



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK  
INSTITUTE OF MEDICAL ENGINEERING

Aus dem Institut für Medizintechnik  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Thorsten M. Buzug

ENTWICKLUNG UND VALIDIERUNG EINES  
ULTRASCHALLGERÄTES ZUR MESSUNG  
KORTIKALER EIGENSCHAFTEN DER  
MENSCHLICHEN TIBIA

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde (Dr.-Ing.)  
der Universität zu Lübeck

Aus der Sektion Informatik / Technik

vorgelegt von

Dipl.-Ing. (FH) Melanie Gräsel  
aus Hannover

Lübeck, 2017



1. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Buzug
2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Mertins
3. Berichterstatter: Prof. Dr. C.-C. Glüer

Tag der mündlichen Prüfung: 13.04.2018

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 17.04.2018



# Kurzfassung

Osteoporose ist eine Knochenerkrankung, die zu einer verminderten Knochenmasse und verschlechterter Mikroarchitektur und damit zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. Hauptsächlich Frauen ab der Menopause sind betroffen (primäre Osteoporose), aber auch andere Grunderkrankungen wie Diabetes oder Medikamentengabe (z.B. Steroide) können eine sogenannte sekundäre Osteoporose induzieren. Das Standardverfahren zur Diagnose und Therapiekontrolle ist die Duale Röntgenabsorptometrie DXA (Dual X-Ray Absorptometry), welches jedoch lediglich die Knochenmineralflächendichte misst und qualitative Aspekte wie die Knochenstruktur (Porosität, Dicke) und Elastizität nicht berücksichtigt. So werden bei Diagnosestellung mittels DXA ca. 60 % aller Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko nicht als osteoporotisch eingestuft. Ultraschall als mechanische Welle hingegen wird durch die mechanischen Eigenschaften des Wellenleiters beeinflusst. Die Eignung von quantitativen Ultraschallgeräten zur Bestimmung des osteoporotischen Frakturrisikos wird seit Jahren wissenschaftlich untersucht, wobei in letzter Zeit der Fokus auf den Messungen von langen Röhrenknochen wie dem Schienbein (Tibia) oder dem Unterarmknochen (Radius) liegt. In dieser Arbeit wird die Entwicklung eines Ultraschallsensors zur Messung von kortikaler Porosität an der Tibia beschrieben und es werden Ergebnisse von ersten Studien an Phantomen und humanen, *ex vivo* untersuchten Knochen vorgestellt.

Der kortikale Knochen an der Tibia ist transvers isotrop, d.h. dass der Elastizitätskoeffizient entlang der Knochenachse maximal ist und die Elastizitätskoeffizienten senkrecht zur Achse minimal sind. Dazwischen folgt der Verlauf der Elastizität einer Kosinuskurve. Die Porosität beeinflusst diese Elastizitätskoeffizienten unterschiedlich: in Richtung der Achse wird die Elastizität weniger stark verändert als senkrecht zur Achse. Aus diesem Grund wurde ein Ultraschallsensor entwickelt, der die Schallgeschwindigkeit des Knochens nicht nur entlang der Knochenachse misst (wie in bisherigen Geräten), sondern zusätzlich eine Schallgeschwindigkeit mit einem Winkel von ca.  $38^\circ$  zur Knochenach-

se. Beide Schallgeschwindigkeiten zusammen sollen eine Aussage über die Porosität unabhängig von dem Grad der Mineralisierung liefern, so die Annahme.

Das Sensordesign beinhaltet je sechs Sender und Empfänger, welche in einem 3x4 Raster angeordnet sind (Pitch in axialer Richtung 13 mm, senkrecht dazu 10 mm). Die Sender sind in zwei Gruppen eingeteilt, dazwischen befinden sich die Empfänger. Durch diese Anordnung ist es möglich die Schallgeschwindigkeiten in drei Pfaden parallel zur Knochenachse und in zwei Pfaden mit einem Winkel von je  $\pm 37,5^\circ$  zur Knochenachse unter Anwendung des bidirektionalen Transmissionsverfahrens zu messen. Die menschliche Tibia als Messort weist einige Fehlerquellen auf, wie beispielsweise eine variable Krümmung der Knochenoberfläche senkrecht zur Knochenachse oder unterschiedliche Weichteildicken. Außerdem kann bei einer Messung eine Fehlpositionierung des Sensors ebenfalls Fehler induzieren. Die Eignung des Sensordesigns zur Bestimmung der Schallgeschwindigkeiten mit einem akzeptablen Fehler ( $< 10\%$ ) unter Berücksichtigung dieser Fehlereinflüsse wurde anhand von geometrischen Berechnungen untersucht. Es wurde ein Algorithmus zur Kompensation des durch die Krümmung und unterschiedlicher Weichteildicke herbeigeführten Fehlers in der Bestimmung der Schallgeschwindigkeit in  $37,5^\circ$ -Richtung entwickelt, welcher den Fehler deutlich um das 15-fache verringerte. Die Berechnungen zeigten die Tauglichkeit des Sensordesigns für die Schallgeschwindigkeitsmessungen. Das Sensordesign wurde mit Ultraschallwandlern realisiert, die einen Durchmesser von 5 mm und einer Mittenfrequenz von 1 MHz aufweisen. Zwischen den Sender- und Empfängersektionen befinden sich Gräben, um die Sender mechanisch von den Empfängern zu trennen. Porositätsphantome (0-25 %) dienten einerseits zur Verifizierung des bisher nur in Simulationsstudien untersuchten Einflusses der Porosität auf die Schallgeschwindigkeiten in unterschiedliche Richtungen und andererseits zur Feststellung der Eignung des Sensors, um diese Porosität zu bestimmen. Um den Fehlereinfluss der Krümmung und der definierten Fehlpositionierungen auf die schräge Schallgeschwindigkeit und den Algorithmus zur Krümmungskorrektur zu überprüfen, wurden zylindrische Phantome aus Plexiglas® mit unterschiedlichen Radien genutzt. Es zeigte sich, dass der Sensor die Porosität mit einem absoluten Fehler von  $\pm 0,4\%$  ( $\pm 1$  SD) vorhersagen konnte und dass der durch Krümmung und Fehlpositionierung induzierte Fehler bei der Abschätzung der Porosität durch den Algorithmus von 17 % auf 0,4 % reduziert wurde. Die Phantommessungen zeigten somit auch die Eignung des Sensors in der Praxis.

Im nächsten Schritt wurden 36 Tibiae von weiblichen Probanden (65 bis 90 Jahre alt) mit einer diagnostizierten Osteoporose *ex vivo* gemessen. Ein Mikrocomputertomograph lieferte die Referenzwerte für die kortikale Porosität, Dicke, Mineralisierung und Krümmung, welche unabhängig voneinander waren ( $r^2 < 0,2$ ). Die Präzisionsfehler der Ultraschallparameter waren geringer als 18 % und kleiner als die jeweilige Variation zwischen

und innerhalb der Knochen. Die in der Literatur beschriebene Abhängigkeit der axialen Schallgeschwindigkeit von der Porosität und der Mineralisierung konnte bestätigt werden. Die schräge Schallgeschwindigkeit wurde ebenfalls von Porosität und Mineralisierung beeinflusst, Literaturangaben gibt es für diesen speziellen Winkel jedoch nicht. Der Algorithmus zur Krümmungskorrektur sorgte einerseits für eine Entkopplung von schräger Schallgeschwindigkeit und der Krümmung der Knochenoberfläche (Korrelation vorher:  $r^2 = 0,33$ ,  $p < 0,0001$ ; nachher:  $r^2 = 0,03$ ,  $p = 0,027$ ) und verbesserte andererseits die Korrelationen dieser Schallgeschwindigkeit mit den Knochenparametern Porosität und Mineralisierung um mindestens  $0,25 r^2$ -Punkte. Dieser Umstand legt nahe, dass der Algorithmus funktioniert, weshalb für weitere Betrachtungen nur die korrigierte schräge Schallgeschwindigkeit berücksichtigt wurde. Als weitere Ultraschallparameter wurden die Amplitudendämpfung und das Frequenzverhältnis zwischen vorderem und hinterem Empfänger eingeführt. Das Frequenzverhältnis wurde ebenfalls durch die Porosität beeinflusst, wohingegen die Amplitudendämpfung anscheinend nur von der Dicke abhängig war. Entgegen der Annahme, dass eine Kombination der Schallgeschwindigkeiten in axialer und schräger Richtung zu einer besseren Bestimmung der Porosität führt, waren die beiden Schallgeschwindigkeiten jeweils einzeln besser mit der Porosität korreliert. Dabei zeigte sich, dass die axiale Schallgeschwindigkeit eher mit der Porosität in einem oberflächennahen Band (bis 1 mm Tiefe) und die schräge Schallgeschwindigkeit eher mit der Porosität in der Tiefe (ab 1,5 mm Tiefe) zusammenhing. Die Prädiktion der Porosität in dem jeweiligen Band ließ sich durch die Hinzunahme des entsprechenden Frequenzverhältnisses (in axialer bzw. schräger Richtung) in einem multivariaten Modell verbessern. Im oberflächennahen Band betrug der Fehler ca. 2 Prozentpunkte bei einem Bereich von 2-22 Prozentpunkten und im tiefer liegenden Band ca. 5 Prozentpunkte bei einem Bereich von 5-52 Prozentpunkten. Beide Fehler normiert auf den Bereich lagen bei 11 %. Zur Bestimmung der Kortikalisdicke gingen die Amplitudendämpfungen in beiden Richtungen hochsignifikant in das Modell ein und konnten diese mit einem Fehler von 0,5 mm (Bereich von 1-4 mm) vorhersagen (relativer Fehler von 16 %). Die Mineralisierungen in den beiden Bändern hingegen korrelierten nur mit den Schallgeschwindigkeiten und konnte mit einem relativen Fehler von  $< 19$  % vorhergesagt werden.

Es kann resümiert werden, dass der Sensor prinzipiell für die Messung von kortikaler Porosität in unterschiedlichen Tiefen an der menschlichen Tibia geeignet ist und eventuell sogar gleichzeitig die Kortikalisdicke bestimmen kann. Dies muss jedoch noch an einer weiteren Gruppe von Knochen überprüft werden. Für *in vivo* Messungen, bei denen noch die überlagernde Weichteilschicht die Messungen beeinflusst, ist der hier vorgestellte Sensor im aktuellen Design aufgrund der Dimensionen der Ultraschallwandler, welche in einem nächsten Prototypen verkleinert werden müssten, nicht gut geeignet. Die Fehler der durch Ultraschallparameter vorhergesagten Knocheneigenschaften

lagen unter 19 % und sollten somit ausreichend genau sein, um osteoporotische, welche eine deutlich erhöhte Porosität und verringerte Kortikalisdicke aufweisen, von gesunden Knochen zu unterscheiden. Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2, einer renalen Osteodystrophie oder einer durch Glukokortikoidgabe induzierten Osteoporose weisen ebenfalls deutliche Veränderungen der kortikalen Mikrostruktur auf, die sich zunächst endostal manifestieren. Durch die Messung der tiefer liegenden Schichten mit dem Sensor könnten sich für diese Erkrankungen neue diagnostische Möglichkeiten ergeben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Motivation	2
1.2	Hintergrund	2
1.2.1	Knochen: Aufbau und Eigenschaften	2
1.2.2	Osteoporose und Diagnoseansätze	4
1.2.3	Ultraschall im Kontext der Osteoporosediagnostik	5
1.3	Gliederung der Arbeit	6
<b>2</b>	<b>Vorüberlegungen zum Sensordesign</b>	<b>7</b>
2.1	Die Tibia als Messort - Vorteile und Limitationen	8
2.2	Prinzip der Ultraschallmessungen am langen Knochen	9
2.3	Anordnung und Frequenz der Ultraschallwandler	11
2.4	Auswertung der Signale	13
2.4.1	Bestimmen der Schallgeschwindigkeit	13
2.4.2	Bestimmung des Anisotropie-Indexes	15
2.4.3	Abschätzung der Phantom/Knochen-Krümmung	15
2.5	Geometrische Kalkulationen zur Fehlerabschätzung bei Messungen am Knochen	17
2.5.1	Material und Methoden	17
2.5.2	Ergebnisse der Kalkulationsauswertung	21
2.5.3	Diskussion	23
2.5.4	Zusammenfassung	24
<b>3</b>	<b>Das Messsystem</b>	<b>25</b>
3.1	Der Ultraschallsensor	26
3.1.1	Ultraschallwandler	27

## INHALTSVERZEICHNIS

3.1.2	Positionierung der Ultraschallwandler	28
3.1.3	Kontaktierung der Ultraschallwandler	29
3.1.4	Kalibrierung des Sensors	30
3.2	Die Elektronik	31
3.2.1	Spannungsversorgung	32
3.2.2	Sendelektronik	33
3.2.3	Empfangselektronik	34
3.3	Die Software	37
3.3.1	Programm zur Steuerung und Aufnahme der Messung	37
3.3.2	Programm zur Auswertung der Daten	39
3.4	Auswertung der Ultraschallsignale	41
3.4.1	Schwellwertbestimmung	41
3.4.2	Bestimmung der Laufzeit	42
3.4.3	Sinusfit der Signale	43
3.4.4	Amplitudendämpfung und Frequenzverhältnis	44
<b>4</b>	<b>Phantommessungen</b>	<b>45</b>
4.1	Die Phantome	46
4.1.1	Porositätsphantome	46
4.1.2	Krümmungsphantome	47
4.2	Messungen und Auswertung	48
4.2.1	Messungen an Porositätsphantomen	49
4.2.2	Messungen an Krümmungsphantomen	51
4.3	Ergebnisse	54
4.3.1	Ergebnisse Porositätsphantome	54
4.3.2	Ergebnisse Krümmungsphantome	56
4.4	Diskussion	61
4.4.1	Porositätsphantome	61
4.4.2	Krümmungsphantome	63
4.5	Zusammenfassung	64
<b>5</b>	<b>Messungen an Knochen <i>ex vivo</i></b>	<b>65</b>
5.1	Die Knochen ( <i>ex vivo</i> )	66
5.2	Messungen	68
5.2.1	$\mu$ CT Messungen	68
5.2.2	Ultraschallmessungen	68
5.3	Auswertung	69
5.3.1	$\mu$ CT	69
5.3.2	Ultraschall	77

## INHALTSVERZEICHNIS

5.3.3	Statistik . . . . .	78
5.4	Ergebnisse . . . . .	83
5.4.1	Ausschluss von Knochen . . . . .	83
5.4.2	Bereich der Parameter und Präzision der Ultraschallmessungen . . . . .	84
5.4.3	Bestimmung der Tiefensensitivität der Schallgeschwindigkeiten . . . . .	87
5.4.4	Einzelkorrelationen . . . . .	88
5.4.5	Multivariate Modelle . . . . .	93
5.4.6	Gruppendiskriminierung . . . . .	98
5.5	Diskussion . . . . .	99
5.5.1	Diskussion der $\mu$ CT-Messungen . . . . .	99
5.5.2	Diskussion der Ultraschallmessungen . . . . .	102
5.5.3	Diskussion der Zusammenhänge zwischen Knochen- und Ultraschallparametern . . . . .	105
5.6	Zusammenfassung . . . . .	111
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>113</b>
6.1	Zusammenfassung . . . . .	114
6.2	Ausblick . . . . .	118
<b>A</b>	<b>Fehlerrechnung</b>	<b>119</b>
<b>B</b>	<b>Geometrische 3D-Berechnungen</b>	<b>123</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>131</b>



# Nomenklatur

## Abkürzungen

$\mu$ CT	Mikrocomputertomographie	LZ	Laufzeit
AI	Anisotropie-Index	MW	Mittelwert
BMD	Bone Mineral Density	QUS	Quantitativer Ultraschall
DXA	Dual X-ray Absorptiometry	RMSE	Root Mean Square Error
FOV	Field of View	SD	Standardabweichung
HR-pQCT	High Resolution peripheral Quantitative Computer Tomography	SOS	Speed of Sound
		TMD	Tissue Mineral Density

## Physikalische Größen

$\vartheta$	Wassertemperatur in °C	$D$	Amplitudendämpfung in dB/cm
$AI$	Anisotropie-Index, das quadrierte Verhältnis zweier SOS-Werte	$d$	Dicke des Kopplungsmediums in mm
$BMD$	apparente Mineraleichte, auf die Mineralisierung kalibrierter Grauwert im $\mu$ CT-Bild in mgHA/cm <sup>3</sup>	$d_k$	Kortikalisdicke in mm
		$d_{Dg}$	dichtegewichtete Kortikalisdicke in mm

## NOMENKLATUR

$e$	Krümmungsindex bezogen auf eine 20mm horizontale Linie in mm	$s_p$	Weg im Testkörper in mm
$F$	Frequenzverhältnis	$s_{KM}$	Weg im Kopplungsmedium in mm
$f$	Frequenz in MHz	SOS	Schallgeschwindigkeit in $m/s$
$LZ$	Laufzeit des Ultraschallsignals in $\mu s$	$t$	Zeit in s
$p$	Abstand (Pitch) zwischen zwei Empfängern in mm	$TMD$	Knochenmineraldichte in $mg_{HA}/cm^3$ , Poren ausgeschlossen
$POR$	Porosität in % <sub>p</sub> (Prozentpunkten)	$\nu$	Schallgeschwindigkeit in Wasser in $m/s$
$s$	Abstand (Pitch) zwischen Sender und Empfänger in mm	$\varnothing_p$	mittlerer Porendurchmesser in $\mu m$
		$\alpha$	kritischer Winkel in $^\circ$

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Messeite der Tibia . . . . .	8
2.2	Prinzip der axialen Transmission . . . . .	10
2.3	Axiale Transmission mit einem Sender und zwei Empfängern . . . . .	10
2.4	Prinzip der bidirektionalen axialen Transmission . . . . .	11
2.5	Design des Sensors . . . . .	12
2.6	Bidirektionale Pfade des Sensors . . . . .	13
2.7	Bestimmung der Krümmung . . . . .	15
2.8	Bestimmung der Dicke des Kopplungsmediums . . . . .	16
2.9	Veränderliche Parameter der geometrischen Berechnungen . . . . .	19
2.10	Zusammenhang POR, SOS und $AI_o$ nach Bossy et. al . . . . .	21
2.11	Zusammenhang $SOS_{37,5^\circ}$ -Abfall mit $e$ . . . . .	22
2.12	$SOS_{37,5^\circ}$ -Änderung in Abhängigkeit von $d$ und $e$ . . . . .	23
3.1	Das Messsystem: Elektronik und Sensor . . . . .	26
3.2	Sensor und bidirektionale Pfade . . . . .	27
3.3	Aufbau der Ultraschallwandler . . . . .	28
3.4	Backing und Kontaktierung via flexibler Leiterplatten . . . . .	29
3.5	Schema der Abschirmung und Kontaktierung eines Ultraschallwandlers . . . . .	30
3.6	Übersicht Elektronik . . . . .	31
3.7	Spannungsversorgung . . . . .	32
3.8	Sendeelektronik . . . . .	33
3.9	Verstärkung der Empfangssignale . . . . .	35
3.10	Digitalisierungs- und Steuerungselektronik . . . . .	36
3.11	Das Programm zur Messung . . . . .	38
3.12	Unterprogramm zur Anzeige aller relevanten Signale . . . . .	39
3.13	Das Programm zur Auswertung . . . . .	40

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

3.14	Veranschaulichung des Pretriggers . . . . .	41
3.15	Algorithmus zum Bestimmen der Signallaufzeit . . . . .	42
3.16	Sinusfit an Ultraschallsignal . . . . .	43
4.1	CAD-Zeichnungen der Phantome . . . . .	47
4.2	Durchschallung der Porositätsphantome . . . . .	49
4.3	Positionierung Sensor auf Porositätsphantom . . . . .	51
4.4	Falschpositionierungen Sensor auf Krümmungsphantom . . . . .	53
4.5	Zusammenhang Schallgeschwindigkeit, Porosität und Messrichtung . . . . .	55
4.6	Schallgeschwindigkeitsprofil des 15 %-Phantoms . . . . .	56
4.7	Abhängigkeit Schallgeschwindigkeit von Krümmung und Messrichtung . . . . .	57
4.8	Einfluss Fehlpositionen und Krümmung auf $SOS_{axial}$ . . . . .	58
4.9	Einfluss Fehlpositionen und Krümmung auf $SOS_{37,5^\circ}$ . . . . .	58
4.10	Abhängigkeit $SOS_{37,5^\circ}$ von Höhe und Krümmung . . . . .	59
4.11	SOS-Profil auf Krümmungsphantom - Messergebnisse . . . . .	60
4.12	SOS-Profil auf Krümmungsphantom - Berechnung mit Punktwandlern . . . . .	60
4.13	SOS-Profil auf Krümmungsphantom - Berechnung mit Kreiswandlern . . . . .	61
5.1	Definition der Messregionen an der Tibia . . . . .	67
5.2	Positionierung des Sensors auf dem Knochen . . . . .	68
5.3	Bestimmung ROIs . . . . .	70
5.4	Problematik der Kortikalisdickenbestimmung . . . . .	72
5.5	Auswertungsregionen für die Kortikalisdickenbestimmung . . . . .	72
5.6	Bestimmung der absoluten Kortikalisdicke . . . . .	73
5.7	Abschätzung des Knochenkrümmungsindex . . . . .	74
5.8	Einsatz von 3D-Gaußfilter ( $r=1$ ) zur Rauschreduzierung . . . . .	75
5.9	Erstellen des Auswertungsbandes . . . . .	76
5.10	Fertige Auswertungsbander . . . . .	76
5.11	Auswertungsbander mit ausgeschlossenen Poren . . . . .	77
5.12	Theoretischer SOS-Abfall induziert durch Krümmung in Abhängigkeit von der Grund-SOS . . . . .	78
5.13	Definition Bereich, Präzision und Variation . . . . .	80
5.14	Fehler der Krümmungsbestimmung mit $\mu CT$ . . . . .	83
5.15	Identifikation eines Knochens mit hoher, inhomogen verteilter Porosität . . . . .	84
5.16	Tiefensensitivität der SOS . . . . .	87
5.17	Krümmungsindizes bestimmt mit $\mu CT$ und Ultraschall . . . . .	93
5.18	Gruppendiskriminierung durch $SOS_{37,5^\circ}$ . . . . .	98
B.1	Aufbau der geometrischen 3D-Berechnung . . . . .	124

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

B.2	Strahlenverlauf an Platte . . . . .	125
B.3	Verschiedenen Schnitte durch einen Zylinder . . . . .	126
B.4	Zusammenhang zwischen Radius und Erhöhung . . . . .	127
B.5	Schnitt durch Zylinder entlang der Sender-Empfänger-Geraden . . . . .	127
B.6	Neue Bezugskordinatenachse für Ellipsenberechnung . . . . .	128
B.7	Strahlenverlauf von Ellipse zu dem Empfänger . . . . .	129



# Tabellenverzeichnis

2.1	Vorgegebene Parameter	19
4.1	Einzelkorrelationen der Ultraschallparameter mit der Porosität	55
5.1	Übersicht Messergebnisse $\mu$ CT	85
5.2	Übersicht Ergebnisse Ultraschallmessungen	86
5.3	Einfluss von POR auf SOS und $F$ (Bestimmtheitsmaß $r^2$ und Signifikanzniveau $p$ sind in Tabelle 5.4 angegeben). Das äußere und das innere Band sind jeweils mit "außen" bzw. "innen" abgekürzt.	89
5.4	Korrelation der Ultraschall- mit den Knochenparametern	90
5.5	Korrelation der Knochenparameter untereinander	91
5.6	Korrelation der Ultraschallparameter untereinander	92
5.7	Einfluss von Knochen- auf Ultraschallparameter - Multivariate Modelle	95
5.8	Prädiktion der Knochen- durch Ultraschallparameter - Multivariate Modelle	97



# 1

## Einleitung

---

<b>1.1</b>	<b>Motivation</b>	.....	<b>2</b>
<b>1.2</b>	<b>Hintergrund</b>	.....	<b>2</b>
<b>1.3</b>	<b>Gliederung der Arbeit</b>	.....	<b>6</b>

---

## 1.1 Motivation

Der medizinische Fortschritt in den Industrienationen führt zu einem Anstieg der Lebenserwartung und somit zu einer alternden Gesellschaft, in der Alterskrankheiten wie u. a. Osteoporose zunehmend relevant werden. Osteoporose ist durch ein Ungleichgewicht im Knochenumbau charakterisiert und geht mit Knochenschwund und damit einem erhöhten Frakturrisiko einher, weswegen Betroffene häufig Frakturen der Wirbelkörper, des Handgelenks oder der Hüfte erleiden. In Deutschland waren 2009 jede vierte Frau und jeder 17. Mann über 50 erkrankt [1]. Neben der Einschränkung der Bewegungsfreiheit [2] und damit einer Verringerung der Lebensqualität [3] haben osteoporotische Frakturen sowohl eine erhöhte Mortalitätsrate für den Betroffenen (12 % - 35 % für Hüftfrakturen innerhalb des ersten Jahres [4]; generell höher nach allgemeinen osteoporotischen Frakturen [5]) als auch finanzielle Lasten für das Gesundheitswesen zur Folge. Beispielsweise entstanden im Jahr 2008 in Österreich durch osteoporotische Frakturen Kosten in Höhe von 685,2 Millionen € [6], in Deutschland im Jahr 2003 5,4 Milliarden € [7]. Schätzungen zufolge werden diese Kosten in Deutschland von 2010 bis 2050 um das sechsfache ansteigen [8]. Die Diagnostik und Therapiekontrolle sind deswegen wichtige Faktoren um die Überlebensrate und Lebensqualität der Betroffenen hoch und die Kosten für die Allgemeinheit niedrig zu halten.

