

Repository of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)  
Berlin (Germany)  
<http://edoc.mdc-berlin.de/13893/>

## Ultrahochfeld-MRT im Kontext neurologischer Erkrankungen [Ultrahigh field MRI in context of neurological diseases]

---

*Kuchling, J., Sinnecker, T., Bozin, I., Doerr, J., Madai, V.I., Sobesky, J., Niendorf, T., Paul, F., Wuerfel, J.*

Published in final edited form as:

**Nervenarzt.** 2014 Apr ; 85(4): 445-458

The final publication is available at Springer via doi: [10.1007/s00115-013-3967-5](https://doi.org/10.1007/s00115-013-3967-5)  
[Springer \(Germany\)](#) ►

## Ultrahochfeld-MRT im Kontext neurologischer Erkrankungen

Joseph Kuchling<sup>1</sup>, Tim Sinnecker<sup>1,2</sup>, Ivan Bozin<sup>1</sup>, Jan Dörr<sup>1,3</sup>, Vince I. Madai<sup>4,8</sup>, Jan Sobesky<sup>4,8</sup>, Thoralf Niendorf<sup>5,6</sup>, Friedemann Paul<sup>1,3,4,6 #</sup>, Jens Wuerfel<sup>1,5,6,7</sup>

*Nervenarzt 2014 · 85:445–458*

*DOI 10.1007/s00115-013-3967-5*

*Online publiziert: 20. Februar 2014*

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

<sup>1</sup>NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin

<sup>2</sup>Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Asklepios Fachklinikum Teupitz

<sup>3</sup>Klinisches und Experimentelles Forschungszentrum für Multiple Sklerose, Klinik für Neurologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

<sup>4</sup>Klinik für Neurologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

<sup>5</sup>Berlin Ultrahigh Field Facility (B.U.F.F.), Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

<sup>6</sup>Experimental and Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin und Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

<sup>7</sup>Institut für Neuroradiologie, Universitätsmedizin Göttingen

<sup>8</sup>Center for Stroke Research Berlin (CSB); Charité - Universitätsmedizin Berlin

# Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Friedemann Paul, NeuroCure Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin,

Deutschland, Tel. +49 30 450 639705, Fax +49 30 450 539915,

Email: [friedemann.paul@charite.de](mailto:friedemann.paul@charite.de)

**Schlüsselwörter:** Ultrahochfeld MRT, 7 Tesla, Multiple Sklerose, neurodegenerative Erkrankungen, Schlaganfall

**Keywords:** ultrahigh field MRI, 7 Tesla, multiple sclerosis, stroke, neurodegenerative disease

**Abkürzungsverzeichnis:**

3D TOF = 3-D time-of-flight

ALS = amyotrophe Lateralsklerose

AQP4-AK = Aquaporin-4-Antikörper

CCSVI = chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz

CIS = klinisch isoliertes Syndrom (clinically isolated syndrome)

DIR = double inversion recovery

DSA = digitale Subtraktionsangiographie

EDSS = Expanded Disability Status Scale

FLAIR = fluid attenuated inversion recovery

HF = Hochfeld

KL = kortikale Läsionen

KM = Kontrastmittel

LSA = lentikulostriatale Arterien

MPG = Medizinproduktegesetz

MPRAGE = magnetization prepared rapid gradient echo

MRA = Magnetresonanzangiographie

MRT = Magnetresonanztomographie

MS = Multiple Sklerose

NMO = Neuromyelitis optica

NMOSD = Neuromyelitis-optica-Erkrankungsspektrum (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)

SAR = spezifische Absorptionsrate

SRV = Signal-Rausch-Verhältnis

T = Tesla

UHF = Ultrahochfeld

WML = Läsionen der weißen Hirnsubstanz (white matter lesions)

ZNS = Zentralnervensystem

## Ultrahochfeld-MRT im Kontext neurologischer Erkrankungen

### Zusammenfassung:

Die Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographie (UHF-MRT) rückt zunehmend in den Fokus des medizinischen Forschungsinteresses. Sie ermöglicht dank des exzellenten Signal-Rausch-Verhältnisses (SRV) bei Feldstärken ab 7 Tesla (T) eine Bildgebung mit hoher räumlicher Auflösung und verbesserten Kontrastmechanismen *in vivo*. Im Kontext neuroimmunologischer Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose (MS), der Neuromyelitis optica (NMO) und des Susac-Syndroms ermöglicht die UHF-MRT eine detaillierte Einsicht in pathologische Prozesse, z.B. hinsichtlich der Läsionsmorphologie und Venendichte. Des Weiteren können UHF-MRT-Biomarker wie die Sichtbarkeit einer zentralen Vene zunehmend zur differentialdiagnostischen Unterscheidung dieser Krankheitsentitäten herangezogen werden. Bei vaskulären Erkrankungen zeichnet sich die UHF-MRT durch eine exzellente Darstellung von normalen Gefäßen, pathologischen Gefäßveränderungen und der Infarktmorphologie aus. Darüber hinaus können mithilfe der UHF-MRT im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen neue diagnostische Marker definiert werden. Beispiele hierfür sind die Alterationen in der hippocampalen Formation bei Morbus Alzheimer und der Substantia nigra bei der Parkinson'schen Erkrankung. Bisherige Studien weisen jedoch Schwächen auf, wie geringe Fallzahlen, Selektions-Bias oder verstärkte Neigung zu Bildartefakten. Ferner berücksichtigt das Studiendesign vieler veröffentlichter Studien nicht die zunehmende klinische Bedeutung der Bildgebung bei einer Feldstärke von 3 T. Die Herausforderung der nahen Zukunft besteht darin, den bislang erzielten Erkenntnisgewinn, z.B. im Rahmen der Translation der Ergebnisse auf die 3-T-MRT, in der klinischen Routine zu etablieren. Langfristig ist die UHF-MRT als ein „high-end“-Diagnostikum bei sehr gezielten Fragestellungen

denkbar, wenngleich diese neue Technologie aktuell nur einigen wenigen Forschungszentren zur Verfügung steht.

Das Potenzial der UHF-MRT in der modernen Diagnostik muss durch zukünftige Studien näher untersucht und ggf. für die moderne Medizin nutzbar gemacht werden.

## **Ultrahigh field MRI in context of neurological diseases**

### **Summary:**

Ultrahigh-Field Magnetic Resonance Imaging (UHF-MRI) has recently gained substantial scientific interest. UHF-MRI at field strengths of 7 Tesla (T) and higher, affords MRI with unprecedented spatial resolution due to an increased signal-to-noise-ratio (SNR).

UHF-MRI has been applied successfully in various neurological disorders. In neuroinflammatory diseases UHF-MRI has already provided a detailed insight into individual pathological disease processes and elucidated differential diagnoses of several disease entities, e.g. multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO) and Susac syndrome. The excellent depiction of normal blood vessels, vessel abnormalities and infarct morphology in UHF-MRI can be utilized in vascular diseases. Detailed imaging of the hippocampus in Alzheimer's and the substantia nigra in Parkinson's as well as sensitivity to iron depositions might become valuable in neurodegenerative diseases. Current UHF-MRI studies still suffer from small sample sizes, selection bias or propensity to image artifacts. In addition, the increasing clinical relevance of 3T-MRI has not been sufficiently appreciated by previous studies. Although UHF-MRI is only available for a small number of medical research centers, it might provide a high-end diagnostic tool for health-care optimization in the foreseeable future. The potential of UHF-MRI remains to be

carefully validated by profound prospective research to define its place in future medicine.

## **Einleitung**

Seit Jahrzehnten spielt die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) eine entscheidende Rolle in der Diagnose und Verlaufskontrolle neurologischer Erkrankungen [48]. Trotz des rasanten technologischen Fortschritts werden jedoch alltäglich die Limitationen der konventionellen MR-Bildgebung im Rahmen der klinischen Anwendung deutlich. Im Besonderen tragen die für spezifische Fragestellungen zu geringe räumliche Auflösung, bzw. ein unzureichendes Signal-Rausch-Verhältnis (SRV) zu einer eingeschränkten differentialdiagnostischen Aussagekraft bei.

Da die räumliche Auflösung mit der verwendeten magnetischen Feldstärke, gemessen in der Einheit Tesla (T), korreliert, werden seit der Entwicklung der MR-Bildgebung immer höhere Feldstärken angestrebt. Während die ersten intrakraniellen MR-Aufnahmen noch bei 0,1 T durchgeführt wurden [37], rückte zuletzt die Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographie (UHF-MRT) mit einer Feldstärke von 7 T und mehr in den Fokus neuroradiologischer Fragestellungen [77].

Aufgrund der exzellenten räumlichen Auflösung und neuartiger Bildkontraste stehen hierbei - neben einem neuen wissenschaftlich-pathophysiologischen Erkenntnisgewinn - in erster Linie klinisch-diagnostische Einsatzmöglichkeiten im Mittelpunkt des Interesses aktueller neurologischer Forschung.

## 1 Chancen und Herausforderungen der UHF-MR-Bildgebung

### 1.1 Was ist UHF-MRT?

Als UHF-MRT bezeichnet man das MRT-Verfahren bei einer höheren magnetischen Feldstärke als in der klinischen Routineanwendung gebräuchlich.

In diesem Artikel stellen wir der konventionellen 1,5-T- und der Hochfeld-MRT (HF-MRT) bei 3T die experimentelle UHF-MRT mit Feldstärken ab 7 T gegenüber. Mit der Erhöhung der Feldstärke verändern sich verschiedene Faktoren, die zur Entstehung des auswertbaren MR-Bildes beitragen. Von diesen Veränderungen leiten sich die spezifischen Vor- und Nachteile der UHF-Bildgebung im Vergleich zur konventionellen MRT und zur HF-MRT ab.

### 1.2 Vor- und Nachteile der UHF-MRT

Den wohl bedeutsamsten Vorteil der UHF-MRT stellt das stark verbesserte SRV dar, welches sich aus der annähernd linear ansteigenden Beziehung des SRV mit der Feldstärke ergibt [34]. Die Erhöhung des SRV ermöglicht nun eine deutlich bessere räumliche Bildauflösung (Abbildung 1).

Hinzu kommen die bei UHF-MRT verstärkten Suszeptibilitätseffekte, d.h. lokale Veränderungen des Magnetfeldes, die durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des biologischen Gewebes verursacht werden. Diese können z.B. für einen verbesserten Gewebekontrast genutzt werden. So eröffnet die UHF-MRT die Möglichkeit, feinste anatomische Strukturen wie z.B. intrazerebrale Gefäße theoretisch bis zu einer Querschnittsfläche von etwa 0,008 mm<sup>2</sup> zu erkennen [106], oder die graue und weiße Hirnsubstanz mit bisher nicht erreichter Trennschärfe zu differenzieren. Zusätzlich können eine exzellente Darstellung der Basalganglien oder

stark gerichteter Fasertrakte wie der Sehstrahlung erreicht sowie auch pathologische Veränderungen im Gehirn genauer visualisiert werden als bei klinisch üblichen Feldstärken (Abbildung 2).

Allerdings bringt die erhöhte Feldstärke auch Nachteile mit sich. Die bereits erwähnten Suszeptibilitätseffekte führen an Übergängen zwischen Luft und Gewebe, z.B. im Bereich der paranasalen Sinus oder des Felsenbeins zu starken Bildartefakten. Zusätzlich kann die Zunahme von Radiofrequenzfeld-Inhomogenitäten eine gleichmäßige „Ausleuchtung“ und damit die diagnostische Güte der Bilder beeinträchtigen. Magnetfeldinhomogenitäten können in Verzerrungen und deutlichen Intensitätsschwankungen innerhalb einer Schicht resultieren. Automatische Auswertungsverfahren, wie z.B. die volumetrisch bestimmte Atrophiemessung, werden dadurch ebenfalls beeinträchtigt.

