

Aus dem CharitéCentrum für
diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)
Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Dual-Energy-Computertomographie in der muskuloskelettalen Diagnostik

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Torsten Diekhoff
aus Berlin**

Eingereicht: Januar 2019

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Marc-André Weber, Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. Klaus Wörtler, München

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Jüngere Geschichte.....	1
1.2 Physikalische Grundlagen	3
1.3 Unterschiedliche Akquisitionstechniken.....	4
1.4 Rekonstruktionen und Anwendungsmöglichkeiten	5
1.4.1 Virtual blended images (VBI).....	5
1.4.2 Virtual monochromatic images (VMI).....	6
1.4.3 Zweimaterialdifferenzierung.....	7
1.4.4 Dreimaterialdifferenzierung.....	9
1.5 Strahlenexposition	12
1.6 Ausgewählte Anwendungsgebiete in der muskuloskelettalen Diagnostik	14
1.6.1 Gichtdiagnostik mittels DECT	14
1.6.2 Knochenmarksveränderungen mittels DECT	17
1.6.3 Synovialitisdiagnostik mittels DECT	19
1.7 Fragestellung und Zielsetzung.....	21
2. Ergebnisse	22
2.1 Gichtdiagnostik mittels Dual-Energy Computertomographie	22
2.1.1 Charakterisierung von Kristallsuspensionen mit DECT (Originalarbeit 1)	22
2.1.2 Iterative Rekonstruktion bei der Harnsäuredetektion (Originalarbeit 2).....	29
2.1.3 Einzelröhren-DECT, Röntgen und CT bei Gicht (Originalarbeit 3)	37
2.1.4 DECT und Arthrozentese in der Gicht-Diagnostik (Originalarbeit 4)	44
2.2 Knochenmarkdiagnostik mittels Dual-Energy Computertomographie	52
2.2.1 Darstellung von Osteitis mit DECT (Originalarbeit 5)	52
2.2.2 Frakturalter an der Wirbelsäule mit DECT - Machbarkeit (Originalarbeit 6)	59
2.2.3 Frakturalter an der Wirbelsäule mit DECT - Etablierung (Originalarbeit 7).....	67
3. Diskussion.....	77
3.1 Gichtdiagnostik mit DECT – mehr als Tophus?.....	77
3.2 Knochenmarksdarstellung mit DECT – ein Routineverfahren?	80
3.3 Weitere DECT-Techniken für die muskuloskelettale Bildgebung	81
3.4 Multiparametrische DECT als Zukunft der CT-Bildgebung.....	83
3.5 DECT als Ersatz für die konventionelle CT	83
4. Zusammenfassung	85

5. In dieser Habilitationsschrift verwendete Veröffentlichungen.....	89
Literatur	90
Danksagung	98
Erklärung	99

Abkürzungsverzeichnis

CT:	Computertomographie
DECT:	Dual-Energy-Computertomographie
EMI:	Electrical and Musical Industries
HU:	Hounsfield Units; CT-Zahl
KMO:	Knochenmarködem
MRT:	Magnetresonanztomographie
VNC:	virtual non-contrast image (virtuelles Nativbild)
VNCa:	virtual non-calcium image (virtuelles kalziumfreis Bild)

1. Einleitung

1.1 Jüngere Geschichte

Die Geschichte der Computertomographie (CT) ist eng mit dem Erfolg einer Musikband verknüpft: den Beatles. Ein junger Wissenschaftler namens Godfrey Hounsfield war in den 1950er Jahren bei EMI (Electical and Musical Industries) angestellt. Allerdings waren seine Forschungsergebnisse im Bereich der Computertechnik für die Firma nicht sehr profitabel, sodass der entsprechende Zweig abgestoßen wurde. Gerade, als sich Hounsfield nach einem neuen Gebiet umsehen musste, nahm EMI die bald sehr erfolgreiche Band „Beatles“ unter Vertrag, deren Gewinne und Überschüsse in den 1960er Jahren seine Forschung zum Teil finanzieren konnten. In dieser Zeit entwarf und konstruierte er den ersten Computertomographen, der schließlich ab 1972 verkauft wurde. Tatsächlich scheint allerdings nur ein geringer Teil der Entwicklungskosten für die CT von EMI direkt finanziert worden zu sein. Vielmehr trug das britische Department of Health and Social Security deutlich mehr zu den Kosten bei. [1] Daher ist der 1979 an Hounsfield vergebene Nobelpreis wohl vor allem dem britischen Steuerzahler und weniger den Beatles zu verdanken.

Die CT wurde in den folgenden Jahren immer weiterentwickelt. Zunächst stand die Reduktion der Scanzeit im Vordergrund. Fast zeitgleich wurde aus neben dem Mehrzeilen-Detektor auch die Spiral-CT entwickelt. [2] Beide Techniken haben entscheidend zur Reduktion der Untersuchungszeit und der Strahlendosis und damit auch zur klinischen Anwendbarkeit der CT beigetragen. Weitere entscheidende Neuerungen in der jüngeren Zeit war die Implementierung iterativer Rekonstruktionen, die gegenüber der gefilterten Rückprojektion eine deutliche Reduktion der Strahlendosis ermöglichten. [3] Aus Gründen der Rechenkapazität wurden iterative Rekonstruktionen zuerst im Bereich der Nuklearmedizin mit deutlich weniger Bildpunkten pro Bild angewendet. Erst in jüngster Zeit wurde ihre Übertragung auf CT-Datensätze durch gesteigerte Rechenleistung der Computer möglich.

Eine weitere neue CT-Technik, die Dual-Energy-Computertomographie (DECT), hat in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit erhalten, weil sie eine bessere Charakterisierung von Geweben ermöglicht, als es mit der konventionellen Computertomographie (CT) möglich ist. [4] Die denkbaren Anwendungsgebiete der DECT für die klinische Diagnostik am Patienten sind sehr vielfältig und reichen von der spezifischen Charakterisierung von Harnsäuretophi bei Gicht über die Reduktion von Metallartefakten, die z.B. durch chirurgische Implantate hervorgerufen werden, bis hin zur Detektion von Kontrastmittel und dem Erstellen virtueller, nativer Bilder aus einem Quelldatensatz nach Kontrastmittelgabe. [5]

Das Wissen um die Möglichkeiten der verbesserten Gewebecharakterisierung durch Röntgenmessungen mit zwei unterschiedlichen Energieniveaus ist aber keineswegs neu. Bereits früh in der Röntgenentwicklung waren die physikalischen Grundlagen weitgehend bekannt und man versuchte, die Dual-Energy-Technik im Röntgenbild zu etablieren. Damalige Forschungsvorhaben umfassten unter anderem die verbesserte Detektion von Lungenrundherden durch die Subtraktion von kalziumhaltigen Strukturen wie den Rippen, um eine überlagerungsfreiere Darstellung der Lunge zu ermöglichen. [6] Die frühen Versuche waren allerdings durch das zu dieser Zeit verbreitete Film-Folien-System eingeschränkt, das nur begrenzte Möglichkeiten zur Nachverarbeitung bot. Obwohl im Bereich der CT bereits digitale Datensätze zur Verfügung standen, schränkte die mangelnde Rechenkapazität der damaligen Computergenerationen die Anwendung der DECT-Technik ein. Einzug in die klinische Praxis hat aus dieser Zeit lediglich die Dual-Energy-X-ray-Absorptiometrie (DEXA) zur Bestimmung der Knochendichte gehalten. Sie macht sich die besondere Fähigkeit der Dual-Energy-Technik zunutze, spezifisch die Absorption schwerer Elemente, wie in diesem Fall Kalzium, messen zu können. Damit wird erreicht, dass die Knochendichtemessung unabhängig von dem Anteil von Fett und Wasser im Strahlengang ist.

Der entscheidende Impuls für die Re-Evaluation der Dual-Energy-Technik für die CT-Anwendungen entstand durch die Weiterentwicklung der CT-Geräte in Bezug auf die Darstellung sich schnell bewegender Objekte. Um ein solches Objekt, wie das menschliche Herz, sinnvoll und ohne Artefakte durch Bewegung abbilden zu können, muss die Scanzeit möglichst kurz gehalten werden. Diese ist in Praxis durch die Rotationszeit der CT-Röhre und die Anzahl der Detektorzeilen begrenzt. Um dieses Problem zu adressieren, haben unterschiedliche Hersteller jeweils unterschiedliche Lösungsansätze erarbeitet. Während die einen Hersteller die Zeilenanzahl ihrer Detektoren vergrößerten, die so von den damals üblichen 64 schnell auf 320 Zeilen gestiegen sind, hat ein anderer Hersteller zwei 64-Zeilen Detektoren mit samt dazugehörigen Röntgenröhren so in den CT-Ring (die sogenannte Gantry) eingebaut, dass sie sich um 90° zueinander versetzt befinden. Damit wurde die Abbildung des sich schnell bewegenden Herzens ermöglicht. [7]

Als diese gerätetechnischen Voraussetzungen erfüllt waren, war die Anwendung der DECT erstmals praktisch möglich. Beide Röntgenröhren konnten mit unterschiedlicher Röhrenspannung angesteuert werden, was die simultane Aufnahme von Bildern mit unterschiedlicher Energie des Röntgenstrahls ermöglicht. [4] Eine der ersten Anwendungen bezog sich auf die Charakterisierung von Nierensteinen durch Zusatzinformationen der DECT [8] und die verbesserte Detektion durch die Erstellung von virtuell-nativen Bilddatensätzen. [9]

1.2 Physikalische Grundlagen

Die DECT basiert auf der gewebespezifisch unterschiedlichen Schwächung von Röntgenstrahlen mit unterschiedlichen Energieniveaus oder Wellenlängen, die im Wesentlichen von zwei physikalischen Effekten geprägt wird: (i) dem photoelektrischen Effekt und (ii) der Compton-Streuung. [10, 11] Der photoelektrische Effekt spielt vor allem bei niedriger Energie des Röntgenstrahls eine Rolle. Hier wird die Energie des Röntgen-Photons vollständig auf das Elektron übertragen, das aus der atomaren Bindung gelöst wird. Dieser Prozess wird auch als Photoionisation bezeichnet. Bei der Compton-Streuung hingegen, wird nur ein Teil der Energie des Röntgenphotons vom Elektron absorbiert, das ebenfalls aus dem atomaren Verbund gelöst wird. Während beide Phänomene zu einer Ionisation des interagierenden Atoms führen, sind sie zu unterschiedlichem Maße von der Kernladungszahl und damit der Größe des Atoms abhängig: Während der Compton-Effekt proportional zur Kernladungszahl ist, ist die Photoionisation von deren 4. Potenz abhängig. [12, 13]

Die Energie des Röntgenstrahls in der Computertomographie kann im Rahmen der gerätespezifischen Möglichkeiten beeinflusst werden. Während die Röhrenspannung die Energie / Wellenlänge des Einzelphotons beeinflusst, hat der angelegte Röhrenstrom direkte Auswirkung auf die Anzahl der Röntgenquanten / Photonen. Dadurch kann der Röntgenstrahl eines CT-Gerätes durch die verwendete Röhrenspannung (Einheit Kilovolt peak; kVp) und den Röhrenstrom im Zusammenhang mit der Belichtungszeit (Einheit Milliampere Sekunden; mAs) sowie eventuell zusätzliche Filter charakterisiert werden. Alles in Allem führt dies dazu, dass die von dem Computertomographen gemessene Absorption eines Stoffes, angegeben in der CT-Zahl mit der Einheit Hounsfield Units (HU), direkt von der angelegten Röhrenspannung (kVp) abhängig ist. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Spannungen zu gewährleisten, wurden die CT-Zahl von Wasser für alle möglichen kVp auf 0 HU definiert. [14]

Das führt dazu, dass ein Objekt mit einer höheren effektiven Kernladungszahl (Z_{eff}) als Wasser (wie z.B. Kontrastmittel oder Knochen) insgesamt den Röntgenstrahl zwar mehr schwächen und daher höhere HU-Werte aufweisen, bei zunehmender Röhrenspannung aber durch abnehmende HU charakterisiert werden; der Compton-Effekt trägt zunehmend zur Schwächung des Röntgenstrahls bei und ist nur zur ersten Potenz von Z_{eff} abhängig. Bei sinkender Röhrenspannung werden diese Stoffe mit höheren HU abgebildet, da die Schwächung des Röntgenstrahls jetzt vorwiegend vom Photoeffekt bestimmt wird, der proportional zur 4. Potenz von Z_{eff} ist. [15] Hat ein Stoff jedoch ein niedrigeres Z_{eff} im Vergleich zu Wasser, verfügt aber dennoch über eine ausreichende Röntgendichte (z.B. Harnsäure bei hoher Konzentration), ist das Verhältnis genau anders herum. [16] Dieses unterschiedliche Verhalten kann durch einen materialspezifischen Gradienten charakterisiert werden, der das Maß der Änderung der HU bei

steigender Röhrenspannung beschreibt. Durch diese physikalischen Eigenschaften erlaubt die DECT, über die reine Messung der Röntgendichte hinaus, eine materialspezifische Charakterisierung von Objekten und Geweben. [17, 18]

1.3 Unterschiedliche Akquisitionstechniken

Bei der DECT werden also zwei CT-Bilddatensätze erzeugt, die zum einen auf niedrigenergetischen Röntgenphotonen (Photonen mit langer Wellenlänge) und zum anderen auf hochenergetischen Photonen mit kurzer Wellenlänge beruhen. Diese bilden die Grundlage für alle nachfolgenden Berechnungen von spezifischen Bildern. Die unterschiedlichen Hersteller haben verschiedene Wege gesucht, Dual-energy-Bildgebung mit CT zu ermöglichen. [19]

Eine Technik, das sogenannte Dual-Source-System (Zwei-Quellen-System) ist bereits oben angesprochen worden. Hier ermöglichen zwei Röhren-Detektor-Einheiten, die mit jeweils unterschiedlicher Röhrenspannung (zumeist 80 und 140 kVp) angesprochen werden, die simultane Akquise der beiden CT-Datensätze. Dieses System hat darüber hinaus gegenüber anderen Ansätzen den Vorteil, dass durch Zuschaltung spezieller Filter eine bessere Separation der beiden resultierenden, effektiven Strahlenspektren erreicht werden kann. [20] Derselbe Hersteller entwickelte auch eine Einzelröhren-Methode, bei der der Röntgenstrahl durch Gold- und Zinnfilter in einen Teil mit hohem und einen Teil mit niedrigem Energiespektrum aufgespalten wird (die sogenannte Splitfilter oder Spaltfilter-Technik). Hier ist keine separate Anpassung des Röhrenstroms möglich – eine niedrigere Röhrenspannung fordert zum Erhalt der Bildqualität einen höheren Röhrenstrom – was zu einer reduzierten Qualität der Quelldatensätze führen kann. [21]

Eine weitere Möglichkeit besteht in dem schnellen Umschalten von hoher zu niedriger (und umgekehrt) Röhrenspannung während einer Rotation der CT-Gantry. Bei diesem Rapid-kVp-Switching (Schnelle-kVp-Umschaltung) genannten verfahren, wird die Röhrenspannung innerhalb der kurzen Rotationszeit (in der Regel 0.5 sec) mehrere Dutzend Mal moduliert und daraus die beiden notwendigen Quelldatensätze rekonstruiert. [22] Auch hier kann keine Modulation des Röhrenstroms erfolgen. Weitere Probleme resultieren aus der Tatsache, dass die Umschaltung nicht instantan erfolgt, sondern mit einem gewissen zeitlichen Abfall beziehungsweise Anstieg der Spannung einher geht, die die Trennung von niedrig- zu hochenergetischen Datensätzen erschwert. Eine Abwandlung dieser Technik erlaubt die Modulation des Röhrenstroms, wenn für den Wechsel der Röhrenspannung eine halbe Rotation Zeit investiert wird. Diese Technik rekonstruiert dann allerdings Bilder auf der Basis von halben CT-Rotationen (mit Exposition des Patienten von dorsal, während bei der ventralen Hälfte der Rotation der Röhrenstrom umgestellt wird) mit entsprechenden Einbußen in der Bildqualität.

Vorteilhaft sind allerdings die bessere spektrale Separierung und die Möglichkeit der angepassten Modulation des Röhrenstroms. Ein weiteres Verfahren exponiert den Patienten nur einmal mit ionisierender Strahlung. Hier erfolgt die Erstellung der beiden Bilddatensätze auf Ebene des Detektors, der zwei unterschiedliche Schichten aufweist: eine sensitiv für niederenergetische Photonen und eine für hochenergetische. [15, 23] Diese Dual-Layer-Detektoren ermöglichen eine strahlensparende Anwendung von Dual-Energy-Bildgebung, haben jedoch wie das Rapid-kVp-Switching- und Splitfilter-Verfahren den Nachteil, dass eine individuelle Anpassung des Röhrenstroms nicht möglich ist.

Der letzte zu erwähnende Ansatz ermöglicht die DECT durch die sequentielle Akquise von zwei voneinander unabhängigen CT-Datensätzen. Diese Technik wurde im Rahmen dieser Arbeit angewendet. Auch hier gibt es mehrere mögliche Umsetzungen wie die separate Akquise von zwei Spiral-CTs mit anschließender Koregistrierung oder der sequentiellen Akquise von zwei Volumen-CTs. [24] Letzteres ist nur bei entsprechend ausgerüsteten Scannern mit einer hohen Z-Achsenabdeckung wie einem 320-Zeilen-Gerät (640 interpolierte Schichten bei 16 cm Abdeckung) sinnvoll. Der Vorteil der Volumentechnik ist die vergleichsweise schnelle Aufnahme (etwa eine Sekunde) ohne Bewegung des CT-Tisches. Eine Koregistrierung wird dadurch stark erleichtert und in manchen Fällen überflüssig gemacht. Nachteilig ist allerdings die Begrenzung des Untersuchungsvolumens. Der Scanbereich kann zwar durch verschiedene Techniken, wie zum Beispiel das Aneinanderreihen mehrerer Volumina, vergrößert werden. Das ist allerdings nur bis zu einem gewissen Maße sinnvoll und reduziert die Anwendbarkeit bei Kontrastmitteluntersuchungen durch den zeitlichen Versatz innerhalb des Untersuchungsvolumens. Die sequentielle Bildakquise insgesamt – unabhängig von Spiral- oder Volumentechnik – ist gut geeignet für alle Anwendungen, die relativ unabhängig von einer zeitlichen Auflösung sind. Kontrastmittelanwendungen, besonders arterielle Angiographien, werden in dieser Technik erschwert. Für die meisten muskuloskelettalen Fragestellungen, die in dieser Arbeit behandelt werden, ist das Verfahren jedoch gut geeignet.

1.4 Rekonstruktionen und Anwendungsmöglichkeiten

Bei der DECT werden zwei unterschiedliche CT-Datensätze mit jeweils verschiedener Röhrenspannung akquiriert. In der Regel werden dabei die technischen Möglichkeiten des CT-Gerätes ausgenutzt, das heißt, jeweils maximale bzw. minimale Röhrenspannung angewendet (z.B. 140 kVp und 80 kVp). Diese beiden Bilddatensätze können für unterschiedlichste Nachverarbeitungsschritte als Grundlage dienen.

1.4.1 Virtual blended images (VBI)

Eine der wesentlichen Nachverarbeitungsschritte für die DECT ist das Erstellen virtueller geblendeter Bilder (virtual blended images; VBI). Bei dieser Technik wird ein Bild rekonstruiert,

das einem klinischen Standard-CT mit entsprechender Röhrenspannung entspricht (z.B. 120 kVe; 120 kV-äquivalent). Dafür können lineare und nicht-lineare Algorithmen zu Grunde gelegt werden. [25] VBI-Rekonstruktionen sind insbesondere dann von Bedeutung, wenn die DECT Informationen zusätzlich zu einem klinischen Standard-CT mit entsprechend klinischer Fragestellung bereitstellen soll (z.B. Lungenarterienembolie), weniger wenn die DECT die primäre Indikation für die Untersuchung ist (z.B. Gicht).