## 1.2 Hintergrund

### 1.2.1 Knochen: Aufbau und Eigenschaften

Der Knochen ist ein hochgradig komplexes Organ, das drei Hauptfunktionen erfüllt [9]: 1. Stützfunktion gegen externe Einflüsse (z.B. Schwerkraft) oder muskuläre Aktivitäten (Bewegung), 2. metabolische Aktivität und 3. Schutzfunktion für vitale Organe (z.B. Brustkorb oder Schädel). In dieser Arbeit liegt der Fokus auf dem mechanischen Verhalten, weswegen nur auf den ersten Punkt näher eingegangen wird.

Auf Grund der hierarchischen Struktur des Knochens kann dieser auf unterschiedlichen Ebenen betrachtet werden [9, 10]:

- **Sub-Nanostruktur:** Auf der niedrigsten Ebene besteht der Knochen aus Kollagenmolekülen mit eingelagerten Kristallen (Hydroxylapatit), die zusammen Fibrillen bilden.
- **Nanostruktur:** Die Fibrillen sind in Kollagenfasern angeordnet.

- **Sub-Mikrostruktur:** Die Kollagenfasern ordnen sich zu Lamellen (einige Mikrometer Durchmesser) und lagern sich um Haversianische Kanäle (Blutgefäße, Nerven) an.
- **Mikrostruktur:** Osteone sind die Gesamtheit von mehreren Lamellen, die sich um einen Haversianischen Kanal angelagert haben (Durchmesser 100-300  $\mu\text{m}$ ) und bilden eine sogenannte Knochenstruktureinheit (BSU - bone structural unit).
- **Makrostruktur:** Die BSUs arrangieren sich im makroskopisch erkennbaren Knochen, von denen es zwei Arten gibt: **trabekulären** (schwammartigen) und **kortikalen** (kompakt erscheinenden).

Der kortikale Knochen bildet die äußere Hülle aller Knochen. Dominierend ist er im Schaft von langen Knochen wie Femur (Oberschenkelknochen) oder Tibia (Schienbein). Er weist eine dichte Struktur mit niedriger Porosität (3-27 % [11]) auf, wobei die Porosität mit zunehmendem Alter [12, 13] oder durch Krankheit [14] erhöht wird. Die Porengrößen liegen zwischen 7 und 400  $\mu\text{m}$  [15]; im gesunden Knochen beträgt die mittlere Porengröße ca. 60  $\mu\text{m}$ . Trabekulärer Knochen hingegen ist im Inneren angesiedelt, z.B. in den Epiphysen langer Knochen. Er ist hochgradig porös und weist eine durch Platten oder Stäbe gebildete dreidimensionale Struktur auf. Die Bruchfestigkeit von Knochen hängt je nach Ort von Spongiosa und insbesondere auch vom Kortex ab, wie z.B. Holzer et.al [16] für den Femurhals oder Rockoff et. al [17] für Lendenwirbel nachgewiesen haben.

Knochen sind in der Lage ihre Form und Struktur an die (mechanische) Umwelt anzupassen. Zu geringe Schwerkraft oder Demobilisierung führen zu Knochenverlust [18, 19] und damit zu einem erhöhten Frakturrisiko, wohingegen intensive physische Aktivität den Young's Modulus erhöht [20]. Mit zunehmendem Alter lassen diese adaptiven Mechanismen zum Auf- und Umbau von Knochen nach, was ebenfalls Knochenverlust und ein erhöhtes Frakturrisiko begünstigt [21]. Weitere negative Effekte auf den Knochen können durch Krankheit (z.B. Diabetes Mellitus Typ I und II [22, 23], Osteogenesis Imperfecta [24]), durch Medikamentengabe (z.B. Glukokortikoid-induzierte Osteoporose [25]) oder durch die Hormonumstellung während der Menopause [26] entstehen.

### 1.2.2 Osteoporose und Diagnoseansätze

Osteoporose tritt häufig bei Frauen in der Menopause auf und lässt sich medikamentös gut behandeln. Der Knochenschwund bei einer Osteoporose äußert sich im Abbau von Trabekeln, in der Ausdünnung der Kortikalis und in der Erhöhung der kortikalen Porosität [14], welche einen großen Anteil an der Bruchfestigkeit des Knochens hat. Yeni et al. beispielsweise berichtete von einem signifikanten Zusammenhang zwischen steigender Porosität und sinkender Bruchzähigkeit [27] und McCalden et al. fanden heraus, dass Porositätsänderungen für eine Reduktion von 76 % der kortikalen Knochenstärke verantwortlich sind [12]. Der Zusammenhang zwischen kortikaler Porosität und dem Hüftfrakturstatus wurde im Detail von dem Team um Reeve und Loveridge studiert [28, 29]. Alle diese Studien deuten darauf hin, dass kortikale Knocheneigenschaften, insbesondere die Porosität, einen substantiellen Einfluss auf die Knochenstärke haben. Die Abschätzung des Frakturrisikos könnte durch eine Messung der kortikalen Porosität demnach verbessert werden.

Der heutige Goldstandard zur Diagnose und Therapieverlaufskontrolle von Osteoporose ist die sogenannte Zwei-Spektren Röntgenabsorptiometrie (DXA - Dual X-ray Absorptiometry), welche die Knochendichte (BMD) projiziert auf eine Fläche misst. Hauptmessorte sind die lumbaren Wirbelkörper und die Hüfte. Die DXA ist geeignet um das Frakturrisiko abzuschätzen, jedoch liegt bei 50-60 % aller Patienten, die eine Fraktur nach inadäquatem Trauma erleiden, der BMD-Wert nicht im osteoporotischen Bereich [30, 31]. Der BMD-Wert hängt hauptsächlich von der Knochenmasse und -größe ab und liefert darüber hinaus keine Informationen über Struktur- oder Materialeigenschaften. Ein weiterer röntgenbasierter Ansatz ist die quantitative Computertomographie (QCT), welche eine volumetrische Knochendichte bestimmt. Die Auflösung ist jedoch durch die zulässige Strahlendosis begrenzt und am zentralen Skelett zu gering, um verlässlich kortikale Strukturparameter zu bestimmen. Bei der hochauflösenden peripheren Computertomographie (HR-pQCT) werden die distalen Bereiche von Unterarm (Radius) oder Schienbein (Tibia) gemessen. Die Auflösung von herkömmlichen HR-pQCT Geräten liegt bestenfalls bei ca. 120  $\mu\text{m}$  [32] und bei neueren Geräten bei maximal 95  $\mu\text{m}$  [33], was eine Analyse der kortikalen Struktur ermöglicht. Der Auflösung geschuldet können allerdings nur größere Poren ( $\varnothing > 100 \mu\text{m}$ ) abgebildet werden. Mit dem MRT-Verfahren UTE (Ultrashort Echo Time) kann der Wassergehalt des Knochens abgeschätzt werden. Unter der Annahme, dass sich der Großteil des Wassers innerhalb der Poren befindet, kann so die Porosität ebenfalls abgeschätzt werden. Rajapakse et al. haben die Eignung dieses Verfahrens bereits *ex* und *in vivo* erfolgreich bewiesen [34]. Biomechanische Eigenschaften wie z.B. das Elastizitätsmodul oder die Bruchdehnung korrelierten hingegen nur moderat mit den MR-Parametern [35].

Den hier vorgestellten Verfahren ist gemein, dass sie recht aufwändig, teuer und die Geräte nicht transportabel sind. Unter anderem sind sie deswegen für eine stetige Verlaufskontrolle ungeeignet und nicht in der Masse einsetzbar.

### 1.2.3 Ultraschall im Kontext der Osteoporosediagnostik

Ultraschall ist eine mechanische (Druck-) Welle, die durch die mechanischen Eigenschaften des Wellenleiters modifiziert wird. In vielen nicht destruktiven Materialprüfungsverfahren (NDT - Non-destructive Testing) und auch in der Medizin wird Ultraschall seit Jahrzehnten erfolgreich eingesetzt. Bei Ultraschallmessungen wird prinzipiell zwischen zwei Messverfahren unterschieden: der Puls-Echo-Methode, die hauptsächlich zur Visualisierung des Prüfkörpers dient (Risserkennung bei Materialien oder Organuntersuchung beim Menschen) und der Transmission, die quantitative Aspekte, also die Veränderung oder die Laufzeit der Ultraschallwelle durch den Wellenleiter, misst. Für Knochenmessungen eignet sich vor allem letzteres Verfahren, da die Materialeigenschaften untersucht werden sollen. Die Ultraschallwelle passt sich an Eigenschaften wie Steifigkeit (Elastizität), Porosität und Dicke des Knochens an. Des Weiteren sind Ultraschallgeräte im Vergleich mit den bereits erläuterten Geräten wie DXA, HR-pQCT und MRT kostengünstig, frei von Strahlung, einfach einzusetzen und transportabel. Die Möglichkeit der Anwendung für groß angelegte Untersuchungen oder Verlaufskontrollen ist somit gegeben.

Quantitative Ultraschallmessungen (QUS) können das allgemeine osteoporotische Frakturrisiko abschätzen und beschränkten sich lange Zeit auf die Durchschallung des Fersenbeins (Kalkaneus) und damit auf Messungen von trabekulärem Knochen. Durch die größere Oberfläche und der damit verbundenen größeren Umbaurate, so die Annahme, würden sich Änderungen am Knochen eher zeigen und messbar sein. Mit der zunehmenden Erkenntnis der Rolle des Kortex in Bezug auf die Bruchfestigkeit wurden auch QUS Messungen der Röhrenknochen wie den Fingern (Phalangen), Radius oder Tibia interessanter. Eine Reihe neuer QUS Geräte zur Messung von kortikalen Knocheneigenschaften wurde kürzlich veröffentlicht [36–39]. Als eine *in vivo* anwendbare Methode ist die axiale Transmission, welche die Schallgeschwindigkeit entlang von langen Knochen (Radius, Tibia) misst, am besten validiert. Da sich bei Röhrenknochen die Osteone entlang der Knochenachse ausrichten, ist der Knochen anisotrop bzw. transvers isotrop. Das bedeutet, dass die Elastizität von der Richtung abhängt und parallel zur Knochenachse am größten ist. Das Quadrat der vom Material (in diesem Fall Knochen) abhängigen Schallgeschwindigkeit ist direkt proportional zu dem effektiven Elastizitätsmodul im linearen Ausbreitungsbereich [40], weswegen die Schallgeschwindigkeit

zur Abschätzung der Elastizität genutzt werden kann. Sowohl die Mineralisierung des Knochens als auch dessen Porosität beeinflussen die Schallgeschwindigkeit [41, 42] und die eindeutige Identifizierung und Trennung der beiden Effekte ist mit einer Einzelmessung nicht möglich. Simulationsstudien deuten darauf hin, dass die Schallgeschwindigkeit senkrecht zur Knochenachse (tangential) stärker durch Porositätsänderungen beeinflusst wird als die Schallgeschwindigkeit in axialer Richtung (parallel zur Achse) [43–48]. Bossy et al. beispielsweise konnte im Modell zeigen, dass eine Porositätszunahme um 15 Prozentpunkte einen doppelt so starken Abfall der Schallgeschwindigkeit in tangentialer Richtung verglichen mit dem in axialer Richtung induziert [43]. In dieser Arbeit wird angenommen, dass das quadrierte Verhältnis der beiden Schallgeschwindigkeiten mit der Porosität korreliert und dass somit ein Gerät, welches die Schallgeschwindigkeiten in verschiedene Richtungen simultan messen kann, auch eine Abschätzung der kortikalen Porosität ermöglicht.

### 1.3 Gliederung der Arbeit

In dieser Arbeit werden die Entwicklung und die Validierung eines Ultraschallgerätes zur Messung von kortikalen Eigenschaften, insbesondere der Porosität, dargestellt. In den Vorüberlegungen zum Sensordesign (Kapitel 2) werden zunächst das Prinzip der axialen Transmission und die Rahmenbedingungen für den Sensoreinsatz erläutert und die daraus resultierenden Erkenntnisse auf das Sensordesign übertragen. Die Signalauswertung zur Bestimmung von Schallgeschwindigkeit, Anisotropie-Index und Abschätzung der Krümmung der Prüfkörperoberfläche werden ebenfalls in diesem Kapitel diskutiert, sowie eine Abschätzung der Fehler auf Grund von Fehlpositionierung, Krümmung, Kopplungsmediumsdicke und -schallgeschwindigkeit. Im Anschluss daran wird die praktische Umsetzung des Sensors, der Elektronik und der Mess- und Auswertungssoftware beschrieben (Kapitel 3). Es folgt die Beschreibung der Entwicklung von geeigneten Phantomen (Porositäts- und Krümmungsphantome) und deren Messung mit dem Ultraschallsensor (Kapitel 4). Zum Schluss wird die Messung von Tibiae *ex vivo* mit Mikrocomputertomographie ( $\mu$ CT) und Ultraschall und die Auswertung dieser Messungen erläutert (Kapitel 5). In Anhang B sind die einzelnen Rechenschritte für die Fehlerabschätzung in Kapitel 2 ausgeführt; in Anhang A wird die Fehlerrechnung bei den Durchschallungsmessungen der Porositätsphantome dargestellt.

# 2

## Vorüberlegungen zum Sensordesign

---

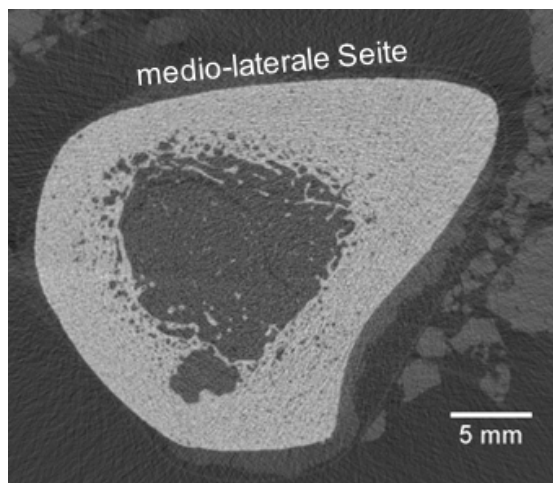
<b>2.1</b>	<b>Die Tibia als Messort - Vorteile und Limitationen</b>	<b>8</b>
<b>2.2</b>	<b>Prinzip der Ultraschallmessungen am langen Knochen</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Anordnung und Frequenz der Ultraschallwandler</b>	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Auswertung der Signale</b>	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Geometrische Kalkulationen zur Fehlerabschätzung bei Messungen am Knochen</b>	<b>17</b>

---

In diesem Kapitel werden die phänotypischen Eigenschaften der Tibia (2.1), das Messprinzip (2.2) und die Auswertung der Ultraschallsignale (2.4), die Erläuterung des Sensordesigns (2.3) sowie die theoretische Fehlerabschätzungen für Messungen am Knochen (2.5) beschrieben.

### 2.1 Die Tibia als Messort - Vorteile und Limitationen

Das Schienbein (die Tibia) ist ein langer Röhrenknochen, dessen medio-laterale Seite leicht zugänglich ist, da sich wenig Weichteil (Muskeln, Sehnen, Bänder, Fett etc.) zwischen der Knochenoberfläche und der Haut befindet. Des Weiteren ist die medio-laterale Seite relativ planar (siehe Bild 2.1) und im Allgemeinen mindestens 2cm breit, was eine Ultraschallmessung erleichtert. Nichtsdestotrotz sind das überlagernde Weichteil, die Knochenkrümmung und die begrenzte Breite mögliche Fehlerquellen, die berücksichtigt bzw. minimiert werden müssen. Das Weichteil limitiert die minimal mögliche Distanz zwischen Sender und Empfänger (wie in Kapitel 2.2 diskutiert). In Kombination mit der Breite des Knochens ist dadurch der Messwinkel zur Knochenachse begrenzt (siehe Kapitel 2.3). Die Krümmung hat auf Grund der daraus resultierenden variierenden Weichteildicke und Verlängerung des Weges im Knochen einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf alle nicht achsenparallelen Messungen (Kapitel 2.5).



**Abbildung 2.1:**  $\mu$ CT-Schnitt durch eine Tibia (isotrope Voxelgröße 38  $\mu$ m), die Messseite der Tibia ist gekennzeichnet

Die Kortikalisdicke am Mittschaft der Tibia ist im Verhältnis zu der am Radius relativ groß, sodass Dickeneffekte auf die Ultraschallwelle minimiert werden (ausführlicher in Kapitel 2.3). Zusammenfassend ist die Tibia ein geeigneter Ort um kortikale Eigenschaften zu messen, wenn die Fehlerquellen berücksichtigt werden.

## 2.2 Prinzip der Ultraschallmessungen am langen Knochen

Für quantitative Ultraschallmessungen am langen Knochen zur Bestimmung der Schallgeschwindigkeit wird häufig die sogenannte *Axiale Transmission* genutzt.

Für diese Methode werden mindestens je ein Sender und Empfänger benötigt, die auf derselben Seite des Testkörpers angeordnet sind. Der Sender emittiert eine Ultraschallwelle, die durch das Kopplungsmedium (für Messungen *in vivo* Weichteil, für Messungen *ex vivo* Wasser) läuft und auf den Testkörper (Knochen oder Phantom) trifft. Der Teil der Welle, der unter dem kritischen Winkel  $\alpha$  einfällt, wird parallel zur Oberfläche des Testkörpers weitergeleitet und strahlt ihrerseits Energie unter dem kritischen Winkel zurück in das Kopplungsmedium, welche von dem Empfänger registriert werden kann (siehe Abbildung 2.2). Ab einem gewissen Abstand  $s$  zwischen Sender und Empfänger trifft die durch den Testkörper gewanderte Welle vor der Welle ein, die ausschließlich durch das Kopplungsmedium gewandert ist. Dieser minimale Abstand  $s$  ist abhängig von der Dicke  $d$  des Kopplungsmediums, dem kritischen Winkel  $\alpha$  und den Schallgeschwindigkeiten  $SOS$  (Speed of Sound) des Kopplungsmediums  $SOS_{KM}$  und des Testkörpers  $SOS_P$ . Hergeleitet aus einfachen geometrischen Beziehungen und dem Weg-Zeit-Gesetz  $s = v * t$  (mit  $v$  als Geschwindigkeit und  $t$  als Zeit) ergibt sich folgende Formel:

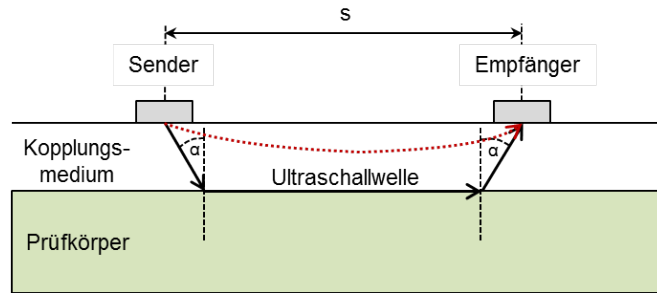
$$s > d * \frac{2}{\cos \alpha} * \left( 1 + \frac{SOS_{KM}}{SOS_P} \right) \quad (2.1)$$

wobei der kritische Winkel  $\alpha$  bestimmt ist nach:

$$\sin \alpha = \frac{SOS_{KM}}{SOS_P} \quad (2.2)$$

Für eine grobe Abschätzung kann man für  $SOS_{KM}$  1480 m/s und für  $SOS_P$  3900 m/s annehmen. In diesem Fall muss die Distanz  $s$  größer als die dreifache Dicke  $d$  sein. Für eine niedrigere  $SOS_P$  wie z.B. Plexiglas mit 2750 m/s steigt die benötigte Distanz zwischen Sender und Empfänger auf die vierfache Dicke des Kopplungsmediums an.

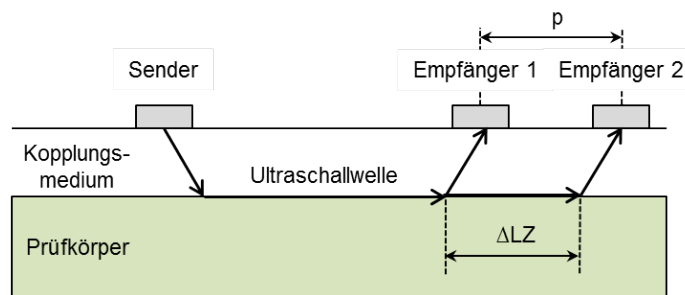
Bei der beschriebenen Konstruktion mit einem Sender und einem Empfänger ist die Laufzeit der Ultraschallwelle maßgeblich von der Dicke des Kopplungsmediums abhängig, weshalb die  $SOS$  des Testkörpers nicht unmittelbar aus dieser Laufzeit bestimmt



**Abbildung 2.2: Prinzip der axialen Transmission mit einem Sender und einem Empfänger** Die gestrichelte rote Linie symbolisiert die Ultraschallwelle, die nur durch das Weichteil wandert; die durchgezogene Linie die Welle, die durch den Prüfkörper weitergeleitet wird. Die Ultraschallwelle verläuft in Wirklichkeit in einer Tiefe von ca. einer halben Wellenlänge, was in dieser schematischen Darstellung nicht berücksichtigt wird.

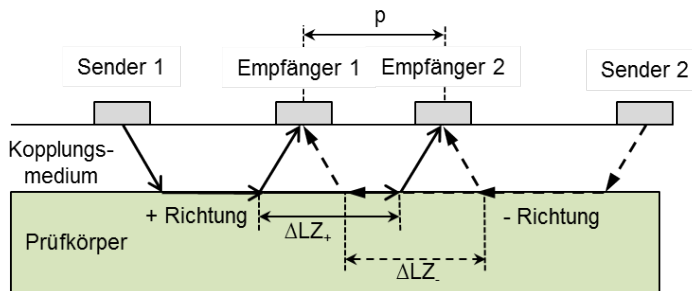
werden kann. Durch einen zweiten Empfänger in Reihe mit dem ersten Empfänger (siehe Bild 2.3) kann eine Differenzlaufzeit bestimmt werden, die unabhängig von den Laufzeiten im Kopplungsmedium ist, vorausgesetzt die Oberfläche des Prüfkörpers ist planar und parallel zu den Ultraschallwandlern. Aus dem Abstand  $p$  der beiden Empfänger und der Differenzlaufzeit  $\Delta LZ$  lässt sich die SOS des Prüfkörpers nach folgender Formel bestimmen:

$$SOS = \frac{p}{\Delta LZ} \tag{2.3}$$



**Abbildung 2.3: Axiale Transmission mit einem Sender und zwei Empfängern** Aus dem Abstand der Empfänger  $p$  und der Differenzlaufzeit  $\Delta LZ$  lässt sich die SOS des Prüfkörpers unabhängig von der Dicke des Kopplungsmediums berechnen.

Durch Hinzunahme eines weiteren Senders kann man das sogenannte *bidirektionale axiale Transmissions*-Verfahren nutzen [49]. Die Empfänger werden zwischen den Sendern



**Abbildung 2.4: Prinzip der bidirektionalen axialen Transmission** Aus dem harmonischen Mittel der durch  $\Delta LZ_+$  und  $\Delta LZ_-$  berechneten SOS lässt sich die SOS des Prüfkörpers unabhängig von der Dicke des Kopplungsmediums und des Winkels zwischen Prüfkörperoberfläche und den Ultraschallwandlern berechnen.

auf einer Linie positioniert und für jeden Sender eine zugehörige Differenzlaufzeit  $\Delta LZ$  in + bzw. - Richtung gemessen.

Es werden zwei SOS-Werte nach Formel (2.3) berechnet: eine in + Richtung ( $SOS_+$ ) und eine in - Richtung ( $SOS_-$ ). Das harmonische Mittel aus beiden SOS (siehe Formel (2.4)) ist weniger anfällig für Verkippungen der Ultraschallwandlerebene gegenüber der Testkörperebene.

$$SOS = \frac{2}{\frac{1}{SOS_+} + \frac{1}{SOS_-}} \quad (2.4)$$

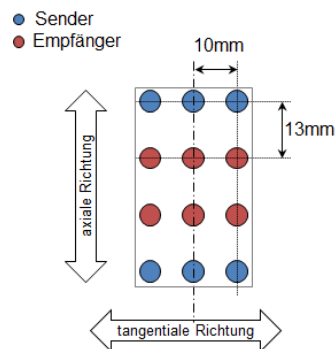
## 2.3 Anordnung und Frequenz der Ultraschallwandler

Ultraschallgeräte, die unter Ausnutzung der axialen Transmission an langen Knochen die Eigenschaften der Kortikalis messen, sind meist im unteren Bereich der Ultraschallfrequenzen angesiedelt (100 kHz bis 1,25 MHz, [50]). Dies ist der stark dämpfenden Eigenschaft von Knochen geschuldet, welche positiv mit der Frequenz und Weglänge korreliert ist. Da bei Ultraschallmessungen am Röhrenknochen hauptsächlich geführte Wellen auftreten, ist die Geschwindigkeit des zuerst ankommenden Signals abhängig von der Dicke der Kortikalis und der Wellenlänge der Ultraschallwelle [43, 51]. Dabei gilt: je niedriger die Frequenz oder die Grundsallgeschwindigkeit, desto größer ist die Wellenlänge und desto größer ist der Einfluss der Dicke auf die scheinbare Schallgeschwindigkeit. Sobald die Wellenlänge kleiner als die Dicke ist, gibt es keinen Einfluss mehr auf die scheinbare Schallgeschwindigkeit, welche dann der der Lateralwelle entspricht. Da die Tibia tendenziell eine größere Kortikalisdicke als der Radius aufweist, wurde die Tibia als Messort

gewählt. Des Weiteren wurde als Messfrequenz 1,0 MHz gewählt, da somit ein Kompromiss zwischen einer kleinen Wellenlänge und einer möglichst geringen Dämpfung geschlossen wurde.

Für die Anordnung der Ultraschallwandler des Sensors gibt es zwei Punkte, die beachtet werden müssen:

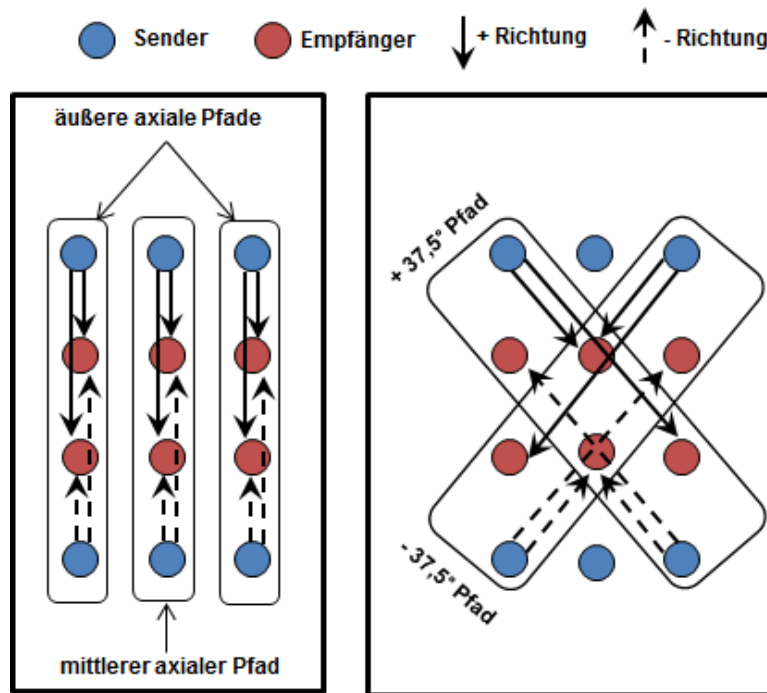
1. Dimensionen der durchschnittlichen Tibia
2. Mindestabstand der Ultraschallwandler, aufgrund von überlagerndem Weichteil



**Abbildung 2.5: Design des Sensors** Die axiale Richtung entspricht der Richtung der Knochenachse.

Wie in Kapitel 2.2 auf Seite 9 beschrieben wird ein minimaler Abstand von ca. der dreifachen Weichteildicke zwischen Sender und Empfänger benötigt, um das Knochen- vor dem Weichteilsignal zu empfangen. In einer kleinen CT-Studie *in vivo* an 20 humanen Tibiae wurde eine maximale Weichteildicke von ca. 4 mm beobachtet und eine minimale Breite der Messfläche von 20 mm (interne Daten). Idealerweise müsste ein Sensor Schallgeschwindigkeiten in axialer und (senkrecht dazu) tangentialer Richtung messen, um eine Abschätzung der herkömmlich definierten Anisotropie zu liefern. Da die Breite der Tibia in Kombination mit der Weichteildicke nicht in allen Fällen eine verlässliche Messung in tangentialer Richtung mit dem Prinzip der bidirektionalen Transmission erlaubt, wurde eine Konstellation in einem 3 x 4 -Raster gewählt (siehe Bild 2.5), die die Messung der Schallgeschwindigkeit in  $\pm 37,5^\circ$  zu der axialen Richtung ermöglicht. Gemäß Chung et al. [52] folgt das Schallgeschwindigkeitsprofil bei Drehung auf der kortikalen Oberfläche von langen Knochen einer Kosinuskurve. Durch Messung von Schallgeschwindigkeiten in axialer ( $0^\circ$ ) und  $\pm 37,5^\circ$ -Richtungen, könnte die Schallgeschwindigkeit in tangentialer Richtung möglicherweise mit Hilfe eines Sinusfits berechnet werden. Der Pitch beträgt bei dieser Anordnung in axialer Richtung 13 mm, in tangentialer Richtung

10 mm und in  $37,5^\circ$ -Richtung 16,4 mm. Bei den gedrehten Messpfaden handelt es sich nicht um herkömmliche (richtige) bidirektionale Pfade, sondern um quasi bidirektionale Pfade. Die Hin- und Rückrichtungen in einem der quasi bidirektionalen Pfade messen zwar in paralleler Richtung, aber nicht dieselbe Messregion, wie bei den richtigen bidirektionalen Pfaden, vergleiche Bild 2.6.



**Abbildung 2.6: Messregionen der (quasi) bidirektionalen Pfade** Links: Bei den Ultraschallpfaden der bidirektionalen axialen Pfade gibt es pro Pfad zwei Empfänger, die für die + und - Richtungen identisch sind. Rechts: Die jeweils vier Empfänger der quasi bidirektionalen Pfade in  $\pm 37,5^\circ$ -Richtungen sind nur für die + oder - Richtung vorgesehen, die Messregion ist somit unterschiedlich.

## 2.4 Auswertung der Signale

### 2.4.1 Bestimmen der Schallgeschwindigkeit

Es werden fünf (quasi) bidirektionale Pfade des Sensors ausgewertet (siehe Abbildung 2.6) und aus den Daten die SOS berechnet. Drei Pfade werden *axiale Pfade* genannt, weil sie die SOS in axialer Richtung des Knochens messen sollen. Bei diesen Pfaden handelt es sich um richtige bidirektionale Pfade, da die Empfangssignale aus beiden Richtungen

mit denselben Empfängern aufgenommen werden. Gegen und mit dem Uhrzeigersinn jeweils um  $37,5^\circ$  gedreht sind die sogenannten *quasi bidirektionalen Pfade*. Bei diesen Pfaden sind die Messpfade in entgegengesetzter Richtung nicht identisch, aber parallel, d.h. die Empfangssignale in beide Richtungen werden nicht von denselben Empfängern aufgenommen. Aus den bestimmten Laufzeiten werden die SOS wie in Kapitel 2.2 ab Seite 11 beschrieben berechnet. Zur Wiederholung:

$$SOS_{\pm} = \frac{p_{\pm}}{\Delta LZ_{\pm}} \quad (2.5)$$

$$SOS = \frac{2}{\frac{1}{SOS_+} + \frac{1}{SOS_-}} \quad (2.6)$$

Dabei entspricht  $p_{\pm}$  dem Mittelpunktsabstand zwischen den Empfängern in die jeweilige Richtung.

Unter der Annahme, dass das Schallgeschwindigkeitsprofil einer Kosinuskurve folgt (siehe Kapitel 2.3 auf Seite 12), kann man aus den Schallgeschwindigkeitswerten in axialer und  $37,5^\circ$ -Richtung ( $SOS_{axial}$  bzw.  $SOS_{37,5^\circ}$ ) eine Schallgeschwindigkeit in tangentialer Richtung ( $SOS_{tang}$ ) berechnen:

$$SOS_{tang} = SOS_{axial} - 2 * \left( \frac{SOS_{axial} - SOS_{37,5^\circ}}{1 - \cos 75^\circ} \right) \quad (2.7)$$

Nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz ergibt sich der Fehler von  $SOS_{tang}$  aus der Summe der einzelnen Fehler von  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  mit einem Faktor:

$$\Delta SOS_{tang} = \left| \frac{\partial SOS_{tang}}{\partial SOS_{axial}} * \Delta SOS_{axial} \right| + \left| \frac{\partial SOS_{tang}}{\partial SOS_{37,5^\circ}} * \Delta SOS_{37,5^\circ} \right| \quad (2.8)$$

$$\left| \frac{\partial SOS_{tang}}{\partial SOS_{axial}} \right| = \left| 1 - \frac{2}{1 - \cos 75^\circ} \right| = 1,7 \quad (2.9)$$

$$\left| \frac{\partial SOS_{tang}}{\partial SOS_{37,5^\circ}} \right| = \frac{2}{1 - \cos 75^\circ} = 2,7 \quad (2.10)$$

Das bedeutet, dass bei der Berechnung der  $SOS_{tang}$  mit Hilfe eines Kosinusfits der Fehler von  $SOS_{axial}$  mit einem Faktor von 1,7 und der Fehler von  $SOS_{37,5^\circ}$  mit einem Faktor von 2,7 multipliziert wird.

## 2.4.2 Bestimmung des Anisotropie-Indexes

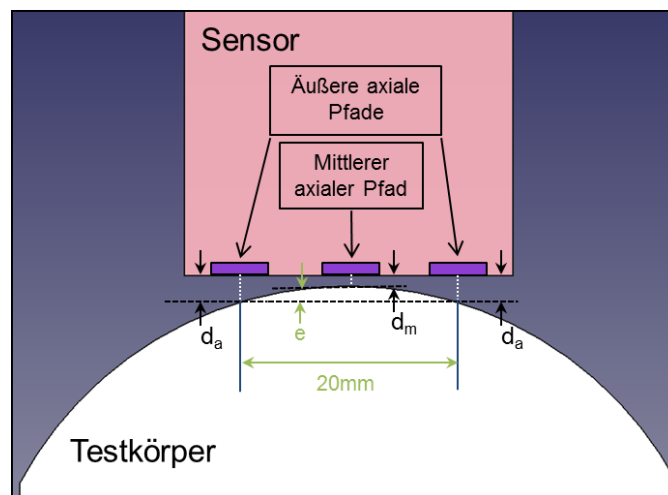
Der Anisotropie-Index ( $AI$ ) wird aus dem Verhältnis der quadrierten SOS in unterschiedliche Richtungen berechnet. Die  $SOS_{37,5^\circ}$  und  $SOS_{axial}$  der Pfade werden gemittelt. Es ergibt sich einerseits der orthotrophe Anisotropie-Index  $AI_o$  und der schräge Anisotropie-Index  $AI_s$ :

$$AI_o = \frac{SOS_{axial}^2}{SOS_{tang}^2} \quad (2.11)$$

$$AI_s = \frac{SOS_{axial}^2}{SOS_{37,5^\circ}^2} \quad (2.12)$$

## 2.4.3 Abschätzung der Phantom/Knochen-Krümmung

Da die Knochenoberfläche nicht planar ist, wird sie in einer Näherung als Zylinderoberfläche betrachtet, um eine Korrektur der  $SOS_{37,5^\circ}$  zu ermöglichen. Für die Abschätzung der (Phantom- oder Knochen-) Krümmung mit dem geplanten Sensordesign wird der Krümmungsindex  $e$  als ein Maß für die Krümmung definiert, welches identisch mit dem durch die Krümmung verursachten Höhenunterschied bezogen auf eine 20 mm breite horizontale Linie ist (vergleiche Bild 2.7).



**Abbildung 2.7: Bestimmung der Krümmung** Dargestellt sind die unterschiedlichen Dicken des Kopplungsmediums unterhalb der axialen Pfade und die Definition des Krümmungsindex  $e$

## Kapitel 2 | Vorüberlegungen zum Sensordesign

Per Definition entspricht der Krümmungsindex  $e$  somit der Differenz der Kopplungsmediumsdicken über dem mittleren axialen Pfad  $d_m$  und über den äußeren axialen Pfaden  $d_a$ , wobei  $\overline{d_a}$  der Mittelwert der beiden  $d_a$  ist:

$$e = \overline{d_a} - d_m \quad (2.13)$$

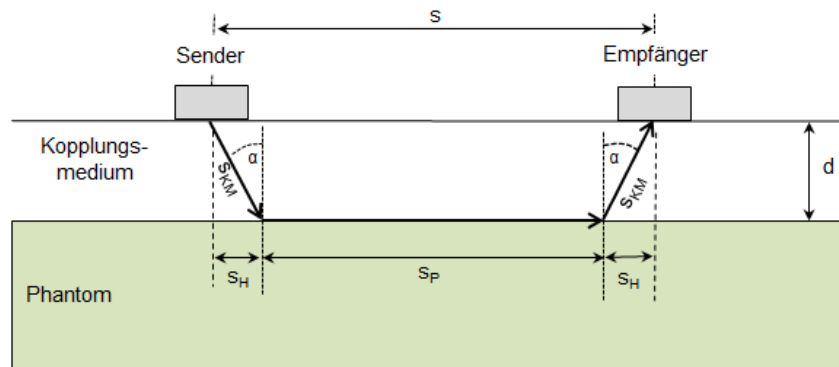
Für den Weg im Kopplungsmedium  $s_{KM}$  ergibt sich in axialer Richtung folgender Zusammenhang (vergleiche Abbildung 2.8):

$$s_{KM} = \frac{d}{\cos \alpha} \quad (2.14)$$

mit  $d$  als der Dicke des Kopplungsmediums und  $\alpha$  als dem kritischen Winkel, berechnet nach Formel (2.2). Der Weg im Testkörper  $s_p$  ergibt sich aus:

$$s_p = s - 2 * s_H = s - 2 * d * \tan \alpha \quad (2.15)$$

mit  $s$  als dem Abstand zwischen Sender und Empfänger.



**Abbildung 2.8: Bestimmung der Dicke des Kopplungsmediums** Die absoluten Laufzeiten der einzelnen Ultraschallpfade werden in Kombination mit der gemessenen Phantom-SOS genutzt, um die Dicke des Kopplungsmediums zu berechnen. Die SOS des Weichteils wird als konstant mit 1500 m/s angenommen. Aus den beiden SOS kann und daraus wiederum in Kombination mit der absoluten Laufzeit die Wege im Phantom und im Kopplungsmedium abgeschätzt werden.

Die Laufzeit LZ des Signals kann berechnet werden nach folgender Formel:

$$LZ = \frac{s_p}{SOS_p} + 2 * \frac{s_{KM}}{SOS_{KM}} \quad (2.16)$$

Durch Einsetzen von Formeln (2.15) und (2.16) folgt:

$$LZ = \frac{s - 2 * d * \tan \alpha}{SOS_p} + 2 * \frac{d}{\cos \alpha * SOS_{KM}} \quad (2.17)$$

Aufgelöst nach  $d$  ergibt sich:

$$d = \frac{\cos \alpha * \left( LZ - \frac{s}{SOS_p} \right)}{2 * \left( \frac{1}{SOS_{KM}} - \frac{SOS_{KM}}{SOS_p^2} \right)} \quad (2.18)$$

Für die Anordnung der Ultraschallwandler im Sensor lassen sich insgesamt 12 Dicken  $d$  berechnen, da es drei axiale Pfade gibt und pro Pfad vier Signale aufgezeichnet werden (je zwei in eine Richtung, vergleiche Bild 2.6 links). Die vier mit dem mittleren Pfad abgeschätzten Dicken werden gemittelt und ergeben  $d_m$ ;  $d_a$  ist der Mittelwert der acht mit den beiden äußeren Pfaden berechneten Dicken.  $SOS_{KM}$  wird bei den Berechnungen als konstant angenommen ( $1500 \text{ m/s}$ ) und  $SOS_p$  aus der Schallgeschwindigkeitsmessung des jeweiligen axialen Pfades bestimmt. Aus den so abgeschätzten Dicken lässt sich mit Formel (2.13) ein Schätzwert für die Krümmung  $e$  bestimmen.

## 2.5 Geometrische Kalkulationen zur Fehlerabschätzung bei Messungen am Knochen

Um die Eignung des Sensordesigns zur Bestimmung von dem AI und damit der Porosität bei Fehlereinflüssen (variierende Knocheneigenschaften und Positionierung des Sensors) zu untersuchen, wurden einfache geometrische Berechnungen durchgeführt.

### 2.5.1 Material und Methoden

#### Die Kalkulation

Die Kalkulation soll SOS-Messungen an Knochen mit dem vorgestellten Sensordesign simulieren. Zur Vereinfachung wird der Knochen als Platte (keine Krümmung,  $e = 0$ ) oder als Zylinder (variable Krümmung,  $e > 0$ ) betrachtet. Die Ultraschallwandler sind in dem bereits erläuterten Raster angeordnet (vergleiche Bild 2.5) und als Punkttransducer mit dem Radius Null definiert. In Anhang B sind die genauen Berechnungsschritte mit Formeln erläutert. Die Eingabeparameter für die Kalkulation sind verschiedene Parameter wie SOS, Krümmungsindex  $e$ , Weichteildicke  $d$  und die Positionierung des Sensors

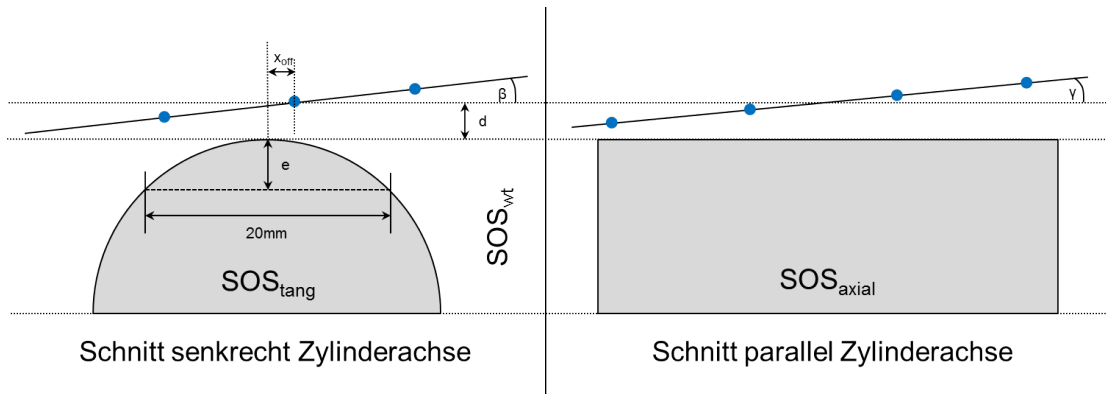
relativ zum Knochen (siehe [Spezifikation der Kalkulationsparameter](#)); die Ausgabeparameter sind die absoluten LZ zwischen den Sendern und Empfängern, die wie Messergebnisse behandelt und für weitere Auswertungen (siehe [Anwendung der Auswertungsalgorithmen auf die Kalkulationsergebnisse](#)), z.B. zur SOS-Berechnung, genutzt werden können. Diese geometrischen Kalkulationen sind nicht mit komplexen Schallausbreitungssimulationen zu vergleichen, die Effekte wie z.B. Dispersion oder die Kopplungsmechanismen an Grenzflächen berücksichtigen. Nichtsdestotrotz dienen sie als erster Anhaltspunkt für die Eignung des vorgestellten Sensordesigns.

