7 组图像。所有脉冲序列均采用相同的层面位置、在横断位上采集，层厚 4.0 mm，间隔 0.4 mm，连续采集 30 层图像覆盖全脑。

1.3 图像处理和分析方法

(1) 弥散张量成像^[5,11]：施加弥散梯度后，获得回波信号强度，得到弥散权重的图像，获得平均弥散率 (mean diffusivity, MD) 和分数各向异性 (fractional anisotropy, FA) 图，然后使用统计参数图 (statistical parametric mapping 2, SPm²) 软件包，采用标准化信息的方法，将 DTI 与常规 T2WI 与 T1WI 配准，使用相同的转换参数配准 MD 和 FA 图像 (图 1)。

(2) 病灶体积及其 MD、FA 值：使用独立工作站进行图像处理，由一位有经验的放射科医生使用 MRIcro 图像处理软件，从 T2WI 上辨认并提取病灶，同时测量 T2WI 病灶体积，应用 Metlab 软件将 T2WI 病灶覆盖 (mask) 在 MD 和 FA 图上，从而获得病灶的 MD、FA 值。

(3) MD、FA 直方图：采用 MRIcro 提供的半自动分割技术，从 T2WI 中去除含有脑外组织的体素，然后相应的体素也从 MD、FA 图像中去除，同时将 T2WI 病灶去掉，然后把脑组织分为白质、灰质、脑脊液。根据 MD、FA 值的范围将脑内体素分为大小不等的 1000 份，据此绘制出全脑 (whole brain, WB)、表现正常脑组织 (normal appearing white brain, NABT) 的 MD、FA 直方图。为了补偿脑体积大小的变异，用每份中体素个数除以统计体素总数对其进行标准化。对这些直方图进行平滑处理后提取出下列指标：平均值、直方图峰高和峰位置。

1.4 数据的统计学处理 采用统计软件包 SPSS 11.5 对所得数据进行统计学处理。对所获数据进行正态性检验；分别对 RRMS 患者、CIS 患者病灶容积、MD、FA 值进行独立样本 t 检验，对 RRMS 患者、CIS 患者、正常对照者三组 WB、NABT 直方图的指标 (平均值、峰高、峰位置) 进行单因素方差分析，并应用 q 检验进行两两比较，其中对非正态分布资料进行多样本秩和检验；采用双变量 Spearman 相关分析方法进行病灶容量、WB、NABT 的 MD、FA 与 EDSS 评分之间；CIS 及 RRMS 患者病灶容量与 WB、NABT 的平均 MD、FA 之间的相关性检验。统计结果以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 脑组织和病灶体积及其 DTI 指标的组间比较 正常对

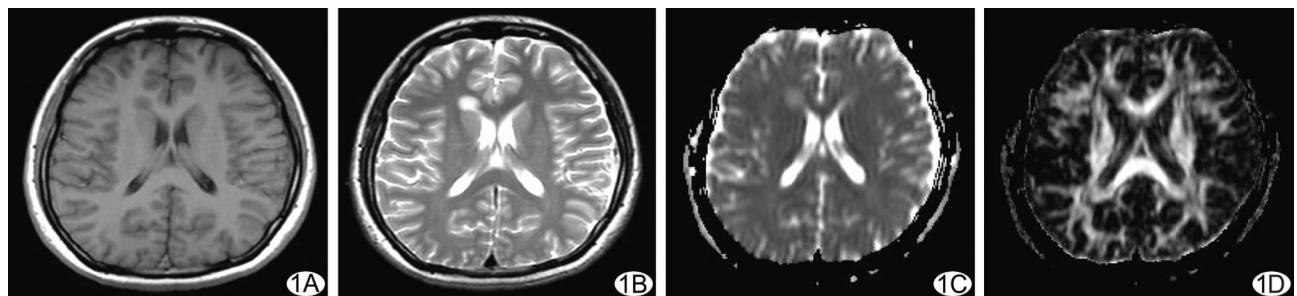


图 1 24岁女患者右侧侧脑室前脚旁白质内异常信号病灶 A. T1WI 上为低信号; B. T2WI 为高信号; C. MD 图上信号增高; D. FA 图上信号减低