### **1.3 Sicherheit der UHF-MRT**

Nach aktueller Datenlage ist die UHF-MRT hinsichtlich der Patientensicherheit ähnlich einzuschätzen wie die 1,5-T- und 3-T-MRT [78]. Es konnte bisher keine signifikante Beeinträchtigung wichtiger Vitalparameter unter UHF-Bedingungen beobachtet werden [3, 14]. Bei höheren Feldstärken sind Nebenwirkungen, vor allem bei Bewegungen innerhalb des magnetischen Feldes, wie beim „Hineinfahren“ in die Untersuchungsröhre, im Sinne von Schwindel, Übelkeit, Metallgeschmack oder Wahrnehmung von Lichtblitzen beschrieben worden [76]. Obwohl diese Nebenwirkungen bei 7 T signifikant häufiger auftreten als bei 1,5 T, wird die 7-T-MRT vom überwiegenden Großteil der Patienten gut toleriert [109]. Aufgrund der bisher fehlenden Zulassung als Medizinprodukt (fehlende CE-Zertifizierung) erfolgt die Anwendung derzeit ausschließlich im Rahmen von Studien nach dem

Medizinproduktegesetz (MPG), bei denen in aller Regel besonders strenge Kontraindikationen gelten. Als Ausschlusskriterien in der UHF-MRT gelten neben metallischen Implantaten, Herzschrittmachern, Neurostimulatoren, Hörgeräten oder Gefäßstents auch Körperschmuck oder Tätowierungen, die sich während der Untersuchung erhitzen können. Um wärmebedingte Gewebeschäden auszuschließen, sind strikte SAR (spezifische Absorptionsrate) -Grenzwerte zu berücksichtigen. Diese Grenzwerte sind identisch mit denen klinischer 1,5-T- oder 3-T-Systeme, können bei 7 T jedoch aufgrund der höheren Leistung der Anregungsfelder deutlich früher erreicht werden. Im Detail verhält sich die SAR proportional zum Quadrat der Feldstärke. Somit ergibt sich bei gleichbleibenden Sequenzeinstellungen und entsprechenden Hardware-Voraussetzungen ein theoretischer SAR-Anstieg bei 7 T um über das 21-fache im Vergleich zu 1,5 T. Im Vergleich zur MRT bei 3 T immerhin noch eine Erhöhung um mehr als das 5-fache ergeben. Aus praktischen Gesichtspunkten werden bei UHF-MRT jedoch bevorzugt lokale Spulen auch zur Anregung verwendet, die B1-effizienter sind als große Volumenspulen bei konventionellen Feldstärken und folglich einen SAR-Vorteil bieten. Die auch aus Sicherheitsgründen verlängerte Messzeit kann zum Teil durch die Verwendung paralleler Bildgebung ausgeglichen werden. Zusammenfassend sind die wichtigsten Stärken und Herausforderungen der UHF-MRT in Tabelle 1 dargestellt.

## **2 UHF-MRT in der Neurologie**

In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten Erkenntnisse erläutert, die durch die Anwendung von UHF-MRT beim lebenden Menschen im Kontext

neurologischer Erkrankungen gewonnen werden konnten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auf insgesamt 44 Publikationen im Bereich der neuroimmunologischen (n=24), neurovaskulären (n=14) und neurodegenerativen (n=6) Erkrankungen, nicht aber auf Artikel über Hirntumoren, neurochirurgische Aspekte oder andere Teilgebiete eingegangen.

Insgesamt wurde jedoch nur in 10 Studien ein direkter Vergleich zwischen der MRT bei Feldstärken von 7 T bzw. 8 T und der Bildgebung bei 3 T, welche sich zunehmend in der klinischen Praxis als Standardverfahren etabliert, durchgeführt. In Bezug auf den möglichen klinischen Nutzen der 7-T-MRT gegenüber der 3-T-MRT ist die derzeitige Studienlage folglich als unzureichend zu bewerten, zumal zunehmend innovative MR-Sequenzen auch bei 3 T Anwendung finden.

## **2.1 Neuroimmunologische Erkrankungen**

Die Mehrzahl der UHF-MRT-Studien in diesem Gebiet ist an Patienten mit Multipler Sklerose (MS) durchgeführt worden, einige wenige Untersuchungen liegen zum Neuromyelitis-optica-Erkrankungsspektrum (NMOSD) und zum Susac-Syndrom vor.

### **2.1.1 Multiple Sklerose**

Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge in der Entstehung der MS sind bisher unzureichend verstanden [21, 58]. Daher erhofft man sich mithilfe der hochauflösenden UHF-MRT, neue spezifischere Parameter zu definieren, die es ermöglichen sollen, Differentialdiagnostik und Verlaufsbeurteilung bei MS-Patienten zu optimieren und neue Erkenntnisse über die pathophysiologischen Prozesse der MS zu gewinnen [29].

### 2.1.1.1 Läsionen der weißen Substanz (WML, „white matter lesions“)

Die UHF-MRT verbessert in einem gewissen Rahmen die quantitative Detektion von MS-Läsionen im Vergleich zu einer MR-Bildgebung bei 1,5 T [57, 100]. In der direkten Gegenüberstellung zwischen 3-T- und 7-T-MRT ist eine Überlegenheit der 7-T-MRT hinsichtlich quantitativer Parameter nicht zwangsläufig gegeben [20, 75, 106]. Die eigentliche Stärke der MR-Bildgebung bei einer Feldstärke von 7 T liegt vielmehr in einer nahezu mikroskopischen räumlichen Darstellung einzelner WML. Dies ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern kann auch eine hohe differentialdiagnostische Relevanz besitzen [75, 106].

Aufgrund der verbesserten Darstellung der WML besitzen diese ein in der UHF-Bildgebung regelhaft erkennbares charakteristisches Erscheinungsbild mit folgenden Merkmalen [30, 72, 100, 104, 106] (Abbildung 3):

1. Eine perivaskuläre Lokalisation mit Sichtbarkeit einer Vene im Zentrum der WML (das sog. perivenöse Erscheinungsbild).
2. Ringförmige T2\*-hypointense Randstrukturen, welche die Läsionen scharf vom umgebenden Gewebe abgrenzen.
3. Eine überwiegend periventrikuläre Verteilung der WML, wie auch schon bei niedrigeren Feldstärken erkennbar.

Dabei ist die perivenöse Konfiguration aufgrund ihres häufigen Vorkommens bei Läsionen von MS-Patienten in der UHF-MRT von entscheidender Bedeutung. So wurde geschlussfolgert, es könne sich bei der perivenösen WML um die MR-diagnostisch „echte MS-Läsion“ handeln [105, 123]. Interessanterweise sind perivenöse Läsionen in typischer periventrikulärer Verteilung, v.a. als „Dawson´s fingers“, mit hyperintensiven Ringstrukturen Charakteristika, die zur differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen MS-Läsion und Läsionen

anderer Genese dienlich sein können. Dabei ist die UHF-MRT bezüglich der Darstellung zentraler Venen innerhalb von MS-Läsionen deutlich sensitiver als die Bildgebung mittels konventioneller 3-T-MR-Verfahren [30, 106]. Zukünftig könnte durch eine Optimierung der Sequenzparameter und stark suszeptibilitäts-gewichtete Sequenzen oder mithilfe einer Kombination mehrerer Verfahren vermutlich auch bei einer Feldstärke von 3T die sensitive Darstellung zentraler Venen gelingen [21, 94]. Unter Anbetracht der existierenden Studienlage bleibt jedoch abzuwarten, ob ähnlich hohe Werte in Bezug auf Sensitivität und Spezifität erreicht werden können.

### **2.1.1.2 MS-Differentialdiagnostik**

Bislang mangelt es der konventionellen MR-Diagnostik noch an eindeutigen Unterscheidungskriterien zwischen entzündlichen WML bei MS und WML anderer Genese, die durch unspezifische Alterungsprozesse, Migräne, Bluthochdruck oder vaskuläre Erkrankungen entstehen [93].

In einer Studie von Tallantyre et al. konnten alle 28 MS-Patienten von 17 Probanden mit unspezifischen Marklagerläsionen anderer Genese anhand des relativen Anteils perivenöser Läsionen an der Gesamtläsionszahl unterschieden werden (Cut-off: 40%). Dabei waren durchschnittlich 80% der WML bei MS-Patienten perivenös (Wertebereich 53-100%), während die WML bei allen nicht an MS erkrankten Probanden in regelhaft weniger als 40% der Fälle eine zentrale Vene aufwiesen (Wertebereich 0-34%) [105].

Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einer Nachuntersuchung an 29 Patienten zeigen, dass diese 7-T-MR-Charakteristika hinweisend auf eine mögliche Konversion vom Stadium des klinisch isolierten Syndroms (CIS, clinically isolated syndrome) hin zur definitiven MS sein können. Alle 13 Patienten, bei denen die Diagnose „definitive

MS“ nach durchschnittlicher Verlaufsbeobachtung von 2 Jahren gestellt werden konnte, wiesen mehr als 40% perivenöse Läsionen in der initial durchgeführten 7-T-Untersuchung auf. Im Vergleich zeigten neun eindeutig nicht an MS erkrankte Patienten weniger als 40% perivenöse Läsionen, bezogen auf die Gesamtläsionslast. Bei den verbliebenen sieben Patienten konnte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch keine eindeutige klinische Diagnose gestellt werden. Der hieraus abgeleitete positive und negative prädiktive Wert betrug in dieser Studie jeweils 100% [74]. Auf weitere Studien mit differentialdiagnostischer Bedeutung wird in den Abschnitten „Susac-Syndrom“ und „Neuromyelitis-optica-Erkrankungsspektrum“ näher eingegangen.

### **2.1.1.3 Läsionen der grauen Hirnsubstanz**

Nachdem die MS lange als Erkrankung überwiegend der weißen Hirnsubstanz betrachtet wurde, ist die Pathologie der grauen Substanz, die auch kortikale entzündliche Läsionen einschließt, in den letzten Jahren vermehrt in den wissenschaftlichen Fokus gerückt [10, 96, 102, 127]. Studien, die sich mit dem Auftreten von Pathologien innerhalb der grauen Substanz befassten, lassen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten kortikaler Läsionen (KL) mit Krankheitsaktivität [59] und -progression [69] sowie mit kognitiven Störungen vermuten [4, 79, 108]. *In vivo* konnten KL bei niedrigeren Feldstärken durch Double-inversion-recovery (DIR) - Bildgebungstechniken visualisiert [31] und ähnliche Korrelationen zwischen der KL-Last und dem Krankheitsstatus, v.a. in Bezug auf kognitive Beeinträchtigung, nachgewiesen werden [92]. Jedoch bildet die DIR-Technik im Rahmen der 1,5-T-MRT nur einen relativ kleinen Teil (<20%) der tatsächlich vorhandenen KL-Anzahl ab, wie mithilfe von vergleichenden *post-mortem*-

Studien gezeigt werden konnte, die MRT-Befunde mit histopathologischen Befunden verglichen. Darüber hinaus ist die DIR-Technik anfällig für Bildartefakte [31].

Unter UHF-Bedingungen konnte gezeigt werden, dass T2\*-gewichtete Sequenzen, Fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR) - Bildgebungstechniken und T1-gewichtete Magnetization-prepared-rapid-gradient-echo (MPRAGE) – Bilder sensitiv bezüglich der Darstellung von KL sind [18, 20, 52, 57, 70, 72, 100, 107]. Dabei ist die 7-T-Bildgebung der 1,5-T-DIR in Bezug auf die Anzahl der dargestellten KL, sondern auch hinsichtlich der Abgrenzung dieser gegenüber Artefakten überlegen [100].

Neben dieser quantitativ verbesserten Detektionsrate ermöglicht die UHF-MRT darüber hinaus eine exaktere *in-vivo*-Einteilung der KL [70] in ihre vier pathologischen Klassifikationsformen [11], welche in Abbildung 4 dargestellt sind.

Auch im Vergleich zur 3-T-Bildgebung besteht ein nachgewiesener quantitativer [20] und qualitativer [107] Vorteil der UHF-Bildgebung bei der Darstellung der KL. Darauf aufbauend konnte in zwei Studien nachgewiesen werden, dass MS-Patienten mit einer höheren subpialen Läsionslast (Typ III) signifikant höhere Werte auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) aufweisen [18, 70]. Weitere sichere Korrelationen mit klinischen Parametern wurden bisher nicht berichtet. Dennoch könnte mithilfe der UHF-MRT dank der Klassifikation der einzelnen KL-Subtypen das Verständnis von einer möglichen klinischen Relevanz der KL erweitert werden [13].

Zudem können, wie im späteren Abschnitt „Neuromyelitis-optica-Erkrankungsspektrum“ beschrieben, KL nicht bei allen neuroimmunologischen Krankheitsbildern beobachtet werden [54, 99], woraus sich eine potenzielle differentialdiagnostische Relevanz der KL ableiten lässt.

#### 2.1.1.4 Messung der Hirnatrophie bei UHF-MRT

Die auf der konventionellen 1,5-T/3-T-MRT basierte Bestimmung der Hirnatrophie reflektiert den bei der MS auftretenden Hirngewebsverlust [7, 95] und ist mit einer erhöhten klinischen und paraklinischen Krankheitsaktivität assoziiert [27, 65, 126]. Das Vorliegen einer Atrophie des Hirnparenchyms gilt sogar im frühen Stadium als Prädiktor für die Konversion von CIS zur definitiven MS [44, 95]. In der UHF-MRT stellen die Atrophiemessungen momentan ein Problem dar. Gründe hierfür sind die Benutzung von Hochfrequenzspulen mit nur partieller Erfassung des Gehirns, wie sie aufgrund einer besseren Homogenität häufig bei UHF-MRTs Verwendung finden sowie inhärente Magnetfeldinhomogenitäten und Suszeptibilitätsartefakte.

#### 2.1.1.5 Pathophysiologische Betrachtungen

Dank der exzellenten Gefäßdarstellung in der UHF-MRT konnte in einer Studie die Anzahl periventrikulärer Venen von MS-Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung mit den Venen gesunder Probanden verglichen werden [98]. Mithilfe eines neu entwickelten Auswertungsverfahrens war es möglich, eine konsekutive Abnahme der Venendichte bei fortschreitender MS *in vivo* festzustellen. Dies ist in erster Linie als Folge hypometabolischer Stoffwechselalterationen zu interpretieren. Zusätzlich werden jedoch auch hämodynamische Veränderungen und vaskuläre Alterationen während des MS-Krankheitsprozesses als beitragende Faktoren angenommen. Weiterhin ist die Größenkonstanz bis leichtgradige Abnahme der Venendichte bei CIS-Patienten nicht vollständig durch die derzeit kritisch diskutierte CCSVI (chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz) – Hypothese erklärbar, nach der eine venöse Stase durch behinderten venösen Abfluss aus dem Hirn eine

entscheidende Rolle in der MS-Pathogenese spielen soll [5, 22, 23, 32, 62, 86, 98, 110, 114, 115].

Andere interessante Felder der UHF-Forschung sind der Nachweis und die Quantifizierung zerebraler Eisenablagerungen, z.B. mittels Eisen-sensitiver T2\*- oder Phasenbildgebung. Dabei wird die T2\*- oder Phasenbildgebung prinzipiell auch im Bereich niedrigerer Feldstärken erfolgreich angewendet. Dennoch scheint die T2\*- und Phasenbildgebung bei 7 T deutliche Vorteile zu bieten. So ist neben einer hohen räumlichen Auflösung auch von einem direkten Zusammenhang zwischen Phasenkontrast und Magnetfeldstärke auszugehen [28, 36, 125]. Nachteile gegenüber der Phasenbildgebung bei konventionellen Feldstärken treten im Falle ausgeprägter Signalinhomogenitäten mit konsekutivem Signalverlust auf. Im Detail konnten mittels Eisen-sensitiver T2\* und Phasenbildgebung in der UHF-MRT nicht nur WML [35, 72], sondern auch mögliche Eisenablagerungen in den Basalganglien [36] quantifiziert werden. Eine Studie zeigte, dass die Menge des in den Basalganglien nachweisbaren Eisens mit der Krankheitsdauer korreliert [36]. Eisenablagerungen wurden in frühen Stadien des Entzündungsprozesses nachgewiesen und waren signifikant erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden [2]. Gegenüber der heute üblichen Betragsbildgebung bietet die Phasenbildgebung möglicherweise einen zusätzlichen Informationsgehalt. So scheint die Sichtbarkeit einer Läsion in der Phasenbildgebung mit dem jeweiligen Alter der Läsion und womöglich auch mit dem jeweiligen Aktivitätszustand der Läsion assoziiert zu sein.[1, 8, 124].

### 2.1.2 Susac-Syndrom

Das 1979 von John Susac beschriebene Susac-Syndrom [103] zählt mit weltweit gut 300 publizierten Fällen zu den sehr seltenen Erkrankungen [24, 25, 26]. Mutmaßlich auf dem Boden einer autoimmunen Vaskulopathie von Zentralnervensystem (ZNS), Innenohr und Retina manifestiert sich das Susac-Syndrom mit Sehstörungen, enzephalopathischen und/oder fokalneurologischen Symptomen und Innenohrschwerhörigkeit [41, 55]. Entscheidend für die Prognose sind eine frühzeitige Diagnosestellung und adäquate immunsuppressive Therapie [24]. Leider wird das Susac Syndrom in vielen Fällen erst mit erheblicher Verzögerung oder gar nicht diagnostiziert. Die aufgrund möglicher Überschneidungen in der klinischen und paraklinischen Präsentation häufigste Fehldiagnose ist die MS [91]. Wie kürzlich gezeigt, stellen sich WML bei MS und beim Susac-Syndrom in der UHF-MRT morphologisch unterschiedlich dar, wodurch der UHF-MRT eine wichtige Rolle in der Differentialdiagnostik dieser Erkrankungen zukommen könnte (Abbildung 5) [123]. Die Läsionen der fünf untersuchten Susac-Patienten zeigten nur in wenigen Fällen einen Bezug zu einer Vene, und selbst in diesen Fällen lag die Vene eher am Rande der Läsion und nicht zentral in der Läsion wie bei einer MS-Läsion. Zudem wiesen nur 4% der Läsionen eine hypointense Ringstruktur auf. Im Gegensatz dazu waren die Läsionen der 10 nach Alter und Geschlecht gematchten MS-Patienten zu 92% perivenöser Natur und das Gefäß lag zumeist zentral in der Läsion. 41% der MS-Läsionen waren von einem hypointensen Ring umschlossen. Perivenöse Anordnung und hypointense Ringstruktur könnten also als potenzielle differentialdiagnostische Marker zur Unterscheidung der beiden Entitäten herangezogen werden und eine frühzeitige Diagnosestellung des Susac-Syndroms unterstützen. Ferner spricht die Verschiedenartigkeit der Läsionsmorphologie bei

Susac-Patienten für einen von der MS grundverschiedenen Pathomechanismus: Während die Pathogenese der MS zumindest initial durch vorwiegend inflammatorische Prozesse gekennzeichnet ist [105], stehen beim Susac-Syndrom wahrscheinlich mikroangiopathische Mechanismen im Vordergrund [123].

### **2.1.3 Neuromyelitis-optica-Erkrankungsspektrum (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder)**

Die Neuromyelitis optica (NMO) wurde aufgrund von Ähnlichkeiten im klinischen Erscheinungsbild lange Zeit als Unterform der MS angesehen [43]. Die Entdeckung von Serum-Antikörpern gegen den astrozytären ZNS-Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4-AK) bei bis zu 80% der Patienten mit NMOSD hat zu der Erkenntnis geführt, dass die NMOSD eine von der MS distinkte neuroimmunologische Erkrankung mit vor allem humoraler Pathogenese ist [33, 40, 42, 67, 84, 85, 88, 90, 120, 121]. Dennoch erfüllen etwa 10-15% der NMOSD-Patienten die Barkhof-MRT-Kriterien, die zum Nachweis einer räumlichen Dissemination bei der MS verwendet werden [9, 43, 64, 71, 87], sodass eine sichere Unterscheidung zwischen NMOSD und MS auf Grundlage von Anzahl und Lokalisation intrakranieller Läsionen nicht sicher geleistet werden kann. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsansätze und der sich verdichtenden Evidenzen, dass die typischen MS-Therapeutika wie Beta-Interferone, Natalizumab und Fingolimod bei NMOSD unwirksam oder sogar schädlich sind [6, 15, 38, 39, 53, 56, 63, 73, 83, 97, 111, 113, 119], ist eine möglichst frühe und korrekte Differentialdiagnose zwischen beiden Erkrankungen essenziell. Ähnlich wie beim Susac-Syndrom konnte in einer Untersuchung von zehn NMOSD-Patienten und 18 MS Patienten in der UHF-MRT gezeigt werden, dass MS-Plaques im Gegensatz zu NMOSD-Läsionen deutlich öfter mit einer zentralen Vene assoziiert

sind (92% bei MS vs. 35% bei NMOSD) und häufiger von einem hypointensen Ring (23% bei MS vs. 2% bei NMOSD) umgeben werden (Abbildung 5) [99]. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konnten Kister et al. [54] nur bei 9% der NMOSD-Läsionen eine perivenöse Morphologie und bei keinem einzigen der insgesamt 92 untersuchten Herde eine hypointense Ringstruktur nachweisen. Somit können die perivenöse Lokalisation und das Vorhandensein hypointenser Randstrukturen als MR-Biomarker betrachtet werden, die von differentialdiagnostischer Bedeutung sein können. Ferner wurden bei NMOSD-Patienten keine KL entdeckt [54, 89, 99], was mit dem Fehlen eines chronisch-progressiven Verlaufs bei der NMOSD korrelieren könnte [89, 99, 122].

## **2.2 Vaskuläre Erkrankungen des ZNS**

Bei den vaskulären Erkrankungen stehen die detailgenaue Abbildung von intrazerebralen Gefäßen sowie die Darstellung der Folgen vaskulärer Pathologien im Vordergrund.

### **2.2.1 Chronische Erkrankung der intrazerebralen Gefäße**

Ergebnisse einer an Schlaganfallpatienten durchgeführten Studie zeigten, dass 7-T-MRT im Vergleich zu 3 T eine deutlich detailliertere Darstellung der Morphologie ischämischer Schädigungen und begleitender Hämosiderin-Ablagerungen ermöglicht [66]. Weiterhin konnte in einer vergleichenden Studien nachgewiesen werden, dass die UHF-MRT deutlich mehr kortikale Mikroinfarkte detektiert als die 3-T-MRT [118]. In einer anderen, ebenfalls an Schlaganfallpatienten durchgeführten Studie konnte eine höhere Sensitivität von UHF-MRT in der Detektion ischämischer Läsionen im

Vergleich zu 1,5-T-MRT festgestellt werden [81]. Auch gaben die Ergebnisse Hinweise auf zusätzliche bildgebende Parameter zum Nachweis einer Schädigung der intrazerebralen Gefäße wie 1) ausgeprägte inhomogene Intensitätsschwankungen innerhalb der sich in der Nähe von Infarktregionen befindlichen Gefäße als Korrelat des veränderten Blutflusses und 2) Angiome und Gefäßaberrationen in der Region eines im longitudinalen Verlauf auftretenden hämorrhagischen Infarktes [81]. Zusätzlich wird eine sensitivere Detektion von intrazerebralen Mikroblutungen, potenzielle Korrelate einer chronischen Gefäßschädigung bei Patienten mit Atherosklerose, im Vergleich zur 1,5-T-Bildgebung ermöglicht [19]. Potenziell neue UHF-MRT-Marker wie intrakraniale Ossifikationen zur Erfassung einer chronischen Gefäßschädigung [80] sowie der Nachweis eines subakuten hämorrhagischen Schlaganfalls [82] wurden bisher nur in Fallberichten beschrieben. In diesem Bereich fehlt es jedoch noch an Validierungen gegenüber der 3-T-MRT.

Hingegen widmeten sich größere Studien der Darstellung der Gefäßwände, die in der UHF-MRT mit höherer Detailgenauigkeit und besserer Kontrastschärfe im Vergleich zur 3-T-MRT abgebildet werden können, was eine *in-vivo*-Detektion von signifikanten Gefäßwandveränderungen bei Schlaganfallpatienten ermöglicht [116, 117].

Vor dem Hintergrund der Fragestellung, ob sich die nichtinvasive UHF-Gefäßdarstellung als leistungsfähige Alternative zu etablierten angiographischen Methoden erweisen könnte, wurden entscheidende Ergebnisse mithilfe der 3D-Time-of-Flight-MR-Angiographie (3D-TOF-MRA) erzielt. Die 3D-TOF-MRA der UHF-MRT bildet die Äste der intrazerebralen Arterien mit deutlich höherer Detailgenauigkeit ab als die HF-MRT, sodass mehr Gefäßäste 1. und 2. Ordnung sichtbar sind (Abbildung 6) [46, 47, 66]. Die UHF-MRA bietet zudem eine höhere Qualität der Abbildung von

Gefäßen im Vergleich zu 1,5 T und eine bessere Kontrastschärfe der Gefäße als die 3-T-Bildgebung, wobei die klinische Relevanz dieser Vorteile unklar bleibt.

In einer Reihe von Studien über die optimierte Darstellung der lentikulostriatalen Arterien (LSA) konnte gezeigt werden, dass die 3D-TOF-MRA unter UHF-Bedingungen dem Vergleich mit der konventionellen invasiven digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), dem Goldstandard der intrakraniellen Gefäßdarstellung, standhalten kann [16, 47]. Es gelang, eine signifikante Reduktion der LSA-Gefäßäste bei Schlaganfallpatienten im Verhältnis zu gesunden Kontrollen nachzuweisen [46]. Auch junge Patienten, die an Bluthochdruck litten, wiesen eine verminderte Anzahl von LSA und deren Ästen auf, was als Ausdruck einer unter dieser Grunderkrankung fortschreitenden Gefäßveränderung gewertet werden kann [45]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die UHF-MRT bei intrazerebralen Gefäßstenosen im Vergleich zur 3T-MRA deutlich verbesserte und klinisch hilfreiche Informationen bezüglich des Stenosierungsgrades und hinsichtlich vorhandener Kollateralen liefern kann [16].

Neben der 3D-TOF-MRA könnte in der UHF-MRT möglicherweise auch die MPRAGE-MRA [68, 112, 128] eine konkurrenzfähige Alternative zur konventionellen invasiven Angiographie in der Abbildung intrazerebraler Gefäße darstellen. Weitere Validierungen stehen hier aus.

### **2.3 Neurodegenerative Erkrankungen**

Im heterogenen Feld der neurodegenerativen Erkrankungen wurden bislang einige wenige Studien bei M. Alzheimer, M. Parkinson und bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) durchgeführt.

### 2.3.1 Morbus Alzheimer

Zur Diagnose des M. Alzheimer gehören sowohl der klinische Nachweis einer progressiven Demenz, als auch das - bisher nur histopathologisch nachweisbare - Vorhandensein kortikaler „plaques and tangles“. Diese sind *in vivo* aufgrund ihrer Größe in der MRT nicht zu detektieren, weshalb man sich bislang in der Routinebildgebung verschiedener Ersatzmarker bedient [49].

In der UHF-MRT konnten kleinste intrazerebrale Mikroblutungen mit deutlich höherer Sensitivität als bei 3 T beobachtet werden. Alzheimer-Patienten zeigten dabei eine signifikant höhere Anzahl an Mikroblutungen als gesunde Kontrollen [12]. Zudem korrelierte die in der UHF-MRT nachweisbare Atrophie bestimmter hippokampaler Bereiche (Stratum lacunosum-moleculare und Stratum radiatum) bei Alzheimer-Patienten signifikant mit kognitiven Parametern [49, 50, 51]. Diese Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die UHF-MRT valide Kriterien für die *in-vivo*-Diagnose und Verlaufsevaluation des M. Alzheimers bieten könnte.

### 2.3.2 Morbus Parkinson

In der Anwendung von UHF-MRT bei Morbus Parkinson gelang es, morphologische Veränderungen der Substantia nigra abzubilden. Mithilfe einer 3D-Rekonstruktion der 7-T-Aufnahmen wurden signifikante Unterschiede in der Struktur der Substantia nigra zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Probanden festgestellt [61]. Bei Untersuchungen an 10 Patienten konnte zudem eine signifikante Korrelation zwischen der Alteration der Substantia nigra und dem Schweregrad der Erkrankung erfasst werden [17]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass UHF-MRT sowohl in der Differentialdiagnose, als auch beim Monitoring der Parkinson'schen Erkrankung von Nutzen sein könnte.

### 2.3.3 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Bisher wurde eine UHF-MRT-Studie an ALS-Patienten durchgeführt, die sowohl *in-vivo*- als auch *ex-vivo*-Messungen umfasste und Eisenablagerungen im Motorkortex bei ALS-Patienten detektierte. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die UHF-MRT vor allem durch die besonders gute Sensitivität in der Detektion von Eisen einen wichtigen Beitrag zur Erschließung der noch weitgehend unbekannt Pathogenese und dadurch zu einem besseren klinisch-diagnostischen Verständnis der Erkrankung beitragen könnte [60].

## 3 Zusammenfassende Bewertung und Ausblick in die Zukunft

### 3.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Ergebnisse der vorgestellten Studien lassen sich unter den folgenden fünf Kriterien zusammenfassen:

- 1) In den zehn direkt zwischen der 3-T-MRT und der UHF-MRT vergleichenden Veröffentlichungen (darunter 1 Fallbericht) konnte in sieben Publikationen ein objektivierbarer Vorteil hinsichtlich einer verbesserten Sensitivität und/oder detaillierteren Genauigkeit der Abbildung anatomischer und pathologischer Strukturen bei der UHF-MRT nachgewiesen werden.
- 2) Aus diesen Vorteilen lassen sich zudem auch klinisch relevante Anwendungen ableiten. So impliziert z.B. die verbesserte Darstellung der perivenösen Lokalisation in MS-Läsionen einen differentialdiagnostischen Mehrwert. Zudem ergibt sich aus der mit der DSA vergleichbaren MR-Angiografie eine direkte Anwendungsmöglichkeit in der Klinik.

- 3). Dank der exzellenten Darstellung pathologischer Strukturen *in vivo* wurden wesentliche Beiträge zur Aufklärung von teilweise noch unbekanntem pathogenetischen Prozessen geleistet.
- 4) Neue diagnostische Parameter wurden definiert und auf ihre mögliche klinische Relevanz hin überprüft. Die wichtigsten und vielversprechendsten sind in Tabelle 2 dargestellt.
- 5) In einigen Fällen bietet die 7-T-MRT keinen eindeutigen Vorteil gegenüber konventionellen Feldstärken. Ein Beispiel hierfür ist eine ähnlich hohe Sensitivität bezüglich der Detektierung von Läsionen bei der MS.

### **3.2 Bewertung der Evidenzlage**

In Anbetracht der geschilderten Limitationen bleibt die Studienlage trotz vielversprechender erster Resultate für eine abschließende Bewertung weiterhin unzureichend. Die in diesem Artikel zusammengefassten Ergebnisse basieren auf verhältnismäßig wenigen (n=44) Publikationen mit einer zumeist geringen durchschnittlichen Gruppengröße von 22 Teilnehmern pro Studie (Tabelle 3). Darüber hinaus ist in nur 10 der vorliegenden Studien ein direkter Vergleich zwischen der UHF-MRT und der zunehmend klinisch verfügbaren 3-T-MRT durchgeführt worden. Die übrigen Publikationen beschränkten sich auf Vergleiche mit der 1,5-T-MRT oder verzichteten im Studiendesign auf einen direkten Vergleich mit anderen Feldstärken. Zukünftig sollten größere Studien mit höherer Fallzahl und follow-up-Design mit exakt definierten klinischen Fragestellungen, vorzugsweise im direkten Vergleich mit der 3-T-MRT angestrebt werden. Zudem wäre eine Standardisierung hinsichtlich der Aufnahme-, Postprozessierungs- und Auswertungsverfahren zwischen den UHF-MR - Einrichtungen der Vergleichbarkeit der Ergebnisse

zuträglich. Ferner bedarf es weiterer Studien mit einer Gegenüberstellung von *in-vivo*- und *ex-vivo*-Resultaten, um die UHF-Befunde besser interpretieren zu können [101]. Schließlich obliegt es zukünftigen Studien, die Reproduzierbarkeit der bisher gewonnenen UHF-MRT-Ergebnisse zu validieren.

### **3.3 Klinische Einsatzfähigkeit und Ausblick in die Zukunft**

So stellt sich die Frage, ob die UHF-MRT auf den Einsatz in der Vorreiterforschung beschränkt bleiben oder langfristig Einzug in den routinemäßigen klinischen Alltag halten wird. Gegenwärtig ist solch eine Entwicklung nicht absehbar. Zu schwer wiegen derzeit die praktischen und technischen Einschränkungen der UHF-MRT-Technologie (Tabelle 1), zu gering der bisher belegte Mehrwert, vor allem gegenüber der bereits etablierten und leistungsfähigen 3-T-MRT, gepaart mit vergleichsweise hohen Anschaffungs- und Unterhaltskosten. In Anbetracht dieser Limitationen muss das Ziel zukünftiger Forschung darin bestehen, die klinisch relevanten Erkenntnisse im Rahmen der 3-T-MRT einem breiten Patientenkollektiv verfügbar zu machen. Erste Ansätze diesbezüglich existieren und werden zunehmend validiert [21, 94]. Bei diesem Konzept nimmt die UHF-MRT entsprechend mittelfristig eine Rolle als wissenschaftliches Instrument zur Generierung und Weiterentwicklung neuer Forschungsfragestellungen und Methoden ein. Die klinische Rolle der UHF-MRT wird zunehmend der eines „high-end“-Diagnostikums für eine Optimierung der klinischen Versorgung entsprechen. In einer sich mehr und mehr zu individualisierten Konzepten entwickelnden Medizin wird mit Hilfe der UHF-MRT ein hochauflösendes bildgebendes Instrument bereitgestellt, das bei gezielten Fragestellungen Entscheidungshilfen liefern kann, um Diagnostik und Therapie der neurologischen Erkrankungen maßgeschneidert auf den Patienten abzustimmen. Anhand der bisher

publizierten Studien und aufgrund der derzeit hohen Dynamik im Sinne einer stetig steigenden Anzahl an Publikationen lässt sich das wirklich mögliche Potenzial der UHF-MRT in seinen Konturen erahnen. Es kommt nun darauf an, dieses Potenzial in der Zukunft für die moderne Medizin nutzbar zu machen.

### **Fazit für die Praxis:**

Die intrakranielle UHF-MRT ermöglicht detailliertere *in-vivo*-Einblicke und sensitivere Ergebnisse als die herkömmliche Routine-MRT bei den verschiedenen neurologischen Erkrankungen. Aufgrund sowohl methodischer Schwächen der derzeitigen Studienlage, als auch deutlich höherer Einschränkungen durch Kontraindikationen bei gleichzeitig geringerer Verfügbarkeit der UHF-MRT im Vergleich zu niedrigeren Feldstärken ist bislang unklar, ob und wenn ja, wann die UHF-MRT in den klinischen Alltag Einzug halten wird. Die UHF-MRT bleibt bis auf Weiteres Forschungsfragestellungen im Rahmen von klinischen Studien vorbehalten. Aktuelle Fragestellungen sind beispielsweise die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen MS und NMOSD bei einem unklaren serologischen Befund und die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen MS und Susac-Syndrom sowie Fragestellungen der vaskulären Genese von Hirnläsionen.

**Interessenskonflikte:**

JW ist Mitglied eines Beratungsgremiums für Novartis Pharma GmbH und erhielt in der Vergangenheit Reiseunterstützungen von Bayer Vital GmbH, Novartis Pharma GmbH und Genzyme GmbH. TS erhielt innerhalb der letzten 2 Jahre eine Reiseunterstützung von Bayer. TN ist Geschäftsführer der MRI.TOOLS GmbH. JD erhält finanzielle Unterstützung von Forschungsprojekten durch Novartis Pharma GmbH und Bayer Vital GmbH, Vortragshonorare von Novartis Pharma GmbH, Bayer Vital GmbH, Teva GmbH und Genzyme GmbH, Reisekostenunterstützung durch Novartis Pharma GmbH, Merck-Serono GmbH, Teva GmbH. FP erhielt Honorare für Vorträge, Reisekostenunterstützung und finanzielle Unterstützung von Forschungsprojekten durch Teva/Sanofi-Aventis, Bayer Schering, Merck Serono, Biogen Idec, Novartis, Unterstützung von Forschungsprojekten und Reisekostenvergütung durch die Guthy-Jackson Charitable Foundation und durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF - Kompetenznetz Multiple Sklerose). JK, IB, VM, JS: keine Angaben.

**Tabelle 1. Vor- und Nachteile der UHF-MRT gegenüber 1,5-T- und 3-T- MRT**

<b>Vorteile:</b>	<b>Nachteile:</b>
<b>Theoretisch / biophysikalisch</b>	
Erhöhtes SRV - Erhöhtes Kontrast-Rausch-Verhältnis - Höhere räumliche Auflösung - Weniger Partialvolumeneffekte - Bessere Spektraldifferenzierung in der MR-Spektroskopie	Verstärkung von Bildinhomogenitäten - Vermehrte Artefakte - Veränderte Bilddarstellung und Gewebedifferenzierung
Erhöhte magnetische Suszeptibilitätseffekte - Erhöhter Phasenkontrast - Sensitivere Eisendetektion	- Erhöhte magnetische Suszeptibilitätseffekte - Stärkere Artefaktanfälligkeit bei Gradienten-Echo-Sequenzen
- Veränderungen von T1, T2, T2*, chemischer Verschiebung	- Veränderungen von T1, T2, T2*, chemischer Verschiebung -Verlängerung der Akquisitionszeit Partieller Verlust des theoretischen SRV-Zuwachses durch T2*-Verkürzung
	Erhöhung der Radiofrequenzleistung Erhöhung der spezifischen Absorptionsrate und dadurch notwendige Sequenz-Anpassung z.B. des Flip-Winkels und der Repetitionszeit mit konsekutiver Verlängerung der Datenakquise
<b>Wissenschaftlich / technologisch</b>	
Neue Anwendungsmöglichkeiten	Großer Aufwand der Spulentechnikentwicklung
Tiefere Einsicht in das pathophysiologische Verständnis von Erkrankungen <i>in vivo</i>	beschränkte direkte Übertragung von HF-Protokollen auf UHF-Anwendung und <i>vice versa</i> .
<b>Klinisch / evidenzbasiert</b>	
- Beschreibung der Läsionsmorphologie	- Hirnatrophiemessungen aufgrund von

<p>verbessert MS-Differentialdiagnostik (zentrale Venen; T2-hypointense Signalalterationen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verbesserte Darstellung kortikaler (MS-) Läsionen</li> <li>- nicht-invasive Angiografie der intrazerebralen Arterien vergleichbar mit invasiver digitaler Subtraktionsangiografie</li> <li>- Analyse von Kern-Substrukturen, z.B. der Substantia nigra zur Verbesserung der Diagnostik der idiopathischen Parkinsonerkrankung</li> </ul>	<p>Magnetfeldinhomogenitäten und Suszeptibilitätsartefakten erschwert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufigere Kontraindikationen</li> <li>- Hohe Kosten bei geringer Verfügbarkeit</li> <li>- Stärkere Artefaktanfälligkeit</li> </ul>
---	---

*MS* = Multiple Sklerose

*SRV* = Signal-Rausch-Verhältnis

*UHF-MRT* = Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographie

**Tabelle 2. Neue und verbesserte bildgebende Parameter in der Ultrahochfeld-MRT**

<b>Neuroimmunologische Erkrankungen</b>	
<b>MS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- WML-Morphologie               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perivenöses Erscheinungsbild</li> <li>- Hypointense Ringstruktur</li> </ul> </li> <li>- Kortikale Läsionen               <ul style="list-style-type: none"> <li>- KL-Typen I – III/IV</li> </ul> </li> <li>- Periventrikuläre Venendichte</li> </ul>
<b>Neurovaskuläre Erkrankungen</b>	
<b>Chronische intrazerebrale Gefäßkrankung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ischämische Läsionen der weißen Substanz</li> <li>- Hämosiderinablagerungen</li> <li>- Intraluminale Intensitätsschwankungen</li> <li>- Kortikale Mikroinfarkte</li> <li>- Lentikulostriatale Gefäßdarstellung</li> </ul>
<b>Neurodegenerative Erkrankungen</b>	
<b>Morbus Alzheimer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hippokampale CA1-SRLM-Dicke</li> <li>- Intrazerebrale Mikroblutungen</li> </ul>
<b>Morbus Parkinson</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3D-Morphologie der Substantia nigra</li> </ul>
<b>ALS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eisenablagerungen im motorischen Kortex</li> </ul>

*WML*: Läsionen der weißen Substanz

*KL-Typen*: kortikale Läsionstypen

*CA1-SRLM*: Stratum lacunosum-moleculare und Stratum radiatum der hippokampalen CA1-Region

*ALS*: amyotrophe Lateralsklerose

**Tabelle 3. Schwachpunkte der UHF-MRT - Studien**

<p><b>Epidemiologische Aspekte der Studien</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Geringe Anzahl an publizierten Studien (44)</li><li>• Niedrige Probandenanzahl pro Studie (durchschnittlich 22)</li><li>• Wenige Follow-up–Studien (3 von 44)</li><li>• Überwiegend exploratives Studiendesign (breite Fragestellungen und Outcome-Definitionen)</li><li>• Harte Ausschlusskriterien (hinsichtlich Kontraindikationen wie Implantate etc.)</li></ul> <p>→ hohes Risiko für Selektionsbias</p> <p><b>Mangelnde Vergleichbarkeit zwischen den Studien</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Unterschiedliche Zusammensetzung der Patientengruppen</li><li>• Verschiedene technische Entwicklungen (wie HF-Spulen, Bildgebungstechniken etc.)</li><li>• Unterschiede in der Verwendung der verschiedenen MR-Sequenzen und Post-Prozessierungs-Techniken</li><li>• Verschiedenheit der Auswertungsmethoden (keine einheitlichen Standards)</li></ul>
---

*HF* = Hochfeld

*MR* = Magnetresonanz

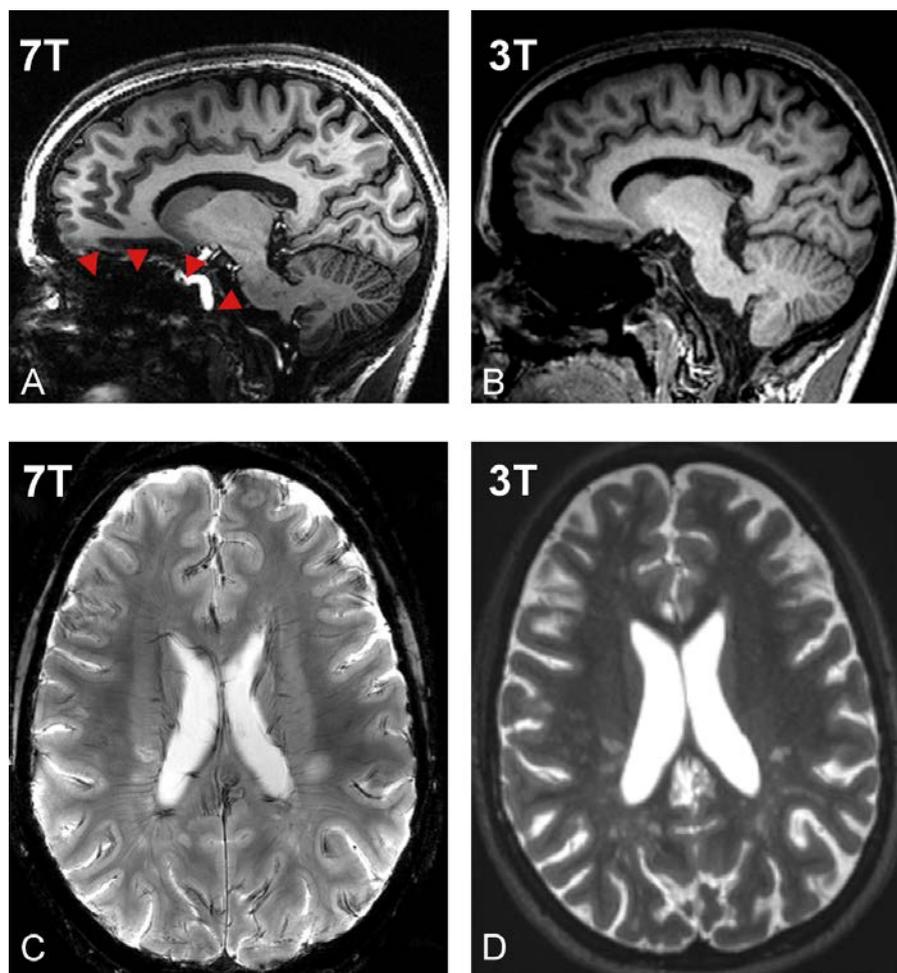
**Abbildung 1.**

Direkter Vergleich der zerebralen 3-T- und 7-T-MR-Aufnahmen **A** Sagittale T1-MPRAGE-Aufnahme bei 7 T. *Rote Pfeilköpfe* zeigen auf ein großflächiges, durch Suszeptibilitätseffekte bedingtes Artefakt. **B** Sagittale T1-MPRAGE-Aufnahme bei 3 T (gleicher Patient und gleiche Ebene wie in **A**). **C** Axiale T2\*-FLASH-Aufnahme bei 7 T mit deutlich schärfer und genauer dargestellten MS-Läsionen im Vergleich zur **D** axialen T2-3D-SPACE bei 3 T (gleicher Patient und gleiche Ebene wie in **C**).

*T1-MPRAGE* = T1-gewichtete Magnetization-prepared-rapid-gradient-echo-Sequenz

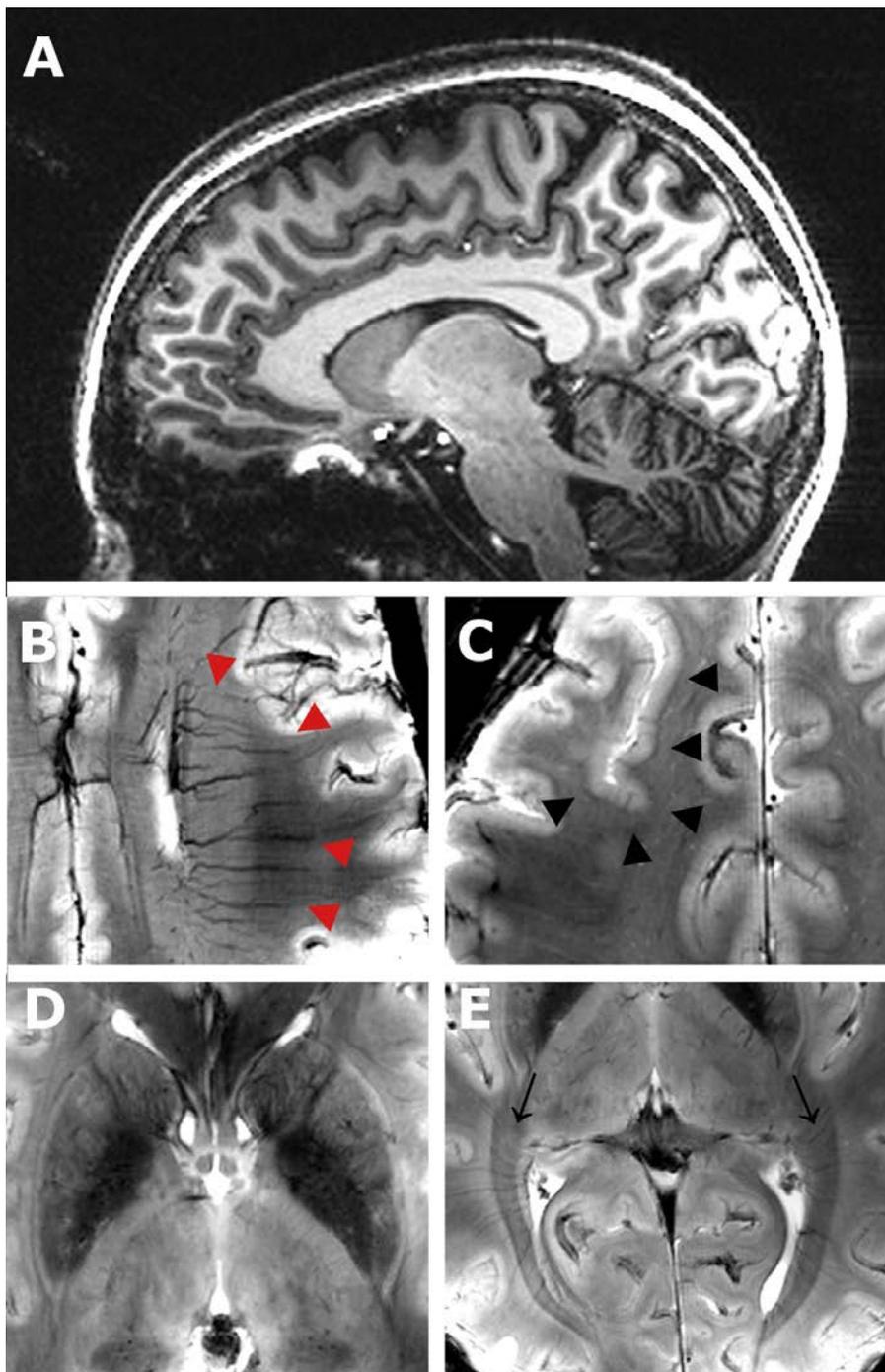
*T2-3D-SPACE* = T2-gewichtete 3-D-Sampling-perfection-with-application-optimized-contrasts-using-different-flip-angle-evolution-Sequenz

*T2\*-FLASH* = T2\*-gewichtete Fast-low-angle-shot-Sequenz



**Abbildung 2.**

Darstellung der anatomischen Strukturen durch 7-T-MRT am gesunden Probanden (A-E). Exzellente Darstellung von **B** periventrikulären Venen (*rote Pfeilköpfe*), **C** der Grenze zwischen weißer Substanz und grauer Substanz (*schwarze Pfeilköpfe*), **D** der Basalganglien und **E** detaillierte Abbildung von Fasertrakten wie der Sehstrahlung (*schwarze Pfeile*).

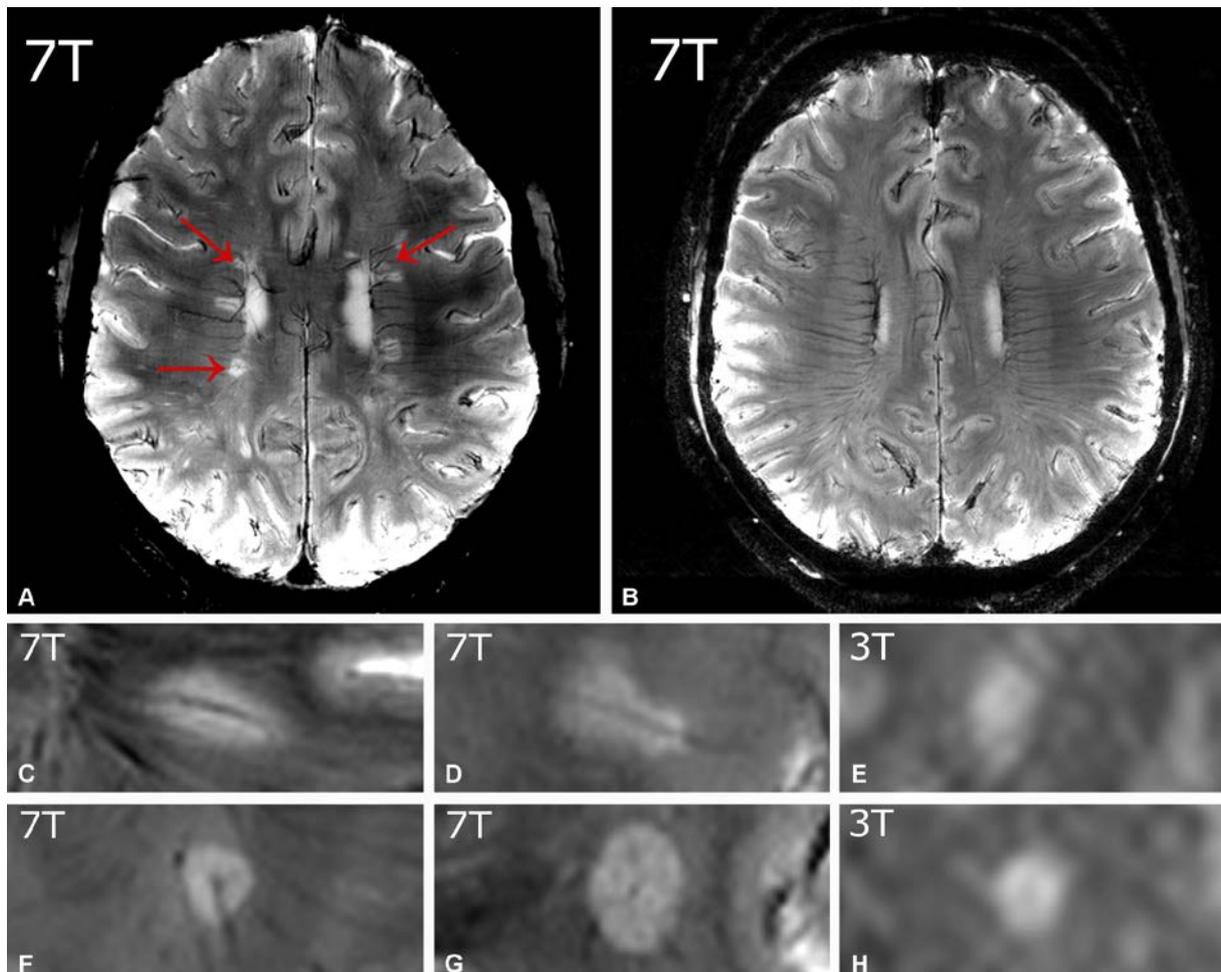


**Abbildung 3.**

**A** Periventrikuläre Häufung von Läsionen in der weißen Substanz (*rote Pfeile*) in der T2-gewichteten 7-T-Aufnahme eines Patienten (Sequenz: T2\*-FLASH). Bei genauem Hinsehen ist eine verminderte Anzahl der periventrikulären Venen des Patienten im Vergleich zum **B** gesunden Probanden sichtbar. **C** und **D** zeigen die für Multiple-Sklerose-Läsionen typische perivenöse Konfiguration. **F** und **G** sind durch einen hypointensen Ring scharf vom umgebenden Gewebe abgegrenzt. **E** und **H** zeigen 3-T-Aufnahmen (Sequenz: T2-3D-SPACE) ohne eindeutig erkennbare zentrale Vene oder hypointensen Ring zum Vergleich.

*T2-3D-SPACE* = T2-gewichtete 3-D-Sampling-perfection-with-application-optimized-contrasts-using-different-flip-angle-evolution-Sequenz

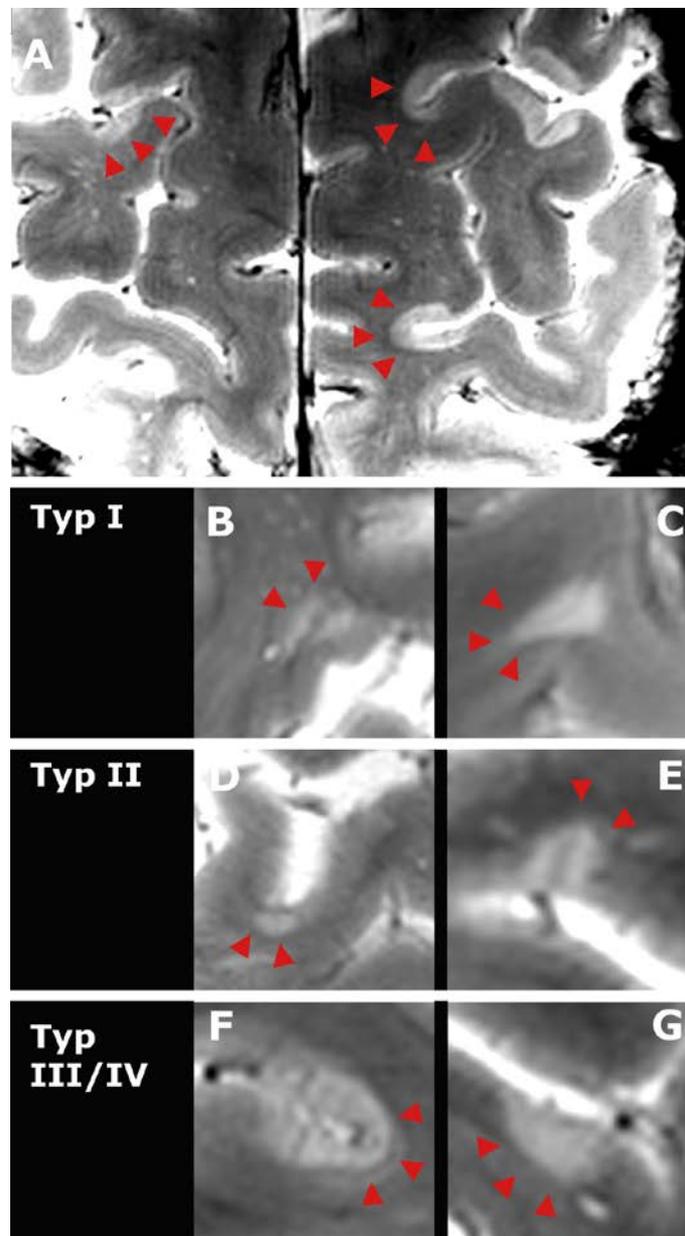
*T2\*-FLASH* = T2\*-gewichtete Fast-low-angle-shot-Sequenz



**Abbildung 4.**

**A** Drei KL eines an MS erkrankten Patienten bei 7 T (*rote Pfeilköpfe*). **B-G** Vergrößerte Darstellung der KL in der 7-T-Bildgebung (*rote Pfeilköpfe*) und Klassifikation in die verschiedenen Subtypen nach Bo et al. [11] **B,C** Typ I: leukokortikale Läsion – betrifft sowohl weiße als auch graue Substanz, **D,E** Typ II: intrakortikale Läsion – liegt ausschließlich in der grauen Substanz des Kortex. **F,G** Typ III/IV: subpiaie Läsion – umfasst häufig mehrere benachbarte Gyri und reicht regelhaft durch alle Kortexschichten hindurch

*KL* = kortikale Läsionen

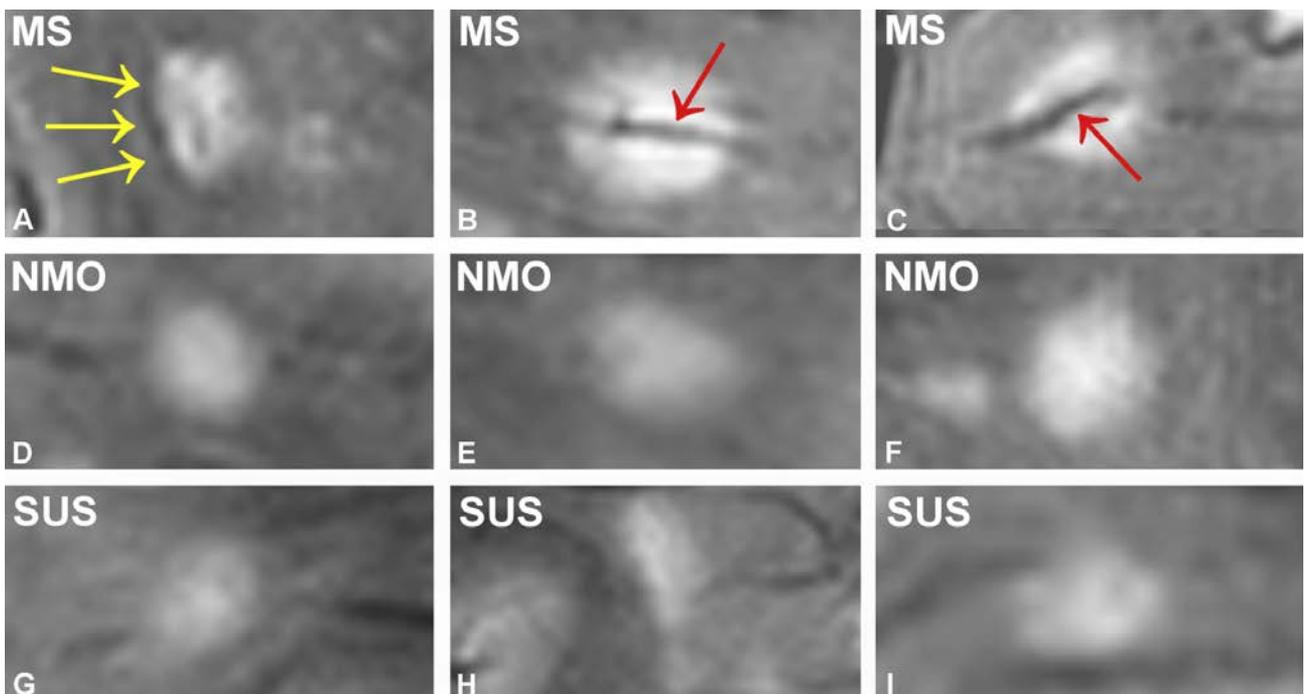


**Abbildung 5.**

7-T-Darstellung der charakteristischen Läsionen bei MS (**A,B,C**), NMO (**E,F,G**) und Susac-Syndrom (**G,H,I**). Die typische Morphologie der MS-Läsionen mit zentraler Vene (*rote Pfeile*) und hypointenser Ringstruktur (*gelbe Pfeile*) weist deutliche Unterschiede gegenüber den unscharfen, verschwommenen Entzündungsherden bei NMO und Susac-Syndrom auf.

MS = Multiple Sklerose

NMO = Neuromyelitis optica

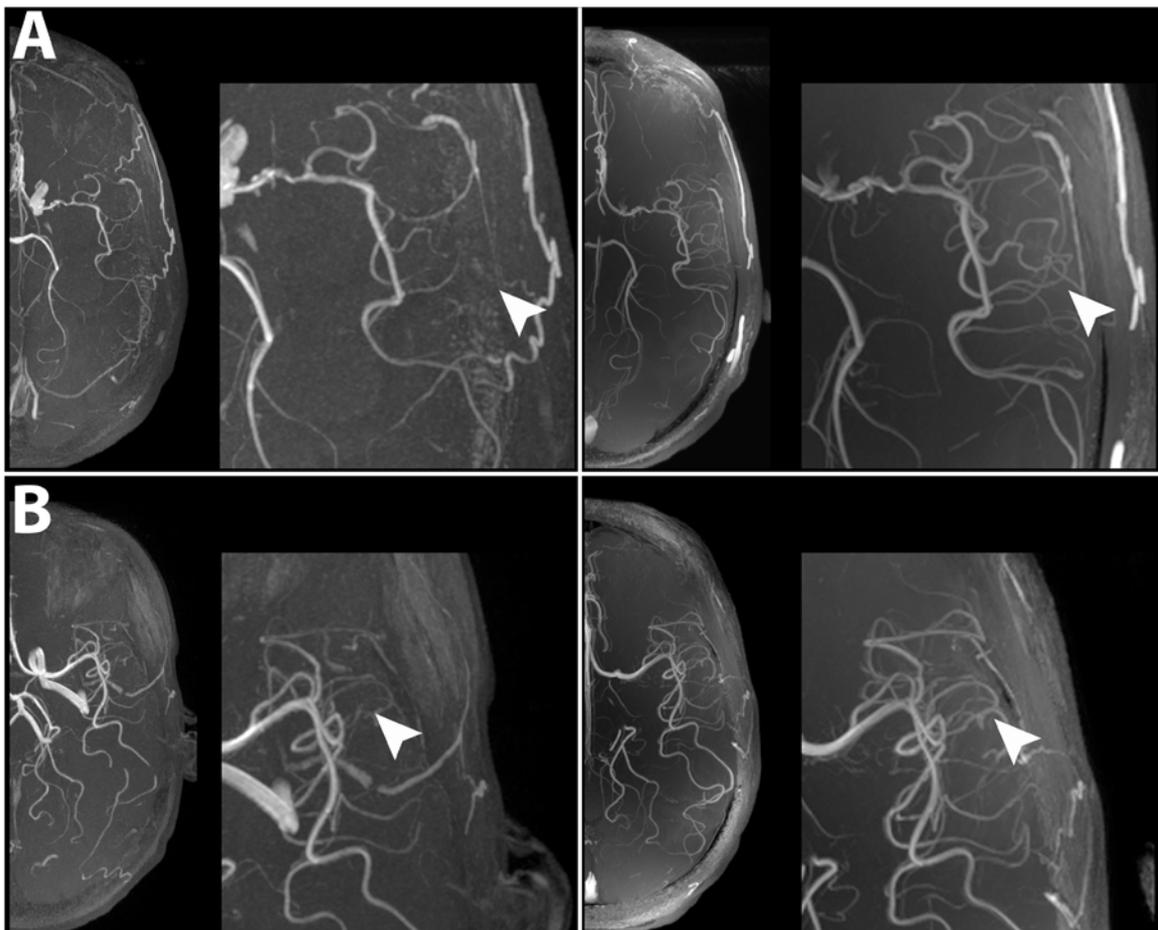


## Abbildung 6

Vergleich der 3D-TOF-MR-Angiographien zerebraler Arterien bei 3 T (*links*) und 7 T (*rechts*) von 2 Schlaganfallpatienten (**A** Patient 1 und **B** Patient 2). Im Vergleich zur 3-T-Darstellung (*links*) sind in den jeweils korrespondierenden 7-T-Aufnahmen (*rechts*) deutlich mehr Äste 1. und 2. Ordnung der zerebralen Arterien sichtbar (*weiße Pfeilköpfe*). (Bildrechte: [66] Creative Commons-Lizenz, CC BY)

Madai VI, Von Samson-Himmelstjerna FC, Bauer M et al. (2012) Ultrahigh-field MRI in human ischemic stroke--a 7 Tesla study. *PLoS ONE* 7:e37631.

3D-TOF = 3-D time-of-flight



## Literaturverzeichnis:

1. Absinta M, Sati P, Gaitan MI et al. (2013) Seven-tesla phase imaging of acute multiple sclerosis lesions: A new window into the inflammatory process. *Ann Neurol* doi: 10.1002/ana.23959
2. Al-Radaideh AM, Wharton SJ, Lim SY et al. (2012) Increased iron accumulation occurs in the earliest stages of demyelinating disease: an ultra-high field susceptibility mapping study in Clinically Isolated Syndrome. *Mult Scler* 19:896-903
3. Atkinson IC, Renteria L, Burd H et al. (2007) Safety of human MRI at static fields above the FDA 8 T guideline: sodium imaging at 9.4 T does not affect vital signs or cognitive ability. *J Magn Reson Imaging* 26:1222-1227
4. Bagnato F, Salman Z, Kane R et al. (2010) T1 cortical hypointensities and their association with cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 16:1203-1212
5. Baracchini C, Valdueza JM, Del Sette M et al. (2012) CCSVI and MS: a statement from the European Society of neurosonology and cerebral hemodynamics. *J Neurol* 259:2585-2589
6. Barnett MH, Prineas JW, Buckland ME et al. (2012) Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler* 18:108-112
7. Bermel RA, Bakshi R (2006) The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 5:158-170
8. Bian W, Harter K, Hammond-Rosenbluth KE et al. (2012) A serial in vivo 7T magnetic resonance phase imaging study of white matter lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler* 19:69-75
9. Bichueti DB, Oliveira EM, Souza NA et al. (2009) Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler* 15:613-619
10. Bo L, Vedeler CA, Nyland H et al. (2003) Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 9:323-331
11. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI et al. (2003) Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:723-732
12. Brundel M, Heringa SM, De Bresser J et al. (2012) High prevalence of cerebral microbleeds at 7Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 31:259-263
13. Calabrese M, Filippi M, Gallo P (2010) Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 6:438-444
14. Chakeres DW, Bornstein R, Kangarlu A (2003) Randomized comparison of cognitive function in humans at 0 and 8 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 18:342-345
15. Chang KH, Lyu RK, Chen CM et al. (2013) Distinct features between longitudinally extensive transverse myelitis presenting with and without anti-Aquaporin 4 antibodies. *Mult Scler* 19:299-307
16. Cho ZH, Lee YB, Kang CK et al. (2012) Microvascular imaging of asymptomatic MCA steno-occlusive patients using ultra-high-field 7T MRI. *J Neurol* 260:144-150
17. Cho ZH, Oh SH, Kim JM et al. (2011) Direct visualization of Parkinson's disease by in vivo human brain imaging using 7.0T magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 26:713-718
18. Cohen-Adad J, Benner T, Greve D et al. (2011) In vivo evidence of disseminated subpial T2\* signal changes in multiple sclerosis at 7 T: a surface-based analysis. *Neuroimage* 57:55-62
19. Conijn MM, Geerlings MI, Biessels GJ et al. (2011) Cerebral microbleeds on MR imaging: comparison between 1.5 and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:1043-1049

20. De Graaf WL, Kilsdonk ID, Lopez-Soriano A et al. (2012) Clinical application of multi-contrast 7-T MR imaging in multiple sclerosis: increased lesion detection compared to 3 T confined to grey matter. *Eur Radiol* 23:528-540
21. Dixon JE, Simpson A, Mistry N et al (2011) Optimisation of T2\*-weighted MRI for the detection of small veins in multiple sclerosis at 3 T and 7 T. *Eur J Radiol* 82:719–727
22. Doepp F, Paul F, Valdueza JM et al. (2010) No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 68:173-183
23. Doepp F, Wurfel JT, Pfueller CF et al. (2011) Venous drainage in multiple sclerosis: a combined MRI and ultrasound study. *Neurology* 77:1745-1751
24. Dörr J, Jarius S, Wildemann B et al. (2011) [Susac syndrome: an interdisciplinary challenge]. *Nervenarzt* 82:1250-1263
25. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B et al. (2013) Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol* 9:307-316
26. Dörr J, Radbruch H, Bock M et al. (2009) Encephalopathy, visual disturbance and hearing loss-recognizing the symptoms of Susac syndrome. *Nat Rev Neurol* 5:683-688
27. Dörr J, Wernecke KD, Bock M et al. (2011) Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One* 6:e18132
28. Duyn JH, Van Gelderen P, Li TQ et al. (2007) High-field MRI of brain cortical substructure based on signal phase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:11796-11801
29. Filippi M, Evangelou N, Kangarlu A et al. (2013) Ultra-high-field MR imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* jnnp-2013-305246
30. Ge Y, Zohrabian VM, Grossman RI (2008) Seven-Tesla magnetic resonance imaging: new vision of microvascular abnormalities in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 65:812-816
31. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM et al. (2005) Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 236:254-260
32. Ghezzi A, Annovazzi P, Amato M et al. (2013) Adverse events after endovascular treatment of chronic cerebro-spinal venous insufficiency (CCSVI) in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 19:961-963
33. Granieri L, Marnetto F, Valentino P et al. (2012) Evaluation of a multiparametric immunofluorescence assay for standardization of neuromyelitis optica serology. *PLoS One* 7:e38896
34. Haacke EM, Brown RW, Thompson MR et al (1999) *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. Wiley, United States of America, p. 378
35. Hammond KE, Lupo JM, Xu D et al. (2008) Development of a robust method for generating 7.0 T multichannel phase images of the brain with application to normal volunteers and patients with neurological diseases. *Neuroimage* 39:1682-1692
36. Hammond KE, Metcalf M, Carvajal L et al. (2008) Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron. *Ann Neurol* 64:707-713
37. Holland GN, Moore WS, Hawkes RC (1980) Nuclear magnetic resonance tomography of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 4:1-3
38. Jacob A, Hutchinson M, Elson L et al. (2012) Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology* 79:1065-1066
39. Jarernsook B, Siritho S, Prayoonwiwat N (2012) Efficacy and safety of beta-interferon in Thai patients with demyelinating diseases. *Mult Scler* 19:585-592

40. Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. (2012) Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci* 320:32-37
41. Jarius S, Neumayer B, Wandinger KP et al. (2009) Anti-endothelial serum antibodies in a patient with Susac's syndrome. *J Neurol Sci* 285:259-261
42. Jarius S, Paul F, Franciotta D et al. (2008) Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 4:202-214
43. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 9:14
44. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M et al. (2012) Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One* 7:e50101
45. Kang CK, Park CA, Lee H et al. (2009) Hypertension correlates with lenticulostriate arteries visualized by 7T magnetic resonance angiography. *Hypertension* 54:1050-1056
46. Kang CK, Park CA, Park CW et al. (2010) Lenticulostriate arteries in chronic stroke patients visualised by 7 T magnetic resonance angiography. *Int J Stroke* 5:374-380
47. Kang CK, Park CW, Han JY et al. (2009) Imaging and analysis of lenticulostriate arteries using 7.0-Tesla magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med* 61:136-144
48. Keevil SF (2012) Physics and medicine: a historical perspective. *Lancet* 379:1517-1524
49. Kerchner GA (2011) Ultra-high field 7T MRI: a new tool for studying Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 26 Suppl 3:91-95
50. Kerchner GA, Deutsch GK, Zeineh M et al. (2012) Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy and memory performance in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 63:194-202
51. Kerchner GA, Hess CP, Hammond-Rosenbluth KE et al. (2010) Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy in mild Alzheimer disease visualized with 7-T MRI. *Neurology* 75:1381-1387
52. Kilsdonk ID, De Graaf WL, Lopez Soriano A et al. (2012) Multicontrast MR Imaging at 7T in Multiple Sclerosis: Highest Lesion Detection in Cortical Gray Matter with 3D-FLAIR. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:791-796
53. Kim SH, Kim W, Li XF et al. (2012) Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler* 18:1480-1483
54. Kister I, Herbert J, Zhou Y et al. (2013) Ultrahigh-Field MR (7 T) Imaging of Brain Lesions in Neuromyelitis Optica. *Mult Scler Int* 2013:398259
55. Kleffner I, Duning T, Lohmann H et al. (2012) A brief review of Susac syndrome. *J Neurol Sci* 322:35-40
56. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. (2012) Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 69:239-245
57. Kollia K, Maderwald S, Putzki N et al. (2009) First clinical study on ultra-high-field MR imaging in patients with multiple sclerosis: comparison of 1.5T and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:699-702
58. Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag BM et al. (2009) A search for new MRI criteria for dissemination in space in subjects with a clinically isolated syndrome. *Eur Radiol* 19:2244-2248
59. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C et al. (2005) Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 128:2705-2712

60. Kwan JY, Jeong SY, Van Gelderen P et al. (2012) Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 Tesla MRI and pathology. *PLoS One* 7:e35241
61. Kwon DH, Kim JM, Oh SH et al. (2012) Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease. *Ann Neurol* 71:267-277
62. Leone MA, Raymkulova O, Naldi P et al. (2013) Chronic cerebrospinal venous insufficiency is not associated with multiple sclerosis and its severity: a blind-verified study. *PLoS One* 8:e56031
63. Lim BC, Hwang H, Kim KJ et al. (2011) Relapsing demyelinating CNS disease in a Korean pediatric population: multiple sclerosis versus neuromyelitis optica. *Mult Scler* 17:67-73
64. Lu Z, Zhang B, Qiu W et al. (2011) Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *PLoS One* 6:e22766
65. Lukas C, Minneboo A, De Groot V et al. (2010) Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:1351-1356
66. Madai VI, Von Samson-Himmelstjerna FC, Bauer M et al. (2012) Ultrahigh-field MRI in human ischemic stroke--a 7 Tesla study. *PLoS One* 7:e37631
67. Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F et al. (2010) Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *PLoS One* 5:e10455
68. Maderwald S, Ladd SC, Gizewski ER et al. (2008) To TOF or not to TOF: strategies for non-contrast-enhanced intracranial MRA at 7 T. *MAGMA* 21:159-167
69. Magliozzi R, Howell O, Vora A et al. (2007) Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 130:1089-1104
70. Mainero C, Benner T, Radding A et al. (2009) In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology* 73:941-948
71. Matsushita T, Isobe N, Piao H et al. (2010) Reappraisal of brain MRI features in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Sci* 291:37-43
72. Metcalf M, Xu D, Okuda DT et al. (2010) High-resolution phased-array MRI of the human brain at 7 tesla: initial experience in multiple sclerosis patients. *J Neuroimaging* 20:141-147
73. Min JH, Kim BJ, Lee KH (2012) Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 18:113-115
74. Mistry N, Dixon J, Tallantyre E et al. (2013) Central veins in brain lesions visualized with high-field magnetic resonance imaging: a pathologically specific diagnostic biomarker for inflammatory demyelination in the brain. *JAMA Neurol* 70:623-628
75. Mistry N, Tallantyre EC, Dixon JE et al. (2011) Focal multiple sclerosis lesions abound in 'normal appearing white matter'. *Mult Scler* 17:1313-1323
76. Moller HE, Von Cramon DY (2008) [Survey of risks related to static magnetic fields in ultra high field MRI]. *Rofo* 180:293-301
77. Mönninghoff C, Ladd ME, Forsting M (2013) 7-Tesla-MRT in der Neuroradiologie - Möglichkeiten und Perspektiven. *Nervenheilkunde* 32:485-492
78. Moser E, Stahlberg F, Ladd ME et al. (2012) 7-T MR--from research to clinical applications? *NMR Biomed* 25:695-716

79. Nelson F, Datta S, Garcia N et al. (2011) Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 17:1122-1129
80. Novak V, Abduljalil A, Kangarlu A et al. (2001) Intracranial ossifications and microangiopathy at 8 Tesla MRI. *Magn Reson Imaging* 19:1133-1137
81. Novak V, Abduljalil AM, Novak P et al. (2005) High-resolution ultrahigh-field MRI of stroke. *Magn Reson Imaging* 23:539-548
82. Novak V, Kangarlu A, Abduljalil A et al. (2001) Ultra high field MRI at 8 Tesla of subacute hemorrhagic stroke. *J Comput Assist Tomogr* 25:431-435
83. Palace J, Leite MI, Nairne A et al. (2010) Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 67:1016-1017
84. Paul F (2013) Hope for a rare disease: eculizumab in neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 12:529-531
85. Paul F, Jarius S, Aktas O et al. (2007) Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med* 4:e133
86. Paul F, Wattjes MP (2013) Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: the final curtain. *Lancet* doi: 10.1016/S0140-6736(13)61912-1.
87. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K et al. (2006) Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 63:390-396
88. Pittock SJ, Lennon VA, Mckeon A et al. (2013) Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 12:554-562
89. Popescu BF, Parisi JE, Cabrera-Gomez JA et al. (2010) Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology* 75:2103-2109
90. Ratelade J, Bennett JL, Verkman AS (2011) Intravenous neuromyelitis optica autoantibody in mice targets aquaporin-4 in peripheral organs and area postrema. *PLoS One* 6:e27412
91. Rennebohm RM, Egan RA, Susac JO (2008) Treatment of Susac's Syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 10:67-74
92. Rinaldi F, Calabrese M, Grossi P et al. (2010) Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 31:S235-237
93. Rolak LA, Fleming JO (2007) The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 13:57-72
94. Sati P, George IC, Shea CD et al. (2012) FLAIR\*: a combined MR contrast technique for visualizing white matter lesions and parenchymal veins. *Radiology* 265:926-932
95. Sbardella E, Tomassini V, Stromillo ML et al. (2011) Pronounced focal and diffuse brain damage predicts short-term disease evolution in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 17:1432-1440
96. Shiee N, Bazin PL, Zackowski KM et al. (2012) Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis. *PLoS One* 7:e37049
97. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M et al. (2010) IFNbeta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology* 75:1423-1427
98. Sinnecker T, Bozin I, Dörr J et al. (2012) Periventricular venous density in multiple sclerosis is inversely associated with T2 lesion count: a 7 Tesla MRI study. *Mult Scler* 19:316-325
99. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF et al. (2012) Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 79:708-714

100. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J et al. (2012) Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 69:739-745
101. Sobesky J (2012) New insights into vascular pathology by ultrahigh-field magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:321
102. Sormani M, Stromillo ML, Battaglini M et al. (2012) Modelling the distribution of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler* 18:229-231
103. Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB (1979) Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 29:313-316
104. Tallantyre EC, Brookes MJ, Dixon JE et al. (2008) Demonstrating the perivascular distribution of MS lesions in vivo with 7-Tesla MRI. *Neurology* 70:2076-2078
105. Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I et al. (2011) Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology* 76:534-539
106. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE et al. (2009) A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions. *Invest Radiol* 44:491-494
107. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE et al. (2010) 3 Tesla and 7 Tesla MRI of multiple sclerosis cortical lesions. *J Magn Reson Imaging* 32:971-977
108. Tardif CL, Bedell BJ, Eskildsen SF et al. (2012) Quantitative magnetic resonance imaging of cortical multiple sclerosis pathology. *Mult Scler Int* 2012:742018
109. Theysohn JM, Maderwald S, Kraff O et al. (2008) Subjective acceptance of 7 Tesla MRI for human imaging. *MAGMA* 21:63-72
110. Traboulsee AL, Knox KB, Machan L et al (2013) Prevalence of extracranial venous narrowing on catheter venography in people with multiple sclerosis, their siblings, and unrelated healthy controls: a blinded, case-control study. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61747-X
111. Trebst C, Berthele A, Jarius S et al. (2011) [Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. Consensus recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group]. *Nervenarzt* 82:768-777
112. Umutlu L, Theysohn N, Maderwald S et al. (2013) 7 Tesla MPRAGE imaging of the intracranial arterial vasculature: nonenhanced versus contrast-enhanced. *Acad Radiol* 20:628-634
113. Uzawa A, Mori M, Hayakawa S et al. (2010) Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 17:672-676
114. Valdueza JM, Doepp F, Schreiber SJ et al. (2013) What went wrong? The flawed concept of cerebrospinal venous insufficiency. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:657-668
115. Van Den Berg PJ, Van Den Berg GB, Westerhuis LW et al. (2013) Occurrence of CCSVI in patients with MS and its relationship with iron metabolism and varicose veins. *Eur J Neurol* 20:519-526
116. Van Der Kolk AG, Hendrikse J, Brundel M et al. (2013) Multi-sequence whole-brain intracranial vessel wall imaging at 7.0 tesla. *Eur Radiol*
117. Van Der Kolk AG, Zwanenburg JJ, Brundel M et al. (2011) Intracranial vessel wall imaging at 7.0-T MRI. *Stroke* 42:2478-2484
118. Van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Engelen-Lee J et al. (2012) In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:322-329
119. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H (2007) Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 252:57-61

120. Wildemann B, Jarius S, Paul F (2013) [Neuromyelitis optica.]. *Nervenarzt* 84:436-441
121. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. (2006) Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66:1485-1489
122. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al. (2007) A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 68:603-605
123. Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB et al. (2012) Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler* 18:1592-1599
124. Yablonskiy DA, Luo J, Sukstanskii AL et al. (2012) Biophysical mechanisms of MRI signal frequency contrast in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:14212-14217
125. Yao B, Li TQ, Gelderen P et al. (2009) Susceptibility contrast in high field MRI of human brain as a function of tissue iron content. *Neuroimage* 44:1259-1266
126. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F et al. (2012) Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult Scler* 19:443-450
127. Zivadinov R, Tekwe C, Bergsland N et al. (2013) Bimonthly Evolution of Cortical Atrophy in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis over 2 Years: A Longitudinal Study. *Mult Scler Int* 2013:231345
128. Zwanenburg JJ, Hendrikse J, Takahara T et al. (2008) MR angiography of the cerebral perforating arteries with magnetization prepared anatomical reference at 7 T: comparison with time-of-flight. *J Magn Reson Imaging* 28:1519-1526