

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

DISSERTATION

CT-Perfusion der Hand – Detektion und quantitative Analyse  
von entzündlichen und strukturellen Veränderungen im  
Vergleich zur MRT

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sevtap Tugce Ulas

aus Hamburg

Datum der Promotion: 05.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung - Abstrakt</b> .....	<b>4</b>
<b>Englische Zusammenfassung - Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Einführung</b> .....	<b>8</b>
1. 1. Rheumatoide Arthritis .....	8
1. 2. Synovialitis.....	8
1. 3. Osteitis.....	9
1. 4. Erosion .....	10
1. 5. Nachteile der MRT-Untersuchung .....	11
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Material und Methodik</b> .....	<b>13</b>
3. 1. Patientenkollektiv.....	13
3. 2. CT-Protokoll und CT-Subtraktion .....	13
3. 3. MRT-Protokoll.....	14
3. 4. RAMRIS Analyse.....	15
3. 5. Analyse der Perfusion in der DCE-CT und DCE-MRT .....	16
3. 6. Statistische Auswertung .....	16
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>18</b>
4. 1. Publikation 1: CT-Subtraktion zur Darstellung von Entzündung .....	18
4. 2. Publikation 2: DCE-CT zur quantitativen Analyse der Perfusion.....	18
4. 3. Publikation 3: SWI zur Darstellung von Erosionen.....	19
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>20</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>23</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>27</b>
<b>Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen</b> .....	<b>28</b>
<b>Druckexemplare der ausgewählten Publikationen</b> .....	<b>33</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>59</b>
<b>Publikationsliste</b> .....	<b>60</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACR .....	American College of Rheumatology
CT .....	Computertomographie
DCE-CT .....	Dynamische kontrastmittelverstärkte Computertomographie
DCE-MRT .....	Dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
dVIBE .....	3D Gradienten-Echo-Volume-Interpolated-Breathhold-Examination Sequenz
EULAR .....	European League Against Rheumatism
FOV .....	Field-of-View
MCP .....	Metacarpophalangealgelenk
MRT .....	Magnetresonanztomographie
MTT .....	Mean-Transit-Time
PIP .....	Proximales Interphalangealgelenk
RAMRIS .....	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Score
rBF .....	Relative-Blood-Flow
rBV .....	Relative-Blood-Volume
ROI .....	Region-of-Interest
STIR .....	Short-tau-Inversion-Recovery Sequenz
SWI .....	Suszeptibilitätsgewichtete Sequenz
TE .....	Echozeit
TR .....	Repetitionszeit
TTP .....	Time-to-Peak

## Zusammenfassung - Abstrakt

**Hintergrund:** Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein etabliertes Verfahren in der Arthritisdiagnostik. Entzündliche Veränderungen können dargestellt und mittels dynamischer kontrastverstärkter MRT (DCE-MRT) auch quantitativ bewertet werden. Bei der differenzierten Bewertung von strukturellen Veränderungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis besitzt die MRT jedoch eine geringe Spezifität. Dagegen zeigt die Computertomographie (CT) deutliche Vorteile bei der Detektion von knöchernen Läsionen. Die Durchführbarkeit der CT in der Detektion von entzündlichen Veränderungen ist daher Gegenstand der aktuellen Forschung.

**Zielsetzung:** Ziel dieser Arbeit war es den diagnostischen Stellenwert der kontrastverstärkten CT in der Arthritisbildung zu untersuchen. Die Durchführbarkeit der CT-Subtraktion wurde in der Detektion von entzündlichen Veränderungen evaluiert und mittels quantitativer Analyse der Perfusion in der dynamischen kontrastverstärkten CT (DCE-CT) und DCE-MRT nachgewiesen. Ein Teilaspekt der Auswertung war die suszeptibilitätsgewichtete Sequenz (SWI) für die Erosiondetektion.

**Methoden:** 37 Patienten mit Verdacht oder gesicherter rheumatoider Arthritis der Hand wurden prospektiv in der kontrastverstärkten ultra-niedrigdosierten CT und MRT untersucht. Aus den gewonnenen CT-Bilddaten wurde zur Darstellung von Synovialitis und Tenosynovialitis die CT-Subtraktion berechnet und mit der MRT als Referenz verglichen. Durch Berechnung der Perfusionsparameter aus der DCE-CT und DCE-MRT wurde die Perfusion quantitativ zwischen den beiden Modalitäten verglichen. Das MRT-Protokoll beinhaltete zusätzlich zum Standardprotokoll eine SWI Sequenz. Die Bewertung der Erosion, Synovialitis und Tenosynovialitis fand durch drei Bewerter nach den etablierten Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Scores (RAMRIS) Kriterien statt.

**Ergebnisse:** Die CT-Subtraktion erzielte in der Detektion von Synovialitis eine Spezifität von 88%. Es wurde eine gute Korrelation zwischen der CT-Subtraktion und der MRT gezeigt (Pearson's  $r = 0,94$ ). Zusätzlich waren die Perfusionsparameter in beiden Modalitäten vergleichbar. Mittels DCE-CT konnte zudem die Entzündungsaktivität differenziert werden. Die SWI führte zu einer verbesserten Darstellbarkeit von Erosionen im Vergleich oder in Ergänzung zu herkömmlichen Sequenzen.

**Schlussfolgerung:** Die CT-Perfusion stellt in der Arthritisbildgebung eine neue Modalität dar, die mit einer hohen Sicherheit entzündliche Veränderungen an Gelenken, sowie an Sehnenscheiden abbilden kann und ebenso auf quantitativer Ebene mit der DCE-MRT vergleichbare Perfusionsanalyse liefert. Zusätzlich ist sie als Goldstandard in der Detektion von knöchernen Läsionen bisher nicht zu übertreffen.

## Englische Zusammenfassung - Abstract

**Background:** Magnetic resonance imaging (MRI) is an established imaging modality in the field of arthritis imaging. Inflammatory lesions can be detected and also quantitatively assessed using dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI). However, MRI has a low specificity in the differentiated assessment of structural changes in the context of rheumatoid arthritis. In contrast, computed tomography (CT) shows obvious advantages in the detection of bony lesions. The feasibility of CT in the detection of inflammatory lesions is therefore the subject of current research.

**Objective:** The aim of this work was to investigate the diagnostic importance of contrast-enhanced CT in arthritis imaging. The feasibility of CT-subtraction in the detection of inflammatory lesions was evaluated and demonstrated by quantitative analysis of the perfusion using dynamic contrast-enhanced CT (DCE-CT) and DCE-MRI. A partial aspect was to evaluate the use of the susceptibility-weighted imaging sequence (SWI) in erosion detection.

**Methods:** 37 patients with suspected or proven diagnosis of rheumatoid arthritis of the hand prospectively underwent contrast-enhanced ultra-low-dose CT and MRI. CT-subtraction was calculated from the obtained CT image data to represent synovitis and tenosynovitis and compared with MRI as a reference. By assessing the perfusion parameters using DCE-CT and DCE-MRI, the perfusion was compared quantitatively between these two modalities. In addition to standard protocol, the MRI protocol included the SWI sequence. The evaluation of erosion, synovitis and tenosynovitis was performed by three readers according to the established Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Scores (RAMRIS) criteria.

**Results:** CT-subtraction performed with a specificity of 88% in detection of synovitis. There was shown a good correlation between CT-subtraction and MRI (Pearson's  $r = 0,94$ ). In addition, the perfusion parameters were comparable in both modalities. Inflammatory activity was also differentiated using DCE-CT. The SWI led to an improved detection of erosions compared to or in addition to conventional sequences.

**Conclusion:** CT-perfusion represents a new modality in arthritis imaging, which can detect inflammation of the joints and tendons with a high degree of certainty and also

provides a quantitative perfusion analysis comparable to that of DCE-MRI. In addition, CT has so far not been surpassed as the gold standard in the detection of bony lesions.

# 1. Einführung

## 1. 1. Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-destruierend verlaufende Autoimmunerkrankung, die durch eine Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovialitis), der Sehnenscheiden (Tenosynovialitis) und des Knochenmarks (Osteitis) charakterisiert ist (1). Unbehandelt oder als Folge einer inadäquaten Therapie können irreversible Knorpel- und Knochenstrukturen (Erosionen) im Verlauf der Erkrankung auftreten (1). Prädisponierend sind dabei die Handgelenke, die Metacarpophalangeal (MCP)- und die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) betroffen (2). Aus diesem Grund ist die frühe Detektion dieser entzündlichen Veränderungen ausschlaggebend, um irreversible, strukturelle Folgeschäden vorzubeugen. Zur frühen klinischen Diagnosestellung und der rechtzeitigen Therapieeinleitung werden die American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)-Kriterien eingesetzt (3). Hier fließen die Anzahl der geschwollenen bzw. druckschmerzhaften Gelenke, Befunde der serologischen Untersuchung (Status des Rheumafaktors und Anti-CCP, Nachweis von erhöhten Entzündungsparametern (CRP und BSG)) sowie die Dauer der Beschwerden ein. Obwohl in der Initialdiagnostik lediglich ein Röntgenbild und die Arthrosonographie von Leitlinien empfohlen sind, hat sich in den vergangenen Jahren die Magnetresonanztomographie (MRT) als sensitives und hoch-standardisierbares Verfahren etabliert und spielt insbesondere bei klinischen Zulassungsstudien eine große Rolle (4-6). Zusätzlich ermöglicht die MRT mithilfe des Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Scores (RAMRIS) eine semiquantitative Beurteilung der Arthritisaktivität differenziert für Synovialitis, Knochenmarködem und Erosion (7).

## 1. 2. Synovialitis

Bei Synovialitis zeigt die Synovia eine deutliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (7), die durch die entzündliche Synovialhyperplasie (Pannusgewebe) bedingt ist. Diese entzündlichen Läsionen können mittels kontrastmittelverstärkter MRT durch verstärkte Kontrastmittelaufnahme demarkiert werden (8). Auch entzündliche Veränderungen der Sehnenscheiden (Tenosynovialitis) lassen sich auf diese Weise darstellen (9). Dafür hat



sich insbesondere die fettgesättigte T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelapplikation etabliert. Im Gegensatz zur konventionellen Sequenzgebung ermöglicht die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT (DCE-MRT) eine quantitative Beurteilung und Differenzierung des synovialen Enhancements über die Zeit (10). Hierfür werden zu mehreren Zeitpunkten während und nach Kontrastmittelapplikation, schnelle T1-gewichtete Sequenzen akquiriert. Aus den gewonnenen Bilddaten können im Anschluss über selbst definierte Bereiche, Region-of-Interest (ROI)-Analysen durchgeführt und verschiedene Parameter der Synovialperfusion quantifiziert gemessen werden (11). Hierdurch lassen sich bereits geringe Unterschiede in den Entzündungsaktivitäten ableiten (12, 13). Immer breiteren Einsatz findet die DCE-MRT beim Therapiemonitoring beispielsweise im Rahmen von Medikamentenstudien (13). Mittels Computertomographie (CT) waren bisher entzündliche Veränderungen in den Gelenken nicht eindeutig abgrenzbar. Durch Weiterentwicklungen in der CT-Bildgebung und insbesondere in der Bildnachbearbeitung konnten jedoch in ersten Studien Entzündungen mittels kontrastmittelgestützter CT dargestellt werden (14, 15). Entsprechend dem Prinzip der DCE-MRT können auch mittels CT dynamische Kontrastmitteluntersuchungen (DCE-CT) durchgeführt werden, um auf diese Weise Perfusionsverhältnisse quantitativ beurteilen zu können (16). Aufgrund ihrer schnellen Verfügbarkeit samt kurzer Untersuchungsdauer und sensitiven Perfusionsdarstellung hat sich die DCE-CT zunehmend zu einem etablierten Verfahren in der Schlaganfalldiagnostik entwickelt (17). Durch die Fortschritte in der Dosisreduktion zu ultra-niedrigdosierter CT wird auch in Zukunft ein immer breiterer Einsatz in der klinischen Praxis ermöglicht (18).

### 1. 3. Osteitis

Zusätzlich gehören auch entzündliche Veränderungen des Knochenmarks zu den typischen Merkmalen der rheumatoiden Arthritis. Knochenmarksentzündungen zeigen Charakteristika eines vermehrten Wassergehalts mit erhöhter Signalintensität in den wassersensitiven Sequenzen, während die T1-gewichteten Bilder eine Signalabsenkung bei erhaltenem Fettsignal des Knochenmarks zeigen (7, 19). Die Short-tau-Inversion-Recovery (STIR)-Sequenz ist ein sehr robuster Weg der Fettsättigung und hat sich in der Standarddiagnostik etabliert. Knochenmarksentzündung geht auch mit einer vermehrten

Perfusion des Knochens einher, die mittels kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten Sequenzen dargestellt werden kann. Obwohl auch neue CT-Techniken Osteitis messen können, gilt die MRT als Goldstandard für die bildgebende Knochenmarksdiagnostik (20). Der Nachweis einer Knochenmarksentzündung wird als wichtiger prognostischer Befund in Hinblick auf die Entstehung struktureller Läsionen gewertet (21).

#### 1. 4. Erosion

Neben der Detektion von entzündlichen Veränderungen ist auch die sichere Darstellung von strukturellen Läsionen von großer Bedeutung. Erosionen sind meist Folge eines chronischen Verlaufs (1) und werden definiert als juxta-artikuläre knöcherne Defekte. In der MRT müssen sie in mindestens zwei orthogonal zueinander orientierten Schichten nachweisbar sein (7). Die Entstehung der marginalen Erosionen, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis vorkommen, beruht auf die destruktive Eigenschaft des Pannusgewebe an den Knochenregionen, die nicht von einer Knorpelschicht bedeckt werden (sogenannte Bare-Areas) (20). Die konventionelle T1-gewichtete Sequenz zeigt deutliche Vorteile in der Darstellung von Erosionen gegenüber der Röntgendiagnostik (22-24). Jedoch kämpft die MRT bei der Erosionsdarstellung mit einer vergleichsweise geringen Spezifität (25). In MRT-Standardsequenzen ist nur eine indirekte Darstellung von kortikalem Knochen möglich (26). Erste Studien zeigten hierbei eine deutliche Verbesserung in der Detektion von knöchernen Läsionen mittels suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen (SWI) (27). Die SWI ist eine neue Gradienten-Echo-Sequenz, die eine Differenzierung des Gewebes anhand der unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilitätseigenschaften ermöglicht. Dabei besitzt das Knochenmark mit dem Hauptbestandteil Calcium eine diamagnetische Eigenschaft, die zu einer negativen Phasenverschiebung führt und damit eine starke Signalabnahme bewirkt, die mittels SWI gemessen werden kann. Dadurch ermöglicht sie eine direkte Darstellung von knöchernen Strukturen und Verkalkungen (28, 29). Die CT bietet aufgrund ihres hohen Auflösungsvermögens einen entscheidenden Vorteil in der Darstellung von knöchernen Veränderungen (30). Sie ist daher ein etabliertes Verfahren in der Diagnostik von strukturellen Läsionen und wird in Vergleichsstudien als Referenzstandard eingesetzt (22). Die frühe und sensitive Detektierbarkeit von erosiven Veränderungen macht die CT zu einer aussichtsreichen Modalität in der Arthritisdiagnostik.

## 1. 5. Nachteile der MRT-Untersuchung

Abgesehen von der begrenzten Darstellbarkeit mit Überbewertung der erosiven Veränderungen mittels MRT, gilt es zusätzlich wichtige MRT-Kontraindikationen zu beachten. Diesbezüglich bietet die CT verschiedene Vorteile gegenüber der MRT-Untersuchung. Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen, wie z.B. nicht-kompatiblen Herzschrittmachern, Defibrillatoren, Cochlea-Implantaten oder Klaustrophobie, keine MRT-Untersuchung erhalten können, können im CT unproblematisch untersucht werden. Daneben wird die MRT der Hand standardmäßig in Bauchlage mit nach vorne ausgestrecktem Arm durchgeführt; die exzentrische Lagerung des Armes an der Seite des Patienten und entfernt vom Isozentrum des Magnetfeldes ist nur mit den modernsten Geräten artefaktfrei möglich. Nicht selten sind bei Patienten mit Gelenkerkrankungen auch die Schultergelenke mitbetroffen. Patienten mit Schulterschmerz können die MRT mit ihrer verhältnismäßig langen Untersuchungsdauer von etwa 30 Minuten vorzeitig abbrechen. CT-Untersuchungen sind im Vergleich zur MRT kurzfristiger verfügbar und decken ein breiteres differentialdiagnostisches Spektrum ab. So kann eine aktivierte Arthrose durch ihre typischen strukturellen Veränderungen, wie z.B. der exzentrischen Gelenkspaltverschmälerung im CT deutlich leichter erfasst werden als mittels MRT. Darüber hinaus können auch Kristallarthropathien, deren bildgebende Charakteristika die intraartikulären Verkalkungen darstellen, zum Teil im MRT nicht ausreichend demarkiert werden (31, 32).

## 2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es den diagnostischen Stellenwert der CT in der Arthritisbildung zu untersuchen. Im ersten Schritt sollte die Durchführbarkeit der CT-Subtraktion in der Detektion von Synovialitis und Tenosynovialitis im Vergleich zur MRT evaluiert werden. Im nächsten Schritt wurde ein quantitativer Vergleich der Perfusionsparameter mittels DCE-CT und DCE-MRT durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war die Evaluation der SWI zur Verbesserung der Erosiondetektion unter Verwendung der CT als Referenzstandard.