照组、CIS 组与 RRMS 组患者的脑组织体积分别为 $(1392.63 \pm 120.09) \text{ ml}$ 、 $(1441.05 \pm 139.88) \text{ ml}$ 及 $(1333.68 \pm 142.41) \text{ ml}$ ，三者之间无显著性差异 ($P = 0.056$, $P > 0.05$)，提示 CIS 及 RRMS 患者没有明显脑萎缩。CIS 及 RRMS 患者病灶的体积及其平均 FA、MD 见表 1，两组间病灶体积、平均 FA、MD 均无显著性差异。

2.2 DTI 直方图各项指标的组间比较 正常对照组、CIS 组、RRMS 组 WB(包括 NABT、病灶、脑脊液)的 DTI 直方图所

表 1 CIS 组、RRMS 组病灶体积及 DTI 指标的比较

参数	CIS	RRMS	t 值	P 值
病灶体积(ml)	6.12 ± 9.90 ($0.14 \sim 33.05$)	15.82 ± 25.72 ($0.71 \sim 115.00$)	1.535	0.134
MD($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.00 ± 0.15 ($0.74 \sim 1.37$)	1.03 ± 0.12 ($0.92 \sim 1.35$)	0.714	0.480
FA	0.32 ± 0.09 ($0.18 \sim 0.56$)	0.33 ± 0.04 ($0.23 \sim 0.39$)	0.568	0.576

注: 表中数据均为正态分布, 以均值 \pm 标准差(数值范围)表示

表 2 全脑 DTI 指标的组间比较

参数	对照组	CIS 组	RRMS 组	对照组 vs CIS 组(P 值)	RRMS 组 vs CIS 组(P 值)	RRMS 组 vs 对照组 (P 值)
平均 MD 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.03 ± 0.06 ($0.94 \sim 1.18$)	1.09 ± 0.07 ($0.99 \sim 1.26$)	1.17 ± 1.05 ($1.05 \sim 1.44$)	0.030	0.014	0.000
MD 直方图峰高(%)	81.45 ± 7.13 ($68.50 \sim 94.20$)	69.83 ± 8.71 ($50.23 \sim 85.50$)	65.26 ± 9.78 ($42.87 \sim 94.20$)	0.000	0.108	0.000
MD 直方图峰位置 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.78 ($0.75 \sim 0.81$)	0.78 ($0.75 \sim 0.81$)	0.80 ± 0.03 ($0.75 \sim 0.90$)	0.147	0.038	0.001
平均 FA 值	0.24 ± 0.01 ($0.23 \sim 0.26$)	0.22 ± 0.01 ($0.20 \sim 0.24$)	0.22 ± 0.01 ($0.17 \sim 0.24$)	0.000	0.413	0.000
FA 直方图峰高(%)	38.38 ± 1.98 ($33.98 \sim 41.75$)	40.11 ± 1.52 ($37.97 \sim 43.46$)	42.47 ± 3.76 ($38.23 \sim 52.76$)	0.014	0.054	0.001
FA 直方图峰位置	0.12 ($0.11 \sim 0.13$)	0.11 ($0.10 \sim 0.12$)	0.10 ($0.09 \sim 0.11$)	0.067	0.000	0.000

注: 表中数据均正态分布者以均值 \pm 标准差(数值范围)表示; 非正态分布者以中位数(数值范围)表示

表 3 表现正常脑组织 DTI 指标的组间比较

参数	对照组	CIS 组	RRMS 组	对照组 vs CIS 组(P 值)	RRMS 组 vs CIS 组(P 值)	RRMS 组 vs 对照组 (P 值)
平均 MD 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.94 ± 0.04 ($0.89 \sim 1.02$)	0.98 ± 0.04 ($0.91 \sim 1.06$)	1.06 ± 0.09 ($0.95 \sim 1.33$)	0.006	0.007	0.000
MD 直方图峰高(%)	89.29 ± 6.84 ($77.78 \sim 100.66$)	79.44 ± 9.48 ($59.38 \sim 94.81$)	72.46 ± 11.31 ($45.30 \sim 90.24$)	0.002	0.026	0.000
MD 直方图峰位置 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.78 ($0.75 \sim 0.81$)	0.78 ($0.75 \sim 0.81$)	0.80 ± 0.03 ($0.75 \sim 0.90$)	0.147	0.038	0.001
平均 FA 值	0.25 ± 0.01 ($0.24 \sim 0.27$)	0.24 ± 0.01 ($0.22 \sim 0.26$)	0.23 ± 0.02 ($0.18 \sim 0.26$)	0.009	0.006	0.000
FA 直方图峰高(%)	36.31 ± 1.60 ($32.11 \sim 39.33$)	37.03 ± 1.38 ($34.51 \sim 39.33$)	39.47 ± 3.84 ($35.20 \sim 50.24$)	0.379	0.047	0.009
FA 直方图峰位置	0.12 ($0.11 \sim 0.13$)	0.11 ($0.10 \sim 0.13$)	0.10 ($0.09 \sim 0.12$)	0.000	0.005	0.000