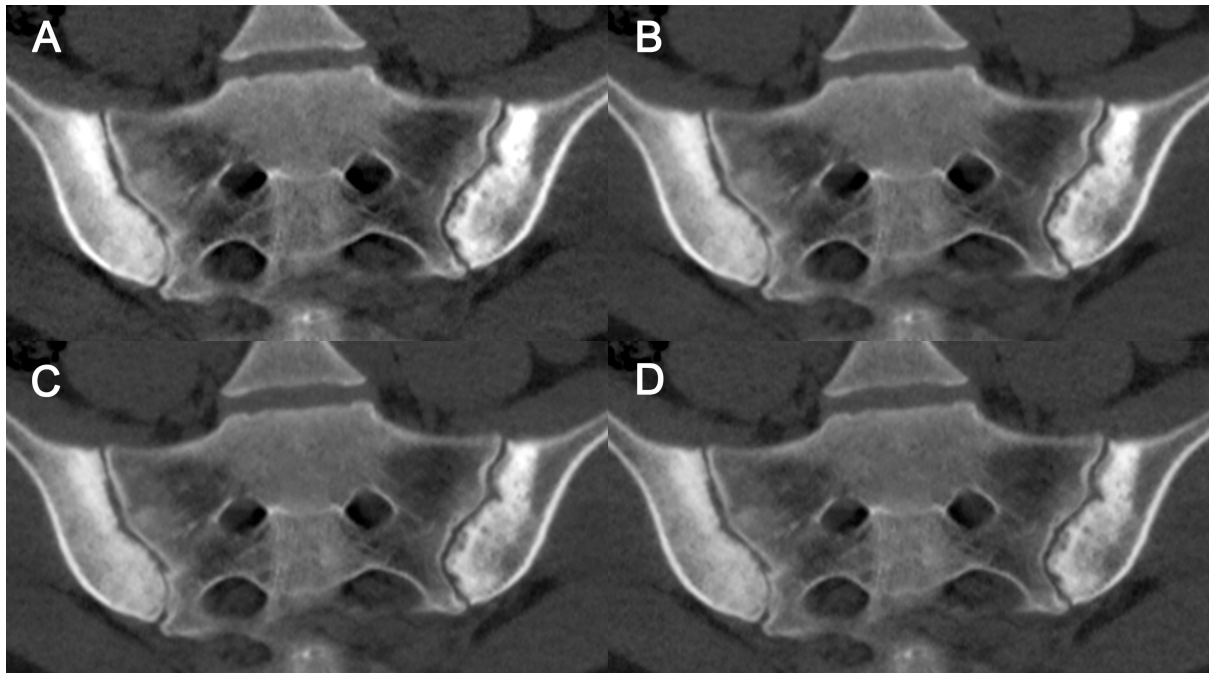


Abbildung 1 – Simulation unterschiedlicher Röhrenspannungen in der DECT. Ein Patient mit axialer Spondyloarthritis hat eine DECT der Sakroiliacalgelenke erhalten. Rekonstruiert wurden 80 kVp (A), 100 kVe (B), 120 kVe (C) und 135 kVp (D). Zu erkennen ist eine Reduktion der HU des Knochens von A bis D, während die HU der umliegenden Weichteile (Muskel und Fettgewebe) annähernd gleich bleiben. Der bessere Kontrast bei A geht allerdings mit einem höheren Bildrauschen einher. [Teil des EULAR online Imaging Course Module 7; Originalabbildung durch den Autor]

1.4.2 Virtual monochromatic images (VMI)

Ein entscheidender Vorteil der DECT ist die Rekonstruktion von virtuellen monochromatischen Bildern, d.h. Bilder, denen kein Energie-Spektrum des Röntgenstrahls zugrunde liegt, sondern die eine einzige Wellenlänge von Photonen simulieren (z.B. 70 Kiloelektronenvolt (keV)). [26] Die Anwendungsmöglichkeiten für dieses Verfahren sind sehr vielseitig. Bilder mit simulierter sehr niedriger Energie (z.B. 50 keV) erhöhen den Kontrast von Stoffen und sind daher besonders für Kontrastmittelanwendungen interessant. [27] VMI mit besonders hoher Energie (z.B. 140 keV) reduzieren Überstrahlungsartefakte z.B. durch Metallprothesen beträchtlich und haben besonders bei komplexen Implantaten an der Wirbelsäule eine Bedeutung. [28, 29]

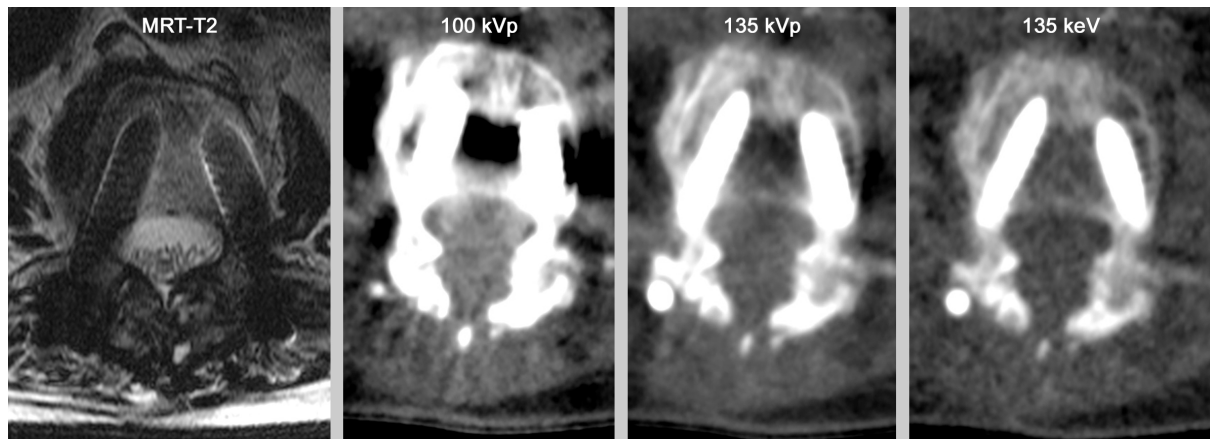


Abbildung 2 – Virtuelle monochromatische Bilder zur Metallartefaktreduktion an der Wirbelsäule. Links – rechts: T2-gewichtetes MRT-Bild bei 1,5-Tesla mit Metallartefaktreduktionssequenzen; 100 kVp konventionelle CT; 135 kVp konventionelle CT; 135 keV-Rekonstruktion eines DECT. Suszeptibilitätsartefakte in der MRT erschweren die Beurteilung der Schraubenlage durch lokale Störung des Magnetfeldes. In der konventionellen CT (100 kVp) kommt es zu Aufhärtings- und Streuungsartefakten, die die Beurteilung des Metalls und des Knochens zwischen den beiden Schrauben erschweren. Dies kann zum Teil durch eine Erhöhung der Röhrenspannung ausgeglichen werden (135 kVp). Die deutlichste Reduktion der Metallartefakte wird jedoch in der DECT mit monochromatischen Bildern erreicht (135 keV), wobei hier jedoch ein Kontrastverlust in Kauf genommen werden muss. [Originalabbildung durch den Autor]

1.4.3 Zweimaterialdifferenzierung

Eine der großen Stärken und ersten klinischen Anwendungsbereiche der DECT ist die Möglichkeit der Differenzierung zweier unterschiedlicher Stoffe basierend auf ihrem Schwächungskoeffizienten und damit Z_{eff} . [18, 30] In der herkömmlichen CT wird die Schwächung einer Volumeneinheit (volume pixel; Voxel) gemessen und als HU wiedergegeben. Die HU können allerdings keine Aussage darüber treffen, inwiefern unterschiedliche Stoffe und deren unterschiedliche Konzentrationen dieses Ergebnis beeinflussen. So kann zum Beispiel nicht gesagt werden, ob die gemessenen 200 HU durch eine niedrige Konzentration von Hydroxylapatit oder eine hohe Konzentration von Natriumurat hervorgerufen werden. Da sich diese beiden Stoffe allerdings in der effektiven Kernladungszahl (Z_{eff}) deutlich unterscheiden, ist eine Charakterisierung mittels einer sogenannten Zweimaterialdifferenzierung möglich. Eine graphische Darstellung der Zweimaterialdifferenzierung findet sich in Abbildung 3.

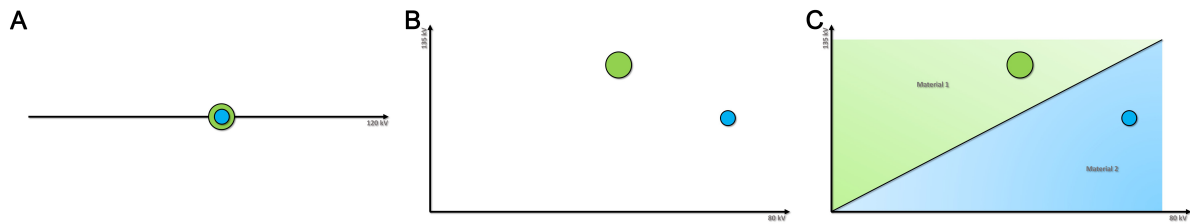


Abbildung 3 – Graphische Prinzipien der Zweimaterialdifferenzierung. A: Single-Energy CT; zwei Materialien oder Objekte unterschiedlicher atomarer Zusammensetzung und Konzentration weisen bei einer Standard-CT mit 120 kVp Röhrenspannung dieselbe Dichte auf. B: Dual-Energy CT; die beiden Materialien unterscheiden sich bei Messung auf Grund ihrer effektiven Kernladungszahl und damit aufgrund des Schwächungskoeffizienten. C: Der angewendete Algorithmus kann daher beide Materialien voneinander unterscheiden und jeder Volumeneinheit der CT das Material 1 (grün) oder Material 2 (blau) zuweisen. [Originalabbildung durch den Autor]

Das erste klinische Anwendungsgebiet der Zweimaterialdifferenzierung war die Analyse der Zusammensetzung von Harnleitersteinen. Durch die DECT ist es möglich in vivo und ohne die zum Teil aufwendige Extraktion von Steinmaterial, harnsäurehaltige Steine (niedriges Z_{eff} und dadurch hoher Schwächungskoeffizient) von Steinen aus Kalziumsalzen zu unterscheiden oder Nierensteine, die von Kontrastmittel umgeben sind, aufzuspüren. [8, 9]

Die Übertragung dieser Technik auf Weichteilablagerungen durch Harnsäure- bzw. Kalziumhaltige Salze ermöglicht die spezifische Darstellung von Gicht-Tophi und (in einem gewissen Rahmen) die Unterscheidung von unterschiedlichen Erkrankungen, die mit Tophusbildung und dem Ausfall von Salzen im Weichgewebe führen. [31-33] Um falsch-positive Detektionen zu vermeiden, muss neben einem Gradienten zur Abgrenzung von Harnsäure zu Kalzium auf dem Graphen auch ein weiterer Schwellwert definiert werden, der weniger dichte anatomische Strukturen wie Sehnen und Bänder von Tophi trennt. Das ist notwendig, da Harnsäure und Kollagen durch ihre atomare Zusammensetzung bedingt ähnliche Gradienten aufweisen und Kollagen in Bändern und Sehnen sehr dicht gepackt vorliegt. Daher werden in die Analyse nur Voxel (Volumen-Pixel) eingeschlossen, die eine CT-Dichte von 180 HU überschreiten.

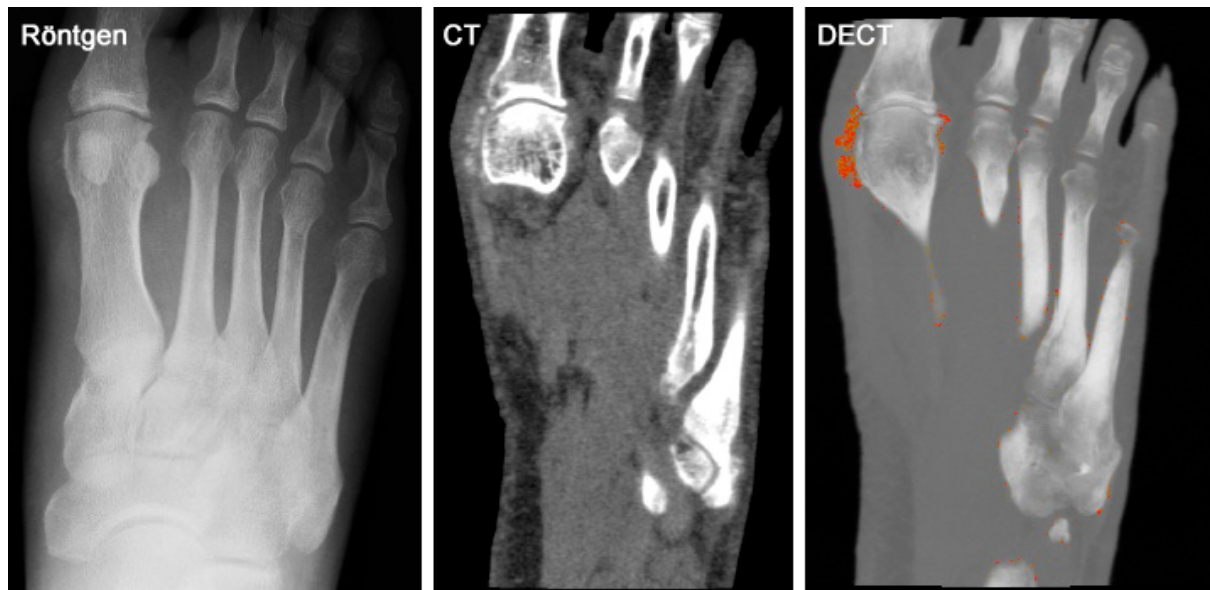


Abbildung 4 – DECT mit Zweimaterialdifferenzierung bei einem Patienten mit Gicht. Das Röntgenbild zeigt die Tophusablagerungen am Großzehengrundgelenk nur sehr flau. In der CT sind eindeutig paraartikuläre Verdichtungen zu erkennen, aber erst in der DECT gelingt die Unterscheidung zwischen Harnsäure (rot) und anderen Materialien (nicht koloriert). [Originalabbildung durch den Autor]

Der Vorteil der Technik gegenüber der konventionellen CT-Untersuchung bei der Gicht-Diagnostik ist die Möglichkeit der Differenzierung von Tophus und Knochen und damit die standardisierte und automatisierte Bestimmung der Tophuslast eines Patienten. Das ist besonders für die Verlaufskontrolle von Patienten mit tophöser Gicht wichtig und stellt einen zunehmend akzeptierten, unabhängigen Parameter zur Überprüfung des Therapieansprechens dar. [34-37] Im Gegensatz zu den übrigen Techniken hat die DECT für die Gichtdiagnostik bereits sehr schnell Einzug in die diagnostischen Leitlinien gehalten, da durch sie ein spezifischer nicht-invasiver Kristallnachweis möglich ist. [38] Der Nachweis der Harnsäurekristalle innerhalb eines Gichttophus hat so einen direkten Einfluss auf die Diagnose und die Behandlung des Patienten [39] und steht in Konkurrenz zu anderen bildgebenden Verfahren wie der Sonographie [40] und zu invasiver Diagnostik wie der Arthrozentese. Inwiefern die DECT sich bei der Gichtdiagnostik abschließend etablieren kann, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt, besonders, da immer wieder neue Publikationen die Limitationen der Technik bezüglich Spezifität und falsch-positiver Befunde aufzeigen. [41, 42]

1.4.4 Dreimaterialdifferenzierung

Während die Zweimaterialdifferenzierung nur die Unterscheidung von Stoffen innerhalb des Untersuchungsvolumens ermöglicht, und in der Basis jedem Voxel lediglich den Wert „Mate-

material 1“ oder „Material 2“ zuweisen kann und Konzentrationen und Partialvolumeneffekte unberücksichtigt lässt, ermöglicht die Dreimaterialdifferenzierung genau das. Diese Technik geht im Modell davon aus, dass exakt drei unterschiedliche Stoffe im Untersuchungsvolumen vorliegen. Das Verhalten eines jeden Voxels wird als Mischung des Schwächungsverhaltens der drei Stoffe angesehen, die in unterschiedlicher Konzentration vorliegen. Dadurch kann der Einfluss eines Stoffes auf das CT-Bild abgeschätzt und in die Kalkulation virtueller Bilder einberechnet werden.

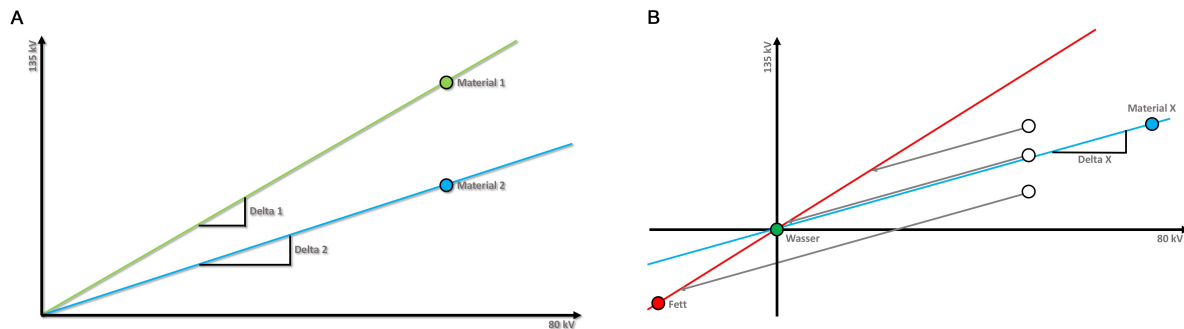


Abbildung 5 – Graphische Prinzipien der Dreimaterialdifferenzierung. A: Zwei Materialien mit unterschiedlicher effektiver Kernladungszahl unterscheiden sich auf dem Dual-Energy-Graphen durch den Material-spezifischen Gradienten, der als Steigung einer Geraden aufgefasst werden kann, auf der sich alle Volumeneinheiten (Voxel) desselben Stoffes befinden. Der Abstand des Punktes auf der Geraden vom Nullpunkt ist abhängig von der Konzentration, d.h. Voxel mit hoher Konzentration befinden sich in der Regel weiter entfernt vom Nullpunkt während sich Stoffe mit niedriger Konzentration näher am Nullpunkt befinden. Allen Voxeln, in denen derselbe Stoff vorhanden ist und die sich nur in dessen Konzentration voneinander unterscheiden, finden sich aber auf der definierten Geraden. B: Bei der Dreimaterialdifferenzierung wird davon ausgegangen, dass sich nur drei Stoffe im Untersuchungsvolumen befinden. Jede Röntgenstrahlschwächung wird so als die Summe der Schwächung durch unterschiedliche Konzentrationen dieser drei Stoffe aufgefasst. Dadurch ist es möglich, die Konzentration eines Stoffes (Material X, z.B. Kontrastmittel) abzuschätzen, indem der Abstand eines jeden Voxels parallel zum Gradienten von Material X zu der Geraden ermittelt wird, welche die beiden anderen Materialien miteinander verbindet (in diesem Beispiel Fett und Wasser). Umgekehrt kann auch jeder Voxel entlang der für X spezifischen Geraden auf die Fett-und-Wasser-Geraden projiziert werden, um ein virtuelles Bild ohne den Einfluss von X zu erstellen. [Originalabbildung durch den Autor]

Eines dieser virtuellen Bilder ist die Material-spezifische Karte (z.B. Jodkarte), die den konzentrationsabhängigen Beitrag des Zielmaterials zum Bild so darstellt, als wäre nur das Zielmaterial im Untersuchungsvolumen vorhanden; die anderen Materialien sind sozusagen „herausgerechnet“. Bei der Jodkarte wird im graphischen Ansatz das in Abbildung 5 beschriebene

Verfahren verwendet. Die Konzentration von Jod wird als Abstand zu den Grundmaterialien (z.B. Wasser und Fett) aufgefasst, gemessen parallel zur Geraden, die durch den Gradienten von Jod beschrieben wird. Diese Technik ermöglicht es, die Kontrastmittelaufnahme von Tumoren [43] oder von Entzündungsreaktionen zu visualisieren und quantifizieren [44]. Das ist mit der konventionellen CT nicht möglich. Durch dieses Verfahren ist die spezifische Detektion von Kontrastmittel (oder anderen Stoffen mit schweren Elementen) möglich und so ähnliche Informationen erhalten werden, wie eine Subtraktion von Bildern vor- und nach Kontrastmittelgabe. [45]

Das andere virtuelle Bild der Dreimaterialdifferenzierung kann als Subtraktion der Materialspezifischen Karte von dem Ursprungsbild angesehen werden; oder umgekehrt als Projektion jedes Voxels entlang des entsprechenden Gradienten auf die Gerade, welche die beiden anderen Materialien miteinander verbindet. Mithilfe dieser Technik ist es somit möglich, den Einfluss eines bestimmten Stoffes (wie zum Beispiel Kontrastmittel oder Kalzium) auf die CT-Zahl eines jeden Voxels virtuell zu eliminieren und so ein Bild zu erschaffen, als wäre der entsprechende Stoff nicht vorhanden. Dieses Verfahren wird – abhängig von der Anwendung – als virtuelles Nativbild (virtual non-contrast; VNC) oder virtuelle Kalziumsubtraktion (virtual non-calcium; VNCa) bezeichnet.

Für einige diagnostische Fragestellungen, insbesondere in der cerebralen oder abdominellen Bildgebung ist es wichtig zu wissen, welche Dichte eine Struktur ohne die Gabe von Kontrastmittel hätte. [20, 46] Das trifft besonders für Läsionen zu, deren native Dichtewerte ein entscheidendes diagnostisches Kriterium sind, wie z.B. Nebennierenadenome. [47] Üblicherweise werden in der abdominellen Diagnostik keine nativen CT-Aufnahmen angefertigt und bei Entdeckung einer Nebennierenläsion muss dann eine zusätzliche Nativ-Aufnahme im Intervall oder eine MRT angefertigt werden. Die Errechnung eines unkontrastierten Bildes im Anschluss an die Untersuchung aus einem DECT-Datensatz würde diese zusätzliche Diagnostik unnötig machen. Ähnlich verhält es sich mit der Unterscheidung von einer Infarkteinkblutung und Kontrastmittelaustritt nach cerebraler Angiographie: obwohl in der konventionellen CT ähnliche Dichtewerte vorliegen, ermöglicht die DECT die Differenzierung beider Phänomene. [48]

Für die muskuloskelettale Bildgebung ist die VNC-Technik bisher nicht relevant. Allerdings ermöglicht VNCa die Beurteilung des Knochenmarkes. Die Dichte des spongiösen Knochens in der CT ist zum einen vom Verhältnis von Fett und Wasser (bzw. dem Verhältnis von fett-haltigen zu hämatopoetischen Knochenmark) als auch von der Dichte der Stützsubstanz, dem Trabekelwerk, abhängig. Die Knochen trabekel befinden sich in der Regel unter der Auflösungsschwelle konventioneller CT-Techniken und üben dadurch einen Partialvolumeneffekt

aus. Da die Dichte von Knochenmark und Knochensubstanz jedoch starken intra- und inter-individuellen Schwankungen unterworfen ist und in der Regel der trabekuläre Knochen überproportional viel zur Schwächung beiträgt, ist eine Beurteilung von Prozessen, die ausschließlich das Knochenmark betreffen, in der konventionellen CT erschwert. Dies betrifft insbesondere entzündlich / ödematöse Prozesse, die – nicht ganz korrekt – im Allgemeinen als Knochenmarködem (KMO) zusammengefasst werden. Das VN_{Ca}-Bild ermöglicht jedoch die Beurteilung des Knochenmarkes, da der Einfluss von Kalzium zur Schwächung des Röntgenstrahls virtuell eliminiert wird. [49] Die Detektion von KMO ist besonders für Traumafolgen und frische Frakturen von Bedeutung, z.B. wenn das Alter von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen abgeschätzt [50, 51] oder eine in der konventionellen Bildgebung okkulte Fraktur detektiert [52] werden soll. Aber auch das Knochenmark infiltrierende, nicht-destruierende Prozesse wie diffuse Metastasierungen können mit der DECT detektiert und vermessen werden. [53]

1.5 Strahlenexposition

Bei jeder CT-Untersuchung eines Patienten handelt es sich um die Anwendung ionisierender Strahlen auf den menschlichen Körper, die einer besonderen Rechtfertigung bedarf. Vor diesem Hintergrund muss die DECT eine eventuelle Mehrexposition des Patienten durch entsprechende notwendige, zusätzliche Informationen rechtfertigen. Ein alleiniger Gewinn an Bildqualität zum Beispiel, ist nicht ausreichend um eine erhöhte Exposition zu entschuldigen. Nur wenn die bessere Bildqualität sich tatsächlich in einem diagnostischen Mehrgewinn niederschlägt, ist eine erhöhte Dosis in Abhängigkeit von der Fragestellung angezeigt. Angesichts dessen ist es bemerkenswert, dass in der aktuellen Literatur uneinheitliche Meinungen dazu bestehen, ob die Anwendung der DECT im Vergleich zur konventionellen CT zu einer erhöhten Exposition von Röntgenstrahlen führt. [20, 54-60] Dies hat sicherlich vor Allem mit der geschichtlichen Entwicklung zu tun (siehe 1.1) und der Tatsache, dass die ersten DECT-fähigen Systeme nicht primär für die DECT sondern für die Herzbildgebung entwickelt wurden. Im Folgenden sollen zu dieser Diskussion einige Überlegungen angestellt werden:

(I) Nahezu alle unter 1.3 beschriebenen Techniken basieren auf der separaten Akquisition zweier Bilddatensätze, die entweder simultan oder sequentiell erfolgen kann. Beide Bilddatensätze sind für sich genommen konventionelle CT-Untersuchungen, die dieselbe Abhängigkeit von Dosis zu Bildqualität haben, wie eine konventionelle CT. Wenn also unter Anfertigung zweier Bilddatensätze dieselbe Exposition erreicht werden soll, muss jeder der beiden Bilddatensätze eine geringere Exposition und damit auch Bildqualität im Vergleich zur konventionellen CT aufweisen. (II) Alle sekundär aus der DECT errechneten Bilder, seien es VBI, VMI, Zwei- oder Dreimaterialrekonstruktionen basieren auf den primär akquirierten Bildern. Die Bildqualität der sekundär rekonstruierten Bilder ist also abhängig von der Bildqualität der Primärakquise und kann diese nicht übersteigen. (III) Aus I und II folgt, dass die Bildqualität der

sekundären DECT-Bilder notwendiger Weise geringer sein muss, als die eines vergleichbaren konventionellen CTs mit gleicher Strahlenexposition.

Dennoch geht diese Diskussion am Ziel vorbei. Die eigentliche Frage bezüglich der Strahlenexposition der DECT im Vergleich zur konventionellen CT ist, ob die reduzierte Bildqualität durch die Zusatzinformationen, die die DECT bereitstellt, ausgeglichen werden kann oder diese Informationen eine zusätzliche Strahlenexposition rechtfertigen. Diese Frage kann wohl nicht allgemeingültig beantwortet werden, sondern sind von der spezifischen medizinischen Fragestellung der Untersuchung abhängig. Der genaue Mehrwert der DECT in Bezug auf unterschiedliche Indikationen und Organsysteme bleibt damit Bestandteil zukünftiger Forschung.

Eine andere Frage ist die unter Dosisgesichtspunkten zu bevorzugende Technik der Bildakquise (siehe 1.3). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Absorption der Röntgenphotonen mit sinkender Röhrenspannung steigt und damit weniger Photonen den Detektor erreichen – entsprechend steigt das Rauschen des Bildes, das durch den steigenden Kontrast nicht ausgeglichen werden kann. Dadurch ist zum Erhalt der Bildqualität bei niedriger Röhrenspannung ein höherer Röhrenstrom notwendig. Ist also das Ziel eine gleiche Bildqualität des Primärdatensatzes von hoher und niedriger Röhrenspannung, ist es sinnvoll, dass der Röhrenstrom für beide Akquisen unabhängig voneinander moduliert werden kann. Das ist nur bei separater Akquise mittels Dual-Source-System oder sequentieller Bildgewinnung möglich. Die Techniken des Rapid-kVp-Switching, Spaltfilter oder Dual-Layer haben diese Möglichkeit nicht. Bei letzteren Verfahren ist daher mit einer reduzierten Bildqualität des niedrigenergetischen Datensatzes und davon abhängiger sekundärer DECT-Rekonstruktionen oder einer überhöhten Exposition bei Akquise des hochenergetischen Datensatzes zu rechnen.

Tatsächlich sind jedoch die unterschiedlichen Rekonstruktionen (siehe 1.4) in unterschiedlicher Art und Weise von der Bildqualität der einzelnen Primärdatensätze abhängig. So hängt zum Beispiel die Rekonstruktion von virtuellen 90-kV_e VBI mehr vom 80-kVp- als vom 140-kVp-Datensatz ab während es bei 130-kV_e VBI genau umgekehrt ist, abhängig davon, zu welchem Anteil das Primärbild in die Berechnung eingeht. Auch hier lässt sich also keine allgemeingültige Antwort darauf geben, ob die separate Steuerung des Röhrenstroms von Vorteil für die DECT-Bildqualität ist oder welches Verhältnis des Röhrenstroms zwischen niedrig- und hochenergetischem Datensatz im Allgemeinen optimal ist. Vielmehr muss das DECT-Protokoll unter Berücksichtigung der Strahlendosis und der gewünschten sekundären Rekonstruktionen und Zusatzinformationen für jede spezifische Fragestellung separat optimiert und festgelegt werden.

1.6 Ausgewählte Anwendungsgebiete in der muskuloskelettalen Diagnostik

Im Bereich der muskuloskelettalen Diagnostik gibt es zwei vielversprechende Anwendungsgebiete der DECT, die zum Teil bereits Einzug in klinische Leitlinien gehalten haben. Das eine betrifft die Detektion von harnsäurehaltigen Tophi bei Gichtpatienten und das KMO bei entzündlichen, degenerativen und traumatischen Erkrankungen.

1.6.1 Gichtdiagnostik mittels DECT

Die Arthritis urica (Gicht) ist durch den Ausfall von Harnsäurekristallen in Weichgeweben und Gelenkflüssigkeit gekennzeichnet. Die Harnsäure-Präzipitate werden im Verlauf durch Makrophagen phagozytiert und dadurch eine Entzündungsreaktion in Gang gesetzt, die zur typischen Symptomatik und letztendlich auch zur Gelenkdestruktion führt. [61-64] Nicht alle tierischen Lebewesen, noch nicht einmal alle Säugetierspezies können an Gicht erkranken. Tatsächlich liegt beim Menschen ein Gendefekt vor, der die Funktion des Enzyms Uratoxidase behindert, das bei den meisten Tieren die Umwandlung der schwer wasserlöslichen Harnsäure in besser lösliche Produkte katalysiert. Dadurch kann es beim Menschen mit verminderter Uratausscheidung (z.B. Niereninsuffizienz), gesteigertem Zellumsatz (z.B. Chemotherapie) oder durch vermehrte Aufnahme von Purinen (z.B. hoher Fleischkonsum), deren Stoffwechselprodukt Harnsäure ist, zur Präzipitation der Kristalle kommen, besonders wenn eine entsprechende Prädisposition vorliegt. [65] Der Mensch ist aber nicht die einzige Spezies, die an Gicht leidet: einige Hunderrassen (z.B. Dalmatiner) sind betroffen. Sogar am Skelett des Tyrannosaurus rex sind gichttypische Veränderungen gefunden worden [66] – eine genetische Mutation, die er möglicherweise an seine heutigen Verwandten, die Vögel, weitergeben hat. [67]

Mit einer Prävalenz von 2-6% in Industrienationen ist Gicht die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung in Deutschland. [65, 68] Im Allgemeinen ist sie eine Diagnose, die durch Anamnese, klinische Untersuchung und Bestimmung des Harnsäurespiegels im Serum gestellt werden kann. [38] Typischer Weise stellen sich die Patienten mit Podagra, einer anfallsartig geschwollenen und schmerzhaften Großzehe, vor. Dann kann die Diagnose vom Hausarzt gestellt und die Therapie eingeleitet werden. Die Diagnose der Gicht kann jedoch dadurch erschwert werden, dass ein signifikanter Prozentsatz von Patienten sich nicht mit initial typischen Beschwerden vorstellt, die Serumharnsäure besonders im akuten Anfallsgeschehen normwertig sein kann und symptomfreie oder -arme Intervalle sowie der Übertritt in eine chronische Inflammation die Abgrenzung zu anderen rheumatischen Erkrankungen erschweren können. [64, 69] Besonders um die Differenzialdiagnose zu erleichtern, ist in solchen Fällen ergänzende Diagnostik mit Bildgebung oder Arthrozentese notwendig.

Die Arthrozentese, d.h. die Punktion eines Gelenkes zur Gewinnung von Gelenkflüssigkeit mit anschließender mikroskopischer Analyse des Punktats, gilt als Goldstandard in der Gichtdiagnostik, da Sie die Harnsäurekristalle direkt nachweisen kann. [38] Die Methode ist jedoch insofern als kritisch zu bewerten, da sie als invasive Maßnahme mit der Gefahr von Komplikationen wie Infektion oder Einblutung einhergeht und ein signifikanter Anteil der Gelenkpunktionen falsch-negative Ergebnisse bringt. [70, 71] Darüber hinaus kann die Gelenkpunktion zwar in gewissem Rahmen der Differenzialdiagnose dienlich sein und so zum Beispiel helfen, eine infektiöse, septische Arthritis festzustellen. Durch das Fehlen von morphologischen Informationen sind jedoch bestimmte Differenzialdiagnosen wie z.B. die Arthrose in der Arthrozentese okkult.

Als weniger invasive Methoden kommen bildgebende Verfahren in Betracht. Das Röntgenbild zeichnet sich hierbei durch eine hohe Standardisierbarkeit aus, während seine Sensitivität für Harnsäureablagerungen in Form von Tophi sehr gering ist. [72] Die Sonographie in der Hand eines Experten verfügt über hervorragende Sensitivität und Spezifität und kann auch kleinste Kristalle, die frei in der Gelenkflüssigkeit vorliegen, nachweisen (sogenanntes Doppelkontourzeichen). [40] Allerdings wird der Sonographie stets eine starke Untersucherabhängigkeit angelastet, deren Ausgleich nur mit einer curricularen und forcierten Aus- und Weiterbildung im Bereich des muskuloskelettalen Ultraschalls zu begegnen ist. Das kann sicherlich in einem außerklinischen Setting, bei dem der ambulante Rheumatologe die Sonographie selbst und nebenbei durchführt, nur in Ausnahmefällen gewährleistet werden. Darüber hinaus steht dem vergleichsweise hohen zeitlichen Aufwand der Untersuchung mehrerer Gelenke eine geringe Vergütung gegenüber, die die Gelenksonographie in Deutschland tendentiell unattraktiv macht.

Die DECT verspricht in gewissem Sinne eine Kombination der guten Eigenschaften von Röntgen und Sonographie. Sie ist ein hoch-standardisiertes Verfahren (und damit gut zur Verlaufskontrolle und inter-individuellem Vergleich geeignet) das halbautomatisch ausgewertet werden kann. [32] Die Sensitivität für Veränderungen ist durch die dreidimensionale, hochaufgelöste Abbildung deutlich höher als die des Röntgenbildes, wenn auch vielleicht etwas niedriger als die der Sonographie. [41] Trotzdem hat die DECT die einzigartige Fähigkeit, kalziumhaltige Weichteilablagerungen von Gichttophi unterscheiden zu können. [73] Obwohl die zumeist farblich kodierten DECT-Rekonstruktionen durch die oben beschriebene Notwendigkeit der Schwellwertfestlegung (siehe 1.4.3) zuweilen nur eine limitierte Sensitivität für Tophi aufweisen, die von der Konzentration der Harnsäure innerhalb des Tophus abhängig ist [74-76], bietet die DECT darüber hinaus alle morphologischen Zusatzinformationen der konventionellen CT-Bildgebung inklusive der überlegenen Darstellung von Verkalkungen und des Knochens. [77] Dadurch ist die DECT prädestiniert für Fragestellungen im Rahmen von Studien,

sei es um die Pathophysiologie der Erkrankung aufzuklären [17, 64, 77], ihren Verlauf besser zu verstehen [78] oder als primärer Parameter für die Verlaufskontrolle unter Therapie und damit dem Messen ihrer Wirksamkeit für Medikamentenstudien zu dienen. [79, 80]

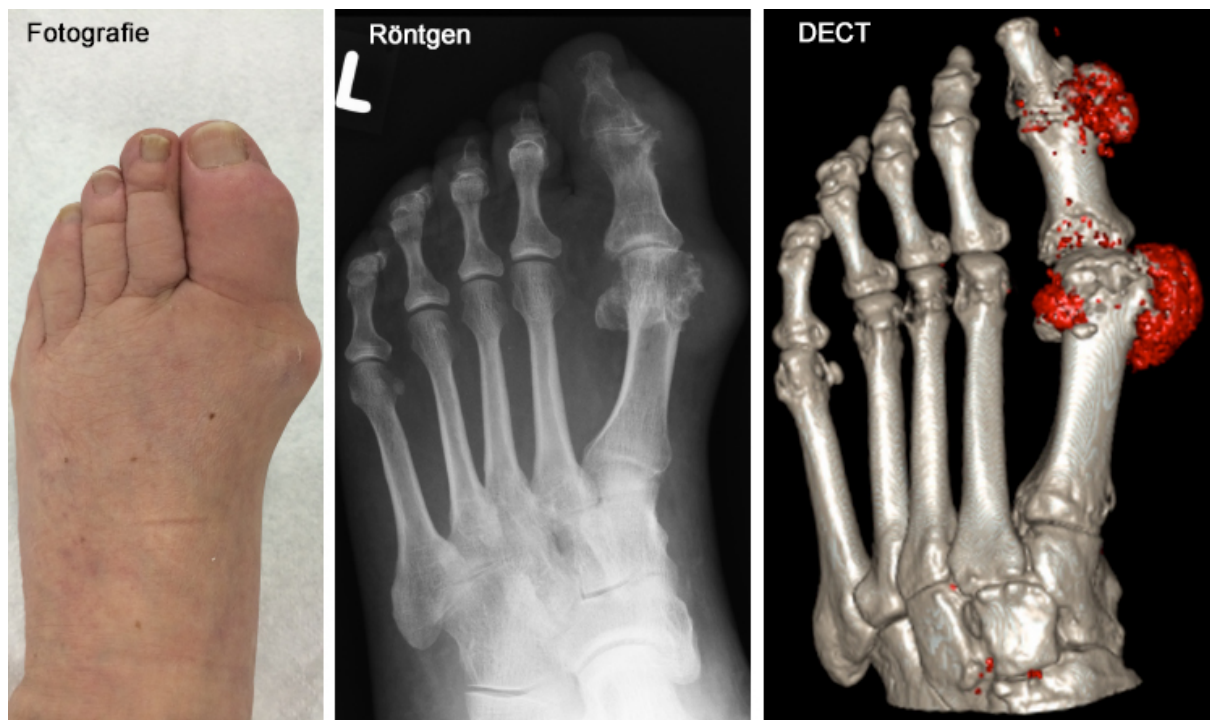


Abbildung 6 – DECT mit Zweimaterialdifferenzierung bei einem Patienten mit schwerer Gicht. Die Fotografie des linken Fußes zeigt eine deutliche Schwellung am Großzehengrundgelenk und am ersten Interphalangealgelenk. Hier finden sich Tophi und Erosionen im Röntgenbild. Erst die DECT mit dreidimensionaler Rekonstruktion erlaubt jedoch die Abschätzung der Tophuslast, z.B. als Volumen in ml. Hier wird der Tophus rot dargestellt. [Originalabbildung durch den Autor]

Obwohl die aktuellen diagnostischen Leitlinien bereits die DECT für die Arthritis urica als mögliches bildgebendes Verfahren gleichwertig zur Sonographie aufgenommen haben, ist die zukünftige Rolle der DECT für die Patientenversorgung noch unbestimmt. Das gilt besonders in Hinblick auf die Tatsache, dass für die Interpretation der Bilder und Rekonstruktionen eine hohe Expertise der CT-Technik und möglicher entstehender Artefakte notwendig ist. So gibt es bereits Publikationen, die ohne histologische Korrelation Harnsäure in Bandscheibe und Knorpel von älteren, asymptomatischen Patienten nachgewiesen haben wollen, obwohl es viel wahrscheinlicher ist, dass der altersbedingt physiologische Wasserverlust der Knorpelsubstanz zu einer erhöhten Dichte in der CT und so zu falsch-positiven Detektionen geführt hat. [81] Falsch-positive DECT-Ergebnisse wurden auch bei Patienten mit fortgeschrittener Arthrosis deformans, besonders am Kniegelenk, beobachtet. [42] In Zusammenhang mit der

Detektion in asymptomatischen Patienten [78, 82] sollte die Rolle der DECT im Rahmen der Routineversorgung der Patienten weiter kritisch reflektiert werden.

Die DECT der Extremitäten, wie für die meisten Gicht-Fragestellungen angewendet, lässt sich mit vergleichsweise geringer Strahlenexposition durchführen, da das untersuchte Volumen (Hände, Füße, Kniegelenke oder Ellenbogen) klein ist. Die Tatsache, dass Tophi zuweilen auch an asymptomatischen Gelenken auftreten, während symptomatische Gelenke keine Harnsäureablagerungen in der DECT aufweisen, kann unter diesen Gesichtspunkten eine Staging-ähnliche Untersuchung aller peripheren Gelenke rechtfertigen. [40] Eine allgemeine Empfehlung für ein solches Vorgehen gibt es jedoch noch nicht. Eine allgemeine Reflexion zum Thema DECT und Strahlenexposition ist unter 1.5 zu finden.