### 3. Material und Methodik

#### 3. 1. Patientenkollektiv

In unserer randomisierten prospektiven Studie wurden 37 konsekutive Patienten mit Verdacht oder gesicherter Diagnose einer rheumatoiden Arthritis der Hand untersucht, die in der rheumatologischen Abteilung der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorstellig waren. Die Patientenakquise fand im Zeitraum zwischen September 2016 und Oktober 2017 statt. Es wurden nur Patienten mit einem Alter von über 50 Jahren in die Studie eingeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung, wie z.B. Defibrillatoren oder Cochlea-Implantate, sowie Patienten mit Kontraindikationen für die Kontrastmittelapplikation, wie z.B. bekannte Kontrastmittelallergien (im CT oder MRT), eine eingeschränkte Nierenfunktion, gemessen an der glomerulären Filtrationsrate unter  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  und eine Hyperthyreose. Die Patienten erhielten eine kontrastmittelgestützte CT und eine kontrastmittelgestützte MRT der klinisch dominanten Hand am gleichen Tag mit einem maximalen zeitlichen Abstand von einer Stunde. Die Reihenfolge der Untersuchung fand randomisiert statt. Im Anschluss an die Untersuchungen wurden die Patienten gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Von besonderem Interesse war es, mögliche Modalitätspräferenzen zu eruieren. Alle gewonnenen Daten wurden in Bezug auf Name, Geschlecht und Alter pseudonymisiert. Unter Hinzunahme der bildgebenden Befunde unserer Studie, wurde die endgültige Diagnose durch den behandelnden Rheumatologen gestellt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission (EA1/259/15) und vom Bundesamt für Strahlenschutz (Z 5-22462/2 – 2016-008) genehmigt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung.

#### 3. 2. CT-Protokoll und CT-Subtraktion

Die ultra-niedrigdosierte CT-Untersuchungen fanden am 320-Zeilen-Scanner (Canon Aquilion ONE Vision, Canon Medical Systems; Otawara, Japan) mit einer Röhrenspannung von 80 kVp und Stromstärke von 15 mAs statt. Es wurde gewichtsadaptiert mit 1ml/kg Iopromid 370 (Ultravist®; Bayer; Leverkusen, Deutschland) appliziert. Über einen Zeitraum von 3 Minuten nach Kontrastmittelapplikation wurden in

der Summe 10 Scans durchgeführt, um das synoviale Enhancement zu bewerten. Insgesamt betrug das Dosis-Längen-Produkt 48 mGy\*cm und die geschätzte effektive Dosis 0,038 mSv. Aus den gewonnenen CT-Datensätzen wurde im ersten Schritt durch Subtraktion des nativen Scans vom post-Kontrastmittel-Scan das reine Kontrastmittelbild (CT-Subtraktion) mittels einer speziellen Software (SureSubtraction Ortho V.5; Canon Medical Systems, Japan) berechnet.

### 3. 3. MRT-Protokoll

Die MRT-Untersuchungen wurden am 1,5-Tesla Siemens Magnetom Avanto (Siemens Healthcare; Erlangen, Deutschland) mithilfe der flexiblen 4-Kanal-Spule (Siemens Healthcare; Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Vor der Kontrastmittelapplikation wurden gemäß dem klinischen Standardprotokoll eine coronare T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz und eine coronare STIR akquiriert. Zur differenzierten Bewertung der knöchernen Läsionen wurde zudem die SWI hinzugefügt. Für die Darstellung von entzündlichen Veränderungen und für die anschließende Perfusionsanalyse wurde gewichtsadaptiert Gadolinium-DOTA (Dotarem®; Guerbet, Frankreich) appliziert, mit einer Menge von 1ml/kg Körpergewicht in einem Mischverhältnis von 1:20 mit isotoner Kochsalzlösung. Während und nach Kontrastmittelapplikation wurden coronare, fettgesättigte dynamische T1-gewichtete, 3D Gradienten-Echo-Volume-Interpolated-Breathhold-Examination Sequenzen (dVIBE), alle 10 Sekunden über eine Dauer von 3 Minuten akquiriert. Im Anschluss wurden fettgesättigte T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen in coronarer und axialer Schichtung akquiriert. Die *Tabelle 1* zeigt eine detaillierte Darstellung der eingesetzten Sequenzen.

	FOV Read [mm]	FOV Phase [%]	Schichtdicke [mm]	TR [msec]	TE [msec]	Resolution Matrix	FLIP Angle [°]
T1	160	100	3	401	21	512 x 512	90
STIR	160	100	3	5000	69	256 x 241	150
dVIBE	180	75	3	6,5	2,53	192 x 128	17
SWI	160	100	0.8	49	20	192 x 192	15
T1 fs post KM							
Coronar	200	100	3	719	11	512 x 256	150
HG axial	140	100	4	591	15	320 x 192	90
MCP axial	140	100	4	507	15	320 x 192	90

Tabelle 1: MRT-Protokoll. FOV = Field-of-View, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit, T1 = T1-gewichtete Sequenz, STIR = Short-tau-Inversion-Recovery Sequenz, dVIBE = dynamische T1-gewichtete 3D Gradienten-Echo-Volume-Interpolated-Breathhold-Examination Sequenz, SWI = Suszeptibilitätsgewichtete Sequenz, T1 fs post KM = fettgesättigte T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelapplikation, HG = Handgelenk, MCP = Metacarpophalangealgelenk (Tabelle aus Ulas ST et al., Skeletal Radiol, 2020).

### 3. 4. RAMRIS Analyse

Die semiquantitative Bewertung wurde jeweils für Synovialitis und Erosion gemäß den RAMRIS-Kriterien (7) getrennt durchgeführt. Hierfür bewerteten drei Reader unabhängig voneinander die CT-Subtraktion und die fettgesättigte T1-gewichtete Sequenzen nach Kontrastmittelapplikation auf Synovialitis. Die MRT diente für Synovialitis, die CT für Erosion als Referenzstandard. Die Ergebnisse des Scorings der T1-gewichteten post-Kontrastsequenzen wurden in der weiteren Analyse dichotomisiert nach entzündeten (RAMRIS Synovialitis  $\geq 1$ ) und nicht-entzündeten Gelenken (RAMRIS Synovialitis = 0) herangezogen. Ein Befund wurde als positiv gezählt, wenn mindestens 2 Reader darin übereinstimmten. Neben der Synovialitis wurde auch Tenosynovialitis analysiert. Parallel zu den RAMRIS-Kriterien wurde hierfür ein modifiziertes Scoringssystem nach RAMRIS angewandt.

In einer Konsensusbewertung von drei Readern wurden die SWI, die T1-gewichtete Sequenz und die CT-Daten für Erosionen nach RAMRIS gescort. In einem zweiten Schritt wurde eine kombinierte Bewertung von SWI und der T1-gewichteten Sequenz

durchgeführt, um den zusätzlichen Wert der SWI zu einem Standardprotokoll zu untersuchen. Zur Quantifikation wurden in beiden Sequenzen und in der CT die Erosionsgrößen gemessen und miteinander verglichen.

### 3. 5. Analyse der Perfusion in der DCE-CT und DCE-MRT

Aus den dynamischen Messreihen der CT und MRT wurden farbkodierte Perfusionskarten mittels einer speziellen Software (Olea sphere V.3; Olea Medical; La Ciotat, Frankreich) berechnet. Diese Analyse wurde jeweils für vier verschiedene Algorithmen getrennt durchgeführt. Aus den Perfusionskarten wurden im Anschluss mittels ROI-Analyse an den MCP-Gelenken 2-5, sowie am Handgelenk folgende Perfuionsparameter berechnet und zwischen den beiden Modalitäten miteinander verglichen: Mean-Transit-Time (MTT), Relative-Blood-Volume (rBV), Relative-Blood-Flow (rBF) und Time-to-Peak (TTP).

### 3. 6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde unter Verwendung von GraphPad Prism (Version 7 für MacOS, GraphPad Software, La Jolla, California, USA) und R (RStudio, Version 1.1.463) durchgeführt. Die Untersuchung des diagnostischen Stellenwertes der CT-Subtraktion in der Detektion von Synovialitis und Tenosynovialitis erfolgte durch Berechnung von Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur MRT. Die Korrelation zwischen den Summenscores in der CT-Subtraktion und MRT wurde mithilfe des Pearson-Tests überprüft. Fleiss-Kappa wurde verwendet, um die Interrater-Reliabilität zu berechnen. Die Parameterpaare der Perfusionsanalyse wurden unter Verwendung des gepaarten t-test auf signifikante Unterschiede zwischen DCE-CT und DCE-MRT getestet. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte mittels Berechnung der Effektgröße nach Cohen's d (33). Die Fähigkeit der DCE-CT, entzündete und nicht-entzündete Gelenke zu unterscheiden, wurde mithilfe des unabhängigen t-test eruiert. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  definiert.

Zur Beurteilung des diagnostischen Potentials der SWI wurden Spezifität, Sensitivität und die diagnostische Genauigkeit jeweils für die SWI und T1- getrennt und Kombination von



T1-Sequenz und SWI berechnet. Als Referenzstandard diente die CT. Der McNemar-Test wurde angewandt, um auf Nicht-Unterlegenheit der SWI zu testen. Der Pearson-Test wurde durchgeführt, um die gemessenen Erosionen in den jeweiligen Modalitäten miteinander zu vergleichen.

## 4. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in drei internationalen Fachzeitschriften publiziert und werden im Folgenden einzeln zusammengefasst.

### 4. 1. Publikation 1: CT-Subtraktion zur Darstellung von Entzündung

Der diagnostische Stellenwert der CT in der Darstellung von Synovialitis und Tenosynovialitis wurde anhand der CT-Subtraktion in Publikation 1 untersucht und mit der MRT als Referenz verglichen. Aus dem oben beschriebenen Patientenkollektiv konnten bei einem Patienten keine Kontrastmittelsequenzen im MRT akquiriert werden. Dieser Patient wurde bei der weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen. In der MRT zeigte sich bei allen untersuchten Patienten entzündliche Veränderungen der Hand. Entzündliche Veränderungen wurden in der CT-Subtraktion bei 25 von 36 Patienten (69,4%) nachgewiesen. Auf Gelenkebene erreichte die CT-Subtraktion eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 88%. Bei der separaten Untersuchung der schwer entzündeten Gelenke, definiert als MRT Scorewert von über 1, konnte eine Sensitivität von 80% erreicht werden. Zusätzlich konnte eine sehr gute Korrelation der Summenscores in der CT-Subtraktion mit denen der MRT gezeigt werden (Pearson's  $r = 0.94$ ). Die Interrater-Reliabilität war bei der CT-Subtraktion höher als bei der MRT (0,65 und 0,55). Daneben konnten mehr Differentialdiagnosen mittels CT nachgewiesen werden als mit der MRT (8/12 versus 2/12). Es zeigte sich zudem, dass die CT-Untersuchung von 85% der befragten Patienten präferiert wurde, aufgrund der kürzeren Untersuchungszeit (ca. 3 Minuten CT-Messdauer gegenüber ca. 30 Minuten MRT-Messdauer) und der komfortableren Untersuchungsmethode. 3% der Patienten favorisierten die MRT-Untersuchung und 12% waren diesbezüglich unentschlossen.

### 4. 2. Publikation 2: DCE-CT zur quantitativen Analyse der Perfusion

Aus der Erkenntnis der Darstellbarkeit von Synovialitis in der CT (vgl. Publikation 1) sollte im nächsten Schritt eine quantitative Analyse der Perfusion in den entzündlichen Gelenken unter Verwendung der DCE-MRT als Referenz durchgeführt werden. In der

Summe zeigten die Perfusionsparameter in der DCE-CT und DCE-MRT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Modalitäten. Der Perfusionsparameter rBF zeigte die beste Übereinstimmung in den beiden Modalitäten gefolgt von der TTP. Nur wenige Parameter zeigten signifikante Unterschiede. Die Berechnung des Cohen's d ergab, dass diese Unterschiede zwischen den Perfusionsparameterpaaren jedoch eine geringe Effektgröße hatten ( $d = 0,01 - 0,4$ ). Mittels DCE-CT konnten entzündete Gelenke von nicht-entzündeten Gelenken differenziert werden. Hierbei waren die Unterschiede in der Entzündungsaktivität am sichersten mittels rBF und rBV bestimmbar. Verglichen mit den Ergebnissen aus der RAMRIS Synovialitis Analyse führte die DCE-CT bei der Beurteilung von schwer entzündeten Gelenken tendenziell zu einer Unterschätzung des Entzündungsgrades.

#### 4. 3. Publikation 3: SWI zur Darstellung von Erosionen

In Publikation 3 wurde der diagnostische Stellenwert der SWI im Vergleich zur T1-gewichteten Sequenz in der Detektion von erosiven Veränderungen der Hand unter Verwendung der CT als Referenz untersucht. Erosionen wurden im CT bei 16 Patienten, in der SWI bei 22 Patienten, in der T1-gewichteten Sequenz bei 33 Patienten und in der kombinierten Betrachtung von SWI und T1-gewichteten Sequenz bei 16 Patienten detektiert. Im Vergleich zur alleinigen Betrachtung der T1-gewichteten Sequenz zeigte die SWI sowie in Kombination mit der T1-gewichteten Sequenz eine deutliche Überlegenheit bei der diagnostischen Genauigkeit (T1 87,8%, SWI 91,2% und T1+SWI 93,8%). Außerdem zeigte die SWI eine Verbesserung der Spezifität in der Erosiondetektion (T1 88,8%, SWI 93,8% und T1+SWI 96,5%). Im Gegensatz zur T1-gewichteten Sequenz konnte die Nicht-Unterlegenheit der SWI und der kombinierten T1 und SWI gezeigt werden (T1  $p < 0,0001$ , SWI  $p = 0,11$  und T1+SWI  $p = 0,38$ ). Zusätzlich konnte eine bessere Korrelation der gemessenen Erosionsgrößen zwischen der CT und der SWI gezeigt werden als mit der T1-gewichteten Sequenz (SWI 0,86 und T1 0,76). Durch die Hinzunahme der SWI in das klinische Routineprotokolle konnte eine Verbesserung der Spezifität der T1-gewichteten Sequenz erreicht werden.

## 5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die kontrastmittelgestützte CT als neue Modalität in der Arthritisbildgebung zu untersuchen. Es konnte im ersten Schritt gezeigt werden, dass die Darstellbarkeit von entzündlichen Veränderungen am Gelenk und Sehnenscheiden mittels CT-Subtraktion mit einer hohen Spezifität möglich ist. Die im nächsten Schritt erfolgte quantitative Analyse der Perfusionsparameter in den entzündeten Gelenken lieferte zudem eine gute Vergleichbarkeit zwischen der DCE-CT und DCE-MRT. Zusätzlich konnte mittels DCE-CT die Entzündungsaktivität differenziert werden. Der Einsatz der SWI zur Darstellung von Erosionen führte zu einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit und Spezifität im Vergleich zum MRT-Standardprotokoll.

Der Einsatz der CT in der Arthritisdiagnostik ermöglicht neben der sicheren Darstellung von knöchernen Veränderungen und Verkalkungen (30) auch eine Abdeckung eines breiten differentialdiagnostischen Spektrums. So konnten bei zwei Patienten aus unserem Patientenkollektiv mithilfe der CT-Untersuchung die Diagnose entsprechend dem CT-bildmorphologischen Befund zur Calciumpyrophosphatdihydrat Depositionserkrankung (CPPD) korrigiert werden. Diese charakteristischen intraartikularen Verkalkungen waren weder im Röntgenbild noch in der MRT darstellbar. Durch die Anwendbarkeit der CT in der Detektion von Synovialitis könnte in Zukunft die CT den Patienten mit MRT-Kontraindikationen als eine alternative Untersuchungsmöglichkeit angeboten werden. Die Mehrheit unserer befragten Patienten würde die CT der MRT vorziehen. Ein entscheidender Nachteil der MRT in der klinischen Praxis ist die seltene kurzfristige Verfügbarkeit. Oft werden Patienten daher bereits anbehandelt und erhalten ihre MRT-Untersuchung erst im Verlauf. So können akute entzündliche Veränderungen durch die bereits früh initiierte Therapie maskiert werden. Die CT hat den Vorteil der kurzfristigen Verfügbarkeit. Durch die Differenzierung von Entzündungsaktivitäten mittels CT kann beispielsweise auch das Therapieansprechen quantifiziert werden und gegebenenfalls eine Umstellung der Therapie eingeleitet werden.