### Spezifikation der Kalkulationsparameter

Es gibt einige veränderliche Parameter, die bei einer Knochenmessung zu erwarten sind und in den geometrischen Berechnungen berücksichtigt werden sollten. Variierende Eigenschaften des Knochens sind z.B. SOS (parallel und senkrecht zur Achse) und die Krümmung. Außerdem kann sich die Dicke und die SOS des überlagernden Weichteils ( $SOS_{wt}$ ) ebenfalls ändern. Bei der Messung selbst kann der Sensor unterschiedlich positioniert werden, was durch Einführung von Kippwinkeln in axialer und dazu senkrechter (tangentialer) Richtung, sowie eine Verschiebung in tangentialer Richtung ( $x_{off}$ ) simuliert werden kann. In Bild 2.9 sind diese veränderlichen Parameter dargestellt und in Tabelle 2.1 die berechneten Werte aufgelistet. Jedem der acht Parameter wurden je drei Werte zugewiesen. Da gemäß Chung et al. [52] der SOS-Verlauf im kortikalen Knochen einer Sinuskurve folgt, mit dem Maximum entlang der Knochenachse und dem Minimum senkrecht dazu, wurde  $SOS_{37,5^\circ}$  aus einem Kosinusfit mit doppelter Frequenz berechnet:

$$SOS_{37,5^\circ} = \frac{SOS_{axial} + SOS_{tang}}{2} + \frac{SOS_{axial} - SOS_{tang}}{2} \cos(2 * 37,5^\circ) \quad (2.19)$$

Durch die Kombination von je drei SOS-Werten in axialer und tangentialer Richtung miteinander, ergaben sich neun  $SOS_{37,5^\circ}$ -Werte. Insgesamt wurden 5454 realistische Szenarien berechnet. Bei den übrigen gab es eine Überschneidung des Sensors mit dem Knochen, da die Kippwinkel in axialer und tangentialer Richtung in Relation zu der geringsten Weichteildicke zu groß waren.



**Abbildung 2.9: Veränderliche Parameter der geometrischen Berechnungen** Die blauen Punkte repräsentieren die Ultraschallwandler.

**Tabelle 2.1:** Vorgegebene Parameter

Parameter	Startwert	Endwert	Schrittweite
Weichteildicke $d$ / mm	0,4	2	0,8
Krümmungsindex $e$ / mm	0	1	0,5
Kippung tangential $\beta$ / °	0	3,0	1,5
Kippung axial $\gamma$ / °	0	1,2	0,6
Offset tang. $x_{off}$ / mm	0	1	0,5
$SOS_{wt}$ / m/s	1480	1520	20
$SOS_{axial}$ / m/s	3600	4000	200
$SOS_{tang}$ / m/s	3000	3400	200

### Anwendung der Auswertungsalgorithmen auf die Kalkulationsergebnisse

Das Ergebnis der Kalkulationen waren die absoluten LZ zwischen den Sendern und Empfängern, deren weitere Verwendung in diesem Abschnitt beschrieben wird. Die Differenzlaufzeiten  $\Delta LZ$  (gleicher Sender, zwei verschiedene Empfänger) in den axialen und schrägen Pfaden dienten zur Berechnung der  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  nach Gleichungen (2.5) und (2.6). Für eine Abschätzung des Krümmungsindex ( $e_g$ ) und der Weichteildicke ( $d_g$ ) aus den absoluten LZ in axialer Richtung (siehe Kapitel 2.4.3) wurde der benötigte Einfallswinkel  $\alpha$  durch eine konstante  $SOS_{wt}$  von 1500 m/s und der berechneten SOS des mittleren axialen Pfades approximiert. Der Index  $g$  soll den Unterschied zwischen dem vorgegebenen Krümmungsindex ( $e$ ) bzw. der vorgegebenen Weichteildicke ( $d$ ) und dem aus den LZ abgeschätzten Krümmungsindex ( $e_g$ ) bzw. der abgeschätzten Weichteildicke ( $d_g$ ) verdeutlichen.

Nur die Szenarien, bei denen alle Positionierungsparameter ( $\beta$ ,  $\gamma$  und  $x_{off}$ ) Null entsprachen und die eine minimale  $d$  und konstante  $SOS_{wt}$  (1500 m/s) aufwiesen, wurden für eine Untersuchung des Krümmungseinflusses auf die  $SOS_{37,5^\circ}$  genutzt. Die durch die Krümmung induzierte Abweichung von  $SOS_{37,5^\circ}$  (Mittelwert beider schräger Pfade) zur vorgegebenen  $SOS_{soll}$  in schräger Richtung ist die Differenz  $\Delta SOS = SOS_{37,5^\circ} - SOS_{soll}$ . Aus der Darstellung von  $\Delta SOS$  in Abhängigkeit von  $e$ , gruppiert nach  $SOS_{soll}$ , ergaben sich 9 verschiedene Regressionsgeraden durch den Koordinatenursprung. Deren Steigungen aufgetragen über  $SOS_{soll}$  lassen sich mit ausreichender Genauigkeit durch eine Ausgleichsgerade ( $a(SOS_{soll}) = c + \hat{a} * SOS_{soll}$ ) beschreiben. Um die durch die LZ bestimmten  $SOS_{37,5^\circ}$ -Werte  $SOS_g$  zu korrigieren, kann dann folgende Gleichung genutzt werden:

$$SOS_{korr} = SOS_g - e * a(SOS_{soll}) \quad (2.20)$$

Wenn die Korrektur fehlerfrei wäre, so wäre  $SOS_{korr} = SOS_{soll}$ , weswegen man durch Einsetzen der Formel der Ausgleichsgeraden  $a(SOS_{soll})$  in Formel (2.20) und Auflösung nach  $SOS_{korr}$  für die korrigierte Schallgeschwindigkeit  $SOS_{korr}$  in  $37,5^\circ$ -Richtung erhält:

$$SOS_{korr} = \frac{SOS_g - c * e}{1 - \hat{a} * e} \quad (2.21)$$

Die Szenarien, bei denen die Positionierungsparameter und  $SOS_{wt}$  konstant waren, jedoch die Weichteildicke  $d$  und der Krümmungsindex  $e$  variierten, wurden für die Untersuchung des Einflusses von  $d$  (in Kombination mit  $e$ ) auf  $SOS_{37,5^\circ}$  betrachtet. Analog zur Bestimmung des Krümmungseinflusses wurde die Abweichung  $\Delta SOS_{korr}$  der korrigierten  $SOS_{37,5^\circ}$  zu  $SOS_{soll}$  über  $d$  in Abhängigkeit von  $e$  aufgetragen. Es zeigte sich, dass die Kombination der Fehlerquellen durch das Produkt der geschätzten Weichteildicke

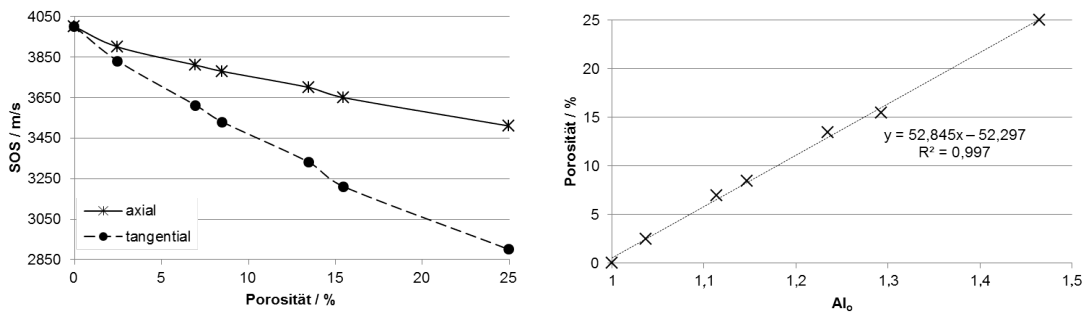
mit der geschätzten Krümmung ( $d_g * e_g$ ) abgeschätzt werden konnte. Das Auftragen von  $\Delta \text{SOS}_{\text{korrr}}$  über diesem Produkt führte zu einer Regressionsgeraden durch den Koordinatenursprung. Die Steigung  $b$  dieser Ausgleichsgeraden wurde für eine erweiterte Korrekturformel genutzt:

$$\text{SOS}_{\text{korrr2}} = \text{SOS}_{\text{korrr}} - b * e_g * d_g \quad (2.22)$$

Ein von Bossy et al. [43] veröffentlichter Zusammenhang zwischen  $\text{SOS}_{\text{axial}}$  bzw.  $\text{SOS}_{\text{tang}}$  und der Porosität (POR) diente zur Veranschaulichung des Einflusses der Fehlerquellen auf die POR-Bestimmung. Dafür wurde nach Formel (2.11) der Anisotropie-Index  $\text{AI}_o$  aus  $\text{SOS}_{\text{axial}}$  und  $\text{SOS}_{\text{tang}}$  berechnet, welcher über POR aufgetragen wurde. Die Gleichung der Ausgleichsgeraden diente zur Berechnung eines POR-Wertes aus den vorgegebenen und den aus den LZ bestimmten  $\text{SOS}_{\text{axial}}$  und  $\text{SOS}_{\text{tang}}$ . Sowohl für SOS als auch POR ist die Standardabweichung der Differenzen zwischen den vorgegeben und den durch die LZ bestimmten Werten ein Maß für den induzierten Fehler. Alle Porositätsfehler sind als absolute Werte in Prozentpunkten (%<sub>p</sub>) angegeben.

### 2.5.2 Ergebnisse der Kalkulationsauswertung

Der von Bossy et. al berichtete Einfluss der POR auf  $\text{SOS}_{\text{axial}}$  und  $\text{SOS}_{\text{tang}}$  ist in Bild 2.10 dargestellt, sowie der daraus ermittelte Zusammenhang zwischen  $\text{AI}_o$  und POR.

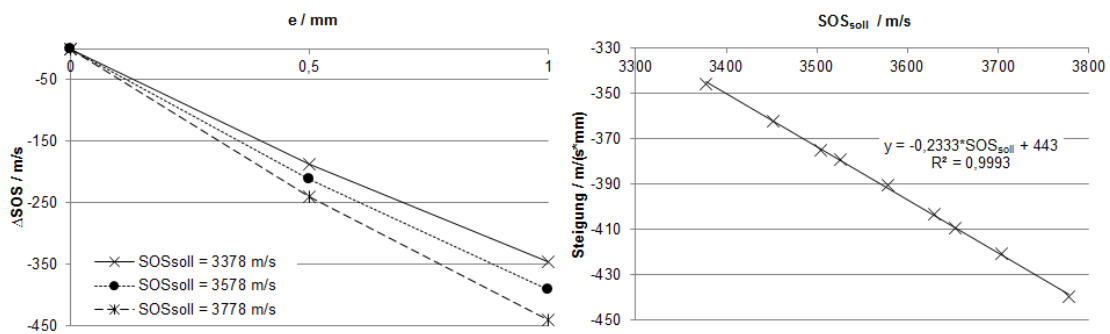


**Abbildung 2.10: Zusammenhang zwischen POR, SOS und  $\text{AI}_o$  nach Bossy et. al** Links: Einfluss der POR auf  $\text{SOS}_{\text{axial}}$  und  $\text{SOS}_{\text{tang}}$  aus [43] Rechts: Daraus ermittelter Zusammenhang zwischen  $\text{AI}_o$  und POR

Die axialen Pfade wiesen für alle Szenarien einen SOS-Fehler von  $1,2 \text{ m/s}$  auf, die  $37,5^\circ$ -Pfade einen Fehler von  $150,6 \text{ m/s}$  und  $\text{SOS}_{\text{tang}}$  einen Fehler von  $406,4 \text{ m/s}$ . Diese Fehler von  $\text{SOS}_{\text{axial}}$  und  $\text{SOS}_{\text{tang}}$  würden zu einem absoluten POR-Fehler von  $38 \text{ \%}_p$  führen.

Der Einfluss der Krümmung auf  $SOS_{37,5^\circ}$  ist in Bild 2.11 (links) repräsentativ für drei  $SOS_{soll}$  dargestellt. Je größer  $SOS_{soll}$  war, desto stärker war die Abnahme mit zunehmendem  $e$ . Die Abhängigkeit dieser Abnahme (Steigungen der Regressionsgeraden) von  $SOS_{soll}$  ist auf der rechten Seite der Abbildung aufgetragen. Für die Ausgleichsgerade  $a(SOS_{soll})$  ergab sich somit:

$$a(SOS_{soll}) = 443 - 0,2333 * SOS_{soll} \tag{2.23}$$

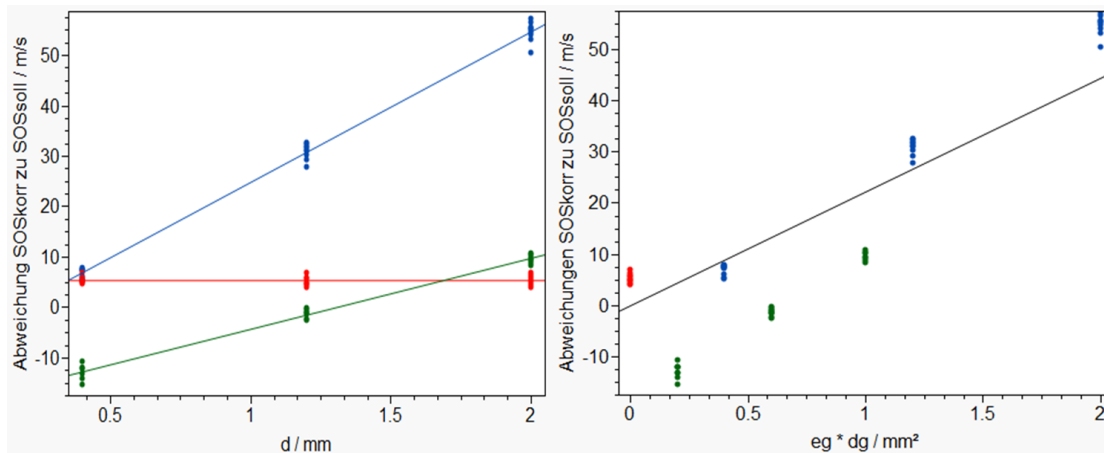


**Abbildung 2.11: Zusammenhang  $SOS_{37,5^\circ}$ -Abfall mit  $e$**  Links: Der Abfall von  $SOS_{37,5^\circ}$  mit zunehmender Krümmung und  $SOS_{soll}$  ist dargestellt. Rechts: Abhängigkeit der Steigungen der Regressionsgeraden aus dem linken Graphen von  $SOS_{soll}$

$e$  konnte mit einem Fehler von 0,009 mm vorhergesagt werden, was einem Fehler von ca. 1 % auf den Bereich von  $e$  bezogen entspricht. Die Weichteildicke  $d$  über dem mittleren axialen Pfad (für  $x_{off} = 0$  mm) wies einen Fehler von 0,019 mm auf, was wiederum ca. 1 % des Bereichs entspricht. Durch Anwendung der Korrekturformel (2.21) mit  $e_g$  als der geschätzten Krümmung konnte der Fehler der  $SOS_{37,5^\circ}$  auf 19,3 m/s und der der geschätzten  $SOS_{tang}$  auf 51,7 m/s reduziert werden. Für POR, berechnet aus  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{tang}$  würde sich somit ein Fehler von 2,4 %<sub>p</sub> ergeben.

Die Abweichungen der korrigierten  $SOS_{37,5^\circ}$  aufgetragen über  $d$  gruppiert nach  $e$  ist links in Abbildung 2.12 dargestellt. Mit zunehmendem  $e$  wurde der Einfluss von  $d$  größer: für  $e = 0$  mm ist der Faktor von  $d$  (Anstieg der Abweichung mit  $d$ ) 0,6 m/s\*mm (RMSE = 1,0 m/s), für  $e = 0,5$  mm ist der Faktor 14,3 m/s\*mm (RMSE = 2,0 m/s) und für  $e = 1$  mm ist der Faktor 30,0 m/s\*mm (RMSE = 2,1 m/s; alles signifikant mit  $p < 0,0001$ ). In Abbildung 2.12 rechts sind diese Abweichungen über dem Produkt  $e_g * d_g$  aufgetragen. Die Ausgleichsgerade hatte eine Steigung von 24,7 m/s\*mm<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ; RMSE = 9,7 m/s).

Unter Verwendung von Formel (2.22) wurde  $SOS_{37,5^\circ}$  ein weiteres Mal optimiert, was einen minimierten Fehler von 9,7 m/s zur Folge hatte. Für  $SOS_{tang}$  ergab sich ein Fehler von 26,1 m/s und damit ein POR-Fehler von 1,3 %<sub>p</sub>.



**Abbildung 2.12:  $SOS_{37,5^\circ}$ -Änderung in Abhängigkeit von  $d$  und  $e$**  Links: Abweichungen der korrigierten  $SOS_{37,5^\circ}$  in Abhängigkeit von  $d$  gruppiert nach  $e$ . In rot eingezeichnet sind die Szenarien mit planarer Oberfläche, in grün die mit  $e = 0,5 mm$  und in blau die mit  $e = 1,0 mm$ . Rechts: Abweichungen der korrigierten  $SOS_{37,5^\circ}$  zu  $SOS_{soll}$  aufgetragen über dem Produkt  $e_g * d_g$ .

### 2.5.3 Diskussion

$SOS_{axial}$  war sehr robust gegenüber Fehlpositionierungen, dem Krümmungsindex  $e$  und der Weichteildicke  $d$  mit einem Fehler von  $1,2 m/s$ , welcher auf den Bereich von  $400 m/s$  normiert  $0,3 \%$  entspricht.  $SOS_{37,5^\circ}$  hingegen wies ohne Korrektur einen hohen Fehler von  $158,9 m/s$  auf, was einen Fehler von ca.  $40 \%$  normiert auf den Bereich bedeutete.  $SOS_{tang}$  war mit einem Fehler von  $483,5 m/s$  behaftet, was über den angegebenen Bereich von  $400 m/s$  hinaus ging. Die Fehlerverstärkung des Kosinusfits der  $SOS_{37,5^\circ}$  berechnet in Formel (2.10) (Faktor 2,7) ließ einen Fehler in tangentialer Richtung von ca.  $430 m/s$  erwarten, welcher sich in derselben Größenordnung wie der tatsächliche Fehler ( $484 m/s$ ) befindet. Diese großen Abweichungen der geschätzten  $SOS_{37,5^\circ}$  sind zum Großteil durch eine Zunahme von  $e$  begründet. Da sich  $e$  und auch  $d$  sehr gut aus den absoluten LZ bestimmen lassen (Fehler jeweils unter  $1 \%$  des Bereichs), konnten die so geschätzten Werte für einen Korrekturalgorithmus genutzt werden. Bei alleiniger Berücksichtigung von  $e$  konnte der Fehler von  $SOS_{37,5^\circ}$  auf ein Achtel (ca.  $20 m/s$ ) und der Fehler von  $SOS_{tang}$  auf ein Neuntel (ca.  $53 m/s$ ) des ursprünglichen Wertes reduziert werden. Bei weiterer Anwendung eines Korrekturalgorithmus, der ebenfalls  $d$  berücksichtigte, konnten die Fehler noch einmal halbiert werden. Der Fehler von POR nach den Korrekturen lag bei einem Absolutwert von  $1,3 \%$ , was ca.  $5 \%$  des Bereichs *in vivo* ( $3 \%$  -  $27 \%$  [11]) entspricht.

Bei den durchgeführten Berechnungen handelt es sich um rein geometrische Berechnungen, welche die komplexe Ausbreitung von Ultraschall ignorieren. Nichtsdestotrotz

lässt sich ein Einfluss von geometrischen Aspekten untersuchen und auch die Frage, ob das angedachte Sensordesign geeignet ist, um einen Schätzwert für  $AI_o$  mit geeigneten POR-Fehlergrenzen zu bestimmen. Es wurden viele Parameter verändert und geeignete Korrekturalgorithmen entwickelt, deren Anwendbarkeit in der Praxis untersucht werden muss. Nach den hier vorgestellten Ergebnissen scheint das Sensordesign in der Lage, der Aufgabenstellung zu genügen.

### 2.5.4 Zusammenfassung

Geometrische Berechnungen, unter Annahme eines strahlenförmigen Ultraschallverlaufs, wurden durchgeführt, um das vorgestellte Sensordesign auf Tauglichkeit und Fehleranfälligkeit zu untersuchen. Diverse veränderliche Parameter wie Schallgeschwindigkeiten, Krümmung des Prüfobjekts und Positionierung des Sensors auf dem Prüfobjekt trugen zu den Berechnungen bei und ihre jeweiligen Auswirkungen auf den bestimmten Porositätsfehler wurden untersucht. Korrekturalgorithmen konnten diesen Fehler deutlich von  $38\%_P$  auf  $1\%_P$  minimieren. Das vorgestellte Sensordesign scheint demnach geeignet, um Porosität mithilfe eines gemessenen Anisotropie-Indexes mit guter Genauigkeit abzuschätzen.

# 3

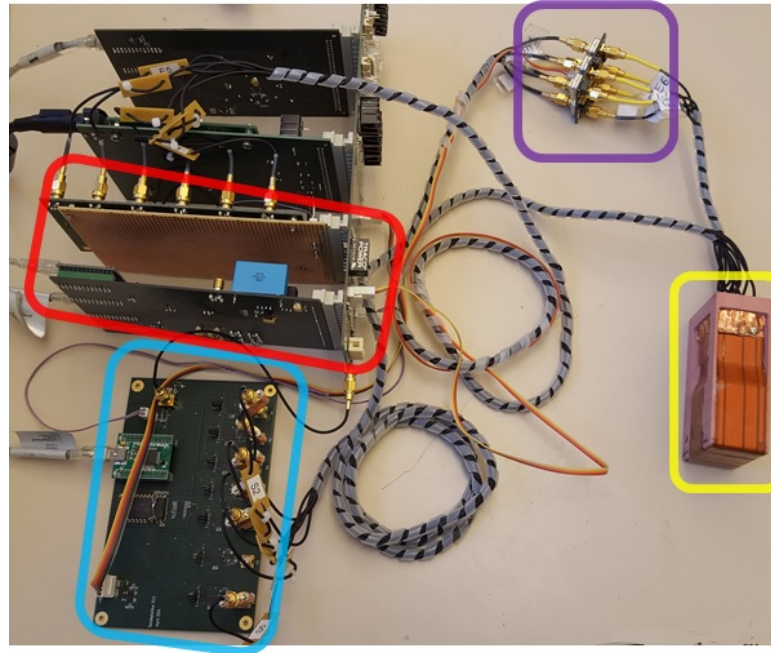
## Das Messsystem

---

3.1	Der Ultraschallsensor	26
3.2	Die Elektronik	31
3.3	Die Software	37
3.4	Auswertung der Ultraschallsignale	41

---

Das Messsystem (siehe Bild 3.1) besteht aus dem neu entwickelten Ultraschallsensor (in gelb), speziell für diese Anforderungen entwickelter Elektronik (blau, rot, violett) und einem PC mit neu programmierter Software zur Messaufnahme und Auswertung. Im Folgenden sind die einzelnen Komponenten näher erläutert.