注: 表中数据均正态分布者以均值 \pm 标准差(数值范围)表示; 非正态分布者以中位数(数值范围)表示

获各项指标(表 2)显示 WB 的 MD, 正常对照组、CIS 组、RRMS 组依次增高($P_{1,2} = 0.030, P_{2,3} = 0.014, P_{1,3} < 0.001$, 其中 $P_{1,2}$ 为正常对照组与 CIS 组之间, $P_{2,3}$ 为 RRMS 组与 CIS 组之间, $P_{1,3}$ 为 RRMS 组与正常对照组之间), 平均 FA 值 RRMS 组与 CIS 组均明显低于正常对照组($P < 0.001$), 而 RRMS 组与 CIS 组间无显著性差异, 正常对照组平均 MD 图峰高高于 CIS 组($P < 0.001$), 而平均 FA 图峰高明显低于 CIS 组($P = 0.014$)。

正常对照组、CIS 组、RRMS 组 NABT 的 DTI 直方图所获各项指标(表 3)显示 NABT 的平均 MD, 正常对照组、CIS 组、RRMS 组依次升高($P_{1,2} = 0.006, P_{2,3} = 0.007, P_{1,3} < 0.001$), 平均 FA 值, 正常对照组、CIS 组、RRMS 组依次降低($P_{1,2} = 0.009, P_{2,3} = 0.006, P_{1,3} < 0.001$), 平均 MD 图峰高正常对照组、CIS 组、RRMS 组依次降低($P_{1,2} = 0.002, P_{2,3} = 0.026, P_{1,3} < 0.001$)。平均 FA 图峰位置自左向右依次为 RRMS 组、CIS 组、正常对照组($P_{1,2} < 0.001, P_{2,3} = 0.005, P_{1,3} < 0.001$)。

2.3 CIS 及 RRMS 患者 DTI 各项指标与 T2WI 上病灶体积、EDSS 评分间的关系 CIS 患者 WB、NABT、病灶的各项 DTI 指标及病灶体积与 EDSS 评分均无显著性相关。病灶的体积与病灶的 FA ($r = -0.504, P = 0.028$)、MD ($r = 0.607, P = 0.006$)、WB 的 FA ($r = -0.661, P = 0.002$)、NABT 的 FA ($r = -0.589, P < 0.001$)、MD ($r = 0.526, P = 0.021$) 存在显著性相关关系。

RRMS 患者 EDSS 评分与病灶的 FA ($r = -0.566, P = 0.012$)、WB 的 MD ($r = 0.497, P = 0.030$)、NABT 的 MD ($r = 0.692, P = 0.001$) 存在显著性相关关系。病灶的体积与 WB 的 FA ($r = -0.654, P = 0.002$)、NABT 的 MD ($r = 0.726, P < 0.001$) 存在显著性相关关系。

3 讨论

研究 CIS 和 MS, 除应用常规 MRI 检查方法外, 还包括磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、磁化传递成像(magnetization transfer imaging, MTI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)等多种技术。其中¹H-MRS 能在活体定量显示脑组织代谢情况, 其不同代谢产物(如氮-乙酰天门冬氨酸、肌酸、胆碱、肌醇等)的变化反映不同病理改变^[12-15]; MTI 基于大分子结合水的质子与自由水质子之间存在相互作用, 磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)降低提示组织内大分子含量减少, 反映髓鞘丢失或轴索密度减少^[16-19]; DWI 及 DTI 能检测水分子的随机运动(即布朗运动), 其中 DTI 除与 DWI 相同能提供水分子弥散幅度信息外, 还能反映弥散的方向信息^[5,20]。MR 不同技术反映的病理基础不同, 对各种病理改变的敏感性和特异性也不同。

针对 MS 患者的尸检研究^[21-22]表明: T2WI 上病灶周围的 NABT 发生了星形细胞异常增生、水肿、血管周围炎性浸润、髓鞘变薄、轴索丢失等一系列病理改变, 并可累及灰质^[22]。本研究 RRMS 患者较正常对照组 WB、NABT 的平均 MD 值均明显增高, 而平均 FA 值明显下降, 与以往文献报道一致^[23-26], 证明 RRMS 患者 NABT 的确发生了一系列常规 MRI 无法显示的病理改变, 而且 DTI 对此十分敏感。但是 CIS 作

为 85% 以上病例 MS 的最早期阶段, 其 NABT 是否发生异常改变尚有争议^[6-8,12-19], 可能与所应用的技术(如 MTI、MRS、DTI 等)不同, 应用方法(如感兴趣区、直方图法等)不同, CIS 患者入组标准、样本量等不尽相同有关。对 CIS 进行 MR 弥散研究的文献报道很少, 其中 Caramia 等^[6]应用 DWI 对 19 例 CIS 进行 1 年随访, 结果 16 例发展为 MS, 病灶的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值增高, 与正常对照组有显著性差异, 而在 CIS 患者入组时(距首次发病平均 12.3 个月)的 DWI 指标与正常对照组无显著性差异。Ranjeva 等^[8]着重研究胼胝体发现 CIS 患者胼胝体 ADC 值较正常对照组显著增加。Gallo 等^[7]应用 DTI 直方图法对 29 例 CIS 患者表现正常脑白质进行研究, 与正常对照组比较, 患者的平均 MD 值升高, FA 值降低, 提示 CIS 患者的 MR 各项指标对 1 年后的疾病进程无预测作用。

本研究收集 19 例 CIS 患者, 均在发病 6 个月内行 MR 和临床检查, 应用 DTI 对其进行研究, 发现 WB、NABT 的 DTI 直方图 CIS 组较对照组平均 MD 值增加, 平均 FA 值减低, 而且有显著性差异。这表明 CIS 作为 MS 的最早期阶段就已经出现 NABT 异常, 其中 MD 值增加提示脑白质和(或)脑灰质可能发生了病变。由于脑萎缩也可引起这些改变, 尤其在脑白质萎缩更为显著时, 应该注意排除该因素的影响。本组 CIS 患者的脑组织体积与志愿者之间无显著性差异, 可以排除脑萎缩引起上述改变的可能。因此, CIS 患者 NABT 的 MD 值显著增高、FA 值显著降低应该反映其 NABT 中出现了病理改变(包括 Wallerian 变性、感染、水肿、胶质增生、脱髓鞘、髓鞘再生、轴索损伤等)^[23-24]。CIS 患者 NABT 平均 MD 直方图的峰高较正常对照组显著降低, 由于峰高是残余健康脑组织的标志之一, 其峰高降低反映更多神经元受累, 而峰位置则反映最多像素的平均值, CIS 患者的 FA 峰位置明显左移, 提示白质纤维束细胞排列完整性的破坏较为严重, 感染、水肿等可能是产生此改变的原因。

CIS 是多数 MS 患者首次发作的表现形式, CIS 阶段 NABT 是否已经发生病变, MS 的疾病进展是由 CIS 阶段的病灶增加、严重程度加重, 还是 NABT 的病理改变加重所致, 其机制仍然不清。本研究 RRMS 和 CIS 组患者病灶体积、平均 MD、FA 值等均无显著性差异, 表明病灶的各项指标在 CIS 阶段(平均距首次发病 1.6 个月)和平均病程为 6.2 年的 RRMS 之间并无显著性差异, 提示 CIS 与 RRMS 组患者的病灶发生了同等严重程度的病变, 在 MS 病程中病灶可能并未发生明显改变。NABT 的 DTI 直方图显示 RRMS 与 CIS 组之间的部分 DTI 指标有显著性差异, 主要表现为 MD 值升高, FA 值下降, 其中 FA 与 MD 值反映的病理变化有所不同, FA 值下降主要由纤维束完整性破坏和轴索损伤引起, 而 MD 值增加则主要由感染、水肿等因素破坏水分子运动屏障所致^[24], 这表明 RRMS 的 NABT 病理改变比 CIS 患者更严重, 提示随时间及病程发展, NABT 病变明显加重, 这可能是 MS 病程进展的主要因素之一。

对正常对照组、CIS 组和 RRMS 组患者进行综合比较, RRMS 组和 CIS 组与对照组比较, NABT 均有异常改变, 而 CIS

患者的异常程度较轻。CIS 患者病灶、WB、NABT 的各项 DTI 指标、病灶体积与 EDSS 评分均无显著相关关系, 这可能与 EDSS 评分本身限度(如特异性较差等), 或者部分 CIS 患者有脊髓病灶, 对 EDSS 评分有很大影响有关。CIS 和 RRMS 患者病灶体积与 WB、NABT 的某些 DTI 指标有显著相关关系, 其可能病理机制包括 T2WI 病灶引起轴索横断继发 Wallerian 变性、逆行性变性等^[25]。

本研究虽然揭示了 CIS、RRMS 的部分关系及其可能的病理机制, 为在 MS 最早期阶段即 CIS 给予早期临床治疗和判断预后转归提供了有力的证据, 但尚需增大 CIS 患者样本量, 进行长期随访观察, 获得其转归及残疾程度发展等资料, 才能得出进一步的结论。

[参考文献]

- [1] Miller D, Barkhof F, Montalban X. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*, 2005, 4(5): 281-288.
- [2] Liu YO, Yu CS, Li KC. Advances in clinically isolated syndrome. *Journal of Medical Imaging*, 2006, 16(8): 843-846.
- [3] 刘亚欧, 于春水, 李坤成. 临床孤立综合征的研究进展. *医学影像学杂志*, 2006, 16(8): 843-846.
- [4] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13(4): 534-546.
- [5] Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, et al. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, 1996, 201(3): 637-648.
- [6] Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI. *J Magn Reson*, 1996, 111(3): 209-219.
- [7] Caramia F, Pantano P, Di Legge S, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magnetic Resonance Imaging*, 2002, 20(5): 383-388.
- [8] Gallo A, Rovaris M, Riva R, et al. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging detects normal-appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 2005, 62(5): 803-808.
- [9] Ranjeva JP, Pelletier J, Confort-Gouny S. MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2003, 9(6): 554-65.
- [10] 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): 121-127.
- [11] Mori S, Zhang JY. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 2006, 51(5): 527-539.
- [12] Brex P, Gomez-Anson B, Parker G, et al. Proton MR spectroscopy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1999, 166(1): 16-22.
- [13] Kapeller P, Brex PA, Chard D, et al. Quantitative ¹H MRS imaging 14 years after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2002, 8(3): 207-210.
- [14] Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *NeuroImage*, 2003, 18(4): 847-855.
- [15] Fernando KT, McLean MA, Chard DT, et al. Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*, 2004, 127(pt6): 1361-1369.
- [16] Brex PA, Leary SM, Plant GT, et al. Magnetization transfer imaging in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*, 2001, 22(5): 947-951.
- [17] Fernando KT, Tozer DJ, Miszkiel KA, et al. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*, 2005, 128(pt12): 2911-2925.
- [18] Traboulsee A, Dehmeshki J, Brex PA, et al. Normal-appearing brain tissue MTR histograms in clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology*, 2002, 59(1): 126-128.
- [19] Ranjeva JP, Audoin B, Au Duong MV, et al. Local tissue damage assessed with statistical mapping analysis of brain magnetization transfer ratio: relationship with functional status of patients in the earliest stage of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*, 2005, 26(1): 119-127.
- [20] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13(4): 534-546.
- [21] Allen IV, McKeown SR. A histological, histochemical and biochemical study of the macroscopically normal white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1979, 41(1): 81-91.
- [22] Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1998, 338(5): 278-285.
- [23] Griffin CM, Chard DT, Ciccarelli O. Diffusion tensor imaging in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2001, 7(5): 290-297.
- [24] Ciccarelli O, Werring DJ, Barker GJ, et al. A study of the mechanisms of normal appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging: evidence of Wallerian degeneration. *J Neurol*, 2003, 250(3): 287-292.
- [25] Filippi M, Cercignani M, Inglese M, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology*, 2001, 56(3): 304-311.