

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Tissue Remodeling der Bänder des Atlantodentalgelenks in der
Dual-Energy Computertomographie –
Einfluss von Geschlecht, Alter und ligamentären Verkalkungen

Tissue remodeling of the atlanto-axial joint ligaments in dual-en-
ergy computed tomography – influence of gender, age and liga-
mentous calcifications

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Matthias Wittig

Datum der Promotion: 23.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	4
1.1 Halswirbelsäule und Atlantodentalgelenk	4
1.2 Kollagen	5
1.3 Degenerative Veränderungen der Halswirbelsäule	6
1.4 Bildgebendes Verfahren	7
1.4.1 Dual-Energy Computertomographie	7
1.4.2 Kollagenmapping	9
1.5 Zielsetzung der Arbeit	10
2 Methodik	11
2.1 Patientenkollektiv	11
2.2 Dual-Energy Computertomographie	12
2.3 Bildanalyse	13
2.3.1 Mapping	13
2.3.2 Scoring	15
2.4 Statistik	16
2.5 Datenschutz & Ethikvotum	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Studienkollektiv & Patientencharakteristika	17
3.2 Osteoarthrose des Atlantodentalgelenks und ligamentäre Verkalkungen	18
3.3 Kollagenmapping	19
3.4 Einflussfaktoren auf die Kollagendichte	19

3.5 Agreement	19
4. Diskussion	20
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	20
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	21
4.4 Stärken und Schwächen der Studie.....	22
4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung	23
5. Schlussfolgerungen	25
Literaturverzeichnis	26
Eidesstattliche Versicherung	28
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	29
Auszug aus der Journal Summary List.....	30
Druckexemplar der Publikation.....	34
Lebenslauf	43
Komplette Publikationsliste.....	44
Danksagung	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientengruppen in Abhängigkeit der Überweisungsdiagnosen. 17

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart	12
Abbildung 2: Bildatlas der verwendeten Messpunkte	14
Abbildung 3: Distanzmessung Retrodentales Weichteil	15
Abbildung 4: Überweisungsdiagnosen und durchgeführte Radiatio bzw. Chemotherapie	18

Abkürzungsverzeichnis

LA – Ligamenta alaria

LTA – Ligamentum transversum atlantis

FL – Fasciculi longitudinales

DE-CT – Dual-Energy Computertomographie

OA – Osteoarthrose

KL – Kellgren und Lawrence

CT – Computertomographie

kV_p – kilo voltage peak

HE – Hounsfield-Einheit

ROI – Region-Of-Interest

LN – Ligamentum nuchae

RDW – retrodentales Weichteil

r – Pearsons´ s Korrelationskoeffizient

ICC – Intraklassen-Korrelationskoeffizient

SD – Standardabweichung

CI – Konfidenzintervall

CPPD – Pyrophosphatarthropathie (*engl.* calcium pyrophosphate crystal deposition)

Zusammenfassung

Einleitung: Veränderungen von Ligamenten im Rahmen von degenerativen Prozessen oder rheumatologisch-entzündlichen Erkrankungen bzw. posttraumatischen Verletzungen spielen eine bedeutende Rolle vor allem bei Erkrankungen der Halswirbelsäule unter besonderer Berücksichtigung des Atlantodentalgelenks. Die Dual-Energy Computertomographie (DE-CT) ermöglicht eine detaillierte Gewebecharakterisierung und Quantifizierung von ligamentären Veränderungen. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Veränderungen des Kollagengehaltes im Rahmen von Tissue Remodeling der Bänder des Atlantodentalgelenks in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und ligamentären Verkalkungen zu untersuchen.

Methoden: Für die vorliegende retrospektive Studie wurden Patienten mit einer klinischen Indikation zur DE-CT des Halses konsekutiv zwischen Mai 2019 und August 2020 eingeschlossen. Mithilfe der DE-CT Datensätze wurden spezifische Kollagenkarten berechnet, die im Anschluss mittels „Region-Of-Interest“ (ROI)-Analyse für folgende Bänder quantitativ ausgewertet wurden: Ligamentum transversum atlantis (LTA), Ligamenta alaria, Fasciculi longitudinales, Ligamentum nuchae. Darüber hinaus wurde die Distanz des retrodentalen Weichteils gemessen. Das Vorliegen einer Osteoarthrose und ligamentären Verkalkungen wurde von zwei unabhängigen und zu allen klinischen Daten verblindeten erfahrenen Radiologen bewertet. Die Korrelation von ligamentären Verkalkungen und klinischen Faktoren wurde mittels Pearson Korrelationskoeffizient (r) analysiert. Subgruppenvergleiche wurden mittels ungepaartem t-Test untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 153 Patienten (124 Männer und 29 Frauen) in dieser retrospektiven Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre (SD: 12, Spannweite: 28 - 88 Jahre). Die mittlere Kollagendichte des LTA betrug 141,7 (SD: 35,7). Ligamentäre Verkalkungen waren insgesamt selten (14,4 %), wohingegen eine Osteoarthrose mit 91,5 % häufig beobachtet wurde. Die Kollagendichte des LTA war nicht abhängig vom Alter (Pearson's r 0,109; $p = 0,180$), und war nicht signifikant bei Patienten mit einer Osteoarthrose erhöht ($p = 0,070$). Die Distanz des retrodentalen Weichteils zeigte keinen Zusammenhang in Abhängigkeit von Verkalkungen.

Fazit: Unsere Studie zeigt, dass die DE-CT zur Kollagendichtebestimmung des Atlantodentalgelenks geeignet ist und somit eine vielversprechende diagnostische Methode zur Quantifizierung von ligamentären Veränderungen darstellt. Dabei ist die Kollagendichte

nicht signifikant abhängig von Alter, Geschlecht, ligamentären Bandverkalkungen oder Osteoarthrose des Atlantodentalgelenks.

Abstract

Introduction: Changes of ligaments according to degenerative changes, rheumatological and inflammatory or post-traumatic changes are of importance for diseases of the cervical spine, especially for the atlanto-axial joint. Dual-Energy computed tomography (DE-CT) is a feasible diagnostic method for the evaluation and detailed characterization of tissue composition including the possibility of ligamentous collagen density quantification. The aim of our study was to assess changes of the collagen density in association with age, sex and ligamentous calcifications.

Methods: 153 patients with a clinical indication for cervical DE-CT were consecutively included from May 2019 to August 2020 in this retrospective study. DE-CT based collagen mapping was used for further assessment of region of interest analysis of the following ligaments: ligamentum transversum atlantis (LTA), ligamenta alaria, fasciculi longitudinales, ligamentum nuchae. Further, distance of the retrodental soft tissue was assessed, as well as presence of osteoarthritis and calcification of ligaments by two independent radiological experts blinded to all clinical data. Pearson's correlation coefficient test was used for correlation of the collagen density and clinical factors. Subgroup comparisons were performed by unpaired t-tests.

Results: A total of 153 patients (124 male, 29 female) were included in this retrospective analysis with a mean age of 65 years (SD: 12, range: 28 - 88 years).

Mean collagen density of LTA was 141.7 (SD 35.7). Ligamentous calcifications were rare (14.4 %), whereas osteoarthritis of the atlanto-axial joint was common with 91.5 %. LTA collagen density was not associated with age (Pearson's r of 0.109; $p = 0.180$), and not significantly higher in patients with osteoarthritis ($p = 0.070$). No correlation of retrodental soft tissue thickness with collagen density, or calcifications was found.

Conclusion: Our results show collagen density mapping of the atlanto-axial joint ligaments to be feasible and thus, is a promising imaging method for quantification of ligamentous changes of the cervical spine. Collagen densities are not significantly associated with age, sex, asymptomatic ligamentous calcification or osteoarthritis of the atlanto-axial joint.

1 Einleitung

1.1 Halswirbelsäule und Atlantodentalgelenk

Die Wirbelsäule (*Columna vertebralis*) dient als funktionelle Einheit und besteht aus den Wirbeln (*Vertebrae*), den Bandscheiben (*Disci intervertebrales*) und dem Bandapparat, die über eine Vielzahl von Gelenken miteinander verbunden sind. Diese funktionelle Einheit ermöglicht der Wirbelsäule neben ihrer Stützfunktion auch ein hohes Maß an Beweglichkeit (1). Sie wird in die Abschnitte Hals-, Brust-, Lendenwirbelsäule, das Kreuzbein sowie das Steißbein gegliedert. Die Form der Wirbelsäule wird charakteristisch als doppelt S-förmige Krümmung in der Sagittalebene durch zwei aufeinander folgende Krümmungen beschrieben, wobei die Lordose die ventralseitige konvexe und die Kyphose die ventralseitige konkave Krümmung der Wirbelsäule beschreibt (2). Anhand ihrer charakteristischen Landmarken lässt sich die Halswirbelsäule in verschiedene Abschnitte einteilen, wobei jeder dieser Abschnitte neben der Morphologie auch die jeweiligen Funktionen beschreibt (3, 4). Hierunter besonders hervorzuheben sind die ersten zwei Halswirbel, der Atlas als erster Halswirbel sowie der Axis mit seinem Fortsatz (*Dens axis*) als zweiter Halswirbel, da ihr Aufbau sich deutlich von der Grundform der übrigen Wirbel unterscheidet. Der Atlas ist ringförmig aufgebaut, besteht aus einem vorderen sowie hinteren Atlasbogen (*Arcus anterior/posterior atlantis*) und besitzt als einziger Wirbel keinen Wirbelkörper (*Corpus vertebrae*). Die seitlichen Gelenkflächen auf der Oberseite (*Facies articularis superior*) des Atlas nehmen die Hinterhauptkondylen (*Condylus occipitalis*) des knöchernen Schädels (hier des *Os occipitale*) auf und stellen so eine Verbindung zum knöchernen Schädel her womit das Gewicht des Kopfes auf die Wirbelsäule übertragen wird. Die Aufnahme des knöchernen Schädels über die oberen Gelenkflächen des Atlas wird durch das sogenannte Atlantookzipitalgelenk (*Articulatio atlantooccipitalis*) gewährleistet (4). Im Gegensatz dazu sticht der Axis durch einen nach kranial stehenden Zapfen bzw. Fortsatz (*Dens axis*) an der ventrokaudal liegenden Fläche besonders heraus. Beide Wirbel bilden mit ihrem Bandapparat den Übergang der Wirbelsäule zum knöchernen Schädel über gelenkige Verbindungen. Die Gelenke des Kopfes erlauben eine fein abgestimmte Bewegungsmechanik um drei Achsen: die Streckung (Kopf nackenwärts), die Beugung (Kopf brustwärts), die Lateralflexion sowie die Rotation des Kopfes. Der daraus resultierende hohe Bewegungsumfang ermöglicht das gezielte Ausrichten der am Kopf

sitzenden Sinnesorgane. Man unterscheidet ein oberes Kopfgelenk (Articulare atlantooccipitalis) von einem unteren Kopfgelenk (Articulare atlantoaxialis, Atlantodentalgelenk), welches wiederum aus zwei Teilgelenken, dem Articulare atlantoaxialis mediana und dem Articulare atlantoaxialis lateralis (paarig) besteht (4). Über beteiligte Bänder wie unter anderem die hier vermessenen Ligamenta alaria (LA), das Ligamentum transversum atlantis (LTA) und die Fasciculi longitudinales (FL) wird die Bewegungsmechanik des Kopfes begrenzt bzw. im Zusammenspiel mit den Muskeln des Kopf-Hals-Bereiches kontrolliert. Pathologische Veränderungen im Sinne von degenerativen Veränderungen bzw. einer Versteifung der beteiligten Bänder oder einer Fraktur des Dens axis als Folge eines Unfalls können zu Bewegungseinschränkungen führen.

1.2 Kollagen

Kollagene zählen mit ihren unterschiedlichen Eigenschaften zum Bindegewebe und somit zu den wichtigsten molekularen Bestandteilen von Sehnen und Bändern (5). Diese lenken Bewegungen, verteilen Lasten und übertragen Kräfte spezifisch an ihren jeweiligen anatomischen Ort (6). Es wird prinzipiell zwischen Binde- und Stützgeweben unterschieden. Der Terminus „Bindegewebe“ kann unterschiedlich interpretiert werden. Zum einen werden die im Organismus vorkommenden verschiedenen Gewebetypen durch das Bindegewebe „verbunden“ und können sowohl als Reserve- oder Verschiebeschicht dienen. Zum anderen dient es auch als „Bindemittel“ für den Zellzwischenraum des Bindegewebes, die sog. Extrazellulärmatrix. Die Extrazellulärmatrix sowie die interstitielle Flüssigkeit füllen den Raum zwischen den Zellen. Die Bindung verschiedener Ionen und Wasser trägt zu den biochemischen bzw. biomechanischen Eigenschaften des Bindegewebes bei. Das gebundene Wasser dient beispielsweise der Druckelastizität des Bindegewebes. Kollagene sind Glykoproteine der Extrazellulärmatrix, die von Fibroblasten sezerniert werden. Sie entstehen in einem mehrstufigen Prozess der Biosynthese mit posttranslationalen Modifikationen. Extrazellulärmatrix kommt in allen Geweben vor – die Matrix der Binde- und Stützgewebe besteht aus folgenden übergeordneten Bausteinen: Kollagenfibrillen, elastische Fasern, Glykosaminoglykane, Proteoglykane und Adhäsionsproteine. Kollagenfasern die in der Regel einen Durchmesser von ca. 2-20 µm aufweisen bestehen aus einem Bündel parallel angeordneter Kollagenfibrillen, diese wiederum haben einen

Durchmesser von ca. 15-130 nm und bestehen aus Kollagenmolekülen. Es wird unterschieden zwischen faserbildenden (fibrilläre) und nicht-faserbildende (nicht-fibrilläre) Kollagentypen, insgesamt sind bis zu 28 verschiedene Kollagentypen beschrieben. Zu den häufigsten vorkommenden Kollagenen gehören Kollagen Typ I, II und III. Neben dem Kollagen ist Elastin das zweithäufigste faserbildende Protein der Extrazellulärmatrix und trägt zur Elastizität des Bindegewebes bei (5). Eine Charakterisierung der hier aufgeführten Eigenschaften bzw. Gewebebestandteilen mittels nicht-invasiver in vivo Bildgebung, z.B. mittels Dual-Energy Computertomographie (DE-CT), korrelierend zu histologischen bzw. anatomischen Strukturen stellt eine verhältnismäßig neue Untersuchungsmethode mit funktioneller Aussagekraft zu spezifischen Gewebeanteilen im menschlichen Körper, z.B. im Rahmen degenerativer Veränderungen dar.

1.3 Degenerative Veränderungen der Halswirbelsäule

Gewebeumbau (Tissue Remodeling) ist die physiologische sowie pathologische Reorganisation oder Erneuerung bestehender Gewebe und erfolgt auf Grund von Veränderungen in der Zusammensetzung und Architektur der Extrazellulärmatrix sowie daraus resultierenden zellulären Reaktionen (7). Das Tissue Remodeling kann demnach sowohl im Rahmen von physiologischen (Alters-) Prozessen auftreten, als auch bei pathologischen Prozessen oder sekundären Veränderungen auftreten, wie beispielsweise im Rahmen einer Fraktur bzw. Frakturausheilung. Bei in etwa 30% aller traumatischen Verletzungen der Halswirbelsäule sind der Atlas und der Axis betroffen, diese Verletzungen können knöchern und/oder ligamentär auftreten. Auf Grund der Anatomie ergeben sich auch im Hinblick auf die Pathophysiologie Unterschiede zur mittleren und unteren Halswirbelsäule. Betrachtet man Bänder und Sehnen im Detail, so ist festzustellen, dass diese ein „Verbundmaterial“ mit geordneter, hierarchischer Struktur darstellen und viskoelastische Eigenschaften aufweisen, die darauf ausgelegt sind, Kraft zu übertragen (8). Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit von Sehnenverletzungen zu, was auf eine Verminderung der homöostatischen Mechanismen bzw. Reparaturmechanismen hinweisen könnte. Darüber hinaus wurde beschrieben, dass es im Alter auf Grund von Proteinveränderungen in der kollagenen Matrix und der nicht-kollagenen Matrix zu Veränderung der Eigenschaften kommt (9). Als Grund für die Verminderung der Bänder- und Sehnenfunktion wird unter anderem der Alterungsprozess angenommen, welcher sich negativ auf

Mechanismen wie die Genexpressionsregulation, Reaktion auf reaktive Sauerstoffspezies und Matrixumbau sowie ein Verlust der Regenerationsfähigkeit von Sehnenstammzellen auswirkt (9). Bei der Osteoarthritis (OA) handelt es sich um eine polymorphe Erkrankung mit einer Vielzahl von klinischen Erscheinungsbildern. Eine Definition verschiedener Erkrankungsgrade bei Fortschreiten der Erkrankung erfolgt fließend. Für eine strukturierte Einteilung bzw. Graduierung wird standardmäßig wie auch in unserer klinischen Studie die allgemeingültige Einteilung nach Kellgren und Lawrence (KL) verwendet. Hierbei erfolgt die Schweregradeinteilung einer Arthritis in einem fünfstufigen Klassifizierungsschema zum Nachweis von Osteophyten, der Abnahme der Gelenkspaltweite, vermehrter subchondraler Sklerose sowie der Deformität von gelenkbildenden Knochenanteilen (10).

1.4 Bildgebendes Verfahren

1.4.1 Dual-Energy Computertomographie

Die DE-CT ist eine Weiterentwicklung der seit langem etablierten Computertomographie (CT), die eine weitere Gewebecharakterisierung mittels virtuellen Kontrast/Non-Kontrast Bildern ermöglicht. Im Gegensatz zu der konventionellen (Single-Energy-) CT, wird bei der DE-CT das zu untersuchende Objekt mit zwei unterschiedlichen Röntgenstrahlspektren basierend auf unterschiedlicher Röhrenspannung untersucht, um charakteristische Objekteigenschaften genauer beschreiben zu können. Durch die Anwendung von verschiedenen Rekonstruktionsalgorithmen können auf diese Weise z.B. Iod- oder Kollagenkarten, Karten der Elektronendichte oder der effektiven Ordnungszahl bzw. Kernladungszahl (Z_{eff}) berechnet werden, die eine spezifischere Gewebecharakterisierung ermöglichen (11). Die physikalischen Grundlagen der DE-CT beruhen auf der gewebespezifischen Abschwächung von Röntgenstrahlen mit unterschiedlichen Energieniveaus, die für die Differenzierung von unterschiedlichen Geweben genutzt wird. Dabei ist die Schwächung der Röntgenstrahlen sowohl abhängig von der chemischen Zusammensetzung des bestrahlten Gewebes als auch von zwei wichtigen physikalischen Effekten: dem Compton-Effekt und dem photoelektrischen Effekt (12). Der Compton-Effekt beschreibt den Effekt der Streustrahlung. Bei Auftreffen des einfallenden Röntgen-Photons mit einem Elektron gibt dieser einen Teil seiner Energie an das Elektron ab, welches durch die

Teilenergieabsorption aus dem atomaren Verbund gelöst wird und zu einer Ladungsänderung (Ionisation) führt. Das Photon verliert durch den Zusammenstoß einen Teil seiner Energie, es kommt zu einer Richtungsänderung und somit zur Streustrahlung. Der photoelektrische Effekt (Photo-Effekt) spielt vor allem bei der Weichstrahltechnik, bei Verwendung einer niedrigen Röhrenspannung bzw. Energie eine Rolle. Hierbei gibt das einfallende Röntgen-Photon seine gesamte Energie auf ein Elektron ab (Absorption), welches aus dem atomaren Verbund gelöst wird (13). Dabei ist die Streustrahlung (Compton-Streuung) von der Objektstärke, dem Objektvolumen und der physikalischen Dichte des Gewebes abhängig. Wohingegen der photoelektrische Effekt von der Ordnungszahl (Z) abhängig ist (11). Betrachtet man Elemente mit einer hohen Ordnungszahl (Z) wie beispielsweise Iod ($Z = 53$), Eisen ($Z = 26$) oder Kalzium ($Z = 20$) und vergleicht diese mit Elementen niedriger Ordnungszahlen wie Sauerstoff ($Z = 8$), Stickstoff ($Z = 7$) oder Wasserstoff ($Z = 1$) lässt sich daraus eine gute Differenzierbarkeit folgern. Diese Differenzierung und Registrierung der abgeschwächten Röntgenstrahlen bildet die Basis der CT- sowie DE-CT-Diagnostik. Bei der konventionellen CT wird die absolute Schwächung des Röntgenstrahlenspektrums gemessen. Bei der DE-CT wird die Schwächung von hoch- und niederenergetischen Photonen weitgehend unabhängig voneinander gemessen. Somit ergibt sich eine unterschiedliche Registrierung der Photoenergien: Bei der CT werden alle Photonenenergien aus dem Röntgenspektrum gemeinsam registriert, bei der DE-CT werden diese separat registriert und lassen somit Rückschlüsse aus den energieabhängigen und gewebespezifischen Absorptionskoeffizienten zu. Aufgrund der Verwendung von hoch- und niederenergetischen Photonen lassen sich die untersuchten Gewebestrukturen charakterisieren sowie die physikalischen und chemischen Eigenschaften quantifizieren (11, 14). Die Unterschiede in der Registrierung abhängig von den unterschiedlich angelegten Röhrenspannungen lassen sich dann zum Beispiel anhand von Kollagen-Karten, auch Maps genannt, visualisieren wie sie auch für die Analyse der gegenwärtigen Arbeit genutzt wurden. Kollagen weist durch seine spezifisch dicht gepackten Fasern eine vergleichsweise hohe Schwächung bei effektiv niedriger Kernladungszahl (Z_{eff}) auf, wodurch die Darstellung von kollagenhaltigen Strukturen in der DE-CT ermöglicht wird.

Die technische Umsetzung neuer gewebecharakterisierende CT-Verfahren lässt sich in einen detektorbasierten- und einen emissionsbasierten Ansatz unterteilen und für die Akquisition sind verschiedene methodische Ansätze verfügbar. Definitionsgemäß zählt die DE-CT zu den emissionsbasierten Verfahren und teilt sich in die Dual-Source-CT mit

zwei Röhren-Detektor-Systemen, das Rapid-kV_p-(kilo voltage peak)-Switching und das Split-Filter-Verfahren (15). Darüber hinaus gibt es spektrale CT-Bildgebung detektorbasiert (Dual-Layer und Photon-Counting). Systeme, die dabei nur mit einer Röntgenröhre auskommen, werden in Abgrenzung zum zunächst angewendeten Dual-Source-CT als Single-Source-DE-CT bezeichnet (11).

Die technische Grundlage der Bildberechnung bildet der Voxel. Ein Voxel ist die kleinstmögliche Einheit der CT und ist würfelförmig sowie dreidimensional und analog zum Pixel eines zweidimensionalen Bildes. Je kleiner der Voxel, desto schärfer ist das Bild. Ein Voxel kommt dunkel zur Darstellung bei Gewebestrukturen mit geringer Absorption der Röntgenstrahlen und hell zur Darstellung bei Gewebestrukturen mit starker Absorption der Röntgenstrahlen. Die bei der Bildbearbeitung entstehenden Graustufen werden durch die Hounsfield-Einheit (HE) beschrieben und durch Abstufungen definiert. Luft besitzt beispielsweise -1000 HE (schwarz), Wasser 0 HE und Knochen können je nach Beschaffenheit ca. 1000 – 1500 HE (weiß) erreichen (12).

Die DE-CT zur gewebespezifischen Charakterisierung findet in unterschiedlichen Anforderungsbereichen ihre Anwendung. Im Wesentlichen erfolgt die Differenzierung von materialunspezifischen und materialspezifischen Parametern abhängig von energieabhängigen Informationen. Zu den materialunspezifischen Anwendungen gehören die virtuelle monoenergetische Bildgebung, die Anfertigung einer effektiven atomaren Karte sowie die Erstellung einer Elektronendichtekarte zulässt. Zu den materialspezifischen Anwendungen gehören die Materialzerlegung, -kennzeichnung und - hervorhebung (14). Anwendungsbereiche für die DE-CT bestehen beispielsweise im Nachweis von Harnsäurekristallablagerungen bei Gichtarthropathie (16), Charakterisierung von Konkrementen im Rahmen einer Urolithiasis (14), Darstellung eines Knochenmarködems, Messung der Lungendurchblutung z. B. bei der Diagnostik einer Lungenarterienembolie, der Differenzierung von Leber- und Nierenraumforderungen, der Metallartefaktreduzierung bei metallischen Implantaten, sowie bei der Erstellung spezifischer Kollagendichtekarten (14).

1.4.2 Kollagenmapping

Bei der Berechnung von Kollagenkarten wird die mittels DE-CT spezifische Eigenschaft der Dreimaterialdifferenzierung herangezogen, mit der Annahme, dass die Abschwächung des Röntgenstrahls als Summe durch drei sich im Untersuchungsvolumen enthaltenen Stoffe bedingt ist. Hierdurch kann im weiteren Schritt die Menge an Kollagen als

Anteil der Röntgenstrahlschwächung abgeschätzt werden, so als wäre im Untersuchungsvolumen nur das Kollagen vorhanden. Das Erstellen von Kollagenkarten (Kollagenmapping) ermöglicht eine nicht-invasive Quantifizierung der Kollagendichte auf Grundlage der spezifischen Strahlungsabschwächung bei verschiedenen Energieniveaus. Hieraus können Rückschlüsse auf veränderte biomechanische Eigenschaften der betroffenen Bänder gezogen werden und somit eine genauere anatomisch-funktionelle Charakterisierung von Veränderungen im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen des Atlantodentalgelenks oder posttraumatischen Veränderungen der LTA im Rahmen von Densfrakturen (17).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse ist es, die Veränderungen des Kollagengehaltes im Rahmen von Tissue Remodeling der Bänder des Atlantodentalgelenks in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und ligamentären Verkalkungen zu untersuchen.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden Patienten konsekutiv eingeschlossen, bei denen im Zeitraum zwischen Mai 2019 und August 2020 im Rahmen einer klinischen Indikationsstellung eine DE-CT des Halses in der Klinik für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte durchgeführt wurde, die Teilergebnisse dieser Arbeit sowie eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns wurden in der internationalen Fachzeitschrift *Diagnostics* kürzlich veröffentlicht (17). Ausgeschlossen wurden Patienten ohne vollständige DE-CT Datensätze, sofern eine sekundäre Rekonstruktion des DE-CT Datensatz aufgrund technischer Gegebenheiten nicht durchgeführt werden konnte oder klinische Informationen bzw. Laborwerte fehlten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit bekannten rheumatischen Gelenkerkrankungen oder bekanntem Hyperparathyreoidismus (Abbildung 1: Flowchart). Patienten mit mehreren vorliegenden DE-CT Untersuchungen des Halses wurden ebenfalls berücksichtigt, in diesem Fall wurde ausschließlich die erste durchgeführte Untersuchung für die weitere Analyse verwendet. Für die Analyse wurden bei den Patienten neben dem Alter, dem Geschlecht sowie Untersuchungsdatum auch die renalen Laborwerte Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate mit dem dazugehörigen Messdatum und zeitlichen Bezug zur DE-CT Untersuchung erfasst. Zusätzlich wurden folgende Charakteristika ebenfalls erfasst: Überweisungsdiagnose, erfolgte Radiatio, erfolgte Chemotherapie sowie das Vorhandensein einer Fraktur des Dens axis, einer rheumatischen Vorerkrankungen und eines Hyperparathyreoidismus.

Die Datensätze wurden hinsichtlich des Namens und Geburtsdatums pseudonymisiert und jeder Patient wurde mit einer fortlaufenden Pseudonym-ID versehen.

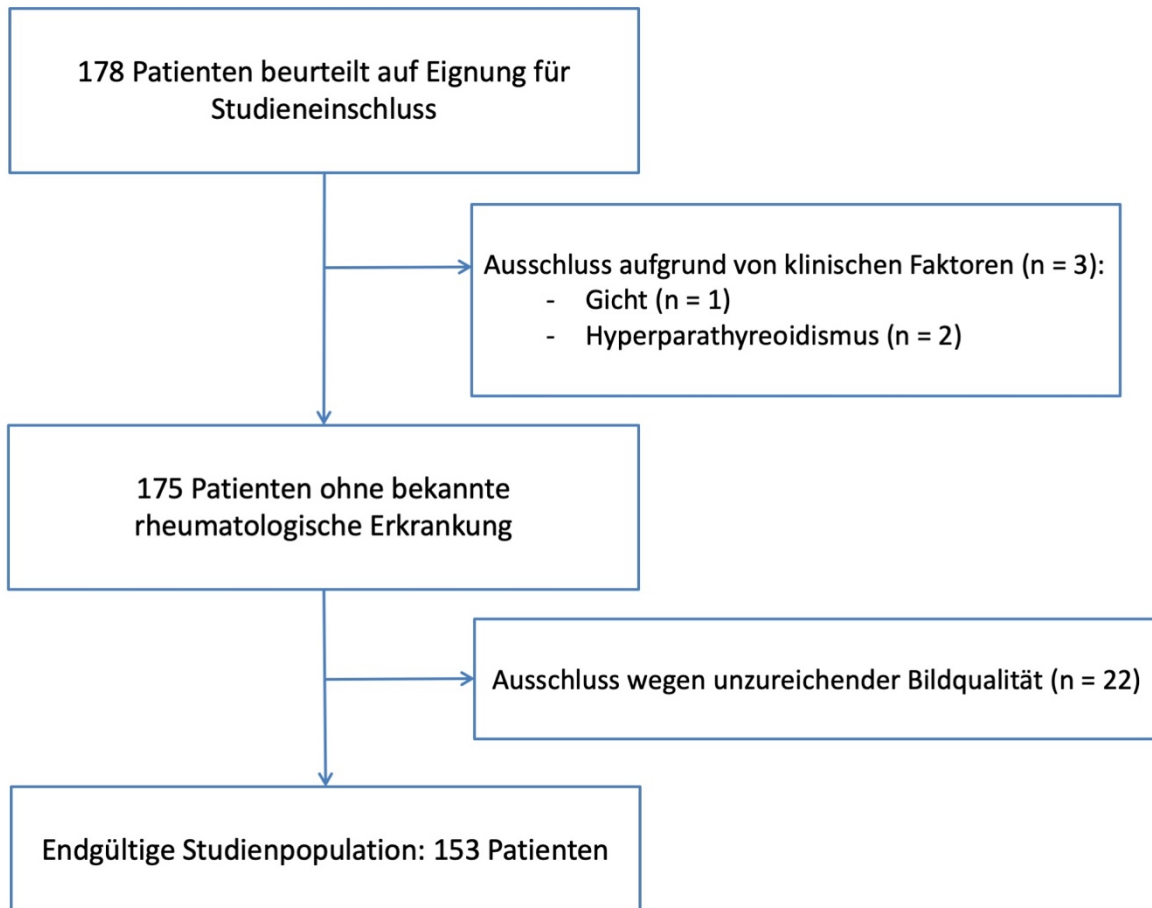


Abbildung 1: Flowchart.

Eigene Erstellung im Rahmen des Manteltextes.

2.2 Dual-Energy Computertomographie

Bei allen Patienten wurde eine DE-CT des Halses mittels 320-Zeilen Single-Source-Computertomographen (Canon Aquilion One Vision, Canon Medical Systems) mit sequentieller Volumenakquisition von zwei verschiedenen Energiedatensätzen (135 und 80 kVp mit 180 mA und 500 mA) durchgeführt. Für die Kontrastmittelinjektion wurde ein Split-Bolus-Injektionsprotokoll mit gewichtsadaptierter Kontrastmittelmenge verwendet (Ultravist 370 (Bayer), 1 ml/kg). Der Scan des Halses wurde mit einer Verzögerung von 8 Sekunden nach Beginn der zweiten Bolusinjektion im Volumenmodus mit einer z-Achsenabdeckung von 16 cm ohne Tischbewegung durchgeführt. Die Rotationszeit betrug 0,5 Sekunden. Für die weitere Verwendung wurden die Kollagendichtekarten mit einer Software des Herstellers (Canon Medical Systems) auf der CT-Konsole unter Anwendung eines Dual-Energy-Gradienten von 1,1 für Kollagen auf Basis der Dreimaterialdifferenzierung berechnet. Die Bilder wurden mit einer Schichtdicke von 0,5 mm rekonstruiert.

2.3 Bildanalyse

Das Scoring und die Region-Of-Interest (ROI) Analyse wurden mit einer für radiologische Zwecke geeigneten Open Source Software durchgeführt (Horos Version 2.2.0, The Horos Project).

2.3.1 Mapping

Für das Mapping wurden die Dichtewerte (HE) an prospektiv definierten Messpunkten mittels sogenannter standardisierter ROI bei Verwendung einer sekundär rekonstruierten Schichtdicke von 3 mm im Auswertungsprogramm für alle Messpunkte erhoben. Pro CT-Untersuchung ergaben sich hierdurch insgesamt 13 Messpunkte, verteilt auf sieben Messpunkte für die 135kV Bilder sowie auf sechs Messpunkte für die Kollagenkarte wie folgend im Detail beschrieben. Eine ROI-Größe von 9,5 mm² wurde für die folgenden anatomischen Messpunkte verwendet: Ligamentum transversum atlantis (LTA) beidseits in axialer Ebene, Fasciculi longitudinales (FL) in coronarer Ebene, Ligamentum alaria (LA) beidseits in coronarer Ebene und dem Ligamentum nuchae (LN) in sagittaler Ebene in den 135kV-Bildern und der Kollagenkarte verwendet. Die Messung des retrodentalen Weichteils (RDW) wurde nur in den 135 kV Bildern erfasst und beinhaltet eine Distanzmessung im Zentrum des Ligaments entsprechend an dessen größter Dicke gelegen zwischen dem ventral gelegenen Dens axis und dem nach dorsal angrenzenden Spinalkanal (Canalis spinalis). Die Messung wurde in der axialen Ebene auf Höhe des größten Umfangs des Dens axis des zweiten Wirbels (Axis) äquivalent zu der oben genannten ROI-Messung des LTA im gleichen axial orientierten Bild durchgeführt.

Der folgende Bildatlas (Abbildung 2) zeigt exemplarisch die via standardisierter ROI-Größe erfassten Messpunkte in den 135kV Bildern (obere Reihe) und der Kollagenkarte (untere Reihe). Dabei zeigt die linke Spalte die entsprechenden Messpunkte des LTA in axialer Schichtführung auf Höhe des größten Umfangs des Dens axis, die mittlere Spalte zeigt die Messpunkte des LN in der sagittalen Ebene mit Ansatzpunkt an der Protuberantia occipitalis externa der hinteren äußeren Schädelwand, die rechte Spalte zeigt die jeweiligen Messpunkte der LA und der FL in der coronaren Ebene.

Die Messpunkte der Ligamenta alaria wurden so gewählt, dass sie den horizontalen Verlauf vom Dens axis zum Atlas bzw. zum seitlichen Rand des Foramen magnum widerspiegeln. Der Messpunkt der vertikal verlaufenden Fasciculi longitudinales liegt kranial des Dens axis entsprechend der anatomischen Gegebenheit. Ligamentum transversum

atlantis und Fasciculi longitudinales bilden zusammen das sogenannte Ligamentum cruciforme. Die funktionell wichtigsten Bänder zur Stabilisierung der Kopfgelenke sind das Ligamentum transversum atlantis und die Ligamenta alaria. Sie sind für die Fixierung des Dens axis verantwortlich (2). Abbildung 3 zeigt exemplarisch die entsprechende Distanzmessung des RDW und bezieht sich auf die Strecke von dorsal des Dens axis bis hin zum dorsalen Ende des Weichgewebes.

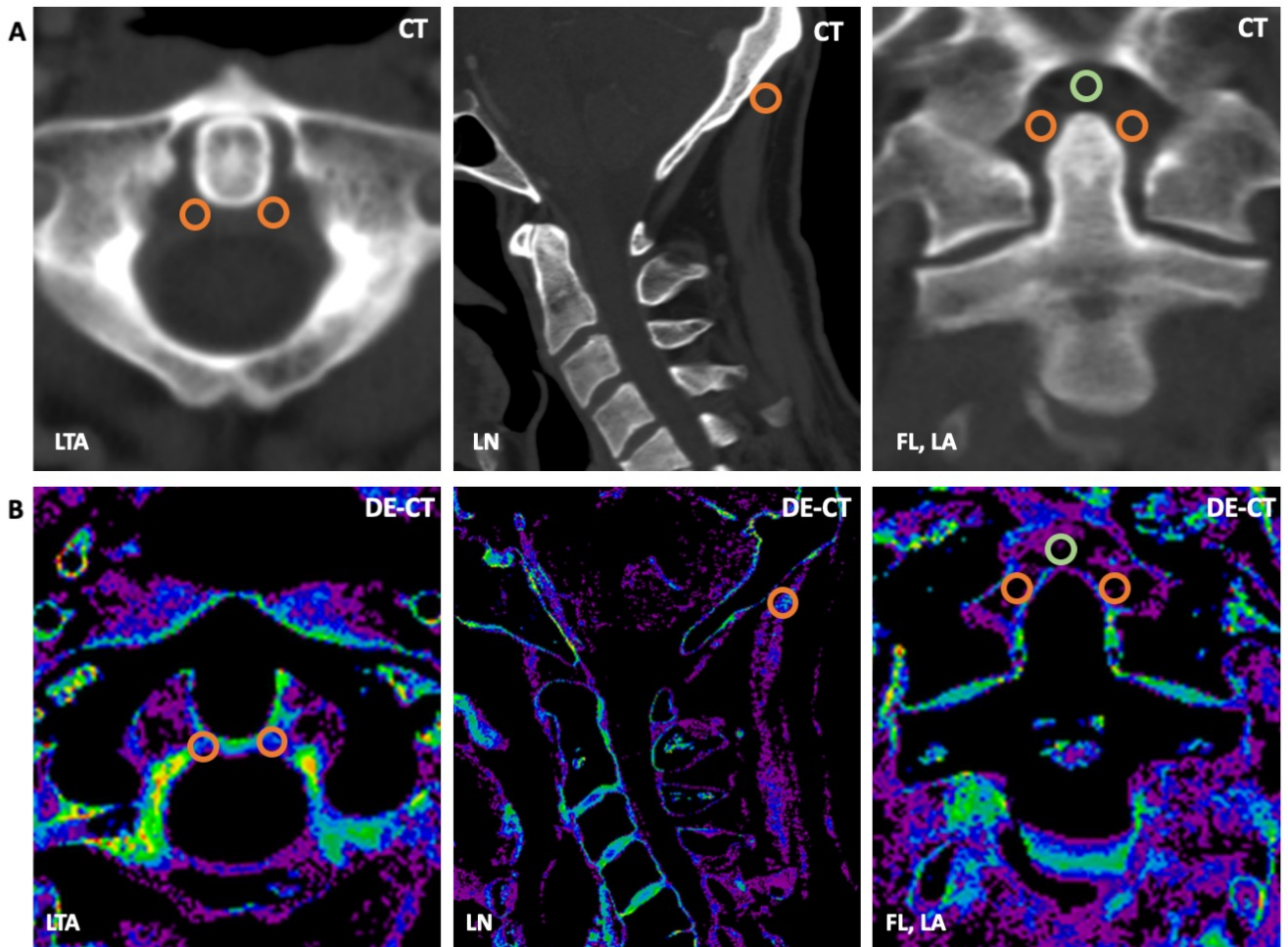


Abbildung 2: Bildatlas der verwendeten Messpunkte.

A: 135kV Rekonstruktionen (CT): Ligamentum transversum atlantis (LTA): Axialer Schnitt; Ligamentum nuchae (LN): Sagittaler Schnitt; Fasciculi longitudinales (FL, grün) und Ligamenta alaria (LA, orange): Coronerer Schnitt. **B:** Kollagenmapping (DE-CT): Ligamentum transversum atlantis (LTA): Axialer Schnitt; Ligamentum nuchae (LN): Sagittaler Schnitt; Fasciculi longitudinales (FL, grün) und Ligamenta alaria (LA, orange): Coronerer Schnitt.

ROI entspricht den farblichen Kreisen in grün bzw. orange.

Modifiziert nach Wittig et al. *Diagnostics* 2022 (17).

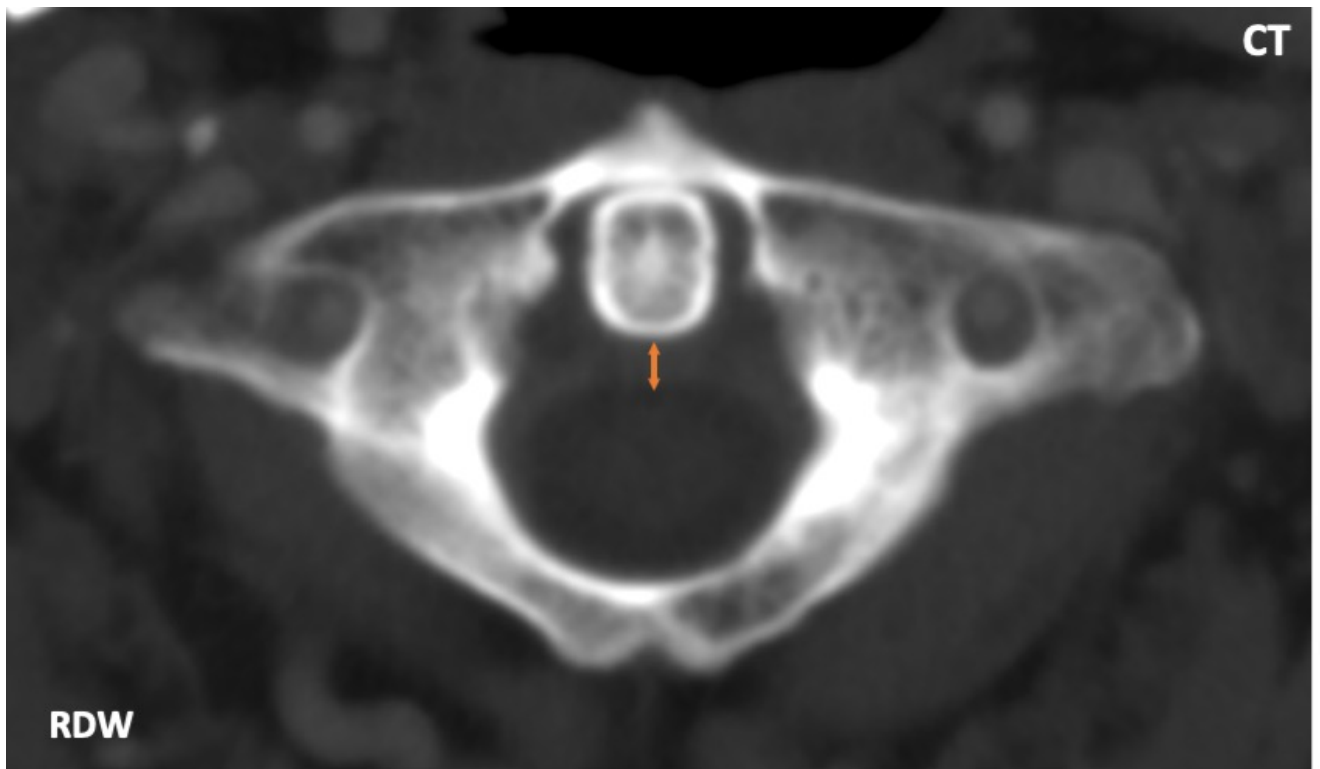


Abbildung 3: Distanzmessung Retrodentales Weichteil.

Retrodentales Weichteil (RDW). 135kV Bild (CT). Streckenmessung mittels Gerade in orange. *Modifiziert nach Wittig et al. Diagnostics 2022 (17).*

2.3.2 Scoring

Das Scoring der OA und der ligamentären Verkalkungen wurde durch zwei unabhängige erfahrene Radiologen verblindet für alle klinischen Daten mit 5 Jahren bzw. 7 Jahren radiologischer Expertise auf dem Gebiet der muskuloskelettalen Bildgebung durchgeführt. In Fällen von Unstimmigkeiten wurde ein dritter unabhängiger erfahrener Radiologe mit muskuloskelettaler Expertise im Rahmen des Konsensusverfahrens einbezogen. Die Bewertung der OA des Atlantodentalgelenks erfolgte durch beide Experten anhand des Kellgren- und Lawrence-Scores (18), entsprechend Grad 0 (keine Arthrose), Grad 1 (beginnend), Grad 2 (gering), Grad 3 (moderat), Grad 4 (fortgeschritten).

Auf Patientenebene wurden Personen mit einer OA Grad ≥ 2 als positiv für das Vorliegen einer OA in der jeweiligen Region eingestuft. Die ligamentären Verkalkungen des LTA wurden nach Vorliegen der folgenden drei Kategorien hinsichtlich einer Schweregradklassifizierung eingeteilt: Fehlend (Grad 0), punktförmig (Grad 1) oder konfluierend (Grad 2) und, falls vorhanden, als begrenzt, mäßig oder stark ausgeprägt eingestuft. Ein Refe-

renzbildatlas mit Bildbeispielen pro Kategorie für die OA und die ligamentären Verkalkungen wurde bereits in der Originalpublikation (17) veröffentlicht (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3 in Wittig et al.)

2.4 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS (Version 28) verwendet. Die Subgruppenvergleiche wurden mit ungepaarten t-Tests durchgeführt, und Zusammenhänge zwischen Kollagendichte und klinischen Faktoren wurden mit dem Korrelationskoeffizienten von Pearson (r) untersucht. Mittels der Verwendung des ungepaarten t-Tests sollte überprüft werden, ob sich unabhängige Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Die Übereinstimmung zwischen den verblindeten Auswertern wurde anhand von Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) untersucht.

Die hier angegebenen Ergebnisse entsprechen dem Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) für alle normalverteilten Daten sofern nicht anders angegeben. Für alle kategorialen Variablen wurde die Angabe des 95 % Konfidenzintervalls (CI, *englisch confidence interval*) verwendet.

2.5 Datenschutz & Ethikvotum

Die Patienten wurden vor der Untersuchung im Rahmen der klinischen Routine über die CT mit angemessener Bedenkzeit aufgeklärt. Ein Votum der Ethikkommission für retrospektive Studien wurde vor Durchführung bei der zuständigen Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin eingeholt (EA1/247/21). Die Verwendung aller Daten erfolgte unter Einhaltung der geltenden Datenschutzbestimmungen des Landes Berlin in der aktuell gültigen Fassung und des §212 des deutschen Strafgesetzbuches (StGB). Personenbezogene Metadaten der DE-CT wurden pseudonymisiert (siehe Abschnitt 2.1 Patientenkollektiv), während nicht notwendige Daten aus den für den Referenzstandard gebrauchten Arztberichten geschwärzt wurden.

Die Analyse der im Folgenden dargestellten Daten erfolgte auf Grundlage der Deklaration von Helsinki (einschließlich der letzten Revision vom Oktober 2013 in Fortaleza, Brasilien).

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv & Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 178 Patienten eingeschlossen (17). Von diesen wurden drei Patienten aufgrund klinischer Faktoren wie Gicht oder Hyperparathyreoidismus und 22 Patienten aufgrund unzureichender Bildqualität ausgeschlossen. Bei mehreren DE-CT Untersuchungen wurde nur die erste Untersuchung in die Analyse einbezogen. Dies betraf 16 Untersuchungen von 15 Patienten. Insgesamt wurden somit 153 Patienten, davon 124 Männer und 29 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren (SD: 12, Spannweite: 28 - 88 Jahre) in die weitere Analyse eingeschlossen. Unter den eingeschlossenen Patienten ergaben sich folgende Überweisungsdiagnosen hinsichtlich einer Indikationsstellung zur DE-CT in absteigender Häufigkeit der übergeordneten Gruppen: Krebserkrankungen des Kopfes und Halses wie beispielsweise Larynxkarzinom, Oropharynxkarzinom und Hypopharynxkarzinom, entzündliche Halserkrankungen wie die akute Tonsillitis, die zervikale Phlegmone sowie postoperative Bildgebung nach Tonsillektomie und andere Tumorerkrankungen mit zervikaler Manifestation wie Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, malignes Melanom oder eine zervikale Lymphadenopathie unbekannter Ursache. Eine detaillierte Auflistung der Überweisungsdiagnose und CT-Indikation ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Patientengruppen in Abhängigkeit der Überweisungsdiagnosen.

Überweisungsdiagnose & CT-Indikation	Patientenanzahl (n)
<i>Malignom Kopf/Hals</i>	112
- Larynxkarzinom	50
- Oropharynxkarzinom	23
- Hypopharynxkarzinom	9
- Tonsillenkarzinom	7
- Zungengrundkarzinom	4
- Sonstige	19
<i>Entzündliche Erkrankungen des Halses</i>	5
- Tonsillektomie nach Tonsillenabszess	2
- Cervicale Phlegmone	2
- Akute Tonsillitis mit Peritonsillarabszess	1
<i>Sonstige</i>	36
- Malignes Melanom	3
- Bronchialkarzinom	2
- Andere	31
<i>Gesamt</i>	153

Eigene Erstellung im Rahmen des Manteltextes.

Von den eingeschlossenen 153 Patienten erhielten 45 Patienten (29,4 %) eine Radiatio und 44 Patienten (28,8 %) eine Chemotherapie aufgrund der bekannten Grunderkrankung, eine Auflistung der Radiatio bzw. Chemotherapie pro Indikationsgruppe ist in Abbildung 4 dargestellt.

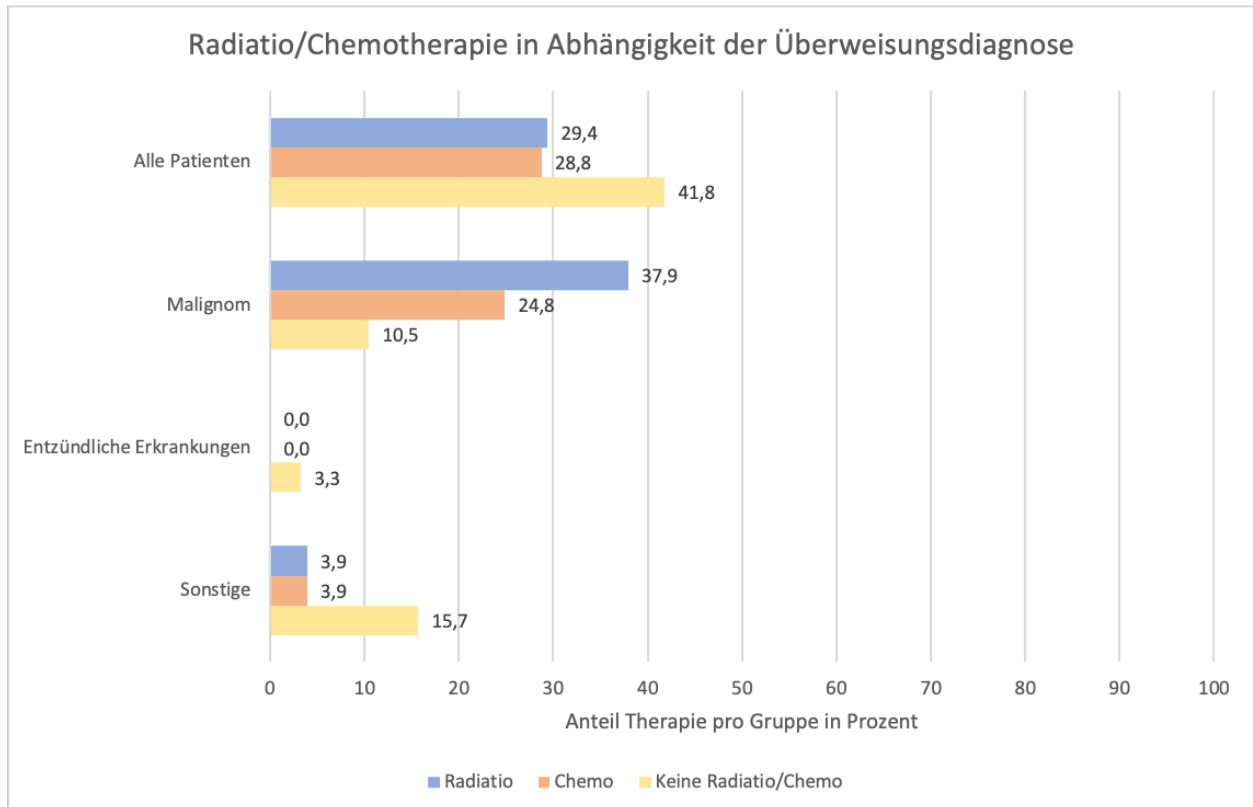


Abbildung 4: Überweisungsdiagnosen und durchgeführte Radiatio bzw. Chemotherapie.

Dargestellt sind Radiatio bzw. Chemotherapie in Abhängigkeit der Überweisungsdiagnose pro Gruppe (alle Patienten, Malignom, entzündliche Erkrankungen des Halses, Sonstige) in Prozent. Dabei beziehen sich die Prozentwertangaben der Untergruppen immer auf die Gesamtheit der eingeschlossenen 153 Patienten. Eine detaillierte Auflistung der Überweisungsdiagnosen und vorliegenden Indikationen zur DE-CT ist der Tabelle 1 zu entnehmen. *Eigene Erstellung im Rahmen des Manteltextes.*

3.2 Osteoarthrose des Atlantodentalgelenks und ligamentäre Verkalkungen

In der hier untersuchten Patientengruppe lag eine OA des Atlantoaxialgelenks bei 91,5 % (140/153) Patienten vor (KL-Grad ≥ 2), hiervon wiesen 20,9 % (32/153) der Patienten einen KL-Score von 4 auf. 8,5 % (13/153) der Patienten wiesen per Definition keine relevante OA bei einem KL-Score von < 2 auf. Dahingegen wurden Bandverkalkungen weniger häufig beobachtet, lediglich bei 14,4 % (22/153) der Patienten konnten Bandverkalkungen der LTA festgestellt werden. Hiervon wiesen 13 Patienten (8,5 %) punktförmige und 9 Patienten (5,9 %) konfluierende Bandverkalkungen auf.

3.3 Kollagenmapping

Die mittlere Kollagendichte der LTA, FL, LA und LN ist im Folgenden respektive aufgeführt: 141,7 (SD: 35,7; Spannweite: 22,8 - 223,0), 62,8 (SD: 39,9; 13,5 - 209,9), 117,3 (SD: 37,2; 4,3 - 214,9), und 110,6 (SD: 43,0; 20,2 - 237,0). Die mittlere Distanz des retrodentalen Weichteils betrug 3,5 mm (SD: 0,8 mm; 1,91 - 6,34 mm).

3.4 Einflussfaktoren auf die Kollagendichte

Sowohl das Alter als auch das Geschlecht der Patienten aus unserer Kohorte waren nicht signifikant mit der Kollagendichte der LTA assoziiert. Dies spiegelt sich beim Alter durch den schwachen Pearson Korrelationskoeffizienten r von 0,109 ($p = 0,180$) und auch beim Geschlecht durch einen schwachen r von 0,264 ($p = 0,167$) wider. Mittels des Levene-Tests ($p = 0,070$) konnte bei Patienten mit Osteoarthritis ($KL \geq 2$) nachgewiesen werden, dass die Kollagendichte nicht signifikant höher war als bei Patienten ohne relevante degenerative Veränderungen ($KL < 2$) mit einer mittleren Kollagendichte von 140,3 (SD: 36,0) gegenüber 156,9 (SD: 28,8). Bei Patienten mit Verkalkungen liegt zwar eine etwas höhere Kollagendichte vor als bei Patienten, die keine Verkalkungen aufwiesen (149,6, SD 35,7 versus 140,4, SD 35,6; $p = 0,269$), dennoch zeigt sich hierfür kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen hinsichtlich der Kollagendichte. Zwischen der Kollagendichte und der Dicke des retrodentalen Weichteils wurde bei einem Pearson's r von 0,170 ($p = 0,036$) nur eine leichte Tendenz zur Korrelation festgestellt. Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dicke des retrodentalen Weichteils. Dabei wiesen Patienten mit Nachweis von Verkalkungen eine mittlere Distanz des retrodentalen Weichgewebes von 3,7 mm (SD: 0,8 mm) auf versus 3,4 mm (SD: 0,8 mm) bei Patienten ohne Verkalkungen, hierfür ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,258$).

3.5 Agreement

Die Übereinstimmung zwischen den radiologischen Experten bei der Evaluation der OA des Atlantoaxialgelenks war mäßig mit einem ICC von 0,54 (95% CI: 0,37 - 0,66; $p < 0,001$), während sich eine gute Übereinstimmung hinsichtlich der Verkalkungen mit einem ICC von 0,83 (95% CI: 0,37 - 0,95; $p < 0,001$) zeigte.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurde die Kollagendichtekartierung der krani-ozervikalen Bänder mittels Dual-Energy-Computertomographie im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit untersucht sowie in Bezug zu Alter, Geschlecht, Arthrose und ligamentären Verkalkungen gesetzt. Wir konnten mit unserer Arbeit zeigen, dass das Kollagenmapping der Bänder des Atlantodentalgelenks äquivalent zu bereits beschriebener Anwendung am Hand- bzw. Kniegelenk technisch möglich ist (19, 20). Hierbei zeigte sich keine signifikante Assoziation der Kollagendichte zum Alter, Geschlecht, einer Atlantodentalarthrose oder ligamentären Verkalkungen des krani-ozervikalen Übergangs.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Diese Analyse stellt einen der ersten Versuche dar, die Kollagendichte der Bänder des krani-ozervikalen Übergangs durch die Anwendung der DE-CT in einer Patientenkohorte ohne Vorerkrankungen des rheumatologischen Formenkreises oder eines Hyperparathyreoidismus zu beschreiben. Die aus der Analyse hervorgegangenen Daten wiesen eine weite Bandbreite auf, konnten aber nicht in Zusammenhang mit Alter, Geschlecht, Arthrose oder ligamentären Verkalkungen gebracht werden. Somit konnte bei fehlender Signifikanz die Annahme eines Zusammenhangs der Kollagendichte bei Vorliegen einer Osteoarthrose in unserer Patientenkohorte nicht bestätigt werden. Hinsichtlich einer Evaluation arthrose- oder rheumatologisch-unabhängiger Analysen, z. B. bei traumatisch bedingten Verletzungen des Bandsystems, stellt die hier gezeigte Unabhängigkeit der getesteten Faktoren jedoch eine gute Grundlage für weitere klinische Studien dar. Die Methode des Kollagenmapping am krani-ozervikalen Übergang konnte hierbei äquivalent zu den bisher einzelnen vorbeschriebenen Studien sicher und technisch problemlos angewendet werden. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit weiterer klinischer Studien zur Evaluation einer Anwendung bei Patienten zum Beispiel mit rheumatologischen Vorerkrankungen hinsichtlich der Hypothese eines signifikanten Unterschiedes der Kollagendichte in Zusammenhang mit entzündlichen Prozessen.

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Die Einordnung der Ergebnisse muss im Kontext dazu gesehen werden. Die Verwendung von Kollagendichtekarten ermöglicht eine nicht-invasive Quantifizierung von Veränderungen an Zielstrukturen. Erstmals wurde in der vorliegenden Arbeit die Methode zur Quantifizierung von degenerativen Veränderungen mittels Kollagenmapping des kraniozervikalen Übergangs eingesetzt. Johnson et al. beschrieben erstmals die DE-CT als zuverlässiges Visualisierungstool von Kollagen (21). Auf diesen Erkenntnissen aufbauend konnten verschiedene Studien die Anwendbarkeit der Methode der DE-CT-basierten Kollagenanalyse an unterschiedlichen Körperregionen zeigen, beispielsweise die DE-CT-basierte Kollagenanalyse von Bändern der Hände (19, 22), Füße (22) und des Kniegelenks (23). In zwei neueren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Anwendung der DE-CT mittels Kollagendichtekarten erfolgreich bei der postoperativen Bewertung von Veränderungen an Sehnentransplantaten nach Kniebandrekonstruktion (20) sowie bei einer Vergleichsstudie der Handgelenksbänder zwischen Patienten mit Pyrophospharthropathie (CPPD, *engl.* calcium pyrophosphate crystal deposition) und einer gesunden Kontrollgruppe eingesetzt werden konnte (19). Letztere zeigte eine höhere Kollagendichte in der symptomatischen CPPD-Kohorte im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu unserer Kohorte, ohne bekannte entzündliche Vorerkrankung, unterstützt dies die Hypothese, dass Veränderungen der Kollagendichte einen entzündlichen Prozess voraussetzen (24) und bei asymptomatischen Ablagerungen seltener auftreten (25). Auch bei Patienten mit einem Crowned-Dens-Syndrom (26) oder bei Patienten mit einer Fraktur des Dens axis bei unterschiedlichen Ausheilungsraten in Abhängigkeit der Vorerkrankung (27) stellt die DE-CT ein vielversprechendes bildgebendes Verfahren zur Beurteilung von Veränderungen der ligamentären Kollagendichte dar. Dabei können symptomatische Patienten mit Crowned-Dens Syndrom und akutem Auftreten von Halswirbelsäulenschmerzen aufgrund des erhöhten Risikos einer Pseudogicht an der Halswirbelsäule von einer DE-CT-basierten Analyse mittels Kollagenmapping profitieren (28). Folglich können durch eine flächendeckende Anwendung der DE-CT basierten Kollagenanalyse möglicherweise Komplikationen früher erkannt und entsprechend frühzeitig therapiert werden.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Die vorliegende Arbeit zeichnet sich durch einen innovativen Ansatz der Visualisierung und der Quantifizierung des Kollagengehalts aus und verdeutlicht die klinische Anwendbarkeit einer relativ neuen Möglichkeit zur detaillierten bzw. funktionellen Charakterisierung von Geweben. Hierbei konnten wir nach unserem aktuellen Kenntnisstand erstmals die Anwendung des Kollagenmappings im Bereich des Atlantodentalgelenks demonstrieren. Eine wesentliche Stärke unserer Arbeit liegt in der einfachen und sicheren Anwendbarkeit der Mappingmethode im klinischen Setting bei Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen und einer klinischen Indikation zur DE-CT. Dabei kann eine Sekundärrekonstruktion unabhängig von der durchgeführten Untersuchung erstellt und somit ohne zusätzlichen Aufwand oder zusätzliche Strahlenexposition gewährleistet werden. Somit bietet diese Methode die Chance zusätzliche quantifizierbare und verlässlich reproduzierbare Informationen zu erhalten, die für eine künftige Therapieentscheidung oder ein Therapiemonitoring in Zukunft gegebenenfalls genutzt werden können. Zu den wesentlichen Limitationen der Studie gehört ein im Verhältnis relativ kleines und heterogenes Studienkollektiv sowie das Fehlen einer großen Anzahl älterer und weiblicher Patienten. Bei epidemiologischem Nachweis des häufigeren Vorhandenseins einer OA bei weiblichen Patientinnen lässt vermuten (29), dass die geringe Anzahl an Frauen im Studienkollektiv ein wichtiger Faktor für das Fehlen eines signifikanten Unterschieds darstellt. Ebenfalls ist mit einem gehäuften Auftreten mit Zunahme des Lebensalters zu rechnen (29). Das retrospektive Studiendesign mit heterogener Patientengruppe und Zuweisungsdiagnose macht eine übergeordnete Vergleichbarkeit schwierig und kann ebenfalls ein Grund für das Fehlen einer Signifikanz darstellen. Hierbei besonders hervorzuheben ist, dass die Effekte im Zustand nach erfolgter Radiatio oder Chemotherapie nicht separat in einer Subgruppenanalyse untersucht wurden, das liegt vorrangig an dem klinischen Setting wobei auf Patientenebene nur in einer geringen Anzahl mehrere Untersuchungen vorlagen (9,8 %, 15/153 Patienten), sodass eine Subgruppenanalyse nicht möglich war. Bei allen eingeschlossenen Patienten dieser Kohorte wurde eine kontrastmittelgestützte DE-CT durchgeführt. Im Vergleich zu den üblichen Untersuchungsprotokollen in der muskuloskelettalen Radiologie ist die Verwendung einer Kontrastmittel-CT bei den meisten Fragestellungen unüblich, daher stellt die Kontrastmittelgabe limitierend einen möglichen Confounder in dieser Konstellation dar, wenngleich bisher keine Evidenz für einen einschränkenden physikalischen Zusammenhang vorliegt. Darüber hinaus fehlt im Rahmen

des retrospektiven Designs eine histopathologische Korrelation, die den Goldstandard in der Diagnostik darstellt.

4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass die Anwendung der DE-CT eine sinnvolle Ergänzung verschiedener Fragestellungen zur Quantifizierung von Bandveränderungen darstellt. Für den Einsatz der DE-CT in der klinische Routine unter Nutzung einer Quantifizierung von ligamentären Veränderungen der Halswirbelsäule unter besonderer Berücksichtigung des Atlantodentalgelenks, ist es daher notwendig neben dem in der Einleitung erläuterten anatomischen Zusammenhang auch die Funktionsweise sowie möglichen Indikationen für die DE-CT zu kennen und auch hinsichtlich eines flächendeckenden Einsatzes in der Praxis unter Beweis zu stellen sowie darüber hinaus Referenzwerte zu definieren. Dies bedeutet, dass zur spezifischen Anatomie der Halswirbelsäule auch das histologische Wissen von Kollagen sowie dessen besondere Bedeutung im Hinblick auf spezifische Belastungen in Kombination mit dem Atlantodentalgelenk in seiner besonderen anatomischen Funktion Anwendung finden sollte. Durch das Zusammenspiel dieser Einflussfaktoren kann eine zielgerichtete Diagnostik dazu beitragen, dass eine individualisierte Diagnosestellung den Patienten bereitgestellt werden kann und diese auch im Nachbeobachtungsverlauf mittels quantifizierbarer Messungen auf die weitere Patientenversorgung Einfluss nehmen kann. Durch die Verwendung der DE-CT ist es somit möglich eine detaillierte Gewebecharakterisierung zum Einschätzen der funktionellen Einheit der Halswirbelsäule vorzunehmen. Somit kann die DE-CT-basierte Kollagenanalyse zur Prävention bzw. Identifizierung von möglichen Risikogruppen unterschiedlicher Erkrankungen, beispielsweise bei entzündlichen oder degenerativ veränderten Wirbelsäulen, zum Einsatz kommen. Auch bei posttraumatischen Veränderungen, z. B. im Rahmen einer Fraktur des Dens axis, erscheint der Einsatz des Kollagenmappings sinnvoll, um Tissue Remodeling zu quantifizieren und als Monitoring besonders gefährdeter Patientensubgruppen oder aber im Rahmen eines Nachbeobachtungszeitraums zu nutzen.

Künftig ist in diesem Zusammenhang die Durchführung weiterer klinischer Studien notwendig, um zum einen die Reproduzierbarkeit der bisherigen Forschungserkenntnisse in verschiedenen Kohorten zu überprüfen und zum anderen weitere Möglichkeiten der Anwendbarkeit hinsichtlich verschiedener Krankheitsentitäten, z. B. degenerativ, rheumatologisch oder posttraumatisch, zu untersuchen. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen im

Vergleich zu den von Chang et al. (30) beschriebenen Veränderungen insgesamt weniger ligamentäre Verkalkungen. Im Gegensatz zu unseren Studienergebnissen konnte in der Kohorte von Chang et al. darüber hinaus neben einem stärkeren Zusammenhang des Alters auch eine Verdickung des retrodentalen Weichgewebes gezeigt werden. Somit sind weitere Studien unter anderem auch prospektive Studien mit größeren Kohorten notwendig, um eine genaue Indikation der Methode in den Leitlinien zu implementieren und auch um entsprechende Referenzwerte in unterschiedlichen Kohorten zu definieren.

5. Schlussfolgerungen

Schlussfolgernd ergibt sich, dass der Einsatz der DE-CT-basierten Kollagenanalyse eine vielversprechende diagnostische Methode für eine Quantifizierung von ligamentären Veränderungen darstellt und vor allem als Instrument für eine individualisierte Evaluation des Atlantodentalgelenks hinsichtlich der anatomischen Funktion eingesetzt werden kann. In Zusammenschau mit bereits veröffentlichten Studienergebnissen zeigt die DE-CT insbesondere bei Patienten mit bekannter CPPD, einem Crowned-Dens Syndrom oder Frakturen des Dens Axis eine potenzielle Anwendbarkeit als quantifizierbares Diagnosetool für die Evaluation der anatomischen und funktionellen Gegebenheiten des Atlantodentalgelenks. Für eine flächendeckenden und standardisierten Anwendung in der klinischen Routine sind jedoch noch weitere Studien notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J. Duale Reihe Anatomie: Thieme; 2006.
2. Drenckhahn D, Waschke J. Taschenbuch Anatomie: Elsevier Urban&Fischer; 2008.
3. Bogduk N, Mercer S. Biomechanics of the cervical spine. I: Normal kinematics. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2000;15(9):633-48.
4. Bogduk N. Functional anatomy of the spine. Handb Clin Neurol. 2016;136:675-88.
5. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie: Thieme; 2009.
6. Mienaltowski MJ, Birk DE. Structure, physiology, and biochemistry of collagens. Adv Exp Med Biol. 2014;802:5-29.
7. Cambi A, Chavrier P. Tissue remodeling by invadosomes. Fac Rev. 2021;10:39.
8. Hoffmann C, Kandziora F. Behandlung der Atlas- und Dens-axis-Frakturen. . Trauma Berufskrankh 17 2015:301-6.
9. Riasat K, Bardell D, Goljanek-Whysall K, Clegg PD, Peffers MJ. Epigenetic mechanisms in Tendon Ageing. Br Med Bull. 2020;135(1):90-107.
10. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, Howell D, Kaplan D, Koopman W, Longley S, Mankin H, McShane DJ, Medsger Jr. T, Meenan R, Mikkelsen M, Moskowitz R, Murphy W, Rothschild B, Segal M, Sokoloff L, Wolfe F. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum. 1986;29(8):1039-49.
11. Große Hokamp N, Lennartz S, Maintz D. Grundlage, Umsetzung und klinische Anwendung der DE-CT Radiologie up2date. 2018;18(04).
12. Bücheler E, Lackner K, Thelen M. Einführung in die Radiologie: Thieme; 2005.
13. Pasler F. Zahnärztliche Radiologie: Thieme; 2017.
14. Goo HW, Goo JM. Dual-Energy CT: New Horizon in Medical Imaging. Korean J Radiol. 2017;18(4):555-69.
15. Agostini A, Borgheresi A, Mari A, Floridi C, Bruno F, Carotti M, Schicchi N, Barile A, Maggi S, Giovagnoni A. Dual-energy CT: theoretical principles and clinical applications. Radiol Med. 2019;124(12):1281-95.
16. Hu HJ, Liao MY, Xu LY. Clinical utility of dual-energy CT for gout diagnosis. Clin Imaging. 2015;39(5):880-5.
17. Wittig TM, Ziegeler K, Kreuzinger V, Golchev M, Ponsel S, Diekhoff T, Ulas ST. Dual-Energy Computed Tomography Collagen Density Mapping of the Cranio-Cervical Ligaments-A Retrospective Feasibility Study. Diagnostics (Basel). 2022;12(12).
18. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957;16(4):494-502.
19. Ziegeler K, Richter ST, Hermann S, Hermann KGA, Hamm B, Diekhoff T. Dual-energy CT collagen density mapping of wrist ligaments reveals tissue remodeling in CPPD patients: first results from a clinical cohort. Skeletal Radiol. 2021;50(2):417-23.
20. Jeon JY, Lee SW, Jeong YM, Yu S. The utility of dual-energy CT collagen material decomposition technique for the visualization of tendon grafts after knee ligament reconstruction. Eur J Radiol. 2019;116:225-30.
21. Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, Grasruck M, Bruder H, Morhard D, Fink C, Weckbach S, Lenhard M, Schmidt B, Flohr T, Reiser MF, Becker CR. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. Eur Radiol. 2007;17(6):1510-7.

22. Deng K, Sun C, Liu C, Ma R. Initial experience with visualizing hand and foot tendons by dual-energy computed tomography. *Clin Imaging*. 2009;33(5):384-9.
23. Sun C, Miao F, Wang XM, Wang T, Ma R, Wang DP, Liu C. An initial qualitative study of dual-energy CT in the knee ligaments. *Surg Radiol Anat*. 2008;30(5):443-7.
24. Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(1):53-8.
25. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Pascual E. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-70.
26. De Silva T, Rischin A. Crowned Dens Syndrome Illustrated by Dual Energy Computed Tomography Scan. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(8):e293.
27. Wold A, Petscavage-Thomas J, Walker EA. Non-union rate of type II and III odontoid fractures in CPPD versus a control population. *Skeletal Radiol*. 2018;47(11):1499-504.
28. Wu DW, Reginato AJ, Torriani M, Robinson DR, Reginato AM. The crowned dens syndrome as a cause of neck pain: report of two new cases and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):133-7.
29. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):160-7.
30. Chang EY, Lim WY, Wolfson T, Gamst AC, Chung CB, Bae WC, Resnick DL. Frequency of atlantoaxial calcium pyrophosphate dihydrate deposition at CT. *Radiology*. 2013;269(2):519-24.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Matthias Wittig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Tissue Remodeling der Bänder des Atlantodentalgelenks in der Dual-Energy Computertomographie – Einfluss von Geschlecht, Alter und ligamentären Verkalkungen / Tissue remodeling of the atlanto-axial joint ligaments in dual-energy computed tomography – influence of gender, age and ligamentous calcifications selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Herr Thomas M. Wittig hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Wittig TM, Ziegeler K, Kreuzinger V, Golchev M, Ponsel S, Diekhoff T, Ulas ST. Dual-Energy Computed Tomography Collagen Density Mapping of the Cranio-Cervical Ligaments – A Retrospective Feasibility Study. *Diagnostics*. 2022.

Beitrag im Einzelnen:

1. Gemeinsam mit Herrn PD Dr. Torsten Diekhoff Ausarbeitung einer detaillierten Fragestellung der vorliegenden Publikation.
2. Ausführliche Literaturrecherchen zum Thema der Verwendung der Dual-Energy Computertomographie und deren Anwendungsgebiete sowie zu degenerativen Veränderungen der Halswirbelsäule unter besonderer Berücksichtigung von ligamentären Veränderungen.
3. Vor- und Aufbereitung des Datensatzes von 178 Patienten zur weiteren statistischen Auswertung, welche in enger Abstimmung mit Frau PD Dr. Katharina Ziegeler (Klinik für Radiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Humboldt-Universität zu Berlin, Freie Universität Berlin, 10117 Berlin, Deutschland)
4. Eigenständige Erstellung der Abbildungen 1, 2, und 3 in der Publikation sowie der Tabelle im zusätzlich online publizierten Material.
5. Zuarbeit bzw. Beteiligung für die Erstellung der Abbildung 4 und Tabelle 1 in der Publikation.
6. Erstellung der ersten Manuskriptversion in engem Austausch mit Frau PD Dr. Katharina Ziegeler und Frau Dr. Sevtap Tugce Ulas.
7. Führende Rolle bei der Überarbeitung des Manuskripts und hierunter Evaluation und schließlich Einbindung aller Kommentare und Vorschläge der Koautoren und Koautorinnen.
8. Gemeinsame Einreichung des Manuskripts mit Frau Dr. Sevtap Tugce Ulas. Eigenständige Bearbeitung aller Reviewerkommentare (Point-to-Point-Antwort sowie Revisionsdokumente) im Rahmen der Revision des Journalartikels in enger Abstimmung mit Frau Dr. Sevtap Tugce Ulas und Frau PD Dr. Katharina Ziegeler.
9. Regelmäßige Statusupdates zum vorliegenden Projekt im Rahmen der regelmäßigen Treffen mit dem Erst- und Zweitbetreuer/in, Herrn PD Dr. Torsten Diekhoff und Frau PD Dr. Katharina Ziegeler sowie im Rahmen des monatlich stattfindenden Arbeitsgruppentreffens.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Diagnostics (siehe Markierung in folgendem Auszug aus der Journal Summary List), Rank 60 von 171 in der Kategorie „Medicine, General and Internal“ 2021.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“MEDICINE, GENERAL and INTERNAL”**
 Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 171 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	LANCET	403,221	202.731	0.56608
2	NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	506,069	176.079	0.75350
3	JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	242,479	157.335	0.38221
4	BMJ-British Medical Journal	183,681	93.333	0.20057
5	Nature Reviews Disease Primers	21,565	65.038	0.04754
6	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	83,711	51.598	0.09934
7	JAMA Internal Medicine	31,254	44.409	0.09195
8	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	6,380	39.194	0.01202
9	Lancet Digital Health	3,373	36.615	0.00949
10	Military Medical Research	3,830	34.915	0.00649
11	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE	5,569	18.000	0.00302
12	EClinicalMedicine	8,029	17.033	0.02095
13	CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	21,959	16.859	0.01853
14	QJM-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICINE	8,176	14.040	0.00555
15	JAMA Network Open	31,821	13.353	0.10663
16	JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	15,804	13.068	0.01512
17	MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA	14,683	12.776	0.01443
18	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	7,461	12.063	0.01164

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
19	Cochrane Database of Systematic Reviews	92,845	12.008	0.12261
20	PLOS MEDICINE	47,916	11.613	0.06084
21	BMC Medicine	25,255	11.150	0.04188
22	MAYO CLINIC PROCEEDINGS	23,575	11.104	0.02749
23	Translational Research	6,741	10.171	0.00842
24	ANNALS ACADEMY OF MEDICINE SINGAPORE	3,779	8.713	0.00189
25	Deutsches Arzteblatt International	8,039	8.251	0.00837
26	European Journal of Internal Medicine	8,641	7.749	0.01115
27	MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA	5,255	6.912	0.00501
28	AMERICAN JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE	30,469	6.604	0.03417
29	AMYLOID-JOURNAL OF PROTEIN FOLDING DISORDERS	2,335	6.571	0.00312
30	CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE	2,636	6.522	0.00264
31	JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE	30,806	6.473	0.03485
32	BRITISH JOURNAL OF GENERAL PRACTICE	9,368	6.302	0.01053
33	Journal of Evidence Based Medicine	1,129	6.224	0.00174
34	CHINESE MEDICAL JOURNAL	12,643	6.133	0.01197
35	AMERICAN JOURNAL OF CHINESE MEDICINE	5,403	6.005	0.00295
36	AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	29,889	5.928	0.01854
37	BRITISH MEDICAL BULLETIN	5,758	5.841	0.00293

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
38	JOURNAL OF URBAN HEALTH-BULLETIN OF THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE	6,264	5.801	0.00735
39	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	9,263	5.722	0.00734
40	PALLIATIVE MEDICINE	7,829	5.713	0.00815
41	ANNALS OF FAMILY MEDICINE	7,127	5.707	0.00748
42	MINERVA MEDICA	1,579	5.580	0.00129
43	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	16,737	5.576	0.01740
44	Internal and Emergency Medicine	4,597	5.472	0.00692
45	CLINICAL MEDICINE	4,814	5.410	0.00647
46	JOURNAL OF KOREAN MEDICAL SCIENCE	10,929	5.354	0.01261
47	ANNALS OF MEDICINE	6,346	5.348	0.00364
48	AMERICAN FAMILY PHYSICIAN	11,647	5.305	0.00659
49	INDIAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH	8,938	5.274	0.00701
50	PANMINERVA MEDICA	1,153	5.268	0.00096
51	Polish Archives of Internal Medicine- Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej	2,338	5.218	0.00262
52	Frontiers in Medicine	12,813	5.058	0.02210
53	POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL	8,988	4.973	0.00466
54	Journal of Clinical Medicine	41,038	4.964	0.07176
55	BMJ Evidence-Based Medicine	1,365	4.691	0.00299
56	PREVENTIVE MEDICINE	22,059	4.637	0.02490

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
57	DM DISEASE-A-MONTH	1,142	4.477	0.00089
58	POSTGRADUATE MEDICINE	3,748	4.379	0.00399
59	SWISS MEDICAL WEEKLY	4,858	4.203	0.00547
60	Diagnostics	8,370	3.992	0.01016
61	JOURNAL OF THE FORMOSAN MEDICAL ASSOCIATION	6,112	3.871	0.00537
62	Journal of Translational Internal Medicine	634	3.772	0.00114
63	Archives of Medical Science	5,120	3.707	0.00500
64	International Journal of Medical Sciences	7,198	3.642	0.00596
65	PAIN MEDICINE	10,996	3.637	0.01222
66	European Journal of General Practice	1,408	3.636	0.00201
67	International Journal of Evidence-Based Healthcare	2,576	3.613	0.00102
68	Balkan Medical Journal	1,136	3.570	0.00157
69	Journal of Personalized Medicine	2,964	3.508	0.00332
70	AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES	7,041	3.462	0.00467
71	Journal of the Chinese Medical Association	3,605	3.396	0.00331
72	SINGAPORE MEDICAL JOURNAL	4,704	3.331	0.00266
73	AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE	5,752	3.247	0.00704
74	JOURNAL OF INVESTIGATIVE MEDICINE	3,049	3.235	0.00295
75	MEDICINA CLINICA	3,912	3.200	0.00273
76	KOREAN JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	3,581	3.165	0.00429
77	INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE	7,851	3.149	0.00537



Article

Dual-Energy Computed Tomography Collagen Density Mapping of the Cranio-Cervical Ligaments—A Retrospective Feasibility Study

Thomas Matthias Wittig¹, Katharina Ziegeler¹ , Virginie Kreuzinger², Milen Golchev¹, Simon Ponsel¹,
Torsten Diekhoff¹ and Sevtap Tugce Ulas^{1,3,*}

¹ Department of Radiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Humboldt-Universität zu Berlin, Freie Universität Berlin, 10117 Berlin, Germany

² Department of Radiology, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, 10249 Berlin, Germany

³ Berlin Institute of Health at Charité-Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany

* Correspondence: sevtap-tugce.ulas@charite.de; Tel.: +49-30-450-627044

Abstract: The objectives of this study were to investigate the mean collagen content of the atlanto-axial joint (AAJ) ligaments in a cohort without inflammatory disease and to analyze clinical confounders such as age, sex, and presence of ligamentous calcifications. A total of 153 patients who underwent dual-energy computed tomography (DECT) due to various reasons (e.g., suspected cancer or infection) were included in this retrospective study. Reconstruction of collagen density maps from the DECT dataset was performed. Region of interest (ROI) analysis was performed to assess densities in the following regions: ligamentum transversum atlantis (LTA), ligamenta alaria, fasciculi longitudinales, ligamentum nuchae, and retro-odontoid soft tissue (RDS). Osteoarthritis (OA) and the presence of calcifications were assessed by two experienced readers blinded to clinical data. Subgroup comparisons were performed using unpaired t-tests. The correlation of collagen density and clinical factors was investigated using Pearson's correlation coefficient. Mean LTA collagen density was 141.7 (SD 35.7). Ligamentous calcifications were rare (14.4 %). OA of the AAJ was common (91.5 %). LTA collagen density was not associated with age (Pearson's r of 0.109; $p = 0.180$) and was not significantly higher in patients with OA ($p = 0.070$). No correlations between RDS thickness, collagen density or calcifications were found. Our results show collagen density mapping of the cranio-cervical joint ligaments to be feasible; collagen densities are not significantly associated with age, sex, AAJ degeneration, or asymptomatic ligamentous calcification.

Keywords: dual-energy CT; ligaments; atlanto-axial joint; collagen; chondrocalcinosis



Citation: Wittig, T.M.; Ziegeler, K.; Kreuzinger, V.; Golchev, M.; Ponsel, S.; Diekhoff, T.; Ulas, S.T. Dual-Energy Computed Tomography Collagen Density Mapping of the Cranio-Cervical Ligaments—A Retrospective Feasibility Study. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2966. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12122966>

Academic Editor: Antonio Barile

Received: 18 October 2022

Accepted: 24 November 2022

Published: 27 November 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Due to its anatomical position and structure, the atlanto-axial joint (AAJ) has special significance as a link between the bony skull and the spinal column. The joints of the head allow finely tuned movement mechanics around three axes with extension, flexion, lateral flexion, and rotation of the head. Degenerative changes are frequently found at this particularly stressed joint, which usually become apparent as an incidental finding during radiological examinations [1]. Calcifications of the atlanto-axial ligaments, especially the ligamentum transversum atlantis (LTA), are a very common finding in elderly patients. A previous retrospective study showed an incidence of up to 49% in patients over 80 years of age in a cohort of patients with CT imaging obtained for acute trauma of the cervical spine [2]. Such calcifications of the AAJ are associated with calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD) [2] and are often found as an incidental imaging finding in asymptomatic patients during radiological imaging without further clinical consequences, diagnostic testing, or need for subsequent therapy applications [3]. However, in rare cases, they can also cause acute inflammation, which is defined as crowned dens syndrome, with symptomatic

presentation including neck pain, fever, and the elevation of inflammatory blood markers [4]. In general, several studies showed patients with primary hyperparathyroidism to have an up to four times higher risk of CPPD, most likely caused by an increased amount of calcium and/or parathyroid hormone due to metabolic bone diseases [5–9]. Furthermore, risk of CPPD seems to be associated with hypomagnesaemia and possibly associated with haemochromatosis [3], but more evidence is needed in this aspect.

Apart from their possible role in inflammatory disease, ligamentous calcifications in this anatomical area may carry special biomechanical significance as they are associated with a higher rate of unstable dens fractures (Anderson and D'Alonzo type II) after minor trauma [10]. However, the specific remodeling processes of the extracellular matrix of the ligaments are not fully understood.

A promising tool for the non-invasive study of such processes is dual-energy computed tomography (DECT), which has seen a multitude of technical advances [11] over the last few years. Material-specific attenuations in low- and high-energy spectra [12] allow for a relatively specific characterization of the material composition within a certain object [13]. In musculoskeletal imaging, this technique is mainly used to detect uric acid crystal depositions in gout arthropathy [14]. In addition, DECT allows a differentiated quantification of bone marrow edema using virtual non-calcium images [15]. Furthermore, it also allows one to generate specific collagen density maps [16,17]. This enables a non-invasive quantification of collagen density based on specific radiation attenuation at different energy levels. In a recent study of our group, we showed a significantly increased collagen density in the wrist ligaments in patients with CPPD versus a control cohort using this technique [17].

Changes in collagen density may indicate altered biomechanical properties of the affected ligaments. Thus, not only the knowledge of inflammatory diseases of the AAJ but also the role of the LTA in dens fractures after minor trauma can potentially be further elucidated using this technique. The aim of this work is therefore to investigate the mean collagen content of the ligaments of the AAJ in a cohort without inflammatory disease, in order to establish a baseline and to investigate clinical confounders such as age, sex, and presence of ligamentous calcifications.

2. Materials and Methods

Approval from the institutional ethics review board was obtained prior to study commencement (EA1/247/21). All patients gave their written informed consent for the scientific use of their imaging and clinical data prior to the DECT scan, which is standard protocol in our institution. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments, or comparable ethical standards.

2.1. Subjects

All patients who underwent a DECT scan of the neck with clinical indication between May 2019 and August 2020 in the Department of Radiology of our university hospital were included in this retrospective analysis. Patients with known rheumatic joint diseases or hyperparathyroidism were excluded, as well as patients with insufficient image quality for the application of further reconstruction algorithms. Since most patients received their DECT of the neck due to their oncologic history, information regarding previous radiation and chemotherapy was also collected.

2.2. Imaging Technique

All patients underwent a DECT scan of the neck in a 320-row single-source computed tomography (CT) scanner (Canon Aquilion One Vision, Canon Medical Systems) with sequential volume acquisition of two different energy datasets (135 and 80 kVp with 180 mA and 500 mA). A split-bolus contrast medium injection protocol was used (body

weight-adapted Ultravist 370 (Bayer), 1 mL/kg). The scan of the neck was performed with a delay of 8 s after the start of the second bolus injection in volume mode with a z-axis coverage of 16 cm without table movement. Rotation time was 0.5 s. Collagen density maps were calculated using a vendor software (Canon Medical Systems) on the CT console, applying a dual-energy gradient of 1.1 for collagen on the three-material decomposition software, and were reconstructed with 0.5 mm slice thickness. All images were pseudonymized.

2.3. Region of Interest Analysis

Standardized region of interest (ROI) analysis was performed by a specially trained research student (TMW) using the collagen density maps reconstructed from the DECT datasets and separately for the LTA; both ROIs were used for calculation of mean, the fasciculi longitudinales, and for the ligamenta alaria with dedicated software (Horos v.2.2.0, The Horos Project). The collagen density of the ligamentum nuchae served as reference. A size of 9.5 mm² was chosen for all ROI measurements. The mean densities (Hounsfield unit, HU) and standard deviations (SDs) were collected. Furthermore, only the thickness of the retro-odontoid soft tissue was measured using the 135 kVp CT reconstruction in axial orientation. Imaging examples with illustrations of standardized ROI placement and imaging examples of the retro-odontoid soft tissue measurement are provided in Figure 1.

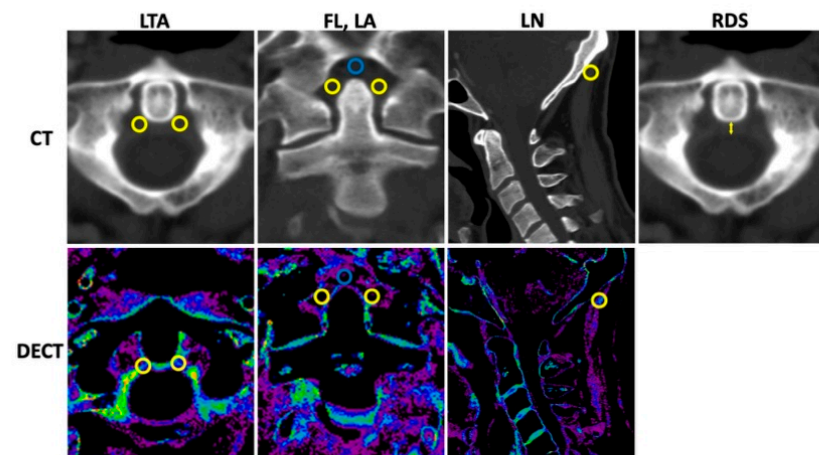


Figure 1. Measurement of collagen density and retro-odontoid soft tissue. CT = computed tomography, DECT = dual-energy CT, LTA = ligamentum transversum atlantis, FL = fasciculi longitudinales, LA = ligamenta alaria, LN = ligamentum nuchae, and RDS = retro-odontoid soft tissue thickness. Upper row indicates CT with 135 kVp reconstructions. Lower row refers to DECT-based collagen maps. Region of interest (ROI) measurements were performed with predefined size of 9.5 mm² for all measurements using the collagen density maps. In total, twelve ROI measurements were performed (six in 135 kVp images, six in collagen maps) as follows: LTA (two ROIs per reconstruction in axial orientation (left and right orientation, yellow ROIs); FL (one ROI per reconstruction in coronal orientation, blue ROI); LA (two ROIs per reconstruction in coronal orientation, yellow ROIs); and LN (one ROI per reconstruction in sagittal orientation, yellow ROI). Thickness of the retro-odontoid soft tissue (indicated by the yellow arrow) was measured using the 135 kVp CT reconstruction in axial orientation.

2.4. Image Reading

In all patients, 135 kVp CT reconstructions were assessed separately by two readers who were blinded to all clinical data: VK with 5 years of experience and MG with 7 years of experience in musculoskeletal imaging (MSK). Both readers assessed osteoarthritis (OA) of the AAJ categorically, using the Kellgren and Lawrence score (KL); for imaging examples

per category see Figure 2 [18]. Furthermore, calcifications of the LTA were graded as absent (=0), punctuate (=1), or confluent (=2) and, if present, as limited, moderate, or extensive. Imaging examples are presented in Figure 3. Cases of disagreement were resolved by an experienced MSK radiologist (KZ). On the patient level, individuals with an OA grading of ≥ 2 were considered positive for OA for the respective region.

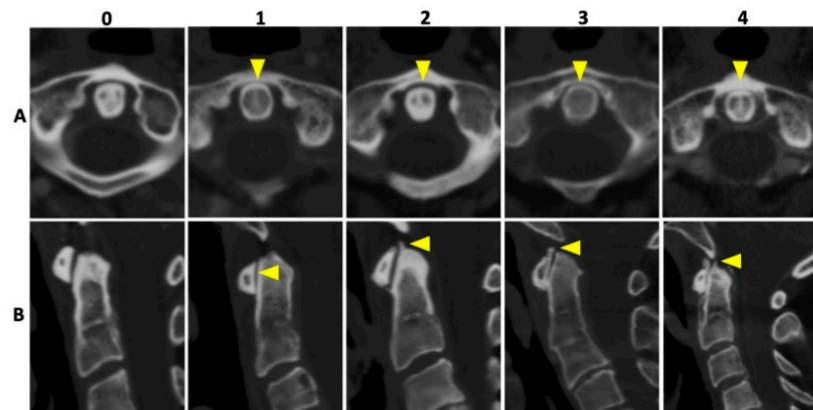


Figure 2. Imaging examples of osteoarthritis of the atlanto-axial joint. Imaging examples of five different patients according to the Kellgren and Lawrence [18] grading of osteoarthritis (OA). Upper row (A) with axial orientation of 135 kVp images, and lower row (B) with sagittal orientation of 135 kVp images, respectively. From left to right (both rows) an increase in OA grading with no OA (0), beginning OA (1), minimal OA (2), moderate OA (3), and severe OA (4) of the atlanto-axial joint is shown (yellow arrowheads).

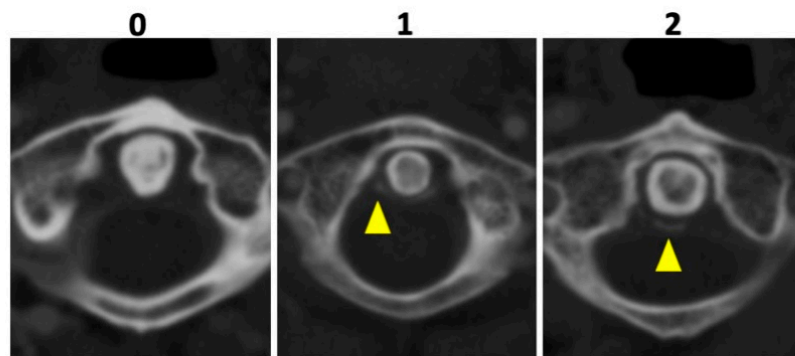


Figure 3. Imaging examples of ligament calcification grading. Imaging examples of three different patients according to the assessment of ligament calcifications of the ligamentum transversum atlantis based on axial-orientated 135 kVp image reconstructions. Grading was performed as follows: absence of calcifications (0), punctuate calcifications (1), and confluent calcifications (2) (yellow arrowheads).

2.5. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS (Version 28). Subgroup comparisons were performed with unpaired t-tests and associations between collagen density and clinical factors were investigated using Pearson's correlation coefficient. Agreement between readers was assessed using intra-class correlation coefficients (ICC) with a two-way mixed model.

3. Results

3.1. Subjects

The number of patients evaluated for inclusion was 178—of these, 3 patients were excluded because of clinical factors (gout or hyperparathyroidism) and 22 patients were excluded because of insufficient image quality. In the case of multiple DECT exams (applicable in 16 cases of 15 patients), only the first exam was included for analysis. Thus, 153 patients (124 men, 29 women) with a mean age of 65 years (SD 12, range 28–88 years) were included in the final analysis. Imaging indication and respective known diseases of the patients were the following: head and neck cancer (e.g., laryngeal cancer, oropharyngeal cancer, and hypopharyngeal cancer), inflammatory neck disease (e.g., acute tonsillitis, cervical phlegmon, and postoperative imaging after tonsillectomy), and others (e.g., other tumor diseases such as thyroid carcinoma, esophageal carcinoma, malignant melanoma, or cervical lymphadenopathy of unknown cause), respectively. The study population and the results of the scoring are presented in Figure 4, Table 1 and Supplementary Table S1.

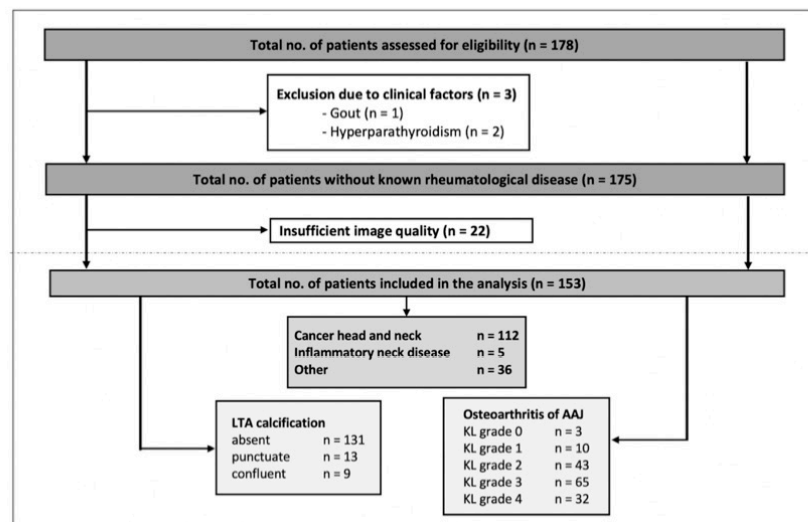


Figure 4. Flowchart of the study inclusion and results of the scoring. LTA = ligamentum transversum atlantis, AAJ = atlantoaxial joint, KL = Kellgren and Lawrence grading.

Table 1. Characteristics of the study population.

Characteristics	
Number of patients (women/men)	153 (29/124)
Mean age (y) (SD; range)	65 (12; 28–88)
Number of patients with radiation therapy	64
Number of patients with chemotherapy	44

3.2. Descriptive Results

Mean collagen density of the LTA was 141.7 (SD 35.7; range 22.8–223.0). Mean collagen density of the fasciculi longitudinales (FL), ligamenta alaria (LA), and ligamentum nuchae (LN) were as follows: 62.8 (SD 39.9; range 13.5–209.9), 117.3 (SD 37.2; range 4.3–214.9), 110.6 (SD 43.0; range 20.2–237.0). The distribution of the measured collagen densities at the different locations is presented in Supplementary Figure S1. The mean thickness of the retro-odontoid soft tissue was 3.5 mm (SD 0.8; range 1.91–6.34 mm).

Ligamentous calcifications were rare and only detected in 22/153 (14.4%) patients; of these, 13 exhibited punctuate and 9 exhibited confluent calcifications. OA of the AAJ was a common finding: 13/153 (8.5%) received a KL grade of <2 and 20.9% (32/153) received a KL grade of 4. In total, OA (KL \geq 2) was found in 91.5% (140/153) (see also Figure 4).

3.3. Factors of Influence on Collagen Density

In our cohort, age was not significantly associated with collagen density of the LTA, shown by the weak Pearson's r of 0.109 ($p = 0.180$). Furthermore, sex also showed no correlation with collagen density of the LTA (Pearson's r of 0.264; $p = 0.167$). In patients with osteoarthritis (KL \geq 2), the collagen density was not significantly higher compared to patients without relevant degenerative changes (KL < 2), with a mean collagen density of 140.3 (SD 36.0) versus 156.9 (SD 28.8), respectively, shown by the Levene test ($p = 0.070$). Collagen density did not differ significantly in patients with or without calcifications (149.6, SD 35.7 versus 140.4, SD 35.6; $p = 0.269$), but there was overall slightly higher observed collagen density in patients with calcifications. Only a slight trend of correlation was found between the collagen density and retro-odontoid soft tissue thickness, shown by the weak Pearson's r of 0.170 ($p = 0.036$). The retro-odontoid soft tissue thickness was not observed to increase significantly in patients with calcifications, with a mean of 3.7 mm (SD 0.8 mm) versus 3.4 mm (SD 0.8 mm) in patients without calcifications ($p = 0.258$).

3.4. Image Reading

Agreement between readers for OA of the AAJ was moderate with an ICC of 0.54 (95% confidence interval (CI) 0.37–0.66; $p < 0.001$), while agreement regarding calcifications was good with an ICC of 0.83 (95% CI 0.37–0.95; $p < 0.001$).

4. Discussion

Our analysis marks the first attempt at a description of collagen densities of the ligaments of the cranio-cervical junction (CCJ) as detected by dual-energy computed tomography. The measured collagen densities showed a wide range but were not significantly associated with age, sex, or osteoarthritis of the CCJ.

The ligaments of the CCJ, such as the LTA or the LA, are responsible for the complex transformation and transmission of forces from the skull to the spine. In addition to the transmission from skull to spine, a major biomechanical focus of the LTA and LA and other cranio-cervical ligaments is to provide a full range of motion and significant mobility [19]. We assumed that collagen density is increased in patients with OA. Based on our results showing no significant association of collagen densities and degeneration, this hypothesis could not be confirmed.

Collagen density maps allow the non-invasive quantification of microstructural changes. To the best of our knowledge, only few studies have investigated this method. In a recent study, this technique was successfully assessed to evaluate post-operative changes in tendon grafts after knee ligament reconstruction [20]. In a further study, collagen density maps of the wrist ligaments in a clinical CPPD cohort were evaluated and compared to a healthy control group [17]. This study showed a higher collagen density in the symptomatic CPPD cohort compared to the healthy control group. In contrast to our cohort without known inflammatory disease, this supports the hypothesis that changes in collagen density actually require an inflammatory process [21,22] and are less common in asymptomatic depositions [3].

CPPD, as the third most common inflammatory arthritis [23], is associated with radiologic features such as more frequent and severe osteophytes [22,24], and is also associated with more inflammatory features and more rapid progression [21] compared to OA without CPPD. Our results show fewer ligamentous calcifications than previous investigations [2]. Chang et al. report more frequent calcifications and report association with age, but also with increased thickening of the retro-odontoid soft tissue [2], which was not the case in our study. The absence of a large number of elderly patients and a

small number of female patients may apply as presumed causes for the differences. This may explain why the presence of calcification in our study was not associated with an enlargement in the retro-odontoid soft tissue.

DECT is a promising imaging technique to evaluate changes in ligamentous collagen densities in patients suffering from crowned dens syndrome [25] or in patients with dens axis fracture, e.g., Anderson d'Alonzo type II [10]. Johnson et al. presented DECT for the first time for the reliable visualization of collagen [16], and following various studies have demonstrated DECT-based collagen analysis of ligaments of the hands [17,26], feet [26], and knees [27] to be a feasible application. Symptomatic patients with crowned dens syndrome and acute onset of cervical pain may benefit from DECT-based analysis by collagen mapping due to the increased risk of pseudogout of the cervical spine [28]. Thus, depending on the collagen measurement, therapeutic consequences may be drawn and management may be adapted towards individualized patient-centered management. DECT-based collagen analysis allows the quantitative assessment of follow-up and the re-evaluation of respective medical or interventional treatments in the course of the therapeutic process. A further clinical implication is patients with dens axis fractures of various causes. The use of quantitative collagen analysis in the evaluation of microstructural changes enables monitoring over time with regard to the presence of pseudoarthrosis and the possible prediction of secondary complications due to the underlying hypothesis of a higher risk of secondary complications in patients with pseudoarthrosis of a dens axis fracture.

Some limitations need to be discussed. The patient cohort shows a limited sample size and was recruited in a retrospective study design. It remains to be discussed whether the inclusion of a larger patient population would have resulted in significantly higher collagen density in OA. Furthermore, this cohort represents a group of patients without known inflammatory disease of the CCJ, heterogenous primary cause, and indication for imaging. In addition, only few patients (22/153) showed ligamentous calcifications, which may limit generalizability. In addition, changes in collagen density that may occur after radiation therapy have not been considered separately in this analysis. Furthermore, the reconstruction of collagen density maps was performed using postcontrast DECT datasets. This might also have influenced the measured collagen density. Due to the retrospective study design, a histological reference standard is missing. To verify and validate these observations, further research and prospective clinical studies are needed.

In conclusion, our results show that collagen density mapping of the ligaments of the CCJ is feasible; the measured collagen densities were not significantly associated with age, sex, degeneration of the AAJ, or asymptomatic ligamentous calcification. The use of DECT-based collagen analysis in patients with CPPD and crowned dens syndrome or dens axis fractures is a promising tool, but further evaluation is needed.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/diagnostics12122966/s1>, Figure S1: Quantitative assessment of the mean collagen density in the different locations. LTA = ligamentum transversum atlantis, FL = fasciculi longitudinalis, LA = ligamenta alaria, LN = ligamentum nuchae, HU = Hounsfield units; Table S1: Patient cohort characteristics.

Author Contributions: Conceptualization, S.T.U. and K.Z.; methodology, K.Z. and T.D.; software, T.D.; validation, S.T.U.; formal analysis, K.Z. and S.T.U.; investigation, T.M.W., V.K., M.G. and K.Z.; resources, K.Z.; data curation, S.P. and K.Z.; writing—original draft preparation, T.M.W.; writing—review and editing, T.M.W., K.Z., V.K., M.G., S.P., T.D. and S.T.U.; visualization, T.M.W. and S.T.U.; supervision, K.Z. and S.T.U.; project administration, K.Z.; funding acquisition, not applicable. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Charité Universitätsmedizin Berlin (protocol code EA1/247/21 and date of approval 26 August 2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors thank Bettina Herwig for language editing. Sevtap Tugce Ulas is a participant in the BIH Charité Junior Digital Clinician Scientist Program funded by the Charité-Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health at Charité (BIH).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Liu, K.; Lu, Y.; Cheng, D.; Guo, L.; Liu, C.; Song, H.; Chhabra, A. The prevalence of osteoarthritis of the atlanto-odontoid joint in adults using multidetector computed tomography. *Acta Radiol.* **2014**, *55*, 95–100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chang, E.Y.; Lim, W.Y.; Wolfson, T.; Gamst, A.C.; Chung, C.B.; Bae, W.C.; Resnick, D.L. Frequency of atlantoaxial calcium pyrophosphate dihydrate deposition at CT. *Radiology* **2013**, *269*, 519–524. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zhang, W.; Doherty, M.; Bardin, T.; Barskova, V.; Guerne, P.A.; Jansen, T.L.; Leeb, B.F.; Perez-Ruiz, F.; Pimentao, J.; Punzi, L.; et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann. Rheum. Dis.* **2011**, *70*, 563–570. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Northrup, E.N.; Pflederer, B.R. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease and MRSA septic arthritis of the atlantoaxial joint in a patient with Tourette syndrome. *BMJ Case Rep.* **2019**, *12*, e228102. [[CrossRef](#)]
- Yashiro, T.; Okamoto, T.; Tanaka, R.; Ito, K.; Hara, H.; Yamashita, T.; Kanaji, Y.; Kodama, T.; Ito, Y.; Obara, T.; et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. *Endocrinol. Jpn.* **1991**, *38*, 457–464. [[CrossRef](#)]
- Huaux, J.P.; Geubel, A.; Koch, M.C.; Malghem, J.; Maldague, B.; Devogelaer, J.P.; Nagant de Deuxchaisnes, C. The arthritis of hemochromatosis. A review of 25 cases with special reference to chondrocalcinosis, and a comparison with patients with primary hyperparathyroidism and controls. *Clin. Rheumatol.* **1986**, *5*, 317–324. [[CrossRef](#)]
- Pritchard, M.H.; Jessop, J.D. Chondrocalcinosis in primary hyperparathyroidism. Influence of age, metabolic bone disease, and parathyroidectomy. *Ann. Rheum. Dis.* **1977**, *36*, 146–151. [[CrossRef](#)]
- Rynes, R.I.; Merzig, E.G. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and hyperparathyroidism: A controlled, prospective study. *J. Rheumatol.* **1978**, *5*, 460–468.
- Alexander, G.M.; Dieppe, P.A.; Doherty, M.; Scott, D.G. Pyrophosphate arthropathy: A study of metabolic associations and laboratory data. *Ann. Rheum. Dis.* **1982**, *41*, 377–381. [[CrossRef](#)]
- Wold, A.; Petscavage-Thomas, J.; Walker, E.A. Non-union rate of type II and III odontoid fractures in CPPD versus a control population. *Skelet. Radiol.* **2018**, *47*, 1499–1504. [[CrossRef](#)]
- Mallinson, P.I.; Coupal, T.M.; McLaughlin, P.D.; Nicolaou, S.; Munk, P.L.; Ouellette, H.A. Dual-Energy CT for the Musculoskeletal System. *Radiology* **2016**, *281*, 690–707. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Goo, H.W.; Goo, J.M. Dual-Energy CT: New Horizon in Medical Imaging. *Korean J. Radiol.* **2017**, *18*, 555–569. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Forghani, R.; De Man, B.; Gupta, R. Dual-Energy Computed Tomography: Physical Principles, Approaches to Scanning, Usage, and Implementation: Part 1. *Neuroimaging Clin. N. Am.* **2017**, *27*, 371–384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hu, H.J.; Liao, M.Y.; Xu, L.Y. Clinical utility of dual-energy CT for gout diagnosis. *Clin. Imaging* **2015**, *39*, 880–885. [[CrossRef](#)]
- Jans, L.; De Kock, I.; Herregods, N.; Verstraete, K.; Van den Bosch, F.; Carron, P.; Oei, E.H.; Elewaut, D.; Jacques, P. Dual-energy CT: A new imaging modality for bone marrow oedema in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2018**, *77*, 958–960. [[CrossRef](#)]
- Johnson, T.R.; Krauss, B.; Sedlmair, M.; Grasruck, M.; Bruder, H.; Morhard, D.; Fink, C.; Weckbach, S.; Lenhard, M.; Schmidt, B.; et al. Material differentiation by dual energy CT: Initial experience. *Eur. Radiol.* **2007**, *17*, 1510–1517. [[CrossRef](#)]
- Ziegeler, K.; Richter, S.T.; Hermann, S.; Hermann, K.G.A.; Hamm, B.; Diekhoff, T. Dual-energy CT collagen density mapping of wrist ligaments reveals tissue remodeling in CPPD patients: First results from a clinical cohort. *Skelet. Radiol.* **2021**, *50*, 417–423. [[CrossRef](#)]
- Kellgren, J.H.; Lawrence, J.S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **1957**, *16*, 494–502. [[CrossRef](#)]
- Tubbs, R.S.; Hallock, J.D.; Radcliff, V.; Naftel, R.P.; Mortazavi, M.; Shoja, M.M.; Loukas, M.; Cohen-Gadol, A.A. Ligaments of the craniocervical junction. *J. Neurosurg. Spine* **2011**, *14*, 697–709. [[CrossRef](#)]
- Jeon, J.Y.; Lee, S.W.; Jeong, Y.M.; Yu, S. The utility of dual-energy CT collagen material decomposition technique for the visualization of tendon grafts after knee ligament reconstruction. *Eur. J. Radiol.* **2019**, *116*, 225–230. [[CrossRef](#)]
- Ledingham, J.; Regan, M.; Jones, A.; Doherty, M. Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **1995**, *54*, 53–58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Riestra, J.L.; Sanchez, A.; Rodriques-Valverde, V.; Castillo, E.; Calderon, J. Roentgenographic features of the arthropathy associated with CPPD crystal deposition disease. A comparative study with primary osteoarthritis. *J. Rheumatol.* **1985**, *12*, 1154–1158. [[PubMed](#)]
- Salaffi, F.; De Angelis, R.; Grassi, W.; Prevalence, M.A.P.; Study, I.N.G. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: Results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2005**, *23*, 819–828. [[PubMed](#)]

24. Neame, R.L.; Carr, A.J.; Muir, K.; Doherty, M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: Evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann. Rheum. Dis.* **2003**, *62*, 513–518. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. De Silva, T.; Rischin, A. Crowned Dens Syndrome Illustrated by Dual Energy Computed Tomography Scan. *J. Clin. Rheumatol.* **2020**, *26*, e293. [[CrossRef](#)]
26. Deng, K.; Sun, C.; Liu, C.; Ma, R. Initial experience with visualizing hand and foot tendons by dual-energy computed tomography. *Clin. Imaging* **2009**, *33*, 384–389. [[CrossRef](#)]
27. Sun, C.; Miao, F.; Wang, X.M.; Wang, T.; Ma, R.; Wang, D.P.; Liu, C. An initial qualitative study of dual-energy CT in the knee ligaments. *Surg. Radiol. Anat.* **2008**, *30*, 443–447. [[CrossRef](#)]
28. Wu, D.W.; Reginato, A.J.; Torriani, M.; Robinson, D.R.; Reginato, A.M. The crowned dens syndrome as a cause of neck pain: Report of two new cases and review of the literature. *Arthritis Rheum.* **2005**, *53*, 133–137. [[CrossRef](#)]

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Erstautorenschaft

1. **Wittig TM**, Ziegeler K, Kreuzinger V, Golchev M, Ponsel S, Diekhoff T, Ulas ST. Dual-Energy Computed Tomography Collagen Density Mapping of the Cranio-Cervical Ligaments-A Retrospective Feasibility Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12). 10.3390/diagnostics12122966

Impact Faktor: 3,992 (2021)

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff, für die Überlassung des Themas und die Unterstützung über die gesamte Zeit im Rahmen der Bearbeitung meiner Dissertation. Besonders danken möchte ich ihm für die wertvollen Diskussionen und dem Austausch in der AG Diekhoff.

Ganz besonders möchte mich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Katharina Ziegeler für ihre Betreuung und fortwährende Unterstützung, die stets wertvollen Diskussionen und ihre investierte Zeit bedanken. Die Zusammenarbeit mit ihr, ihre fachliche Expertise und stetiger Rat hat die Bearbeitung meiner Dissertation erst möglich gemacht.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der AG Diekhoff für den wertvollen Austausch, die inspirierenden Vorträge und regelmäßigen Diskussionen bedanken, die mir geholfen haben, einen anderen Blickwinkel und viele neue Ideen zu erhalten. Hier besonders hervorzuheben ist Frau Dr. med. Sevtap Tugce Ulas, die mich bei der Bearbeitung des gemeinsamen Projekts unterstützt und mit Ihren Kommentaren und Anregungen hilfreich mit ihrer Erfahrung zur Seite gestanden hat.

Ich danke Frau Bettina Herwig für die englischsprachige Überarbeitung des veröffentlichten Artikels.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und besonders bei meiner Ehefrau für die Unterstützung während meines gesamten Studiums und meiner wissenschaftlichen Laufbahn bedanken.