

# **Unterscheidung der akuten Gicht und Kalzium-Pyrophosphat-Kristall Arthritis mittels Dual-Energy-Computertomographie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Dmitrij Kravchenko**

aus Simferopol, Ukraine

2022

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. MUDr. Valentin S. Schäfer
2. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Skowasch (Medizinische Klinik II - Innere Medizin  
(Kardiologie, Pneumologie)

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.09.2022

Aus der Rheumatologie und klinischen Immunologie, Leiter PD Dr. Valentin S. Schäfer,  
Medizinische Klinik und Poliklinik III

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Peter Brossart

An meine Eltern



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	2
<b>1. Deutsche Zusammenfassung</b>	3
1.1 Einleitung	3
1.2 Material und Methoden	7
1.3 Ergebnisse	12
1.4 Diskussion	20
1.5 Zusammenfassung	25
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	27
<b>2. Veröffentlichung</b>	31
Abstract	31
Introduction	32
Materials and Methods	33
Results	33
Discussion	38
References	39
2.1 Weitere Veröffentlichungen aus der Promotion	42
<b>3. Danksagung</b>	58
<b>4. Publikationen</b>	59

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
CTDI	Computertomographie Dosis-Index
CPP	Kalziumpyrophosphat ( <i>engl.</i> Calcium-Pyrophosphate)
CPPD	Kalziumpyrophosphat-Ablagerungskrankheit ( <i>engl.</i> Calcium-Pyrophosphate Deposition Disease)
CRP	C-reaktives Protein
DECT	Dual-Energie Computertomographie
DEGUM	Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EULAR	European League Against Rheumatism
G-CAN	Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network
KR	Konventionelles Röntgen
kV	Kilo Volt
KVD	Klinische Verdachtsdiagnose
kVp	Kilovoltage peak
mGy	Milligray
MSU	Mononatriumurat ( <i>engl.</i> Monosodium urate)
MUS	Muskuloskelettal Ultraschall

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Gicht ist die häufigste entzündliche Arthritis und Kristallarthritis weltweit (Lawrence et al. 2008). Geschätzt betrifft die Gicht etwa 1-2 % der deutschen Bevölkerung, darüber hinaus leiden 20 % der Bevölkerung an einer Hyperurikämie, mit steigender Tendenz (Engel et al. 2017). In den USA liegt die Prävalenz der Gicht noch höher bei ca. 4 % der erwachsenen Gesamtbevölkerung (Dalbeth et al. 2016). Klinisch sind eine akute Gicht und eine akute Kalziumpyrophosphat-Ablagerungskrankheit (*engl.* Calcium-Pyrophosphate deposition disease; CPPD), genauer gesagt eine akute CPP Kristallarthritis, schwierig voneinander zu unterscheiden da sich beide Krankheiten in ihren Symptomen ähneln können. Diese Ähnlichkeiten führen im klinischen Alltag zu Schwierigkeiten bei der Differenzierung der zwei Entitäten (Lawrence et al. 2008). Oft klagen Patientinnen und Patienten über ähnliche Symptome wie Gelenkschmerz, Gelenkrötung oder eine Umfangsvermehrung des betroffenen Gelenkes.

Die aktuellen Leitlinien der European League Against Rheumatism (EULAR) empfehlen eine Gelenkpunktion des betroffenen Gelenkes oder des Tophus mit anschließender Polarisationsmikroskopie bei Gichtverdacht (Richette et al. 2020). Im Falle einer *Punctio sicca* oder wenn eine Punktion nicht möglich ist, kann die Diagnose einer Gicht auch klinisch gestellt werden, wenn bestimmte Kriterien wie zum Beispiel die Beteiligung des ersten Metatarsophalangealgelenkes, eine rasche Symptomprogredienz oder ähnliche Beschwerden schon mal stattgefunden haben.

Die Progression einer Gicht wird generell in vier Stadien unterteilt, das Erste ist eine Hyperurikämie ohne Mononatriumuratkristall-Ablagerungen (*engl.* Monosodium Urate; MSU). Das zweite Stadium ist ein MSU Nachweis ohne Gichtsymptomatik, das Dritte eine MSU-Ablagerung mit akuten Gichtanfällen und das Vierte die chronische Gicht (Dalbeth et al. 2016). Durch eine Hyperurikämie (definiert als Serumurat von über 6,8 mg/dl) kommt es zu Ablagerung von MSU-Kristallen in Gelenken und angrenzenden Weichteilen, entweder

bedingt durch eine Überproduktion oder Unterausscheidung von Urat. Eventuell führt dies zu einer Entzündungskaskade, die sich als eine klinische Gicht manifestiert (Bardin und Richette 2014). Die Unterausscheidung ist dabei die dominante Ursache einer Gicht bei der Mehrheit der betroffenen Patienten. Gichtschübe oder Gichtattacken können sich durch spezifische Auslöser wie Alkohol oder Trauma provozieren lassen, aber auch eine genetische Veranlagung spielt bei der Entstehung von Gicht eine gewisse Rolle (Dalbeth et al. 2016). Andere Faktoren wie z.B. die Löslichkeit der MSU-Kristalle, Temperatur und pH fließen auch in die Entstehung einer Gicht hinein. Der genaue Pathomechanismus bleibt jedoch zum heutigen Tag nicht vollständig geklärt. Das Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) veröffentlichte 2019 Empfehlungen zur Unterscheidung von Gichtzuständen, wo Begriffe wie Urat (ein frei zirkulierendes Produkt der Xanthinoxidase), Gichtanfall (akute Entzündung begünstigt durch MSU-Kristalle) oder Tophus (abgrenzbares Konglomerat von MSU-Kristallen in periartikulären Weichteilen) definiert werden (Bursill et al. 2019).

Die CPP-Kristallarthritis führt zu einer ähnlichen Symptomatik wie die Gicht, inklusive Gelenkschmerz, Rötung und Umfangsvermehrung des betroffenen Gelenkes. Der vermutete zugrundeliegende Pathomechanismus ist jedoch ein ganz anderer. Bei der CPP-Kristallarthritis kommt es durch ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion von anorganischem Pyrophosphat und der Pyrophosphatase zur Sättigung und Ausfällung von CPP-Kristallen im Knorpel (Rosales-Alexander et al. 2014; Rosenthal und Ryan 2016). Auch bei der CPPD ist der zugrunde liegende Pathomechanismus nicht eindeutig geklärt. Die aktuelle Studienlage vermutet, dass hohe Phosphatspiegel im Blut zu einer Reaktion mit Kalzium in extrazellulären, durch Chondrozyten produzierten Vesikeln führen. Diese Reaktion führt wiederum zu CPP-Ablagerungen um die Chondrozyten im Knorpel (Tausche und Aringer 2014). Die CPPD korreliert mit einzelnen Komorbiditäten wie dem Hyperparathyreoidismus, der Gicht, der Arthrose und der Hämochromatose (Edgar A. Zamora und Roopa Naik 2021). Auch bei der CPPD wird zwischen den verschiedenen Manifestationen wie z. B. der Arthrose mit CPPD oder der akuten CPP-Kristallarthritis (ersetzt den Begriff „Pseudogicht“) deutlich unterschieden (Zhang et al. 2011). Der Begriff CPPD



bezeichnet jedes Auftreten von CPP-Kristallen im Knorpel mit oder ohne begleitende Symptomatik.

Der Referenzstandard für die Diagnosestellung der Gicht und CPP-Kristallarthritis bleibt weiterhin die Polarisationsmikroskopie von Gelenkspiralat nach Arthrozentese. Anhand ihrer visuellen Merkmale kann eine Zuordnung der Pathologie erfolgen. MSU-Kristalle sind nadelförmig und negativ doppelbrechend, während CPP-Kristalle typischerweise rhomboidförmig und positiv doppelbrechend ausweislich der Polarisationsmikroskopie ausfallen. Für die Diagnostik der Gicht stehen zusätzlich noch validierte Verfahren wie der gut etablierte muskuloskelettale Ultraschall (MUS) oder die relativ neue nicht-invasive Dual-Energy-Computertomographie (DECT) zur Verfügung (Richette et al. 2020). Für den MUS und die DECT werden von der EULAR Empfehlungen der Stufe A mit einem Evidenzgrad von 1b vergeben. Diese nicht-invasiven Verfahren können die Diagnose unterstützen, wenn eine Aspiration mit Polarisationsmikroskopie nicht möglich ist oder keine diagnostischen Hinweise liefert (Richette et al. 2020). Die nicht-invasive DECT ist für die CPP-Kristallarthritis noch nicht etabliert.

Die DECT liefert potenziell ähnliche Einblicke wie die Arthrozentese für die Diagnose einer Gicht ohne die zusätzlichen Risiken eines invasiven Verfahrens wie z. B. Infektion, und bietet mehr Informationen als der validierte MUS (Bongartz et al. 2015; Dalbeth und Choi 2013; Chou et al. 2017). Während einer DECT-Untersuchung werden Röntgenstrahlen mit zwei unterschiedlichen Energien erzeugt und in kilo Volt peak gemessen. Diese Photonen interagieren somit auch entsprechend unterschiedlich mit verschiedenen Materialien (Coursey et al. 2010). Durch die Analyse der zwei Energiedatensätze können z.B. MSU-Kristalle auf Grund ihrer Ordnungszahl und Hounsfield-Einheiten vom benachbarten Gewebe unterschieden und farblich kodiert werden. Theoretisch könnten ähnliche Techniken auch für die CPPD angewandt werden. Aktuell fehlen jedoch Studien bezüglich des Mehrwertes der DECT für die CPPD im klinischen Alltag, da aktuelle Studien entweder die CPPD ex vivo untersucht haben oder nicht im direkten Vergleich mit der Gicht. Diese Arbeit befasst sich mit dem diagnostischen Wert der DECT bei Patienten mit akuter Arthritis aufgrund von Gicht oder CPPD im Vergleich zum Referenzstandard (Arthrozentese mit anschließender

Polarisationsmikroskopie), der klinischen Verdachtsdiagnose (KVD) und anderen häufig verwendeten bildgebenden Verfahren wie dem MUS und konventionellen Röntgenaufnahmen (KR).

### 1.1.1 Fragestellung

Wie ist die diagnostische Leistung der DECT für die Diagnosestellung der Gicht und CPPD im Vergleich zu anderen aktuellen Studien? Ist die Sensitivität der DECT besser als die der zum Teil schon validierten Verfahren wie der KVD, des MUS und der KR gemessen anhand des Referenzstandards der Polarisationsmikroskopie?

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Patientenrekrutierung

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn hat das Studiendesign und die Informationsverarbeitung genehmigt (Lfd.Nr.469/19). Aufgrund der retrospektiven Auswertung war keine Patienteneinwilligung nötig. Es erfolgte eine Analyse von insgesamt 36 Datensätzen. Einschlusskriterien waren Alter über 18 Jahre, klinischer Verdacht auf Gicht und/oder CPPD, stattgehabte DECT und Arthrozentese mit anschließender Polarisationsmikroskopie an der Universitätsklinik Bonn. Ausschlusskriterien waren eine Untersuchung mit nur DECT oder Arthrozentese, aber nicht beides, oder Diagnostik an einem üblichen „single energy“ CT. Die DECT und KR wurden von der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie durchgeführt, während die MUS und Arthrozentese von der Sektion für Rheumatologie und Klinische Immunologie ausgeführt worden sind.

### 1.2.2 DECT-Protokoll

Alle DECT-Untersuchungen wurden mittels einem SOMATOM® Force (Siemens Medical Solutions, München, Deutschland) Dual Source/Dual Detektor Scanner durchgeführt. Die Softwareanalyse erfolgte durch das Syngo.via Softwarepaket von Siemens (VB20A, München, Deutschland) unter Verwendung einer Siemens-Voreinstellung für Gicht. Die detaillierten Untersuchungsbedingungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tab. 1:** Dual-Energie Computertomographie Einstellungen. kVp: kilovoltage peak; mGy: milligray; kV: kilovolt; HU: Hounsfield units; CTDI: computed tomography dose index. [Tabelle übersetzt und modifiziert aus der beigefügten Originalarbeit Kravchenko et al. 2021 nach Supplementary Table S1]

<b>Untersuchungseinstellungen</b>	
<b>Scantyp</b>	Spirale
<b>Kollimation, mm</b>	0.6
<b>Schichtdicke, mm</b>	0.75
<b>Pitch</b>	0.7
<b>kVp</b>	
<b>Tube A</b>	80
<b>Tube B</b>	150
<b>mAs</b>	
<b>Tube A (variable Dosismodulation)</b>	Durchschnitt (SD): 111.4 (10.3); Range: 94 - 139
<b>Tube B (variable Dosismodulation)</b>	Durchschnitt (SD): 75.1 (6.6); Range: 66 - 95
<b>CTDI, mGy</b>	Variable
<b>Reconstruction</b>	
<b>Kernel</b>	Qr40d\2
<b>Dual energy Gicht Einstellungen</b>	
<b>Weichteile (80 kV)</b>	50
<b>Weichteile (150 kV)</b>	50
<b>Auflösung</b>	4
<b>Dual-energy Ratio</b>	1.4
<b>Min. HU</b>	150
<b>Max. HU</b>	500
<b>Bereich</b>	Air distance 5, bone distance 10

### 1.2.3 Arthrozentese

Die Arthrozentese und Analyse der Synovialflüssigkeit wurden von einem der beiden erfahrenen rheumatologischen Fachärzte (VSS oder PK) mit einem Polarisationsmikroskop der Marke Olympus BX51-P (Baujahr 2016) durchgeführt. Die Mikroskopie erfolgte direkt nach der Arthrozentese. Das Vorhandensein von negativ doppelbrechenden nadelförmigen Kristallen wurde als Gicht klassifiziert, während positiv doppelbrechende rhomboidförmige Kristalle als CPPD eingestuft wurden. Zusätzlich wurde das Aspirat zur mikrobiologischen Analyse geschickt, um eine septische Arthritis auszuschließen.

### 1.2.4 Definitionen und Auswertungskriterien

Die Auswertung der DECT erfolgte durch zwei unabhängige, verblindete Radiologen bzw. Assistenzarzt in Weiterbildung zum Radiologen (CM und DK mit 4 bzw. 3 Jahren DECT-Erfahrung) an einem standardisierten Arbeitsplatz. In dem Falle, dass sich die Befunder bezüglich ihrer Schlussfolgerungen uneinig waren, wurde ein dritter Radiologe konsultiert (DRLK, mindestens 4 Jahre DECT-Erfahrung). Die Anamnese und Anforderung war beiden Befundern bekannt, wobei aber die Mikroskopieergebnisse nicht mitgeteilt worden sind. Dies wurde bewusst den Befundern vorgelegt, um eine möglichst praxisnahe Evaluation durchführen zu können. Eine automatisierte MSU-Quantifizierung wurde durch die angewandte Syngovia-Software durchgeführt. Die MSU-Ablagerungen wurden farblich kodiert und der Volumenanteil berechnet, angegeben in Kubikzentimeter. Gicht wurde definiert als Weichteiltophi, artikuläre und juxta-artikuläre Knochenerosionen oder softwaremarkierte Voxel im farbkodierten Datensatz (Bongartz et al. 2015). CPPD wurde definiert als hyperdense Veränderungen im hyalinen Knorpel z.B. in den Menisken oder Faserknorpelkomplex entweder auf konventionellen CT- oder farbkodierten DECT-Bildern (Kim et al. 2014). Beide Radiologen waren über die häufigsten Arten von Artefakten der DECT informiert (Mallinson et al. 2014).

Die Ultraschalluntersuchungen wurden von einem zertifizierten Sonographeur der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)-Ausbilder (VSS), der höchsten zertifizierten Ausbildungsstufe für Ultraschall in Deutschland, in der Sektion für

Rheumatologie mit einem GE Logiq S8 XDclear-Ultraschallgerät, Baujahr 2018, durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mittels einer linearen Ultraschallsonde mit Frequenzen von 6 bis 15 MHz und einer Hockeysonde mit Frequenzen von 8-18 MHz. Gicht im Ultraschall wurde definiert als der Nachweis von juxta-artikulären oder Weichteil-Aggregaten und Erosionen sowie das Vorhandensein eines sonographischen Doppelkonturzeichen. Zusätzlich wurde auf indirekte Zeichen einer Gicht geachtet wie das Vorhandensein und Evaluierung des Hypervaskularitätsgrades und Gelenkerguss des am stärksten betroffenen Gelenkes (Lee und Song 2018). Zu den Diagnosekriterien für CPPD gehörten folgende Befunde: filiforme hyperechoische Bänder im hyalinen Knorpel, hyperechogene Flecken im Knorpel und intraartikuläre hyperechogene Knötchen (Filippou et al. 2016). Die initialen Ultraschallbefunde wurden nicht neu ausgewertet im Rahmen der Studie.

KR wurden unter Standardbedingungen mit Carestream DRX-Evolution-Geräten (Carestream, Rochester, NY, USA) angefertigt. Röntgenologische Zeichen einer Gicht waren Tophi und erosive Veränderungen entlang des artikulären oder juxta-artikulären Knochens. CPPD im KR wurde definiert als streifenförmige röntgendichte Verdichtungen im hyalinen Gelenkknorpel oder Faserknorpel an typischen Stellen wie dem Meniskus des Knies oder dem dreieckigen Faserknorpelkomplex (Miksaneck und Rosenthal 2015).

Die klinische Verdachtsdiagnose des behandelnden Rheumatologen basierte auf der Anamnese (z. B. Symptombeginn, Dauer, Ansprechen auf Medikamente) und der klinischen Untersuchung des Patienten (z.B. typische Lokalisation wie Podagra, Verteilungsmuster der betroffenen Gelenke). Patienten wurden zusätzlich anhand der Gichtklassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR)/EULAR von 2015 bewertet und klassifiziert (Neogi et al. 2015).

#### 1.2.5 Laborwerte

Routine Laborparameter wie der aktuelle Serumuratwert (normal: 2,6 - 6,0 mg/dl), der bisher höchste Serumuratwert (2,6 - 6,0 mg/dl), Kalzium (2,2 - 2,55 mmol/l), Magnesium (0,77 - 1,03 mmol/l), organisches Phosphat (0,81 - 1. 45 mmol/l), Eisen (33 - 193 µg/dl), Ferritin (30 - 400

ng/ml), CRP (< 3mg/l), Leukozyten (3,6 - 10,5 Zellen/ $\mu$ l), Hämoglobin (13,5 - 17,2 g/dl), Thrombozyten (150 - 370 G/l), Neutrophile (42 - 77 %) und TSH (0,27 - 4,2  $\mu$ U/ml) wurden in dem zum DECT aktuellsten Laborbefund analysiert.

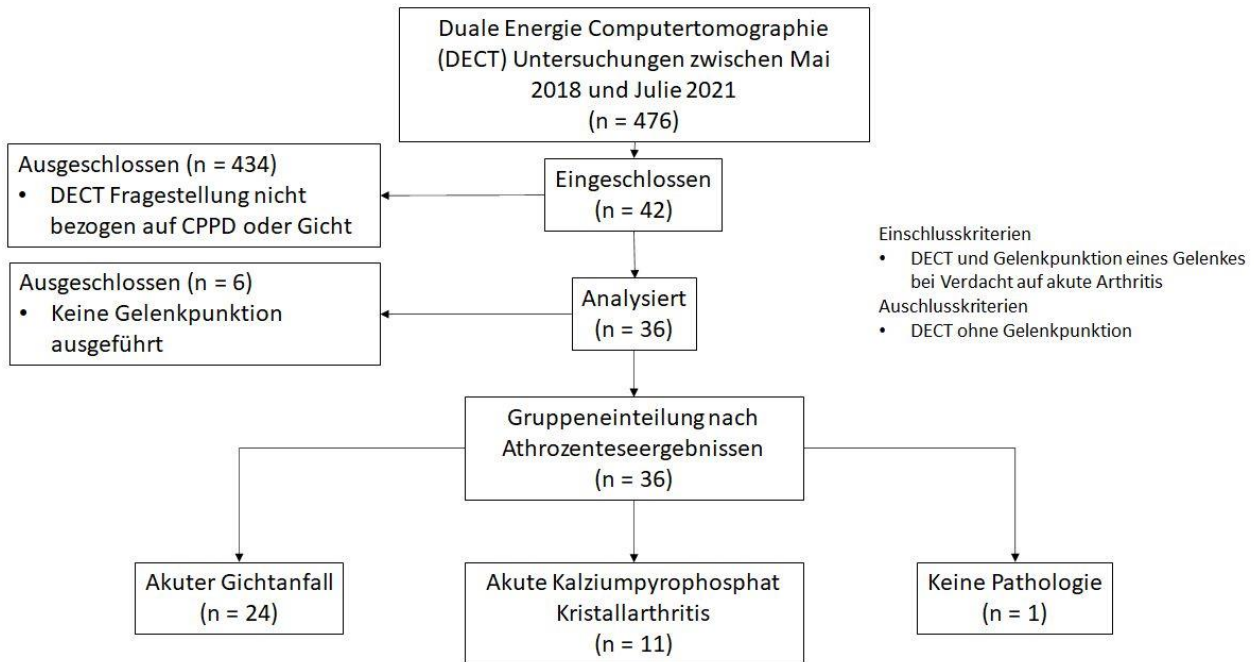
### 1.2.6 Statistik

Die Statistik wurde unter Verwendung der R-Softwareumgebung (Version 4.0.2) von einer ausgebildeten Statistikerin (CB) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung sowie als Median und Interquartilsbereich (IQR) beschrieben, wenn keine Normalität angenommen werden konnte. Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die Übereinstimmung zwischen den Lesern bei der DECT-Bewertung wurde mit Krippendorffs Alpha unter Verwendung des R-Pakets irr (Matthias Gamer, Jim Lemon and Ian Fellows Puspendra Singh <puspendra.pusp22@gmail.com>). Die Sensitivitäten und Spezifitäten werden mit 95 % Konfidenzintervallen angegeben. Der Student's T-Test wurde für parametrische Daten verwendet, während der Mann Whitney U-Test verwendet wurde, wenn keine Normalität angenommen werden konnte. Der Welch-Test wurde zum Vergleich von nicht-binären Laborparametern verwendet, wenn keine gleiche Varianz zwischen den Variablen angenommen werden konnten.

## 1.3 Ergebnisse

### 1.3.1 Klinische Daten

Insgesamt wurde bei 11 Patienten eine akute CPP-Kristallarthritis (4 weiblich, 7 männlich; durchschnitts Alter  $\pm$  SD, 70  $\pm$  12 Jahre) und bei 24 Patienten ein akuter Gichtanfall diagnostiziert (2 weiblich, 22 männlich; Durchschnittsalter  $\pm$  Standardabweichung [SD] 61  $\pm$  12 Jahre). Bei einem Patienten (n = 1 von 36 [3 %]) konnte mittels der Mikroskopie weder Gicht noch CPPD festgestellt werden. Die Patienteneinteilung ist in Abbildung 1 dargestellt. Die erhobenen Daten der Patienten sowie Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 angegeben.



**Abb. 1:** Dieses CONSORT Diagramm (**Consolidated Standards Of Reporting Trials**) der Studie zeigt wie Patienten den jeweiligen Gruppen zugeordnet worden sind. CPPD: Kalzium Pyrophosphat Kristallarthritis (engl. Calcium pyrophosphate deposition disease). [Abbildung übersetzt und modifiziert aus der beigefügten Originalarbeit Kravchenko et al. 2021 nach Fig. 1]

**Tab. 2:** Patientencharakteristika. Alle Werte als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben falls nicht näher bezeichnet. CPP: Kalzium-Pyrophosphat; IQR: inter quartile range; DECT: Dual-Energie Computertomographie; MCP: Metacarpophalangealgelenk; IP: Interphalangealgelenk; PIP: proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; MTP: Metatarsophalangealgelenk; ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism; CRP: C-reaktives Protein. \* Fehlende Daten. [Tabelle übersetzt und modifiziert aus der beigefügten Originalarbeit Kravchenko et al. 2021 nach Tab. 1]

	<i>Akute Gicht (n=24)</i>	<i>Akute CPP-Kristallarthritis (n=11)</i>	<i>Keine Pathologie (n=1)</i>
<b>Alter, Jahre</b>	61 (12)	70 (12)	68
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich, n (%)	2 (8)	4 (36)	0 (0)
Männlich, n (%)	22 (92)	7 (64)	1 (100)
<b>Symptombdauer</b>			
0 – 6 Monate, n (%)	10 (42)	10 (91)*	1 (100)
7 – 60 Monate, n (%)	6 (25)	0 (0)	0 (0)
über 60 Monate, n (%)	8 (33)	0 (0)	0 (0)
<b>Symptombdauer, Median, Monate (IQR)</b>	20 (3-98)	0 (0-2)	0
<b>Anamnese: Gicht oder CPPD*</b>			
Vorbekannt, n (%)	13 (54)	1 (9)	1 (100)
Neue Diagnose, n (%)	8 (33)	10 (91)	0 (0)
<b>Letzter Harnsäurewert, mg/dL</b>	6.4 (1.9)	5.3 (1.7)	4.8
<b>Höchster Harnsäurewert, mg/dL</b>	8.1 (3.2)	7.2 (2.3)	4.8
<b>Podagra, n (%)</b>	13 (54)	1 (9)	1 (100)
<b>Befallenes Gelenk im DECT, n (%)</b>			
Mittelhandgelenke (MCP/IP/PIP/DIP)	7 (29)	0 (0)	0 (0)



Handgelenk	0 (0)	4 (36)	1 (100)
Ellenbogengelenk	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Schultergelenk	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hüftgelenk	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kniegelenk	4 (17)	5 (46)	0 (0)
Sprunggelenk	1 (4)	1 (9)	0 (0)
Mittelfußgelenke (MTP/IP/PIP/DIP)	10 (42)	1 (9)	0 (0)
<b>ACR/EULAR 2015 Gicht Klassifikationskriterien, Median n (IQR)</b>	14.0 (10.0-16.0)	2.0 (1.0-3.5)	6.0 (0)
<b>Monosodiumurat quantifizierung im DECT, Median cm<sup>3</sup> (IQR)</b>	0.17 (0-1.25)	0.01 (0-0.04)	0
<b>Serum Kalzium, mmol/l</b>	2.3 (0.1)	2.2 (0.3)	*
<b>Magnesium, mmol/l</b>	0.9 (0.2)	0.8 (0.1)	*
<b>Organisches Phosphat, mmol/l</b>	1.2 (0.2)	1.0 (0.1)	*
<b>Serum Eisen, µg/dl</b>	69.5 (39.5)	89.0 (43.3)	*
<b>Ferritin, ng/ml</b>	474.2 (387.5)	193.2 (201.1)	*
<b>CRP, mg/l</b>	26.8 (30.7)	66.4 (72.6)	1.5
<b>Leukozyten, n/µl</b>	8.9 (3.9)	10.2 (3.4)	5.1
<b>Hämoglobin, g/dl</b>	12.7 (2.3)	11.7 (2.4)	14.0
<b>Thrombozyten, G/l</b>	262 (108)	342 (94)	179
<b>Thyroid stimulating hormone, µU/ml</b>	2.2 (1.7)	1.5 (0.9)	*

### 1.3.2 Laborchemische und bildgebende Ergebnisse

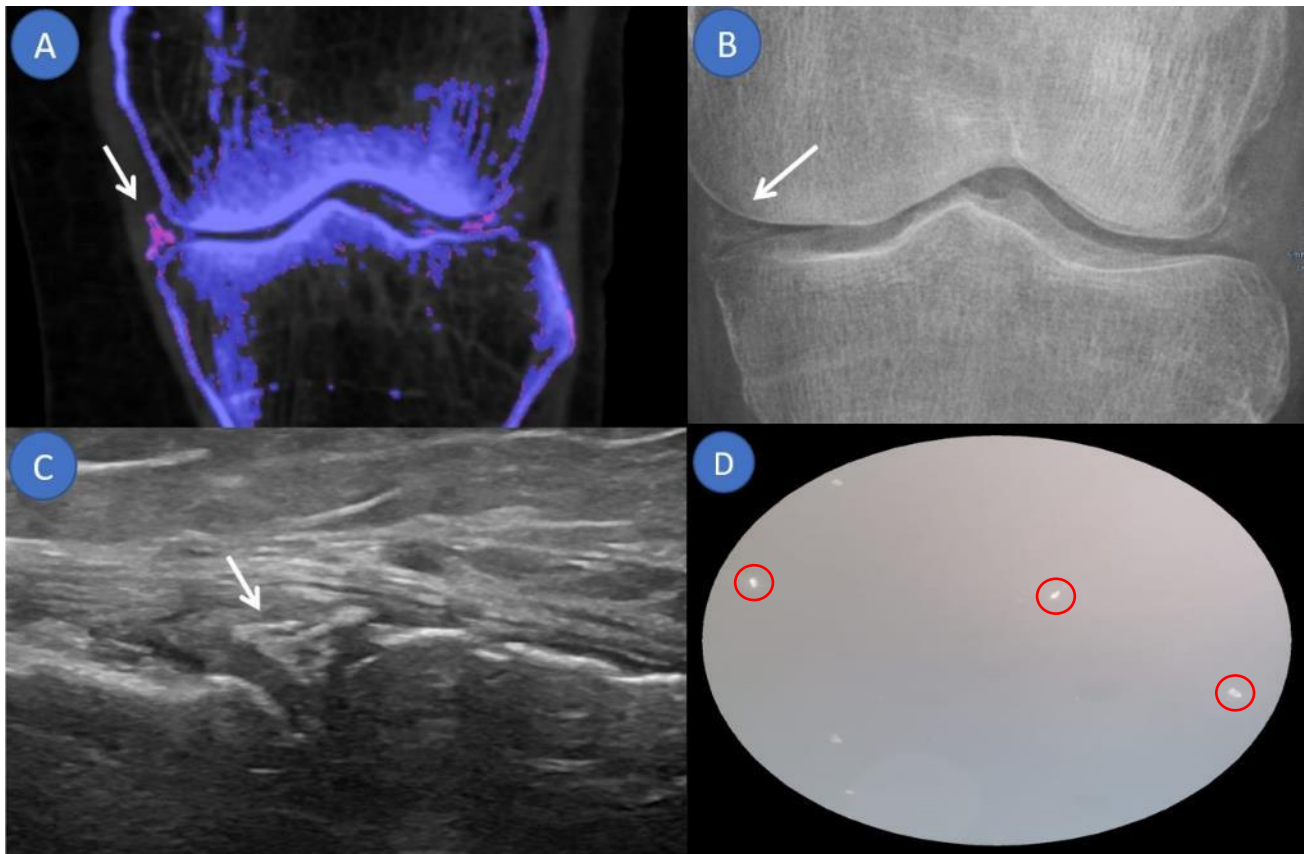
Von den 24 Gichtpatienten hatten 13 eine bekannte Gichtdiagnose ( $n = 13$  von 24 [54 %]), wohingegen nur ein CPPD Patient eine bekannte CPPD-Diagnose hatte (9 %). Zwei Patienten aus der Gichtgruppe zeigten klinische Zeichen von Tophi (8 %) und 13 litten an einer Podagra (54 %). Alle Patienten erhielten einen MUS zur Komplementierung der Untersuchung. Aufgrund fehlender Zustimmung konnte in vier Fällen keine Röntgenaufnahme angefertigt werden, sodass nur 32 Patienten eine KR-Untersuchung erhielten (89 %). Insgesamt zeigten 24 Gelenke MSU-Ablagerungen in der Mikroskopie und 11 zeigten CPP-Kristalle. Abbildung 2 demonstriert beispielhaft einen direkten Vergleich von DECT, MUS, KR und den Mikroskopieergebnissen in einem Patienten. Der gleiche Vergleich für CPPD wird in Abbildung 3 dargestellt. Die DECT erzielte eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 92 % für Gicht und eine Sensitivität von 55 % und Spezifität von 92 % für CPPD. Die MUS zeigte bessere Ergebnisse für beide Krankheitsbilder bezüglich der Sensitivität (Gicht: 92 %, CPPD: 91 %) bei schlechterer oder gleicher Spezifität im Vergleich zur DECT (Gicht: 83 %, CPPD: 92 %). Das KR war vergleichbar zur DECT für die Detektion von Gicht (Sensitivität/Spezifität: 65 %/100 %) bei jedoch deutlich schlechterer Leistung bezüglich CPPD (Sensitivität/Spezifität: 36 %/90 %). Die KVD erbrachte die besten Ergebnisse aller Verfahren für Gicht (Sensitivität/Spezifität: 88 %/75 %) und CPPD (Sensitivität/Spezifität: 82 %/88 %). Die Befundübereinstimmung war gut (Krippendorffs  $\alpha$ : 0,873). Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der angewandten Verfahren im Vergleich zueinander zusammen. Zwei Patienten wurden mittels der automatisierten MSU-Quantifizierung positiv für eine Gicht bewertet, wurden dann aber nach unabhängiger Überprüfung durch beide Leser als negativ bewertet aufgrund von Bewegungs- und Nagelbettartefakten, welche in Abbildung 4 demonstriert sind. Ein signifikanter Unterschied wurde zwischen der Gicht und CPPD Gruppen bezüglich der Krankheitsdauer festgestellt ( $p$ -Wert:  $<0,001$ , Mann-Whitney U Test). Der mediane Krankheitsverlauf betrug 20 Monate (IQR: 3 - 98) in der Gichtgruppe, im Vergleich zu 1 Monat (IQR: 0 - 2) in der CPP-Kristall-Arthritis-Kohorte. Es konnte kein signifikanter Unterschied für die folgenden Laborwerten zwischen den zwei Kohorten

festgestellt werden: Serum Urat ( $p = 0,11$ ), CRP ( $p = 0,09$ ), Kalzium ( $p = 0,11$ ), Ferritin ( $p = 0,08$ ), Magnesium ( $p = 0,14$ ), Eisen ( $p = 0,46$ ), Leukozyten ( $p = 0,35$ ), Hämoglobin ( $p = 0,26$ ).



**Abb. 2:** Überblick über die angewandten bildgebenden Verfahren bei einem akuten Gichtanfall im Großzehengrundgelenk. Dieselbe Mononatriumuratablagerung ist hier durch einen Pfeil markiert in verschiedenen Bildgebungsmodalitäten. (A) Farbkodiertes Bild aus der Dual-Energy-Computertomographie, die Mononatriumuratablagerung ist hier grün markiert. (B) Konventionelles Röntgenbild: unregelmäßige berandete Verschattung entlang der medialen Seite des distalen ersten Mittelfußknochens. (C) Ultraschalluntersuchung: Tophus (Pfeil) und Erosion (Pfeilkopf) zu erkennen. (D) Polarisationsmikroskopie der aspirierten Synovialflüssigkeit: Spindelförmige stark negativ doppelbrechende Ablagerungen vereinbar

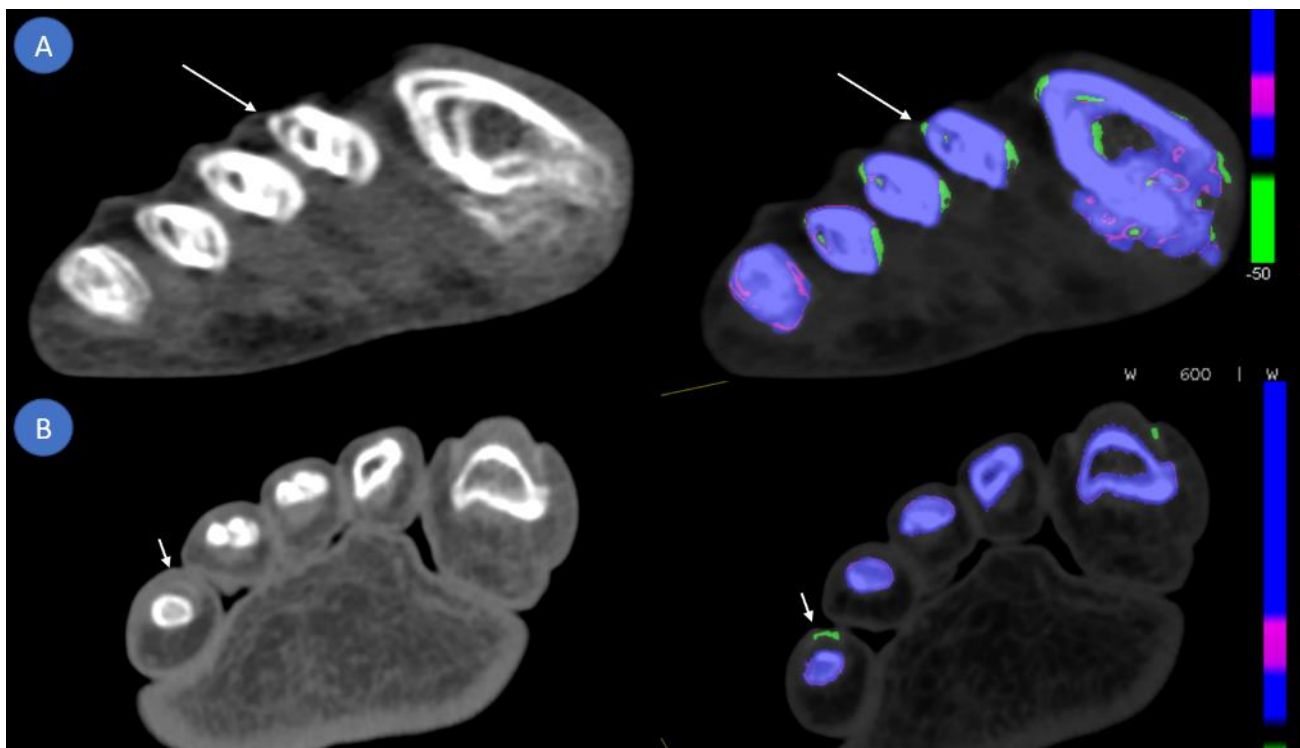
mit Mononatriumurat (Gicht). [Abbildung übersetzt und modifiziert aus der beigefügten Originalarbeit Kravchenko et al. 2021 nach Fig. 2]



**Abb. 3:** Überblick über die angewandten bildgebenden Verfahren bei einer akuten Kalziumpyrophosphatkristallarthritis des linken Kniegelenks. Dieselbe Kalziumpyrophosphatablagerung an der Außenseite des medialen Meniskus (Pfeil), ist hier mit verschiedenen bildgebenden Verfahren dargestellt. (A) Dual-Energy-Computertomographie, (B) konventionelles Röntgenbild, (C) Ultraschall. (D) Polarisationsmikroskopie: Rhomboide positiv doppelbrechende Kristalle (rote Kreise), typisch für eine Kalziumpyrophosphaterkrankung. [Abbildung übersetzt und modifiziert aus der beigefügten Originalarbeit Kravchenko et al. 2021 nach Fig. 3]

**Tab. 3:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Bildgebungsmodalitäten im Vergleich zur Polarisationsmikroskopie. Sensitivitäten und Spezifitäten der Untersuchungen für akute Gichtanfalle und akute CPP-Kristallarthritis (95% Konfidenzintervalle in Klammern [CI]). n bezeichnet die Anzahl der Datensätze für die jeweilige Modalität. PPV: positiver prädiktiver Wert; NPV: negativer prädiktiver Wert. [Tabelle übersetzt und modifiziert aus der beigefügten Originalarbeit Kravchenko et al. 2021 nach Tab. 2]

Bildgebende Verfahren\ Pathologie und statistische Auswertung	Dual-Energy Computertomographie n = 36	Muskuloskeletaler Ultraschall n = 36	Konventionelle Röntgenbilder n = 32	Klinische Verdachtsdiagnose n = 36
<b>Akute Gichtanfalle</b>				
<b>Sensitivität (95% CI)</b>	63 % (0.41-0.81)	92 % (0.73-0.99)	65 % (0.41 - 0.85)	88 % (0.68-0.97)
<b>Spezifizität (95% CI)</b>	92 % (0.62-1.00)	83 % (0.52-0.98)	100 % (0.74 - 1.00)	75 % (0.43-0.95)
<b>PPV</b>	94 %	92 %	100 %	88 %
<b>NPV</b>	55 %	83 %	63 %	75 %
<b>Positives Likelihood Ratio</b>	7.5	5.5	Inf	3.5
<b>Negatives Likelihood Ratio</b>	0.4	0.1	0.35	0.167
<b>Akute CPP Kristallarthritis</b>				
<b>Sensitivität (95% CI)</b>	55 % (0.23-0.83)	91 % (0.59-1.00)	36 % (0.11 - 0.69)	82 % (0.48-0.98)
<b>Spezifizität (95% CI)</b>	92 % (0.74-0.99)	92 % (0.74-0.99)	90 % (0.70 - 0.99)	88 % (0.69-0.97)
<b>PPV</b>	75 %	83 %	67 %	75 %
<b>NPV</b>	82 %	96 %	73 %	92 %
<b>Positives Likelihood Ratio</b>	6.818	11.364	3.818	6.818
<b>Negatives Likelihood Ratio</b>	0.494	0.099	0.703	0.207



**Abb. 4:** (A) Bewegungsartefakte führten bei diesem Patienten zu einem falsch positiven Dual-Energy-Computertomographie Ergebnis. Nicht-farbkodierte Bilder (links), die bei 150 kV aufgenommen wurden, zeigen unscharf begrenzte, streifige Veränderungen, die die farbkodierten Bilder (rechts) mutmaßlich Mononatriumurat-Kristalle anzeigen. Die Gichtanalyse-Software interpretiert diese Bewegungsartefakte fälschlicherweise als Mononatriumurat-Ablagerungen (lange Pfeile) auf farbkodierten Bildern. (B) Nagelbett-Artefakte (kurze Pfeile), die bei einem anderen Patienten ein weiteres falsch-positives Ergebnis ausweislich der farbkodierten Bilder verursachen. Die genaue Ursache für diese falsch positive Auswertung bleibt ungeklärt, vermutlich wird dies durch einen ähnlichen Dual-Energy-Index von Mononatriumurat-Kristallen und den keratinhaltigen Nägeln verursacht. [Abbildung übersetzt und modifiziert aus der beigefügten Originalarbeit Kravchenko et al. 2021 nach Fig. 4]

## 1.4 Diskussion

Die symptomatischen Manifestationen einer Gicht oder einer akuten CPP-Kristallarthritis können sich im klinischen Alltag so sehr ähneln, dass eine klinische Unterscheidung sich problematisch gestaltet. So können zum Beispiel beide rheumatologische Erkrankungen Gelenkschmerz, eine Gelenkrötung oder auch Gelenkschwellung verursachen. Genau wie der unterschiedliche zugrundeliegende Pathomechanismus der beiden Erkrankungen, sind entsprechend auch die therapeutischen Möglichkeiten unterschiedlich, sodass die Differenzierung zwischen den beiden Entitäten äußerst wichtig ist. Bei der Gicht kommen uratsenkende Medikamente wie Allopurinol oder Febuxostat zum Einsatz, während zum jetzigen Zeitpunkt keine spezifische Therapie für die CPPD existiert und nur eine symptomatische Behandlung möglich ist. Der Referenzstandard zur Diagnosestellung und Differenzierung der Gicht und CPPD ist die Polarisationsmikroskopie vom Gelenkspiralat. Leider ist eine Gelenkspunktion nicht in allen Fällen möglich oder diagnostisch, sodass neue Verfahren zur Diagnosestellung gesucht werden. Diese Studie vergleicht drei bildgebende Verfahren, DECT, KR, und MUS mit der KVD und dem Referenzstandard, bezüglich der Sensitivität und Spezifität für Gicht und CPPD.

Die diagnostische Fähigkeit der DECT zur Unterscheidung zwischen akuten Gichtanfällen und akuter CPP-Kristallarthritis wurde bis jetzt in nur eingeschränkten Studien erforscht. Die DECT wurde schon in 2015 zu der Diagnosesicherung der Gicht validiert (Bongartz et al. 2015; Ramon et al. 2018). Die diagnostische Sensitivität der DECT wird in mehreren Publikationen und Meta-Analysen in einer Breitspanne von 85 bis 90 % angegeben. Die von uns beobachtete Sensitivität von 63 % der DECT für Gicht war niedriger als in den meisten anderen aktuellen Studien, z.B. die von Bongartz et al. (90 %) oder in einem systematischen Review von Yu et al. (88 %) (Bongartz et al. 2015; Yu et al. 2018). Eine weitere aktuelle Meta-Analyse von Ogdie et al. beschrieb ebenfalls eine durchschnittliche Sensitivität von ca. 87 % und Spezifität von 84 % (Ogdie et al. 2015). Zu dieser Diskrepanz tragen mehrere Faktoren bei. Zum einen haben wir in unserer Studie deutlich weniger Gichtpatienten untersucht als in den oben erwähnten Studien. So beinhaltete die Studie von Bongartz et al. beispielsweise

80 Patienten und die von Yu et al. 750 Patienten (Bongartz et al. 2015; Yu et al. 2018). Jeder Patient in unsere Studie macht ca. 4,2 % des Ergebnisses aus, sodass jeder weitere positive oder negative Patient für eine hohe Varianz der Ergebnisse führen würde. Neun von den 24 Gicht positiven Patienten (9 von 24 [38 %]), die im DECT als Gicht negativ bewertet worden waren, hatten eine Krankheitsdauer von weniger als 6 Monaten mit einer medianen Krankheitsdauer von 2 Monaten (IQR 1-3). Die Entwicklung von Tophi und radiologischen Veränderungen beträgt in der Regel viele Jahre, im Durchschnitt tritt eine Tophusformation ein Jahrzehnt nach der ersten Gichtmanifestation auf (Chhana und Dalbeth 2015). Einige Studien haben über die Schwierigkeiten berichtet, frühe Gichtmanifestationen mittels DECT zu diagnostizieren (Dalbeth und Doyle 2012). In diesen Studien hatte die DECT eine deutlich niedrigere Sensitivität bei Patienten mit erster Gichtmanifestation, z.B. in einer Studie wurden 20 % der Gichterstmanifestationen nicht detektiert (Bongartz et al. 2015), in einer weiteren kleineren Studie waren es ca. 14 % (Manger et al. 2012). Bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer können MSU-Ablagerungen sich in einem Entwicklungsstadium befinden, in dem sie mit der DECT, die auf eine räumliche Auflösung von 0,25 mm begrenzt ist, nicht nachweisbar sind (Pascart et al. 2017), da Läsionen, die bereits kleiner als 1 mm sind als Artefakte betrachtet werden, wenn sie nicht an einer typischen Gichtlokalisierung vorliegen (Coupal et al. 2016). Die Forschungsgruppe von Jia et al. erreichte eine Sensitivität von ca. 35,7 % bei der Erstdiagnose einer Gicht für die DECT und eine Sensitivität von 61,5 % bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 24 Monaten (Jia et al. 2018). Diese Sensitivität ist vergleichbar zu unseren Ergebnissen bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von unter 2 Monaten. Ein aktueller Fallbericht spekuliert, dass selbst große Tophi nicht von dem farbcodierten DECT-Algorithmus erkannt werden, wenn sie nicht dicht genug sind (benötigter Uratanteil von 15-20 Volumenprozent) (Melzer et al. 2014). Die restlichen vier falsch negativen Gichtpatienten im DECT hatten eine mediane Krankheitsgeschichte von 82 Monaten (IQR 26 - 295) und erhielten uratsenkende Therapien. Mandell et al. berichteten in ihrer Arbeit von einer durchschnittlichen Zeit zur Tophi-Auflösung von ca. 10 Monaten unter Pegloticase-Therapie, wobei Pegloticase in Europa zurzeit noch nicht zugelassen ist (Mandell et al. 2018). Die in Europa zugelassenen uratsenkende Medikamente wie Febuxostat und Allopurinol führen im Durchschnitt zu einer Auflösung der Tophi nach 40



Monaten Behandlung (Becker et al. 2009). Alle vier Patienten erhielten eine uratsenkende Therapie im Verlauf ihrer Krankheiten, sodass sie höchstwahrscheinlich aufgrund der langen Behandlungsdauer nicht in der DECT erkannt worden sind. Alle neun Patienten, die in der DECT als negativ bewertet worden sind, zeigten einen niedrigeren ACR/EULAR 2015 Gichtklassifizierungsscore als die DECT positiven Gichtpatienten (Student's t test  $p = 0,03$ ,  $10,8 \pm 3,9$  vs.  $14,7 \pm 4,1$  Punkte). Sowohl Ultraschall- als auch DECT-Befunde fließen in den Score ein, so dass der Unterschied nicht allein durch positive oder negative DECT-Befunde erklärt werden kann (Neogi et al. 2015). Die Mehrheit der gichtbezogenen Studien zeigen eine Assoziation zwischen einer Gichtdiagnose in der DECT und einer Hyperurikämie. Obwohl Gichtpatienten einen höheren Serumuratspiegel aufwiesen als die CPP-Kohorte in unser Studie, war der Unterschied nicht statistisch signifikant (Lee und Seo 2021). Wahrscheinlich ist die Erklärung hierfür multifaktoriell. Zunächst haben vier der Gicht positiven Patienten eine uratsenkende Therapie erhalten. Des Weiteren ist eine fehlende Differenz wahrscheinlich den niedrigen Fallzahlen dieser Studie geschuldet. In einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass klinisch die Verdachtsdiagnose einer Gicht mit einer Sensitivität von bis zu 95 % gestellt werden kann und die Diagnose einer CPPD mit einer Spezifität von 94 % ausgeschlossen werden kann, mittels nur vier Biomarkern, Serumurat, C-reaktives Protein (CRP), Geschlecht und das Vorhandensein einer arteriellen Hypertension. Mit einer deutlich größeren Kohorte von insgesamt 277 Patienten (verglichen zu 36 in der vorliegenden Arbeit), konnten wir einen deutlichen Unterschied der Serumuratkonzentrationen zwischen der Gicht und CPPD Kohorten nachweisen (Gicht  $9,1 \pm 3,6$  mg/dl, CPPD  $6,7 \pm 3,4$  mg/dl,  $p = <0,0001$ ) (Kravchenko et al. 2021). Hinsichtlich der restlichen routinemäßig erhobenen Laborparameter konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Zwei falsch negative Gichtpatienten zeigten positive farbkodierte Ablagerungen auf DECT-Bildern, wurden aber aufgrund von Bewegungsartefakten bzw. Nagelbettartefakten als negativ eingestuft. Nagelbettartefakte werden mutmaßlich durch einen ähnlichen Dual-Energy-Index-Wert von Keratin wie der von MSU-Kristallen verursacht (Mallinson et al. 2014). Wieso genau Bewegungsartefakte zu einer positiven Farbkodierung in der DECT

führen ist nicht eindeutig geklärt, aber mehrfach beschrieben und überwiegend auf den kortikalen Knochen beschränkt (Coupal et al. 2016).

Die DECT bot eine niedrige Sensitivität für CPP-Kristalle bei Patienten mit einer medianen Krankheitsgeschichte von einem Monat unter Verwendung eines standardisierten Scanprotokolles für Gicht. Die Spezifität war jedoch deutlich besser und vergleichbar zu anderen validierten Modalitäten. Eine automatische Volumenquantifizierung und Farbkodierung der CPP-Kristalle ist ohne Änderung der Rekonstruktionsparameter zurzeit nicht möglich, da sich die DECT-Indexwerte von kalziumreichen Knochen- und Kalziumpyrophosphatablagerungen ähneln und die derzeitigen Gichtvoreinstellungen nicht auf die Unterscheidung dieser Materialien kalibriert sind. Es existieren jedoch aktuelle Projekte, die die Trennung von CPP-Ablagerungen von Knochen in der DECT untersuchen. Tedeschi et al. konnten unter Verwendung modifizierter Bildrekonstruktionseinstellungen bestehender Gichtprotokolle CPP-Ablagerungen farblich kodieren, was zu einer Sensitivität von 90-100 % führte (Tedeschi et al. 2020). Obwohl dies zu exzellenten Ergebnissen bezüglich der CPPD-Diagnose führte, konnten diese Bilder leider nicht mehr MSU-Kristalle adäquat abgrenzen. Eine andere Forschungsgruppe war ebenfalls in der Lage CPP-Kristalle in ex vivo Meniskuspräparaten mittels DECT darzustellen (Tanikawa et al. 2018). Mit Hilfe von modifizierten Rekonstruktionsprotokollen konnten CPP-Kristalle farblich kodiert werden und erreichten eine Sensitivität von 78 % und Spezifität von 94 %. Interessanterweise wiesen alle Patienten, die im KR CPP-Ablagerungen zeigten, auch einen positiven DECT Befund auf. Budzik et al. zeigten, dass die DECT nicht zuverlässig CPP-Ablagerungen nachweisen konnte, außer wenn eine Chondrokalzinose schon im KR beschrieben worden war (Budzik et al. 2021).

Der MUS zeigte eine zuverlässige Sensitivität und Spezifität für Gicht. Verglichen mit einer aktuellen Meta-Analyse von Lee et al. konnten wir eine höhere Sensitivität (92 % vs. 65 %) beobachten, allerdings bei einer etwas geringeren Spezifität (83 % vs. 89 %) (Lee und Song 2018). Der MUS wurde für die Diagnose von CPP-Kristallarthritis durch zwei Metaanalysen, Gamon et al. und Filippou et al., mit gepoolten Sensitivitäten von 34-77 %

bzw. 88 % validiert, diese Werte waren auch im Rahmen unser eigenen Ergebnissen (Gamon et al. 2015; Filippou et al. 2016).

Obwohl sowohl MUS als auch DECT für Gicht validiert wurden, bietet DECT bestimmte Vorteile gegenüber dem MUS. Während MUS eine kosteneffiziente, nicht ionisierende Untersuchung mit guter Übereinstimmung zwischen den Anwendern darstellt (mittlerer  $\kappa$ -Wert zwischen den Messungen für das Doppelkonturzeichen = 0,93), bleibt sie zumindest teilweise anwenderabhängig (Gutierrez et al. 2015; Zhang et al. 2018). DECT bietet eine einzigartige objektive Methode zur Quantifizierung von MSU-Ablagerungen durch eine automatisierte Volumenbestimmung, die benutzerunabhängig, über Kliniken und Geräte hinweg vergleichbar ist. Dies ermöglicht Volumenquantifizierungen zur Überwachung des Therapieerfolgs und bietet Vergleichbarkeit zwischen Kliniken auch für den Therapieverlauf. Darüber hinaus können tief liegende MSU-Ablagerungen, die im Ultraschall durch andere anatomische Strukturen verdeckt werden, im DECT deutlich sichtbar gemacht.

Die derzeitigen bildgebenden Verfahren haben im Vergleich zur Gelenkspiration bei akuter Arthritis den großen Nachteil, dass sie eine bakterielle Infektion nicht sicher ausschließen können, da die Zusatzinformation der Entzündungswerte allein durch die Arthritis schon erhöht sind. Daher bleibt die Notwendigkeit einer Gelenkspiration bei akuter Arthritis bestehen.

Diese Studie weist einige Einschränkungen auf. Bestehende standardisierte Scan-Protokolle, die derzeit für Gicht optimiert sind, sind nicht ideal für die Unterscheidung von zwei nah aneinandergrenzenden kalziumreichen Substanzen wie z.B. normalen Knochen und CPP-Ablagerungen. Auch der kleine Patientenpool bereitet statistische Limitationen, was die Ergebnisse für die jeweiligen Diagnosemodalitäten möglicherweise verzerrt. Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkohorten, die spezifische CPP-Ablagerungen und Gicht/ CPP-Ablagerungs-Hybridprotokolle untersuchen, sind erforderlich, um die Rolle von DECT bei CPP-Kristallarthritis zu klären.

## 1.5 Zusammenfassung

Die Gicht ist die häufigste Arthritis und betrifft in Deutschland rund 1-2 % der Gesamtbevölkerung. Die Kalziumpyrophosphatkristall-Arthritis (CPPD, *engl.* Calcium pyrophosphate deposition) ist weniger verbreitet, verursacht aber ähnliche Symptome wie die Gicht. Die Unterscheidung beider Krankheiten kann besonders beim atypischen Verlauf einer Gicht sehr schwierig sein. Die Duale-Energie-Computertomographie (DECT) bietet ein nicht-invasives Verfahren beide Krankheiten darzustellen, wurde jedoch noch nicht für die CPPD validiert. In dieser Arbeit wurde die DECT bei Gicht und CPPD retrospektiv analysiert und zu anderen Modalitäten wie Röntgenbilder und muskuloskelettalen Ultraschalluntersuchungen (MUS), sowie der klinischen Verdachtsdiagnose und dem Referenzstandard, der Polarisationsmikroskopie verglichen. Die DECT wurde für Gicht in einer Reihe von Gelenken validiert und bietet ein hervorragendes Instrument zur Diagnosestellung und Überwachung des Krankheitsverlaufs oder des Therapieerfolgs. Sie sollte jedoch nicht allein zur Diagnosestellung eingesetzt werden, da es bei akuten Gichtschüben manchmal zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann, insbesondere bei Erstmanifestationen oder kurzer Symptombdauer, da MSU-Kristalle noch nicht in genügender Dichte vorliegen. Auch in Fällen mit langjähriger Krankheitsdauer kann es zu negativen DECT Ergebnissen kommen, da es hier wahrscheinlich durch eine lange Therapiedauer zu einer Auflösung der MSU-Kristalle kommt. Die Möglichkeit den Verlauf und Therapieerfolg objektiv mittels automatisierter Analyse zu visualisieren, macht die DECT jedoch zum einzigartigen Werkzeug im Bereich der Gicht. Die beobachtete Sensitivität der DECT bei CPP-Kristallarthritis war geringer als die des bereits validierten MUS unter Verwendung standardisierter Scanprotokolle. Auch eine objektive Quantifizierung der CPP-Ablagerungen, bleibt bei aktuellen Protokollen aus, da die Dichtewerte von den beiden kalziumreichen CPP-Ablagerungen und Knochen sehr ähnlich sind. Weitere prospektive Studien mit größeren Patientenkohorten und speziellen DECT-Protokollen sind erforderlich, um die Rolle der DECT bei der Diagnose der akuten CPP-Kristallarthritis zu ermitteln. Diese Ergebnisse dürften zu der Weiterentwicklung von CPP spezifischen DECT Protokollen beitragen und dienen zum besseren Verständnis des Nutzens der DECT bei der Gicht.

## 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26, 186–191.

Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009; 36, 1273–1282.

Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ et al. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74, 1072–1077.

Budzik J-F, Marzin C, Legrand J, Norberciak L, Becce F, Pascart T. Can Dual-Energy Computed Tomography Be Used to Identify Early Calcium Crystal Deposition in the Knees of Patients With Calcium Pyrophosphate Deposition? *Arthritis Rheumatol* 2021; 73, 687–692.

Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis* 2019; 78, 1592–1600.

Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17, 19.

Chou H, Chin TY, Peh WCG. Dual-energy CT in gout - A review of current concepts and applications. *J Med Radiat Sci* 2017; 64, 41–51.

Coupal TM, Mallinson PI, Gershony SL et al. Getting the Most From Your Dual-Energy Scanner: Recognizing, Reducing, and Eliminating Artifacts. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206, 119–128.

Coursey CA, Nelson RC, Boll DT et al. 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, 1037–1055.

Dalbeth N, Choi HK. Dual-energy computed tomography for gout diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15, 301.

Dalbeth N, Doyle AJ. Imaging of gout: an overview. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26, 823–838.

Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *The Lancet* 2016; 388, 2039–2052.

Edgar A, Zamora, Roopa Naik. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. In: Zamora EA, Naik R, Hrsg. *StatPearls [Internet]., StatPearls Publishing, 2021.*

Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Therapieoptionen bei Gicht. *Dtsch Arztebl Int* 2017, 215–222.

Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A et al. Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartil* 2016; 24, 973–981.

Gamon E, Combe B, Barnetche T, Mouterde G. Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2015; 1, e000118.

Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54, 1797–1805.

Jia E, Zhu J, Huang W, Chen X, Li J. Dual-energy computed tomography has limited diagnostic sensitivity for short-term gout. *Clin Rheumatol* 2018; 37, 773–777.

Kim H-R, Lee J-H, Kim NR, Lee S-H. Detection of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease by dual-energy computed tomography. *Korean J Intern Med* 2014; 29, 404–405.

Kravchenko D, Bergner R, Behning C, Schäfer VS. How to Differentiate Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition Disease, and Osteoarthritis Using Just Four Clinical Parameters. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11.

Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008; 58, 26–35.

Lee JS, Seo WJ. What is the diagnostic value of dual-energy computed tomography in patients with clinical diagnosis of gout? *Adv Rheumatol* 2021: 61, 40.

Lee YH, Song GG. Diagnostic accuracy of ultrasound in patients with gout: A meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018: 47, 703–709.

Mallinson PI, Coupal T, Reisinger C et al. Artifacts in dual-energy CT gout protocol: a review of 50 suspected cases with an artifact identification guide. *AJR Am J Roentgenol* 2014: 203, W103-9.

Mandell BF, Yeo AE, Lipsky PE. Tophus resolution in patients with chronic refractory gout who have persistent urate-lowering responses to pegloticase. *Arthritis Res Ther* 2018: 20, 286.

Manger B, Lell M, Wacker J, Schett G, Rech J. Detection of periarticular urate deposits with dual energy CT in patients with acute gouty arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012: 71, 470–472.

Matthias Gamer, Jim Lemon and Ian Fellows Puspendra Singh <puspendra.pusp22@gmail.com>. irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. R package version 0.84.1. <https://CRAN.R-project.org/package=irr>.

Melzer R, Pauli C, Treumann T, Krauss B. Gout tophus detection—a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014: 43, 662–665.

Miksaneck J, Rosenthal AK. Imaging of calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep* 2015: 17, 20.

Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol* 2015: 67, 2557–2568.

Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M et al. Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015: 74, 1868–1874.

Pascart T, Grandjean A, Norberciak L et al. Ultrasonography and dual-energy computed tomography provide different quantification of urate burden in gout: results from a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2017: 19, 171.

Ramon A, Bohm-Sigrand A, Pottecher P et al. Role of dual-energy CT in the diagnosis and follow-up of gout: systematic analysis of the literature. *Clin Rheumatol* 2018: 37, 587–595.

Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis* 2020: 79, 31–38.

Rosales-Alexander JL, Balsalobre Aznar J, Magro-Checa C. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease: diagnosis and treatment. *Open Access Rheumatol* 2014: 6, 39–47.

Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med* 2016: 374, 2575–2584.

Tanikawa H, Ogawa R, Okuma K et al. Detection of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in knee meniscus by dual-energy computed tomography. *J Orthop Surg Res* 2018: 13, 73.

Tausche A-K, Aringer M. Chondrokalzinose durch Kalziumpyrophosphat-Dihydrat-Ablagerung (CPPD): Vom radiologischen Zufallsbefund zur CPPD-Kristallarthritis. *Z. Rheumatol.* 2014: 73, 349-57; quiz 358-9.

Tedeschi SK, Solomon DH, Yoshida K, Vanni K, Suh DH, Smith SE. A prospective study of dual-energy CT scanning, US and X-ray in acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020: 59, 900–903.

Yu Z, Mao T, Xu Y et al. Diagnostic accuracy of dual-energy CT in gout: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2018: 47, 1587–1593.

Zhang Q, Gao F, Sun W, Ma J, Cheng L, Li Z. The diagnostic performance of musculoskeletal ultrasound in gout: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018: 13, e0199672.

Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011: 70, 563–570.



## 2. Veröffentlichung

Clinical Rheumatology (2022) 41:223–233  
<https://doi.org/10.1007/s10067-021-05949-4>

### ORIGINAL ARTICLE



# The role of dual energy computed tomography in the differentiation of acute gout flares and acute calcium pyrophosphate crystal arthritis

Dmitrij Kravchenko<sup>1</sup> · Pantelis Karakostas<sup>2</sup> · Daniel Kuetting<sup>1</sup> · Carsten Meyer<sup>1</sup> · Peter Brossart<sup>2</sup> · Charlotte Behning<sup>3</sup> · Valentin S. Schäfer<sup>2</sup>

Received: 24 August 2021 / Revised: 27 September 2021 / Accepted: 29 September 2021 / Published online: 9 October 2021  
 © The Author(s) 2021

### Abstract

**Objectives** To analyse the diagnostic impact of dual energy computed tomography (DECT) in acute gout flares and acute calcium pyrophosphate (CPP) crystal arthritis when compared to the gold standard of arthrocentesis with compensated polarised light microscopy. Microscopy results were also compared to musculoskeletal ultrasound (MUS), conventional radiographs, and the suspected clinical diagnosis (SCD).

**Methods** Thirty-six patients with a suspected gout flare ( $n=24$ ) or acute CPP crystal arthritis ( $n=11$ ,  $n=1$  suffered from neither) who received a DECT and underwent arthrocentesis were included. Two independent readers assessed DECT images for signs of monosodium urate crystals or calcium pyrophosphate deposition.

**Results** Sensitivity of DECT for gout was 63% (95% CI 0.41–0.81) with a specificity of 92% (0.41–0.81) while sensitivity and specificity for acute CPP arthritis were 55% (0.23–0.83) and 92% (0.74–0.99), respectively. MUS had the highest sensitivity of all imaging modalities with 92% (0.73–0.99) and a specificity of 83% (0.52–0.98) for gout, while sensitivity and specificity for acute CPP crystal arthritis were 91% (0.59–1.00) and 92% (0.74–0.99), respectively.

**Conclusion** DECT is an adequate non-invasive diagnostic tool for acute gout flares but might have a lower sensitivity than described by previous studies. Both MUS and SCD had higher sensitivities than DECT for acute gout flares and acute CPP crystal arthritis.

### Key Points

- DECT offers a lower sensitivity for acute gout flares than previously described.
- DECT sensitivity for acute CPP crystal arthritis is less than the already validated ultrasound.

**Keywords** Acute CPP crystal arthritis · Diagnosis · Dual energy computed tomography · Gout · Ultrasound

Dmitrij Kravchenko and Pantelis Karakostas shared first authors

✉ Dmitrij Kravchenko  
[dmitrij.kravchenko@live.ca](mailto:dmitrij.kravchenko@live.ca)

Valentin S. Schäfer  
[valentin.s.schaefer@hotmail.de](mailto:valentin.s.schaefer@hotmail.de)

<sup>1</sup> Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany

<sup>2</sup> Clinic of Internal Medicine III, Hematology, Oncology, Rheumatology and Clinical Immunology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

<sup>3</sup> Institute for Medical Biometrics, Informatics and Epidemiology (IMBIE), University Hospital Bonn, Bonn, Germany

## Introduction

The differentiation between acute gout flares and calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD), more specifically acute CPP crystal arthritis, can sometimes prove to be difficult as patients often present with similar signs and symptoms [1]. The latest European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines recommend synovial fluid or tophus aspiration with subsequent compensated polarised light microscopy (CPLM) in every suspected gout case. When aspiration is not possible, a clinical diagnosis of gout can be made if certain features such as monoarticular foot joint involvement, similar previous episodes, or rapid onset of symptoms are present. In recent years, novel diagnostic approaches such as non-invasive dual energy

erosions, or green voxels in the colour-coded data set [9]. CPPD was defined as calcification in hyaline cartilage such as in the menisci or the triangular fibrocartilage complex on either conventional CT or colour-coded DECT images [13]. Both readers were aware of common DECT artefacts [14]. If the two readers differed in their conclusions, a third reader (DRLK, board certified radiologist with at least 4 years of DECT experience) was asked to read the images and serve as a tie breaker.

### Ultrasound examination

Ultrasound was performed by a board-certified musculoskeletal sonographer with DEGUM (German Society for Ultrasound in Medicine) level III (VSS), representing the highest certified level of ultrasound training in Germany, at the Department of Rheumatology using a GE Logiq S8 XDclear ultrasound machine, manufactured in 2018. A linear ultrasound probe with a range from 6 to 15 MHz and a hockey stick probe with a range from 8 to 18 MHz was applied. Ultrasound examinations were assessed for juxta-articular and soft tissue tophi, aggregates, erosions, and the double contour sign, as well as indirect signs such as hypervascularity and joint effusion of the most affected joint. Diagnostic criteria for gout included tophi or a positive double contour sign along the index joint [15]. CPPD diagnostic criteria included a thin hyperechoic band in hyaline cartilage, hyperechoic spots in cartilage, and intra-articular hyperechoic nodules [16]. Initial ultrasound examinations were not re-read.

### Conventional radiographs

Conventional radiographs were acquired under standard conditions utilizing Carestream DRX-Evolution machines (Carestream, Rochester, NY, USA). Images were screened for tophi and non-demineralizing erosive changes along articular or juxta-articular bone typical of changes in gout. Diagnostic criteria for CPPD included fine radiopaque densities in articular hyaline cartilage or fibrocartilage in typical locations such as the meniscus of the knee or the triangular fibrocartilage complex [17].

### Suspected clinical diagnosis

The suspected clinical diagnosis of the treating rheumatologist was based on the medical history (e.g. symptom onset) and clinical examination of the patient (e.g. podagra) at the Department of Rheumatology, University Hospital Bonn, Germany. Patients were additionally scored on the 2015 American College of Rheumatology (ACR)/EULAR gout classification criteria as previously described [18].

### Arthrocentesis

Arthrocentesis and synovial fluid analysis were performed by one of two experienced rheumatologists (VSS or PK) using an Olympus BX51-P polarizing microscope from 2016. CPLM was performed directly after arthrocentesis. The presence of negatively birefringent needle-shaped crystals was classified as gout while positively birefringent rhomboid-shaped crystals were classified as CPPD. Joint aspirate was analysed visually and sent for microbiological analysis to rule out septic arthritis.

### Laboratory parameters

Laboratory parameters were collected at the time of initial visit at the same time as MUS, radiographs, and CPLM. The most recent laboratory parameters associated with gout or CPPD were analysed. They included levels of serum urate (normal: 2.6–6.0 mg/dL), highest serum urate ever (2.6–6.0 mg/dL), calcium (2.2–2.55 mmol/l), magnesium (0.77–1.03 mmol/l), organic phosphate (0.81–1.45 mmol/l), iron (33–193 µg/dL), ferritin (30–400 ng/ml), CRP (< 3 mg/l), leukocytes (3.6–10.5 cells/µl), haemoglobin (13.5–17.2 g/dl), thrombocytes (150–370 G/l), neutrophils (42–77%), and TSH (0.27–4.2 µU/ml).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the R software environment (version 4.0.2) by a trained statistician (CB). Continuous variables are described as mean and standard deviation and as median and inter-quartile range (IQR) where normality could not be assumed. Categorical variables are presented as absolute and relative frequencies. Inter-reader agreement for DECT assessment was analysed by Krippendorff's alpha using the R package irr [19]. Sensitivities and specificities are reported with 95% confidence intervals. The Student's *t* test was used for parametric data, while the Mann-Whitney *U* test was used when normality could not be assumed. Welch's test was used to compare non-binary lab parameters when no equal variance between the variables could be assumed. All relevant data is available from within the manuscript.

## Results

### Clinical characteristics

Twenty-four patients were diagnosed with acute gout flares (2 female, 22 male; mean age ± standard deviation [SD] 61 ± 12 years) and 11 with acute CPP

computed tomography (DECT) and established diagnostic tools such as musculoskeletal ultrasound (MUS) have been validated for diagnosing gout [2]. EULAR recommendations list MUS and DECT as grade A recommendations with a level 1b of evidence suggesting these non-invasive tools can aid diagnosis when CPLM does not provide diagnostic clues [2]. Such evidence is still lacking in regard to the value of DECT in CPP crystal arthritis.

Gout is caused by precipitation of monosodium urate (MSU) crystals in joints and soft tissues resulting in an inflammatory cascade [3]. MSU crystal deposition is facilitated by either an overproduction or, more commonly, an underexcretion. Acute gout flares are thought to be provoked by specific triggers such as alcohol excess or trauma. Genetic dispositions also play a role in the development of gout [4]. The Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) has published recommendation to differentiate gout states clarifying terms such as for example, urate (circulating form of the molecule generated by xanthine oxidase), gout flare (acute inflammation facilitated by MSU crystals), or tophus (congregation of MSU crystals and host response tissue forming a delineated structure in soft tissues) [5].

CPPD is thought to occur when an imbalance of inorganic pyrophosphate production and pyrophosphatase causes saturation and precipitation of CPP crystals inside of cartilage [6, 7]. EULAR has also published a recommendation for the standardisation of the nomenclature used in CPPD which differentiates terms such as CPPD as the umbrella term for any instance of CPP crystal occurrence, cartilage calcification as an isolate imaging finding, asymptomatic CPPD without clinical significance, osteoarthritis with CPPD, acute CPP crystal arthritis replacing the term “pseudogout”, and chronic CPP crystal arthritis [8].

Gout and CPPD can be differentiated based on their visual characteristics under CPLM: MSU crystals present as needle-shaped negatively birefringent crystals while CPP crystals are typically rhomboid-shaped and positively birefringent.

DECT might be able to offer similar insights as CPLM without its invasiveness and provide more information than MUS [9–11]. DECT functions by producing X-ray beams at two different energies measured in peak kilovoltage (kVp). Photons with dissimilar energies interact differently with certain materials based on their atomic number [12]. This allows DECT scans to colour code MSU crystals based on their Hounsfield units by utilizing a decomposition algorithm to analyse the two energy datasets. In principle, the same process can be applied to CPPD, with some minor caveats, theoretically aiding in the diagnosis of CPPD.

This is the first study on the diagnostic value of DECT in patients with acute arthritis due to gout or CPPD compared to arthrocentesis with CPLM, the suspected clinical

diagnosis (SCD), and other commonly applied imaging modalities like MUS and conventional radiographs (CR). Furthermore, standard laboratory parameters were analysed using descriptive statistics.

## Methods

DECT images of 36 patients from the Department of Rheumatology and Clinical Immunology at the University Hospital Bonn, Germany, who were initially suspected of suffering from gout or CPPD of any joint and underwent arthrocentesis between May 31st 2018 and July 29th 2021, were retrospectively analysed. If patients underwent musculoskeletal ultrasound or received radiographs, these were also analysed. The ethics committee of the University Hospital Bonn (Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) approved the study design and information processing (approval number Lfd. Nr.469/19). Due to the retrospective design, no patient consent was obtained.

## Inclusion/exclusion criteria

Inclusion criteria were age  $\geq 18$  years, patients with clinically suspected gout or CPPD who underwent DECT and CPLM. Exclusion criteria: patients who only underwent DECT or CPLM but not both.

## Dual energy computed tomography protocol

All DECT scans were performed with a SOMATOM® Force (Siemens Medical Solutions, Munich, Germany) dual source/dual detector scanner. Post-processing was done using the Syngo.via software suit from Siemens (VB20A, Munich, Germany) using a Siemens pre-set for gout. Detailed scan parameters are summarised in Supplementary Table S1. Non-enhanced images of the affected joint were obtained at 80 kV and at 150 kV with variable dose modulation at 0.75-mm slice thickness.

## Dual energy computed tomography evaluation

Two independent readers (CM and DK with respectively 4 and 3 years of DECT experience), blinded to the initial DECT reports, assessed the composite, 80 kV, 150 kV, and colour-coded datasets for signs of gout or CPP depositions using a standard workstation. The readers knew the suspected diagnosis based on the DECT request form, as they would in a typical clinical setting but were unaware of the CPLM results. MSU quantification was performed automatically by the software. Signs of gout were defined as demarcated soft tissue tophi, articular and juxta-articular osseous

crystal arthritis (4 female, 7 male; mean age  $\pm$  SD,  $70 \pm 12$  years). One patient tested negative for both via CPLM. Patient group allocation is shown in Fig. 1. A side-by-side DECT/MUS/CR/CPLM comparison of the same joint is demonstratively depicted in Fig. 2 for gout and Fig. 3 for CPP crystal arthritis. Out of 24 gout patients, 13 patients had a history of gout (54%), and one had a history of CPPD (9%). Two patients in the gout group had clinical tophaceous gout (8%) and 13 have experienced podagra (54%). Patient characteristics are summarised in Table 1. All patients underwent musculoskeletal ultrasound and most (32 out of 36) received radiographs at the time of arthrocentesis.

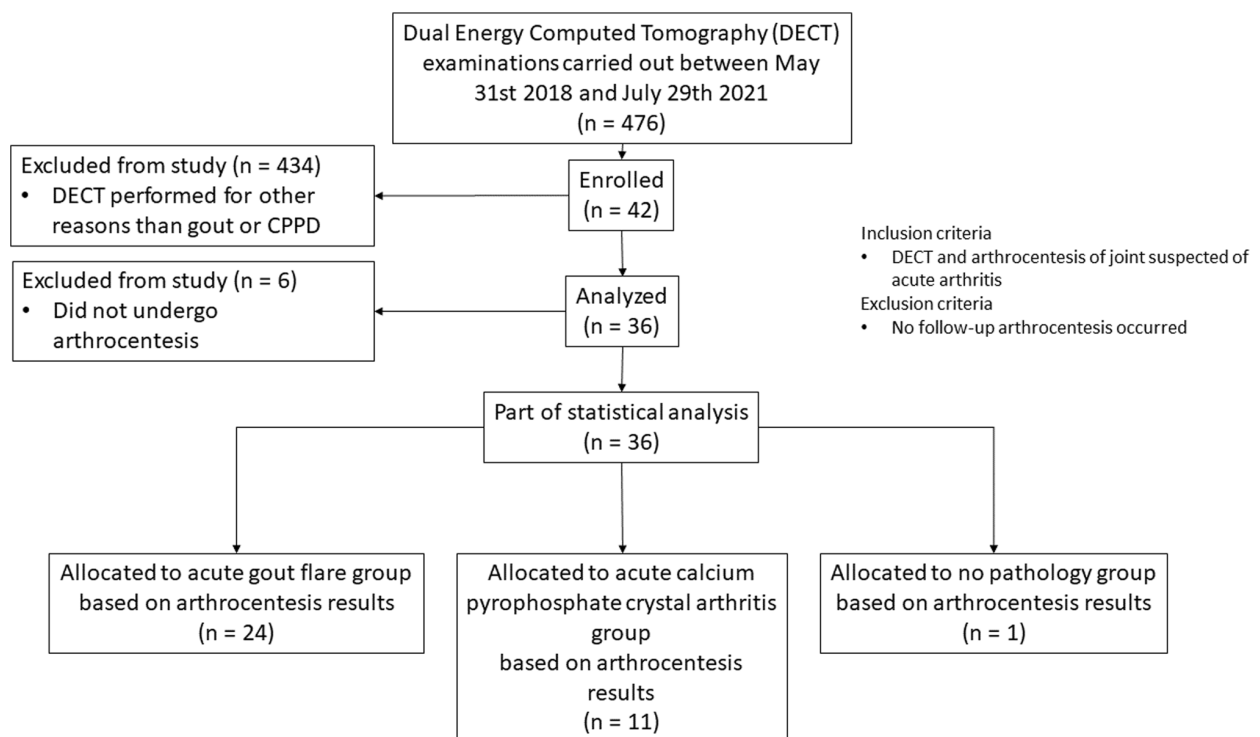
Altogether, 24 joints were positive for MSU deposits and 11 for CPP crystals in CPLM. The groups had a significant difference in disease history ( $p$  value:  $<0.001$  Mann-Whitney  $U$  Test) with gout patients ( $n = 24$ ) at a median of 20 months (IQR: 3–98) compared to 1 month (IQR: 0–2) in the CPP crystal arthritis cohort ( $n = 11$ ). None of the analysed laboratory parameters differed between the groups. For example, serum urate demonstrated a Student's  $t$  test  $p$  value of 0.11 (gout, mean  $6.4 \pm 1.9$  mg/dL, CPP crystal arthritis, mean  $5.3 \pm 1.7$  mg/dL), while CRP had a Mann-Whitney  $U$  test  $p$  value of 0.09 (median [IQR]; gout 10.9 mg/l [1.7–41]; CPPD 23.4 mg/l [10.7–119.6]).

## Dual energy computed tomography

DECT imaging was able to correctly identify 15 out of 24 gout patients (63%) while nine were deemed false negatives resulting in a sensitivity of 63% (95% CI 0.41–0.81) and a specificity of 92% (95% CI 0.62–1.00). Six of the 11 CPP crystal arthritis patients (55%) were picked up on DECT with five false negatives, resulting in a sensitivity of 55% (95% CI 0.23–0.83) and a specificity of 92% (95% CI 0.74–0.99) for CPPD on DECT. Four of the six (67%) true positive CPP crystal arthritis cases on DECT had typical features on conventional radiographs. Inter user agreement between the radiologists (DK and CM) was good with an  $\alpha$  of 0.873 using Krippendorff's alpha.

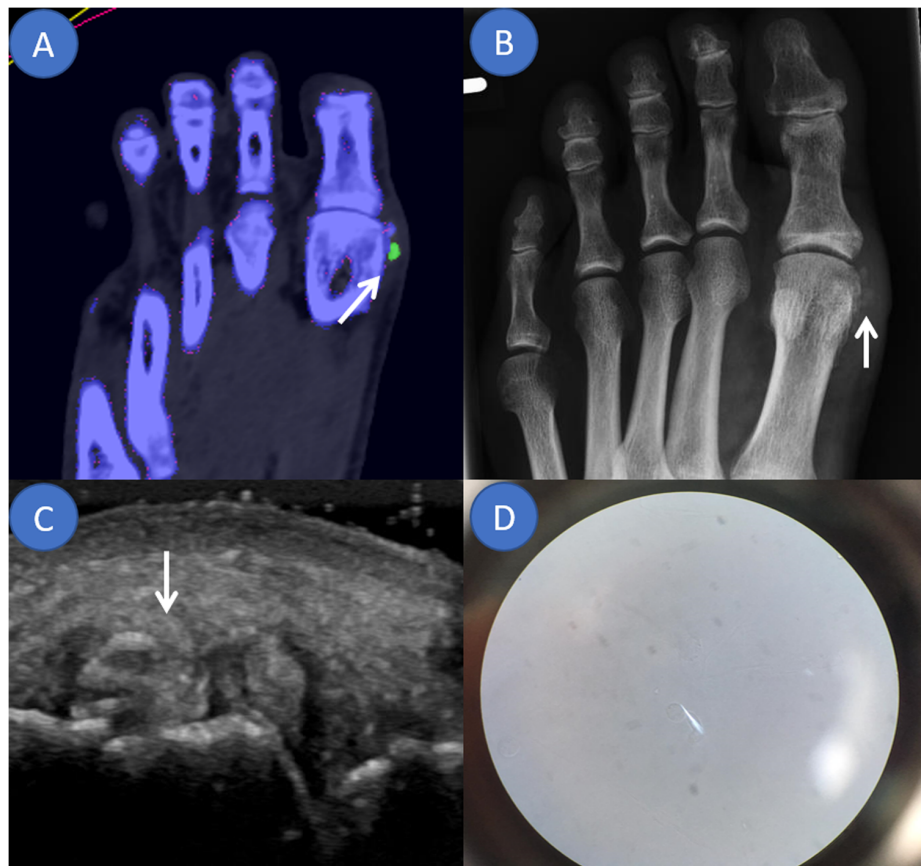
The median disease duration of true positive gout cases on DECT was 43 months (IQR 5–103), while false negatives for gout ( $n=9$ , 38%) had a median of 4 months (IQR 2–32). Patients with a positive gout finding on DECT were compared to the nine missed gout patients on DECT regarding serum urate, but no correlation could be established (Welch's test  $p=0.887$ , positive findings mean  $[\pm$ SD]  $6.4 \pm 1.7$  mg/ml vs negative findings  $6.3 \pm 2.0$  mg/ml).

Out of these nine false negatives, five (disease duration  $< 6$  months) had a median disease duration of 2 months (IQR 1–3) while four (disease duration  $> 7$  months) had a median disease duration of

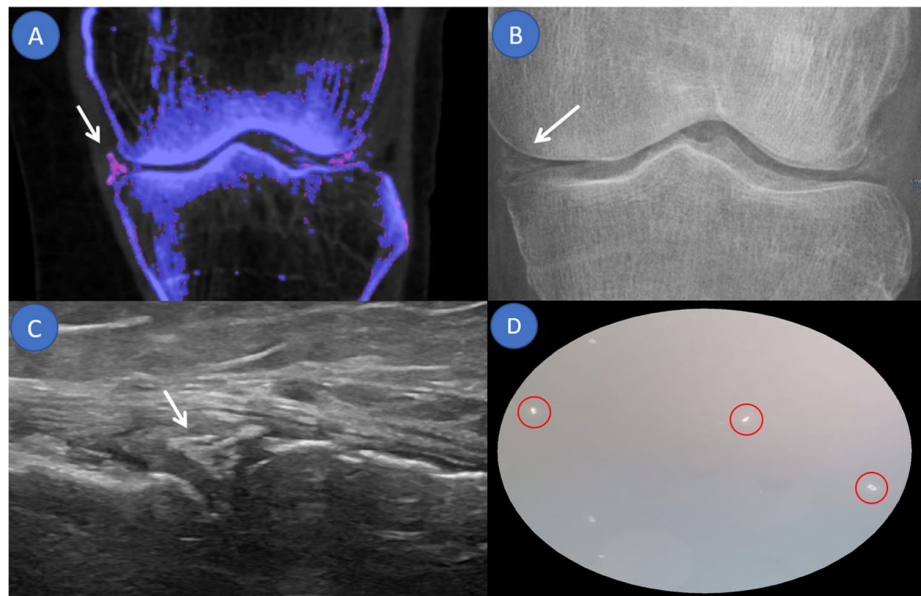


**Fig. 1** CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials) diagram visualising patient group allocation based on arthrocentesis findings

**Fig. 2** Overview of applied imaging modalities in an acute gout flare of the first metatarsophalangeal joint. The same mono sodium urate deposit marked by an arrow in different imaging modalities. **A** Dual energy computed tomography colour-coded image highlighting monosodium urate deposits in green. **B** Conventional radiograph demonstrating an irregular opacification along the medial aspect of the distal first metatarsal bone suggestive of gout. **C** Ultrasound showing a tophus and an erosion as well as aggregates. **D** Compensated polarised light microscopy of the aspirated synovial fluid confirming the diagnosis of gout by demonstrating spindle shaped deposits



**Fig. 3** Overview of applied imaging modalities in an acute calcium pyrophosphate crystal arthritis of the left knee joint. The same calcium pyrophosphate deposition demonstrated along the hyaline cartilage of the medial and lateral menisci of the left knee. Prominent deposition at the lateral aspect of the medial meniscus (arrow) demonstrated utilizing different imaging modalities. **A** Dual energy computed tomography. **B** Conventional radiograph. **C** Ultrasound. **D** Compensated polarised light microscopy demonstrating rhomboid-shaped crystals indicative of calcium pyrophosphate disease



82 months (IQR 26–295). Disease duration for CPP crystal arthritis was markedly shorter with a median of 1 month (IQR 0–2). One patient tested negative for both

gout and CPP crystals. Two patients were classified as negative for either gout or acute CPP crystal arthritis due to artefacts while demonstrating positive colour-coded

**Table 1** Patient characteristics

	Acute gout flares ( <i>n</i> = 24)	Acute CPP crystal arthritis ( <i>n</i> = 11)	None ( <i>n</i> = 1)
<b>Age, mean in years (SD)</b>	61 (12)	70 (12)	68
<b>Sex</b>			
Female, <i>n</i> (%)	2 (8)	4 (36)	0 (0)
Male, <i>n</i> (%)	22 (92)	7 (64)	1 (100)
<b>Symptom duration</b>			
0–6 months, <i>n</i> (%)	10 (42)	10 (91)*	1 (100)
7–60 months, <i>n</i> (%)	6 (25)	0 (0)	0 (0)
over 60 months, <i>n</i> (%)	8 (33)	0 (0)	0 (0)
<b>Symptom duration, median in months (IQR)</b>	20 (3–98)	0 (0–2)	0
<b>History of gout/ CPPD*</b>			
Prior history, <i>n</i> (%)	13 (54)	1 (9)	1 (100)
New diagnosis, <i>n</i> (%)	8 (33)	10 (91)	0 (0)
<b>Latest serum urate, mean mg/dL (SD)</b>	6.4 (1.9)	5.3 (1.7)	4.8
<b>Highest serum urate, mean mg/dL (SD)</b>	8.1 (3.2)	7.2 (2.3)	4.8
<b>Podagra, <i>n</i> (%)</b>	13 (54)	1 (9)	1 (100)
<b>Affected joint that underwent DECT, <i>n</i> (%)</b>			
Hand joints (MCP/IP/PIP/DIP)	7 (29)	0 (0)	0 (0)
Wrist	0 (0)	4 (36)	1 (100)
Elbow	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Shoulder	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hip	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Knee	4 (17)	5 (46)	0 (0)
Ankle	1 (4)	1 (9)	0 (0)
Foot joints (MTP/IP/PIP/DIP)	10 (42)	1 (9)	0 (0)
<b>ACR/EULAR 2015 gout classification criteria score, median <i>n</i> (IQR)</b>	14.0 (10.0–16.0)	2.0 (1.0–3.5)	6.0 (0)
<b>Mono sodium urate load on DECT, median cm<sup>3</sup> (IQR)</b>	0.17 (0–1.25)	0.01 (0–0.04)	0
<b>Serum calcium, mean mmol/l (SD)</b>	2.3 (0.1)	2.2 (0.3)	*
<b>Magnesium, mean mmol/l (SD)</b>	0.9 (0.2)	0.8 (0.1)	*
<b>Organic phosphate, mean mmol/l (SD)</b>	1.2 (0.2)	1.0 (0.1)	*
<b>Iron, mean µg/dl (SD)</b>	69.5 (39.5)	89.0 (43.3)	*
<b>Ferritin, mean ng/ml (SD)</b>	474.2 (387.5)	193.2 (201.1)	*
<b>CRP, mean mg/l (SD)</b>	26.8 (30.7)	66.4 (72.6)	1.5
<b>Leukocytes, mean <i>n</i>/µl (SD)</b>	8.9 (3.9)	10.2 (3.4)	5.1
<b>Haemoglobin, mean g/dl (SD)</b>	12.7 (2.3)	11.7 (2.4)	14.0
<b>Thrombocytes, mean G/l (SD)</b>	262 (108)	342 (94)	179
<b>Thyroid stimulating hormone, mean µU/ml (SD)</b>	2.2 (1.7)	1.5 (0.9)	*

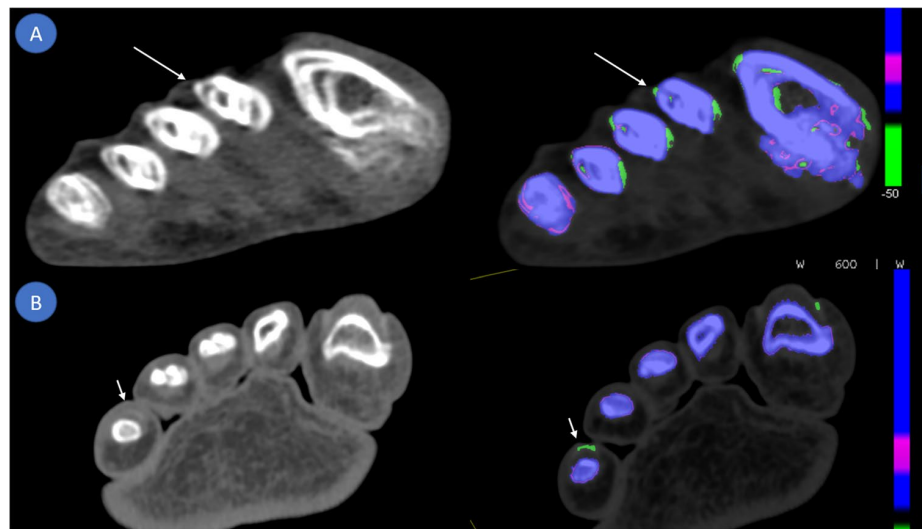
CPP, calcium pyrophosphate; IQR, inter quartile range; DECT, dual energy computed tomography; MCP, metacarpophalangeal joint; IP, interphalangeal joint; PIP, proximal interphalangeal joint; DIP, distal interphalangeal joint; MTP, metatarsophalangeal joint; ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; CRP, C-reactive protein. \*Missing data

voxels on DECT images suggestive of gout. Both patients later turned out to be positive for gout via CPLM; their DECT images are illustrated in Fig. 4. The quality of the images was deemed sufficient to not be excluded from this study.

## Ultrasound

MUS achieved a sensitivity and specificity of 92% (95% CI 0.73–0.99) and 83% (95% CI 0.52–0.98) for gout, respectively. For acute CPP crystal arthritis, similar results were

**Fig. 4** Artefacts observed on dual energy computed tomography scans of two patients. **A** Motion artefacts causing a false positive colour-coded DECT image. Non-colour-coded images acquired at 150 kV demonstrate streaking and blurring. The gout analysis software misinterprets these motion artefacts as MSU depositions (long arrows) on colour-coded images. **B** Nailbed artefacts (short arrows) causing another false positive result in another patient most likely due to similar dual energy indices of monosodium urate crystals and keratinous nails



observed with a sensitivity of 91% (95% CI 0.59–1) and a specificity of 92% (95% CI 0.74–0.99).

### Conventional radiography

Conventional radiographs yielded the worst results with a sensitivity and specificity of 65% (95% CI 0.41–0.85) and 100% (95% CI 0.74–1.00) for gout, respectively. CPP crystals were less commonly detected with a sensitivity of 36% (95% CI 0.11–0.69) and a specificity of 90% (95% CI 0.70–0.99).

### Suspected clinical diagnosis

The suspected clinical diagnosis had comparable results to ultrasound with a sensitivity/specificity of 88% (95% CI 0.68–0.97)/75% (95% CI 0.43–0.95) for gout and 82% (95% CI 0.48–0.98)/88% (95% CI 0.69–0.97) for CPP crystal arthritis. The results of all three imaging modalities and the SCD are summarised in Table 2.

### Discussion

This is the first study to evaluate the diagnostic capability and yield of DECT to distinguish between acute gout flares and acute CPP crystal arthritis, comparing DECT results with standard imaging modalities such as ultrasound, conventional radiographs, suspected clinical diagnosis, and CPML in clinical practice. Invasive arthrocentesis with CPML still remains the gold standard for diagnosis of both diseases [8].

DECT has been validated [9, 20] as a diagnostic tool in suspected gout but seems to have a lower sensitivity

than described in previous studies. Our observed sensitivity of 63% for DECT in gout was lower than other current diagnostic yield studies, compared to the 90% sensitivity described by Bongartz et al. [9] or 88% sensitivity described in a systematic review by Yu et al. [21]. A recent meta-analysis by Ogdie et al. found a pooled sensitivity of 87% and specificity of 84% [22]. A few factors might account for this discrepancy. Firstly, the number of examined gout patients in our study was lower than the 80 subjects analysed in the prospective study by Bongartz et al. [9] and the 750 by Yu et al. [21]. Secondly, out of the nine gout patients missed on DECT, five reported a disease duration of < 6 months with a median (IQR) disease duration of 2 months (1–3). Tophi and radiographic changes usually take many years to develop; on average, tophus formation occurs a decade after the first gout manifestation [23]. Other studies have also reported on the difficulties of diagnosing early gout manifestations via DECT [24]. MSU deposits in patients with a short disease duration might be at a stage of development where they are not detectable by DECT, which is limited to a spatial resolution of 0.25 mm [25], although lesions smaller than 1 mm can already be considered artefacts unless present at a typical gout localisation [26]. Similar results were found by Jia et al. [27] where the sensitivity of DECT for gout patients with initial onset was 35.7% and patients with a disease duration of less than 24 months yielded a sensitivity of 61.5%. A recent case report suggested that even large tophi are not picked up on the colour-coded DECT algorithm if they are not dense enough, requiring an approximate 15–20 volume percentage of urate [28]. The other four false negative gout patients on DECT had a median disease history (IQR) of 82 months (26–295) and have been receiving urate-lowering therapies. Mandell et al. [29] reported a mean

**Table 2** Summary of the results for each imaging modality compared to compensated polarised light microscopy

Imaging modality\pathology and statistical results	Dual energy computed tomography <i>n</i> = 36	Musculoskeletal ultrasound <i>n</i> = 36	Conventional radiographs <i>n</i> = 32	Suspected clinical diagnosis <i>n</i> = 36
<b>Acute gout flares</b>				
Sensitivity (95% CI)	63% (0.41–0.81)	92% (0.73–0.99)	65% (0.41–0.85)	88% (0.68–0.97)
Specificity (95% CI)	92% (0.62–1.00)	83% (0.52–0.98)	100% (0.74–1.00)	75% (0.43–0.95)
PPV	94%	92%	100%	88%
NPV	55%	83%	63%	75%
Positive likelihood ratio	7.5	5.5	Inf	3.5
Negative likelihood ratio	0.4	0.1	0.35	0.167
<b>Acute CPP crystal arthritis</b>				
Sensitivity (95% CI)	55% (0.23–0.83)	91% (0.59–1.00)	36% (0.11–0.69)	82% (0.48–0.98)
Specificity (95% CI)	92% (0.74–0.99)	92% (0.74–0.99)	90% (0.70–0.99)	88% (0.69–0.97)
PPV	75%	83%	67%	75%
NPV	82%	96%	73%	92%
Positive likelihood ratio	6.818	11.364	3.818	6.818
Negative likelihood ratio	0.494	0.099	0.703	0.207

Sensitivities and specificities of examinations for acute gout flares and acute calcium pyrophosphate crystal arthritis (95% confidence intervals in brackets). *n* denotes the number of data sets for each modality. *PPV*, positive predictive value; *NPV*, negative predictive value

time of tophi resolution of 10 months under pegloticase therapy, which is not available in Europe. More traditional therapies including febuxostat and allopurinol [30] lead to tophi resolution after 40 months of treatment. These four false negative gout patients on DECT were most likely not picked up on DECT due to long treatment time. Interestingly, the nine missed gout patients on DECT had a significantly lower ACR/EULAR 2015 gout classification score than the patients picked up on DECT (Student's *t* test  $p = 0.03$ ,  $10.8 \pm 3.9$  vs  $14.7 \pm 4.1$  points, respectively). Both ultrasound and DECT findings play into the score so that the difference cannot be explained alone on positive or negative DECT findings [18]. Although recent studies have found associations between positive gout findings on DECT with hyperuricemia [31], we were unable to reproduce such findings (Welch's test  $p = 0.887$ , positive findings mean  $[\pm \text{SD}]$   $6.4 \pm 1.7$  mg/ml vs negative findings  $6.3 \pm 2.0$  mg/ml) as urate values fluctuated even between the gout and CPP crystal arthritis groups ( $6.4 \pm 1.9$  vs  $5.3 \pm 1.7$  mg/ml,  $p = 0.11$ ).

Two false negative gout patients demonstrated positive colour-coded deposits on DECT images but were deemed as negatives due to motion artefacts and nailed artefacts respectively and failed to demonstrate non-artefact related findings. Nailbed artefacts are most likely caused by a similar dual energy index value of keratin to that of MSU

crystals [14] while motion artefacts are poorly understood and described as being confined to cortical bone [26].

DECT offered a sensitivity of 55% and a specificity of 92% for the detection of CPP crystals with a median disease history (IQR) of 1 month (0–2) using standardised scanning protocols for gout. To our knowledge, this was the first study comparing DECT scans to differentiate CPP crystals and MSU crystals and their effects of surrounding tissue using standardised gout protocols. Automatic volume quantification and colour coding for CPP crystals are not possible without modifying reconstruction parameters as DECT index values of calcium rich bone and calcium pyrophosphate deposits are similar and current gout pre-sets are not calibrated to differentiate these materials. The separation of CPP deposits from bone on DECT was recently demonstrated by Tedeschi et al. [32]. Using modified image reconstruction settings of existing gout protocols, they were able to colour code CPP deposits resulting in a sensitivity of 90–100%, compared to our finding of 55%. However, this was achieved at the expense of losing the ability to distinguish gout at the same time. Tanikawa et al. [33] were also able to colour-code ex vivo CPP deposits in meniscus specimens using modified reconstruction protocols reaching a sensitivity and specificity of 78% and 94% respectively. Current reconstruction protocols only allow colour coding of one variable, perhaps future protocols will allow coding for two variables with independent settings. All CPP crystal arthritis



patients who demonstrated CPP typical depositions on radiographs also displayed CPP positive findings on DECT, in line with a previous study by Budzik et al., which also showed that DECT was not able to reliably identify CPP deposits in patients unless chondrocalcinosis was already visible on conventional X-rays [34].

Ultrasound sensitivity and specificity were 92% and 83% respectively for gout. When compared to a recent meta-analysis by Lee et al. [15], we were able to observe a higher sensitivity (92% vs 65%) albeit with a slightly lower specificity (83% vs 89%). MUS in diagnosis of CPP crystal arthritis has been validated by two meta analyses, Gamon et al. [35] and Filippou et al. [16], with pooled sensitivities of 34–77% and 88% respectively. Our own observed sensitivity of 92% for CPP depositions in MUS supports the results of Filippou et al. [16], a member of the OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) ultrasound subgroup.

Although both MUS and DECT have been validated for gout, DECT offers certain advantages over MUS. While MUS provides a cost-effective, non-ionising examination with good inter-user agreeability (mean inter-read  $\kappa$  values for the double contour sign = 0.93) [36], it remains at least partially user dependent [37]. DECT offers a unique objective way to quantify MSU deposits via automated volume assessment which is user independent and comparable across clinics and machines. This allows volume quantification follow-ups to monitor therapy success and provides comparability across clinics. Additionally, deep-seated MSU deposits which might be obscured by other anatomical structures on ultrasound are clearly visualised on DECT. No significant differences were observed between the groups regarding routinely acquired laboratory parameters. Current imaging techniques do have a major drawback compared to joint aspiration in acute arthritis, in that they cannot rule out bacterial infection. Thus, the need for joint aspiration remains in acute arthritis.

Our study encompasses a few limitations. Existing standardised scanning protocols which are currently optimised for gout, are not ideal for differentiating two calcium-rich substances such as normal bone and CPP depositions. Our study also suffered from a small patient pool, possibly skewing the results for the respective diagnostic modalities, especially musculoskeletal ultrasound. Further research with larger patient cohorts investigating specific CPP deposits and gout/ CPP deposition hybrid protocols is needed to elucidate the role of DECT in CPP crystal arthritis.

## Conclusion

DECT has been validated for gout in a number of joints and offers an excellent tool for monitoring disease progression or therapy success but should not be used on its own

for diagnostic purposes, as it can sometimes lead to false negatives in CPLM-positive acute gout flares. The role of DECT in acute CPP crystal arthritis remains unclear as the observed sensitivity is much lower than the already validated MUS using standardised scanning protocols. Current imaging techniques cannot replace joint aspiration in acute flares due to their inability to rule out septic arthritis. Further prospective studies, with larger patient cohorts and specialised DECT protocols, are needed to establish the role of DECT in diagnosing acute CPP crystal arthritis.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05949-4>.

**Author contribution** DK: Dmitrij Kravchenko: Research, data acquisition, data analysis, writing.

DRLK: Daniel Kuetting: Data analysis, writing.

CM: Carsten Meyer: Data analysis, consultation.

PK: Pantelis Karakostas: Data acquisition, data analysis.

PB: Peter Brossart: Data analysis, consultation.

CB: Charlotte Behning: Statistical data analysis, writing.

VSS: Valentin Sebastian Schäfer: Conception, data acquisition, data analysis, writing.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Data availability** Raw data can be provided upon request.

**Code availability** Not applicable.

## Declarations

**Ethics approval and consent to participate** The ethics committee of the University Hospital Bonn (Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) approved the study design and information processing (approval number Lfd.Nr.469/19). Due to the retrospective design, no patient consent was obtained.

**Consent for publication** Not applicable.

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

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

## References

- Lawrence RC et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 58(1):26–35. <https://doi.org/10.1002/art.23176>
- Richette P et al (2020) 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis* 79(1):31–38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- Bardin T, Richette P (2014) Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol* 26(2):186–191. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000028>
- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK (2016) Gout. *The Lancet* 388(10055):2039–2052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9)
- Bursill D et al (2019) Gout, hyperuricaemia and crystal-associated disease network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis* 78(11):1592–1600. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215933>
- Rosales-Alexander JL, Balsalobre Aznar J, Magro-Checa C (2014) Calcium pyrophosphate crystal deposition disease: diagnosis and treatment. *Open access rheumatology : research and reviews* 6:39–47. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S39039>
- Rosenthal AK, Ryan LM (2016) Calcium pyrophosphate deposition disease. *N Engl J Med* 374(26):2575–2584. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1511117>
- Zhang W et al (2011) European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 70(4):563–570. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139105>
- Bongartz T et al (2015) Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Ann Rheum Dis* 74(6):1072–1077. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205095>
- Choi HK et al (2012) Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis* 71(9):1466–1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200976>
- Chou H, Chin TY, Peh WCG (2017) Dual-energy CT in gout—a review of current concepts and applications. *Journal of medical radiation sciences* 64(1):41–51. <https://doi.org/10.1002/jmrs.223>
- Coursey CA et al (2010) Dual-energy multidetector CT: how does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 30(4):1037–1055. <https://doi.org/10.1148/rg.304095175>
- Kim H-R, Lee J-H, Kim NR, Lee S-H (2014) Detection of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease by dual-energy computed tomography. *Korean J Intern Med* 29(3):404–405. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.3.404>
- Mallinson PI et al (2014) Artifacts in dual-energy CT gout protocol: a review of 50 suspected cases with an artifact identification guide. *AJR Am J Roentgenol* 203(1):W103–W109. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11396>
- Lee YH, Song GG (2018) Diagnostic accuracy of ultrasound in patients with gout: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 47(5):703–709. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.09.012>
- Filippou G et al (2016) Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 24(6):973–981. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.136>
- Miksaneck J, Rosenthal AK (2015) Imaging of calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep* 17(3):20. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0496-1>
- Neogi T et al (2015) 2015 gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 67(10):2557–2568. <https://doi.org/10.1002/art.39254>
- Gamer M, Lemon J, Fellows I, Singh P (2019) irr: Various coefficients of interrater reliability and agreement. R package version 0.84.1. <https://CRAN.R-project.org/package=irr>. Accessed 1 Aug 2021
- Ramon A et al (2018) Role of dual-energy CT in the diagnosis and follow-up of gout: systematic analysis of the literature. *Clin Rheumatol* 37(3):587–595. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3976-z>
- Yu Z et al (2018) Diagnostic accuracy of dual-energy CT in gout: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 47(12):1587–1593. <https://doi.org/10.1007/s00256-018-2948-y>
- Ogdie A et al (2015) Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74(10):1868–1874. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205431>
- Chhana A, Dalbeth N (2015) The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep* 17(3):19. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0492-x>
- Dalbeth N, Doyle AJ (2012) Imaging of gout: an overview. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(6):823–838. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2012.09.003>
- Pascart T et al (2020) “Association of specific comorbidities with monosodium urate crystal deposition in urate-lowering therapy-naive gout patients: a cross-sectional dual-energy computed tomography study.” *J Clin Med*, 9(5) <https://doi.org/10.3390/jcm9051295>
- Coupal TM et al (2016) Getting the most from your dual-energy scanner: recognizing, reducing, and eliminating artifacts. *AJR Am J Roentgenol* 206(1):119–128. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13901>
- Jia E, Zhu J, Huang W, Chen X, Li J (2018) Dual-energy computed tomography has limited diagnostic sensitivity for short-term gout. *Clin Rheumatol* 37(3):773–777. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3753-z>
- Melzer R, Pauli C, Treumann T, Krauss B (2014) Gout tophus detection—a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology. *Semin Arthritis Rheum* 43(5):662–665. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.11.002>
- Mandell BF, Yeo AE, Lipsky PE (2018) Tophus resolution in patients with chronic refractory gout who have persistent urate-lowering responses to pegloticase. *Arthritis Res Ther* 20(1):286. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1782-x>
- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C (2009) Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 36(6):1273–1282. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080814>
- Lee JS, Seo WJ (2021) What is the diagnostic value of dual-energy computed tomography in patients with clinical diagnosis of gout? *Adv Rheumatol* 61(1):40. <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00198-0>
- Tedeschi SK, Solomon DH, Yoshida K, Vanni K, Suh DH, Smith SE (2020) A prospective study of dual-energy CT scanning, US and X-ray in acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 59(4):900–903. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez431>
- Tanikawa H et al (2018) Detection of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in knee meniscus by dual-energy computed tomography. *J Orthop Surg Res* 13(1):73. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0787-0>
- Budzick J-F, Marzin C, Legrand J, Norberciak L, Becce F, Pascart T (2021) Can dual-energy computed tomography be used to identify early calcium crystal deposition in the knees of patients with calcium pyrophosphate deposition? *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 73(4):687–692. <https://doi.org/10.1002/art.41569>
- Gamon E, Combe B, Barnetteche T, Mouterde G (2015) Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease:

- a systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 1(1):e000118. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000118>
36. Gutierrez M et al (2015) International consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *Rheumatology (Oxford)* 54(10):1797–1805. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev112>
37. Zhang Q, Gao F, Sun W, Ma J, Cheng L, Li Z (2018) The diagnostic performance of musculoskeletal ultrasound in gout: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 13(7):e0199672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199672>

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

Supplementary Table S1  
Dual energy computed tomography scan parameters

<b>Scan parameters</b>	
Scan type	Spiral
Collimation, mm	0.6
Slice thickness, mm	0.75
Pitch	0.7
kVp	
Tube A	80
Tube B	150
mAs	
Tube A (variable dose modulation)	Mean (SD): 111.4 (10.3); Range: 94 - 139
Tube B (variable dose modulation)	Mean (SD): 75.1 (6.6); Range: 66 - 95
CTDI, mGy	Variable
<b>Reconstruction</b>	
Kernel	Qr40d\2
<b>Dual energy gout settings</b>	
Soft tissue (80 kV)	50
Soft tissue (150 kV)	50
Resolution	4
Dual energy ratio	1.4
Min. HU	150
Max. HU	500
Range	Air distance 5, bone distance 10

kVp: kilovoltage peak; mGy: milligray; kV: kilovolt; HU: Hounsfield units.

## 2.1 Weitere Veröffentlichungen aus der Promotion

Sensitivity and specificity of US were calculated using microscopic findings as the gold standard.

**Results:** 101 patients have been enrolled in the study. 33 patients have been excluded due to loss of anatomical pieces at surgery. The mean age of the remaining 68 pts was 71yo ( $\pm 8$ ), 44 women, 34 were affected by CPPD according to microscopy. Overall and per site diagnostic US accuracy results are presented in table 1

	Diagnostic accuracy	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive value	Negative Predictive value
Global	0.75	0.91	0.59	0.69	0.87
Medial meniscus	0.82	0.87	0.77	0.77	0.87
Lateral meniscus	0.75	0.83	0.68	0.68	0.83
Medial cartilage	0.86	0.79	0.92	0.88	0.85
Lateral cartilage	0.82	0.71	0.88	0.77	0.84
Medial side (combined cartilage and meniscus)	0.82	0.88	0.76	0.79	0.87
Lateral side (combined cartilage and meniscus)	0.78	0.88	0.69	0.73	0.86

**Conclusion:** Our results demonstrate that US is an accurate exam for identification of CPPD. The best combination of sensitivity and specificity is achieved by examining the medial aspect of the knee.

### References:

- [1] Filippou G, Scirè CA, Adinolfi A, et al. Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints—an international multiobserver study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force. *Ann Rheum Dis* 2018;:annrheumdis-2017-212542. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212542

**Disclosure of Interests:** Georgios Filippou: None declared, Anna Scanu: None declared, Antonella Adinolfi: None declared, Carmela Toscano: None declared, Dario Gambera: None declared, Raquel Largo: None declared, Esperanza Naredo: None declared, Emilio Calvo: None declared, Gabriel Herrero-Beaumont: None declared, Pascal Zufferey: None declared, Christel Madelaine-Bonjour: None declared, Daryl MacCarter: None declared, Stanley Makman: None declared, Zachary Weber: None declared, Fabiana Figus: None declared, Ingrid Möller: None declared, Marwin Gutierrez: None declared, Carlos Pineda: None declared, Denise Clavijo Cornejo: None declared, Héctor García: None declared, Victor Ilizaliturri: None declared, Jaime Mendoza Torres: None declared, Raul Pichardo: None declared, Luis Carlos Rodriguez Delgado: None declared, Emilio Filippucci Speakers bureau: Dr. Filippucci reports personal fees from AbbVie, personal fees from Bristol-Myers Squibb, personal fees from Celgene, personal fees from Roche, personal fees from Union Chimique Belge Pharma, personal fees from Pfizer, outside the submitted work., Edoardo Cipolletta: None declared, Teodora Serban: None declared, Catalin Cirstoiu: None declared, Florentin Ananu Vreju: None declared, Dun Grecu: None declared, Gael Mouterde: None declared, Marcello Govoni: None declared, Leonardo Punzi: None declared, Nemanja Damjanov Grant/research support from: AbbVie, Pfizer, and Roche, Consultant of: AbbVie, Gedeon Richter, Merck, Novartis, Pfizer, and Roche, Speakers bureau: AbbVie, Gedeon Richter, Merck, Novartis, Pfizer, and Roche, Lene Terslev Speakers bureau: LT declares speakers fees from Roche, MSD, BMS, Pfizer, AbbVie, Novartis, and Janssen., Carlo Alberto Scirè: None declared, Annamaria Iagnocco Grant/research support from: Abbvie, MSD and Alfasigma, Consultant of: AbbVie, Abiogen, Alfasigma, Biogen, BMS, Celgene, Eli-Lilly, Janssen, MSD, Novartis, Sanofi and Sanofi Genzyme, Speakers bureau: AbbVie, Alfasigma, BMS, Eli-Lilly, Janssen, MSD, Novartis, Sanofi  
DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3812

OP0318

### THE ROLE OF DUAL ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY (DECT) IN THE DIFFERENTIATION OF GOUT AND CALCIUM PYROPHOSPHATE DEPOSITION DISEASE

D. Kravchenko<sup>1</sup>, P. Karakostas<sup>2</sup>, P. Brossart<sup>2</sup>, C. Behning<sup>3</sup>, C. Meyer<sup>1</sup>, V. S. Schäfer<sup>2</sup>. <sup>1</sup>University Hospital Bonn, Department of Interventional and Diagnostic Radiology, Bonn, Germany; <sup>2</sup>University Hospital Bonn, Clinic for Internal Medicine III, Department of Oncology, Hematology and Rheumatology, Bonn, Germany; <sup>3</sup>University Hospital Bonn, Institute for Medical Biometrics, Informatics and Epidemiology (IMBIE), Bonn, Germany

**Background:** Differentiation of gout and calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) is sometimes difficult as patients often present with a similar clinical picture. Arthrocentesis and subsequent polarisation microscopy (PM) remains the gold standard but novel diagnostic approaches such as non-invasive dual

energy computed tomography (DECT) have recently been validated for gout. Currently, limited data is available on DECT in patients with CPPD.

**Objectives:** To analyse the diagnostic impact of DECT in gout and CPPD when compared to the gold standard of PM. We further compared the results of PM to ultrasound (US), conventional radiographs (CR), and suspected clinical diagnosis (SCD). Additionally, 15 laboratory parameters were analysed.

**Methods:** Twenty-six patients diagnosed with gout (n = 18) or CPPD (n = 8) who received a DECT and underwent arthrocentesis were included. Two independent readers assessed colour coded, as well as 80 and 120 kV DECT images for signs of monosodium urate (MSU) crystals or CPP deposition. US and CR from the patient's initial visit along with the SCD were also compared to PM. US examinations were performed by certified musculoskeletal ultrasound specialists. The association of up to 15 laboratory parameters such as uric acid, thyroid stimulating hormone, and C-reactive protein (CRP) with the PM results was analysed.

**Results:** Sensitivity of DECT for gout was 67% (95% CI 0.41-0.87) with a specificity of 88% (95% CI 0.47-1.0). Concerning CPPD, the sensitivity and specificity of DECT was 63% (95% CI 0.25-0.91) and 83% (95% CI 0.59-0.96) respectively. US had the highest sensitivity of 89% (95% CI 0.65-0.99) with a specificity of 75% (95% CI 0.35-0.97) for gout, while the sensitivity and specificity for CPPD were 88% (95% CI 0.47-1.0) and 89% (95% CI 0.65-0.99) respectively. The SCD had the second highest sensitivity for gout at 78% (95% CI 0.52-0.94) with a comparable sensitivity of 63% (95% CI 0.25-0.92) for CPPD. Uric acid levels were elevated in 33% of gout patients and 25% of CPPD patients. While elevated CRP levels were observed in 59% of gout patients and in 88% of CPPD patients, none of the 15 analysed laboratory parameters were found to be significantly linked.

**Conclusion:** DECT provides a non-invasive diagnostic tool for gout but might have a lower sensitivity than suggested by previous studies (67% vs 90%). DECT sensitivity for CPPD was 63% (95% CI 0.25-0.91) in a sample group of eight patients. Both US and the SCD had higher sensitivities than DECT for gout and CPPD. Further studies with larger patient cohorts are needed in order to determine the diagnostic utility of DECT in CPPD.

### References:

- [1] Bongartz, Tim; Glazebrook, Katrina N.; Kavros, Steven J.; Murthy, Naveen S.; Merry, Stephen P.; Franz, Walter B. et al. (2015): Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. In *Annals of the rheumatic diseases* 74 (6), pp. 1072–1077. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205095.

**Disclosure of Interests:** None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4571

### OP0319-PARE SEE ME HEAR ME: AN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS PATIENT CO-CREATION INITIATIVE

S. Perera<sup>1</sup>, D. Krafcsik<sup>2</sup>, P. Rutherford<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Digital Artist/Educator, Manchester, United Kingdom; <sup>2</sup>Vifor Pharma, Medical Affairs, Zurich, Switzerland

**Background:** ANCA-associated Vasculitis (AAV) is a rare, severe small vessel vasculitis that affects multiple organs with a high acute mortality risk. As every patient presents differently, diagnosis is often delayed. Although treatments exist, responses vary, and remission is often not achieved or sustained. From the time of initial diagnosis onwards, patients suffer from an impaired quality of life. Coping with pain, fatigue, ongoing symptoms and combating challenges becomes a complex task and patients may be challenged in how best to communicate these emotions with health care professionals. We aimed to develop an initiative with Art and Voice, that would seek to empower people living with AAV and their carers in feeling understood, seen and heard in a meaningful way. This would invite a collective understanding of 'how people make sense of key life experiences and what it means to them' by creating a common language to address poorly addressed issues.

**Objectives:** This project aims to provide a voice to patients to express personal experiences and complexity of everyday living and empower people to feel in control of their own health through an online platform. It should also allow practitioners to gain new awareness about issues faced by their patients, to better understand the relationships between caring and curing, hearing and listening.

**Methods:** We collaborated with 10 patient association groups representatives, 17 AAV patients and 9 of their carers across 7 European countries. A series of workshops were set up to discuss issues faced and aid the subsequent production of a range of materials designed to provide clear, comprehensive content that would help individuals cope with the physical and emotional impact of AAV from diagnosis to living with it. This work was supported by a digital artist who is a rheumatologist living with vasculitis.

**Results:** The co-creation of patient information materials featuring real life patients was successful and led to the development of a creative initiative called SEE ME.HEAR ME with an online platform [www.myancaavasculitis.com](http://www.myancaavasculitis.com). This includes: (1) an awareness programme featuring artwork created by the digital artist and advised by the patients which captures the essence of AAV from the patients view (see Figure). (2) a series of first-hand patient and carer stories capturing their authentic voice on 'what it is like to live with the disease'. (3) extensive

ABSTRACT NUMBER: 1542

## The Role of Dual Energy Computed Tomography (DECT) in the Differentiation of Gout and Calcium Pyrophosphate Deposition Disease

Dmitrij Kravchenko<sup>1</sup>, Pantelis Karakostas<sup>2</sup>, Peter Brossart<sup>3</sup>, Charlotte Behning<sup>4</sup>, Carsten Meyer<sup>1</sup> and **Valentin Schaefer**<sup>5</sup>, <sup>1</sup>Department of Interventional and Diagnostic Radiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany, Bonn, Germany, <sup>2</sup>Clinic for Internal Medicine III, Department of Oncology, Hematology and Rheumatology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany, Bonn, Germany, <sup>3</sup>Clinic for Internal Medicine III, Department of Oncology, Hematology and Rheumatology, University Hospital Bonn, Germany, Bonn, Nordrhein-Westfalen, Germany, <sup>4</sup>Institute for Medical Biometrics, Informatics and Epidemiology (IMBIE), University Hospital Bonn, Bonn, Germany, Bonn, Nordrhein-Westfalen, Germany, <sup>5</sup>Clinic of Internal Medicine III, Department of Oncology, Hematology and Rheumatology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany, Bonn, Germany

Meeting: ACR Convergence 2020

Keywords: Computed tomography (CT), CPPD, gout, Imaging

### SESSION INFORMATION

**Date:** Monday, November 9, 2020

**Session Type:** Poster Session D

**Session Title:** Imaging of Rheumatic Diseases Poster

**Session Time:** 9:00AM-11:00AM

**Background/Purpose:** Differentiation of gout and calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) is sometimes difficult as patients often present with a similar clinical picture. Arthrocentesis and subsequent polarization microscopy (PM) remains the gold standard but novel diagnostic approaches such as non-invasive dual energy computed tomography (DECT) have recently been validated for gout. Currently, limited data is available on DECT in patients with CPPD. Our objective was to analyse the diagnostic impact of DECT in gout and CPPD when compared to the gold standard of PM. We further compared the results of PM to ultrasound (US), conventional radiographs (CR), and suspected clinical diagnosis (SCD). Additionally, 12 laboratory parameters were analysed.

**Methods:** Thirty patients with suspected gout (n = 22) or CPPD (n = 8) were included. Two independent readers assessed colour coded, as well as 80 and 120 kV DECT images for signs of monosodium urate (MSU) crystals or CPP deposition. US, CR, and the SCD were also compared to PM results. US examinations were performed by certified musculoskeletal ultrasound specialists. The association of up to 12 laboratory parameters such as uric acid, thyroid stimulating hormone, and C-reactive protein (CRP) with the PM results was analysed.

**Results:** Sensitivity of DECT for gout was 59.1% (95% CI 0.36-0.79) with a specificity of 100% (95% CI 0.63-1.00). Concerning CPPD, the sensitivity and specificity of DECT was 37.5% (95% CI 0.09-0.76) and 81.8% (95% CI 0.60-0.95) respectively. US had the highest sensitivity of 90.9% (95% CI 0.71-0.99) with a specificity of 75% (95% CI 0.35-0.97) for gout, while the sensitivity and specificity for CPPD were 87.5% (95% CI 0.47-1.0) and 90.1% (95% CI 0.71-0.99) respectively. The SCD had the second highest



sensitivity for gout at 81.8% (95% CI 0.60-0.95) with a comparable sensitivity of 75% (95% CI 0.35-0.97) for CPPD. Uric acid levels were elevated in 26% of gout patients and 25% of CPPD patients. While elevated CRP levels were observed in 60% of gout patients and in 88% of CPPD patients. None of the 12 laboratory parameters were found to be significantly linked to either disease.

**Conclusion:** DECT is a non-invasive imaging tool for gout but might have a lower sensitivity than published by previous studies (59.1% vs 90%<sup>1</sup>). DECT sensitivity for CPPD was 37.5% (95% CI 0.09-0.76) in a sample group of eight patients. Both US and the SCD had higher sensitivities than DECT for gout and CPPD. Further studies with larger patient cohorts are needed in order to determine the diagnostic utility of DECT in CPPD.

	DECT	US	Conventional radiographs	Suspected clinical Diagnosis
<b>Gout</b>	n=30	n=30	n=26	n=30
<b>Sensitivity</b>	59.1% (0.36-0.79)	90.9% (0.71-0.99)	55.6% (0.31 - 0.79)	81.8% (0.60-0.95)
<b>Specificity</b>	100% (0.63-1.00)	75% (0.35-0.97)	100% (0.63 - 1.00)	87.5% (0.47-1.00)
<b>CPPD</b>	n=30	n=30	n=26	n=30
<b>Sensitivity</b>	37.5% (0.09-0.76)	87.5% (0.47-1.00)	25% (0.01 - 0.81)	75.0% (0.35-0.97)
<b>Specificity</b>	81.8% (0.60-0.95)	90.1% (0.71-0.99)	72.3% (0.50 - 0.89)	100% (0.85-1.00)

Table 1: Sensitivities and specificities of examinations in gout and calcium pyrophosphate deposition disease (95% CI in brackets).

**Disclosure:** D. Kravchenko, None; P. Karakostas, None; P. Brossart, None; C. Behning, None; C. Meyer, None; V. Schaefer, None.

#### To cite this abstract in AMA style:

Kravchenko D, Karakostas P, Brossart P, Behning C, Meyer C, Schaefer V. The Role of Dual Energy Computed Tomography (DECT) in the Differentiation of Gout and Calcium Pyrophosphate Deposition Disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10).

<https://acrabstracts.org/abstract/the-role-of-dual-energy-computed-tomography-dect-in-the-differentiation-of-gout-and-calcium-pyrophosphate-deposition-disease/>. Accessed January 2, 2022.

**ACR Meeting Abstracts** - <https://acrabstracts.org/abstract/the-role-of-dual-energy-computed-tomography-dect-in-the-differentiation-of-gout-and-calcium-pyrophosphate-deposition-disease/>



### **3. Danksagung**

Ein besonderes Dankeschön an alle Personen die mich auf diesen Weg unterstützt haben: meine Eltern Alex und Elena Kravchenko, meine Verlobte Judith Leyens, und meinen Doktorvater Valentin Schäfer.



#### 4. Publikationen

2021 - **Kravchenko D**, Karakostas P, Kuetting D, Meyer C, Brossart P, Behning C, Schäfer VS. **The role of dual energy computed tomography in the differentiation of acute gout flares and acute calcium pyrophosphate crystal arthritis.** *Clin Rheumatol.* 2021 Oct 9. doi: 10.1007/s10067-021-05949-4. Epub ahead of print. PMID: 34626261.

2021 - **Kravchenko D**, Bergner R, Behning C, Schäfer VS. **How to Differentiate Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition Disease, and Osteoarthritis Using Just Four Clinical Parameters.** *Diagnostics.* 2021; 11(6):924.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11060924>

#### Kongressbeiträge im Rahmen der Promotion

2021 **Vortrag**: DGRh: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie 2021: Kravchenko D et al. How to Differentiate Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition Disease, and Osteoarthritis Using Just Four Clinical Parameters. *Diagnostics.* 2021; 11(6):924.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11060924>

2021 **Posterpräsentation**: ACR: American College of Rheumatology 2021: Kravchenko D et al. How to Differentiate Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition Disease, and Osteoarthritis Using Just Four Clinical Parameters. *Diagnostics.* 2021; 11(6):924.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11060924>

2020 **Vortrag**: ACR: American College of Rheumatology 2020: Kravchenko D et al. The role of dual energy computed tomography in the differentiation of acute gout flares and acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021 Oct 9. doi: 10.1007/s10067-021-05949-4. Epub ahead of print. PMID: 34626261.

2020 **Vortrag**: EULAR: European League against Rheumatism 2020: Kravchenko D et al. The role of dual energy computed tomography in the differentiation of acute gout flares and acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021 Oct 9. doi: 10.1007/s10067-021-05949-4. Epub ahead of print. PMID: 34626261.

**Weitere Veröffentlichungen (Auswahl)**

2022 – **Kravchenko D**, Isaak A, Mesropyan N et al. **Cardiac MRI in Suspected Acute Myocarditis After COVID-19 mRNA Vaccination**. Fortschr Röntgenstr 2022; DOI: 10.1055/a-1752-0951

2021 - **Kravchenko D**, Isaak A, Zimmer S et al. **Cardiac MRI in Patients with Prolonged Cardiorespiratory Symptoms after Mild to Moderate COVID-19**. *Radiology*. 2021 Dec;301(3):E419-E425. doi: 10.1148/radiol.2021211162. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374593; PMCID: PMC8369880.

**Weitere Kongressbeiträge**

2021 **Vortrag**: RSNA: Radiological Society of North America 2021: Kravchenko D et al. Cardiac MRI in Patients with Prolonged Cardiorespiratory Symptoms after Mild to Moderate COVID-19. *Radiology*. 2021. Dec;301(3): E419-E425. doi: 10.1148/radiol.2021211162. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374593; PMCID: PMC8369880