

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Iterative Rekonstruktion und Gravimetrie in der Detektion von
Harnsäureablagerungen mittels Single-Source Dual-Energy-
Computertomographie – Eine Studie am Schweinefuß- und
Epoxidharz-Phantom

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Kotlyarov

aus Charkow

Datum der Promotion: 14.09.2018

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 1. Januar 2018 publiziert:

Diekhoff T, Kotlyarov M, Mews J, Hamm B, Hermann KG. Iterative Reconstruction May Improve Diagnosis of Gout: An Ex Vivo (Bio)Phantom Dual-Energy Computed Tomography Study. Invest Radiol 2018;53:6-12 (1).

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	6
Abstract	8
1. Einleitung.....	10
1.1 Gicht.....	10
1.1.1 Definition, Epidemiologie und Pathophysiologie	10
1.1.2 Klinik und Diagnostik	11
1.1.3 Therapie und Prognose	14
1.2 Dual-Energy-Computertomographie	15
1.2.1 Physik und Technik	15
1.2.2 DECT in der Gichtdiagnostik	19
1.2.3 Rekonstruktionsmethoden	21
1.2.4 Von den Anfängen der DECT bis zur aktuellen Forschung	22
1.3 Fragestellung	26
2. Methodik.....	27
2.1 Methodikübersicht	27
2.2 Vorbereitung und Durchführung der DECT-Messungen	28
2.2.1 Probenherstellung	28
2.2.2 Messungen der Proben	29
2.2.3 CT Scanprotokoll und Dosimetrie	30
2.3 Volumetrische Analyse der DECT-Messungen	33
2.3.1 Manuelle Volumetrie am Schweinefuß-Phantom.....	33
2.3.2 Automatische Volumetrie am Epoxid-Phantom	34
2.3.3 Automatische Schwellenwertvolumetrie am Schweinefuß-Phantom	34
2.4 Densitometrische Analyse der DECT-Messungen	35
2.4.1 Densitometrie und Schwächungskoeffizienten am Epoxid-Phantom.....	35
2.4.2 Bestimmung von SNR und CNR am Schweinefuß-Phantom	36
2.5 Gravimetrische Analyse der DECT-Messungen am Epoxidharz-Phantom	36

2.6 Statistische Analyse	38
3. Ergebnisse:.....	40
3.1 Vorbereitung und Durchführung der Messungen	40
3.1.1 Probenherstellung	40
3.1.2 CT Scanprotokoll und Dosimetrie	41
3.2 Volumetrische Analyse der DECT-Messungen	43
3.2.1 Manuelle Volumetrie am Schweinefuß-Phantom.....	43
3.2.2 Automatische Volumetrie am Epoxid-Phantom	52
3.2.3 Automatische Schwellenwertvolumetrie am Schweinefuß-Phantom	56
3.3 Densitometrische Analyse der DECT-Messungen	62
3.3.1 Densitometrie und Schwächungskoeffizienten am Epoxid-Phantom.....	62
3.3.2 Bestimmung von SNR und CNR am Schweinefuß-Phantom	65
3.4 Gravimetrische Analyse der DECT-Messungen am Epoxidharz-Phantom	67
4. Diskussion	69
4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse.....	69
4.1.1 Volumetrische Analyse der DECT-Messungen	69
4.1.2 Densitometrische Analyse der DECT-Messungen	71
4.1.3 Gravimetrische Analyse der DECT-Messungen	73
4.1.4 Dosimetrie und optimale Scanparameter	73
4.2 Limitationen.....	74
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick	76
7. Anhang	78
7.1 Abkürzungsverzeichnis	78
7.2 Abbildungsverzeichnis	79
7.3 Tabellenverzeichnis	79
7.4 Formelverzeichnis	80
7.5 Literaturverzeichnis	80
Eidesstattliche Versicherung	87

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	88
Lebenslauf	89
Publikationsliste	91
Danksagung	92

Abstrakt

Einleitung:

Die Dual-Energy-Computertomographie (DECT) gewinnt in der Gichtdiagnostik zunehmend an Bedeutung als nicht-invasives Verfahren zur Detektion von Harnsäure (MSU). Dennoch existieren keine Untersuchungen zum Einfluss der iterativen Rekonstruktion (IR) in der DECT-Gichtdiagnostik und zur Bestimmung der Harnsäuremenge in Gichttophi. Ziel dieser Phantomstudie zur Einzelröhren-DECT war es, die optimalen Geräteeinstellungen, den Einfluss der IR und geeignete Parameter der Auswertungssoftware, welche zur bestmöglichen diagnostischen Genauigkeit bei geringer Strahlenexposition notwendig sind, zu evaluieren. Zudem sollte erstmals eine Methode entwickelt werden, mit welcher die Harnsäuremasse anhand von Dichte- und Volumenwerten ermittelt, und so der Einsatz in der Verlaufsbeurteilung von Gicht optimiert werden kann.

Methodik:

Es wurden Proben mit homogenisierten Suspensionen aus MSU und Ultraschallgel mit MSU-Masseanteilen von 30%-50% hergestellt. Sie wurden in einem Epoxidharz- und einem biologischen Schweinefuß-Phantom mit einem 320-Zeilen DECT in Einzelröhren- und Volumenerfassungstechnik mit 80 kV und 135 kV gescannt und mit gefilterter Rückprojektion (FBP) und zwei IR-Verfahren rekonstruiert. Es wurden manuelle und automatische Volumen- und Dichtemessungen durchgeführt. Die Daten wurden zur Kalkulation von Schwächungskoeffizienten und der MSU-Probenmassen eingesetzt und die Ergebnisse mit den realen Massen verglichen. Zusätzlich wurden mit Hilfe automatischer Volumetrie Schwellenwertparameter ermittelt, welche eine sensitive und spezifische Einstellung ohne falsch positive MSU-Detektionen in den Weichteilen ermöglichen und die Bildqualität dosisabhängig evaluiert.

Ergebnisse:

Die Schwächungskoeffizienten für MSU waren bei FBP $0,97 \pm 0,03$, für standardmäßige adaptive iterative Dosisreduktion $0,95 \pm 0,03$ und für starke adaptive iterative Dosisreduktion $0,96 \pm 0,02$. Sowohl im Epoxid-, als auch im Schweinefuß-Phantom

konnten mit Einsatz der IR in Stromstärkebereichen unter 290 mA (80 kV) und 50 mA (135 kV) höhere Harnsäurevolumina detektiert werden als bei FBP bei gleicher Spezifität. Die Massekalkulationen ergaben, dass bei 50% MSU-Masseanteil fast die gesamte Harnsäuremenge, bei 45% noch ein Großteil, bei 40% noch mehr als die Hälfte und bei 35% und 30% unter einem Drittel der Masse quantifiziert werden konnte.

Schlussfolgerung:

Mit dem Einsatz von IR kann im Vergleich zu FBP mehr MSU-Volumen detektiert und MSU-Masse quantifiziert werden, insbesondere bei niedrigen und mittleren Stromstärkewerten. Die besten Detektionsraten bei klinisch vertretbarer Strahlenexposition ließen sich bei IR und Stromstärken von 170-230 mA (80 kV) und 30-40 mA (135 kV) mit 0,037-0,05 mSv erreichen. Gute Ergebnisse zeigten auch Niedrigdosis-Scans in Bereichen von 60-110 mA (80 kV) und 10-20 mA (135 kV) mit 0,013-0,024 mSv. Die Einzelröhren-Volumenerfassungstechnik erlaubt somit die Detektion von Harnsäure in biologischen Geweben mit IR bei Niedrigdosis. Die neue Methode zur Bestimmung der Harnsäuremenge könnte die Verlaufsbeurteilung optimieren.

Abstract

Introduction:

Dual-energy computed tomography (DECT) is gaining influence in the diagnosis of gout as a non-invasive alternative for detection of uric acid (MSU). However, no studies exist relating to the effect of iterative reconstruction (IR) and only few publications regarding single-source DECT, a technique which could increase availability of DECT. This phantom study about single-source DECT aimed to examine optimal scanner settings, the influence of IR and suitable software parameters for the best diagnostic accuracy at low dosage. The second aim was to establish a method for estimating the MSU mass to improve the use for follow-up.

Methods:

Homogenised suspensions with MSU mass fractions of 30-50% in ultrasound gel have been prepared, placed in an epoxy-based and a biological pig's leg phantom and scanned in a 320-row DECT in single-source volume scan mode with 80 kV and 135 kV. The image data has been reconstructed with filtered backprojection (FBP) and two IR-methods. Manual and automatic volumetry and densitometry, as well as calculations of attenuation coefficients and MSU mass estimation have been performed. Threshold parameters have been determined for a sensitive and specific adjustment without false-positive detections of MSU in soft tissues and dosage-dependent image quality has been evaluated.

Results:

Attenuation coefficients for MSU were 0.97 ± 0.03 for FBP, 0.95 ± 0.03 for standard adaptive iterative dose reduction and 0.96 ± 0.02 for strong adaptive iterative dose reduction. Both, in the epoxy-based and in the biological phantom, with the use of IR higher MSU volumes have been detected in currents below 290 mA (80kV) and 50 mA (135 kV) with similar specificity. The mass estimation showed that at 50% MSU almost all of the MSU, at 45% a majority, at 40% more than the half and at 35% and 30% under a third of the real mass has been quantified.

Conclusions:

The use of IR improves detection of MSU volumes and estimation of MSU burden, especially at low to medium currents. The best detection rates at reasonable dosage were shown with IR and currents of 170-230 mA (80 kV) and 30-40 mA (135 kV) with 0.037-0.05 mSv. Also, low-dose scans with currents of 60-110 mA (80 kV) and 10-20 mA (135 kV) with 0.013-0.024 mSv yielded good results. Thus, single-source volume scan mode DECT with IR allows detection of MSU in biological tissues with low dosage. The new MSU mass estimation method could improve follow-up.

1. Einleitung

1.1 Gicht

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Pathophysiologie

Die Gicht ist eine Kristallarthropathie, die mit Ablagerungen von Mononatriumurat (Monosodium uric acid; MSU), dem Salz der Harnsäure, in Gelenken und paraartikulärem Gewebe einhergeht (2). Die Erkrankung betrifft Reptilien, Vögel und deren evolutionäre Verwandte, wie den Tyrannosaurus rex, dessen fossile Funde typische gichtspezifische Knochenveränderungen aufweisen (3, 4). Auch der Mensch besitzt, im Gegensatz zu anderen Säugetieren, nicht die Fähigkeit, die beim Abbau von Purinbasen anfallende Harnsäure effizient auszuscheiden (5). Dies ist darauf zurückzuführen, dass ihm das Enzym Uricase fehlt, welches Harnsäure in das deutlich besser lösliche Allantoin oxidiert und damit zu einer vereinfachten renalen Ausscheidung beiträgt (5). Die Wasserlöslichkeit von Harnsäure ist jedoch gering, so dass das Löslichkeitsprodukt schnell überschritten werden kann, was zum Ausfall von MSU und zur Bildung von Kristallen führt (5). Eine mögliche klinische Manifestation dieses Prozesses ist die Gicht (5).

Mit einer Prävalenz von 1,4% in Deutschland ist die Gicht eine der häufigsten entzündlichen Gelenkerkrankungen des Erwachsenenalters, bei steigender Inzidenz (6-8). Bei Männern erhöht sich die Prävalenz der Gicht kontinuierlich mit steigendem Alter bis auf Werte von 7,3% in der Altersgruppe von 75-84 Jahren (9).

Ursache ist eine chronische Hyperurikämie, die bei Erreichen des Sättigungsgrades zu einem Ausfällen von MSU in Form von kristallinen Ablagerungen in Synovialflüssigkeit und Weichgeweben führt (10). Die MSU-Kristalle verursachen eine noch nicht vollständig verstandene Entzündungskaskade mit Aktivierung durch Toll-ähnliche Rezeptoren, anschließender Phagozytose und einer Freisetzung von Interleukin-1 β durch Monozyten und Makrophagen (2, 10). Dieser Prozess hat die typischen klinischen Symptome eines akuten Gichtanfalls durch Einwanderung von neutrophilen Granulozyten zur Folge (2). Langfristig und unbehandelt führt die Ablagerung von MSU Kristallen in der Synovialflüssigkeit zu einer chronischen, granulomatösen Gelenkentzündung mit Aktivierung von Osteoklasten und Tophusbildung durch makroskopische Aggregation von MSU im betroffenen Gelenk (2).

Der Spiegel der Harnsäure im Serum genügt jedoch nicht für eine hinreichende Diagnose, da eine Mehrzahl von Patienten mit erhöhten MSU Serumwerten keine Gicht entwickeln und gleichzeitig einige Patienten im akuten Gichtanfall ein normwertiges Serum-Urat vorweisen (11-13). Identifizierte Risikofaktoren sind hohes Alter, männliches Geschlecht, niedriger sozioökonomischer Status, purinreiche Ernährung und Alkoholkonsum (7). Familiäre Häufungen von Gichtfällen sowie seltene genetisch bedingte Störungen der Harnsäureexkretion, die juvenile Gichtfälle zur Folge haben, weisen auf Mitbeteiligung von genetischen Varianten hin (7, 8). Als Risikofaktoren für das Auftreten von Gicht kommen Komorbiditäten, wie das metabolische Syndrom, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz und Psoriasis sowie Medikamente, die die Harnsäureausscheidung hemmen, wie Thiazide, Antihypertensiva und Immunsuppressiva hinzu (7).

1.1.2 Klinik und Diagnostik

Die Ablagerung von MSU Kristallen in den Gelenken kann bis zum erstmaligen akuten Gichtanfall lange asymptomatisch verlaufen (2, 14). Typische Symptome für einen akuten Anfall sind nächtlich auftretende, stärkste Schmerzen im betroffenen Gelenk, typischerweise im ersten Metatarsophalangealgelenk (8). Damit einhergehend sind Schwellung, Rötung, Berührungsempfindlichkeit und eingeschränkte Beweglichkeit des Gelenks, die allesamt ihr Maximum in 6 bis 12 Stunden erreichen und oft innerhalb einer Woche selbstlimitierend sind (8, 12). In 90% der erstmaligen Gichtanfälle ist nur ein Gelenk befallen, in über der Hälfte der akuten Gichtfälle das erste Metatarsophalangealgelenk (15). Auch Fieber kann auftreten (16). Diese Symptomkonstellation wird als Podagra bezeichnet (15). Gichtanfälle und Harnsäureablagerungen in Form von Tophi können allerdings an jeder Stelle im Körper auftreten, wobei periphere, schlechter durchblutete Gelenke im Vorfuß, Sprunggelenk, Knie, Handgelenk und in den Fingern in absteigender Reihenfolge betroffen sind (15).

Bei typischer Symptomkonstellation, z.B. mit Podagra, ist neben der Bestimmung des Harnsäurespiegels im Serum oft keine weitere apparative Diagnostik vor Therapieeinleitung notwendig (17, 18). Da die Gicht eine sehr häufige Erkrankung ist, sind atypische Verlaufsformen ebenfalls nicht selten und können zuweilen nur schwer von anderen Arthritiden differenziert werden (8, 19). Fehldiagnosen und -therapien kommen entsprechend oft vor (20-22). Neben Arthritiden anderer Genese, wie der

septischen Arthritis oder der Psoriasis-Arthritis, sollten als Differenzialdiagnosen zur Gicht-Arthritis vor allem auch andere Kristallarthropathien in Erwägung gezogen werden (8). So kommt es bei der Chondrokalzinose in der Verlaufsform der Pseudogicht (Kalziumpyrophosphaterkrankung; CPPD) zu Ablagerungen von Kalziumpyrophosphat-Kristallen (CP) in Gelenken, während sich die Oxalose-Arthropathie durch Kalziumoxalat-Ablagerungen auszeichnet (8). Beide Erkrankungen können mit sehr ähnlicher Symptomatik auftreten und sind ohne apparative und zum Teil invasive Diagnostik von der Gicht nur schwer zu unterscheiden (8, 23). Daher sind die oben beschriebenen typischen klinischen Zeichen nur begrenzt als diagnostisches Kriterium nützlich (12).

Goldstandard für die definitive Diagnosestellung der Gicht ist die Gelenkpunktion mit direktem Nachweis von MSU Kristallen in der nativen Mikroskopie mittels Polarisationsoptik (8, 12). Die Einordnung als Goldstandard ist jedoch umstritten, da es sich bei der Gelenkpunktion um eine invasive und technisch schwierig durchzuführende Maßnahme handelt, die von einem erfahrenen Spezialisten auszuführen ist (24). Besonders bei kleinen Gelenken oder speziellen Lokalisationen, wie in der Wirbelsäule, hat die Gelenkpunktion eine eingeschränkte Aussagekraft, da entweder nicht genug Synovialflüssigkeit aspiriert werden kann (Punctio sicca) oder das Gelenk einer Punktion nicht zugänglich ist (25, 26). Neben den entsprechenden Fertigkeiten zur Durchführung der Punktion ist auch Expertise in der mikroskopischen Analyse des Punktates gefordert, bei der die Kristalle nach Form, doppelbrechenden Eigenschaften und Phagozytose eingeordnet entsprechenden Kriterien genügen müssen (27). Labordiagnostisch nachgewiesene Hyperurikämie ist zwar ein bedeutender Risikofaktor, aber weder zum Ausschluss, noch zur Bestätigung der Gicht geeignet (12). Auch die Messung der renalen MSU Ausscheidung hat nur in speziellen Fällen bei hereditärer oder juveniler Gicht oder dem Vorliegen von Nierensteinen Bedeutung (12).

Bildgebung kommt in der Primärdiagnostik der Gicht nur zur Anwendung, wenn anhand der Symptome und klinischen Zeichen keine definitive Diagnose gestellt werden kann und eine Gelenkpunktion nicht durchführbar oder nicht aufschlussreich ist (28). Geeignete bildgebende Verfahren bergen das Potenzial der frühzeitigen Erkennung der Erkrankung und können so zur zeitgerechten Einleitung der Therapie und zur Reduktion irreversibler Schäden von Knochen und Gelenken beitragen (29). Die Unterstützung der Diagnosestellung durch Bildgebung hat auch im Hinblick auf sozioökonomische Aspekte und Komplikationen von Fehltherapien eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung. Bei

Patienten, bei denen eine Gicht verkannt wird, wird häufig die Diagnose einer rheumatischen Erkrankung gestellt, deren Therapie – besonders in der Eskalationsstufe der TNF-alpha-Inhibitoren – nicht nur sehr kostenaufwendig, sondern auch mit Nebenwirkungen für den Patienten durch Suppression des Immunsystems verbunden ist (30-33). Gicht-Patienten hingegen profitieren nicht von dieser Art der Behandlung. So kann die projektionsradiographische Darstellung der betroffenen Gelenke typische erosive Veränderungen bei chronischer Gicht nachweisen und hilfreich für die Differenzialdiagnostik sein (12). Der diagnostische Nutzen der Projektionsradiographie ist jedoch begrenzt, insbesondere beim Nachweis von früher oder akuter Gichtarthritis (12).

Eine bessere Alternative zum konventionellen Röntgen ist die Ultraschalluntersuchung des betroffenen Gelenks (34). Ein hochspezifisches Kriterium für Gicht, das sonographisch nachgewiesen werden kann, ist das Doppelkontur-Zeichen, bei dem sich eine dünne echoreiche Linie parallel zum echoreichen Knochenrand mit einer echoarmen dazwischenliegenden Schicht aus Knorpel darstellt (34). Auch Tophi lassen sich sonographisch mit einem typischen echoarmen Halo um ein heterogen-echoreiches Zentrum nachweisen (34). Die Gelenksonographie bietet außerdem neben zahlreichen nachweisbaren unspezifischen Zeichen einer Arthropathie die Möglichkeit, die aktive entzündliche Komponente der Erkrankung durch die Darstellung von Erguss und Synovialitis sowie Therapieerfolge anhand des Verlaufs zu evaluieren (34). Sie ist strahlungsfrei, kostengünstig, gut verfügbar, bedarf jedoch eines erfahrenen Untersuchers und liefert nicht immer eindeutige Ergebnisse (35). Die systematische Beurteilung von Gelenken ist zudem zeitaufwendig und nicht jeder Bereich ist für den Ultraschall zugänglich (17). Die Möglichkeiten der objektivierbaren sonographischen Quantifizierung sind begrenzt. Beim Gelenkulterschall handelt sich außerdem um ein untersucherabhängiges Verfahren mit eingeschränkter Interrater-Reliabilität (36).

Während Verfahren wie die konventionelle Computertomographie, die Magnetresonanztomographie, Szintigraphie und Positronen-Emissions-Tomographie nur eine geringe Bedeutung in der Diagnostik der Gicht haben, hat sich in den letzten Jahren ein neues vielversprechendes Verfahren zur Detektion von MSU-Ablagerungen etabliert: Die DECT, welche unten im Abschnitt 1.2 gesondert ausführlich beschrieben wird (34).

Ein wichtiger diagnostischer Baustein ist die Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung, insbesondere für die Rekrutierung und Klassifizierung von Patienten in klinischen Studien (25). Es existieren verschiedene Systeme zur Stadieneinteilung der Gicht (25). Verbreitet sind die Kriterien von der ehemaligen American Rheumatism Association (heute: American College of Rheumatology), welche im Jahr 1977 verfasst wurden und vor allem auf die Identifikation der akuten Gicht-Arthritis zielten (25). Die Kriterien setzen sich dabei vor allem aus dem Nachweis von MSU in der Synovialflüssigkeit, einigen klinischen Zeichen und zwei Kriterien in der Projektionsradiographie zusammen: asymmetrische Schwellung in einem Gelenk und nachgewiesene subkortikale Zysten ohne Erosionen (37). In Anbetracht der oben beschriebenen vergleichsweise geringen diagnostischen Wertigkeit der Projektionsradiographie und der aufwändigen, invasiven Gelenkpunktion zum Nachweis von MSU einerseits und den neuen vielversprechenden Verfahren der Sonographie und der DECT in der Gichtdiagnostik andererseits wurde eine neue, zeitgemäße Klassifikation entwickelt (25). Diese vom American College of Rheumatology und der European League Against Rheumatism entwickelte Klassifikation zeigte mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 89% eine deutlich höhere diagnostische Wertigkeit, als die vorherige Klassifikation (Sensitivität: 57,6%-100%; Spezifität: 34,3%-86,4%) und untermauert zusätzlich die steigende Bedeutung der DECT in der Gichtdiagnostik (25).

1.1.3 Therapie und Prognose

Es existieren verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Ansätze der Gicht-Therapie, je nach Stadium und klinischer Situation (18). Für den akuten Gichtanfall sind nicht-steroidale Antirheumatika und oral verabreichtes Colchicin Mittel der ersten Wahl zur Schmerzlinderung und Entzündungshemmung (18). Hinzu kommen allgemeine Maßnahmen, wie Ruhigstellen und Kühlen der betroffenen Stelle (8). Bei Kontraindikationen, wie Unverträglichkeit und fortgeschrittener Niereninsuffizienz, können alternativ langwirksame Glukokortikoide intraartikulär verabreicht werden (8, 18). Langfristig sollten die beeinflussbaren Risikofaktoren das Therapieziel darstellen (18). Wichtigster therapeutischer Baustein ist die purinarme Diät mit Reduktion bzw. Vermeiden des Verzehrs von Fleisch, Schalentieren und des Alkoholkonsums, insbesondere Bier und Spirituosen (18). Eine weitere wichtige nicht-medikamentöse

Maßnahme ist die Gewichtsreduktion bei vorhandenem Übergewicht (18). Auch die anderen erwähnten Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Hyperglykämie und Tabakkonsum sollten berücksichtigt werden (18). Bei Patienten mit schweren Formen von Gicht, z.B. bei wiederkehrenden Gichtanfällen, vorhandener Arthropathie, gesicherten Tophi oder radiologisch nachgewiesenen arthritischen gichtspezifischen Veränderungen, sind Medikamente zur Senkung des Serumspiegels von MSU, wie der Xanthinoxidase-Inhibitor Allopurinol, indiziert (8, 18). Somit spielt die Bildgebung eine große Rolle bei der Früherkennung zur rechtzeitigen, effektiven Therapie der Gicht und der Vermeidung von irreversiblen Schäden (18). Ziel ist in jedem Fall die Auflösung der MSU Kristalle und Vorbeugung von Neuformationen durch Stabilisierung des MSU Serumspiegels unter dem spezifischen Sättigungsgrad (18). Zur effektiven Therapie muss daher die Harnsäuresenkung dauerhaft über mehrere Jahre, gegebenenfalls auch lebenslang, erfolgen, mit dem Ziel, dass Patienten nach Beendigung der Therapie anfallsfrei bleiben (8). Zur Anpassung der Dosis sollten zudem regelmäßige Kontrollen des MSU Serumspiegels erfolgen (8, 18). Zur Messung des Therapieerfolgs, ebenso wie zur Verbesserung der Prognose durch Früherkennung einer Gicht, gibt es großes Potenzial in den oben genannten bildgebenden Verfahren, insbesondere in der DECT mit ihrer Möglichkeit des direkten spezifischen Nachweises und der Quantifizierung von MSU wie im folgenden Abschnitt ausführlich erläutert wird (29, 38).

1.2 Dual-Energy-Computertomographie

1.2.1 Physik und Technik

Röntgenstrahlen werden in der CT durch Absorption und Streuung im menschlichen Körper abgeschwächt (39). Diese Schwächung basiert vor allem auf zwei Mechanismen der Interaktion von Röntgenstrahlen mit den Atomen und Molekülen des menschlichen Körpers: dem Compton-Effekt und dem photoelektrischen Effekt (40). Andere Schwächungsmechanismen, wie Paarbildung, Kernreaktionen und Rayleigh-Streuung, sind im Energiebereich der diagnostischen DECT Röntgenstrahlung vernachlässigbar klein (41, 42).

Der größte Teil der Schwächung ist auf die Streuung der Röntgenstrahlen durch den Compton-Effekt zurückzuführen (42). Die Compton-Streuung tritt auf, wenn die Bindungsenergie des Schalelektrons signifikant kleiner ist, als die Energie des

eintreffenden Röntgenphotons (43). Es kommt zu einem Energietransfer auf das Schalenelektron, welches bei ausreichend großem Energieübertrag aus der Schale herausgelöst wird, sich unter einem definierten Winkel entfernt und ein positiv geladenes Atom (Ion) zurücklässt (43). Auch das eintreffende Photon bewegt sich mit reduzierter Geschwindigkeit bzw. Energie unter einem definierten Streuwinkel weiter (43). Siehe dazu auch die schematische Darstellung des Compton-Effekts in Abbildung 1.

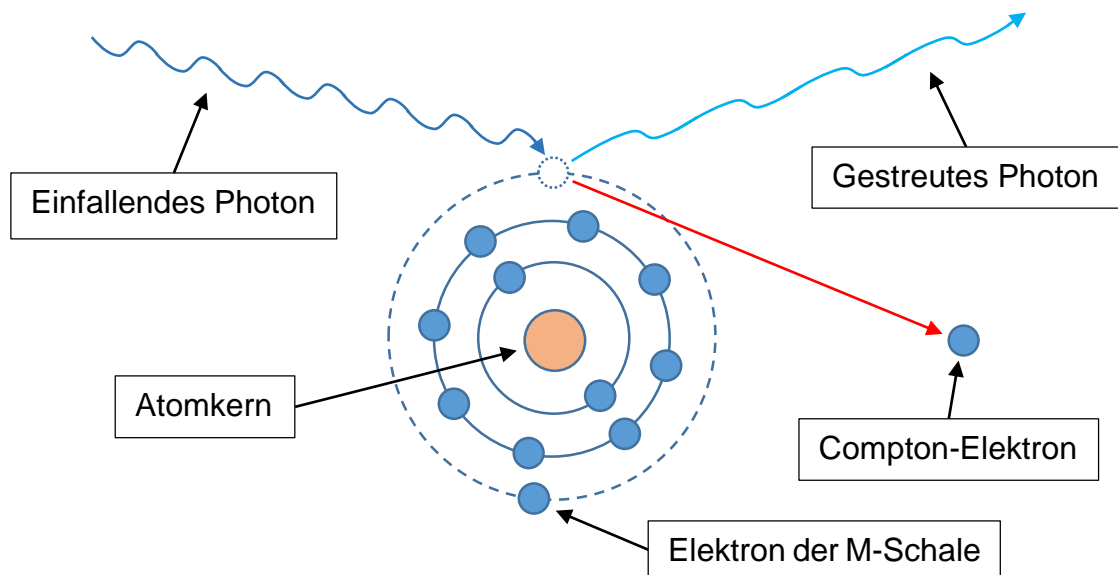


Abbildung 1: schematische Darstellung des Compton-Effekts

Die einfallende Röntgenstrahlung trifft auf ein Elektron der M-Schale mit geringer Bindungsenergie und führt zur Wegstoßung eines Elektrons aus der Schale, welches auch Compton-Elektron genannt wird. Das Photon wird ebenfalls unter einem definierten Winkel umgelenkt und bewegt sich mit geringerer Energie fort. Analog in (41).

Der zweitgrößte Teil der Schwächung der Röntgenstrahlung ist durch den photoelektrischen Effekt bedingt (44). Er beschreibt die Interaktion eines Photons mit den Elektronen der inneren Schalen der durchstrahlten Substanz und tritt auf, wenn ein einfallendes Photon genügend Energie hat, um die Bindungsenergie eines Elektrons in der K-Schale eines Atoms zu überwinden (39, 43). Bei Überwindung der Bindungsenergie des Elektrons im Atom durch das eintreffende Photon entsteht ein freies Elektron, während ein positiv geladenes Atom (Ion) zurück bleibt; siehe dazu auch die schematische Darstellung des photoelektrischen Effekts in Abbildung 2 (43, 44). Die

Wahrscheinlichkeit des Photoeffekts ist am höchsten, wenn die Energie des Photons unmittelbar größer ist, als die Bindungsenergie des Schalelektrons (43). Beträgt die Photonenenergie den gleichen Wert wie die Bindungsenergie des Elektrons steigt die Schwächung der Röntgenstrahlen stark an. Der Begriff der K-Kante bezieht sich auf ebendiese verstärkt auftretende Schwächung von Röntgenstrahlen durch eine Substanz und tritt genau dann auf, wenn die Energie der elektromagnetischen Welle die K-Schalen Bindungsenergie überschreitet (39). Jedes Element weist eine individuelle K-Kante auf, welche mit der Ordnungszahl eines Elements zunimmt (39).

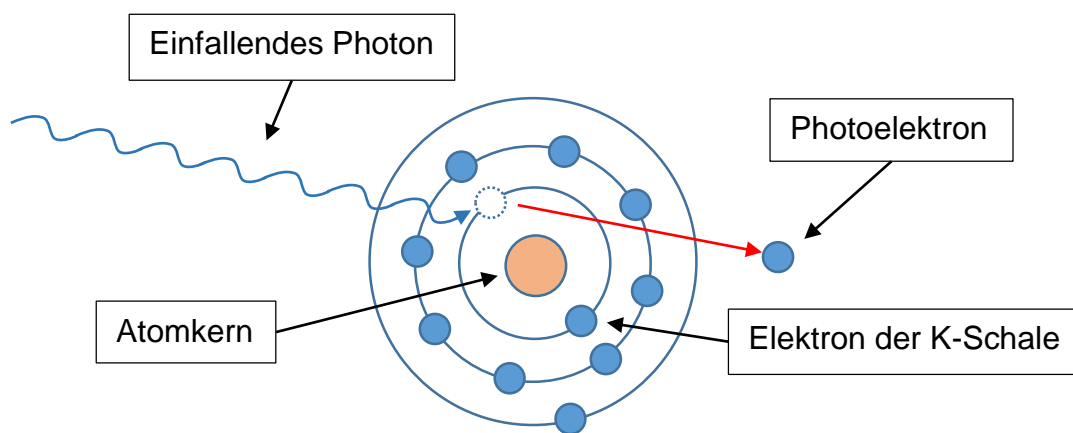


Abbildung 2: schematische Darstellung des photoelektrischen Effekts

Dargestellt ist die Interaktion eines einfallenden Photons mit dem Elektron der K-Schale eines Atoms, welches genügend Energie aufweist, um die Bindungsenergie des Elektrons zu überwinden. Dies führt zur Emission des Elektrons aus seiner Schale und einer Ionisation des Atoms. Analog in (41).

Der Compton-Effekt ist in seiner Stärke abhängig von der Elektronendichte, jedoch nicht bzw. kaum von der Anzahl der Protonen im Atomkern, und daher ungeeignet zur Materialdifferenzierung, da er bei unterschiedlichen Geweben nicht zu einer signifikant anderen Schwächung führt (42-44). Im Gegensatz dazu zeigt der Photoeffekt eine starke Abhängigkeit von der Ordnungszahl in Höhe der dritten Potenz, weil durch eine höhere Kernladung die Elektronen dichter an den Kern gebunden werden (42, 43). Dadurch wächst die Photoeffekt-bedingte Absorption mit steigender Kernladungszahl (44). Die Ausprägung des Compton-Effekts ist relativ unabhängig von der Photonenenergie in der Größenordnung des diagnostischen CT-Energieniveaus (39). Beim Photoeffekt besteht

hingegen eine starke Abhängigkeit von der Photonenenergie (39). Auf diese physikalischen Grundlagen und die Tatsache, dass somit nicht nur die Schwächung der Röntgenstrahlen, sondern auch die Kernladungszahl gemessen wird, basiert das Prinzip der DECT, welches im Folgenden erläutert wird.

Die im menschlichen Körper am häufigsten vorkommenden Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff verfügen über relativ ähnliche Ordnungszahlen und damit auch ähnliche K-Kantenwerte in einem Bereich von 0,01 bis 0,53 keV, so dass diese nicht durch DECT-Technik voneinander unterscheidbar sind (39). Anorganische Elemente, wie z.B. Kalzium (K-Kante: 4 keV) und Jod (K-Kante: 33,2 keV), unterscheiden sich deutlicher in ihren Ordnungszahlen und K-Kantenwerten von den üblichen Elementen in Weichteilen, während MSU als organisches Molekül zum Großteil aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff besteht (5, 45). Die Unterscheidung von Molekülen mit sich deutlich unterscheidenden Ordnungszahlen und K-Kantenwerten geschieht durch die Akquisition von zwei Bilddatensätzen mit zwei verschiedenen Röhrensparnungen (Dual-Energy), üblicherweise 80 kV und 140 kV, die durch zwei simultan arbeitende Röhren, also in Dual-Source-Technik, erzeugt werden (39). Diese angewandten Röhrensparnungen sind deutlich höher als die K-Kantenwerte der oben genannten Elemente, so dass die Schwächung der Röntgenstrahlen mit steigender Röhrensparnung abnimmt (45). So ist die Schwächung der Röntgenstrahlen – und damit auch die Höhe der CT-Zahl in Hounsfield-Einheiten (HU) – in kalziumhaltigen Substanzen bei Röhrensparnungen von 80 kV stärker als bei 140 kV, da 80 kV näher an der spezifischen K-Schwelle von Kalzium ist (45). Im Vergleich dazu besteht bei MSU, als organischem Molekül mit deutlich geringerer K-Kante, kein großer Unterschied mehr in der Schwächung zwischen 80 kV und 140 kV oder anders ausgedrückt: Die Änderung der Schwächung von Röntgenstrahlen in einer Substanz von einer niedrigeren auf eine höhere Röhrensparnung ist charakteristisch und erlaubt es, Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des Gewebes zu ziehen (46). Aus dem Unterschied in der Schwächung von Röntgenstrahlen bei verschiedenen hohen Röhrensparnungen kann ein Dual-Energy (DE)-Gradient berechnet werden, der spezifisch für ein Material ist (46).

1.2.2 DECT in der Gichtdiagnostik

In der Anwendung zur Gicht-Diagnostik wird die DECT-Technik für die Detektion und Quantifizierung von MSU eingesetzt (26, 45, 47). Dies wird durch eine Zwei-Material-Dekomposition von Kalzium und MSU realisiert (47). Die Unterscheidung von Kalzium und MSU geschieht durch den oben beschriebenen Vergleich der Schwächung von Röntgenstrahlen bei verschiedenen Röhrensparnungen (47). Weichteilgewebe unterscheidet sich vor allem durch seine relativ geringen HU-Dichtewerte (Muskeln: ca. 10 - 40 HU) von MSU (400 HU), nicht aber durch den DE-Gradienten, so dass zur Abgrenzung ein unterer HU-Schwellenwert festgelegt wird (46-48). Durch definierte Gradienten und Schwellenwerte kann ein untersuchtes Material so entweder Kalzium (Gradient $\sim 0,67$) oder MSU (Gradient $\sim 1,02$) zugeordnet werden wie in Abbildung 3 grafisch verdeutlicht wird (46, 47).

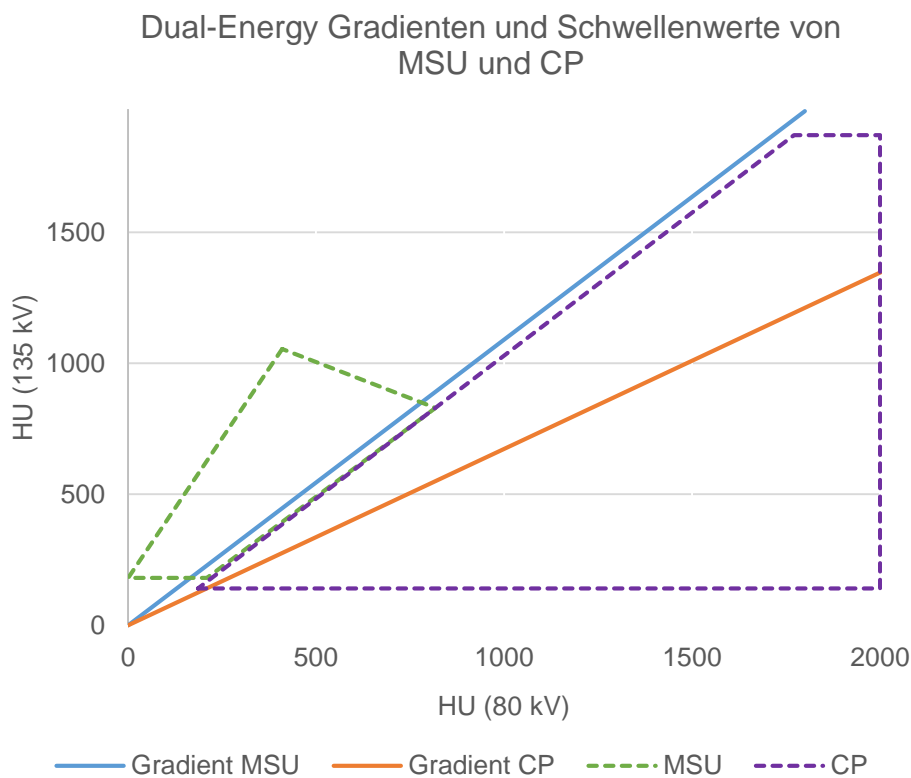


Abbildung 3: Zwei-Material-Dekomposition, DE-Gradienten und Schwellenwerte

Von besonderer Bedeutung sind die unteren Schwellenwerte für MSU, da diese der Abgrenzung von Weichteilgewebe dienen, welches sich von MSU nur durch seine relativ geringen HU-Dichtewerte, nicht jedoch durch den DE-Gradienten unterscheiden lässt. Analog in (1, 46, 49).

Mit der jeweiligen Herstellersoftware ist dann eine volumetrische Quantifizierung des detektierten Materials möglich, so dass in Bezug auf die Gichtdiagnostik beispielsweise auch Tophusvolumina gemessen werden können (26). Bei ermittelten Volumen- und Dichtewerten ist auch eine Berechnung der vorliegenden Masse von MSU denkbar, so dass der Krankheitsverlauf besser beurteilt werden kann. Dieses Verfahren wird in dieser Arbeit pilotiert und im Methodikteil erläutert.

Die erwähnte Dual-Source-Technik, bei welcher zwei unabhängige, im rechten Winkel zueinander angeordnete Röntgenröhren simultan mit verschiedenen hohen Röhrenspannungen Bilddatensätze akquirieren, ist nur eingeschränkt verfügbar und wird nur von einem Hersteller verwendet (40, 46). Daher wurden verschiedene Alternativverfahren entwickelt, die so konzipiert sind, dass DE-Datensätze mit nur einer Röntgenröhre, also im sog. Single-Source-Verfahren (Einzelröhrentechnik) erfasst werden können (40).

Eine Einzelröhrentechnik ist die separate Akquisition der Bilddatensätze mit den verschiedenen Röhrenspannungen als „Volume-DECT“, welche den Vorteil bietet, dass keine weiteren Modifikationen am CT-Scanner notwendig sind (40). Limitierend war dabei in der Vergangenheit unter anderem die lange Scanzzeit (40). Mit Einsatz von Detektoren mit größerer Z-Achsengröße und kürzeren Rotationszeiten, welche ursprünglich in der kardialen Bildgebung verwendet wurden, konnte die Scanzzeit erheblich reduziert und Z-Achsen von 16 cm mit einer Umdrehung ohne Tischvorschub erfasst werden, so dass Single-Source-DE-Datensätze in deutlicher kürzerer Zeit akquiriert werden können (40). Aktuell besteht dennoch die Limitation, dass durch die eingeschränkte Z-Achse bei Scans ohne Tischvorschub keine größeren anatomischen Regionen in einem Scan erfasst werden können. Ein weiterer Nachteil dieser Technik besteht auch darin, dass durch Bewegung während des Scans falsch-positive Detektionen entstehen können (49, 50). Diese können durch softwarebasierte Algorithmen jedoch reduziert oder komplett herausgerechnet werden (49). Eine andere angewandte Variante ist die „Rapid kV-Switching-DECT“-Technologie (40). Dabei wird während des Messvorgangs die Röhrenspannung in Intervallen von weniger als 0,5 Millisekunden zwischen den beiden Werten von 80 kV und 140 kV umgeschaltet, wodurch mit nur einer Röhre beide Datensätze simultan akquiriert werden können und mögliche Probleme durch

stattfindende Bewegungen während des Scans minimiert werden (40). Ein Nachteil dieser Technik ist jedoch, dass die Röhrenströme nicht mit einer so hohen Geschwindigkeit umgeschaltet werden können, so dass zur Reduktion der Strahlendosis zwei oder mehr Projektionen bei 80 kV für eine einzelne 140 kV Projektion akquiriert werden (40). Dies limitiert die maximal erreichbare räumliche Auflösung und das Signal- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis bei niedriger Röhrenspannung mit resultierendem Bildqualitätsverlust in der DECT-Auswertung (40). Eine andere, relativ neue Methode verwendet kein „Rapid kV-Switching“ und erreicht bessere zeitliche Auflösungen als die „Volume-DECT“ (40). Ein spezieller in das Kollimatorgehäuse der bei 120 kV operierenden Röntgenröhre eingebauter Filter teilt die Röntgenstrahlen entlang der Z-Achse in niedrige und hohe Energiespektren auf, so dass mit einem Spiralscan von jeder Schicht entlang der Z-Achse DE-Datensätze akquiriert werden können (40). Nachteile sind, dass die Aufteilung der Energiespektren schlechter ist, als bei Verwendung von verschiedenen Röhrenspannungen und dass stärkere Röntgenröhren vonnöten sind (40). Im Jahr 2013 wurde eine weitere Single-Source-Methode vorgestellt: Sie basiert auf einem Zwei-Schichten Detektor, so dass die Röntgenstrahlen einer mit z.B. 120 kV operierenden Röntgenröhre selektiv absorbiert werden und auf diese Weise Datensätze zweier Energiespektren erfasst werden (40). Bewegungsartefakte können dadurch zwar ausgeschaltet werden, jedoch ist auch in diesem Fall die Aufteilung der Energiespektren der direkten Anwendung von verschiedenen Röhrenspannungen unterlegen (40). Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich bisher noch kein Verfahren eindeutig gegenüber anderen durchsetzen konnte.

1.2.3 Rekonstruktionsmethoden

Seit Einführung der CT-Technik wurde hauptsächlich die gefilterte Rückprojektion (filtered back projection; FBP) zur Rekonstruktion der Bilddatensätze genutzt, welche sich besonders durch kurze Rekonstruktionszeiten und eine einfache Implementierung auszeichnete und bis heute weit verbreitet ist (51). Die iterative Rekonstruktion (iterative reconstruction; IR) wurde ebenfalls schon in den frühen Jahren der CT erfolgreich eingesetzt, als die zu verarbeitenden Datenmengen und die Auflösung der rekonstruierten Bilder noch verhältnismäßig klein waren (52). Durch den in den Folgejahren erheblich angestiegenen Umfang der erhobenen Datensätze und der Einführung von hochauflösender CT-Technik wurde die schnelle FBP-Technik der

rechenaufwendigen IR in Anbetracht der limitierten Rechenleistung damaliger Computersysteme vorgezogen, so dass letztere hauptsächlich noch in nuklearmedizinischen Methoden mit geringeren Datensatzvolumina angewendet wurde (52). Mit der ab der Jahrtausendwende deutlich gestiegenen Computerrechenleistung und dem zunehmenden Wunsch zur Dosisreduktion bei gleichbleibender oder besserer Bildqualität kam es ab 2009 zu einer Rückkehr der IR in den klinischen CT-Einsatz (51). Bei der FBP werden vereinfachte mathematische Annahmen zur Bildrekonstruktion angewendet, welche wichtige Informationen wie die Poisson-Verteilung der Photonen, und Geräteeigenschaften, wie die Größe des Brennpunkts und des aktiven Detektorareals, ignorieren (51). Insbesondere bei Niedrigdosis-Scans führt daher der Einsatz der FBP, bei welcher die Bilddaten nur einmalig rekonstruiert werden, zu Artefakten und hohem Bildrauschen (51, 52). Die IR hingegen verarbeitet die Rohdaten iterativ, also in einer Korrekturschleife, bei welcher nach einem bestimmten Algorithmus wiederholt die verarbeiteten Informationen mit den Rohdaten und statistischen Modellen abgeglichen werden und so ein realitätsgetreueres Bild mit weniger Artefakten und geringerem Bildrauschen entstehen lassen (51, 52). Dabei kann die Anzahl der zu durchlaufenden Korrekturzyklen und damit auch der Rechenaufwand in vielen Systemen als „Iterationsstärke“ adaptiert werden. Zahlreiche Studien konnten seit ihrer (Wieder-)Einführung das Potenzial der IR zur Reduktion der Strahlenexposition und des Bildrauschens in verschiedenen Anwendungen (Kopf, Hals, Thorax, Abdomen, Kinderradiologie) und Scannern zeigen (52). Auch in der DECT-Gichtdiagnostik könnte der Einsatz der IR einerseits zu einer verbesserten Bildqualität und verbesserten MSU-Detektion und andererseits zu einer erhöhten Akzeptanz und Verbreitung der Technik durch eine geringere Strahlendosis beitragen.

1.2.4 Von den Anfängen der DECT bis zur aktuellen Forschung

Die Idee, anhand von zwei verschiedenen Röhrensparnungen Rückschlüsse auf die Materialzusammensetzung von untersuchten Substanzen zu ziehen, wurde schon 1973 von Godfrey Hounsfield beschrieben und ist damit so alt wie die CT-Technik selbst (39). So wurden in den siebziger Jahren zwar einige erste Erfahrungen mit der DECT-Technik gemacht, jedoch führten die noch unausgereifte CT-Technik mit langen Bildakquisitionszeiten und niedriger Bildauflösung dazu, dass auch in den achtziger- und neunziger Jahren nur vereinzelt Forschung in diesem Bereich betrieben wurde (39). Erst

mit der Einführung von leistungsfähigen Dual-Source-Geräten wurde auch die DECT-Technik wieder seit 2006 mit einer Publikation von Flohr et al. ein immer relevanteres klinisches Forschungsthema (39, 53). Mit der neuen Technik von zwei parallel arbeitenden Röhren war erstmals eine gute Bildqualität bei kleinen Bildakquisitionszeiten möglich (39). Ursprünglich für die kardiale Bildgebung mit hoher Zeitauflösung genutzt, wurde die Möglichkeit von zwei gleichzeitig mit verschiedenen Röhrenspannungen arbeitenden Röhren noch im Jahr 2007 auch für die Idee der DECT zur Materialdekomposition von Geweben eingesetzt, was den Beginn der gegenwärtigen DECT-Forschung einläutete (39, 54-56).

So konnte im Jahr 2007 durch Primak et al. gezeigt werden, dass mit der Dual-Source-DECT-Technik die chemische Zusammensetzung von Steinen im Harntrakt analysiert werden konnte und die Unterscheidung von MSU-Steinen von anderen Steinen in vitro möglich ist (56). Im darauffolgenden Jahr konnte dies auch bei in-vivo Versuchen durch Graser et al. reproduziert werden (57). Die erste relevante klinische Erprobung der DECT-Technik für die Diagnostik und volumetrische Quantifizierung von Gichttophi wurde im Jahr 2009 von Choi et al. in Form einer Fall-Kontroll-Studie publiziert, in der gezeigt werden konnte, dass die DECT der klinischen Untersuchung deutlich überlegen war durch die Möglichkeit subklinische Gichttophi zu detektieren und volumetrisch zu quantifizieren (58). In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Glazebrook et al. im Jahr 2011 wurde die Detektion von intra- und periartikulärem MSU mit dem Goldstandard der Gelenkpunktion verglichen und festgestellt, dass die DECT eine hohe diagnostische Wertigkeit mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 79%-89% bei niedriger Interobserver-Variabilität auszeichnet (47). Zudem konnte mit der DECT MSU in periartikulären Strukturen und Sehnen nachgewiesen werden, also an Lokalisationen, die der klassischen Gelenkpunktion nicht zugänglich sind (47). Die DECT ist außerdem geeignet, Gicht von der Differenzialdiagnose der Chondrokalzinose abzugrenzen und die typischen kalziumhaltigen Strukturen der CPPD zu identifizieren (47). Im Jahr 2012 wurde von Choi et al. in einer prospektiven Studie an Patienten mit bekannter Gicht durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass die DECT in der Gichtdiagnostik eine hohe Spezifität von 93% mit ausgezeichneter Reproduzierbarkeit und einer etwas geringeren Sensitivität von 78%-84% hat, welche jedoch auf mögliche stattgefundene harnsäuresenkende medikamentöse Maßnahmen bei den Patienten zurückgeführt wurde (59). Gruber et al. untersuchte 2014 die diagnostische Genauigkeit der DECT in

der Gichtdiagnostik im Vergleich zum wichtigsten bildgebenden Alternativverfahren – der Sonographie (35). Dabei wurde festgestellt, dass DECT und Gelenkulterschall vergleichbare diagnostische Genauigkeit und Sensitivität aufweisen, wobei die DECT den Vorteil der Detektion von MSU in periartikulären Geweben, wie Sehnen, Bändern und Haut, sowie der eindeutigen Differenzierung zu CP-Kristallen bietet (35). Huppertz et al. konnten im gleichen Jahr zeigen, dass die DECT zwar mit 84,6% (Sonographie: 100%) etwas weniger sensitiv, dafür hingegen mit 85,7% (Sonographie: 76,2%) spezifischer als die Sonographie in der Gichtdiagnostik ist und die DECT-Technik somit vor allem für den Nachweis von Gicht in Patienten mit unklaren Ergebnissen in der Synovialaspiration und begleitenden anderen rheumatischen Erkrankungen geeignet ist (60). Hingegen kamen Zhu et al. im Jahr 2015 zu dem Ergebnis, dass die DECT mit 82,6% eine signifikant höhere Sensitivität aufweist, als die Sonographie mit 60,9% (61). In einer prospektiven Studie von Bongartz et al. aus dem Jahr 2015, wurde die diagnostische Genauigkeit der DECT anhand der Gelenkpunktion als Referenz bei Patienten in nicht-tophösen Frühstadien der Gicht untersucht (62). Es wurde festgestellt, dass die DECT mit einer allgemeinen Sensitivität von 90% eine hohe diagnostische Wertigkeit aufweist, wobei falsch-negative Resultate nur in frühen Stadien der Krankheit auftraten (62). Der DECT-Technik wurde somit ein signifikanter Einfluss auf die klinische Entscheidungsfindung bei unklarer oder negativer Polarisationsmikroskopie der Synovialflüssigkeit attestiert (62).

Trotz der vielversprechenden Resultate, was die Spezifität, Sensitivität und Interobserver-Variabilität angeht, und der Etablierung der DECT in der Gicht-Diagnostik, besteht ein Nachteil in der geringen allgemeinen Verfügbarkeit von Dual-Source-DECT-Geräten (46). Ein Ansatz zur Lösung des Problems ist die Verwendung der im Abschnitt 1.2.1 beschriebenen Single-Source-DECT, mit welcher DE-Datensätze anhand von Geräten mit nur einer Röntgenröhre akquiriert werden können (40). Der Einsatz von Single-Source-DECT-Technik wurde von Hidas et al. im Jahr 2010 erstmals zur Materialdekomposition von Nierensteinen und zur Identifizierung von MSU in vivo eingesetzt und als zuverlässig beschrieben (63). Im Jahr 2015 wurde von Diekhoff et al. die erste Phantomstudie zur diagnostischen Genauigkeit und Bestimmung von Schwellenwerten bei der Diagnostik von Kristallarthropathien durchgeführt (46). Die Studie war die erste publizierte Anwendung der Single-Source-DECT-Technik in der Gicht-Diagnostik (46). Anhand von hergestellten Proben mit festgelegten Masseanteilen von CP und MSU in Ultraschallsuspensionen, die in ein handförmiges Phantom aus

Epoxidharz platziert wurden, wurde festgestellt, dass durch die Single-Source-DECT die Detektion von MSU in Weichgeweben bis zu niedrigen Konzentrationen von 12,5% möglich ist (46). Im gleichen Jahr wurde von Diekhoff et al. in einer Durchführbarkeitsstudie an sechs Patienten gezeigt, dass die Anwendung von Single-Source-DECT-Technik in der Erkennung von Gicht auch in-vivo realisierbar ist (26). Eine im Jahr 2016 von Kiefer et al. publizierte Studie bestätigte diese Ergebnisse zur Single-Source-DECT-Technik im Vergleich zu konventionellen Röntgen- und CT-Aufnahmen (49). Dabei wurde dem Verfahren mit 71,4%-81% eine gute Sensitivität und mit 95,6%-100% eine hohe Spezifität in der Detektion von Gichttophi in den Füßen attestiert – bei gleichzeitig deutlich besserer Interrater-Reliabilität (49). In allen drei Publikationen wurde empfohlen, weitere Studien zur Anwendung der Single-Source-DECT in der Erkennung von MSU durchzuführen, um optimale Scanparameter und die diagnostische Genauigkeit von Single-Source-DECT-Scans im Vergleich zu anderen Modalitäten zu erfassen (26, 46, 49). So war eine beschriebene Limitation der Phantomstudie von 2015, dass das verwendete Epoxid-Phantommodell keine Strukturen enthält, welche physiologische Artefakte und Rauschen durch stark absorbierende Strukturen, wie Knochen oder Bänder, hervorrufen (46). Es gibt keine publizierten Daten zum Einfluss der IR auf die Erkennung von MSU durch DECT-Technik. In den bisherigen Anwendungen der DECT wurden außerdem stets nur Volumina der detektierten Gicht-Tophi erfasst. Mit Kenntnis von HU-Dichtewerten und des Volumens ließen sich Rückschlüsse auf die Masse des Gicht-Tophus ziehen. Unter der Annahme, dass die durchschnittlichen HU-Dichtewerte von MSU linear abhängig vom Masse-Volumen-Quotienten (Dichte) sind, ergibt sich ein Abhängigkeitsverhältnis, so dass sich mit Hilfe der Berechnung einer spezifischen Konstante die Masse eines MSU Volumens ermitteln lässt. Die Methode birgt neues Potenzial zur Einschätzung des Schweregrades und für das Therapie-Monitoring der Gicht.

1.3 Fragestellung

Schwerpunkt dieser wissenschaftlichen Arbeit war es, mit einer Phantomstudie die Anwendung der Single-Source-DECT-Technik zur Detektion von Gichttophi zu optimieren, indem erstens der Einfluss der IR auf die Detektion von MSU untersucht und zweitens erstmals die Masseberechnung von MSU-Proben pilotiert wurden. Zusätzlich zum Epoxidharz-Phantom, sollte ein Phantom aus biologischem Gewebe etabliert werden, so dass folgende spezifische Fragestellungen untersucht werden sollten:

1. Der Einfluss der IR auf die Größe der detektierten MSU-Volumina bei manuellen und automatischen Erfassungsmethoden sowie auf gemessene MSU-Dichtewerte und den Schwächungskoeffizienten.
2. Der Einfluss der Dosis auf die MSU-Detektion und unter Berücksichtigung von Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) die optimalen Parameter für die MSU-Detektion nach dem ALARA-Prinzip („So niedrig wie vernünftigerweise erreichbar“).
3. Auf Grundlage dieser Daten die Evaluation der Masseberechnungen von MSU-Proben anhand von Volumen- und Dichtewerten als sinnvolle Erweiterung der alleinigen Volumetrie.

2. Methodik

2.1 Methodikübersicht

Der Ablauf der Experimente und Datenauswertung ist in dem Flussdiagramm in Abbildung 4 dargestellt. Sechs Suspensionen mit festgelegten MSU-Masseanteilen in Ultraschallgel wurden hergestellt, anschließend in einem Epoxid-Phantom und einem Schweinefuß-Phantom platziert und mit verschiedenen Stromstärken in Einzelröhren-DECT-Technik im Volumenmodus gescannt. Die Bilder wurden mit FBP, standardmäßiger iterativer Rekonstruktion (IR-STD) und starker iterativer Rekonstruktion (IR-STR) rekonstruiert.

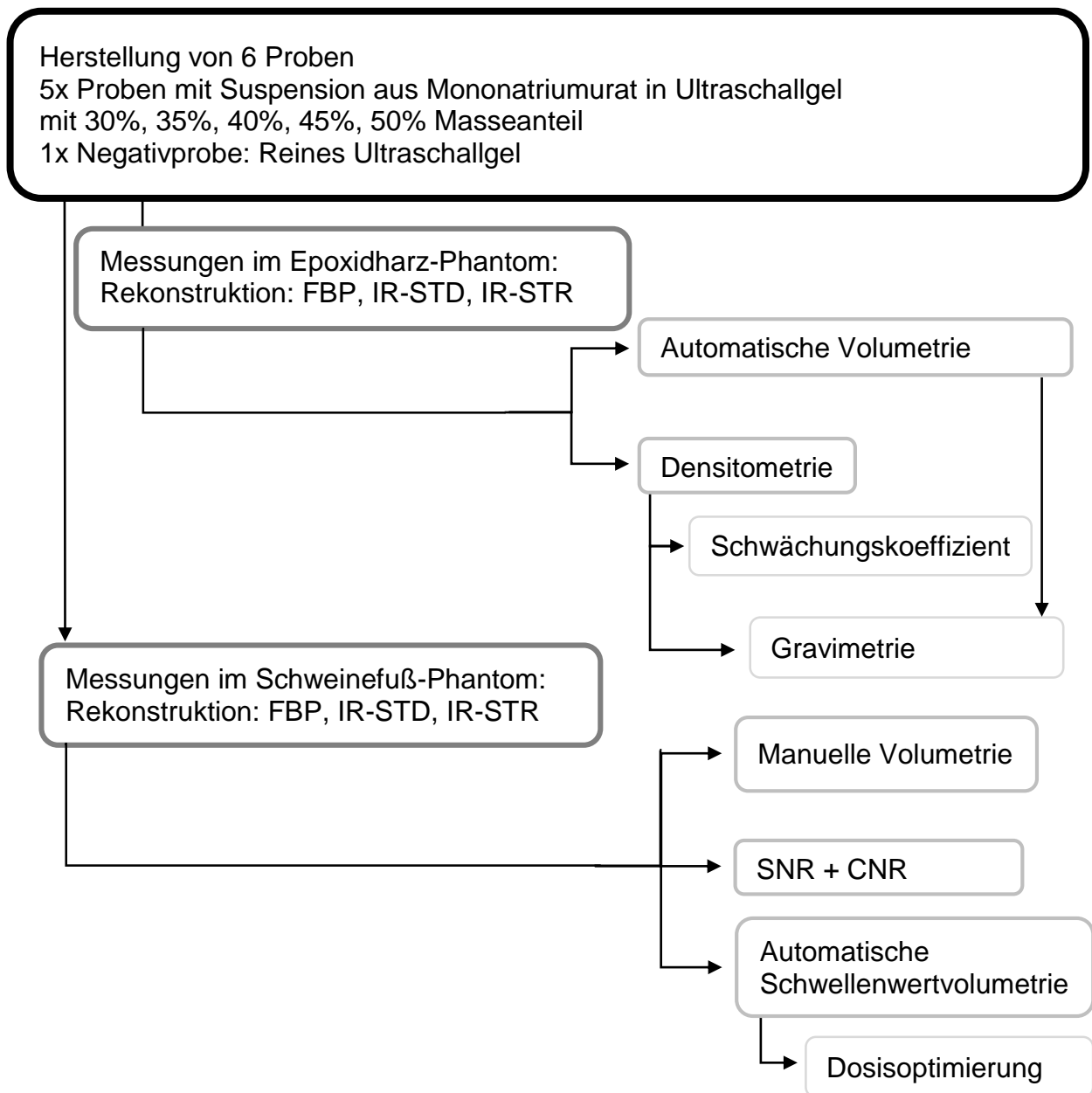


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Visualisierung der angewandten Methodik

In den Epoxidharz-Phantom-Scans wurden eine automatische Volumetrie und eine Densitometrie durchgeführt, welche der Gravimetrie und der Ermittlung von Schwächungskoeffizienten dienen. In den Schweinefuß-Phantom-Scans wurden eine manuelle Volumetrie, SNR-, und CNR-Messungen zur Bildqualitätsbeurteilung sowie eine automatische Schwellenwertvolumetrie ausgeführt, welche zur Dosisoptimierung genutzt wurden.

2.2 Vorbereitung und Durchführung der DECT-Messungen

2.2.1 Probenherstellung

Es wurde ein Phantom für Kristallarthropathien modifiziert, das von der Arbeitsgruppe bereits in einem vorhergehenden Forschungsprojekt etabliert worden ist (46). Zusätzlich zum nicht-biologischen Epoxid-Phantom wurde ein Schweinefuß als biologisches und damit auch realitätsnahes Phantom etabliert. Dabei wurden Suspensionen aus Mononatriumurat (MSU) in Ultraschallgel (UG) als ex-vivo Modell für die Gicht verwendet. Reines UG diente als Negativ-Kontrolle. Die Suspensionen von MSU Kristallen in UG wurden in verschiedenen Konzentrationen hergestellt. Das MSU (Strukturformel: $C_5H_3N_4O_3Na$) wurde von der Firma Sigma Aldrich (Taufkirchen, Deutschland) bezogen.

Basierend auf den Erkenntnissen aus vorhergehenden Phantommessungen, wurden für die MSU-Proben Konzentrationen angefertigt, die beidseits der vermuteten Nachweisgrenze in einem biologischen Phantommodell mit höheren vorkommenden HU-Dichtewerten als im Epoxid-Phantom gelegen sind (46). Daher wurden folgende Konzentrationen hergestellt, wobei die angegebene Prozentzahl dem Massenanteil der Mischungskomponente MSU im MSU-UG-Gemisch entspricht: 30%, 35%, 40%, 45% und 50%. Ebenso wurde eine Negativ-Kontrolle ausschließlich mit UG angefertigt. Die Anfertigung der Probengemische geschah mithilfe einer Präzisionswaage. Die erzeugten Suspensionen in verschiedenen Konzentrationen von MSU hatten jeweils ein Gesamtgewicht von 4 g. Details zum Herstellungsprozess sind in Tabelle 1 zu finden. Die Stoffe wurden mit Pistillen in Fantaschalen jeweils mindestens zehn Minuten lang gemischt, bis eine homogene Masse entstand. Die entstandene homogene Paste wurde mit einem Spatel in handelsübliche 2 ml-Spritzen gefüllt. Luftblasen sollten dabei nach Möglichkeit vermieden werden. Anschließend wurden das Gewicht sowie das visuell abgelesene Volumen des Spritzeninhalts ermittelt und protokolliert.

	Gemischzubereitung	
Masseanteil MSU	Masse MSU	Masse UG
0 %	0	4 g
30 %	1,2 g	2,8 g
35 %	1,4 g	2,6 g
40 %	1,6 g	2,4 g
45 %	1,8 g	2,2 g
50 %	2,0 g	2,0 g

Tabelle 1: Planung der MSU-UG-Gemisch Zubereitung

Erzielung der jeweiligen MSU-Masseanteile anhand der MSU- und UG-Massen, die verwendet wurden. Linke Spalte: Masseanteil von MSU im MSU-UG-Gemisch in aufsteigender Reihenfolge. Mittlere Spalte: die bei der Herstellung verwendete MSU-Masse zu Erzielung des gewünschten MSU-Masseanteils. Rechte Spalte: die bei der Herstellung verwendete UG-Masse zu Erzielung des gewünschten MSU-Masseanteils

2.2.2 Messungen der Proben

Die Proben wurden in insgesamt zwei Durchläufen nach dem unten beschriebenen Scanprotokoll gemessen.

Bei der ersten Messung wurde das in Abbildung 5 dargestellte Epoxidharz-basierte Phantom aus der ersten Phantomstudie (15 x 14 x 5 cm; Dichte: 1,017 g/cm³; effektive Kernladung: 7,4; mittlere HU/SD: 38,5/2,4 bei 80 kV, 30,2/2,1 bei 135 kV) mit sechs zylinderförmigen Taschen von jeweils 1,1 cm Durchmesser verwendet (46). Dieses wurde schon in vorherigen Versuchen als geeignetes nichtbiologisches Phantom für Kristallarthropathien etabliert, um die anatomischen Gegebenheiten der humanen Extremitäten zu simulieren (46). Die Taschen wurden mit den MSU-UG-Proben sowie der Negativ-Kontrolle belegt. In beiden Fällen waren die Proben von links nach rechts aufsteigend sortiert nach der MSU-Konzentration (0%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%).

Die zweite Messung wurde an einem Phantommodell aus frischem biologischem Gewebe, einem rechten Vorderlauf vom Hausschwein (*Sus scrofa domestica*), durchgeführt, welcher aus einem Fleischereifachgeschäft bezogen wurde. Dafür wurden mit stumpfer Präparation von proximal sechs Taschen im Oberschenkel radial um das

Ellenbogengelenk herum geschaffen, in welche die Probengefäße positioniert werden konnten, so dass sie vollständig von organischem Gewebe umschlossen waren, wie in Abbildung 6 zu sehen ist. Die Messung ähnelte in ihrer Anordnung der Probengefäße in den Taschen dem ersten Scan - also MSU-Proben mit Negativkontrolle - radial gegen den Uhrzeigersinn angeordnet in aufsteigender Konzentration.



Abbildung 5: Epoxidharz-Phantom mit 6 aufgezogenen Spritzen

Fünf Proben mit 30% - 50% MSU und die Negativprobe mit Ultraschallgel, bevor sie zur Messung in die zylinderförmigen Taschen des Epoxidharz-Phantoms platziert wurden. Analog in (1).



Abbildung 6: rechter Vorderlauf vom Hausschwein

Zu sehen sind die sechs radial um das Ellenbogengelenk platzierten Proben. Analog in (1).

2.2.3 CT Scanprotokoll und Dosimetrie

Die Messungen der mit den hergestellten Proben bestückten Phantome wurden an einem 320-Zeilen-CT (Toshiba Aquilion ONE Vision; Toshiba, Otawara, Japan) durchgeführt.

Dabei wurden DE-Datensätze in Einzelröhrentechnik ohne Tischvorschub im Volumenmodus mit den fest definierten Röhrenspannungswerten 80 kV und 135 kV generiert. Die Schichtdicke der Messungen betrug 0,5 mm bei einem Rekonstruktionsintervall von 0,25 mm und einer Rotationszeit von 0,275 s. Die Stromstärke wurde in zwei Durchläufen schrittweise erhöht, wobei im ersten Durchlauf ein vom Hersteller festgelegtes konstantes Verhältnis der Stromstärkewerte bei 80 kV und 135 kV angewandt wurde. Dabei wurde die Stromstärke beginnend von 60 mA bei 80 kV und 10 mA bei 135 kV schrittweise bis auf maximal 800 mA bei 80 kV und 140 mA bei 135 kV erhöht. Im zweiten Durchlauf wurden die Stromstärkewerte mit einer automatischen Dosismodulation bei definierten, absteigenden SD-Werten (maximal tolerierbares Rauschen; je niedriger, desto höher die Dosis) für eine konstante SNR festgelegt, beginnend mit 130 mA bei 80 kV und 25 mA bei 135 kV schrittweise bis auf die maximal möglichen Stromstärkewerte 800 mA bei 80 kV und 600 mA bei 135 kV. Durch den SD-Wert wird eine Bildqualität festgelegt, welche die CT-Software versucht anhand der CT-Übersichtsaufnahme mittels Modulation der Stromstärkewerte zu erzeugen. Durch die automatische Dosismodulation ergaben sich im zweiten Durchlauf für das Epoxid-Phantom andere Stromstärke- und Spannungswerte als für das biologische Phantom. Ein detailliertes Scanprotokoll zu Stromstärke- und Spannungswerten sowie den jeweiligen Rotationszeiten und dem entsprechenden Strom-Zeit-Produkt in mAs der einzelnen Durchläufe wurde erstellt und ist in Tabelle 2 zu finden. Ebenda sind die beim zweiten Durchlauf festgelegten SD-Werte aufgelistet.

1. Durchlauf Epoxid-Phantom und Schweinefuß-Phantom				
Scan Identität	mA bei 80 kV	mA bei 135 kV	t in s	mAs
E/S 1.1	60	10	0,275	19
E/S 1.2	90	15	0,275	28
E/S 1.3	110	20	0,275	35
E/S 1.4	170	30	0,275	55
E/S 1.5	230	40	0,275	74
E/S 1.6	290	50	0,275	93
E/S 1.7	400	70	0,275	129
E/S 1.8	510	90	0,275	165
E/S 1.9	630	110	0,275	203
E/S 1.10	800	140	0,275	258

2. Durchlauf Epoxid-Phantom					
Scan Identität	mA bei 80 kV	mA bei 135 kV	t in s	mAs	SD-Wert
E 2.1	90	15	0,275	28	40
E 2.2	110	20	0,275	35	35
E 2.3	150	30	0,275	49	30
E 2.4	200	40	0,275	66	25
E 2.5	290	60	0,275	96	20
E 2.6	470	110	0,275	159	15
E 2.7	640	160	0,275	220	12,5
E 2.8	800	300	0,275	302	9
E 2.9	800	480	0,275	352	7
E 2.10	800	660	0,275	401	5
2. Durchlauf Schweinefuß					
Scan Identität	mA bei 80 kV	mA bei 135 kV	t in s	mAs	SD-Wert
S 2.1	130	25	0,275	42	40
S 2.2	160	30	0,275	52	35
S 2.3	210	40	0,275	68	30
S 2.4	290	60	0,275	96	25
S 2.5	420	90	0,275	140	20
S 2.6	680	160	0,275	231	15
S 2.7	800	230	0,275	283	12,5
S 2.8	800	430	0,275	338	9
S 2.9	800	660	0,275	401	7
S 2.10	800	660	0,275	401	5

Tabelle 2: CT Scanprotokoll (Stromstärken, Rotationszeiten, Strom-Zeit-Produkte)

In der ersten Spalte von links sind die Scans zur eindeutigen Zuordnung kodiert anhand von Kürzeln: E = Epoxid-Phantom; S = Schweinefuß-Phantom; erste Zahl = Nummer des Durchlaufs; zweite Zahl = Nummer des Scans. In der zweiten und dritten Spalte von links sind die angewandten Stromstärkewerte jeweils bei 80 kV und 135 kV in mA aufgelistet. In der vierten Spalte von links ist die Rotationszeit t in Sekunden und in der letzten Spalte das Strom-Zeit-Produkt in mAs dargestellt. Während sich beim jeweils ersten Messdurchlauf die angewandten Stromstärkewerte bei den Epoxid-Phantommessungen nicht von den Schweinefußmessungen unterschieden und daher als E/S kodiert wurden, gab es beim jeweils zweiten Messdurchlauf, bei

welchem eine automatische Dosismodulation mit festgelegtem SD-Wert für ein konstantes Signal-zu-Rausch Verhältnis angewandt wurde, entsprechend unterschiedliche Stromstärkewerte und Strom-Zeit-Produkte bei den Epoxid-Phantom- und Schweinefußmessungen. Die angewandten festgelegten SD-Werte sind zusätzlich bei Scans des zweiten Durchlaufs in der Spalte ganz rechts angegeben. Analog in (1).

Es wurden CTDIvol- und DLP-Werte der einzelnen Scans ermittelt und zur Berechnung der ED-Werte in mSv ein konservativer Konversionsfaktor für obere Extremitäten in Höhe von $0,0008 \frac{mSv}{mGy \times cm}$ aus einer Publikation von Saltybaeva et al. genutzt, welcher auch schon in einer Studie von Diekhoff et al. verwendet wurde (26, 64). Alle Datensätze wurden in FBP, IR-STD und IR-STR mit einem Medium Weichteilkernel FC13 rekonstruiert.

2.3 Volumetrische Analyse der DECT-Messungen

Eine Voraussetzung für die spätere Bestimmung des Gewichts der MSU-Proben, aber auch die Evaluation der einzelnen Rekonstruktionsverfahren ist die Quantifizierung der gemessenen Volumina unter verschiedenen Bedingungen. Dies wurde mit zwei sich unterscheidenden Verfahren durchgeführt.

2.3.1 Manuelle Volumetrie am Schweinefuß-Phantom

Als erster Schritt erfolgten manuelle volumetrische Messungen mit Hilfe der Vitrea-Software (Vital Images; Minnetonka, USA) an den MSU-DECT-Scans vom Schweinefuß-Phantom. Hierbei wurde mit einer speziellen Softwarefunktion zum Ausmessen von Gefäßen, dem „Grow Vessel“-Verfahren jede Probe manuell mittels einer dreidimensionalen ROI als Volumen markiert. Das „Grow Vessel“-Verfahren markiert angrenzende Voxel mit ähnlicher Dichte, so dass die Kolbenwand der Spritzen und eingeschlossene Luftblasen in der Probenmasse nicht miterfasst wurden. Anschließend wurden das gemessene Volumen in ml, die durchschnittliche CT-Zahl in HU und die Standardabweichung der CT-Zahl dokumentiert. Dieses Verfahren wurde für MSU-Proben jeglicher MSU-Konzentration separat durchgeführt und bei allen angewandten Stromstärken, Stromspannungen und Rekonstruktionsmethoden wiederholt.

2.3.2 Automatische Volumetrie am Epoxid-Phantom

Als zweite Methode wurde eine automatische Volumetrie mit einem proprietären klinischen Software-Produkt (Aquilion ONE V6.0, Toshiba, Otawara, Japan) zur Tophus Analyse und DE-Composition Analyse durchgeführt. Das Verfahren nutzt einen festgelegten DE-Gradienten und rekonstruiert aus den 80 kV und 135 kV Datensätzen DE-Scans, bei welchen das MSU-Volumen automatisch detektiert wird. Zur Detektion von MSU anhand des DE-Gradienten von 1,02 dienten aktuell klinisch angewandte Schwellenwerteinstellungen. Diese wurden zu Gunsten einer besseren Detektion niedriger Konzentrationen von MSU abgesenkt mit Inkaufnahme einer niedrigeren Spezifität. Zur exakten Zuordnung der Volumina zu den Proben wurden die einzelnen MSU-haltigen Proben manuell von falsch positiven Detektionen außerhalb der Proben im Epoxid-Phantom separiert. Die Methode wurde am Epoxid-Phantom für alle drei Rekonstruktionsmethoden und alle Stromstärken angewandt und dabei das Volumen der MSU-Proben jeglicher Konzentration separat erfasst.

2.3.3 Automatische Schwellenwertvolumetrie am Schweinefuß-Phantom

Im dritten Schritt wurde das vorbeschriebene Verfahren der automatischen Volumetrie mit der gleichen proprietären klinischen DECT-Software auf den ersten Durchlauf der Messungen der MSU-Proben im Schweinefuß-Phantom angewandt. Ziel war hierbei nicht nur die automatische Ermittlung der MSU-Volumina, wie im vorherigen Schritt, sondern insbesondere die Festlegung von möglichst sensitiven Schwellenwerten für die Detektion von MSU bei bestmöglicher Spezifität. Es wurde für jede Rekonstruktionsart und Stromstärke des ersten Durchlaufs der MSU-Messungen am Schweinefuß-Phantom genau die Schwellenwerteinstellung für die Erkennung von MSU ermittelt, bei welchem gerade so keine falsch positiven MSU-Detektionen in den Weichteilen des Schweinefußes bei aktiver Rauschunterdrückung mehr auftraten. Der Software Algorithmus unterdrückt zuverlässig Artefakte, die durch Aufhärtungseffekte in der Nähe des Knochens entstehen. Daher konnten Knochenrandartefakte zu einem großen Teil toleriert werden. Für jede Rekonstruktionsart und Stromstärke wurde somit eine eigene ideale, möglichst sensitive und spezifische Schwellenwertkonfiguration ermittelt und bei dieser dann auch das detektierte MSU-Volumen automatisch erfasst. Zudem wurde protokolliert wieviel MSU-Volumen von welcher Probe jeweils detektiert werden konnten.

Die restlichen Knochenrandartefakte, die der Unterdrückung durch die Software entgangen waren, wurden manuell separiert und quantifiziert.

2.4 Densitometrische Analyse der DECT-Messungen

Zur validen Ermittlung der HU-Dichtewerte in den Proben sowie der darauf basierenden Kalkulation von Schwächungskoeffizienten, MSU-Masseberechnung und zur Quantifizierung der Bildqualität in Form von SNR und CNR wurden densitometrische Messungen in zwei voneinander unabhängigen Schritten durchgeführt.

2.4.1 Densitometrie und Schwächungskoeffizienten am Epoxid-Phantom

Im ersten Schritt wurden die HU-Dichtewerte der MSU-Proben mit dem proprietären klinischen Software-Produkt in den Scans am Epoxid-Phantom farbcodiert dargestellt, um eine möglichst repräsentative Messposition für die Densitometrie zu ermitteln. Für jede MSU-Probe wurden in der Toshiba-Software Koordinaten und Tischposition festgelegt und jeweils ein kreisrunder Bereich von Interesse (Region of Interest; ROI) mit 3,5 mm Durchmesser in einem Datensatz mit 0,5 mm Schichtdicke festgelegt. Dies wurde bei den MSU-Scans aller Stromstärken, Stromspannungen und Rekonstruktionsmethoden beider Durchläufe durchgeführt und dabei für jede ROI die durchschnittliche CT-Zahl (CT#) in HU und ihre Standardabweichung dokumentiert.

Zusätzlich wurde anhand der erhobenen Daten für jede Messung der Schwächungskoeffizient kalkuliert mittels Division des durchschnittlichen HU-Werts einer ROI bei 135 kV durch den durchschnittlichen HU-Wert der gleichen ROI bei 80 kV (siehe Formel 1). Diese Methode wurde ebenfalls für alle Stromstärken-, und Spannungen und Rekonstruktionsmethoden beider Durchläufe durchgeführt.

$$\text{Schwächungskoeffizient} = \frac{\emptyset CT\#_{135\text{ kV}} [HU]}{\emptyset CT\#_{80\text{ kV}} [HU]}$$

Formel 1: Kalkulation des Schwächungskoeffizienten

2.4.2 Bestimmung von SNR und CNR am Schweinefuß-Phantom

Im zweiten Schritt sollten SNR und CNR der DECT-Scans ermittelt werden. Dazu wurden HU-Dichtewerte bei den MSU-Scans am Schweinefuß-Phantom mit Hilfe von OsiriX (Version 7.0; Pixmeo; Bern; Schweiz) an festgelegten ROI gemessen, um die Bildqualität zu quantifizieren. Für die Dichtemessungen wurden feste ROI-Koordinaten und eine Tischposition definiert. Anschließend wurde jeweils bei 0,5 mm Schichtdicke eine ellipsenförmige ROI in die 50%-MSU Probe (Maße: 6,005 mm x 6,018 mm; Fläche: 28,386 mm²), eine ellipsenförmige ROI in den Muskelbauch des Schweinefußes (Maße: 8,879 mm x 9,047 mm; Fläche: 63,088 mm²) und eine ellipsenförmige ROI in die umgebende Luft (Maße 18,360 mm x 16,990 mm; Fläche: 245000 mm²) zur Erfassung des Rauschens platziert und dabei jeweils die durchschnittliche CT-Zahl in HU und ihre Standardabweichung ermittelt. Diese ROI-Messungen wurden für jede Stromspannung, Stromstärke und Rekonstruktionsmethode der MSU-Scans beider Durchläufe am Schweinefuß-Phantom durchgeführt. Anschließend wurden für jeden Scan einzeln SNR und CNR anhand der untenstehenden

Formel 2 und Formel 3 berechnet.

$$SNR = \frac{\bar{\phi} CT\#_{50\% MSU_Probe} [HU]}{Standardabweichung_{\phi CT\# (Luft)} [HU]}$$

Formel 2: Berechnung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses

$$CNR = \frac{\bar{\phi} CT\#_{50\% MSU_Probe} [HU] - \bar{\phi} CT\#_{Muskel} [HU]}{Standardabweichung_{\phi CT\# (Luft)} [HU]}$$

Formel 3: Berechnung des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses

2.5 Gravimetrische Analyse der DECT-Messungen am Epoxidharz-Phantom

Mittels der in 2.3.2 und 2.4.1 beschriebenen Methoden zur Bestimmung der Volumina und mittleren HU-Dichtewerte und der zuvor während der Herstellung gemessenen Massen der Proben, wie in 2.2.1 beschrieben, erfolgten als nächster und abschließender Schritt die gravimetrischen Kalkulationen der MSU-Proben im Epoxid-Phantom. Die Dichte ρ eines Stoffes ist physikalisch folgendermaßen definiert:

$$\rho = \frac{m}{V}$$

Formel 4: Physikalische Definition der Dichte ρ eines Stoffes

Basierend auf dem physikalischen Gesetz der Dichte und der Annahme, dass die durchschnittlichen HU-Dichtewerte der MSU-Proben ebenfalls linear abhängig vom Masse-Volumen-Quotienten sind, ergibt sich folgendes Abhängigkeitsverhältnis:

$$CT\# [HU] \sim \frac{m [mg]}{V [ml]}$$

Formel 5: Abhängigkeit der gemessenen CT-Zahl von der Dichte eines Stoffes

Mit Einbeziehung einer spezifischen Konstante k entsteht die folgende Gleichung:

$$CT\# [HU] \times k \left[\frac{mg}{HU \times ml} \right] = \frac{m [mg]}{V [ml]}$$

Formel 6: Abhängigkeitsverhältnis mit einbezogener Konstante k

Dabei bezieht sich die CT-Zahl in Formel 5 und Formel 6 auf die in einer MSU-Probe beliebiger Konzentration gemessenen HU-Dichtewerte. Die Variablen m und V beziehen sich auf ebenjene MSU-Probe, während k eine zu ermittelnde spezifische Konstante darstellt. Für jede Rekonstruktionsmethode wurde eine eigene Konstante k kalkuliert, um die Präzision der gravimetrischen Berechnungen zu steigern. Zur Kalkulation von k wurde die Formel 6 nach k umgestellt. Anschließend wurden für CT# und V jeweils die arithmetischen Mittel der vier repräsentativsten Messungen der 50%-MSU Messreihe. Als vier repräsentative Messungen wurden für alle Rekonstruktionsmethoden die Messergebnisse der 135 kV-Scans mit Röhrenstromstärken in Höhe von 70 mA, 90 mA, 160 mA und 300 mA gewählt. Für m wurde die real ermittelte Masse des Inhalts der 50%-MSU Probe in mg mit dem Masseanteil von MSU multipliziert, so dass die vorhandene reine Masse an MSU in der Probe berechnet wurde.

Somit ergab sich folgende Formel zur Berechnung von k:

$$k \left[\frac{mg}{HU \times ml} \right] = \frac{m_{reale\ MSU\ Masse\ in\ 50\%\ MSU\ Probe} [mg]}{\emptyset CT\#_{vier\ 50\%\ MSU\ Scans,\ 135\ kV} [HU] \times \emptyset V_4\ repräsentativste\ 50\%\ MSU\ Scans [ml]}$$

Formel 7: Kalkulation der Konstante k

Die für FBP, IR-STD und IR-STR berechneten Koeffizienten konnten nun für die Extrapolation auf alle Messreihen angewendet werden. Dazu wurde die Formel 7 nach m umgestellt, so dass die unten dargestellte Formel 8 zur Berechnung der Masse einer MSU-Probe anhand von automatisch ermitteltem Volumen in ml und dem durchschnittlichen HU-Dichtewert bei einer Röhrenspannung von 135 kV ebenjener Probe verwendet wurde:

$$m_{MSU\ Probe} [mg] = \emptyset CT\#_{MSU\ Probe, 135\ kV} [HU] \times V_{MSU\ Probe} [ml] \times k \left[\frac{mg}{HU \times ml} \right]$$

Formel 8: Kalkulation der Masse eines detektierten MSU-Volumens

Zu beachten ist, dass stets die passende Konstante zur in dem jeweiligen Scan angewandten Rekonstruktionsmethode (FBP, IR-STD, IR-STR) in die Formel einzusetzen ist.

Die gravimetrischen Berechnungen wurden für Messungen aller Stromstärken und Rekonstruktionsmethoden der zuvor automatisch ermittelten Volumina und HU-Dichtewerte am Epoxid-Phantom angewandt. Anschließend wurden die berechneten MSU-Massen in Relation zur bekannten, real ermittelten MSU-Masse gesetzt.

2.6 Statistische Analyse

Die gewonnenen Daten der oben beschriebenen Methodik wurden mit Prism (GraphPad, La Jolla, USA) und Excel 2013 (Microsoft, Redmond, USA) weiterverarbeitet und visualisiert. Die manuell gemessenen Dichtewerte und Volumina am Schweinefuß-Phantom wurden je Rekonstruktionsmethode nach Stromstärke, Stromspannung und MSU-Gewichtsprozent in Diagrammen aufgetragen. Bei der automatischen Volumetrie am Epoxid-Phantom wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der ermittelten Gesamtvolumina je Durchlauf berechnet. Die gemessenen Volumina des ersten

Durchlaufs wurden in Bezug zum während der der Herstellung ermittelten Gewicht der Proben gesetzt und nach den drei Rekonstruktionsmethoden sowie nach Stromstärke und Röhrenspannung visualisiert. Bei der Schwellenwertvolumetrie wurden die ermittelten richtig-positiven MSU-Volumina ebenso wie die falsch positiven Volumina der Knochenrandartefakte für jede Rekonstruktionsart und Stromstärke grafisch aufgetragen. Die mit der 2D-Densitometrie ermittelten HU-Dichtewerte wurden in Diagrammen in Bezug zur MSU-Konzentration je Rekonstruktionsmethode und Röhrenspannung dargestellt. Es wurden zudem arithmetische Mittel der Schwächungskoeffizienten aller Stromstärken der einzelnen MSU-Konzentrationen mit Auslassung der letzten 3 Messungen je Rekonstruktionsmethode berechnet und visualisiert. Auch aus den SNR und CNR-Daten wurden arithmetische Mittel gebildet und Diagramme erstellt. Die mit der Gravimetrie ermittelten Massen wurden in Bezug zu den realen Massen gesetzt und nach Rekonstruktionsmethode, Stromspannung und Stromstärke aufgeschlüsselt visualisiert.

3. Ergebnisse:

3.1 Vorbereitung und Durchführung der Messungen

3.1.1 Probenherstellung

Das Resultat der im Methodikteil beschriebenen Probenherstellung waren sechs befüllte Spritzen. Während bei hohen Masseanteilen von MSU, wie 50%, 45% und 40%, im MSU-UG-Gemisch eine weiße, pastartige Masse von zährockener Konsistenz entstand, ergab sich bei Konzentrationen von 35% und niedriger eine eher zähflüssige, milchige Substanz. Je flüssiger die resultierenden Probengemische waren, desto luftblasenhaltiger waren sie auch, da eingeschlossene Luftblasen mit Einsatz des Spatels teilweise nur schwierig herauszulösen waren. Die Folge dieses Umstands war ein höherer beobachteter Luftblasenanteil in den Suspensionen niedriger Konzentrationen, so dass sich auch weniger Probevolumen in die 2 ml Spritzen füllen ließ, als bei den Proben mit höheren Masseanteilen von MSU. Die für den Inhalt einer jeden Spritze mit der Präzisionswaage erhobenen Massen und visuell ermittelten Volumina sind in Tabelle 3 aufgeführt. Ebenda sind auch die absoluten Massen von MSU in mg aufgeführt, die sich aus Multiplikation des Masseanteils mit der Gesamtmasse ergeben und für die späteren gravimetrischen Kalkulationen von großer Bedeutung sind.

Masseanteil MSU	Inhalt in Spritze		
	Masse gesamt	Masse MSU	Volumen
0% MSU	2 g	0 mg	2,0 ml
30% MSU	2,15 g	645 mg	1,6 ml
35% MSU	2,03 g	710,5 mg	1,5 ml
40% MSU	2,45 g	980 mg	1,8 ml
45% MSU	2,48 g	1116 mg	1,8 ml
50% MSU	2,42 g	1210 mg	1,7 ml

Tabelle 3: Protokoll der Probenherstellung mit gemessenen Massen und Volumina

Erste Spalte von links: Masseanteil von MSU im MSU-UG-Gemisch in aufsteigender Konzentration. Zweite Spalte von links: die mit der Präzisionswaage gemessene Gesamtmasse des Probeninhalts. Dritte Spalte von links: Masse des MSU-Anteils in der Probe. Vierte Spalte von links: visuell ermitteltes Volumen des Probeninhalts.

3.1.2 CT Scanprotokoll und Dosimetrie

1. Durchlauf Epoxid-Phantom und Schweinefuß-Phantom			
Scan Identität	CTDI vol in mGy	DLP in mGy x cm	ED in mSv
E/S 1.1	1	16,1	0,013
E/S 1.2	1,5	24,1	0,019
E/S 1.3	1,9	30,5	0,024
E/S 1.4	2,9	46,6	0,037
E/S 1.5	3,9	62,6	0,05
E/S 1.6	4,9	78,7	0,063
E/S 1.7	6,8	109,2	0,087
E/S 1.8	8,7	139,7	0,112
E/S 1.9	10,7	171,8	0,137
E/S 1.10	13,6	218,4	0,175
2. Durchlauf Epoxid-Phantom			
Scan Identität	CTDI vol in mGy	DLP in mGy x cm	ED in mSv
E 2.1	1,5	24,1	0,019
E 2.2	1,9	30,5	0,024
E 2.3	2,7	43,3	0,035
E 2.4	3,6	57,8	0,046
E 2.5	5,3	85,1	0,068
E 2.6	9,1	146	0,117
E 2.7	12,8	205,4	0,164
E 2.8	20	320,6	0,257
E 2.9	27,2	435,6	0,349
E 2.10	34,4	550,5	0,44

2. Durchlauf Schweinefuß-Phantom			
Scan Identität	CTDI vol in mGy	DLP in mGy x cm	ED in mSv
S 2.1	2,3	36,9	0,03
S 2.2	2,8	45	0,036
S 2.3	3,7	59,4	0,048
S 2.4	5,3	85,1	0,068
S 2.5	7,8	125,2	0,1
S 2.6	13,2	211,8	0,169
S 2.7	17,2	275,9	0,221
S 2.8	25,2	403,6	0,323
S 2.9	34,4	550,5	0,44
S 2.10	34,4	550,5	0,44

Tabelle 4: CT Scanprotokoll mit CTDI-, DLP-, und ED-Werten der Durchläufe

In der ersten Spalte von links sind die Scans zur eindeutigen Zuordnung mit Kürzeln kodiert wie bereits in Tabelle 2 im Methodikabschnitt: E = Epoxid-Phantom; S = Schweinefuß-Phantom; erste Zahl = Nummer des Durchlaufs; zweite Zahl = Nummer des Scans. Während sich beim jeweils ersten Messdurchlauf die CTDI-, DLP-, und ED-Werte bei den Epoxid-Phantommessungen nicht von den Schweinefußmessungen unterschieden und daher als E/S kodiert wurden, gab es beim jeweils zweiten Messdurchlauf, bei welchem sich unterscheidende Stromstärkewerte bei den beiden Phantomen angewandt wurden, entsprechend unterschiedliche dosimetrische Werte. In den mittleren beiden Spalten wurden der ermittelte CTDIvol in mGy und das DLP in mGy x cm für jeden Scan aufgelistet. In der letzten Spalte sind die resultierenden, auf die dritte Nachkommastelle gerundeten, ED-Werte in mSv dargestellt, welche anhand eines aus der ersten Phantomstudie übernommenen konservativen Konversionsfaktors für obere Extremitäten in Höhe von $0,0008 \frac{mSv}{mGy \times cm}$ berechnet wurden (26). Die dosimetrischen Werte gelten jeweils für 80 kV und 135 kV zusammen, da softwarebedingt keine getrennte Ermittlung der CTDI- und DLP-Werte je Röhrenspannung erfolgt. Analog in (1).

Es wurden jeweils zwei Durchläufe mit verschiedenen Algorithmen der Stromstärkemedulation angewandt. Dies führte, durch die unterschiedliche

Beschaffenheit und Strahlendichte der beiden verwendeten Phantome bedingt, im zweiten dosismodulierten Durchlauf je Phantom zu eigenen Stromstärkekombinationen. Die ermittelten CTDI-, DLP-, und resultierenden kalkulierten ED-Werte sind in Tabelle 4 für jeden Scan der beiden Durchläufe je Phantom aufgelistet, wobei die Werte der beiden Phantome sich im ersten Durchlauf nicht unterscheiden und daher zusammengefasst wurden und nur im zweiten Durchlauf durch die verschiedenen Stromstärkewerte gesondert gelistet wurden.

3.2 Volumetrische Analyse der DECT-Messungen

3.2.1 Manuelle Volumetrie am Schweinefuß-Phantom

In Abbildung 7 ist beispielhaft gezeigt wie die manuellen volumetrischen Analysen der Scans der MSU Proben im Schweinefuß-Phantom durchgeführt wurden. Gleichzeitig geben die dreidimensionalen Rekonstruktionen mit den farblich markierten Proben in den Abbildungen einen anschaulichen Eindruck der im Methodikteil beschriebenen radialen Positionierung der Proben um das Gelenk des Schweinefuß-Phantoms. Stellenweise sichtbare Irregularitäten der markierten Probeninhalte, wie z.B. bei der orange-farbigen Probe mit 30% MSU-Masseanteil in Abbildung 7, sind auf eingeschlossene Luftblasen zurückzuführen. Die Ursache dafür ist die niedrigere Viskosität von Suspensionen bei Proben mit geringeren MSU-Masseanteilen. Da in diesem Schritt der Auswertung keine DE-Gradient basierte automatische MSU-Detektion genutzt wurde und die Volumina folglich in jedem Scan manuell selektiert wurden, liegen für jede angewandte Röhrensorgung separate Ergebnisse vor. In den Abbildungen 8-10 sind die durchschnittlichen HU-Dichtewerte der einzelnen Messungen der Proben nach Rekonstruktionsart graphisch dargestellt.

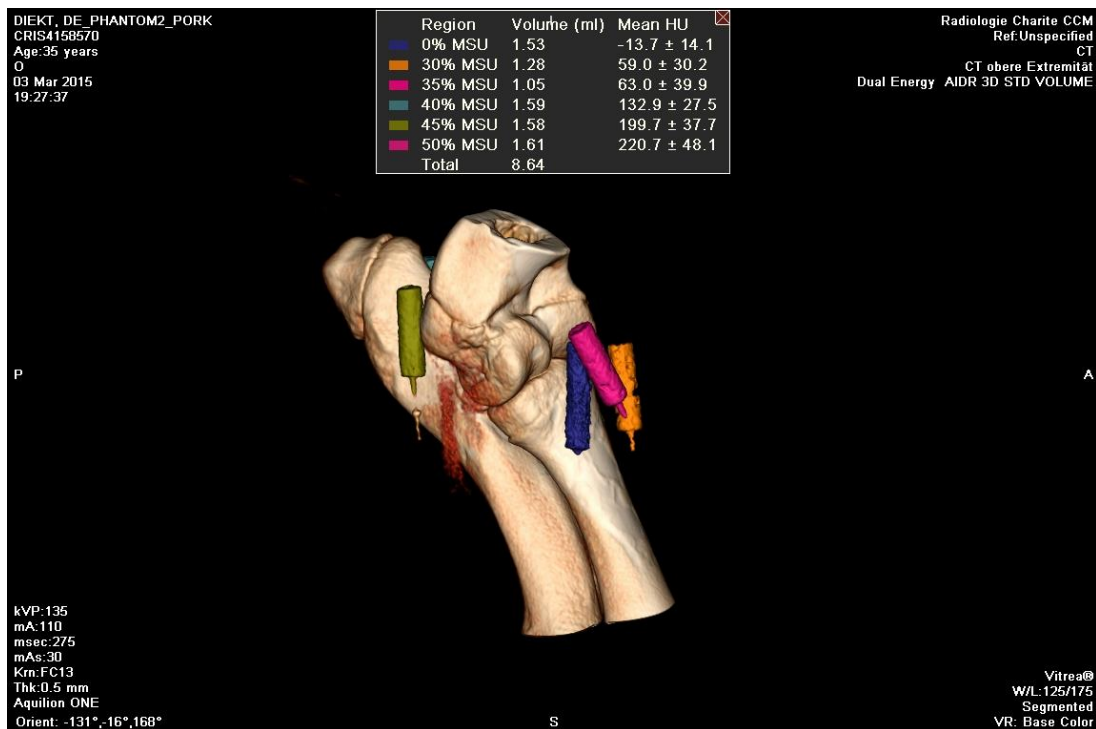
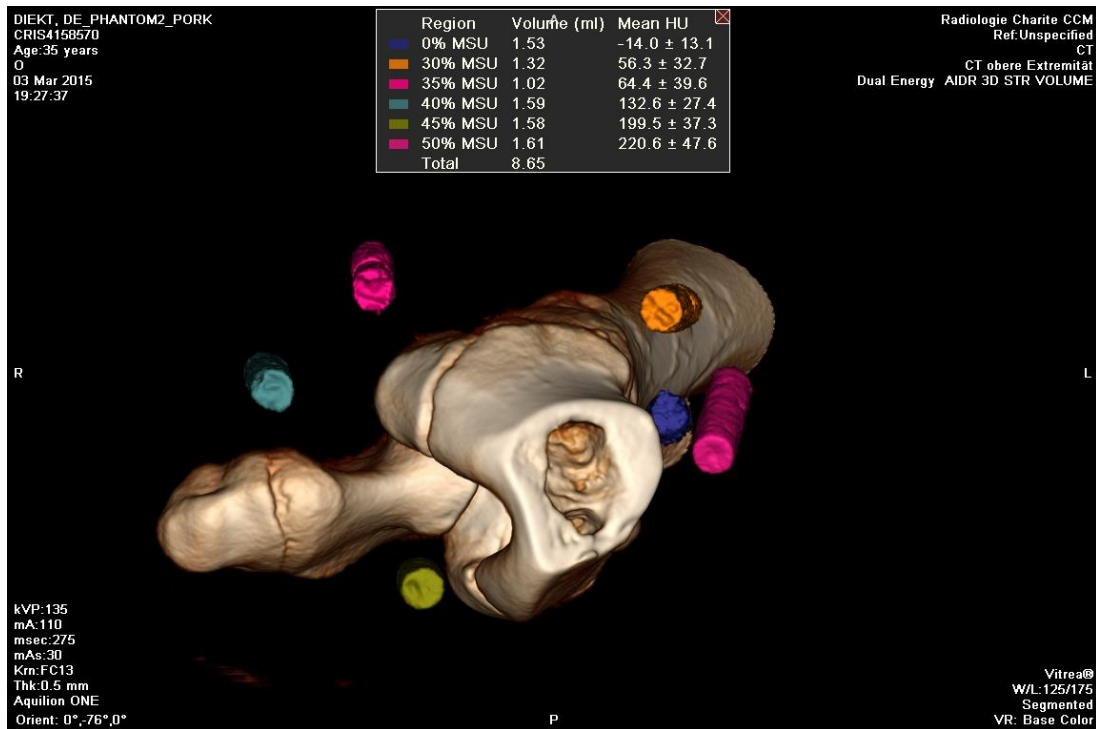


Abbildung 7: dreidimensionale Rekonstruktionen des Schweinefuß-Phantoms

Beispielhafte Ansichten von kranial (oben) und ventrolateral (unten) auf dreidimensionale Rekonstruktionen des Schweinefuß-Phantoms. Erkennbar sind die radial um das Ellenbogengelenk platzierten, farblich hervorgehobenen MSU-Proben. Aufgelistet sind zudem die in diesem Scan gemessenen Volumina und durchschnittlichen HU-Werte der Proben samt jeweiliger Standardabweichung. Analog in (1).

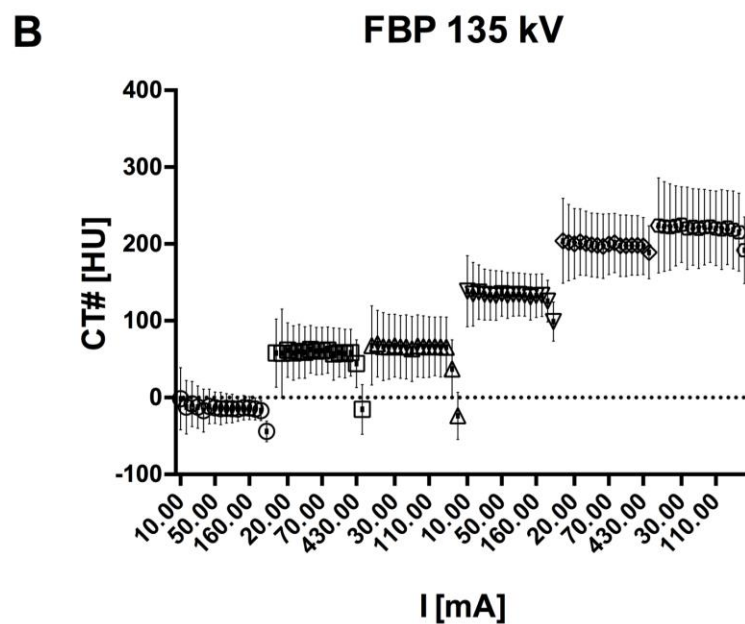
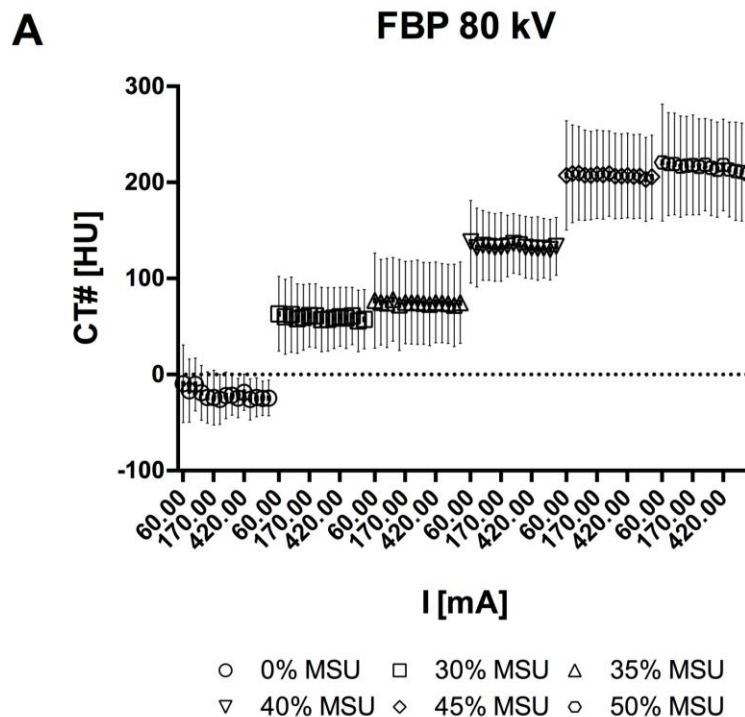


Abbildung 8: manuell ermittelte HU-Werte im Schweinefuß bei FBP

Graphische Darstellung der manuell gemessenen durchschnittlichen HU-Dichtewerte samt Standardabweichung für die MSU-Proben im Schweinefuß-Phantom bei 80 kV (oben) und 135 kV (unten) mit FBP als Rekonstruktionsmethode. Auf der horizontalen Achse sind die Stromstärken in mA für jede MSU-Probe aufsteigend sortiert. Auf der vertikalen Achse sind die gemessenen durchschnittlichen HU-Dichtewerte skaliert. Für jede MSU-Probe mit entsprechender Konzentration wurde ein eigenes Symbol im Koordinatensystem verwendet, siehe in der Legende.

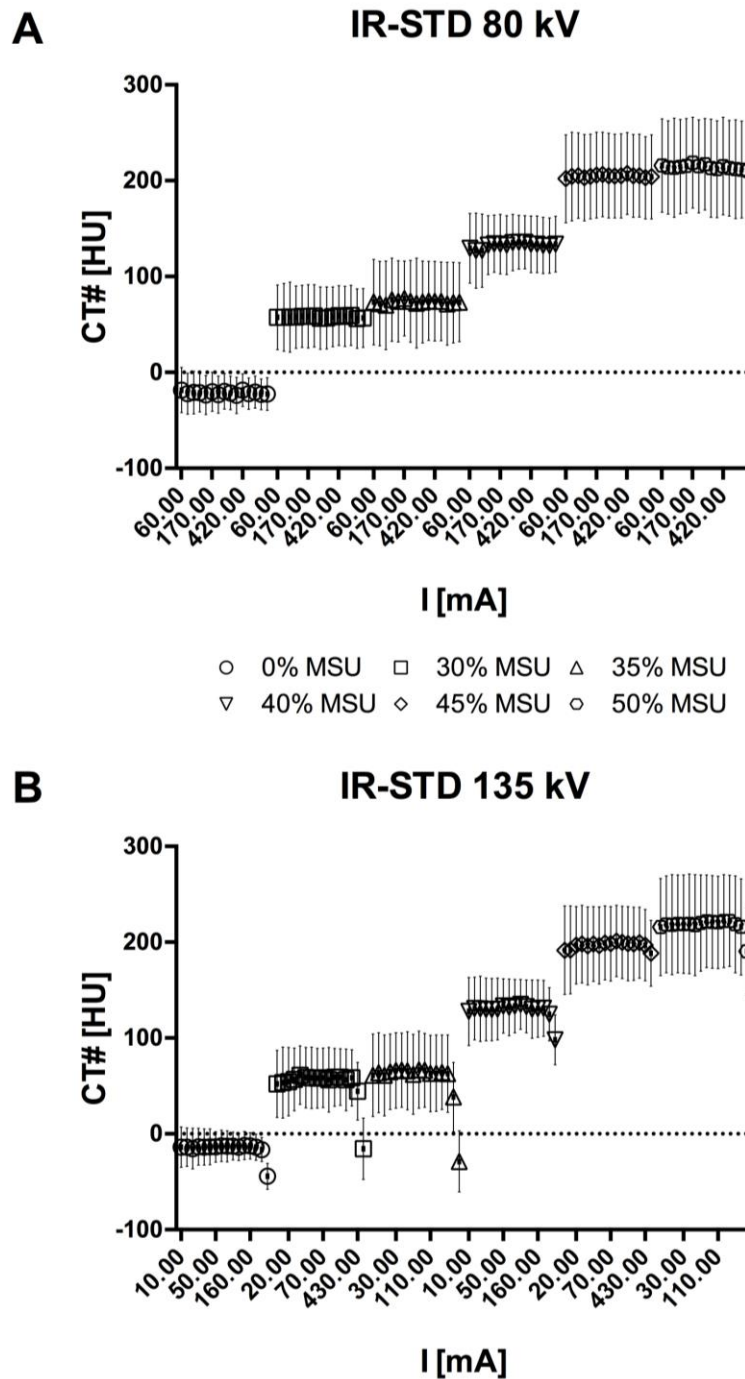


Abbildung 9: manuell ermittelte HU-Werte im Schweinefuß bei IR-STD

Graphische Darstellung der manuell gemessenen durchschnittlichen HU-Dichtewerte samt Standardabweichung für die MSU-Proben im Schweinefuß-Phantom bei 80 kV (oben) und 135 kV (unten) mit IR-STD als Rekonstruktionsmethode. Auf der horizontalen Achse sind die Stromstärken in mA für jede MSU-Probe aufsteigend sortiert. Auf der vertikalen Achse sind die gemessenen durchschnittlichen HU-Dichtewerte skaliert. Für jede MSU-Probe mit entsprechender Konzentration wurde ein eigenes Symbol im Koordinatensystem verwendet, siehe in der Legende.

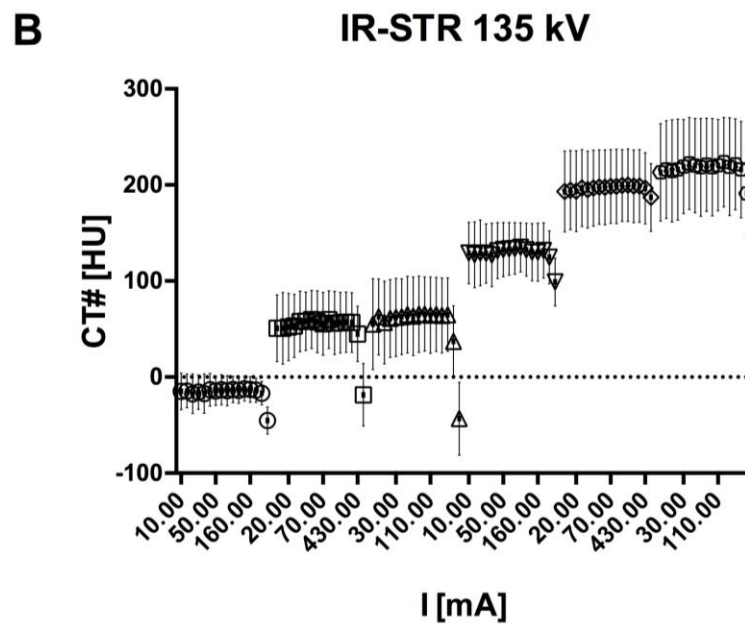
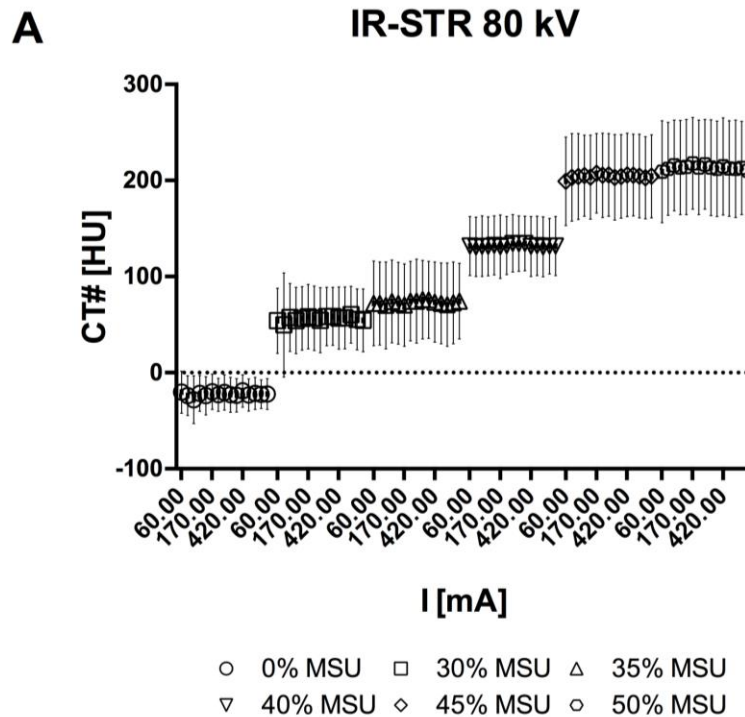


Abbildung 10: manuell ermittelte HU-Werte im Schweinefuß bei IR-STR

Graphische Darstellung der manuell gemessenen durchschnittlichen HU-Dichtewerte samt Standardabweichung für die MSU-Proben im Schweinefuß-Phantom bei 80 kV (oben) und 135 kV (unten) mit IR-STR als Rekonstruktionsmethode. Auf der horizontalen Achse sind die Stromstärken in mA für jede MSU-Probe aufsteigend sortiert. Auf der vertikalen Achse sind die gemessenen durchschnittlichen HU-Dichtewerte skaliert. Für jede MSU-Probe mit entsprechender Konzentration wurde ein eigenes Symbol im Koordinatensystem verwendet, siehe in der Legende.

Es konnte sowohl bei 80 kV, als auch bei 135 kV eine direkte Korrelation der HU-Dichtewerte mit dem MSU-Massenanteil der Proben gezeigt werden. Dieser Zusammenhang konnte bei der FBP und auch bei beiden Formen der IR beobachtet werden wie die Abbildungen 8-10 demonstrieren.

Es fällt zudem auf, dass bei FBP in Abbildung 8 die Standardabweichungen der durchschnittlichen HU-Dichtewerte, welche durch die vertikalen Balken einer jeden Messung in den Grafiken dargestellt sind, in jeder Konzentration für sich genommen mit ansteigenden Stromstärkewerten kontinuierlich abnehmen, während dies bei den IR in Abbildung 8 und Abbildung 9 nicht der Fall ist. Diese Abnahme bei FBP ist bei Messungen mit einer Röhrenspannung von 135 kV noch deutlicher zu sehen, als bei 80 kV. Bei einer Röhrenspannung von 135 kV konnte zudem bei allen Rekonstruktionen ein rapider Abfall der durchschnittlichen HU-Dichtewerte bei hohen Stromstärken in Bereichen von 430 mA und 660 mA gezeigt werden, ebenfalls bei allen untersuchten Rekonstruktionsmethoden und MSU-Konzentrationen. In den Abbildungen 8-10 ist zu sehen, dass die durchschnittlichen HU-Dichtewerte der Proben mit 30% und 35% MSU-Konzentration sowie der Proben mit 45% MSU und 50% MSU sich jeweils nicht so stark untereinander unterscheiden, wie beispielsweise die HU-Dichtewerte der Proben mit 35%, 40% und 45% MSU-Konzentration. Diese Unregelmäßigkeiten konnten bei allen Rekonstruktionsmethoden und Spannungen gleichermaßen beobachtet werden. Bei Vergleich der durchschnittlichen HU-Dichtewerte der FBP-Messungen mit den Werten von IR-STD und IR-STR fällt auf, dass bei IR etwas kleinere durchschnittliche HU-Dichtewerte, als bei den korrespondierenden FBP-Messungen vorliegen. Diese geringe Differenz tritt bei Proben aller MSU-Konzentrationen und bei reinem Ultraschallgel sowie allen Stromstärken auf. Siehe dazu Abbildung 11.

Die mit dem grow-vessel Verfahren ermittelten Volumina der einzelnen MSU-Proben in Abhängigkeit von der Stromstärke sind für 80 kV Röhrenspannung in Abbildung 12 und für 135 kV Röhrenspannung in Abbildung 13 visualisiert. Die Darstellung erfolgte separat je Rekonstruktionsmethode. Dabei zeigte sich, dass bei den MSU Proben mit 40%-, 45%- und 50%-Masseanteil mit ca. 1,6 ml ein deutlich höheres Volumen, als bei den Proben mit 30% (ca. 1,3 ml) und 35% (ca. 1 ml). Bezüglich der Menge an durchschnittlich markiertem MSU-Volumen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Rekonstruktionsmethoden festgestellt werden. Bei Vergleich der jeweils maximal markierten Volumina zeigte sich bei beiden Röhrenspannungen, dass bei IR-STD bzw.

IR-STR geringfügig mehr Volumen detektiert werden konnte, als bei FBP. Die Differenz war jedoch maximal 0,07 ml. Auch eine relevante Abhängigkeit des Volumens von der Stromstärke konnte bis auf durch Überstrahlungseffekte bedingte Volumenreduktion bei 135 kV in den maximalen Stromstärkebereichen nicht nachgewiesen werden.

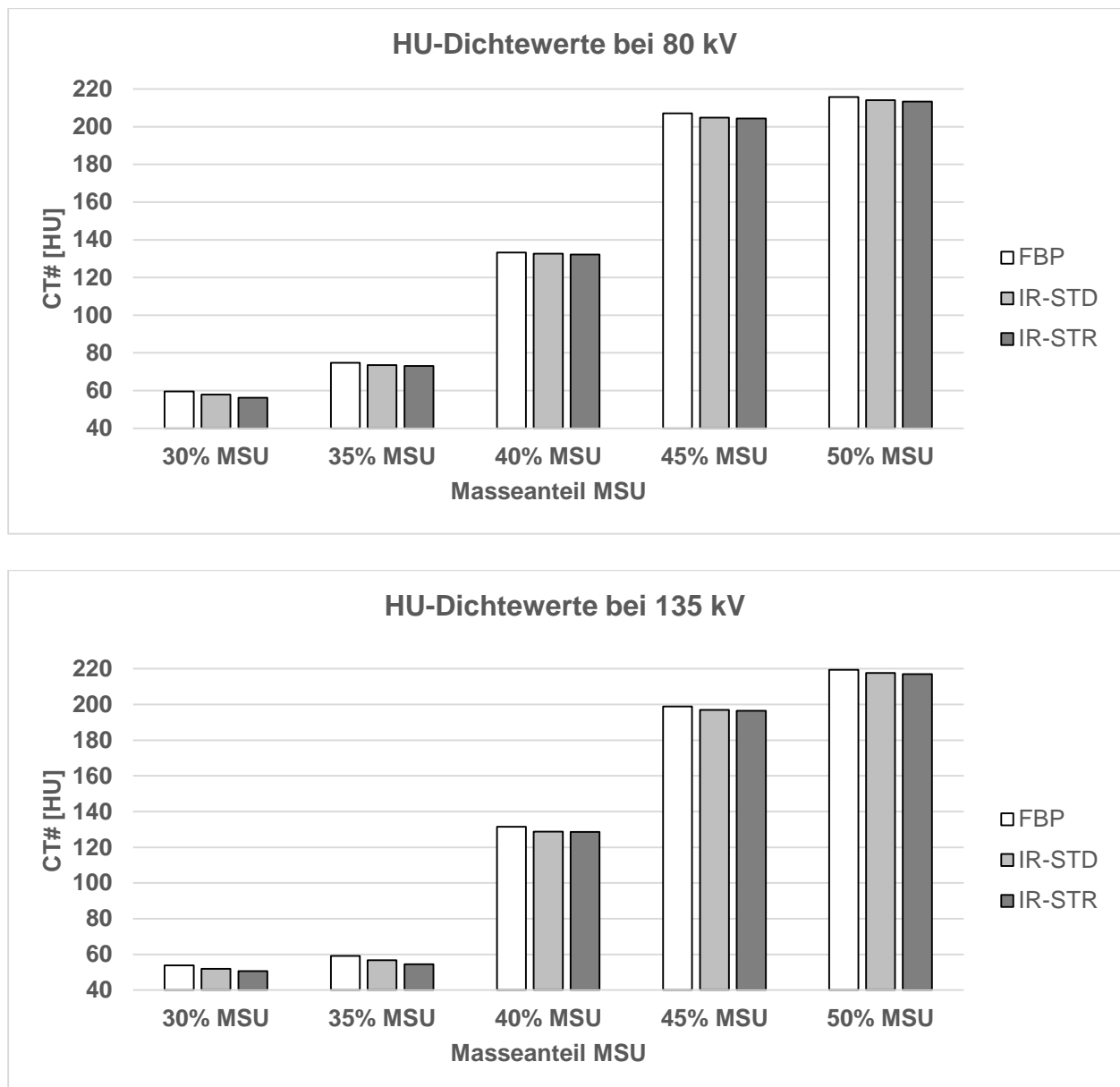


Abbildung 11: durchschnittliche HU-Dichtewerte der markierten Volumina in HU

Oben die Dichtewerte bei 80 kV und unten bei 135 kV Röhrensorgung. Die Durchschnittswerte sind sortiert nach dem MSU-Masseanteil und der Rekonstruktionsmethode. Bei den IR zeigten sich geringere HU-Werte als bei FBP. Dieses Phänomen konnte bei allen MSU-Konzentrationen und auch bei reinem Ultraschallgel nachgewiesen werden.

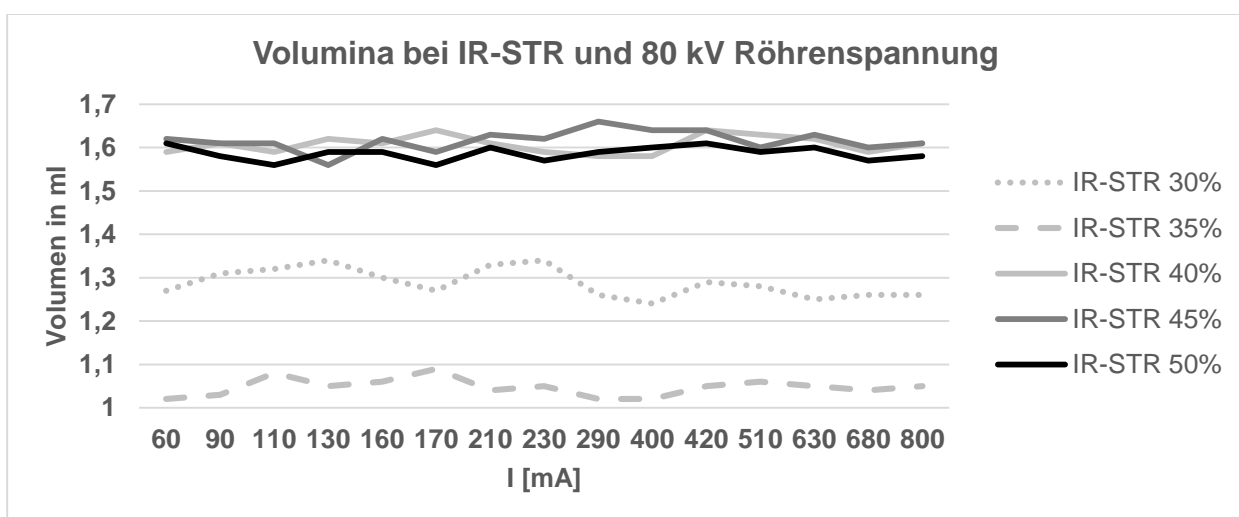
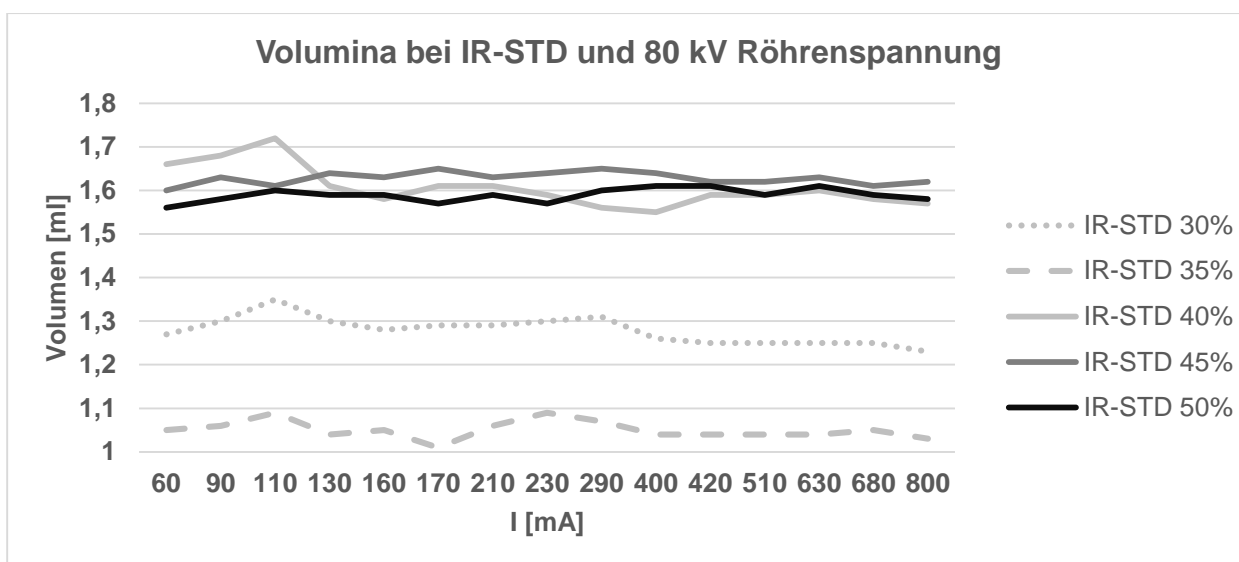
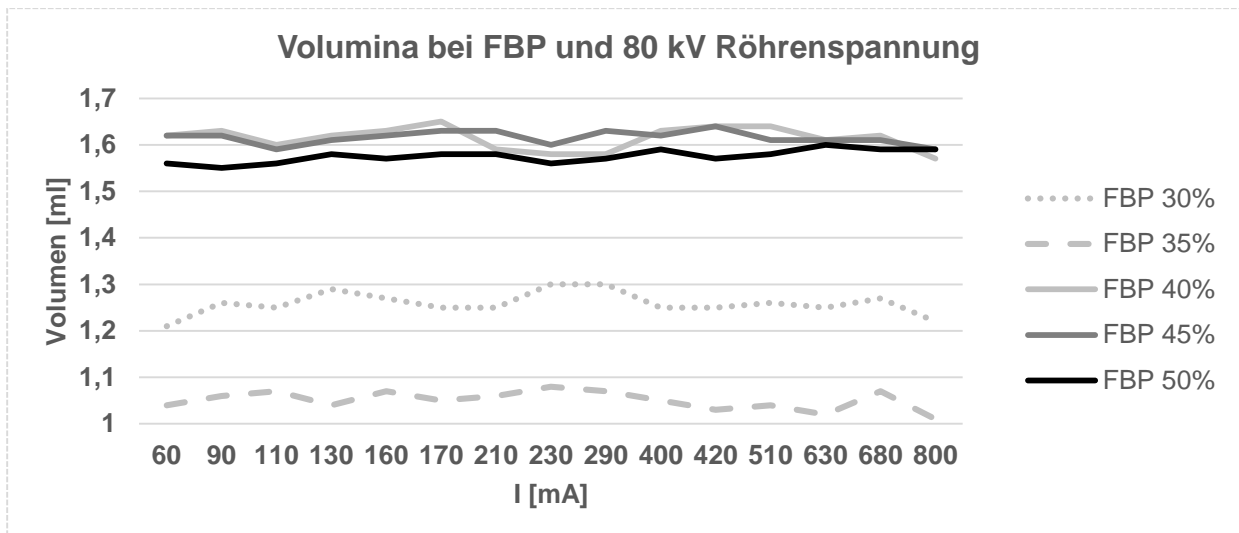


Abbildung 12: Probenvolumina in Abhängigkeit von der Stromstärke bei 80 kV

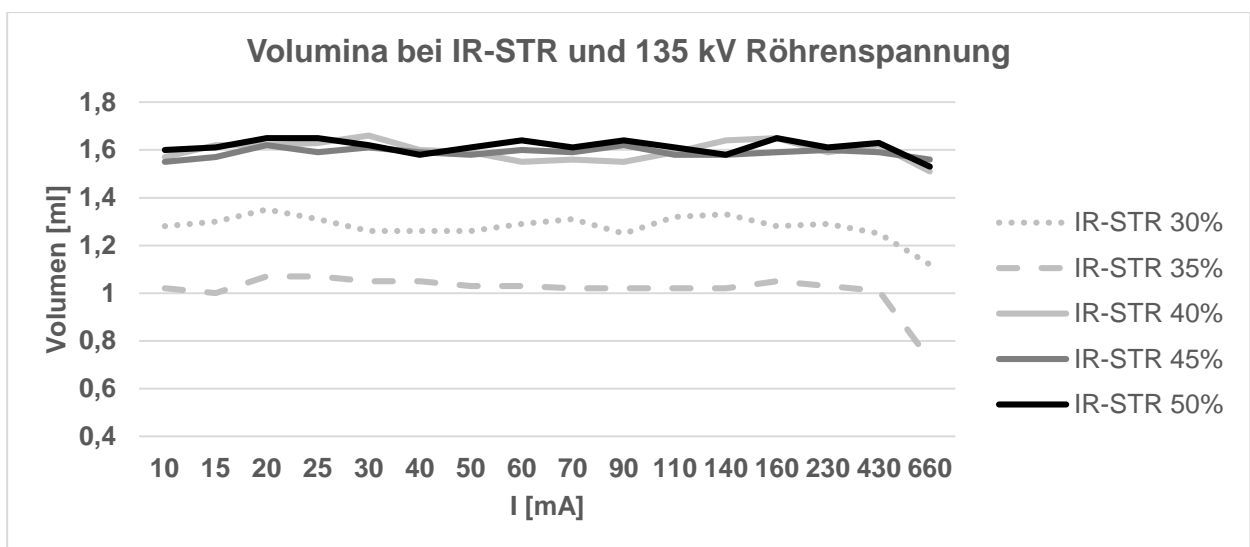
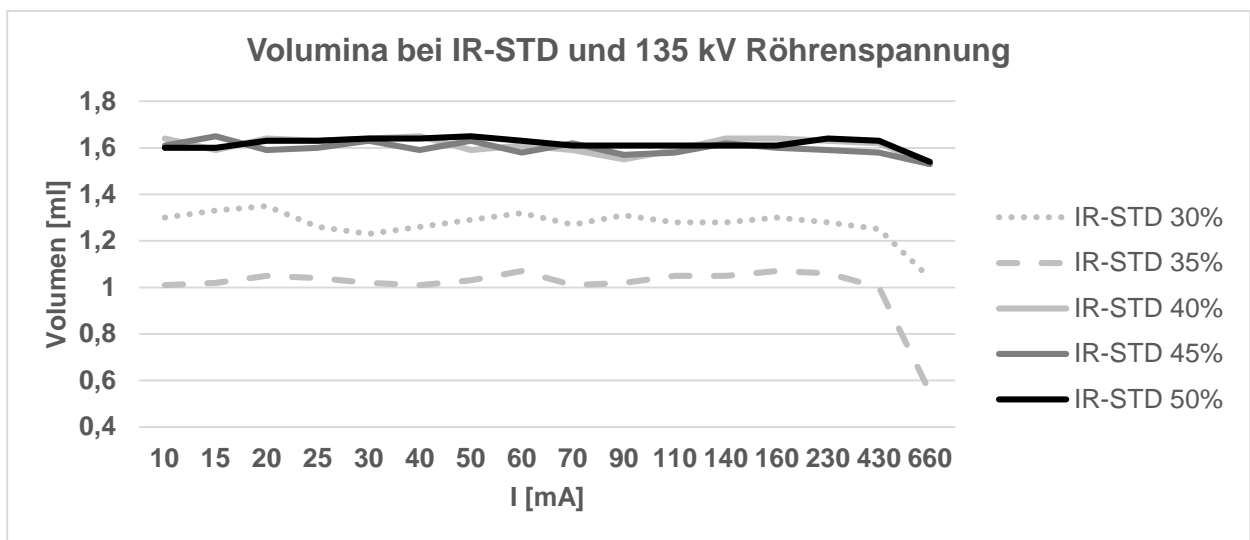
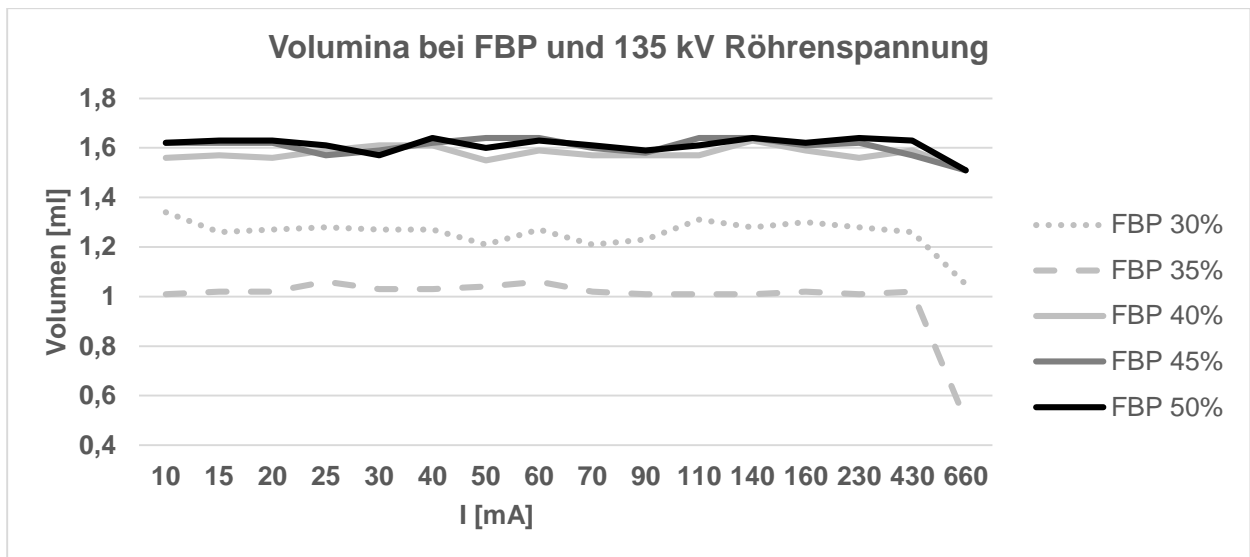


Abbildung 13: Probenvolumina in Abhängigkeit von der Stromstärke bei 135 kV

3.2.2 Automatische Volumetrie am Epoxid-Phantom

Die Volumetrie am Epoxid-Phantom wurde mit Hilfe der DE-Gradienten basierten automatischen Detektion von MSU durchgeführt wie im Methodikabschnitt beschrieben. Die abgewandelten Schwellenwerte zugunsten einer besseren Detektion von MSU mit Inkaufnahme einer niedrigeren Spezifität sind in Tabelle 5 dargestellt. Es handelt sich dabei jeweils um Koordinaten eines Vierecks (vgl. Abbildung 3), welches durch die Punkte a1, a2, a3 und a4 festgelegt wird und die Schwellenwerte für die Detektion von MSU definiert. Dabei wurden nur die Werte der Punkte a2 und a3 für die automatische Volumetrie am Epoxid-Phantom verringert, welche die untere Kante des Vierecks bilden, und somit den unteren Schwellenwert definieren, der der Abgrenzung von MSU zu Weichteilgeweben, wie Muskeln oder Sehnen, dient. Durch die Absenkung dieser Werte kam es insbesondere bei niedrigeren Röhrenstromwerten zu erhöhten Vorkommen von falsch-positiven MSU-Detektionen.

Klinische Einstellung	80 kV Röhrenspannung	135 kV Röhrenspannung
a1	410 HU	1054 HU
a2	-37 HU	274 HU
a3	248 HU	208 HU
a4	818 HU	830 HU
Epoxid-Phantom-Volumetrie	80 kV Röhrenspannung	135 kV Röhrenspannung
a1	410 HU	1054 HU
a2	-300 HU	45 HU
a3	100 HU	45 HU
a4	818 HU	830 HU

Tabelle 5: Schwellenwerteinstellungen zur Volumetrie am Epoxid-Phantom

Oben die klinische Einstellung, die als Vorlage diente. Die Punkte a1, a2, a3 und a4 bilden im Koordinatensystem ein Viereck und definieren den Detektionsbereich von MSU (siehe hierzu auch Abbildung 3). Darunter aufgelistet sind die Parameter, welche für die Epoxid-Phantom-Volumetrie zugunsten einer besseren Detektion von niedrigen MSU-Konzentrationen in den Punkten a2 und a3 abgesenkt wurden.

In Abbildung 14 sind die Anordnung der fünf im Epoxid-Phantom platzierten Proben sowie auch die eindeutig falsch-positiv detektierten abgrenzbaren Randartefakte dargestellt. Das Volumen der falsch-positiven Detektionen war besonders hoch bei niedrigeren Röhrenstromstärken. Je höher die angewandten Stromstärken, desto geringer das

Volumen der falsch-positiven Detektionen im Epoxid-Phantom, das während der Auswertung manuell ausgeschnitten werden musste, so dass insbesondere ab Stromstärken von 290 mA bei 80 kV und 50 mA bei 135 kV nur noch wenige Randartefakte auftraten.



Abbildung 14: dreidimensionale Ansicht der MSU-Detektion im Epoxid-Phantom

Beispielhafte Ansicht auf dreidimensionale Rekonstruktion des Epoxid-Phantoms. Erkennbar sind die fünf mittig platzierten MSU-Proben, welche automatisch richtig-positiv als MSU identifiziert und rot markiert wurden. Die ebenfalls sichtbaren Randartefakte stellen falsch-positive Detektionen dar.

Bei Auswertung der richtig-positiv detektierten MSU-Volumina zeigte sich, dass unabhängig von der angewandten Rekonstruktionsmethode und der vorliegenden MSU-Konzentration in der gemessenen Probe stets im ersten Durchlauf mit festgelegtem Stromstärkeverhältnis mehr MSU detektiert wurde, als bei den Messungen im zweiten Durchlauf mit automatischer Dosismodulation bei festgelegten SD-Werten. So war beispielsweise bei FBP als Rekonstruktionsmethode das arithmetische Mittel der detektierten MSU-Gesamtvolumina der Messungen im ersten Durchlauf $6,09 \pm 0,25$, während der Mittelwert im zweiten Durchlauf $5,48 \pm 1,36$ betrug. Auch das maximal gemessene MSU-Gesamtvolumen wurde stets bei Messungen des ersten Durchlaufs erfasst. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei der IR der Bilddaten. Ergebnisse zu allen Rekonstruktionsmethoden finden sich in Tabelle 7. Lediglich in zwei Scans der 50%-MSU Probe wurden mit FBP und IR-STR geringfügig höhere Volumina als im ersten

Durchlauf detektiert bei sehr hohen Stromstärken (800 mA bei 80 kV; 300 mA bei 135 kV). Den Zahlen in Tabelle 7 ist zu entnehmen, dass bei beiden Durchläufen mit den IR mehr MSU-Gesamtvolumen detektiert wurde. So wurde im ersten Durchlauf mit IR-STD der höchste Durchschnittswert mit $6,21 \pm 0,13$ ml erreicht, während mit IR-STR der höchste Maximalwert 6,38 ml betrug.

1. Durchlauf	FBP	IR-STD	IR-STR
Mittelwert Gesamtvolumen	$6,09 \pm 0,25$ ml	$6,21 \pm 0,13$ ml	$6,18 \pm 0,16$ ml
Maximales Gesamtvolumen bei 80 kV / 135 kV	6,28 ml (290 mA/50 mA)	6,33 ml (230 mA/40 mA)	6,38 ml (400 mA/70 mA)
2. Durchlauf	FBP	IR-STD	IR-STR
Mittelwert Gesamtvolumen	$5,48 \pm 1,36$ ml	$5,56 \pm 1,42$ ml	$5,65 \pm 1,19$ ml
Maximales Gesamtvolumen bei 80 kV / 135 kV	6,12 ml (290 mA/60 mA)	6,22 ml (640 mA/160 mA)	6,17 ml (110 mA/20 mA)

Tabelle 6: automatisch detektierte MSU-Gesamtvolumina im Epoxid-Phantom

Die Daten sind tabellarisch dargestellt getrennt nach erstem und zweiten Durchlauf und je Rekonstruktionsmethode. Die arithmetischen Mittelwerte des detektierten Gesamtvolumens sind jeweils mit Standardabweichung angegeben. Die maximal detektierten Gesamtvolumina sind jeweils mit der kleinsten angewandten Stromstärkekombination bei 80 kV und 135 kV angegeben, bei welcher sie detektiert wurden.

Die ermittelten volumetrischen Daten für die einzelnen MSU-Proben verschiedener Konzentration des ersten Durchlaufs wurden in Bezug gesetzt zu den Massen der jeweiligen Proben, welche während des Herstellungsprozesses ermittelt wurden und in Tabelle 3 aufgelistet sind. In Abbildung 12 sind die berechneten spezifischen Volumina je MSU-Probe in Abhängigkeit von den angewandten Röhrenstromstärken nach Rekonstruktionsmethode grafisch dargestellt.

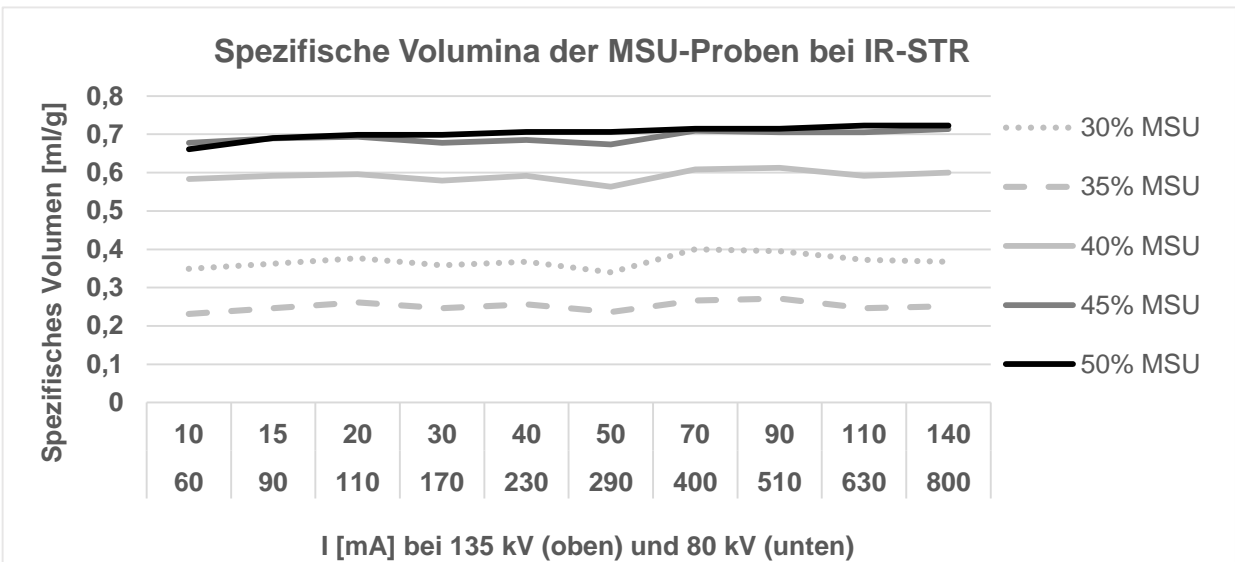
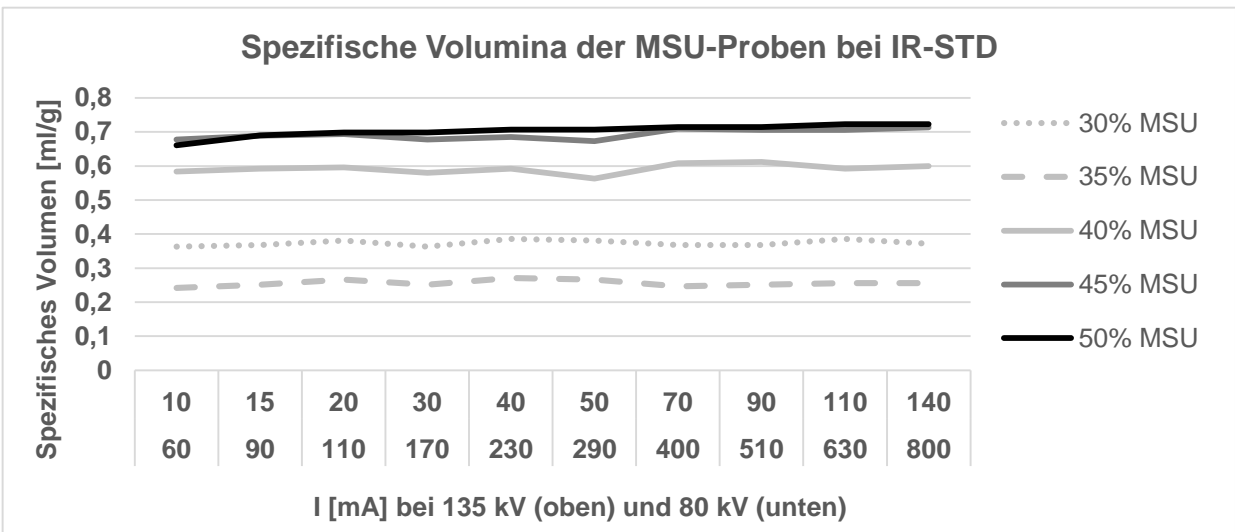
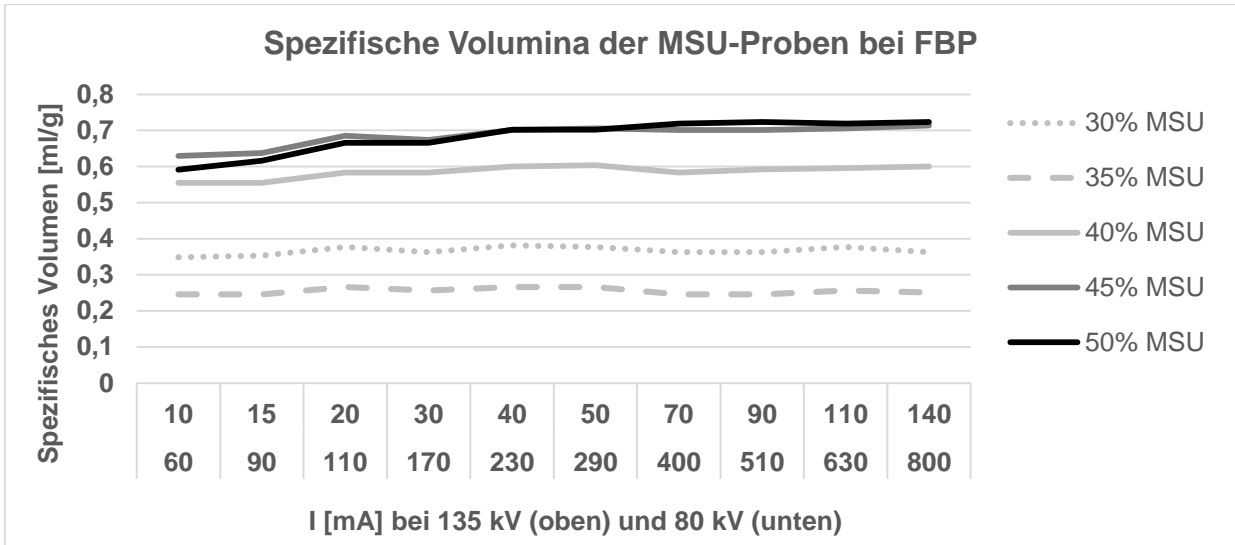


Abbildung 15: spezifische Volumina der MSU-Proben im Bezug zur Stromstärke

Es zeigte sich, dass das meiste spezifische Volumen bei MSU-Konzentrationen von 50%, 45% und 40% detektiert werden konnte, während die Detektion bei MSU-Masseanteilen von 30% und 35% deutlich geringer ausfiel. Zusätzlich fällt auf, dass mit den IR vor allem bei kleineren Stromstärken bis 230 mA bei 80 kV und 40 mA bei 135 kV mehr spezifisches MSU-Volumen detektiert wurde, als mit FBP als Rekonstruktionsmethode. Dies gilt jedoch nur für Proben mit höheren MSU-Masseanteilen von 40%, 45% und 50%. Bei Proben mit MSU-Konzentrationen von 30% und 35% hingegen waren keine relevanten Unterschiede zwischen den Rekonstruktionsmethoden bei kleineren und mittleren Röhrenstromstärken feststellbar.

3.2.3 Automatische Schwellenwertvolumetrie am Schweinefuß-Phantom

Die Anpassung der Schwellenwerte mit anschließender automatischer Volumetrie wurde für alle Messungen des ersten Durchlaufs durchgeführt. In Abbildung 16 sind dreidimensionale Rekonstruktionen von Scans des Schweinefuß-Phantoms mit automatischer MSU-Detektion dargestellt. Der im Methodikteil beschriebene Prozess der Schwellenwertanpassung mit Ausschaltung von falsch-positiven Detektionen und anschließender automatischer MSU-Volumendetektion wird dadurch veranschaulicht.

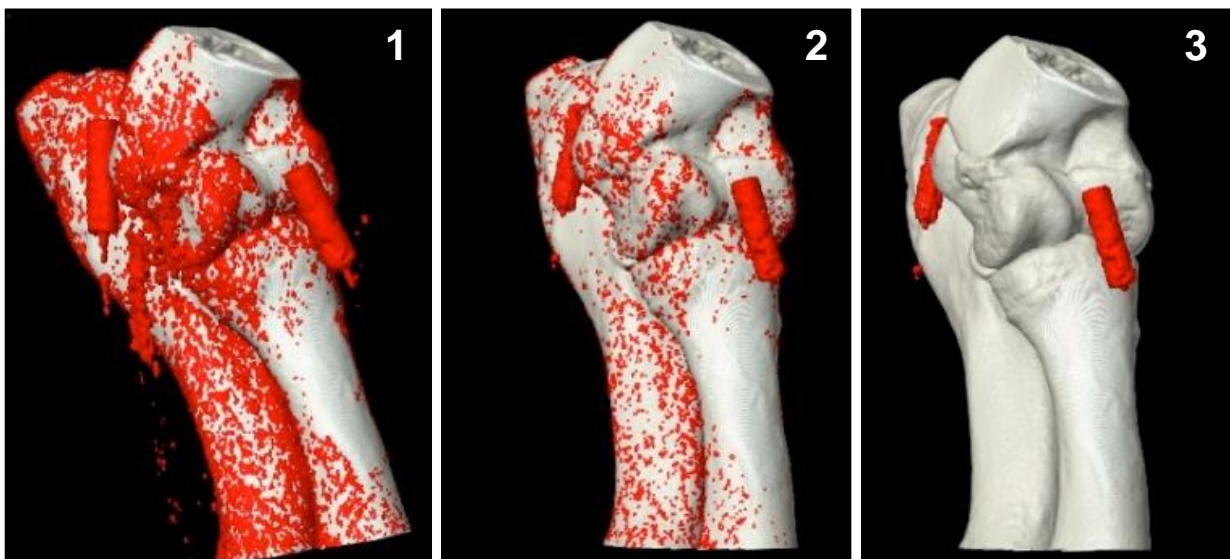


Abbildung 16: dreidimensionale Veranschaulichung der Schwellenwertvolumetrie

Links (1): dreidimensionale Rekonstruktion des Schweinefuß-Phantoms mit automatischer MSU-Volumendetektion bei zu niedrig eingestellten Schwellenwertparametern und ohne

Rauschunterdrückung. Klar erkennbar sind neben den richtig-positiv detektierten, rot markierten MSU-Proben die falsch-positiven MSU-Detektionen einerseits in den Weichteilen mit teilweise sehnenstrangartigen Verläufen, andererseits großflächig an den Knochenrändern durch Aufhärtungseffekte. Mitte (2): dreidimensionale Rekonstruktion des Schweinefuß-Phantoms mit automatischer Volumendetektion bei optimalen Schwellenwertparametern und ohne Rauschunterdrückung. Die Schwellenwerte wurden gerade so weit angehoben, dass keine falsch-positiven MSU-Detektionen in den Weichteilen mehr auftraten. Gleichzeitig ist auch eine Reduktion der nun nicht mehr großflächig auftretenden Knochenrandartefakte zu beobachten. Rechts (3): dreidimensionale Rekonstruktion des Schweinefuß-Phantoms mit automatischer Volumendetektion bei optimalen Schwellenwertparametern und aktiver Rauschunterdrückung. Durch die Rauschunterdrückung wurden große Teile der Knochenrandartefakte ausgeschaltet. Noch verbliebene falsch-positiv Detektionen am Knochenrand konnten manuell separiert und quantifiziert werden, so dass die richtig-positiven MSU-Volumina ermittelt werden konnten.

Es wurden, wie schon bei der automatischen Volumetrie am Epoxid-Phantom in Tabelle 5 beschrieben, nur die beiden Schwellenwerte a_2 und a_3 angepasst, welche die untere Kante des aus vier Punkten bestehenden MSU-Detektionsbereichs bilden. Die ermittelten Schwellenwerte für jeden Scan und alle drei Rekonstruktionsmethoden sind in Tabelle 7 aufgelistet. Die in Tabelle 7 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass bei niedrigen Röhrenstromstärken insbesondere bei FBP relativ hohe und somit weniger sensitive Schwellenwerte für eine spezifische Detektion notwendig sind. So ist die Differenz der 80 kV-Schwellenwerte des Scans mit der geringsten und des Scans mit der höchsten Stromstärke 130 HU. Im Gegensatz dazu waren bei den IR deutlich niedrigere, ergo sensitivere, Schwellenwerte schon bei kleinen Röhrenstromstärken möglich. Am deutlichsten zeigt sich der Unterschied beim ersten Scan mit 60 mA bei 80 kV und 10 mA bei 135 kV, bei welchem die 80 kV-Schwellenwerte bei IR-STD um 100 HU und bei IR-STR um 110 HU niedriger gesetzt werden konnten, als bei FBP. Mit zunehmenden Röhrenstromstärken insbesondere ab Werten von 230 mA bei 80 kV und 40 mA bei 135 kV verringern sich die Unterschiede zwischen den Rekonstruktionsmethoden, wobei auch in diesen Bereichen die Schwellenwerte bei IR-STD und IR-STR noch um 10-20 HU niedriger als bei FBP waren. Entsprechend der von den Schwellenwertparametern abhängigen Sensitivität zeigten sich auch ähnliche Ergebnisse bei der durchgeführten automatischen MSU-Volumendetektion.

	mA (80 kV)	mA (135 kV)	a2 (80 kV)	a3 (80 kV)	a2 (135 kV)	a3 (135 kV)
FBP	60	10	60	330	308	308
	90	15	10	280	255	255
	110	20	-5	265	239	239
	170	30	-25	245	217	217
	230	40	-30	240	212	212
	290	50	-45	225	196	196
	400	70	-55	215	185	185
	510	90	-60	210	180	180
	630	110	-55	215	185	185
	800	140	-70	200	169	169
	IR-STD	60	10	-40	230	201
90		15	-45	225	196	196
110		20	-50	220	191	191
170		30	-45	225	196	196
230		40	-45	225	196	196
290		50	-55	215	185	185
400		70	-65	205	175	175
510		90	-65	205	175	175
630		110	-65	205	175	175
800		140	-75	195	164	164
IR-STR		60	10	-50	220	191
	90	15	-50	220	191	191
	110	20	-60	210	180	180
	170	30	-55	215	185	185
	230	40	-50	220	191	191
	290	50	-60	210	180	180
	400	70	-65	205	175	175
	510	90	-70	200	169	169
	630	110	-70	200	169	169
	800	140	-75	195	164	164

Tabelle 7: optimale Schwellenwertparameter am Schweinefuß-Phantom

Aufgelistet sind die ermittelten Schwellenwerteinstellungen für jeden Scan und jede Rekonstruktionsmethode, bei welchen gerade so keine falsch positiven MSU-Detektionen in den Weichteilen des Schweinefußes bei aktiver Rauschunterdrückung mehr auftraten. In den ersten beiden Spalten sind die Röhrenspannungswerte des jeweiligen Scans für 80 und 135 kV dargestellt. In den folgenden vier Spalten sind jedem Scan zugeordnet, die Parameter für die Punkte a2 und a3 bei 80 kV und 135 kV aufgelistet, welche die untere Kante des MSU-Detektionsbereichs definieren, und somit für die Abgrenzung von MSU und Weichteilen verantwortlich sind.

In Abbildung 17 sind die automatisch detektierten MSU Volumina nach Röhrenstromstärke und Rekonstruktionsmethode grafisch aufgeschlüsselt zu finden. Auch hier zeigt sich, dass die IR in Bereichen von 290 mA bei 80 kV und 50 mA bei 135 kV und darunter mehr MSU-Volumen detektieren. Bei der kleinsten Stromstärkekombination konnte mit IR-STR 28-mal und mit IR-STD 23,4-mal so viel richtig-positives MSU-Volumen detektiert werden wie mit FBP. Die Differenz verringert sich mit steigender angewandter Röhrenstromstärke, jedoch bleibt die Überlegenheit der IR gegenüber der FBP bis zu den höchsten Stromstärken bestehen. Durchschnittlich wird so mit IR-STD 0,6 ml mehr und mit IR-STR sogar 0,77 ml mehr richtig-positives MSU-Volumen detektiert, als mit FBP.

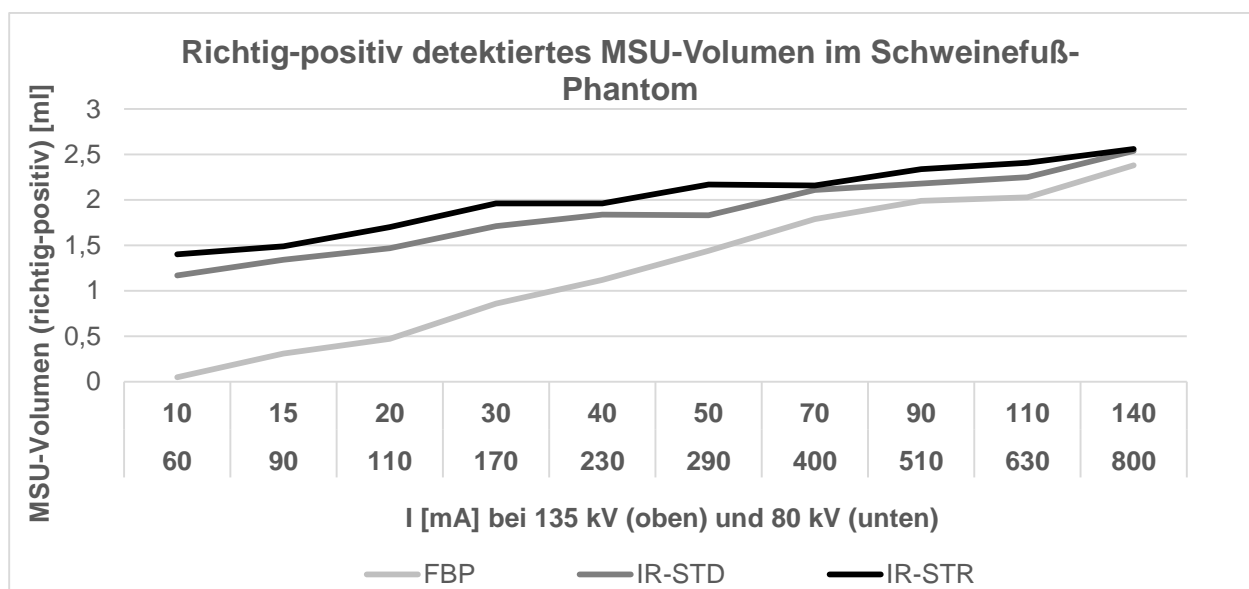


Abbildung 17: richtig-positiv detektierte MSU-Volumina in Bezug zur Stromstärke

Grafische Darstellung der richtig-positiv automatisch detektierten MSU-Volumina im Schweinefuß-Phantom in Abhängigkeit von der angewandten Röhrenstromstärkekombination. Die einzelnen Rekonstruktionsmethoden sind getrennt dargestellt.

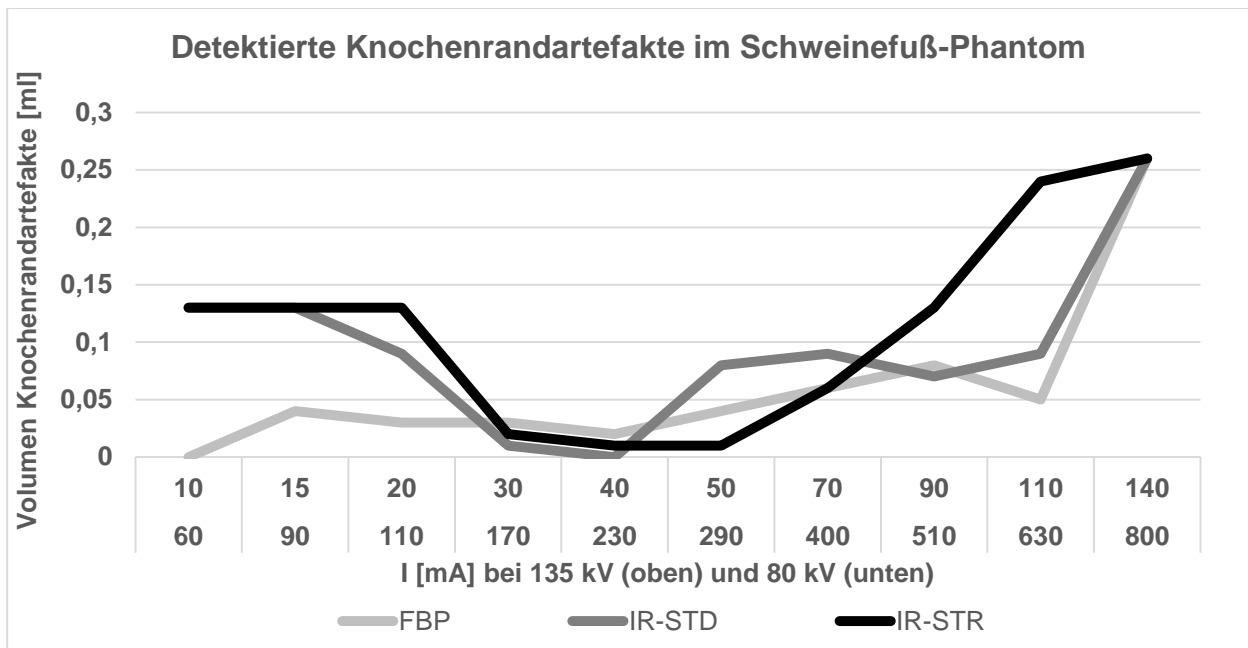


Abbildung 18: Volumina der Knochenrandartefakte in Bezug zur Stromstärke

Grafische Darstellung der Volumina der Knochenrandartefakte bei aktiver Rauschunterdrückung im Schweinefuß-Phantom in Abhängigkeit von der angewandten Röhrenstromstärkekombination. Die einzelnen Rekonstruktionsmethoden sind getrennt dargestellt.

Bei Betrachtung der in Abbildung 18 grafisch aufgetragenen Volumina der Knochenrandartefakte ergibt sich ein heterogenes Bild bei Vergleich der Rekonstruktionsmethoden. In kleinen Stromstärkebereichen bis einschließlich 110 mA bei 80 kV und 30 mA bei 135 kV wurde bei den IR ca. 3-mal so viel Volumen an Knochenrandartefakten detektiert wie bei FBP. In Mittleren Stromstärkebereichen nehmen die Volumina der Knochenrandartefakte bei IR-STD und IR-STR ab, so dass sich alle drei Rekonstruktionsmethoden wenig voneinander unterscheiden. In den höheren Stromstärkebereichen, ab Werten von 290 mA bei 80 kV und 50 mA bei 135 kV nehmen die falsch-positiven Volumina dann bei allen Rekonstruktionsmethoden mit steigender Röhrenstromstärke zu, bis sie ihr Maximum beim höchsten Stromstärkewert erreichen.

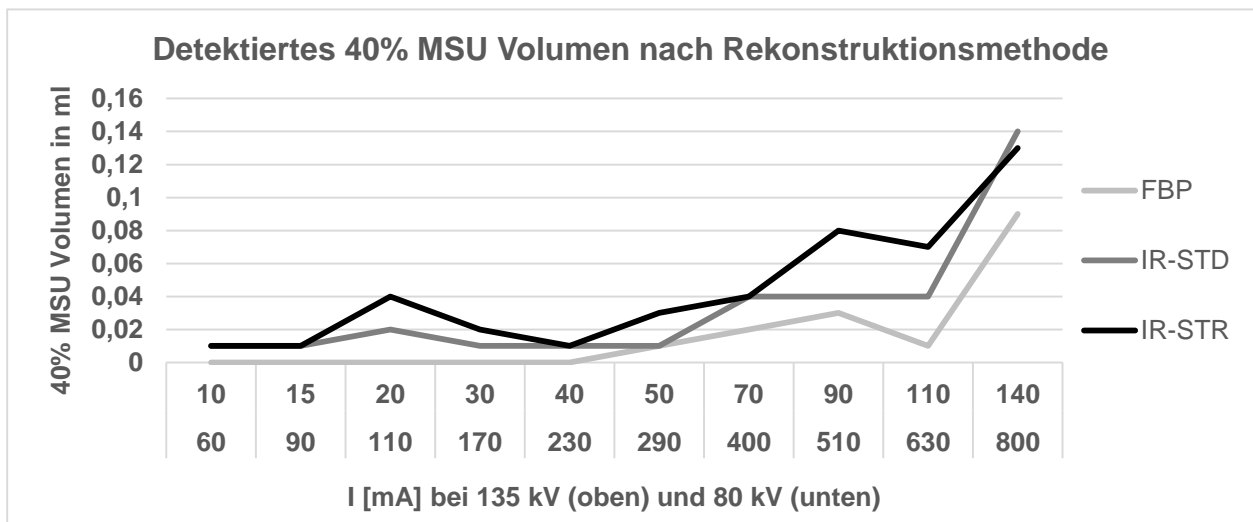
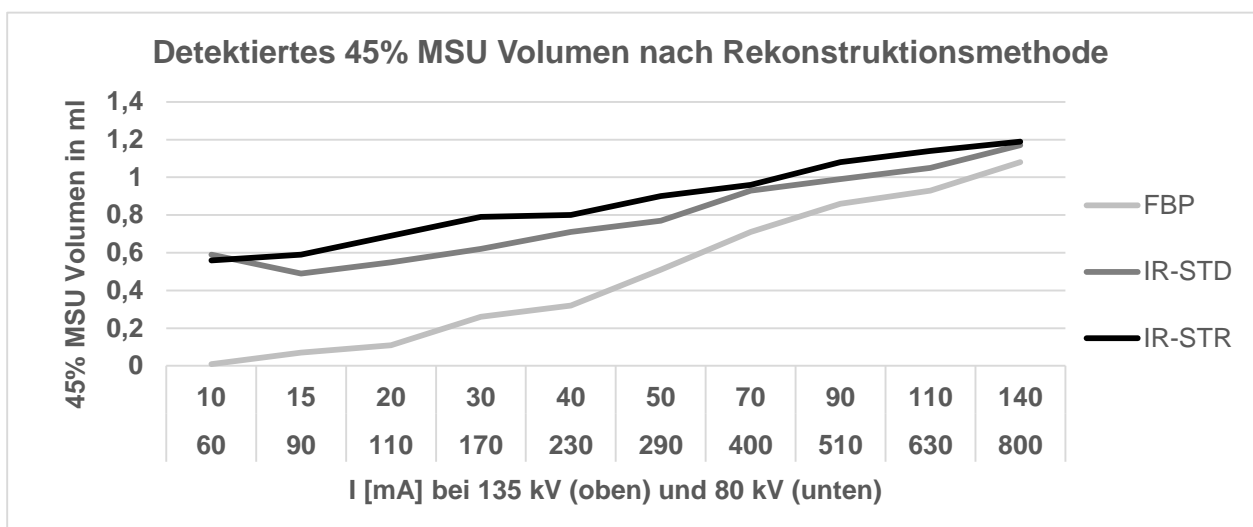
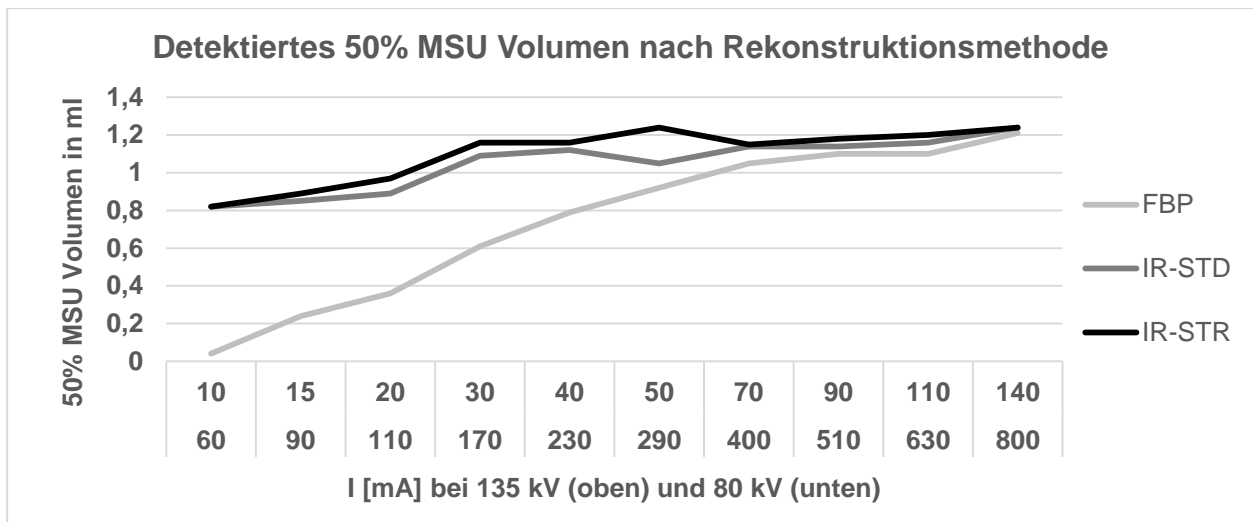


Abbildung 19: detektierte MSU-Volumina nach Rekonstruktionsmethode

In den drei Diagrammen sind die richtig positiv detektierten MSU-Volumina der Einzelproben mit 50%, 45% und 40% MSU Masseanteil nach Rekonstruktionsmethode aufgetragen gegen die Stromstärkewerte bei 80 kV und 135 kV.

Bezieht man in die Analyse die ebenfalls miterfassten Informationen mit ein, ob und wenn ja wieviel ml MSU-Volumen der einzelnen Proben mit den verschiedenen MSU-Konzentrationen detektiert werden konnte, ergibt sich folgendes Bild: Grundsätzlich wurden bei allen Schwellenwertanalysen nur MSU-Volumina mit 40% MSU und höheren Masseanteilen erkannt. Bei allen angewandten Stromstärke- und Schwellenwertkonfigurationen wurden richtig positive Volumina der Proben mit 45% und 50% MSU Konzentration detektiert. Diese machten den Großteil des erfassten Volumens aus, wenn auch nur mit teilweise minimalen Mengen bei FBP in geringen Stromstärkebereichen. Je höher die angewandten Stromstärkewerte waren, desto größere MSU Volumina wurden erkannt. Bei den Proben mit 50% und 45% MSU Masseanteil wurden mit IR bereits bei niedrigeren Stromstärken relativ hohe Mengen erkannt, wohingegen bei FBP ein starker Anstieg der erkannten Volumina bis auf annähernd IR-Niveau (ab Stromstärkewerten von ca. 400 mA bei 80 kV und 70 mA bei 135 kV) zu verzeichnen war. Bei Proben mit 40% MSU Konzentration konnten hingegen bei allen Rekonstruktionsmethoden nur geringe MSU Volumina nachgewiesen werden, bei FBP sogar erst ab 290 mA bei 80 kV und 50 mA bei 135 kV in quantifizierbaren Mengen. Größere MSU Volumina (bis zu 0,14 ml bei IR-STD) bei 40% MSU Masseanteil konnten erst in Stromstärkebereichen von 400 mA bei 80 kV und 70 mA bei 135 kV detektiert werden. Wieviel ml MSU von den jeweiligen Proben bei welchen Stromstärke- und Schwellenwertkombinationen detektiert werden konnten ist in Abbildung 19 in drei Diagrammen visualisiert.

3.3 Densitometrische Analyse der DECT-Messungen

3.3.1 Densitometrie und Schwächungskoeffizienten am Epoxid-Phantom

Die nach HU-Dichtewerten gerichtete Farbcodierung der Messungen im Epoxid-Phantom, welche der Ermittlung der optimalen ROI-Positionen diente, ist in Abbildung 20 beispielhaft dargestellt. Zu sehen sind die in den Proben von links nach rechts im Bild aufsteigenden HU-Dichtewerte, entsprechend der Platzierung der MSU-Proben von 0% bis 50% MSU-Masseanteil. Insbesondere bei den Proben mit 30%, 35% und 40% MSU-Masseanteil waren vereinzelte Lufteinschlüsse und inhomogene Stellen sichtbar.

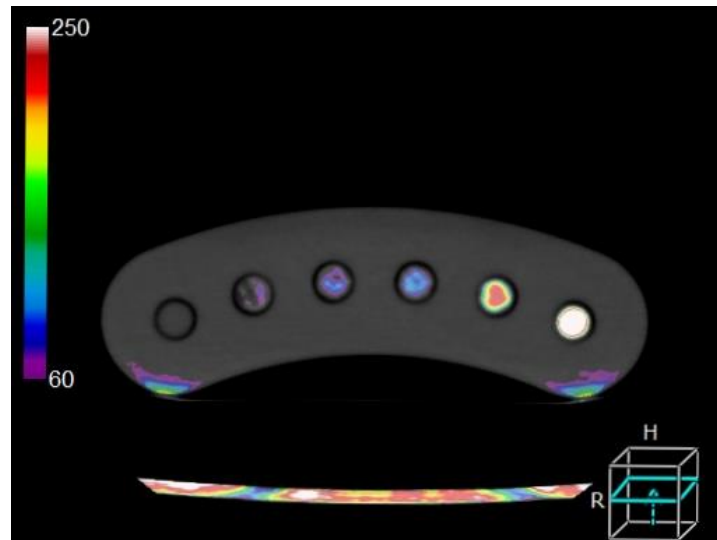


Abbildung 20: farbcodierte Darstellung der Dichtewerte im Epoxidphantom

Axialer Schnitt durch Epoxid-Phantom mit MSU-Proben bei HU-Dichte abhängiger farbcodierter Darstellung. Die farbcodierte HU-Skalierung ist auf dem vertikalen Balken links im Bild visualisiert. Die MSU-Masseanteile der Proben sind von links nach rechts im Bild: 0% (reines UG), 30%, 35%, 40%, 45% und 50%. Bei der 30% MSU-Probe ist ein größerer Lufteinschluss, bei der 35% MSU-Probe ein kleinerer Lufteinschluss in diesem Schnittbild sichtbar. Analog in (1).

Die Lufteinschlüsse waren bei den niedrigeren MSU-Konzentrationen vor allem durch die zähflüssige Konsistenz bedingt wie schon im Abschnitt 3.1.1 beschrieben. Mit Hilfe der farbcodierten Darstellung konnten für jede MSU-Probe repräsentative Stellen mit hoher Homogenität und ohne Lufteinschlüsse für die nachfolgenden ROI-Messungen ermittelt werden. Für jede kreisrunde ROI wurden feste Koordinaten und Tischpositionen ermittelt, wobei sich auch die Tischpositionen der Messungen von Probe zu Probe unterschieden. Bei den Dichtewertauswertungen wurden jeweils die letzten drei Messungen mit den höchsten Stromstärken ausgelassen, aufgrund zu großer überstrahlungsbedingter Dichtewertveränderungen. Die erhobenen HU-Dichtewerte sind in Bezug zur MSU-Konzentration in Abbildung 21 für jede Rekonstruktionsmethode und Stromspannung getrennt dargestellt. Bei der Ermittlung der durchschnittlichen Schwächungskoeffizienten ergaben sich folgende Werte: Für FBP lag der durchschnittliche Schwächungskoeffizient bei $0,97 \pm 0,03$. Die kalkulierten Schwächungskoeffizienten für IR-STD und IR-STR waren $0,95 \pm 0,03$ und $0,96 \pm 0,02$.

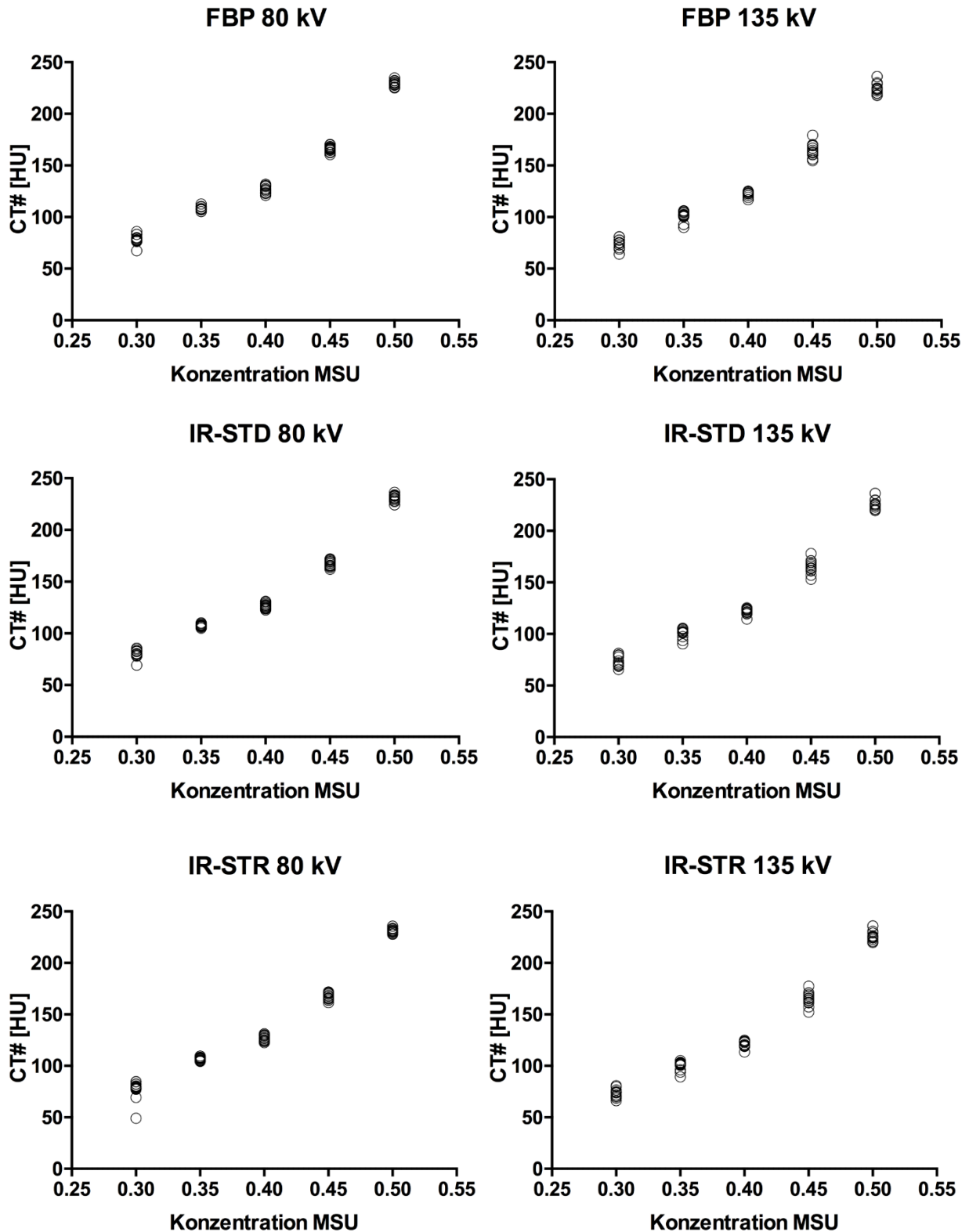


Abbildung 21: Dichtewerte in Abhängigkeit von der MSU-Konzentration

Ergebnisse der densitometrische ROI-Messungen an den MSU-Proben im Epoxid-Phantom in Bezug auf die MSU-Probenkonzentrationen. Auf der Abszissenachse sind die bekannten MSU-Masseanteile der Proben skaliert. Auf der Ordinatenachse sind die in den ROI gemessenen

durchschnittlichen Dichtewerte in HU skaliert. Es wurden, bis auf die jeweils letzten drei Messungen, alle Einzelwerte in die Diagramme eingetragen.

3.3.2 Bestimmung von SNR und CNR am Schweinefuß-Phantom

Die kalkulierten Mittelwerte der SNR und CNR Messungen am Schweinefuß-Phantom sind je Rekonstruktionsmethode separiert nach 80 kV und 135 kV Röhrenspannung in Abbildung 22 dargestellt. Es zeigte sich, dass bei Scans mit IR deutlich höhere SNR- und CNR-Werte erzielt wurden, als mit FBP. So war der durchschnittlich ermittelte SNR-Wert bei IR-STD 43,5% und bei IR-STR 57,5% höher als bei FBP. Ähnliche Größenordnungen konnten auch bei den CNR-Werten sowie bei den SNR- und CNR-Ergebnissen bei 135 kV Röhrenspannung beobachtet werden.

Bei Vergleich der SNR- und CNR-Werte von Scans innerhalb einer Rekonstruktionsmethode in Abhängigkeit von der angewandten Stromstärke konnte für die Scans des ersten Durchlaufs ein linearer Zusammenhang gezeigt werden: Mit steigender Röhrenstromstärke nehmen auch die SNR- und CNR-Werte proportional zu. Auch im zweiten Durchlauf besteht dieser lineare Zusammenhang. Die SNR- und CNR-Werte erreichen ihre Höchstwerte bei Röhrenstromstärken in Höhe von 800 mA bei 80 kV und 230 mA bei 135 kV und nehmen dann insbesondere bei Stromstärken ab 430 mA bei 135 kV stark ab. Die Daten sind in Abbildung 22 visualisiert.

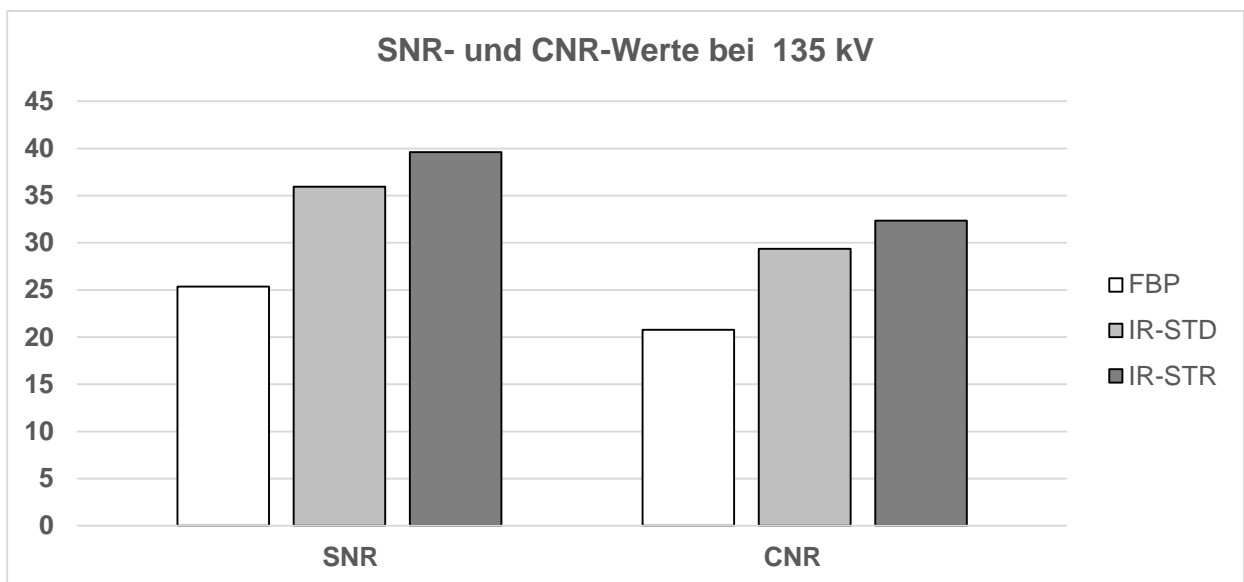
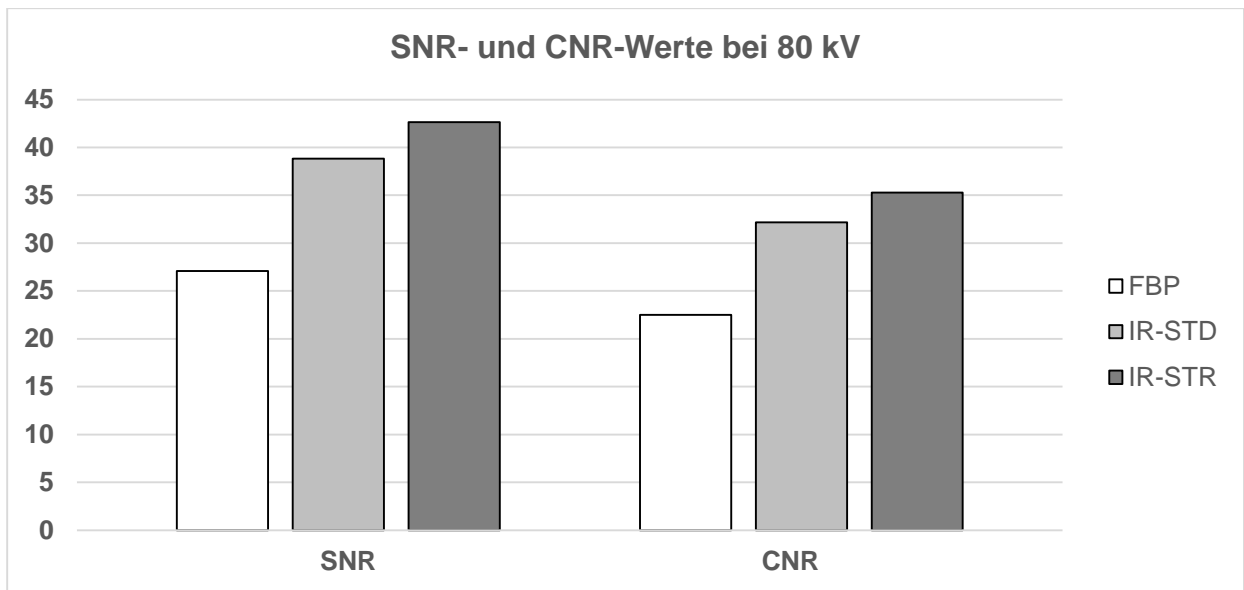


Abbildung 22: SNR und CNR am Schweinefuß-Phantom bei 80 und 135 kV

Im oberen Diagramm visualisiert sind die durchschnittlich ermittelten SNR/CNR-Werte für 80 kV, im unteren diejenigen für 135 kV. Dabei stellen die drei Balken im linken Teil beider Diagramme jeweils die SNR-Werte dar, während die drei Balken im rechten Teil beider Diagramme die CNR-Werte repräsentieren. Die der Legende zu entnehmende Farbcodierung dient der Zuordnung der jeweiligen Rekonstruktionsmethode.

3.4 Gravimetrische Analyse der DECT-Messungen am Epoxidharz-Phantom

Der entsprechend der im Methodikabschnitt dargelegten Formel kalkulierte gravimetrische Koeffizient betrug für FBP $3,098 \frac{mg}{HU \times ml}$, für IR-STD $3,09 \frac{mg}{HU \times ml}$ und für IR-STR $3,081 \frac{mg}{HU \times ml}$. Die prozentualen Anteile der mit Hilfe dieser Koeffizienten errechneten MSU-Masse von der realen MSU-Masse sind in Abhängigkeit von der angewandten Röhrenstromstärke und Rekonstruktionsmethode in Abbildung 23 synoptisch dargestellt. Dabei zeigt sich deutlich, dass bei 50% MSU-Masseanteil fast die gesamte MSU-Masse detektiert werden konnte. Durchschnittlich wurden 96,8% und maximal 102,2% der realen MSU-Masse detektiert. Auch bei 45% MSU-Konzentration konnten noch bis zu 85,3% und durchschnittlich 78% und damit ein Großteil der realen MSU-Masse quantifiziert werden. Bei 40% MSU-Masseanteil wurden bis zu 58,5% und durchschnittlich 54,9% MSU und somit etwas mehr als die Hälfte der realen MSU-Masse gravimetrisch erkannt. Für 35%- und 30% MSU-Masseanteil konnte jeweils weniger als ein Drittel der realen MSU-Masse detektiert werden. So war der Maximalwert bei 35% MSU-Konzentration 25,1% und der Durchschnitt 21,9%, während der Maximalwert bei 30% MSU-Masseanteil 30,3 und der Durchschnittswert 27,2% der realen MSU-Masse betrug. Mit IR konnte vor allem in kleineren Stromstärkebereichen mehr MSU-Masse detektiert werden, als mit FBP. Dies zeigt sich am stärksten bei den gravimetrischen Messungen der Probe mit 50% MSU-Masseanteil und geringfügig auch der Probe mit 45% MSU-Konzentration, während bei Proben mit kleineren MSU-Masseanteilen kein signifikanter Unterschied unter den Rekonstruktionsmethoden festgestellt werden konnte. Obgleich sich die Ergebnisse von IR-STD und IR-STR nur wenig unterscheiden, konnten die höchsten Durchschnittswerte bei IR-STD nachgewiesen werden. Ferner konnte gezeigt werden, dass ab Stromstärkewerten von 170 mA bei 80 kV und 30 mA bei 135 kV kein bedeutender Zuwachs der detektierten MSU-Masse mit steigenden Stromstärkewerten stattfindet.

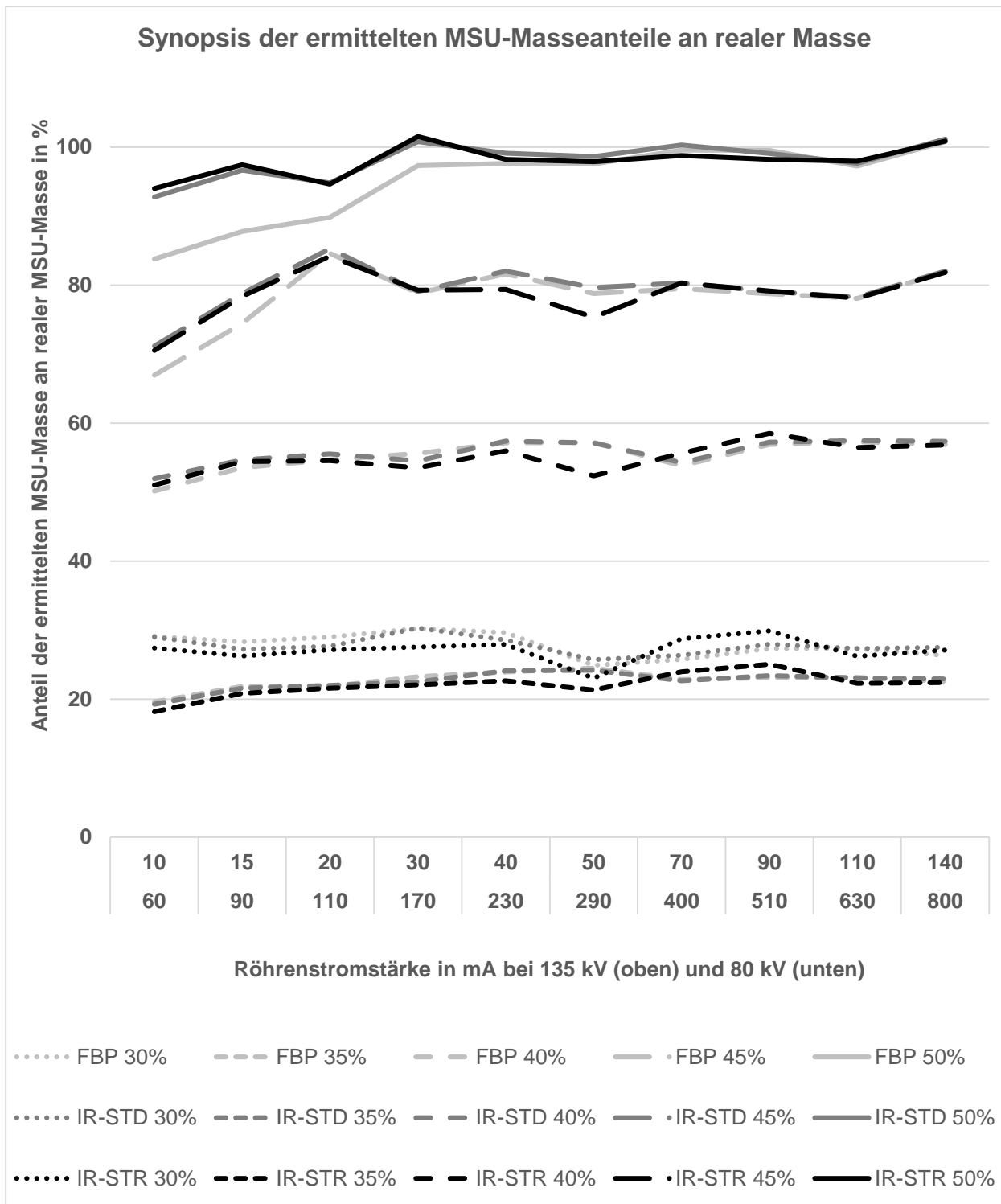


Abbildung 23: Synopsis der Anteile kalkulierter MSU-Masse an realer MSU-Masse

Synoptische Darstellung der Anteile der ermittelten MSU-Masse an der realen Masse von MSU des ersten Durchlaufs. Die Zuordnung der MSU-Masseanteile der Proben und angewandten Rekonstruktionsmethoden sind in der Legende zu finden.

4. Diskussion

In dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde erstmals mit einer Single-Source-DECT-Phantomstudie an einem Phantom aus biologischem Material mit ossären Strukturen der Einfluss der IR auf die Detektion von Harnsäurekristallen und die Kalkulation der Harnsäuremasse evaluiert. Dabei zeigte sich eine Überlegenheit der IR im Vergleich zur FBP in der automatisierten Detektion von MSU-Volumina, der Bildqualität und der Sensitivität der Schwellenwertparameter bei gleichbleibender Spezifität. Erstmals wurden erfolgreich Massekalkulationen von MSU durchgeführt.

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Volumetrische Analyse der DECT-Messungen

Bei den manuellen Messungen am Schweinefuß-Phantom konnte gezeigt werden, dass bei FBP insbesondere bei niedrigeren Stromstärkewerten hohe Standardabweichungen bei den Dichtewerten vorkamen, welche mit steigenden Stromstärkewerten kleiner wurden. Dies konnte bei den IR nicht oder nur geringfügig beobachtet werden, da hier die Standardabweichungen der Dichtewerte auch schon bei kleineren Stromstärken relativ niedrig waren und daher bei steigenden Stromstärkewerten kaum noch abnahmen. Ausgehend von diesen Beobachtungen ist von einer höheren Bildqualität mit niedrigerem Bildrauschen bei IR auszugehen – eine Schlussfolgerung, die auch durch die folgenden Ergebnisse dieser Arbeit gestützt wird.

Ferner wurde eine positive, annähernd lineare Korrelation der HU-Dichtewerte mit dem MSU-Masseanteil einer Probe beobachtet. Dabei unterscheiden sich die durchschnittlichen HU-Dichtewerte der Proben mit 30% und 35% MSU-Konzentration sowie der Proben mit 45% und 50% MSU-Masseanteil jeweils nicht so stark voneinander wie die HU-Dichtewerte der Proben mit 35%, 40% und 45% MSU. Ursächlich dafür könnten bei den Proben mit geringerer Konzentration vorkommende Mikro-Lufteinschlüsse sein, welche bei dem verwendeten manuellen Messverfahren miterfasst wurden. Eine weitere Beobachtung war, dass bei den IR etwas geringere durchschnittliche HU-Dichtewerte in den MSU-Proben gemessen wurden, als bei FBP. Dies konnte für alle Stromstärken, Stromspannungen und MSU-Proben sowie bei reinem Ultraschallgel beobachtet werden. Da auch hier von Artefakten durch Mikro-

Lufteinschlüsse auszugehen ist, wurden die durch die manuelle Volumetrie ermittelten Dichtewerte nicht in die Analyse eingeschlossen.

Bei der automatischen Volumetrie am Epoxid-Phantom konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der angewandten Rekonstruktionsmethode und der vorliegenden MSU-Konzentration in der gemessenen Probe stets im ersten Durchlauf mehr MSU-Gesamtvolumen detektiert wurde, als bei den Messungen im zweiten Durchlauf. Dies lässt den Schluss zu, dass das im ersten Durchlauf angewandte, vom Hersteller festgelegte, konstante Verhältnis der Stromstärkewerte bei 80 und 135 kV der im zweiten Durchlauf angewandten automatischen Dosismodulation der Röhrenströme mit festgelegtem SD-Wert in der MSU-Detektion bei diesen Schwellenwerteneinstellungen überlegen ist. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die IR sowohl bei den durchschnittlichen, als auch bei den maximal detektierten MSU-Volumina, höhere Werte erzielten, als FBP. Die Überlegenheit von IR-STD und IR-STR zeigte sich insbesondere bei MSU-Konzentrationen von 40%, 45% und 50% und bei Stromstärkewerten bis 230 mA bei 80 kV und 40 mA bei 135 kV. Mit steigender Röhrenstromstärke wurde insbesondere bei IR-STD und IR-STR nur unwesentlich mehr spezifisches MSU-Volumen detektiert, so dass die IR sich besonders für den Einsatz in Low-Dose Modalitäten der DE-Bildgebung eignet.

Auch die automatische Schwellenwertvolumetrie am Schweinefuß-Phantom zeigte eine Überlegenheit der IR in der MSU-Detektion, insbesondere in Stromstärkebereichen bis 290 mA bei 80 kV und 50 mA bei 135 kV. So konnten bei IR-STD und IR-STR in diesem Stromstärkebereich deutlich niedrigere und somit sensitivere Schwellenwerteneinstellungen als bei FBP gewählt werden, ohne dass falsch-positive Weichteildetektionen auftraten. Folglich konnten mit der automatischen MSU-Detektion stets mit Hilfe der IR höhere MSU-Volumina erfasst werden als mit FBP, wobei sich die Differenz mit steigender Stromstärke verringert. Gleichzeitig wurden in kleinen Stromstärkebereichen deutlich mehr falsch-positive MSU-Detektionen in Form von Knochenrandartefakten bei IR-STD und IR-STR erfasst als bei FBP. Diese Differenz verringert sich hin zu den mittleren Stromstärkebereichen, so dass bei Stromstärken von 230 mA bei 80 kV und 40 mA bei 135 kV bei IR fast keine falsch-positiven MSU-Detektionen mehr auftraten. Bei höheren, klinisch nicht mehr relevanten Stromstärkewerten nehmen die Volumina der Knochenrandartefakte bei allen drei Rekonstruktionsmethoden stark zu. Erwähnenswert ist, dass sich Knochenrandartefakte

durch eine Anpassung der Rauschunterdrückung im Algorithmus der DE-Software weiter reduzieren lassen könnten. Aus diesen Ergebnissen lässt sich daher eine deutliche Überlegenheit der IR gegenüber der FBP in klinisch relevanten Stromstärkebereichen schlussfolgern.

4.1.2 Densitometrische Analyse der DECT-Messungen

Bei der densitometrischen Analyse am Epoxid-Phantom konnte mit Hilfe der ROI-Messungen eine klare Abhängigkeit der HU-Dichtewerte von der MSU-Konzentration der Proben gezeigt werden. Die Beziehung dieser beiden Größen kann als annähernd proportional, wenngleich nicht streng linear beschrieben werden. Der Grund dafür, dass mit den vorliegenden Messwerten kein exakt linearer Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Mögliche Messwertfehler sind denkbar bedingt durch Inhomogenitäten in den MSU-Proben. Auch Mikroeinschlüsse von Luft, welche aufgrund ihrer geringen Größe nicht mit der vorhandenen Auflösung miterfasst werden und somit zu abgefälschten HU-Dichtewerten führen, sind möglich. Zudem ist auch das zweidimensionale ROI-Messverfahren selbst als Ursache denkbar, da es sich nur um kleine Bereiche der Probe handelt, die bei der densitometrischen Analyse gemessen wurden. Beim dreidimensionalen Ansatz der manuellen Volumetrie konnte keine ähnliche angedeutete kurvenförmige Proportionalität der Dichtewerte nachgewiesen werden. In der ersten Phantomstudie von Diekhoff et al. aus dem Jahr 2015 wurde ein linearer Zusammenhang postuliert und konnte auch in den Messergebnissen ungefähr gezeigt werden (46). Daher ist bei Zusammenschau der densitometrischen Ergebnisse der manuellen Volumetrie und der Messungen am Epoxid-Phantom von einer annäherndlinearen Abhängigkeit der HU-Dichtewerte vom MSU-Masseanteil einer Probe auszugehen.

Ein weiteres Ergebnis der Dichtemessungen am Epoxid-Phantom war die Feststellung, dass die Schwächungskoeffizienten sich je nach angewandter Rekonstruktionsmethode nicht signifikant voneinander unterscheiden. In einer Publikation von Stolzmann et al. aus dem Jahr 2008 wurde mit 1,13 ein höherer Koeffizient für MSU bei FBP als Rekonstruktionsmethode nachgewiesen (65). Auch in Studien von Bonatti et al. wurde im Jahr 2016 bei Harnsteinen aus MSU in FBP-Technik ein Schwächungskoeffizient von 1,03 und bei Thomas et al. im Jahr 2010 Werte zwischen 1,02 und 1,06 ermittelt (66, 67).

Hingegen waren die in dieser Studie ermittelten Durchschnittswerte bei FBP, IR-STD und IR-STR ähnlich dem in der ersten Phantomstudie ermittelten Gradienten in Höhe von 0,98, bei welcher auch iterative Rekonstruktion angewandt wurde (46). Dabei ist zu beachten, dass in dieser Arbeit und der ersten Phantomstudie der Gradient durch Division der Dichtewerte der höheren Röhrenspannung (135 kV) durch die niedrigere Röhrenspannung (80 kV) berechnet wurde, während bei den anderen Vorpublikationen in der Literatur es umgekehrt gehandhabt wurde und von den Originalwerten jener Arbeiten daher die Reziproke gebildet werden müssen, was in den oben genannten Zahlen bereits geschehen ist (46). Während die in der Literatur genannten Zahlen auf Messungen mit FBP basieren, wurde in der ersten Phantomstudie IR angewandt. Obgleich bereits in der ersten Phantomstudie die Differenz des ermittelten Schwächungskoeffizienten zum in der Literatur angegebenen Wert erkannt wurde, konnte keine sichere Ursache dafür genannt werden. Mit den Ergebnissen dieser zweiten Phantomstudie konnte keine Abhängigkeit der Schwächungskoeffizienten von der angewandten Rekonstruktionsmethode gezeigt werden. Es existieren auch einige Publikationen, bei denen die ermittelten Schwächungskoeffizienten näher an den IR-Werten dieser Arbeit liegen (50, 68, 69). Es sollten daher weitere Studien durchgeführt werden, um den möglichen Einfluss der Rekonstruktionsmethode auf den Schwächungskoeffizienten näher zu untersuchen.

Bei der Ermittlung der SNR- und CNR-Werte am Schweinefuß-Phantom mittels zweidimensionaler ROI-Messungen konnte gezeigt werden, dass mit IR bis zu 57,4% höhere SNR- und bis zu 56,8% höhere CNR-Werte erzielt werden konnten als mit FBP. Dabei wiesen die Ergebnisse von Scans mit IR-STR stets auch höhere Werte als die Messungen bei IR-STD auf. Da SNR- und CNR-Werte die Bildqualität eines Scans widerspiegeln, lässt sich schlussfolgern, dass die IR eine bessere Bildqualität ermöglichen, als FBP bei gleicher Stromstärke (70). Dieser positive Effekt der adaptiven IR wurde auch schon in vorherigen Studien festgestellt und konnte somit auch in dieser Phantomstudie bestätigt werden (71, 72). Die Beobachtung, dass die SNR- und CNR-Werte mit steigender Stromstärke linear zunehmen ist ebenfalls in der Literatur beschrieben (70). Der Abfall der SNR- und CNR-Werte bei sehr hohen Röhrenstromstärken und Röhrenspannungen ab Werten von 430 mA bei 135 kV ist bedingt durch Überstrahlungseffekte und einen dadurch verursachten Abfall der HU-Dichtewerte. Zusammenfassend ergibt sich dadurch eine Überlegenheit von IR-STD und

IR-STR, da diese bei niedrigeren Stromstärken und damit auch geringerer Strahlendosis die gleiche Bildqualität ermöglichen wie FBP erst bei höheren Röhrenstromwerten.

4.1.3 Gravimetrische Analyse der DECT-Messungen

Zur Berechnung der MSU-Massen in den Proben wurden gravimetrische Koeffizienten eingeführt, welche für jede Rekonstruktionsmethode auf Basis von vier repräsentativen Messungen separat kalkuliert wurden. Mit Hilfe der in 2.5 beschriebenen Formel 7 konnte damit erstmals die Masse von automatisch detektiertem MSU in einer Probe berechnet werden. Je höher der MSU-Masseanteil in einer Probe war, desto höher war der Anteil der detektierten und kalkulierten Masse an der real ermittelten MSU-Menge. So konnte bei 50% Masseanteil stets fast die gesamte Menge MSU detektiert werden und auch bei 45% noch ein Großteil der Masse. Bei 40% MSU-Konzentration konnte noch mehr als die Hälfte der MSU-Menge ermittelt werden, während bei 30% und 35% der detektierte Anteil unter einem Drittel lag. Mit IR-STD und IR-STR als Rekonstruktionsmethode konnte vor allem in Stromstärkebereichen unter 230 mA bei 80 kV und 40 mA bei 135 kV mehr MSU-Masse detektiert werden als mit FBP. Dies zeigt sich am stärksten bei den gravimetrischen Messungen der Probe mit 50% MSU-Masseanteil und geringfügig auch der Probe mit 45% MSU-Konzentration, während bei Proben mit kleineren MSU-Masseanteilen kein signifikanter Unterschied unter den Rekonstruktionsmethoden festgestellt werden konnte.

4.1.4 Dosimetrie und optimale Scanparameter

Bei den Kalkulationen zur effektiven Dosis handelt es sich um Schätzwerte, welche nicht zwingend der realen Strahlenexposition entsprechen. Es wurde daher ein konservativer Konversionsfaktor für obere Extremitäten in Höhe von $0,0008 \frac{mSv}{mGy \times cm}$ gewählt, obwohl der Koeffizient für untere Extremitäten in einer neueren Publikation bereits nach unten korrigiert wurde in Bereiche von $0,0002-0,0004 \frac{mSv}{mGy \times cm}$ (64). Die berechneten Strahlenexpositionen in mSv der in dieser Arbeit durchgeführten Scans sind daher konservative Schätzwerte und liegen in der Realität möglicherweise in niedrigeren Bereichen.

In Zusammenschau dieser phantombasierten Ergebnisse lassen sich bezüglich der optimalen Scanparameter folgende Aussagen formulieren: Insbesondere bei Low-Dose Scans lassen sich mit Einsatz von IR-STD und IR-STR deutlich höhere Harnsäurevolumina richtig-positiv detektieren. Während bei FBP in Niedrigdosis-Stromstärkebereichen (60 mA bei 80 kV und 10 mA bei 135 kV bis 110 mA bei 80 kV und 20 mA bei 135 kV; 0,013-0,024 mSv) signifikant niedrigere Harnsäurevolumina im Epoxid-Phantom automatisch detektiert wurden, konnten bei IR-STD und IR-STR sogar noch bei der niedrigsten Stromstärkekonfiguration (60 mA bei 80 kV und 10 mA bei 135 kV; 0,013 mSv) nur geringfügig weniger ml MSU detektiert werden, als bei höheren Röhrenstromwerten. Im Schweinefuß-Phantom konnten ebenfalls nur mit der IR auch in Niedrigdosis-Stromstärkebereichen relevante Harnsäuremengen detektiert werden. Während bei FBP bei den drei niedrigsten Stromstärkekonfigurationen nur durchschnittlich 11,6% des bei FBP maximal detektierten Harnsäurevolumens detektiert wurden, waren es bei IR-STD 52,2% und bei IR-STR sogar 59,7% des jeweils maximal detektierten Volumens. Auch bei der Ermittlung der Harnsäuremasse zeigte sich die Überlegenheit der IR in Niedrigdosis-Bereichen. Die maximale absolute Gesamtharnsäuremasse wurde bei allen Rekonstruktionsmethoden zwar stets in der höchsten Stromstärkekonfiguration des ersten Durchgangs ermittelt (800 mA bei 80 kV und 140 mA bei 135 kV; 0,112 mSv). Bei IR-STD konnte dennoch selbst bei der niedrigsten Röhrenstromkombination (60 mA bei 80 kV und 10 mA bei 135 kV; 0,013 mSv) 90,4% und bei IR-STR 90,3% der maximal gemessenen Gesamtharnsäuremasse ermittelt werden, während es bei FBP nur 85,4% waren. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass die Single-Source-Volumenteknik in Verbindung mit IR zuverlässige Niedrigdosis-Scans zur Detektion von Harnsäure auch in biologischen Geweben ermöglicht. Die besten Detektionsraten bei klinisch vertretbarer Strahlenexposition ließen sich hingegen bei IR und Stromstärken von 170 mA bei 80 kV und 30 mA bei 135 kV (0,037 mSv) sowie 230 mA bei 80 kV und 40 mA bei 135 kV (0,05 mSv) erreichen. Röhrenströme über diesen Werten erreichten nur mäßig bessere Detektionsraten bei dann deutlich höherer Strahlendosis.

4.2 Limitationen

Bei dieser wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um eine Phantomstudie. Es wurden geeignete Phantome verwendet, um möglichst realitätsgetreue Bedingungen zu

erschaffen. Während das aus Epoxidharz bestehende Phantom lediglich in Form und Dichte annähernd die Weichteile einer menschlichen Extremität imitieren sollte, wurde mit dem Schweinefußphantom ein biologisches Phantom verwendet. Dieses bietet realistischere Bedingungen mit Knochen, Bändern, Sehnen und Muskeln, entspricht allerdings nicht vollständig der menschlichen Anatomie. Die verwendeten MSU-Proben mit ihren festgelegten MSU-Masseanteilen und Ultraschallgel als Verdünnungsmedium sind nur Modelle und entsprechen keinen realen Gichttophi in vivo. Reale Gichttophi unterscheiden sich von unseren Modellen insbesondere durch das umgebende granulomatöse Entzündungsgewebe. Daher lässt sich ein abweichender DE-Gradient nicht auszuschließen, da die genaue chemische Zusammensetzung und DE-Gradienten von Gichttophi nicht bekannt sind.

Obgleich bei der Probenherstellung mittels Pistillen in Fantaschalen speziell Wert darauf gelegt wurde, die Suspension ausreichend zu homogenisieren, lassen sich verbliebene Inhomogenitäten bei diesem manuellen Herstellungsverfahren nicht sicher ausschließen, so dass dadurch Dichtewertabweichungen innerhalb der Proben möglich sind. Ebenso konnte es im Rahmen des Herstellungsprozesses sowie bei der Umfüllung der Probenmasse in die Spritzen zu unvermeidbaren mikro- und makroskopischen Lufteinschlüssen kommen, wobei insbesondere erstere zu Dichtewertabweichungen führen könnten. Derartige Dichtewertabweichungen durch Inhomogenitäten oder Lufteinschlüsse können bei der manuellen Volumetrie, bei der angrenzende Voxel mit ähnlichen Dichtewerten in das markierte Volumen eingeschlossen werden, wie auch bei den ROI-Dichtemessungen, zu Messwertabweichungen geführt haben. So ist eine mögliche Erklärung, dass aufgrund dieser Tatsache kein streng linearer Zusammenhang der densitometrischen ROI-Messungen mit der MSU-Konzentration am Epoxid-Phantom gezeigt werden konnte. Andererseits ist nicht sicher auszuschließen, dass diese beiden Faktoren auch durch Veränderung des DE-Gradienten die automatischen Volumetrieverfahren beeinflusst haben könnten.

Im Übrigen handelt es sich auch bei den kalkulierten Messwerten durch die in dieser Arbeit entwickelte Methode zur Massebestimmung der Harnsäure in Gichttophi um Schätzwerte, da auch bei reiner volumetrischer Erfassung nicht immer das gesamte Volumen detektiert werden kann. Die Formel und die Koeffizienten zur Gravimetrie wurden auf Basis von 50% MSU Messungen entwickelt. Es ist daher davon auszugehen, dass die gravimetrisch bestimmte Masse von Tophi mit geringeren

Harnsäurekonzentrationen eher unterschätzt, während sie bei Tophi mit höheren MSU Masseanteilen eher überschätzt werden könnte.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Mit der ersten relevanten Publikation zum klinischen Einsatz der DECT-Technik für die Diagnostik und volumetrische Quantifizierung von Gichttophi im Jahr 2009 läuteten Choi et al. in Form einer Fall-Kontroll-Studie die Verwendung der DECT in der Gichtdiagnostik ein (58). Seit 2015 wird diese Technologie schon in den neuen diagnostischen Kriterien der Gicht berücksichtigt und wird somit als nicht-invasive Alternative zur Gelenkpunktion in der Gichtdiagnostik immer mehr etabliert (25). Sie bietet gegenüber der Sonographie den großen Vorteil, dass sie die anatomische Reichweite der Erkrankung deutlich besser darstellen und Harnsäure direkt detektieren und quantifizieren kann, was eine objektive Beurteilung von Verlaufskontrollen ermöglicht (61). Diekhoff et al. demonstrierten 2015 in der ersten Pilot-Phantomstudie die Anwendbarkeit der Single-Source-Volumentechnik-DECT in der Gichtdiagnostik an einem Phantom aus Epoxidharz (46). Im gleichen Jahr wurde von Diekhoff et al. eine Projektstudie zur klinischen Anwendung Single-Source-DECT publiziert, in welcher geschlossen wurde, dass diese Technologie eine wertvolle Alternative zur Dual-Source-Technik darstellen könnte (26). Eine im Jahr 2016 von Kiefer et al. publizierte Studie bestätigte diese Ergebnisse an einer größeren Patientenkohorte an der unteren Extremität und attestierte der Single-Source-Volumentechnik-DECT im Vergleich zur konventionellen Röntgen- und CT-Aufnahme eine gute Sensitivität und hohe Spezifität in der Detektion von Gichttophi bei besserer Interrater-Reliabilität (49). Aufbauend auf die Erkenntnisse und offen gebliebenen Fragen der genannten Studien wurde in dieser wissenschaftlichen Arbeit zusätzlich zum Epoxid-Phantom ein biologisches Phantom in Form eines Schweinefußes etabliert, um realistischere Bedingungen für die Scans zu schaffen. Es konnte gezeigt werden, dass mit Einsatz von IR signifikant mehr Harnsäurevolumen automatisch detektiert werden konnte, insbesondere bei niedrigen und mittleren Stromstärkewerten. Zudem ermöglichen IR-STD und IR-STR in diesen Stromstärkebereichen deutlich niedrigere und somit sensitivere Schwellenwertparameter bei gleichbleibender Spezifität am biologischen Phantom. In zukünftigen Studien sollten diese Erkenntnisse im klinischen Einsatz evaluiert werden, um die optimalen Schwellenwertparameter, welche in dieser Studie für jede Stromstärke ermittelt wurden, bei möglichst niedriger Strahlendosis für

Patienten zu etablieren. Auch der in dieser Studie beschriebene Vorteil der IR im Vergleich zur FBP sollte im klinischen Setting untersucht werden. Eine Abhängigkeit des Schwächungskoeffizienten von der Rekonstruktionsmethode konnte nicht bestätigt werden. Die verschiedenen Ergebnisse der Schwächungskoeffizienten von MSU in den vorhandenen Studien sollte daher in weiteren Phantomstudien genauer erforscht werden. Denkbar wäre ein standardisiertes Gichtphantom, so dass auch der Einfluss der Tophusgröße und der IR auf die Detektion von Harnsäure unter standardisierten Bedingungen ausgewertet werden kann. Es wurde in dieser wissenschaftlichen Arbeit erstmals die Kalkulation der Masse der detektierten Harnsäure evaluiert. Es sollten Verlaufsstudien zum Vergleich von Gravimetrie und alleiniger Volumetrie von Gichttophi an Patientenkollektiven durchgeführt werden. Die Weiterentwicklung und klinische Anwendung dieses Ansatzes, anhand der Dichte und des Volumens die ungefähre Menge Harnsäure im Tophus unabhängig vom Untersucher zu quantifizieren, könnte in Zukunft die Anwendbarkeit der DECT für Verlaufskontrollen der Gichterkrankung etablieren. Mit der Einführung der IR in der DECT zur Gichtdiagnostik könnte die Strahlenexposition am Patienten deutlich reduziert werden, und somit auch die Akzeptanz von Arzt- und Patientenseite im klinischen Einsatz gesteigert werden. Im Besonderen trägt diese Arbeit zur Etablierung der Single-Source-Volumentechnik-DECT bei, welche die Verfügbarkeit von DE-Scans deutlich erhöhen und somit auch die entstehenden Kosten senken könnte, wenn die Notwendigkeit spezieller Dual-Source-Geräte wegfällt.

Diese Arbeit konnte mit aufwendigen Phantomexperimenten die Stärken und Limitationen der DECT – hier in Einzelröhrentechnik – aufzeigen und trägt somit zur weiteren Nutzbarkeit und Standardisierung der Methode in der klinischen Diagnostik und Verlaufsbeurteilung bei.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

CP	-	Kalziumpyrophosphat
CNR	-	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
CT	-	Computertomographie
CT#	-	CT-Zahl in Hounsfield-Einheiten
CTDI	-	Computertomographischer Dosisindex
DE	-	Dual-Energy
DECT	-	Dual-Energy-Computertomographie
DLP	-	Dosis-Längen-Produkt
ED	-	Geschätzte effektive Dosis
FBP	-	Gefilterte Rückprojektion
HU	-	Hounsfield-Einheit
IR	-	Iterative Rekonstruktion
IR-STD	-	Standardmäßige adaptive iterative Dosisreduktion
IR-STR	-	Starke adaptive iterative Dosisreduktion
k	-	Konstante
m	-	Masse
MSU	-	Mononatriumurat
ROI	-	Bereich von Interesse
SD-Wert	-	Rauschwert in computertomographischen Bildern
SD	-	Standardabweichung
SNR	-	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
UG	-	Ultraschallgel
V	-	Volumen

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematische Darstellung des Compton-Effekts	16
Abbildung 2: schematische Darstellung des photoelektrischen Effekts	17
Abbildung 3: Zwei-Material-Dekomposition, DE-Gradienten und Schwellenwerte.....	19
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Visualisierung der angewandten Methodik.....	27
Abbildung 5: Epoxidharz-Phantom mit 6 aufgezogenen Spritzen.....	30
Abbildung 6: rechter Vorderlauf vom Hausschwein	30
Abbildung 7: dreidimensionale Rekonstruktionen des Schweinefuß-Phantoms	44
Abbildung 8: manuell ermittelte HU-Werte im Schweinefuß bei FBP	45
Abbildung 9: manuell ermittelte HU-Werte im Schweinefuß bei IR-STD	46
Abbildung 10: manuell ermittelte HU-Werte im Schweinefuß bei IR-STR	47
Abbildung 11: durchschnittliche HU-Dichtewerte der markierten Volumina in HU	49
Abbildung 12: Probenvolumina in Abhängigkeit von der Stromstärke bei 80 kV	50
Abbildung 13: Probenvolumina in Abhängigkeit von der Stromstärke bei 135 kV	51
Abbildung 14: dreidimensionale Ansicht der MSU-Detektion im Epoxid-Phantom	53
Abbildung 15: spezifische Volumina der MSU-Proben im Bezug zur Stromstärke	55
Abbildung 16: dreidimensionale Veranschaulichung der Schwellenwertvolumetrie...56	
Abbildung 17: richtig-positiv detektierte MSU-Volumina in Bezug zur Stromstärke ...59	
Abbildung 18: Volumina der Knochenrandartefakte in Bezug zur Stromstärke	60
Abbildung 19: detektierte MSU-Volumina nach Rekonstruktionsmethode.....	61
Abbildung 20: farbcodierte Darstellung der Dichtewerte im Epoxidphantom	63
Abbildung 21: Dichtewerte in Abhängigkeit von der MSU-Konzentration	64
Abbildung 22: SNR und CNR am Schweinefuß-Phantom bei 80 und 135 kV	66
Abbildung 23: Synopsis der Anteile kalkulierter MSU-Masse an realer MSU-Masse	68

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Planung der MSU-UG-Gemisch Zubereitung.....	29
Tabelle 2: CT Scanprotokoll (Stromstärken, Rotationszeiten, Strom-Zeit-Produkte).32	
Tabelle 3: Protokoll der Probenherstellung mit gemessenen Massen und Volumina	40
Tabelle 4: CT Scanprotokoll mit CTDI-, DLP-, und ED-Werten der Durchläufe	42
Tabelle 5: Schwellenwerteinstellungen zur Volumetrie am Epoxid-Phantom	52
Tabelle 6: automatisch detektierte MSU-Gesamtvolumina im Epoxid-Phantom.....	54
Tabelle 7: optimale Schwellenwertparameter am Schweinefuß-Phantom.....	58

7.4 Formelverzeichnis

Formel 1: Kalkulation des Schwächungskoeffizienten	35
Formel 2: Berechnung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses.....	36
Formel 3: Berechnung des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses	36
Formel 4: Physikalische Definition der Dichte ρ eines Stoffes.....	37
Formel 5: Abhängigkeit der gemessenen CT-Zahl von der Dichte eines Stoffes.....	37
Formel 6: Abhängigkeitsverhältnis mit einbezogener Konstante k	37
Formel 7: Kalkulation der Konstante k	38
Formel 8: Kalkulation der Masse eines detektierten MSU-Volumens	38

7.5 Literaturverzeichnis

- 1 Diekhoff T, Kotlyarov M, Mews J, Hamm B, Hermann K. Iterative Reconstruction May Improve Diagnosis of Gout: An Ex Vivo (Bio)Phantom Dual-Energy Computed Tomography Study. *Invest Radiol* 2018;53:6-12.
- 2 Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 2:ii9-ii14.
- 3 Rothschild BM, Tanke D, Carpenter K. Tyrannosaurs suffered from gout. *Nature* 1997;387:357.
- 4 Cole RK, Austic RE. Hereditary uricemia and articular gout in chickens. *Poult Sci* 1980;59:951-75.
- 5 Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology* 2016;213:8-14.
- 6 Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, Nuki G. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-6.
- 7 Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:649-62.
- 8 Tausche A-K, Jansen TL, Schröder H-E, Bornstein SR, Aringer M, Müller-Ladner U. Gicht – aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International* 2009;106:549-55.
- 9 Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Jr., Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.
- 10 Punzi L, So A. Serum uric acid and gout: from the past to molecular biology. *Curr Med Res Opin* 2013;29 Suppl 3:3-8.

- 11 Champion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *The American Journal of Medicine* 1987;82:421-6.
- 12 Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Liote F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentao J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Gorska I. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
- 13 McCarty DJ. Gout without hyperuricemia. *JAMA* 1994;271:302-3.
- 14 Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, Rocha AL, Martínez MA, Torres RJ. Asymptomatic Hyperuricemia: Impact of Ultrasonography. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 2008;27:592-5.
- 15 Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician* 1999;59:925-34.
- 16 Neogi T. Gout. *Ann Intern Med* 2016;165:Itc1-Itc16.
- 17 Newberry SJ, FitzGerald J, Maglione MA, O'Hanlon CE, Han D, Booth M, Motala A, Tariq A, Dudley W, Shanman R, Shekelle PG. Diagnosis of Gout. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 1st ed. Rockville, Maryland, United States of America: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
- 18 Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Liote F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentao J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Gorska I. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.
- 19 Sturrock RD. Gout. Easy to misdiagnose. *BMJ* 2000;320:132-3.
- 20 Nunes EAS, Rosseti AGJ, Ribeiro DS, Santiago M. Gout Initially Mimicking Rheumatoid Arthritis and Later Cervical Spine Involvement. *Case Reports in Rheumatology* 2014;2014:4.
- 21 Au M, Wood J. Spinal gout mimicking osteomyelitis. *Med J Aust* 2015;203:113.
- 22 Lopez-Reyes A, Hernandez-Diaz C, Hofmann F, Pineda C. Gout mimicking psoriatic arthritis flare. *J Clin Rheumatol* 2012;18:220.
- 23 Beutler A, Schumacher HR, Jr. Gout and 'pseudogout'. When are arthritic symptoms caused by crystal deposition? *Postgrad Med* 1994;95:103-6, 9, 13-6 passim.
- 24 Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, Doghramji PP, Guadagnoli GA, Hamburger F, Harford R, Lieberman JA, 3rd, Mandel DR, Mandelbrot DA, McClain BP, Mizuno E, Morton AH, Mount DB, Pope RS,

- Rosenthal KG, Setoodeh K, Skosey JL, Edwards NL. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med* 2011;123:3-36.
- 25 Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, Brown M, Choi H, Edwards NL, Janssens HJ, Liote F, Naden RP, Nuki G, Ogdie A, Perez-Ruiz F, Saag K, Singh JA, Sundry JS, Tausche AK, Vaquez-Mellado J, Yarows SA, Taylor WJ. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1789-98.
- 26 Diekhoff T, Ziegeler K, Feist E, Kiefer T, Mews J, Hamm B, Hermann KG. First experience with single-source dual-energy computed tomography in six patients with acute arthralgia: a feasibility experiment using joint aspiration as a reference. *Skeletal Radiol* 2015;44:1573-7.
- 27 Zustin J, Furst M, Sauter G, Ruther W. [Crystal-induced arthropathies]. *Z Rheumatol* 2008;67:47-50.
- 28 Diller M, Fleck M. [An update on gout: diagnostic approach, treatment and comorbidity]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141:1164-6.
- 29 Weiß M. Arthritis urica: Nachweis von Harnsäurekristallen. *Dtsch Arztebl International* 2015;112:A-2004-A-.
- 30 Petsch C, Araujo E, Hueber A, Schett G, Manger B, Rech J. Gout mimicking rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2016.
- 31 Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, Solomon DH. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008;156:336-41.
- 32 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006;295:2275-85.
- 33 Graudal N, Hubeck-Graudal T, Faurschou M, Baslund B, Jurgens G. Combination Therapy With and Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1487-95.
- 34 Parathithasan N, Lee W-K, Pianta M, Oon S, Perera W. Gouty arthropathy: Review of clinico-pathologic and imaging features. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2016;60:9-20.
- 35 Gruber M, Bodner G, Rath E, Supp G, Weber M, Schueller-Weidekamm C. Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:173-9.
- 36 Terslev L, Gutierrez M, Christensen R, Balint PV, Bruyn GA, Delle Sedie A, Filippucci E, Garrido J, Hammer HB, Iagnocco A, Kane D, Kaeley GS, Keen H,

- Mandl P, Naredo E, Pineda C, Schicke B, Thiele R, D'Agostino MA, Schmidt WA, Force OUGT. Assessing Elementary Lesions in Gout by Ultrasound: Results of an OMERACT Patient-based Agreement and Reliability Exercise. *J Rheumatol* 2015;42:2149-54.
- 37 Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
- 38 Durcan L, Grainger R, Keen HI, Taylor WJ, Dalbeth N. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2016;45:570-9.
- 39 Moreno CC. Dual-Energy CT and Its Applications in the Abdomen. In: Elsayes KM, ed. *Cross-Sectional Imaging of the Abdomen and Pelvis: A Practical Algorithmic Approach*. 1st ed. New York, United States of America: Springer-Verlag New York, 2015:1023-33.
- 40 Saba L, Porcu M, Schmidt B, Flohr T. Dual Energy CT: Basic Principles. In: De Cecco CN, Laghi A, Schoepf UJ, Meinel FG, eds. *Dual Energy CT in Oncology*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2015:1-20.
- 41 Dössel O. Grundlagen zur Schwächung von Röntgenstrahlen. In: Dössel O, ed. *Bildgebende Verfahren in der Medizin - Von der Technik zur medizinischen Anwendung*. 1st ed. Berlin-Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag, 2000:9-15.
- 42 Thorsten R.C. Johnson WAK. Physical Background. In: Thorsten R.C. Johnson CF, Stefan O. Schönberg, Maximilian F. Reiser, ed. *Dual Energy CT in Clinical Practice*. 1. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:3-8.
- 43 Paul Stolzmann RG. Dual-Energy-CT. In: Hatem Alkadhi SL, Paul Stolzmann, Hans Scheffel, ed. *Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*. 1. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:165-72.
- 44 Oelfke U. Physikalische Wechselwirkungen ionisierender Strahlung mit Materie. In: Wolfgang Schlegel JB, ed. *Medizinische Physik 2 - Medizinische Strahlenphysik*. 2nd ed. Berlin-Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag, 2002:33-64.
- 45 Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, Paulson EK, Ho LM, Neville AM, Marin D, Gupta RT, Schindera ST. Dual-Energy Multidetector CT: How Does It Work, What Can It Tell Us, and When Can We Use It in Abdominopelvic Imaging? *RadioGraphics* 2010;30:1037-55.
- 46 Diekhoff T, Kiefer T, Stroux A, Pilhofer I, Juran R, Mews J, Blobel J, Tsuyuki M, Ackermann B, Hamm B, Hermann KG. Detection and characterization of crystal suspensions using single-source dual-energy computed tomography: a phantom model of crystal arthropathies. *Invest Radiol* 2015;50:255-60.
- 47 Glazebrook KN, Guimarães LS, Murthy NS, Black DF, Bongartz T, J. Manek N, Leng S, Fletcher JG, McCollough CH. Identification of Intraarticular and

- Periarticular Uric Acid Crystals with Dual-Energy CT: Initial Evaluation. *Radiology* 2011;261:516-24.
- 48 Geleijns J. Physics Background and Radiation Exposure. In: Dewey M, ed. *Cardiac CT*. 2nd ed. Berlin-Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag, 2014:57-70.
 - 49 Kiefer T, Diekhoff T, Hermann S, Stroux A, Mews J, Blobel J, Hamm B, Hermann KG. Single source dual-energy computed tomography in the diagnosis of gout: Diagnostic reliability in comparison to digital radiography and conventional computed tomography of the feet. *Eur J Radiol* 2016;85:1829-34.
 - 50 Ibrahim E-SH, Cernigliaro JG, Pooley RA, Williams JC, Haley WE. Motion artifacts in kidney stone imaging using single-source and dual-source dual-energy CT scanners: a phantom study. *Abdominal Imaging* 2015;40:3161-7.
 - 51 Padole A, Ali Khawaja RD, Kalra MK, Singh S. CT radiation dose and iterative reconstruction techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:W384-92.
 - 52 Beister M, Kolditz D, Kalender WA. Iterative reconstruction methods in X-ray CT. *Phys Med* 2012;28:94-108.
 - 53 Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Suss C, Grasruck M, Stierstorfer K, Krauss B, Raupach R, Primak AN, Kuttner A, Achenbach S, Becker C, Kopp A, Ohnesorge BM. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol* 2006;16:256-68.
 - 54 Reimann AJ, Rinck D, Birinci-Aydogan A, Scheuering M, Burgstahler C, Schroeder S, Brodoefel H, Tsiflikas I, Herberts T, Flohr T, Claussen CD, Kopp AF, Heuschmid M. Dual-source computed tomography: advances of improved temporal resolution in coronary plaque imaging. *Invest Radiol* 2007;42:196-203.
 - 55 Johnson TR, Weckbach S, Kellner H, Reiser MF, Becker CR. Clinical image: Dual-energy computed tomographic molecular imaging of gout. *Arthritis Rheum* 2007;56:2809.
 - 56 Primak AN, Fletcher JG, Vrtiska TJ, Dzyubak OP, Lieske JC, Jackson ME, Williams JC, Jr., McCollough CH. Noninvasive differentiation of uric acid versus non-uric acid kidney stones using dual-energy CT. *Acad Radiol* 2007;14:1441-7.
 - 57 Graser A, Johnson TR, Bader M, Staehler M, Haseke N, Nikolaou K, Reiser MF, Stief CG, Becker CR. Dual energy CT characterization of urinary calculi: initial in vitro and clinical experience. *Invest Radiol* 2008;43:112-9.
 - 58 Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, Munk PL, Shojania K, Reid G, Nicolaou S. Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1609-12.
 - 59 Choi HK, Burns LC, Shojania K, Koenig N, Reid G, Abufayyah M, Law G, Kydd AS, Ouellette H, Nicolaou S. Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1466-71.

- 60 Huppertz A, Hermann KG, Diekhoff T, Wagner M, Hamm B, Schmidt WA. Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout. *Rheumatol Int* 2014;34:763-71.
- 61 Zhu L, Wu H, Wu X, Sun W, Zhang T, Ye L, Wang W, Wang J. Comparison Between Dual-Energy Computed Tomography and Ultrasound in the Diagnosis of Gout of Various Joints. *Acad Radiol* 2015;22:1497-502.
- 62 Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, Murthy NS, Merry SP, Franz WB, 3rd, Michet CJ, Veetil BM, Davis JM, 3rd, Mason TG, 2nd, Warrington KJ, Ytterberg SR, Matteson EL, Crowson CS, Leng S, McCollough CH. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1072-7.
- 63 Hidas G, Eliahou R, Duvdevani M, Coulon P, Lemaitre L, Gofrit ON, Pode D, Sosna J. Determination of renal stone composition with dual-energy CT: in vivo analysis and comparison with x-ray diffraction. *Radiology* 2010;257:394-401.
- 64 Saltybaeva N, Jafari ME, Hupfer M, Kalender WA. Estimates of effective dose for CT scans of the lower extremities. *Radiology* 2014;273:153-9.
- 65 Stolzmann P, Scheffel H, Rentsch K, Schertler T, Frauenfelder T, Leschka S, Sulser T, Marincek B, Alkadhi H. Dual-energy computed tomography for the differentiation of uric acid stones: ex vivo performance evaluation. *Urological Research* 2008;36:133-8.
- 66 Bonatti M, Lombardo F, Zamboni GA, Pernter P, Pycha A, Mucelli RP, Bonatti G. Renal stones composition in vivo determination: comparison between 100/Sn140 kV dual-energy CT and 120 kV single-energy CT. *Urolithiasis* 2016:1-7.
- 67 Thomas C, Krauss B, Ketelsen D, Tsiflikas I, Reimann A, Werner M, Schilling D, Hennenlotter J, Claussen CD, Schlemmer HP, Heuschmid M. Differentiation of urinary calculi with dual energy CT: effect of spectral shaping by high energy tin filtration. *Invest Radiol* 2010;45:393-8.
- 68 Fung GS, Kawamoto S, Matlaga BR, Taguchi K, Zhou X, Fishman EK, Tsui BM. Differentiation of kidney stones using dual-energy CT with and without a tin filter. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:1380-6.
- 69 Acharya S, Goyal A, Bhalla AS, Sharma R, Seth A, Gupta AK. In vivo characterization of urinary calculi on dual-energy CT: going a step ahead with sub-differentiation of calcium stones. *Acta Radiol* 2015;56:881-9.
- 70 Paul Stolzmann RG. Protokollparameter und Bildqualität. In: Paul Stolzmann RG, ed. *Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*. 1. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:24-9.
- 71 Greffier J, Fernandez A, Macri F, Freitag C, Metge L, Beregi JP. Which dose for what image? Iterative reconstruction for CT scan. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:1117-21.

- 72 Jensen K, Aalokken TM, Tingberg A, Fosse E, Martinsen AC. Image Quality in Oncologic Chest Computerized Tomography With Iterative Reconstruction: A Phantom Study. *J Comput Assist Tomogr* 2016;40:351-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maximilian Kotlyarov, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Iterative Rekonstruktion und Gravimetrie in der Detektion von Harnsäureablagerungen mittels Single-Source Dual-Energy-Computertomographie – Eine Studie am Schweinefuß- und Epoxidharz-Phantom** 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Maximilian Kotlyarov hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Diekhoff T, Kotlyarov M, Mews J, Ackermann B, Hamm B, Hermann KG. Influence of Adaptive Iterative Dose Reduction and Tube Current on the Detection of Uric Acid Crystal Depositions: an Ex-Vivo (Bio-) Phantom. Invest Radiol 2018;53:6-12.

Beitrag im Einzelnen:

Als Doktorand war ich an der Planung und Vorbereitung der Experimente, Messungen und Datenauswertungen dieser Publikation mitbeteiligt. Ich habe die Proben angefertigt und die Messungen und Datenauswertungen (Densitometrie, Volumetrie, SNR/CNR) durchgeführt. Zudem habe ich an der Erstellung des Manuskripts mitgearbeitet und die finale Version mit den anderen Koautoren abgestimmt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Diekhoff T, Kotlyarov M, Mews J, Ackermann B, Hamm B, Hermann KG. Influence of Adaptive Iterative Dose Reduction and Tube Current on the Detection of Uric Acid Crystal Depositions: an Ex-Vivo (Bio-) Phantom. Invest Radiol 2018;53:6-12.

Impact Factor: 5,195 (Stand: Juni 2018)

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Kay-Geert Hermann für die Bereitstellung des interessanten Themas, die wissenschaftliche und methodische Betreuung und die stetige Motivation bei der Arbeit an dieser Dissertation.

Außerordentlich dankbar bin ich auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Torsten Diekhoff, der durch seine engmaschige und geduldige Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation verhalf.

Herrn Jürgen Mews möchte ich an dieser Stelle für die unverzichtbare und professionelle technische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase danken.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich zudem Frau Dr. med. Katharina Ziegeler aussprechen, die mir diese Dissertation durch ihre Vermittlung erst möglich gemacht hat und zu jeder Zeit eine Mentorin für mich war.

Meiner Verlobten Maria Peters danke ich für den starken emotionalen Rückhalt während meines gesamten Studiums.

Mein herzlichster Dank aber gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Jelena Rasnovskaja und Dr. med. Alexey Kotlyarov, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.