

Aus dem Klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ultrahochfeld-MRT im Kontext neuroimmunologischer Erkrankungen

–

Arbeiten zur Differentialdiagnose und Pathogenese der Multiplen Sklerose und
des Susac-Syndroms

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tim Sinnecker

aus Halberstadt

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4-23
Abstrakt (deutsch)	4
Abstrakt (englisch)	6
Einleitung und Zielstellung	7
Methodik.....	8
Ergebnisse.....	11
Diskussion	15
Zusammenfassung	21
Literaturverzeichnis.....	21
Eidesstattliche Versicherung	24
Anteilerklärung	25
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	26-53
Curriculum Vitae.....	54-55
ausgewählte Publikationen.....	56
komplette Publikationsliste	57-59
Danksagung.....	60

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Kovarianzanalyse
CCSVI	Chronische Cerebro-Spinale Venöse Insuffizienz
DIR	Double-Inversion-Recovery
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FLASH	Fast Low Angle Shot
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
MIP	Minimumintensitätsprojektion
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition and Multiple Gradient Echoes
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
PV LC	periventrikuläre Läsionszahl
PVA	periventrikuläre vaskuläre Fläche
ROI	region of interest
SD	Standardabweichung
T	Tesla
T2 LC	T2-Läsionszahl
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TIRM	Turbo Inversion Recovery Magnitude
TR	Repetitionszeit
VPR	Venen pro ROI

Abstrakt

Einleitung: In der klinischen Praxis spielt die Magnetresonanztomographie (MRT) seit Jahrzehnten bezüglich Diagnostik und Therapiekontrolle der Multiplen Sklerose (MS) eine zentrale Rolle. Dennoch korrelieren geläufige MR-Messwerte nur bedingt mit klinischen Parametern und es bestehen oft differentialdiagnostische Unsicherheiten. Seit kurzem ermöglicht die Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung bei einer Feldstärke von 7 Tesla (T) die Darstellung kleinster anatomischer Details *in vivo*. Zielsetzung der folgenden Originalarbeiten war es, den Nutzen der 7T-MRT-Bildgebung im Rahmen i) der Darstellung von Schädigungen der weißen und grauen Substanz, ii) der differentialdiagnostischen und pathophysiologischen Abgrenzung des Susac-Syndroms gegenüber der MS und iii) der Evaluation frühzeitiger venöser Alterationen im Kontext des MS-Krankheitsprozesses zu untersuchen.

Methoden: Zunächst wurden 20 MS und 14 gesunde Probanden bei Feldstärken von 7T und 1,5T (18 Patienten) untersucht. Eine Subkohorte (8 Patienten) wurde über median 13,8 Monate beobachtet. Die einzelnen MR-Untersuchungen wurden jeweils i) verblindet und unabhängig voneinander sowie ii) retrospektiv-vergleichend analysiert. In einer weiteren Studie wurden 5 Patienten mit Susac-Syndrom, 10 MS-Patienten und 15 gesunde Probanden bezüglich der Morphologie von Läsionen und der Atrophie des Corpus callosum verglichen. Zuletzt dienten zwei neu entwickelte Verfahren der Quantifizierung der periventrikulären Venendichte bei 38 MS-Patienten und 22 gesunden Probanden.

Ergebnisse: Jede im T2-gewichteten Bild (T2) hyperintense MS-Läsion (n=604) stellte sich im direkten Vergleich hypointens auf korrespondierenden 7T T1-gewichteten Bildern (T1) dar. Dagegen imponierten nur 452 von 561 T2-Plaques hypointens auf 1,5T T1-gewichteten Bildern. Dieser Effekt war bei der verblindeten Analyse noch deutlicher (7T T1 n=728, 1,5T T1 n=399) und auch in einer Subanalyse kortikaler Läsionen feststellbar (7T T1 n=58, 1,5T T1 n=15). Ferner zeigten sich Unterschiede in Bezug auf die Morphologie von 273 Susac-Läsionen (54% perivaskulär; 4% hypointense Ringe) gegenüber 354 MS-Plaques (92% perivaskulär, p=0,002; 41% hypointense Ringe, p=0,004) sowie Unterschiede in Form und Ausmaß der Balkenschädigung. Weiterhin war eine signifikante Reduktion der periventrikulären Venendichte bei Patienten mit MS (jeweils p<0,001), früher MS (p<0,001 und p=0,001) und klinisch isoliertem Syndrom (KIS; p=0,03 und p=0,11) gegenüber gesunden Probanden feststellbar. Deren Ausmaß korrelierte eng mit der Krankheitsdauer (p<0,001) und der T2-Läsionslast (p<0,001).

Zusammenfassung: Die Ergebnisse deuten auf eine strukturelle Gewebeschädigung in jeder dargestellten (kortikalen) MS-Läsion hin, welche über den Prozess der Demyelinisierung hinausgeht. Bildmorphologische Unterschiede zwischen dem Susac-Syndrom und der MS können differentialdiagnostischen Nutzen haben und reflektieren die verschiedenen Pathomechanismen (Mikroinfarkte versus Demyelinisierung) beider Entitäten. Vaskuläre Alterationen sind, vermutlich im Kontext von metabolischen und hämodynamischen Veränderungen, bereits in frühen Stadien der MS nachweisbar.

Abstract

Introduction: Magnetic resonance imaging (MRI) revolutionized diagnosis and therapeutic drug monitoring in multiple sclerosis (MS). However, the correlation of MR-variables with clinical parameters is modest and in some cases an increased diagnostic specificity is highly warranted. Today, ultrahigh field MRI at 7 Tesla (T) visualizes anatomical details with near microscopic resolution *in vivo*. The aim of this study was to determine the potential of 7T MRI i) to characterize and detect white and gray matter pathology, and ii) to differentiate between Susac syndrome and MS. Finally, the high spatial resolution of 7T MRI was utilized to describe venous alterations in (early) MS.

Methods: Twenty patients with MS and 14 healthy controls (HC) underwent 7T and 1.5T (18 MS patients) MRI to characterize brain damage. Eight patients were reassessed after a median interval of 13.8 months. MRI data was analyzed in a separate-and-blinded approach as well as in a side-by-side comparison of all sequences. Furthermore, MRI data derived from 5 patients with Susac syndrome, 10 MS patients and 15 HC was analyzed with regard to atrophy of the corpus callosum and (callosal) lesion morphology. To quantify periventricular venous density in 38 MS patients and 22 HC two novel algorithms were applied.

Results: Every hyperintensive lesion on T2 weighted (T2w) images (n=604) depicted on 7T MRI images was also clearly delineated on T1 weighted (T1w) images. Contrarily, 1.5T T1w MRI only visualized 452 of 561 T2w hyperintense MS lesions. Corresponding T1w hypointensity of T2w hyperintense lesions was also detectable in cortical lesions (7T T1w n=58, 1.5T T1w n=15), and when analyzing each sequence independently (7T T1w n=728, 1.5T T1w n=399). 7T MRI revealed differences in callosal damage and the morphology of Susac syndrome lesions (54% perivascular; 4% hypointense rim) compared with MS plaques (92% perivascular, p=0.002; 41% hypointense rim, p=0.004). Venous density was reduced in MS (p<0.001, p<0.001), early MS (p<0.001, p=0.001) as well as clinical isolated syndrome (CIS, p=0.03 and p=0.11) patients compared with HC, and correlated inversely with T2 lesion count (p<0.001) and disease duration (p<0.001).

Conclusion: Findings on T1w hypointensity indicate structural damage beyond demyelination in every (cortical) MS plaque depicted. Furthermore, 7T MRI revealed substantial differences in lesion morphology between Susac syndrome and MS that may facilitate differentiation between both entities and - in contrast to MS - suggest microinfarction rather than demyelination underlying Susac syndrome. On the background of hemodynamic and metabolic alterations in MS, vascular abnormalities are detectable from the earliest clinical stages.

Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei deren Diagnose die Magnetresonanztomographie (MRT) eine entscheidende Rolle spielt.¹ Jedoch konnte bereits frühzeitig gezeigt werden, dass kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an im T2-gewichteten Bild hyperintensiven Läsionen und dem Grad der klinischen Behinderung besteht. Diese Beobachtung ist allgemein als „klinisch-radiologisches Paradoxon“ bekannt.² Im Gegensatz dazu korrelieren persistierende T1-hypointense Läsionen, sogenannte „black holes“,³ besser mit klinischen Parametern³ und sind histologisch mit einer schweren Gewebeerstörung assoziiert.⁴

Neben der Schädigung der weißen Substanz ist eine ausgeprägte kortikale Schädigung bei MS Patienten in post-mortem-Studien beschrieben worden.⁵⁻⁷ Diese bleibt trotz der innovativen Bildgebung mittels Double-Inversion-Recovery (DIR) Technik⁸ *in vivo* größtenteils unentdeckt.⁸ Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass die hochaufgelöste Ultrahochfeld-MR-Bildgebung bei einer Feldstärke von 7 Tesla (T) die Darstellung von (kortikalen-) MS-Läsionen aufgrund des hohen Signal-Rausch-Verhältnisses und der stärker ausgeprägten Suszeptibilitätseffekte verbessert.^{9, 10} Interessanterweise sind MS-Plaques auf 7T T2*-gewichteten Aufnahmen durch ein typisches Erscheinungsbild charakterisiert.^{7, 9, 11, 12} So ist häufig eine kleine zerebrale Vene im Zentrum einer MS-Läsion darstellbar.^{7, 9, 11, 12} Zudem zeichnet sich eine Subgruppe von MS-Läsionen durch T2*-hypointense Signalalterationen am Rande der Läsion aus.^{7, 9} Vor allem die charakteristische perivaskuläre Lokalisation von MS-Läsionen kann dabei womöglich als differentialdiagnostisches Kriterium dienen.¹¹

Auch das seltene Susac-Syndrom, im Vollbild eine klinische Trias bestehend aus Enzephalopathie, Gesichtsfelddefekten durch Verschlüsse retinaler Arterienäste und sensorineuralem Hörverlust unklarer Aetiopathogenese,¹³ sollte bei der MS-spezifischen Differentialdiagnose aufgrund unterschiedlicher Therapieansätze^{13, 14} berücksichtigt werden. In der Tat wird das Susac-Syndrom initial oft als MS verkannt, weil es große Ähnlichkeiten zwischen beiden Erkrankungen bezüglich des klinischen Verlaufs und MRT-morphologischer Veränderungen gibt.¹⁵

Neben differentialdiagnostischen Aspekten gelangte die seit Jahrzehnten andauernde Diskussion über vaskuläre Alterationen im Rahmen der MS^{16, 17} erst kürzlich erneut ins Zentrum pathophysiologischer Überlegungen.¹⁸ Begleitet von einer umfangreichen Berichterstattung durch die Massenmedien, wurde die Hypothese einer vaskulär-bedingten Multiplen Sklerose („Chronische Cerebro-Spinale Venöse Insuffizienz“) kritisch diskutiert.^{19, 20} Interessanterweise

werden kleinste zerebrale Venen auf T2*-gewichteten Aufnahmen bei einer Feldstärke von 7T mit zahlreichen anatomischen Details abgebildet.^{9, 11}

Die folgenden Studien wurden somit vor dem Hintergrund der unklaren klinischen Relevanz von „black holes“ und der unzureichenden Abbildung kortikaler MS-Läsionen, der schwierigen Abgrenzung des Susac-Syndroms gegenüber der MS sowie einem zunehmenden Disput über vaskuläre Alterationen durchgeführt. Dabei war es Zielsetzung dieser Arbeiten, einen möglichen Nutzen der 7T-MRT-Bildgebung bezüglich der Darstellung von (kortikalen) „black holes“ und der pathophysiologischen sowie differentialdiagnostischen Abgrenzung des Susac-Syndroms gegenüber der MS zu untersuchen. Ferner wurde die Beschreibung und Quantifizierung frühzeitiger Alterationen kleinster periventrikulärer Gefäße angestrebt.

Methoden

Probanden und Studiendesign

Im Rahmen der „black hole“-Studie wurde bei 20 Patienten mit schubförmig verlaufender MS und 14 gesunden Probanden eine Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung bei einer Feldstärke von 7T durchgeführt. Eine vergleichende konventionelle MRT-Bildgebung bei einer Feldstärke von 1,5T wurde bei 18 Patienten realisiert. Darüber hinaus erfolgte im Rahmen einer longitudinalen Substudie eine Nachuntersuchung bei 8 MS-Patienten. Das mediane Intervall zwischen beiden Messpunkten betrug 13,8 Monate.

Weiterhin wurden 5 Patienten mit Susac-Syndrom, 10 MS-Patienten und 15 gesunde Probanden in eine Querschnittstudie zur Evaluierung bildmorphologischer Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen eingeschlossen. Patienten mit MS und gesunde Probanden wurden bezüglich Alter und Geschlecht passend im Vergleich zu der Susac-Kohorte ausgewählt. Bei allen Studienteilnehmern wurde eine Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung durchgeführt. Zusätzlich erhielten alle Patienten mit Susac-Syndrom eine konventionelle MRT-Bildgebung bei einer Feldstärke von 1,5T.

Zur Quantifizierung vaskulärer Alterationen wurden fortlaufend 38 Patienten mit Hilfe einer MRT-Bildgebung bei einer Feldstärke von 7T untersucht. Die untersuchte Kohorte zeichnete sich im Besonderen durch 16 MS-Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 2 Jahren und 7 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) aus. Ebenfalls wurden Patienten mit fortgeschrittener MS untersucht und Patienten mit sekundär progredienter (n=2) sowie primär progredienter (n=1) Verlaufsform eingeschlossen. Zweiundzwanzig gesunde Probanden dienten als Kontrollen.

Weitere demographische Details sind den jeweiligen Fachartikeln zu entnehmen. Der Schweregrad der klinischen Behinderung bei MS-Patienten wurde in allen Studien mit Hilfe der Leistungsskala nach Kurtzke („Expanded Disability Status Scale“ (EDSS)) beschrieben.²¹ Die hier dargestellten Studien wurden von der lokalen Ethikkommission genehmigt und nach den Grundsätzen zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis der Charité - Universitätsmedizin Berlin und den geltenden Gesetzen der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt. Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich schriftlich und mündlich aufgeklärt und erteilten schriftliches Einverständnis.

MRT-Bildgebung

Die Ultrahochfeld-MRT-Untersuchungen wurden mit Hilfe eines 7T Siemens Magnetom Tomographen realisiert. Hierbei wurde eine 24-Kanal-Kopfspule (Nova Medical) verwendet. Das Akquisitionsprotokoll beinhaltete eine zweidimensionale T2*-gewichtete Fast Low Angle Shot (FLASH) Sequenz mit einer räumlichen Auflösung von $(0,5 \times 0,5 \times 2)\text{mm}^3$ (Echozeit (TE) 25,0ms, Repetitionszeit (TR) 1820ms). Weiterhin wurde zur infra- und supratentoriellen kraniellen Darstellung eine Turbo Inversion Recovery Magnitude (TIRM) Sequenz (TE 9ms, TR 16000ms, Inversionszeit (TI) 2925,5ms, räumliche Auflösung $(1,0 \times 1,0 \times 3,0)\text{mm}^3$) verwendet. Für die dreidimensionale T1-gewichtete Bildgebung wurde eine Magnetization Prepared Rapid Acquisition and Multiple Gradient Echoes (MPRAGE) Sequenz mit einer hohen räumlichen Auflösung von $(1,0 \times 1,0 \times 1,0)\text{mm}^3$ benutzt (TE 2,98ms, TR 2300ms, TI 900ms). Zusätzlich erhielten 18 Patienten mit MS und 5 Susac-Patienten eine Bildgebung unter Verwendung eines 1,5T MR-Tomographen. Bei 13 MS-Patienten wurde eine ergänzende 1,5T-DIR-Bildgebung (TE 103ms, TR 7100ms, Flipwinkel 180° , Auflösung 256×160 , Field-of-View $310\text{mm} \times 193\text{mm}$) durchgeführt.

Bildauswertung

Zur weiteren Bildanalyse und Nachbearbeitung wurde stets OsiriX verwendet (OsiriX Foundation, Version 3.8.1).

Vergleichende Analyse von Läsionen der grauen und weißen Substanz

Im Rahmen der „black hole“-Studie wurden unabhängig voneinander zwei verschiedene Auswertungen durchgeführt. Dabei erfolgte initial die individuelle verblindete Auswertung aller 1,5T und 7T MRT-Sequenzen einzeln. Währenddessen war dem Beobachter der Inhalt der jeweils zugehörigen Sequenzen unbekannt.

Anschließend wurde im Sinne eines zweiten Durchlaufs eine vergleichende Analyse durchgeführt. Dabei betrachtete der Beobachter alle MRT-Sequenzen des 1,5T- und 7T-Systems synchronisiert und nebeneinander angeordnet nach einem festgelegten Algorithmus: Zuerst wird die Läsionslast nach zuvor definierten Kriterien auf den T2*-gewichteten FLASH-Bildern des 7T-Systems bestimmt. Daraufhin wird jede einzelne T2*-Läsion sorgfältig in den übrigen MRT-Sequenzen aufgesucht. Schließlich erfolgt die Charakterisierung der Läsionen bezüglich der Lokalisation innerhalb des Hirngewebes. Dabei wird zwischen periventrikulären, juxtakortikalen, leukokortikalen und kortikalen Läsionen entsprechend definierter Parameter unterschieden.

Bildmorphologischer Vergleich zwischen MS und Susac-Syndrom

Neben der Bestimmung der T2*-Gesamtläsionslast wurden die einzelnen Läsionen bezüglich Lokalisation und Morphologie charakterisiert. Hierbei wurde anhand von T2*-gewichteten Aufnahmen analysiert, ob ein eindeutiger hypointenser Randsaum vorliegt und inwiefern Gefäßstrukturen im Sinne charakteristischer Hypointensitäten innerhalb der Läsionen erkennbar sind. Durch die Zuhilfenahme von TIRM-Bildern konnte eine suffiziente Differenzierung zwischen Läsionen und Virchow-Robin-Räumen erreicht werden.

Aufgrund einer charakteristischen Mitbeteiligung des Corpus callosum beim Susac-Syndrom wurde eine manuelle Volumenbestimmung des Balkens durchgeführt. Im Detail bestimmte der Beobachter die Fläche des Balkens in den 10 zentral gelegenen T1-gewichteten MPRAGE-Schichten. Dabei wurden Läsionen im Corpus callosum zuerst markiert, um anschließend den Grad der T1-Hypointensität zu quantifizieren. Dieses Maß wurde genutzt, um eine Subgruppe von Liquor-isointensen Balkenläsionen zu bestimmen, welche durch ein auffällig hohes Maß an Hypointensität charakterisiert ist. Liquor-Isointensität wurde in diesem Rahmen definiert als eine um maximal 15% vom Liquor cerebrospinalis abweichende Signalintensität.

Quantifizierung der periventrikulären Venendichte

Zur Quantifizierung periventrikulärer venöser Gefäße wurden zwei neuartige Algorithmen etabliert, welche auf der Analyse von bis zu sechs definierten Regionen („region of interest“ (ROI)) basieren.

In einer ersten verblindeten Analyse wurde die Anzahl an sichtbaren Venen pro ROI (VPR) im Konsensprinzip festgestellt: Die Auswertung erfolgt in drei aufeinanderfolgenden Schichten. Die Schicht, welche das Dach der Seitenventrikel schneidet, wird als zentrale Schicht definiert. Eine rechteckige ROI, welche den Seitenventrikel tangiert, wird mit einer Größe von 1cm x 4cm

ingezeichnet. Venen mit einer durchgehenden Sichtbarkeit über eine Länge von 7mm werden gezählt, wenn nur geringe Richtungsänderungen in einem Winkel von weniger als 30° feststellbar sind. Letztere Kriterien sollen Mehrfachzählungen der gleichen Vene in den verschiedenen Schichten minimieren.

In einem weiteren Verfahren wurde die periventrikuläre vaskuläre Fläche (PVA) manuell bestimmt. Die Minimumintensitätsprojektion („minimal intensity projection map“ (MIP)), bestehend aus zwei T2*-gewichteter Schichten, verbesserte hierbei die Darstellung des vollständigen Venenverlaufs. In Analogie zum VPR-Mechanismus erfolgte die Markierung der venösen Voxel innerhalb einer 1cm x 4cm großen rechteckigen ROI.

Ferner wurde die globale T2-Läsionslast, die periventrikuläre Läsionslast sowie die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität in Bezug auf den VPR-Algorithmus bestimmt.

Statistische Analysen

Alle statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS (Version 19, IBM, Somers, USA) realisiert. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant betrachtet. Es ist anzumerken, dass eine explorative Analyse der Daten vorgenommen wurde, in deren Rahmen keine vorherige Kalkulation der Fallzahl sowie keine Korrekturen bezüglich mehrfacher Testungen durchgeführt wurden.

Zusammenfassend wurden parametrische Verfahren (Pearsons Chi² Test, Pearson-Korrelation, Zweistichproben-t-Test für unabhängige Variablen, alterskorrigierte Kovarianzanalyse (ANCOVA), lineares Regressionsmodell mit Alter als Kovariable und Intraklassen-Korrelationskoeffizient zur Abschätzung der Intra- und Inter-Rater-Reliabilität) zur Analyse vaskulärer Alterationen verwendet. Hierbei wurde insbesondere den vorhandenen Alterseffekten Rechnung getragen.

Unterschiede in Bezug auf das Alter und bildmorphologische Parameter zwischen Susac-Syndrom und MS-Patienten wurden hingegen mit Hilfe des nicht parametrischen Mann-Whitney-U Tests bestimmt.

Ergebnisse

Ist jede MS-Läsion ein „black hole“?

Charakterisierung von Läsionen der weißen Substanz

Insgesamt kamen 604 zerebrale Läsionen bei 20 Patienten mit vorwiegend schubförmiger MS auf T2*-gewichteten FLASH-Aufnahmen zur Darstellung. Im Rahmen der retrospektiv-vergleichenden Analyse aller MR-Sequenzen demarkierte sich jede im T2-gewichteten Bild

hyperintense Läsion auch auf korrespondierenden T1-gewichteten MPRAGE-Bildern des 7T-Systems im Sinne einer Hypointensität. Dieses Ergebnis steht im deutlichen Gegensatz zu den eigenen Erhebungen bei konventioneller Feldstärke (1,5T). Hierbei ließ sich nur bei 452 von 561 T2-hyperintensiven Läsionen (80%) eine eindeutig korrespondierende Hypointensität auf T1-gewichteten MPRAGE-Aufnahmen beobachten.

Dieser Unterschied trat bei verblindeter Analyse der jeweils einzelnen Sequenzen noch deutlicher hervor. Dabei wurden 728 Signalalterationen auf den T1-gewichteten MPRAGE-Bildern des 7T-Systems als Läsionen gewertet. Bei konventioneller Feldstärke (1,5T) konnten jedoch nur 399 Läsionen als solche auf T1-gewichteten MPRAGE-Bildern erkannt werden.

In einer longitudinalen Substudie persistierten alle der initial darstellbaren T1-hypointensen Läsionen (n=217) über einen medianen Beobachtungszeitraum von 13,8 Monaten auf den T1-gewichteten MPRAGE-Bildern des 7T-Systems.

Charakterisierung von Läsionen der grauen Substanz

Ähnliche Ergebnisse waren in Hinblick auf die Darstellung von kortikalen Läsionen zu beobachten. Insgesamt wurden mit Hilfe der T2*-gewichteten FLASH-Sequenz bei einer Feldstärke von 7T 37 leukokortikale, 3 intrakortikale und 3 subpiale MS-Plaques detektiert. Interessanterweise waren diese 43 kortikalen Läsionen ebenfalls auf den T1-gewichteten MPRAGE-Abbildungen des 7T-Systems deutlich abgrenzbar. Die oberflächennahen Anteile von subpialen Läsionen ließen sich jedoch nur ungenügend vom umliegenden Hirngewebe abgrenzen.

Im Gegensatz zu den exzellenten Bildeigenschaften der T1-gewichteten MPRAGE-Sequenz bei einer Feldstärke von 7T war der Kontrast zwischen Läsion und Kortex in der konventionellen T1-gewichteten MPRAGE-Bildgebung aufgrund des niedrigeren Signal-Rausch-Verhältnisses deutlich schwächer ausgebildet. Es konnten folglich keine auf den Kortex begrenzte Läsionen und nur 21 leukokortikale MS-Plaques auf den T1-gewichteten MPRAGE-Bildern des 1,5T-Systems detektiert werden. Zudem ließen sich nur kleinere kortikale Anteile der jeweiligen leukokortikalen Läsion vom umliegenden Hirngewebe mit Hilfe konventioneller T1-gewichteter MPRAGE-Abbildungen abgrenzen.

Die Bildgebung mittels DIR-Technik bei einer Feldstärke von 1,5T war in dieser Studie anfällig für Bewegungsartefakte. Folglich konnte durch Verwendung der 1,5T-DIR-Sequenz die Darstellbarkeit von kortikalen Läsionen nicht weiter verbessert werden.

Bildmorphologische Unterschiede zwischen dem Susac-Syndrom und der MS

Ähnlich wie bei MS-Patienten (354 Läsionen bei 10 Patienten) kamen auch bei Patienten mit Susac-Syndrom auf den T2*-gewichteten Abbildungen des 7T-Systems eine Vielzahl von Läsionen in der weißen Substanz zur Darstellung (273 Läsionen bei 5 Patienten). Es zeigten sich jedoch eindruckliche und statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Morphologie und Lokalisation der einzelnen Läsionen.

Charakterisierung von Läsionen der weißen Substanz

Ein Großteil der MS-Läsionen (92%, 325 Läsionen) war durch ein kleines, meist zentral gelegenes Blutgefäß charakterisiert. Ein Teil der MS-Plaques (41%, 145 Läsionen) zeigte ferner einen markanten hypointensen Randsaum. Durch diese Eigenschaften bestand eine gute Abgrenzbarkeit von MS-Läsionen gegenüber der umliegenden weißen Substanz.

Innerhalb von Susac-Läsionen waren Blutgefäße jedoch nur unregelmäßig darstellbar (54%, 148 Läsionen, $p=0,002$). Diese Blutgefäße waren zumeist in der Peripherie der Susac-Läsionen angeordnet, wohingegen kleine Venen innerhalb von MS-Plaques eine auffällig zentrale Position hatten. Die Anordnung der Blutgefäße innerhalb von Susac-Läsionen entsprach somit eher einem zufällig anmutenden Muster. Ebenso war kein Zusammenhang zwischen der Läsionsausbreitung und dem Venenverlauf feststellbar.

Ein hypointenser Randsaum konnte nur in Ausnahmefällen bei Susac-Läsionen beobachtet werden (4%, 12 Läsionen, $p=0,004$).

Balkenschädigung beim Susac Syndrom

Bei genauer Betrachtung des Balkens stellten sich bei allen 5 Susac-Patienten zahlreiche hypointense Läsionen auf sagittalen T1-gewichteten MPRAGE-Bildern dar. Interessanterweise imponierten 18 von insgesamt 150 Balkenläsionen (12%) durch ein Liquor-isointenses T1-Signalverhalten. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen beim Susac-Syndrom waren nur bei 7 von 10 MS-Patienten Läsionen im Bereich des Corpus callosum nachweisbar. Insgesamt ließen sich 51 Balkenläsionen bei Patienten mit MS detektieren. Von diesen 51 MS-Läsionen wurde nur bei einem einzigen Plaque ein Liquor-isointenses T1-Signalverhalten beobachtet.

Zusätzlich zu der fokalen Gewebeerstörung konnte bei 3 von 5 Susac-Patienten eine teils sehr ausgeprägte Atrophie (Balkenvolumina: $3,7\text{cm}^3$, $5,0\text{cm}^3$, $2,9\text{cm}^3$) des Balkens festgestellt werden. Eine Balkenatrophie zeigte sich ebenso bei 3 von 10 MS-Patienten (Balkenvolumina: $4,3\text{cm}^3$, $5,0\text{cm}^3$, $3,7\text{cm}^3$). Das durchschnittliche Balkenvolumen bei gesunden Probanden betrug hingegen $6,6\text{cm}^3$.

Vaskuläre Alterationen im Kontext der Multiplen Sklerose

In der untersuchten Kohorte ließen sich in der Summe 1171 Läsionen bei 31 MS- und 7 KIS-Patienten auf T2*-gewichteten FLASH-Bildern bei einer Feldstärke von 7T abgrenzen. Es bestand überwiegend eine MS-typische Konfiguration im Sinne einer perivaskulären Lokalisation. Am Rande einiger MS-Plaques waren hypointense Signalalterationen sichtbar. Nur vereinzelt wurden eher unspezifische Läsionen der weißen Substanz bei 15 von 22 gesunden Probanden festgestellt.

Periventrikuläre Venendichte bei gesunden Probanden

Bei gesunden Probanden wurde eine mittlere Venendichte von $7,7 \pm 1,3$ Venen pro ROI (VPR, Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD)) beobachtet. Die mittlere periventrikuläre von Venen eingenommene Fläche (PVA) betrug $77,4 \pm 14,7 \text{ mm}^2$ (MW \pm SD). Im Zuge einer weitergehenden Analyse konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der periventrikulären Venendichte bei gesunden Probanden festgestellt werden (VPR $p=0,39$, PVA $p=0,83$). Jedoch zeigte sich ein Alterseffekt im Sinne einer verringerten venösen Sichtbarkeit bei zunehmendem Alter der Probanden (PVA $p=0,01$, VPR $p=0,07$). Infolgedessen wurden alle weiteren Analysen alterskorrigiert durchgeführt.

Periventrikuläre Venendichte bei Patienten mit MS und KIS

Im Rahmen einer ersten visuellen Analyse war eine verminderte Sichtbarkeit kleiner periventrikulärer Venen bei MS-Patienten auffällig. Es wurden jedoch keine Anzeichen einer venösen Stauung bei Patienten mit KIS oder früher MS beobachtet.

Die weitere quantitative Analyse bestätigte diese ersten bildmorphologischen Eindrücke. Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigte sich eine statistisch signifikant verminderte Sichtbarkeit venöser Gefäße bei MS-Patienten (VPR MW \pm SD: $5,9 \pm 2,1$, $p < 0,001$; PVA MW \pm SD: $54,4 \pm 18,0 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$). Eine verminderte venöse Sichtbarkeit war in einem geringeren Ausmaß bereits in frühen Stadien der MS feststellbar (VPR $p=0,001$, PVA $p < 0,001$). Darüber hinaus ließ sich sogar eine geringe Abnahme der venösen perivaskulären Fläche ($p=0,03$) bereits bei KIS-Patienten nachweisen. Hinsichtlich der VPR-Methodik bestand ein geringfügiger Trend hin zu einer geringeren Venendichte ($p=0,11$) bei Patienten mit KIS im Vergleich zu gesunden Probanden. Weitere Details sind dem Fachartikel zu entnehmen.

Assoziation der periventrikulären Venendichte mit Krankheitsparametern

Es wurde eine mögliche Assoziation der periventrikulären Venendichte mit allgemeinen Krankheitsparametern analysiert. Eine erste visuelle Betrachtung ergab den Eindruck, dass die

periventrikuläre Venendichte besonders bei MS-Patienten mit einer hohen Läsionslast verringert war.

Unter Anwendung eines linearen Regressionsmodells zeigte sich entsprechend dieser ersten Hinweise eine enge, inverse Assoziation zwischen VPR und der Anzahl an T2-Läsionen (T2 LC $R^2=0,631$, $p<0,001$) sowie der Anzahl periventrikulärer MS-Läsionen (PV LC $R^2=0,559$, $p<0,001$). Zusätzlich war eine signifikante inverse Korrelation zwischen VPR und der Krankheitsdauer ($R^2=0,364$, $p<0,001$) feststellbar. Es bestand jedoch nur eine schwache Assoziation zwischen VPR und dem mittels EDSS-Wert gemessenen Behinderungsgrad ($R^2=0,201$, $p<0,01$).

Die ergänzend durchgeführte Bestimmung der Venendichte mit Hilfe der PVA-Methodik erbrachte auffallend ähnliche Ergebnisse. Im Detail waren Korrelationen zwischen PVA und T2 LC ($R^2=0,547$, $p<0,001$), PV LC ($R^2=0,564$, $p<0,001$), der Krankheitsdauer ($R^2=0,316$, $p<0,001$) sowie dem EDSS-Wert ($R^2=0,180$, $p<0,02$) feststellbar.

Diskussion

Die besonders hohe Magnetfeldstärke des 7T Ultrahochfeld-MR-Tomographen ermöglicht neuartige Bildeigenschaften auch aufgrund stärker ausgeprägter Suszeptibilitätseffekte. So gelingt mit Hilfe der hochaufgelösten 7T-Bildgebung die Darstellung kleinster anatomischer Details *in vivo*. Dabei imponieren MS-Plaques auf T2*-gewichteten Aufnahmen bei einer Feldstärke von 7T typischerweise als perivaskuläre, hyperintense Strukturen, welche teilweise von einem hypointensen Randsaum umgeben sind.^{7, 9, 11} Auf konventionellen (1,5T) T2-gewichteten MR-Bildern sind hingegen in der Regel schlicht hyperintense Signalalterationen darstellbar. Dieser qualitative und quantitative Informationsgewinn gegenüber der konventionellen MR-Bildgebung diente als Grundlage der hier beschriebenen eigenständigen Studien. Dabei wurde sowohl Überlegungen zur Differentialdiagnostik der Multiplen Sklerose als auch pathophysiologischen Aspekten Rechnung getragen.

Die MS ist hierzulande die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems und eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei jungen Erwachsenen.²⁰ Im Rahmen der Erkrankung kommt es unter anderem zu einer fokalen entzündlichen Reaktion mit anschließender Zerstörung der Myelinscheiden zentralnervöser Axone. Darüber hinaus wurden sowohl dauerhafte axonale Schädigungen als auch eine Neubildung von Myelinscheiden beschrieben.²² Diese Remyelinisierung führt bei einigen Läsionen zu einer Rückbildung einer zuvor aufgetretenen Hypointensität auf konventionellen T1-gewichteten Bildern.²² Im Rahmen

der hier vorgestellten „black hole“ Studie wurde das T1-Signalverhalten von MS-Plaques bei einer Feldstärke von 7T beobachtet. Dabei wurde erstaunlicherweise festgestellt, dass unter diesen Bedingungen jede T2-hyperintensen MS-Läsion auch eine korrespondierende hypointense Signalalteration auf T1-gewichteten MPRAGE-Bildern aufweist. Diese Beobachtung erweitert die Erkenntnisse aus früheren Studien^{4, 23, 24} und eigenen Daten im Rahmen der MR-Bildgebung bei niedrigeren Feldstärken. Hierbei kamen lediglich 80% der T2-hyperintensen MS-Plaques als hypointense Läsionen auf T1-gewichteten MPRAGE-Aufnahmen zur Darstellung. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Vergangenheit in einer longitudinalen Querschnittsstudie erzielt. Dabei imponierten von 126 Kontrastmittel-anreichernden-Läsionen nur 80% hypointens auf T1-gewichteten Bildern.²⁴

Zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs dieser Signalalterationen wurde ferner im Rahmen der „black hole“ Studie eine longitudinale Substudie durchgeführt. Hierunter zeigte sich interessanterweise, dass die zuvor nachgewiesene T1-Hypointensität von MS-Läsionen nach einer längeren Beobachtungszeit weiterhin darstellbar war. Es ist folglich eine Persistenz von 7T-T1-hypointensen Signalalterationen bei MS-Plaques anzunehmen. Unter Anwendung der 1,5T-MR-Bildgebung hingegen bleiben nur ein Bruchteil von zuvor Kontrastmittel-anreichernden-Läsionen als „black holes“ auf T1-gewichteten Aufnahmen bestehen.^{23, 24}

Zuvor konnte gezeigt werden, dass eine schwere axonale Schädigung als histomorphologisches Korrelat T1-hypointenser MS-Läsionen auf Spin-Echo-Sequenzen anzusehen ist.⁴ Somit deuten die hier vorgestellten Beobachtungen und Ergebnisse darauf hin, dass sich hinter buchstäblich jeder in der T2-Sequenz sichtbaren MS-Läsion auch ein irreversibler, struktureller Schaden verbirgt und nicht nur ein flüchtiges Ödem. Damit stehen die hier beschriebenen *in vivo* Daten auch im Einklang mit dem histopathologischen Nachweis von axonalen Transsektionen in jedem MS-Plaques.²⁵ Dieser Erklärungsansatz wird weiterhin von den Ergebnissen einer kombinierten histopathologischen und 9,4T-Ultrahochfeld-MRT-Studie bekräftigt, welche darlegen konnte, dass die Längsrelaxationszeit T1 als MR-Marker für die neuronale Dichte betrachtet werden kann.⁶

Neben des hohen Signal-Rausch-Verhältnisses und der hohen räumlichen Auflösung der Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung könnten jedoch auch MPRAGE-spezifische Effekte zu der hohen Detektionsrate von T1-hypointensen Läsionen beigetragen haben. Im Detail ist hier die zusätzliche intrinsische Sensitivität der MPRAGE-Sequenz für die Protonendichte und den T2*-Kontrast relevant.²⁶ Zudem könnten stärker ausgeprägte Artefakte und Suszeptibilitäten bei 7T sowie die falsch-positive Klassifikationen von Virchow-Robin-Räumen als Läsionen die

Detektionsrate beeinflusst haben. Zukünftig sind demnach vergleichende MR-tomographische und histopathologische Studien zur abschließenden Klärung des Sachverhaltes notwendig.

Ein weiterer zentraler Bestandteil der „black hole“ Studie war die Darstellung kortikaler MS-Läsionen. Die zuverlässige Erfassung von Läsionen der grauen Substanz ist derzeit in der klinischen Praxis bei einer Feldstärke von 1,5T nur erschwert möglich. Dies ist teilweise der geringen Sensitivität der konventionellen Bildgebung und der Fehleranfälligkeit der DIR-Sequenz geschuldet.⁸ Trotz Schwierigkeiten beim Nachweis von subpialen Läsionen konnte mittels der 7T-MR-Bildgebung die Darstellung kortikaler Läsionen gegenüber 1,5T-Aufnahmen quantitativ verbessert werden. Zusätzlich war die morphologische Differenzierung zwischen den verschiedenen histopathologischen Subtypen⁵ kortikaler Läsionen auf den T1-gewichteten MPRAGE-Bildern des 7T-Systems subjektiv vereinfacht. Bereits zuvor wurde der Vorteil der 7T-Bildgebung bezüglich der Differenzierung subkortikaler Plaques gegenüber kortikalen Läsionen in einer früheren Studie herausgearbeitet.¹⁰ Die Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung scheint somit auch die Darstellung von kortikalen Läsionen sowohl quantitativ als auch qualitativ zu verbessern.

Es stellt sich die Frage, inwiefern die verbesserte Darstellung inflammatorischer Läsionen mit Hilfe der Ultrahochfeld-MR-Tomographie zur Verbesserung der MS-Differentialdiagnostik beitragen kann. So gehen zahlreiche Erkrankungen mit MS-ähnlichen Läsionen in der weißen Substanz einher. Dies trifft auch für das seltene Susac-Syndrom zu, welches bei der MS-Differentialdiagnostik berücksichtigt werden sollte. Vor diesem Hintergrund wurden in einer weiteren Originalarbeit MS- und Susac-Läsionen hinsichtlich ihrer Morphologie und Lokalisation verglichen. Dabei wurden zwischen beiden Krankheitsbildern charakteristische Unterschiede beobachtet. Besonders auffällig war die perivaskuläre Anordnung von MS-Läsionen, welche sich nicht in diesem Ausmaß bei Susac-Läsionen feststellen ließ. Das Vorkommen einer zentralen Vene innerhalb von MS-Plaques wird bereits seit Jahrzehnten auf der Grundlage histologischer Studien diskutiert.¹⁷ Dabei ist die Beurteilung der pathophysiologischen Relevanz kleiner zerebraler Venen ein Kernanliegen der MS-Forschung, weil das Eindringen von Entzündungszellen in das umliegende Hirngewebe die Extravasation selbiger durch das Endothelium und den perivaskulären Raum erfordert. Erst kürzlich konnte das Vorkommen einer zentralen Vene innerhalb von MS-Plaques auch unter *in vivo* Bedingungen mit Hilfe der Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung nachgewiesen werden.^{7, 9, 12} Interessanterweise stellte sich dabei heraus, dass dieses Merkmal als Kriterium zur Abgrenzung von MS-Plaques gegenüber unspezifischen Läsionen der weißen Substanz dienen kann. So konnten zentrale venöse

Strukturen nur bei 19% der asymptomatischen Läsionen der weißen Substanz beobachtet werden.¹¹

Vor dem Hintergrund des hohen Anteils von perivaskulären MS-Läsionen in dieser und in anderen Kohorten^{9, 11, 12} sowie der pathophysiologischen Relevanz kleiner Venen kann die Sichtbarkeit eines zentralen Gefäßes auf 7T T2*-gewichteten Aufnahmen innerhalb von Läsionen der weißen Substanz somit annähernd als Voraussetzung für die Klassifizierung solcher als MS-Läsionen betrachtet werden.

Im Gegensatz zu den meisten Susac-Läsionen wurden am Rande von einigen MS-Plaques außerdem typische T2*-hypointense Signalalterationen beobachtet. Der pathophysiologische Hintergrund dieser hypointensen Ringe ist derzeit unklar. Einige Autoren vermuten, dass eisenbeladene Mikroglia am Rande von chronisch-aktiven MS-Läsionen diese spezifischen Signalalterationen verursachen.⁷

Zusammenfassend könnte daher möglicherweise das signifikant seltenere Auftreten zentraler Venen und hypointenser Randsäume bei Susac-Läsionen auf 7T T2*-gewichteten Aufnahmen in einer differentialdiagnostisch unklaren Situation als Unterscheidungskriterium zur Abgrenzung des Susac-Syndroms gegenüber der MS herangezogen werden.

Neben diesen differentialdiagnostischen Aspekten lässt die Bildgebung mittels Ultrahochfeld-MRT zudem weitere Rückschlüsse auf die Pathologie des Susac-Syndroms zu. Der größere Anteil an Liquor-isointensen Balkenläsionen beim Susac-Syndrom weist vordringlich auf eine schwere Gewebeschädigung hin, die mit Gewebeerlust und Flüssigkeitsersatz einhergeht. Ebenfalls sind Eisenablagerungen oder Verkalkungen, wie sie nach Mikroblutungen und Mikroinfarkten beobachtet werden, ein möglicher Erklärungsansatz für die kombinierte T1- und T2*-Hypointensität am Rande weniger Balkenläsionen beim Susac-Syndrom. Dagegen handelt es sich bei der MS eher um eine Demyelinisierung und einen Gewebeerersatz durch Gliose. In der Tat deuten vereinzelte Hirnbiopsien darauf hin, dass eine Zerstörung der Myelinscheide untypisch für das Susac-Syndrom ist.¹⁴ Der voranschreitende Verlust von Axonen aufgrund dieser fokalen Gewebeschädigung könnte zudem ursächlich für die teils schwere Balkenatrophie einzelner Susac-Patienten sein. Weiterhin kann die beobachtete Balkenatrophie bei Patienten mit Susac-Syndrom durch Waller'sche Degeneration mitbedingt sein.²⁷ Aus Berichten über eine Assoziation zwischen dem Grad der klinischen Behinderung und dem Ausmaß der Balkenatrophie bei MS-Patienten lässt sich zudem eine gewisse klinische Relevanz dieser Beobachtungen ableiten.²⁸

Wie bereits erwähnt, haben auch vaskulären Alterationen innerhalb von MS-Läsionen eine besondere klinische Relevanz. Eine suffiziente Quantifizierung von vaskulären Alterationen

wurde jedoch erst vor kurzem mit Hilfe der Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung möglich. In einer weiteren Originalarbeit wurde die sichtbare periventrikuläre venöse Dichte bei MS-Patienten und gesunden Probanden auf T2*-gewichteten Aufnahmen bei einer Feldstärke von 7T analysiert. Die venöse Sichtbarkeit war bereits geringfügig bei KIS-Patienten beziehungsweise MS-Patienten mit kurzer Krankheitsdauer reduziert. Die Venendichte verringerte sich ferner unabhängig vom Alter der Patienten mit einer fortschreitenden Krankheitsdauer und zeigte eine inverse Assoziation mit der periventrikulären und globalen T2-Läsionslast.

Zur Einordnung dieser Ergebnisse müssen die Ursachen für die venöse Sichtbarkeit auf T2*-gewichteten Bildern betrachtet werden. Im Vordergrund stehen hier nicht zwangsläufig das höhere Signal-Rausch-Verhältnis und die bessere räumliche Auflösung. Vielmehr verursacht das paramagnetische desoxygenierte Hämoglobin innerhalb der Venen starke Suszeptibilitätseffekte.²⁹ Diese wiederum führen zu einem ausgeprägten Signalverlust im Rahmen von Gradientenecho-Sequenzen wie der T2*-gewichteten FLASH. Ein 180° refokussierender Impuls minimiert bei Spin-Echo-Sequenzen hingegen die Auswirkungen der Suszeptibilitätseffekte. Venöse Strukturen sind somit auch auf T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenzen bei einer Feldstärke von 7T nur mäßig darstellbar.

Die genannten Ergebnisse stimmen mit früheren Studien überein,^{29, 30} nach denen die verringerte Sichtbarkeit des venösen Systems Folge einer verminderten Deoxygenierung des venösen Blutes im Rahmen eines umfassenden Hypometabolismus³¹ bei MS-Patienten sein kann. In dessen Folge käme es, bedingt durch eine Konzentrationsabnahme des paramagnetischen desoxygenierten Hämoglobins, zu einer Abnahme an Suszeptibilitätseffekten und somit zu einem geringer ausgeprägten Signalverlust bei T2*- oder anderen Suszeptibilitäts-gewichteten Sequenzen.²⁹ Es ist anzunehmen, dass hämodynamische Alterationen im Sinne einer Abnahme des zerebralen Blutflusses in der chronischen Krankheitsphase^{20, 32} zu der verringerten venösen Sichtbarkeit beitragen. Auch direkte ausgeprägte Schädigungen venöser Gefäße im Rahmen des entzündlichen MS-Prozesses, die bereits früher histopathologisch beschrieben wurden,¹⁶ können zu der Abnahme der venösen Sichtbarkeit auf T2*-gewichteten Abbildungen beigetragen haben. Interessanterweise war eine verminderte venöse Sichtbarkeit bereits in frühen Krankheitsstadien der MS nachweisbar. Unter Berücksichtigung der diskutierten Ursachen einer verminderten venösen Sichtbarkeit und der zentralen Rolle des Endothels im Rahmen des neuroinflammatorischen Prozesses¹⁷ kann dies als Folge einer bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf nachweisbaren weitläufigen Gewebeschädigung³³ und globalen Abnahme der zerebralen Perfusion^{20, 32} gewertet werden.

Im Gegensatz zu diesem Erklärungsansatz wurde kürzlich diskutiert, dass die verminderte venöse Sichtbarkeit mit einem als „Chronischer Cerebro-Spinaler Venöser Insuffizienz“ (CCSVI) bezeichneten Zustand assoziiert sei.³⁰ Die Autoren interpretierten dies als Folge einer Zerstörung kleiner zerebraler Venen im Rahmen einer extrakraniellen venösen Stauung mit intrakraniell kapillarem Überdruck.³⁰ Diese Darstellung konnte durch die hier vorliegende Studie nicht weiter bekräftigt werden. Schließlich würde man entsprechend der CCSVI-Theorie zu Beginn der Erkrankung eine verstärkte venöse Sichtbarkeit im Vergleich zu gesunden Probanden erwarten. Zudem scheint der intrakranielle venöse Druck bei MS-Patienten nicht erhöht zu sein.¹⁹ In Zusammenschau mit aktuellen Publikationen zu größeren Patientenkohorten²⁰ kann somit vermutet werden, dass der Zustand „CCSVI“ eher eine Folge des MS-Krankheitsprozesses als eine Ursache der MS ist.

Trotz sorgfältiger Durchführung sind die hier vorgestellten Studien nicht frei von Limitationen. Die wesentlichen Limitationen der „black hole“ Studie wurden bereits diskutiert. Im Rahmen der „Susac-Studie“ konnte aufgrund der offensichtlichen MR-morphologischen Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen keine Verblindung während der Auswertung realisiert werden. Zudem ist der Stichprobenumfang mit 5 Susac-Patienten gering. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der zahlreichen Kontraindikationen bei der Durchführung einer Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung konnten keine weiteren geeigneten Patienten mit Susac-Syndrom untersucht werden. Auch bezüglich der Studie über die Venendichte sind Limitationen relevant. Hier konnte ebenfalls keine Verblindung bezüglich der MS-Diagnose in Abgrenzung zu gesunden Probanden erzielt werden, da es während der Auswertung nicht möglich war, die MS-Läsionen zu maskieren. Weiterhin beeinflusst die Definition eines Grenzwertes naturgemäß das Ergebnis. Trotz objektiver Kriterien bleiben zudem die angewandten Algorithmen in einem gewissen Grad vom Auswerter abhängig. Aus technischer Sicht könnten Bewegungsartefakte, besonders bei Patienten mit deutlicher klinischer Behinderung, den T2*-Signalverlust und damit die Sichtbarkeit des venösen Systems beeinflusst haben. Neben diesen methodisch bedingten Einschränkungen ist die klinische Relevanz der 7T-MRT-Bildgebung in Anbetracht zahlreicher Kontraindikationen, technischer Einschränkungen und letztendlich aufgrund der Verfügbarkeit kritisch zu diskutieren. Dennoch erweitern die hier vorgestellten Ergebnisse das Verständnis von der MS und des Susac-Syndroms und leisten einen Beitrag zu einer verbesserten Differenzierung beider Erkrankungen. Zukünftig könnte es gelingen, diese Erkenntnisse im Rahmen der klinisch verfügbaren 3T-MRT-Bildgebung zu nutzen. Womöglich könnte die weitere Optimierung von Gradientenecho-Sequenzen im Rahmen einer Suszeptibilitätsgewichteten-Bildgebung bei einer Feldstärke von 3T hierzu beisteuern.³⁴

Zusammenfassung

Mit Hilfe der Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung ist eine hochaufgelöste Darstellung von neuroinflammatorischen MS-Plaques innerhalb der grauen und weißen Substanz möglich. Die hier vorgestellten Ergebnisse deuten auf eine strukturelle und anhaltende Schädigung in jeder dargestellten T2-hyperintensiven MS-Läsion hin, welche über den Pathomechanismus der Demyelinisierung hinausgeht. Aufgrund der hohen räumlichen Auflösung und ausgeprägter Suszeptibilitätseffekte konnten relevante morphologische Unterschiede zwischen Läsionen beim Susac-Syndrom gegenüber der MS festgestellt werden. Diese Unterschiede bezüglich der Morphologie der Läsionen reflektieren unterschiedliche zugrundeliegende Pathomechanismen beider Erkrankungen und scheinen differentialdiagnostischen Nutzen zu haben. Weiterhin waren vermutlich im Rahmen weitläufiger metabolischer und hämodynamischer Veränderungen vaskuläre Alterationen bereits frühzeitig im MS-Krankheitsverlauf nachweisbar.

Literaturverzeichnis

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
2. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002;15:239-45.
3. van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR, et al. 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.
4. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1282-8.
5. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-12.
6. Schmierer K, Parkes HG, So P-W, et al. High field (9.4 Tesla) magnetic resonance imaging of cortical grey matter lesions in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:858-67.
7. Pitt D, Boster A, Pei W, et al. Imaging cortical lesions in multiple sclerosis with ultra-high-field magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2010;67:812-8.
8. Geurts JJG, Pouwels PJW, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005;236:254-60.

9. Kollia K, Maderwald S, Putzki N, et al. First clinical study on ultra-high-field MR imaging in patients with multiple sclerosis: comparison of 1.5T and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:699-702.
10. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, et al. 3 Tesla and 7 Tesla MRI of multiple sclerosis cortical lesions. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:971-7.
11. Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I, et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology* 2011;76:534-9.
12. Ge Y, Zohrabian VM, Grossman RI. Seven-Tesla magnetic resonance imaging: new vision of microvascular abnormalities in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:812-6.
13. Rennebohm R, Susac JO, Egan RA, Daroff RB. Susac's Syndrome--update. *J Neurol Sci* 2010;299:86-91.
14. Rennebohm RM, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *J Neurol Sci* 2007;257:215-20.
15. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003;61:1783-7.
16. Adams CW. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:260-5.
17. Dawson J. The histology of disseminated sclerosis. *Trans Roy Soc Edinb* 1916;50:517.
18. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-9.
19. Meyer-Schwickerath R, Haug C, Hacker A, et al. Intracranial venous pressure is normal in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17:637-8.
20. D'Haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2011;10:657-66.
21. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
22. Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, Lassmann H, Lucchinetti C, Brück W. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001;49:793-6.
23. Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain* 2003;126:1782-9.
24. van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Castelijns JA, et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:675-83.

25. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
26. Van de Moortele PF, Auerbach EJ, Olman C, Yacoub E, Ugurbil K, Moeller S. T1 weighted brain images at 7 Tesla unbiased for Proton Density, T2* contrast and RF coil receive B1 sensitivity with simultaneous vessel visualization. *Neuroimage* 2009;46:432-46.
27. Evangelou N, Konz D, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain* 2000;123:1845-9.
28. Ozturk A, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Mult Scler* 2010;16:166-77.
29. Ge Y, Zohrabian VM, Osa EO, et al. Diminished visibility of cerebral venous vasculature in multiple sclerosis by susceptibility-weighted imaging at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:1190-4.
30. Zivadinov R, Poloni GU, Marr K, et al. Decreased brain venous vasculature visibility on susceptibility-weighted imaging venography in patients with multiple sclerosis is related to chronic cerebrospinal venous insufficiency. *BMC Neurol* 2011;11:128.
31. Bakshi R, Miletich RS, Kinkel PR, Emmet ML, Kinkel WR. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography shows both global and regional cerebral hypometabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 1998;8:228-34.
32. Varga AW, Johnson G, Babb JS, Herbert J, Grossman RI, Inglese M. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;282:28-33.
33. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003;126:433-7.
34. Dixon JE, Simpson A, Mistry N, Evangelou N, Morris PG. Optimisation of T(2)*-weighted MRI for the detection of small veins in multiple sclerosis at 3 T and 7 T. *Eur J Radiol* 2013;82:719-27.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tim Sinnecker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ultrahochfeld-MRT im Kontext neuroimmunologischer Erkrankungen – Arbeiten zur Differentialdiagnose und Pathogenese der Multiplen Sklerose und des Susac-Syndroms“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung

Tim Sinnecker hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: *Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, Pfueller C, Harms L, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 2012.*

80%; Beitrag im Einzelnen: Miterarbeitung des Studienkonzeptes und des Studiendesigns; Mitarbeit bei der Studiendurchführung; Mitarbeit bei der Patientenakquisition und bei der Durchführung der Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung; Selbstständige Analyse der Daten; Selbstständige statistische Analyse; Erstellung eines Entwurfes vom Manuskript; Mitarbeit an der Revision des Manuskriptes.

Publikation 2: *Wuerfel J*, Sinnecker T*, Ringelstein EB, Jarius S, Schwindt W, Niendorf T, Paul F, Kleffner I*, Dörr J*. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. Mult Scler 2012.*

40%; Beitrag im Einzelnen: Miterarbeitung des Studienkonzeptes und des Studiendesigns; Mitarbeit bei der Studiendurchführung; Mitarbeit bei der Patientenakquisition und bei der Durchführung der Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung; Selbstständige Analyse der Daten; Selbstständige statistische Analyse; Entscheidende Mitarbeit bei der Erstellung eines Entwurfes vom Manuskript; Mitarbeit an der Revision des Manuskriptes.

Publikation 3: *Sinnecker T, Bozin I, Dorr J, Pfueller C, Harms L, Niendorf T, Brandt AU, Paul F, Wuerfel J. Periventricular venous density in multiple sclerosis is inversely associated with T2 lesion count: a 7 Tesla MRI study. Mult Scler 2013.*

80%; Beitrag im Einzelnen: Miterarbeitung des Studienkonzeptes und des Studiendesigns; Mitarbeit bei der Studiendurchführung; Mitarbeit bei der Patientenakquisition und bei der Durchführung der Ultrahochfeld-MRT-Bildgebung; Entscheidende Mitarbeit bei der Analyse der Daten; Entscheidende Mitarbeit bei der statistischen Analyse; Erstellung eines Entwurfes vom Manuskript; Mitarbeit an der Revision des Manuskriptes.

Tim Sinnecker, Berlin den

Prof. Dr. Friedemann Paul, Berlin den

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

1. Publikation

Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dorr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J.
Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field
strength magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 2012;69:739-45.
<http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.2450>.

Seiten 27-33

2. Publikation

Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, Jarius S, Schwindt W, Niendorf T, Paul F, Kleffner I, Dorr J. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1592-9.

<http://dx.doi.org/10.1177/1352458512441270>.

Seiten 35-42

3. Publikation:

Sinnecker T, Bozin I, Dorr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Brandt AU, Paul F, Wuerfel J. Periventricular venous density in multiple sclerosis is inversely associated with T2 lesion count: a 7 Tesla MRI study. *Mult Scler* 2013;19:316-25.
<http://dx.doi.org/10.1177/1352458512451941>.

Seiten 44-53

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Ausgewählte Publikationen

1. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dorr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 2012;69:739-45.

Impact-Factor (2011): 7.6

2. Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, Jarius S, Schwindt W, Niendorf T, Paul F, Kleffner I, Dorr J. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. Mult Scler 2012;18:1592-9.

Impact-Factor (2011): 4.3

3. Sinnecker T, Bozin I, Dorr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Brandt AU, Paul F, Wuerfel J. Periventricular venous density in multiple sclerosis is inversely associated with T2 lesion count: a 7 Tesla MRI study. Mult Scler 2013;19:316-25.

Impact-Factor (2011): 4.3

Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten

1. **Sinnecker T**, Dorr J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:708-14.

Impact-Factor (2011): 8.3

2. **Sinnecker T**, Mittelstaedt P, Dorr J, et al. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2012;69:739-45.

Impact-Factor (2011): 7.6

3. Wuerfel J*, **Sinnecker T***, Ringelstein EB, et al. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1592-9.

Impact-Factor (2011): 4.3

4. **Sinnecker T**, Bozin I, Dörr J, et al. Periventricular venous Density in Multiple Sclerosis is inversely associated with T2 lesion count – A 7 Tesla MRI Study. *Mult Scler* 2012;19:316-25.

Impact-Factor (2011): 4.3

wissenschaftliche Vorträge (Peer-Review Verfahren durchlaufen)

1. Decreased periventricular venous density in Multiple Sclerosis is absent at disease onset - preliminary results of a 7T MRI study. *28th European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology Annual Meeting*, 06. bis 08. Oktober, Leipzig, Deutschland.

wissenschaftliche Vorträge (ohne Peer-Review Verfahren)

1. 7T-MRI- was dürfen wir erwarten? 14. Teupitzer MS-Symposium, 15. Juni 2013, Wildau, Deutschland.

2. Ultra-high-field MRI at 7T in Multiple sclerosis. Novartis Preceptorship, 15. Februar 2012, Berlin, Deutschland.

3. Interessante neuroimmunologische Fälle: Das Susac-Syndrom. Update Multiple Sklerose 2011, 26. November 2011, Berlin, Deutschland.

4. “Ultra-high-field MRI in Multiple sclerosis – How 7T MRI improves diagnosis of MS”. Novartis Preceptorship “Fingolimod”, 04. Juli 2011, Berlin, Deutschland.

wissenschaftliche Poster mit Kurzvortrag (Peer-Review Verfahren durchlaufen)

1. **Sinnecker T**, Wuerfel J, Pfueller CF, et al. Lesion Morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac Syndrome from Multiple Sclerosis. Bayer VisionNeurologie Berlin – Das Neurologie Hauptstadtsymposium von Bayer, 02. bis 04. März 2012, Berlin, Deutschland.

wissenschaftliche Poster (Peer-Review Verfahren durchlaufen)

1. **Sinnecker T**, Oberwahrenbrock T, Metz I et al. Inflammation, axonal loss and trans-synaptic degeneration affect the visual system in multiple sclerosis – a preliminary 7 Tesla MRI and optical coherence tomography study. 21th International Society for Magnetic Resonance in Medicine Annual Meeting, 20. bis 26. April 2013, Salt Lake City, USA.

2. Bozin I*, **Sinnecker T***, Pfueller CF, et al. Ultrahigh Field MRI visualizes occult Gray Matter Pathology in Multiple Sclerosis. 3rd Annual MR Scientific Symposium, 08. Juni 2012, Berlin, Deutschland.

3. **Sinnecker T**, Wuerfel J, Pfueller CF, et al. Lesion Morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac Syndrome from Multiple Sclerosis. 20th International Society for Magnetic Resonance in Medicine Annual Meeting, 05. bis 11. Mai 2012, Melbourne, Australien.

4. **Sinnecker T**, Wuerfel J, Pfueller CF, et al. 7T MRI distinguishes Susac Syndrome from Multiple Sclerosis. 5th Joint triennial congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple sclerosis, 19. bis 22. Oktober 2011, Amsterdam, Die Niederlande.

5. **Sinnecker T**, Mittelstädt P, Dörr J, et al. Periventricular Venous Density in MS Patients Correlates with T2 Lesion Load – A 7 Tesla MRI Study. 2nd Annual MR Scientific Symposium, 24. Juni 2011, Berlin, Deutschland.

6. **Sinnecker T**, Mittelstädt P, Dörr J, et al. Periventricular Venous Density in MS Patients Correlates with Disease Severity and T2 Lesion Load – A 7 Tesla MRI Study. 19th International Society for Magnetic Resonance in Medicine Annual Meeting, 07. bis 13. Mai 2011, Montreal, Kanada.

7. **Sinnecker T**, Mittelstädt P, Dörr J, et al. Is every multiple sclerosis lesion a “black hole”? Comparison of T1-weighted MRI at 1.5T and 7.0T. 19th International Society for Magnetic Resonance in Medicine Annual Meeting, 07. bis 13. Mai 2011, Montreal, Kanada.

8. **Sinnecker T**, Mittelstädt P, Dörr J et al. Periventricular Venous Density in MS Patients Correlates with Disease Severity and T2 Lesion Load – A 7 Tesla MRI Study. 63rd American Academy of Neurology Annual Meeting, 09. bis 16. April 2011, Honolulu, Hawaii, USA.

Danksagung

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.