1.6.2 Knochenmarksveränderungen mittels DECT

Der Knochen ist ein komplexes Organ, das sich aus dem Knochenmark und der Knochensubstanz zusammensetzt. Erkrankungen, die den Knochen betreffen, betreffen zumeist beide Kompartimente, wenn auch in unterschiedlichem Maße. Während die Magnetresonanztomographie (MRT) Veränderungen des Knochenmarkes besonders gut darstellen kann, ist eine direkte Darstellung von Kortex und Trabekelwerk mit herkömmlichen Sequenzen nicht möglich. Die CT wiederum hat ihre besondere Stärke in der Darstellung der Knochensubstanz, die durch das im Knochen enthaltene Kalzium einen hohen Kontrast zum umgebenden Gewebe aufweist. Durch die vergleichsweise hohe Auflösung der CT kann so eine Aussage über die kortikale und spongiöse Knochenstruktur gemacht werden. Auf der anderen Seite trägt die Knochensubstanz bei gesunden Individuen deutlich mehr zur Schwächung des Röntgenstrahls innerhalb des spongiösen Knochens bei als Unterschiede in der Knochenmarkszusammensetzung. Dies und die Tatsache, dass die Dichte der Knochensubstanz (sogenannte Knochendichte) inter- und intraindividuell hohen Schwankungen unterliegt und das feine spongiöse Trabekelwerk unterhalb der Auflösungsgrenze der CT liegt, führt dazu, dass eine sichere Diagnostik von Prozessen, die ausschließlich das Knochenmark betreffen, in der CT in der Regel nicht möglich ist.

Die DECT ermöglicht die Subtraktion von Kalzium unter Berücksichtigung von Partialvolumeneffekten und somit die Darstellung des Knochenmarkes so, als wäre der trabekuläre Knochen nicht vorhanden. [17, 53, 83] Damit können nicht nur die Dichteunterschiede zwischen fetthaltigem (ca. -100 HU) und hämatopoetischem Knochenmark (ca. 0 HU) erkannt und die Knochenmarkszusammensetzung beurteilt werden, sondern auch pathologische Prozesse, die zu einer Erhöhung der Knochenmarksdichte führen, detektiert werden. So werden erstmals traumatische Veränderungen des Knochens sichtbar, die mit einem Knochenmarködem (KMO)

einhergehen [52, 84, 85]. Das ist unter anderem für die Altersbestimmung von Wirbelkörperfrakturen wichtig, zuvor eine Domäne der MRT-Diagnostik. [49, 51, 86-89]

Patienten mit Verdacht auf eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur erhalten in der Regel zunächst ein Röntgenbild, das als Screening-Verfahren zur Feststellung einer Wirbelkörperhöhenminderung dient. Wird in der Röntgendiagnostik eine Fraktur detektiert, muss als nächstes festgestellt werden, ob es sich um eine frische Fraktur handelt. [90] Das sicherste Frischezeichen ist das KMO, das bei frischen Frakturen präsent bei alten Frakturen jedoch nicht vorhanden ist. Bis zur Etablierung der DECT musste bei diesen Patienten eine MRT durchgeführt werden – mit allen Nachteilen, die durch die geringe Verfügbarkeit und vergleichsweise lange Untersuchungszeit bei Patienten mit Rückenschmerzen entstehen. Die DECT verspricht bei diesem vergleichsweise alten und daher strahlenunsensiblen Patientenkollektiv eine schnelle und vergleichsweise kostengünstige Diagnostik, die ebenfalls Aussagen über die Frakturfrische geben kann. [51, 89] Ob und in wie fern die DECT hier die MRT komplett ersetzen oder als lediglich Screening-Methode für KMO dienen kann, ist in der aktuellen Literatur noch nicht geklärt und wird von den unterschiedlichen Autoren anders aufgefasst. [88, 91]



Abbildung 7 – DECT mit VNCa bei Wirbelkörperfraktur. Ein Patient mit frischer (Pfeilspitze) und alter (Pfeil) Wirbelkörperfraktur und Röntgen, konventioneller CT, DECT mit VNCa und MRT in STIR-Wichtung. Das Knochenmarködem der frischen Fraktur ist in der Radiographie und der konventionellen CT kaum zu erkennen. Erst die VNCa-Technik erlaubt die sichere Detektion in guter Übereinstimmung mit der MRT. [Originalabbildung durch den Autor]

Durch die Detektion von Knochenmarksveränderungen kann die DECT jedoch auch Informationen über akut-entzündliche Prozesse bieten. Schwere Gelenkentzündungen können mit

einer sogenannten Osteitis, einer nicht-infektiösen entzündlichen Veränderung des Knochenmarkes einher gehen, die als Vorstufe der erosiven Zerstörung des Gelenkes angesehen wird. [92, 93] In der MRT-Bildgebung zeichnet sich die Osteitis durch „ödemähnliches“ oder „ödemäquivalentes“ Signalverhalten mit Reduktion aber nicht Ersatz des Fettsignals in T1-gewichteten Sequenzen und gesteigertem Wassergehalt in T2-gewichteten, zumeist fettgesättigten Sequenzen aus. [94-96] Diese Charakteristika werden durch eine Infiltration von Entzündungszellen hervorgerufen; daher ist die Bezeichnung KMO für diese Prozesse genau genommen unzutreffend und irreführend, da es sich nicht um freies Wasser innerhalb des Knochenmarkes handelt. Allerdings hält sich der Begriff auch weiterhin in der Literatur und der Einfachheit halber soll auch diese Arbeit sich an gängige Standards halten.

Diese Osteitis kann auch mit der DECT nachgewiesen werden. Auch hierbei wird die VNCA-Technik angewendet, um eine Beurteilung des Knochenmarkes zu ermöglichen um so fetthaltiges, adultes Knochenmark von entzündlicher Infiltration unterscheiden zu können. [97] Für die CT-Diagnostik bei entzündlichen Gelenkerkrankungen ist das eine entscheidende, wichtige Zusatzinformation, welche die Bedeutung der CT für diese Erkrankungen in Zukunft stärken könnte. Aktuell spielt nämlich CT-Bildgebung nur eine untergeordnete Rolle, z.B. bei der rheumatoiden Arthritis. Sie kann zwar als Referenzstandard für Knochendestruktion dienen, weil sie im Vergleich zur MRT eine höhere Ortsauflösung und eine direkte Darstellung der Knochensubstanz ermöglicht. Allerdings ist eine Aussage über entzündliche Aktivität mit der konventionellen CT nicht möglich. Das ist anders bei der DECT. Durch den Nachweis der Osteitis kann sie direkt den prognostisch wichtigsten Parameter visualisieren und dadurch – ohne die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel – entscheidende Zusatzinformationen zur Krankheitsaktivität liefern.

Auch hier sind Anwendungsgebiete für die DECT noch nicht in der Literatur etabliert und über den letztendlichen klinischen Einsatz kann zurzeit nur spekuliert werden. Sicher ist aber, dass die Darstellung von Osteitis wichtige zusätzliche Informationen bei Patienten bieten kann, die ohnehin eine DECT-Diagnostik unterlaufen (z.B. mit Frage nach Gicht-Arthritis). Ob sich die DECT für die klinische Anwendung bei anderen Arthritiden etablieren kann, hängt wahrscheinlich primär von der zukünftigen Verfügbarkeit und Untersuchungsdauer von Konkurrenzverfahren wie MRT und Sonographie ab, und ob es mit der CT gelingt, auch andere entzündliche Gelenkveränderungen darzustellen.

1.6.3 Synovialitisdiagnostik mittels DECT

Zu diesen anderen, eher milden entzündlichen Gelenkveränderungen gehört die Synovialitis, eine entzündliche Schwellung der Gelenkhaut, die mit einer vermehrten Perfusion einher geht. Synovialitis und ihre Entsprechung an den Sehenscheiden (Tenosynovialitis) gehören zu den

charakteristischen und frühen Veränderungen entzündlicher Gelenkprozesse. Ihr Nachweis ist bildgebend über den Nachweis einer vermehrten Perfusion möglich und gelingt in der Sonographie als auch in der MRT. Bei der MRT ist eine Kontrastmittelgabe zum Synovialitis-Nachweis unverzichtbar; Synovialitis zeichnet sich durch eine Kontrastmittelaufnahme aus. [98-100]

Kontrastmittelaufnahme der peripheren Gelenke in der CT nachzuweisen ist deutlich schwieriger als in der MRT, da ihr Nachweis durch interindividuelle Unterschiede in der Gewebisdichte und ein tendenziell hohes Bildrauschen erschwert wird. Mithilfe der DECT ist es jedoch möglich, spezifisch den Anteil von Iod und damit Kontrastmittel an der Schwächung des Gewebes zu ermitteln und dadurch eine Aussage über die Kontrastmittelaufnahme zu treffen, die dann zum Beispiel als farbkodierte Karte dargestellt werden kann. Bei Patienten mit Psoriasisarthritis ist diese Technik bereits erfolgreich angewendet worden. Die Autoren beschreiben darüber hinaus auch spezifische Muster, von denen sie sagen, dass sie nur durch die überlegene Ortsauflösung der CT sichtbar gemacht werden konnten. [44, 101]

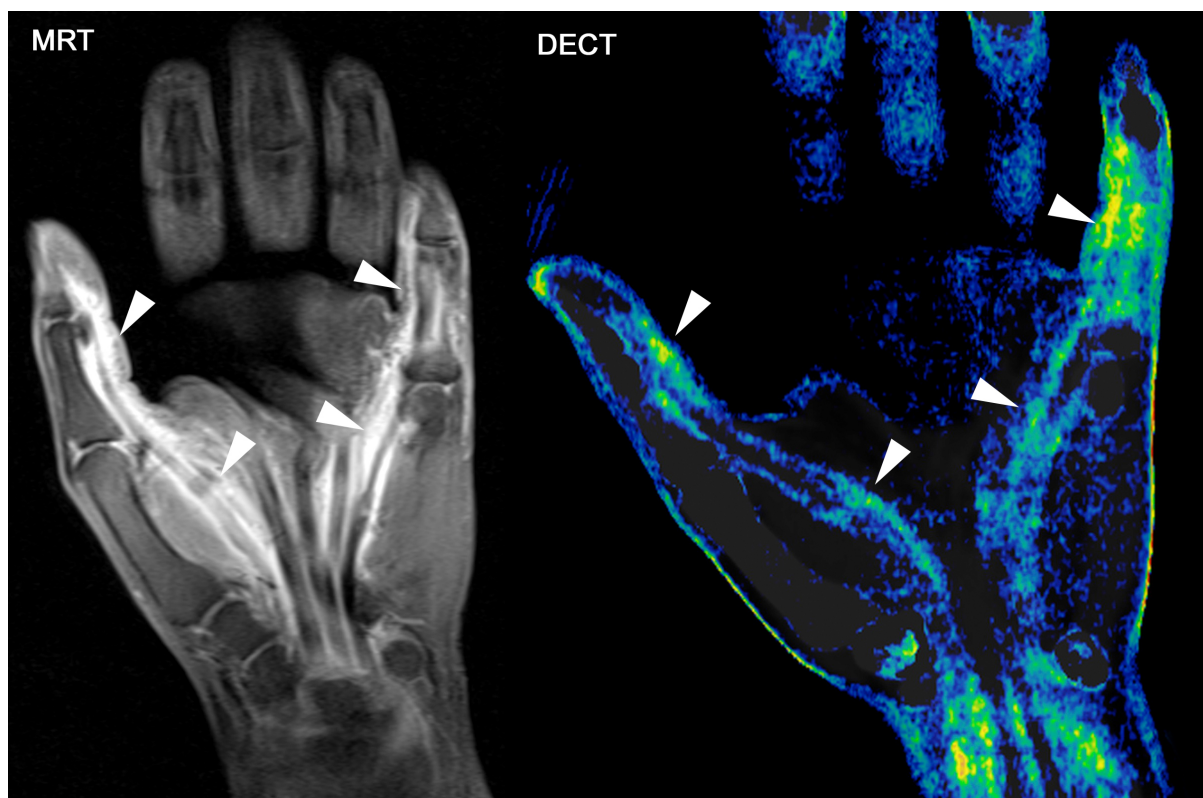


Abbildung 8 – Synovialitis in der DECT bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis. Der Patient zeigt eine deutliche Entzündungsreaktion (Pfeilspitzen) der Beugesehnen in der fettgesättigten T1-gewichteten MRT nach Kontrastmittelgabe (MRT). In der Dual-Energy-Computertomographie kann auch eine Kontrastmittelaufnahme nachgewiesen werden (DECT). [Originalabbildung durch den Autor]

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Die DECT ist eine vielversprechende Bildgebungsmodalität für die muskuloskelettale Diagnostik, da sie in der Lage ist Veränderungen zu zeigen, die zuvor nur mittels MRT sichtbar gemacht werden konnten, und darüber hinaus spezifisch Gewebe und Ablagerungen zu charakterisieren, was keiner anderen Bildgebungsmethode bislang möglich ist. Sie verspricht neben einer akkuraten Darstellung der Knochensubstanz in konventionellen CT-Rekonstruktionen, Informationen über Veränderungen des Knochenmarkes, die erstmals mit der CT Einblicke in die Aktivität bei Frakturen (Bestimmung des Frakturalters) oder entzündlichen Gelenkprozessen (aktive Knochenmarksentzündung) ermöglichen, sowie die spezifische Detektion von harnsäurehaltigen Weichteilablagerungen (Tophi) für die Diagnostik und Verlaufskontrolle unter Therapie. Dabei müssen die unterschiedlichen technischen Voraussetzungen der Systeme der einzelnen Hersteller berücksichtigt werden, um allgemeingültige Aussagen treffen zu können. Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die DECT an einem Einzelröhrensystem in sequentieller Scantechnik für die muskuloskelettale Diagnostik zu etablieren.

2. Ergebnisse

2.1 Gichtdiagnostik mittels Dual-Energy Computertomographie

2.1.1 Charakterisierung von Kristallsuspensionen mit DECT (**Originalarbeit 1**)

Zum Zeitpunkt der Arbeit war die Dual-Energy Computertomographie (DECT) bereits in mehreren Studien als vielversprechende diagnostische Modalität für den spezifischen Nachweis harnsäurehaltiger Tophi beschrieben. [31, 42, 102] Allerdings fehlten ex-vivo Analysen zur Sensitivität und Spezifität der Technik und insbesondere ihrer Fähigkeit, unterschiedliche Kristallablagerungen voneinander zu unterscheiden. Vor diesem Hintergrund wurde für die folgende Arbeit ein einfaches und leicht zu replizierendes Phantom-Modell entwickelt, anhand dessen die diagnostische Genauigkeit der DECT in Abhängigkeit von der angewendeten Strahlenexposition und der Konzentration der Kristalle in einer Suspension mit Ultraschallgel ermittelt werden konnte.

In der Arbeit konnten zunächst das beschriebene Verhalten von Harnsäure und Kalziumpyrophosphat in der DECT bestätigt werden. Im Rahmen der Phantommessungen konnte Harnsäure von kalziumhaltigen Suspensionen ab einer Konzentration von 12,5% (Harnsäure) bzw. 6.25% (Kalzium) sicher differenziert werden. Die diagnostische Genauigkeit verbesserte sich nur graduell mit steigender Strahlenexposition, getrieben durch eine etwas sinkende Sensitivität und verbesserte Spezifität. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass Gichtdiagnostik mit DECT mit verhältnismäßig niedriger Dosis durchgeführt eine sichere Differenzierung von Weichteilablagerungen ermöglicht kann. Andererseits entstanden jedoch Bedenken bezüglich des tolerablen Bildrauschens. Durch Abschätzung der Weichteildichte von Patienten in Korrelation mit den Phantommessungen konnte eine minimale Dichte Harnsäurekonzentration von 35% abgeschätzt werden, die in einem Tophus für die Detektion mittels DECT vorhanden sein muss.

In der Studie wurden erstmals ex-vivo Phantommessungen für die Detektion und Charakterisierung von Kristallablagerungen mittels DECT durchgeführt. Es konnte das Potential der DECT für Kristallerkrankungen bestätigt und Grenzwerte und Limitationen bezüglich Konzentration und Strahlenexposition aufgezeigt werden. Die Ergebnisse können dazu verwendet werden, die CT-Protokolle zu optimieren und falsch-negative Ergebnisse zu erklären.

Diekhoff T, Kiefer T, Stroux A, Pilhofer I, Juran R, Mews J, Blobel J, Tsuyuki M, Ackermann B, Hamm B, Hermann KG.

Detection and characterization of crystal suspensions using single-source dual-energy computed tomography: a phantom model of crystal arthropathies. Invest Radiol. 2015 Apr;50(4):255-60.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org//10.1097/RLI.0000000000000099>

2.1.2 *Iterative Rekonstruktion bei der Harnsäuredetektion (Originalarbeit 2)*

Basierend auf den Erfahrungen von Arbeit 1 war es Ziel der folgenden Arbeit, die Strahlenexposition von DECT-Untersuchungen so zu optimieren, dass eine möglichst sensitive und spezifische Analyse der Harnsäure-Tophi bei möglichst geringer Strahlenexposition möglich ist. Dabei wurde erstmals auch der Einfluss moderner iterativer Rekonstruktionsmethoden auf die DECT untersucht und mit der herkömmlichen gefilterten Rückprojektion verglichen. Iterative Rekonstruktionen können zu einer Reduktion des Bildrauschens und so zur Verbesserung Bildqualität oder Reduktion der Strahlenexposition eingesetzt werden. [29, 103-107] Um den physiologischen anatomischen Gegebenheiten bei der Patientenuntersuchung besser Rechnung zu tragen, wurden der Phantomaufbau durch ein Biophantom-Modell (Schweinefuß) ergänzt und basierend auf den vorhergehenden Erfahrungen andere Harnsäurekonzentrationen gewählt.

In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine deutliche Abhängigkeit der Harnsäuredetektion von der Strahlendosis besteht, die vor Allem durch bildrauschen-bedingte falsch-positive Weichteildetektionen getrieben wird. Darüber hinaus wurde bestätigt, dass iterative Rekonstruktionen keinen wesentlichen Einfluss auf die gemessene Dichte der Harnsäureablagerungen und den errechneten charakteristischen Gradienten ausüben. Allerdings konnte die Sensitivität für Tophi, dargestellt durch das ermittelte Tophusvolumen, durch die Anwendung von iterativen Rekonstruktionen gesteigert werden. Dies traf besonders für Untersuchungen mit sehr niedriger Dosis zu. Dieses Ergebnis wurde auf zwei Phänomene zurückgeführt: (I) Iterative Rekonstruktionen führen durch Reduktion des Bildrauschens zu einer homogeneren Darstellung des Tophus in den beiden Quelldatensätzen und damit zu einer besseren Charakterisierung und (II) erlauben wegen des niedrigeren Bildrauschens eine Reduktion des Detektionsschwellwertes und steigern dadurch die Sensitivität. Die Ergebnisse wurde an einem kleinen Patientenkollektiv validiert.

Die Studie belegte erstmalig den Nutzen iterativer Rekonstruktionen für die DECT-Diagnostik von Gicht und zeigte darüber hinaus die Dosis-Abhängigkeit der DECT insbesondere im Hinblick auf die Tophus-Sensitivität auf. In Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung kann so das Untersuchungsprotokoll optimiert werden.

Diekhoff T, Kotlyarov M, Mews J, Hamm B, Hermann KG.

Iterative Reconstruction May Improve Diagnosis of Gout: An Ex Vivo (Bio)Phantom Dual-Energy Computed Tomography Study. Invest Radiol. 2018 Jan;53(1):6-12.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org//10.1097/RLI.0000000000000402>

2.1.3 Einzelröhren-DECT, Röntgen und CT bei Gicht (**Originalarbeit 3**)

Die folgende Arbeit übertrug die Ergebnisse aus den Phantommessungen aus Arbeit 1 und 2 sowie die ersten Erfahrungen bei Patienten aus einer weiteren Arbeit [108] auf ein größeres Kollektiv. Die meisten Patienten mit akuter Gichtarthritis stellen sich mit Schwellung, Rötung, Überwärmung und Schmerzen der Großzehe vor. [75, 109, 110] Daher wurden in diese retrospektive Analyse Patienten eingeschlossen, die aus klinischer Indikation eine DECT-Untersuchung mindestens eines Vorfußes erhalten hatten. Als Referenzstandard diente hier die klinische Gesamtdiagnose unter Anwendung etablierter klinischer Diagnosekriterien.

In der Arbeit konnte an insgesamt 44 Patienten gezeigt werden, dass die DECT eine zuverlässige Detektion von Harnsäure erlaubt und die Bewertung im Vergleich zur konventionellen CT erleichtert. Auf Patientenebene konnte eine gesteigerte diagnostische Genauigkeit der DECT im Vergleich zur CT bzw. zur Radiographie gezeigt werden. Eine Analyse der detektierten Tophi an den unterschiedlichen Gelenken zeigte eine Stärke der DECT insbesondere an kleinen Gelenken und der Fußwurzel gegenüber den anderen beiden Verfahren, während dem Röntgenbild nur der Tophusnachweis an Metatarsophalangealgelenken sicher gelang. Darüber hinaus konnte eine bessere Reliabilität über verschiedene Bewerter der DECT im Vergleich zu den beiden anderen Methoden gezeigt werden. Ein Fallbeispiel illustrierte die Stärke der DECT in der Differenzierung von Kalziumpyrophosphat-Ablagerungen und Harnsäurekristallen. Insgesamt wurde diese Studie mit deutlich geringerer Strahlenexposition jedoch vergleichbaren Ergebnissen wie in der Literatur durchgeführt – ein Ergebnis, das die Möglichkeit der weiteren Strahlenexposition bei DECT-Untersuchungen unterstreicht.

Die Studie konnte die DECT in sequentieller Volumentechnik und mit niedriger Dosis für die Gicht-Diagnostik etablieren und Vorteile gegenüber anderen röntgenbasierten Bildgebungstechniken aufzeigen. Ein Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren, insbesondere der Gelenkpunktion, blieb jedoch aus.

Kiefer T, **Diekhoff T**, Hermann S, Stroux A, Mews J, Blobel J, Hamm B, Hermann KG.

Single source dual-energy computed tomography in the diagnosis of gout: Diagnostic reliability in comparison to digital radiography and conventional computed tomography of the feet.
Eur J Radiol. 2016 Oct;85(10):1829-1834.

Link zum Dokument: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.08.004>

2.1.4 DECT und Arthrozentese in der Gicht-Diagnostik (**Originalarbeit 4**)

Durch die vorhergehenden Arbeiten konnte die diagnostische Wertigkeit der DECT ex- und in vivo charakterisiert und der klinische Stellenwert der DECT umrissen werden. Arbeiten anderer Gruppen konnten einen Einfluss der DECT auf das therapeutische Vorgehen bei Gichtpatienten zeigen. [39] Eine genaue Einordnung im Vergleich zur Gelenkpunktion, die als diagnostischer Referenzstandard gilt, ist jedoch noch nicht erfolgt. Die Schwierigkeiten der Gelenkpunktion durch fehlende Gewinnung von Gelenkflüssigkeit (sogenannte punctio sicca), Kontraindikationen oder fehlenden Kristallnachweis in der Punktionsflüssigkeit sind bereits angesprochen worden. [40] In diesem Zusammenhang und unter Anbetracht der Invasivität und möglicher Komplikationen der Arthrozentese auf der einen aber auch der Strahlenexposition der DECT auf der anderen Seite stellte sich die Frage nach dem optimalen diagnostischen Vorgehen für Patienten mit Verdacht auf Arthritis urica.

Ziel der folgenden Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit von Arthrozentese und DECT zu vergleichen und so eine Empfehlung für einen diagnostischen Algorithmus zu erstellen. Als Referenzstandard wurden klinische Diagnosekriterien gewählt. In einer Analyse von 43 prospektiv eingeschlossenen Patienten konnten keine Komplikationen von Arthrozentese oder DECT beobachtet werden. Beide Verfahren identifizierten etwa die gleiche Anzahl von Patienten als positiv und wiesen ähnliche Sensitivitäts- und Spezifitätswerte auf. Durch Kombination beider Verfahren konnte allerdings die Sensitivität und damit die diagnostische Genauigkeit deutlich gesteigert werden, während die Spezifität gleichbleibend hoch war – ein Hinweis darauf, dass beide Verfahren nicht als konkurrierend, sondern ergänzend angesehen werden sollten.

Dadurch kann die Empfehlung ausgesprochen werden, dass DECT oder Gelenkpunktion abhängig von ihrer Verfügbarkeit initial durchgeführt werden sollten und das jeweils andere Verfahren bei negativem Ergebnis angeschlossen werden sollte, da bis zu einem Fünftel der Patienten dem initialen Testnachweis entgehen.

Nötzel A, Hermann KG, Feist E, Kedor C, Ziegeler K, Stroux A, Mews J, Schnorfeil M, Hamm B, **Diekhoff T.**

Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography and joint aspiration: a prospective study in patients with suspected gouty arthritis. CER 11038 (accepted for publication)

Link zum Dokument: <http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=12523>

2.2 Knochenmarkdiagnostik mittels Dual-Energy Computertomographie

2.2.1 Darstellung von Osteitis mit DECT (*Originalarbeit 5*)

Nachdem in den vorangegangenen Arbeiten der diagnostische Stellenwert der DECT in der Darstellung von Harnsäuretophi untersucht wurde, beschäftigt sich die folgende Arbeit mit der Darstellung akut-entzündlicher Veränderungen des Knochenmarkes beim selben Patientenkollektiv. Vorangegangene Arbeiten hatten bereits die Möglichkeiten der traumatischen Knochenmarkdarstellung mittels DECT und VNCA, besonders bei Frakturen analysiert [49, 84, 86] und auch die Umsetzbarkeit am peripheren Skelett gezeigt. [85] In einer Studie wurde auch bereits ein einzelner Fall von entzündlichen Knochenmarksveränderungen am Achsenskelett berichtet. [87] Eine Analyse zeigt auch, dass die Sensitivität für Knochenmarksveränderungen relativ unabhängig von der applizierten Strahlendosis zu sein scheint. [111] Auf Basis dieser Vorarbeiten analysierte die folgende Arbeit die Machbarkeit der Detektion von entzündlichen Knochenmarksveränderungen des peripheren Skeletts mittels DECT.

Dafür wurden in einer retrospektiven Analyse elf Patienten identifiziert, die eine DECT und MRT-Bildgebung erhalten haben, die eine Analyse des Knochenmarks bezüglich Osteitis erlaubt. Obwohl die Fallzahl für eine detaillierte Analyse der diagnostischen Genauigkeit zu klein war, konnte dennoch eine sehr spezifische Darstellung von Knochenmarksveränderungen gezeigt werden. DECT identifizierte alle Patienten mit Knochenmarködem in der MRT, auch wenn wenige einzelne Läsionen dem Nachweis entgingen. Aus der Arbeit kann geschlossen werden, dass die Rekonstruktion der VNCA-Bilder aus einem Quelldatensatz, der primär für die Gichtdiagnostik bei niedriger Dosis akquiriert wurde, möglich ist und die Gewinnung von Zusatzinformation zu Knochenmarksentzündungen ermöglicht. Somit war es die erste Arbeit, welche die Machbarkeit der Osteitis-Diagnostik am peripheren Skelett zeigte. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden später von einer anderen Gruppe prospektiv bestätigt. [97]

Diekhoff T, Scheel M, Hermann S, Mews J, Hamm B, Hermann KA.

Osteitis: a retrospective feasibility study comparing single-source dual-energy CT to MRI in selected patients with suspected acute gout. Skeletal Radiol. 2017 Feb;46(2):185-190.

Link zum Dokument: <https://doi.org/10.1007/s00256-016-2533-1>

2.2.2 *Frakturalter an der Wirbelsäule mit DECT - Machbarkeit (Originalarbeit 6)*

Nachdem bereits andere Gruppen mit anderen DECT-Systemen das Frakturalter bei osteoporotischen Frakturen der Wirbelsäule über den Nachweis von KMO im DECT bestimmt haben [49, 50, 86, 87, 89, 91, 112] und in der vorangegangenen Arbeit (siehe Arbeit 5) die Machbarkeit mittels sequenzieller Volumenakquise gezeigt werden konnte, war es das Ziel der folgenden Arbeit, dieselbe Technik auf die Wirbelsäule zu übertragen. Dafür wurden in einer Machbarkeitsstudie neun Patienten mit vierzehn Frakturen untersucht und insgesamt dreiundzwanzig Wirbelkörper in die Analyse eingeschlossen.

Die Arbeit konnte – ähnlich wie die Vorarbeiten – eine hohe Sensitivität und Spezifität der DECT mit VN_{Ca} für die Darstellung des Knochenmarködems zeigen, Reliabilität zwischen den Bewertern und objektiv gemessene Bildqualität standen aber hinter den entsprechenden MRT-Sequenzen zurück. Das spiegelte sich auch in der Diagnosesicherheit der Bewerter wieder, die bei der DECT etwas geringer war. Ein wichtiges Ergebnis der Arbeit war es aber, dass der Untersuchungsbereich mittels sequentieller Volumentechnik über die mit einer Akquise abbildbaren 16 cm hinaus erweitert werden konnte. Dafür wurde die sogenannte „wide Volume“-Technik benutzt, bei der zwei oder mehr separate 16-cm-Bildblöcke aufgenommen und durch Koregistrierungssoftware zusammengefügt werden. Die Arbeit erweiterte damit die Anwendbarkeit der nativen DECT-Untersuchungen am Volumen-CT und ermöglichte damit die Anwendbarkeit für die Wirbelsäule.

Diekhoff T, Hermann KG, Pumberger M, Hamm B, Putzier M, Fuchs M.

Dual-energy CT virtual non-calcium technique for detection of bone marrow edema in patients with vertebral fractures: A prospective feasibility study on a single- source volume CT scanner.

Eur J Radiol. 2017 Feb;87:59-65.

Link zum Dokument: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.12.008>

2.2.3 *Frakturalter an der Wirbelsäule mit DECT - Etablierung (Originalarbeit 7)*

Basierend auf den Erfahrungen der vorangegangenen Arbeiten (siehe Arbeit 6), wurde die Methode der DECT mit VNCA bei einem größeren Patientenkollektiv evaluiert und die Ergebnisse mit den vorangegangenen Studien verglichen. Insbesondere von Interesse war die augenscheinliche Diskrepanz der Studienergebnisse mit der klinischen Erfahrung aus unserem sowie anderen Häusern, insbesondere bezüglich der Spezifität der Technik. Für diese prospektive Analyse konnte das größte Patientenkollektiv gewonnen werden, das zu dieser Fragestellung insgesamt untersucht worden ist. Insgesamt wurden 192 Frakturen bei 70 Patienten auf das Vorliegen von Knochenmarködem in DECT und MRT untersucht.

Die Arbeit ergab mehrere neue Aspekte zur DECT. Als erstes war die ermittelte diagnostische Genauigkeit deutlich geringer als in der Literatur beschrieben. Dies lag besonders an einer mit 70% niedrigen Spezifität der Technik (in der Literatur in allen Studien deutlich über 90%). Das kann zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass nur Wirbelkörper mit Frakturen in die Analyse eingeschlossen wurden, während vorangegangene Arbeiten zumeist alle abgebildeten Wirbelkörper in die Analyse einbezogen hatten. Der Einschluss aller Wirbelkörper erhöht künstlich die Fallzahl und hätte in der vorgestellten Arbeit zu einer Spezifität von 95% geführt. Zum anderen kann natürlich ein Einfluss der speziellen DECT-Technik auf die Ergebnisse nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Ein zweites Ergebnis war die im Vergleich zur Literatur augenscheinlich geringe Reliabilität zwischen den Bewertern. Insbesondere scheint die Erfahrung der Reader in der Beurteilung von Wirbelsäulenbildern und besonders der DECT einen entscheidenden Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit zu haben. Ein drittes Ergebnis war, dass voroperierte Wirbelkörper (z.B. nach dorsaler Fusion oder Kyphoplastie) offenbar schlechter mit der DECT zu beurteilen sind, da sie hier eine deutlich reduzierte Sensitivität bei gleichbleibend hoher Spezifität aufweist. Eine Analyse von objektiven Bildqualitätsparametern ergab keine signifikante Unterlegenheit der DECT gegenüber der MRT.

Vor allen Dingen soll die Arbeit dazu dienen, die vorangegangenen Publikationen und die diagnostische Genauigkeit der DECT mit VNCA kritisch zu reflektieren und soll zu weiteren Untersuchungen anhalten, die den Stellenwert der DECT besonders für die klinische Anwendung besser untersuchen. Der Fokus sollte darauf gelegt werden, welche Patienten de-facto von der Anwendung der DECT profitieren, bei welchen der diagnostische Ablauf beschleunigt werden und bei welchen auf eine zusätzliche MRT-Untersuchung verzichtet werden kann.

Diekhoff T, Engelhard N, Fuchs M, Pumberger M, Putzier M, Mews J, Makowski M, Hamm B, Hermann KA.

Single-source dual-energy computed tomography for the assessment of bone marrow oedema in vertebral compression fractures: a prospective diagnostic accuracy study. Eur Radiol. 2018 Jun 15.

Link zum Dokument: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5568-y>

3. Diskussion

In dieser Habilitationsschrift wurden die Methoden der Zwei- und Dreimaterialdifferenzierung für die muskuloskeletale Diagnostik mittels Dual-Energy-Computertomographie (DECT) analysiert und für den Nachweis von Gichttophi und entzündliche und traumatische Veränderungen des Knochenmarkes angewendet. Mittels Phantommessungen konnte die Fähigkeit von DECT zur Unterscheidung von Kristallarthropathien ex-vivo und im Modell bestätigt (Arbeit 1) und die Sensitivität für unterschiedliche Konzentrationen von Harnsäure in-vivo abgeschätzt und Protokolle hinsichtlich Sensitivität und Strahlenexposition optimiert werden (Arbeit 2). Nachdem in einer Fallserie wurde die Machbarkeit der DECT im sequentiellen Einzelröhrensystem demonstriert worden ist [108], wurde die klinische Bedeutung der DECT erarbeitet, in dem sie mit der konventionellen Röntgen- und CT-Bildgebung (Arbeit 3), der Sonographie [40] und der Arthrozentese (Arbeit 4) verglichen wurde. So kann der Mehrwert der DECT in Hinblick auf die bisher übliche Diagnostik beschrieben und kritisch diskutiert werden. Im Bereich der Knochenmarksdiagnostik konnte erstmals die Sensitivität der DECT für entzündliche Knochenveränderungen im Rahmen rheumatischer Erkrankungen nachgewiesen werden (Arbeit 5) und die DECT in sequentieller Volumentechnik über die räumlichen Beschränkungen des Detektors auf das Achsenskelett ausgeweitet werden (Arbeit 6 und 7). In letzter Arbeit wurden kritische Betrachtungen hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit angestellt.

3.1 Gichtdiagnostik mit DECT – mehr als Tophus?

Im Bereich der Diagnosesicherung und Verlaufskontrolle bei Gicht hat die DECT in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit, insbesondere unter Rheumatologen erhalten. [113-115] Dabei kommt ihr ihre hohe Objektivierbarkeit (besonders im Vergleich zur Sonographie) zu Gute sowie der umfassendere Überblick über Gelenkveränderungen und Tophuslast und damit die Schwere der Erkrankung. [116] Darüber hinaus ist sie eine Bildgebung, die auch sonographisch nicht erfahrenen Kollegen zur Verfügung steht, um die Diagnose der Gicht zu erhärten und Aussagen über das Ausmaß des Gelenkbefalls treffen zu können. Die zum Teil eingeschränkte Sensitivität für Harnsäureablagerungen geringer Konzentration und Größe oder frühe Stadien der Erkrankung in den Zwei-Material-Rekonstruktionen [42, 76] kann die DECT zum Teil durch die gewissenhafte Bewertung der Quellbilder und die überlegene morphologische Information über den Knochen ausgleichen.

Denn zusätzlich zum Nachweis von Tophi spielen bei der Gicht auch chronisch-destruktive Veränderungen der Gelenke, sogenannte Erosionen, eine Rolle, die bei dieser Erkrankung auf Grund der besonderen Pathophysiologie oft sehr charakteristisch sind. Sie zeichnen sich durch überstehende, sklerosierte Knochenränder und eine scharfe Berandung („wie ausge-

stanz“) aus; der Nachweis der Erosionen ist dabei ein wichtiger prognostischer Faktor, besonders in Hinblick auf die bestehende und zukünftige Funktionseinschränkung des Gelenkes. [72, 77, 79, 117] Die Fähigkeit der DECT, diese Veränderungen zusätzlich zur Tophuslast objektivierbar und replizierbar darstellen zu können, macht sie zu einem potentiell exzellenten Kandidaten für Verlaufsbeurteilungen und damit für die Kontrolle diätischer oder medikamentöser Therapie. [37]

Aber auch akut wichtige Informationen können aus der DECT gewonnen werden. Mit der Suche nach Knochenmarksveränderungen, insbesondere Knochenmarködem / Osteitis oder intraossären Tophi steht dem Radiologen ein wichtiges Hilfsmittel zur Verfügung, die Beschwerden des Patienten in einen klinischen Gesamtkontext zu setzen, akute Entzündung zu identifizieren und die Schwere der Erkrankung besser einordnen zu können. [64, 97, 100, 118] Das Knochenmarködem gilt dabei als wichtigster Prädiktor zukünftiger Knochenzerstörung und macht eine Einleitung oder Intensivierung der Therapie notwendig. In einigen Fällen kann es helfen, eine Differentialdiagnose zu sichern.

In Fallberichten aus der Literatur wird die Fähigkeit der DECT für die Differenzialdiagnostik von Kristallarthropathien, besonders in Abgrenzung der Gicht zur sogenannten Pseudogicht oder Kalziumpyrophosphaterkrankung. [73, 119] Diese Berichte müssen allerdings zunächst vorsichtig bewertet werden, insbesondere da keine größeren Kohorten untersucht wurden und der Mehrwert der DECT gegenüber herkömmlichen morphologischen CT-Parametern und auch klinischer Untersuchung und Laborwerten nicht umfangreich untersucht wurden. Lediglich gegenüber anderer herkömmlicher Bildgebung mit Röntgen und Sonographie, scheint die DECT über Vorteile in der Differenzierung der Kristallablagerungen zu haben. [40] Doch auch hier ist die Fallzahl zu gering, um sichere Schlüsse ziehen zu können.

Die schnelle, relativ strahlenarme Untersuchung der Extremitäten mit DECT macht sie zu einem exzellenten Mittel für die Verlaufskontrolle der Gicht unter Therapie in Hinblick auf die Tophuslast (volumetrisch ermittelt) sowie die Knochenzerstörung im Sinne von Erosionen. So steht ein vollkommen neues Mittel zur Verfügung, dessen Nutzen für die klinische Anwendung zwar noch nicht vollständig geklärt ist, das jedoch für Zulassungsstudien bei Medikamenten sehr attraktiv erscheint. In bisherigen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die mit DECT berechnete Tophuslast unter Therapie abnimmt [35, 79, 80], die DECT also in der Lage ist, einen objektivierbaren Parameter für die Verlaufskontrolle bereit zu stellen.

Außerhalb von Zulassungsstudie ist über die Bildgebung mit DECT möglicherweise eine Identifikation von Therapieversagern möglich. Allerdings scheint es eine dynamische Auflösung und Formierung von Tophi unter Therapie zu geben. In einer Studie wurde nachgewiesen, dass, obwohl sich Tophi zum Teil auflösen, zum Teil auch neue Tophi entstehen – eine Art

Umverteilung der Harnsäure scheint also möglich, vielleicht sogar die Regel, zu sein. [36]
Damit eröffnet die DECT auch neue Einsichten in die Pathophysiologie der Erkrankung.