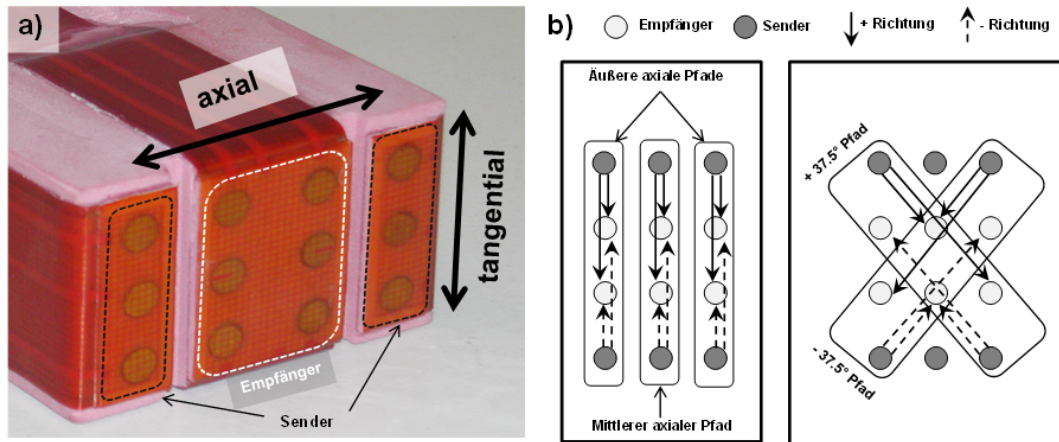


**Abbildung 3.1: Das Messsystem: Elektronik und Sensor** In gelb ist der Sensor umkreist, die Sendeelektronik ist blau, die Vorverstärker sind violett und die Empfangselektronik inklusive weiterer Verstärker rot gekennzeichnet. Oberhalb der Empfangselektronik befindet sich die Spannungsversorgung.

### 3.1 Der Ultraschallsensor

Bei dem Ultraschallsensor handelt es sich um ein zweidimensionales Ultraschallarray (Bild 3.2a), welches in Kooperation mit Smart Material GmbH (Dresden, Deutschland) entwickelt wurde. Die messbaren Pfade sind in Bild 3.2b dargestellt.

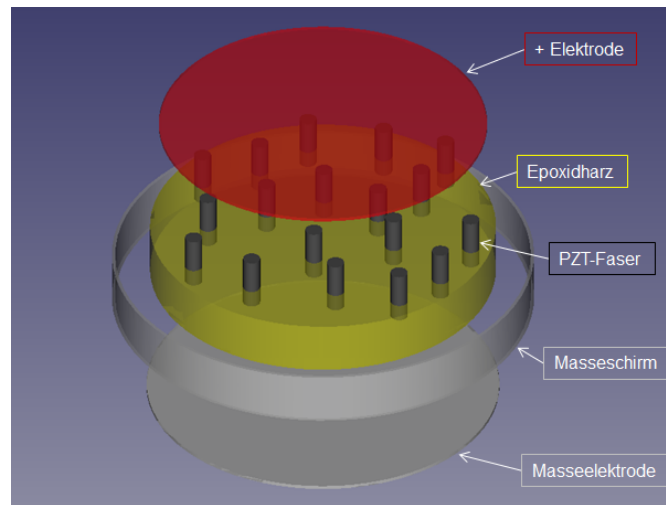
Der Sensor besteht aus zwölf runden Ultraschallwandlern ( $\varnothing$  5 mm, 1,5 mm dick) mit einer Mittenfrequenz von 1 MHz und einer geringen Bandbreite (-3 dB Bandbreite ca. 4 %).



**Abbildung 3.2: Sensor und bidirektionale Pfade** a) Ein Foto des Sensors mit eingezeichneten Empfänger- und Sendersektionen; die axiale und die tangentiale Richtung sind gekennzeichnet b) Die Anordnung der Ultraschallwandler und das Schema der (quasi) bidirektionalen Pfade ist gezeigt: links die Messpfade der axialen und rechts die Messpfade der schrägen Pfade.

### 3.1.1 Ultraschallwandler

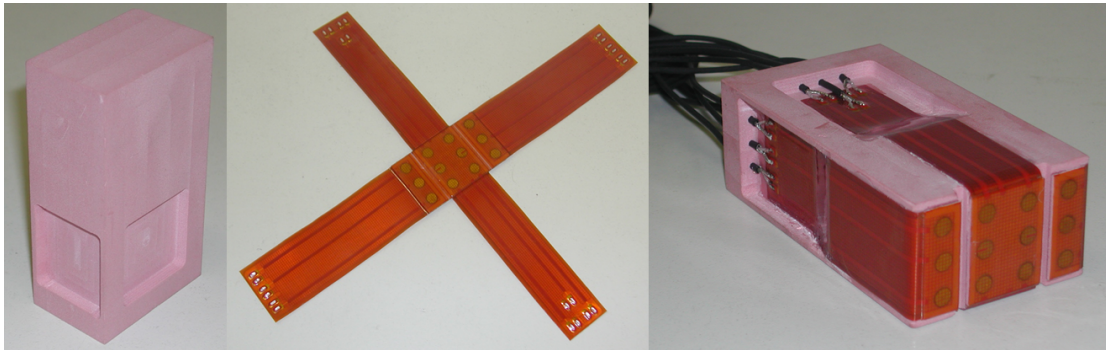
Die Ultraschallwandler sind sogenannte *1-3 Random Fiber Composites*, d.h. es handelt sich um ein zweiphasiges Kompositmaterial, bestehend aus parallel angeordneten, zufällig verteilten aktiven Keramikfasern ( $\varnothing 250 \mu\text{m}$ , 5A1 Piezomaterial) und Epoxidharz als inaktiver Phase, welches als Füllmaterial genutzt wird, siehe Bild 3.3. Die aktiven Fasern machen dabei ca. 65 % des Gesamtvolumens aus. Der Vorteil dieser Ultraschallwandler im Gegensatz zu einer kompakten Keramik liegt in der höheren elektroakustischen Effektivität und der besseren akustischen Ankopplung durch eine deutlich niedrigere akustische Impedanz (6,5 Mrayl gegenüber 29,3 Mrayl) [53–55]. Eine geringe Querkopplung zwischen den Fasern, welche durch die zufällige Verteilung noch weiter verringert wird, unterdrückt störende Lateralwellen. Die Stirnflächen der Ultraschallwandler wurden mit Kupferzinn (CuSn) bedampft, um Elektroden zum Kontaktieren und Verbinden der Keramikfasern zu schaffen. Die Massefläche wird dabei über die Seiten der Ultraschallwandler hinaus weiter geführt, um eine Abschirmung zu gewährleisten.



**Abbildung 3.3: Aufbau der Ultraschallwandler** Der Ultraschallwandler ( $\varnothing 5$  mm) enthält zufällig verteilte aktive Keramikfasern (dunkelgrau), die Zwischenräume sind mit einem Epoxydharz (gelb) aufgefüllt. Die Keramikfasern werden von der einen Seite durch die Signalelektrode (rot) kontaktiert und von der anderen Seite von der Masseelektrode (hellgrau), welche über den Rand hinaus als Schirmung weitergeführt wird.

### 3.1.2 Positionierung der Ultraschallwandler

Gemäß den Ausführungen in Kapitel 2.3 (ab Seite 11) sind die Ultraschallwandler in einem  $3 \times 4$  Raster (Pitch in axialer Richtung 13 mm, in tangentialer Richtung 10 mm) angeordnet. Jedem Ultraschallwandler ist entweder eine Funktion als Sender oder als Empfänger zugeteilt. Es befinden sich sechs Empfänger in der Mitte des Sensors, je drei Sender befinden sich auf den gegenüberliegenden Seiten der Empfängersektion (vergleiche Bild 3.2). Als Trägermaterial dient ein stark dämpfender, geschlossenerporiger Kunststoffblock (siehe Bild 3.4 links). Zwischen den Sender- und Empfängerbereichen befinden sich Gräben um eine direkte Schallleitung durch den Sensor selbst zu verhindern. Im Fertigungsprozess wurde eine Scheibe (Dicke der Scheibe  $\sim$  Dicke der Ultraschallwandler) von dem Kunststoffklotz abgesägt und Löcher in dem gewünschten Raster gebohrt, in welchen die Wandler positioniert sind. Durch Verklebung aufgebrachte flexible Leiterplattenfolien aus Kapton stellen die Kontaktierung zu den Wandlern her (im Detail erklärt in Kapitel 3.1.3). Anschließend wurde die Scheibe mit den Wandlern und den Leiterplattenfolien (siehe Bild 3.4 mittig) auf den Backingklotz geklebt und die Gräben gesägt (siehe Bild 3.4 rechts). Koaxialkabel stellen die Verbindung zur Elektronik her; an den Lötports befindet sich eine elektrische Schirmung in Form von Kupferband.

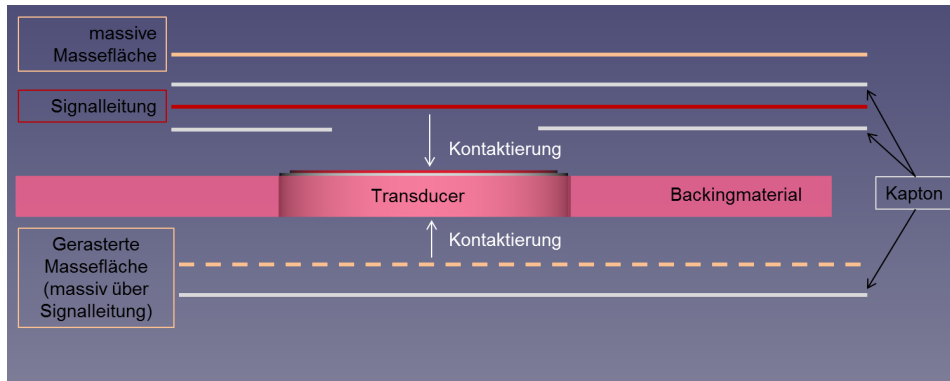


**Abbildung 3.4: Backing und Kontaktierung via flexibler Leiterplatten** Links: Kunststoffblock, welcher als Träger- und Backingmaterial dient. Mitte: Kontaktierung der bereits positionierten Ultraschallwandler mit Hilfe von flexiblen Leiterplatten. Rechts: Fertiger Sensor mit Gräben und angelöteten Koaxialkabeln (Lötports noch nicht elektrisch isoliert).

### 3.1.3 Kontaktierung der Ultraschallwandler

Auf der Masseseite der Wandler, über die der Ultraschall abgestrahlt werden soll, befindet sich eine gerasterte Massefläche (Schirmung nach Außen), welche die Masseelektrode der Wandler kontaktiert und oberhalb der Signalleitungen massiv bis zur Positionierungsvorrichtung ausgeführt ist. Die Massefläche ist durch eine Kaptonschiicht von der Umwelt isoliert. Auf Seiten der Signalelektrode der Wandler befindet sich eine mehrlagige, flexible Leiterplatte. Sie schließt nach außen jeweils mit einer isolierenden Kaptonschiicht ab. Oberhalb der Signalelektroden ist diese Kaptonschiicht ausgespart, um die Kontaktierung zu ermöglichen. Von dieser Kontaktfläche aus wurden die Signalleitungen entlang des Sensors nach oben geführt, wo sie mit Koaxialkabeln verbunden wurden. Die Signalleitungen werden zum Inneren (Backing) des Sensors durch eine massive Massefläche abgeschirmt. Die Masseflächen nach innen und außen sind miteinander verbunden; die Masseflächen von Sendern und Empfängern sind am Sensor getrennt, um ein elektrisches Übersprechen zu minimieren. Ca. 10 mm tiefe und 2,5 mm breite Gräben zwischen den Sender- und Empfangssektionen unterbinden die direkte mechanische Weiterleitung eines Störsignals.

Auf eine Anpassungsschiicht („Matching Layer“) wurde verzichtet, da sich diese Schicht bei der axialen Transmission störend auswirken kann. Zum einen erhöht sie den Abstand der Ultraschallwandler zum Prüfkörper, was wiederum einen größeren Abstand zwischen den Ultraschallwandlern erzwingen würde (siehe Formel (2.1) auf Seite 9). Zum anderen kann der Signalweg, welcher durch den kritischen Winkel beeinflusst ist, durch die in den Sensor eingefügten Gräben unterbrochen und so der Empfang des ersten Signals verhindert werden.



**Abbildung 3.5: Schema der Abschirmung und Kontaktierung eines Ultraschallwandlers** (vergleiche Bild 3.4 mittig). Der Wandler befindet sich in einem Loch des Backingmaterials (rosa) und wird an der Unterseite (Masseelektrode) durch eine gerasterte Massefläche (gestrichelt, beige) kontaktiert. Die Signallektrode des Wandlers wird durch eine Signalleitung (rot) kontaktiert, welche wiederum durch eine massive Massefläche (beige, durchgezogene Linie) zum Inneren des Sensors abgeschirmt ist. Zwischen den Leitungen (Signal, Masse) und diese umschließend befindet sich jeweils eine Kaptonschicht (grau).

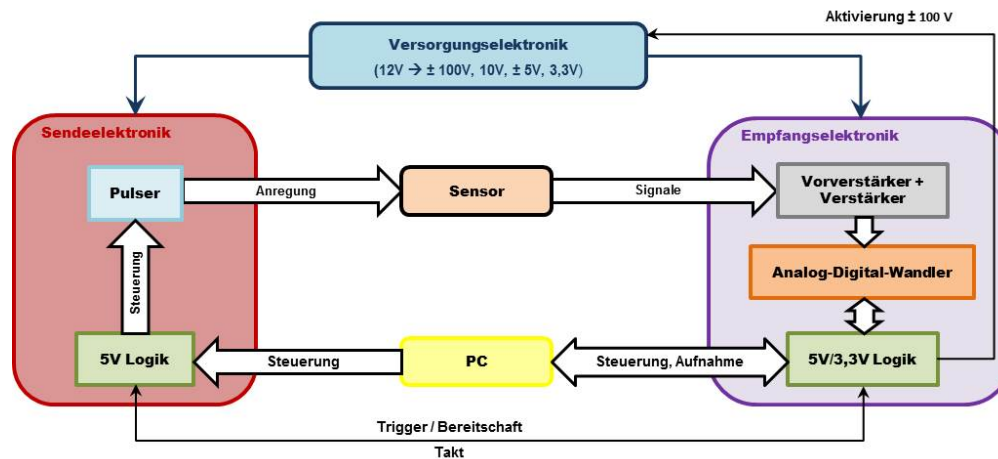
### 3.1.4 Kalibrierung des Sensors

Die manuelle Anfertigung des Sensors und die per Hand durchgeführte Anordnung der Ultraschallwandler führte zu Abweichungen der tatsächlichen Abstände von den vorgegebenen. Aus diesem Grund war eine Kalibrierung des Sensors essentiell, um eine hohe Genauigkeit der Schallgeschwindigkeitsmessung zu erreichen. Es wurde eine Zwei-Punkt-Kalibrierung an Plexiglas® und Polycarbonat durchgeführt. Die Schallgeschwindigkeiten SOS der beiden Materialien wurden mit der transversen Transmission im Wasserbad bestimmt [50] (je 10 Messungen). Für Plexiglas® ergab sich eine Schallgeschwindigkeit von 2756,0 m/s bei einer Temperatur von 18,6 °C und für Polycarbonat eine Schallgeschwindigkeit von 2263,5 m/s bei einer Temperatur von 17,4 °C. Mit dem Sensor wurden ebenfalls je 10 Messungen mit Repositionierung im Wasserbad gleicher Temperatur durchgeführt und die Laufzeiten  $LZ$  jeder Sender-Empfänger-Kombination bestimmt und gemittelt. Der kalibrierte Abstand  $p_{\pm}$  berechnet sich nach:

$$p_{\pm} = SOS * LZ \tag{3.1}$$

Der verwendete kalibrierte Abstand ist der Mittelwert aus den Plexiglas®- und den Polycarbonatmessungen. Der Genauigkeitsfehler (Differenz der Mittelwerte von dem vorgegebenen SOS-Wert) für diese Messungen bei Einsetzen der kalibrierten Abstände war  $<0,5$  m/s und der Präzisionsfehler (mittlere Standardabweichung) betrug 2,5 m/s für alle bidirektionalen Pfade.

## 3.2 Die Elektronik

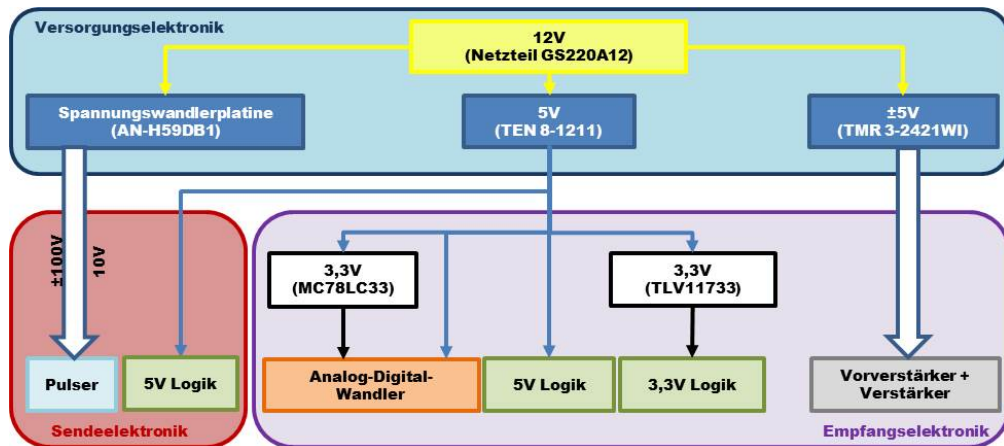


**Abbildung 3.6: Übersicht Elektronik** Die Versorgungselektronik (blau) liefert die Spannungen für die Sende- und Empfangselektronik. Die Sende-elektronik (rot) wird vom PC (gelb) gesteuert, regt die Sender des Sensors (beige) an und sendet einen Trigger an die Empfangselektronik (violett). Die Empfangselektronik wird ebenfalls vom PC gesteuert und empfängt, verstärkt (grau) und digitalisiert (orange) die Ultraschallsignale des Sensors und leitet diese an den PC weiter. Vor jeder Messung signalisiert die Empfangs- der Sende-elektronik die Bereitschaft und liefert den Takt für die Anregung.

Eine spezielle Elektronik zum Anregen und Empfangen der Ultraschallsignale wurde mit dem Platinendesignprogramm Target3001! (Ing.-Büro FRIEDRICH, Eichenzell, Deutschland) erstellt und bei der Firma PCB Pool (Beta LAYOUT GmbH, Aarbergen, Deutschland) in Auftrag gegeben. Der Kommunikation mit dem PC dienen drei USB-Module (FT2232H) der Firma FTDI Chip (Future Technology Devices International Limited, Glasgow, UK). Diese Module bestehen aus zwei 8-Bit Ports (A und B), welche unabhängig voneinander konfiguriert werden können. Die Module unterstützen verschiedene Funktionen; die hier verwendeten sind der asynchrone First In First Out (FIFO)-Modus (maximale Übertragungsrates ca. 10 MHz) und der so genannte asynchrone BitBang Modus. In beiden Modi können die einzelnen Bits je als Ein- oder Ausgang definiert werden. Im asynchronen FIFO-Modus ist ein externer Takt notwendig, um die anliegenden Daten ein- bzw. die programmierten Daten auszulesen. Der asynchrone BitBang Modus benötigt keinen vorgegebenen Takt, sondern liest die Daten zu dem von der Software vorgegebenen Zeitpunkt aus bzw. ein. Alle benötigten Takte werden von einem 40 MHz Quarz und entsprechenden Frequenzteilern bereitgestellt, wodurch Synchronizität gewährleistet wird. Die Elektronik unterteilt sich in drei Bereiche (vergleiche Bild 3.6): Spannungsversorgung (3.2.1), Sende-elektronik (3.2.2) und Empfangselektronik (3.2.3),

welche in die Bereiche Verstärkung/Digitalisierung und Steuerung der Messung unterteilt ist.

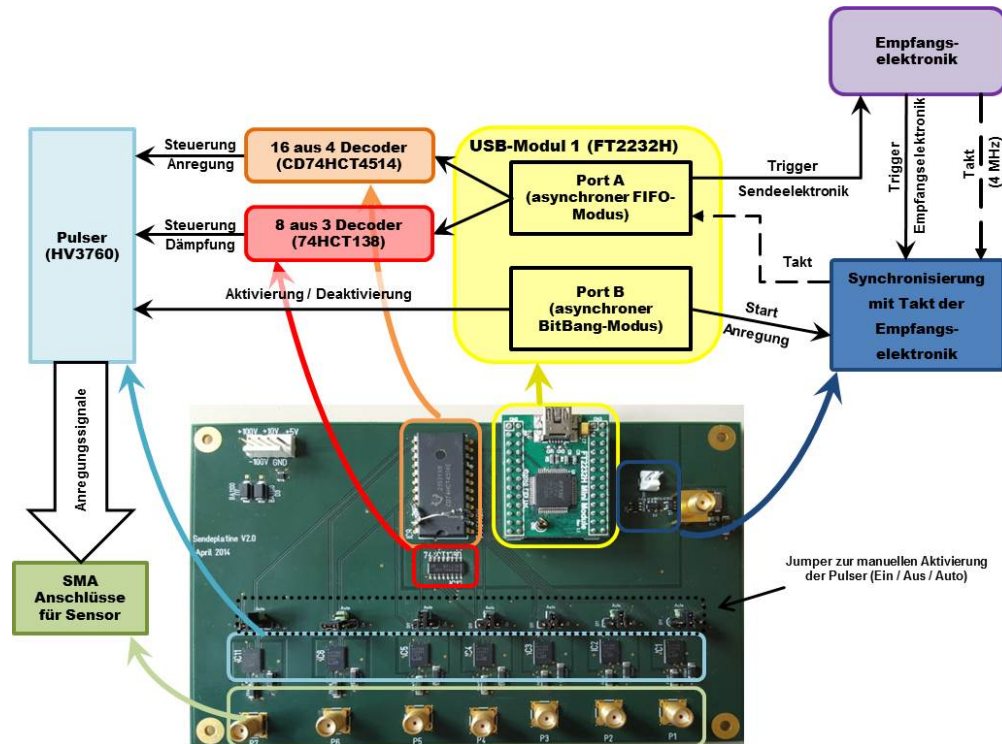
### 3.2.1 Spannungsversorgung



**Abbildung 3.7: Spannungsversorgung** Ein Netzteil (gelb) liefert die Grundspannung für alle anderen DC/DC-Wandler (blau). Diese sind jeweils für unterschiedliche Bereiche zuständig und trennen die digitalen von den analogen (schwarzer Pfeil zum AD-Wandler in orange bzw. weiße Pfeile) Spannungsversorgungen um Störungen zu minimieren.

Das Netzteil GS220A12-R7B (MEAN WELL, Taiwan) liefert eine Spannung von 12 V bei einem maximalen Ausgangsstrom von 15 A (max. 180 W). Diese Spannung versorgt zum einen einen 5 V DC/DC-Wandler (TRACO®POWER TEN 8-1211 von TRACO Electronic AG, Baar, Schweiz) und zum anderen eine Spannungswandlerplatine (AN-H59DB1) von Supertex Inc. (inzwischen Microchip Technology Inc., Chandler, Arizona, USA). Erstere versorgt alle 5 V-Logikkomponenten und die 3,3 V DC/DC-Wandler, letztere erzeugt drei unabhängig voneinander adjustierbare Ausgangsspannungen (eingestellt auf 10 V und ±100 V), die der Versorgung der Anregungspulser dient. Diese Spannungswandlerplatine kann per Software aktiviert oder deaktiviert werden. Ein ±5 V DC/DC-Wandler (TMR 3-2421WI, TRACO®POWER) liefert eine von den Logikkomponenten getrennte Spannung für die Verstärker und Vorverstärker.

## 3.2.2 Sendeelektronik



**Abbildung 3.8: Sendeelektronik** Der Kommunikation mit dem PC dient das gelb umrandete USB-Modul, welches über zwei Ports die Pulser (hellblau) und das Triggersignal steuert. Zwischen Port A und den Pulsern sind noch 2 Decoder (orange und rot) geschaltet, um die Anzahl der Steuersignale zu erhöhen. Die Kommunikation mit der Empfangsplatine erfolgt über den dunkelblau eingezeichneten Anschluss; die Pulser sind über die SMA-Anschlüsse (grün) mit dem Sensor verbunden.

Die Ultraschallsender werden von bipolaren Pulsern (HV7360, Supertex Inc.) angeregt, die mit Hilfe von MOSFETs ein  $\pm 100$  V Rechtecksignal (maximaler Strom 2,5 A) erzeugen und bei Bedarf ein Dämpfungsglied zuschalten können. Die Beschaltung der Pulser ist gemäß Datenblatt realisiert. Auf der Platine befinden sich sieben Pulser: einer für jeden Sender und zusätzlich einer als Ersatz. Das USB-Modul 1 wurde für die Steuerung der Anregung genutzt. Dabei regelt Port B die Aktivierung der Pulser und den Start der Anregung; Port A steuert die Pulser und das Triggersignal mit Hilfe von Decodern, welche durch die große Anzahl der zu steuernden Signale (22) notwendig sind. Das Triggersignal startet die Messaufnahme der Empfangselektronik. Port A wird im asynchronen FIFO-Modus betrieben, was bedeutet, dass die per Software festgelegten Daten auf einen extern angelegten Takt ausgeschrieben werden. Dieser externe Takt (4 MHz) wird von

der Empfangselektronik bereitgestellt und ist somit mit der Messaufnahme synchronisiert. Per Software kann die Frequenz des Rechtecksignals eingestellt werden, allerdings wird dies beschränkt durch den 4 MHz Takt. Es sind nur Frequenzen mit einer Periodendauer von  $n \cdot 0,5 \mu\text{s}$  ( $n \in \mathbb{N}$ ) möglich. Die Anregungssignale werden per Koaxialkabel (Anschluss SMA, ca. 1,5 m Länge) an die Sender übertragen. Die Ultraschallwandler in Kombination mit den langen Kabeln führen zu kapazitiven Anteilen, die durch je eine in Reihe geschaltete Induktivität ( $68 \mu\text{H}$ ) kompensiert wird. Die benötigte Größe der Induktivität wurde experimentell bestimmt, wobei das entscheidende Kriterium die Höhe des Anregungssignals war.

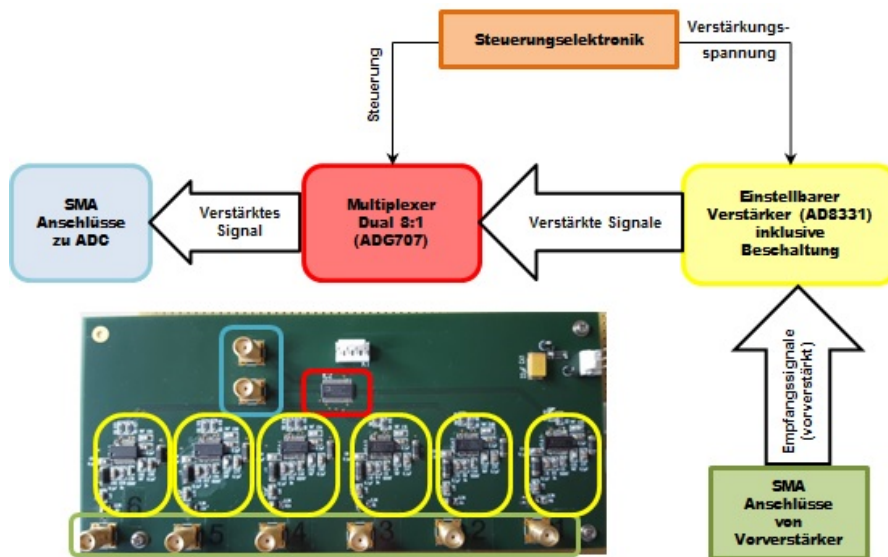
### 3.2.3 Empfangselektronik

#### Verstärkung und Digitalisierung der Signale

Die Verstärkung der Empfangssignale ist in Bild 3.9, die Digitalisierung der Signale in dem violett umrahmten Bereich in Bild 3.10 schematisch dargestellt.

Die Ultraschallempfänger sind je über ein ca. 20 cm langes Koaxialkabel mit einem Vorverstärker verbunden. Jeder Vorverstärker (26 dB, AD979, Analog Devices) besitzt dabei eine eigene Abschirmung und durch Gleichtaktdrosselspulen entkoppelte Versorgungsspannungen ( $\pm 5 \text{ V}$ ). Über ca. 1,5 m lange Koaxialkabel werden die vorverstärkten Signale an jeweils einen Verstärker (AD8331, Analog Devices) mit variabler Verstärkung (7,5 - 55,5 dB) weitergeleitet, der ein Differenzsignal ausgibt, welches durch externe Beschaltung auf  $\pm 0,8 \text{ V}$  beschränkt wird. Die Verstärkung wird mittels einer Verstärkungsspannung ( $0,04 - 1 \text{ V}$ ) eingestellt, die durch einen Digital-Analog-Konverter (8 Bit, AD9708, Analog Devices) erzeugt wird. Ein dualer Multiplexer (ADG707, Analog Devices) schaltet eines der Differenzsignale zu einem 14 Bit Analog-Digital-Wandler (AD9244, Analog Devices) durch, der das analoge Signal mit einer Frequenz von 40 MHz in einem Bereich von  $\pm 1 \text{ V}$  digitalisiert.

Da die USB-Module im asynchronen FIFO-Modus auf einer deutlich niedrigeren Frequenz arbeiten, dient ein FIFO (SN74V245, 4096 x 18 Bit), das mit unterschiedlichen Frequenzen ein- und auslesen kann, als Puffer. Für eine Messung wird das FIFO komplett beschrieben (Messdauer  $102,4 \mu\text{s}$ ) und die Daten direkt im Anschluss mit 5 MHz auf das USB-Modul 2 übertragen (Dauer  $819,2 \mu\text{s}$ ). Das Aufnehmen eines Signals dauert somit weniger als eine Millisekunde.

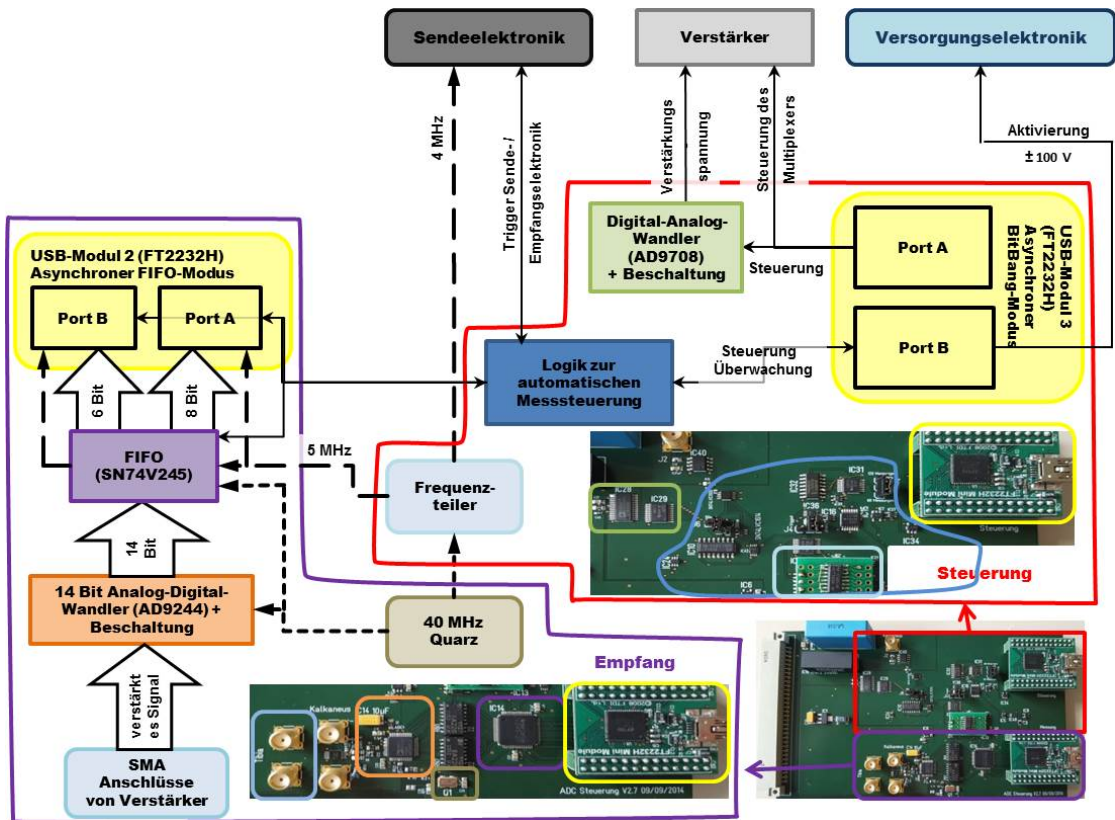


**Abbildung 3.9: Verstärkung der Empfangssignale** Die SMA-Anschlüsse (grün) übertragen die Empfangssignale an die Verstärker (gelb), welche durch einen Multiplexer (rot) selektiert und über die blau eingezeichneten SMA-Anschlüsse weitergeleitet werden. Die Steuerungselektronik (orange) stellt einerseits die Verstärkung ein und steuert andererseits den Multiplexer.

### Steuerung der Messungen

Der rot umrandete Bereich in Bild 3.10 skizziert den Aufbau der Steuerungselektronik. Das USB-Modul 3 dient zur Steuerung und Überwachung der Messung. Ein Port (B) wird im asynchronen BitBang-Modus betrieben und

- regelt den Reset (Zurücksetzen von FIFO, Triggersynchronisation und automatischer Messsteuerung),
- startet die Messungen,
- beschreibt den Digital-Analog-Konverter,
- aktiviert die Spannungswandlerplatine,
- überprüft, ob alle Messungen des Messzyklus (60 Stück) durchgelaufen sind.



**Abbildung 3.10: Digitalisierungs- und Steuerungselektronik** In violett eingezeichnet ist die Digitalisierungselektronik. Über die blauen SMA-Anschlüsse gelangt ein verstärktes Empfangssignal zu dem Analog-Digital-Wandler (orange), welcher das Signal mit 14Bit bei einer Frequenz von 40MHz (grün) digitalisiert. Da das USB-Modul 2 (gelb) eine geringere Übertragungsrate als der Analog-Digital-Wandler hat, ist ein FIFO (violett) zwischengeschaltet. In rot hingegen ist die Steuerungselektronik umrandet. Das USB-Modul 3 (gelb) steuert einen Digital-Analog-Wandler (grün) zur Einstellung der Verstärker (siehe Bild 3.9) und alle weiteren Steuerungssignale für die automatisierte Messsteuerung (blau) und überwacht den Messfortschritt. Ein Frequenzteiler (hellblau) verringert die Frequenz des 40 MHz Quarzes (grün) und sorgt somit für die Synchronizität verschiedener Takte.

Der andere Port (A) schaltet den Multiplexer und programmiert den Digital-Analog-Konverter. Über die Software wird der Start der Messungen initiiert und Port B gibt ein Signal an die „Logik zur automatischen Messsteuerung“. Diese Logikeinheit besteht aus einfachen Digitalbausteinen wie AND, OR, XOR, D-FlipFlops o. ä. und

1. sendet ein Bereitschaftssignal an die Anregungselektronik,
2. wartet auf den Trigger der Anregungselektronik,
3. startet die Messaufnahme (FIFO liest digitalisiertes Signal ein),
4. beendet die Messaufnahme und startet die Übertragung an USB-Modul 2,
5. zählt die Messungen (insgesamt 60 werden automatisch hintereinander gestartet = ein Messzyklus),
6. liefert den Takt für Port A zum Auslesen der Steuerungssignale für den Multiplexer.

### 3.3 Die Software

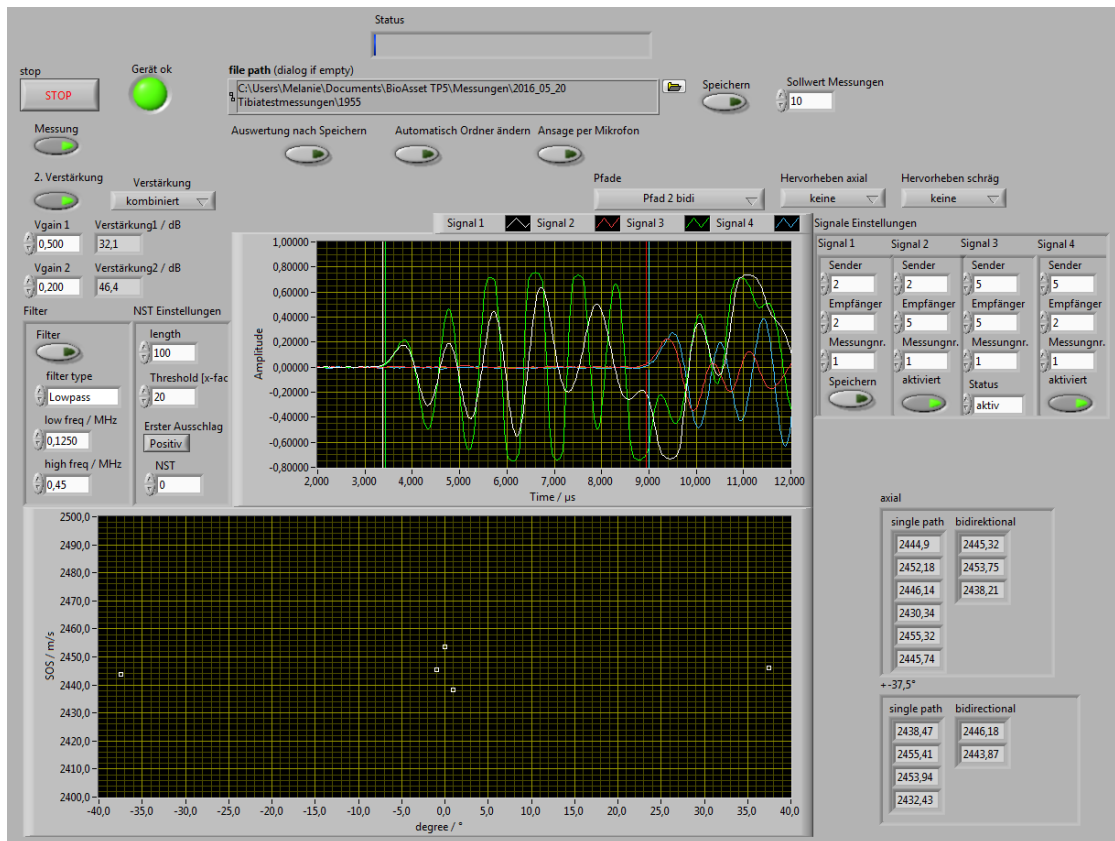
Die Software wurde mit LabVIEW 10 Full Development System (National Instruments, Austin, Texas, USA) entwickelt und besteht aus zwei Programmen: das Erste dient zur Steuerung und Aufnahme der Messung, das Zweite der Auswertung der Daten.

#### 3.3.1 Programm zur Steuerung und Aufnahme der Messung

Diese Software kommuniziert über die USB-Module (siehe Seite 31) mit der Hardware und

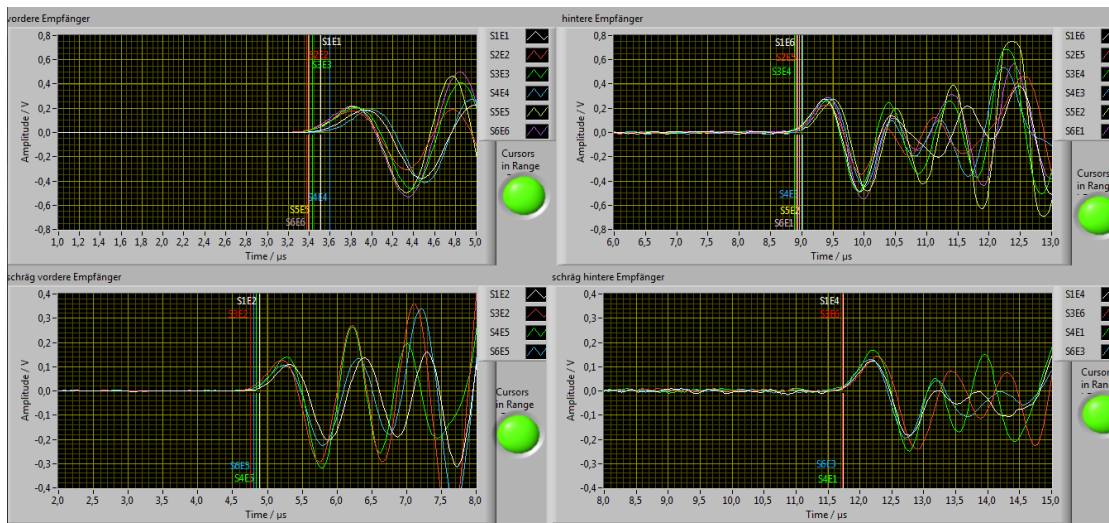
- programmiert die Pulser (Aktivierung, Frequenz, Pretrigger)
- programmiert den Multiplexer zur Auswahl des Empfängers
- programmiert die Verstärkung
- gibt das Startsignal für die Messung an die Hardware
- wartet auf das Signal, dass der Messzyklus (60 Signale) beendet ist
- speichert die Signale und zusätzliche Informationen (Anregungsfrequenz, Verstärkung, Pretrigger)

Zusätzlich ist es möglich, die Signale und eine rudimentäre Auswertung während der Messung anzuzeigen. Standardmäßig werden pro Sender-Empfänger-Kombination 10 Signale gespeichert (insgesamt 360 Signale), was zu einer Messdauer von weniger als einer Sekunde führt. Da pro Messzyklus nur 60 Messungen aufgenommen werden können, müssen für eine Messung sechs Messzyklen gestartet werden. Für den Fall, dass eine zweite Verstärkung eingestellt wird, verdoppelt sich die Anzahl der Signale und die Messzeit erhöht sich auf ca. zwei Sekunden.



**Abbildung 3.11: Das Messprogramm** In der Programmoberfläche können selektierte Empfangssignale (oberer Graph) angezeigt und die aus diesen Signalen berechneten Schallgeschwindigkeiten (unterer Graph und Anzeige rechts daneben) angezeigt werden. Diverse Einstellungen wie Verstärkung, Pretrigger, Anzahl der zu speichernden Messungen, Filter etc. sind möglich.

Die Notwendigkeit eines Pretriggers ist in Kapitel 3.4.1 auf Seite 41 erläutert. Er ist standardmäßig auf 10  $\mu$ s eingestellt.



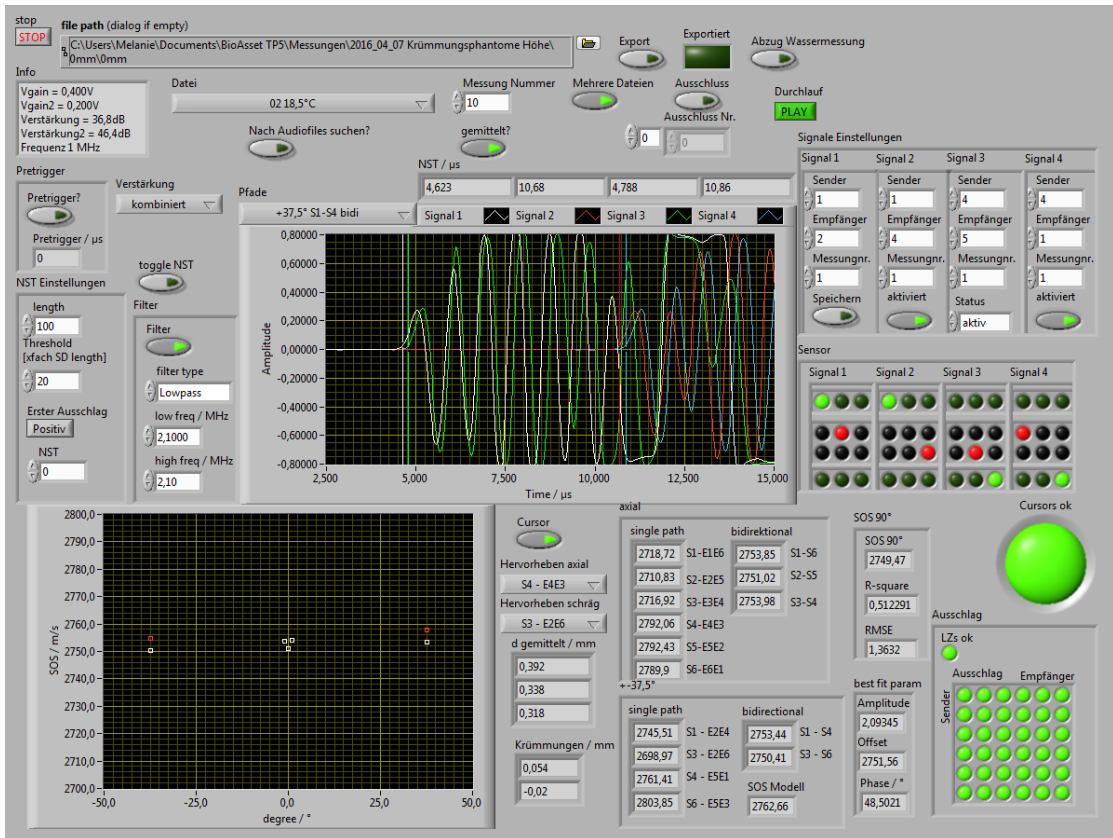
**Abbildung 3.12: Unterprogramm zur Anzeige aller für die Auswertung relevanten Signale** Alle gezeigten Signale stammen aus den (quasi) bidirektionalen Pfaden: die oberen Graphen zeigen die der axialen und die unteren die der schrägen Pfade. Links abgebildet sind jeweils die Empfangssignale an den Empfängern, die näher an dem derzeit angeregten Sender liegen und rechts die Signale von den Empfängern, die sich in größerer Distanz zu diesem Sender befinden.

### 3.3.2 Programm zur Auswertung der Daten

Die Auswertungssoftware dient:

- dem Auswählen und Laden der Messung,
- der Mittelung der Messungen,
- dem Anzeigen der Signale,
- der Bestimmung der Signallaufzeiten,
- der Berechnung der Schallgeschwindigkeiten aus den Laufzeiten,
- dem Speichern der Daten in einem speziellen Dateiformat (\*.tdms).

Dabei kann bei Bedarf ein einstellbarer Filter auf die Signale angewendet werden. Cursors zeigen an, welche Zeit als Laufzeit bestimmt wurde. Die Kriterien zur Laufzeitbestimmung können bei Bedarf angepasst werden.



**Abbildung 3.13: Das Auswertungsprogramm** Mit diesem Programm können die Messungen geladen und Ergebnisse gespeichert werden. Die getätigten Einstellungen wie z.B. Threshold werden ebenfalls gespeichert und bei erneutem Laden automatisch angewendet. Die Laufzeiten der Ultraschallsignale werden bestimmt und zur Berechnung der Schallgeschwindigkeiten und der Krümmung genutzt.

## 3.4 Auswertung der Ultraschallsignale

Ein Hochpassfilter (Grenzfrequenz 10 kHz) minimiert niederfrequente Anteile des Signals. Die in Kapitel 2.4 beschriebenen Auswertungsalgorithmen dienen der Berechnung von Schallgeschwindigkeit (2.4.1, Seite 13), Kopplungsmediumsdicke und der daraus abgeschätzten Krümmung. Um diese Berechnungen durchzuführen, werden die Laufzeiten der Ultraschallsignale benötigt. Die Bestimmung der Laufzeit, sowie zweier weiterer Parameter zur Charakterisierung der Ultraschallsignale (Frequenzverhältnis und Amplitudendämpfung) ist nachfolgend erläutert.

### 3.4.1 Schwellwertbestimmung

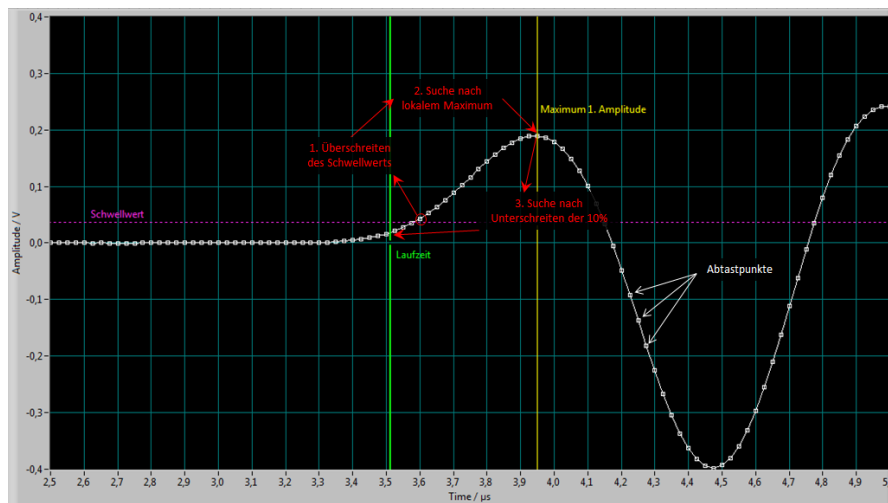


**Abbildung 3.14: Veranschaulichung des Pretriggers** Über die Software kann ein Pretrigger (gelb) eingestellt werden, der die Messaufnahme vor der Anregung (rot) startet. Über den gelben Bereich kann das Rauschen bestimmt werden. In blau eingezeichnet ist der Zeitpunkt, ab dem das Ultraschallsignal am Empfänger ankommt.

Der Schwellwert (oder auch Threshold) dient der Detektion des Signals in der Zeit. Zu diesem Zweck wurde ein halb-automatisierter Algorithmus implementiert, der diesen Schwellwert in Abhängigkeit vom Grundrauschen setzt. Da bei der axialen Transmission die Signallaufzeiten relativ gering sind (z.B. benötigt der Ultraschall für eine Strecke von 13 mm bei einer Schallgeschwindigkeit von  $3900 \text{ m/s}$  lediglich  $3,3 \mu\text{s}$ ) und somit wenig Zeit zwischen dem Anregungssignal und dem Messsignal verbleibt um ein Grundrauschen zu bestimmen, wurde ein Pretrigger in die Messungen integriert (vergleiche Kapitel 3.3.1 auf Seite 38). Dieser Pretrigger sorgt dafür, dass die Messaufnahme  $10 \mu\text{s}$

vor dem Anregungssignal erfolgt und man ein Ruhesignal aufzeichnet, über welches eine Standardabweichung (= Rauschen) bestimmt wird. Der Bediener kann angeben mit welchem Faktor dieses Rauschen multipliziert werden soll, um den Schwellwert zu berechnen. Standardmäßig ist der Faktor auf 20 gesetzt.

### 3.4.2 Bestimmung der Laufzeit

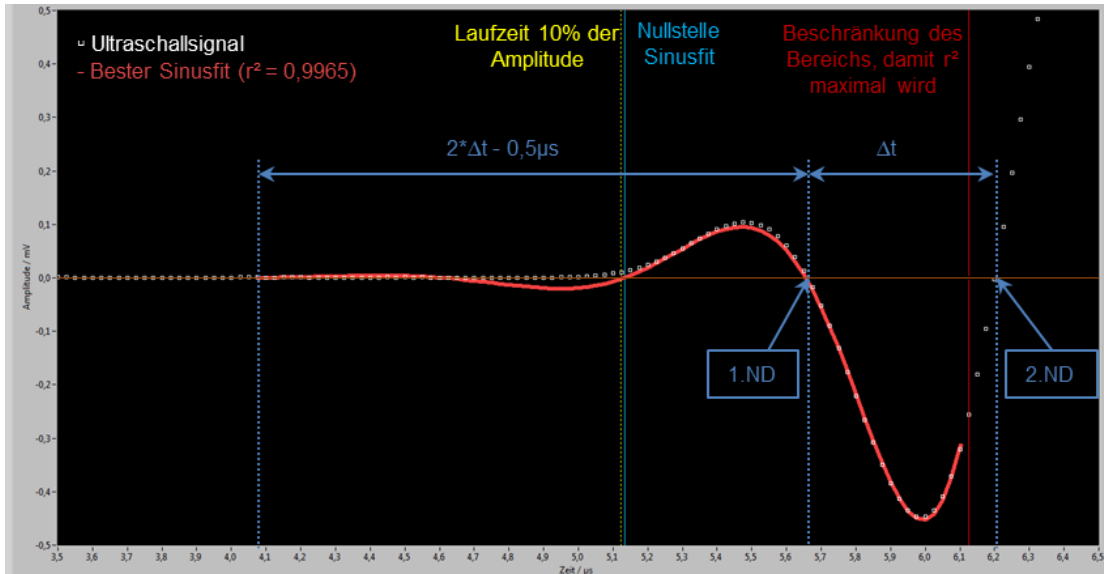


**Abbildung 3.15: Algorithmus zum Bestimmen der Signallaufzeit** Das Programm sucht nach der ersten Überschreitung des Schwellwertes (violett eingezeichnet). Ab diesem Zeitpunkt (rot umkreist, Punkt 1) wird nach dem ersten lokalen Maximum gesucht (Punkt 2), die Amplitude an diesem Zeitpunkt bestimmt und ab diesem rückwärts nach der Unterschreitung von 10 % dieser Amplitude gesucht (Punkt 3). In näherer Umgebung zu diesem Punkt wird eine Spline-Interpolation durchgeführt, um die Laufzeit (grün) exakter bestimmen zu können.

Um die Schallgeschwindigkeit berechnen zu können, müssen zuerst die Laufzeiten der Signale bestimmt werden. Die Laufzeit ist definiert als der Zeitpunkt, an dem die Signalamplitude 10 % der ersten Amplitude erreicht hat. Sobald der zuvor bestimmte Schwellwert überschritten ist, wird nach dem ersten lokalen Maximum gesucht. Vom Zeitpunkt des Maximums aus wird rückwärts nach dem Zeitpunkt gesucht, ab dem 10 % des Maximums unterschritten sind. Um die Präzision zu verbessern werden dieser Zeitpunkt und je vier Abtastpunkte vor- und nachher ausgewählt (Abstand von 25 ns), zwischen denen je neun zusätzliche Punkte mit einer Spline-Interpolation hinzugefügt werden (Abstand 2,5 ns). Für diesen neuen Datensatz wird wiederum nach einer Unterschreitung der 10 % gesucht und dieser Zeitpunkt zusätzlich mit den je vier Datenpunkten vor- und nachher

genutzt, um eine lineare Ausgleichsgerade zu berechnen. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit den 10 % wird als die Laufzeit des Signals definiert. Durch diese Methode kann die Laufzeit auch bestimmt werden, wenn der Schwellwert größer als die 10 % ist.

### 3.4.3 Sinusfit der Signale



**Abbildung 3.16: Anpassung eines Sinusfits an ein Ultraschallsignal** Der erste Nulldurchgang (ND) dient als Ausgangspunkt, um den Bereich des Signals (weiß), in dem der Sinusfit (rot) durchgeführt werden soll, zu definieren. Der Endpunkt dieses Bereichs ist variabel und wird nach dem höchsten  $r^2$  bestimmt.

Um die Mittenfrequenz des Ultraschallsignals zu bestimmen, wird ein gedämpfter Sinus mit fünf variablen Parametern (siehe Formel (3.2)) an die erste detektierte Schwingung (siehe Bild 3.16) mit Hilfe des Levenberg-Marquardt-Algorithmus angepasst. Da zu erwarten ist, dass bei Knochenmessungen auch Signale gemessen werden, deren Amplitudendämpfung zu groß ist, als dass die erste positive Auslenkung detektiert werden kann, wird als zusätzlich verfügbare Laufzeit die erste Nullstelle mit positiver Steigung des Sinusfits gewählt.

$$g(t) = A * \sin(2\pi f(t + b_1)) * e^{(t-b_2)*q} \quad (3.2)$$

$A$  entspricht der Signalamplitude in mV,  $f$  der Signalfrequenz in MHz,  $b_1$  der Phase der Dämpfung,  $b_2$  der Verzögerung der Dämpfung und  $q$  dem Dämpfungsfaktor, welcher

negativ ist. Die Qualität der Anpassung wurde durch die Berechnung des mittleren quadratischen Fehlers und  $r^2$  abgeschätzt. Da es bereits während der ersten Schwingung zu Überlagerungen kommen kann, wurde der für den Sinusfit berechnete zeitliche Bereich flexibel gehalten. Ein automatischer Algorithmus vergrößert und verkleinert den durch den ersten und zweiten Nulldurchgang definierten Zeitbereich (siehe Bild 3.16) und sucht nach dem größten  $r^2$  in nächster Umgebung zum zweiten Nulldurchgang. Bei Versagen des Algorithmus ist es möglich, den Bereich manuell anzupassen.

### 3.4.4 Amplitudendämpfung und Frequenzverhältnis

Für jeden Pfad wurde das Verhältnis aus der Amplitude (bestimmt aus der Signalhöhe) bzw. Frequenz  $f$  (ermittelt durch den Sinusfit) der Signale an den hinteren und vorderen Empfängern eines Pfades berechnet. Die Amplitudendämpfung wird auf die Strecke normiert, siehe Formel (3.3).  $D$  entspricht dabei dem Dämpfungsfaktor der Amplitude in dB,  $A_h$  bzw.  $A_v$  der hinteren bzw. vorderen Amplitude und  $s$  der nominellen Strecke durch den Knochen (13 mm in axialer und 16,4 mm in schräger Richtung). Die Mittelwerte der Amplitudendämpfung  $D$  bzw. des Frequenzverhältnisses  $F$  (siehe Formel (3.4)) über die Pfade in axialer und schräger Richtung ( $D_{ax}$ ,  $D_{37,5}$  bzw.  $F_{ax}$ ,  $F_{37,5}$ ) dienen der weiteren Auswertung.

$$D = -20 * \log\left(\frac{A_h}{A_v}\right) * \frac{1}{s} \quad (3.3)$$

$$F = \frac{f_h}{f_v} \quad (3.4)$$

$f_h$  : Frequenz gemessen am hinteren Empfänger eines Pfades

$f_v$  : Frequenz gemessen am vorderen Empfänger eines Pfades

# 4

## Phantommessungen

---

<b>4.1</b>	<b>Die Phantome</b>	<b>46</b>
<b>4.2</b>	<b>Messungen und Auswertung</b>	<b>48</b>
<b>4.3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>54</b>
<b>4.4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
<b>4.5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>64</b>

---

In diesem Kapitel werden erstens der Einfluss von zylindrischen, gerichteten Poren (wie sie auch im kortikalen Röhrenknochen vorkommen) an Phantomen mit unterschiedlichen Porositäten (4.1.1) und zweitens der Einfluss der Knochenkrümmung auf die Schallgeschwindigkeitsmessungen mit dem Sensor an gekrümmten Phantomoberflächen (4.1.2) untersucht. Die Messungen an den Krümmungsphantomen werden mit den Ergebnissen der geometrischen Kalkulationen (siehe Kapitel 2.5) verglichen und der Algorithmus zur Krümmungskompensation (ab Seite 20) getestet. Die Porositätswerte und -fehler werden mit der Einheit %<sub>p</sub> (Prozentpunkte) gekennzeichnet, um sie besser von relativen Fehler abgrenzen zu können. Die in diesem Kapitel beschriebenen Messungen und Ergebnisse sind größtenteils bereits unter dem Titel "Characterization of a new ultrasound device designed for measuring cortical porosity at the human tibia: A phantom study" im Journal Ultrasonics veröffentlicht [56].

## 4.1 Die Phantome

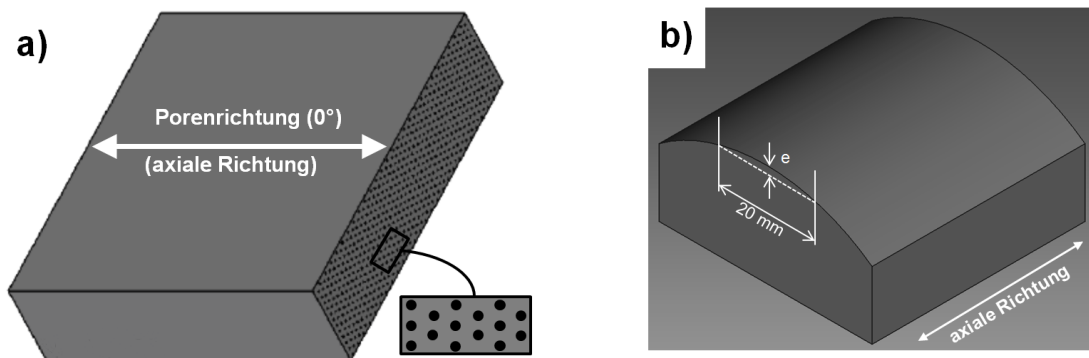
### 4.1.1 Porositätsphantome

Um den Einfluss von gerichteten Poren, wie sie in der Kortikalis von Röhrenknochen vorkommen, auf die SOS in unterschiedliche Richtungen zu bestimmen, wurden in Kooperation mit dem Institut für Medizintechnik der Universität Lübeck Phantome mit unterschiedlichen Porositäten hergestellt. Ein 3D-Drucker (ProJet<sup>®</sup>3510 HDPlus, KISTERS AG, Aachen, Deutschland) fertigte Platten (60 x 60 x 15 mm<sup>3</sup>) mit Poren (Ø 0,4 mm nominell) aus dem isotropen Material VisiJet<sup>®</sup>X an (siehe Bild 4.1 a). Die Poren sind

- zylindrisch,
- durchgängig,
- gleichmäßig verteilt und
- parallel zueinander angeordnet.

Die erste Porenreihe ist mit einem Abstand von 0,1 mm zu der Messfläche (gekennzeichnet durch Pfeile) positioniert. Die Porositäten reichen von 0 %<sub>p</sub> bis 25 %<sub>p</sub> in 5 %<sub>p</sub>-Schritten, wobei lediglich die Porenanzahl, nicht der Porendurchmesser variiert. Um die tatsächliche Porosität zu bestimmen, wurden die Phantome jeweils mit einer Präzisionswaage (Auflösung 0,05 g) gewogen und die Dimensionen mit einem Messschieber (Auflösung 0,01 mm) gemessen. Die aus diesen Werten berechneten Dichten der porösen Phantome in Relation zu der Dichte des 0 %<sub>p</sub>-Phantoms dienen zur Abschätzung der tatsächlichen Porositäten POR, welche nachfolgend aufgelistet sind.

POR nominell / % <sub>p</sub>	5	10	15	20	25
POR gemessen / % <sub>p</sub>	4,6	8,8	13,4	17,3	21,7



**Abbildung 4.1: CAD-Zeichnungen der Phantome** a) Die zylindrischen, durchgängigen Poren ( $\varnothing$  0,4 mm) der Porositätsphantome sind parallel zueinander und gleichmäßig verteilt. Die Richtung der Poren simuliert dabei die axiale Richtung des Knochens. b) Die Krümmungsphantome weisen unterschiedliche Radien auf, welche durch  $e$  (Erhöhung gegenüber einer 20 mm breiten Fläche) ausgedrückt werden.  $e$  reicht von 0 mm bis 1,5 mm. Die axiale Richtung, die der Knochenachse entsprechen soll, ist eingezeichnet.

#### 4.1.2 Krümmungsphantome

Ein langer Knochen, wie die Tibia, ähnelt der Form einer Röhre. Wenn eine Ultraschallmessung entlang der Achse dieser Röhre durchgeführt wird, entspricht der Weg annähernd einer geraden Linie. Bei einer nicht-achsenparallelen Messung wird der Pfad zunehmend ellipsenförmig und der Weg durch den Prüfkörper sowie die Dicke des Koppelmediums ändern sich. Die Formel (2.4) zur Berechnung der SOS aus der Laufzeit und dem Empfängerabstand berücksichtigt diese Wegveränderungen nicht, weshalb die durch diese Formel berechnete SOS fehlerbehaftet ist. Aus diesem Grund wurden Phantome aus Plexiglas® mit unterschiedlichen Krümmungsradien entwickelt, um den Einfluss der Krümmung auf die Schallgeschwindigkeitsmessung in den achsen- und nicht-achsenparallelen Pfaden zu untersuchen. Wie bereits in Kapitel 2.4.3 erläutert, wird die Krümmung als Erhöhung gegenüber einer 20 mm breiten Ebene angegeben (Krümmungsindex  $e$ , siehe Bild 4.1b). In einer kleinen  $\mu$ CT-Studie an 17 humanen Tibiae *ex vivo* ergaben sich Erhöhungen von 0,8 bis 1,4 mm (zweite und dritte Quartilen, interne Daten). Deshalb sind Erhöhungen von 0,0 mm bis 1,5 mm realisiert worden (0,0; 0,28;

0,5; 1,0; 1,5), welche einem zylindrischen Radius von 34 mm bis 180 mm plus einer planen Oberfläche entsprechen.

## **4.2 Messungen und Auswertung**

Zur Untersuchung des Einflusses von Porosität und Krümmung auf SOS in verschiedene Richtungen wurden folgende Messungen durchgeführt:

### **1. Porositätsphantome**

- (a) Messung in Durchschallung
  - i. parallel zu den Poren
  - ii. senkrecht zu den Poren
- (b) Messung mit dem Sensor
  - i. axiale Pfade parallel zu den Poren
  - ii. axiale Pfade senkrecht zu den Poren
  - iii. Sensor in 15°-Schritten auf der Oberfläche rotiert (nur für das 15 %<sub>p</sub>-Phantom)

### **2. Krümmungsphantome**

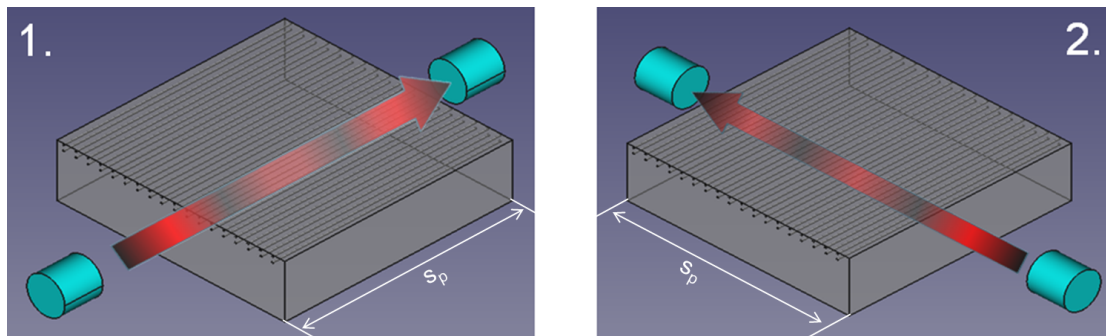
- (a) Sensormessungen in Basisposition um Einfluss der Krümmung zu untersuchen
- (b) Sensormessung in definierten Fehlpositionen um deren Einfluss in Kombination mit der Krümmung zu untersuchen
- (c) Sensor in 15°-Schritten auf der Oberfläche für eine halbe Drehung rotiert (nur für ein Phantom)

### 4.2.1 Messungen an Porositätsphantomen

Vor den Messungen wurden die Phantome in Wasser getaucht und in einer Vakuumlampe für mindestens drei Stunden einem Unterdruck ausgesetzt, um die Poren mit Wasser zu füllen. Eine Wasserpumpe diente dem Entfernen der noch verbliebenen Luft durch Ausrichtung des Auslassschlauchs auf die Poren. Alle Messungen erfolgten im Wasserbad.

#### (a) Durchschallung

Transmissionsmessungen parallel und senkrecht zu den Poren, durchgeführt mit zwei Ultraschallwandlern (Mittelfrequenz 1,0 MHz) mit einem festen Abstand zueinander, dienten der Bestimmung der Schallgeschwindigkeiten  $SOS_{0^\circ}$  bzw.  $SOS_{90^\circ}$ . Eine Wassermessung vor und nach jeder Phantommessung lieferte die Referenzlaufzeit  $LZ_w$ .



**Abbildung 4.2: Durchschallung der Porositätsphantome** Links:  $SOS$ -Messung in Durchschallung parallel zu den Poren zur Ermittlung von  $SOS_{0^\circ}$ . Rechts:  $SOS$ -Messung senkrecht zu den Poren zur Ermittlung von  $SOS_{90^\circ}$ . Nur die erste Porenreihe ist dargestellt und verdeutlicht die Ausrichtung der Poren zum Ultraschallweg (roter Pfeil). Blau dargestellt sind die Ultraschallwandler;  $s_p$  kennzeichnet die Phantomdicke, welche zur Berechnung der  $SOS$  benötigt wird.

Die Formel zur Berechnung einer Schallgeschwindigkeit  $SOS$  in Durchschallung ist abhängig von der Phantomdicke  $s_p$ , der  $SOS$  in Wasser  $v$ , der Signallaufzeit im Wasser  $LZ_w$  und der Signallaufzeit mit Phantom im Schallweg  $LZ_p$  [50]:

$$SOS = \frac{s_p}{\frac{s_p}{v} + LZ_p - LZ_w} \quad (4.1)$$

Die Phantome wurden je dreimal abwechselnd mit den Poren parallel und senkrecht zum Schallweg gemessen (siehe Bild 4.2) und die Wassertemperatur  $\vartheta$  notiert. Die Wasserschallgeschwindigkeit  $v$  in Abhängigkeit von der Temperatur berechnet sich nach der Formel von Lubbers und Graaf [57]:

$$v = 1404,3 \frac{\text{m}}{\text{s}} + 4,7 \frac{\text{m}}{\text{s}} \cdot \vartheta - 0,04 \frac{\text{m}}{\text{s}} \vartheta^2 \quad (4.2)$$

Die Dicke der Phantome wurde mit einem digitalen Messschieber (Auflösung 0,01 mm) fünf Mal gemessen und der Mittelwert als  $s_p$  gesetzt. Die Laufzeit war definiert als die Differenz zwischen dem Zeitpunkt, an dem das Signal 10 % der ersten positiven Amplitude erreicht hatte, und dem Start der Anregung.

