

# 临床孤立综合征和复发缓解型多发性硬化患者表现正常脑白质及脑灰质的 MR 扩散张量直方图比较

刘亚欧 于春水 李坤成 林富春 段云云 秦文

**【摘要】** 目的 评价扩散张量成像(DTI)对临床孤立综合征(CIS)的研究价值,了解 CIS 的病理变化机制及与复发缓解型多发性硬化(RRMS)的关系。方法 选择 19 例 CIS 患者(CIS 组)、19 例 RRMS 患者(RRMS 组)和 19 例性别、年龄与之匹配的健康志愿者(正常对照组)为研究对象。用 1.5 T 超导型 MR 机采集数据,经图像后处理得到表现正常脑白质(NAWM),表现正常脑灰质(NAGM)的平均扩散率(MD)、各向异性分数(FA)直方图,其中提取出下列指标:平均值、直方图峰高和峰位置,进行单因素方差分析和秩和检验,并对 3 组 NAWM、NAGM 的 MD、FA 值与扩展残疾状态量表(EDSS)评分进行 Spearman 相关分析。结果 RRMS 组患者表现正常脑白质 MD 为  $(0.83 \pm 0.04) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,较正常对照组  $(0.78 \pm 0.02) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、CIS 组  $(0.79 \pm 0.02) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  均显著增高( $F = 15.304, P < 0.01$ ),但 CIS 组与正常对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); MD 图峰高 CIS 组明显低于正常对照组( $P < 0.01$ ); RRMS 组平均 FA 值  $(0.36 \pm 0.03)$  较正常对照组  $(0.41 \pm 0.01)$  及 CIS 组  $(0.40 \pm 0.02)$  均降低( $F = 17.965, P < 0.01$ ),但 CIS 组与正常对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),平均 FA 图峰位置 CIS 组较正常对照组明显左移。NAGM MD 在正常对照组、CIS 组、RRMS 组分别为  $(1.03 \pm 0.05)$ 、 $(1.08 \pm 0.06)$ 、 $(1.18 \pm 0.12) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,依次增高,且差异均有统计学意义( $F = 15.261, P < 0.01$ )。CIS 患者的各项 DTI 指标与 EDSS 评分均无显著性相关。RRMS 患者 NAGM 的 MD 与 EDSS 评分呈正相关( $r = 0.568, P < 0.05$ )。结论 DTI 直方图可以敏感的显示及量化 CIS 及多发性硬化(MS)NAWM、NAGM 的异常,作为 MS 最早期表现的 CIS 患者 NAWM、NAGM 均已发生了病理改变,但较 MS 病变轻。

**【关键词】** 多发性硬化; 磁共振成像,弥散

A comparative study of MR diffusion tensor imaging histogram between clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis in normal appearing white matter and grey matter LIU Ya-ou\*, YU Chun-shui, LI Kun-cheng, LIN Fu-chun, DUAN Yun-yun, QIN Wen.\* Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LI Kun-cheng, Email: likuncheng1955@yahoo.com.cn

**【Abstract】** Objective To investigate whether abnormalities can be detected in normal-appearing white matter (NAWM) and normal-appearing grey matter (NAGM) in patients with clinically isolated syndrome (CIS) and comparing them to the abnormalities in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) by using diffusion tensor imaging (DTI) histogram. To detect the potential relationship between DTI indices of NAWM, NAGM and patient's clinical condition. Methods Nineteen patients with CIS, 19 clinically diagnosed RRMS patients and 19 sex- and age-matched healthy volunteers were included in this study. Conventional MRI and DTI images were obtained using Siemens 1.5 T Magnetom sonata scanner. DTI histograms of NAWM and NAGM were obtained after post-processing. The mean value, peak height, peak location of the histogram were used for analysis. All data was statistically processed with SPSS for Windows. Results NAWM average MD was higher and FA was lower in RRMS [MD  $(0.83 \pm 0.04) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , FA  $0.36 \pm 0.03$ ] when compared to CIS [MD  $(0.79 \pm 0.02) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , FA  $0.40 \pm 0.02$ ] and control

