

4. Diskussion

Die Häufigkeit der Osteoporose [17], die aus ihr resultierenden Einschränkungen der Lebensqualität, die durch sie verursachten hohen Kosten [47, 80-86], sowie die mit ihr verbundene hohe Mortalität [87-89] machen eine verlässliche Diagnostik der Erkrankung unabdingbar. Da zudem viele der in Deutschland zur Behandlung der Osteoporose zugelassenen Medikamente einen zusätzlichen Knochenmasseabbau verhindern [90], nur wenige jedoch einen Wiederaufbau fördern [91], ist eine rechtzeitige Diagnosestellung enorm wichtig.

In der vorliegenden Studie wurden zwei neue Geräte zur Quantifizierung des Knochens per Ultraschall untersucht, das DTU-one (Osteometer Meditech, Ballerup, Dänemark) und das UBIS 5000 (Diagnostic Medical Systems, Montpellier, Frankreich). Beiden Geräten gemein ist die Messung der Parameter BUA (Broadband Ultrasound Attenuation= frequenzabhängige Schallabschwächung im Gewebe) und SOS (Speed of Sound= Messung der Schallgeschwindigkeit durch Gewebe). Sowohl das DTU-one, als auch das UBIS 5000 positioniert das Messfeld (Region of Interest, ROI) am Calcaneus abhängig von der lokalen Schallabschwächung, nicht jedoch an einer festgelegten anatomischen Struktur. Die Bestimmung des Messortes ist geräteabhängig.

Diese Art der Positionierung wies in vorangegangenen Studien [92, 93] eine sehr viel größere Präzision und Reproduzierbarkeit, sowie eine bessere Korrelation mit der Knochendichtemessung durch DXA an der Hüfte auf als die Messung an einer anatomisch festgelegten Region. Hinzu kommt, dass sie die Untersucherabhängigkeit der Messergebnisse durch die automatische Auswahl des Messortes vermindert [92, 93].

Die Untersuchung am Calcaneus geschieht in einem Wasserbad. Der Calcaneus eignet sich hierbei aus verschiedenen Gründen: das Fersenbein besteht zu 90% aus Trabekelknochen, in dem eine 8-fach höhere Umbaurate im Vergleich zu kortikalem Knochen vorliegt. Die Messung erfolgt in horizontaler Richtung, die beiden calcanealen Seitenflächen medial und lateral liegen hier fast parallel, dadurch lassen sich Positionierungsfehler verringern [60].

In mehreren Studien zeigte sich eine gute Korrelation zwischen den Ultraschallmessungen am Calcaneus und den DXA-Messungen am Calcaneus [65-68] (BUA~DXA_{Calc} $r=0,67-0,79$; SOS~DXA_{Calc} $r=0,61-0,74$), sowie eine teils gute Korrelation mit DXA-Messungen an proximalem Femur und Wirbelsäule [8, 65-68, 73, 94-107] (BUA~DXA $r=0,322-0,69$; SOS~DXA $r=0,288-0,69$). Die Diagnose Osteoporose wird im klinischen Alltag meist durch spinale und femorale DXA-Messungen gestellt.

Die Parameter BUA und SOS der beiden Ultraschallgeräte wurden in der vorliegenden Studie auf die Übereinstimmung untereinander, sowie auf die Korrelation mit dem Standard DXA und auf ihr Diskriminationsvermögen hinsichtlich des Vorliegens osteoporotischer Frakturen untersucht.

4.1. Präzision

Präzision ist die Fähigkeit eines Gerätes, bei wiederholt durchgeführten Untersuchungen am selben Objekt das gleiche Ergebnis zu erzielen.

Eine ausgezeichnete Präzision ist bei quantitativen Messgeräten zur Bestimmung der Knocheneigenschaften besonders für Verlaufsmessungen wichtig. Ein Knochenmasseabbau kann nur ab einem Wert diagnostiziert werden, der das 2,8-fache der Langzeitpräzision beträgt [108, 109]. Bei einer Langzeitpräzision von 1% kann ein Knochenmasseabbau von 2% erst nach 1,4 Jahren, bei einer Langzeitpräzision von 5% sogar erst nach 7,1 Jahren diagnostiziert werden.

4.1.1. In-vivo-Kurzzeitpräzision

Die Bestimmung der BUA durch UBIS 5000 (CV%=0,58) weist eine höhere In-vivo-Kurzzeitpräzision als durch DTU-one (CV%=1,53) auf. Umgekehrt verhält es sich mit der In-vivo-Kurzzeitpräzision des Wertes SOS (CV% UBIS=0,18; CV% DTU=0,1). Vergleichbare Studien mit dem DTU-one und dem Vorläufermodell des UBIS 5000 (UBIS 3000) zeigten etwas schlechtere Kurzzeitpräzisionswerte für BUA und SOS (DTU-one: BUA CV%=2,9, SOS CV%=0,1; UBIS 3000: BUA CV%=2,66, SOS CV%=0,3) [73, 106].

Die in dieser Studie ermittelten Kurzzeitpräzisionswerte entsprechen den in der Literatur angegebenen Kurzzeitpräzisionen von BUA und SOS an anderen Ultraschallgeräten mit BUA CV% zwischen 0,93 und 6,64 und SOS CV% zwischen 0,1 und 1,3 [72, 73, 92, 96, 98, 103, 104, 106, 110-114].

4.1.2. In-vitro-Langzeitpräzision

Die In-vitro-Langzeitpräzision mit den gerätespezifischen Phantomen ergibt sehr gute Werte für UBIS 5000 (0,2 CV% und 0,17 CV% für BUA) und schlechtere Werte für DTU-one mit 4,44 CV% für BUA und 0,69 CV% für SOS.

In der Literatur finden sich Ergebnisse der In-vitro-Langzeitpräzision Quantitativer Ultraschallgeräte zwischen 0,84 CV% und 1,1 CV% für BUA und 0,12 und 0,18 CV% für SOS [103, 111]. Das Gerät UBIS 5000 weist somit eine bessere Langzeitpräzision für BUA auf als die vergleichende Literatur, das DTU-one hingegen eine wesentlich schlechtere für BUA und SOS.

Die *In-vitro*-Langzeitpräzision des DTU-one weist Ergebnisse wie *In-vivo*-Langzeitpräzisionsmessungen am DTU-one (BUA CV%=3,8; SOS CV%=0,2) und an anderen Geräten (BUA CV%=4,9-6,9; SOS CV%=0,7-1,3) in früheren Studien auf [98, 106, 114].

Leider ergibt die Messung des internen Phantoms des UBIS gerätebedingt nur Werte für BUA, nicht jedoch für SOS. Dadurch bleibt die Frage nach der In-vitro-Langzeitpräzision des UBIS 5000 für SOS offen.

Die Langzeitpräzisionswerte zwischen UBIS 5000 und DTU-one, sowie anderen Geräten lassen sich nicht vollständig vergleichen. Durch die Messung eines internen, nicht zu repositionierenden Phantoms durch das UBIS-Gerät tritt im Gegensatz zu der Langzeitpräzisionsmessung bei anderen Geräten kein Repositionierungsfehler auf.

Ob dies als Erklärung für die Unterschiedlichkeit der Variationskoeffizienten der beiden Geräte in der vorliegenden Studie ausreicht, bleibt offen.

Abschließend bleibt jedoch erwähnenswert, dass eine In-vitro-Langzeitpräzision des DTU-one von 4,44 CV% für BUA einer Knochenveränderung von 2% erst nach 6,2

Jahren diagnostizieren ließe. Der geringe Variationskoeffizient des UBIS 5000 würde eine Veränderung von 2% bereits nach 0,3 Jahren messbar machen.

4.2. Vergleich der Ultraschallergebnisse

4.2.1. Intra- und interapparative Korrelation von BUA und SOS

Die Parameter BUA und SOS des jeweiligen Gerätes zeigen eine starke Korrelation untereinander mit einem Wert für Spearman's Rho von 0,716 für UBIS 5000 und 0,685 für DTU-one. Die in dieser Studie ermittelten *intra*apparativen Korrelationswerte für BUA und SOS entsprechen damit den in der Literatur angegebenen Werten (Pearson's $r = 0,42-0,77$) [8, 62, 66, 74, 96, 113].

Der Knochen ist ein heterogenes, anisotropes Gewebe, das heißt, die Eigenschaften des Knochens sind richtungsabhängig. BMD, gemessen durch DXA zeigte eine nur marginale [13] oder keine signifikante [115] Veränderung durch die Messung in verschiedenen Achsen. In-vitro-Studien zeigten jedoch eine starke Abhängigkeit der Parameter BUA [13] und SOS [115, 116] von der Messrichtung des Gewebes (akustische Anisotropie). Diese Beeinflussung der QUS-Parameter durch die Messrichtung weist darauf hin, dass die Ultraschallparameter über die Knochendichte hinaus von strukturellen Eigenschaften des Knochens beeinflusst werden. Zudem zeigten BUA [62] und SOS [116] eine teils von BMD [115] und der physikalischen Dichte [71] unabhängige Korrelation mit der Elastizität des Knochengewebes (s. auch Kap. 1.3.2.).

Bei der Untersuchung von Trabekelknochen *in vitro* mit einem hochauflösenden CT (μ CT) fand sich eine Korrelation zwischen der Ultraschallgeschwindigkeit durch Knochensubstanz (nach Entfernung des Weichteilgewebes) zu Trabekelvolumen pro Gesamtvolumen, sowie zu den Trabekelabständen (trabecular separation) [12]. BUA zeigte sowohl eine Abhängigkeit von den Trabekelabständen, als auch von der Konnektivität [12]. Diese Abhängigkeit von den morphometrischen Parametern blieb auch nach Korrektur auf BMD hin erhalten.

Die Variabilität der Ultraschallparameter BUA und SOS lässt sich jedoch weder durch die Kombination von Knochendichte (BMD) mit strukturellen (morphometrischen) Parametern [12], noch durch die Anisotropie [13], noch durch die Kombination aus BMD, Elastizität und Anisotropie [116] vollständig erklären.

Glüer et al. [12] und Hans et al. [116] führen dies zum einen auf eine mangelnde Messgenauigkeit zurück. Zum anderen argumentieren sie jedoch, dass die nicht erklärte Variabilität der Ultraschallparameter auf weitere, in bisherigen Studien nicht erfasste Eigenschaften der Knochenstruktur zurückzuführen ist.

BUA und SOS werden teils durch unterschiedliche morphometrische Eigenschaften beeinflusst, teils sind die gemessenen Entitäten noch nicht bekannt. Zusätzlich zeigte sich *in vivo* eine Abhängigkeit von SOS, nicht jedoch von BUA [67, 117, 118] von der Fersenbreite [67, 117] und dem Fettgehalt [117]. Diese Faktoren sind mitursächlich für die eingeschränkte Korrelation der Parameter BUA und SOS.

Die *interapparative* Korrelation nach Spearman zeigt eine sehr starke Abhängigkeit mit $R=0,814$ für BUA und $R=0,812$ für SOS. Auch diese Ergebnisse liegen im Rahmen der in der Literatur angegebenen Werte (Pearson's r beim Vergleich zweier unterschiedlicher QUS-Geräte für BUA 0,69-0,92, für SOS 0,79-0,93) [73, 106].

Verschiedene Faktoren nehmen auf diese sehr starke Korrelation zwischen den Geräten Einfluss:

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch die verschiedenen Wassertemperaturen der beiden Geräte zu verhindern, wurde mit dem UBIS 5000 der jeweils rechte Fuß der Probandinnen gemessen, mit dem DTU-one hingegen der linke. Moris et al. [97] verglichen in einer Studie mit einem Quantitativen Ultraschallgerät die Ergebnisse zwischen den beiden Calcanei jeweils einer Person. Sie ermittelten eine hervorragende Korrelation mit $r=0,98$ für SOS und $r=0,95$ für BUA. Rico et al. [119] untersuchten mit dem pQCT (peripheres Quantitatives Computertomogramm) die Korrelation der dominanten mit der nicht-dominanten oberen Extremität. Sie fanden dabei signifikante, systematische Abweichungen bezüglich der Gesamtknochendichte, speziell der Knochendichte des kortikalen, nicht jedoch des trabekulären Knochen. Das Fersenbein besteht jedoch zu 90% aus Trabekelknochen. Zusätzlich fanden Herd et al. [120] keinerlei systematische Abweichung des linken vom rechten Calcaneus ($r=0,86$) bei dem Vergleich mit einem Quantitativen Ultraschallgerät. Es scheint also gleichgültig, an welchem Calcaneus die QUS-Messungen durchgeführt werden, Verlaufsmessungen sollten

jedoch aufgrund der von Herd et al. [120] beschriebenen Abweichung der beiden Calcanei immer an der gleichen Seite erfolgen.

Viel eher zeigen sich jedoch die technischen Gegebenheiten für die unvollständige Korrelation der beiden Geräte verantwortlich. Die ROI wird von beiden Geräten an der Stelle festgelegt, an der sich ein lokales Minimum der Schallabschwächung in dem Tuber calcanei befindet. Das DTU-one ermittelt seine Ergebnisse in einer Spanne zwischen 300 und 650 kHz, das UBIS zwischen 200 und 600 kHz. Die frequenzabhängige Identifizierung der ROI kann daher zwischen den Geräten variieren. Weiterhin sind die Flächen der ROI sehr unterschiedlich groß mit $0,2 \text{ cm}^2$ für DTU-one und $3,07 \text{ cm}^2$ für UBIS 5000. Sowohl die Lage, als auch die Größe der Fläche, über der die QUS-Ergebnisse gemittelt werden, können also erheblich zwischen den beiden Geräten differieren und so die Korrelation zwischen den beiden Geräten beeinflussen.

Aufgrund der großen Abweichung der Mediane (Median: BUA in dB/MHz: $63,45 \pm 5,14$ (UBIS) vs. $46,58 \pm 8,23$ (DTU); SOS in m/s: $1497,48 \pm 27,45$ (UBIS) vs. $1545,29 \pm 10,6$ (DTU)) lassen sich die Absolutwerte der beiden Geräte nicht miteinander vergleichen. Aussagekräftige Verlaufsmessungen können daher immer nur an ein und demselben Gerätetyp durchgeführt werden.

4.2.2. Terzilenbildung und Kappa-scores

Die Ultraschalldaten wurden jeweils in Terzile eingeteilt, um zu überprüfen, inwieweit die Ultraschallparameter der beiden Geräte die Probandinnen der jeweils selben Gruppe zuordnen. Die Anzahl von 3 Gruppen wurde hier gewählt, um die klinische Einteilung normal, osteopenisch und osteoporotisch zu simulieren.

Für die vorliegende Arbeit wurde kein Referenzkollektiv junger, gesunder Frauen ausgewertet. Ein Vergleich mit dem prämenopausalen Berliner Durchschnitt konnte deshalb nicht erfolgen. Das von der WHO empfohlene Kriterium zur Definition von Osteoporose durch Knochendichtemessung per DXA [17] anhand von T-Werten ließ sich in bisherigen Studien nicht auf die Knochenanalysen mit Ultraschall übertragen. Ein T-Wert gibt an, um wieviele Standardabweichungen sich die Daten von einem jungen, gesunden, weiblichen Referenzkollektiv unterscheiden.

Bei Anwendung des T-score-Schwellenwertes von $-2,5$ Standardabweichungen (Schwellenwert zur Definition Osteoporose bei DXA-Messungen) auf Messungen mit einem Quantitativen Ultraschallgerät (Gerät: Achilles, Lunar, Madison, WI, USA), unterschritten diesen über 49%. Die DXA-Ergebnisse desselben Kollektivs zeigten nur eine Unterschreitung von 23% für total hip und 32% für die Wirbelsäule [121]. Andererseits fanden Diez-Perez et al. bei einem postmenopausalen Kollektiv eine Prävalenz von Osteoporose von 55%, gemessen mit DXA und von 10%, gemessen mit dem Sahara QUS-Gerät (Hologic Sahara, Waltham, MA, USA), bei der Anwendung einer T-score-Grenze von $-2,5$ SD [122].

Faulkner et al. ermittelten mit demselben QUS-Gerät ein durchschnittliches Alter für das Erreichen eines T-Wertes von $-2,5$ Standardabweichungen von 100 Jahren. Im Vergleich dazu erreicht die DXA-Messung diesen Schwellenwert in posterior-anteriorem Strahlengang in einem durchschnittlichen Alter von 61 Jahren [123]. Die aufgeführten Daten zeigen die mangelnde Übertragbarkeit des DXA T-scores auf Ultraschallmessungen. Daher wurde in dieser Studie auf eine Einteilung anhand von T-scores und einen Vergleich mit einem jungen, gesunden Referenzkollektiv verzichtet.

Die Übereinstimmung der Einteilung der Messergebnisse in Terzile wurde anhand von Kappa-scores bewertet. Hierbei wurden nicht die Einzelmessungen verglichen, sondern lediglich die Einteilung der Probandinnen in ein oberes, mittleres und unteres Drittel. Die höchste Übereinstimmung erzielt dabei der Vergleich zwischen UBIS BUA und DTU-one BUA ($K=0,595$). Etwas geringer ($K=0,470$) ist die Konkordanz zwischen UBIS SOS und DTU SOS, gefolgt von den beiden Parametern innerhalb des UBIS 5000 ($K=0,436$). Schwach ist die Übereinstimmung bei UBIS SOS und DTU BUA ($K=0,355$) und auch zwischen UBIS BUA und DTU SOS ($K=0,365$).

Die Kappa-Werte der Parameter BUA und SOS liegen zwar wesentlich oberhalb derer, die QUS und DXA vergleichen (s. unten), weisen jedoch lediglich eine mäßige Übereinstimmung auf. Dies könnte in der Willkür der Einteilung in Terzile mitbegründet sein. Wie oben angesprochen, werden BUA und SOS wahrscheinlich von unterschiedlichen strukturellen Faktoren beeinflusst. Dies könnte mitursächlich

für die eingeschränkten intraapparativen Kappa-Werte sein. Durch die mäßige Übereinstimmung der Einteilung in Terzile lässt sich jedoch nochmals bekräftigen, dass ein Vergleich der Absolutwerte zwischen den Geräten nicht möglich ist, und dass auch diagnostische Erkenntnisse nur sehr bedingt zwischen den obigen Geräten übertragbar sind.

4.3. Vergleich der Ultraschallergebnisse mit DXA-Daten

4.3.1. Korrelation von BUA und SOS mit DXA

Durchweg korrelieren die Ultraschalldaten der beiden untersuchten Geräte schwach bis mäßig mit den DXA-Messungen an proximalem Femur und Wirbelsäule. Dabei liegen in der vorliegenden Studie die Korrelationen mit den Messungen am proximalen Femur (UBIS BUA $R=0,424-0,504$; UBIS SOS $R=0,394-0,494$; DTU BUA $R=0,368-0,435$; DTU SOS $R=0,420-0,480$) alle oberhalb derer an der Wirbelsäule (UBIS BUA $R=0,293-0,342$; UBIS SOS $R=0,287-0,362$; DTU BUA $R=0,242-0,313$; DTU SOS $R=0,247-0,322$). Mehrere Studien zeigten ebenfalls eine höhere Korrelation zwischen QUS und DXA am proximalen Femur (BUA~DXA_{fem. neck} $r=0,43-0,52$; SOS~DXA_{fem. neck} $r=0,49$) als zwischen QUS und DXA an der Wirbelsäule (BUA~DXA_{WS} $r=0,37-0,5$; SOS~DXA_{WS} $r=0,42$) [96, 99]. Gleichzeitig zeigten aber auch diverse Studien eine höhere Übereinstimmung zwischen den Ultraschallmessungen am Calcaneus und den DXA-Ergebnissen an der Wirbelsäule als am proximalen Femur [94, 98, 100, 104]. Für beide Geräte ergeben sich in der vorliegenden Studie die noch besten Korrelationen für den Vergleich mit dem errechneten Wert für den Gesamtbereich des gemessenen proximalen Femur (total hip).

Sowohl im Vergleich mit den spinalen, als auch mit den femoralen DXA-Messungen erreicht das Gerät UBIS 5000 die höheren Korrelationswerte als das DTU-one. Alle in der vorliegenden Studie ermittelten Korrelationswerte zwischen QUS am Calcaneus und DXA an Wirbelkörpern und proximalem Femur fallen in die in der Literatur wiedergegebenen Wertespannen (BUA~DXA $r=0,322-0,69$; SOS~DXA $r=0,288-0,69$) [8, 65-68, 73, 94-107]. Die ermittelten UBIS 5000-Daten decken sich mit den Werten, die in einer Studie mit dem Vorläufermodell (UBIS 3000) bezogen

auf DXA am proximalen Femur ermittelt wurden ($r=0,50-0,61$ für BUA und $r=0,32-0,50$ für SOS) [73]. Die mit dem DTU-one erhobenen Daten liegen signifikant unter denen mit dem gleichen Gerät in vorhergehenden Studien ermittelten (BUA~DXA_{prox. fem.} $r=0,53-0,69$; BUA~DXA_{WS} $r=0,52$; SOS~DXA_{prox. fem.} $r=0,53-0,65$; SOS~DXA_{WS} $r=0,53$) [106, 107]. Die schlechtere Korrelation des DTU-one im Vergleich mit Vorstudien könnte auf die Unterschiedlichkeit der Probandinnenkollektive (Einschluss prämenopausaler Frauen in den früheren Untersuchungen) zurückzuführen sein, jedoch auch durch die Verwendung eines anderen DXA-Messgerätes (QDR 4500, Hologic, Waltham, MA, USA) bedingt sein.

Hans et al. [124] zeigten eine Korrelation zwischen morphometrischen (strukturellen) Parametern und BUA/SOS, jedoch verlor diese die Signifikanz nach der Korrektur hinsichtlich der histomorphometrisch bestimmten Knochenmasse oder der Knochendichte (BMD). Sie kamen zu dem Schluss, dass der Quantitative Ultraschall von der Knochenmasse oder BMD, nicht jedoch von der Architektur/Struktur abhängt. Wie oben beschrieben zeigten jedoch verschiedene Studien für den Quantitativen Ultraschall eine starke akustische Anisotropie [13], unabhängig von BMD eine Korrelation zu den mechanischen Eigenschaften (z.B. Elastizität) [14, 62] und morphometrischen (strukturellen) [12, 125] Gegebenheiten wie der Konnektivität, den Trabekelabständen und des Trabekelvolumens pro Gesamtvolumen.

Der Großteil der oben genannten Studien weist darauf hin, dass die QUS-Messungen nicht allein durch die Knochendichte, sondern auch durch die –architektur beeinflusst werden. Eine messbare Größe konnte jedoch bisher nicht definiert werden. Es gibt keine Studie, deren Ergebnisse die Bestimmung der strukturellen, elastischen oder anisotropen Veränderungen des Knochengewebes anhand von QUS-Messungen ermöglicht. In der In-vivo-Anwendung des Quantitativen Ultraschalls müssen wir uns auf die Annahme beschränken, zu den quantitativen wohl auch qualitative Eigenschaften durch QUS zu bestimmen, über deren genaue Größe und deren Veränderung jedoch keinerlei Angaben gemacht werden können.

Die durch DXA ermittelte Flächenmineraldichte (BMD, Bone Mineral Density in g/cm²) erfasst keine Veränderungen der Knochenarchitektur oder –geometrie.

Diese grundsätzliche Differenz der durch QUS und DXA erfassten Entitäten spiegelt sich in der mäßigen Korrelation der beiden Verfahren in der vorliegenden Studie wider.

4.3.2. Terzilenbildung und Kappa-scores QUS/DXA

Wie bei dem Vergleich der Ultraschallparameter untereinander wurden auch die DXA-Messungen in Terzile eingeteilt und auf Übereinstimmung mit den Ultraschallmessungen hin überprüft. Wegen der durchweg höchsten Korrelationswerte zwischen QUS-Messungen und den DXA-Messungen des total hip in der vorliegenden Studie wurden diese in die Wertung einbezogen. Da die Ultraschalldaten aus oben genannten Gründen nicht auf ein gesundes Referenzkollektiv bezogen wurden, erfolgte auch kein Vergleich der DXA-Messungen mit Normaldaten. Alle errechneten Kappa-scores sind hochsignifikant. Die Übereinstimmung der Einteilung in diese frei gewählten Gruppen ist jedoch schlecht, bzw. sehr schlecht (K=0,193-0,234). Prozentual ausgedrückt gelingt die Zuordnung in das gleiche Terzil wie DXA für UBIS BUA in 49,1%, für UBIS SOS in 46,1%, für DTU BUA in 46,3% und für DTU SOS in 46,7%.

In einer ähnlichen Studie wurden QUS- und DXA-Daten willkürlich in Quartile eingeteilt. Hier ergaben sich Übereinstimmungen zwischen den Ultraschallwerten mit DXA-Messungen an Wirbelsäule und proximalem Femur zwischen 44,1% und 50,3% für SOS und 43,6% und 51,3% für BUA [96]. Bei einer anderen Studie, bei der die Ultraschalldaten und DXA-Messungen mit jeweils einem gesunden Referenzkollektiv verglichen wurden, fand eine Einteilung der Daten anhand der WHO-Klassifikation in T-Werte statt. Hier erreichte der Wert „Stiffness“ [Stiffness=(0,67 x BUA+0,28 x SOS)-420] im Vergleich mit der Einteilung durch DXA des gesamten Messbereiches des proximalen Femurs einen Kappa-Wert von K=0,28 [121].

Die relativ schlechte Übereinstimmung der Gruppeneinteilung zwischen DXA und QUS in der vorliegenden Forschungsarbeit könnte auf die frei gewählte Teilung in drei Gruppen zurückzuführen sein. Es bleibt wiederum offen, ob eine andere

Aufteilung, z.B. in Quartile, eine größere Konkordanz ergeben hätte. Ohne einen Vergleich der Ultraschalldaten mit einem jungen, gesunden Referenzkollektiv lässt das obige, statistisch schlechte Ergebnis nicht den Schluss zu, dass die UBIS- und DTU-Ergebnisse keinen ausreichenden prädiktiven Wert bezüglich der seit vielen Jahren zur klinischen Diagnostik genutzten DXA-Messungen haben.

Auf diesem Gebiet liegt noch ein großer Studienbedarf vor. Erst der Vergleich mit einem Referenzkollektiv und eine saubere, auf die Ultraschalldiagnostik anwendbare Definition der Osteoporose für BUA- und SOS-Werte der Geräte können hier zu einer Vergleichbarkeit führen, die auch Schlüsse auf die diagnostische und prädiktive Aussagekraft der Geräte zulässt.

4.4. Vergleich der Ultraschalldaten mit den Röntgenaufnahmen

Wie schon im Ergebnisteil beschrieben liegen bei einer Gesamtzahl von 68 Frauen insgesamt 142 als osteoporotisch eingeschätzte Wirbelfrakturen vor. Diese Prävalenz von 14,7% liegt in der im Rahmen der EVOS-Studie (European Vertebral Osteoporosis Study) ermittelten Spanne der Ergebnisse für die gesamtdeutsche weibliche Bevölkerung (10,5 bis 18,7%, je nach Frakturdefinition) [44].

4.4.1. Frakturdiskrimination

Es wurden die Ultraschalldaten der Probandinnen mit osteoporotischer Wirbelfraktur mit denen ohne verglichen. Sowohl bei der Untersuchung der Rangfolgen der Einzelmessungen, als auch anhand des T-Tests (UBIS BUA: $p=0,015$; UBIS SOS: $p=0,002$; DTU SOS $p=0,001$) diskriminieren SOS und BUA des Gerätes UBIS 5000, sowie SOS des Gerätes DTU-one signifikant zwischen Probandinnengruppen mit und ohne Wirbelfraktur. Weder der Mann-Whitney-Test ($p=0,55$), noch der T-Test (25%-ige Irrtumswahrscheinlichkeit) zeigt eine Signifikanz in der Unterscheidung der Probandinnengruppen mit und ohne osteoporotischer Wirbelfraktur durch DTU-one BUA.

Der prädiktive Wert des Quantitativen Ultraschalls von UBIS und DTU hinsichtlich des Auftretens osteoporotischer Wirbelfrakturen wird erst in einer follow-up-Studie zu bewerten sein.

Mehrere frühere Querschnittsstudien bewiesen gute diskriminative Fähigkeiten des Quantitativen Ultraschalls für das Vorliegen einer proximalen Femurfraktur bei postmenopausalen Probandinnen (Odd's Ratio=1,9-4,55 für BUA [74, 126, 127], BUA-Messungen um 27% erniedrigt bei Vorliegen einer proximalen Femurfraktur [128], Odd's Ratio 3,13-3,91 für SOS [127])

Hans et al. zeigten 1996 auch in einer prospektiven Studie eine gute Prädiktion für die Entstehung dieser Fraktur [70].

Glüer et al. [74] und Frost et al. [129] bewiesen in Querschnittsstudien die diskriminativen Fähigkeiten des QUS hinsichtlich des Vorliegens nicht-vertebraler Frakturen (Odd's Ratio=1,4 bis 1,9). Eine weitere Studie konnte auch einen guten prädiktiven Wert des Ultraschalls für das Auftreten dieser Frakturen feststellen (Relatives Risiko=1,3 pro SD Erniedrigung für BUA) [69].

Ebenso belegten verschiedene Querschnittsstudien das Diskriminationsvermögen von Quantitativem Ultraschall für das Vorliegen osteoporotischer Wirbelfrakturen bei einem gemischt prä- und postmenopausalen, weiblichen Kollektiv (OR=3,6 für BUA und OR=5,3 für SOS) [98, 120] und bei einer der in der vorliegenden Studie vergleichbaren Population von ausschließlich postmenopausalen Probandinnen (OR=1,5-3,6 für BUA, OR=1,6-5,3 für SOS; mittlere BUA 55 dB/MHz (33-92 dB/MHz) vs. $69 \pm 12,5$ dB/MHz; $p < 0,01$) [74, 114, 120]. Teilweise erwiesen sich die QUS-Ergebnisse als von BMD unabhängige Fraktur-Diskriminatoren [70, 74].

Während Herd et al. [120] eine geringere Aussagekraft der Ultraschallmessungen in Bezug auf das Vorliegen osteoporotischer Frakturen fanden, belegten Stewart et al., sowie Frost et al. bessere diskriminative Fähigkeiten für das Vorliegen von Frakturen an jeweils proximalem Femur [128] und Wirbelsäule [114] durch QUS als durch Messungen mit DXA.

Es liegt keine Studie vor, in der für ein Gerät ein Ergebnis beschrieben wird wie für das DTU-one, bei dem lediglich der Parameter SOS ($1546,79 \pm 10,56$ m/s ohne Fraktur vs. $1542,37 \pm 9,96$ m/s mit Fraktur, $p=0,001$), nicht jedoch BUA ($46,64 \pm 8,02$ dB/MHz ohne Fraktur vs. $45,18 \pm 9,87$ dB/MHz mit Fraktur, $p=0,253$) zwischen den beiden Probandinnengruppen zu unterscheiden vermag.

SOS beider Geräte, sowie BUA des UBIS 5000 diskriminieren in der vorliegenden Arbeit zwar auf statistisch signifikantem Niveau zwischen Probandinnen mit und ohne osteoporotischer Wirbelfraktur, die klinische Anwendbarkeit auf das Individuum ist jedoch nicht gegeben. Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterscheiden sich nur sehr gering, die Standardabweichungen schließen den jeweiligen Mittelwert der anderen Gruppe mit ein. Die Zuordnung einer Einzelperson in einen Risikobereich gelingt daher nicht.

Ähnliche Ergebnisse fanden Glüer et al. [74] für BUA (Walker Sonix UBA 575 und 575+) im Vergleich postmenopausaler Probandinnen mit und ohne Fraktur. Diese Studiengruppe fand einen klinischen Nutzen für die BUA-Ergebnisse zur Fraktur-Diskrimination: in dem Terzil mit den geringsten DXA-Ergebnissen (femoral neck) erhöhte eine zusätzliche BUA-Bestimmung den prädiktiven Wert hinsichtlich vertebraler und femoraler Frakturen. Die Gruppe resümiert, dass bei sehr niedrigen DXA-Ergebnissen eine zusätzliche BUA-Messung zur Frakturprädiktion von Nutzen sein könne. Ob sich jedoch der zusätzliche Zeit- und Kostenaufwand für einen Zugewinn von ca. 10% an Sensitivität bei ungefähr gleichbleibender Spezifität lohnt, bleibt noch zu ermitteln. Langzeitstudien der beiden Geräte UBIS 5000 und DTU-one zur Prädiktion der Entstehung von Frakturen stehen noch aus. Dann wird sich zeigen, ob die Ergebnisse von DTU-one und UBIS 5000 als eigenständige Risikofaktoren für das Auftreten von Frakturen eingestuft werden, oder ob sie lediglich als Zusatzmessung die Sensitivität der BMD-Bestimmung bei der Frakturprädiktion erhöhen.

Trotz der signifikanten Unterscheidung der Probandinnengruppen mit und ohne osteoporotische Wirbelfraktur durch SOS beider Geräte und BUA des UBIS 5000 in der vorliegenden Studie gelingt keine Einordnung für Messungen von Einzelpersonen. Wie oben angesprochen zeigten jedoch verschiedene Studien gute diskriminative und prädiktive Werte für SOS und BUA hinsichtlich des Vorliegens und Auftretens proximaler Femurfrakturen, vertebraler und nicht-vertebraler osteoporotischer Frakturen.

Die Erkrankung Osteoporose der postmenopausalen Frau wird seit 1994 von der WHO anhand der Knochendichtemessung per DXA definiert. Daher kann der

Quantitative Ultraschall nach WHO-Kriterien kein Diagnostikum der Osteoporose darstellen. Die beiden Verfahren werden von unterschiedlichen, teils noch nicht bekannten Knochenentitäten beeinflusst. Die Korrelation der beiden Messtechniken reicht daher nicht aus, um Ergebnisse der DXA-Messungen durch QUS vorherzusagen. Die gute Frakturdiskrimination und -prädiktion in verschiedenen Studien zeigt jedoch den Nutzen des Quantitativen Ultraschalls bei der Bekämpfung der Osteoporose. Unterdurchschnittliche BUA- und SOS-Werte könnten als neuer Risikofaktor der Osteoporose (Forderung der britischen National Osteoporosis Society [130]) definiert werden.

4.4.2. Hormonersatztherapie

Der Prozentsatz der prä-, peri- oder postmenopausal mit Hormonersatztherapie behandelten Probandinnen ist in der Gruppe mit osteoporotischer Fraktur mit 20,3% signifikant gegenüber der Gruppe ohne osteoporotische Wirbelfraktur (35,5%) erniedrigt. Auch wenn die Anzahl derer, die in dieser Studie mit einer Hormonersatztherapie behandelt wurden recht klein ist, zeigt sich doch in dem signifikanten Unterschied der positive Einfluss, den die Hormontherapie auf den Knochenstatus hat.

4.5. Auswertung der anthropometrischen und klinisch anamnestischen Daten

4.5.1. Lebensalter/Jahre seit Menopause und QUS

Verschiedene klinische Faktoren wurden auf ihre Korrelation mit den Ultraschallmessungen untersucht. Das Lebensalter korreliert schwach mit allen Ultraschallparametern ($R=-0,331$ bis $-0,377$). Generell zeigten sich in der Literatur unter Einschluss prämenopausaler Probandinnen [92, 97, 99, 103, 120, 131, 132] durchweg höhere Korrelationswerte (BUA~Alter $r=-0,35$ bis $-0,79$; SOS~Alter $r=-0,44$ bis $-0,66$) zwischen Quantitativem Ultraschall und dem Lebensalter als bei Beschränkung auf ein rein postmenopausales Kollektiv (BUA~Alter $r=-0,21$ bis $-0,29$; SOS~Alter $r=-0,17$ bis $-0,21$) [114, 133]. Die vorliegende Studie zeigt dabei leicht höhere Korrelationen als jene mit vergleichbarem Kollektiv.

Die seit der Menopause vergangenen Jahre weisen ebenfalls eine schwache Korrelation mit BUA ($R=-0,25$ bis $-0,28$) und SOS ($R=-0,252$ bis $-0,307$) auf. In der bekannten Literatur belegen verschiedene Studien [92, 103, 134] eine schwache bis sogar starke Korrelation von QUS mit der seit der Menopause vergangenen Zeitspanne (BUA~Jahre seit Menopause $r=-0,27$ bis $-0,505$; SOS~Jahre seit Menopause $r=-0,21$ bis $-0,633$). Lediglich Schott et al. [72] konnten 1995 keinerlei Korrelation der QUS-Ergebnisse mit der Zeitspanne seit Beginn der Menopause nachweisen.

Nach Korrektur hinsichtlich des Lebensalters finden sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Korrelationen mehr zwischen den Jahren seit der Menopause und den QUS-Messungen. In den zitierten Studien erfolgte keine Korrektur hinsichtlich des Lebensalters. Es bleibt offen, ob diese anschließend zu anderen Ergebnissen gekommen wären als die vorliegende Untersuchung.

Bis zum Erreichen der maximalen Knochenmasse Mitte Zwanzig [135] überwiegt bei Frauen der Knochenaufbau. Anschließend verlieren Frauen bis zur Menopause ca. 0,3% ihrer Knochenmasse pro Jahr. Nach der Menopause und in amenorrhöischen Lebensabschnitten nimmt die Knochenmasse um über 2% pro Jahr ab [136]. Dieser durch den Abfall von Östrogenen ausgelöste erhöhte Knochenmasseverlust bei Frauen geht im Alter von ca. 60 Jahren auf den von Männern gleichen Alters zurück (0,45-0,94% pro Jahr in Abhängigkeit von der Messregion) [137]. Diese ausgeprägte postmenopausale Veränderung der DXA-Ergebnisse konnten Herd et al. [120] in ähnlicher Weise bei BUA-Ergebnissen nachvollziehen. In den ersten fünf Jahren nach der Menopause nahmen die BUA-Ergebnisse der Probandinnen um ca. 2,5% pro Jahr ab, anschließend reduzierte sich der Rückgang auf ca. 0,5% pro Jahr. Wird lediglich die seit der Menopause vergangene Zeitspanne mit QUS korreliert, wird der Knochenmasseverlust zwischen Mitte Zwanzig und der Menopause vernachlässigt. Zudem beschränken sich die Hauptveränderungen des Knochens auf zwei Jahre vor und ca. fünf Jahre nach der Menopause. Die darauffolgenden Jahre gehen mit geringen Veränderungen einher. Die Korrelation mit dem Lebensalter übersteigt daher die Korrelation mit den Jahren seit der Menopause. Die Korrelation mit den Jahren seit der Menopause ergibt keine zusätzlichen

Informationen und kann vernachlässigt werden.

4.5.2. Anthropometrische Daten und QUS

BUA korreliert bei beiden Geräten stärker mit dem Gewicht ($R=0,304$ bis $0,338$) als mit der Körpergröße ($R=0,136$ bis $0,162$). Auch nach Korrektur hinsichtlich des Lebensalters bleibt die Korrelation zwischen BUA und Gewicht im Gegensatz zu der mit der Körpergröße signifikant ($R=0,225$ bis $0,265$). Die UBIS SOS-Werte korrelieren nicht signifikant mit Körpergröße und Gewicht. Eine schwache Korrelation findet sich zwischen DTU SOS und Körpergewicht ($R=0,107$). In den Veröffentlichungen mit Vergleichen der anthropometrischen Daten mit dem Quantitativen Ultraschall ergaben sich verschiedene Resultate. Teils fanden sich keine signifikanten Verbindungen [133], teils zeigten sich schwache Korrelationen zwischen QUS und Körpergröße (BUA~Körpergröße $r=0,33$; SOS~Körpergröße $r=0,15-0,35$) [92, 138]. Das Gewicht korrelierte mäßig mit dem Parameter BUA (BUA~Körpergewicht $r=0,2-0,39$) [92, 133, 138, 139], teils sehr schwach (SOS~Körpergewicht $r=0,135-0,15$) [133, 138], teils gar nicht mit SOS [92, 139]. Die in der vorliegenden Studie ermittelten Korrelationen für QUS und die anthropometrischen Daten Körpergröße und Körpergewicht liegen im Rahmen der in früheren Studien erhobenen Werte. Lediglich in einer der oben angesprochenen Studien [138] erfolgte eine Korrektur der Korrelationswerte hinsichtlich des Lebensalters. Deren Ergebnis stützt unser Resultat, dass lediglich das Gewicht, jedoch nicht die Körpergröße nach Korrektur auf das Lebensalter noch mit BUA korreliert. Eine Korrelation zwischen UBIS SOS und Körpergröße trat in der vorliegenden Studie erst nach Korrektur hinsichtlich des Lebensalters auf, allerdings auf sehr geringem Niveau ($R=-0,118$).

SOS zeigt nur eine sehr geringe Beeinflussung durch Körperbau und Ernährungszustand. Die durch Korrektur hinsichtlich des Lebensalters bedingte Aufhebung der Korrelation zwischen BUA und der Körpergröße könnte darauf hinweisen, dass diese Korrelation durch die Abnahme der Körpergröße (in der vorliegenden Studie Alter~Körpergröße $R=-0,304$, $p<0,05$) im Alter bedingt ist. Die Korrelation zwischen BUA und Körpergewicht bleibt über die Korrektur auf das Lebensalter erhalten. Diese Abhängigkeit lässt sich also nicht durch die Abnahme

des Körpergewichts im Alter erklären (in der vorliegenden Studie Alter~Körpergewicht $R=-0,154$, $p<0,05$). Studien zeigten eine gute Korrelation zwischen Körpergewicht [140] und calcanealem BMD, sowie zwischen calcanealer Belastung [141] und calcanealem BMD. Die Autoren gehen davon aus, dass der Calcaneus als gewichttragender Knochen eine Änderung der Knochendichte, gegebenenfalls auch der Knochenarchitektur durch Belastung erfährt. Da BUA von der Knochendichte und der –struktur beeinflusst wird, könnte dies als eine der möglichen Ursachen für die Korrelation zwischen BUA und Gewicht gelten.

4.5.3. Herzfrequenz und QUS

Kado et al. [142] fanden in einer prospektiven Studie, dass eine Herzfrequenz über 80 Schläge pro Minute mit einem 1,6-1,9-fachen Risiko für proximale Femur- und Wirbelfrakturen einhergeht. Diese Verbindung blieb auch nach Korrektur hinsichtlich verschiedener Einflussfaktoren (u.a. arterieller Hypertonus, Nikotinkonsum, Hyperthyreoidismus) erhalten und war unabhängig von der Knochendichtemessung an Calcaneus und proximalem Femur (total hip). Es zeigte sich eine geringe, jedoch statistisch signifikante Erniedrigung der Knochendichte (BMD) am proximalen Femur, nicht aber am Calcaneus bei Probandinnen mit einer Herzfrequenz über 80/min. Die Studiengruppe versucht für den Zusammenhang zwischen einer schnellen Ruhfrequenz und dem erhöhten Risiko für vertebrale und femorale Frakturen verschiedene Erklärungen zu finden: Zum einen könnte die erhöhte Ruhfrequenz als Index eines generell schlechten allgemeinen Gesundheitszustandes gewertet werden, in dessen Rahmen es auch zu einer erhöhten Sturz- und Frakturneigung kommt. Zum anderen könnte die hohe Ruhfrequenz auch einen Hinweis auf einen schlechten physischen Trainingszustand darstellen. Körperliche Inaktivität ist, wie in der Einleitung beschrieben, ein Risikofaktor für Osteoporose. Ein weiterer Erklärungsversuch ist die Tatsache, dass ein erhöhter Sympathotonus zu einer Steigerung der Katecholaminausschüttung führt und konsekutiv zu einer Erhöhung der Interleukin-6 Produktion. Eine Studie zeigte den Zusammenhang zwischen Interleukin-6 und der Entwicklung einer Osteoporose [143]. Die Herzfrequenzen in der vorliegenden Studie unterscheiden nicht signifikant zwischen Probandinnen mit und ohne

osteoporotischer Wirbelfraktur ($73,75 \pm 1,54$ Schläge pro Minute vs. $72,9 \pm 1,59$ Schläge pro Minute; n.s.). Die Herzfrequenz korreliert auf sehr geringem Niveau mit UBIS BUA, DTU BUA und DTU SOS ($R = -0,99$ bis $-0,119$).

Bei der oben angesprochenen Studie [142] handelte es sich um eine prospektive Studie mit einem rein postmenopausalen Kollektiv und einer sehr viel größeren Anzahl an Teilnehmern (9702 Frauen über 65 Jahre). Wenn sich die Ergebnisse dieser Studie in der vorliegenden Arbeit nicht nachvollziehen lassen, könnte dies durch die sehr viel kleinere Stichprobe bedingt, durch das jüngere Probandenkollektiv ausgelöst sein oder sich erst in einer Verlaufsstudie manifestieren. Die vorliegenden Ergebnisse klassifizieren die Ruheherzfrequenz nicht als diskriminativen Faktor für osteoporotische Wirbelfrakturen oder als prädiktiven Faktor für QUS-Messungen.

4.6. Diskussion der Einflüsse auf die Messergebnisse

Im Hinblick auf die Quantitative Ultraschallmessung und die DXA-Messung enthält die Studie einige Einflussmöglichkeiten auf die Messergebnisse. Diese sollen im folgenden kurz beschrieben werden.

4.6.1. Weichteile und Fersendicke

Bei den Messungen mit dem UBIS 5000 und dem DTU-one wird die Breite der Ferse oder die Dicke des umgebenden Weichteilgewebes nicht berücksichtigt. In mehreren Studien fand sich jedoch ein Einfluss des Weichteilmantels und des Knochenmarkgehalts, sowie der Fersenbreite auf den Parameter SOS, jedoch nicht signifikanterweise auf den Parameter BUA [67, 117, 118].

SOS gibt die zurückgelegte Wegstrecke bezogen auf die Transitzeit zwischen den Ultraschallköpfen wider (distance/time of flight). Da die Schallgeschwindigkeit in Wasser (1476-1480 m/s) niedriger als in Fett (1450-1530m/s) oder Knochen (1600-2000m/s in Trabekelknochen, bis ca. 4000m/s in kortikalem Knochen) ist [144, 145], hängt die Transitzeit mit der Breite der Ferse, dem Verhältnis von Knochen zu Weichteilgewebe, sowie mit der Zusammensetzung des Weichteilgewebes zusammen.

Gemessen an 334 postmenopausalen Probandinnen (80 ± 4 Jahre) bestimmten Kotzki et al. mit einem Kaliper eine durchschnittliche Fersenbreite von $4,9 \pm 0,5$ cm [117]. Wu et al. [118] kamen zu einer rein calcanealen Breite (ohne Weichteilgewebe), bestimmt durch Vermessungen an Röntgenbildern, von $2,96 \pm 0,29$ cm.

Die Berechnung von SOS bei DTU und UBIS erfolgt in der Annahme einer Fersenbreite von 5 cm. Eine Verzerrung des Wertes BUA scheint im Hinblick auf die genannten Studien zu vernachlässigen. Die natürliche Variabilität des Calcaneus und der Gesamtfersenbreite ist zwar gering, jedoch ist für SOS davon auszugehen, dass eine Berichtigung auf die Fersenbreite hin zu einer größeren Richtigkeit der Messungen führen würde.

Da Ultraschall nicht nur von der Breite des zu durchdringenden Gewebes beeinflusst wird, sondern auch von dessen Eigenschaften, spielt auch die Zusammensetzung des Weichteilgewebes eine Rolle. Das Verhältnis von Fett zu Wasser, die Hautoberfläche, sowie die Septumbildung im Gewebe nehmen Einfluss auf Reflexion, Streuung, Brechung und Schwächung der Ultraschallwellen. Eine Bestimmung der Weichteilzusammensetzung ist jedoch im klinischen Alltag nicht möglich und muss daher vernachlässigt werden.

4.6.2. Messtemperatur

Während der zwei Jahre der Studie wurden die Messungen immer in geschlossenen Räumen durchgeführt, die während der Wintermonate zusätzlich beheizt wurden. Die Wasserbäder der beiden Geräte wurden in einer Spanne von $20-25^{\circ}\text{C}$ für DTU und $29-32^{\circ}\text{C}$ für UBIS gehalten. Das Gerät DTU-one berichtigt seine SOS-Ergebnisse automatisch auf die Temperatur des umgebenden Wasserbades hin. Wir korrigierten unsere Messergebnisse nicht hinsichtlich der Raumtemperatur und bestimmten auch keine Fersentemperatur während der Studie. Langton et al. fanden nur einen geringen Einfluss von Temperatur auf die Messungen mit Quantitativem Ultraschall [146], jedoch fanden Iki et al. [147] ein um 10% erhöhtes SOS während der Wintermonate im Vergleich zu den Sommermonaten und schrieben dies der jeweiligen Fersentemperatur zu. Diese variierte signifikant zwischen Februar ($25,0^{\circ}\text{C} \pm 1,6^{\circ}\text{C}$) und Juni ($29,1^{\circ}\text{C} \pm 1,5^{\circ}\text{C}$).

Auch Pocock et al. fanden eine starke Korrelation zwischen der Fußtemperatur und SOS von $r=-0,99$ in vitro bei allerdings einer sehr großen Temperaturspanne von 15°C - 42°C [148]. BUA blieb in beiden Studien weitgehend unabhängig von den Schwankungen der Fersentemperatur.

Die Autoren der angesprochenen Studien [147, 148] nehmen eine Verschlechterung der Präzision der SOS-Messungen an, wenn diese nicht auf die Fersentemperatur hin korrigiert werden. Die In-vivo-Ergebnisse von BUA scheinen hingegen vernachlässigbar gering beeinflusst zu werden. Die Temperaturkonstanz des Wasserbades, sowie die Korrektur von SOS hinsichtlich der Temperatur des Wasserbades reicht nicht aus, da die Fersentemperatur abhängig von Jahreszeit und Raumtemperatur ist und sich nicht ausreichend schnell an die Temperatur des Wasserbades angleicht. Für eine größere Präzision und Richtigkeit von In-vivo-Messungen sollte SOS hinsichtlich der Fersentemperatur korrigiert werden.

Auch bei der In-vitro-Messung von Phantomen, wie sie in der vorliegenden Studie zur Kalibrierung genutzt wird, fand sich eine signifikante Veränderung von sowohl BUA, als auch SOS durch die Raumtemperatur (Temperaturspanne 10°C - 30°C) [147]. Die Umgebungstemperatur sollte daher auch bei Kalibrierungsmessungen möglichst konstant gehalten werden.

4.6.3. Eintauchzeit des Fußes

Zwar wurde unsere Studie nach einem sehr präzisen Studienprotokoll durchgeführt, doch ließ sich durch Fehl- oder notwendige Wiederholungsmessungen nicht vermeiden, dass einige Probandinnen ihre Füße länger in das Wasserbad einstellen mussten als andere. In einer anderen Studie mit dem UBIS-Gerät zeigte der Einfluss der Eintauchzeit eine Zunahme für BUA um 20,7% ($p=0,003$; $58,2 \text{ dB/MHz} \pm 13,0 \text{ dB/MHz}$) und für SOS eine Abnahme um 0,8% ($p=0,002$; $1494 \text{ m/s} \pm 25 \text{ m/s}$) zwischen der ersten und 10. Messung bei einem postmenopausalen Kollektiv [149]. In unserer Studie erfolgte maximal eine zusätzliche Messung zu den zwei vorgegebenen. Eine etwaige Verzerrung durch die Eintauchzeit ist daher wenig wahrscheinlich.

4.6.4. Präzision der Quantitativen Ultraschallgeräte

Bei den täglich durchgeführten Qualitätskontrollen bei dem Gerät UBIS 5000 durch ein integriertes Phantom wurden gerätebedingt keine Daten für die Präzision des SOS-Wertes ermittelt. Die Langzeitpräzision des BUA-Wertes zeigt sehr gute Ergebnisse, ebenso die In-vivo-Kurzzeitpräzision der BUA- und SOS-Werte. Größere Schwankungen der In-vitro-Langzeitpräzision des UBIS 5000 SOS-Wertes sind aufgrund der fehlenden Messungen nicht auszuschließen. Um die klinische Einsatzfähigkeit des Gerätes UBIS 5000, vor allem für Verlaufmessungen, zu beurteilen, ist jedoch eine Langzeitpräzisionsbestimmung beider Parameter notwendig. Eine abschließende Beurteilung für das UBIS 5000 ist daher im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

4.6.5. DXA-Messungen

Um eine Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern auszuschließen, wurde die Knochendichte nur durch eine einzige medizinisch-radiologisch technische Assistentin bestimmt. Auch die Röntgenbilder wurden von einer Person aufgenommen. Die Auswertung dieser Röntgenbilder hinsichtlich Frakturen erfolgte durch zwei erfahrene Untersucher.

Die Knochendichtebestimmung mittels DXA erfolgte für die Wirbelkörper in posterior-anteriorem Strahlengang. Bei dieser Technik kann es zu einer Verfälschung der Messergebnisse durch Osteophyten, aortale Kalzifizierung, degenerative Facettenhypertrophie und Verengung des intervertebralen Diskusraumes kommen [150]. Dadurch kann die Flächenmineraldichte der Wirbelkörper falsch hohe Ergebnisse aufweisen. Unter Umständen kann dies auch einen Effekt auf die mäßige Korrelation zwischen den DXA-Messungen an der Wirbelsäule und den Quantitativen Ultraschallergebnissen haben. Die DXA-Ergebnisse am proximalen Femur korrelieren, wie oben erwähnt, auf höherem Niveau mit den Quantitativen Ultraschallergebnissen als die DXA-Messungen an den Wirbelkörpern. Ob dies zumindest teilweise auf oben genannte Verzerrung der Messwerte zurückzuführen ist, bleibt offen.

Diese Technik wird jedoch in vielen klinischen Studien und auch in der normalen Diagnostik der Knochendichte benutzt. Die schlechten Kappa-scores zwischen den

beiden Untersuchungsverfahren können nicht durch oben genannten Effekt beeinflusst werden, denn hier wurden ausschließlich die Messungen am proximalen Femur berücksichtigt.

4.7. Schlussfolgerung

Quantitativer Ultraschall und DXA nutzen unterschiedliche physikalische Grundlagen zur Analyse von Knochengewebe. Sie erfassen daher unterschiedliche Knochenentitäten. Diese grundsätzlichen Differenzen sind u.a. Ursache der eingeschränkten Korrelation der beiden Verfahren in der vorliegenden Studie. Die Ergebnisse der BMD-Messungen lassen sich daher nicht durch QUS-Untersuchungen vorhersagen. Heutzutage wird jedoch die Erkrankung Osteoporose anhand von DXA-Messungen definiert. Der Quantitative Ultraschall kann daher schon definitionsbedingt kein Diagnostikum der Erkrankung darstellen.

Die durch DXA erhobene BMD ist ein sehr starker Prädiktor für das Auftreten osteoporotischer Frakturen [8, 10, 69] [151, 152]. Wir zeigen in der vorliegenden Studie die moderaten diskriminativen Fähigkeiten des UBIS 5000 und des Parameters SOS des DTU-one für das Vorliegen osteoporotischer Wirbelfrakturen. Diverse Studien belegten gute diskriminative und prädiktive Fähigkeiten der QUS-Messungen in Bezug auf proximale Femurfrakturen [69, 70, 72, 74, 126, 128], nicht-vertebrale Frakturen [69, 70, 74, 133, 153] und vertebrale osteoporotische Frakturen [8, 74, 114, 120]. Aufgrund der geringen Unterscheidung der Mittelwerte zwischen den Gruppen mit und ohne osteoporotischer Wirbelfraktur und der Überlappung der Bereiche der Standardabweichungen in der vorliegenden Studie, ist eine Eingruppierung von Einzelpersonen in Wirbelfraktur-Risikobereiche anhand von QUS-Messungen mit DTU-one und UBIS 5000 derzeit nicht möglich. Die individuelle Aussage der Ergebnisse ist daher stark eingeschränkt.

Verschiedene klinische Faktoren (sehr früher Eintritt der Menopause, positive Familienanamnese, Glukokortikoidtherapie etc.) erhöhen das Risiko für die Erkrankung Osteoporose. Einige Studien [154, 155] belegten die wesentlich stärkere Prädiktion von BMD-Ergebnissen durch QUS, als durch die Evaluation von Risikofaktoren alleine.

Diese Ergebnisse weisen dem Quantitativen Ultraschall in der Diagnostik der Osteoporose eine neue Rolle zu. Unterdurchschnittliche BUA- und SOS-Ergebnisse

könnten als neuer Risikofaktor (Forderung der britischen National Osteoporosis Society [130]) der Erkrankung definiert werden.

Um diese Funktion zu erfüllen, müssten jedoch für das UBIS 5000 und das DTU-one ein gesundes Referenzkollektiv untersucht und Normwerte definiert werden. Auch dann ließen sich aufgrund der großen Unterschiede der Mediane und der schlechten Übereinstimmung der Kappa-scores bei Einteilung in Gruppen die Ergebnisse nicht zwischen den einzelnen Geräten übertragen.

Auch bleibt die Einsatzfähigkeit der Geräte UBIS 5000 und DTU-one aufgrund des Fehlens einer Langzeitpräzision des Wertes SOS des UBIS und aufgrund des mangelhaften Ergebnisses der Langzeitpräzision des Wertes BUA des DTU in weiteren Studien noch zu evaluieren.