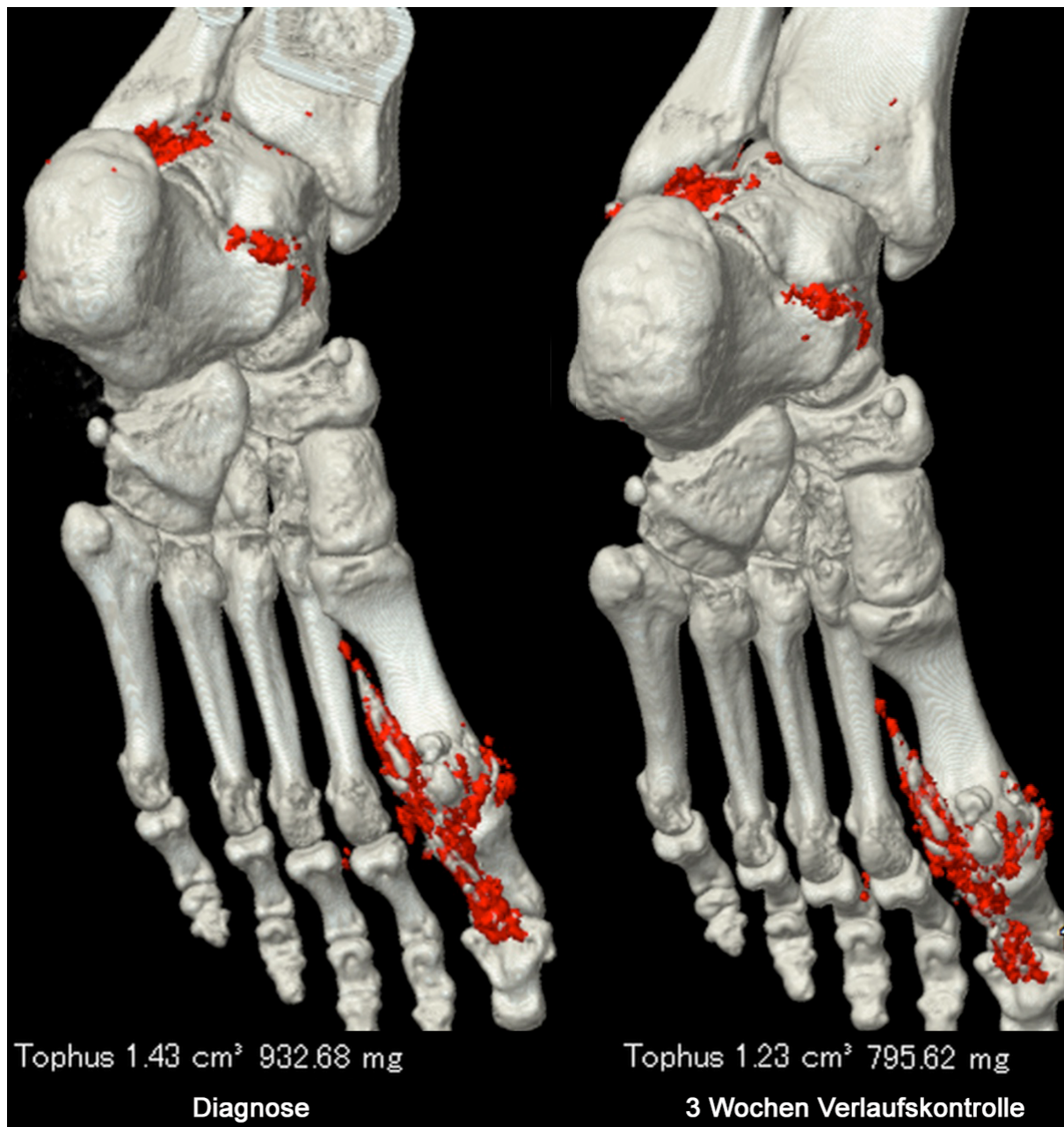


Abbildung 9 – Verlaufskontrolle eines Patienten mit DECT bei Diagnosestellung (links) und 3 Wochen nach Therapieeinleitung (rechts). Die Volumetrie zeigt bereits in dieser kurzen Zeit eine messbare Reduktion der Harnsäurelast von 1,4 auf 1,2 ml am linken Fuß und Sprunggelenk. [Originalabbildung durch den Autor]

Obwohl die DECT ein gutes Mittel für die Diagnose und die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung ist, tritt sie dennoch in Konkurrenz zu anderen bildgebenden Verfahren, Laboruntersuchungen und nicht zuletzt der klinischen Erfahrung der Ärzte. Der Großteil der Krankheitsfälle präsentiert sich mit typischer Symptomatik (Podagra) beim Hausarzt, sodass

die Diagnose oft ohne weitere Diagnostik bzw. lediglich mit einer Blutentnahme bestätigt und anschließend die Therapie eingeleitet werden kann. Daher ist eine bildgebende Aufarbeitung der Patienten unter Berücksichtigung von Kosten und Nutzen sowie Belastung für den Patienten und das Gesundheitssystem nur in den wenigsten Fällen und bei atypischer Symptomatik notwendig. In atypischen Fällen erscheint die Sonographie unter Berücksichtigung der Strahlenexposition als ein hervorragendes Mittel um die Diagnose bildgebend zu untermauern. Auf der anderen Seite ist die Sonographie nur in den Händen erfahrener Untersucher von Wert und kann keine sicheren objektiven Messwerte für eine Verlaufskontrolle bieten. Wenn die Sonographie also nicht verfügbar ist oder die Untersuchungsregion sonographisch nicht dargestellt werden kann, empfiehlt sich die DECT. [120]

3.2 Knochenmarksdarstellung mit DECT – ein Routineverfahren?

Die Analyse von Knochenmarkszusammensetzung bzw. Knochendichte mittels DECT ist bereits 1987 im Detail beschrieben worden [121]; die Hintergründe waren bereits zuvor durch die Erfahrungen mit der Knochendichtemessung DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) bekannt. In jüngster Zeit hat mit der Verbreitung DECT-fähiger Geräte auch das Interesse an der Knochenmarksdarstellung zugenommen, unter anderem, da die Technik potentiell mehr Patienten zu Gute kommen kann als beispielsweise die Gicht-Anwendungen. Besonders in Hinblick auf die Osteoporose und osteoporotische Frakturen scheint die DECT eine gute Methode zu sein, die bildgebende Diagnostik zu beschleunigen und zeit- und kostenintensive Zusatzuntersuchungen mittels MRT möglicherweise vermeiden zu können. Aber auch beim peripheren Skelett ist die DECT in der Lage, traumatische Läsionen des Knochens, die in der konventionellen CT okkult sind (sogenannte „bone bruise“ oder Kontusionsödeme) darstellen zu können und dadurch wichtige Zusatzinformationen zum Standard-CT-Bild bereit zu stellen. [51, 85, 111, 122, 123]

Inwiefern sich die Knochenmarksdarstellung mit DECT für entzündliche Veränderungen in der Routine durchsetzen wird, kann in Anbetracht der exakt zwei Publikationen, die sich zurzeit damit beschäftigen, nicht sicher abgeschätzt werden. (Arbeit 5) [97] Die Tatsache aber, dass diese Information bei jeder DECT-Untersuchung auf der Suche nach Gicht-Tophi zur Verfügung steht und die ersten Ergebnisse auch den entzündlichen Knochenprozessen eine hohe Reliabilität zusprechen, machen es wahrscheinlich, dass mittels VNCA-Technik zumindest bei diesen Patienten routinemäßig nach entzündlichen Knochenveränderungen gesucht werden wird.

Osteitis ist Zeichen einer schweren, prognostisch schlechten Gelenkentzündung, die nach aggressiver, zügiger Therapie zur Vermeidung von erosiven Osteodestruktionen verlangt. [92] Damit ist sie eine wichtige Information, die aus indizierten DECT-Untersuchungen gewonnen

werden kann. Ob allein die Suche nach Osteitis jedoch die DECT-Anwendung rechtfertigt, zumal der CT andere wichtige Erscheinungsbilder der entzündlichen Gelenkerkrankung wie z.B. die Synovialitis entgehen, erscheint eher fraglich. Weitere Entwicklungen in der CT-Diagnostik mögen aber mit Hinblick auf die überlegene Darstellung von Erosionen und Kristallablagerungen sowie die besseren Fähigkeiten zur differenzialdiagnostischen Einordnung [124] dazu führen, dass CT wieder zunehmend eine Rolle in der Diagnostik entzündlicher Gelenkerkrankungen haben wird, besonders wenn Kontraindikationen für eine MRT vorliegen und der sonographische Befund uneindeutig ist.

Vielversprechend ist die DECT auch bei der Beurteilung von infiltrierenden Prozessen des Knochenmarkes durch z.B. einen malignen Tumor. [53] Diese Fähigkeit könnte besonders bei Patienten zur Anwendung kommen, die ohnehin im Rahmen ihrer Routine-Untersuchungen ein Staging erhalten, wie z.B. beim Plasmozytom. [125] Erste Studien auf diesem Gebiet sprechen von einer ähnlichen diagnostischen Genauigkeit zur Beurteilung des Knochenmarkes wie die MRT und beschreiben sogar die Möglichkeit, unterschiedliche Infiltrationsmuster voneinander differenzieren zu können. [126]

Abseits der Untersuchungen für das Staging und die Detektion der Erkrankung, wird die Technik womöglich zukünftig auch eine Rolle in der Planung von Interventionen spielen. In einer kleinen Fallserie wurde die DECT zur Lokalisierung der diffusen Knochenmarksinfiltration bei Patienten mit Tumor während CT-gestützter Biopsie der Läsion angewendet. [127] Durch die Anwendung von VNCA ist es damit möglich, in konventioneller CT okkulte Läsionen des Knochenmarkes darzustellen und so die Treffsicherheit CT-gestützter Biopsien zu erhöhen.

3.3 Weitere DECT-Techniken für die muskuloskelettale Bildgebung

Über die in dieser Arbeit erwähnten Nachverarbeitungsschritte hinaus, bietet die DECT noch weitere Anwendungsgebiete für muskuloskelettale Erkrankungen und deren Diagnostik. Zu diesen möglichen Nachverarbeitungsverfahren gehört die spezifische Darstellung von Kollagen und kollagenhaltigen Strukturen wie zum Beispiel Bändern [4, 128] sowie die Detektion von Kontrastmittel, dessen Aufnahme und Konzentration im Gewebe und dadurch den Nachweis von hypervaskularisierten, entzündlichen Prozessen. [44, 129]

Sehnen- und Banddiagnostik

Kollagen hat durch seine dicht gepackten Fasern bei niedrigem Z_{eff} eine recht spezifische Charakteristik in der DECT. Dadurch ist es möglich, kollagenhaltige Strukturen wie Sehnen und Bänder sensitiv darzustellen. [17] Hierfür wird in der Regel ein Dreimaterialdifferenzierungsalgorithmus angewendet, der eine Karte der Kollagenkonzentration im Gewebe ausgibt. Dadurch werden Sehnen und Bandstrukturen sowie deren Pathologien dargestellt. In einer Studie zu Kreuzbandrupturen wies die DECT eine hohe Sensitivität (80%) und Spezifität

(100%) für Kreuzbandverletzungen auf [130] und wäre damit geeignet, die Akutdiagnostik nach Trauma zu ergänzen. Auch Rupturen des vorderen Kreuzbandes, das auf Grund seines komplexen anatomischen Aufbaus auch in der MRT-Diagnostik zuweilen eine Herausforderung darstellt, wurden in einem initialen Projekt jedoch mit anderer Technik mittels DECT dargestellt und detektiert. [131] Das ist insbesondere für CT-Diagnostik bei Frakturen interessant, bei denen begleitende Sehnen- und Bandverletzungen dargestellt werden können, besonders wenn die Diagnostik beschleunigt werden kann oder eine MRT nicht zur Verfügung steht. Über die Diagnostik von akuten Bandrupturen hinaus, sind jedoch auch andere Pathologien der DECT zugänglich. Ein Fallbericht beschreibt den Nachweis einer Achillessehnentendinopathie in der DECT-Banddarstellung. [132] Auch in dieser Hinsicht kann die DECT weitere potentiell wichtige Zusatzinformationen bei zum Beispiel für Gicht indizierten Untersuchungen bieten.

Synovialitisdarstellung

Iod und iodhaltiges Kontrastmittel weisen auf Grund der hohen Kernladungszahl ein besonders charakteristisches Verhalten in der DECT auf. Ähnlich wie bei der VN_{Ca}-Technik kann der Beitrag der Schwächung des Iods an dem Gesamtbild bestimmt und so virtuell-native Bilder erzeugt werden. [133] Umgekehrt kann eine Karte der Iodaufnahme des Gewebes nach Kontrastmittelgabe, Aufschlüsse über die Perfusion geben und dadurch entzündliche Prozesse sichtbar machen. In einer initialen Studie wurde diese Technik bei Patienten mit Psoriasisarthritis angewendet. Die Autoren beschreiben eine hohe Sensitivität und Spezifität der Technik, wobei die DECT jedoch mehr Läsionen identifizieren konnte als die MRT, die als Referenzstandard diente. [101] Zuvor hatten einige andere Studien die grundsätzliche Fähigkeit der CT demonstriert, durch die Kontrastmittelaufnahme entzündliche Prozesse detektieren und charakterisieren zu können. [134]

Metallartefaktreduktion

Bereits für die muskuloskelettale Diagnostik etabliert erscheint die Metallartefaktreduktion mit DECT. Die Rekonstruktion virtueller monochromatischer Bilder mit hoher keV des Röntgenstrahls führt zwar auf der einen Seite zu einer Verringerung des Kontrastes, jedoch zu einer überproportional hohen Reduktion der Metallartefakte, was eine bessere Beurteilung der Materiallage sowie der umliegenden Strukturen ermöglicht. [28] Die Beurteilung von implantierten Materialien und möglicher Komplikationen wie Materialbruch oder -lockerung stellt jede Diagnostik vor Herausforderungen. [135] Besonders die MRT leidet auf Grund der Suszeptibilität und der lokalen Störung des Magnetfeldes an einer hinreichenden Darstellung umliegender Strukturen, während eine Beurteilung des Metalls selbst in der Regel nicht möglich ist.

Hier konkurriert die DECT mit anderen Möglichkeiten der CT, durch spezielle Nachverarbeitung Metallartefakte reduzieren zu können. Diese sogenannten SEMAR-Techniken (Single Energy Metal Artifact Reduction) führen zu guten Ergebnissen bei Hüft- und Zahnimplantaten. [136] Im Bereich der Wirbelsäule allerdings, scheint die DECT einen Vorteil zu haben. [29]

3.4 Multiparametrische DECT als Zukunft der CT-Bildgebung

Die Eigenschaft der DECT, Zusatzinformationen über die konventionelle CT hinaus bieten zu können, indem unterschiedliche Nachverarbeitungsalgorithmen angewendet werden, um spezielle Teilaspekte darzustellen, erinnert an unterschiedliche Sequenzgebung in der MRT. Auch in der konventionellen CT sind unterschiedliche Rekonstruktionsmethoden zur besseren Darstellung spezifischer Organe oder Strukturen bekannt, die man als Faltungskern oder Kernel bezeichnet. Der Faltungskern bestimmt die Kantenschärfe und das Bildrauschen: ein weicher Faltungskern (wenig Schärfe, wenig Rauschen) ist für Niedrigkontrastbildung (Fett-Wasser, Organ-Fett oder Läsion-Organ) sinnvoll, ein harter Kernel wird bei Hochkontrastbildung, z.B. für Knochen oder Lunge verwendet, da er die Detailschärfe erhöht. Die DECT geht jedoch über diese simple Darstellung der unterschiedlichen gemessenen Hounsfield-Einheiten und damit Graustufen hinaus, indem spezifische Parameterkarten errechnet werden.

Für die muskuloskelettale Bildgebung ist es z.B. gut vorstellbar, dass künftig mehrere Rekonstruktionen erstellt werden, also bei einem Patienten virtuelle 120 kV-äquivalente Bilder im Knochenkernel (Beurteilung der Knochenstruktur) und im Weichteilkernel (Beurteilung der umgebenden Weichteile), VNCa-Rekonstruktionen (Suche nach Knochenmarködem), kollagen-spezifische Karten (Beurteilung von Bändern und Sehnen), monochromatische Rekonstruktionen zur Unterdrückung von Metallartefakten und Iod-Karten nach Kontrastmittelgabe zur Darstellung akut-entzündlicher Weichteilprozesse. Welche Rekonstruktionen spezifisch für den Patienten angefertigt werden, entscheidet der Radiologe entsprechend der Anforderung, der Fragestellung und patienten-individueller Faktoren. Es ist also damit zu rechnen, dass die CT in Zukunft weiter an Komplexität gewinnen und ein besseres Verständnis für die zu Grunde liegende Physik und mögliche Bildartefakte notwendig werden wird.

3.5 DECT als Ersatz für die konventionelle CT

In Anbetracht der vielen Zusatzinformationen, welche die DECT im Vergleich zur konventionellen CT bereitstellen kann, ist diskutabel, ob die eine konventionelle CT überhaupt noch gerechtfertigt ist. Ist es sinnvoll, einen Dual-Energy-Datensatz routinemäßig zu akquirieren, damit spätere spezifische Rekonstruktionen möglich sind, falls sich neue Fragestellungen aus der Untersuchung oder im späteren Verlauf ergeben? Einige Publikationen mit einem Dual-Layer-Detektor, bei denen aus jeder CT-Untersuchung Dual-Energy-Informationen gewonnen

werden können, beschreiben hier einen eindeutigen Mehrwert. So können nicht-diagnostische Kontrastierungen z.B. bei der Frage der Lungenarterienembolie durch die Rekonstruktion virtuell-monochromatischer Bilder in diagnostische Bildqualität überführt und dadurch aufwendige und belastende Nachuntersuchungen vermieden werden. [137] Auf der anderen Seite führt die Rekonstruktion der unterschiedlichen DECT-Bilder zu einem erhöhten Bedarf an Infrastruktur in Bezug auf Rechen- und Speicherkapazitäten sowie an Befundungsleistung seitens der involvierten Ärzte, denen durch informationstechnologische Neuentwicklungen begegnet werden muss. [138]

Die insgesamt entscheidende Frage ist, ob der Mehrgewinn an Informationen geeignet ist, eine mögliche Mehrexposition der Patienten zu rechtfertigen (siehe 1.5). Nur, wenn sichergestellt ist, dass eine unnötige Strahlenexposition des Patienten vermieden wird und eventuelle Mehrbelastung durch einen essentiellen Mehrgewinn an diagnostischen Informationen kompensiert wird, ist die DECT als Routineverfahren zur Ablösung der konventionellen CT geeignet. Dieser Zugewinn an Informationen muss darüber hinaus nicht nur geeignet sein, die Diagnosefindung für den Radiologen zu verbessern, sondern sich auch direkt in einem Nutzen für den Patienten durch schnellere Diagnostik mit sichererem Ergebnis, weniger Untersuchungen, weniger Belastung durch Kontrastmittel oder Strahlung und im Endeffekt durch eine schnellere und zielgerichtetere Therapie niederschlagen. Solange die DECT hier gegenüber der konventionellen CT keinen Mehrwert bewiesen hat oder eindeutig belegt wurde, dass die DECT mit einer ähnlichen Strahlenexposition bei gleichbleibender diagnostischer Bildqualität einhergeht, sollte sie spezifischen Fragestellungen vorbehalten bleiben. Sicher ist aber, dass die Gerätehersteller das Potential der DECT erkannt haben und sich nun ein ähnlich kompetitiver Wettlauf in der DECT-Technik anbahnt, wie er vor einigen Jahren bei der Mehrzeilen-CT zu beobachten war. Ob sich dieser Trend jedoch auf lange Sicht wirklich durchsetzt, ist zur Zeit noch nicht geklärt.

4. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Dual-Energy-Computertomographie (DECT) mit einem Teil ihrer Anwendungen für die muskuloskeletale Bildgebung analysiert. Die vorliegende Arbeit trägt dazu bei, die diagnostischen Fähigkeiten der DECT im Allgemeinen sowie die DECT in Einzelröhrentechnik mit sequentieller Volumenakquise im Speziellen für das Gebiet der **Gicht-Bildgebung** (Arbeiten 1 bis 4) und der **Knochenmarksdiagnostik** (Arbeiten 5 bis 7) des peripheren und Achsenskeletts besser zu beschreiben und den Weg in die klinische Routineversorgung von Patienten zu bahnen. Dafür wurden umfassende Untersuchungen mit eigens entwickelten Phantommodellen und Patientenkollektiven im Vergleich zu herkömmlicher Diagnostik unternommen.

Zunächst wurde ein Modell der **Gicht** entwickelt und etabliert, das eine Messung und Kalibrierung von DECT-Geräten und -Software ermöglicht (Arbeit 1). Im Vergleich der Modelle zweier unterschiedlicher Kristallarthropathien (Gicht und Pseudogicht) wurde erstmals umfassend die diagnostische Genauigkeit der DECT in Abhängigkeit von der Konzentration der Kristalle pro Volumeneinheit ex-vivo untersucht. Sie ist darüber hinaus die erste Beschreibung der DECT in Einzelröhrentechnik mit sequentieller Volumenakquise und die erste Beschreibung der DECT in Einzelröhrentechnik für die Gichtdiagnostik. Die Arbeit zeigte eine gute Differenzierbarkeit der beiden Erkrankungen auf Basis ihres DECT-Verhaltens bis hin zu relativ geringen Konzentrationen. Zugleich konnte anhand der Messwerte erstmals die minimal notwendige Konzentration von Harnsäure pro Volumeneinheit abgeschätzt werden, die unter Berücksichtigung typischer Artefakte im menschlichen Körper vorliegen muss, um mittels DECT erfassbar zu sein. Die Arbeit trug dazu bei, die DECT für die Differenzialdiagnostik von Kristallerkrankungen zu etablieren und Erklärungen für falsch-positive und falsch-negative Befunde auf Basis theoretischer Überlegungen zu liefern.

Im folgenden Schritt wurde das Phantommodell verfeinert und um biologische Strukturen erweitert, um möglichst realitätsnahe Aussagen zur DECT treffen zu können (Arbeit 2). Hierfür wurde ein Schweinefuß präpariert und Proben unterschiedlicher Harnsäurekonzentration gelenknah eingebracht. Der Fokus der Arbeit lag auf der Analyse von Sensitivität und Spezifität des Verfahrens in Abhängigkeit von der Strahlenexposition und der Anwendung von iterativen Rekonstruktionen. Es konnte gezeigt werden, dass eine höhere Strahlenexposition die Sensitivität für Tophi in der DECT verbessert, insbesondere da der Schwellwert für die Gicht-Detektion gesenkt werden kann; Bildrauschen befördert falsch-positive Ergebnisse im Weichteilmantel. Iterative Rekonstruktionen ermöglichen jedoch durch verbesserte Bildqualität eine sichere Diagnostik bereits bei sehr niedriger Dosis und haben keinen negativen Einfluss auf die Messergebnisse. Die Arbeit zeigte zum ersten Mal die Abhängigkeit der Gicht-Diagnostik

von der Strahlenexposition und zeigte zugleich Möglichkeiten zu deren Reduktion auf. Anhand der Messergebnisse können optimale Belichtungsparameter für Untersuchungen der Extremitäten bei Gicht-Fragestellung hergeleitet werden.

Eine weitere Arbeit, die nicht in diese Habilitationsschrift aufgenommen werden konnte, berichtet erstmalig über die DECT in sequentieller Volumenakquise bei einer kleinen Patientengruppe. [108] In dieser Publikation wurden sechs Patienten nach klinischen und paraklinischen Gesichtspunkten genau charakterisiert und die Ergebnisse von Arthrozentese und DECT gegenübergestellt. Die Untersuchungstechnik mit diesem DECT-Ansatz wurde ausführlich beschrieben und für diese Technik spezielle Artefakte herausgearbeitet und analysiert. Die Studie stellt eine Machbarkeitsanalyse für DECT in sequentieller Volumenakquise und Niedrigdosis-Technik dar. In den folgenden Arbeiten (3 und 4) wurden diese Erfahrungen angewendet, um den Mehrwert der DECT in Bezug auf herkömmliche Diagnostik zu charakterisieren.

Anschließend wurden vierundvierzig Patienten untersucht und die diagnostische Genauigkeit der Niedrigdosis-DECT im Vergleich zur konventionellen Radiographie und – das erste Mal – im Vergleich mit der Computertomographie ermittelt (Arbeit 3). Es konnte eine Überlegenheit der DECT besonders bei kleinen Gelenken gezeigt werden. DECT ist geeignet, die konventionelle CT zu ergänzen. Besonders die Reliabilität zwischen den Bewertern konnte mit DECT merklich gesteigert werden. Anhand eines Fallbeispiels aus der Studie wurde die Fähigkeit der DECT zur Differenzierung verschiedener Kristallarthropathien noch einmal herausgestellt. In die nachfolgende Analyse, die nicht in diese Habilitationsschrift eingeschlossen werden konnte [40], wurden sechzig Patienten ausgewertet, die eine DECT und eine Ultraschalluntersuchung mit der Frage nach Gicht erhalten haben. Hier wurde das erste Mal das Konzept eines systemischen Stagings für die Gicht-Erkrankung aufgebracht, das eine umfassende Analyse aller peripheren Gelenke vorsieht. Die DECT zeichnete sich im Vergleich zur Sonographie zwar durch eine geringere Sensitivität aber sehr hohe Spezifität aus, was ihre Bedeutung bei unklaren Fällen mit uneindeutigen Ergebnissen in Ultraschall, Laborwerten oder klinischer Untersuchung unterstreicht. In der letzten Studie zur Gichtarthropathie (Arbeit 4) wurden 43 Patienten untersucht und die DECT gegen den bisherigen Goldstandard der Arthrozentese verglichen, um Empfehlungen für den diagnostischen Ablauf zu geben. Es konnte festgestellt werden, dass DECT und Arthrozentese in Bezug auf die Fähigkeit, bei klinisch unklaren Fällen die Diagnose zu sichern als gleichwertig zu betrachten sind und dasjenige Verfahren zu bevorzugen ist, das am besten vor Ort verfügbar ist. Gleichzeitig konnte die Empfehlung ausgesprochen werden, bei negativer initialer Diagnostik durch DECT oder Gelenkpunktion das jeweils andere Verfahren anzuschließen, da ein signifikanter Anteil der Patienten vom ersten Verfahren falsch-negativ charakterisiert wird.

Die in dieser Habilitationsschrift vorgelegten Arbeiten vollziehen bezüglich der Gichtdiagnostik mittels DECT somit eine Entwicklung, die bedingt durch die Etablierung der Technik an Zweiröhrensystemen übersprungen wurde. So konnte angefangen von Phantommessungen und theoretischen Grenzwertüberlegungen über Dosisoptimierung und die Einführung iterativer Rekonstruktionen, erste Patientenbeschreibungen und schließlich der Herausarbeitung des Mehrwertes in Bezug zur herkömmlichen Diagnostik die Rolle der DECT für die Patientenversorgung beschrieben werden. Dies wurde anhand der DECT in Einzelröhrentechnik gezeigt, die durch diese Arbeit etabliert und verfeinert werden konnte.

Aber auch in Hinblick auf die Dreimaterialdifferenzierung zur Detektion von **Knochenmarkveränderungen** konnten neue Impulse gegeben werden. In Arbeit 5 wurde in einer retrospektiven Fallanalyse zum ersten Mal die Fähigkeit der DECT beschriebenen, entzündliche Knochenveränderungen, die sogenannte Osteitis, bei Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen zu detektieren. Hierfür wurden 11 Patienten analysiert und die betroffenen Knochen und die Ausdehnung der Veränderungen verglichen. Die Arbeit legt nahe, dass die Information über Knochenmarksveränderungen ein weiterer, zusätzlicher Parameter von Interesse bei Patienten sein kann, die eine DECT-Untersuchung mit Gicht-Fragestellung erhalten. Sie bietet der CT erstmals die Möglichkeit, entzündliche Veränderungen des Skeletts ohne die intravenöse Gabe von Kontrastmittel darzustellen.

Für Arbeit 6 und 7 wurde die Fähigkeit der DECT zur Detektion von Knochenmarksödemen auf die Wirbelsäule übertragen, indem zunächst eine kleine Gruppe von neun Patienten (Arbeit 6) und später das größte bisher konsekutiv akquirierte Kollektiv mit insgesamt 70 Patienten (Arbeit 7) analysiert wurden. Obwohl bereits ähnliche Arbeiten mit Zweiröhrensystemen und auch in Einzelröhrentechnik durchgeführt wurden, stellen beide Arbeiten einige Neuerungen dar. In Arbeit 6 wurde zum ersten Mal die Volumentechnik für die Wirbelsäule angewendet. Hierfür mussten technische Schwierigkeiten überwunden und die Scanlänge über die 16 cm der Detektorabdeckung hinaus erweitert werden. In der Auswertung von 23 Wirbelkörpern mit 14 Frakturen wurde eine hohe Sensitivität und Spezifität der Technik ermittelt. Zugleich wurden aber auch eine geringe Reliabilität und diagnostische Sicherheit der Bewerter evident, die in weiteren technischen Entwicklungen adressiert werden sollte.

Arbeit 7 schließt diese Entwicklung ab, indem das größte in der Literatur berichtete Patientenkollektiv mit 70 Individuen und 192 Frakturen hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit aufgearbeitet wurde. Die Analyse zeigte eine deutliche Diskrepanz insbesondere hinsichtlich der Spezifität zu bisher berichteten Studien. Diese wurde darauf zurückgeführt, dass nur Frakturen in die Analyse eingeschlossen wurden, während zuvor berichtete Kollektive alle Wirbelkörper in die Auswertung einbezogen hatten. Eine Subgruppenanalyse konnte zeigen, dass

eine Beurteilung bereits chirurgisch behandelter Wirbelkörper mit gleichbleibend guter Spezifität, jedoch einem deutlichen Verlust an Sensitivität möglich ist. Die Bedeutung von speziellem Training für die Auswertung der VNCa-Bilder wurde herausgestellt.

In Hinblick auf die Dreimaterialdifferenzierung mit VNCa-Technik konnte diese Arbeit die Einzelröhrentechnik und Volumenakquise etablieren. Gleichzeitig ruft sie zu einer kritischen Betrachtung bisheriger Studienergebnisse auf und soll dazu animieren, die Technik am Achsen skelett weiter zu erforschen, bevor sie vorbehaltlos in die Patientenversorgung übernommen wird. Insbesondere weiterhin ungeklärt ist, inwiefern die Technik bei der Diagnostik osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen eine Verbesserung für den einzelnen Patienten oder das Gesundheitssystem bewirken kann. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig um den letztendlichen Mehrwert der DECT zu bestimmen.

In dieser Habilitationsschrift wurden zwei Teilaspekte der DECT in der muskuloskelettalen Bildgebung zusammengefasst und beschrieben. Darüber hinaus bietet die DECT jedoch auch weitere Anwendungsmöglichkeiten, die insgesamt das Spektrum der CT für klinische Fragestellungen und damit Indikationsmöglichkeiten erweitern. Dabei steht die CT in einem steten Wettbewerb zur MRT und anderen bildgebenden Verfahren, die sich ebenfalls in steter Weiterentwicklung befinden. Welche Rolle die CT in der Zukunft in der allgemeinen Patientenversorgung haben wird und inwiefern DECT einen Beitrag leisten oder sogar zur Routineuntersuchung werden kann, ist zurzeit noch ungeklärt. Aktuell gibt es lediglich eine feste Indikation, die nach leitliniengerechter Diagnostik durchgeführt werden kann, nämlich die Frage nach Gicht.

Dabei ist es wichtig, sich bei allen spannenden Entwicklungen auf das zu besinnen, was unsere Tätigkeit als Ärzte ausmacht, und sich stets zu fragen, ob diese Neuerungen einen tatsächlichen Gewinn für den einzelnen Patienten mit sich bringen. Das lässt mich an ein Zitat eines französischen Philosophen denken:

*Einige Physiologen meinen, wenn sich das Gehirn des Menschen entwickelt,
müsse sein Herz zusammenschrumpfen. Das ist ein Irrtum.*

- Honoré de Balzac (1799 – 1850)

Den Patienten nicht aus den Augen zu verlieren, ist bei stetig komplexer werdenden Medizin oft eine Herausforderung. Wir sollten uns stets an die Fundamente unserer ärztlichen Tätigkeit zurück erinnern und den Patienten in den Mittelpunkt stellen. Dem muss sich alle Forschung unterordnen.

5. In dieser Habilitationsschrift verwendete Veröffentlichungen

Diekhoff T, Kiefer T, Stroux A, Pilhofer I, Juran R, Mews J, Blobel J, Tsuyuki M, Ackermann B, Hamm B, Hermann KG. *Detection and characterization of crystal suspensions using single-source dual-energy computed tomography: a phantom model of crystal arthropathies*. Invest Radiol. 2015 Apr;50(4):255-60. doi: 10.1097/RLI.000000000000099. PubMed PMID: 25333310. (**Originalarbeit 1**)

Diekhoff T, Kotlyarov M, Mews J, Hamm B, Hermann KG. *Iterative Reconstruction May Improve Diagnosis of Gout: An Ex Vivo (Bio)Phantom Dual-Energy Computed Tomography Study*. Invest Radiol. 2018 Jan;53(1):6-12. doi: 10.1097/RLI.0000000000000402. PubMed PMID: 28727616. (**Originalarbeit 2**)

Kiefer T, **Diekhoff T**, Hermann S, Stroux A, Mews J, Blobel J, Hamm B, Hermann KG. *Single source dual-energy computed tomography in the diagnosis of gout: Diagnostic reliability in comparison to digital radiography and conventional computed tomography of the feet*. Eur J Radiol. 2016 Oct;85(10):1829-1834. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.08.004. Epub 2016 Aug 8. PubMed PMID: 27666624. (**Originalarbeit 3**)

Nötzel A, Hermann KG, Feist E, Kedor C, Ziegeler K, Stroux A, Mews J, Schnorfeil M, Hamm B, **Diekhoff T**. *Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography and joint aspiration: a prospective study in patients with suspected gouty arthritis*. CER 11038 (accepted for publication). (**Originalarbeit 4**)

Diekhoff T, Scheel M, Hermann S, Mews J, Hamm B, Hermann KA. *Osteitis: a retrospective feasibility study comparing single-source dual-energy CT to MRI in selected patients with suspected acute gout*. Skeletal Radiol. 2017 Feb;46(2):185-190. doi: 10.1007/s00256-016-2533-1. Epub 2016 Nov 21. PubMed PMID: 27872954; PubMed Central PMCID: PMC5177665. (**Originalarbeit 5**)

Diekhoff T, Hermann KG, Pumberger M, Hamm B, Putzier M, Fuchs M. *Dual-energy CT virtual non-calcium technique for detection of bone marrow edema in patients with vertebral fractures: A prospective feasibility study on a single-source volume CT scanner*. Eur J Radiol. 2017 Feb;87:59-65. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.12.008. Epub 2016 Dec 12. PubMed PMID: 28065376. (**Originalarbeit 6**)

Diekhoff T, Engelhard N, Fuchs M, Pumberger M, Putzier M, Mews J, Makowski M, Hamm B, Hermann KA. *Single-source dual-energy computed tomography for the assessment of bone marrow oedema in vertebral compression fractures: a prospective diagnostic accuracy study*. Eur Radiol. 2018 Jun 15. doi: 10.1007/s00330-018-5568-y. [Epub ahead of print] PMID: 29948088. (**Originalarbeit 7**)

Literatur

1. Maizlin ZV, Vos PM. Do we really need to thank the Beatles for the financing of the development of the computed tomography scanner? *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36(2):161-4.
2. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology.* 1990;176(1):181-3.
3. Nuyts J, De Man B, Dupont P, Defrise M, Suetens P, Mortelmans L. Iterative reconstruction for helical CT: a simulation study. *Phys Med Biol.* 1998;43(4):729-37.
4. Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1510-7.
5. Karcaaltincaba M, Aktas A. Dual-energy CT revisited with multidetector CT: review of principles and clinical applications. *Diagn Interv Radiol.* 2011;17(3):181-94.
6. Kruger RA, Armstrong JD, Sorenson JA, Niklason LT. Dual energy film subtraction technique for detecting calcification in solitary pulmonary nodules. *Radiology.* 1981;140(1):213-9.
7. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol.* 2006;16(2):256-68.
8. Graser A, Johnson TR, Bader M, et al. Dual energy CT characterization of urinary calculi: initial in vitro and clinical experience. *Invest Radiol.* 2008;43(2):112-9.
9. Scheffel H, Stolzmann P, Frauenfelder T, et al. Dual-energy contrast-enhanced computed tomography for the detection of urinary stone disease. *Invest Radiol.* 2007;42(12):823-9.
10. Forghani R, De Man B, Gupta R. Dual-Energy Computed Tomography: Physical Principles, Approaches to Scanning, Usage, and Implementation: Part 1. *Neuroimaging clinics of North America.* 2017;27(3):371-84.
11. Forghani R, De Man B, Gupta R. Dual-Energy Computed Tomography: Physical Principles, Approaches to Scanning, Usage, and Implementation: Part 2. *Neuroimaging clinics of North America.* 2017;27(3):385-400.
12. Omoumi P, Becce F, Racine D, Ott JG, Andreisek G, Verdun FR. Dual-Energy CT: Basic Principles, Technical Approaches, and Applications in Musculoskeletal Imaging (Part 1). *Seminars in musculoskeletal radiology.* 2015;19(5):431-7.
13. Omoumi P, Verdun FR, Guggenberger R, Andreisek G, Becce F. Dual-Energy CT: Basic Principles, Technical Approaches, and Applications in Musculoskeletal Imaging (Part 2). *Seminars in musculoskeletal radiology.* 2015;19(5):438-45.
14. Dunscombe PB, Katz DE, Stacey AJ. Some practical aspects of dual-energy CT scanning. *Br J Radiol.* 1984;57(673):82-7.
15. Pelgrim GJ, van Hamersvelt RW, Willeminck MJ, et al. Accuracy of iodine quantification using dual energy CT in latest generation dual source and dual layer CT. *Eur Radiol.* 2017.
16. Boll DT, Patil NA, Paulson EK, et al. Renal stone assessment with dual-energy multidetector CT and advanced postprocessing techniques: improved characterization of renal stone composition--pilot study. *Radiology.* 2009;250(3):813-20.
17. Mallinson PI, Coupal TM, McLaughlin PD, Nicolaou S, Munk PL, Ouellette HA. Dual-Energy CT for the Musculoskeletal System. *Radiology.* 2016;281(3):690-707.
18. Lombardo F, Bonatti M, Zamboni GA, et al. Uric acid versus non-uric acid renal stones: in vivo differentiation with spectral CT. *Clin Radiol.* 2017;72(6):490-96.
19. Jacobsen MC, Schellingerhout D, Wood CA, et al. Intermanufacturer Comparison of Dual-Energy CT Iodine Quantification and Monochromatic Attenuation: A Phantom Study. *Radiology.* 2018;287(1):224-34.
20. Krauss B, Grant KL, Schmidt BT, Flohr TG. The importance of spectral separation: an assessment of dual-energy spectral separation for quantitative ability and dose efficiency. *Invest Radiol.* 2015;50(2):114-8.

21. Obmann MM, Kelsch V, Cosentino A, Hofmann V, Boll DT, Benz MR. Interscanner and Intrascanner Comparison of Virtual Unenhanced Attenuation Values Derived From Twin Beam Dual-Energy and Dual-Source, Dual-Energy Computed Tomography. *Invest Radiol*. 2018.
22. Ma G, Yu Y, Duan H, et al. Subtraction CT angiography in head and neck with low radiation and contrast dose dual-energy spectral CT using rapid kV-switching technique. *Br J Radiol*. 2018;91(1086):20170631.
23. Neuhaus V, Abdullayev N, Grosse Hokamp N, et al. Improvement of Image Quality in Unenhanced Dual-Layer CT of the Head Using Virtual Monoenergetic Images Compared With Polyenergetic Single-Energy CT. *Invest Radiol*. 2017.
24. Diekhoff T, Kiefer T, Stroux A, et al. Detection and characterization of crystal suspensions using single-source dual-energy computed tomography: a phantom model of crystal arthropathies. *Invest Radiol*. 2015;50(4):255-60.
25. Scholtz JE, Husers K, Kaup M, et al. Non-linear image blending improves visualization of head and neck primary squamous cell carcinoma compared to linear blending in dual-energy CT. *Clin Radiol*. 2015;70(2):168-75.
26. Lam S, Gupta R, Levental M, Yu E, Curtin HD, Forghani R. Optimal Virtual Monochromatic Images for Evaluation of Normal Tissues and Head and Neck Cancer Using Dual-Energy CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(8):1518-24.
27. Forghani R, Kelly H, Yu E, et al. Low-Energy Virtual Monochromatic Dual-Energy Computed Tomography Images for the Evaluation of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Study of Tumor Visibility Compared With Single-Energy Computed Tomography and User Acceptance. *J Comput Assist Tomogr*. 2017;41(4):565-71.
28. Grosse Hokamp N, Laukamp KR, Lennartz S, et al. Artifact reduction from dental implants using virtual monoenergetic reconstructions from novel spectral detector CT. *Eur J Radiol*. 2018;104:136-42.
29. Wang F, Zhang Y, Xue H, et al. Combined use of iterative reconstruction and monochromatic imaging in spinal fusion CT images. *Acta Radiol*. 2017;58(1):62-69.
30. Soesbe TC, Lewis MA, Nasr K, Ananthakrishnan L, Lenkinski RE. Separating High-Z Oral Contrast From Intravascular Iodine Contrast in an Animal Model Using Dual-Layer Spectral CT. *Acad Radiol*. 2018.
31. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, et al. Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1609-12.
32. Desai MA, Peterson JJ, Garner HW, Kransdorf MJ. Clinical utility of dual-energy CT for evaluation of tophaceous gout. *Radiographics*. 2011;31(5):1365-75; discussion 76-7.
33. Choi HK, Burns LC, Shojania K, et al. Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1466-71.
34. Dalbeth N, Choi HK. Dual-energy computed tomography for gout diagnosis and management. *Current rheumatology reports*. 2013;15(1):1-7.
35. Sun Y, Chen H, Zhang Z, et al. Dual-energy computed tomography for monitoring the effect of urate-lowering therapy in gouty arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(8):880-5.
36. Zhang Z, Zhang X, Sun Y, et al. New urate depositions on dual-energy computed tomography in gouty arthritis during urate-lowering therapy. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1365-72.
37. Ramon A, Bohm-Sigrand A, Pottecher P, et al. Role of dual-energy CT in the diagnosis and follow-up of gout: systematic analysis of the literature. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):587-95.
38. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789-98.
39. Finkenstaedt T, Manoliou A, Toniolo M, et al. Gouty arthritis: the diagnostic and therapeutic impact of dual-energy CT. *Eur Radiol*. 2016.
40. Huppertz A, Hermann KG, Diekhoff T, Wagner M, Hamm B, Schmidt WA. Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout. *Rheumatol Int*. 2014;34(6):763-71.

41. Glazebrook KN, Kakar S, Ida CM, Laurini JA, Moder KG, Leng S. False-negative dual-energy computed tomography in a patient with acute gout. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2012;18(3):138-41.
42. Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, et al. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1072-7.
43. Lam S, Gupta R, Kelly H, Curtin HD, Forghani R. Multiparametric Evaluation of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Using a Single-Source Dual-Energy CT with Fast kVp Switching: State of the Art. *Cancers*. 2015;7(4):2201-16.
44. Fukuda T, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H, Furuya K, Fukuda K. Dual energy CT iodine map for delineating inflammation of inflammatory arthritis. *Eur Radiol*. 2017.
45. Baerends E, Oostveen LJ, Smit CT, et al. Comparing dual energy CT and subtraction CT on a phantom: which one provides the best contrast in iodine maps for sub-centimetre details? *Eur Radiol*. 2018.
46. Fu F, He A, Zhang Y, Li B, Wan Y. Dual-energy virtual noncontrast imaging in diagnosis of cervical metastasis lymph nodes. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2015;11 Suppl 2:C202-4.
47. Connolly MJ, McInnes MDF, El-Khodary M, McGrath TA, Schieda N. Diagnostic accuracy of virtual non-contrast enhanced dual-energy CT for diagnosis of adrenal adenoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;27(10):4324-35.
48. Tijssen MP, Hofman PA, Stadler AA, et al. The role of dual energy CT in differentiating between brain haemorrhage and contrast medium after mechanical revascularisation in acute ischaemic stroke. *Eur Radiol*. 2014;24(4):834-40.
49. Bierry G, Venkatasamy A, Kremer S, Dosch JC, Dietemann JL. Dual-energy CT in vertebral compression fractures: performance of visual and quantitative analysis for bone marrow edema demonstration with comparison to MRI. *Skeletal Radiol*. 2014;43(4):485-92.
50. Petritsch B, Kosmala A, Weng AM, et al. Vertebral Compression Fractures: Third-Generation Dual-Energy CT for Detection of Bone Marrow Edema at Visual and Quantitative Analyses. *Radiology*. 2017;284(1):161-68.
51. Li M, Qu Y, Song B. Meta-analysis of dual-energy computed tomography virtual non-calcium imaging to detect bone marrow edema. *Eur J Radiol*. 2017;95:124-29.
52. Reddy T, McLaughlin PD, Mallinson PI, et al. Detection of occult, undisplaced hip fractures with a dual-energy CT algorithm targeted to detection of bone marrow edema. *Emergency radiology*. 2015;22(1):25-9.
53. Chen H, Jia M, Xu W. Malignant bone tumor intramedullary invasion: evaluation with dual-energy computed tomography in a rabbit model. *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39(1):70-4.
54. Tawfik AM, Kerl JM, Razek AA, et al. Image quality and radiation dose of dual-energy CT of the head and neck compared with a standard 120-kVp acquisition. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(11):1994-9.
55. Paul J, Mbalisike EC, Nour-Eldin NE, Vogl TJ. Dual-source 128-slice MDCT neck: radiation dose and image quality estimation of three different protocols. *Eur J Radiol*. 2013;82(5):787-96.
56. Purysko AS, Primak AN, Baker ME, et al. Comparison of radiation dose and image quality from single-energy and dual-energy CT examinations in the same patients screened for hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol*. 2014;69(12):e538-44.
57. Jepperson MA, Cernigliaro JG, Ibrahim el SH, Morin RL, Haley WE, Thiel DD. In Vivo Comparison of Radiation Exposure of Dual-Energy CT Versus Low-Dose CT Versus Standard CT for Imaging Urinary Calculi. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2015;29(2):141-6.
58. Tao SM, Li X, Schoepf UJ, et al. Comparison of the effect of radiation exposure from dual-energy CT versus single-energy CT on double-strand breaks at CT pulmonary angiography. *Eur J Radiol*. 2018;101:92-96.

59. Chaytor RJ, Rajbabu K, Jones PA, McKnight L. Determining the composition of urinary tract calculi using stone-targeted dual-energy CT: evaluation of a low-dose scanning protocol in a clinical environment. *Br J Radiol.* 2016;89(1067):20160408.
60. Matsubara K, Takata T, Kobayashi M, Kobayashi S, Koshida K, Gabata T. Tube Current Modulation Between Single- and Dual-Energy CT With a Second-Generation Dual-Source Scanner: Radiation Dose and Image Quality. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(2):354-61.
61. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237-41.
62. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, et al. Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1290-5.
63. Oliviero F, Scanu A, Punzi L. Metabolism of crystals within the joint. *Reumatismo.* 2012;63(4):221-9.
64. Parathithasan N, Lee WK, Pianta M, Oon S, Perera W. Gouty arthropathy: Review of clinico-pathologic and imaging features. *Journal of medical imaging and radiation oncology.* 2016;60(1):9-20.
65. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature reviews. Rheumatology.* 2015;11(11):649-62.
66. Rothschild BM, Tanke D, Carpenter K. Tyrannosaurs suffered from gout. *Nature.* 1997;387(6631):357-57.
67. Jin M, Wang X, Ning K, Liu N, Zhang D. Genetic characterization of a new astrovirus in goslings suffering from gout. *Archives of virology.* 2018;163(10):2865-69.
68. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136-41.
69. Rymal E, Rizzolo D. Gout: a comprehensive review. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants.* 2014;27(9):26-31.
70. Kerolus G, Clayburne G, Schumacher HR, Jr. Is it mandatory to examine synovial fluids promptly after arthrocentesis? *Arthritis Rheum.* 1989;32(3):271-8.
71. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Harle P. Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 2: clinical features, diagnosis and differential diagnostics. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie.* 2017.
72. Buckley TJ. Radiologic features of gout. *Am Fam Physician.* 1996;54(4):1232-8.
73. Wu Y, Chen K, Terkeltaub R. Systematic review and quality analysis of emerging diagnostic measures for calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *RMD Open.* 2016;2(2):e000339.
74. Gruber M, Bodner G, Rath E, Supp G, Weber M, Schueller-Weidekamm C. Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout. *Rheumatology.* 2013:ket341.
75. Sivera F, Andres M, Falzon L, van der Heijde DM, Carmona L. Diagnostic value of clinical, laboratory, and imaging findings in patients with a clinical suspicion of gout: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2014;92:3-8.
76. Baer AN, Kurano T, Thakur UJ, et al. Dual-energy computed tomography has limited sensitivity for non-tophaceous gout: a comparison study with tophaceous gout. *BMC musculoskeletal disorders.* 2016;17(1):91.
77. Sapsford M, Gamble GD, Aati O, et al. Relationship of bone erosion with the urate and soft tissue components of the tophus in gout: a dual energy computed tomography study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):129-33.
78. Dalbeth N, House ME, Aati O, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):908-11.
79. Durcan L, Grainger R, Keen HI, Taylor WJ, Dalbeth N. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015.

80. Araujo EG, Bayat S, Petsch C, et al. Tophus resolution with pegloticase: a prospective dual-energy CT study. *RMD Open*. 2015;1(1):e000075.
81. Carr A, Doyle AJ, Dalbeth N, Aati O, McQueen FM. Dual-Energy CT of Urate Deposits in Costal Cartilage and Intervertebral Disks of Patients With Tophaceous Gout and Age-Matched Controls. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(5):1063-7.
82. Fritz J, Henes JC, Fuld MK, Fishman EK, Horger MS. Dual-Energy Computed Tomography of the Knee, Ankle, and Foot: Noninvasive Diagnosis of Gout and Quantification of Monosodium Urate in Tendons and Ligaments. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2016;20(1):130-6.
83. Pache G, Krauss B, Strohm P, et al. Dual-Energy CT Virtual Noncalcium Technique: Detecting Posttraumatic Bone Marrow Lesions—Feasibility Study 1. *Radiology*. 2010;256(2):617-24.
84. Pache G, Krauss B, Strohm P, et al. Dual-energy CT virtual noncalcium technique: detecting posttraumatic bone marrow lesions—feasibility study. *Radiology*. 2010;256(2):617-24.
85. Guggenberger R, Gnannt R, Hodler J, et al. Diagnostic performance of dual-energy CT for the detection of traumatic bone marrow lesions in the ankle: comparison with MR imaging. *Radiology*. 2012;264(1):164-73.
86. Wang CK, Tsai JM, Chuang MT, Wang MT, Huang KY, Lin RM. Bone marrow edema in vertebral compression fractures: detection with dual-energy CT. *Radiology*. 2013;269(2):525-33.
87. Reagan AC, Mallinson PI, O'Connell T, et al. Dual-energy computed tomographic virtual noncalcium algorithm for detection of bone marrow edema in acute fractures: early experiences. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(5):802-5.
88. Karaca L, Yuceler Z, Kantarci M, et al. The feasibility of dual-energy CT in differentiation of vertebral compression fractures. *Br J Radiol*. 2016;89(1057):20150300.
89. Suh CH, Yun SJ, Jin W, Lee SH, Park SY, Ryu CW. Diagnostic performance of dual-energy CT for the detection of bone marrow oedema: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2018.
90. Shah LM, Jennings JW, Kirsch CFE, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Management of Vertebral Compression Fractures. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11s):S347-s64.
91. Kaup M, Wichmann JL, Scholtz JE, et al. Dual-Energy CT-based Display of Bone Marrow Edema in Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: Impact on Diagnostic Accuracy of Radiologists with Varying Levels of Experience in Correlation to MR Imaging. *Radiology*. 2016;280(2):510-9.
92. Boyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):176-9.
93. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1278-88.
94. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiologic clinics of North America*. 2004;42(1):1-9, v.
95. Cimmino MA, Zampogna G, Parodi M, et al. MRI synovitis and bone lesions are common in acute gouty arthritis of the wrist even during the first attack. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2238-9.
96. Arnbak B, Leboeuf-Yde C, Jensen TS. A systematic critical review on MRI in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R55.
97. Jans L, De Kock I, Herregods N, et al. Dual-energy CT: a new imaging modality for bone marrow oedema in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018.
98. Grainger R, Dalbeth N, Keen H, et al. Imaging as an Outcome Measure in Gout Studies: Report from the OMERACT Gout Working Group. *The Journal of rheumatology*. 2015.

99. Glinatsi D, Bird P, Gandjbakhch F, et al. Development and Validation of the OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Tenosynovitis Scoring System in a Multireader Exercise. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(11):1688-93.
100. Ostergaard M, Peterfy CG, Bird P, et al. The OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scoring System: Updated Recommendations by the OMERACT MRI in Arthritis Working Group. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(11):1706-12.
101. Fukuda T, Umezawa Y, Tojo S, et al. Initial Experience of Using Dual-Energy CT with an Iodine Overlay Image for Hand Psoriatic Arthritis: Comparison Study with Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2017;284(1):134-42.
102. Nicolaou S, Liang T, Murphy DT, Korzan JR, Ouellette H, Munk P. Dual-energy CT: a promising new technique for assessment of the musculoskeletal system. *Am J Roentgenol*. 2012;199(5_supplement):S78-S86.
103. Becker HC, Augart D, Karpitschka M, et al. Radiation exposure and image quality of normal computed tomography brain images acquired with automated and organ-based tube current modulation multiband filtering and iterative reconstruction. *Invest Radiol*. 2012;47(3):202-7.
104. Wang R, Yu W, Wu R, et al. Improved image quality in dual-energy abdominal CT: comparison of iterative reconstruction in image space and filtered back projection reconstruction. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(2):402-6.
105. Dong X, Niu T, Zhu L. Combined iterative reconstruction and image-domain decomposition for dual energy CT using total-variation regularization. *Med Phys*. 2014;41(5):051909.
106. Ohana M, Labani A, Jeung MY, El Ghannudi S, Gaertner S, Roy C. Iterative reconstruction in single source dual-energy CT pulmonary angiography: Is it sufficient to achieve a radiation dose as low as state-of-the-art single-energy CTPA? *Eur J Radiol*. 2015;84(11):2314-20.
107. Noel PB, Engels S, Kohler T, et al. Evaluation of an iterative model-based CT reconstruction algorithm by intra-patient comparison of standard and ultra-low-dose examinations. *Acta Radiol*. 2018;284185117752551.
108. Diekhoff T, Ziegeler K, Feist E, et al. First experience with single-source dual-energy computed tomography in six patients with acute arthralgia: a feasibility experiment using joint aspiration as a reference. *Skeletal Radiol*. 2015;44(11):1573-7.
109. Dhanda S, Jagmohan P, Quek ST. A re-look at an old disease: a multimodality review on gout. *Clin Radiol*. 2011;66(10):984-92.
110. Rai SK, Burns LC, De Vera MA, Haji A, Giustini D, Choi HK. The economic burden of gout: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):75-80.
111. Pache G, Bulla S, Baumann T, et al. Dose reduction does not affect detection of bone marrow lesions with dual-energy CT virtual noncalcium technique. *Acad Radiol*. 2012;19(12):1539-45.
112. Thomas C, Schabel C, Claussen C, Bongers M, Horger M. Dual-energy computed tomography: Virtual calcium subtraction for the assessment of bone marrow involvement of the spine in multiple myeloma. *ESR 2014*. 2014.
113. Yu Z, Mao T, Xu Y, et al. Diagnostic accuracy of dual-energy CT in gout: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2018.
114. Lee YH, Song GG. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography in patients with gout: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017.
115. Buckens CF, Terra MP, Maas M. Computed Tomography and MR Imaging in Crystalline-Induced Arthropathies. *Radiologic clinics of North America*. 2017;55(5):1023-34.
116. Zhu L, Wu H, Wu X, et al. Comparison Between Dual-Energy Computed Tomography and Ultrasound in the Diagnosis of Gout of Various Joints. *Acad Radiol*. 2015;22(12):1497-502.
117. Chowalloor PV, Siew TK, Keen HI. Imaging in gout: A review of the recent developments. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(4):131-43.

118. Jimenez-Boj E, Nobauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1118-24.
119. Ward IM, Scott JN, Mansfield LT, Battafarano DF. Dual-Energy Computed Tomography Demonstrating Destructive Calcium Pyrophosphate Deposition Disease of the Distal Radioulnar Joint Mimicking Tophaceous Gout. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* 2015;21(6):314-7.
120. Bayat S, Baraf HSB, Rech J. Update on imaging in gout: contrasting and comparing the role of dual-energy computed tomography to traditional diagnostic and monitoring techniques. *Clinical and experimental rheumatology.* 2018;36 Suppl 114(5):53-60.
121. Goodsitt MM, Rosenthal DI. Quantitative computed tomography scanning for measurement of bone and bone marrow fat content. A comparison of single- and dual-energy techniques using a solid synthetic phantom. *Invest Radiol.* 1987;22(10):799-810.
122. Cao JX, Wang YM, Kong XQ, Yang C, Wang P. Good interrater reliability of a new grading system in detecting traumatic bone marrow lesions in the knee by dual energy CT virtual non-calcium images. *Eur J Radiol.* 2015;84(6):1109-15.
123. Ai S, Qu M, Glazebrook KN, et al. Use of dual-energy CT and virtual non-calcium techniques to evaluate post-traumatic bone bruises in knees in the subacute setting. *Skeletal Radiol.* 2014;43(9):1289-95.
124. Diekhoff T, Ulas ST, Poddubnyy D, et al. Ultra-low-dose CT detects synovitis in patients with suspected rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018.
125. Kosmala A, Weng AM, Heidemeier A, et al. Multiple Myeloma and Dual-Energy CT: Diagnostic Accuracy of Virtual Noncalcium Technique for Detection of Bone Marrow Infiltration of the Spine and Pelvis. *Radiology.* 2018;286(1):205-13.
126. Kosmala A, Weng AM, Krauss B, Knop S, Bley TA, Petritsch B. Dual-energy CT of the bone marrow in multiple myeloma: diagnostic accuracy for quantitative differentiation of infiltration patterns. *Eur Radiol.* 2018.
127. Burke MC, Garg A, Youngner JM, Deshmukh SD, Omar IM. Initial experience with dual-energy computed tomography-guided bone biopsies of bone lesions that are occult on monoenergetic CT. *Skeletal Radiol.* 2018.
128. Deng K, Li W, Wang JJ, Wang GL, Shi H, Zhang CQ. The pilot study of dual-energy CT gemstone spectral imaging on the image quality of hand tendons. *Clin Imaging.* 2013;37(5):930-3.
129. Feuerlein S, Heye TJ, Bashir MR, Boll DT. Iodine quantification using dual-energy multidetector computed tomography imaging: phantom study assessing the impact of iterative reconstruction schemes and patient habitus on accuracy. *Invest Radiol.* 2012;47(11):656-61.
130. Peltola EK, Koskinen SK. Dual-energy computed tomography of cruciate ligament injuries in acute knee trauma. *Skeletal Radiol.* 2015;44(9):1295-301.
131. Glazebrook KN, Brewerton LJ, Leng S, et al. Case-control study to estimate the performance of dual-energy computed tomography for anterior cruciate ligament tears in patients with history of knee trauma. *Skeletal Radiol.* 2014;43(3):297-305.
132. Mallinson PI, Stevens C, Reisinger C, Nicolaou S, Munk PL, Ouellette H. Achilles tendinopathy and partial tear diagnosis using dual-energy computed tomography collagen material decomposition application. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(3):475-7.
133. Takahashi N, Hartman RP, Vrtiska TJ, et al. Dual-energy CT iodine-subtraction virtual unenhanced technique to detect urinary stones in an iodine-filled collecting system: a phantom study. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(5):1169-73.
134. Polster JM, Winalski CS, Sundaram M, et al. Rheumatoid arthritis: evaluation with contrast-enhanced CT with digital bone masking. *Radiology.* 2009;252(1):225-31.
135. Fuchs M, Putzier M, Pumberger M, Hermann KG, Diekhoff T. Acute vertebral fracture after spinal fusion: a case report illustrating the added value of single-source dual-energy computed tomography to magnetic resonance imaging in a patient with spinal instrumentation. *Skeletal Radiol.* 2016;45(9):1303-6.

136. Schabel C, Gatidis S, Bongers M, et al. Improving CT-Based PET Attenuation Correction in the Vicinity of Metal Implants by an Iterative Metal Artifact Reduction Algorithm of CT Data and Its Comparison to Dual-Energy-Based Strategies: A Phantom Study. *Invest Radiol.* 2017;52(1):61-65.
137. Bae K, Jeon KN, Cho SB, et al. Improved Opacification of a Suboptimally Enhanced Pulmonary Artery in Chest CT: Experience Using a Dual-Layer Detector Spectral CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(4):734-41.
138. Boning G, Feldhaus F, Adelt S, Kahn J, Fehrenbach U, Streitparth F. Clinical routine use of virtual monochromatic datasets based on spectral CT in patients with hypervascularized abdominal tumors - evaluation of effectiveness and efficiency. *Acta Radiol.* 2018:284185118786077.

Danksagung

Ich möchte mich sehr gern bei Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm, ärztlicher Direktor der Klinik für Radiologie der Charité, für das anhaltende Vertrauen und die kontinuierliche Unterstützung bedanken. Er hat mich stets in meiner Laufbahn beraten und gleichzeitig allen Freiraum für meine wissenschaftlichen Entfaltung gegeben, der für eine solche Arbeit notwendig ist. Ebenso ist es mir ein Bedürfnis, Herrn PD Dr. med. Kay-Geert Hermann danken, der mich bereits als Student für die muskuloskelettale Radiologie begeistern konnte und mich als Mentor auch durch manches Mal aufreibende Phasen geführt hat.

Ich danke den klinisch tätigen Kollegen der Charité, besonders den Partnern aus der Rheumatologie und Orthopädie, die mich bei vielen Studien unterstützt und viel Zeit und Aufwand investiert haben; zu vielen habe ich ein freundschaftliches Verhältnis. Sie haben mir stets neue Impulse für mein Wirken in Wissenschaft und Patientenversorgung gegeben. Ich möchte mich auch bei den medizinisch-technischen Röntgenassistenten am Campus Mitte bedanken, die nicht nur den Mehraufwand durch meine Forschung, sondern auch mich selbst geduldig ertragen haben. Ein besonderer Dank gehört auch Hr. Jürgen Mews für den stets freundschaftlichen Rat und die Gelassenheit bei den manchmal schwierigen technischen Problemen.

Ich danke den Wegbegleitern im Institut für Radiologie des Campus Mitte für ihre wissenschaftliche Kooperation und den studentischen Mitarbeitern und Doktoranden unserer Arbeitsgruppe für ihre aufmerksame Hilfe. Ich habe das Gefühl, dass wir uns auf dem Weg gegenseitig gestützt haben.

Ich möchte mich auch bei allen Patienten für die Zeit und ihr Entgegenkommen im Zusammenhang mit den durchgeführten Studien bedanken. Viele von ihnen sind mir persönlich im Gedächtnis geblieben.

Zuletzt und zutiefst danke ich meiner Frau Katharina Seidel. Wir haben ein paar schwierige Probleme überstanden, von denen diese Arbeit nicht zuletzt dank Dir das Einfachste war. Ohne Dein Verständnis, Deine andauernde Motivation und Dein stets offenes Ohr wäre es nicht möglich gewesen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift