

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

**Vergleich von dreidimensionalen Black-Blood Turbo-Spin-Echo
Sequenzen mit dreidimensionalen konventionellen
Gradienten-Echo Sequenzen zur Detektion von meningealen
Kontrastmittelaufnahmen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Romina Pons Lucas
aus Wiesbaden

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. Wieland Heinrich Sommer, MPH
Mitberichterstatter	Prof. Dr. Andreas Lienemann
	Prof. Dr. Matthias Klein
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin	Dr. Nora Navina Sommer
Dekan	Prof. Dr. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung	13.02.2020

Meinem Vater gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	4
1.1 Meningeale Affektion im Zusammenhang mit infektiösen und neoplastischen Pathologien.....	4
1.1.1. Meningeale Affektion infektiöser Genese	6
1.1.2. Meningeale Affektion neoplastischer Genese	6
1.2 Diagnostische Optionen zur Detektion eines meningealen Befalls im Rahmen einer Meningitis oder Meningeosis neoplastica.....	6
1.2.1. Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit.....	7
1.2.1. Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie	7
1.3 MRT Sequenztechniken.....	8
1.3.1. Gradienten-Echo Sequenzen und MP-RAGE Sequenz	9
1.3.2. Spin-Echo Sequenzen	10
1.3.3. Black-Blood Technik in Spin-Echo Sequenzen.....	11
1.3.4. T1-mVISTA Sequenz	13
1.4 Ziel dieser Arbeit	14
2. Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv.....	16
2.2 Magnetresonanztomographieprotokolle.....	17
2.3 Bildanalyse.....	18
2.4 Statistische Analyse	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Patientenkollektiv.....	20
3.2 Bildqualität.....	22
3.3 Sequenzvergleich	23
4. Diskussion	32
4.1 Erhöhte Sensitivität insbesondere bei leptomeningealer Kontrastmittelaufnahme.....	32
4.2 Mögliche Mechanismen der erhöhten Sensitivität der T1-mVISTA im Vergleich zur MP-RAGE.....	33
4.3 Limitationen.....	34
4.3.1. Referenzstandard und Patientenkollektiv	34
4.3.2. Differenzialdiagnostische Limitationen der Bildgebung.....	35
4.3.3. Weitere MRT Sequenzen.....	36

4.4	Konklusion und Ausblick.....	37
5.	Literaturverzeichnis	39
6.	Abkürzungsverzeichnis	46
7.	Tabellenverzeichnis	47
8.	Abbildungsverzeichnis.....	47
9.	Danksagung	48
10.	Eidesstattliche Versicherung	49

Zusammenfassung

Bei klinischem Verdacht auf eine meningeale Affektion durch infektiöse oder neoplastische Grunderkrankungen stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) neben einer Liquorpunktion die häufigste diagnostische Methode zur Detektion und Lokalisation der Pathologie dar. Dabei kommen routinemäßig kontrastmittelverstärkte Gradienten-Echo Sequenzen wie die dreidimensionale (3D) magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) Sequenz zum Einsatz. Im Rahmen vorangegangener Studien haben sich bei der Detektion von cerebralen Metastasen und entzündlichen Plaques bei Patienten mit Multipler Sklerose 3D Turbo-Spin-Echo Sequenzen mit Black-Blood-Technik, wie die modifizierte volumetrische isotropische turbo spin echo Acquisition (T1-mVISTA) Sequenz, gegenüber der Standard MP-RAGE Sequenz überlegen gezeigt. Ziel dieser Arbeit war es daher, die diagnostische Wertigkeit einer kontrastmittelverstärkten T1-mVISTA Sequenz gegenüber einer kontrastmittelverstärkten MP-RAGE Sequenz zur Detektion von meningealen Kontrastmittelaufnahmen zu evaluieren.

In dieser retrospektiven, monozentrischen Fall-Kontroll-Studie wurden Patienten mit einer – gemäß des Referenzstandards – bestätigten Meningitis bzw. Meningiosis neoplastica sowie vergleichbare Patienten einer Kontrollgruppe mit jeweils vorliegenden MP-RAGE und T1-mVISTA Sequenzen eingeschlossen. Die Sequenzen wurden dabei im Rahmen der klinischen Routinebildgebung akquiriert. Datensätze von jeweils zufällig ausgewählten kontrastverstärkten T1-mVISTA oder MP-RAGE Sequenzen der Patienten- oder Kontrollgruppe wurden getrennt und einzeln mit einem Abstand von vier Wochen ausgewertet.

Die Fallgruppe bestand aus 30 Patienten, während 45 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden. Beide Gruppen waren in Bezug auf Alter, Geschlecht sowie Bildqualität vergleichbar ($p > 0,05$). Insgesamt ergab sich in der Fallgruppe in 80,0 % eine durale und / oder leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme in der MP-RAGE sowie in 96,7 % eine entsprechende Kontrastmittelaufnahme in der T1-mVISTA. In der Kontrollgruppe wurde bei zwei Patienten eine falsch-positive durale Kontrastmittelaufnahme in der MP-RAGE sowie bei einem Patienten in der T1-mVISTA beobachtet. Während sich bei der duralen Kontrastmittelaufnahme keine signifikanten Unterschiede bezüglich Sensitivität und Spezifität ergaben, wies die T1-mVISTA eine deutlich bessere Sensitivität in der Detektion einer leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme (86,7 % vs. 50,0 %, $p < 0,001$) bei vergleichbarer Sensitivität auf (jeweils 100 %). Auch bei der Detektion einer duralen und /

oder leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme war die Sensitivität der T1-mVISTA überlegen (96,7 % vs. 80,0 %, $p = 0,025$). Ebenfalls war die diagnostische Konfidenz für die T1-mVISTA signifikant höher ($p = 0,01$).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die T1-mVISTA die Detektion von meningealen Kontrastmittelaufnahmen verbessert, allerdings sind zur Bestätigung dieser ersten Ergebnisse weitere Studien anhand größerer Patientenkollektive erforderlich.

Summary

In case an infectious or neoplastic meningeal affection is clinically suspected, magnetic resonance imaging and liquor analysis are regarded as gold standard for diagnosis. In this setting, contrast-enhanced gradient-echo sequences like three-dimensional (3D) magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) are used routinely. Earlier studies have shown a superior performance of contrast-enhanced turbo-spin-echo sequences like 3D T1-weighted modified volumetric isotropic TSE acquisition (T1-mVISTA) for the detection of cerebral metastases and inflammatory plaques in patients suffering from multiple sclerosis. Aim of this study is to evaluate the diagnostic value of T1-mVISTA sequences for the detection of meningeal enhancement.

In this retrospective, monocentric case-control study, patients with a – based on a reference standard – confirmed infectious meningitis or neoplastic meningitis as well as matched patients from a control group with MP-RAGE and T1-mVISTA sequences available were enrolled. The sequences were acquired in random order within the clinical routine and analyzed in separate readings retrospectively with time lag of 4 weeks.

In total, the patient collective consisted of 30 patients and in 45 controls. Both groups were comparable in terms of age, sex and image quality ($p > 0.05$). In the group with suspected meningeal enhancement, 80.0 % showed a dural and / or leptomeningeal enhancement in MP-RAGE, compared with 96.7 % in T1-mVISTA. Two patients from the control group showed a false-positive result for dural enhancement in MP-RAGE, while only one patient was false-positive in T1-mVISTA. Concerning dural enhancement in general, there was no significant difference in terms of sensitivity and specificity between MP-RAGE and T1-mVISTA. However, T1-mVISTA showed a significantly higher sensitivity for leptomeningeal enhancement (86.7 % vs. 50.0 %, $p < 0.001$) with non-inferior specificity (both 100 %). Also, the sensitivity of T1-mVISTA for detection of dural and / or leptomeningeal enhancement was significantly higher (96.7 % compared vs. 80.0 %, $p = 0.025$). Also, diagnostic confidence in T1-mVISTA was significantly higher ($p = 0.01$).

In summary, T1-mVISTA sequences may improve detection of meningeal contrast enhancement. However, further studies in larger patient collectives are necessary to validate these results.

1. Einführung

1.1 Meningeale Affektion im Zusammenhang mit infektiösen und neoplastischen Pathologien

Neben dem Vorliegen intracerebraler Läsionen sind die Meningen insbesondere im Zusammenhang mit infektiösen und neoplastischen Pathologien befallen [1]. Eine Infektion im Bereich der Meningen wird als Meningitis bezeichnet [2]. Im Zusammenhang mit Neoplasien bezeichnet man einen Befall der Meningen als Meningeosis neoplastica (bzw. carcinomatosa / leucaemica – im Englischen auch Neoplastic meningitis) [3]. Neben diesen, bei weitem häufigsten Krankheitsentitäten, ist eine meningeale Beteiligung ebenfalls im Rahmen einer Enzephalitis, postoperativ, posttraumatisch oder posthämorrhagisch möglich.

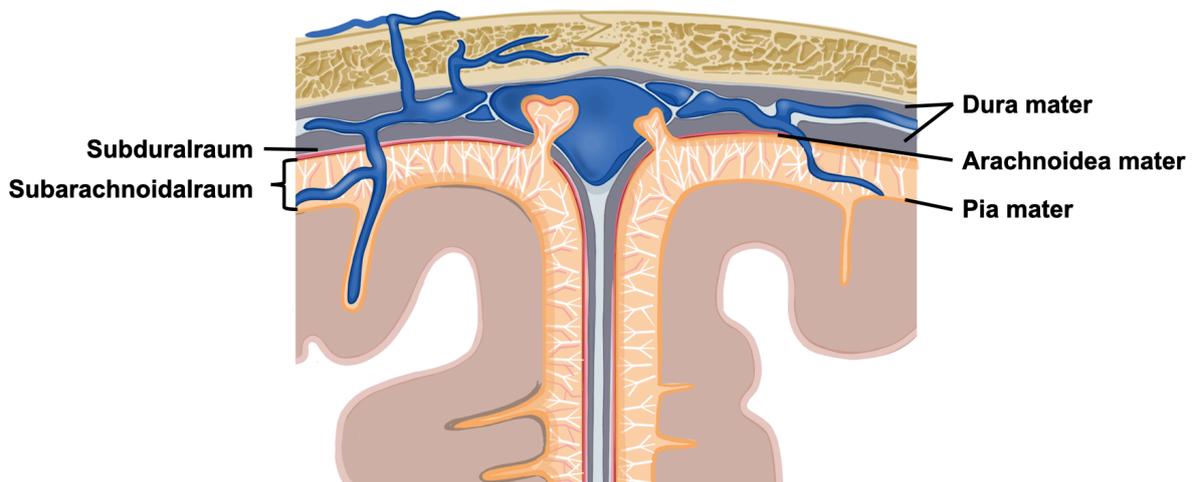


Abbildung 1: Anatomie der Meningen. Adaptiert aus [4].

Die Meningen, auch Hirnhäute, lassen sich in harte und weiche Hirnhäute einteilen. Als harte Hirnhaut wird das äußere und innere Blatt der Dura mater bezeichnet; die Arachnoidea mater und Pia mater bilden die weichen Hirnhäute (Abbildung 1). Parallel dazu wird bei einem meningealem Befall bezüglich des Verteilungsmusters zwischen einem duralen / pachymeningealen Befall im Bereich der Dura mater und einem leptomeningealen Befall im Bereich der Pia mater unterschieden (Abbildung 2) [5, 6]. Die Arachnoidea mater kann in beiden Fällen mit betroffen sein. Im Falle einer duralen Kontrastmittelaufnahme kommt es zu einer hyperintensiven Darstellung der entsprechenden, an den knöchernen Schädel angrenzenden Areale (Abbildung 2B) Im Unterschied dazu stellt sich eine leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme hyperintens im Bereich der basalen Cisternen und Sulci mit Befall

des Subarachnoidalraums dar (Abbildung 2C) [1]. Beide Befallsmuster können auch kombiniert (Abbildung 2D) und supra- als auch infratentoriell auftreten. Außerdem kann sowohl jeweils ein lokaler oder auch diffuser Befall auftreten.

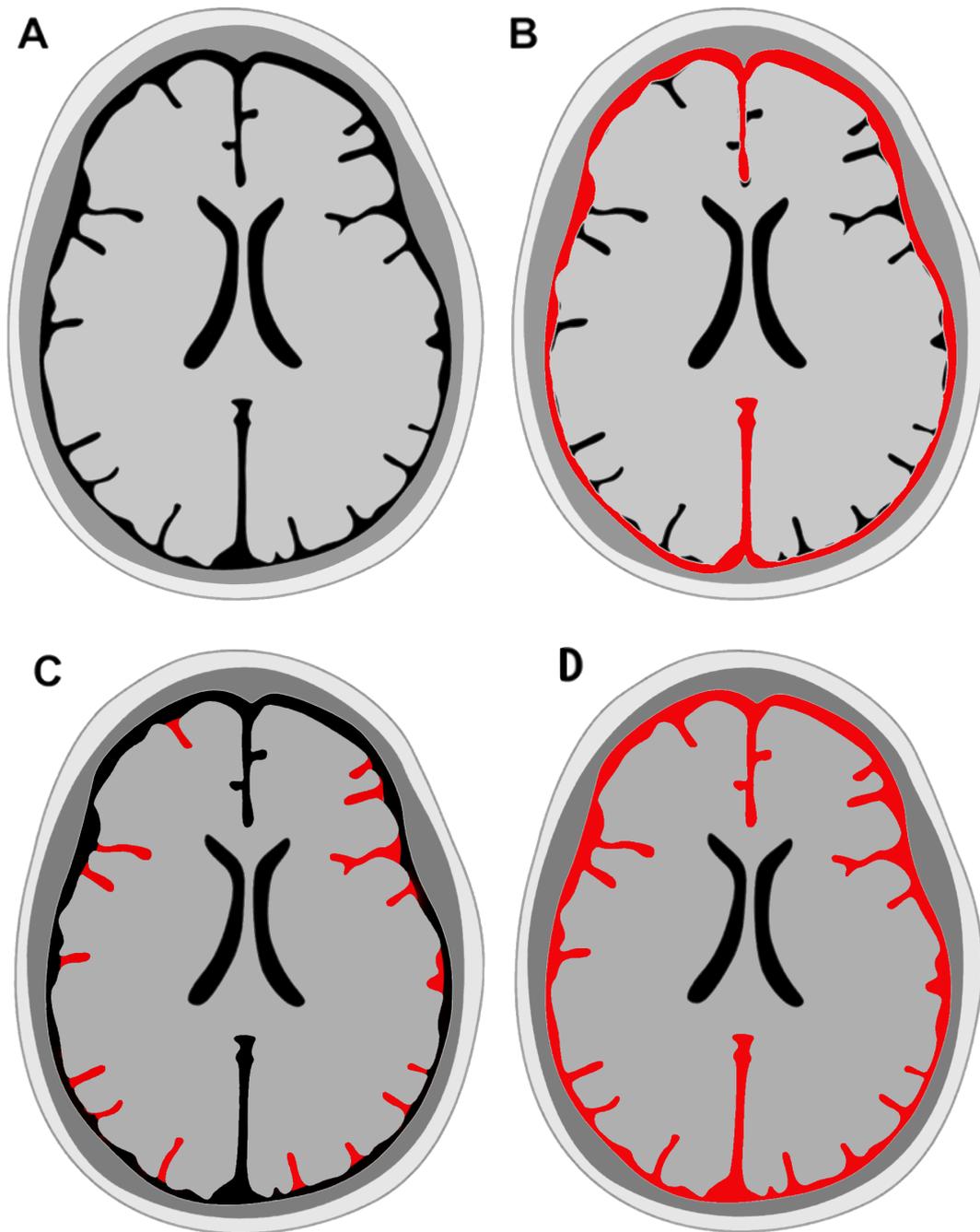


Abbildung 2: Muster einer meningealen Kontrastmittelaufnahme.

- A. Keine meningeale Kontrastmittelaufnahme; B. durale Kontrastmittelaufnahme;
C. diffuse leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme; D. diffuse durale und leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme. Adaptiert aus [5].

1.1.1. Meningeale Affektion infektiöser Genese

Als Auslöser einer Meningitis kommen prinzipiell bakterielle, virale, nicht-infektiöse, parasitäre oder fungale Auslöser in Frage. Aufgrund des verstärkten Einsatzes von Impfstoffen, nimmt die absolute Häufigkeit der bakteriellen Meningitis ab; trotzdem ist global betrachtet die bakterielle Meningitis mit über 303.000 Todesfällen pro Jahr und 2.628.000 Lebensjahren mit Behinderung weiter von herausragender Bedeutung [7] – sie ist unter den zehn häufigsten Ursachen für infektiös bedingte Todesfälle [8]. Zusätzlich ist das Auftreten einer Meningitis mit einer Verringerung des Intelligenzquotienten assoziiert [9, 10]. Eine frühe Therapie kann jedoch das Sterberisiko verringern und das funktionelle Outcome verbessern [2]. Aus diesem Grund ist eine zeitnahe Diagnose bei klinischem Verdacht von herausragender Bedeutung.

1.1.2. Meningeale Affektion neoplastischer Genese

Die Meningeosis neoplastica tritt abhängig von der Tumorentität ca. 3-5 % der Patienten mit einer Tumorerkrankung auf und ist mit reduziertem Überleben assoziiert [3]. Die häufigsten Lokalisationen einer leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme sind cerebellär, occipital, die Hirnnerven VII und VIII und im Bereich der Seitenventrikel [11]. Bei ihrem Auftreten im Zusammenhang mit einer hämatologischen Grunderkrankung wird die Meningeosis neoplastica auch als Meningeosis leucaemica bezeichnet, wohingegen bei Karzinomen der Begriff Meningeosis carcinomatosa möglich ist. Typische Tumorentitäten mit für eine meningeale Affektion sind das maligne Melanom, das Lungenkarzinom sowie das Mammakarzinom [12].

Neben der prognostischen Relevanz hat die Diagnose einer Meningeosis neoplastica therapeutische Konsequenzen. Dabei ergeben sich abhängig von der individuellen Situation als Therapieoptionen die Radiotherapie, Chemotherapie und ggf. zielgerichtete Therapien, da diese das Überleben bei Vorliegen einer Meningeosis neoplastica verlängern [13, 14] und das Auftreten neurologischer Symptome hinauszögern können [12].

1.2 Diagnostische Optionen zur Detektion eines meningealen Befalls im Rahmen einer Meningitis oder Meningeosis neoplastica

Aufgrund der therapeutischen Relevanz ist also eine möglichst zeitnahe und sichere Diagnose einer meningealen Affektion von besonderer Bedeutung.

Die klinische Symptomatik hängt dabei auch von der Lokalisation ab: so zeigen sich neben unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen auch spezifische

Symptome wie Doppelbilder, Hörverlust, Sehstörungen oder Dysphagie bei Befall von Hirnnerven [3, 15]. Sowohl im Falle einer Meningitis als auch einer Meningeosis neoplastica stellen bei klinischem Verdacht eine Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit als auch eine kontrastverstärkte MRT-Bildgebung den diagnostischen Goldstandard dar, da in nur 25 % der Fälle mit Verdacht auf Meningeosis neoplastica die klinische Symptomatik allein zur Diagnose ausreicht [3]. Auch bei der bakteriellen Meningitis tritt die klassische Triade aus Nackensteifigkeit, Fieber und Abgeschlagenheit in unter 50 % der Fälle auf [16]. Nur in Ausnahmefällen ist zur Diagnose eine Biopsie notwendig [17].

1.2.1. Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit

Eine Untersuchung von Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) erfolgt in der Regel nach der Entnahme im Rahmen einer Lumbalpunktion [18]. In ca. 75 % der Fälle mit bekannter Meningeosis neoplastica zeigt diese ein positives Ergebnis, jedoch ist hierzu oft mehr als eine Entnahme notwendig, da initial nur in ca. 50 % der Fälle der zytologische Nachweis gelingt [15, 19]. Auch bei Diagnose einer Meningitis sind bakteriologische und zytologische Parameter in 20-40 % initial nicht aussagekräftig [20, 21].

Während bei einer Meningitis Gesamtprotein, Glucose und Leukozyten für die Diagnose entscheidend sind, ist bei der Meningeosis neoplastica ein positiver zytologischer Befund diagnosebestimmend. Die charakteristischen Veränderungen in der CSF sind überblicksartig in Tabelle 1 zusammengestellt.

Bakterielle Meningitis	Virale Meningitis	Meningeosis neoplastica
Granulozytose	Lymphozytose	Maligne Zellen
Verminderte Glucose	Glucose unverändert	
Gesamtprotein erhöht	Gesamtprotein unverändert	

Tabelle 1: Übersicht charakteristischer CSF-Befunde nach [3, 22, 23].

Neben den oben beschriebenen Parametern sind weitere laborchemische Werte, wie z.B. Chemokine, Laktatdehydrogenase (LDH) und Matrix-Metalloproteasen als prädiktive oder prognostische Marker für einen Befall der Meningen durch neoplastische Zellen Gegenstand laufender Forschung, jedoch bisher nicht im breiten Routineeinsatz [24, 25].

1.2.1. Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie

Aufgrund ihres hervorragenden Weichteilkontrastes ist die MRT die einzige Bildgebungsmodalität, die eine meningeale Kontrastmittelaufnahme suffizient darstellen

kann. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil im Vergleich zur Computertomographie (CT) dar, die darüber hinaus mit einer relevanten Strahlenbelastung einhergeht. Auch steht die MRT in Deutschland und weiteren entwickelten Ländern flächendeckend zur Verfügung, was sie zu einer optimalen Bildgebungsmodalität bei der Fragestellung nach meningealem Befall durch Meningitis oder Meningeosis carcinomatosa macht. Die MRT kann dabei oft auch CSF-negative Meningitiden detektieren [26].

Dabei ist die intravenöse Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln [27], trotz möglicher Risiken wie einer allergischen Reaktion, der möglichen Akkumulation im Körper [28] sowie der – sehr seltenen – nephrogenen systemischen Sklerose [29], für die Darstellung entzündlicher Veränderungen unabdingbar. Aus physikalischer Sicht erzeugen die verwendeten paramagnetischen Gadoliniumchelate ein stärkeres Signal in T1-gewichteten Sequenzen durch eine Reduktion der T1-Zeit.

Nach der Injektion von Kontrastmittel in eine periphere Vene steigt die Kontrastmittelkonzentration intravaskulär an, so dass ein Konzentrationsgefälle zum Interstitium auftritt. Die Entwicklung einer Kontrastmittelaufnahme – einer Anreicherung von Kontrastmittel mit einer entsprechenden bildmorphologischen Hyperintensität – im zentralen Nervensystem ist durch zwei Mechanismen bedingt (nach [1]).

1. Intravaskuläre Kontrastmittelaufnahme etwa durch Neovaskularisation, Hyperämie oder Shunting [30]
2. Interstitielle / extravaskuläre Kontrastmittelaufnahme durch erhöhte kapillare Permeabilität [31]

Sowohl im Falle eines infektiösen, als auch eines neoplastischen Geschehens können beide Mechanismen zu einer Kontrastmittelaufnahme im MRT führen [1].

1.3 MRT Sequenztechniken

Zur Akquisition der entsprechenden kontrastverstärkten Bilddaten sind sowohl Gradienten-Echo als auch Spin-Echo Sequenzen geeignet. Während bei Gradienten-Echo Sequenzen in der Regel ein einzelner Radiofrequenz(RF)-Puls zur Bilderzeugung verwendet wird, basieren Spin-Echo Sequenzen mindestens auf zwei RF-Pulsen.

Generell wird zur Bilderzeugung in einer MRT-Sequenz immer ein Anregungs- als auch Rephasierungspuls benötigt [32]: Der Anregungspuls führt dabei zu einer Auslenkung der innerhalb des Magnetfeldes ausgerichteten Spins in die Transversalebene. Im Falle von Gradienten-Echo Sequenzen erfolgt dies mit dem Pulswinkel α , in Spin-Echo Sequenzen

mittels eines 90° RF-Pulses. Aufgrund von Feldinhomogenitäten kommt es unmittelbar nach der Auslenkung der Spins in die Transversalebene zur Dephasierung der Spins, d.h. im übertragenen Sinn zu einem Zerfall des Signals. Diese werden in Gradienten-Echo Sequenzen mittels eines Gradienten, in Spin-Echo Sequenzen mittels eines zweiten 180° RF-Pulses wieder rephasiert, so dass das Signal ausgelesen werden kann.

1.3.1. Gradienten-Echo Sequenzen und MP-RAGE Sequenz

Gradienten-Echo Sequenzen kommen zur Bilderzeugung ohne einen zeitintensiven RF-Puls für die Rephasierung aus (Abbildung 3). Der wesentliche Vorteil liegt dabei in der Möglichkeit eine relativ kurze Repetitionszeit / Repetition Time (TR) – d.h. das Zeitintervall, nach der die Pulsfolge wiederholt wird – zu verwenden, was eine schnelle Bildakquisition ermöglicht. Für eine T1-Gewichtung wird entsprechend ebenfalls eine kurze Echozeit / Echo Time (TE) – d.h. die Zeitspanne, bis das Signal, respektive Echo, ausgelesen wird – verwendet [33].

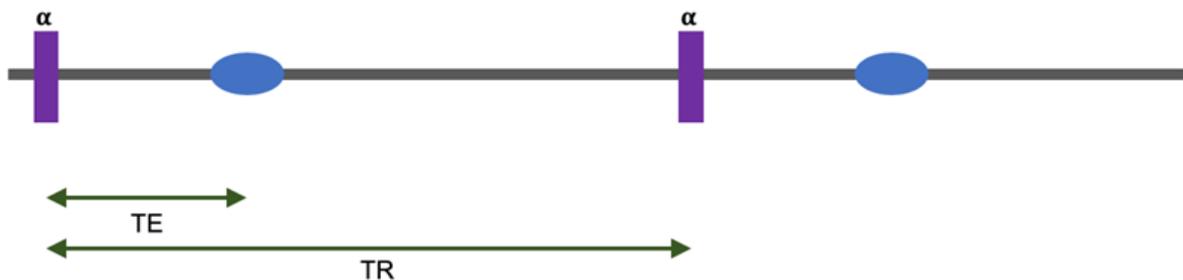


Abbildung 3: Prinzip eine Gradienten-Echo Sequenz
 (basierend auf [32, 34]; aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Dephasierung und Rephasierung durch den Gradienten nicht abgebildet)
 Rechteck: Radiofrequenz-Puls; Ellipsen: Signal/Echo; TE, Echo Time; TR Repetition Time

Das Prinzip der Gradienten-Echo Sequenzen lässt sich für die Akquisition der Daten des k -Raums eines 3D-Volumens, also der Matrix mit phasen- und frequenzkodierten Daten als Grundlage für die Berechnung des Bildes, im Rahmen von sogenannten magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) Sequenzen verwenden [35]. Dabei wird zur Vorbereitung der Magnetisierung, bzw. zur Verstärkung des Signals, ein 180° RF-Puls einer Gradienten-Echo Sequenz vorweggeschaltet („magnetization-preparation puls“). Die Bildakquisition erfolgt dann schichtweise: dabei wird im Anschluss an den 180° RF-Puls der k -Raum der entsprechenden Schicht akquiriert [35]. Die folgende Schicht wird dann mit Hilfe eines erneuten 180° RF-Puls nach Rückbildung der Magnetisierung akquiriert. Um Artefakte

durch vorbestehende Anregungen zu vermeiden, wird mittels sogenanntem Spoiling vor jedem RF-Puls die residuelle transversale Magnetisierung ausgeschaltet [36].

Nach jeder Akquisition folgt also eine Periode, in der sich die Magnetisierung zurückbildet, worauf dann ein erneuter 180° RF-Puls folgt. Der Prozess wird wiederholt bis das gesamte gewünschte Volumen akquiriert ist (Abbildung 4).



Abbildung 4: Prinzip einer 3D magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) Sequenz

(basierend auf [35, 37]; aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Dephasierung und Rephasierung durch den Gradienten sowie der Spoiling Gradient nicht abgebildet)
 Rechtecke: RF-Pulse; Ellipsen: Signal/Echo. TE, Echo Time; TI, Inversion Time; TR, Repetition Time

MP-RAGE Sequenzen sind beispielsweise in der cerebralen Bildgebung etabliert und kommen – in Kombination mit Kontrastmittelgabe – standardmäßig bei neurologischen Fragestellungen, wie z.B. meningealen Pathologien zum Einsatz [3].

1.3.2. Spin-Echo Sequenzen

Zur Bilderzeugung einer Spin-Echo Sequenz wird ein 90° RF-Puls für eine spezifische Schicht verwendet. Nach der halben Echozeit ($TE/2$) erfolgt ein 180° RF-Puls, wodurch es zur Rephasierung der Spins kommt. Diese Rephasierung erzeugt nach der TE das Echo, welches zur Bilderzeugung dient (Abbildung 5A). Diese Rephasierung mittels eines 180° RF-Pulses funktioniert in der Regel sehr effizient, was diese Sequenzen weniger empfindlich gegenüber Feldinhomogenitäten macht und konsekutiv – im Gegensatz zu Gradienten-Echo Sequenzen – zu weniger Bildartefakten führt. Generell erzeugt das Prinzip von Spin-Echo Sequenzen im Vergleich zu Gradienten-Echo Sequenzen ein relativ starkes Signal, was die Bilderzeugung vereinfacht.

Die Effizienz der Bildakquisition lässt sich durch die Verwendung multipler 180° RF-Pulse unterschiedlicher Phasenkodierung im Rahmen von Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenzen steigern. Hierdurch werden – im Gegensatz zu Spin-Echo Sequenzen – mehrere Zeilen des k-Raums gleichzeitig akquiriert (Abbildung 5B). Hierbei handelt es sich um Anwendungen der

Rapid Acquisition with Refocused Echo (RARE) Technik [38]. Dabei wird die Anzahl der Echos während eines TR-Intervalls als Echozug bzw. echo train length (ETL) bezeichnet. Je höher dieser Wert gewählt wird, desto kürzer ist die Gesamtdauer der Bildakquisition. Nachteilig an dieser Methode ist die potentielle Gewebeerwärmung durch multiple 180° RF-Pulse [39]. Letztere führen zu einer längeren Akquisitionsdauer als dies bei Gradienten-Echo Sequenzen der Fall ist.

A. Konventionelle Spin-Echo Sequenz



B. Turbo-Spin-Echo Sequenz

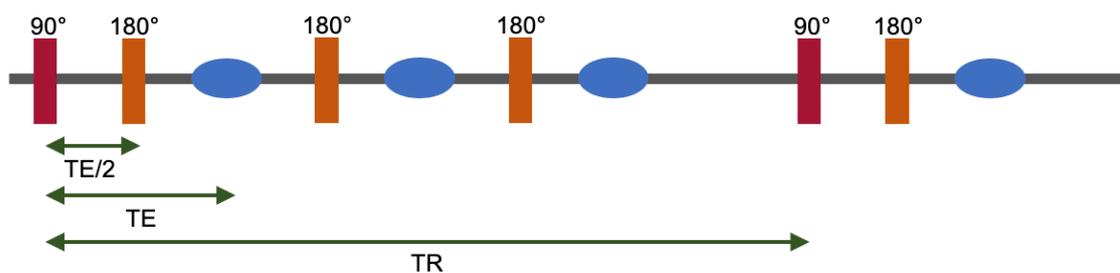


Abbildung 5: Prinzip von A. Spin-Echo und B. Turbo-Spin-Echo Sequenzen
(basierend auf [32, 34])

Rechtecke: RF-Pulse; Ellipsen: Signal/Echo. TE, Echo Time; TR, Repetition Time

1.3.3. Black-Blood Technik in Spin-Echo Sequenzen

Um Pathologien der Gefäßwand mittels der MRT darzustellen, ist bei entsprechenden Fragestellungen die Unterdrückung des Blutsignales erforderlich. Ziel ist dabei das Blutsignal aus dem Gefäßlumen zu unterdrücken, während umliegende Gewebe weiterhin ein deutliches Signal erzeugen. Im Ergebnis kann so ein besseres Kontrast-Rausch-Verhältnis erzielt werden [40]. Dabei stellt sich der Gefäßinhalt hypointens, also dunkel, dar. Zusätzlich werden bei Black-Blood Sequenzen aus dem Gefäßlumen stammende Pulsationsartefakte vermieden.

Generell kommt es bei TSE Sequenzen mit ihrer, im Vergleich zu Gradienten-Echo Sequenzen, relativ langen Echozeit auf Grund von Flusseffekten zu einer weniger intensiven Darstellung des Gefäßinhaltes. Dabei werden die Spins des fließenden Blutes zwar zunächst dem 90° RF-Puls ausgesetzt, jedoch befinden sich zum Zeitpunkt des 180° RF-Pulses die Spins des neu hinzugeflossenen Blutes im Gefäß, die vorher nicht dem 90° RF-Puls

ausgesetzt waren [41]. Dies ist auch die Ursache für sog. Flow Voids in T2 spin echo Sequenzen, die eine relativ lange TR haben [42]. Derartige Effekte werden Time-of-flight Effekte genannt [43] und können bei Verwendung von Saturationseffekten zur Darstellung von Gefäßen ohne Kontrastmittel verwendet werden [44, 45].

Prinzipiell gibt es verschiedene Techniken, die einen Black-Blood Effekt ermöglichen und über die oben beschriebenen hinausgehen. Zusätzlich spielen Spin-Dephasierungseffekte hier eine Rolle: Bei einer großen Variation der Geschwindigkeit bzw. Beschleunigung des Flusses innerhalb eines Voxels kommt es zu einem relevanten Signalverlust [46] – ein Phänomen das besonders an Gefäßwänden und -abzweigungen von Relevanz ist. Hierbei können fluss-sensitive Sequenzen entsprechende Artefakte unterdrücken [47].

Eine Methode zur Unterdrückung des Blutsignales sind 180° Inversion Recovery (IR)-Pulse [48], die gezielt an der longitudinalen Relaxationszeit (T1-Zeit) von Blut ausgerichtet sind [49, 50]. Diese liegt bei einer Feldstärke von 3,0 Tesla im Bereich von 1500 ms [51]. Hierbei können sowohl ein einzelner [52], zwei [49] oder drei [53] IR-Pulse verwendet werden. Zwei IR-Pulse können dabei bei der Bildakquisition im Sinne einer TSE Sequenz, wie oben beschrieben, verwendet werden. Bei der double inversion recovery Technik wird zunächst ein schichtunselektiver IR-Puls verwendet, dem ein schichtselektiver IR-Puls folgt. Dies führt zur Invertierung der Magnetisierung außerhalb der Messschicht. Die Messung erfolgt zu dem Zeitpunkt, an dem das in die Messschicht einströmende Blut seinen Nulldurchgang hat, dadurch kommt es zur Suppression des Blutsignales. Zur Fettsuppression folgt darauf ein weiterer RF-Puls, der das Fettsignal supprimiert, die sogenannte triple inversion recovery Technik [53].

Als weitere Methode existieren suszeptibilitätsgewichtete Black-Blood Sequenzen [54].

Grundsätzlich finden Black-Blood Techniken in der Herzbildgebung breite Anwendung. Darüber hinaus wurde die Anwendbarkeit von Black-Blood Techniken bereits auf extrakranielle [55, 56] sowie intrakranielle Gefäße gezeigt. Bei letzteren wurde besonders eine überlegene Darstellung von Pathologien mit Wandbezug wie Arteriosklerose [57–61] sowie Vaskulitis [62] gezeigt.

Konventionelle Black-Blood-TSE Sequenzen wurden dabei zweidimensional akquiriert. In diesen ist die für den Black-Blood Effekt nötige Fluss-suppression mittels double inversion recovery Technik und Dephasierungseffekten zwar gut durchführbar [63], jedoch können hier keine dreidimensionalen Rekonstruktionen in beliebigen Ebenen erzeugt werden [40]. Dies ist insbesondere bei den oft komplexen Gefäßverläufen der intrakraniellen Gefäße von Nachteil. Demgegenüber erlauben dreidimensionale TSE Sequenzen mit isotropischen Pixeln zwar

Bildrekonstruktionen in allen Ebenen, sind jedoch technisch deutlich schwieriger adäquat zu akquirieren: So führt die bei 2D TSE Sequenzen verwendete relativ lange ETL im Falle von 3D Sequenzen zu sehr hohen spezifischen Absorptionsraten im Gewebe und einer damit einhergehenden relevanten Gewebeerwärmung [40].

1.3.4. T1-mVISTA Sequenz

Eine Lösung der technischen Hürden von 3D TSE Sequenzen sind variable Flip-Winkel: So kann ein 3D Datensatz bei guter Bildqualität und akzeptabler Messzeit innerhalb der zulässigen SAR-Grenzen akquiriert werden [40, 47, 64, 65]. Prinzipiell lässt sich diese Technik zur Gewinnung von verschiedenen TSE Sequenzen, z.B. mittels T1-/T2-Wichtung oder auch fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-Bildern verwenden. In Bezug auf die Kombination mit einer Kontrastmittelgabe ist eine T1-Wichtung erforderlich.

Seit einiger Zeit bieten verschiedene Hersteller entsprechende Sequenzen zur Akquisition von isotropischen 3D TSE Sequenzen unter folgenden Akronymen an: Volumetric Isotropic Turbo Spin Echo Acquisition (VISTA, Philips Healthcare, Best, Niederlande), Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution [66] (SPACE, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) oder CUBE [67] (GE Healthcare, Chicago, IL, USA).

Wie bereits oben erwähnt, ist TSE Sequenzen auf Grund der langen TE Zeiten und der damit einhergehenden Time-Of-Flight-Effekte ein gewisser Black-Blood Effekt immanent. Um diese sequenztypischen Eigenschaften zu optimieren, wurde an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Rahmen einer Forschungskooperation mit der Firma Philips Healthcare eine neue 3D-TSE black-blood Sequenz entwickelt: die sogenannte T1-weighted modified VISTA (T1-mVISTA). Im Gegensatz zu allen herkömmlichen 3D-TSE black-blood Sequenzen, einschließlich der kommerziell verfügbaren VISTA, nehmen bei der T1-mVISTA Sequenz nach einem initialen Abfall mit zunehmender Echo-Zahl die Flip-Winkel zu (Abbildung 6). Dieses Prinzip minimiert den Signalabfall durch T2-Zerfall, während die Hochfrequenz-Leistung (und damit die Gewebeerwärmung) verringert wird.

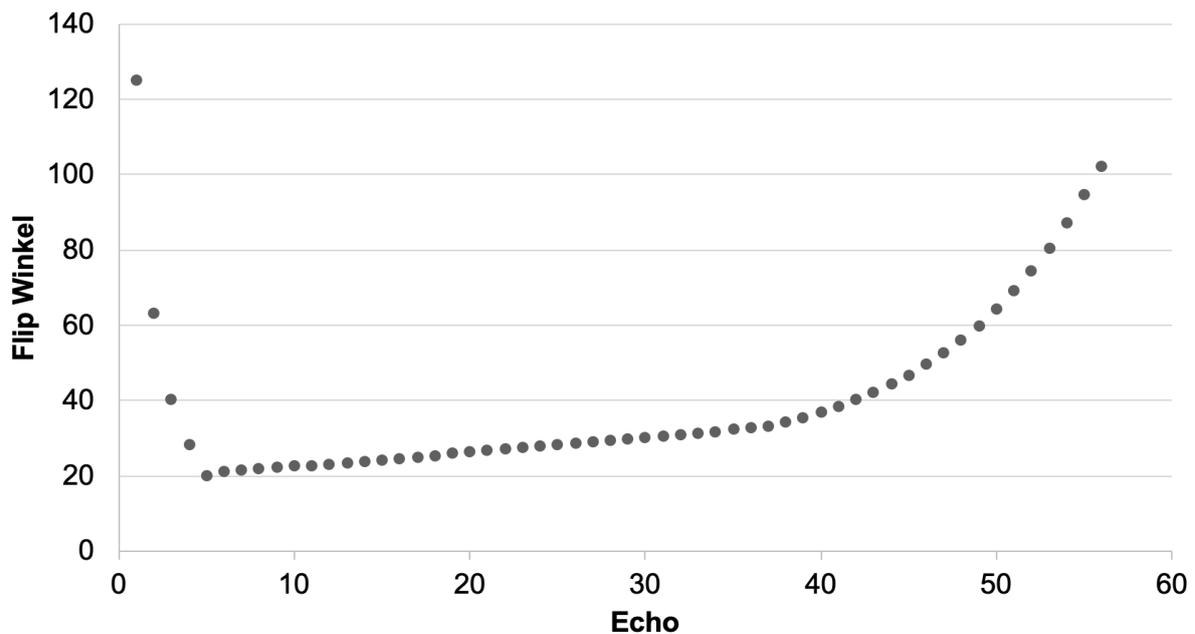


Abbildung 6: Variable Flip-Winkel in T1-mVISTA Sequenz, aus [68]
 T1-mVISTA, T1-gewichtete modifizierte volumetrische isotropische turbo spin echo Akquisition

Zudem kann in der T1-mVISTA eine Verbesserung des Black-Blood-Effektes erzielt werden: Durch einen relativ langen Echozug kann eine bessere Unterdrückung des Blutsignals durch Time-Of-Flight-Effekte erzielt werden [43]. Zusätzlich spielen hier intravoxel Dephasierungseffekte im Blut eine Rolle und ermöglichen eine zusätzliche flussunabhängige Unterdrückung des Blutsignals [69, 70]. Zudem ermöglicht die Technik eine, im Vergleich zu den kommerziell erwerblichen Sequenzen, deutlich verbesserte Auflösung im Submillimeterbereich bei gleicher Messzeit.

Die T1-mVISTA hat sich in vorangegangenen Studien der Arbeitsgruppe bei der Detektion von neoplastischen Läsionen [71] sowie entzündlichen cerebralen Plaques bei Patienten mit Multipler Sklerose [72] gegenüber der oben erwähnten MP-RAGE Sequenz als überlegen erwiesen. Aufgrund der ebenfalls entzündlichen oder neoplastischen Genese einer meningealen Affektion, erscheint eine erhöhte diagnostische Qualität von T1-mVISTA Sequenzen im Vergleich zu MP-RAGE Sequenzen ebenfalls möglich.

1.4 Ziel dieser Arbeit

Daher ist Ziel dieser Arbeit die komparative diagnostische Qualität von T1-mVISTA Sequenzen im Vergleich zu MP-RAGE Sequenzen bei klinischem Verdacht auf einen infektiösen oder neoplastischen meningealen Befall zu evaluieren. Perspektivisch soll so die

bildgestützte Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine meningeale Affektion besser beleuchtet werden, um eine frühere Diagnosestellung zu ermöglichen und somit auch eine verbesserte Therapieplanung zu erreichen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Fall-Kontroll-Studie, die gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Studie wurde nach vorheriger Vorlage bei der zuständigen Ethikkommission des Klinikums der LMU München durchgeführt. Von Seiten der Ethikkommission wurde auf eine schriftliche Zustimmungserklärung der individuellen Patienten verzichtet. Für die Studie erfolgte keine finanzielle Unterstützung von akademischen oder industriellen Drittmittelgebern. Alle Bilddaten wurden im Rahmen der Routine für diagnostische Zwecke akquiriert.

Es wurden Patienten im Zeitraum 10/2013 bis 10/2018 eingeschlossen:

Einschlusskriterien infektiöse Meningitis

- Eindeutige klinische Diagnose durch erfahrene Neurologen basierend auf Symptomen (Nackensteifigkeit, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Bewusstseinsveränderung, Kernig-Zeichen, Lasègue-Zeichen, Brudzinski-Zeichen)
- Bei vorliegender Liquoruntersuchung typische Laborkonstellation (Leukozytenzahl, Glucose, Protein, Laktat, mikrobiologische Ergebnisse, Kultur, PCR) [22, 73]

Einschlusskriterien Meningeosis neoplastica

- Eindeutige klinische Diagnose (Kopfschmerzen, Bewusstseinsveränderung, Ataxie, Übelkeit, Erbrechen, Hirnnervenausfall, bekannte Tumorerkrankung)
- Bei vorliegender Liquoruntersuchung Nachweis maligner Zellen [74]

Ausschlusskriterien

- Keine ausreichende diagnostische Sicherheit in Hinblick auf die Diagnose
- Unvollständiger MRT-Datensatz mit Fehlen von T1-mVISTA und / oder MP-RAGE

Zusätzlich wurde basierend auf einer Power-Analyse die Größe einer nötigen Kontrollgruppe abgeschätzt. Für die Kontrollgruppe galten bezüglich Alter, Kontrastmittelgabe und Bilddatensätzen dieselben Vorgaben wie für die oben beschriebenen Fälle. Das Vorliegen einer Meningitis oder Meningeosis neoplastica in der Anamnese oder im weiteren Verlauf stellte für die Kontrollgruppe ein Ausschlusskriterium dar. Die Kontrollen wurden im

Rahmen eines Matching-Verfahrens ausgewählt und daraufhin die Vergleichbarkeit zur Fallgruppe im Rahmen von statistischen Gruppenvergleichen analysiert.

2.2 Magnetresonanztomographieprotokolle

Alle Bilddaten wurden mittels eines 3-Tesla MRT Scanners (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande) mit einer 8-Kanal Kopfspule akquiriert. Im Rahmen der klinischen Routine wurden folgende Sequenzen erfasst: T1-mVISTA, MP-RAGE, diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI), 3D T2-gewichtete FLAIR, axiale T2 TSE, T1-mVISTA, MP-RAGE vor und nach Kontrastmittelgabe. Als Kontrastmittel wurde 0,2 ml/kg Körpergewicht Gadotersäure (DOTAREM® 0,5 mmol/ml, Guerbet, Roissy, Frankreich) verwendet. Die ersten kontrastverstärkten Sequenzen wurden 4 Minuten nach Kontrastmittelgabe akquiriert. Dabei wurden die beiden kontrastverstärkten Sequenzen aufgenommen. Das Protokoll wurde bereits ausführlich beschrieben und publiziert [71]. Für die Bildanalyse wurde lediglich die MP-RAGE und T1-mVISTA Sequenz herangezogen. Die Sequenzparameter der MP-RAGE und T1-mVISTA sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

	MP-RAGE	T1-mVISTA
Sequenztyp	3D T1 GRE	3D T1 TSE
TR (ms)	12	700
TE (ms)	6,7	24
Fettsuppression	Keine	SPIR
SENSE Faktor (AP)/(RL)	1,8/2	1,7/2,5
TFE Faktor	119	n.a.
ECHO spacing/ETL	n.a.	4.4/268
TSE plateau (ms)	n.a.	33
Flip Winkel (°)	8	Variabel, min. 50, max. 120
NSA	1	2
Scan FOV (mm³)	240 x 250 x 190	200 x 251 x 160
Reconstructed matrix	300x312	268 x 334
Anzahl der Slices	476	427
Voxel Größe (mm³)	0,8 x 0,8 x 0,8	0,75 x 0,75 x 0,75
Rekon. Voxel Größe (mm³)	0,58 x 0,58 x 0,4	0,39 x 0,39 x 0,37
Rekon. Slice Dicke (mm)	1,5	2
Gap (mm)	0	-1
Scan Zeit (min)	4:46	4:43
Flow Kompensation	Ja	Nein
Slice Orientierung	Sagittal	Sagittal

Tabelle 2: Sequenzparameter (adaptiert aus [71])

3D, three-dimensional; AP, anterior-posterior; ETL, echo train length; FOV, field-of-view; GRE gradient echo; MP-RAGE, magnetization prepared rapid gradient echo; n.a., not applicable; NSA, number of signal averages; RL, right-left; SENSE, parallel acquisition technique; SPIR, spectral presaturation with inversion recovery; T1-mVISTA, T1-weighted modified volumetric isotropic TSE acquisition; TE, echo time; TFE, turbo field echo; TR, repetition time; TSE, turbo-spin-echo.

Beide Sequenzen weisen vergleichbare Messzeiten (4:46 MP-RAGE bzw. 4:43 T1-mVISTA) und Auflösungen (0,8 mm³ bzw. 0,75 mm³) auf.

2.3 Bildanalyse

Die akquirierten Sequenzen wurden in das klinikinterne picture archiving and communication system (Syngo, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) transferiert und dort ohne weitere Modifikationen betrachtet.

Die Bildauswertung erfolgte durch einen Facharzt (N. S.) mit mehr als 5 Jahren Erfahrung in der MRT Bildgebung. In der Bildanalyse wurden diesem zufällig ausgewählt entweder die MP-RAGE oder T1-mVISTA Sequenzen eines Falles / Kontrollfalles gezeigt. Die jeweils anderen Sequenzen wurden in einer getrennten Session mit 4 Wochen Abstand analysiert. Die Sequenzen wurden jeweils axial, coronar sowie sagittal dargeboten.

Der Auswerter wurde bezüglich der klinischen Angaben, der Gruppenzugehörigkeit sowie weiterer Parameter verblindet. Eine Verblindung bezüglich der Sequenz war aufgrund der

typischen Bildmerkmale nicht möglich. Der Auswerter wurde angehalten, bezüglich der Qualität (schlecht, adäquat mit relevanten Artefakten, gut mit geringen Artefakten, exzellent), des Vorliegens einer duralen und/oder leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme, der Lage (rechts, links, beides; bzw. supra- und/oder infratentoriell), der diagnostischen Konfidenz (unwahrscheinlich, unklar, wahrscheinlich, hoch, sehr hoch) und der Stärke der Kontrastmittelaufnahme (minimal, moderat, ausgeprägt), eine Aussage zu treffen.

2.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde die Software R (Version 3.5.0, R Development Core Team, Wien, Österreich) und R Studio (Version 1.1.447, RStudio Team, Boston, MA, USA) eingesetzt. Die verwendeten Statistik-Pakete sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 3).

Softwarepaket	Version	Verwendung
readxl	1.1.0	Datenimport aus Excel-Datenbank
tableone	0.9.3	Gruppenvergleiche, Deskriptive Statistik
vcd	1.4.4	Visualisierung
car	3.0.0	Regressionsanalyse
pwr	1.2.2	Power-Analyse
DTComPair	1.0.3	Vergleich Testperformance

Tabelle 3: Eingesetzte Statistikpakete

Zur Power-Analyse wurde das R-Paket `pwr` verwendet. Hierbei wurde ein zweiseitiger Test für zwei Verhältnisse mit ungleicher Gruppengröße unter Annahme einer Binomialverteilung zugrunde gelegt.

Für Gruppenvergleiche wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis Rang-Summen-Test eingesetzt. Für jede Variable wurde jeweils der Median sowie der 25-75 %-Quartilabstand berechnet. Die entsprechende Vergleichstabelle wurde mittels des R-Paketes `tableone` erstellt. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert sowie negativ prädiktiver Wert wurden entsprechend ihrer Definition automatisiert mittels R berechnet.

Zum Vergleich der Sensitivitäten und Spezifitäten wurde der McNemar Test [75] im R-Paket `DTComPair` verwendet.

Ein zweiseitiger p-Wert von unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Basierend auf den Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 30 Patienten eingeschlossen. Die Power-Analyse ergab basierend auf einer angenommenen Effektstärke von 0,7, eine Gruppengröße des Patientenkollektivs von 30, einem Signifikanzniveau von 0,05 sowie einer angestrebten statistischen Power von 0,80 eine Mindestgröße der Kontrollgruppe von 34 Patienten. Um die nötige statische Power sicher zu erreichen, wurden in die Kontrollgruppe insgesamt 45 Patienten eingeschlossen.

Die zugrundeliegenden Diagnosen der Patientengruppe sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Diagnosen der einzelnen Patienten der Patientengruppe sowie der Bezug zu den Einschlusskriterien ist in Tabelle 5 darstellt.

Diagnose	n (%)
Meningitis	12 (40,0)
Pneumokokken	3 (10,0)
Kein sicherer Erregernachweis	3 (10,0)
Meningokokken	2 (6,6)
Listerien	1 (3,3)
B Streptokokken	1 (3,3)
Kryptosporidien	1 (3,3)
Cytomegalievirus	1 (3,3)
Meningeosis neoplastica	18 (60,0)
Primitiv neuroektodermaler Tumor	4 (13,3)
Astrozytom	3 (10,0)
Glioblastom	2 (6,6)
Non-small cell lung cancer	2 (6,6)
Small cell lung cancer	1 (3,3)
M. Waldenström	1 (3,3)
Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor	1 (3,3)
Mammakarzinom	1 (3,3)
Neuroendokriner Tumor	1 (3,3)
Multiples Myelom	1 (3,3)
Schilddrüsenkarzinom	1 (3,3)
Summe	30 (100,0)

Tabelle 4: Zugrundeliegenden Diagnosen der Patienten

ID	Diagnose	Einschlusskriterien
1	Small cell lung cancer	CSF-bestätigte Meningeosis
2	Meningokokken	CSF-bestätigte Meningitis
3	Astrozytom	Klinische Diagnose, histologisch bestätigt
4	B-Streptokokken	Klinische Diagnose, B-Streptokokken in Blutkultur
5	Astrozytom	Klinische Diagnose, histologisch bestätigt
6	Listerien	CSF-bestätigte Meningitis mit Sepsis
7	Non-small cell lung cancer	CSF-bestätigte Meningeosis
8	M. Waldenström	CSF-bestätigte Meningeosis
9	Non-small cell lung cancer	CSF-bestätigte Meningeosis
10	Multiples Myelom	CSF-bestätigte Meningeosis
11	Kein vorliegender Erregernachweis	Unklare CSF-Ergebnisse; eindeutige klinische Diagnose
12	Primitiv neuroektodermaler Tumor	Extern bestätigte Meningeosis; keine interne Probe
13	Neuroendokriner Tumor	Extern bestätigte Meningeosis; keine interne Probe
14	Schilddrüsenkarzinom	Extern bestätigte Meningeosis; keine interne Probe
15	Meningokokken	CSF-bestätigte Meningitis
16	Primitiv neuroektodermaler Tumor	Extern bestätigte Meningeosis; keine interne Probe
17	Pneumokokken	CSF-bestätigte Meningitis
18	Pneumokokken	Keine CSF-Probe; eindeutige klinische Diagnose
19	Pneumokokken	CSF-bestätigte Meningitis
20	Astrozytom	Extern bestätigte Meningeosis; keine interne Probe
21	Cytomegalievirus	Keine CSF-Probe; eindeutige klinische Diagnose
22	Kein vorliegender Erregernachweis	Unklare CSF-Ergebnisse; eindeutige klinische Diagnose
23	Kein vorliegender Erregernachweis	Unklare CSF-Ergebnisse; eindeutige klinische Diagnose
24	Mammakarzinom	Extern bestätigte Meningeosis; keine interne Probe
25	Glioblastom	Extern bestätigte Meningeosis; keine interne Probe
26	Kryptosporidien	CSF-bestätigte Meningitis
27	Glioblastom	CSF-bestätigte Meningeosis
28	Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor	CSF-bestätigte Meningeosis
29	Primitiv neuroektodermaler Tumor	CSF-bestätigte Meningeosis
30	Primitiv neuroektodermaler Tumor	Extern bestätigte Meningeosis; keine interne Probe

Tabelle 5: Diagnosen der Patienten und Bezug zu Einschlusskriterien

Die Indikationen zur MRT in der Kontrollgruppe sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Insbesondere wurde in der Kontrollgruppe bei keinem der Patienten klinisch oder anderweitig vor der Bildgebung eine Meningitis oder Meningeosis neoplastica vermutet.

Indikation	Anzahl (%)
Ausschluss Raumforderung	14 (31,1)
Syndromdiagnostik	8 (17,8)
Motorische Symptome	7 (15,6)
Epileptischer Anfall	6 (13,3)
Kopfschmerzen	4 (8,9)
Andere	3 (6,7)
Vigilanzminderung	2 (4,4)
V.a. Ischämie	1 (2,2)
Summe	45 (100,0)

Tabelle 6: Indikation zur MRT bei Patienten der Kontrollgruppe

Beide Gruppen zeigten in Bezug auf Alter ($p = 0,352$), Geschlecht ($p = 0,423$) sowie der Reihenfolge der kontrastverstärkten Sequenzen ($p = 0,339$) keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 7).

	Meningitis/-iosis (N=30)	Kontrollgruppe (N=45)	p
Alter (median, IQR)	9,05 [0,74, 46,82]	15,77 [4,85, 31,85]	0,352
Weiblich (%)	12 (40,0)	23 (52,3)	0,423
Klinische Angaben (%)			
Kein Nachweis	0 (0,0)	45 (100,0)	
Meningitis	12 (40,0)	0 (0,0)	
Meningeosis	18 (60,0)	0 (0,0)	
T1-mVISTA zuerst (%)	26 (86,7)	43 (95,6)	0,339

Tabelle 7: Gruppenvergleich klinische Parameter

3.2 Bildqualität

Insgesamt zeigten alle MRT-Datensätze eine diagnostische Bildqualität: in 75 (100 %) der T1-mVISTA Datensätze wurde diese als gut bis exzellent bewertet, während dies bei 74 (98,7 %) der Fälle für die MP-RAGE der Fall war. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,544$)

Bezüglich der Bildqualität ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen (Tabelle 8). Insgesamt zeigten alle akquirierten Sequenzen eine ausreichende Bildqualität. Die Bildqualität der Sequenzen war sowohl in der Kontrollgruppe ($p = 1,00$) als auch in der Meningitis/-iosis-Gruppe ($p = 0,432$) vergleichbar.

	Meningitis/-iosis (N=30)	Kontrollgruppe (N=45)	p
Bildqualität T1-mVISTA (%)			0,290
schlecht	0 (0,0)	0 (0,0)	
adäquat mit Artefakten	0 (0,0)	0 (0,0)	
gut mit geringen Artefakten	3 (10,0)	10 (22,2)	
exzellent	27 (90,0)	35 (77,8)	
Bildqualität MP-RAGE (%)			0,409
schlecht	0 (0,0)	0 (0,0)	
adäquat mit Artefakten	1 (3,3)	0 (0,0)	
gut mit geringen Artefakten	5 (16,7)	10 (22,2)	
exzellent	24 (80,0)	35 (77,8)	

Tabelle 8: Gruppenvergleich Bildqualität

3.3 Sequenzvergleich

Beim Vergleich beider Sequenzen ergeben sich zunächst Unterschiede in Bezug auf den generellen Bildeindruck: Während in der MP-RAGE die Gefäße hyperintens abgrenzbar sind erscheinen diese in der T1-mVISTA aufgrund des Black-Blood Effektes dunkel. Außerdem erzeugt die Verwendung von variablen Flip-Winkeln eine sehr deutlich hyperintense Kontrastmittelaufnahme in der T1-mVISTA.

Abbildung 7 illustriert ein Beispiel einer Meningitis, in der eine durale Kontrastmittelaufnahme in der T1-mVISTA deutlich besser zur Darstellung kommt als in der MP-RAGE. Weitere Beispiele mit in der T1-mVISTA deutlich eindrücklicheren leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme sind in Abbildung 8 zusammengestellt.

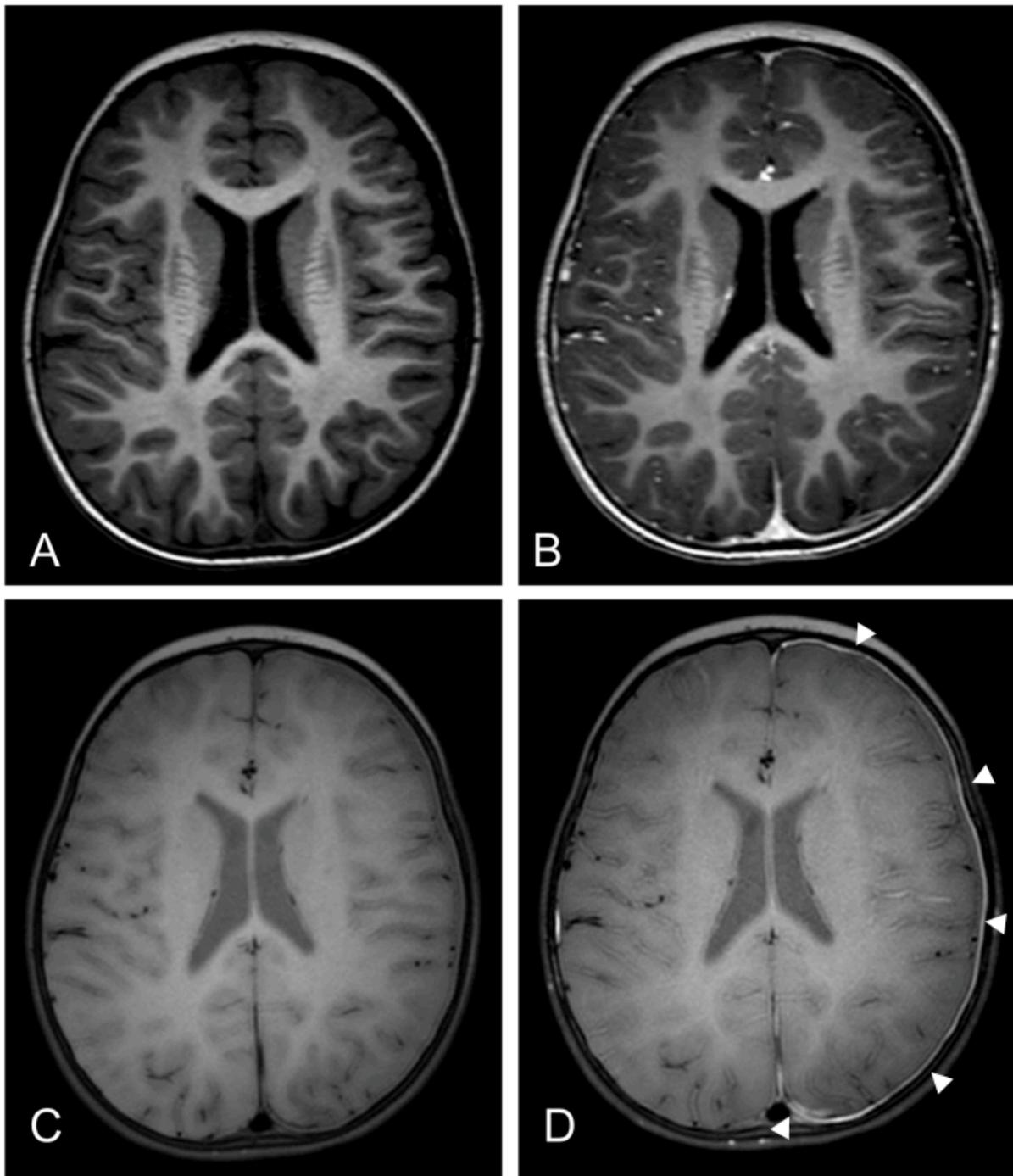
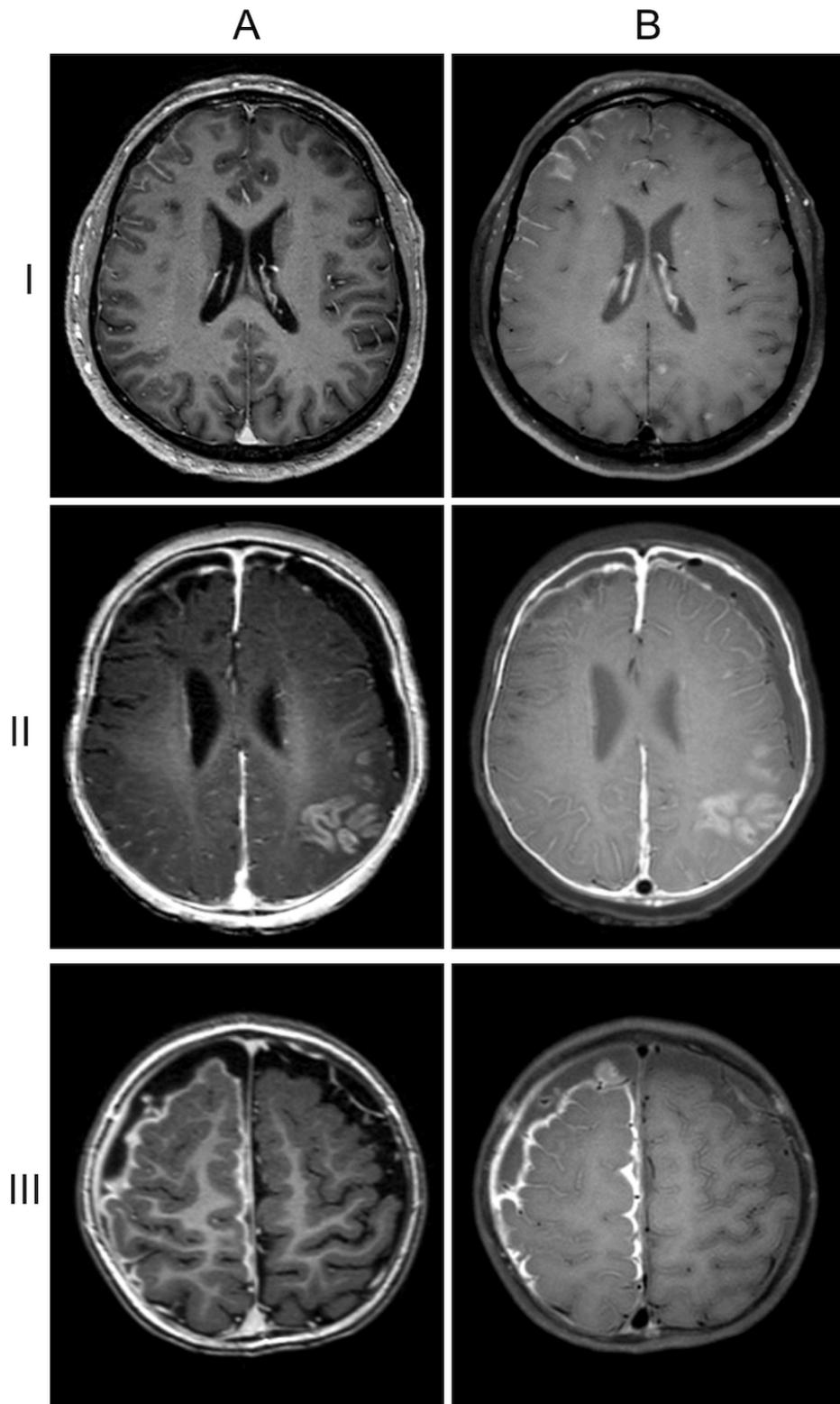


Abbildung 7: 20 Monate alte Patientin mit Z.n. Krampfanfall und fokal-neurologischen Symptomen bei mikrobiologisch bestätigter Pneumokokkensepsis

A. MP-RAGE vor Kontrastmittelgabe; B. MP-RAGE nach Kontrastmittelgabe;
 C. T1-mVISTA vor Kontrastmittelgabe; D. T1-mVISTA nach Kontrastmittelgabe

Die linkshemisphärische durale Kontrastmittelaufnahme zeigt sich in der kontrastverstärkten T1-mVISTA (D, siehe Dreiecke) deutlich besser als in der kontrastverstärkten MP-RAGE. Außerdem zeigt sich in der T1-mVISTA eine flauere sulcale Kontrastmittelaufnahme (D) über beiden Hemisphären, die in der MP-RAGE nicht abgrenzbar ist. Die in der MP-RAGE hyperintensiven Gefäße (B) sind in der T1-mVISTA aufgrund des Black-Blood Effektes teils weniger deutlich abgrenzbar. In diesem Fall wurde die T1-mVISTA vor der MP-RAGE akquiriert.

Abbildung 8:
Sequenzvergleich
Spalte A. KM-verstärkte
MP-RAGE;
Spalte B. KM-verstärkte
T1-mVISTA



I. 51-jähriger Patient mit einem Adenokarzinom im linken Lungenunterlappen mit Pleurakarzinose und Meningeosis, liquorbestätigt mit 12 Zellen / μ l. Rechtshemisphärisch in T1-mVISTA deutlich besser sichtbare leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme sowie zusätzliche noduläre Kontrastmittelaufnahmen, die in der MP-RAGE nur im linken Okzipitallappen abzugrenzen ist; T1-mVISTA zuerst akquiriert

II. 5 Monate alte Patientin mit B-Streptokokken-Meningitis mit Erregernachweis und eindeutiger klinischer Symptomatik; diffuse leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme beidseits, die in der T1-mVISTA jedoch deutlich besser zur Darstellung kommt; T1-mVISTA vor MP-RAGE akquiriert

III. 9 Monate alte Patientin mit einer Pneumokokkenmeningitis; kräftige leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme insbesondere im Bereich der rechten Hemisphäre, wobei sich in der T1-mVISTA bihemisphärisch noch eine sulcale Komponente zeigt; T1-mVISTA vor MP-RAGE akquiriert

Auch zeigte sich ein Fall einer in der MP-RAGE okkulten Ventrikulitis bei Z.n. Meningokokkenmeningitis (Abbildung 9).

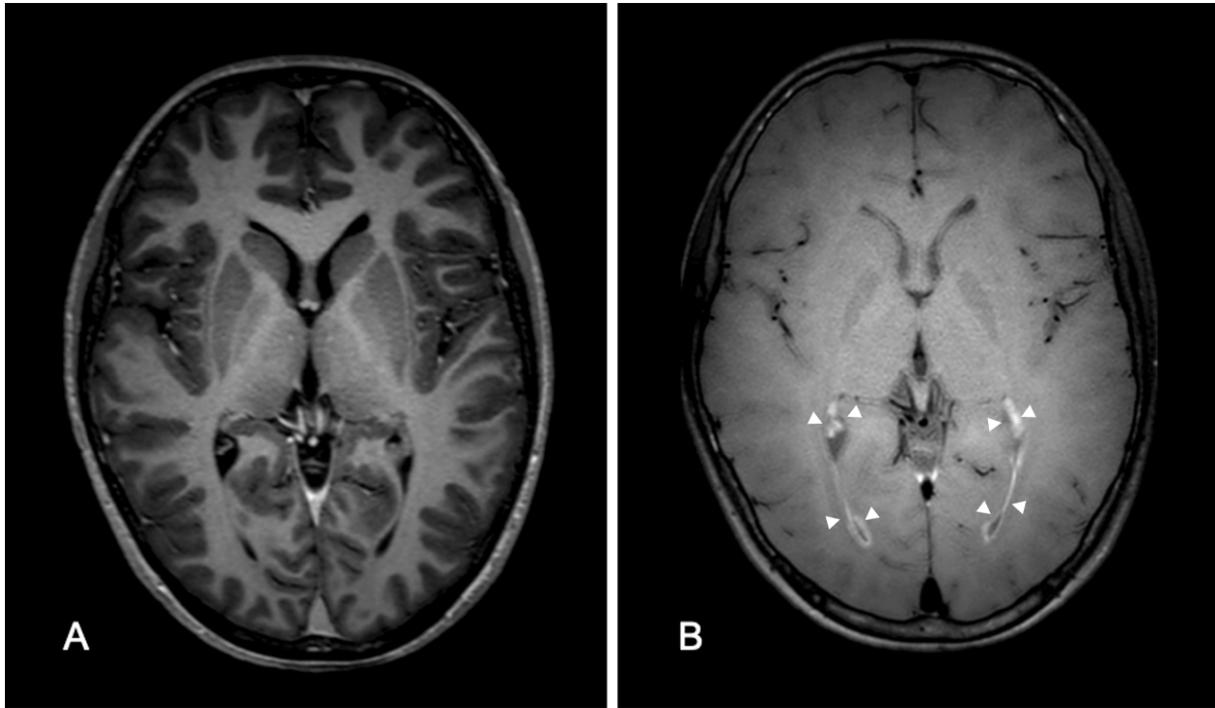


Abbildung 9: Residuelle Ventrikulitis nach Meningokokkenmeningitis, 16-jähriger Patient

In der T1-mVISTA zeigt sich eine kräftige Kontrastmittelaufnahme des Ependyms (siehe Dreiecke), die sich in der MP-RAGE nicht abgrenzen lässt.

Dabei ergab der Sequenzvergleich folgende Ergebnisse:

Eine durale Kontrastmittelaufnahme zeigte sich in der MP-RAGE in 19 Patienten (63,3 %) der Meningitis/-iosis-Gruppe, während sich diese in der T1-mVISTA in 20 Patienten (66,7 %) zeigte.

Eine leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme zeigte sich in der MP-RAGE in 15 Patienten (50,0 %) der Meningitis/-iosis-Gruppe, wohingegen dies in der T1-mVISTA bei 26 Patienten (86,7 %) der Fall war.

Eine durale und / oder leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme zeigte sich in der MP-RAGE in 24 Patienten (80,0 %), wohingegen dieser Wert in der T1-mVISTA 29 Patienten (96,7 %) erreichte.

Jedoch zeigte die T1-mVISTA in einem Fall (2,2 %) der Kontrollgruppe eine positive durale Kontrastmittelaufnahme, während die MP-RAGE in zwei Fällen (4,4 %) der Kontrollgruppe eine durale Kontrastmittelaufnahme zeigte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

	Meningitis/-iosis (N=30)	Kontrollgruppe (N=45)	p
MP-RAGE Bildgebung			
Durale KMA (%)	19 (63,3)	2 (4,4)	<0,001
Seite (%)			1,000
rechts	0 (0,0)	0 (0,0)	
links	5 (26,3)	1 (50,0)	
beidseits	14 (73,7)	1 (50,0)	
Lokalisation (%)			0,005
supratentoriell	10 (52,6)	1 (50,0)	
infratentoriell	0 (0,0)	1 (50,0)	
beides	9 (47,4)	0 (0,0)	
Diagn. Konfidenz (%)			0,813
unwahrscheinlich	0 (0,0)	0 (0,0)	
unklar	0 (0,0)	0 (0,0)	
wahrscheinlich	6 (31,6)	1 (50,0)	
hoch	2 (10,5)	0 (0,0)	
sehr hoch	11 (57,9)	1 (50,0)	
Intensität KMA (%)			0,372
minimal	3 (15,8)	1 (50,0)	
moderat	8 (42,1)	0 (0,0)	
ausgeprägt	8 (42,1)	1 (50,0)	
Leptomeningeale KMA (%)	15 (50,0)	0 (0,0)	<0,001
Seite (%)			NaN
rechts	3 (20,0)	0 (0,0)	
links	2 (13,3)	0 (0,0)	
beidseits	10 (66,7)	0 (0,0)	
Lokalisation (%)			NaN
supratentoriell	5 (33,3)	0 (0,0)	
infratentoriell	1 (6,7)	0 (0,0)	
beides	9 (60,0)	0 (0,0)	
Diagn. Konfidenz (%)			NaN
unwahrscheinlich	0 (0,0)	0 (0,0)	
unklar	0 (0,0)	0 (0,0)	
wahrscheinlich	2 (13,3)	0 (0,0)	
hoch	6 (40,0)	0 (0,0)	
sehr hoch	7 (46,7)	0 (0,0)	
Intensität KMA (%)			NaN
minimal	2 (13,3)	0 (0,0)	
moderat	6 (40,0)	0 (0,0)	
ausgeprägt	7 (46,7)	0 (0,0)	
Durale und / oder lepto- meningeale KMA (%)	24 (80,0)	2 (4,4)	<0,001

	Meningitis/-iosis	Kontrollgruppe	p
T1-mVISTA Bildgebung			
Durale KMA (%)	20 (66,7)	1 (2,2)	<0,001
Seite (%)			0,849
rechts	1 (5,0)	0 (0,0)	
links	4 (20,0)	0 (0,0)	
beidseits	15 (75,0)	1 (100,0)	
Lokalisation (%)			0,961
supratentoriell	9 (45,0)	1 (100,0)	
infratentoriell	0 (0,0)	0 (0,0)	
beides	11 (55,0)	0 (0,0)	
Diagn. Konfidenz (%)			0,107
unwahrscheinlich	0 (0,0)	0 (0,0)	
unklar	0 (0,0)	0 (0,0)	
wahrscheinlich	1 (5,0)	0 (0,0)	
hoch	3 (15,0)	1 (100,0)	
sehr hoch	16 (80,0)	0 (0,0)	
Intensität KMA, (%)			1,000
minimal	0 (0,0)	0 (0,0)	
moderat	6 (28,6)	0 (0,0)	
ausgeprägt	14 (70,0)	1 (100,0)	
Leptomeningeale KMA (%)	26 (86,7)	0 (0,0)	<0,001
Seite (%)			NaN
rechts	1 (3,8)	0 (0,0)	
links	1 (3,8)	0 (0,0)	
beidseits	24 (92,3)	0 (0,0)	
Lokalisation (%)			NaN
supratentoriell	4 (15,4)	0 (0,0)	
infratentoriell	3 (11,5)	0 (0,0)	
beides	19 (73,1)	0 (0,0)	
Diagn. Konfidenz (%)			NaN
unwahrscheinlich	0 (0,0)	0 (0,0)	
unklar	0 (0,0)	0 (0,0)	
wahrscheinlich	3 (11,5)	0 (0,0)	
hoch	1 (3,8)	0 (0,0)	
sehr hoch	22 (84,6)	0 (0,0)	
Intensität KMA (%)			NaN
minimal	1 (3,8)	0 (0,0)	
moderat	5 (19,2)	0 (0,0)	
ausgeprägt	20 (76,9)	0 (0,0)	
Durale und / oder lepto- meningeale KMA (%)	29 (96,7)	1 (2,2)	<0,001

Tabelle 9: Gruppenvergleich Kontrastmittelaufnahme in Patienten- und Kontrollgruppe.
KMA, Kontrastmittelaufnahme; NaN, Not a Number / nicht zu berechnen

In Bezug auf die leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme allein, zeigt die MP-RAGE mit 50,0 % eine deutlich schlechtere Sensitivität als die T1-mVISTA mit 86,7 % ($p < 0.001$) bei jeweils einer Spezifität von 100 %. Hier zeigt sich die T1-mVISTA also deutlich sensitiver bei vergleichbarer Spezifität.

Insgesamt ergibt sich für die MP-RAGE in Hinblick auf eine durale und / oder leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme eine Sensitivität von 80 % im Vergleich zu 96,7 % bei der T1-mVISTA ($p = 0,025$). Die Spezifität der MP-RAGE beträgt hier 95,6 % im Vergleich zur 97,8 % bei der T1-mVISTA ($p = 0,317$). In Bezug auf die durale Kontrastmittelaufnahme wurde aufgrund der möglichen falsch-positiven Ergebnisse durch Liquorpunktionen auf eine Berechnung der Sensitivität und Spezifität verzichtet.

Somit ist in dieser Studie die T1-mVISTA der MP-RAGE sowohl bei der Detektion einer leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme als auch der Detektion einer leptomeningealen und / oder duralen Kontrastmittelaufnahme überlegen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

		Meningitis/ -iosis (N=30)	Kon- trolle (N=45)	Sens.	Spez.	PPV	NPV
MP-RAGE	L-KMA	15	0	50,0 %* ¹	100,0 %* ³	100,0 %	75,0 %
	Keine L-KMA	15	45				
	L-/D-KMA	24	2	80,0 %* ²	95,6 %* ⁴	92,3 %	87,8 %
	Keine KMA	6	43				
T1-mVISTA	L-KMA	26	0	86,7 %* ¹	100,0 %* ³	100,0 %	91,8 %
	Keine L-KMA	4	45				
	L-/D-KMA	29	1	96,7 %* ²	97,8 %* ⁴	96,7 %	97,8 %
	Keine KMA	1	44				

Tabelle 10: Vergleich des diagnostischen Wertes von MP-RAGE und T1-mVISTA

*¹ $p < 0.001$, *² $p = 0.025$, *³ $p = 1.000$, *⁴ $p = 0.317$

D-KMA, durale Kontrastmittelaufnahme; L-KMA, leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme; L-/D-KMA, leptomeningeale und / oder durale Kontrastmittelaufnahme; MP-RAGE, magnetization-prepared rapid gradient-echo; NPV, negativ prädiktiver Wert; PPV, positiv prädiktiver Wert; Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; T1-mVISTA, T1-weighted modified volumetric isotropic TSE acquisition; TSE, turbo-spin echo

Obige Ergebnisse in Bezug auf Sensitivität und Spezifität lassen sich auch im direkten Vergleich der Sequenzen in der Patientengruppe nachvollziehen:

Insgesamt ergab sich in der Patientengruppe im direkten Sequenzvergleich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Detektion einer duralen Kontrastmittelaufnahme allein. Auch ergeben sich hier keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die diagnostische Konfidenz oder die Intensität der Kontrastmittelaufnahme.

Jedoch hatte die T1-mVISTA in Bezug auf leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme eine deutlich höhere Detektionsrate ($p = 0,006$). Darüber hinaus besitzt die T1-mVISTA in dieser Gruppe ebenfalls eine höhere diagnostische Konfidenz ($p = 0,01$) – s. auch Tabelle 11.

	MP-RAGE (N=30)	T1-mVISTA (N=30)	p
Bildqualität (%)			0,432
schlecht	0 (0,0)	0 (0,0)	
adäquat mit Artefakten	1 (3,3)	0 (0,0)	
gut mit geringen Artefakten	5 (16,7)	3 (10,0)	
exzellent	24 (80,0)	27 (90,0)	
Durale KMA (%)	19 (63,3)	20 (66,7)	1,000
Seite (%)			0,571
rechts	0 (0,0)	1 (5,0)	
links	5 (26,3)	4 (20,0)	
beidseits	14 (73,7)	15 (75,0)	
Lokalisation (%)			0,876
supratentoriell	10 (52,6)	9 (45,0)	
infratentoriell	0 (0,0)	0 (0,0)	
beides	9 (47,4)	11 (55,0)	
Diagn. Konfidenz (%)			0,097
unwahrscheinlich	0 (0,0)	0 (0,0)	
unklar	0 (0,0)	0 (0,0)	
wahrscheinlich	6 (31,6)	1 (5,0)	
hoch	2 (10,5)	3 (15,0)	
sehr hoch	11 (57,9)	16 (80,0)	
Intensität KMA (%)			0,086
minimal	3 (15,8)	0 (0,0)	
moderat	8 (42,1)	6 (30,0)	
ausgeprägt	8 (42,1)	14 (70,0)	
Leptomeningeale KMA (%)	15 (50,0)	26 (86,7)	0,006
Seite (%)			0,107
rechts	3 (20,0)	1 (3,8)	
links	2 (13,3)	1 (3,8)	
beidseits	10 (66,7)	24 (92,3)	

Lokalisation (%)			0,393
supratentoriell	5 (33,3)	4 (15,4)	
infratentoriell	1 (6,7)	3 (11,5)	
beides	9 (60,0)	19 (73,1)	
Diagn. Konfidenz (%)			0,01
unwahrscheinlich	0 (0,0)	0 (0,0)	
unklar	0 (0,0)	0 (0,0)	
wahrscheinlich	2 (13,3)	3 (11,5)	
hoch	6 (40,0)	1 (3,8)	
sehr hoch	7 (46,7)	22 (84,6)	
Intensität KMA (%)			0,134
minimal	2 (13,3)	1 (3,8)	
moderat	6 (40,0)	5 (19,2)	
ausgeprägt	7 (46,7)	20 (76,9)	
Durale und / oder lepto- meningeale KMA (%)	24 (80,0)	29 (96,7)	0,108

Tabelle 11: Sequenzvergleich in Patientengruppe

KMA, Kontrastmittelaufnahme; MP-RAGE, 3D magnetization-prepared rapid gradient-echo; T1-mVISTA, T1-weighted modified volumetric isotropic TSE acquisition

4. Diskussion

Die hier vorgestellte Arbeit zeigt eine bessere Sensitivität der T1-mVISTA Sequenz im Vergleich zur MP-RAGE zur Detektion einer meningealen Kontrastmittelaufnahme bzw. insbesondere einer leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme bei mindestens ähnlich guter Spezifität und verbesserter diagnostischer Konfidenz. Außerdem zeigten beide Sequenzen in dieser Studie eine vergleichbare und nahezu immer exzellente Bildqualität. Dies konnte bei nahezu gleicher Akquisitionsdauer beider Sequenzen erreicht werden: Diese betrug für die T1-mVISTA 4 Minuten und 43 Sekunden und für die MP-RAGE 4 Minuten und 46 Sekunden. Dies ist insbesondere bei der isotropischen Auflösung von 0,75 mm der T1-mVISTA im Vergleich zu 0,8 mm isotropischer Auflösung bei der MP-RAGE eine akzeptable Akquisitionsdauer.

Insofern sind die Ergebnisse im Einklang mit bereits publizierten Studien, die eine diagnostische Überlegenheit der T1-mVISTA bzw. vergleichbarer Sequenzen gegenüber der MP-RAGE bei der Detektion von cerebralen Metastasen und Hirntumoren [71, 76], aktiven Läsionen im Rahmen einer Multiplen Sklerose [72], tiefen Beinvenenthrombosen [77], von kleinen Hypophysenläsionen [78] sowie thorakalen Großgefäßvaskulitiden [79] nachweisen konnten.

In den vorangegangenen Studien wurde eine intensivere visuelle Kontrastmittelaufnahme der T1-mVISTA gegenüber der MP-RAGE gezeigt [71, 72]. Diesbezüglich zeigt die vorliegende Studie einen in dieselbe Richtung weisenden, jedoch nicht statistisch signifikanten Trend. Diese Ergebnisse decken sich mit Studien, die – allgemeiner betrachtet – eine bessere visuelle Kontrastmittelaufnahme von Turbo-Spin Echo im Vergleich zu Gradienten-Echo Sequenzen gezeigt haben [80-83].

4.1 Erhöhte Sensitivität insbesondere bei leptomeningealer Kontrastmittelaufnahme

Beim direkten Vergleich beider Sequenzen fällt besonders die diagnostische Überlegenheit der T1-mVISTA in Bezug auf die leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme auf – im Vergleich dazu ergaben sich bei der Detektion von duraler Kontrastmittelaufnahme keine signifikanten Unterschiede. Dies mag mit den anatomischen Gegebenheiten der Meningen zusammenhängen, da die im Falle einer leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme befallene Pia mater anatomisch deutlich zarter und dünner als die Dura mater ist [5]. Daher stellt möglicherweise die Darstellung einer meningealen Kontrastmittelaufnahme in diesem Bereich

eine besondere bildgebende Herausforderung dar, wohingegen eine Darstellung der duralen Kontrastmittelaufnahme sowohl in der MP-RAGE als auch T1-mVISTA gut gelingt. Tatsächlich haben vorangegangene Studien besonders für kleine Läsionen eine höhere Detektionsrate von Black-Blood TSE Sequenzen gezeigt: eine Studie aus dieser Arbeitsgruppe ergab eine signifikant höhere Anzahl an detektierten neoplastischen Läsionen in der T1-mVISTA im Vergleich zur MP-RAGE [71]. Im Einklang dazu zeigten Park et al. besonders bei unter 5 mm großen Läsionen metastatischer Hirntumoren eine bessere Detektibilität in der kontrastmittelverstärkten black-blood single-slab 3D turbo-spin echo imaging (BB-ssTSE) verglichen mit der MP-RAGE (150 vs. 111; $p = 0,001$) [76]. Ebenfalls parallel zu den hier vorgestellten Ergebnissen in Bezug auf die durale Kontrastmittelaufnahme fanden Park et al. bei größeren Läsionen keine signifikanten Unterschiede zwischen BB-ssTS und MP-RAGE. Parallel dazu zeigten Kato et al. beim Vergleich der ebenfalls auf variablen Flip-Winkeln beruhenden Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution (SPACE) Sequenz bei kleinen Läsionen unter 5 mm im Vergleich zur MP-RAGE erhöhte Detektionsraten zerebraler Metastasen [84]. Parallel zu den hier gezeigten Ergebnissen in Bezug auf leptomeningeale Metastasen zeigt eine Studie von Singh et al. eine hohe Sensitivität von 3D Fast Spin-Echo T1 Black-Blood Sequenzen im Vergleich zu kontrastverstärkten 3D Gradienten-Echo Sequenzen (97,4 % vs. 61,1 %) bei vergleichbarer Spezifität (96,8 % vs. 90,3 %) [85]. Eine Studie von Jeevanandham et al., die 3D T1-SPACE Sequenzen mit MPRAGE Sequenzen in Bezug auf die Detektion meningealer Kontrastmittelanreicherungen vergleicht, zeigt ebenfalls ähnliche Ergebnisse (100 % vs. 80,6 %) [86].

4.2 Mögliche Mechanismen der erhöhten Sensitivität der T1-mVISTA im Vergleich zur MP-RAGE

Die Gründe für die erhöhte Sensitivität der T1-mVISTA Sequenz im Vergleich zur MP-RAGE Sequenz beruhen sicherlich auf mehreren Faktoren:

Es handelt es sich bei der verwendeten T1-mVISTA Sequenz um eine Black-blood Sequenz, welche das Gefäßlumen hypointens, d.h. dunkel, darstellt. Im Gegensatz dazu zeigen die sulcal verlaufenden Gefäße in Bright-Blood Sequenzen wie der MP-RAGE eine deutliche Kontrastmittelanreicherung. Gerade in diesem Bereich ist dann eine zarte Kontrastmittelaufnahme unter Umständen neben den deutlich intensiven dargestellten Gefäßen nicht immer einfach abzugrenzen. Somit ist im Vergleich insbesondere im Bereich einer vermuteten leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme die Beurteilung in Black-Blood

Sequenzen deutlich einfacher – ein Umstand, der möglicherweise auch zur festgestellten erhöhten diagnostischen Konfidenz der T1-mVISTA im Vergleich zur MP-RAGE beiträgt. Die in der MP-RAGE typische hyperintense Darstellung von Kontrastmittel in kleinen Gefäßen wurde bereits als mögliche Ursache für falsch-positive Ergebnisse bei der Detektion cerebraler Metastasen von Kato et al. genannt [84].

Außerdem hat die verwendete Sequenz einen relativ geringen Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz, wodurch sich die Kontrastmittelaufnahme besser vom Parenchym abhebt. Darüber hinaus konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass Spin-Echo Sequenzen ein besseres Kontrast-Rausch-Verhältnis und damit einen besseren Tumor-zu-Parenchym-Kontrast als Gradienten-Echo Sequenzen aufweisen [71, 72, 76, 84, 87].

Überdies verwendet die genutzte T1-mVISTA Sequenz nach einer initialen Abnahme im Verlauf zunehmende Flip Winkel – daher wird ein möglicher Signalverlust, wie er in anderen kommerziell erhältlichen Black-Blood TSE Sequenzen auftritt, reduziert [68]. Ein weiterer Umstand, der zur erhöhten Sensitivität der Sequenz beitragen kann.

4.3 Limitationen

4.3.1. Referenzstandard und Patientenkollektiv

In diagnostischen Vergleichsstudien wie der hier vorliegenden, stellt sich die Frage nach dem Referenzstandard. Ein – theoretisch – optimaler Referenzstandard im Falle einer meningealen Affektion wäre nur sicher durch eine Biopsie oder Autopsie zu erheben. Da keine routinemäßigen Biopsien bei einem Verdacht auf eine Meningitis oder Meningeosis neoplastica erfolgen, war ein anderer Referenzstandard vonnöten. Da die sonst routinemäßig empfohlene MRT Bildgebung mit Kontrastmittel im Rahmen der Studie selbst untersucht werden sollte, kamen im Falle einer nicht vorliegenden Biopsie oder Autopsie nur klinische oder laborchemische Parameter infrage. Daher wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit Liquor-bestätigtem oder anderweitig retrospektiv eindeutigem Befund eingeschlossen. Vor dem Hintergrund des hohen positiv-prädiktiven Wertes von Liquorbefunden für eine Meningitis von über 90 % [88] sowie einer geringen Rate im Liquor falsch-positiverer Ergebnisse in Bezug auf die Meningeosis neoplastica [89] erscheint dieses Vorgehen akzeptabel. In vergleichbaren Studien wurde ebenfalls ein ähnliches Vorgehen gewählt, da eine histologische Diagnosesicherung bei dieser Fragestellung in der Regel nicht routinemäßig erfolgen kann [86].

Auch wurde in dieser Studie keine Kontrolle in Bezug auf eine vorangegangene Liquorpunktion gelegt. Somit wären prinzipiell auch falsch-positive Ergebnisse denkbar.

Jedoch wird das Risiko eines duralen Enhancements in der Literatur mit unter 5 % beschrieben [90].

Darüber hinaus stellt das Patientenkollektiv mit 30 Patienten sowie 45 Kontrollen zwar eine ausreichend große Gruppe für eine explorative Analyse dar, jedoch sollten vor einer flächendeckenden klinischen Anwendung weitere Untersuchungen in größeren Kollektiven erfolgen. Auch stellt die kombinierte Analyse zweier Krankheitsbilder, die zwar bildgebend ähnliche Effekte erzeugen können, aber pathophysiologisch völlig unterschiedlich sind, eine weitere Limitation dar. So wäre hier eine weitere Analyse in getrennten Kollektiven hilfreich. In der vorliegenden Studie war dies – auch aufgrund der Patientenzahl – nicht möglich. Dem ist auch die in der Studie vorgenommene kombinierte Analyse von Patienten mit einem Alter von über und unter 18 Jahren geschuldet.

4.3.2. Differenzialdiagnostische Limitationen der Bildgebung

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Patienten mit einer Meningeosis neoplastica nicht nach den zugrundeliegenden Tumorentitäten differenziert. Dies war aufgrund der in der Studie verwendeten Fallzahl nicht sinnvoll möglich. Trotzdem zeigt die MRT bekanntermaßen bei soliden Tumoren eine deutlich bessere Sensitivität und Spezifität zur Detektion einer Meningeosis neoplastica von jeweils über 90 %, während bei hämatologischen Neoplasien besonders die Sensitivität der MRT deutlich geringer ist [91]. Dieselbe Studie zeigt umgekehrt, dass die Liquordiagnostik besonders bei hämatologischen Neoplasien der MRT überlegen ist.

Außerdem ist eine Feststellung der zugrundeliegenden Tumorentität allein anhand des Musters der meningealen Kontrastmittelaufnahme im MRT in der Regel nicht möglich. Somit ist letztlich für eine sichere Diagnose sicherlich die Kombination bildgebender, klinischer sowie laborchemischer Parameter vonnöten. Auch ist zu beachten, dass aufgrund einer Lumbalpunktion ein reaktive vor allem durale Kontrastmittelaufnahme im MRT [90] sowie eine intrakranielle Hypotension durch venöse Vasodilatation entstehen kann [3]. Daher empfiehlt sich eine kraniale Bildgebung wie die MRT vor einer CSF-Analyse.

Ähnlich verhält es sich mit der Diagnose einer infektiösen Meningitis, bei der ätiologisch prinzipiell bakterielle als auch virale Erreger infrage kommen. Im MRT ist eine sichere Aussage zur Ätiologie einer infektiösen Meningitis nicht möglich. Vielmehr ist auch hier eine Kombination bildgebender, klinischer als auch laborchemischer Parameter nötig [22].

Nichtsdestotrotz ermöglicht eine möglichst frühe Detektion einer meningealen Kontrastmittelaufnahme eine frühe, kalkulierte Therapie oder stellt die entscheidende Indikation zur Durchführung weiterer diagnostischer Tests dar.

4.3.3. Weitere MRT Sequenzen

In dieser Studie wurde die T1-mVISTA mit der klinisch im Rahmen neuroradiologischer Fragestellungen weit verbreiteten MP-RAGE Sequenz verglichen. Letztere ist eine 3D Gradienten-Echo Sequenz und bietet in der klinischen Routine eine adäquate Bildqualität bei akzeptabler Scanzeit. Darüber hinaus existieren jedoch weitere oben erwähnte 3D Turbo-Spin-Echo Sequenzen wie SPACE, CUBE und eine nicht modifizierte VISTA. Diese weisen jedoch eine unterlegene Auflösung von ≥ 1 mm isotrop im Vergleich zu 0,8 mm isotroper Auflösung der MP-RAGE auf und besitzen relativ lange Akquisitionszeiten von ca. 6 Minuten. Im Vergleich dazu ist die hier vorgestellte T1-mVISTA mit einer isotropen Auflösung von 0,75 mm mit der MP-RAGE diesbezüglich und in Bezug auf die Akquisitionsdauer (s.o.) vergleichbar. Ein direkter Vergleich mit obigen weiteren – oft herstellerspezifischen – 3D TSE Sequenzen war aus technischen sowie zeitlichen Gründen nicht möglich. Auch wurde die T1-mVISTA, im Gegensatz zur MP-RAGE, in dieser Untersuchung immer mit Fettsuppression akquiriert. Dies stellt einen möglichen Confounder dar, war aber im Rahmen der Routinediagnostik zur Beurteilung möglicher vaskulitischer Erkrankungen mit Kontrastmittelaufnahme des subkutanen Fettgewebes zielführend. Diese wurden in einem weiteren Forschungsprojekt thematisiert.

Ein Vergleich zu weiteren Spin-Echo Sequenzen wäre sicherlich hilfreich, um die diagnostische Wertigkeit der T1-mVISTA im speziellen zu bewerten. Dies war jedoch aufgrund der Durchführung im Rahmen der Routine aus Zeitgründen in der Studie nicht möglich.

Eine in diesem Fall relevante weitere Sequenz ist eine kontrastverstärkte T2 Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR). Hierzu liegen bereits einige Daten zur Detektion meningealer Veränderungen vor: Studien von Singh et al. [92, 93] zeigten, dass FLAIR Sequenzen möglicherweise weniger sensitiv als kontrastverstärkte T1-gewichtete Sequenzen sind (41 % vs. 59 %) [92]. Diese Ergebnisse stehen teilweise im Einklang [94] und teilweise im Widerspruch zu später publizierten Studien zu T2-FLAIR Sequenzen nach Kontrastmittelgabe [95–97]. Auch konnte eine erhöhte Sensitivität der T2-FLAIR nach Kontrastmittelgabe zur Detektion einer Meningitis in mehreren Studien gezeigt werden [98, 99]. Andere Autoren empfehlen jedoch die Durchführung von MP-RAGE und T2-FLAIR Sequenzen, da beide

Sequenzen für eine optimale Diagnostik notwendig seien [100]. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und Zeitrestriktionen in den Protokollen lagen keine FLAIR Sequenzen nach Kontrastmittelgabe vor. Eine vorangegangene Studie konnte zwischen der oben genannten, der T1-mVISTA ähnlichen T1-SPACE Sequenz und einer T2-FLAIR Sequenz keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die allgemeine Detektionsrate meningealer Abnormitäten finden [86]. Außerdem ist zu beachten, dass die verwendete T1-mVISTA im Gegensatz zur MP-RAGE Sequenz auch eine Fettsuppression bietet, was möglicherweise die Erkennung eines duralen Enhancements erschweren kann. Im Falle eines leptomeningealen Enhancements stellt dies jedoch mutmaßlich weniger ein Problem dar.

Weiterhin wäre die Durchführung von Verlaufskontrollen mittels MRT zur Beurteilung der beiden Sequenzen im zeitlichen Verlauf hilfreich. Aufgrund der rein retrospektiven Natur dieser Studie war dies nicht möglich. Darüber hinaus wurde in dieser Studie sowohl in der Patientengruppe als auch der Kontrollgruppe meist die T1-mVISTA zuerst akquiriert (86,7 % bzw. 95,6 %, $p=0,339$). Somit besteht hier keine tatsächlich gleichmäßige Verteilung zwischen beiden Sequenzen. Dieser Bias würde die Aussagekraft der T1-mVISTA jedoch am ehesten negativ beeinflusst haben, da bekanntermaßen die Kontrastmittelaufnahme im Zeitverlauf eher zunimmt [101, 102]. Andererseits wurde in einer vorangegangenen Studie von Jeon et al. kein Effekt des Zeitabstandes von Kontrastmittelgabe auf die Detektion von intrazerebralen Läsionen gefunden [103].

Darüber hinaus zeigt die T1-mVISTA im Vergleich zur MP-RAGE auch inhärente Nachteile, wie beispielsweise eine schlechtere Differenzierbarkeit von grauer und weißer Substanz [104]. Auch ist der Black-Blood Effekt der T1-mVISTA gegebenenfalls für andere Fragestellungen unerwünscht. Somit ist in jedem Fall eine Kombination verschiedener kontrastverstärkter Sequenzen für eine optimale Diagnostik empfehlenswert. Hierbei sind sicherlich die MP-RAGE, Black-Blood Sequenzen wie die T1-mVISTA sowie eine T2-FLAIR Sequenz die am besten untersuchten und am ehesten in Frage kommenden Optionen.

4.4 Konklusion und Ausblick

Das Ergebnis dieser Studie ist, dass die Verwendung einer T1-mVISTA Sequenz im Vergleich zu einer MP-RAGE Sequenz eine deutlich bessere Sensitivität zur Detektion einer leptomeningealen Kontrastmittelaufnahme hat ohne zusätzliche falsch-positive Ergebnisse zu zeigen. Somit sollte die Nutzung von T1-mVISTA Sequenzen bei dieser Fragestellung

erwogen werden. Vor einem flächendeckenden Einsatz ist jedoch eine weitere Validierung der Ergebnisse in zusätzlichen multizentrischen Studien nötig.

5. Literaturverzeichnis

1. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, et al (2007) Patterns of Contrast Enhancement in the Brain and Meninges. *RadioGraphics* 27:525–551. <https://doi.org/10.1148/rg.272065155>
2. Van De Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR (2012) Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 380:1693–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61186-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61186-6)
3. Gleissner B, Chamberlain MC (2006) Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 5:443–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70443-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70443-4)
4. Betts JG, DeSaix P, Johnson E, et al (2014) Anatomy and physiology. OpenStax College
5. Mohan S, Jain KK, Arabi M, Shah G V. (2012) Imaging of Meningitis and Ventriculitis. *Neuroimaging Clin N Am* 22:557–583. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.04.003>
6. Kioumehri F, Dadsetan MR, Feldman N, et al (1995) Postcontrast MRI of cranial meninges: leptomeningitis versus pachymeningitis. *J Comput Assist Tomogr* 19:713–20
7. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al (2017) Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390:1151–1210
8. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, et al (2008) EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 15:649–659
9. Christie D, Rashid H, El-Bashir H, et al (2017) Impact of meningitis on intelligence and development: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12:1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175024>
10. van de Beek D, Schmand B, de Gans J, et al (2002) Cognitive Impairment in Adults with Good Recovery after Bacterial Meningitis
11. Debnam JM, Mayer RR, Chi TL, et al (2017) Most common sites on MRI of intracranial neoplastic leptomeningeal disease. *J Clin Neurosci* 45:252–256. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.07.020>
12. Bruna J, González L, Miró J, et al (2009) Leptomeningeal carcinomatosis prognostic implications of clinical and cerebrospinal fluid features. *Cancer* 115:381–389. <https://doi.org/10.1002/cncr.24041>
13. Leal T, E. Chang J, Mehta M, Ian Robins H (2011) Leptomeningeal Metastasis: Challenges in Diagnosis and Treatment. *Curr Cancer Ther Rev* 7:319–327. <https://doi.org/10.2174/157339411797642597>
14. Shapiro WR, Johanson CE, Boogerd W (2009) Treatment Modalities for Leptomeningeal Metastases. *Semin Oncol* 36:S46–S54. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.05.006>
15. Van Oostenbrugge RJ, Twijnstra A (1999) Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. *Neurology* 53:382
16. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al (2004) Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351:1849–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040845>
17. DeAngelis LM (1998) Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 38:245–252
18. Habek M, Petravić D, Gjadrov-Kuveždić K, Lakušić DM (2006) Leptomeningeal

- carcinomatosis: Cerebrospinal fluid findings. *Arch Neurol* 63:910. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.6.910>
19. Fizazi K, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al (1996) Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma: Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc* 77:1315–1323
 20. Viallon A, Botelho-Nevers E, Zeni F (2016) Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: Current insights. *Open Access Emerg Med* 8:7–16. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S69975>
 21. Palma JA, Fernandez-Torron R, Esteve-Belloch P, et al (2013) Leptomeningeal carcinomatosis: Prognostic value of clinical, cerebrospinal fluid, and neuroimaging features. *Clin Neurol Neurosurg* 115:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.03.048>
 22. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, Van De Beek D (2012) Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 380:1684–1691. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61185-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61185-4)
 23. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, et al (2016) Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 388:3036–3047. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30654-7)
 24. Chamberlain MC, Glantz M, Groves MD, et al (2009) Diagnostic Tools for Neoplastic Meningitis: Detecting Disease, Identifying Patient Risk, and Determining Benefit of Treatment. *Semin Oncol* 36:S35–S45. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.05.005>
 25. Cacho-Díaz B, Lorenzana-Mendoza NA, Reyes-Soto G, et al (2018) Lactate dehydrogenase as a prognostic marker in neoplastic meningitis. *J Clin Neurosci* 51:39–42. <https://doi.org/10.1016/J.JOCN.2018.02.014>
 26. Porto L, Kieslich M, Bartels M, et al (2010) Leptomeningeal metastases in pediatrics: Magnetic resonance image manifestations and correlation with cerebral spinal fluid cytology. *Pediatr Int* 52:541–546. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03171.x>
 27. Lin SP, Brown JJ (2007) MR contrast agents: Physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging* 25:884–889. <https://doi.org/10.1002/jmri.20955>
 28. Ramalho M, Ramalho J, Burke LM, Semelka RC (2017) Gadolinium Retention and Toxicity—An Update. *Adv Chronic Kidney Dis* 24:138–146. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.03.004>
 29. Weller A, Barber JL, Olsen ØE (2013) Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: an update. *Pediatr Nephrol* 29:1927–1937. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2636-z>
 30. Sage MR, Wilson AJ, Scroop R (1998) Contrast media and the brain. The basis of CT and MR imaging enhancement. *Neuroimaging Clin N Am* 8:695–707
 31. Provenzale JM, Mukundan S, Dewhirst M (2005) The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *Am J Roentgenol* 185:763–767. <https://doi.org/10.2214/ajr.185.3.01850763>
 32. Bitar R, Leung G, Perng R, et al (2006) MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know but Is Afraid to Ask. *RadioGraphics* 26:513–537. <https://doi.org/10.1148/rg.262055063>
 33. Hargreaves B (2012) Rapid gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 36:1300–1313. <https://doi.org/10.1002/jmri.23742>
 34. Boyle GE, Ahern M, Cooke J, et al (2006) An interactive taxonomy of MR imaging sequences. *Radiographics* 26:e24–e24
 35. Mugler JP, Brookeman JR (1990) Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn Reson Med* 15:152–157. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910150117>
 36. Zur Y, Wood ML, Neuringer LJ (1991) Spoiling of transverse magnetization in

- steady-state sequences. *Magn Reson Med* 21:251–263. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910210210>
37. Mugler JP, Brookeman JR (1991) Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with the MP-RAGE sequence. *J Magn Reson Imaging* 1:561–567. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880010509>
 38. Hennig J, Nauerth A, Friedburg H (1986) RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med* 3:823–833. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910030602>
 39. SHELLOCK FG (1992) Thermal Responses in Human Subjects Exposed to Magnetic Resonance Imaging. *Ann N Y Acad Sci* 649:260–272. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1992.tb49615.x>
 40. Qiao Y, Steinman DA, Qin Q, et al (2011) Intracranial arterial wall imaging using three-dimensional high isotropic resolution black blood MRI at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 34:22–30. <https://doi.org/10.1002/jmri.22592>
 41. Zhuo J, Gullapalli RP (2006) MR Artifacts, Safety, and Quality Control. *RadioGraphics* 26:275–297. <https://doi.org/10.1148/rg.261055134>
 42. Nitz WR, Reimer P (1999) Contrast mechanisms in MR imaging. *Eur Radiol* 9:1032–1046. <https://doi.org/10.1007/s003300050789>
 43. Wehrli FW (1990) Time-of-flight effects in MR imaging of flow. *Magn Reson Med* 14:187–193
 44. Axel L (1984) Blood flow effects in magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol* 143:1157–1166
 45. Bradley Jr WG, Waluch V, Lai KS, et al (1984) The appearance of rapidly flowing blood on magnetic resonance images. *Am J Roentgenol* 143:1167–1174
 46. von Schulthess GK, Higgins CB (1985) Blood flow imaging with MR: spin-phase phenomena. *Radiology* 157:687–695
 47. Fan Z, Zhang Z, Chung Y-C, et al (2010) Carotid arterial wall MRI at 3T using 3D variable-flip-angle turbo spin-echo (TSE) with flow-sensitive dephasing (FSD). *J Magn Reson Imaging* 31:645–654. <https://doi.org/10.1002/jmri.22058>
 48. Bydder GM, Young IR (1985) MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr* 9:659–675
 49. Edelman RR, Chien D, Kim D (1991) Fast selective black blood MR imaging. *Radiology* 181:655–660. <https://doi.org/10.1148/radiology.181.3.1947077>
 50. Edelman RR, Mattle HP, Wallner B, et al (1990) Extracranial carotid arteries: evaluation with “black blood” MR angiography. *Radiology* 177:45–50. <https://doi.org/10.1148/radiology.177.1.2399337>
 51. Lu H, Clingman C, Golay X, Van Zijl PCM (2004) Determining the longitudinal relaxation time (T1) of blood at 3.0 tesla. *Magn Reson Med* 52:679–682. <https://doi.org/10.1002/mrm.20178>
 52. Mayo JR, Culham JA, MacKay AL, Aikins DG (1989) Blood MR signal suppression by preexcitation with inverting pulses. *Radiology* 173:269–271. <https://doi.org/10.1148/radiology.173.1.2781019>
 53. Simonetti OP, Finn JP, White RD, et al (1996) “Black blood” T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart. *Radiology* 199:49–57. <https://doi.org/10.1148/radiology.199.1.8633172>
 54. Barnes SRS, Haacke EM (2009) Susceptibility-Weighted Imaging: Clinical Angiographic Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 17:47–61. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2008.12.002>
 55. Wasserman BA, Astor BC, Richey Sharrett A, et al (2010) MRI measurements of carotid plaque in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: Methods, reliability and descriptive statistics. *J Magn Reson Imaging* 31:406–415. <https://doi.org/10.1002/jmri.22043>

56. Wasserman BA, Wityk RJ, Trout HH, Virmani R (2005) Low-grade carotid stenosis: Looking beyond the lumen with MRI. *Stroke* 36:2504–2513. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000185726.83152.00>
57. Ryu CW, Jahng GH, Kim EJ, et al (2009) High resolution wall and lumen MRI of the middle cerebral arteries at 3 tesla. *Cerebrovasc Dis* 27:433–442. <https://doi.org/10.1159/000209238>
58. Li M li, Xu W hai, Song L, et al (2009) Atherosclerosis of middle cerebral artery: Evaluation with high-resolution MR imaging at 3 T. *Atherosclerosis* 204:447–452. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.019>
59. Xu WH, Li ML, Gao S, et al (2010) In vivo high-resolution MR imaging of symptomatic and asymptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis. *Atherosclerosis* 212:507–511. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.035>
60. Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al (2009) Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology* 72:627–34. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000342470.69739.b3>
61. Chung GH, Kwak HS, Hwang SB, Jin GY (2012) High resolution MR imaging in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis. *Eur J Radiol* 81:4069–4074. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.07.001>
62. Saam T, Habs M, Pollatos O, et al (2010) High-resolution black-blood contrast-enhanced T1-weighted images for the diagnosis and follow-up of intracranial arteritis. *Br J Radiol* 83:182–184. <https://doi.org/10.1259/bjr/74101656>
63. Alexander AL, Buswell HR, Sun Y, et al (1998) Intracranial black-blood MR angiography with high-resolution 3D fast spin echo. *Magn Reson Med* 40:298–310
64. Busse RF, Hariharan H, Vu A, Brittain JH (2006) Fast spin echo sequences with very long echo trains: Design of variable refocusing flip angle schedules and generation of clinical T2contrast. *Magn Reson Med* 55:1030–1037. <https://doi.org/10.1002/mrm.20863>
65. Busse RF, Brau ACS, Vu A, et al (2008) Effects of refocusing flip angle modulation and view ordering in 3D fast spin echo. *Magn Reson Med* 60:640–649. <https://doi.org/10.1002/mrm.21680>
66. Lichy MP, Horger W, Mugler JP, et al (2005) T2-Weighted 3D MR Imaging of the Torso—First Clinical Experiences with SPACE. *Magnetom Flash* 1:58–60
67. Busse R (2007) 3D FSE Reduces Scan Time , Generates Thinner Slices. *Signals* 34–35
68. Eikendal ALM, Blomberg BA, Haaring C, et al (2016) 3D black blood VISTA vessel wall cardiovascular magnetic resonance of the thoracic aorta wall in young, healthy adults: Reproducibility and implications for efficacy trial sample sizes: A cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson* 18:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0237-2>
69. Petersson S, Dyverfeldt P, Ga R, et al (2010) Simulation of Phase Contrast MRI of Turbulent Flow. *Med Phys* 1046:1039–1046. <https://doi.org/10.1002/mrm.22494>
70. Gatenby JC, McCauley TR, Gore JC (1993) Mechanisms of signal loss in magnetic resonance imaging of stenoses. *Med Phys* 20:1049–1057
71. Kammer NN, Copenrath E, Treitl KM, et al (2016) Comparison of contrast-enhanced modified T1-weighted 3D TSE black-blood and 3D MP-RAGE sequences for the detection of cerebral metastases and brain tumours. *Eur Radiol* 26:1818–1825. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3975-x>
72. Sommer NN, Saam T, Copenrath E, et al (2018) Improved Detection of Active Cerebral Lesions With 3-Dimensional T1 Black-Blood Magnetic Resonance Imaging Compared With Conventional 3-Dimensional T1 GRE Imaging. *Invest Radiol* 53:13–19. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000410>
73. Young N, Thomas M (2018) Meningitis in adults: diagnosis and management. *Intern*

- Med J 48:1294–1307. <https://doi.org/10.1111/imj.14102>
74. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, et al (2017) EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours†. *Ann Oncol* 28:iv84–iv99. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx221>
 75. McNemar Q (1947) Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 12:153–157. <https://doi.org/10.1007/BF02295996>
 76. Park J, Kim J, Yoo E, et al (2012) Detection of Small Metastatic Brain Tumors. *Invest Radiol* 47:136–141. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3182319704>
 77. Treitl KM, Treitl M, Kooijman-Kurfuerst H, et al (2015) Three-dimensional black-blood T1-weighted turbo spin-echo techniques for the diagnosis of deep vein thrombosis in comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: A pilot study. *Invest Radiol* 50:401–408. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000142>
 78. Wang J, Wu Y, Yao Z, Yang Z (2014) Assessment of pituitary micro-lesions using 3D sampling perfection with application-optimized contrasts using different flip-angle evolutions. *Neuroradiology* 56:1047–1053. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1432-1>
 79. Treitl KM, Maurus S, Sommer NN, et al (2017) 3D-black-blood 3T-MRI for the diagnosis of thoracic large vessel vasculitis: A feasibility study. *Eur Radiol* 27:2119–2128. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4525-x>
 80. Matsumoto T, Yamagami T, Kato T, et al (2009) The effectiveness of lymphangiography as a treatment method for various chyle leakages. *Br J Radiol* 82:286–290. <https://doi.org/10.1259/bjr/64849421>
 81. Komada T, Naganawa S, Ogawa H, et al (2008) Contrast-enhanced MR Imaging of Metastatic Brain Tumor at 3 Tesla: Utility of T1-weighted SPACE Compared with 2D Spin Echo and 3D Gradient Echo Sequence. *Magn Reson Med Sci* 7:13–21. <https://doi.org/10.2463/mrms.7.13>
 82. Reichert M, Morelli JN, Runge VM, et al (2013) Contrast-Enhanced 3-Dimensional SPACE Versus MP-RAGE for the Detection of Brain Metastases. *Invest Radiol* 48:55–60. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e318277b1aa>
 83. Kwak HS, Hwang S, Chung GH, et al (2015) Detection of small brain metastases at 3 T: Comparing the diagnostic performances of contrast-enhanced T1-weighted SPACE, MP-RAGE, and 2D FLASH imaging. *Clin Imaging* 39:571–575. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.02.010>
 84. Kato Y, Higano S, Tamura H, et al (2009) Usefulness of contrast-enhanced T1-weighted sampling perfection with application-optimized contrasts by using different flip angle evolutions in detection of small brain metastasis at 3T MR imaging: Comparison with magnetization-prepared rapid acquisition. *Am J Neuroradiol* 30:923–929. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1506>
 85. Oh J, Choi SH, Lee E, et al (2018) Application of 3D Fast Spin-Echo T1 Black-Blood Imaging in the Diagnosis and Prognostic Prediction of Patients with Leptomeningeal Carcinomatosis. *Am J Neuroradiol* 217:50–53. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5721>
 86. Jeevanandham B, Kalyanpur T, Gupta P, Cherian M (2017) Comparison of post-contrast 3D-T1-MPRAGE, 3D-T1-SPACE and 3D-T2-FLAIR MR images in evaluation of meningeal abnormalities at 3-T MRI. *Br J Radiol* 90:1–10. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160834>
 87. Mugler JP, Brookeman JR (1993) Theoretical analysis of gadopentetate dimeglumine enhancement in T1-weighted imaging of the brain: Comparison of two-dimensional spin-echo and three-dimensional gradient-echo sequences. *J Magn Reson Imaging* 3:761–769. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880030512>
 88. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W (1999) Predictive Value of Cerebrospinal

- Fluid (CSF) Lactate Level Versus CSF/Blood Glucose Ratio for the Diagnosis of Bacterial Meningitis Following Neurosurgery. *Clin Infect Dis* 29:69–74. <https://doi.org/10.1086/520184>
89. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB (1979) Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): The meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 29:1369–1375. <https://doi.org/10.1212/WNL.29.10.1369>
 90. Mittl RL, Yousem DM (1994) Frequency of unexplained meningeal enhancement in the brain after lumbar puncture. *Am J Neuroradiol* 15:633–638
 91. Zeiser R, Burger JA, Bley TA, et al (2004) Clinical follow-up indicates differential accuracy of magnetic resonance imaging and immunocytology of the cerebral spinal fluid for the diagnosis of neoplastic meningitis - a single centre experience. *Br J Haematol* 124:762–768. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04853.x>
 92. Singh SK, Leeds NE, Ginsberg LE (2002) MR imaging of leptomeningeal metastases: Comparison of three sequences. *Am J Neuroradiol* 23:817–821
 93. Singh SK, Agris JM, Leeds NE, Ginsberg LE (2000) Intracranial leptomeningeal metastases: comparison of depiction at FLAIR and contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 217:50–53
 94. Galassi W, Phuttharak W, Hesselink JR, et al (2005) Intracranial meningeal disease: Comparison of contrast-enhanced MR imaging with fluid-attenuated inversion recovery and fat-suppressed T1-weighted sequences. *Am J Neuroradiol* 26:553–559
 95. Fukuoka H, Hirai T, Okuda T, et al (2010) Comparison of the added value of contrast-enhanced 3D fluid-attenuated inversion recovery and magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo sequences in relation to conventional postcontrast T1-weighted images for the evaluation of leptomening. *Am J Neuroradiol* 31:868–873. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1937>
 96. Parmar H, Sitoh YY, Anand P, et al (2006) Contrast-enhanced flair imaging in the evaluation of infectious leptomeningeal diseases. *Eur J Radiol* 58:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2005.11.012>
 97. Griffiths PD, Coley SC, Romanowski CAJ, et al (2003) Contrast-enhanced fluid-attenuated inversion recovery imaging for leptomeningeal disease in children. *Am J Neuroradiol* 24:719–723. <https://doi.org/10.1111/1365-2745.12641>
 98. Splendiani A, Puglielli E, De Amicis R, et al (2005) Contrast-enhanced FLAIR in the early diagnosis of infectious meningitis. *Neuroradiology* 47:591–598. <https://doi.org/10.1007/s00234-005-1383-7>
 99. Vaswani, A K, Nizamani WM, Ali M, et al (2014) Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced FLAIR Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Meningitis Correlated with CSF Analysis. *Radiology* 2014:. <https://doi.org/10.1155/2014/578986>
 100. Ercan N, Gultekin S, Celik H, et al (2004) Diagnostic value of contrast-enhanced fluid-attenuated inversion recovery MR imaging of intracranial metastases. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:761–5
 101. Uysal E, Erturk SM, Yildirim H, et al (2007) Sensitivity of immediate and delayed gadolinium-enhanced MRI after injection of 0.5 M and 1.0 M gadolinium chelates for detecting multiple sclerosis lesions. *Am J Roentgenol* 188:697–702. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.2212>
 102. Schörner W, Laniado M, Niendorf HP, et al (1986) Time-dependent changes in image contrast in brain tumors after gadolinium-DTPA. *Am J Neuroradiol* 7:1013–1020
 103. Jeon JY, Choi JW, Roh HG, Moon WJ (2014) Effect of imaging time in the magnetic resonance detection of intracerebral metastases using single dose gadobutrol. *Korean J Radiol* 15:145–150. <https://doi.org/10.3348/kjr.2014.15.1.145>
 104. Chang C, Stuckey S, Alatakis S, Low K (2012) Contrast enhanced 3D T1-weighted SPACE: Pictorial essay of appearances, advantages and disadvantages compared with

conventional contrast enhanced 3D T1-weighted imaging (MPRAGE). J Med Imaging Radiat Oncol 56:173. <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2012.02417.x>

6. Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
AP	Anterior-posterior
BB-ssTSE	Black-blood single-slab 3D turbo-spin echo imaging
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CT	Computertomographie
D-KA	Durale Kontrastmittelaufnahme
ETL	Echo train length
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
FOV	Field-of-view
KMA	Kontrastmittelaufnahme
LDH	Laktatdehydrogenase
L-KA	Leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme
MP-RAGE	Magnetization-prepared rapid gradient-echo
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negative prädiktiver Wert
NSA	Number of sampling averages
PCR	Polymerase chain reaction
PPV	Positive prädiktiver Wert
RARE	Rapid Acquisition with Refocused Echo
RF	Radiofrequenz
Sens	Sensitivität
SPACE	Sampling Perfection with Application optimized Contrast using different flip angle Evolution
Spec	Spezifität
SPIR	Spectral presaturation with inversion recovery
T1-mVISTA	Modifizierte volumetrische isotropische turbo spin echo Akquisition
TE	Echo Time / Echozeit
TFE	Turbo-field-echo
TI	Inversion time
TR	Repetitionszeit / Time of repetition
TSE	Turbo-Spin-Echo

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht charakteristischer CSF-Befunde.....	7
Tabelle 2: Sequenzparameter.....	18
Tabelle 3: Eingesetzte Statistikpakete	19
Tabelle 4: Zugrundeliegenden Diagnosen der Patienten	20
Tabelle 5: Diagnosen der Patienten und Bezug zu Einschlusskriterien.....	21
Tabelle 6: Indikation zur MRT bei Patienten der Kontrollgruppe.....	22
Tabelle 7: Gruppenvergleich klinische Parameter	22
Tabelle 8: Gruppenvergleich Bildqualität.....	23
Tabelle 9: Gruppenvergleich Kontrastmittelaufnahme in Patienten- und Kontrollgruppe.....	27
Tabelle 10: Vergleich des diagnostischen Wertes von MP-RAGE und T1-mVISTA.....	29
Tabelle 11: Sequenzvergleich in Patientengruppe.....	30

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Meningen	4
Abbildung 2: Muster einer meningealen Kontrastmittelaufnahme.....	5
Abbildung 3: Prinzip eine Gradienten-Echo Sequenz	9
Abbildung 4: Prinzip einer 3D magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) Sequenz.....	10
Abbildung 5: Prinzip von A. Spin-Echo und B. Turbo-Spin-Echo Sequenzen.....	11
Abbildung 6: Variable Flip-Winkel in T1-mVISTA Sequenz.....	14
Abbildung 7: 20 Monate alte Patientin mit Z.n. Krampfanfall und fokal-neurologischen Symptomen bei mikrobiologisch bestätigter Pneumokokkensepsis	24
Abbildung 8: Sequenzvergleich.....	25
Abbildung 9: Residuelle Ventrikulitis nach Meningokokkenmeningitis, 16-jähriger Patient.	26

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die diese Arbeit möglich gemacht haben, von Herzen danken.

Zunächst gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Nora Sommer für ihre fachlich und persönlich herausragende Betreuung des Projektes über die gesamte Projektlaufzeit. Besonders dankbar bin ich für das gewissenhafte Reading der MRT-Sequenzen sowie die intensive Unterstützung mit Ratschlägen in Bezug auf Inhalte, Abbildungen und Tabellen der Arbeit.

Auch möchte ich Herrn Professor Dr. Wieland Sommer für die hervorragende Betreuung des Gesamtprojektes als Doktorvater und wissenschaftlicher Mentor danken. Auch gilt mein Dank den Projektinitiatoren, die die Erstellung der VISTA Sequenzen am Standort Innenstadt im Klinikum der Universität München in Zusammenarbeit mit Philips ermöglicht und betreut haben. Hier möchte ich Herrn Professor Dr. Tobias Saam, Frau Dr. Eva Coppenrath und Frau Dr. Karla Maria Treitl vom Klinikum der Universität München sowie Herrn Dr. Hendrik Kooijman-Kurfürst von der Firma Philips besonders hervorheben. Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Matthias Frölich für die Beratung in Bezug auf die verwendeten statistischen Analysen.

Nicht zuletzt gilt der LMU München und dem Klinikum der Universität München und hier insbesondere Herrn Professor Dr. Jens Ricke sowie Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser mein besonderer Dank für die Schaffung eines optimalen und einzigartigen Forschungsumfeldes in der Radiologie.

Vielen Dank nochmals, ohne sie alle wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Romina Pons Lucas, erkläre hiermit an Eidesstatt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Vergleich von dreidimensionalen Black-Blood Turbo-Spin-Echo MRT-Sequenzen mit dreidimensionalen konventionellen Gradienten-Echo MRT-Sequenzen zur Detektion von meningealen Kontrastmittelaufnahmen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.02.2020

Romina Pons Lucas