Die in den letzten Jahren erfolgten technischen Weiterentwicklungen der CT ermöglichen eine immer größer werdende Einsatzfähigkeit in der muskuloskelettalen Diagnostik bei Patienten mit entzündlichen Veränderungen. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei die Anwendung verschiedener Rekonstruktionsverfahren (15, 34, 35). Bisher existieren

in der Literatur jedoch wenige Studien, die die Einsatzfähigkeit der CT in der Arthritisbildgebung untersuchen. Durch digitale Knochenmaskierung konnte die Durchführbarkeit der kontrastmittelgestützten CT in der Darstellung von Synovialitis und Tenosynovialitis bei vier Patienten gezeigt und mit der MRT vergleichbare Resultate erzielt werden (15). Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Dual-Energy-CT bei Patienten mit Psoriasisarthritis ermöglichten unter Anwendung des Iod-Mapping-Rekonstruktionsverfahrens eine spezifische Beurteilung des Iodanteils im Gewebe und damit die Darstellung von Synovialitis (14). Die hierbei erzielte Sensitivität und Spezifität waren vergleichbar mit den Ergebnissen aus unserer Studie (Sensitivität 78% versus 65%; Spezifität 87% versus 88%). Darüber hinaus ist mittels Dual-Energy-CT eine differenzierte Beurteilung von entzündlichen Knochenmarkveränderungen in Studien erreicht worden (36, 37). Neben der spezifischen Detektion von Entzündungen sind auch Fortschritte in der Strahlendosisreduktion ein entscheidender Faktor in Hinblick auf Etablierung der CT in der klinischen Routine (18, 35). Die in dieser Arbeit verwendete Strahlendosis war vergleichbar mit einer konventionellen Röntgenuntersuchung der Hand. Neben der MRT-Untersuchung hat die Sonographie einen wichtigen Stellenwert in der Arthritisbildgebung (5, 38). So können unter Einsatz des Dopplerverfahrens ohne Kontrastmittelapplikation entzündliche Veränderungen des Gelenks dargestellt werden (5). Bekanntlich sind die Ergebnisse jedoch von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (39). Zudem ist eine quantitative Analyse der Perfusion mittels Sonographie bisher schwierig durchzuführen. Auf Kontrastmittel kann bislang in der MRT bei Patienten mit Verdacht auf eine entzündliche Gelenkveränderung nicht verzichtet werden. In den letzten Jahren sind allerdings zunehmend Risiken in Bezug auf die hier verwendeten Gadolinium-basierten Substanzen beschrieben worden (40). Das intravenöse CT-Kontrastmittel hingegen beinhaltet die Leitsubstanz Iod und stellt damit eine gadoliniumfreie Alternative dar. Zusätzlich wurden in verschiedenen Studien eine Überschätzung von erosiven Veränderungen in der MRT beschrieben (25). Dies kann im ungünstigsten Fall eine Übertherapie zur Folge haben. Der Einsatz der SWI zur Detektion von knöchernen Veränderungen kann hier zu einer Verbesserung beitragen. In ersten Studien konnte der Einsatz der SWI zur Darstellung von Sehnen- und Schulterverkalkungen erfolgreich angewandt werden (29).

Unsere Studie ist mit dem Ziel der Entzündungsdetektion mittels CT und Vergleich der Perfusion zwischen CT und MRT gezielt geplant worden. Im Rahmen dieser

Machbarkeitsstudie wurden gemäß der zu Studienbeginn durchgeführten statistischen Fallzahlberechnung 37 Patienten in die Studie eingeschlossen. Unter Verwendung einer reduzierten Strahlendosis sinkt das Kontrast-Rausch-Verhältnis. Der Einsatz des ultra-niedrigdosierten CT-Protokolls könnte daher zu einem geringen Kontrast-Rausch-Verhältnis mit negativem Einfluss auf die Bildqualität geführt haben. Dies kann bei der Beurteilung in anatomisch komplexen Regionen, wie sie bei der Hand vorliegen, zu der geringen Sensitivität und Messartefakten bei der Berechnung der empfindlichen Perfusionskarten und -parameter beigetragen haben. Bereits eine geringe Erhöhung der Strahlendosis kann diese Effekte möglicherweise reduzieren. Aufgrund der Vergleichbarkeit fand die Reihenfolge der Untersuchung in der jeweiligen Modalität randomisiert statt. So wurde bei einem Teil der Patienten die MRT vor der CT durchgeführt. Das retinierte Gadolinium könnte zu einer Erhöhung der gemessenen Hounsfield-Einheiten geführt und so die Messwerte beeinflusst haben.

In dieser Dissertationsarbeit wurde erstmalig der Einsatz von ultra-niedrigdosierter CT-Perfusion in der Detektion und Quantifikation von Synovialitis untersucht und nachgewiesen. Es konnten mit dem etablierten MRT-Verfahren vergleichbare Resultate erzielt werden. Trotz Verbesserung der Erosiondetektion durch die neue SWI, war es hierdurch nicht möglich, an die diagnostische Überlegenheit der CT heranzukommen. Daher stellt die CT in Zukunft eine mögliche Alternative in der Arthritisbildung dar, die insbesondere bei Patienten, die keine MRT-Untersuchung erhalten können, angeboten werden kann.

## Literaturverzeichnis

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. Niemantsverdriet E, van der Helm-van Mil AHM. Imaging detected tenosynovitis of metacarpophalangeal and wrist joints: an increasingly recognised characteristic of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 114(5):131-138.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580-1588. doi: 10.1136/ard.2010.138461
4. Tan YK, Ostergaard M, Conaghan PG. Imaging tools in rheumatoid arthritis: ultrasound vs magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 Suppl 7:vii36-42. doi: 10.1093/rheumatology/kes329
5. Cyteval C. Doppler ultrasonography and dynamic magnetic resonance imaging for assessment of synovitis in the hand and wrist of patients with rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2009;13(1):66-73. doi: 10.1055/s-0029-1202246
6. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Conventional radiography of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. What a rheumatologist should know and how to interpret the radiological findings. *Rheumatol Int* 2019;39(8):1331-1341. doi: 10.1007/s00296-019-04326-4
7. Ostergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejlberg B, Bird P, Emery P, Genant H, Conaghan P. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 1:i3-7. doi: 10.1136/ard.2004.031773
8. Reijnierse M, Helm-Mil AV, Eshed I, Schueller-Weidekamm C. Magnetic Resonance Imaging of Rheumatoid Arthritis: Peripheral Joints and Spine. *Semin Musculoskelet Radiol* 2018;22(2):127-146. doi: 10.1055/s-0038-1639474
9. Eshed I, Feist E, Althoff CE, Hamm B, Konen E, Burmester GR, Backhaus M, Hermann KG. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):887-891. doi: 10.1093/rheumatology/kep136
10. Navalho M, Resende C, Rodrigues AM, Gaspar A, Fonseca JE, Canhao H, Campos J. Dynamic contrast-enhanced 3-T magnetic resonance imaging: a method for quantifying disease activity in early polyarthritis. *Skeletal Radiol* 2012;41(1):51-59. doi: 10.1007/s00256-011-1112-8
11. Boesen M, Kubassova O, Bouert R, Axelsen MB, Ostergaard M, Cimmino MA, Danneskiold-Samsøe B, Horslev-Petersen K, Bliddal H. Correlation between computer-aided dynamic gadolinium-enhanced MRI assessment of inflammation and semi-quantitative synovitis and bone marrow oedema scores of the wrist in patients with rheumatoid arthritis--a cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(1):134-143. doi: 10.1093/rheumatology/ker220

12. Axelsen MB, Ejbjerg BJ, Hetland ML, Skjodt H, Majgaard O, Lauridsen UB, Horslev-Petersen K, Boesen M, Kubassova O, Bliddal H, Ostergaard M. Differentiation between early rheumatoid arthritis patients and healthy persons by conventional and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Scand J Rheumatol* 2014;43(2):109-118. doi: 10.3109/03009742.2013.824022
13. Conaghan PG, Ostergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D, Irazoque-Palazuelos F, Soto-Raices O, Hrycaj P, Xie Z, Zhang R, Wyman BT, Bradley JD, Soma K, Wilkinson B. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1024-1033. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208267
14. Fukuda T, Umezawa Y, Tojo S, Yonenaga T, Asahina A, Nakagawa H, Fukuda K. 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;161671. doi: 10.1148/radiol.2016161671
15. Polster JM, Winalski CS, Sundaram M, Lieber ML, Schils J, Ilaslan H, Davros W, Husni ME. Rheumatoid arthritis: evaluation with contrast-enhanced CT with digital bone masking. *Radiology* 2009;252(1):225-231. doi: 10.1148/radiol.2521081706
16. Goetti R, Reiner CS, Knuth A, Klotz E, Stenner F, Samaras P, Alkadhi H. Quantitative perfusion analysis of malignant liver tumors: dynamic computed tomography and contrast-enhanced ultrasound. *Invest Radiol* 2012;47(1):18-24. doi: 10.1097/RLI.0b013e318229ff0d
17. Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, Dillon WP. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(1):104-112.
18. O'Brien C, Kok HK, Kelly B, Kumamaru K, Sahadevan A, Lane S, Buckley O. To investigate dose reduction and comparability of standard dose CT vs Ultra low dose CT in evaluating pulmonary emphysema. *Clin Imaging* 2019;53:115-119. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.10.012
19. Ostergaard M, Boesen M. Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Med* 2019;124(11):1128-1141. doi: 10.1007/s11547-019-01014-y
20. Sommer OJ, Kladosek A, Weiler V, Czembirek H, Boeck M, Stiskal M. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. *Radiographics* 2005;25(2):381-398. doi: 10.1148/rg.252045111
21. McQueen FM. Imaging in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(4):499-522. doi: 10.1016/j.berh.2013.09.005
22. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Moller J, Thomsen HS, Ostergaard M. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther* 2008;10(1):R25. doi: 10.1186/ar2378
23. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, Bollow M, Hamm B, Muller GA, Burmester GR, Backhaus M. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in



- rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):595-600. doi: 10.1136/ard.2005.041814
24. Diekhoff T, Hermann KG, Greese J, Schwenke C, Poddubnyy D, Hamm B, Sieper J. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1502-1508. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210640
25. Boeters DM, Nieuwenhuis WP, van Steenberg HW, Reijnierse M, Landewe RBM, van der Helm-van Mil AHM. Are MRI-detected erosions specific for RA? A large explorative cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):861-868. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212252
26. Chang G, Boone S, Martel D, Rajapakse CS, Hallyburton RS, Valko M, Honig S, Regatte RR. MRI assessment of bone structure and microarchitecture. *J Magn Reson Imaging* 2017;46(2):323-337. doi: 10.1002/jmri.25647
27. Boker SM, Adams LC, Bender YY, Wagner M, Diekhoff T, Fallenberg E, Hamm B, Makowski MR. Evaluation of vertebral body fractures using susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2018;28(5):2228-2235. doi: 10.1007/s00330-017-5195-z
28. Bender YY, Diederichs G, Walter TC, Wagner M, Liebig T, Rickert M, Hermann KG, Hamm B, Makowski MR. Differentiation of Osteophytes and Disc Herniations in Spinal Radiculopathy Using Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol* 2017;52(2):75-80. doi: 10.1097/RLI.0000000000000314
29. Norenberg D, Ebersberger HU, Walter T, Ockert B, Knobloch G, Diederichs G, Hamm B, Makowski MR. Diagnosis of Calcific Tendonitis of the Rotator Cuff by Using Susceptibility-weighted MR Imaging. *Radiology* 2016;278(2):475-484. doi: 10.1148/radiol.2015150034
30. Srikhum W, Virayavanich W, Burghardt AJ, Yu A, Link TM, Imboden JB, Li X. Quantitative and semiquantitative bone erosion assessment on high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(4):408-416. doi: 10.3899/jrheum.120780
31. Gerster JC, Landry M, Dufresne L, Meuwly JY. Imaging of tophaceous gout: computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2002;61(1):52-54. doi: 10.1136/ard.61.1.52
32. Ziegeler K, Diekhoff T, Hermann S, Hamm B, Hermann KGA. Low-dose computed tomography as diagnostic tool in calcium pyrophosphate deposition disease arthropathy: focus on ligamentous calcifications of the wrist. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(5):826-833.
33. Cohen J. *Statistical power analysis for the behaviors science.*(2nd). New Jersey: Laurence Erlbaum Associates, Publishers, Hillsdale 1988.
34. 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;27(12):5034-5040. doi: 10.1007/s00330-017-4931-8
35. Gervaise A, Osemont B, Lecocq S, Noel A, Micard E, Felblinger J, Blum A. CT image quality improvement using Adaptive Iterative Dose Reduction with wide-volume acquisition on 320-detector CT. *Eur Radiol* 2012;22(2):295-301. doi: 10.1007/s00330-011-2271-7

36. Jans L, De Kock I, Herregods N, Verstraete K, Van den Bosch F, Carron P, Oei EH, Elewaut D, Jacques P. Dual-energy CT: a new imaging modality for bone marrow oedema in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):958-960. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213152
37. 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;46(2):185-190. doi: 10.1007/s00256-016-2533-1
38. Dohn UM, Terslev L, Szkudlarek M, Hansen MS, Hetland ML, Hansen A, Madsen OR, Hasselquist M, Moller J, Ostergaard M. Detection, scoring and volume assessment of bone erosions by ultrasonography in rheumatoid arthritis: comparison with CT. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):530-534. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201114
39. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, Lawler G, Coombs P, McNealy S, Bird P, Connell D. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(4):663-675.
40. Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium Deposition and Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Radiologist's Primer. *Radiographics* 2020;40(1):153-162. doi: 10.1148/rg.2020190110

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sevtap Tugce Ulas, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„CT-Perfusion der Hand – Detektion und quantitative Analyse von entzündlichen und strukturellen Veränderungen im Vergleich zur MRT“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

## Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Sevtap Tugce Ulas hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**1. Diekhoff T, Ulas ST, Poddubnyy D, Schneider U, Hermann S, Biesen R, Burmester GR, Hamm B, Hermann KG. *Ultra-low-dose CT detects synovitis in patients with suspected rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2019.***

### Beitrag im Einzelnen:

1.1. Frau Ulas war bei der Planung des Projekts zusammen mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff und Herrn Prof. Dr. med. Kay-Geert Hermann beteiligt. Vor Beginn der Studie führte Frau Ulas eine umfassende Literaturrecherche zum Thema der dynamischen kontrastverstärkten Bildgebung in der Arthritisdiagnostik und zu bisher untersuchten Perfusionsparametern durch.

1.2. Die Organisation und Durchführung der Patientenrekrutierung oblag ihrer Verantwortung mit Unterstützung der ärztlichen Kollegen der Medizinischen Klinik für Rheumatologie des Campus Mitte und Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer/-innen wurden durch Frau Ulas eigenständig geprüft und bei Zweifeln in Rücksprache mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff diskutiert. Die medizinische Aufklärung aller Teilnehmer/-innen über die Studie und die durchzuführende Diagnostik (CT und MRT mit Kontrastmittel) wurde führend von der Doktorandin mindestens einen Tag vor der Untersuchung durchgeführt. Frau Ulas erfasste vor der Untersuchung bei allen Teilnehmern/-innen anamnestisch Informationen u.a. zu Krankheitsdiagnose (falls diese bereits bekannt war), Krankheitsdauer, schmerzhaft beteiligte Gelenke, eingeleitete Therapie und Familienanamnese. Die Vor- und Nachbereitung der Teilnehmer/-innen (Sichtung der Laborwerte, Legen des intravenösen Zugangs und die letzte Kontrolle auf ferromagnetische Implantate) erfolgte durch Frau Ulas. Nach Einarbeitung war sie maßgeblich bei der Durchführung der MRT-Untersuchungen zusammen mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff beteiligt. Bei den CT-Untersuchungen war Frau Ulas als Assistentin involviert.

1.3. Frau Ulas war bei der CT- und MRT-Befunderstellung im RIS/PACS-System der Klinik für Radiologie der Charité für die jeweiligen Patienten in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff beteiligt.

1.4. Die Erfassung der klinischen Daten (Entzündungswerte, finale Diagnose und Therapie) zu den jeweiligen Patienten/-innen aus dem SAP-System fand eigenständig durch die Doktorandin statt. Bei noch fehlenden Informationen hielt sie mit den klinischen Kollegen/-innen Rücksprache. Die Anfertigung der Excel-Tabelle mit der Übersicht der in der Studie untersuchten Patienten/-innen erfolgte maßgeblich durch die Doktorandin.

1.5. Frau Ulas hat eigenständig die Pseudonymisierung aller CT- und MRT-Datensätze durchgeführt.

1.6. Frau Ulas war maßgeblich an der Konzeption des Patientenbefragungsbogens beteiligt. Hierfür erstellte sie eigenständig den Befragungsbogen und ging diesen mit den Studienteilnehmern ausführlich durch. Die Digitalisierung der einzelnen Resultate dieser Befragung oblag der Verantwortung der Doktorandin. Die statistische Auswertung dieser Befragung wurde durch Frau Ulas selbstständig durchgeführt.

1.7. Die Rekonstruktion der CT-Datensätze erfolgte maßgeblich durch Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff und anteilig durch Frau Ulas.

1.8. Die Erstellung der Scoringbögen für Synovialitis und Tenosynovialitis in der CT-Subtraktion und MRT erfolgte eigenständig durch die Doktorandin. Die Planung des modifizierten Scoringbogens für die Tenosynovialitis erfolgte in äquivalenter Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff. Frau Ulas war an der Auswertung aller anonymisierten Bilddatensätze für CT-Subtraktion und MRT als eine der drei Bewerter beteiligt. Die Digitalisierung der Resultate aus dem Scoring von der CT-Subtraktion und MRT aller drei Bewerter erfolgte eigenständig durch die Doktorandin.

1.9. Frau Ulas beteiligte sich an der kritischen Überarbeitung des Manuskripts und der Revision, die primär durch Herrn PD Dr. Torsten Diekhoff verfasst wurden.

2.0. Teilergebnisse dieser Arbeit hat Frau Ulas mit ihr als Erstautorin auf dem European Congress of Radiology in Wien 2018 als Posterbeitrag öffentlich präsentiert: **„Ultra-low-dose CT-subtraction detects synovitis and tenosynovitis in patients with arthritis:**

a prospective single-center study“, Ulas ST, Hermann KG, Poddubnyy D, Schneider U, Biesen R, Hermann S, Mews J, Hamm B, Diekhoff T.

2. Ulas ST, Hermann KG, Makowski MR, Biesen R, Proft F, Schilling R, Diekhoff T. *Perfusion in hand arthritis on dynamic contrast-enhanced computed tomography: a randomized prospective study using MRI as a standard of reference. Skeletal Radiol. 2020.*

Beitrag im Einzelnen:

2.1. Die Beteiligung der Doktorandin bei der Planung, Organisation und Durchführung der MRT- und CT-Untersuchungen sind den Punkten 1.1 bis 1.5. zu entnehmen.

2.2. Die Konzeption der Perfusionsanalyse fand in gemeinsamer Beteiligung von Frau Ulas und Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff statt. Die Einarbeitung in die Perfusionssoftware erfolgte führend von Frau Ulas zusammen mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff. Die Durchführung der Perfusionsmessungen wurde von der Doktorandin eigenständig durchgeführt und jeweils unter Verwendung der vier Algorithmen wiederholt. Die Auswahl der Bereiche der Region-of-Interest-Analyse fand maßgeblich durch Frau Ulas in Rücksprache mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff statt. Auch die Durchführung der ROI-Analyse oblag der Verantwortung der Doktorandin. Die Digitalisierung der Resultate in die Übersichtstabelle wurde eigenständig durch Frau Ulas durchgeführt.

2.3. Nach statistischer Beratung durch Herrn Ralph Schilling führte die Doktorandin die statistische Auswertung unter Nutzung der Software R durch. Die Erstellung der Bland-Altman-Plots und der Boxplots erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff.

2.4. Frau Ulas erstellte selbstständig den ersten Entwurf des Manuskripts. Die Grafik 1 und 2 wurden von der Doktorandin eigenständig erstellt. Es fanden mehrfache kritische Besprechungen des Manuskripts mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff statt. Im Anschluss war die Doktorandin für die Einarbeitung der Korrekturvorschläge der übrigen Co-Autoren zuständig. Frau Ulas war in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff bei der Bearbeitung der Revision beteiligt. Im Juni 2020 wurde das Manuskript

mit Frau Ulas als Erstautorin durch das Journal Skeletal Radiology zur Publikation akzeptiert.

2.5. Teilergebnisse dieser Arbeit hat Frau Ulas auf dem Wissenschaftssymposium der Radiologie 2017 und auf dem Kongress „Neue Horizonte der Radiologie Berlin 2018“ öffentlich präsentiert.

**3. Ulas ST, Diekhoff T, Hermann KGA, Poddubnyy D, Hamm B, Makowski MR. *Susceptibility-weighted MR imaging to improve the specificity of erosion detection: a prospective feasibility study in hand arthritis. Skeletal Radiol. 2019.***

Beitrag im Einzelnen:

3.1. Frau Ulas war bei der Planung des Projekts zusammen mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff und Herrn Prof. Dr. med. Marcus R. Makowski beteiligt. Vor Beginn der Studie führte Frau Ulas eine umfassende Literaturrecherche zum Thema der suszeptibilitätsgewichteten Sequenz durch.

3.2. Der Anteil der Doktorandin bei der Organisation und Durchführung der CT- und MRT-Untersuchungen sind den Punkten 1.2. und 1.3. zu entnehmen.

3.3. Frau Ulas führte bei diesem Projekt eine gesonderte Pseudonymisierung der CT, SWI, T1 und SWI+T1 Datensätze durch. Die Rekonstruktion der SWI Sequenz oblag ihrer Verantwortung. Die Anfertigung der Scoringbögen für die SWI Sequenz, T1 Sequenz, SWI+T1-Sequenz und für die CT wurde durch die Doktorandin eigenständig durchgeführt. Vor Beginn der Bilddatenauswertung wurde ein ausführliches Training in Erosiondetektion unter der Supervision von Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff und Herrn Prof. Dr. med. Marcus Makowski durchgeführt. Beim Scoring war Frau Ulas als eine der drei Bewerter äquivalent beteiligt. Die schriftliche Erfassung der Scoringpunkte erfolgte durch die Doktorandin.

3.4. Die Messung der Erosionsgrößen in SWI, T1 und CT wurde durch Frau Ulas eigenständig durchgeführt. Die Digitalisierung der Resultate aus dem Scoring von SWI, T1, SWI+T1 und CT und den Erosionmessungen in einer Excel-Tabelle wurde von Frau Ulas durchgeführt.

3.5. Die statistische Auswertung der Datensätze erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff.

3.6. Frau Ulas erstellte selbstständig den ersten Entwurf des Manuskripts. Die Grafik 1 und 2 wurden von der Doktorandin eigenständig erstellt. Die Grafik 3 wurde in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff erstellt. Es fanden mehrfache kritische Besprechungen des Manuskripts mit Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff und Herrn Prof. Dr. med. Marcus Makowski statt. Im Anschluss war die Doktorandin für die Einarbeitung der Korrekturvorschläge der übrigen Co-Autoren zuständig. Frau Ulas war in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Marcus Makowski bei der Bearbeitung der Revision beteiligt. Im Mai 2019 wurde das Manuskript als 2. Publikation mit ihr als Erstautorin durch das Journal Skeletal Radiology publiziert.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

---



## Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

1. Diekhoff T, Ulas ST, Poddubnyy D, Schneider U, Hermann S, Biesen R, Burmester GR, Hamm B, Hermann KG. **Ultra-low-dose CT detects synovitis in patients with suspected rheumatoid arthritis**. Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:31-35

<https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2018-213904>



OPEN ACCESS

## CLINICAL SCIENCE

## Ultra-low-dose CT detects synovitis in patients with suspected rheumatoid arthritis

Torsten Diekhoff,<sup>1</sup> Sevtap Tugce Ulas,<sup>1</sup> Denis Poddubnyy,<sup>2</sup> Udo Schneider,<sup>3</sup> Sandra Hermann,<sup>3</sup> Robert Biesen,<sup>3</sup> Gerd R Burmester,<sup>3</sup> Bernd Hamm,<sup>1</sup> Kay Geert Hermann<sup>1</sup>

**Handling editor** Josef S Smolen

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213904>).

<sup>1</sup>Department of Radiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Humboldt-Universität zu Berlin, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Humboldt-Universität zu Berlin, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

<sup>3</sup>Department of Rheumatology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Humboldt-Universität zu Berlin, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

**Correspondence to**

Dr Torsten Diekhoff, Department of Radiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin 10117, Germany; [torsten.diekhoff@charite.de](mailto:torsten.diekhoff@charite.de)

Received 8 June 2018

Revised 21 August 2018

Accepted 3 September 2018

Published Online First

29 September 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Diekhoff T, Ulas ST, Poddubnyy D, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:31–35.

**ABSTRACT**

**Purpose** To prove the feasibility and measure the diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultra-low-dose CT (ULD-CT) for the depiction of inflammatory soft-tissue changes (synovitis, tenosynovitis and peritendonitis) in patients with arthritis of the hand.

**Materials and methods** In this institutional review board-approved study, 36 consecutive patients over the age of 50 with suspected rheumatoid arthritis underwent ULD-CT (estimated radiation exposure <0.01 mSv) and MRI of the hand with weight-adapted intravenous contrast administration. ULD-CT subtraction and MR images were assessed for synovitis, tenosynovitis and peritendonitis by three readers using a modified Rheumatoid Arthritis MRI Score (RAMRIS). Patients were asked which modality they would prefer for future examinations. Sensitivity and specificity of ULD-CT for detection of inflammatory changes were calculated using MRI as standard of reference. The sum scores were correlated using Pearson's *r*.

**Results** All 36 patients showed synovitis in MRI. ULD-CT had 69% sensitivity on the patient level and 65% on the joint level with 87% specificity. Sensitivity was higher in patients with more severe inflammation (80% for MRI RAMRIS >1). There was almost perfect correlation between the modified RAMRIS sum scores of ULD-CT and MRI (Pearson's *r*=0.94). Regarding preferences for future examinations, 85% preferred ULD-CT over MRI. ULD-CT detected more differential diagnoses than MRI (8 vs 2/12).

**Conclusion** Contrast-enhanced ULD-CT of the hand allows for depiction of soft-tissue inflammation at the hand and can be achieved using very low radiation exposure (<0.01 mSv). ULD-CT may evolve to a fast and comfortable alternative to MRI, although it is not as sensitive as MRI for detecting mild disease.

**INTRODUCTION**

Synovitis, tenosynovitis and peritendonitis are key features of active inflammatory arthritis in patients with peripheral rheumatic disorders.<sup>1</sup> They can be detected using contrast-enhanced MRI or ultrasonography.<sup>2–3</sup> CT is to date not recommended by imaging guidelines for rheumatoid arthritis.<sup>4</sup> With its high resolution and bone contrast, CT may be considered a gold standard for bone destruction,<sup>5</sup> and dual-energy CT depicts gouty depositions and bone marrow oedema.<sup>6–8</sup> However, CT cannot distinguish between inactive and active disease, and there are concerns about the radiation exposure.

**Key messages****What is already known about this subject?**

► CT can be used as standard of reference for bone destruction in inflammatory diseases; however, it is not able to distinguish between inactive and active disease.

**What does this study add?**

► Contrast-enhanced ultra-low-dose CT using subtraction allows for a depiction of active soft-tissue inflammation of the wrist and finger joints in patients with suspected rheumatoid arthritis and can be achieved with similar radiation exposure than digital radiography.  
► Ultra-low-dose CT showed better accuracy for differential diagnoses; however, it was not as sensitive as MRI for detecting mild disease.  
► Despite exhibiting radiation exposure, ultra-low-dose CT was preferred over MRI by the patients due to a shorter examination time.

**How might this impact on clinical practice or future developments?**

► Ultra-low-dose CT may develop to an alternative imaging technique for patients unwilling or unable to undergo MRI or when arthrosonography is not available.

Recent technical advances such as ultra-low-dose CT (ULD-CT)<sup>9</sup> can reduce CT radiation exposure to that of conventional radiographs. Furthermore, preliminary attempts to detect active inflammation using contrast-enhanced CT have been reported.<sup>10–11</sup>

The aim of our study was to prove the feasibility of contrast-enhanced ULD-CT of the hand and wrist and determine its diagnostic accuracy in arthritis of the hand compared with MRI.

**METHODS****Patients**

Thirty-seven consecutive patients presenting to the rheumatology department with joint pain and swelling of the wrist and/or finger joints and suspected rheumatoid arthritis between September 2016 and October 2017 were prospectively enrolled. All patients had to be over 50 as requested by the local ethics board. Exclusion criteria were contraindications to MRI and intravenous contrast medium, for example, kidney dysfunction with

a glomerular filtration rate <60 mL/min, and inability to give informed consent. A final diagnosis was established by the expert rheumatologist based on all available data (eg, clinical information, laboratory tests and imaging results including X-ray).

**Imaging**

All patients underwent a contrast-enhanced ULD-CT and MRI of the same hand in superman position with a maximum interval of 1 hour between the two examinations. The patients were randomised to ULD-CT or MRI first. The ULD-CT protocol included a scanogram and two 16 cm scans on a 320-row detector scanner (Canon Aquilion One Vision; Canon Medical Systems, Japan) without table movement before and 3 min after intravenous injection of iodinated contrast agent. Both scans were performed at 80 kVp to maximise the sensitivity for contrast media. A rotation time of 0.275 s and a tube current of 8.25 mA was applied to reach a ULD-CT level of radiation exposure. The resulting total dose-length-product was 48 m\*Gycm and the estimated effective dose <0.01 mSv. The MRI protocol included clinical standard sequences with coronal T1 and short-tau inversion recovery and a two-plane (coronal and axial) fat-saturated T1-weighted sequence 3 min after contrast agent administration. The total MRI scan time was 25 min. Doses were adjusted to body weight: 1 mL/kg Ultravist 370 (Bayer, Germany) for ULD-CT and 1 mL/kg of a 1:4 mixture of gadolinium-DOTA (Dotarem, Guerbet, France) and isotonic saline for MRI, both at a flow rate of 3 mL/s, respectively. The maximum injected volume was 100 mL.

Precontrast and postcontrast ULD-CT images in soft-tissue kernel were postprocessed using a special software (SureSubtraction Ortho V.5; Canon Medical Systems, Japan) for the reconstruction of colour-coded subtraction images with 3 mm slice thickness.

**Image reading**

Three readers scored the images independently for synovitis, tenosynovitis and peritendonitis blinded to all identifying or clinical information and the results of the other modality. A modified Rheumatoid Arthritis MRI Score (RAMRIS) including a 0 to 3 rating of flexor and extensor tendons was used.<sup>12</sup> In two separate reading sessions, the readers evaluated MRI and ULD-CT images in consensus for an imaging diagnosis using contrast enhancement for active inflammation and morphological information provided by the respective modality.

**Patient comfort**

The patients were asked to complete a short questionnaire to assess their concerns regarding radiation exposure, the duration of the examination and contrast agent injection. Specifically, they had to rate the following questions on a 1-to-5 scale: (1) How were your concerns before the (modality) examination (1: no concerns, 5: severe concerns)? (2) How was your comfort during the (modality) examination (1: very good, 5: very poor)? (3) How was your anxiety during the (modality) examination (1: no anxiety, 5: severe anxiety)? (4) Assuming medical equivalence, which examination would you prefer for future examinations?

**Statistical analysis**

For the comparison of CT and MRI, a location (joint or tendon) was considered positive if two of three readers agreed on the presence of inflammation. For statistical purposes, the scores of joints were grouped, resulting in five groups per patient: (1) wrist, (2) metacarpophalangeal joints, (3) proximal interphalangeal joints, (4) extensor and (5) flexor tendons. Sensitivity and

specificity of ULD-CT for detection of synovitis (score >0) on the patient and joint group level were calculated using MRI as standard of reference. A sensitivity analysis on the joint group level was performed defining MRI scores higher than 1 as positive. A Pearson test was applied for significant correlations of MRI and ULD-CT sum scores. Inter-rater reliability was calculated using Fleiss's kappa. The imaging diagnoses derived from the consensus reading were compared descriptively with the final diagnosis established by the rheumatologist. The questionnaire results were compared using Wilcoxon's matched-pairs signed-rank test and McNemar test where appropriate. A p value smaller than 0.05 was considered significant.

**RESULTS**

**Patients**

One patient did not undergo contrast-enhanced MRI and was excluded from analysis. Thus, 36 patients (10 men and 26 women) were included. They had a mean age of 60.1 (SD 7.2; range 50–77) years, a mean weight of 77.3 (SD 14.3) kg and a mean C reactive protein of 18 (SD 42.6) mg/L. Twenty-four patients were finally diagnosed and classified with rheumatoid arthritis according to the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria (16 seronegative and 8 seropositive), six with inflammatory osteoarthritis of the hand, three with psoriatic arthritis/peripheral spondyloarthritis, two with calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD) and one with undifferentiated arthritis.

**Image reading**

Sixteen patients underwent MRI following ULD-CT, 20 ULD-CT first. All 36 patients had synovitis, tenosynovitis or peritendonitis on MRI (mean sum score 9.9±8.7). ULD-CT revealed inflammation in 69.4% (25/36) of the patients with a mean sum score of 7.5±9.6 (see table 1). Among the false-negative patients, there were six with the diagnosis of RA (one of them seropositive), three with osteoarthritis, one with undifferentiated arthritis and one with CPPD. Imaging examples are presented in figure 1. The results of the consensus reading for the final diagnosis are shown in figure 2.

The specificity on the patient level could not be calculated due to missing true-negative samples. The analysis on the joint group level yielded a combined sensitivity of 65% (95%

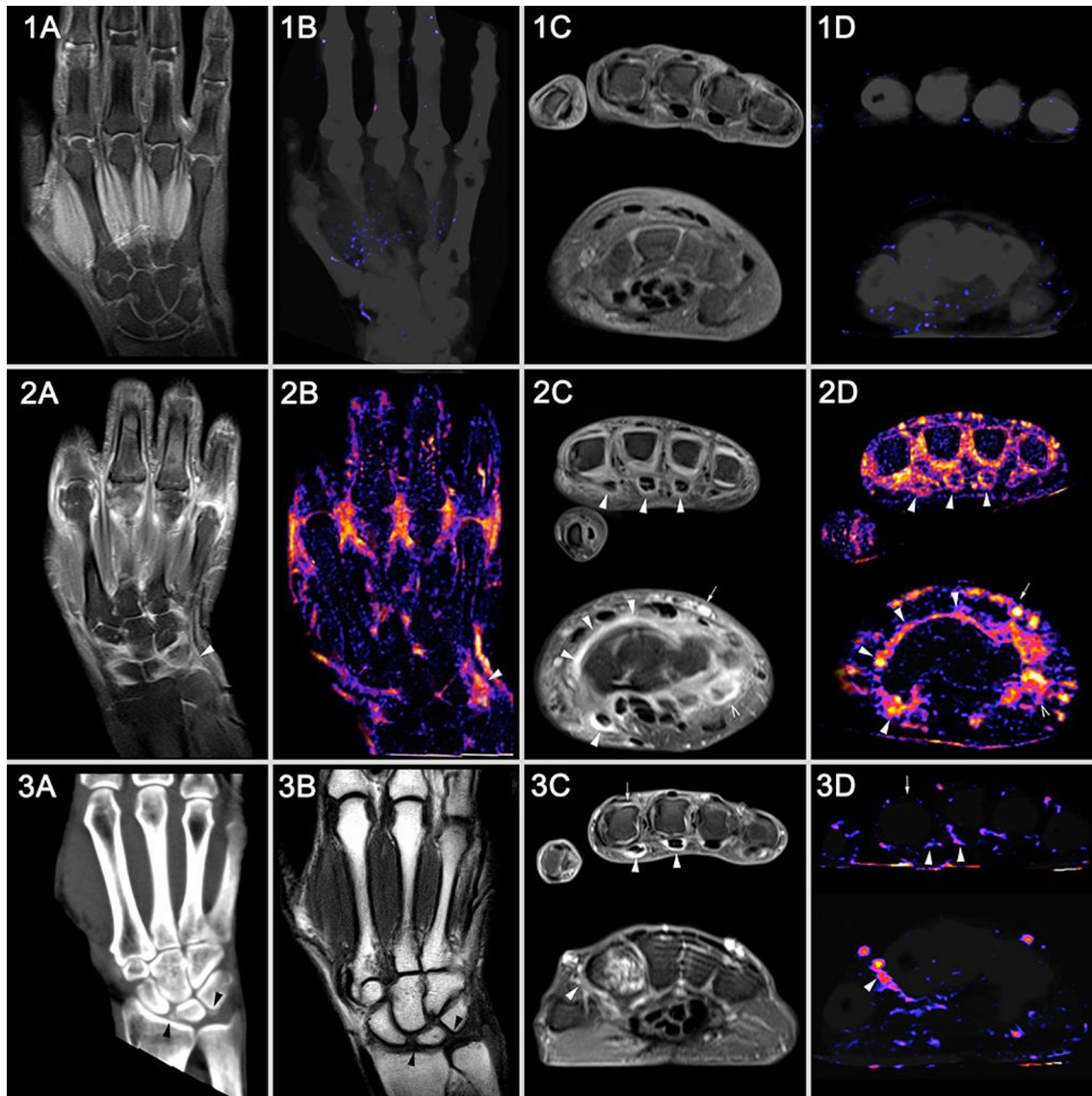
**Table 1** Scoring results

	ULD-CT	MRI
Synovitis (wrist, MCP and PIP)	11 joints/3 joint groups per patient	
RAMRIS sum score	5.1±6.2	6.8±5.0
Positivity on joint group level	44% (47/108)	74% (80/108)
Tenosynovitis (flexor tendons)	5 tendons/1 group per patient	
mRAMRIS sum score	1.9±2.6	2.3±2.8
Positivity on group level	44% (16/36)	55% (20/36)
Peritendonitis (extensor tendons)	5 tendons/1 group per patient	
mRAMRIS sum score	0.7±1.2	1.1±1.7
Positivity on group level	25% (9/36)	33% (12/36)
Total	21 locations/5 groups per patient	
mRAMRIS sum score	7.5±9.6*	9.9±8.7*
Positivity on joint group level	40%±49%	62%±49%
Positivity on patients' level	69%±47%	100%

For synovitis (according to the RAMRIS score), tenosynovitis of the flexor tendons and peritendonitis of the extensor tendons, the sum scores are given as absolute numbers and SD. The share of positive findings (score >0) is listed in per cent of joint groups/patients.

\*The total sum scores correlated with a Pearson's r of 0.94.

MCP, metacarpophalangeal; PIP, proximal interphalangeal; ULD-CT, ultra-low-dose CT; mRAMRIS, modified Rheumatoid Arthritis MRI Score.



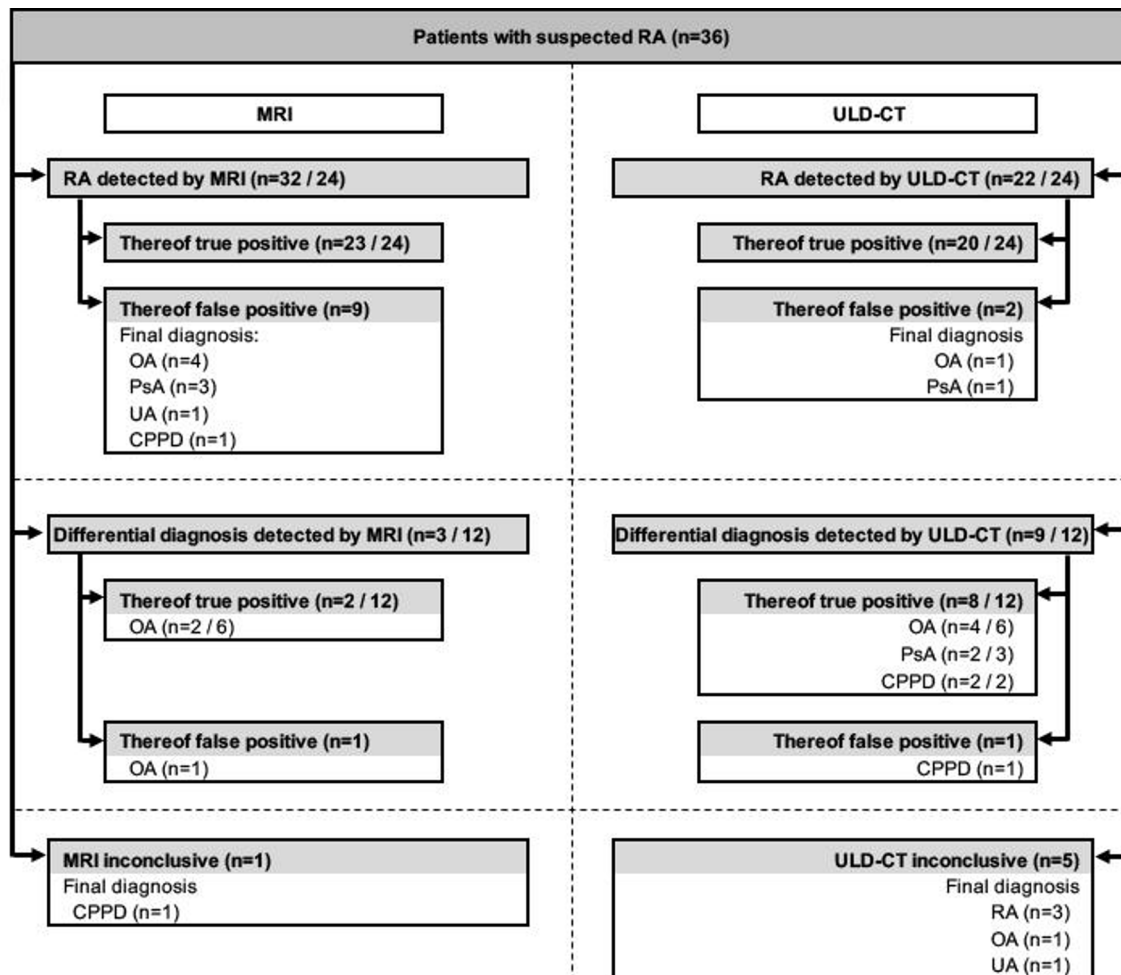
**Figure 1** Imaging examples. (1) 68-year-old female patient with seronegative rheumatoid arthritis. (A, C) Coronal (A) and axial (C) T1 with fat saturation shows normal findings at the metacarpophalangeal (MCP) joints and the wrist. There is also no enhancement in ultra-low-dose CT (ULD-CT) subtraction with colour coding (1B, D) in corresponding slice orientation. For better anatomical orientation, the subtraction images were fused with the conventional ULD-CT. Therefore, the bone is faintly visible. (2) A 62-year-old male patient with severe active rheumatoid arthritis. (A) Coronal T1 with fat saturation shows synovitis of the MCP joints and the wrist (white arrowhead). (B) ULD-CT subtraction shows enhancement of the MCP joints and the wrist (white arrowhead) correlating well with MRI. (C and D) Axial MRI (C) and CT subtraction (D) show severe synovitis of the MCP joints and carpus and tenosynovitis of the flexor tendons (white arrowheads). There is also contrast medium in the veins (white arrows). (3) A 67-year-old female patient with calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD). (A) CT shows calcifications in the scapholunate and lunotriquetral ligament indicating CPPD, which is not visualised by T1-weighted MRI (B) and was occult in radiography (black arrowheads). (C, D) Contrast-enhanced MRI shows tenosynovitis of the second and third flexor tendons and synovitis of the wrist, which was also detected with ULD-CT (white arrowheads). However, the mild synovitis of the second MCP joint was not visualised by ULD-CT (white arrows).

CI 56% to 73%), specificity of 88% (95% CI 78% to 94%), positive predictive value of 90% (95% CI 82% to 95%) and negative predictive value of 59% (95% CI 49% to 68%). Sensitivity for the individual readers ranged from 54% to 84% and specificity from 82% to 94%. Sensitivity increased markedly to 80% for MRI scores >1. A detailed analysis of patients with and without final diagnosis of RA is shown in online supplementary table 1. There was an almost perfect correlation of the ULD-CT sum scores with MRI with a Pearson's  $r$  of 0.94. Inter-rater reliability (Fleiss kappa) was 0.55 for MRI and 0.65 for ULD-CT.

#### Patient comfort

Thirty-four patients completed the questionnaire. The results are presented in online supplementary figure 2. Interestingly, the patients seemed to be more worried about the MRI examination when asked about their concerns. They felt more comfortable during the ULD-CT examination than during MRI and felt less anxiety during the CT scan despite the warm sensation caused by the CT contrast medium. Most patients appreciated the short CT examination time and that there was less noise during the scan. Moreover, 85% (29/34) preferred ULD-CT for future examinations, 3% (1/34) MRI and 12% (4/34) were undecided.





**Figure 2** Results of the consensus reading. All patients were included with suspicion of rheumatoid arthritis. Whereas MRI is more sensitive to RA (23 vs 20 true-positive detections), ULD-CT shows better specificity (2 vs 9 false-positive detections) and better differentiation between different differential diagnoses in imaging (8 vs 2 correct differentials). However, ULD-CT was more often inconclusive/normal than MRI (5 vs 1 patients) and imaging results may have biased the final diagnosis. CPPD, calcium pyrophosphate disease; OA, osteoarthritis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; UA, undifferentiated arthritis; ULD-CT, ultra-low-dose CT.

**DISCUSSION**

To the best of our knowledge, this is the first study to describe ULD-CT subtraction reconstruction for the detection of synovitis. The radiation exposure of ULD-CT was less than 0.01 mSv (10 times less than a chest radiograph and comparable to an X-ray of hands and feet). ULD-CT had limited sensitivity for mild inflammation but reliably detected severe synovitis and tenosynovitis. Specificity was very high and correlation with MRI excellent ( $r=0.94$ ). ULD-CT yielded a superior inter-rater reliability and capability to detect differential diagnoses. Most patients preferred ULD-CT over MRI due to the short scanning time.

CT is a fast, standardised technique with safe contrast administration in patients without renal dysfunction or hyperthyroidism.<sup>13</sup> State-of-the-art reconstruction algorithms enable low-dose scanning with radiation exposure similar to a radiograph.<sup>14 15</sup> In view of patient preference and recent concerns about gadolinium-based MRI contrast agents,<sup>16</sup> CT may become a suitable alternative, especially for patients with contraindications to MRI or unable to tolerate the rather long examination times. Subtraction after contrast medium may also give additional information of active inflammation in patients who undergo CT for other indications, for example, dual-energy CT

for gout. The reconstruction of the subtraction images takes only 2 min and can be done by a technician. One should also keep in mind that the CT source images offer additional information on bone erosion, new bone formation and soft-tissue calcification that MRI is not able to provide. In our study, 6% of the patients (2/36) were diagnosed with CPPD based on the presence of crystals in typical localisation in CT (and not in radiography). This diagnosis altered treatment, and these patients directly benefited from study participation. Furthermore, some authors suggest that the superior spatial resolution of CT allows for the depiction of enhancement patterns that are not visualised by MRI.<sup>17</sup>

Only a few studies investigated contrast-enhanced CT for the evaluation of active arthritis. Polster *et al* used postcontrast CT with digital bone subtraction in four patients to delineate synovitis.<sup>11</sup> They also reported that the patients preferred CT over MRI. Fukuda *et al* used dual-energy CT to generate iodine contrast maps to detect synovitis.<sup>10 17</sup> With 16 patients suffering from psoriatic arthritis, they found 78% sensitivity and 87% specificity.

Despite a well-planned design, our study has some limitations. Our patient cohort is small, but it is the largest number of patients undergoing contrast-enhanced CT in arthritis published to date, and we obtained meaningful statistical results. We obtained a

rather low sensitivity because we used very low radiation exposure. However, sensitivity can be improved by applying higher radiation to reduce image noise. The final diagnosis might be biased by the imaging results because the rheumatologists were not blinded. We did neither compare CT subtraction with other postprocessing techniques (eg, dual-energy iodine map or digital bone masking) nor with sonography. Sonography has proven high diagnostic accuracy in patients with rheumatoid arthritis; however, it has disadvantages in standardisation. We included patients with suspected and not proven rheumatoid arthritis. This leads to a rather inhomogeneous collective. However, we believe that the imaging findings (synovitis) are comparable and our results better reflect daily clinical practice. Finally, our collective was limited to patients over 50 due to requirements of the Federal Office for Radiation Protection. Nonetheless, we do not see technical reasons for ULD-CT losing diagnostic accuracy in younger patients.

In conclusion, our study proves the feasibility of ULD-CT in suspected rheumatoid arthritis. The method is preferred by patients. As such, ULD-CT may be a suitable alternative for patients unable or unwilling to undergo MRI or if arthrosonography is unavailable. Future studies should compare the different techniques in larger patient populations and investigate how image quality can be improved.

**Acknowledgements** The authors thank Bettina Herwig for language editing.

**Contributors** TD: conception and design of the study, design of scoring system, image scoring, data evaluation, statistical calculations, article draft, critical revision of the manuscript for important intellectual content. STU: patient acquisition, data management, image scoring, critical revision of the manuscript for important intellectual content. DP: patient acquisition, conception and design of the study with critical revision of the manuscript for important intellectual content. US: patient acquisition, critical revision of the manuscript for important intellectual content. SH: patient acquisition, critical revision of the manuscript for important intellectual content. RB: patient acquisition, critical revision of the manuscript for important intellectual content. GRB: conception and design of the study with critical revision of the manuscript for important intellectual content. BH: conception and design of the study with critical revision of the manuscript for important intellectual content. K-GAH: conception and design of the study, image scoring, data evaluation, with critical revision of the manuscript for important intellectual content and final approval of the version to be published.

**Funding** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Competing interests** None declared.

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** The study was approved by the local ethics committee (EA1/259/15) and the German Federal Office for Radiation Protection (BfS) (Z5-22462/2-2016-008).

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Data sharing statement** Imaging and scoring source data are available per request from the first author.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which

permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## REFERENCES

- Glinatsi D, Baker JF, Hetland ML, *et al.* Magnetic resonance imaging assessed inflammation in the wrist is associated with patient-reported physical impairment, global assessment of disease activity and pain in early rheumatoid arthritis: longitudinal results from two randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1707–15.
- Østergaard M, Peterfy CG, Bird P, *et al.* The OMERACT Arthritis Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scoring System: Updated Recommendations by the OMERACT MRI in Group. *J Rheumatol* 2017;44:1706–12.
- Nishino A, Kawashiri SY, Koga T, *et al.* Ultrasonographic efficacy of biologic and targeted synthetic DMARDs therapy in RA from multicenter RA ultrasound prospective cohort in Japan. *Arthritis Care Res* 2018.
- Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, *et al.* EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:804–14.
- Schamrga A, Geusens P, Peters M, *et al.* Structural damage and inflammation on radiographs or magnetic resonance imaging are associated with cortical interruptions on high-resolution peripheral quantitative computed tomography: a study in finger joints of patients with rheumatoid arthritis and healthy subjects. *Scand J Rheumatol* 2018;1–9.
- 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;37:587–95.
- 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;77:annrheumdis-2018-213152.
- Diekhoff T, Scheel M, Hermann S, *et al.* Osteitis: a retrospective feasibility study comparing single-source dual-energy CT to MRI in selected patients with suspected acute gout. *Skeletal Radiol* 2017;46:185–90.
- Ohno Y, Aoyagi K, Chen Q, *et al.* Comparison of computer-aided detection (CADE) capability for pulmonary nodules among standard-, reduced- and ultra-low-dose CTs with and without hybrid type iterative reconstruction technique. *Eur J Radiol* 2018;100:49–57.
- Fukuda T, Umezawa Y, Tojo S. 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;284:134–42.
- Polster JM, Winalski CS, Sundaram M, *et al.* Rheumatoid arthritis: evaluation with contrast-enhanced CT with digital bone masking. *Radiology* 2009;252:225–31.
- 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. *J Rheumatol* 2017;44:1688–93.
- Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, *et al.* Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J* 2012;33:2007–15.
- Noël PB, Engels S, Köhler 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;59:1225–31.
- Lee SH, Yun SJ, Jo HH, *et al.* Diagnostic accuracy of low-dose versus ultra-low-dose CT for lumbar disc disease and facet joint osteoarthritis in patients with low back pain with MRI correlation. *Skeletal Radiol* 2018;47:491–504.
- Runge VM. Critical questions regarding gadolinium deposition in the brain and body after injections of the gadolinium-based contrast agents, safety, and clinical recommendations in consideration of the EMA's pharmacovigilance and risk assessment committee recommendation for suspension of the marketing authorizations for 4 linear agents. *Invest Radiol* 2017;52:317–23.
- Fukuda T, Umezawa Y, Asahina A, *et al.* Dual energy CT iodine map for delineating inflammation of inflammatory arthritis. *Eur Radiol* 2017;27:5034–.

2. Ulas ST, Hermann KG, Makowski MR, Biesen R, Proft F, Schilling R, Diekhoff T. **Perfusion in hand arthritis on dynamic contrast-enhanced computed tomography: a randomized prospective study using MRI as a standard of reference.** Skeletal Radiol (2020).

<https://doi.org/10.1007/s00256-020-03526-5>



# Perfusion in hand arthritis on dynamic contrast-enhanced computed tomography: a randomized prospective study using MRI as a standard of reference

Sevtap Tugce Ulas<sup>1</sup> · Kay Geert Hermann<sup>1</sup> · Marcus R. Makowski<sup>1</sup> · Robert Biesen<sup>2</sup> · Fabian Proft<sup>3</sup> · Ralph Schilling<sup>4</sup> · Torsten Diekhoff<sup>1</sup>

Received: 1 April 2020 / Revised: 15 June 2020 / Accepted: 18 June 2020  
© The Author(s) 2020

## Abstract

**Objective** To evaluate the performance of dynamic contrast-enhanced CT (DCE-CT) in detecting and quantitatively assessing perfusion parameters in patients with arthritis of the hand compared with dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) as a standard of reference.

**Materials and methods** In this IRB-approved randomized prospective single-centre study, 36 consecutive patients with suspected rheumatoid arthritis underwent DCE-CT (320-row, tube voltage 80 kVp, tube current 8.25 mAs) and DCE-MRI (1.5 T) of the hand. Perfusion maps were calculated separately for mean transit time (MTT), time to peak (TTP), relative blood volume (rBV), and relative blood flow (rBF) using four different decomposition techniques. Region of interest (ROI) analysis was performed in metacarpophalangeal joints II–V and in the wrist. Pairs of perfusion parameters in DCE-CT and DCE-MRI were compared using a two-tailed t test for paired samples and interpreted for effect size (Cohen's d). According to the Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) scoring results, differentiation of synovitis-positive and synovitis-negative joints with both modalities was assessed with the independent t test.

**Results** The two modalities yielded similar perfusion parameters. Identified differences had small effects (d 0.01–0.4). DCE-CT additionally differentiates inflamed and noninflamed joints based on rBF and rBV but tends to underestimate these parameters in severe inflammation. The total dose-length product (DLP) was 48 mGy\*cm with an estimated effective dose of 0.038 mSv.

**Conclusion** DCE-CT is a promising imaging technique in arthritis. In patients with a contraindication to MRI or when MRI is not available, DCE-CT is a suitable alternative to detect and assess arthritis.

**Keywords** Computed tomography · Magnetic resonance imaging · Perfusion imaging · Arthritis, rheumatoid · Synovitis

## Introduction

The early detection of inflammatory changes such as synovitis is crucial to prevent the development of structural changes and bone destruction such as erosions [1]. Qualitative evaluation of inflammatory activity is performed using the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative (ACR/EULAR) criteria [2]. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques enable the assessment of synovial enhancement over time in patients with rheumatoid arthritis [3–5]. As a result, a comprehensive evaluation of inflammatory activity in rheumatic joint diseases is possible [6–8].

With dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI), it has become possible to evaluate synovitis and disease activity with sufficient accuracy [9] to

✉ Torsten Diekhoff  
torsten.diekhoff@charite.de

<sup>1</sup> Department of Radiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Humboldt – Universität zu Berlin, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

<sup>2</sup> Department of Rheumatology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Humboldt – Universität zu Berlin, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

<sup>3</sup> Department of Rheumatology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Humboldt – Universität zu Berlin, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

<sup>4</sup> Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Humboldt – Universität zu Berlin, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany



quantify the response to therapy in research studies. Thus far, dynamic contrast-enhanced imaging has not been used widely to assess patients with arthritis in clinical practice. One reason is that sophisticated imaging technology and special software tools are required to derive and assess perfusion parameters. Ultrasonography can be offered as an alternative imaging test [10], but the results are often dependent on the experience of the examiner and difficult to quantify [11]. The first studies investigated the capability of computed tomography (CT) in the detection of active inflammation [12, 13]. Dynamic contrast-enhanced computed tomography (DCE-CT) has the potential to provide a differentiated estimation of inflammatory joint lesions through the assessment of perfusion parameters. Furthermore, it offers the superior detection of structural changes intrinsic to CT [14–16]. The use of DCE-CT in clinical practice has become feasible due to dose reduction with low-kVp scanning protocols and the introduction of iterative reconstruction algorithms in recent years [17, 18].

The purpose of our study was to evaluate the potential of low-dose DCE-CT in the detection and evaluation of synovitis of the hand in patients with acute arthritis using DCE-MRI as the standard of reference. CT offers a sensitive alternative to MRI with lower costs, wider availability, shorter examination duration, and superior detection of erosions at the cost of radiation exposure.

## Materials and methods

### Subjects

In our randomized prospective single-centre study, we consecutively investigated 37 patients (according to a calculation of the necessary sample size) with suspected or proven diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) and fulfilled the classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) [19]. The patients presented to the rheumatology inpatient or outpatient clinic of our institution from September 2016 to October 2017. Due to the request of the local ethics committee, all patients had to be over 50 years old. Exclusion criteria were contraindications to MRI, e.g. pacemaker or cochlear implants, known allergic reactions to contrast agent as well as patients with reduced kidney function (glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) and hyperthyroidism. The final diagnosis was made by board-certified rheumatologists based on clinical (patient's history, number of swollen and tender joints) and laboratory findings (C-reactive protein, rheumatoid factors (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA)) as well as imaging findings of our study.

The study was approved by the local ethics committee (EA1/259/15) and the Federal Office for Radiation Protection (Z 5–22,462/2–2016-008). All patients gave their written informed consent.

### DCE-CT and DCE-MRI procedures

All patients underwent DCE-CT and 1.5 T DCE-MRI of the clinically dominant hand and wrist. Both scans were performed on the same day with a maximum time interval of 1 h between them. Patients were randomized to DCE-CT first or DCE-MRI first.

Patients were scanned in a prone position with the hand stretched above the head into the scanner and positioning the palm on the table (so-called superman position). The arm was fixed with a sandbag to reduce motion. Contrast agent was administered into the contralateral arm at a flow of 2 ml/s using an intravenous needle (Braunüle®, 1.10 × 33 mm, G20, Vasofix®, B. Braun®, Melsungen, Germany) and an automatic injection device.

### Dynamic contrast-enhanced CT acquisition protocol

DCE-CT was performed on a 320-row CT scanner (Canon Aquilion ONE Vision, Canon Medical Systems; Otawara, Japan) in volume mode with 16 cm z-axis coverage without table movement. We used a tube voltage of 80 kVp and a tube current of 30 mA with a rotation time of 0.275 s. A total of 10 imaging volumes were acquired. The scans were obtained 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, and 180 s after contrast injection. We administered a body-weight-adapted dose of 1 ml/kg iopromide (Ultravist 370®, Bayer®, Leverkusen, Germany) directly followed by a bolus of 30 ml sodium chloride. Images were reconstructed with a slice thickness of 0.5 mm using a medium soft tissue kernel without beam hardening compensation.

### Dynamic contrast-enhanced MRI acquisition protocol

DCE-MRI was performed on a 1.5-T Siemens Magnetom Avanto imager (Siemens Healthcare; Erlangen, Germany) using a small flexible 4-channel coil (Siemens healthcare; Erlangen, Germany) for the hand.

Before contrast agent injection, we acquired the following sequences: T1-weighted spin-echo sequences in coronal planes and coronal T1-weighted turbo-inversion recovery-magnitude sequences (TIRM) (for details see Table 1).

For perfusion analysis, we acquired coronal fat-saturated dynamic T1-weighted fast 3D gradient-echo volumetric interpolated breath-hold examination (dVIBE) sequences after contrast medium injection. VIBE sequences were obtained every 10 s over 3 min. Postcontrast images were acquired with fat-saturated T1-weighted spin-echo sequences in coronal and transverse slice orientations.

Contrast medium was diluted in isotonic sodium chloride solution at a ratio of 1:4, and an amount of 1 ml/kg was injected. This resulted in a total contrast agent volume of 0.2 ml/kg body weight of gadolinium-DOTA (Dotarem®; Guerbet, France) and sodium chloride volume of 0.8 ml/kg body weight. Thereafter, a bolus of 30-ml pure sodium chloride solution was administered.

**Table 1** DCE-MRI protocol

	FOV Read [mm]	FOV Phase [%]	Slice thickness [mm]	Number of Slices	TR [msec]	TE [msec]	Resolution Matrix	Flip Angle [degree]
T1	160	100	3	12	401	21	512 × 512	90
TIRM	160	100	3	16	5000	69	256 × 241	150
dVIBE	180	75	3	20	6.5	2.53	192 × 128	17
T1 fs								
Coronal	200	100	3	14	719	11	512 × 256	150
Axial wrist	140	100	4	14	591	15	320 × 192	90
Axial MCP	140	100	4	12	507	15	320 × 192	90

FOV field of view, TR repetition time, TE echo time, TIRM turbo-inversion recovery-magnitude, SWI susceptibility-weighted imaging, VIBE volumetric interpolated breath-hold examination, T1 T1-weighted imaging, T1 fs fat-saturated contrast-enhanced T1 sequence

## Image reading

Prior to quantitative perfusion analysis, three independent readers (K.G.H. with 18 years, T.D. with 9 years, S.T.U. with 1 year of experience in musculoskeletal imaging) blinded to identifying information, clinical data, and other imaging findings scored the fat-saturated contrast-enhanced T1-weighted images for synovitis according to the Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) criteria, defined by the Outcome Measurement in Rheumatology (OMERACT) MRI group [20] to dichotomize the joints in inflamed (RAMRIS synovitis  $\geq 1$ ) versus noninflamed (RAMRIS synovitis = 0). The agreement of at least two readers was determined as a reference.

## Image preprocessing

All images were pseudonymized with regard to name, age, and sex. Preprocessing for perfusion maps in DCE-MRI and DCE-CT was performed using an Olea sphere (Version 3.0, Olea Medical; La Ciotat, France). It was performed separately using four different decomposition methods: delay-sensitive and non-adaptive standard singular value decomposition (sSVD), delay-insensitive and non-adaptive circular singular value decomposition (cSVD), delay-insensitive and semi-adaptive oscillation index singular value decomposition (oSVD), and delay-insensitive and adaptive Bayesian decomposition. The singular value decomposition algorithms (SVD) have integrated an upstream threshold for the signal variance to reduce the effects of non-physiological oscillations [21]. The Bayesian technique enables a rigorous probabilistic estimation of haemodynamic parameters based on Bayes' theorem [22]. In validated simulations, the Bayesian decomposition technique outperforms other techniques in terms of accuracy and robustness against noise [23].

Motion correction was applied automatically. To compare perfusion parameters derived from DCE-CT and DCE-MRI, the same ten time points were chosen to generate perfusion maps: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, and 180 s after

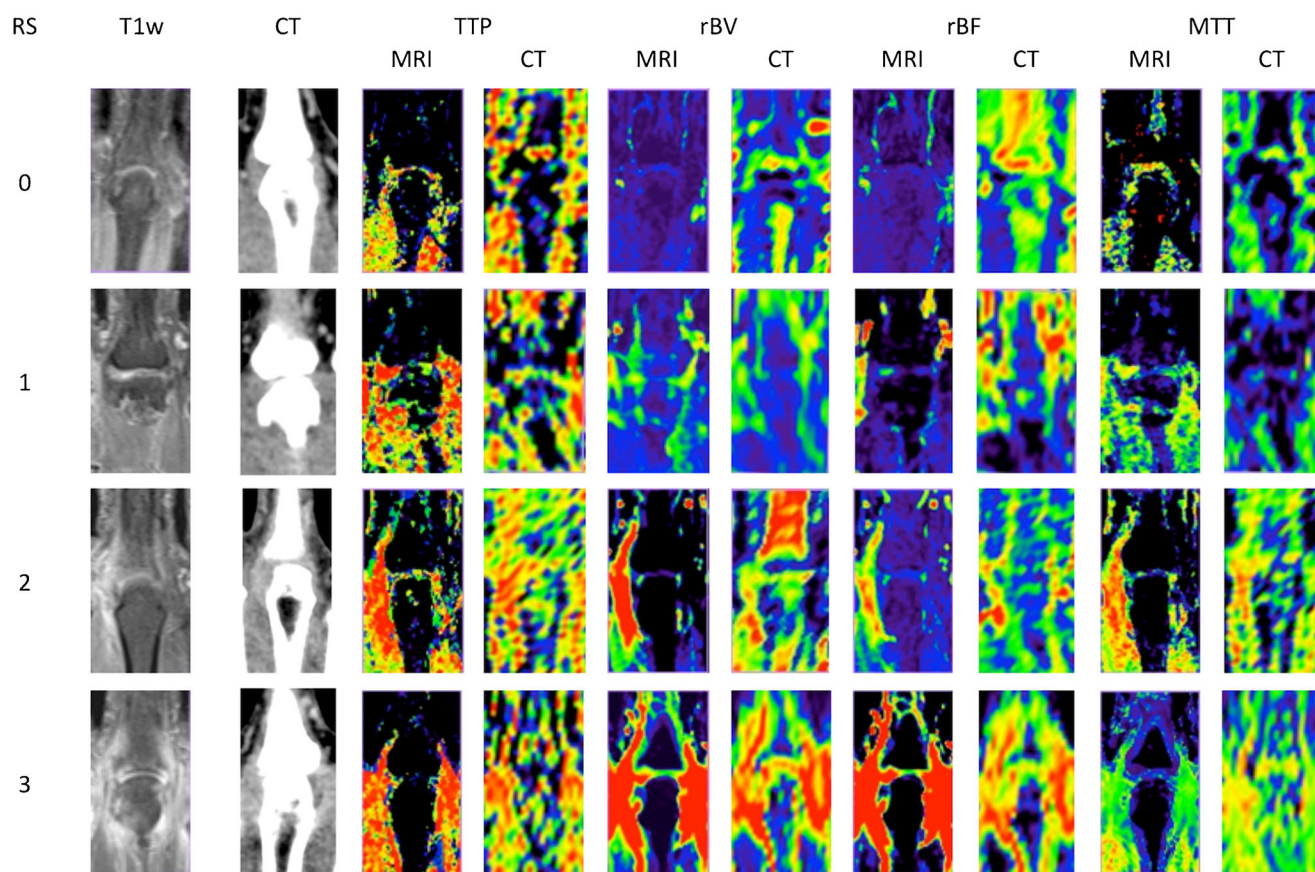
contrast agent administration. To calculate the arterial input function (AIF), a region of interest (ROI) was placed manually in the radial artery. The venous output function (VOF) was determined in an ROI manually placed in the vein of the back of the hand. The baseline was defined as the time point at which increasing signal intensity was detectable. Colour-coded perfusion maps with 3-mm slice thickness were calculated for the following parameters: time to peak (TTP), which describes the time to the peak of contrast uptake in the selected ROI, relative blood volume (rBV), relative blood flow (rBF), and mean transit time (MTT). Joints with severe synovitis show increased perfusion parameters, indicated by red colour in the perfusion maps, while blue and black indicate regions with lower perfusion parameters (see Fig. 1).

## Image post-processing and regions of interest

ROI analysis of the computed perfusion maps was performed using Osirix (Version 7.0, Pixmeo SARL; Bernex, Switzerland). Image post-processing was conducted in a coronal orientation. According to the established RAMRIS criteria [20], the ROIs were placed in MCP II, MCP III, MCP IV, MCP V, radioulnar, radiocarpal, and intercarpal joints. ROIs were placed in the region with the highest contrast uptake in inflamed joints. In noninflamed joints, ROIs were placed on the radial side of the joints and on the radial mediocarpal joints for the intercarpal region. All ROIs were circular, and an area of 10 mm<sup>2</sup> was used for evaluation. The same ROI positioning was used for all four decomposition techniques and the two imaging modalities. The mean value of each measurement in each ROI was noted.

## Radiation exposure

The radiation exposure (estimated effective dose) of DCE-CT examinations was calculated using the overall dose-length product (DLP) and a conversion coefficient of 0.0008 [mSv × mGy<sup>-1</sup> × cm<sup>-1</sup>].



**Fig. 1** Coronal perfusion maps of metacarpophalangeal joint III for different RAMRIS synovitis scores using standard singular value decomposition in four different patients. RS = RAMRIS synovitis score, MRI = magnetic resonance imaging, CT = computed tomography, TTP = time to peak, rBV = relative blood volume, rBF = relative blood flow, and

MTT = mean transit time. The first column shows T1-weighted fat-saturated post-contrast image (T1w) and the second column shows contrast-enhanced CT (CT) images. Perfusion parameters obtained with both modalities increase with RAMRIS scores. For RAMRIS scores 2 and 3, DCE-CT tends to underestimate the severity of synovitis compared to DCE-MRI

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using R (RStudio, Version 1.1.463). The results of ROI analysis were collected and

summarized for the respective perfusion parameters. The mean and standard deviation were calculated for each perfusion parameter and decomposition technique separately. Negative values of ROI analysis due to artefacts were excluded from statistical

**Table 2** Characteristics of the study population

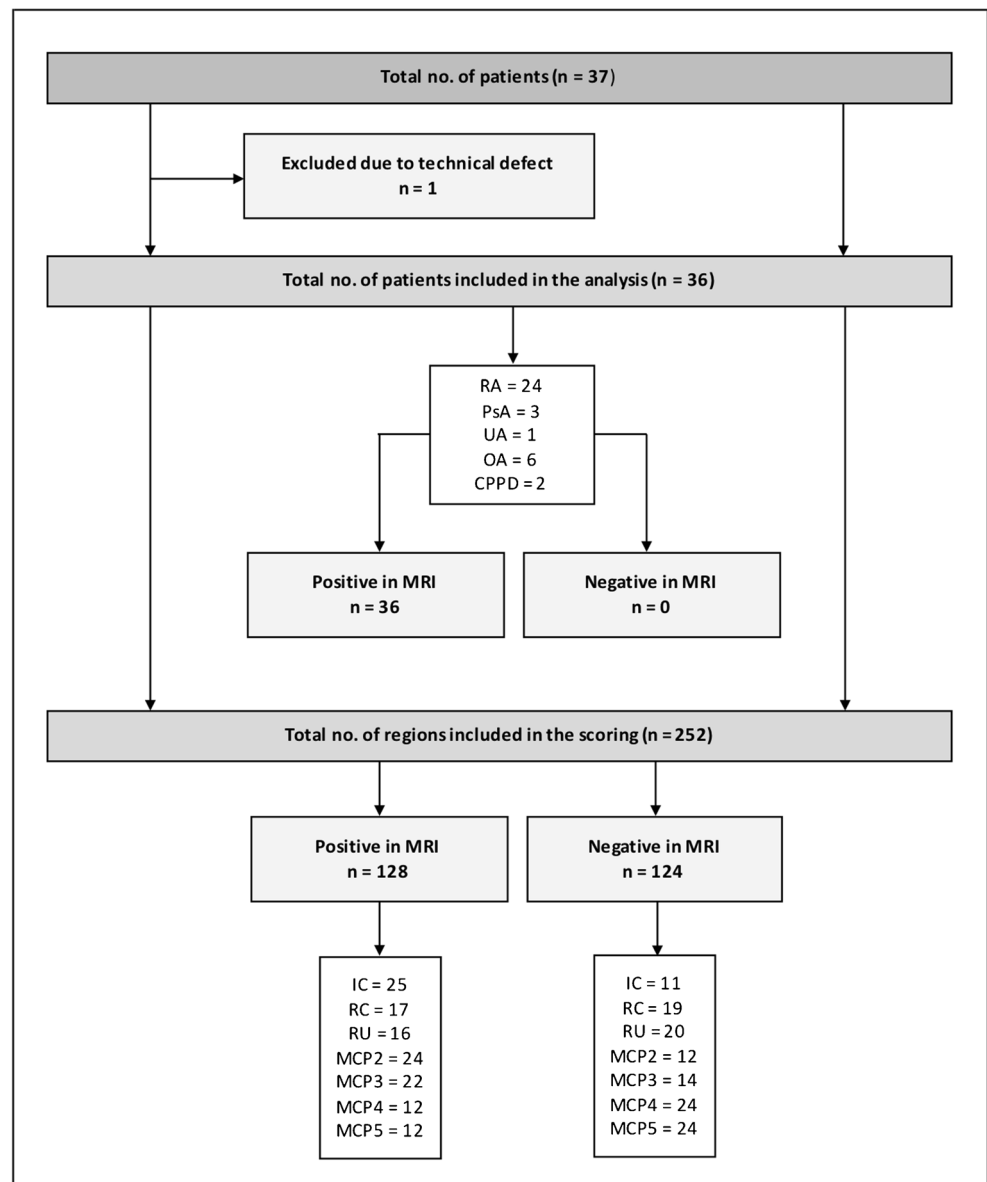
Characteristics	Total	RA	Non-RA
No. of participants	36	24	12
Women	26	17	9
Men	10	7	3
Age (y)	60.4 ± 7.1 (50–77)	60.4 ± 7.2 (50–77)	58.6 ± 5.6 (52–68)
Women	59.2 ± 6.2 (50–74)	58.8 ± 6.6 (50–74)	60.0 ± 5.7 (52–68)
Men	63.4 ± 8.6 (52–77)	67.3 ± 6.9 (56–77)	54.3 ± 3.2 (52–58)
Weight [kg]	77.6 ± 14.4	79.7 ± 15.3	73.8 ± 12.0
Symptom duration (y)	4.2 ± 4.9	3.8 ± 4.7	5.0 ± 5.4
CRP [mg/l]	15.9 ± 40.3	21.9 ± 47.0	1.7 ± 1.6
No. of ACPA-positive	12	11	1
No. of RF-positive	8	8	0

The values are given as follows: means ± standard deviation and range in parentheses. RA rheumatoid arthritis, CRP C-reactive protein, ACPA anti-citrullinated protein antibodies, RF rheumatoid factors, ACPA-positive was defined as ACPA > 20 U/ml and RF-positive as RF > 14 U/ml

analysis. To identify significant differences between perfusion parameter pairs in DCE-CT and DCE-MRI, we performed a two-tailed paired *t* test. The results of the paired *t* test were interpreted based on the effect size using Cohen's *d* with the following classification: no effect  $< 0.1$ , small  $0.2-0.4$ , medium  $0.5-0.7$ , large  $0.8-1.0$  [24]. Furthermore, means, standard deviations, and 95% confidence intervals were used for interpretation of differences. In a second step, an independent two-tailed *t* test was used to investigate whether DCE-CT is able to differentiate between inflamed and noninflamed joints with a performance similar to that of DCE-MRI (according to scoring results). A *p* value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

For assessment of agreement between DCE-CT and DCE-MRI, Bland-Altman plots of TTP, rBV, rBF, and MTT were created for inflamed joints separately for each of the four decomposition techniques.

**Fig. 2** Flowchart of study inclusion and results of RAMRIS scoring for synovitis. RA = rheumatoid arthritis, PsA = psoriatic arthritis, UA = undifferentiated arthritis, OA = osteoarthritis, CPPD = calcium pyrophosphate deposition disease, IC = intercarpal joint, RC = radiocarpal joint, RU = radioulnar joint, and MCP2–5 = metacarpophalangeal joints 2–5



## Results

### Subjects and image reading

The study included 37 patients (27 women; mean age 60.1, 50–77 years) with a mean weight of 77.3 kg (SD 14.3), a mean C-reactive protein (CRP) of 18 mg/dl (SD 42.6), and a mean duration of symptoms of 3.9 years (SD 4.84). In one patient, DCE-MRI could not be performed due to technical problems during the examination and was therefore excluded from further statistical analysis. The study population and RAMRIS scores are presented in Table 2 and Fig. 2. ACPA was positive in 12 patients (33.3%), while this was the case for RF in 8 patients (22.25%). Fourteen patients were never treated, three were treated with NSAIDs, 6 received only corticosteroids, 7 received disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs),



and 6 received biologicals. No patient received a corticosteroid injection prior to the examination.

Twenty-one patients underwent DCE-CT before DCE-MRI. According to RAMRIS scores, 50.8% (128/252) of the regions analysed were positive for synovitis (see Fig. 2).

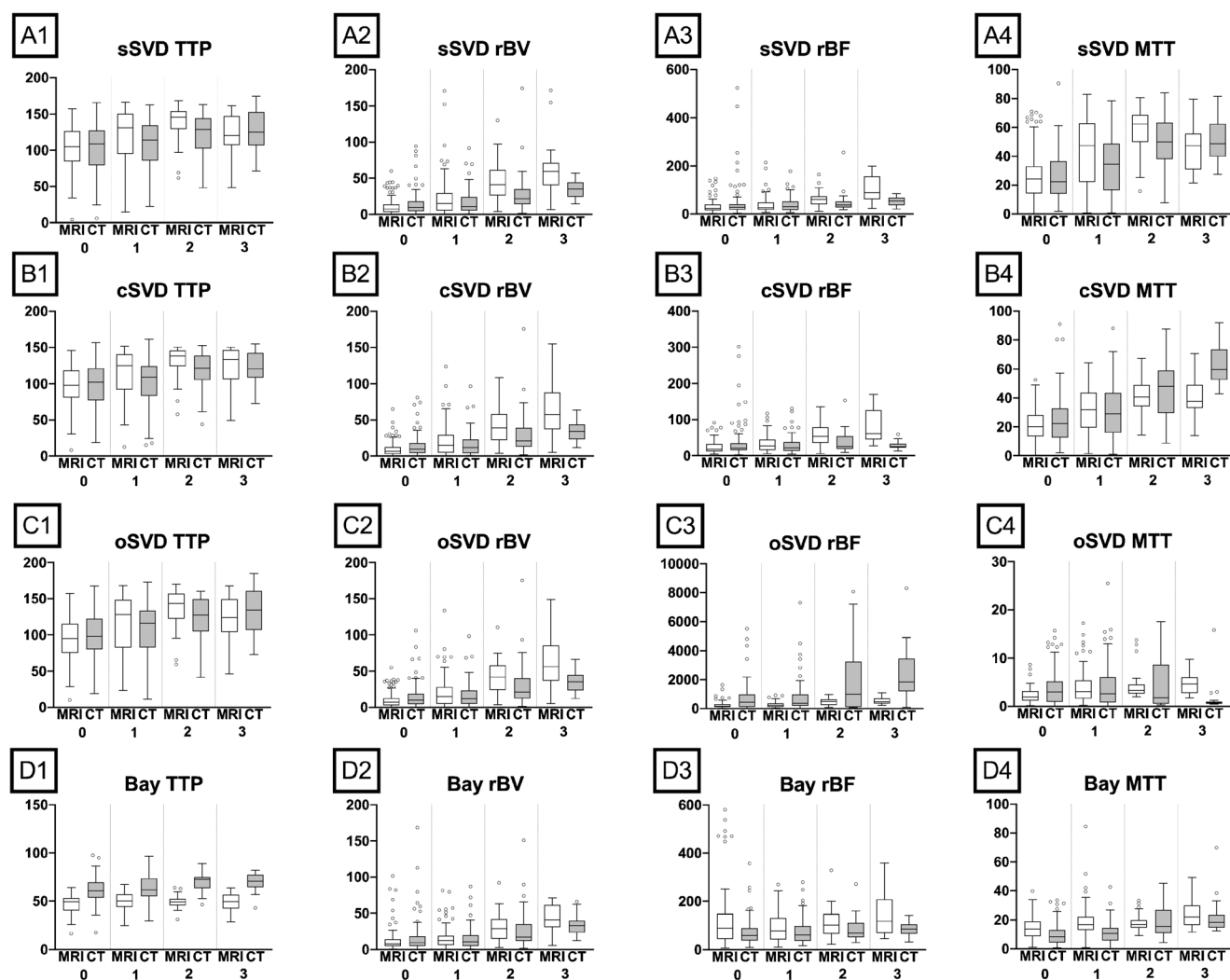
## Image preprocessing

In all patients, perfusion maps of TTP, rBV, rBF, and MTT were computed separately for preprocessing with sSVD, cSVD, oSVD, and the Bayesian algorithm. All data were accepted and successfully post-processed by the software. The post-processing and quantitative measurements took approximately 10 min per patient, modality, and reconstruction

algorithm. These time, investments add up to approximately 48 h of continuous work for the whole study population. Examples of perfusion maps are shown in Fig. 1. In Fig. 3, boxplots of perfusion parameters of the different RAMRIS gradings are presented.

## Image post-processing and regions of interest

Means, standard deviations, t test results, and effect sizes as well as differences in means and standard deviations of differences and 95% confidence intervals of DCE-CT and DCE-MRI for TTP, rBV, rBF, and MTT using the different decomposition techniques are presented in Table 3. Overall, our results revealed no significant differences



**Fig. 3** Boxplots of perfusion parameters versus RAMRIS grading for the four decomposition techniques investigated. sSVD = standard singular value decomposition, cSVD = circular singular value decomposition, oSVD = oscillar singular value decomposition, Bay = Bayesian decomposition. TTP = time to peak, rBV = relative blood volume,

rBF = relative blood flow, and MTT = mean transit time. Y axis: perfusion parameter. X axis: RAMRIS synovitis score. Overall, perfusion parameters determined by DCE-CT and DCE-MRI increase with the RAMRIS synovitis score. However, for most parameters, DCE-CT seems to be less responsive than DCE-MRI

**Table 3** Results of the paired two-tailed t-test

Decomp.	Param.	MRI-derived mean	MRI-derived SD	CT-derived mean	CT-derived SD	Mean of diff.	SD of diff.	95% CI of diff.	p value	Effect size (Cohen's d)
sSVD	TTP	116.2	32.7	110.1	32.4	6.1	40.6	0.9 to 11.2	0.019	0.2
	rBV	24.5	29.1	19.1	20.1	5.4	25.3	2.2 to 8.5	0.001	0.2
	rBF	43.7	38.9	44.5	53.4	-0.7	60.0	-8.2 to 6.8	0.845	0.01
	MTT	37.5	22.0	34.0	19.9	3.5	23.6	0.5 to 6.5	0.020	0.2
cSVD	TTP	110.3	30.4	103.6	32.4	6.7	38.4	1.9 to 11.5	0.007	0.2
	rBV	22.4	26.0	18.8	19.9	3.6	23.3	0.7 to 6.5	0.015	0.2
	rBF	36.4	30.9	32.6	34.8	3.8	43.9	-1.7 to 9.2	0.176	0.09
	MTT	28.8	15.0	32.3	20.5	-3.5	19.2	-5.9 to -1.1	0.004	0.2
oSVD	TTP	109.8	36.1	108.6	33.8	1.2	42.5	-4.0 to 6.5	0.644	0.03
	rBV	22.7	25.6	19.6	20.9	3.1	23.9	0.1 to 6.1	0.044	0.1
	rBF	307.3	248.2	1066.6	1480.8	-759.2	1387.6	-932.4 to -586.0	<0.001	0.5
	MTT	3.3	2.7	4.0	4.3	-0.6	5.1	-1.3 to 0.0005	0.050	0.1
Bay	TTP	48.7	8.9	63.6	12.7	-14.9	13.5	-16.6 to -13.2	<0.001	1.1
	rBV	20.3	25.9	23.2	50.3	-2.9	53.9	-9.6 to 3.9	0.401	0.05
	rBF	112.7	92.3	146.3	452.8	-33.6	459.3	-90.8 to 23.6	0.248	0.07
	MTT	17.6	11.9	12.4	9.2	5.2	13.9	3.4 to 6.9	<0.001	0.4

*Decomp.* decomposition technique, *Param.* perfusion parameter, *SD* standard deviation, *diff.* difference, *95% CI* 95% confidence interval of the difference, *sSVD* standard singular value decomposition, *cSVD* circular singular value decomposition, *oSVD* oscillar singular value decomposition, *Bay* Bayesian decomposition

between perfusion parameters determined with the two modalities, particularly for rBF in sSVD and TTP in oSVD. The observed differences were of small effect

( $d = 0.01-0.4$ ). The results indicate that DCE-CT is able to distinguish between inflamed and noninflamed joints (Table 4).

**Table 4** Results of the independent t-test

Decomp.	Param.	+MRI mean $\pm$ SD	-MRI mean $\pm$ SD	MRI-derived p value	+CT mean $\pm$ SD	-CT mean $\pm$ SD	CT-derived p value
sSVD	TTP	126.2 $\pm$ 32.0	105.5 $\pm$ 29.9	<0.001	116.5 $\pm$ 31.7	103.4 $\pm$ 31.8	0.001
	rBV	36.9 $\pm$ 34.5	10.9 $\pm$ 11.6	<0.001	23.7 $\pm$ 22.3	14.2 $\pm$ 16.1	<0.001
	rBF	55.4 $\pm$ 45.0	31.0 $\pm$ 26.0	<0.001	44.6 $\pm$ 33.3	44.4 $\pm$ 68.8	0.982
	MTT	47.4 $\pm$ 21.1	26.6 $\pm$ 17.4	<0.001	40.7 $\pm$ 20.4	26.7 $\pm$ 16.5	<0.001
cSVD	TTP	120.9 $\pm$ 29.4	99.2 $\pm$ 27.4	<0.001	109.5 $\pm$ 31.6	97.4 $\pm$ 32.1	0.003
	rBV	34.2 $\pm$ 30.5	9.8 $\pm$ 10.2	<0.001	23.7 $\pm$ 23.1	13.7 $\pm$ 14.2	<0.001
	rBF	48.5 $\pm$ 36.1	23.6 $\pm$ 16.9	<0.001	31.2 $\pm$ 24.1	34.1 $\pm$ 43.4	0.522
	MTT	35.9 $\pm$ 14.9	21.3 $\pm$ 11.1	<0.001	40.2 $\pm$ 21.4	24.0 $\pm$ 15.8	<0.001
oSVD	TTP	123.0 $\pm$ 35.6	96.0 $\pm$ 31.3	<0.001	116.5 $\pm$ 34.2	100.3 $\pm$ 31.5	<0.001
	rBV	34.3 $\pm$ 29.9	10.3 $\pm$ 10.5	<0.001	24.5 $\pm$ 23.6	14.4 $\pm$ 16.2	<0.001
	rBF	372.9 $\pm$ 254.1	246.5 $\pm$ 239.0	<0.001	1397.8 $\pm$ 1809.4	716.1 $\pm$ 908.8	<0.001
	MTT	4.3 $\pm$ 3.2	2.3 $\pm$ 1.4	<0.001	3.9 $\pm$ 4.9	4.0 $\pm$ 3.7	0.960
Bay	TTP	49.7 $\pm$ 8.7	47.7 $\pm$ 9.0	0.065	66.0 $\pm$ 12.4	61.1 $\pm$ 12.6	0.003
	rBV	27.7 $\pm$ 30.9	12.6 $\pm$ 16.0	<0.001	22.5 $\pm$ 21.5	24.0 $\pm$ 68.8	0.818
	rBF	107.1 $\pm$ 70.3	119.2 $\pm$ 110.0	0.296	96.5 $\pm$ 185.7	198.7 $\pm$ 616.7	0.074
	MTT	20.5 $\pm$ 14.1	14.7 $\pm$ 7.8	<0.001	14.9 $\pm$ 10.2	9.9 $\pm$ 7.2	<0.001

*Decomp.* decomposition technique, *Param.* perfusion parameter, *+MR/+CT* results for inflamed joints in MRI und CT, *-MRI/-CT* results for noninflamed joints, *SD* standard deviation, *sSVD* standard singular value decomposition, *cSVD* circular singular value decomposition, *oSVD* oscillar singular value decomposition, *Bay* Bayesian decomposition

Figure 4 presents Bland-Altman plots for TTP, rBV, rBF, and MTT in regions with synovitis for each of the four decomposition techniques, namely, sSVD, oSVD, cSVD, and Bayesian technique. The plots show that joints with severe inflammation tended to be underestimated in DCE-CT.

## Radiation exposure

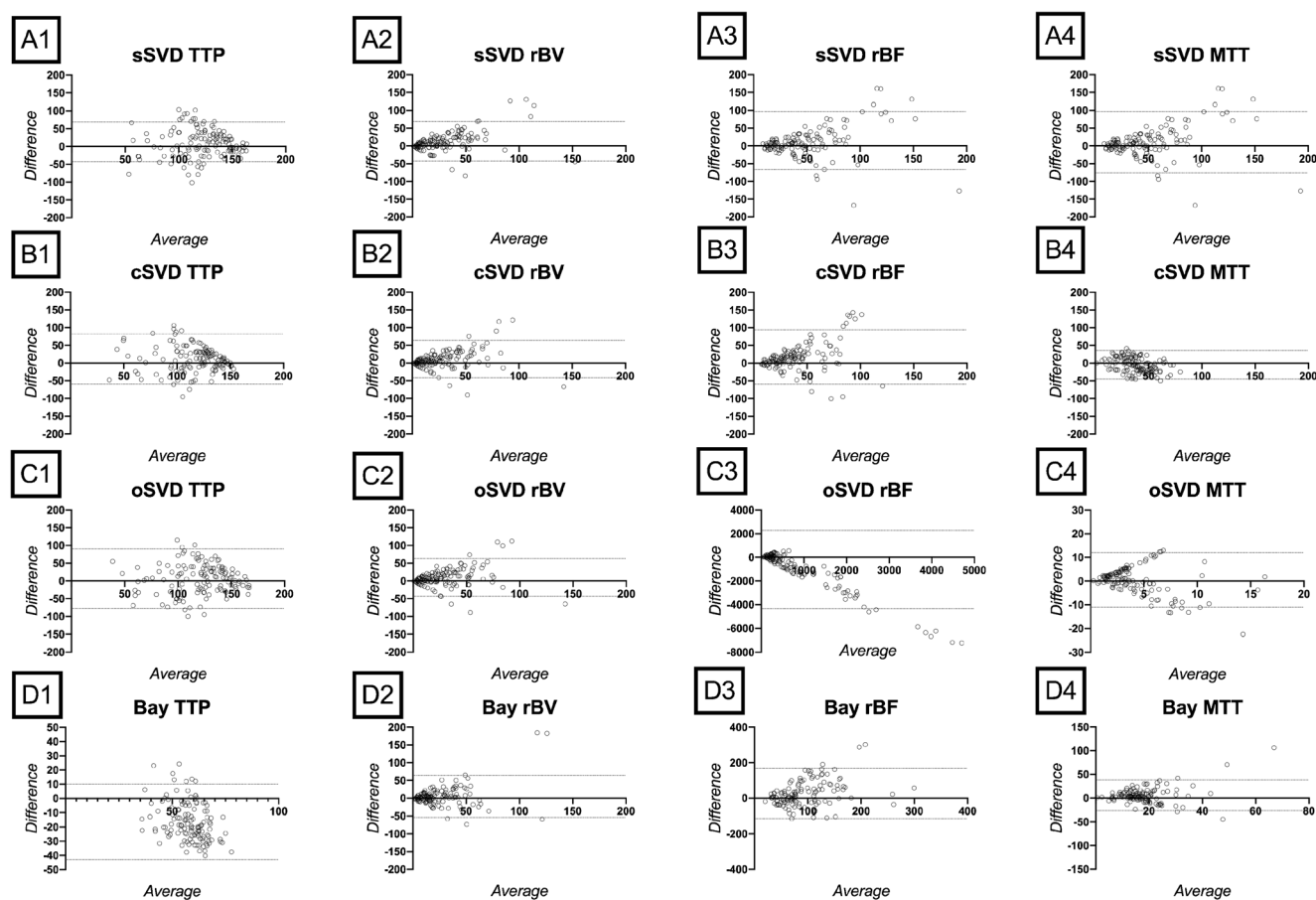
The total DLP was 48 mGy\*cm, resulting in an estimated effective dose of 0.038 mSv.

## Discussion

This is the first study investigating the innovative technique of low-dose DCE-CT for the assessment of synovitis of the hand in patients with active arthritis using four different decomposition techniques. We show that DCE-CT is able to differentiate between inflamed and noninflamed joints and between the different grades of the semi-quantitative RAMRIS synovitis scores with no major differences between the four

decomposition techniques studied. While DCE-CT tends to underestimate severe inflammation, it provides similar perfusion parameters as DCE-MRI and is able to identify joints with synovitis. In this regard, rBF shows the best agreement between the two modalities. Differences in perfusion parameters identified between the two modalities have small effects.

DCE-CT is more sensitive than MRI or traditional radiography in detecting soft tissue calcification and smaller erosions. Thus, CT allows a broader differential diagnosis. Due to the upcoming ultra-low-dose protocols [25], CT has the potential to be applied in routine care. DCE-CT also allows automated image post-processing and reading. Furthermore, it also offers a gadolinium-free alternative, as MRI contrast media can result in gadolinium deposition with as yet unclear effects [26, 27]. Additionally, CT is faster and more readily available. In our previous study, we showed that patients prefer CT than MRI and feel more comfortable in a CT scanner [13]. For comparability with MRI, CT examinations in our study were performed in the supine position as well. In the clinical setting, CT examinations can be performed with the patient sitting comfortably next to the gantry.



**Fig 4** Bland-Altman plots. sSVD = standard singular value decomposition, cSVD = circular singular value decomposition, oSVD = oscillar singular value decomposition, Bay = Bayesian decomposition. TTP = time to peak, rBV = relative blood volume, rBF = relative blood

flow, and MTT = mean transit time. Y axis: difference between DCE-MRI and DCE-CT. X axis: average DCE-MRI and DCE-CT. There is good overall agreement between the two modalities, but DCE-CT tends to underestimate disease activity in joints with severe inflammation

Sonography has several advantages in the detection of synovial inflammation using power-Doppler with a high diagnostic ability in depicting erosions, synovial hypertrophy, and hyperaemia [28]. However, its diagnostic performance varies with the examiner's experience [11], and the quantification of inflammation and structural lesions for follow-up is limited [29]. For this reason, a comparison of sonography with DCE-CT and DCE-MRI is unfeasible. Modern CT techniques allow the depiction of bone marrow oedema [30]. DCE and dual-energy CT might help to detect osteitis, and the combined use of both techniques may provide further benefits.

Our study was specifically planned to compare DCE-CT and DCE-MRI. We used adapted doses of contrast agent in DCE-CT and DCE-MRI to create comparable conditions. The same software was used to generate perfusion maps in DCE-CT and DCE-MRI and for quantitative ROI analysis. However, our study has some limitations. The different inherent properties of the imaging modalities and contrast agents must be taken into account [31]. We investigated only 36 patients, adhering to our estimate of the necessary sample size. We are aware that, despite showing the absence of significant differences in perfusion parameter means between CT and MRI, our study is not designed to establish equivalence or non-inferiority. Gadolinium retention in patients who underwent MRI first might have influenced the CT enhancement. Using a low-dose CT protocol can both limit the ability to detect subtle bone changes and lead to measurement artefacts that can be minimized by applying higher radiation to improve the contrast-to-noise ratio. According to the new EULAR recommendation, MRI is no longer used for the early diagnosis of RA because of its low specificity [32]. Further studies investigating DCE-CT using an optimized image reconstruction protocol (e.g. artificial intelligence) in larger numbers of patients are needed. In addition, a comparison with 3 T scanners would be of particular interest.

DCE-CT has the potential to assess synovitis. Using four decomposition techniques, we showed that there is overall good agreement between DCE-CT and DCE-MRI, while DCE-CT tends to underestimate some perfusion parameters. In patients with a contraindication to MRI or when MRI is not available, DCE-CT is a suitable alternative to detect and assess arthritis.

In conclusion, low-dose DCE-CT can differentiate inflamed and noninflamed joints in patients with suspected RA. Additionally, DCE-CT produces perfusion parameters comparable with DCE-MRI.

**Acknowledgements** The authors thank Mrs. Bettina Herwig for language editing. Ralph Schilling kindly provided statistical advice for this manuscript.

**Funding Information** Open Access funding provided by Projekt DEAL. The study was supported by Canon Medical Systems, who provided software for the reconstruction of perfusion maps.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflicts of interest. The study was supported by Canon Medical Systems. However, the company did not influence or authorize the study results.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094–108.
2. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 6):vi5–9.
3. Axelsen MB, Poggenborg RP, Stoltenberg M, Kubassova O, Boesen M, Horslev-Petersen K, et al. Reliability and responsiveness of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):115–22.
4. Wojciechowski W, Tabor Z, Urbanik A. Assessing synovitis based on dynamic gadolinium-enhanced MRI and EULAR-OMERACT scores of the wrist in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):850–6.
5. Deniffel D, Boutelier T, Labani A, Ohana M, Pfeiffer D, Roy C. Computed tomography perfusion measurements in renal lesions obtained by Bayesian estimation, advanced singular-value decomposition deconvolution, maximum slope, and Patlak models: intermodel agreement and diagnostic accuracy of tumor classification. *Investig Radiol*. 2018;53(8):477–85.
6. Axelsen MB, Ejbjerg BJ, Hetland ML, Skjodt H, Majgaard O, Lauridsen UB, et al. Differentiation between early rheumatoid arthritis patients and healthy persons by conventional and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(2):109–18.
7. Navalho M, Resende C, Rodrigues AM, Gaspar A, Fonseca JE, Canhao H, et al. Dynamic contrast-enhanced 3-T magnetic resonance imaging: a method for quantifying disease activity in early polyarthritis. *Skelet Radiol*. 2012;41(1):51–9.
8. van de Sande MG, van der Leij C, Lavini C, Wijbrandts CA, Maas M, Tak PP. Characteristics of synovial inflammation in early arthritis analysed by pixel-by-pixel time-intensity curve shape analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1240–5.



9. Waterton JC, Ho M, Nordenmark LH, Jenkins M, DiCarlo J, Guillard G, et al. Repeatability and response to therapy of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in rheumatoid arthritis in a large multicentre trial setting. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3662–8.
10. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Nishino A, et al. Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1452–6.
11. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, Lawler G, Coombs P, McNealy S, et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):663–75.
12. Fukuda T, Umezawa Y, Tojo S, Yonenaga T, Asahina A, Nakagawa H, 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;161671.
13. Diekhoff T, Ulas ST, Poddubnyy D, Schneider U, Hermann S, Biesen R, et al. Ultra-low-dose CT detects synovitis in patients with suspected rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):31–5.
14. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Moller J, Thomsen HS, et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):R25.
15. Topfer D, Finzel S, Museyko O, Schett G, Engelke K. Segmentation and quantification of bone erosions in high-resolution peripheral quantitative computed tomography datasets of the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):65–71.
16. de Bucourt M, Scheurig-Munkler C, Feist E, Juran R, Diekhoff T, Rogalla P, et al. Cyst-like lesions in finger joints detected by conventional radiography: comparison with 320-row multidetector computed tomography. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1283–90.
17. Vardhanabhuti V, Riordan RD, Mitchell GR, Hyde C, Roobottom CA. Image comparative assessment using iterative reconstructions: clinical comparison of low-dose abdominal/pelvic computed tomography between adaptive statistical, model-based iterative reconstructions and traditional filtered back projection in 65 patients. *Investig Radiol*. 2014;49(4):209–16.
18. Gervaise A, Osemont B, Lecocq S, Noel A, Micard E, Felblinger J, et al. CT image quality improvement using adaptive iterative dose reduction with wide-volume acquisition on 320-detector CT. *Eur Radiol*. 2012;22(2):295–301.
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–8.
20. Ostergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejbjerg B, et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 1):i3–7.
21. Kudo K, Boutelier T, Pautot F, Honjo K, Hu JQ, Wang HB, et al. Bayesian analysis of perfusion-weighted imaging to predict infarct volume: comparison with singular value decomposition. *Magn Reson Med Sci*. 2014;13(1):45–50.
22. Sasaki M, Kudo K, Boutelier T, Pautot F, Christensen S, Uwano I, et al. Assessment of the accuracy of a Bayesian estimation algorithm for perfusion CT by using a digital phantom. *Neuroradiology*. 2013;55(10):1197–203.
23. Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Ostergaard L, Shirato H, Ogasawara K, et al. Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom. *Radiology*. 2013;267(1):201–11.
24. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (2nd). New Jersey: Laurence Erlbaum Associates, Publishers, Hillsdale; 1988.
25. Lin S, Lin M, Lau KK. Image quality comparison between model-based iterative reconstruction and adaptive statistical iterative reconstruction chest computed tomography in cystic fibrosis patients. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63(5):602–9.
26. Ramalho J, Semelka RC, AlObaidy M, Ramalho M, Nunes RH, Castillo M. Signal intensity change on unenhanced T1-weighted images in dentate nucleus following gadobenate dimeglumine in patients with and without previous multiple administrations of gadodiamide. *Eur Radiol*. 2016;26(11):4080–8.
27. Bae S, Lee HJ, Han K, Park YW, Choi YS, Ahn SS, et al. Gadolinium deposition in the brain: association with various GBCAs using a generalized additive model. *Eur Radiol*. 2017;27(8):3353–61.
28. Moller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C, et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1974–9.
29. Caporali R, Smolen JS. Back to the future: forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):18–20.
30. Jans L, De Kock I, Herregods N, Verstraete K, Van den Bosch F, Carron P, et al. Dual-energy CT: a new imaging modality for bone marrow oedema in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):958–60.
31. Ng CS, Waterton JC, Kundra V, Brammer D, Ravoori M, Han L, et al. Reproducibility and comparison of DCE-MRI and DCE-CT perfusion parameters in a rat tumor model. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11(3):279–88.
32. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948–59.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3. Ulas ST, Diekhoff T, Hermann KGA, Poddubnyy D, Hamm B, Makowski MR. **Susceptibility-weighted MR imaging to improve the specificity of erosion detection: a prospective feasibility study in hand arthritis.** Skeletal Radiol 48, 721-728 (2019).

<https://doi.org/10.1007/s00256-018-3116-0>

## Lebenslauf

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

## Publikationsliste

### Originalarbeiten

- Diekhoff T, Ulas ST, Poddubnyy D, Schneider U, Hermann S, Biesen R, Burmester GR, Hamm B, Hermann KG. **Ultra-low-dose CT detects synovitis in patients with suspected rheumatoid arthritis**. Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:31-35. Impact Factor: 12.350
- Ulas ST, Hermann KG, Makowski MR, Biesen R, Proft F, Schilling R, Diekhoff T. **Perfusion in hand arthritis on dynamic contrast-enhanced computed tomography: a randomized prospective study using MRI as a standard of reference**. Skeletal Radiol (2020). Impact Factor: 1.567
- Ulas ST, Diekhoff T, Hermann KGA, Poddubnyy D, Hamm B, Makowski MR. **Susceptibility-weighted MR imaging to improve the specificity of erosion detection: a prospective feasibility study in hand arthritis**. Skeletal Radiol 48, 721-728 (2019). Impact Factor: 1.567

### Poster und Vorträge

- Ulas ST, Hermann KG, Poddubnyy D, Schneider U, Biesen R, Hermann S, Mews J, Hamm B, Diekhoff T. **Ultra-low-dose CT-subtraction detects synovitis and tenosynovitis in patients with arthritis: a prospective single-center study**. EPOS auf dem European Congress of Radiology 2018; C-1647.
- Diekhoff T, Ulas ST, Poddubnyy D, Schneider U, Hermann S, Biesen R, Burmester GR, Hamm B, Hermann KGA. **Ultra-low-dose CT detects synovitis in patients with suspected rheumatoid arthritis**. European Congress of Radiology 2019; B-0514.
- Ulas ST. **MRT und CT der peripheren Gelenke: Tipps zur Durchführung und Vergleich der Methoden**. Neue Horizonte der Radiologie Berlin 2018.
- Ulas ST. **CT-Perfusion der Hand bei Patienten mit rheumatoider Arthritis – Vergleich mit MRT**. Wissenschaftssymposium der Radiologie 2017.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Torsten Diekhoff, meinem Doktorvater, für seine jederzeit gewährte Unterstützung und hervorragende Betreuung in allen Phasen dieses Promotionsprozesses. Seine stetige Förderung, sein stets offenes Ohr bei jeglichen Anliegen, sowie seine wertvollen Anregungen haben zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen und mir das faszinierte Gebiet der muskuloskelettalen Bildgebung nahegebracht.

Ein weiterer besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Kay-Geert Hermann, Leiter der AG Rheumabildgebung, für die enge Zusammenarbeit und ausnahmslos einzigartige Unterstützung von der Hausarbeit an bis hin zur Fertigstellung dieser Arbeit. Darüber hinaus danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation auch auf internationaler Bühne präsentieren zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. med. Marcus Makowski danke ich insbesondere für die ausgezeichnete und lehrreiche Zusammenarbeit am SWI Projekt.

Zudem möchte ich mich sehr bei allen an dieser Studie beteiligten Rheumatologen vom Standort Campus Mitte und Benjamin Franklin für ihre Unterstützung bei der Patientenrekrutierung bedanken, stellvertretend seien hier Herr Prof. Dr. med. Denis Poddubnyy, Herr Dr. med. Udo Schneider, Herr Dr. med. Robert Biesen und Frau Dr. med. Sandra Hermann genannt.

Ich danke Herrn Jürgen Mews für die tatkräftige Unterstützung bei technischen Fragestellungen und bei der Bereitstellung der Perfusionssoftware. Bei Frau Bettina Herwig möchte ich mich für ihr ausdauerndes Korrekturlesen der englischen Manuskripte bedanken. Herrn Ralph Schilling danke ich für die wertvolle Beratung bei der statistischen Datenauswertung.

Allen Patienten/-innen der Studie danke ich für ihr entgegengebrachtes Vertrauen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Von ganzem Herzen möchte ich zuletzt meinen Eltern, Necla und Dipl.-Ing. Hüseyin Ulas, sowie meinem Bruder, Emirhan Cenk Ulas, danken, die mir durch ihren bedingungslosen Rückhalt und durch ihre uneingeschränkte wie auch liebevolle Unterstützung meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten.