

Aus der Klinik für Diagnostische Radiologie
Direktor: Prof. Dr. med. M.Heller
Medizinische Physik
Leitung Prof. Dr. rer.nat. C.-C. Glüer
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Westeuropäische Referenzdaten für
Quantitative Ultraschallverfahren
zur Osteoporosediagnostik

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ROSWITHA JOHN

aus Offenbach/ Main

Kiel 2010

1. Berichtstatter:	Prof. Dr. Glüer
2. Berichtstatter:	Priv.-Doz. Dr. Siebert
Tag der mündlichen Prüfung:	26.11.2010
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	26.11.2010
gez.	Prof. Dr. Biederer

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einleitung	6
2 Material und Methoden.....	8
2.1 OPUS-Studie	8
2.2 Studienpopulation	9
2.3 Messverfahren.....	9
2.3.1 Geräte	9
2.3.2 Messvariablen.....	10
2.3.3 Untersuchungsablauf.....	12
2.3.4 Analyse der Messergebnisse.....	13
2.3.4.1 Vergleich der QUS-Geräte untereinander.....	13
2.3.4.2 Vergleich mit Herstellerdaten.....	14
2.3.4.3 Zentrumsunterschiede	15
2.4 Qualitätssicherung.....	16
2.4.1 Allgemeine Maßnahmen	16
2.4.2 Kalibrierung der Geräte	16
2.4.2.1 Kalibrierung im zeitlichen Verlauf der Studie.....	16
2.4.2.2 Kreuzkalibrierung der Daten der Zentren.....	18
2.5 Statistische Analysen.....	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Kalibrierung der Messergebnisse.....	21
3.1.1 Messwertestabilität im zeitlichen Verlauf der Studie	21
3.1.1.1 Lineare Trends über den Gesamtstudienverlauf.....	21
3.1.1.2 Nichtlineare Trends über den Studienverlauf	24
3.1.2 Kreuzkalibrierung der Daten der Zentren.....	29
3.2 Vergleich der QUS-Geräte untereinander	32
3.3 Vergleich mit Herstellerdaten.....	38
3.4 Zentrumsunterschiede	45
3.4.1 Nicht-adjustierte Werte	45
3.4.2 Adjustierte Werte	49
4 Diskussion.....	56
4.1 Qualitätssicherung.....	56
4.1.1 Gerätestabilität	56
4.1.2 Kreuzkalibrierung der Geräte.....	60
4.2 Vergleich der QUS-Geräte untereinander	61

4.3 Vergleich mit Herstellerdaten.....	62
4.4 Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren.....	63
4.5 Vergleich mit Daten in der Literatur	65
5 Zusammenfassung.....	68
6 Literaturverzeichnis	70
7 Anhang.....	75
7.1 Verlauf der Langzeitmessungen an den Leeds Phantomen.....	75
7.2 Schreiben Ethik-Kommission	85
Danksagung	86
Lebenslauf	87

Abkürzungsverzeichnis

ACH	Achilles +
AD-SoS	amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit
BTT	bone transmission time/ Knochendurchtrittszeit
BUA	Breitbandultraschallabschwächung
DBM	DBM Sonic BP
DTU	DTU-one
DXA	dual X-ray absorptiometrie/ Röntgenabsorptiometrie
KZP	Kurzzeitpräzisionsfehler
LZP	Langzeitpräzisionsfehler
QUS	Quantitativer Ultraschall
SD	standard deviation/ Standardabweichung
sKZP	standardisierter Kurzzeitpräzisionsfehler
sLZP	standardisierter Langzeitpräzisionsfehler
RMS	root mean square/ quadratische Mittelung
SOS	speed of sound/ Schallgeschwindigkeit
STI	stiffness/ Knochensteifigkeitswert
sZV	standardisierte Zentrumsvariabilität
UBI	UBIS 5000
UBPI	ultrasound bone profil index/ Ultraschall- Knochenprofil- Index
ZV	Zentrumsvariabilität

1 Einleitung

Osteoporose ist definiert als „eine Krankheit, die charakterisiert ist durch eine niedrige Knochendichte und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, welches zu einer erhöhten Zerbrechlichkeit der Knochen und folglich zu einem erhöhten Frakturrisiko führt (1). Die Folgen sind vor allem Schenkelhals-, Wirbelkörper- und Unterarmfrakturen, welche Krankenhausaufenthalte, Mobilitätsverlust bis hin zur Invalidität und chronische Schmerzen nach sich ziehen. Da Osteoporose eine altersassoziierte Krankheit ist, bedeutet dies bei ansteigender Lebenserwartung der Bevölkerung ein zunehmendes Problem für das Gesundheitswesen (2) mit deutlicher Kostenzunahme. Daher ist es sinnvoll, Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko zu identifizieren und sie frühzeitig einer adäquaten Behandlung, z.B. mit Calcium- und Vitamin D-Substitution sowie eventuell einer Gabe potentieller Mittel zur Reduktion des Frakturrisikos (wie Bisphosphonate), zuzuführen.

Ein etabliertes Verfahren zur Knochendichtemessung ist die Röntgenabsorptiometrie – Dual X-Ray Absorptiometrie (DXA). Die WHO hat anhand dieser Methode Diagnosekriterien für Osteoporose bzw. Osteopenie erstellt (3). Das Verfahren ist jedoch sehr kostenaufwendig, es ist mit Belastung durch Röntgenstrahlen verbunden und nur in größeren Kliniken oder radiologischen Praxen vorhanden.

Quantitative-Ultraschall (QUS)-Verfahren können ebenfalls zur Abschätzung des Frakturrisikos herangezogen werden, wie in einigen prospektiven Studien gezeigt werden konnte (4-15). Vorteile dieser Verfahren sind billigere und handlichere, z.T. auch tragbare Geräte, es erfolgt keine Strahlenbelastung der Patienten, die Geräte können auch in Allgemeinarztpraxen verwendet werden und so einer breiteren Bevölkerungsschicht zugänglich gemacht werden. Somit könnten Risikopatienten, die einer Behandlung zugeführt werden sollten, besser auffindig gemacht werden, vorausgesetzt es können Kriterien über den genauen Einsatz zur Diagnostik und Frakturrisikobestimmung herausgearbeitet werden. Im Gegensatz zu DXA-Methoden gibt es nämlich zur Zeit noch keinen Konsens darüber. Dazu trägt auch bei, dass es zum Teil Unterschiede in der Meßmethode gibt, sowie im Zuge der raschen

Entwicklung dieses Verfahrens mittlerweile neue QUS-Geräte auf dem Markt sind, die sich von denen der früheren Studien unterscheiden.

Um einen Konsens bezüglich des klinisch sinnvollen Einsatzes der QUS-Verfahren zu erlangen ist unter anderem die Erhebung von genauen Referenzdaten notwendig. Wenn diese Daten nicht korrekt erhoben werden kann dies zu einer erheblichen Fehldiagnostik führen, wie im Fall der Hologic-DXA- Datenbank (16-20). Dort wurden sowohl ein zu hoher Mittelwert als auch eine zu kleine Standardabweichung angegeben, was zur Folge hatte, dass fälschlicherweise bei 49% der Patienten anhand der Knochendichte des Schenkelhalses eine Osteoporose diagnostiziert wurde, nach Berichtigung der Daten jedoch nur 28% tatsächlich übrigblieben.

In der OPUS (Osteoporose und Ultraschall)-Studie wurden 2837 Frauen auf fünf verschiedenen QUS-Geräten gemessen. Vier dieser Geräte haben ihren Meßort am Calcaneus, eins an den Fingerphalangen. Hierbei wurden verschiedene Ultraschallvariablen bestimmt: Schallgeschwindigkeit, Breitband-Ultraschallabschwächung, Knochensteifigkeitswert (ein Kombinationsparameter aus Schallgeschwindigkeit und Breitbandultraschallabschwächung) sowie am Gerät, das an der Hand misst, die amplitudenabhängige Geschwindigkeit, Knochendurchtrittszeit und Ultraschall-Knochenprofil-Index. Die Variablen und Methoden werden im folgenden Kapitel näher beschrieben.

In dieser Arbeit sollen nun für diese Variablen die Referenzdaten der Hersteller bezüglich der Mittelwerte und Populationsvarianzen für verschiedene Altersgruppen und die gesamte altersabhängige Veränderung mit denen der OPUS-Daten verglichen werden. Da die Studie in fünf verschiedenen europäischen Städten durchgeführt wurde, werden außerdem Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren verglichen mit der Frage, ob es zulässig erscheint, eine gesamte westeuropäische Datenbank zu erheben. In diesem Rahmen werden Faktoren ermittelt, die signifikanten Einfluß auf die QUS- Messungen haben und Zentrumsunterschiede begünstigen. Es werden weiterhin die einzelnen Geräte untereinander verglichen um Standardisierungsmethoden zu entwickeln, die Messungen an verschiedenen Geräten untereinander vergleichbar machen. Zudem stellt sich die Frage, ob anhand von Messungen, die an verschiedenen Phantomen

und einem Probanden in allen Zentren durchgeführt wurden, um den direkten Vergleich zwischen den Geräten zu ermöglichen, eine Kreuzkalibrierung möglich und sinnvoll ist.

Außerdem wird in der Arbeit im Hinblick auf Qualitätssicherungsmaßnahmen auf Langzeitmessungen mittels Phantomen und freiwilligen Probanden zur Konstanzprüfung bzw. Prüfung der Messwertstabilität eingegangen. Diese sind zur Etablierung einer neuen Methode unablässlich.

2 Material und Methoden

2.1 OPUS-Studie

OPUS („Osteoporose und Ultraschall“) ist eine europäische Multicenterstudie zur Evaluierung modernster QUS-Geräte. Neben Untersuchungen an vier Geräten, die am Calcaneus messen, und einem Gerät, das an den Fingerphalangen mißt , wurden u.a. DXA-Messungen zur Knochendichtemessung der Wirbelsäule und der Hüfte mittels Röntgenabsorptiometrie durchgeführt, konventionelle Röntgenaufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule bei Frauen ab 55 Jahren zur Frakturdiskriminierung angefertigt und ausführliche Fragebögen ausgefüllt. Der klinische Teil der Studie startete im April 1999, im April 2001 wurden die letzten Untersuchungen durchgeführt.

Zentren, die an der OPUS-Studie beteiligt sind:

- Department of Medicine & Therapeutics, University of Aberdeen, Großbritannien
- Diagnostische Radiologie des Klinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
- Medizinische Physik, Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
- Centre d’Evaluation des Maladies Osseuses, Service de Rhumatologie, Assistance-Publique, Hospital Cochin, Université René Descartes, Paris, Frankreich
- Division of Clinical Sciences, Northern General Hospital, Sheffield, Großbritannien

2.2 Studienpopulation

An der OPUS-Studie nahmen 2837 Frauen in 5 europäischen Städten (Aberdeen, Berlin, Kiel, Paris, Sheffield) teil. 463 davon waren im Alter von 20- 39 Jahren und 2374 im Alter von 55- 79 Jahren, wobei die Probandinnen gleichmäßig auf Altersgruppen von jeweils 5 Jahren verteilt waren.

Die Auswahl dieser populationsbasierten Studie erfolgte in Deutschland per Einwohnermeldeamtslisten. Die zufällig ausgewählten Frauen erhielten ein Anschreiben mit kurzer Beschreibung der Studie, bei Interesse konnte mehr Information per Telefon eingeholt werden und anschliessend ein Besuchstermin vereinbart werden. In Frankreich erfolgte die Auswahl mittels Register des Krankenkassensystems. In Sheffield wurden Einladungsschreiben von verschiedenen Hausärzten an alle Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, verschickt. In Aberdeen wurden Frauen, die inmitten eines Radius von 25 km von der Stadt entfernt leben, über Listen des öffentlichen Gesundheitswesens zufällig ausgewählt.

Ausschlusskriterien ergaben sich durch Faktoren, die aussagekräftige Messungen beeinflussen: Beidseitige Hüftprothesen, beidseitige Calcaneusfrakturen, Veränderungen der Hand, die QUS-Messungen an den Fingerphalangen verhindern, körperliche und geistige Einschränkungen, die das Durchführen der vorhergesehenen Untersuchungen (wie z.B. auch das selbständige Ausfüllen eines komplexeren Fragebogens) beeinträchtigt bzw. unmöglich gemacht hätten. Schwangere Probandinnen wurden wegen potentieller Gefahren für das Ungeborene durch Röntgenstrahlen ausgeschlossen.

2.3 Messverfahren

2.3.1 Geräte

Die QUS-Untersuchungen am Calcaneus wurden an den 4 folgenden Geräten durchgeführt:

- Achilles+ (GE Lunar, Madison, Wisconsin, USA)
- UBIS 5000 (Diagnostic Medical Systems, Montpellier, Frankreich)
- DTU-one (OSI /Osteometer Meditech, Hawthorn, Kalifornien, USA)
- QUS-2 (Quidel/ Metra, San Diego, Kalifornien, USA)

Hierbei wird die Ferse der Probanden bei den ersten 3 Geräten in einem Wasserbad positioniert. Die Temperatur beträgt beim Achilles+ 37°C, beim UBIS 5000 30°C und beim DTU-one hat das Wasser Raumtemperatur. An zwei Seiten des Wasserbades, medial und lateral der Ferse, befinden sich Schallwandler. Der Sender sendet einen Impuls aus, der nun sowohl das Kopplungsmedium Wasser als auch die Ferse durchquert und auf der anderen Seite vom Empfänger wieder aufgenommen wird (21). Beim QUS-2 ist die Methode ähnlich, nur positioniert der Proband seine Ferse in dem Gerät zwischen zwei bewegliche Schallwandler, die leichten Druck auf den Fuß ausüben und so einen guten Kontakt gewährleisten. Hierbei dient Ultraschallgel als Kopplungsmedium (22). In Paris standen Achilles+ und QUS-2 nicht zur Verfügung.

Die Messungen an den Fingerphalangen erfolgten am:

- DBM Sonic BP (IGEA, Carpi, Italien)

Bei diesem Gerät wird ein Meßschieber, von dem zwei Schallwandler abgehen, von dorsal tangential an die distale Metaphyse der proximalen Phalanx angelegt. Die Condylen dienen hierbei als Orientierungspunkt für den Meßort. Die sich gegenüberliegenden Schallwandler umschließen den Finger in medio-lateraler Richtung und üben leichten Druck aus. Auch hier dient handelsübliches Ultraschallkontaktgel zur Kopplung. Gemessen wird am 2. - 5. Finger, von den Meßwerten wird dann automatisch der Durchschnitt ermittelt (23).

2.3.2 Messvariablen

Bei QUS-Verfahren wird die Wechselwirkung von Ultraschall beim Durchtritt durch die Knochen analysiert. Diese besteht in einer Veränderung der Schallgeschwindigkeit und eine Abnahme der transmittierten Schallenergie. Es wird ein quantitatives Meßergebnis gewonnen, das Aufschluß über Knocheneigenschaften wie Masse, Struktur oder Qualität geben soll. Zum Teil existieren auch bildgebende Verfahren (DTU-one und UBIS 5000), hier dient das Bild jedoch lediglich als Hilfsmittel zur anatomisch korrekten Platzierung der Meßregion und enthält keine weiteren diagnostisch zu verwertenden Informationen. Im Gegensatz zu nichtbildgebenden Verfahren, bei denen immer an gleicher Stelle des Gerätes gemessen wird, wird bei diesen Geräten automatisch interindividuell der Meßort an eine Stelle im hinteren Teil des Fersenbeines verschoben, welche aus Charakteristiken des akustischen Bildes berechnet wird. Dies soll bewirken, dass die

Meßregion von der Gesamtfersengröße unabhängig ist, sowie bei Verlaufsmessungen dieselbe Stelle wiedergetroffen wird.

Die Schallgeschwindigkeit (speed of sound- SOS abgekürzt) wird bei den Geräten unterschiedlich gemessen: Teilweise wird im Strahlengang liegendes Weichteilgewebe sowie das Kopplungsmedium (Wasser/ Gel) zur echten mittleren Knochengeschwindigkeit miteingerechnet. Beim DBM Sonic BP ist die Schallgeschwindigkeit von der Amplitude abhängig; sie wird in dem Moment gemessen, in dem eine festgelegte Minimalamplitude von 2mV überschritten wird. Daher bezeichnet man diese Schallgeschwindigkeit als amplitudenabhängig (amplitude dependent speed of sound- AD-SoS). In dieser Arbeit wird zusätzlich AD-SoS high trigger verwendet. Diese Variable unterscheidet sich von AD-SoS dadurch, dass die Minimalamplitude nicht bei allen Geräten gleich bei 2mV liegt, sondern die Minimalamplitude wird für jedes Gerät neu in Relation zur Maximalamplitude berechnet, da diese bei den QUS- Geräten in den verschiedenen Zentren zum Teil deutlich variiert. Diese neue Berechnung erfolgte durch den Hersteller.

Eine andere die Schallabschwächung charakterisierende Meßvariable ist die Breitbandultraschallabschwächung (abgekürzt BUA). Hierbei wird sowohl die Ultraschallabsorption des Gewebes als auch die Ultraschallstreuung erfaßt. Beide Faktoren tragen zur Abschwächung der Ultraschallenergie beim Durchtritt durch den Knochen bei. „Breitband“ (typischerweise 200 bis 800MHz) zeigt hierbei an, das Schallwellen mit einem breiten Frequenzspektrum analysiert werden. Ein hoher BUA- Wert zeigt einen starken linearen Anstieg der Abschwächung mit zunehmender Frequenz an, wie dies bei gesundem Knochen der Fall ist. Zusätzlich existiert noch eine Kombinationsvariable, der sogenannte Knochensteifigkeitswert (stiffness- STI), der aus diesen beiden Grundvariablen berechnet wird. Diese Variable ist jedoch nicht mit der biomechanischen Steifigkeit identisch. Nähere Beschreibungen der Messmethoden und Messvariablen von QUS-Verfahren siehe (24,25).

Am DBM Sonic BP gibt es noch zwei weitere Messvariablen: die Knochendurchtrittszeit (bone transmission time- BTT) (26) gibt den Zeitunterschied an, welcher zwischen einer Messung nur durch Weichteilgewebe (gemessen an dem Weichteilgewebe zwischen den Mittelhandknochen des Daumens und des

Zeigefingers) und der Zeit, die das QUS- Signal braucht, um bei einer Messung an der Phalanx das Maximum zu erreichen, liegt. Der Ultraschall- Knochenprofil- Index (ultrasound bone profil index- UBPI) setzt sich aus mehreren das Signal charakterisierenden Parametern wie die Amplitude der schnellsten QUS- Welle und dynamischen Komponenten zusammen, nähere Angaben siehe (27).

Folgende Ultraschallvariablen wurden gemessen:

SOS auf Achilles+, DTU-one und UBIS 5000 (abgekürzt ACH SOS, DTU SOS und UBI SOS), BUA auf allen 4 Calcaneusgeräten (im folgenden als ACH BUA, DTU BUA, UBI BUA und QUS2 BUA bezeichnet), STI beim Achilles+ (ACH STI), sowie auf dem DBM Sonic BP- Gerät wurde AD-SoS (DBM AD-SoS), AD-SoS high trigger, BTT und UBPI gemessen.

2.3.3 Untersuchungsablauf

Bei den Untersuchungen der Studienteilnehmerinnen wurden an jedem Gerät 2 nacheinanderfolgende Messungen durchgeführt. Bei Abweichen der beiden Messwerte um mehr als einen gerätespezifischen Schwellenwert folgte noch eine 3. Messung. Dieser Schwellenwert ergab sich aus dem dreifachen Präzisionsfehler des jeweiligen Gerätes. Für STI des Achilles + betrug der Präzisionsfehler 1,5%, d.h. der Schwellenwert lag bei 4,5%; bei SOS des DTU-one lag der Schwellenwert bei 5m/s, bei SOS von UBIS 5000 bei 12m/s, bei BUA betrug er 3dB/MHz, 1,5dB/MHz und 6dB/MHz für DTU-one, UBIS 5000 und QUS2, sowie 30m/s für AD-SoS am DBMSonic BP. Die Werte für die Präzisionsfehler wurden der Literatur entnommen.

Der Fuß wurde gemäß Herstellerangaben vor der Messung sorgfältig vorbereitet (Abreiben mit Alkohol, bei QUS-2 zusätzlich Auftragen von Gel). Zwischen den Messungen wurde der Fuß wieder aus dem Gerät/dem Wasserbad genommen, die Haut neu präpariert und sofort anschließend wieder im Gerät repositioniert.

Da Temperaturunterschiede und vorangegangene Messungen auf anderen Geräten QUS-Messungen beeinflussen können, wurde eine bestimmte Reihenfolge der Messungen auf den verschiedenen Geräten eingehalten:

Der linke Fuß wurde immer auf den Geräten UBIS 5000 und Achilles+ (d.h. auf Geräten, die in warmen Wasser messen) gemessen; bei geraden Studiennummern

wurde mit dem UBIS 5000 angefangen, bei ungeraden Studiennummern mit dem Achilles+.

Mit dem rechten Fuß wurde auf den Geräten QUS-2 und DTU-one gemessen (d.h. in kaltem Wasser bzw. Luft), bei geraden Studiennummern wurde mit dem QUS-2 begonnen, bei ungeraden Nummern mit dem DTU-one.

2.3.4 Analyse der Messergebnisse

2.3.4.1 Vergleich der QUS-Geräte untereinander

Um die QUS-Variablen der verschiedenen Geräte untereinander vergleichen zu können wurden die QUS-Messwerte in T-Scores umgerechnet. Dazu wurde folgende Formel verwendet:

$$[1] \quad T\text{- Score} = \frac{\text{QUS- Wert}_{(\text{beobachtet})} - \text{Mittelwert}_{(\text{junge Referenzgruppe})}}{SD_{\text{altersentsprechend}}}$$

Dabei ist SD ist die Standardabweichung (standard deviation) der Population mit

$$[2] \quad SD = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Dabei wurden für die junge Referenzgruppe zuerst die Werte der 20-39 Jährigen eingesetzt, in einer 2. Berechnung nur die Werte der 39 Jährigen (errechnet anhand der Werte der Regressionsgeraden zwischen Messwerten der QUS-Variablen und dem Alter). Dann wurden wieder Regressionsanalysen der T- Scores durchgeführt und diese untereinander verglichen.

Für den späteren klinischen Einsatz der QUS- Geräte erscheint es erstrebenswert, Messwerte verschiedener Geräte miteinander vergleichen zu können. Daher wurden Standardisierungsformeln erstellt. Dazu wurden die Werte für das Alter 67 Jahre (dem mittleren Alter der untersuchten postmenopausalen Frauen der OPUS Population) auf der Regressionsgeraden der T-Scores (anhand der Werte der 39Jährigen ermittelt) der verschiedenen BUA- bzw. SOS-Variablen genommen und daraus getrennt für BUA- und SOS-Variablen ein Gesamtmittelwert gebildet. Nun wurde die Differenz der einzelnen Variablen zu dem Gesamtmittelwert berechnet.

Durch Addition dieser Differenzen zu den Messwerten der verschiedenen QUS-Variablen ergibt sich nun ein standardisierter QUS T-Score.

2.3.4.2 Vergleich mit Herstellerdaten

Es wurden Mittelwert und Standardabweichung (standard deviation – SD) der OPUS-Studienpopulation für die prämenopausale Gruppe (20-39 Jahre) und in 5-Jahres-Intervallen für die postmenopausalen Gruppen (d.h.: 55-59, 60-64, 65-69, 70-74 und 75-79 Jahre) berechnet. Die Daten wurden den Referenzdaten der Hersteller gegenübergestellt.

Da die Hersteller Mittelwert und Standardabweichung in anderen Altersgruppen angeben, wurden die Herstellerdaten in oben genannte Altersgruppen umgerechnet. Bei der Standardabweichung wurde dabei anhand der quadratischen Mittelung ein neuer Wert gebildet (RMS SD: root mean square SD).

$$[3] \quad RMS_SD = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^m SD^2}{m}}$$

mit $m = \text{Anzahl SD}$

Für ACH STI wurden Referenzdaten des Herstellers für die US-amerikanische Bevölkerung verwendet. Es gibt vom Hersteller auch Angaben für eine deutsche Referenzpopulation, die Anzahl der Probanden ist hier mit 321 jedoch relativ klein. Um zu überprüfen, ob diese Daten besser mit den Daten der OPUS-Studienpopulation übereinstimmen, wurden auch sie ausgewertet und den OPUS-Daten gegenübergestellt.

Um die Unterschiede zwischen den Referenzdaten der OPUS-Studienpopulation und den Herstellerangaben zu quantifizieren, wurden die Unterschiede der Mittelwerte in auf den OPUS-Daten basierenden Z-Scores errechnet:

$$[4] \quad Z\text{-Score} = \frac{QUS\text{-Wert Hersteller (Altersgruppe } x) - QUS\text{-Wert OPUS (Altersgruppe } X)}{SD\text{ OPUS (Altersgruppe } X)}$$

Unterschiede in den Standardabweichungen wurden in % der Populationsstandardabweichung der OPUS-Studie angegeben.

2.3.4.3 Zentrumsunterschiede

Um Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren zu ermitteln, wurden Mittelwerte und Fehler der Mittelwerte der Z-Scores der einzelnen Zentren, getrennt für die prä- und postmenopausale Gruppe, berechnet, die Z-Scores wurden anhand folgender Formel ermittelt:

$$[5] \quad Z\text{- Score} = \frac{QUS\text{- Wert}_{\text{beobachtet}} - QUS\text{-Wert}_{\text{altersentsprechend erwartet}}}{SD_{\text{altersentsprechend}}}$$

Um der Frage nachzugehen, ob Unterschiede der verschiedenen Zentren in Größe, Gewicht, BMI und Alter diese Zentrumsunterschiede bewirken, da morphometrische Größen zum Teil einen Einfluß auf QUS-Variablen haben, wurden in einem 1. Schritt in einer multifaktoriellen Regressionsanalyse Einflußfaktoren auf die verschiedenen QUS- Variablen bestimmt. In einem ersten Modell mit Gewicht, Größe und bei der prämenopausalen Gruppe zusätzlich Alter wurden - getrennt für die Gruppe der 20-39 Jährigen und der 55- 79 Jährigen - signifikante ($p < 0.05$) Einflußfaktoren ermittelt und zusätzlich die Größe der Einflußfaktoren auf die QUS-Variablen pro Größeneinheit, z.B. pro Lebensjahr, pro kg Körpergewicht, etc angegeben. R^2 gibt dabei an, inwieweit die Einflußfaktoren zusammen die QUS-Variable beeinflussen. Bei der postmenopausalen Gruppe wurden zuvor die Werte nach dem Alter korrigiert, da in dieser Gruppe das Alter bei allen QUS-Variablen signifikanten Einfluß hat, und zwar nach folgender Formel:

$$[6] \quad QUS\text{-Wert}_{x, \text{ nach Alter korrigiert}} = QUS\text{-Wert}_x + (\text{Altersmittelwert}_{55-79 \text{ Jährige}} - \text{Alter}_x) * \text{Einfluß}_{\text{Alter}}$$

In einem 2. Modell wurde zu oben genannten Faktoren noch BMI dazugenommen, um zu überprüfen, ob sich hierbei ein größerer Gesamteinfluß, angegeben durch r^2 , ergibt.

Die QUS-Werte wurden nun je nach Einflußfaktoren korrigiert, dabei wurde sich auf das erste Modell bezogen.

$$[7] \quad QUS\text{- Wert}_{x, \text{ korrigiert}} = QUS\text{- Wert}_x + \\ (\text{Mittelwert}_{\text{Einflußfaktor 1}} - \text{Einflußfaktor } 1_x) * \text{Einflußgröße}_{\text{Einflußfaktor 1}} + \\ (\text{Mittelwert}_{\text{Einflußfaktor 2}} - \text{Einflußfaktor } 2_x) * \text{Einflußgröße}_{\text{Einflußfaktor 2}} + \\ (\text{Mittelwert}_{\text{Einflußfaktor 3}} - \text{Einflußfaktor } 3_x) * \text{Einflußgröße}_{\text{Einflußfaktor 3}}$$

Die Werte wurden getrennt für die Altersgruppe 20- 39 Jahre und 55- 79 Jahre korrigiert, dabei wurde jeweils der Mittelwert der entsprechenden Gruppe genommen.

Anhand dieser neuen korrigierten Werte wurden wieder die Z-Scores ermittelt und dann erneut die Zentrumsunterschiede graphisch dargestellt.

Um festzustellen, ob auch bei den DXA- Werten und im Frakturstatus Unterschiede zwischen den Zentren vorliegen, wurden für die DXA-Werte wiederum die Z-Scores der einzelnen Zentren ermittelt, siehe Formel 4. Statt der QUS-Werte wurden dementsprechend die DXA-Werte eingesetzt. Anhand dieser Z-Scores wurde wie bei den QUS- Werten Mittelwert und Fehler des Mittelwertes berechnet und graphisch dargestellt.

Für die Darstellung des Frakturstatus wurde der prozentuale Gesamtstatus über alle Zentren ermittelt und dann die Abweichung der einzelnen Zentren dazu dargestellt.

2.4 Qualitätssicherung

2.4.1 Allgemeine Maßnahmen

Auf Maßnahmen zur Qualitätssicherung, um valide Daten zu erhalten, wurde großen Wert gelegt. Alle Untersucher wurden vor Studienbeginn auf den einzelnen QUS-Geräten geschult und die Handhabung überprüft. Manuale für die Durchführung der Messungen wurden erstellt. In den SOPs (standard operating procedures) wurden alle einzelnen Schritte der Messung an den verschiedenen Geräten, an Probanden und an Phantomen festgehalten wurden darauf geachtet, dass die Herstellerrichtlinien akkurat eingehalten wurden.

2.4.2 Kalibrierung der Geräte

2.4.2.1 Kalibrierung im zeitlichen Verlauf der Studie

Die Stabilität der QUS-Ausrüstung wurde an den einzelnen Zentren durch Messungen zu Beginn jeden Arbeitstages an herstellereigenen Phantomen kontrolliert.

Außerdem wurden in jedem Zentrum zur Überprüfung der Stabilität der Messwerte und Überprüfung der Phantome für diesen Zweck wöchentlich Messungen an 2 Knochen-äquivalenten Standards, sogenannten Leeds Phantomen, an den Geräten Achilles+, UBIS 5000 und DTU-one durchgeführt. Am QUS-2 war dies aus technischen Gründen nicht möglich. Leeds green entspricht dabei gesundem Knochen, Leeds red osteoporotischem.

Zu jedem Gerät gab es einen speziellen Adapter, der das stabile Positionieren des Phantoms, von der äußeren Form einer Filmdose ähnlich, in dem Gerät ermöglichte. Um eine konstante Messposition der Leeds-Phantome zu erreichen, wurden sie mit einer Markierung versehen, die immer gleich ausgerichtet wurde. Da die Ergebnisse von QUS-Messungen an Leeds-Phantomen relativ stark temperaturabhängig sind, wurde vor Messung auf UBIS 5000 und Achilles+ das Phantom 30 Minuten lang im Wasserbad vom UBIS 5000 in dessen ca. 30° warmen Wasser aufgewärmt. Vor der Messung auf dem DTU-one-Gerät lag das Phantom 30 Minuten im raumtemperaturwarmen Wasserbad dieses Gerätes.

Zusätzlich gab es in Kiel und Aberdeen Langzeitmessungen an freiwilligen Probanden.

Es wurden jeweils 4 Freiwillige über ca. 1 Jahr hinweg monatlich auf allen 4 Calcaneusgeräten jeweils zweimal gemäß OPUS-Protokoll nacheinander gemessen.

Zur Überprüfung der Messwertestabilität wurden bei den Langzeitmessungen an Freiwilligen die zwei aufeinanderfolgenden Messwerte eines Messtermines gemittelt und anschließend eine Regressionsanalyse gegenüber dem Messdatum durchgeführt. Auch bei den Langzeitmessungen an Leeds Phantomen wurde diese Regressionsanalyse durchgeführt. Bei den Daten der OPUS-Studienpopulation wurden Regressionsanalysen zwischen den Z-Scores der QUS-Werte und dem Messdatum durchgeführt. Die Z-Scores wurden verwendet, um Alterseinflüsse auszuschalten.

Regressionsgeraden mit einem p- Wert < 0.05 wurden als signifikant angesehen, d.h., es zeigt sich ein Drift (Abhängigkeit des Messwertes vom Messdatum), $0.05 < p < 0.1$ wurde als Trend bezeichnet. Zur Umrechnung in Z-Scores wurde Formel 4 verwendet.

Da die 20-39 Jährigen eine Altersgruppe bilden, ergibt sich für sie folgende Formel:

$$[8] \quad Z\text{- Score}_{20-39 \text{ Jahre}} = \frac{QUS\text{- Wert}_{\text{beobachtet}} - QUS\text{-Mittelwert}_{20-39 \text{ Jahre}}}{SD_{20-39 \text{ Jahre}}}$$

Für die 55-79 Jährigen ist eine altersabhängige Abnahme der QUS-Werte zu berücksichtigen, die Formel lautet daher folgendermaßen:

$$[9] \quad Z\text{- Score}_{55-79 \text{ Jahre}} = \frac{QUS\text{- Wert}_{\text{beobachtet}} - (\text{Intercept}^2 - \text{Slope}^3 * \text{Alter})}{RMS \text{ Error}^4_{55-79 \text{ Jahre}}}$$

²: Intercept = Wert der Regressionsgeraden an der Schnittstelle mit der Y- Achse, anhand einer Regressionsanalyse der QUS- Variablen gegenüber dem Alter an der Gruppe der 55- 79 Jährigen ermittelt

³: Slope = Altersabhängige lineare Veränderung der Messwerte pro Lebensjahr

⁴: RMS Error = Standardabweichung der Abweichungen der Messwerte von der Regressionsgeraden

Um die Größenordnung der Drifts der OPUS-Studienpopulation aufzuzeigen, wurde die Differenz der Z-Scores (anhand der Regressionsgeraden der Z-Scores gegenüber dem Messdatum errechnet) zwischen dem Beginn und dem Ende der Messungen an einem QUS-Gerätes ermittelt.

Bei der Regressionsanalyse der Langzeitmessung an Leeds Phantomen zeigten sich einige Auffälligkeiten. Um zu überprüfen, ob sich diese Veränderungen auch in den Daten der Studienpopulation wiederfinden und mögliche Messwertinstabilitäten der Geräte sich auf die Referenzdaten auswirken, wurden lineare sowie nicht lineare Veränderungen und z.T. die Streuung der Werte analysiert. Zur Überprüfung der Altersverteilung wurden die Studienteilnehmerinnen in Sheffield und Aberdeen in eine Sommer- (16.04.-15.10.) und eine Wintergruppe (16.10.-15.04.) aufgeteilt. Nun wurde mithilfe des t-Tests berechnet, ob ein signifikanter Unterschied des Alters zwischen den beiden Gruppen besteht. Als signifikant wurde $p < 0.05$ angesehen.

2.4.2.2 Kreuzkalibrierung der Daten der Zentren

Um Daten zur Kreuzkalibrierung zu erhalten wurden zwei Phantome (CIRS high und CIRS low) und ein männlicher Proband (Human) im Abstand von ca. 1 Jahr in jedem Zentrum an, wenn möglich, allen Geräten jeweils 4 mal hintereinander gemessen. Für das DBM Sonic BP- Gerät wurden spezielle Phantome angefertigt, und zwar Kiel

high und Kiel low, welche, ähnlich dem Phalanxschaft, einen Röhrenknochen imitieren sollen. Beim QUS-2 konnte aus technischen Gründen keine Phantommessung erfolgen.

Die Messungen sollten einen direkten Vergleich der Geräte ermöglichen, um eine evtl. unterschiedliche Kalibrierung der Geräte festzustellen.

Aus den jeweils vier Messungen der beiden Messzeitpunkte im Abstand von ca. 1 Jahr an den Phantomen sowie am männlichen Probanden in jedem Zentrum wurde der Kurzzeitpräzisionsfehler (KZP), der Langzeitpräzisionsfehler (LZP) sowie die Zentrumsvariabilität errechnet. Die Werte ergeben sich jeweils aus verschiedenen Standardabweichungen. Für den zentrumsspezifischen KZP wurde aus den jeweils 4 Messungen eines Messzeitpunktes die SD (=KZP) ermittelt, und dann die 2 KZPs eines Zentrums mittels RMS SD gemittelt. Der KZP einer QUS-Variablen ergibt sich aus den wiederum mittels RMS SD gemittelten KZPs der 5 verschiedenen Zentren. Der zentrumsspezifische LZP wurde errechnet, indem die SD aus den jeweilig 1., 2., 3. und 4. Messungen der beiden Messtermine eines Zentrum ermittelt wurde, d.h. in jedem Zentrum wurden vier LZPs berechnet und dann mittels RMS SD gemittelt. Der LZP einer QUS- Variablen wurde wiederum aus den 5 Werten der verschiedenen Zentren mittels RMS SD ermittelt.

Für die Zentrumsvariabilität wurde die SD aus den jeweilig 1.- 4. Messungen eines Messtermines aller Zentren gebildet, d.h. die Zentrumsvariabilität z.B. der 1. Messung des 1. Messtermines ergibt sich aus diesen 5 Messwerten der verschiedenen Zentren. Bei jeweils 4 Messungen und 2 Messterminen wurden also 8 Zentrumsvariabilitäten ermittelt und dann mittels RMS SD ein Gesamtwert gebildet.

Um die Daten vergleichbar zu machen, wurden alle diese Ergebnisse in Vielfachen der Populationsstandardabweichung der prämenopausalen Gruppe ausgedrückt, dies wird im Folgenden als standardisierter Präzisionsfehler bezeichnet, also standardisierter KZP (sKZP), standardisierter LZP (sLZP) und standardisierte Zentrumsvariabilität (sZV).

Zum Vergleich wurden die ebenfalls auf diese Weise standardisierten in vivo Kurzzeitpräzisionsfehler der Variablen, errechnet anhand der OPUS Studienteilnehmerinnen- Daten (28) mit angegeben.

2.5 Statistische Analysen

Für die statistischen Analysen wurden JMP- Software (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) sowie Microsoft Excel für Word '97 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Kalibrierung der Messergebnisse

3.1.1 Messwertestabilität im zeitlichen Verlauf der Studie

Wenn Qualitätssicherungsphantome zur Detektion von Geräteinstabilitäten eingesetzt werden sollen, so sollten die an Phantomen gemessenen Werte sich in gleichartiger Weise wie Studienteilnehmerdaten im Laufe der Zeit verändern. Deshalb wurden zeitliche Veränderungen an den Leeds Phantomen den entsprechenden zeitlichen Veränderungen der OPUS Population und von wiederholt vermessenen Probanden gegenüber gestellt. Da bei den OPUS Teilnehmern keine Wiederholungsmessungen über die Gesamtzeit der Studie erfolgten, kann hier nur als Näherung die gemittelte zeitliche Veränderung von Z- Scores aller Teilnehmer eines Zentrums zum Vergleich herangezogen werden.

3.1.1.1 Lineare Trends über den Gesamtstudienverlauf

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen der Messungen an freiwilligen Probanden, der Langzeitmessungen an den beiden Leeds Phantomen (Leeds green und Leeds red Phantom) sowie Drifts bzw. Trends in den Daten der OPUS-Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt. Im Anhang finden sich die Abbildungen mit den zeitlichen Verläufen der Leeds Phantome für die Zentren.

Signifikante Drifts bei den Langzeitmessungen an Probanden ergeben sich, bezogen auf eine QUS- Variable, jeweils nur für einen der vier Probanden eines Zentrums oder es zeigen sich gegensinnige Drifts.

Bei den Messungen an den Leeds Phantomen zeigen sich in 38.7% signifikante Auf- bzw. Abwärtsdrifts. Bei dem Leeds green Phantom zeigen sich diese in 40.6%, bei Leeds red in 36.7%. Gegensinnige Drifts der beiden Leeds Phantome konnten nicht beobachtet werden, insgesamt konnte in 8.1% ein gleichsinniger Drift gesehen werden. Dies ist z.B. bei den Variablen DTU SOS und UBI SOS in Aberdeen der Fall. Bei den Langzeitmessungen der Freiwilligen zeigt sich hier allerdings in keinem der Fälle ein signifikanter Aufwärtsdrift. Auch bei UBI SOS in Kiel zeigt sich bei beiden Leeds Phantomen ein Aufwärtsdrift, der bei den Probandenlangzeitmessungen nicht gesehen werden kann.

Tabelle 1: Auf- und Abwärtstrends in den Langzeitstudien an Phantomen und Probanden, im Vergleich dazu Trends in den Daten der OPUS- Studienpopulation

		ACH BUA	DTU BUA	UBI BUA	QUS2 BUA	ACH SOS	DTU SOS	UBI SOS	ACH STI	DBM AD-SoS	DBM BTT	DBM UBPI
Aberdeen	L. green	↔	↑	↔	–	↔	↑	↑	↔	–	–	–
	L. red	↔	↔	↔	–	↑	↑	↑	↑	–	–	–
	Prob. 1	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↓	↔	↑
	Prob. 2	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Prob. 3	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Prob. 4	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔
	OPUS	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Berlin	L. green	↑	↔	↔	–	↔	↔	↔	↑	–	–	–
	L. red	↔	↔	↑	–	↔	↔	↑	↔	–	–	–
	OPUS	↔	↑	↑	↔	↔	↓	↑	↔	↔	↓	↔
Kiel	L. green	↔	↓	↑	–	↔	↔	↑	↔	–	–	–
	L. red	↓	↔	↔	–	↔	↓	↑	↔	–	–	–
	Prob. 5	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Prob. 6	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Prob. 7	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Prob. 8	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔
	OPUS	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Paris	L. green	–	↔	↑	–	–	↔	↑	–	–	–	–
	L. red	–	–	↔	–	–	–	↔	–	–	–	–
	OPUS	–	↔	↔	–	–	↔	↔	–	↑	↔	↑
Sheffield	L. green	↓	↔	↑	–	↑	↓	↔	↔	–	–	–
	L. red	↓	↔	↔	–	↑	↓	↓	↔	–	–	–
	OPUS	↑	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↑	↔	↓	↔

L.green/ L.red: Zwei unterschiedliche Leeds- Phantome; zur Langzeitstudie erfolgten wöchentlich Messungen an ihnen. Jedes Zentrum benutzte eigene Phantome.

Prob. 1- 8: Freiwillige Probanden, die monatlich gemessen wurden.

OPUS: analysiert wurden Z- Scores der Teilnehmer der OPUS- Studie

↑ ↓: Signifikanter Auf- bzw. Abwärtsdrift ($p < 0.05$) bei der Regressionsanalyse der QUSParameter gegenüber dem Meßdatum

↔: Kein signifikanter Drift/ Trend

↑ ↓: Auf- bzw. Abwärtstrend ($0.05 < p < 0.1$)

–: Es wurden keine Messungen durchgeführt.

BUA: Breitbandultraschallabschwächung

SOS: Schallgeschwindigkeit

STI: Knochensteifigkeitswert

AD-SoS: Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit

BTT: Knochendurchtrittszeit

UBPI: Ultraschall- Knochenprofil- Index

ACH: Achilles + DTU: DTU-one

UBI: UBIS 5000 DBM: DBM Sonic BP

In Sheffield kann bei ACH BUA und DTU SOS jeweils ein Abwärtsdrift beider Leeds Phantome beobachtet werden. Vergleiche zu Langzeitmessungen an Freiwilligen liegen nicht vor, in den Daten der Studienpopulation tritt dieser Drift aber nicht auf, siehe unten. Drifts in den Daten der OPUS-Studienpopulation zeigen sich bei allen QUS-Variablen außer bei QUS-2 BUA in zumindest einem der Zentren. Die Größenordnung, ausgedrückt in delta Z- Scores, vom Anfang bis zum Ende der Messungen eines Zentrums, liegen zwischen 0.31 für DBM AD-SoS in Paris und 0.8 für DTU SOS in Sheffield, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Drifts in der OPUS Studienpopulation

	Aberdeen	Berlin	Kiel	Paris	Sheffield
ACH BUA in dB/MHz	-31.31		-28.31		22.69
DTU BUA in dB/MHz	-67.31	41.69			
UBI BUA in dB/MHz	-66.31	46.69			
QUS2 BUA in dB/MHz					
ACH SOS in m/s					43.69
DTU SOS in m/s		-42.31			79.69
UBI SOS in m/s		55.69			
ACH STI in %	-32.31				36.69
DBM ADSoS in m/s				30.69	
DBM BTT in μ s		-59.31			-24.31
DBM UBPI				38.69	

Angegeben sind die Größenordnungen der Drifts (dickgedruckt) bzw. Trends (nicht dickgedruckt) der Quantitativen Ultraschall Variablen zwischen Beginn und Ende der Messungen, angegeben in % der Standardabweichung der jeweiligen Variablen (Z- Scores). ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP, BUA: Breitbandultraschallabschwächung, SOS: Schallgeschwindigkeit, STI: Knochensteifigkeitswert, AD-SoS: Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit, BTT: Knochendurchtrittszeit, UBPI: Ultraschall- Knochenprofil- Index

In Aberdeen zeigen sich nur Abwärtsdrifts oder Abwärtstrends, hauptsächlich bei den BUA-Variablen. In Berlin zeigen sich für DTU BUA und UBI BUA Aufwärtsdrifts, bei UBI SOS zeigt sich ebenfalls ein Aufwärtsdrift, bei DTU SOS dagegen ein Abwärtsdrift. Auch bei DBM BTT zeigt sich ein Abwärtsdrift. In Kiel stellt sich nur für ACH BUA ein Abwärtstrend dar, es zeigen sich gar keine signifikanten Drifts. In Paris

gibt es am DBM Sonic BP Aufwärtsdrifts für DBM AD-SoS und UBPI. In Sheffield zeigen sich Aufwärtsdrifts für einige Parameter, nur für DBM BTT zeigt sich ein Abwärtstrend.

3.1.1.2 Nichtlineare Trends über den Studienverlauf

Bei der Regressionsanalyse der Leeds Phantome fallen in der graphischen Darstellung einige Phänomene auf:

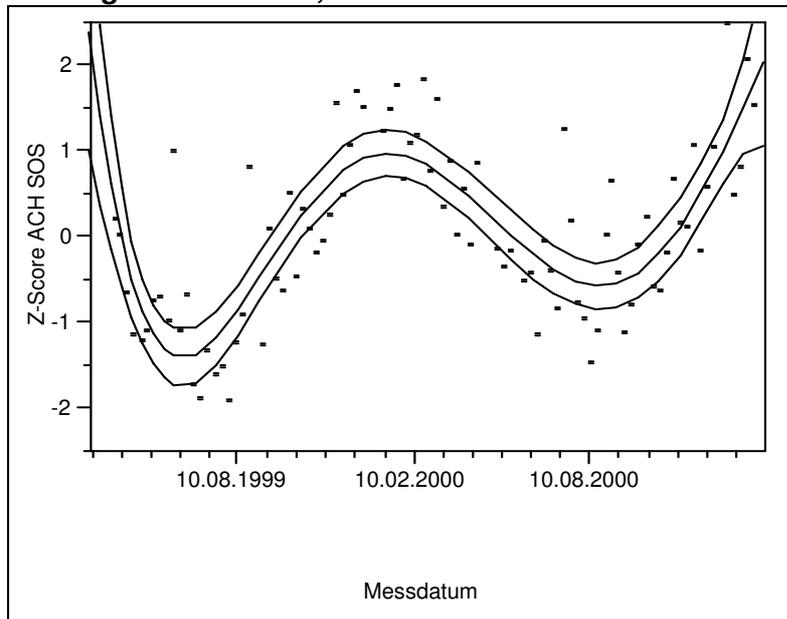
1.) Jahreszeitliche Schwankungen der Meßwerte der Leeds Phantome:

Diese treten bei ACH SOS in Sheffield, aber auch bei DTU SOS in Aberdeen und in nicht ganz so ausgeprägter Form bei UBI SOS in Sheffield auf.

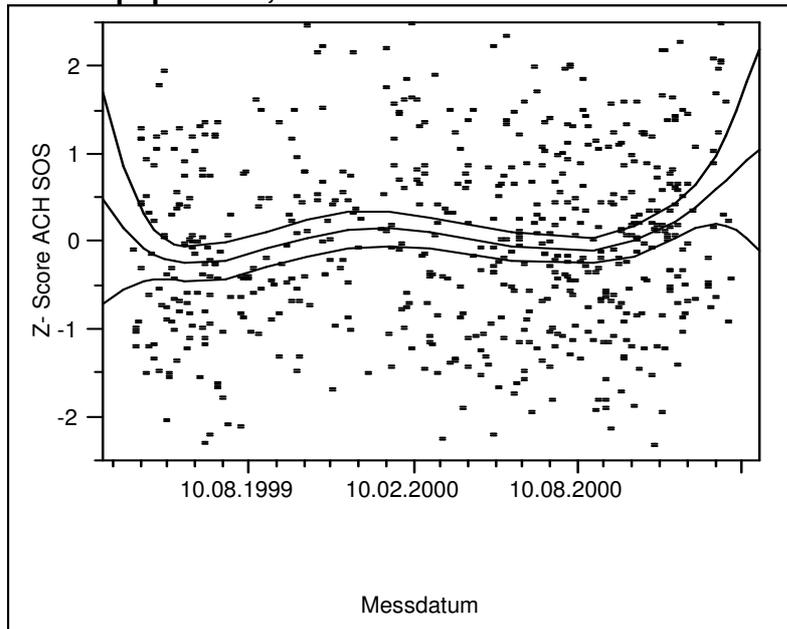
Bei Analyse der Daten der OPUS-Studienpopulation zeigt sich auch dort eine gewisse periodische Schwankung, am stärksten bei ACH SOS in Sheffield ausgeprägt, siehe Abbildung 1. Die Schwankungsbreite ist jedoch deutlich weniger ausgeprägt als bei dem Leeds Phantom in Sheffield und beträgt ca. ein Viertel der Populationsstandardabweichung. Die Überprüfung der Altersverteilung wegen möglicher Verzerrung der Gesamtdaten durch die periodische Schwankung ergibt in Sheffield einen Altersmittelwert der Sommergruppe von 60,45 Jahren mit einer SD von 14,1 Jahren, die Wintergruppe beträgt im Mittel 62,44 Jahre \pm 17 Jahre. In Aberdeen beträgt der Altersmittelwert 60,9 \pm 16,7 Jahre für die Sommergruppe und 62,3 \pm 13,8 Jahre für die Wintergruppe. Im t-Test stellt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen den beiden Gruppen dar, sowohl in Sheffield wie auch in Aberdeen.

Abbildung 1: Jahreszeitliche Schwankung bei Langzeitmessung von Leeds Phantomen, im Vergleich dazu Auswertung der OPUS- Studienpopulation

Leeds green Phantom, Sheffield



Studienpopulation, Sheffield



Polynom 5.Grades mit Konfidenzintervall

Die obere Abbildung zeigt auf Messungen am Leeds green- Phantom in Sheffield basierende Z- Scores der Schallgeschwindigkeit am Gerät Achilles + (ACH SOS), die untere Abbildung zeigt die Auswertung der OPUS- Daten für ACH SOS in Sheffield, Z- Scores basierend auf diese Messungen.

2.) Plötzlicher Abfall bzw. Zunahme der Messwerte bei Leeds Phantomen:

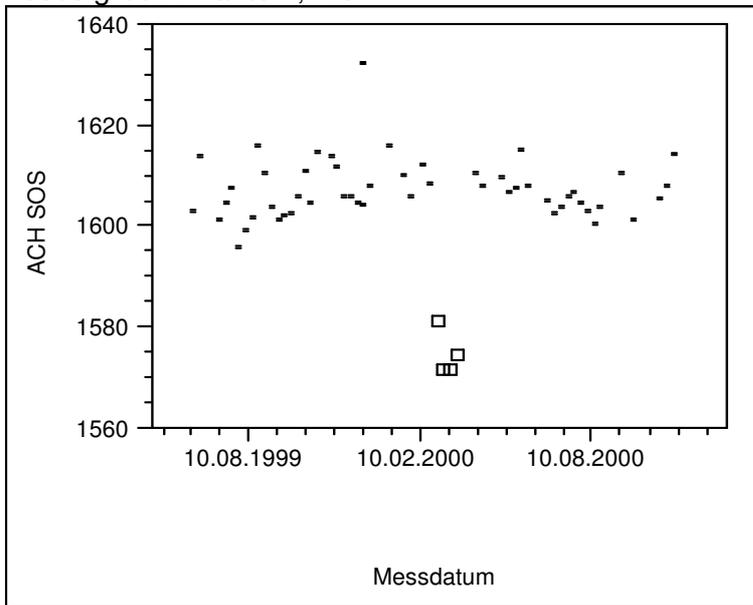
Bei ACH SOS in Kiel kommt es bei beiden Leeds Phantomen vom 28.02.-21.03.2000 zu einem Abfall der Werte um ca. 30m/s. In Aberdeen kommt es bei ACH BUA vom 08.01.- 29.01.2001 zu einer Zunahme um ca. 12dB/MHz, jedoch nur für das Leeds green Phantom.

Um zu vergleichen, ob das auch bei den Daten der OPUS-Studienpopulation der Fall ist, wurden zuerst die Probanden, die in diesen Zeiträumen gemessen wurden, markiert und dann im ACH SOS- bzw. ACH BUA-Datensatz dargestellt. Zum Vergleich wurden sie auch noch im DTU-Datensatz kenntlich gemacht. Abbildung 2 zeigt dies beispielhaft für den Abfall der Werte beim Leeds green Phantom in Kiel; die Darstellung der anderen Leeds Phantome finden sich im Anhang.

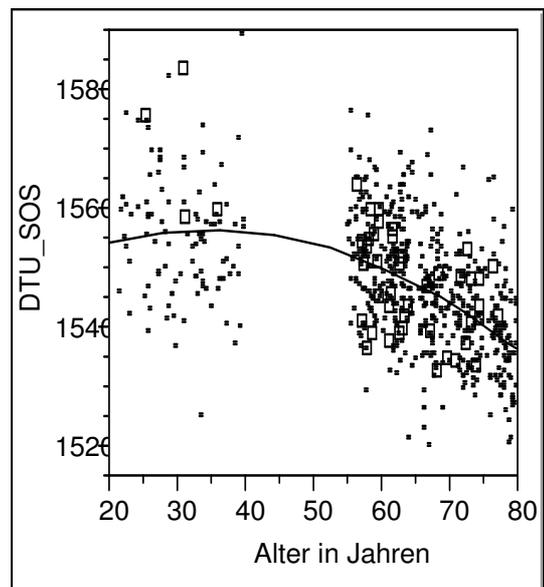
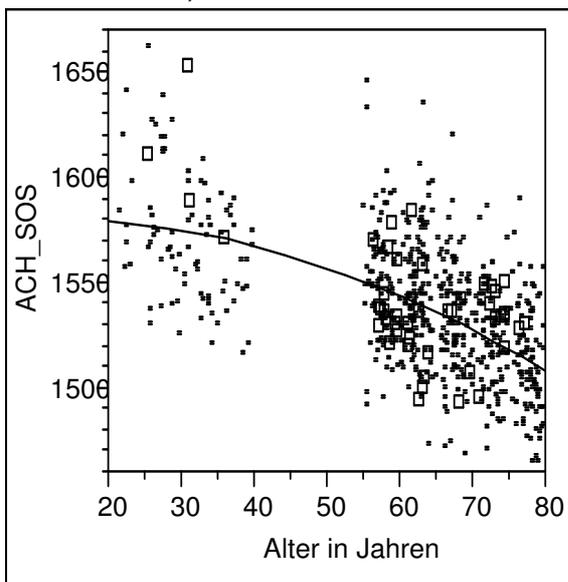
Beim OPUS-Datensatz verteilen sich die markierten Werte unauffällig um die Mittellinie, ein Abfall bzw. Zunahme der Werte läßt sich nicht nachvollziehen. Auch der Vergleich mit den DTU-Daten von OPUS zeigt keinen Unterschied zu den ACH-Werten.

Abbildung 2: Plötzlicher Abfall der Ultraschall- Messwerte beim Leeds Phantom in Kiel. Vergleich mit OPUS- Daten

Leeds green Phantom, Kiel



OPUS- Daten, Kiel



— Polynom 2. Grades

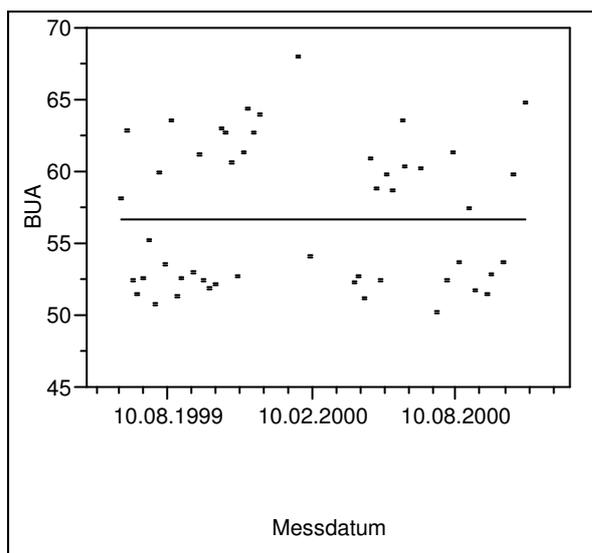
Die aus der Reihe fallenden Messwerte des Leeds Phantoms in Kiel wurden als Quadrat markiert. Messwerte von OPUS- Teilnehmern in Kiel, die in diesem Zeitraum gemessen wurden, wurden ebenfalls so markiert.

ACH SOS: Schallgeschwindigkeit am Gerät Achilles+

3.) Große Streuung der Messwerte bei Leeds Phantomen:

Zum Teil zeigt sich eine recht große Streuung bzw. Standardabweichung bei den Messungen der Leeds Phantome. Dies ist beispielhaft für die Messung des Leeds red Phantom in Kiel für den QUS-Parameter UBI BUA dargestellt, siehe Abbildung 3. Die Standardabweichung beträgt hier 6.6 dB/MHz. Bei den Probandenmessungen liegt sie im Gesamtdurchschnitt dagegen nur bei 2.19 dB/MHz, die höchste Standardabweichung eines einzelnen Probanden in Aberdeen und Kiel liegt bei 3.64 dB/MHz.

Abbildung 3: Große Streuung der Meßwerte beim Leeds Phantom



— Mittelwert

Messwerte für die Breitbandultraschallabschwächung (BUA) des Leeds red Phantom in Kiel auf dem Gerät UBIS 5000. Es zeigt sich eine große Streuung der Werte um den Mittelwert.

3.1.2 Kreuzkalibrierung der Daten der Zentren

Mittels Kreuzkalibrierungsphantomen sollten Zentrumsunterschiede in den QUS Werten ausgeglichen werden. Dafür wäre es gut, wenn der Kurz- und Langzeitpräzisionsfehler der Phantommessungen deutlich kleiner ist als die Variabilität zwischen den Zentren. Teilt man dafür den Kurz- bzw. Langzeitpräzisionsfehler durch die Standardabweichung der prämenopausalen OPUS-Population, so erhält man die entsprechend standardisierten Werte sKZP, sLZP bzw. sZV (nähere Details siehe 2.4.2.2).

Es wurde sowohl der sKZP als auch der sLZP sowie die sZV für die Messungen am männlichen Probanden und an den CIRS high und low Phantomen, bzw. beim DBM Sonic BP an den Kiel high und low Phantomen errechnet (siehe Tabelle 3). Zum Vergleich wurden der sKZP in vivo, errechnet anhand der Daten der OPUS-Studienteilnehmerinnen, mit angegeben. Es zeigt sich, dass der sKZP des männlichen Probanden außer für DTU BUA und SOS sowie DBM AD-SoS immer niedriger ist als der sKZP an den Phantomen. Auch der sLZP ist beim Probanden außer für DTU BUA und DBM AD-SoS niedriger. Die Zentrumsvariabilität beim Probanden ist für keine QUS- Variable größer als sKZP und sLZP zusammen. Die sKZP des männlichen Probanden sind im Vergleich mit den sKZP, die anhand der Daten der OPUS- Studienpopulation errechnet wurden, meist kleiner, außer für DTU BUA, DBM AD-SoS und QUS-2 BUA; der größte Unterschied besteht für UBI BUA mit 5% gegenüber 18%.

Für die Daten zur Kreuzkalibrierung wurden außerdem die Veränderungen der Messwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten errechnet, siehe Tabelle 4. Im Vergleich dazu wurden bei Drifts der OPUS-Studienpopulation die durchschnittliche Veränderung des Messwertes einer Teilnehmerin der Altersgruppe 20- 39 Jahre mit angegeben. Teilweise ergibt sich eine Konsistenz der Daten, z.B. bei UBI BUA in Berlin. Dort zeigen alle Werte die gleiche Richtung an, und auch die Größenordnung ist ähnlich. Teilweise ist zwar die Richtung gleich, jedoch die Größenordnung sehr unterschiedlich, wie z. B. für DTU SOS in Sheffield. Zum Teil differieren die Werte aber auch erheblich, sowohl zwischen Probandenmessung und Phantommessungen (z.B. DBM AD-SoS in Berlin), aber auch die Phantome untereinander (z.B. UBI SOS in Sheffield) und Phantom- und Probandenwerte zu Werten der Studienpopulation (ACH SOS, Sheffield).

Tabelle 3: Kreuzkalibrierungsdaten

	<i>Kreuzkalibrierungsdaten</i>			sKZP der Studienpopulation	
	<i>sKZP</i>	<i>sLZP</i>	<i>sZV</i>		
ACH BUA	CIRS high	0,12	0,26	0,25	0,16
	CIRS low	0,09	0,15	0,11	
	Human	0,07	0,12	0,11	
ACH SOS	CIRS high	0,18	0,22	0,27	0,11
	CIRS low	0,17	0,18	0,19	
	Human	0,08	0,10	0,14	
ACH STI	CIRS high	0,10	0,14	0,21	0,09
	CIRS low	0,12	0,14	0,12	
	Human	0,06	0,10	0,11	
DTU BUA	CIRS high	0,03	0,07	0,19	0,20
	CIRS low	0,03	0,12	0,17	
	Human	0,27	0,38	0,34	
DTU SOS	CIRS high	0,10	0,72	0,58	0,22
	CIRS low	0,14	0,47	0,40	
	Human	0,15	0,30	0,39	
UBI BUA	CIRS high	0,07	0,31	0,34	0,18
	CIRS low	0,13	0,27	0,41	
	Human	0,05	0,09	0,14	
UBI SOS	CIRS high	0,14	0,42	0,40	0,15
	CIRS low	0,10	0,30	0,22	
	Human	0,08	0,16	0,23	
DBM AD-SoS	Kiel high	0,06	0,05	0,09	0,21
	Kiel low	0,05	0,07	0,09	
	Human	0,24	0,30	0,39	
QUS2 BUA	CIRS high	-	-	-	0,14
	CIRS low	-	-	-	
	Human	0,15	0,15	0,13	

Alle Werte sind in Einheiten der Populationsstandardabweichung der prämenopausalen Gruppe angegeben.

sKZP: standardisierter Kurzzeitpräzisionsfehler

sLZP: standardisierter Langzeitpräzisionsfehler

sZV: standardisierte Zentrumsvariabilität

CIRS high/ low: Phantome, an denen Messungen zur Kreuzkalibrierung durchgeführt wurden.

Kiel high/ low: ebenfalls Phantome, an denen Messungen zur Kreuzkalibrierung am DBM Sonic BP durchgeführt wurden.

Human: Proband, an dem Messungen zur Kreuzkalibrierung durchgeführt wurden.

Am QUS2 konnten aus technischen Gründen keine Messungen an den Phantomen erfolgen.

ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP,

BUA: Breitbandultraschallabschwächung, SOS: Schallgeschwindigkeit,

STI: Knochensteifigkeitswert, AD-SoS: Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit

Tabelle 4: Veränderung der Messwerte zur Kreuzkalibrierung zwischen den Messzeitpunkten, sowie Veränderungen der Daten der OPUS- Studienpopulation

		ACH BUA	DTU BUA	UBI BUA	QUS2 BUA	ACH SOS	DTU SOS	UBI SOS	ACH STI	DBM AD- SoS*
Aberdeen	Human	-30%	17%	-5%	29%	-15%	39%	12%	-24%	-5%
	Cirs high	-8%	-2%	1%	○	13%	88%	91%	4%	15%
	Cirs low	13%	-6%	-25%	○	31%	65%	61%	26%	9%
	OPUS	-15%	-34%	-33%	↔	↔	↔	↔	-16%	↔
Berlin	Human	5%	7%	16%	◇	-10%	-38%	23%	-4%	-16%
	Cirs high	43%	-5%	21%	○	23%	37%	63%	35%	15%
	Cirs low	2%	7%	28%	○	29%	29%	76%	19%	13%
	OPUS	↔	24%	27%	↔	↔	-24%	31%	↔	↔
Kiel	Human	-14%	-55%	-1%	-14%	12%	-12%	23%	1%	44%
	Cirs high	27%	-13%	93%	○	-36%	108%	13%	-9%	-7%
	Cirs low	22%	9%	66%	○	-4%	79%	14%	8%	10%
	OPUS	-19%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Paris	Human	–	-13%	◇	–	–	-24%	◇	–	-20%
	Cirs high	–	16%	-1%	–	–	-39%	-10%	–	-12%
	Cirs low	–	4%	-1%	–	–	-20%	-9%	–	-23%
	OPUS	–	↔	↔	–	–	↔	↔	–	19%
Sheffield	Human	-3%	18%	-17%	-9%	-2%	64%	24%	-2%	◇
	Cirs high	47%	3%	-7%	○	-38%	171%	-40%	0%	◇
	Cirs low	24%	33%	15%	○	-7%	100%	37%	7%	◇
	OPUS	11%	↔	↔	↔	21%	38%	↔	18%	↔

Alle Werte sind in Prozent der Populationsstandardabweichung der prämenopausalen Gruppe angegeben.

Human: Proband, an dem zu zwei Zeitpunkten Messungen in allen Zentren zur Erlangung von Kreuzkalibrierungsdaten durchgeführt wurden.

CIRS high/ low: Phantome, an denen Messungen in allen Zentren zur Kreuzkalibrierung an zwei Zeitpunkten durchgeführt wurden.

OPUS: Nur bei signifikanten Drifts ($p < 0.05$) bzw. Trends ($0.05 < p < 0.1$) der Regressionsgeraden der Z-Scores der OPUS- Studienpopulation gegenüber dem Messdatum ist die durchschnittliche Veränderung der Messwerte einer 20- 39 Jährigen zwischen den zwei Messzeitpunkten zur Kreuzkalibrierung angegeben.

*: am DBM Sonic BP wurden statt der CIRS- Phantome die Phantome Kiel high/ low verwendet.

○: Aus technischen Gründen wurden keine Messungen an den Phantomen durchgeführt.

◇: Es wurde nur an einem Messzeitpunkt gemessen.

↔: Es zeigt sich kein Drift oder Trend.

–: In Paris standen die Geräte Achilles + und QUS-2 nicht zur Verfügung.

ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP,

BUA: Breitbandultraschallabschwächung, SOS: Schallgeschwindigkeit,

STI: Knochensteifigkeitswert, AD-SoS: Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit

3.2 Vergleich der QUS-Geräte untereinander

Tabelle 5 zeigt die charakteristischen Daten der an der OPUS-Studie teilnehmenden Frauen.

Tabelle 5: Charakteristiken der Studienpopulation

	Gesamt	Aberdeen	Berlin	Kiel	Paris	Sheffield
Altersgruppe 20- 39 Jahre:						
Anzahl	463	92	107	106	60	98
Größe in cm	165.9 ± 6.7	163.4 ± 6.5	168 ± 6.3	169 ± 5.7	164.4 ± 6.7	163.9 ± 6.4
Gewicht in kg	65.9 ± 12.9	64.9 ± 11.5	65.9 ± 12.9	65.1 ± 10	62.6 ± 12.7	69.9 ± 16
BMI in kg/m ²	23.9 ± 4.4	24.3 ± 3.8	23.3 ± 4.1	22.8 ± 3.5	23.16 ± 4.4	26 ± 5.4
Alter in Jahren	31.3 ± 5.5	30.9 ± 5.5	30.7 ± 6.1	30.9 ± 5.1	34.6 ± 4.5	30.8 ± 5.3
DXA: BMD LWS in mg/cm ²	1163 ± 133	1155 ± 131	1176 ± 150	1160 ± 129	1141 ± 129	1174 ± 124
DXA: BMD Hüfte in mg/cm ²	984 ± 128	956 ± 129	992 ± 133	972 ± 124	984 ± 131	1014 ± 118
Altersgruppe 55- 79 Jahre:						
Anzahl	2374	480	444	533	428	489
Größe in cm	160.5 ± 6.3	158.5 ± 5.9	163.1 ± 5.9	162.7 ± 5.9	158.8 ± 6.3	159 ± 5.9
Gewicht in kg	68.6 ± 12.4	68.7 ± 12.3	70.1 ± 11.6	70.2 ± 11.9	62.8 ± 11.3	70.3 ± 13
BMI in kg/ m	26.6 ± 4.5	27.3 ± 4.5	26.3 ± 4.1	26.5 ± 4.4	24.9 ± 4.3	27.8 ± 4.6
Alter in Jahren	67 ± 7	67.6 ± 6.9	66.9 ± 6.9	67.2 ± 7	65.5 ± 6.8	67.3 ± 7.2
DXA: BMD LWS in mg/cm ² *	1034 ± 183	1014 ± 179	1032 ± 198	1048 ± 182	1019 ± 163	1056 ± 187
DXA: BMD Hüfte in mg/cm ²	866 ± 145	816 ± 149	854 ± 154	886 ± 141	862 ± 118	908 ± 145

Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung.

*: Anzahl wegen Frakturen und anderer Artefakte abweichend für diese Meßgröße: Gesamt 2340, Aberdeen 477, Berlin 438, Kiel 517, Paris 427 und Sheffield 481.

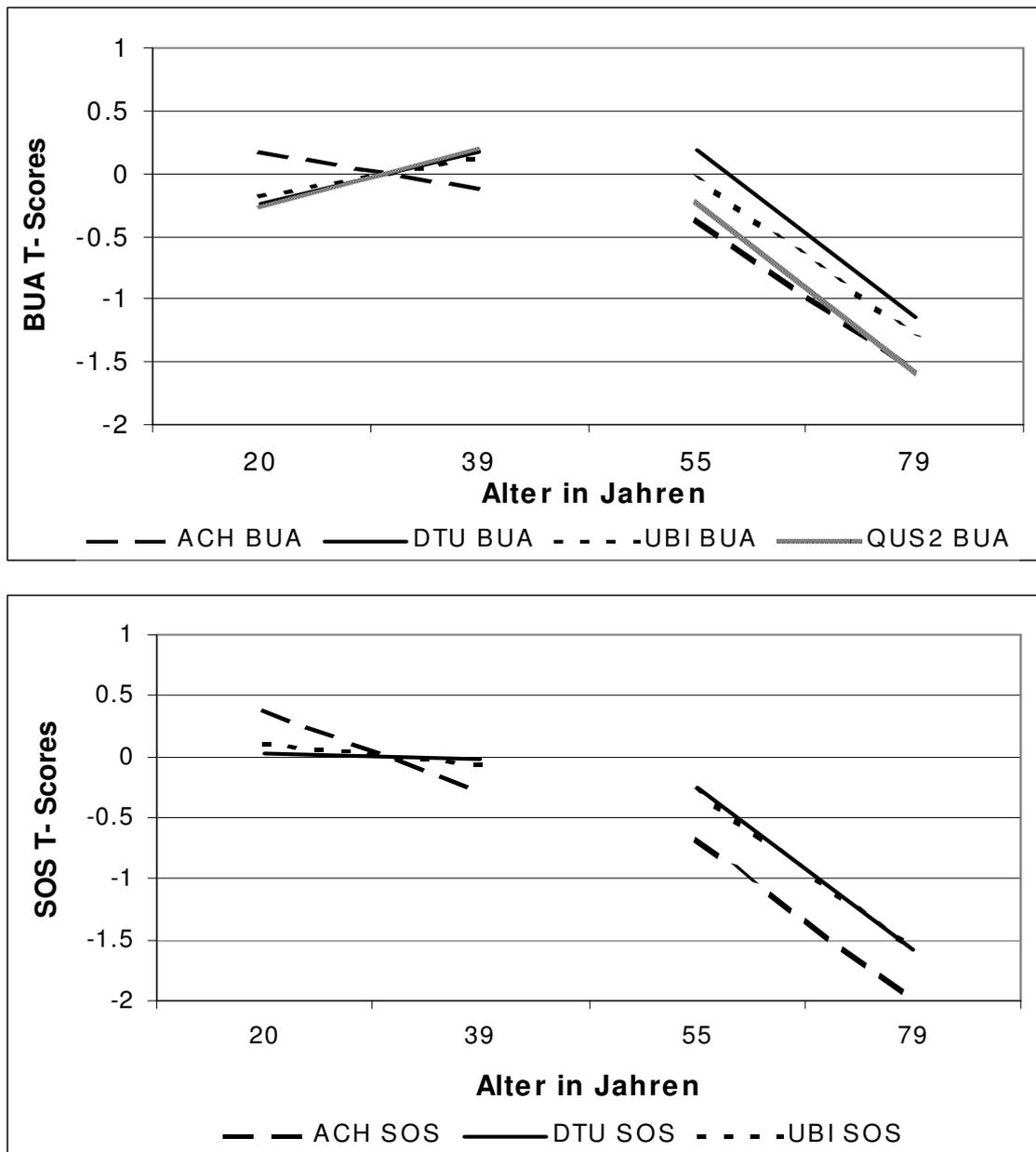
DXA: Röntgenabsorbtometrie, BMD: Knochendichte

Zum Vergleich der Geräte bzw. QUS-Variablen untereinander wurden auf der OPUS-Studie basierende T-Scores verglichen, siehe Abbildung 4. Dabei wurde zuerst der Mittelwert der prämenopausalen Gruppe als Bezugswert genommen.

Die altersabhängige Abnahme der QUS-Werte ist bei allen Geräten und Variablen ähnlich. Die SOS T-Scores sind insgesamt etwas niedriger. Die Werte auf dem Achilles+ sind sowohl für BUA, noch deutlicher für SOS, niedriger als bei den anderen Geräten. Diese beiden Variablen nehmen im Gegensatz zu den anderen QUS-Variablen in allen Altersgruppen, d. h. auch schon prämenopausal, ab. Bei ACH SOS ist das besonders deutlich und signifikant ($p= 0.0003$).

Die T-Scores wurden erneut anhand der Werte der 39-Jährigen errechnet, siehe Abbildung 5. Im Vergleich zu den T-Scores, die anhand der Werte der 20-39-Jährigen ermittelt wurden, verschieben sich bei den BUA-Werten nun die Werte des Achilles+ nach oben und QUS-2 hat nun die niedrigsten Werte. Der Unterschied zwischen den höchsten und niedrigsten QUS-Variablen verringert sich nur unwesentlich auf etwas weniger als eine halbe SD. Bei den SOS-Werten werden die Werte des Achilles+ deutlich nach oben verschoben, die DTU- und UBI-Werte verändern sich kaum, so dass sich der Abstand zwischen den Werten auf ca. 0.2 SD mehr als halbiert.

Abbildung 4: Vergleich der Ultraschallparameter bzw. Geräte untereinander, T-Scores wurden anhand der Mittelwerte der Altersgruppe 20- 39 Jahre ermittelt

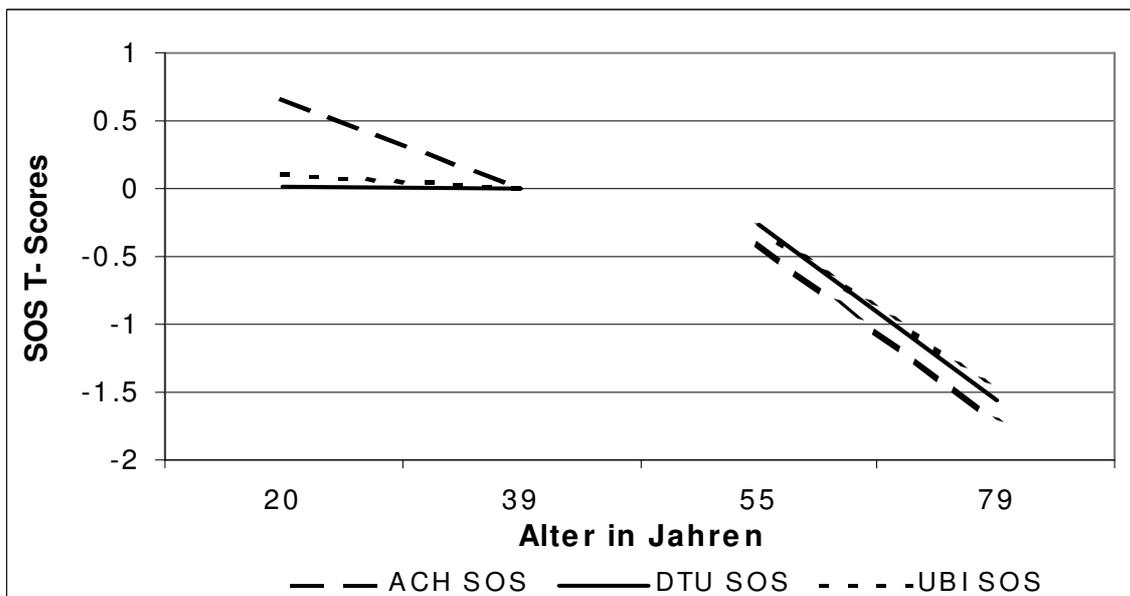
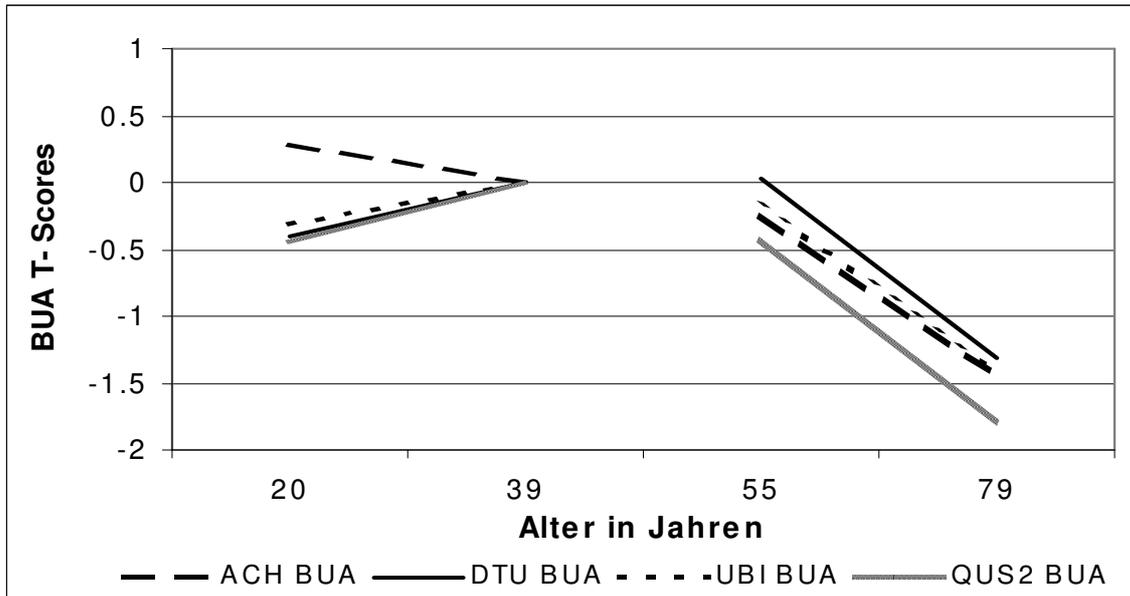


Auswertung der OPUS- Daten

ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000

BUA: Breitbandultraschallabschwächung, SOS: Schallgeschwindigkeit

Abbildung 5: Vergleich der Ultraschallparameter bzw. Geräte untereinander, T- Scores wurden anhand der Werte der 39- Jährigen ermittelt



Auswertung der OPUS- Daten

ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000

BUA: Breitbandultraschallabschwächung, SOS: Schallgeschwindigkeit

Um einen Vergleich der T-Scores der verschiedenen Geräte untereinander zu ermöglichen, wurden Standardisierungsformeln für die T-Scores der QUS-Variablen ermittelt (welche eine Angleichung der T-Scores für Frauen im Alter von 67 Jahren bewirken):

$$\text{sT-Score}_{ACH\ BUA} = \text{T-Score}_{ACH\ BUA} - 0.0046561$$

$$\text{sT-Score}_{DTU\ BUA} = \text{T-Score}_{DTU\ BUA} - 0.1997684$$

$$\text{sT-Score}_{UBI\ BUA} = \text{T-Score}_{UBI\ BUA} - 0.0503702$$

$$\text{sT-Score}_{QUS-2\ BUA} = \text{T-Score}_{QUS-2\ BUA} + 0.2547947$$

$$\text{sT-Score}_{ACH\ SOS} = \text{T-Score}_{ACH\ SOS} + 0.124247266$$

$$\text{sT-Score}_{DTU\ SOS} = \text{T-Score}_{DTU\ SOS} - 0.032280233$$

$$\text{sT-Score}_{UBI\ SOS} = \text{T-Score}_{UBI\ SOS} - 0.091967033$$

Die Umrechnungsformeln ermittelter QUS-Werte in standardisierte T-Scores lauten:

$$\text{sT-Score}_{ACH\ BUA} = \frac{\text{QUS-Wert}_{ACH\ BUA} - 115.21\text{dB/MHz}}{9.3\text{dB/MHz}} - 0.0046561$$

$$\text{sT-Score}_{DTU\ BUA} = \frac{\text{QUS-Wert}_{DTU\ BUA} - 50.81\text{dB/MHz}}{6.5\text{ dB/MHz}} - 0.1997684$$

$$\text{sT-Score}_{UBI\ BUA} = \frac{\text{QUS-Wert}_{UBI\ BUA} - 70.17\text{dB/MHz}}{11,5\text{ dB/MHz}} - 0.0503702$$

$$\text{sT-Score}_{QUS-2\ BUA} = \frac{\text{QUS-Wert}_{QUS-2\ BUA} - 92.41\text{ dB/MHz}}{13.9\text{ dB/MHz}} + 0.2547947$$

$$\text{sT-Score}_{ACH\ SOS} = \frac{\text{QUS-Wert}_{ACH\ SOS} - 1561.18\text{ m/s}}{28.3\text{m/s}} + 0.124247266$$

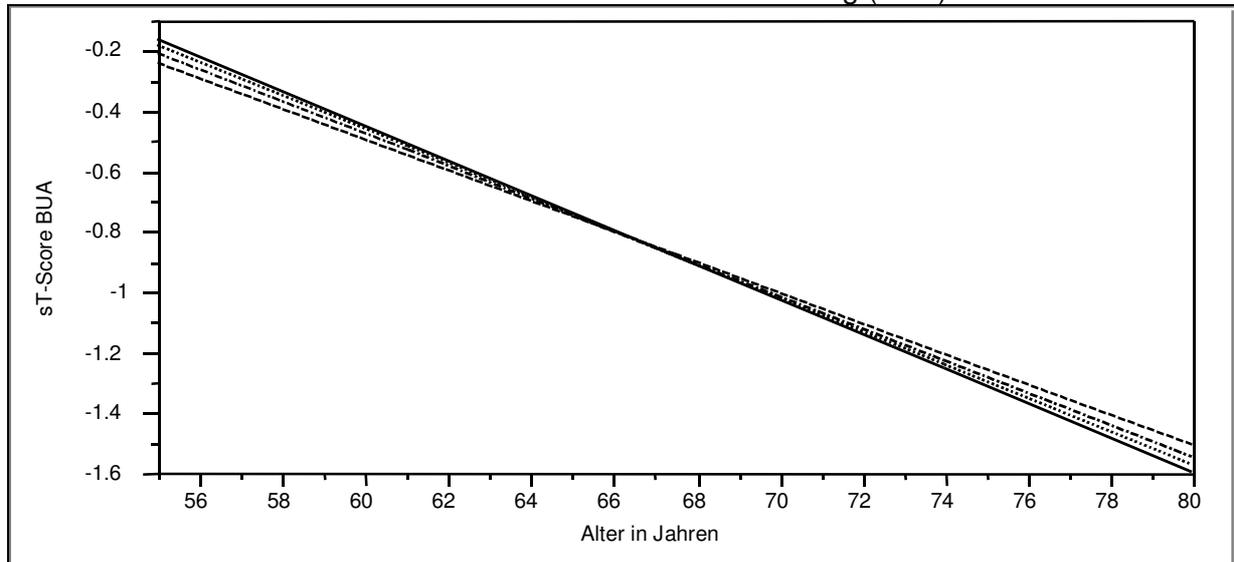
$$\text{sT-Score}_{DTU\ SOS} = \frac{\text{QUS-Wert}_{DTU\ SOS} - 1554.26\text{m/s}}{9.6\text{m/s}} - 0.032280233$$

$$\text{sT-Score}_{UBI\ SOS} = \frac{\text{QUS-Wert}_{UBI\ SOS} - 1521.26\text{m/s}}{25.8\text{m/s}} - 0.091967033$$

Abbildung 6 zeigt die T-Scores der Geräte nach Standardisierung. Bei den SOS-Variablen sind die Regressionsgeraden kaum noch voneinander abzugrenzen, bei den BUA-Variablen weichen die Geraden durch die etwas unterschiedliche Steigung in den Randbereichen bis auf ca. 0.1 SD voneinander ab.

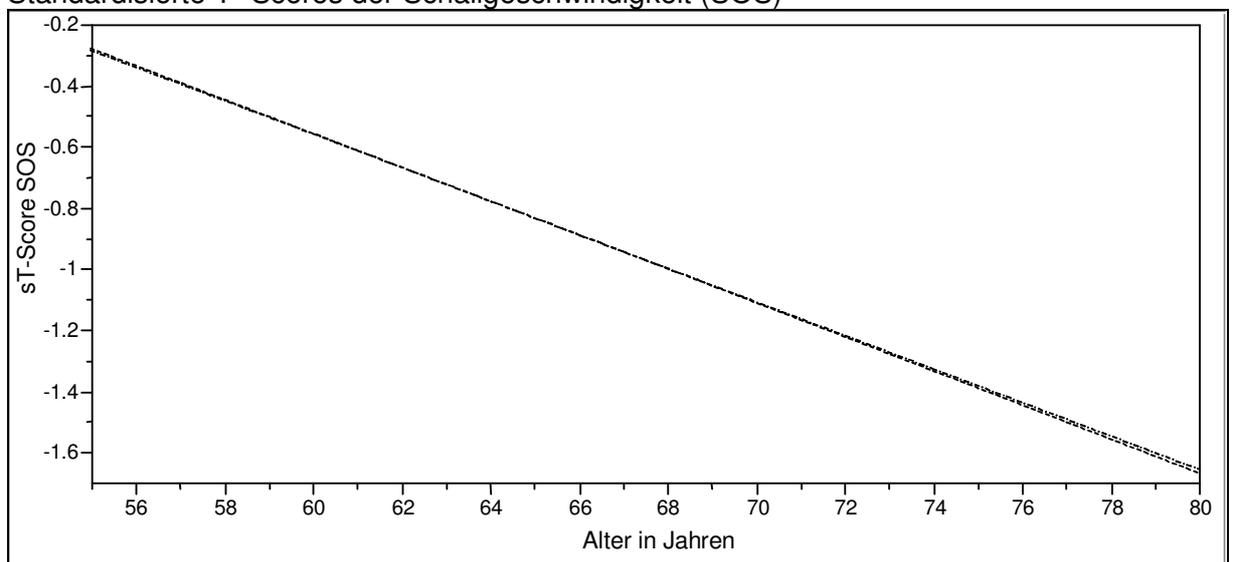
Abbildung 6: Vergleich der standardisierten T- Scores, es wurden die T- Scores, die anhand der Werte der 39 Jährigen ermittelt wurden, verwendet.

Standardisierte T- Scores der Breitbandultraschallabschwächung (BUA)



- - - - sT-Score BUA UBIS 5000 = $2.73 - 0.053 * \text{Alter}$ bei Messung
- - - - sT-Score BUA Achilles+ = $2.54 - 0.051 * \text{Alter}$ bei Messung
- · · · · sT-Score BUA DTU-one = $2.88 - 0.056 * \text{Alter}$ bei Messung
- — — — sT-Score BUA QUS2 = $2.99 - 0.057 * \text{Alter}$ bei Messung

Standardisierte T- Scores der Schallgeschwindigkeit (SOS)



- - - - sT-Score SOS UBIS 5000 = $2.73 - 0.055 * \text{Alter}$ bei Messung
- - - - sT-Score SOS Achilles+ = $2.78 - 0.055 * \text{Alter}$ bei Messung
- · · · · sT-Score SOS DTU-one = $2.74 - 0.055 * \text{Alter}$ bei Messung

Tabelle 6 gibt Mittelwert und SD der standardisierten T-Scores der OPUS-Daten für die prämenopausale Gruppe (20-39 Jahre) und in 5-Jahres-Intervallen für die postmenopausalen Gruppen (d.h.: 55-59, 60-64, 65-69, 70-74 und 75-79 Jahre) an.

Tabelle 6 : sT-Scores als Referenzdaten der OPUS- Studie

ST-Score Breitbandultraschallabschwächung (BUA)

Alter	Anzahl	Mittelwert	SD
20-39	1500	-0.11	1.02
55-59	1646	-0.37	1.06
60-64	1730	-0.57	1.1
65-69	1635	-0.88	1.08
70-74	1498	-1.12	1.13
75-80	1364	-1.44	1.16

ST-Score Schallgeschwindigkeit (SOS)

Alter	Anzahl	Mittelwert	SD
20-39	1194	0.11	1.02
55-59	1339	-0.46	1.04
60-64	1391	-0.64	1.05
65-69	1309	-0.99	1.01
70-74	1200	-1.26	1.03
75-80	1085	-1.50	0.97

Alter: in Jahren angegeben

Anzahl: Anzahl der Messwerte, die in die Berechnung der sT-Scores eingegangen sind

SD: Standardabweichung

3.3 Vergleich mit Herstellerdaten

Es wurden Mittelwert und SD der OPUS-Daten für die prämenopausale Gruppe (20-39 Jahre) und in 5-Jahres-Intervallen für die postmenopausalen Gruppen (d.h.: 55-59, 60-64, 65-69, 70-74 und 75-79 Jahre) berechnet. Die Daten wurden den Referenzdaten

der Hersteller, soweit vorhanden, gegenübergestellt, siehe Tabelle 7. Abbildung 7 gibt die Unterschiede graphisch wieder.

Tabelle 7: Referenzdaten der OPUS- Studie sowie Herstellerangaben**ACH BUA in dB/MHz**

OPUS				
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope
20-39	361	116.35	9.3	
55-59	380	111.91	9	-0.47
60-64	408	109.37	9.6	
65-69	391	106.77	8.5	
70-74	362	105.05	9.2	
75-80	344	102.53	8.8	

DTU BUA in dB/MHz

OPUS					Hersteller		
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope	Mittelwert	SD	Slope
20-39	447	49.75	6.5		51.3	6.4	
55-59	503	49.72	6.8	-0.36	48.5	8.9	-0.54
60-64	518	48.32	7.2		46.3	8.9	
65-69	482	46.65	7.3		43.7	8.9	
70-74	440	44.89	8		40.9	8.9	
75-80	379	42.48	8.5		37.8	8.9	

UBI BUA in dB/MHz

OPUS					Hersteller		
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope	Mittelwert	SD	Slope
20-39	386	68.66	11.5		72.8	15	
55-59	459	66.22	13.1	-0.61	61.1	15	-0.71
60-64	464	64.52	12.9		57	15	
65-69	434	60.74	13.2		53.1	15	
70-74	401	57.6	13.2		50	15	
75-80	359	54.34	13.9		46.7	15	

QUS2 BUA in dB/MHz

OPUS					Hersteller		
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope	Mittelwert	SD	Slope
20-39	306	89.69	13.9		90.3	12.4	
55-59	307	84.31	15.	-0.79	83.3	16	-0.71
60-64	340	80.98	16.1		79.5	13.6	
65-69	327	75.9	15.8		75.4	12.8	
70-74	300	72.69	15.9		71.8	14.7	
75-80	278	68.56	15.5		68.7	15.2	

ACH SOS in m/s

OPUS				
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope
20-39	361	1569.01	28.3	
55-59	380	1545.10	27	-1.57
60-64	408	1538.74	27.3	
65-69	391	1529.72	26.7	
70-74	362	1522.00	25.9	
75-80	344	1515.17	25.2	

DTU SOS in m/s

OPUS					Hersteller		
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope	Mittelwert	SD	Slope
20-39	447	1554.38	9.6		1555.2	10.2	
55-59	503	1550.46	10	-0.53	1544.5	11.7	-0.57
60-64	518	1548.10	10.4		1541.3	11.7	
65-69	482	1545.08	9.7		1538.3	11.7	
70-74	440	1542.29	10		1535.6	11.7	
75-80	379	1540.46	9.7		1533.2	11.7	

UBI SOS

OPUS					Hersteller		
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope	Mittelwert	SD	Slope
20-39	386	1523.13	25.8		1529	24.2	
55-59	459	1510.63	28.2	-1.41	1510.1	24.2	-1.14
60-64	464	1508.05	27.8		1503.6	24.2	
65-69	434	1498.32	27.4		1497.2	24.2	
70-74	401	1491.80	28.5		1491.5	24.2	
75-80	359	1484.20	26.2		1486.9	24.2	

ACH STI in %

OPUS					Hersteller		
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope	Mittelwert	SD	Slope
20-39	361	96.74	12.6		95.6	13.6	
55-59	380	87.13	12.5	-0.75	80.6	12.2	-0.64
60-64	408	83.68	12.7		76.7	12.3	
65-69	391	79.43	12.1		72	12.4	
70-74	362	76.14	12.4		68.7	12.6	
75-80	344	72.57	11.9		67.5	13.1	

DBM AD-SoS in m/s

OPUS					Hersteller		
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope	Mittelwert	SD	Slope
20-39	447	2079.04	70.8		2121.95	70	
55-59	500	1972.03	114.8	-8.6	2026	70	-6.61
60-64	498	1932.91	120.5		1978.6	70	
65-69	472	1868.14	115.3		1941	70	
70-74	438	1846.58	108.9		1913	70	
75-79	379	1804.76	101		1893.2	70	

DBM BTT in μ s

OPUS				
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope
20-39	447	1.58	0.2	
55-59	499	1.49	0.22	-0.014
60-64	497	1.44	0.21	
65-69	469	1.34	0.24	
70-74	433	1.29	0.24	
75-79	375	1.22	0.23	

DBM UBPI

OPUS					Hersteller		
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope	Mittelwert	SD	Slope
20-39	447	0.69	0.14		0.82	0.16	
55-59	499	0.49	0.21	-0.015	0.72	0.16	-0.013
60-64	497	0.4	0.19		0.67	0.16	
65-69	469	0.29	0.16		0.61	0.16	
70-74	433	0.25	0.14		0.53	0.16	
75-79	375	0.2	0.11		0.45	0.16	

Alter: in Jahren angegeben

SD: Standardabweichung

Slope: Gibt die altersabhängige Abnahme der Ultraschallwerte pro Lebensjahr an

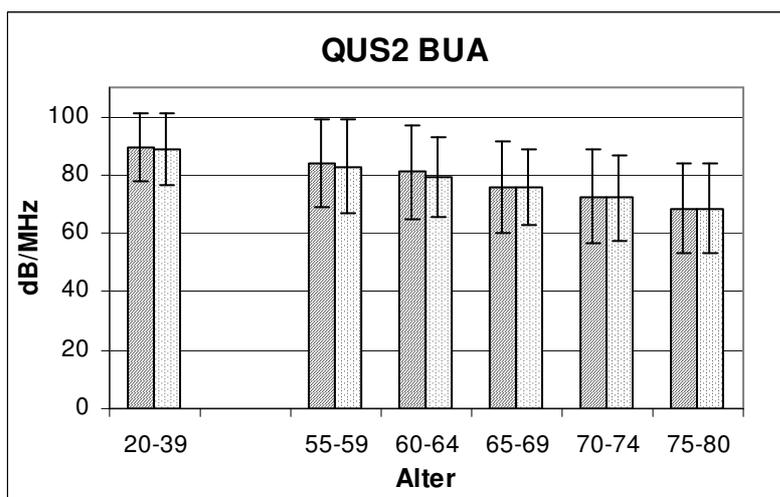
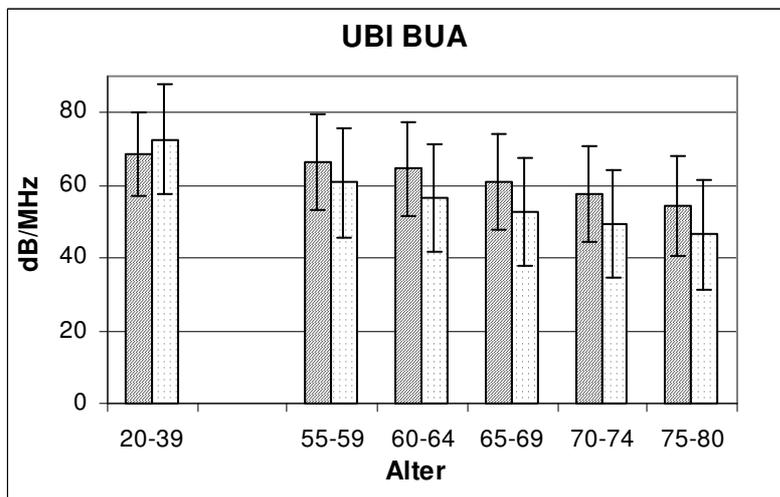
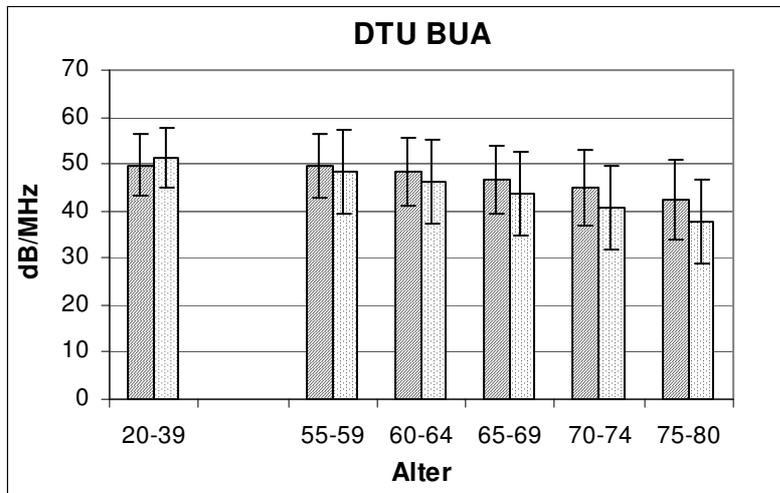
ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP,

BUA: Breitbandultraschallabschwächung, SOS: Schallgeschwindigkeit,

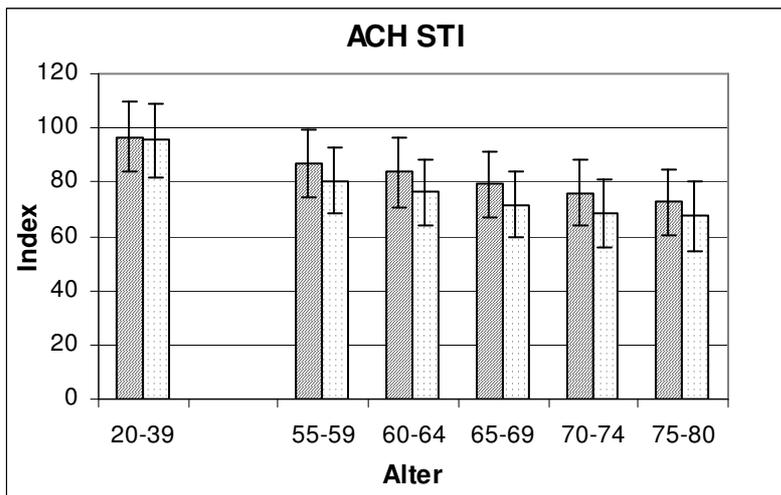
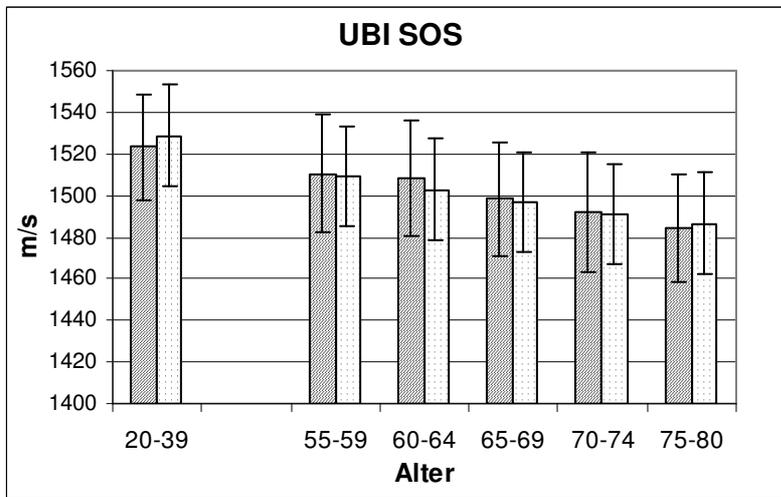
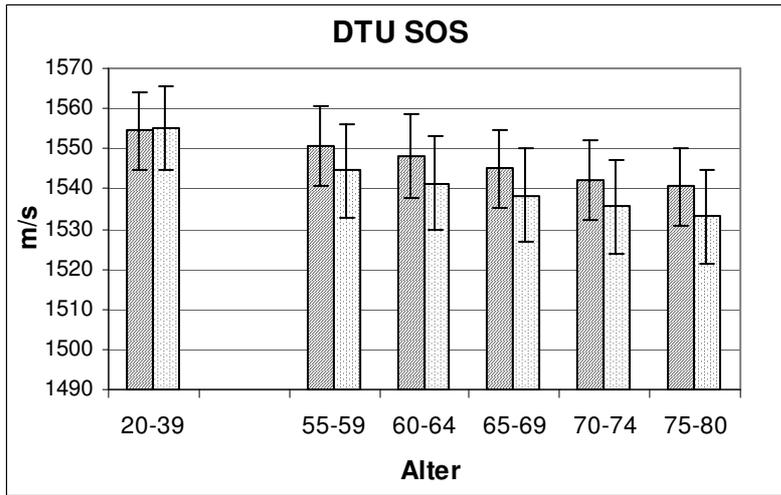
STI: Knochensteifigkeitswert, AD-SoS: Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit,

BTT: Knochendurchtrittszeit, UBPI: Ultraschall- Knochenprofil- Index

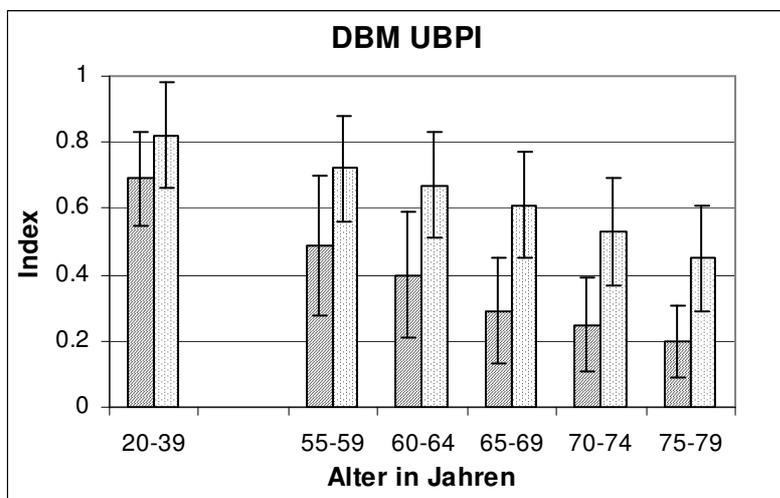
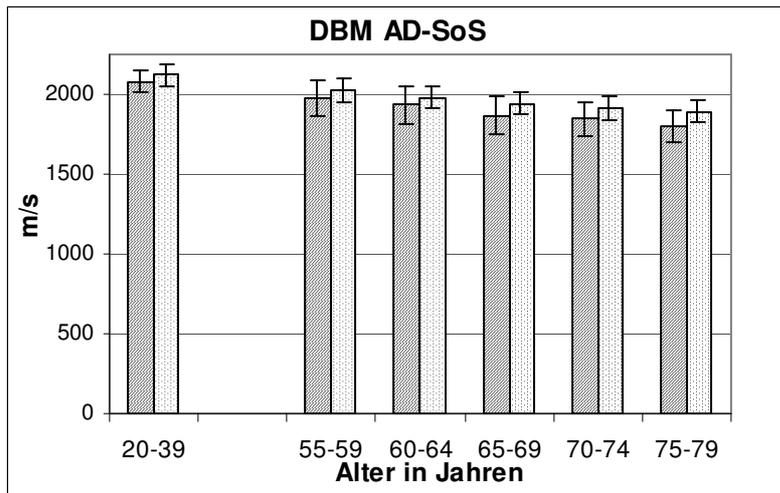
Abbildung 7: Vergleich der Referenzdaten, OPUS- Daten und Herstellerangaben



■ OPUS □ Hersteller



OPUS
 Hersteller



■ OPUS □ Hersteller

Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Altersgruppe \pm Standardabweichung
 ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP,
 BUA: Breitbandultraschallabschwächung, SOS: Schallgeschwindigkeit,
 STI: Knochensteifigkeitswert, AD-SoS: Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit,
 UBPI: Ultraschall- Knochenprofil- Index

Der Vergleich mit den Herstellerdaten zeigt, daß die Unterschiede bei den Geräten, die am Calcaneus messen, in der Gruppe der prämenopausalen Frauen weniger als ein Viertel des Z-Score für den Mittelwert und weniger als 16% für die Standardabweichung betragen, lediglich bei UBI BUA ist der Unterschied für den Mittelwert etwas höher, delta Z-Score beträgt hier 0.3.

In der postmenopausalen Gruppe sind die Unterschiede für die SD kleiner als 21%, außer bei DTU BUA, dort beträgt der Unterschied 30.9%. Die Differenz bei den Mittelwerten, angegeben in Z-Scores, beträgt bei UBI SOS und QUS2 BUA 0.16/0.09, die anderen QUS-Variablen zeigen größere Abweichungen (delta Z-Score: 0.55-0.75).

Für DBM Sonic BP ist der Unterschied der Mittelwerte sowohl für die prämenopausale Gruppe deutlich höher (AD SoS 0.61, UBPI 0.93) als auch für die postmenopausale Gruppe (0.88/ 2.27), die SD bei den Jüngeren ist kleiner 15%, bei den Älteren 41.9 bzw. 45.5% für UBPI.

Die Daten des Herstellers von Achilles+ zum Stiffness Index für eine deutsche Referenzpopulation sind in Tabelle 8 dargestellt, sie liegen besonders für den Mittelwert und die SD für die prämenopausale Gruppe sowie für die altersabhängige Abnahme der QUS-Variablen (Slope) weiter von den OPUS-Daten entfernt als die US-amerikanischen Daten.

Tabelle 8: OPUS- Daten und Herstellerangaben zu deutschen Referenzdaten für den Knochensteifigkeitswert am Gerät Achilles+

OPUS					Hersteller		
Alter	Anzahl	Mittelwert	SD	Slope	Mittelwert	SD	Slope
20-39	361	96.74	12.6		91	18.5	
55-59	380	87.13	12.5		83.2	11.3	
60-64	408	83.68	12.7		79.2	10.2	
65-69	391	79.43	12.1	-0.75	72.2	10.7	-1.2
70-74	362	76.14	12.4		66	11.2	
75-80	344	72.57	11.9		61	11.7	

Alter: in Jahren angegeben

SD: Standardabweichung

Slope: Gibt die altersabhängige Abnahme der Ultraschallwerte pro Lebensjahr an

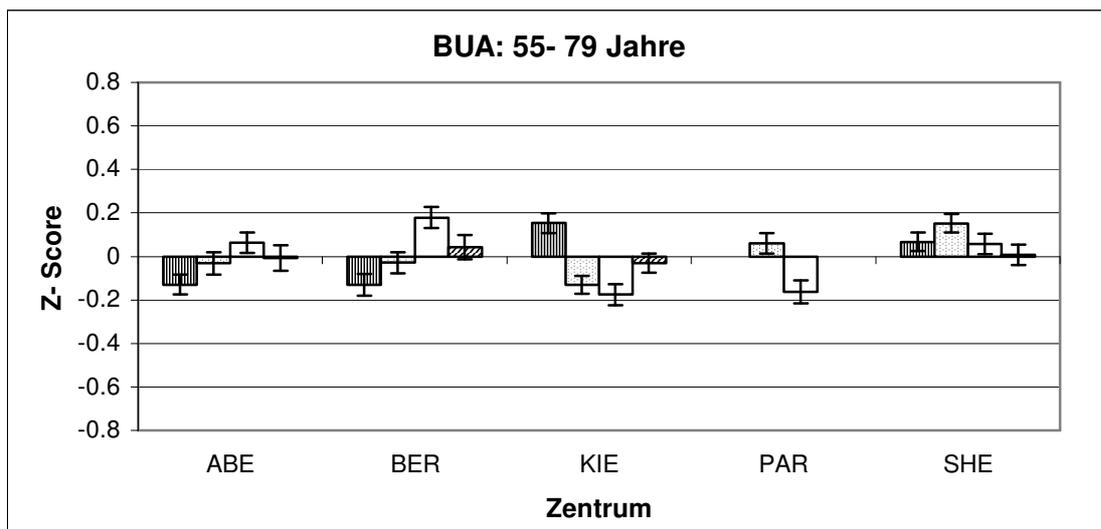
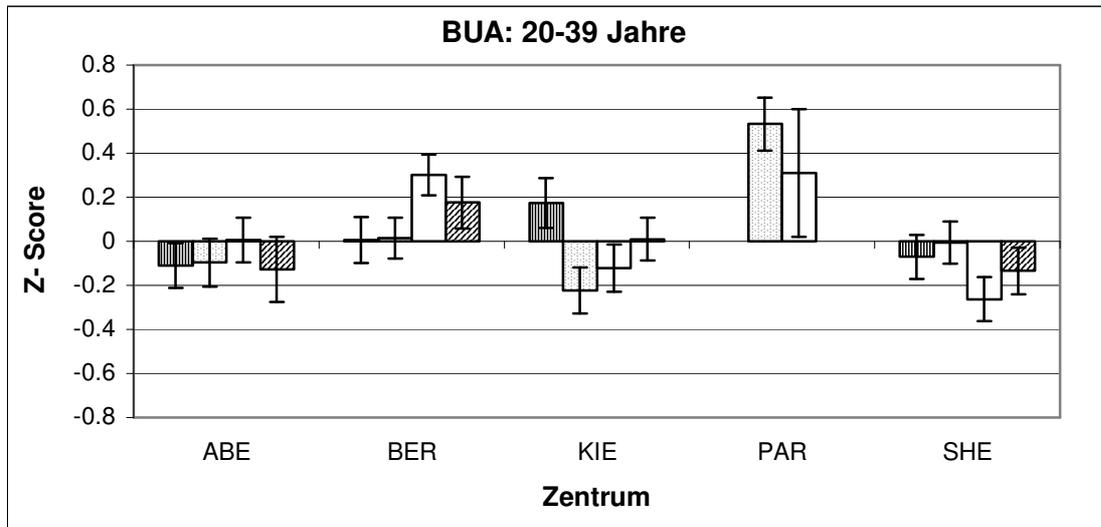
3.4 Zentrumsunterschiede

3.4.1 Nicht-adjustierte Werte

Unterschiede zwischen den Zentren wurden in auf den Gesamtdaten beruhenden Z-Scores graphisch wiedergegeben, siehe Abbildung 8.

Die Abweichungen der BUA- Werte für ACH und QUS-2 vom Gesamtmittelwert sind (ausgedrückt in delta Z-Score) für die prämenopausale Gruppe kleiner als 0.18,

Abbildung 8a: BUA- Ultraschallparameter der einzelnen Zentren

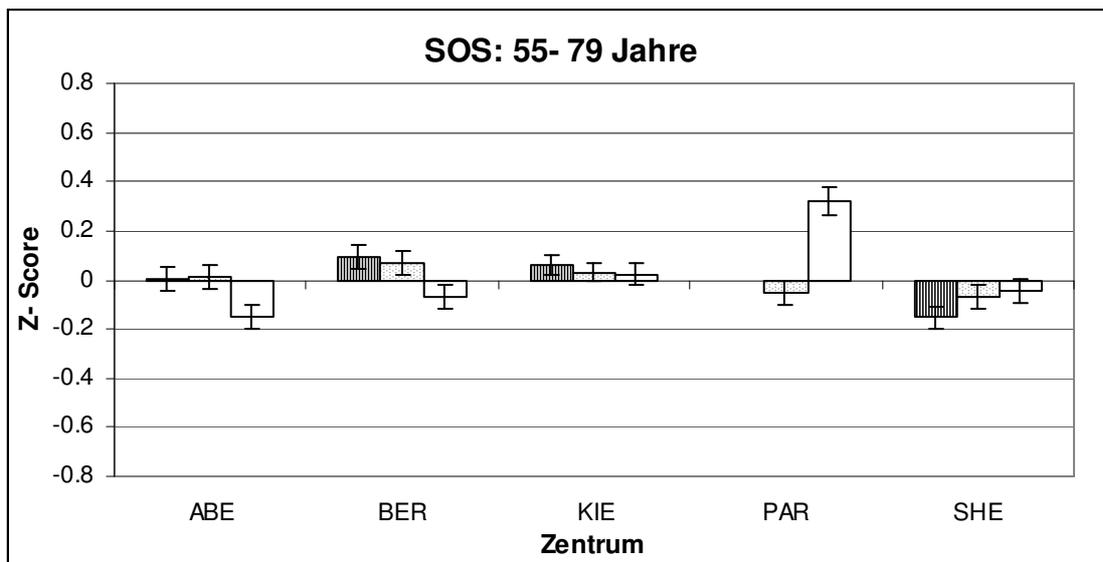
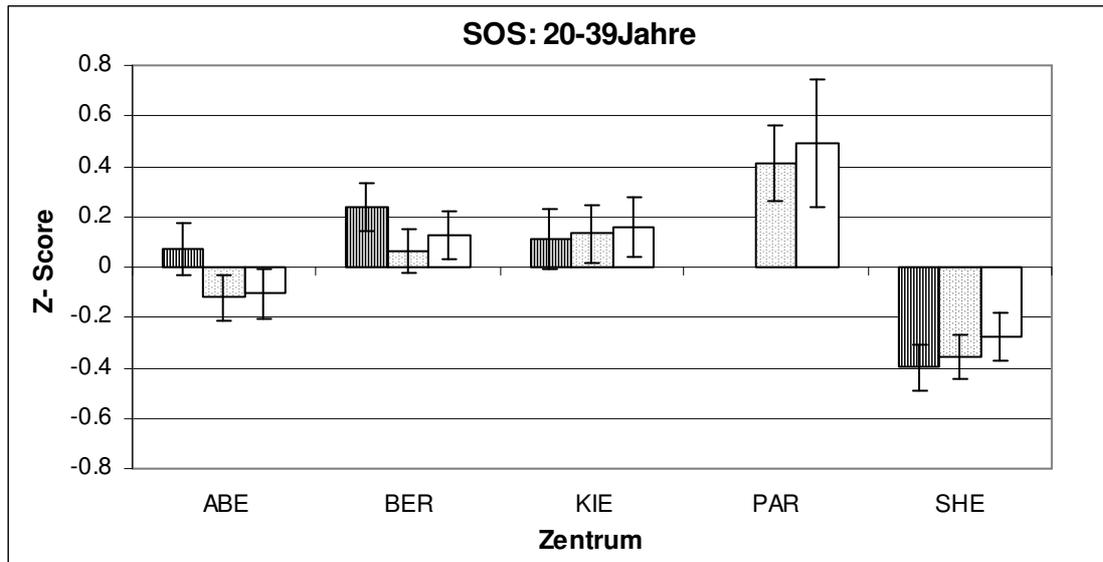


ACH BUA
 DTU BUA
 UBI BUA
 QUS2 BUA

Vergleich der BUA- Werte der einzelnen Zentren in auf OPUS basierenden Z- Scores. Dargestellt sind Mittelwert \pm Fehler des Mittelwertes.

ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP, BUA: Breitbandultraschallabschwächung
 ABE: Aberdeen, BER: Berlin, KIE: Kiel, PAR: Paris, SHE: Sheffield

Abbildung 8b: SOS- Ultraschallparameter der einzelnen Zentren



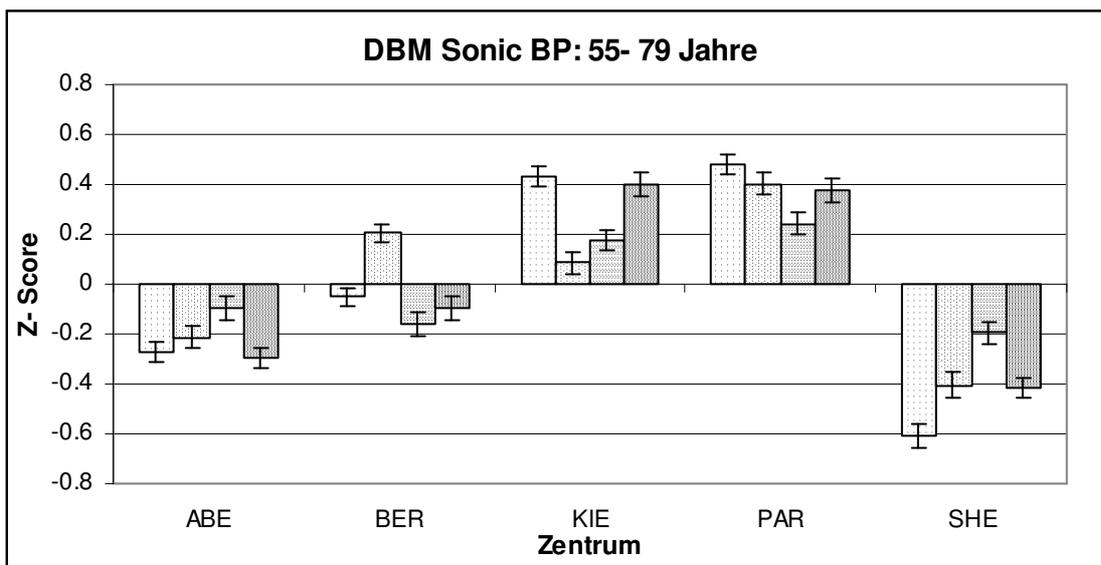
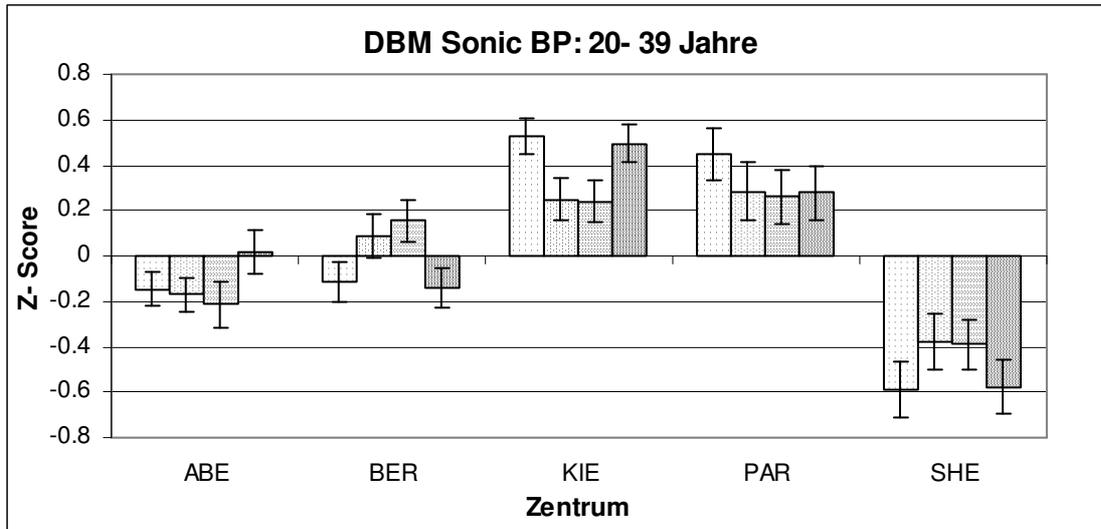
ACH SOS
 DTU SOS
 UBI SOS

Vergleich der SOS- Werte der einzelnen Zentren in auf OPUS basierenden Z- Scores. Dargestellt sind Mittelwerte \pm Fehler des Mittelwertes.

ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP, SOS: Schallgeschwindigkeit

ABE: Aberdeen, BER: Berlin, KIE: Kiel, PAR: Paris, SHE: Sheffield

Abbildung 8c: Ultraschallparameter des DBM Sonic BP- Gerätes



□ AD SoS ▨ AD SoS high trigger ▩ BTT ▧ UBPI

Vergleich der US- Parameter in den einzelnen Zentren.
Dargestellt sind Mittelwert \pm Fehler des Mittelwertes.

AD-SoS: Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit, BTT: Knochendurchtrittszeit,
UBPI: Ultraschall- Knochenprofil- Index
ABE: Aberdeen, BER: Berlin, KIE: Kiel, PAR: Paris, SHE: Sheffield

die DTU sowie UBI -Werte sind kleiner als 0.31, abgesehen von DTU BUA in Paris mit einem Wert von 0.53. In der postmenopausalen Gruppe sind die Werte insgesamt niedriger, maximal 0.18 für UBI BUA in Berlin, hervorzuheben sind sehr niedrige Werte für QUS-2 BUA unter 0.05.

Die delta Z-Scores der SOS-Werte der jungen Gruppe sind durchschnittlich höher als die der BUA-Werte. Sie reichen von maximal 0.4 für ACH SOS bis 0.49 für UBI SOS. Insgesamt zeigt sich, dass der größte Unterschied zwischen Paris mit durchweg positiven Z-Scores und Sheffield mit konstant negativen Z-Scores besteht. In der postmenopausalen Gruppe sind die delta Z-Scores für ACH, DTU und UBI SOS mit weniger als 0.16 wiederum kleiner als in der prämenopausalen Gruppe, Ausnahme bildet UBI SOS in Paris mit einem Wert von 0.32.

Bei der jungen Gruppe zeigt sich für die DBM-Variablen, dass DBM AD-SoS high trigger niedrigere Werte bis max. 0.38 als AD-SOS mit Werten bis maximal 0.59 hat. Höchster Wert bei DBM UBPI ist 0.58, bei DBM BTT 0.39. Bei der postmenopausalen Gruppe sind die Werte bei DBM Sonic BP für DBM AD-SoS bis maximal 0.61 ebenfalls höher als bei DBM AD-SoS high trigger mit maximal 0.41. DBM BTT hat Werte bis höchstens 0.24, DBM UBPI bis 0.41.

3.4.2 Adjustierte Werte

Die Zentrumsunterschiede mögen zum Teil durch Einflußfaktoren verschoben worden sein, die zwischen den Zentren differierten. Dazu gehören insbesondere die Variablen Alter, Körpergröße und -gewicht. Nachfolgend wurden die Zentrumsunterschiede adjustiert für diese Faktoren neu berechnet.

Die signifikanten Einflußfaktoren auf die verschiedenen QUS-Variablen sind in Tabelle 9 dargestellt. Außer für UBI SOS für die junge Gruppe gibt es für jede Variable eine oder mehrere signifikante Einflußgrößen. Bei den 20-39 Jährigen sind mehr höhere r^2 -Werte in dem 1. Modell mit den Einflußfaktoren Alter (nur bei der prämenopausalen Gruppe), Gewicht und Größe zu finden, bei den 55- 79 Jährigen im 2. Modell mit zusätzlich BMI. Insgesamt zeigen sich für die QUS-Variablen jedoch nur unwesentliche Veränderungen für r^2 zwischen dem 1. oder 2. Modell. Die BUA-Werte zeigen mit r^2 -Werten von 0.08- 0.14 eine größere Beeinflußbarkeit als die SOS-Werte mit $r^2 = 0.003- 0.035$.

Tabelle 9: Variablen, die signifikanten Einfluß auf die Ultraschall- Parameter haben

Model 1					Model 2				
Signifikanter* Einfluß auf Ultraschall-Parameter, 20- 39 Jahre									
	Gewicht	Größe	Alter	r ²	Gewicht	Größe	Alter	BMI	r ²
ACH BUA	0.2258	0.1883		0.139				0.6332	0.1406
DTU BUA	0.1532		0.1333	0.1					
UBI BUA	0.3397			0.1297					
QUS2 BUA	0.2788		0.2948	0.0842					
ACH SOS			-0.9752	0.0351					
DTU SOS	0.0755			0.0097					
UBI SOS									
ACH STI	0.1525		-0.378	0.0477	0.2896	-0.3495	0.3268		0.058
DBM AD-SoS	-2.9566	3.6277	1.9165	0.2862	1.3221	1.9275	-8.141		0.2857
DBM high tr.	-2.7909	3.2077	1.4529	0.2598	1.03	1.4639	-7.7008		0.2603
DBM BTT	-0.0032	0.0105	0.0085	0.1524	0.008	0.0085	-0.009		0.1534
DBM UBPI	-0.0033	0.0032		0.0914					
Signifikanter* Einfluß auf US-Parameter, 55- 79 Jahre¹									
ACH BUA	0.2191			0.0877	0.2028		0.5627		0.0882
DTU BUA	0.1834			0.0917	0.1501		0.4801		0.0931
UBI BUA	0.3968			0.1292					
QUS2 BUA	0.4381	-0.17		0.1083	0.2352		0.5293		0.1087
ACH SOS							0.3186		0.0029
DTU SOS	0.0736			0.0084			0.2159		0.0095
UBI SOS	0.1747	-0.4778		0.0116					
ACH STI	0.1704			0.0285	0.111		0.46		0.0287
DBM AD-SoS	-2.2574	2.6343		0.0573					
DBM high trig	-1.9563	2.1603		0.0489					
DBM BTT	-0.0026	0.0071		0.0392	0.0049		-0.0068		0.0394
DBM UBPI	-0.0025	0.0036		0.0332	0.0015		-0.0063		0.0334

*: p<0.05

1: Werte wurden vor der Modelrechnung nach dem Alter korrigiert

Angegeben ist, in welchem Maß die Variablen die US- Parameter beeinflussen, d.h. wie stark der Parameter pro Einheit der Variablen (bei Gewicht pro kg Körpergewicht, bei Größe pro m, bei BMI pro kg/m², bei Alter pro Lebensjahr) verändert wird.

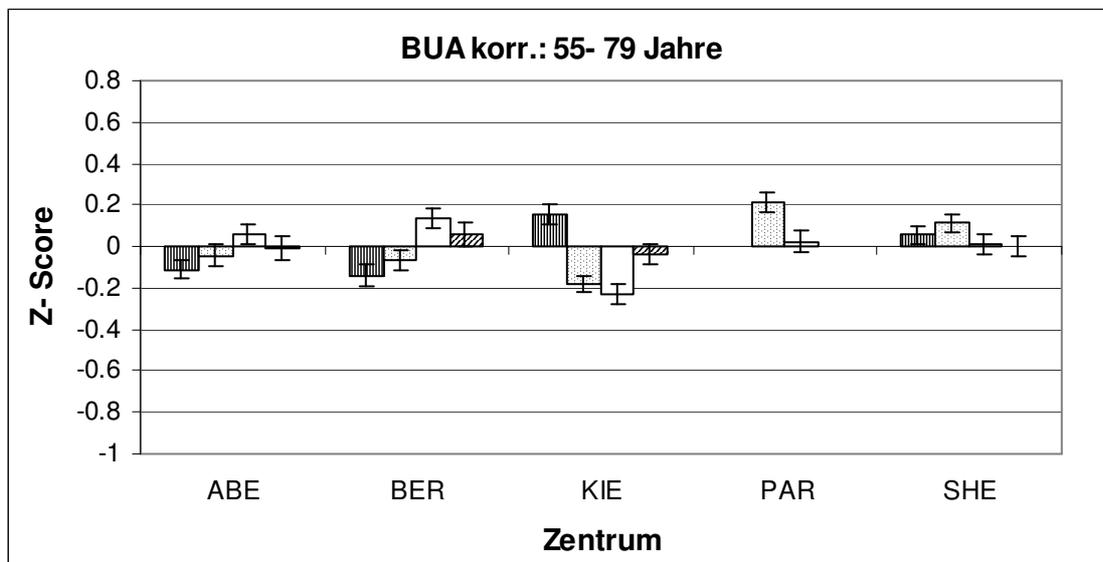
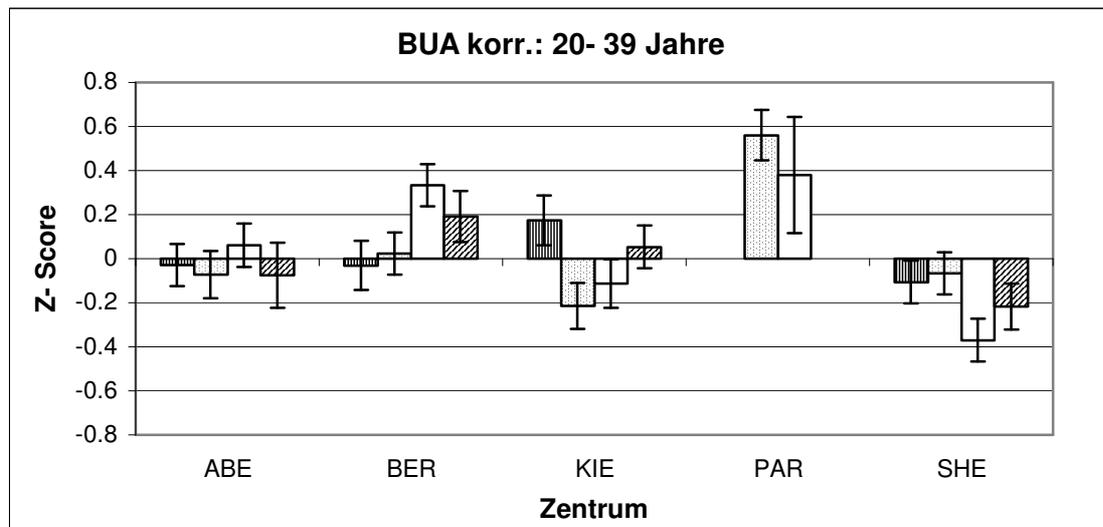
ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP, BUA: Breitbandultraschallabschwächung, SOS: Schallgeschwindigkeit, STI: Knochensteifigkeitswert, AD-SoS: Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit, BTT: Knochendurchtrittszeit, UBPI: Ultraschall- Knochenprofil- Index

Die höchsten Werte finden sich für DBM AD-SoS bzw. AD-SoS high trigger der jungen Gruppe bis 0.29, die Werte für die ältere Gruppe für diese Parameter sind dagegen mit bis 0.06 deutlich niedriger.

Zentrumsunterschiede für die neu nach Einflußgrößen berechneten Werte sind in Abbildung 9 graphisch dargestellt. Es zeigt sich, dass es bei den SOS-Variablen beider Gruppen sowie den Variablen am DBM Sonic BP für die postmenopausale Gruppe zu keiner wesentlichen Veränderung der Werte kommt. Bei den BUA-Variablen zeigt sich für die junge Gruppe die größte Veränderung bei UBI BUA von 0.3 auf 0.38. In der postmenopausalen Gruppe steigt der maximale Wert von DTU BUA von 0.15 auf 0.22. Beim DBM Sonic BP zeigt sich in der prämenopausalen Gruppe ein Anstieg aller Parameter, maximal von 0.38 auf 0.49 für DBM AD-SoS high trigger.

Zum Vergleich wurden auch die Zentrumsunterschiede der DXA-Werte ausgewertet, siehe Abbildung 10. Abbildung 11 zeigt, ebenfalls zum Vergleich, die Unterschiede des Frakturstatus, insgesamt gibt es bei 16% der Teilnehmerinnen Frakturen der Wirbelsäule, dies varriert zwischen 14.2% in Berlin und 17.6% in Sheffield.

Abbildung 9a: Ultraschallparameter, nach Einflußgrößen korrigiert

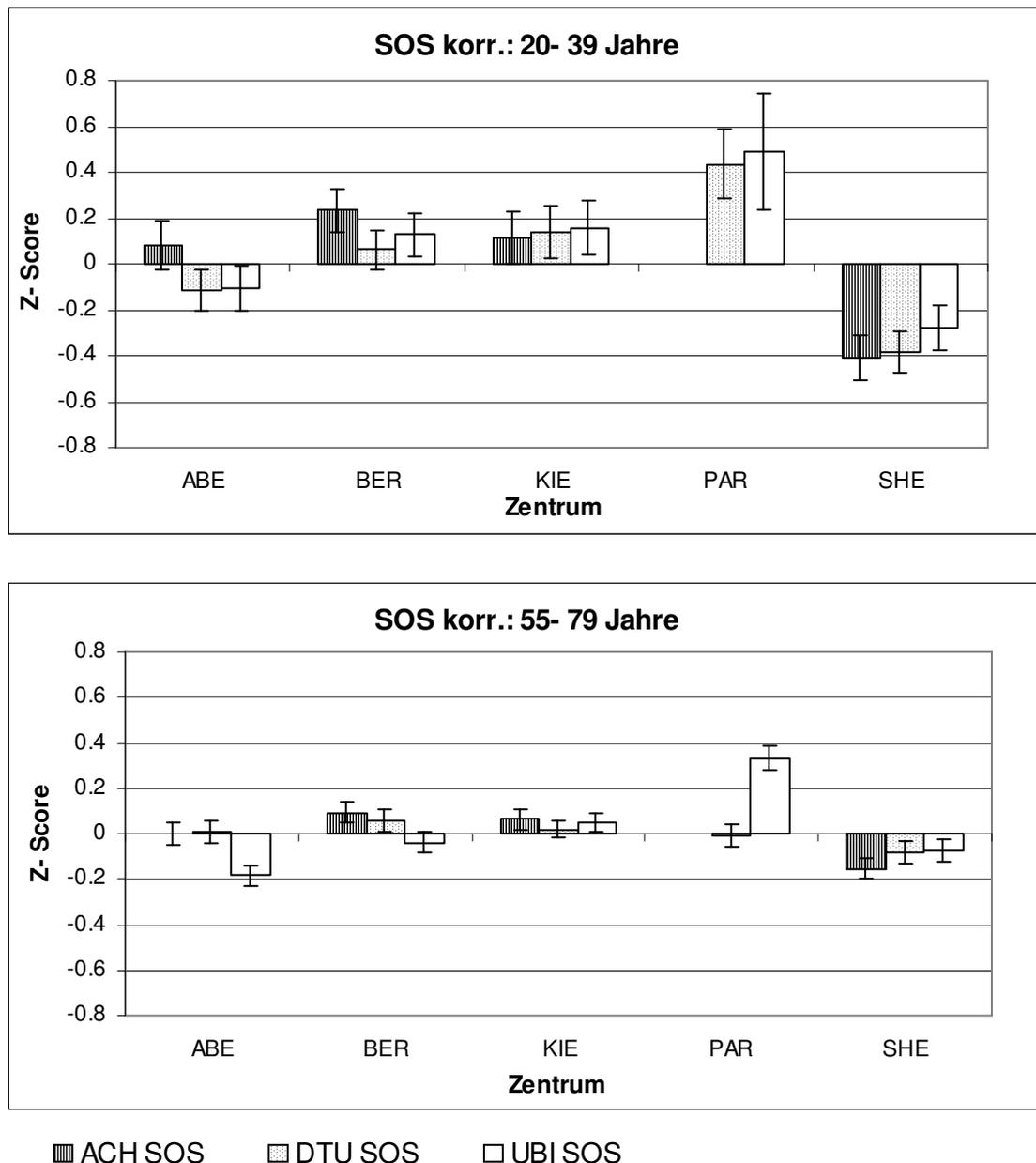


ACH BUA
 DTU BUA
 UBI BUA
 QUS2 BUA

Dargestellt sind die Mittelwerte der Z- Scores, bei der Altersgruppe 20- 39 Jahre sind die Ultraschallparameter je nach signifikantem Einfluß nach Gewicht, Größe und Alter korrigiert, bei der Gruppe der 55- 79 Jährigen nur nach Gewicht und Größe.

ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP,
 BUA: Breitbandultraschallabschwächung
 ABE: Aberdeen, BER: Berlin, KIE: Kiel, PAR: Paris, SHE: Sheffield

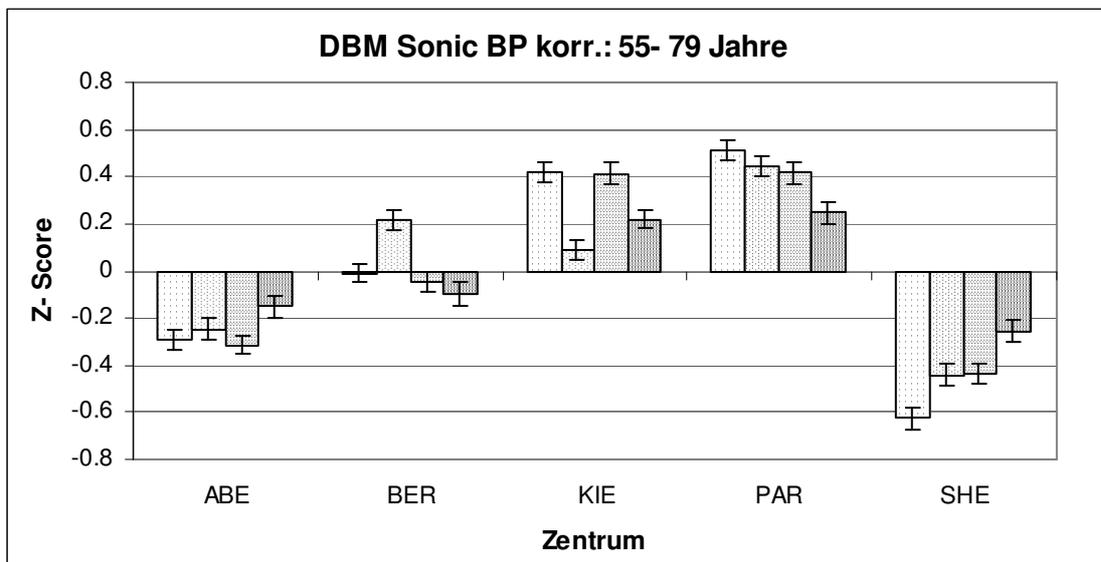
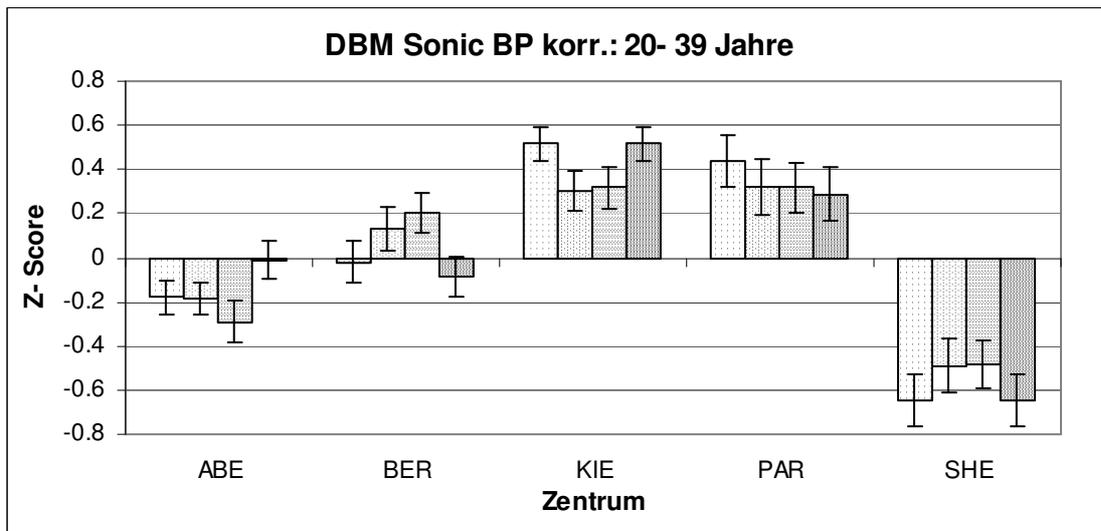
Abbildung 9b: Ultraschallparameter, nach Einflußgrößen korrigiert



Dargestellt sind die Mittelwerte der Z- Scores, bei der Altersgruppe 20- 39 Jahre sind die Ultraschallparameter je nach signifikantem Einfluß nach Gewicht, Größe und Alter korrigiert, bei der Gruppe der 55- 79 Jährigen nur nach Gewicht und Größe.

ACH: Achilles +, DTU: DTU-one, UBI: UBIS 5000, DBM: DBM Sonic BP,
 SOS: Schallgeschwindigkeit
 ABE: Aberdeen, BER: Berlin, KIE: Kiel, PAR: Paris, SHE: Sheffield

Abbildung 9c: Ultraschallparameter, nach Einflußgrößen korrigiert



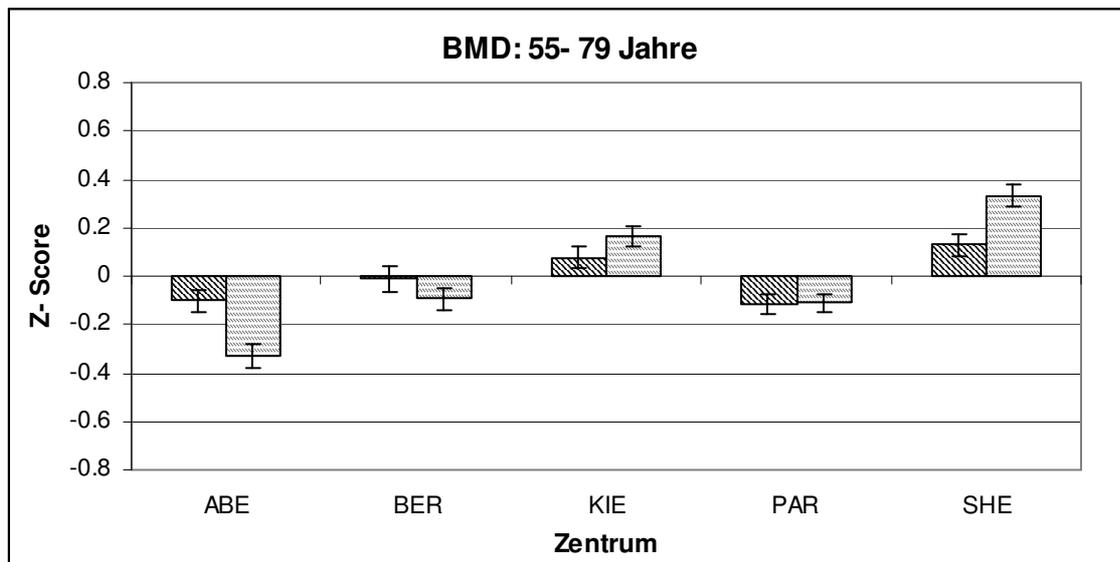
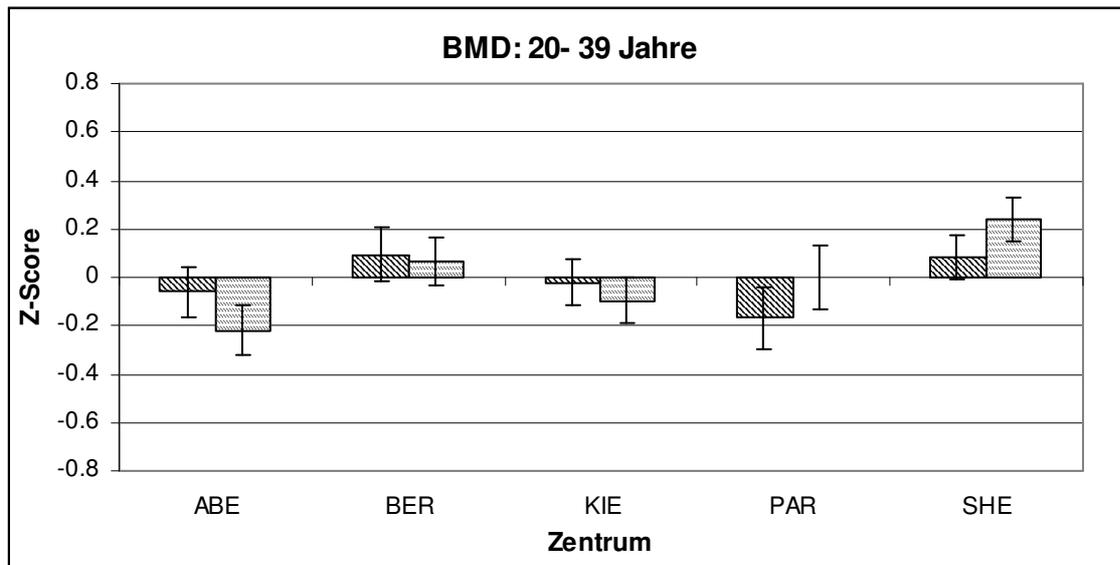
□ AD SoS ▨ AD SoS high trigger ▩ BTT ▪ UBPI

Dargestellt sind Mittelwert und Fehler des Mittelwertes.

Die Ultraschallparameter sind je nach Einflußfaktoren nach Größe und Gewicht, bei der Gruppe der 20- 39 Jährigen auch nach Alter, korrigiert.

AD-SoS: Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit,
 BTT: Knochendurchtrittszeit, UBPI: Ultraschall- Knochenprofil- Index
 ABE: Aberdeen, BER: Berlin, KIE: Kiel, PAR: Paris, SHE: Sheffield

Abbildung 10: Knochendichte (BMD) in den Zentren: Vergleich der Z- Scores

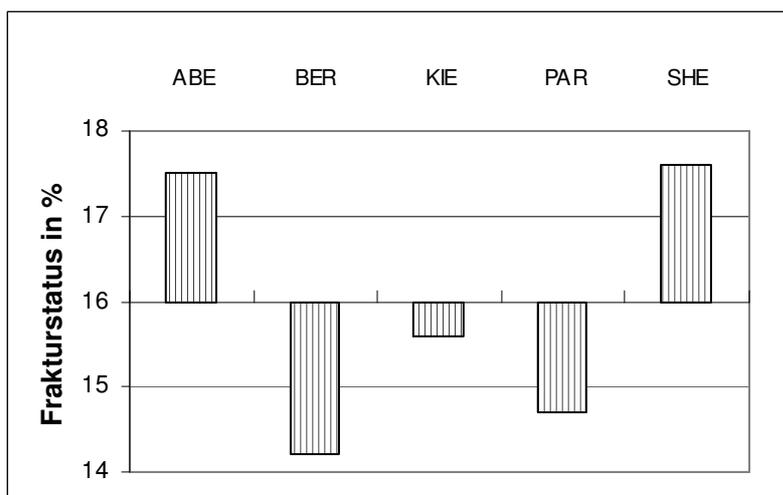


▨ LxsBMD ▨ HxsBMD

Lxs BMD: Knochendichte, mittels DXA an der Lendenwirbelsäule gemessen

Hxs BMD: Knochendichte, mittels DXA an der Hüfte gemessen

ABE: Aberdeen, BER: Berlin, KIE: Kiel, PAR: Paris, SHE: Sheffield

Abbildung 11: Frakturstatus der Zentren

Der Wirbelkörper- Frakturstatus über alle Zentren beträgt 16%, dargestellt ist die Abweichung der einzelnen Zentren zu diesem Wert.

ABE: Aberdeen, BER: Berlin, KIE: Kiel, PAR: Paris, SHE: Sheffield

4 Diskussion

4.1 Qualitätssicherung

4.1.1 Gerätestabilität

Um valide Referenzdaten zu erhalten, sind Maßnahmen zur Qualitätssicherung von besonderer Bedeutung. In der OPUS-Studie wurde in Form von sorgfältiger Vorbereitung und Durchführung der Messungen, sowie Schulung der Untersucher an den QUS-Geräten und Erstellung von OPUS-Protokollen gemäß Herstellerangaben zur Durchführung der Messungen darauf geachtet. Auch wurden täglich Messungen an herstellereigenen Phantomen zur Überprüfung der Gerätestabilität durchgeführt.

Zur Überprüfung der Langzeitstabilität der Geräte wurden außerdem Langzeitmessungen an freiwilligen Probanden durchgeführt. Diese erfolgten jedoch nur in Kiel und Aberdeen. Bei Auswertung der Daten zeigt sich, daß es bei den jeweils vier Probanden nur bei jeweils maximal einem davon eine Drift gibt, oder es

zeigen sich bei zwei Probanden gegensinnige Drifts für ein Gerät. Dies läßt darauf schließen, daß die QUS-Geräte in Aberdeen und Kiel während der Messzeit insgesamt stabil waren und keinen Drift aufweisen.

Zusätzlich wurden Langzeitmessungen an Leeds Phantomen in allen Zentren durchgeführt. Am QUS-2 sowie DBM Sonic BP war dies aus technischen Gründen nicht möglich. Es zeigen sich in der Mehrzahl der Fälle Drifts, meistens nur für eins der beiden Leeds Phantome. Teilweise zeigen sich aber auch Drifts beider Phantome in die gleiche Richtung. Dies ist in insgesamt drei Fällen in Aberdeen und Kiel der Fall, obwohl die Langzeitmessung an den Probanden keinen Hinweis auf einen Drift der Geräte geben. Daher scheint es, daß die Messungen an den Leeds Phantomen nicht dazu geeignet sind, Aussagen über die Messwertstabilität der QUS-Geräte bei Messungen an Menschen zu geben. Dazu kommt, daß es bei Auswertung der Messwerte der Leeds Phantome einige Auffälligkeiten gab, die bei Auswertung der Daten der OPUS- Studienpopulation nicht nachvollzogen werden können. Dazu gehören in zwei Fällen eine plötzliche Zunahme bzw. Abnahme der Messwerte über einen bestimmten Zeitraum. Bei Analyse der Daten der OPUS- Studienpopulation zeigen Teilnehmerinnen, die in diesen Zeiträumen gemessen wurden, keine Zunahme bzw. Abnahme der Werte, sondern ihre Messwerte verteilen sich relativ regelmäßig um die altersabhängigen Mittelwerte. Bei Vergleich der Messwerte mit den gleichen Variablen eines anderen Gerätes sind diese Werte in Bezug auf die Gesamtpopulation konsistent. Woher die Veränderung der Messwerte bei den Leeds Phantomen stammt, bleibt letztlich unklar. Es ist nicht auszuschließen, dass die Phantome falsch positioniert wurden oder es durch falsche Aufbewahrung der Phantome zu Temperaturunterschieden kam, die die Veränderung der Messwerte bewirkten. Möglicherweise liegt der Grund aber auch in den Phantomen selbst.

Eine weitere Auffälligkeit ist zudem eine zum Teil sehr hohe Streuung der Messwerte um den Mittelwert mit einer daraus folgenden hohen Standardabweichung der Phantome. Dies zeigt sich beispielhaft bei der Variablen UBI BUA in Kiel. Das Leeds red Phantom weist eine SD von 6.6 dB/MHz auf, bei den Probanden liegt sie im Gesamtdurchschnitt dagegen nur bei 2.2 dB/MHz, für einen einzelnen Probanden beträgt sie max. 3.6 dB/MHz. Gerade bei Phantomen stellt sich jedoch die Anforderung an eine gute Präzision, so dass Werte, die die von Probanden übertreffen, nicht akzeptabel erscheinen.

Eine dritte Auffälligkeit zeigt sich bei periodischen Schwankungen von einigen SOS-Variablen bei Messung der Leeds Phantome. Hierbei zeigt sich in den Sommermonaten ein Minimum der Werte, während die Messwerte in den Wintermonaten im Durchschnitt ansteigen. Bei Analyse der Daten der Studienpopulation zeigt sich auch dort eine gewisse periodische Schwankung, am stärksten bei ACH SOS in Sheffield ausgeprägt. Die Werte steigen ebenfalls in den Wintermonaten leicht für die SOS- Parameter an während sie im Sommer geringer sind. Die Schwankungsbreite ist mit etwa 0,25 SD jedoch deutlich kleiner als bei den Leeds Phantomen mit ca. 1,5 SD. Diese Veränderung lässt sich am ehesten durch Temperaturunterschiede erklären. SOS- Variablen sind abhängig von der Temperatur des Wasserbades des QUS-Gerätes (29), mit einer Abnahme der Werte bei zunehmender Temperatur, was die niedrigeren Messwerte in den Sommermonaten erklärt. Auch Ikeda (30) beschreibt ein jahreszeitliches Schwanken der SOS-Werte im Gegensatz zu den BUA-Werten.

In diesem Fall sind die Phantome ein guter Indikator für temperaturbedingte Veränderungen der Messwerte, da sie deutlich sensibler darauf reagieren, aber sie eignen sich nicht für eine quantitative Korrektur der Patientenergebnisse. Um zu überprüfen ob diese jahreszeitlichen Schwankungen der Messwerte zu einer Verzerrung der Gesamtdaten durch ungleiche Altersverteilung führen, wurde ein Vergleich der Altersmittelwerte einer Sommer- gegenüber einer Wintergruppe durchgeführt. Im t-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied (in der Tendenz waren die SOS Werte höher, das Alter aber auch höher, weshalb eigentlich eher niedrigere SOS Werte erwartet worden wären). Man kann also davon ausgehen, dass diese jahreszeitlichen Schwankungen, da es sich um eine Querschnittsstudie handelt und sich so bei gleicher Altersverteilung die Unterschiede durch Mittelung der Werte ausgleichen, insgesamt keinen Einfluß auf die Referenzdaten der SOS-Variablen haben. Für einen einzelnen Probanden ist dieser Einfluß jedoch nicht zu vernachlässigen, so dass man bei klinischem Einsatz darauf achten muss, dass es zu solchen temperaturbedingten Schwankungen nicht kommt. Das heißt, es muss darauf geachtet werden, dass Räume eine konstante Temperatur haben, dass im Winter genügend geheizt wird und ggf. eine Aufwärmzeit für die Füße benötigt wird. Da die Langzeitmessungen an Probanden nur Aussagen über die Stabilität der Messwerte für die Geräte in Aberdeen und Kiel erlauben, wurden auch die Daten der Studienpopulation auf Drifts als Hinweis für Geräteinstabilitäten überprüft. Hier

zeigt sich in Aberdeen ein Abwärtstrend bzw. Abwärtst drift bei drei BUA-Parametern (siehe Tabelle 2). Da die Langzeitmessungen an den Probanden keinen Drift der Geräte zeigt und es bei drei gleichen Parametern auf unterschiedlichen Geräten zu Drifts in die gleiche Richtung kommt, ist am ehesten von einer tatsächlichen Veränderung der Population über die Zeit auszugehen und nicht von Geräteproblemen. Das heißt, dass die Teilnehmerinnen am Anfang der Studie im Schnitt höhere Werte aufwiesen als am Ende. In Berlin kommt es bei 2 BUA-Parametern zu Drifts aufwärts. Auch hier kommt eine Veränderung der Population über die Messzeit in Betracht. Bei den SOS- Parametern in Berlin zeigt DTU SOS jedoch einen Abwärtst drift im Gegensatz zu UBI SOS mit einem Aufwärtst drift. In diesem Fall scheint ein tatsächlicher Drift der Geräte möglich. Außerdem stellt sich bei DBM BTT ein Abwärtstrend in Berlin dar.

Kiel ist das einzige Zentrum, in dem es keine signifikanten Drifts gibt, wie sich auch in den Langzeitmessungen der Probanden zeigt. In Paris sind die Werte für UBI und DTU stabil, lediglich bei DBM AD-SoS und DBM BTT zeigt sich ein Aufwärtstrend. Ob dieser durch einen Drift des Gerätes oder durch die Studienpopulation verursacht wird bleibt unklar. In Sheffield zeigt sich bei DTU SOS und ACH SOS und demzufolge auch bei ACH STI ein signifikanter Aufwärtstrend. Auch hier scheint eine Veränderung der Population über die Zeit wahrscheinlich. Zusammengefaßt kann man also sagen, dass es nur für die Werte für DTU und UBI SOS in Berlin und die DBM Parameter in Berlin (DBM BTT) und Paris (DBM AD-SoS und DBM UBPI) Hinweise auf mögliche Geräteinstabilitäten gibt.

Um einen Überblick über die Größenordnung der Drifts zu bekommen, wurden die Z-Scores bei signifikanten Drifts ausgewertet. Es ergibt sich eine Spanne für die verschiedenen Variablen von 0.3 bis max. 0.8 SD für die Veränderungen von Anfang bis Ende der Messungen (siehe Tabelle 2). Da es sich bei OPUS um eine Querschnittsstudie handelt, erscheint diese Größenordnung akzeptabel für die Erstellung der Referenzdaten, auch da nur in einzelnen Zentren die Variablen auf mögliche Geräteinstabilitäten hinweisen, die Variablen der anderen Zentren jedoch stabil erscheinen.

Insgesamt erweist sich die Verwendung der Leeds Phantome zur Qualitätskontrolle von Langzeitdrifts nicht geeignet; im Gegensatz zur geringen Größenordnung der Drifts in der Studienpopulation zeigen sich relativ hohe Reproduzierbarkeitsfehler der

Phantommessungen, und die an den Phantomen gemessenen Veränderungen waren nicht konsistent zu denen der Studienteilnehmer.

4.1.2 Kreuzkalibrierung der Geräte

Um die verschiedenen Geräte in den unterschiedlichen Zentren vergleichen zu können, wurden Messungen an 2 Phantomen und einem Probanden zu 2 Zeitpunkten im Abstand von ca. 1 Jahr in allen Zentren durchgeführt.

Der aus diesen Daten errechnete KZP zeigt, dass er in 71% der Fälle beim Probanden kleiner als bei den Phantomen ist, und z.T. weniger als die Hälfte beträgt. Im Vergleich zum KZP, der anhand der Daten der Studienpopulation berechnet wurde, zeigt sich, dass der KZP des Probanden in 66% kleiner ist und in den anderen Fällen nur wenig mehr beträgt, was insgesamt für gute Daten am Probanden spricht.

Auch der LZP ist beim Probanden in 75% der Fälle kleiner als bei den Phantomen und beträgt maximal weniger als ein Drittel der LZP der Phantome. Auch für die CIRS Phantome gilt also wie bereits oben für die Leeds Phantome beschrieben, dass die Anforderung an höhere Präzisionen als bei Messungen an Menschen nicht erfüllt werden. Die Streuung der Phantommesswerte ist zu groß, als dass sie als empfindlicher Indikator von Geräteproblemen genutzt werden könnte.

Bei Auswertung der Daten bezüglich der absoluten Messwertunterschiede zwischen dem 1. und 2. Messdatum zeigen sich häufige inkonsistente Daten, zum einen zwischen Phantomen und dem Probanden, zum Teil auch zwischen den Phantomen untereinander. Da die Phantome jedoch menschlichen Knochen imitieren sollen und daher Veränderungen, die am menschlichen Knochen auftreten, aufzeigen sollen, würde man daher ähnliche Ergebnisse, wie sie am Probanden auftreten, erwarten. Auch in dieser Hinsicht erfüllen die CIRS Phantome nicht den Anforderungen, die an sie gestellt werden.

Beim DBM Sonic BP wurden statt der CIRS Phantome die Phantome Kiel high/ low verwendet. Hier zeigen sich sowohl für den KZP als auch für den LZP gute Präzisionswerte, die deutlich geringer sind als die am Menschen gemessenen. In dieser Hinsicht erfüllen die Phantome ihre Erwartungen. Bezüglich der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten gibt es jedoch auch relativ abweichende Ergebnisse zu denen vom Probanden. Daher scheinen auch die Kiel Phantome nicht ideal.

Insgesamt muss man also die Funktionalität der Phantome kritisch beurteilen und kann sie zur Beurteilung, ob eine Kreuzkalibrierung durchzuführen ist, nicht heranziehen. Die Messwerte eines einzelnen Probandes sind jedoch zu wenig, um eine valide Kreuzkalibrierung durchzuführen. Mehrere Probanden mit unterschiedlicher Knochendichte, um ein größeres Spektrum abzudecken, wären hier sicher hilfreich.

Bei Errechnung der Zentrumsvariabilität zeigt sich, dass die Unterschiede zwischen den Zentren zum großen Teil eine ähnliche Größenordnung wie die LQP der Geräte aufweisen oder etwas darüber liegen. In keinem Fall ist jedoch die Zentrumsvariabilität größer als KQP und LQP zusammen. Auch aus diesen Umständen erscheint die Durchführung einer Kreuzkalibrierung nicht sinnvoll, so dass sie letztendlich nicht durchgeführt wurde.

4.2 Vergleich der QUS-Geräte untereinander

Beim Vergleich der BUA bzw. SOS T- Scores der verschiedenen Geräte (AD-SoS des DBM Sonic BP wurden wegen der unterschiedlichen Messregion an der Hand und dadurch zu erwartender unterschiedlicher Werte nicht mit einbezogen) zeigt sich, dass der altersabhängige Verlauf bei allen Geräten sehr ähnlich ist, d.h., die Steigung der Variablen verhält sich ähnlich, nur die Ausgangswerte differieren. Lediglich die Variablen der prämenopausalen Gruppe am Achilles+ zeigen abweichendes Verhalten zu den anderen Variablen dieser Gruppe und sinken bereits kontinuierlich ab dem Alter von 20 Jahren. Warum es dazu kommt bleibt spekulativ; am ehesten würde man den Grund in der unterschiedlichen Messmethode des Achilles+ suchen. Dort bleibt im Gegensatz zu DTU-one und UBIS 5000 die Messregion immer an derselben Stelle, während sich bei den anderen Geräten die Messregion an anatomischen Gegebenheiten orientiert und sich interindividuell verschiebt. Möglicherweise kommt es bei der jüngeren Gruppe zu einer Veränderung des Fußes zwischen 20 und 39 Jahren z.B. durch Sinken des Fußgewölbes, so dass sich die Messregion anatomisch gesehen stetig verschiebt und dies abnehmende Werte verursacht.

Die T-Scores werden definitionsgemäß anhand der „peak bone mass“, also der höchsten Knochenmasse, errechnet. Diese ergibt sich in einem Alter zwischen etwa 20 und 40 Jahren, von da an sinkt die Knochenmasse langsam wieder. Da beim Achilles+ die QUS-Werte jedoch von Anfang an sinken, am ehesten durch die

Messmethode und nicht durch Änderung der tatsächlichen Knochenmasse bedingt, erscheint es gerechtfertigt, die T-Scores neu anhand der Werte der 39 Jährigen zu ermitteln, um reelle Ausgangswerte bezüglich der postmenopausalen Gruppe zu erhalten. Das Verhältnis der Variablen der anderen Geräte untereinander in der postmenopausalen Gruppe ändert sich dadurch nur unwesentlich, man kann jedoch sehen, dass die Variablen des Achilles+ sich den der anderen Geräte deutlich nähern.

Bei dem klinischen Einsatz von QUS-Geräten ist es erstrebenswert, Werte eines Gerätes mit dem eines anderen Gerätes zu vergleichen. Darum wurde eine Standardisierung der T-Scores durchgeführt. Die Korrelation der QUS-Geräte untereinander ist nicht so hoch wie bei den DXA-Geräten, bei denen bereits eine Standardisierungsmethode entwickelt wurde (31) und diese in der Klinik auch angewendet wird. Es erscheint daher auch bei QUS- Geräten sinnvoll, standardisierte Werte zu ermitteln, um eine gewisse Vergleichbarkeit zu erreichen. Abbildung 6 zeigt, dass dies durchaus erreichbar ist, wenn QUS-Ergebnisse in der Form der hier entwickelten sT-Scores ausgedrückt werden.

4.3 Vergleich mit Herstellerdaten

Bei Gegenüberstellung der in der OPUS-Studie ermittelten Referenzdaten mit denen der Hersteller zeigt sich für QUS-2 BUA und UBI SOS eine gute Übereinstimmung, in den anderen Fällen sind mehr oder weniger deutlichere Unterschiede vorhanden. Am größten sind diese Unterschiede für DBM Sonic BP, besonders für DBM UBPI, wo für die postmenopausale Gruppe kaum noch eine Übereinstimmung besteht. Für ACH STI gibt es vom Hersteller Angaben zu Referenzdaten für eine kaukasische US-amerikanische Bevölkerung mit einer Anzahl gemessener Probandinnen von 1933 sowie Angaben für eine deutsche Population, hierbei wurden jedoch nur 321 Probandinnen einbezogen. In beiden Fällen ist eine Abweichung zu den Daten der OPUS-Studienpopulation zu sehen, wobei die Werte für die US-amerikanische Bevölkerung für die prämenopausale Gruppe recht gut übereinstimmen, im Gegensatz zu den Werten der deutschen Referenzgruppe, die sowohl im Mittelwert als auch in der SD deutlich abweichen. Dies mag hauptsächlich an der Anzahl der Probandinnen liegen, die mit insgesamt 321 recht klein ist und somit nicht repräsentativ für eine Bevölkerung ist.

Insgesamt zeigt sich, dass die Hersteller für die junge Referenzgruppe außer ACH STI etwas höhere Werte angeben, bei den postmenopausalen Gruppen zeigen sich an den Geräten, die an der Ferse messen - außer für UBI SOS und QUS-2, die eine gute Übereinstimmung mit den OPUS- Werten zeigen- niedrigere Werte. Dies ist sicherlich damit erklärbar, dass die Gerätehersteller tendenziell nicht die Normalbevölkerung untersucht haben, sondern eine etwas osteoporoseverdächtige Subpopulation, die dann auch deutlichere altersbedingte Abfälle der Messwerte zeigt.

4.4 Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren

Da in verschiedenen Bevölkerungsgruppen Unterschiede in der Knochendichte und dem Vorkommen von Osteoporose vorliegen, wurden die Daten der OPUS-Studie auf Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren hin überprüft. In der postmenopausalen Gruppe zeigt sich, dass Unterschiede der BUA- und SOS-Variablen mit einem delta Z-Score von kleiner als 0.2 , abgesehen von UBI SOS in Paris mit 0.32, relativ klein sind. Bei den BUA-Variablen gibt es in Sheffield an allen 4 Geräten positive Z-Scores mit einem durchschnittlichen Z-Score von 0.07, in den anderen Zentren gibt es sowohl positive als auch negative Z-Scores, was dafür spricht, dass es keine generellen Unterschiede der QUS-Variablen gibt. Bei den SOS-Variablen haben Aberdeen, Berlin und Paris sowohl positive als auch negative Z-Scores, in Kiel zeigen sich für alle 3 Geräte positive Z-Scores mit einem Durchschnittswert von 0.04 und in Sheffield zeigen sich durchweg negative Werte mit einem Durchschnittswert von -0.09. Im Wesentlichen zeigt also nur Sheffield eine einheitlich abweichende Tendenz. Der delta Z-Score von weniger als 0.1 SD ist insgesamt jedoch als recht gering zu bewerten.

In der prämenopausalen Gruppe sind die Unterschiede deutlicher ausgeprägt. Bei den BUA-Variablen zeigen sich delta Z-Scores bis 0.3, Ausnahme bildet hier DTU BUA in Paris mit einem Z-Score von 0.53. Der größte Unterschied besteht zwischen Paris mit durchweg positiven Werten, durchschnittlich 0.42 und Sheffield mit durchweg negativen Werten, im Durchschnitt -0.12. Auch bei den SOS-Variablen zeigt sich dieser deutliche Unterschied zwischen Paris und Sheffield, Paris weist einen durchschnittlichen Wert von 0.45 auf, Sheffield dagegen -0.34.

Weshalb es bei der jüngeren Gruppe zu größeren Unterschieden zwischen den Zentren kommt, mag zum einen in der kleineren Anzahl der Probandinnen

gegenüber der älteren Gruppe liegen. Zum anderen könnte es auch an tatsächlichen Unterschieden in der Knochendichte liegen. Bei Vergleich der Z-Scores der DXA-Werte kann man jedoch generell keine größeren Unterschiede zwischen prä- und postmenopausaler Gruppe finden. Andererseits drängt sich, wenn man die QUS-Variablen der älteren mit der jüngeren Gruppe vergleicht, der Verdacht auf, dass es innerhalb der Zentren, besonders in Paris und Sheffield, zwischen älteren und jüngeren Frauen, abgesehen von der zu erwartenden altersabhängigen Veränderung, möglicherweise zu durch andere Gründe bedingten Veränderungen der Knochendichte bzw. der morphologischen Eigenschaften des Fußes, die die QUS-Variablen beeinflussen, gekommen ist. Da die mittels DXA gemessene Knochendichte in Paris und Sheffield keine wesentliche Änderung zwischen beiden Gruppen zeigt, betreffen diese Veränderung wohl eher Eigenschaften, die nur QUS beeinflussen. Den weiteren Verlauf müssten fortführende prospektive Studien zeigen.

Beim DBM Sonic BP sind insgesamt größere Unterschiede zwischen den Zentren mit einem delta Z-Score bis 0.6 zu verzeichnen. Dabei zeigt sich, dass die Zentrumsunterschiede bei AD-SoS high trigger im Gegensatz zu AD-SoS durchschnittlich, zum großen Teil deutlich, geringer sind und einen delta Z-Score bis nur ca. 0.4 aufweisen. AD-SoS high trigger wird im Verhältnis zu einer gerätespezifischen Maximalamplitude berechnet; dies zeigt bereits an, dass es bei diesem Gerätetyp Unterschiede bei den Messungen zwischen den einzelnen Geräten gibt. Ob die größeren Zentrumsunterschiede dadurch bedingt sind oder tatsächlich Unterschiede zwischen den Bevölkerungen vorliegen, bleibt offen.

Da man weiss, dass auch morphologische Gegebenheiten wie z.B. Körpergröße und Gewicht QUS beeinflussen, wurden signifikante Einflußfaktoren der verschiedenen QUS-Variablen bestimmt. Hierbei zeigt sich, dass die BUA-Variablen insgesamt stärker beeinflusst werden als die SOS-Variablen. Bei SOS und BUA zeigt sich dabei eine ähnliche Einflußgröße für ältere und jüngere Gruppe. Bei DBM Sonic BP dagegen ist der Einfluß für die junge Gruppe bis mehr als 5fach größer als bei der älteren Gruppe.

Ob man bei den Einflußfaktoren Gewicht oder BMI benutzt, bleibt sich relativ gleich. Bei den jüngeren Probandinnen hat Gewicht insgesamt häufiger einen etwas größeren Einfluß, bei den älteren Probandinnen BMI, die Einflußstärke ändert sich dabei jedoch nur unwesentlich.

Nach Korrektur der QUS-Variablen mit den errechneten Einflußgrößen zeigt sich, dass sich die Zentrumsunterschiede nur wenig verändern. Im Fall der jungen Probandinnen in Paris und Sheffield vergrößern sich die Unterschiede für BUA zwischen den beiden Zentren sogar noch, bei SOS bleibt der Unterschied in etwa so bestehen. Die morphologischen Unterschiede sind also nicht der Grund für die bestehenden Zentrumsunterschiede.

Insgesamt scheint es gerechtfertigt, dass man aus diesen Daten, zumindest für die Geräte, die am Calcaneus messen, eine einheitliche Datenbank erstellt. Bei der postmenopausalen Gruppe differieren die delta Z-Scores der einzelnen Zentren weniger als 0,2 SD vom Gesamtmittelwert (Ausnahme bildet nur UBI SOS in Paris mit 0,32SD), diese Abweichungen scheinen tolerabel. Im Vergleich mit den Zentrumsunterschieden der DXA-Werte sieht man, dass auch dort Unterschiede, die sogar mehr als 0,3 SD betragen, existieren.

Da es sich bei der OPUS-Studie um eine bevölkerungsrepräsentative Studie handelt, sowohl von der Personenanzahl mit 1858 für QUS-2 bis 2769 für DTU-one her gesehen, als auch von der Auswahl der Studienteilnehmerinnen und strenge Qualitätssicherungsmaßnahmen durchgeführt wurden, kann man die Daten als sehr valide ansehen. Wir empfehlen daher, sie für den westeuropäischen Raum als Referenzdatenbank zu verwenden.

4.5 Vergleich mit Daten in der Literatur

Studien zur Erstellung von Referenzdaten im Bereich Quantitativer Ultraschallverfahren sind selten. Für die Geräte UBIS 5000 und QUS-2 sind generell keine Studien vorhanden. Für das Gerät DTU-one gibt es von Frost et al. (32) eine Studie zum Vergleich von QUS und BMD, hier werden anhand von einer Untergruppe von 530 Frauen Referenzdaten erstellt. Die Auswahl ist jedoch nicht populationsbasiert, es gibt Ausschlusskriterien, die Bedingungen beinhalten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Beim Vergleich der Referenzdaten zeigt sich, dass die BUA-Werte bei Frost et al. ca 10% höher liegen als bei den OPUS-Daten, überall aber weniger als eine SD. Die SOS-Werte sind den OPUS-Daten vergleichbar.

Das Gerät DBM Sonic BP wird in mehreren größeren Studien verwendet.

Pluskiewicz (33) beschreibt Referenzdaten für eine polnische Bevölkerung. Diese

Studie ist jedoch nicht populationsbasiert, es gibt Ausschlußkriterien bezüglich Umstände, die den Knochenstoffwechsel betreffen. Der Vergleich der Daten zeigt, dass die Werte für AD-SoS niedriger als bei der OPUS-Studie liegen, aber innerhalb einer halben SD. Bei der SEMOF-Studie (34) wurden über 7000 Frauen untersucht mit dem Ziel den Zusammenhang zwischen QUS und Frakturstatus zu ermitteln. Es wurden nur Frauen von 70 bis 80 Jahren untersucht, zudem ist nicht klar, wie die Studienpopulation rekrutiert wurde. Es wurden also möglicherweise keine Referenzdaten für einen repräsentativen Bevölkerungsquerschnitt ermittelt. Der Vergleich ergibt um weniger als eine viertel SD höhere AD-SoS- Werte als bei OPUS bei der Altersgruppe 70-79 Jahre. Wüster (35) stellte Daten für eine Population von über 10000 Frauen zusammen, jedoch nicht primär zur Erstellung von Referenzdaten. Es sind keine populationsbasierten Daten. Mittelwerte für die junge Referenzgruppe sind höher als bei OPUS, etwas mehr als eine halbe SD, auch für die postmenopausalen Gruppen liegen die Werte höher.

Das Gerät Achilles+ wurde bei zahlreichen Studien eingesetzt. In der ESOPO-Studie (36) wurden populationsbasierte Referenzdaten für die italienische Bevölkerung erstellt, Thompson (37) untersuchte über 3000 Frauen in England, auch diese Studie ist populationsbasiert ohne Ausschlußkriterien. Beide Studien haben niedrigere Werte als die OPUS- Studie, ACH STI ist bei Thompson eine halbe bis eine SD niedriger, in der ESOPO Studie ca eine halbe SD. Eine weitere populationsbasierte Studie gibt es von van Daele in den Niederlanden (38). Auch hier zeigt sich SOS niedriger als bei OPUS, die BUA-Werte sind vergleichbar hoch. Es gibt noch weitere, aber nicht streng populationsbasierte Studien; Hadji (39) untersuchte in Deutschland über 5000 Frauen, die Werte für BUA stimmen mit unseren Werten gut überein, die SOS Werte sind jedoch geringer. Hartl (40) erstellte in der Schweiz Werte für Achilles, die sowohl für BUA als auch SOS und STI gut mit unseren übereinstimmen. Insgesamt gibt es also nur für Achilles+ weitere populationsbasierte Studien, die vergleichbare oder niedrigere Werte aufzeigen als unsere ermittelten. Ob das an regionalen Unterschieden liegt bleibt unklar, auch bei den OPUS-Daten gibt es regionale Unterschiede, diese sind jedoch nicht so stark ausgeprägt.

Studien, die verschiedene QUS-Geräte miteinander vergleichen, existieren in geringem Umfang. Es gibt jedoch nur eine, die zahlenmäßig eine noch größere Studienpopulation untersucht hat (34), zum Einsatz kamen hierbei die Geräte Achilles+, Sahara und DBM Sonic BP. Die anderen Studien untersuchten deutlich

kleinere Populationen. In keiner dieser Studien wurden Standardisierungsmaßnahmen zwischen diesen Geräten untersucht. Goldstandard zur Osteoporosediagnostik ist auch heutzutage immer noch die Knochendichtemessung mittels DXA. Referenzdaten wurden hierfür nur in einer großen populationsbasierten Studie in den USA, der NHANES- Studie (41), generiert, die Messungen an einem DXA Gerät (Hologic) nur für die Hüfte durchgeführt hat. Mazess et al. (42) haben ebenfalls Referenzdaten an einem anderen DXA- Gerät (Lunar) ermittelt, sowohl für die Hüfte als auch für die Wirbelsäule. Diese Daten sind jedoch nicht streng populationsbasiert, sondern Personen konnten sich freiwillig auf Anzeigen melden und Personen mit extremen Körpergewicht wurden ausgeschlossen. Zusätzliche Datensätze aus mehreren Studien in Europa wurden dazu übernommen, auch hier gilt, dass nicht immer populationsbasiert rekrutiert wurde.

Weitere größere Studien zur Erstellung von Referenzdaten für DXA sind nicht ersichtlich. In der EVOS-Studie (43, 44) wurden in Europa über 2000 Frauen an 3 unterschiedlichen DXA-Geräten untersucht, sowohl an Hüfte und Wirbelsäule, es wurden jedoch keine Referenzdaten veröffentlicht.

Für QUS-Verfahren sind im Vergleich mit den DXA-Verfahren, bei denen es nur eine große populationsbasierte Studie gibt, die jedoch auch nur an einem Gerätetyp und nur an der Hüfte gemessen hat, die Referenzdaten der OPUS-Studie sicherlich eine gute Grundlage zur Bewertung von Messergebnissen. Es stellt sich natürlich die Frage, ob lokale Referenzdaten sinnvoller wären, da, wie oben für die Achillesdaten oder auch bei Lunt (43) erwähnt, Unterschiede für verschiedene Länder vorliegen. Dies könnte jedoch auch daran liegen, dass Personen in unterschiedlichen Ländern auch unterschiedlich frakturgefährdet sind. Um dies zu klären, müssten Vergleiche mit lokalen Frakturraten unternommen werden. Diese gibt es jedoch nicht, so dass man davon ausgehen kann, dass man mit wenigen gut validierten und sorgfältig populationsbasierten Patientenstudien global weiterkommt. Diese Überlegungen stellen sich ebenfalls für Knochendichtedaten mittels DXA gemessen, auch hier hantiert man nicht mit unterschiedlichen lokalen Referenzdaten, sondern rechnet in einheitlichen T-Scores.

5 Zusammenfassung

In der OPUS (Osteoporose und Ultraschall)-Studie wurden zur Evaluierung von Quantitativen Ultraschallverfahren 2837 Frauen in fünf europäischen Zentren auf fünf verschiedenen Geräten untersucht.

In dieser Arbeit geht es um die Erstellung von Referenzdaten, die als Grundlage für deren Einsatz zur Diagnostik und Frakturrisikobestimmung erforderlich sind. Dabei wurden auch Qualitätssicherungsmaßnahmen durchgeführt und analysiert. Zur Überprüfung der Langzeitstabilität der Geräte wurden sogenannte Leeds Phantome verwendet, sowie in zwei Zentren Messungen an Probanden. Zur Kreuzkalibrierung zwischen den Zentren wurden Messungen an CIRS bzw. Kiel Phantomen sowie an einem Probanden durchgeführt. Bei der Auswertung der Daten stellte sich heraus, dass die Langzeitmessungen an den Probanden stabile Werte lieferten, die Leeds Phantome aufgrund von zum Teil inkonsistenten Werten sich jedoch als nicht geeignet zeigten, Aussagen zur Messwertstabilität von Quantitativen Ultraschallverfahren zu geben. Bei den Daten der Kreuzkalibrierung zeigte sich ebenfalls, dass die Phantome wegen hoher Präzisionsfehler hierfür nicht geeignet sind und die Messungen an einem Probanden erscheinen zu wenig, um eine valide Kreuzkalibrierung durchzuführen. Bei der Auswertung der Daten der OPUS-Studienpopulation stellten sich insgesamt aber relativ stabile Werte heraus. Ob die beobachteten Drifts in den Durchschnittswerten im Laufe der Studie reale Veränderungen oder populationsbedingt waren, lässt sich ohne validierte Phantome nicht abschließend klären.

Bei der Auswertung der Daten der OPUS-Studienpopulation wurden Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren in Bezug auf die Frage analysiert, ob es zulässig erscheint, eine gesamte westeuropäische Datenbank zu erheben. Die Auswertung von signifikanten Einflußfaktoren auf Quantitative Ultraschallmesswerte wie Körpergröße und Gewicht ergaben, dass diese morphometrische Unterschiede nicht Grund für bestehende Zentrumsunterschiede sind. Insgesamt differieren bei der postmenopausalen Gruppe die Z-Scores der einzelnen Zentren für die Geräte, die am Calcaneus messen, mit einer Ausnahme um weniger als 0,2 Standardabweichungen vom Gesamtmittelwert, diese Abweichungen scheinen tolerabel, die Daten zu einer gesamten Datenbank zusammenzufügen.

Beim Vergleich unserer Referenzdaten mit den Herstellerangaben zeigen sich für zwei Variablen eine gute Übereinstimmung: für die Breitbandamplitudenabschwächung am QUS-2 sowie für die Ultraschallgeschwindigkeit am UBIS 5000. Ansonsten geben die Hersteller für die junge Referenzgruppe außer für Stiffness etwas höhere Werte an; bei den postmenopausalen Gruppen werden an den Geräten, die an der Ferse messen, niedrigere Werte angegeben. Dies ist möglicherweise damit erklärbar, dass die Gerätehersteller tendenziell nicht die Normalbevölkerung untersucht haben, sondern eine etwas osteoporoseverdächtige Subpopulation, die dann auch deutlichere altersbedingte Abfälle der Messwerte zeigt.

Die Geräte wurden weiterhin untereinander verglichen. DBM Sonic BP wurde dabei wegen der unterschiedlichen Messregion an der Hand und dadurch zu erwartender unterschiedlicher Werte nicht mit einbezogen. Es zeigte sich, dass der altersabhängige Verlauf der T-Scores - für die Breitbandamplitudenabschwächung und Ultraschallgeschwindigkeit getrennt gesehen - für die postmenopausale Gruppe bei allen Geräten sehr ähnlich ist, das heißt, die Steigung der Variablen verhält sich ähnlich, sie unterscheiden sich nur um eine Konstante. Anhand dieser Daten wurden Standardisierungsformeln erstellt und standardisierte Referenzdaten in Form von T-Scores für alle Calcaneus QUS Geräte angegeben.

Mit dieser Arbeit stehen nun populationsbasierte Referenzdaten für QUS Verfahren an Calcaneus und Fingerphalangen zur Verfügung. Um individuelle Gerätefehlkalibrierungen oder -drifts korrigieren zu können, bedarf es weiterer Entwicklungsarbeiten um geeignete Phantome bereitzustellen.

6 Literaturverzeichnis

1. Anonymus (1993) Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 94:646-650.
2. Cooper C., Campion G., Melton III L.J. (1992) Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporos Int*, 2:285-289.
3. Kanis J.A., Melton III L.J., Christiansen C., Johnston C.C., Khaltsev N. (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 9:1137- 1141.
4. Siris E.S., Miller P.D., Barrett-Connor E., Faulkner K.G., Wehren L.E., Abbott T.A., Berger M.L., Santora A.C., Sherwood L.M. (2001) Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Jama*, 286(22):2815- 2822.
5. Huang C., Ross P.D., Yates A.J., Walker R.E., Imose K., Emi K., Wasnich R.D. (1998) Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcif Tissue Int*, 63(5):380- 384.
6. Stewart A., Torgerson D.J., Reid D.M. (1996) Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis*, 55:140- 142.
7. Bauer D.C., Glüer C.C., Cauley J.A., Vogt T.M., Ensrud K.E., Genant H.K., Black D.M. (1997) Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study. *Arch Intern Med*, 157:629- 634.
8. Porter R., Miller C., Grainger D., Palmer S. (1990) Prediction of hip fracture in elderly women: a prospective study. *BMJ*, 301:638- 641.
9. Glüer M.G., Minne H.W., Lazarescu A., Pfeifer M., Pfitzner R., Perschel F., Glüer C.C. (2000) Quantitative Ultrasound and BMD but not biomarkers predict vertebral fractures in a high risk population - a prospective study. *Osteoporos Int*, 11:1.
10. Gnudi S., Ripamonti C., Malavolta N. (2000) Quantitative ultrasound and bone densitometry to evaluate the risk of nonspine fractures: a prospective study. *Osteoporos Int*, 11(6):518- 523.

11. Lee S.H., Dargent-Molina P., Breart G. (2002) Risk factors for fractures of the proximal humerus: results from the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res*, 17(5):817- 825.
12. Mele R., Masci G., Ventura V., de Aloysio D., Bicocchi M., Cadossi R. (1997) Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population. *Osteoporos Int*, 7(6):550- 557.
13. Hans D., Dargent-Molina P., Schott A.M., Sebert J.L., Cormier C., Kotzki P.O., Delmas P.D., Pouilles J.M., Breart G., Meunier P.J. for the EPIDOS prospective study group (1996) Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 348:511- 514.
14. Pluijm S.M., Graafmans W.C., Bouter L.M., Lips P. (1999) Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporos Int*, 9(6):550- 556.
15. Heaney R.P., Avioli L.V., Chesnut III C.H., Lappe J., Recker R.R., Brandenburger G.H. (1995) Ultrasound velocity through bone predicts incident vertebral deformity. *J Bone Mineral Res*, 10:341-345.
16. Laskey M.A., Crisp A.J., Cole T.J., Compston J.E. (1992) Comparison of the effect of different reference data on Lunar DPX and Hologic QDR-1000 dual-energy x-ray absorptiometers. *Br J Radiol*, 65:1124- 1129.
17. Pocock N.A., Sambrook P.N., Nguyen T., Kelly P., Freund J., Eisman J.A. (1992) Assessment of spinal femoral bone density by dual x-ray absorptiometry: comparison of Lunar and Hologic instruments. *J Bone Miner Res*, 7:1081- 1084.
18. Miller C.G., Barden H.S. (1994) Entrance criteria for clinical trials with DEXA. *J Bone Miner Res*, 9:209.
19. Manfredonia D.J., Weiss S.R., Bolognese M.A., Abbott T.A., Steven G.J., Bolognese C.J., Freinberg S.L., Fuller J.L., Berger M.L. (1996) The prevalence of osteoporosis and osteopenia among women: an analysis of two convenience populations. *J Bone Miner Res*, 11:236.
20. Faulkner K.G., Roberts L.A., Mc Clung M.R. (1996) Discrepancies in normative data between Lunar and Hologic DXA systems. *Osteoporos Int*, 6:432- 436.

21. Njeh C.F., Blake G.M. (1999) Calcaneal quantitative ultrasound devices: water-coupled. In: Njeh C.F., Hans D., Fuerst T., Glüer C.C., Genant H.K. (eds.) Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. Martin Dunitz, London, 109-124.
22. Cheng S., Hans D., Genant H.K. (1999) Calcaneal quantitative ultrasound systems: gel-coupled. In: Njeh C.F., Hans D., Fuerst T., Glüer C.C., Genant H.K. (eds.) Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. Martin Dunitz, London, 132-134.
23. Hans D., Fan B., Fuerst T. (1999) Non-heel quantitative ultrasound devices. In: Njeh C.F., Hans D., Fuerst T., Glüer C.C., Genant H.K. (eds.) Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. Martin Dunitz, London, 145-152.
24. Barkmann R., Heller M., Glüer C.C. (1999) Methoden der in vivo Ultraschallmeßtechnik am Skelett: Grundlagen und technische Realisierung. Journal für Mineralstoffwechsel, 6(4):22-27.
25. Njeh C.F., Nicholson P.H.F., Langton C.M. (1999) The physics of ultrasound applied to bone. In: Njeh C.F., Hans D., Fuerst T., Glüer C.C., Genant H.K. (eds.) Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. Martin Dunitz, London, 67-75.
26. Barkmann R., Rohrschneider W., Vierling M., Tröger J., de Terlizzi F., Cadossi R., Heller M., Glüer C.C. (2002) German pediatric reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. Osteoporos Int, 13:55-61.
27. Wüster C., Albanese C., de Aloysio D., Duboeuf F., Gambacciani M., Gonnelli S., Glüer C.C., Hans D., Joly J., Reginster J.Y., de Terlizzi F., Cadossi R., The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group (2000) Phalangeal osteosonogrammetry study: Age-related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power. J Bone Miner Res, 15(8):1603- 1614.
28. Mohr A. (2005) Vergleich der standardisierten Präzisionen verschiedener Ultraschallverfahren zur quantitativen Bestimmung von Knocheneigenschaften. Med. Diss., Kiel.
29. Barkmann R., Heller M., Glüer C.C. (1996) The influence of soft tissue- and waterbath-temperature on quantitative ultrasound transmission parameters: an in vivo-study. Osteoporos Int, 6(1):181.

30. Ikeda Y., Iki M. (2004) Precision control and seasonal variations in quantitative ultrasound measurement of the calcaneus. *J Bone Miner Metab*, 22(6):588-93.
31. Genant H.K., Grampp S., Glüer C.C., Faulkner K.G., Jergas M., Engelke K., Hagiwara S., van Kuijk C. (1994) Universal standardisation for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res*, 9(10):1503-1514.
32. Frost M.L., Blake G.M., Fogelman I. (2001) Quantitative ultrasound and bone mineral density are equally strongly associated with risk factors for osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 16(2):406-16.
33. Pluskiewicz W., Drozdowska B. (1998) Ultrasound measurement of proximal phalanges in a normal Polish female population. *Osteoporos Int*, 8(4):349-54.
34. Krieg M.A., Cornuz J., Ruffieux C., Sandini L., Buche D., Dambacher M.A., Hartl F., Hauselmann H.J., Kraenzlin M., Lippuner K., Neff M., Pancaldi P., Rizzoli R., Tanzi F., Theiler R., Tyndall A., Wimpfheimer K., Burckhardt P. (2003) Comparison of three bone ultrasounds for the discrimination of subjects with and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. *J Bone Miner Res*, 18(7):1261-6.
35. Wuster C., Albanese C., de Aloysio D., Duboeuf F., Gambacciani M., Gonnelli S., Gluer C.C., Hans D., Joly J., Reginster J.Y., de Terlizzi F., Cadossi R. (2000) Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group. *J Bone Miner Res*, 15(8):1603-14.
36. Maggi S., Noale M., Gonnelli S., Nuti R., di Munno O., de Feo D., Giannini S., Varenna M., Rossini M., Gandolini G., Isaia G., Adami S., Crepaldi G. (2007) Quantitative ultrasound calcaneous measurements: normative data for the Italian population. the ESOPPO study. *J Clin Densitom*, 10(3):340-6.
37. Thompson P., Taylor J., Fisher A., Oliver R. (1998) Quantitative heel ultrasound in 3180 women between 45 and 75 years of age: compliance, normal ranges and relationship to fracture history. *Osteoporos Int*, 8(3):211-4.
38. van Daele P,L., Burger H., Algra D., Hofman A., Grobbee D,E,, Birkenhager J,C,, Pols H,A, (1994) Age-associated changes in ultrasound measurements of the calcaneus in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*, 9(11):1751-7.

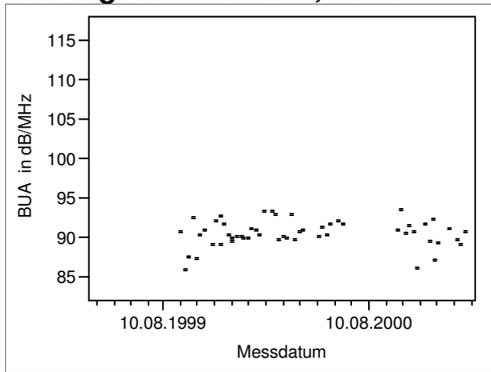
39. Hadji P., Kalder M., Backhus J., Gottschalk M., Hars O., Schulz K.D. (2002) Age-associated changes in bone ultrasonometry of the os calcis. *J Clin Densitom*, 5(3):297-303.
40. Hartl F., Tyndall A., Kraenzlin M., Bachmeier C., Guckel C., Senn U., Hans D., Theiler R. (2002) Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, 17(2):321-30.
41. Looker A.C., Wahner H.W., Dunn W.L., Calvo M.S., Harris T.B., Heyse S.P., Johnston C.C., Jr., Lindsay R. (1998) Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int*, 8(5):468-89.
42. Mazess R.B., Barden H. (1999) Bone density of the spine and femur in adult white females. *Calcif Tissue Int*, 65(2):91-9.
43. Lunt M., Felsenberg D., Adams J., Benevolenskaya L., Cannata J., Dequeker J., Dodenhof C., Falch J.A., Johnell O., Khaw K.T., Masaryk P., Pols H., Poor G., Reid D., Scheidt-Nave C., Weber K., Silman A.J., Reeve J. (1997) Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: the EVOS Study. *European Vertebral Osteoporosis. Osteoporos Int*, 7(3):175-89.
44. Lunt M., Felsenberg D., Reeve J., Benevolenskaya L., Cannata J., Dequeker J., Dodenhof C., Falch J.A., Masaryk P., Pols H.A., Poor G., Reid D.M., Scheidt-Nave C., Weber K., Varlow J., Kanis J.A., O'Neill T.W., Silman A.J. (1997) Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. *J Bone Miner Res*, 12(11):1883-94.

7 Anhang

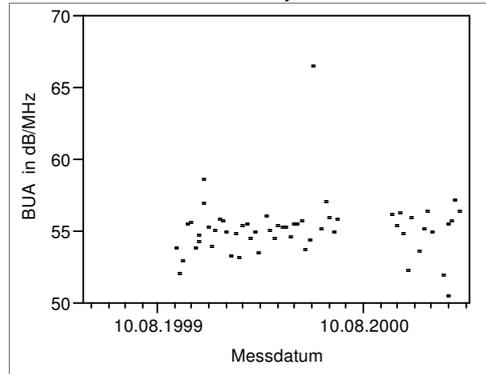
7.1 Verlauf der Langzeitmessungen an den Leeds Phantomen

Breitbandultraschallabschwächung (BUA) am UBIS 5000:

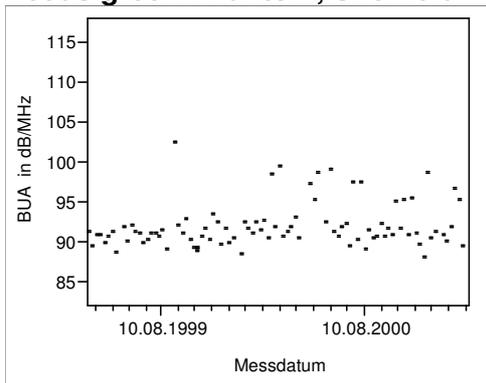
Leeds green Phantom, Paris



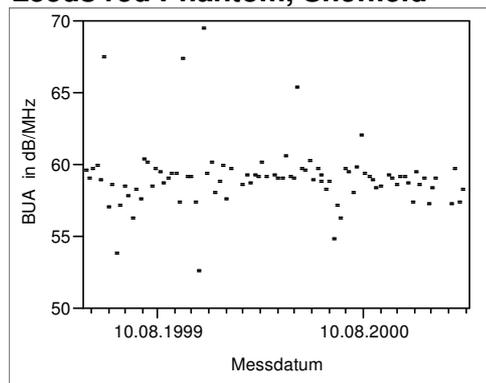
Leeds red Phantom, Paris



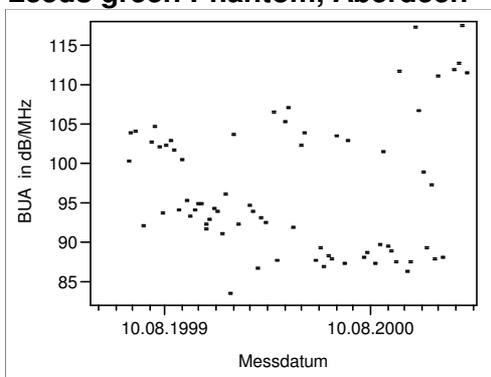
Leeds green Phantom, Sheffield



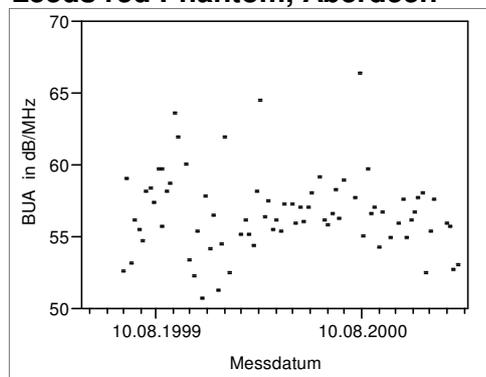
Leeds red Phantom, Sheffield

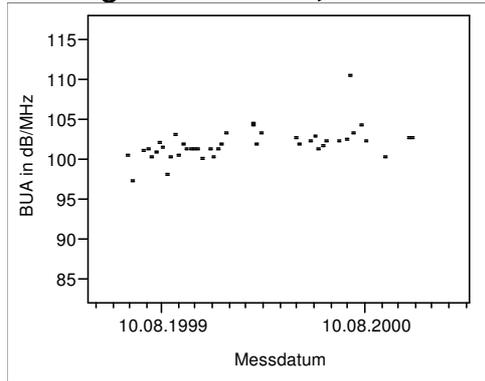
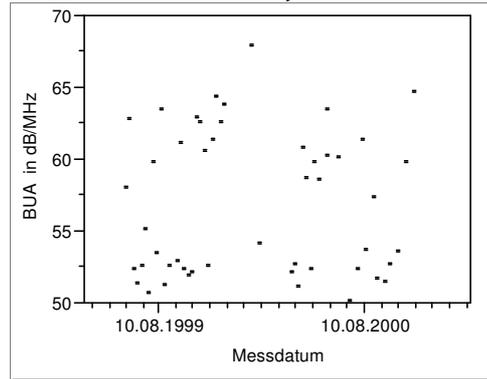
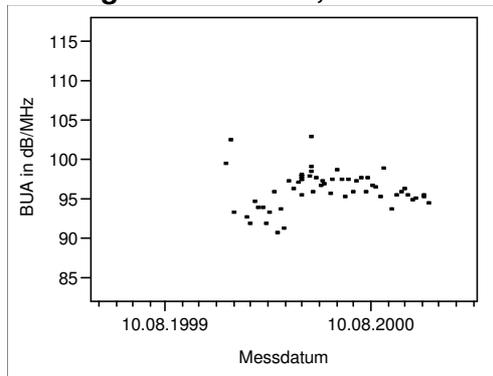
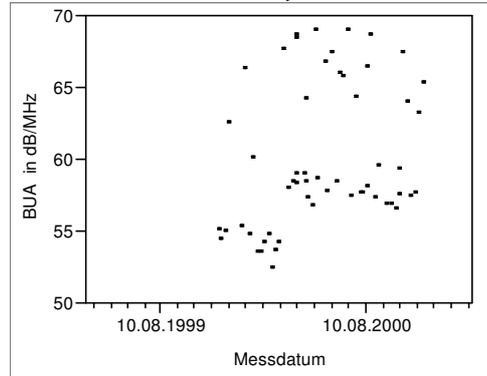
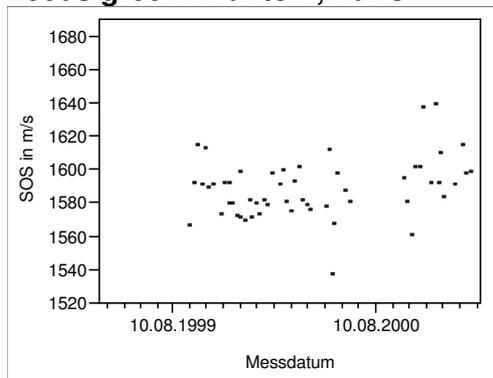
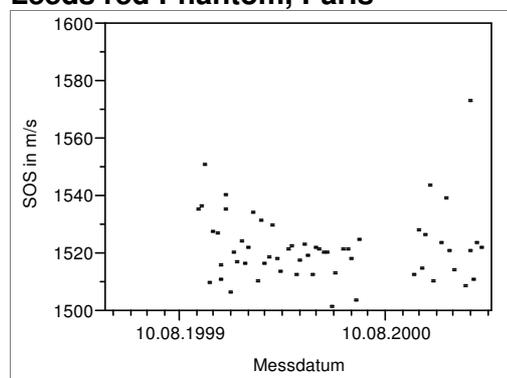


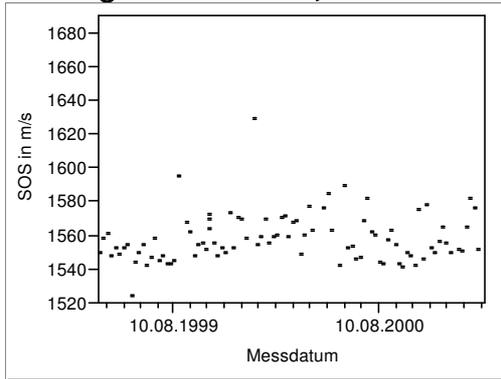
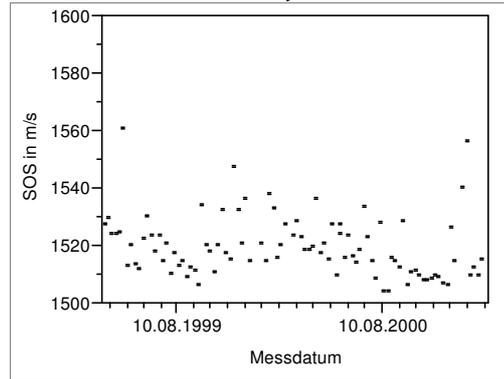
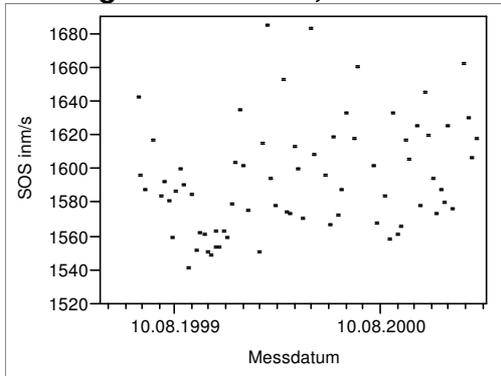
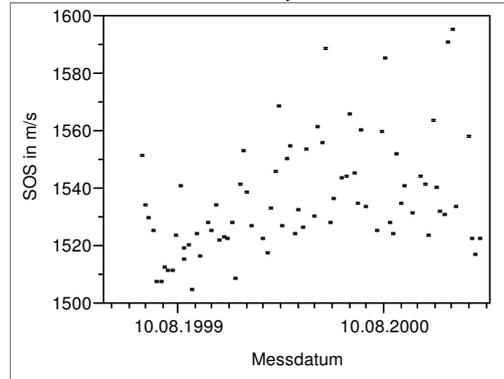
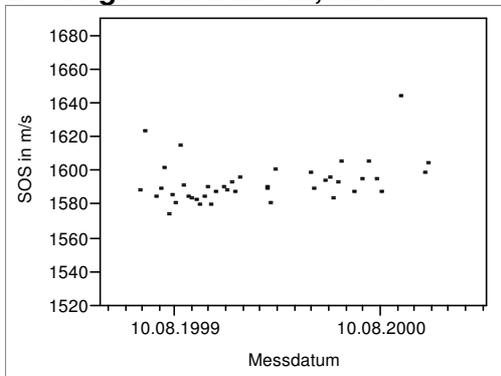
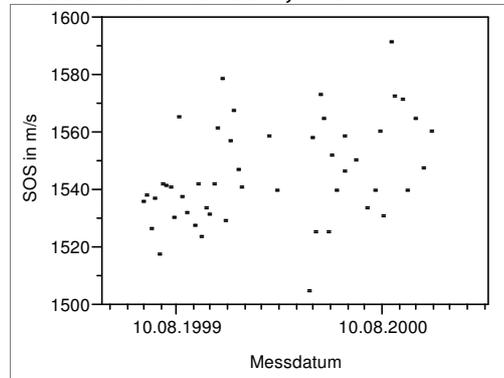
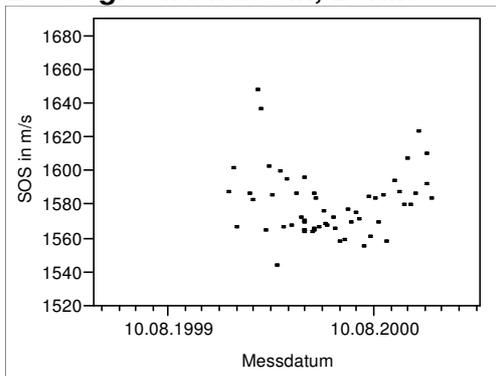
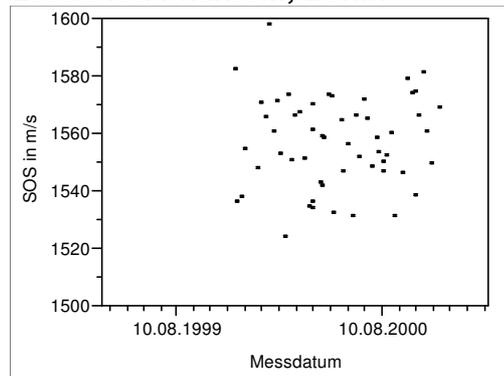
Leeds green Phantom, Aberdeen

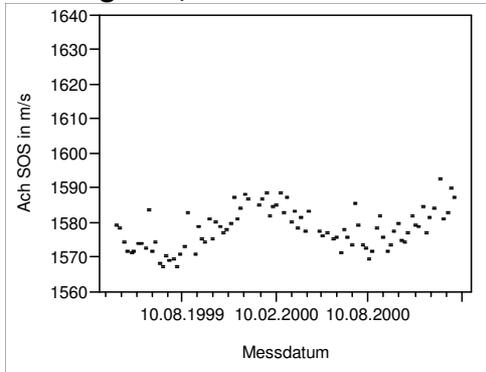
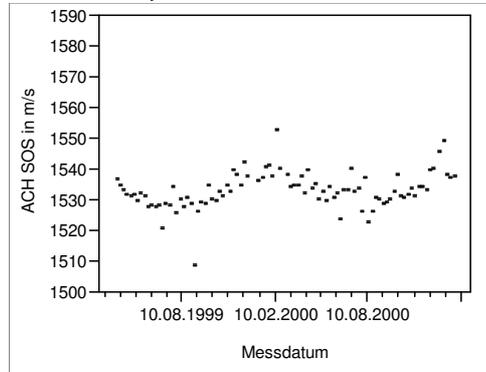
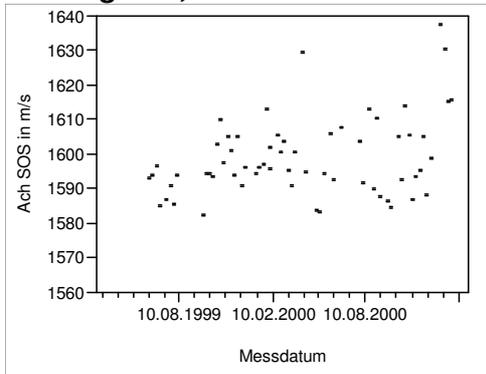
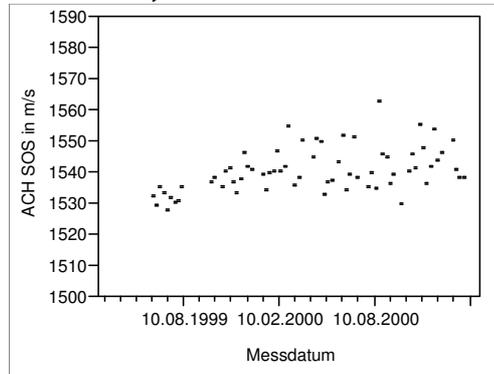
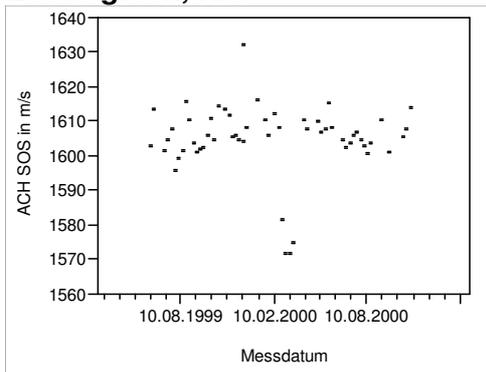
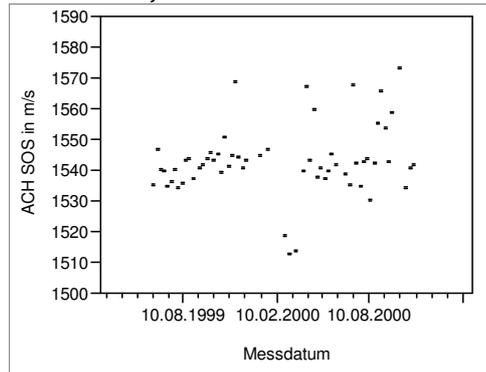


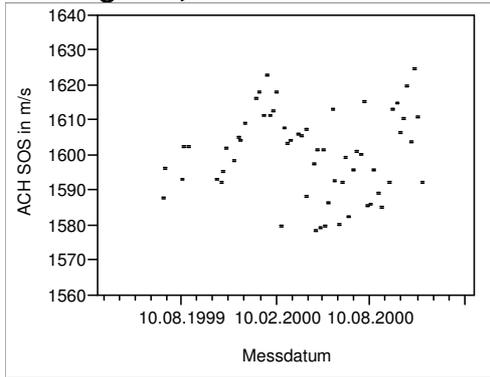
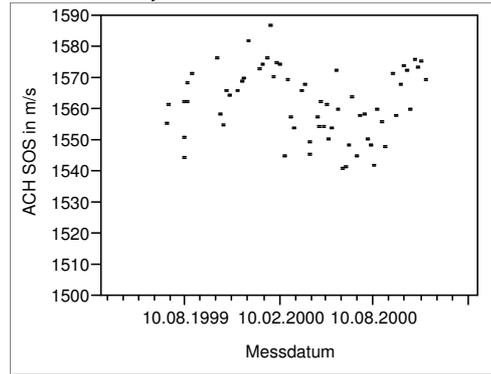
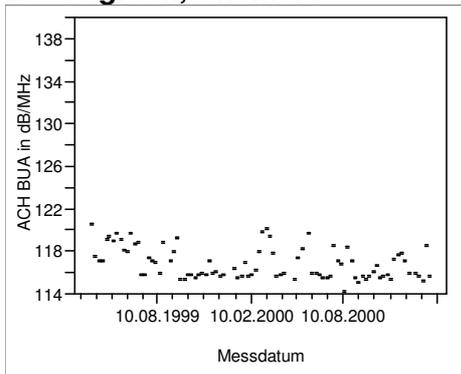
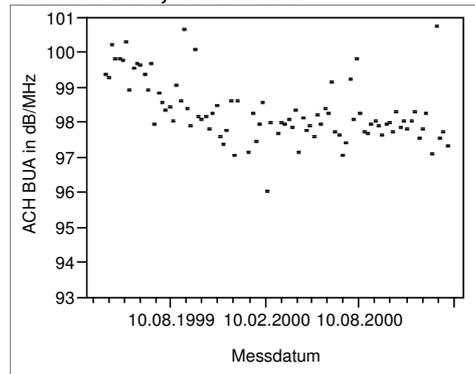
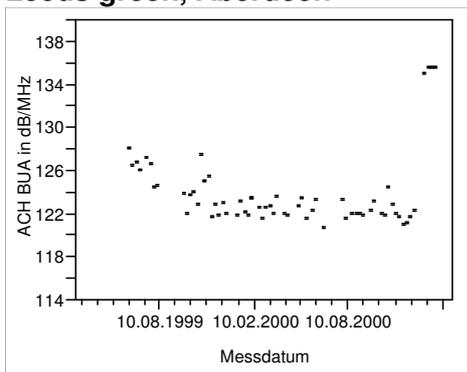
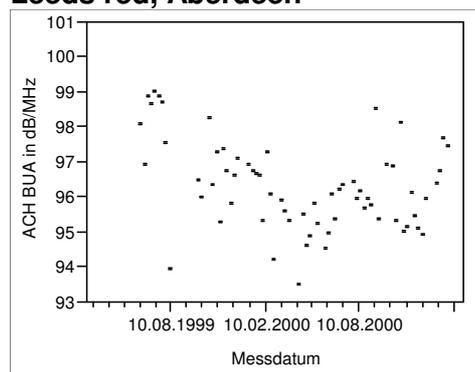
Leeds red Phantom, Aberdeen

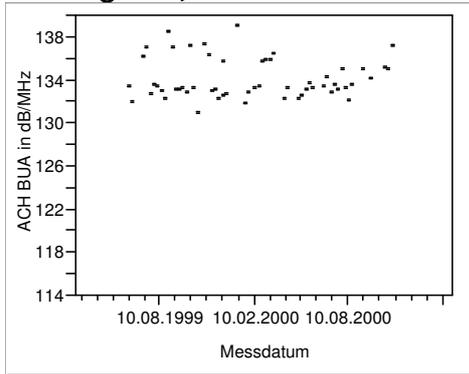
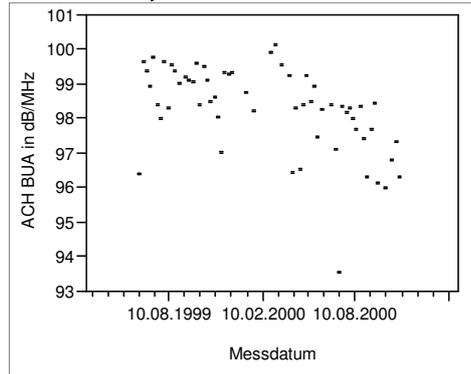
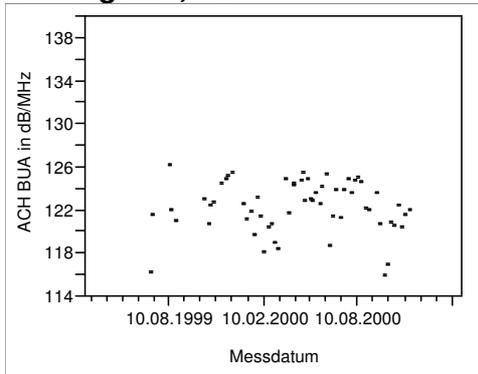
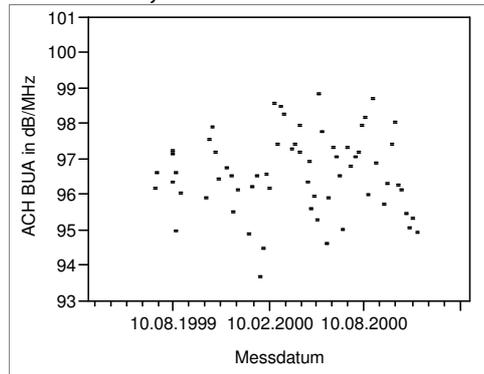
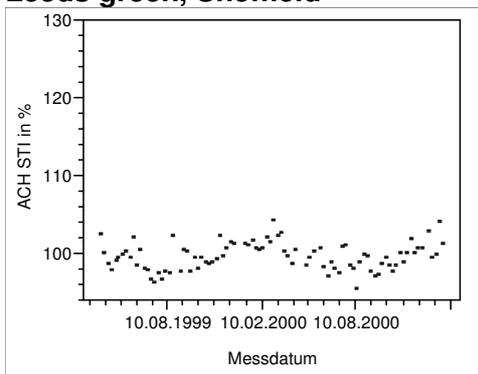
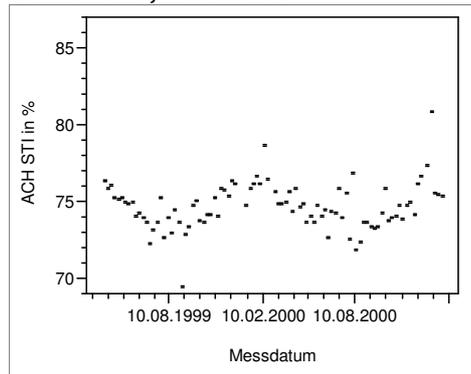


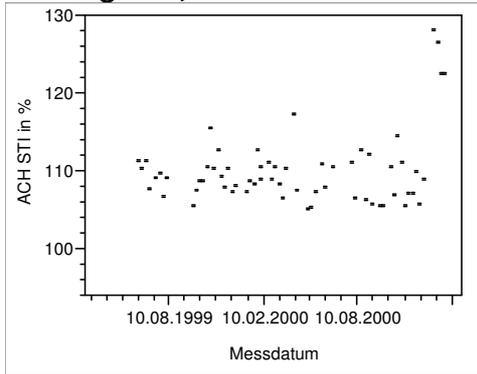
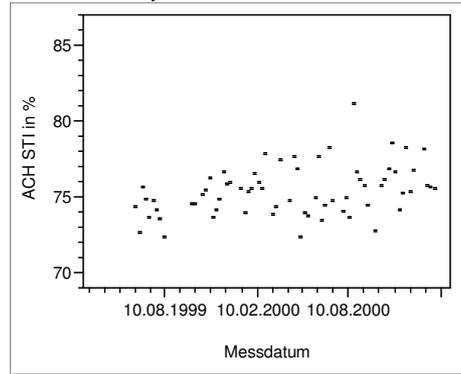
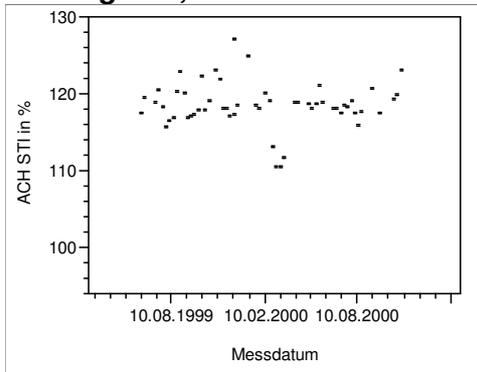
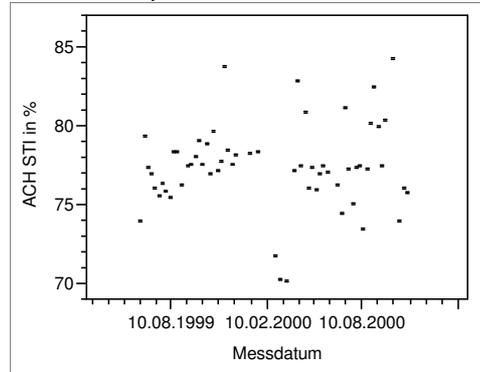
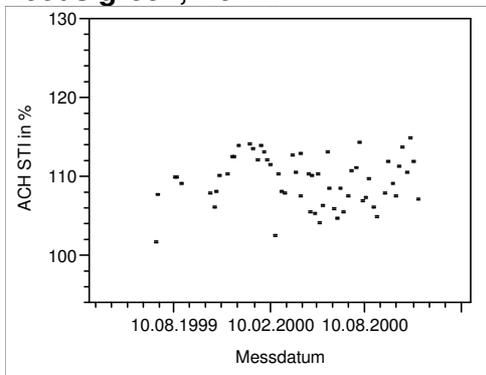
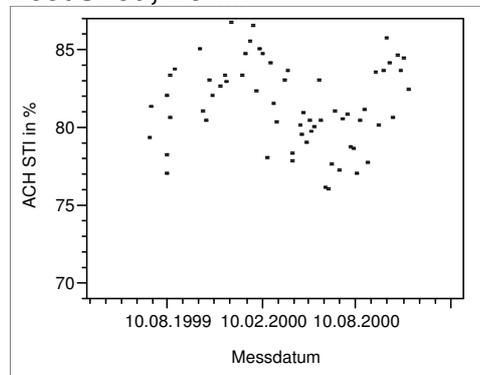
Leeds green Phantom, Kiel**Leeds red Phantom, Kiel****Leeds green Phantom, Berlin****Leeds red Phantom, Berlin****Schallgeschwindigkeit (SOS) am UBIS 5000:****Leeds green Phantom, Paris****Leeds red Phantom, Paris**

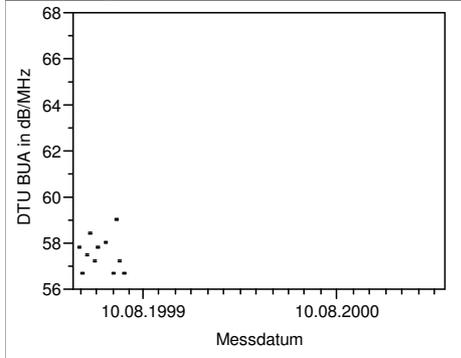
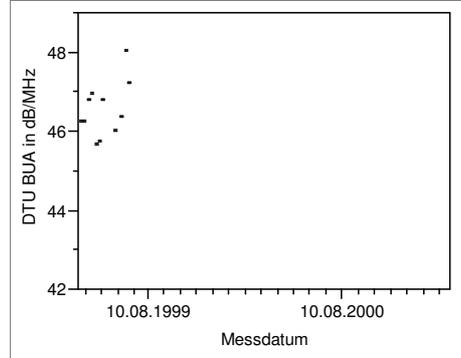
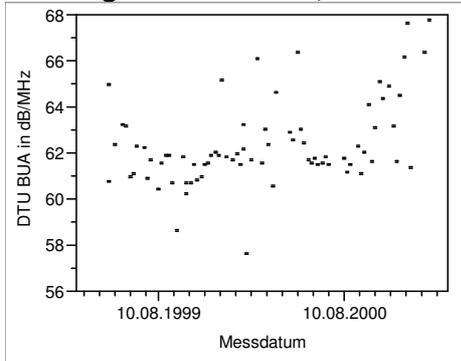
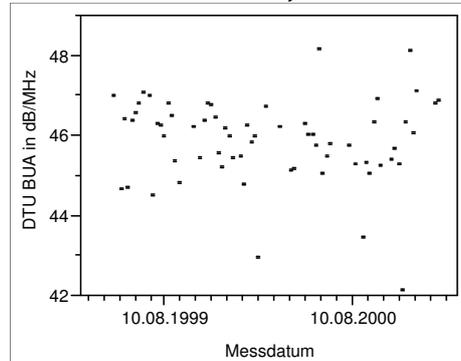
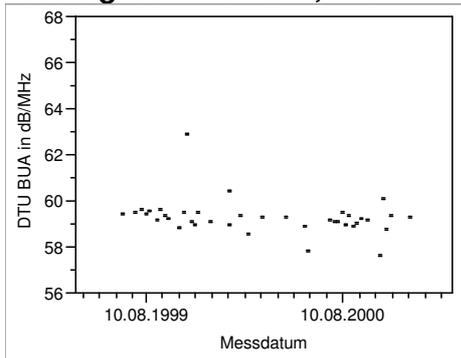
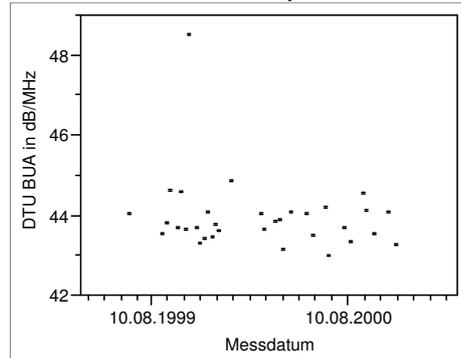
Leeds green Phantom, Sheffield**Leeds red Phantom, Sheffield****Leeds green Phantom, Aberdeen****Leeds red Phantom, Aberdeen****Leeds green Phantom, Kiel****Leeds red Phantom, Kiel****Leeds green Phantom, Berlin****Leeds red Phantom, Berlin**

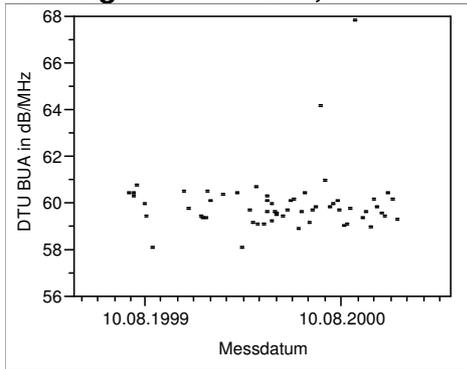
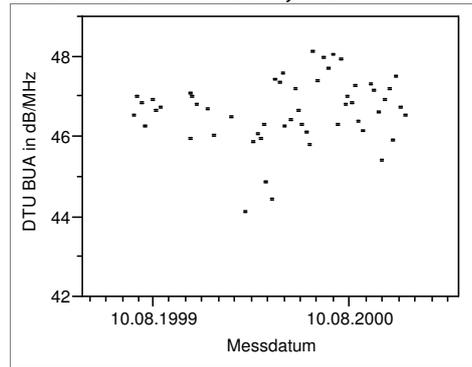
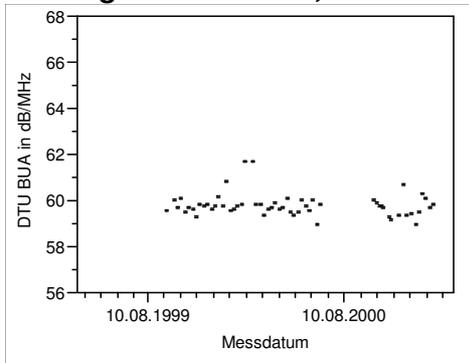
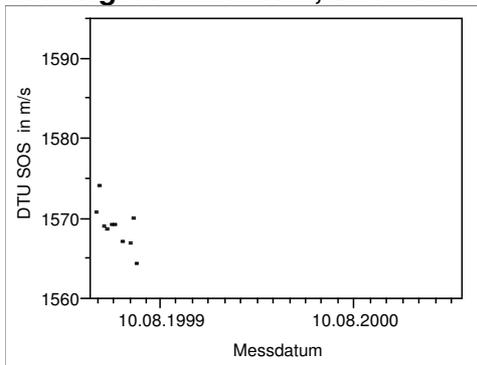
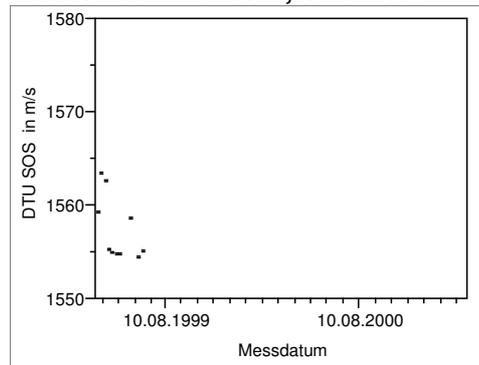
Schallgeschwindigkeit (SOS) am Achilles+:**Leeds green, Sheffield****Leeds red, Sheffield****Leeds green, Aberdeen****Leeds red, Aberdeen****Leeds green, Kiel****Leeds red, Kiel**

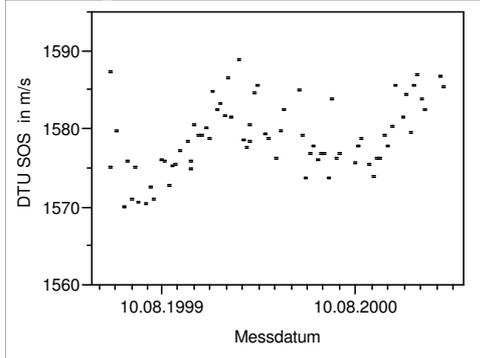
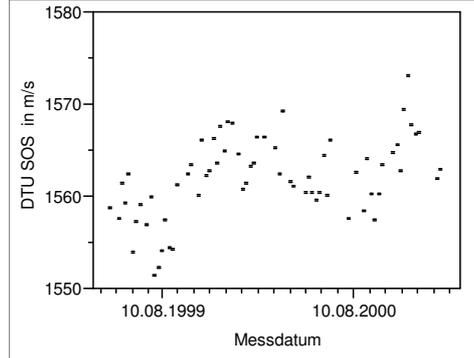
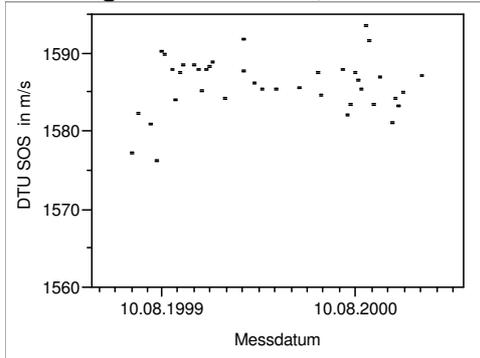
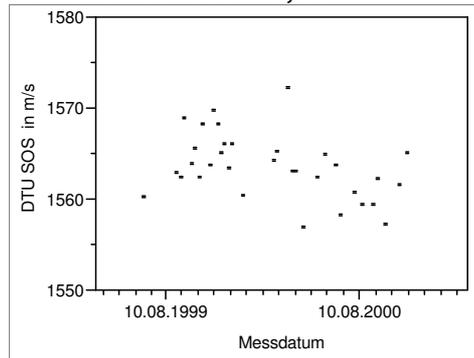
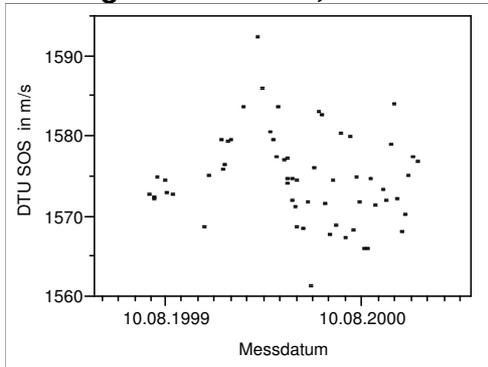
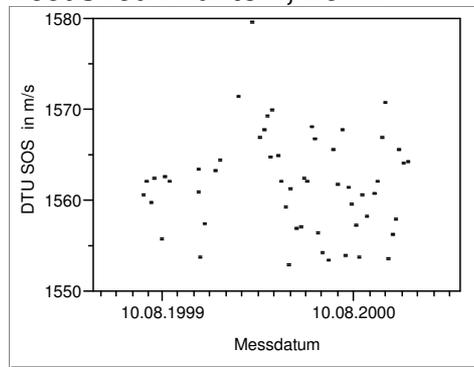
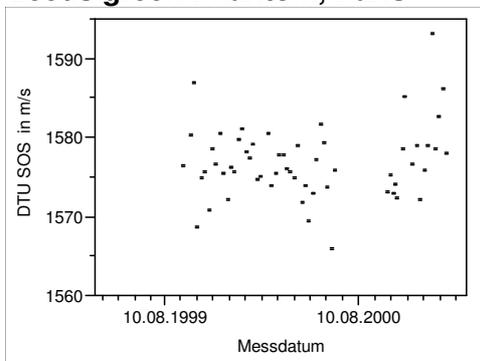
Leeds green, Berlin**Leeds red, Berlin****Breitbandultraschallabschwächung (BUA) am Achilles +:****Leeds green, Sheffield****Leeds red, Sheffield****Leeds green, Aberdeen****Leeds red, Aberdeen**

Leeds green, Kiel**Leeds red, Kiel****Leeds green, Berlin****Leeds red, Berlin****Knochensteifigkeitswert (STI) am Achilles +:****Leeds green, Sheffield****Leeds red, Sheffield**

Leeds green, Aberdeen**Leeds red, Aberdeen****Leeds green, Kiel****Leeds red, Kiel****Leeds green, Berlin****Leeds red, Berlin**

Breitbandultraschallabschwächung (BUA) am DTU-one:**Leeds green Phantom, Sheffield****Leeds red Phantom, Sheffield****Leeds green Phantom, Aberdeen****Leeds red Phantom, Aberdeen****Leeds green Phantom, Kiel****Leeds red Phantom, Kiel**

Leeds green Phantom, Berlin**Leeds red Phantom, Berlin****Leeds green Phantom, Paris****Schallgeschwindigkeit (SOS) am DTU-one:****Leeds green Phantom, Sheffield****Leeds red Phantom, Sheffield**

Leeds green Phantom, Aberdeen**Leeds red Phantom, Aberdeen****Leeds green Phantom, Kiel****Leeds red Phantom, Kiel****Leeds green Phantom, Berlin****Leeds red Phantom, Berlin****Leeds green Phantom, Paris**

7.2 Schreiben Ethik-Kommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL



ETHIK-KOMMISSION

Herrn
Prof. Dr. M. Heller
Klinik für Diagnostische Radiologie
Arnold-Heller-Straße 9
24105 Kiel

Universitäts-Kinderklinik
Schwanzenweg 20
24105 Kiel
Telefon 3451/997-1500
Telefax 3451/997-1531

31.3.1999

AZ: B 217/99
Studienplan: Osteoporose und Ultraschall (OPUS)
(Version 3.6d vom 24.2.1999)
Antragsteller: Prof. Dr. Heller und Prof. Dr. Glüer
Klinik für Diagnostische Radiologie der CAU zu Kiel
Datum des
Antrages: 29.3.1999

Lieber Herr Heller,

nach den Verfahrensgrundsätzen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland - beschlossen am 17.11.1993 auf der 11. Jahresversammlung in Köln - erkennt die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel nach Durchsicht der Unterlagen das Votum der Ethik Kommission der Freien Universität Berlin vom 3.3.1999 an.

Sie haben damit Ihre berufsethischen und berufsrechtlichen Pflichten erfüllt.

Bitte senden Sie uns noch die überarbeiteten Versionen der Probandeninformationen mit Einverständniserklärung sowie die Protokoll-Version 3.5d zu, die für die Begutachtung der Ethik-Kommission der FU Berlin zugrunde gelegt werden.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind. Ich wünsche Ihnen für die Bearbeitung der Studie viel Erfolg.

Schaub

Prof. Dr. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Glüer möchte ich für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Barkmann für die stets freundliche Unterstützung bei Fragen jeglicher Art.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung des Medizinstudiums sowie Rat und Tat, wann immer ich sie brauchte.

Lebenslauf

Name	Roswitha John
Geburtsdatum	2. Oktober 1973
Geburtsort	Offenbach/ Main
Juni 1993	Abitur am Franziskanergymnasium Kreuzburg, Großkrotzenburg
Sept. 1993 - Juni 1994	Tätigkeit als „Assistent Teacher“ Duke of York's School, Dover, England
Okt. 1994 - Dez. 2001	Medizinstudium an der Christian-Albrechts- Universität zu Kiel
seit April 1999	Doktorarbeit zum Thema: „Westeuropäische Referenzdaten für Quantitative Ultraschallverfahren zur Osteoporosediagnostik“ bei Prof. Dr. Glüer, Klinik für Diagnostische Radiologie, Uni Kiel
Aug. 2002 - Jan. 2004	Ärztin im Praktikum in der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Rendsburg
Juli 2004 – Jan. 2010	Weiterbildungsassistentin in der Augenabteilung des PIUS Hospitals Oldenburg
Okt. 2009	Fachärztin für Augenheilkunde, Ärztekammer Niedersachsen
Febr. 2010 – heute	Augenärztin im Zentrum Gesundheit in Oldenburg