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7042026)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院放射科(刘亚欧、于春水、李坤成、段云云、秦文);中国科学院武汉物理与数学研究所(林富春)

通信作者:李坤成,Email: likuncheng1955@yahoo.com.cn

[ MD (0.78 ±0.02) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, FA 0.41 ±0.01] (P < 0.01). But no statistically significant difference was found between CIS and control. The peak height of NAWM average MD histogram was significantly lower in CIS than control (P < 0.05), while the peak location of average FA histogram shifted to the left (P < 0.01). Patients with CIS [(1.08 ±0.06) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s] showed significantly higher NAGM average MD than control [(1.03 ±0.05) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s] (P < 0.05), but, lower than RRMS [(1.18 ±0.12) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s] (P < 0.01). There were no correlation between DTI indices and EDSS scores in patients with CIS. Moderate correlation between NAGM average MD (r = 0.568, P < 0.05) and EDSS scores were found in patient with RRMS. Conclusion NAWM and NAGM abnormalities do occur in CIS which can be detected by DTI. The underlying pathological changes in NAWM and NAGM in CIS may be milder than RRMS as demonstrated by DTI histogram.

【Key words】 Multiple sclerosis; Diffusion magnetic resonance imaging

临床孤立综合征 (clinically isolated syndrome, CIS) 是指在排除其他疾病的情况下, 中枢神经系统脱髓鞘病变的急性或亚急性首次发作, 持续时间在 24 h 以上<sup>[1-2]</sup>。多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是 CIS 最常见的转归, 其中 85% 以上由 CIS 发展而来<sup>[1]</sup>。

MR 扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 能检测水分子的随机运动 (即布朗运动), 可提供关于组织结构、尤其脑白质纤维走行的信息, 从而可以从分子水平提供更多的特异性信息, 更加敏感地发现表现正常脑组织的微观病变<sup>[3-5]</sup>。但国内外应用 DTI 对 CIS 进行研究的文献报道很少<sup>[6-8]</sup>, 并且结果不一致, 笔者旨在应用 DTI, 将 MS 中最常见的类型复发缓解型 MS (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 和 CIS 进行对比研究, 探讨表现正常脑白质 (normal-appearing white matter, NAWM) 及表现正常脑灰质 (normal-appearing grey matter, NAGM) 是否已存在病理改变及其严重程度, 揭示这种变化可能反映的病理机制及与临床表现的关系, 从而更加深入认识 CIS 与 MS 的关系, 为 CIS 的早期鉴别诊断、判断预后、给予早期适当治疗提供依据。

### 资料与方法

1. 研究对象: 搜集 2004 年 4 月至 2006 年 12 月间首都医科大学宣武医院神经内科 CIS 住院患者 19 例 (CIS 组)。其纳入标准包括年龄 > 10 岁, 60 岁; 以急性脱髓鞘为主要临床表现, 实验室检查结果支持脱髓鞘改变; 发病在 6 个月以内, 临床症状持续在 24 h 以上; 脑 MRI 异常, 可见 1 个以上病灶; 患者在同一时间完成常规 MRI、DTI; 自愿参加, 并愿意配合随访。排除标准: (1) 常规 MRI 发现脑内其他器质性病变 (例如脑梗死); (2) 临床和影像资料不完整; (3) 虽然按照本研究方案完成了检查, 但是在检查过程中由于头部移动等原因造成图像质量欠

佳。根据 McDonald 等<sup>[9]</sup>、Lublin 和 Reingold<sup>[10]</sup> 诊断标准, 搜集临床确诊的 RRMS 患者 19 例 (RRMS 组)。纳入标准包括常规 MRI 检查显示脑内有符合 MS 的病灶; 患者在同一时间完成常规 MRI、DTI。排除标准同 CIS。再选取 19 名性别、年龄与 RRMS 和 CIS 组均匹配, 无任何中枢神经系统疾病病史和临床表现的健康成人志愿者为正常对照组 (normal control, NC), 对照组的头颅 MRI 未见任何异常改变。所有患者及志愿者均签署知情同意书。

CIS 组 19 例, 其中男 9 例, 女 10 例; 年龄 19 ~ 60 岁, 平均 (40 ± 12) 岁; 临床及 MR 检查距首次发病时间在 6 个月内 (平均 1.6 个月), 其扩展残疾状态量表 (expanded disability status scale, EDSS) 评分为 1.0 ~ 8.5 分 (平均 2.8 分)。首次发作时患者有脊髓受累症状者 11 例, 大脑半球受累症状者 5 例, 视力视野改变者 3 例。RRMS 组 19 例, 其中男 9 例, 女 10 例; 年龄 18 ~ 58 岁, 平均 (40 ± 11) 岁; 病程 1.2 ~ 20 年 (平均 6.2 年), 其 EDSS 评分为 1.0 ~ 5.0 分 (平均 2.9 分)。正常对照组 19 名, 其中男 9 名, 女 10 名; 年龄 18 ~ 58 岁, 平均 (39 ± 11) 岁。

2. 常规 MRI、DTI 方法: 所有 MRI 均在 Siemens Magnetom Sonata 1.5 T 超导型 MR 扫描仪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<sup>-1</sup> · ms<sup>-1</sup>。扫描序列包括快速自旋回波 T<sub>2</sub>WI, TR 5500 ms, TE 94 ms, 矩阵 256 × 224, 视野 (FOV) 24 cm × 22 cm。自旋回波 T<sub>1</sub>WI, TR 650 ms, TE 6 ms, 矩阵 256 × 224, FOV 24 cm × 22 cm, 信号 2 次平均。使用扩散敏感单次激发回波平面成像 (EPI) 序列行 DTI 扫描, TR 5000 ms, TE 100 ms, 矩阵 128 × 128, FOV 24 cm × 24 cm, 信号 10 次平均, 在 6 个方向上施加扩散梯度, 扩散梯度因子 (b) = 1000 s/mm<sup>2</sup>, 1 组图像不施加扩散梯度 (b = 0), 共获取 7 组图像。所有脉冲序列均采用相同的层面位置, 在横断面上采集, 层厚 4.0 mm, 层间距 0.4 mm, 连续采集 30 层图像覆盖全脑。

3. 图像处理和分析方法: (1) DTI: 使用统计参数图 (SPM) 2 软件包, 采用标准化信息的方法, 将 DTI 与常规 T<sub>2</sub>WI、T<sub>1</sub>WI 配准, 使用相同的转换参数配准平均扩散率 (MD) 和各向异性分数 (FA) 图像<sup>[5,11]</sup>。(2) MD、FA 直方图: 采用本课题组以前应用的方法获得<sup>[12]</sup>。

4. 数据的统计学处理: 采用 SPSS 11.5 统计软件对所得数据进行统计学处理。采用单样本 K-S 法进行正态性检验。正态分布数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布数据以中位数表示。对 RRMS 患者、CIS 患者、正常对照组 3 组 NAWM、NAGM 直方图的指标 (平均值、峰高、峰位置) 进行单因素方差分析, 如差异有统计学意义, 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 NAWM、NAGM 的 MD、FA 值与 EDSS 评分之间的相关性分析。统计结果以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 各组间 DTI 直方图各项指标的比较: 正常对照组、CIS 组、RRMS 组 NAWM 的 DTI 直方图见图 1, 2。其统计学结果 (表 1) 显示 NAWM 的 MD,

RRMS 较正常对照组及 CIS 组均升高, 但 CIS 组较正常对照组仅有升高的趋势, 差异无统计学意义; 平均 FA 值, RRMS 组较正常对照组及 CIS 组均降低, 但 CIS 组较正常对照组仅有降低的趋势, 差异无统计学意义。CIS 组平均 MD 图峰高明明显低于正常对照组, 而平均 FA 图峰位置明显左移。

正常对照组、CIS 组、RRMS 组 NAGM 的 DTI 直方图见图 3。其统计学结果 (表 2) 显示 NAGM 的 MD, 正常对照组、CIS 组、RRMS 组依次升高。

2. CIS 及 RRMS 患者 DTI 指标的相关性: CIS 及 RRMS 患者 NAWM FA 与 MD 间呈负相关 ( $r = -0.835, P < 0.01$ ;  $r = -0.870, P < 0.01$ ), CIS 及 RRMS 患者 NAGM MD 与 NAWM 的 FA 呈负相关 ( $r = -0.513, P < 0.05$ ;  $r = -0.552, P < 0.05$ ), 而与 NAWM 的 MD 无显著相关关系。

CIS 患者 NAWM、NAGM 的各项 DTI 指标与 EDSS 评分均无显著性相关。RRMS 患者 NAGM 的 MD 与 EDSS 评分呈正相关 ( $r = 0.568, P < 0.05$ )。

### 讨 论

1. CIS 与 MS 的微观病理基础: 针对 MS 患者的

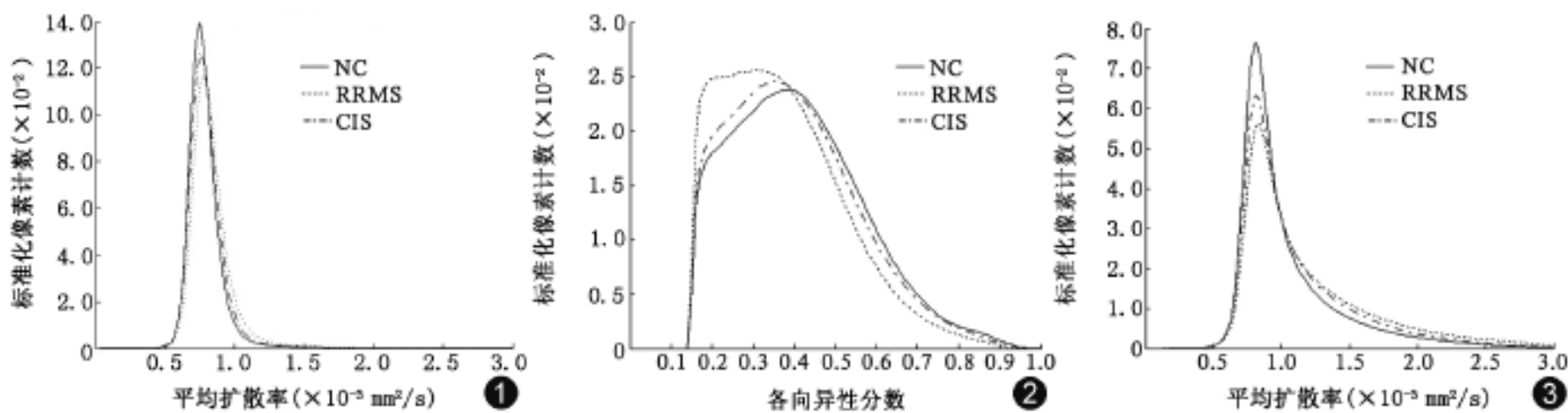


图 1 复发缓解型多发性硬化 (RRMS)、临床孤立综合征 (CIS)、正常对照组 (NC) 3 组表现正常脑白质 (NAWM) 的平均扩散率 (MD) 直方图

图 2 RRMS、CIS、NC 3 组 NAWM 的平均各向异性分数 (FA) 直方图 图 3 RRMS、CIS、NC 3 组表现正常脑灰质 (NAGM) 的 MD 直方图

表 1 3 组表现正常脑白质患者扩散张量成像指标的组间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MD 值 ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )	MD 直方图峰高 (%)	MD 直方图峰位置 ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}, M$ )	平均 FA 值	FA 直方图峰高 (%)	FA 直方图峰位置
对照组	19	0.78 $\pm$ 0.02	141.53 $\pm$ 5.34	0.75	0.41 $\pm$ 0.01	24.00 $\pm$ 0.86	0.38 $\pm$ 0.03
CIS 组	19	0.79 $\pm$ 0.02	131.16 $\pm$ 11.20	0.76	0.40 $\pm$ 0.02	25.00 $\pm$ 1.74	0.35 $\pm$ 0.05
RRMS 组	19	0.83 $\pm$ 0.04	121.63 $\pm$ 12.74	0.78	0.36 $\pm$ 0.03	27.11 $\pm$ 4.36	0.31 $\pm$ 0.07
F( <sup>2</sup> ) 值		15.304	17.856	18.491	17.965	7.157	18.041
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注: 对照组为健康志愿者组 (组 1), CIS 组为临床孤立综合症患者组 (组 2), RRMS 组为复发缓解型多发性硬化患者组 (组 3), 各组间两两比较的结果为平均扩散率 (MD) 值  $P_{1-2} > 0.05, P_{2-3} < 0.05, P_{1-3} < 0.01$ ; MD 直方图峰高  $P_{1-2} < 0.01, P_{2-3} > 0.05, P_{1-3} < 0.01$ ; MD 直方图峰位置  $P_{1-2} > 0.05, P_{2-3} < 0.01, P_{1-3} < 0.01$ ; 平均各向异性分数 (FA) 值  $P_{1-2} > 0.05, P_{2-3} < 0.01, P_{1-3} < 0.01$ ; FA 直方图峰高  $P_{1-2} > 0.05, P_{2-3} > 0.05, P_{1-3} < 0.05$ ; FA 直方图峰位置  $P_{1-2} < 0.05, P_{2-3} < 0.01, P_{1-3} < 0.01$

表 2 3 组表现正常脑灰质患者扩散张量成像指标的  
组间比较( 珣 $\pm$ s)

组别	例数	MD 值 ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )	MD 直方 图峰高(‰)	MD 直方图峰位置 ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )
对照组	19	1.03 $\pm$ 0.05	70.69 $\pm$ 8.18	0.81
CIS 组	19	1.08 $\pm$ 0.06	59.43 $\pm$ 10.00	0.81
RRMS 组	19	1.18 $\pm$ 0.12	53.51 $\pm$ 12.79	0.84
F 值		15.261	13.186	12.662
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注: 组别含义同表 1, 各组间两两比较的结果为平均扩散率 (MD) 值  $P_{1-2} < 0.01$ ,  $P_{2-3} < 0.01$ ,  $P_{1-3} < 0.01$ ; MD 直方图峰高  $P_{1-2} < 0.01$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.01$ ; MD 直方图峰位置  $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{2-3} < 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.01$

尸检研究<sup>[12-13]</sup>表明 T<sub>2</sub>WI 上病灶周围的 NAWM 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, 而灰质也受累且发生了病理改变<sup>[12]</sup>。本研究中 RRMS 患者较正常对照组 NAWM、NAGM 的 MD 均明显增高, 而平均 FA 明显下降, 这与以往文献报道一致<sup>[13-17]</sup>, 证明 RRMS 患者 NAWM 及 NAGM 的确发生了一系列常规 MRI 无法发现的微观病理病变, 而 DTI 对此十分敏感。

但 85% 以上 MS 的最早期阶段表现为 CIS, 其 NAWM 及 NAGM 是否存在异常尚有争议<sup>[6-8, 14-24]</sup>, 原因可能包括所应用的技术不同 [如磁共振波谱 (MRS)、DTI 等], 应用的方法如感兴趣区 (region of interest, ROI) 法、直方图法等不同, CIS 患者入组标准、样本量不尽相同等。其中对 CIS 进行 MR 扩散研究的报道很少<sup>[6-7]</sup>, Caramia 等<sup>[6]</sup>应用了 DWI ROI 法对 19 例 CIS 进行 1 年随访, 发现其中已经发展为 MS 的 16 例患者 NAWM 的表观扩散系数 (ADC) 值增高, 与正常对照组之间差异有统计学意义, 而在 CIS 患者入组时 (距首次发作时间平均 12.3 个月) 的 DWI 指标与正常对照组差异无统计学意义, Gallo 等<sup>[7]</sup>应用 DTI 直方图法对 29 例 CIS 患者的 NAWM、NAGM 的研究显示较正常对照组其 NAWM 的 MD 升高, FA 降低, 而 NAGM 的 DTI 指标与正常对照组间差异无统计学意义, 并显示 CIS 患者的 MRI 各项指标对 1 年后的疾病进程无预测作用。

笔者搜集了 19 例均在发病 6 个月内进行 MR 扫描及临床检查的 CIS 患者, 应用 DTI 对其进行研究, NAWM DTI 直方图数据显示虽然 CIS 组与正常对照组间 MD、FA 差异无统计学意义, 提示 CIS 患者发生的微观病理改变并不显著。但 CIS 患者 MD 有增加趋势, 而 FA 有降低趋势, 并且 MD 峰高较正常

对照组显著降低, 峰高是残余健康脑组织的一个指标, CIS 患者峰高的降低反映了更多的神经元受到了病变累及, 而峰位置反映了最多像素的平均值, CIS 患者 FA 峰位置的明显左移, 提示白质纤维束的细胞排列完整性的破坏较为严重, 可能的机制包括感染、水肿等<sup>[25]</sup>。本研究结果显示 NAGM 的 MD 较正常对照组明显增高, 这与 Gallo 等<sup>[7]</sup>的研究结果不一致, 这可能与灰白质分割的方法不同、CIS 患者入组标准不同有关。NAGM 异常的可能原因包括: 把肉眼看不到的灰质病灶或灰质下的白质病灶当作了 NAGM, T<sub>2</sub>WI 上的病灶引起的逆行性神经元变性等<sup>[24]</sup>。

2. CIS 与 MS 的关系: 许多 MS 的首次发作表现为 CIS, MS 是否在 CIS 阶段即已经发生了同等严重程度的病变仍不清楚。本研究 NAWM、NAGM 的 DTI 直方图均显示 RRMS 组与 CIS 组间部分 DTI 指标差异有统计学意义, 主要为 MD 升高, FA 下降。其中 FA 与 MD 反映病理变化有所不同, FA 下降主要由于纤维束完整性的破坏和轴索损伤, 而 MD 的增加主要由于感染及水肿等因素使水分子运动的屏障破坏<sup>[26]</sup>, 这表明平均病程为 6.2 年的 RRMS 较 CIS (平均距首次发病 1.6 个月) NAWM 及 NAGM 均发生了更严重的病理改变。

总之, RRMS 组、CIS 组与对照组比较 NAWM 及 NAGM 均有异常, 但 CIS 患者较 RRMS 患者异常程度轻。

3. DTI 指标与 EDSS 评分的关系: CIS 患者 NAWM 及 NAGM 的各项 DTI 指标与 EDSS 评分均无显著相关关系, 这可能是由于 EDSS 评分本身的限度有关 (如特异性较差等), 也可能 CIS 患者中部分有脊髓病灶, 其对 EDSS 评分有很大的影响。CIS 及 MS 患者 NAWM 的 FA 及 MD 间显著相关提示可能同时升高 MD、降低 FA 的病理改变如轴索损伤等占主导, 而胶质增生等既降低 FA 又降低 MD 的病理改变不明显。而 NAWM 的 FA 与 NAGM 的 MD 的中度相关提示 NAGM 的病变与 NAGM 中纤维束完整性的破坏如脱髓鞘、轴索损伤、炎症等相关, 其可能的机制包括逆行性退变等。

4. 本研究的不足及展望: 对脑组织灰白质的分割, 由于部分容积效应、噪声等, 尚无一种技术能完全将其完全区分开, 这样会对 NAWM、NAGM 的各项参数有所影响。本实验尚需增大 CIS 患者的样本量, 并进行长期随访, 获得其转归及残疾程度发展等资料。

综上所述, 本研究结果表明 DTI 直方图可以敏感地发现并量化 CIS 及 RRMS NAWM、NAGM 中的异常。作为 MS 最早期表现的 CIS, NAWM、NAGM 均已发生了微观病理改变, 但其严重程度较 MS 尚轻微, 这有助于在早期对 MS 患者作出更全面的评价, 为早期诊断治疗、预测转归、判断预后提供重要依据。

### 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: 281-288.
- [ 2 ] 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: 843-846.
- [ 3 ] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications ( Review ). *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13: 534-546.
- [ 4 ] Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, et al. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, 1996, 201: 637-648.
- [ 5 ] Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI. *J Magn Reson B*, 1996, 111: 209-219.
- [ 6 ] 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. *Magn Reson Imaging*, 2002, 20: 383-388.
- [ 7 ] 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. *Arch Neurol*, 2005, 62: 803-808.
- [ 8 ] Ranjeva JP, Pelletier J, Confort-Gouny S, et al. MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2003, 9: 554-565.
- [ 9 ] McDonald WI, Compson 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: 121-127.
- [ 10 ] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society ( USA ) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 1996, 46: 907-911.
- [ 11 ] Mori S, Zhang JY. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 2006, 51: 527-539.
- [ 12 ] Allen IV, McKeown SR. A histological, histochemical and biochemical study of the macroscopically normal white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1979, 41: 81-91.
- [ 13 ] Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1998, 338: 278-285.
- [ 14 ] Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology*, 2001, 56: 926-933.
- [ 15 ] Nusbaum AO, Lu D, Tang CY, et al. Quantitative diffusion measurements in focal multiple sclerosis lesions: correlations with appearance on T<sub>1</sub>-weighted MR images. *Am J Roentgenol*, 2000, 175: 821-825.
- [ 16 ] Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, et al. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*, 1999, 52: 1626-1632.
- [ 17 ] Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, et al. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Arch Neurol*, 2000, 57: 1017-1021.
- [ 18 ] Rashid W, Hadjiprocopis A, Griffin CM, et al. Diffusion tensor imaging in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2001, 10: 290-297.
- [ 19 ] Brex PA, Gomez-Anson B, Parker G, et al. Proton MR spectroscopy in clinically Isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1999, 166: 16-22.
- [ 20 ] Kapeller P, Brex PA, Chard D, et al. Quantitative <sup>1</sup>H MRS imaging 14 years after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2002, 8: 207-210.
- [ 21 ] 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: 847-855.
- [ 22 ] Fernando KT, McLean MA, Chard DT, et al. Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*, 2004, 127: 1361-1369.
- [ 23 ] 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: 947-951.
- [ 24 ] Fernando KT, Tozer DJ, Miszkiel KA, et al. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*, 2005, 128: 2911-2925.
- [ 25 ] Yu CS, Lin FC, Li KC, et al. Diffusion tensor imaging in the assessment of normal-appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica. *Am J Neuroradiol*, 2006, 27: 1009-1015.
- [ 26 ] Rovaris M, Filippi M. Diffusion tensor MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, 2007, 17 ( Suppl 1 ): S27-S30.

( 收稿日期: 2007-07-18 )

( 本文编辑: 张琳琳 )