Pro Phantom und Ausrichtung (parallel / senkrecht) wurde die Standardabweichung SD der drei SOS berechnet. Der mittlere quadratische Fehler RMSE war als Präzision definiert und berechnete sich aus der Wurzel der Mittelwerte der quadrierten SD (je zwei für insgesamt sechs Phantome) mit  $n = 12$  (Anzahl der SD):

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n SD_i^2}{n}} \quad (4.3)$$

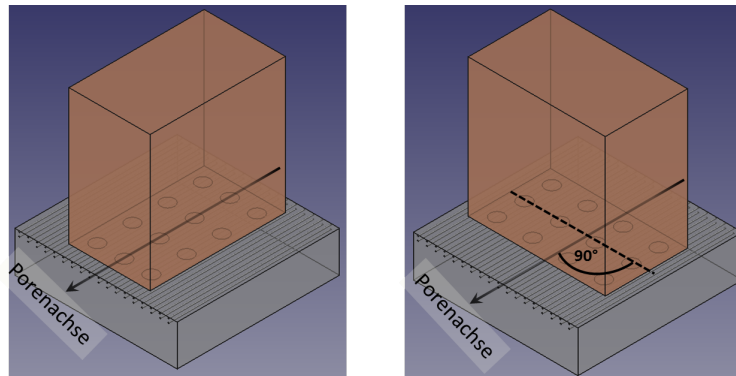
Zur Fehlerabschätzung wurde der Fehler nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet. Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang A erläutert.

### (b) Messungen mit dem Sensor

Der Sensor wurde auf jedem Porositätsphantom mit den axialen Pfaden abwechselnd parallel ( $0^\circ$  und  $180^\circ$  bzw. axial) und senkrecht ( $90^\circ$  und  $270^\circ$  bzw. tangential) zu den Poren auf der Messfläche positioniert (siehe Bild 4.3) und fünf Repositionierungsmessungen durchgeführt. Die Phantome waren in einer Halterung mit gekennzeichneten Winkeln platziert, um Positionierungsfehler zu minimieren. Um die beiden Methoden zur Bestimmung der Laufzeit miteinander zu vergleichen, wurden sowohl die Laufzeit, die mit der 10 %-Methode errechnet wurde, als auch die durch den Sinusfit bestimmte Laufzeit (siehe Kapitel 3.4.3) für die SOS-Berechnung genutzt. Für die beiden parallelen Positionen ( $0^\circ$  und  $180^\circ$ ) berechnete sich der schräge Anisotropie-Index  $AI_s$  nach Formel (2.12), wobei  $SOS_{\text{axial}}$  die mittlere SOS aus allen drei axialen Pfaden war. Die Amplitudendämpfung  $D$  wurde bestimmt und ebenso das Frequenzverhältnis  $F$  (siehe Kapitel 3.4.4), welches sich aus dem Sinusfit berechnen lässt (siehe Kapitel 3.4.3).

Für das 15 %<sub>P</sub>-Phantom wurden zusätzliche alle  $15^\circ$  Messungen (3 Repositionierungen) für eine ganze Rotation durchgeführt, um ein SOS-Profil zu erhalten.

Lineare Regressionen zwischen der tatsächlichen Porosität POR und den mit Ultraschall bestimmten Parametern (SOS,  $AI_s$ ,  $F$ ,  $D$ ) dienten der Untersuchung des Porositätseinflusses auf diese Parameter. Verschiedene Kombinationen der Parameter bei den porenparallelen Messungen in multivariaten Modellen sollten das beste Vorhersagemodell der



**Abbildung 4.3: Positionierung des Sensors auf einem Porositätsphantom** Links: Der Sensor wird mit den axialen Pfaden parallel zu der Richtung der Poren mittig aufgesetzt. Die axialen Pfade messen  $SOS_{axial}$  und die schrägen Pfade  $SOS_{37,5^\circ}$ . Rechts: Der Sensor wird mit den axialen Pfaden senkrecht zu der Porenrichtung mittig aufgesetzt. Die axialen Pfade messen  $SOS_{tang}$ .

Porosität ermitteln. Der RMSE dieser Modelle repräsentierte den Genauigkeitsfehler der jeweiligen Methode.

#### 4.2.2 Messungen an Krümmungsphantomen

Die Messungen der Krümmungsphantome erfolgten ausschließlich mit dem Sensor in einem Wasserbad. Sowohl der Sensor als auch die Phantome waren zur besseren Positionierung in Halterungen fixiert. Die Basisposition des Sensors auf den Phantomen war folgendermaßen definiert:

- der Sensor war horizontal ausgerichtet,
- die axialen Pfade waren entlang der Zylinderachse des Phantoms ausgerichtet,
- der mittlere axiale Pfad war in Kontakt mit der Phantomoberfläche.

Die Auswertungsmethode des Sinusfits wurde nicht angewendet, da diese Auswertung sehr zeitintensiv ist und keine Auswirkung auf die Frequenz zu erwarten war. Nur der Schallgeschwindigkeitswert des mittleren axialen Pfades war als  $SOS_{axial}$  für die Berechnung von  $AI_s$  nach Formel (2.12) definiert. Da die relevante Zielgröße die Porosität POR

war, wurde der durch die Krümmung induzierte Fehler auch als Fehler in der POR-Abschätzung angegeben. Die durch die Porositätsphantommessungen gewonnene Formel der Regressionsgeraden zwischen SOS und POR diente der Berechnung eines POR-Wertes. Die Abweichung dieses Wertes von dem tatsächlichen POR-Wert  $\sigma_p$  quantifiziert somit den Einfluss der Fehlerquelle Krümmung auf den Fehler in der POR-Bestimmung.

### (a) Basisposition

Zur Untersuchung des Einflusses der Krümmung auf  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  wurden alle Krümmungsphantome an vier Tagen mit fünf Repositionierungen (insgesamt 20 Messungen) in der Basisposition gemessen. Am planaren Phantom fanden insgesamt 15 Messungen an drei Tagen statt.

Für jede Messung berechnete sich der abgeschätzte Krümmungsindex  $e_g$  wie in Kapitel 2.4.3 beschrieben.  $e_g$ ,  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  wurden mit dem tatsächlichen Krümmungsindex  $e$  korreliert. Die Steigung  $r_e$  der Regressionsgeraden der  $SOS_{37,5^\circ}$ -Abweichungen gegen  $e_g$  fungierte als Korrekturterm für  $SOS_{37,5^\circ\_korr\_e}$ :

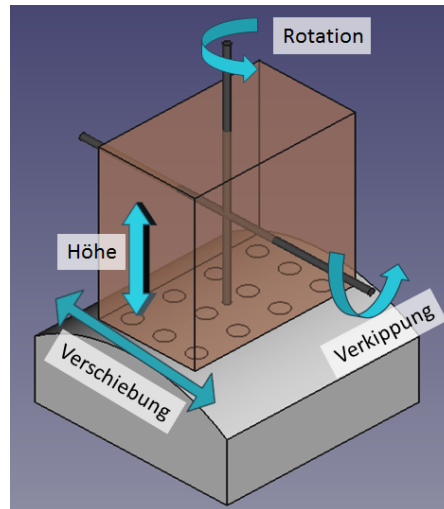
$$SOS_{37,5^\circ\_korr\_e} = SOS_{37,5^\circ} + r_e * e_g \quad (4.4)$$

### (b) Fehlpositionen

Um den Einfluss von Fehlpositionierungen auf SOS zu bestimmen, wurde der Sensor in definierten Falschpositionierungen (fünf Repositionierungen) in Relation zur Basisposition aufgesetzt (vergleiche Bild 4.4):

- **Rotation:** Veränderung des Winkels zwischen axialen Pfaden und Zylinderachse ( $\pm 10^\circ$  in  $5^\circ$  Schritten)
- **Verschiebung:** Verschiebung des Kontaktpunktes senkrecht zu der Zylinderachse ( $\pm 10$  mm in 5 mm Schritten)
- **Höhe:** Veränderung des Abstands zwischen Sensor und Phantomoberfläche (von 0 bis 3 mm in 1 mm Schritten)
- **Verkipfung:** Drehung des Sensors um die horizontale Achse ( $\pm 4^\circ$  in  $2^\circ$  Schritten)

Die SOS-Veränderungen  $\Delta SOS$  berechneten sich als Differenz zu der jeweils korrespondierenden SOS der Basisposition. Für die Höhenveränderung wurde  $SOS_{37,5^\circ}$  gemäß Formel (4.4) korrigiert und die Laufzeiten des mittleren axialen Pfades genutzt, um eine



**Abbildung 4.4: Definierte Falschpositionierungen des Sensors auf den Krümmungsphantomen**  
Insgesamt vier Freiheitsgrade wurden definiert verändert: die konstante Kopplungsmediumsdicke (Höhe), der Winkel der axialen Pfade zur Zylinderachse (Rotation), eine inkonsistente Kopplungsmediumsdicke (Verkippung) und die senkrechte Verschiebung des Sensors zur Zylinderachse.

geschätzte Höhe  $d_g$  zu berechnen (gemäß Formel (2.18)). Die Korrelation von  $SOS_{37,5^\circ\_korr\_e}$  mit dem Produkt aus  $e_g$  und  $d_g$  zeigte den kombinierten Einfluss von Höhe und Krümmung auf  $SOS_{37,5^\circ}$ . Die Steigung  $r_{de}$  dieser Regressionsgeraden diente in einer neuen Korrekturformel zur weiteren Fehlerminimierung von  $SOS_{37,5^\circ}$ :

$$SOS_{37,5^\circ\_korr} = SOS_{37,5^\circ} + e_g * (r_e + r_{de} * d_g) \quad (4.5)$$

### (c) Rotation

Für ein Krümmungsphantom ( $e = 1 \text{ mm}$ ) wurde der Sensor in  $15^\circ$ -Schritten auf dem Phantom um eine halbe Rotation gedreht und der Verlauf von  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  über den Winkeln aufgetragen. Geometrische Kalkulationen (vergleiche Kapitel 2.5) an einem isotropen Zylinder mit identischer Krümmung und gleicher Schallgeschwindigkeit fungierten als Vergleich. Dabei wurde einmal die Drehung des Sensors mit Punktwandlern und einmal die Drehung des Sensors mit kreisförmigen Wandlern ( $\varnothing 5 \text{ mm}$ ) simuliert. Für letzteres Szenario blieb das Sensordesign erhalten, jedoch verkürzte sich auf Grund der Wanderausdehnung die Strecke zwischen Sender und Empfänger um jeweils  $5 \text{ mm}$ , da die Sende- und Empfangspunkte der Wandler auf einem Kreis mit einem Radius von  $2,5 \text{ mm}$  um den Mittelpunkt (identisch mit Position des Punktwandlers) lagen.

Für die Laufzeitberechnung wurde immer der kürzeste Abstand zwischen Sender und Empfänger gewählt, für die Auswertung änderte sich hingegen nichts.

### 4.3 Ergebnisse

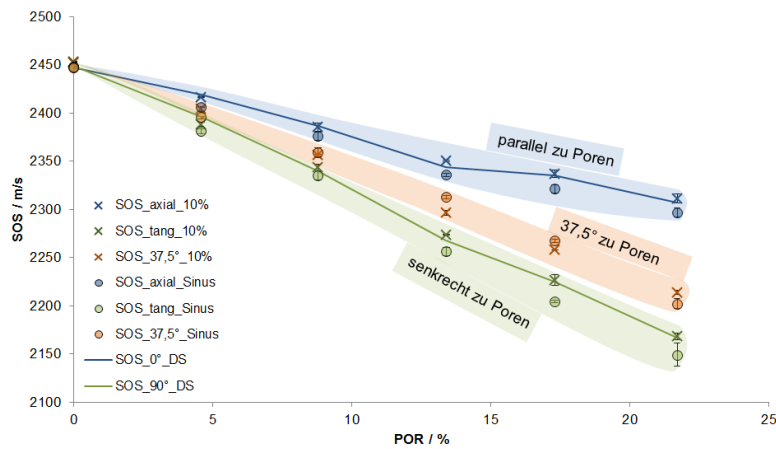
#### 4.3.1 Ergebnisse Porositätsphantome

Die Durchschallungsmethode ergab eine SOS von  $2448,1 \text{ m/s}$  mit einem absoluten Fehler von  $4,5 \text{ m/s}$  für das 0 %<sub>P</sub>-Phantom. Der Präzisionsfehler der Durchschallung betrug  $1,3 \text{ m/s}$ , der maximale Genauigkeitsfehler war kleiner als  $10 \text{ m/s}$ . Für den Sensor sind die Präzisionsfehler der SOS für die Laufzeitbestimmung mit der 10 % Amplitude angegeben, in Klammern der entsprechende Präzisionsfehler der Sinusfitmethode. Für die SOS-Messungen mit den axialen Pfaden des Sensors betrug der Repositionierungsfehler für  $\text{SOS}_{\text{axial}}$   $2,0 \text{ m/s}$  ( $0,5 \text{ m/s}$ ) und  $4,3 \text{ m/s}$  ( $4,1 \text{ m/s}$ ) für  $\text{SOS}_{\text{tang}}$ .  $\text{SOS}_{37,5^\circ}$  hatte eine Präzision von  $5,7 \text{ m/s}$  ( $1,3 \text{ m/s}$ ). Die mittlere Standardabweichung für die Drehung um  $180^\circ$  war  $3,1 \text{ m/s}$  ( $3,1 \text{ m/s}$ ) für  $\text{SOS}_{\text{axial}}$ ,  $3,2 \text{ m/s}$  ( $5,6 \text{ m/s}$ ) für  $\text{SOS}_{\text{tang}}$  und  $1,7 \text{ m/s}$  ( $3,1 \text{ m/s}$ ) für  $\text{SOS}_{37,5^\circ}$ . Das Frequenzverhältnis parallel bzw. in einem Winkel von  $37,5^\circ$  zu den Poren lag zwischen  $0,875$  und  $0,902$  bzw.  $0,670$  und  $0,905$  mit einem Präzisionsfehler von  $0,001$  bzw.  $0,004$ . Die Amplitudendämpfung parallel bzw. in einem Winkel von  $37,5^\circ$  zu den Poren variierte zwischen  $9,2 \text{ dB/cm}$  und  $10,7 \text{ dB/cm}$  bzw.  $7,9 \text{ dB/cm}$  und  $10,1 \text{ dB/cm}$  mit einem Präzisionsfehler von  $0,03 \text{ dB/cm}$  bzw.  $0,08 \text{ dB/cm}$ .

Mit steigender POR sanken die SOS-Werte (siehe Bild 4.5) und die Frequenzverhältnisse; die Amplitudendämpfungen waren signifikant positiv ( $p < 0,01$ ) mit POR korreliert. Das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  und die Steigungen der Einzelkorrelationen sind in Tabelle 4.1 aufgelistet.

$\text{SOS}_{37,5^\circ}$  (10 % Methode) konnte POR mit einem Fehler von  $0,37 \text{ \%}_P$  vorhersagen. Die Zunahme des Frequenzverhältnisses in  $37,5^\circ$  Richtung verringerte den Fehler um ein Viertel auf  $0,27 \text{ \%}_P$ . Analog dazu konnte die durch den Sinusfit ermittelte  $\text{SOS}_{37,5^\circ}$  in Kombination mit dem Frequenzverhältnis in  $37,5^\circ$  Richtung POR mit einem Fehler von  $0,32 \text{ \%}_P$  vorhersagen. Andere Parameter waren ebenfalls signifikant mit POR korreliert (siehe Tabelle 4.1), lieferten aber keine bessere Abschätzung.

Der SOS-Verlauf (10 % Methode) gemessen für das 15 %<sub>P</sub>-Phantom ist in Bild 4.6 dargestellt. Es weist einen verzerrten Kosinus auf, mit größeren Präzisionsfehlern senkrecht zu der Porenrichtung. Des weiteren war die Signaldämpfung senkrecht zu den Poren größer, was sich in einer nahezu halbierten Signalamplitude im Gegensatz zu der Signalamplitude parallel zu den Poren widerspiegelte.



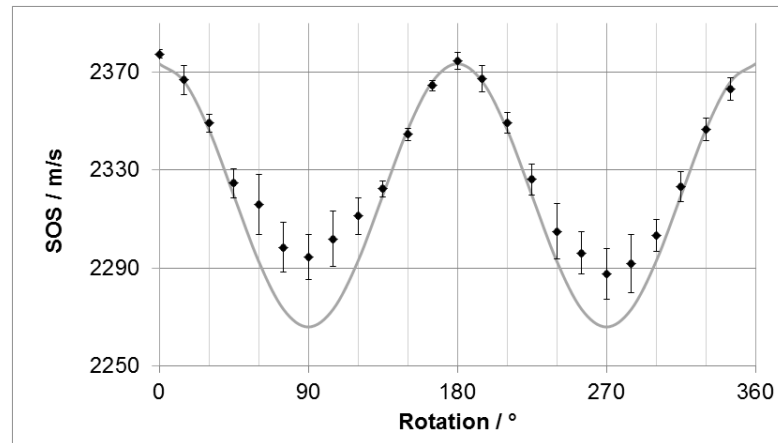
**Abbildung 4.5: Abhängigkeit der SOS von POR und Messrichtung** Die Laufzeitbestimmung bei 10% der Amplitude ist mit 10%, die Laufzeitbestimmung via Sinusfit mit Sinus und die Durchschallungsmessung ist mit DS abgekürzt. Mit zunehmender POR sanken alle SOS, wobei  $SOS_{tang}$  am stärksten und  $SOS_{axial}$  am schwächsten beeinflusst wurde. Der Einfluss auf  $SOS_{37,5^\circ}$  lag dazwischen.

**Tabelle 4.1:** Einzelkorrelationen der Ultraschallparameter mit der Porosität

Parameter		$r^2$	Steigung je %P-POR		Fehler POR
			MW	SD	
Durchschallung	$SOS_{0^\circ}$	0,985**	-6,6 m/s	0,01 m/s	1,0 %P
	$SOS_{90^\circ}$	0,998**	-13,2 m/s	0,07 m/s	0,4 %P
Laufzeit bei 10 % Amplitude	$SOS_{axial}$	0,983**	-6,5 m/s	0,2 m/s	1,1 %P
	$SOS_{37,5^\circ}$	0,998**	-11,2 m/s	0,3 m/s	0,4 %P
	$SOS_{tang}$	0,998**	-13,1 m/s	0,2 m/s	0,4 %P
	$AI_s$	0,972**	0,0043	0,0003	1,4 %P
Laufzeit Sinusfit	$SOS_{axial}$	0,980**	-7,0 m/s	0,2 m/s	1,1 %P
	$SOS_{37,5^\circ}$	0,991**	-10,9 m/s	0,2 m/s	0,8 %P
	$SOS_{tang}$	0,995**	-13,9 m/s	0,4 m/s	0,6 %P
	$AI_s$	0,826**	0,0037	0,0001	4,4 %P
Frequenzverhältnis	axial	0,689*	-0,0011	0,0001	4,5 %P
	37,5°	0,505*	-0,0081	0,0002	5,7 %P
Amplituden-dämpfung	axial	0,861**	0,065 dB/cm	0,001 dB/cm	3,0 %P
	37,5°	0,581*	0,078 dB/cm	0,008 dB/cm	5,2 %P

\*\*  $p < 0,0001$

\*  $p < 0,01$



**Abbildung 4.6: Schallgeschwindigkeitsverlauf des 15%<sub>p</sub>-Phantoms** Die graue Kurve ist ein Kosinusfit, berechnet aus den SOS-Werten parallel zu den Poren und  $\pm 15^\circ$  und  $\pm 30^\circ$  zu ihnen. Die Präzisionsfehler sind senkrecht zu den Poren größer als parallel zu den Poren. Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$ Standardabweichungen.

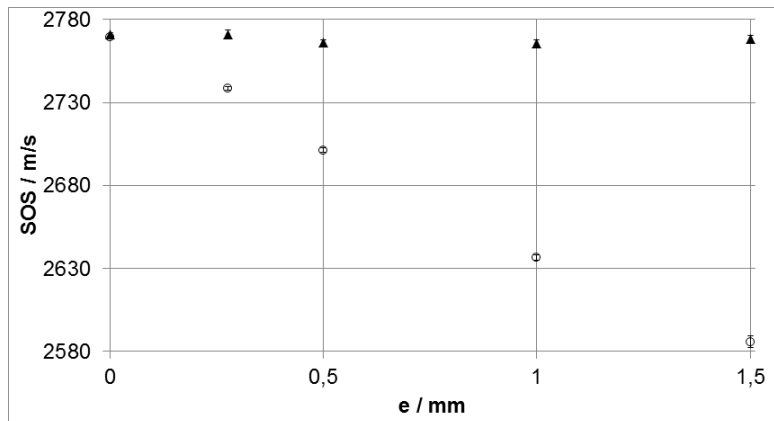
### 4.3.2 Ergebnisse Krümmungsphantome

#### (a) Basisposition

Auf  $SOS_{axial}$  hatte die Krümmung nur einen geringen Einfluss, der zu einem Fehler (RMSE) von  $5,5 \text{ m/s}$  führte.  $SOS_{37,5^\circ}$  zeigte einen linearen Abfall mit zunehmendem Krümmungsgrad von  $-124,9 \text{ m/s mm}$  (RMSE =  $5,9 \text{ m/s}$ ,  $p < 0,0001$ , siehe Bild 4.7), welcher zu einem Anstieg der abgeschätzten POR, berechnet nach Formel (4.6) (ermittelt durch die Porositätsphantome), zu einem Maximalwert von  $16,8 \text{ \%}_p$  bei der maximalen Krümmung führte.  $SOS_{soll}$  entspricht der tatsächlichen SOS der Phantome und musste berücksichtigt werden, da die Material-SOS der Porositätsphantome und der Krümmungsphantome unterschiedlich waren ( $2481 \text{ m/s}$  vs.  $2770 \text{ m/s}$ ), was zu einem Offset in POR geführt hätte. Da nur der durch die Krümmung induzierte Effekt untersucht werden sollte, ist dieses Vorgehen notwendig. Der nach Formel (2.13) abgeschätzte Krümmungsindex  $e_g$  unterschätzte den tatsächlichen Krümmungsindex  $e$  um  $18 \text{ \%}$  mit einem Fehler von  $0,021 \text{ mm}$ ,  $r^2=0,998$  und  $p < 0,0001$ .

$$POR = 0,0893 * (SOS_{soll} - SOS_{37,5^\circ}) \quad (4.6)$$

Durch die Anwendung des Korrekturalgorithmus konnte der Fehler von  $SOS_{37,5^\circ}$  auf  $<5 \text{ m/s}$  verringert werden, was einen Porositätsfehler von  $0,3 \text{ \%}_p$  zur Folge hätte.



**Abbildung 4.7: Abhängigkeit von  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  von der Krümmung**  $SOS_{axial}$  (Dreiecke) blieb nahezu konstant, wohingegen  $SOS_{37,5^\circ}$  mit zunehmendem Krümmungsindex  $e$  sank. Gezeigt sind jeweils die Mittelwerte aller entsprechenden Pfade und die dazugehörigen Standardabweichungen.

### (b) Fehlpositionierung

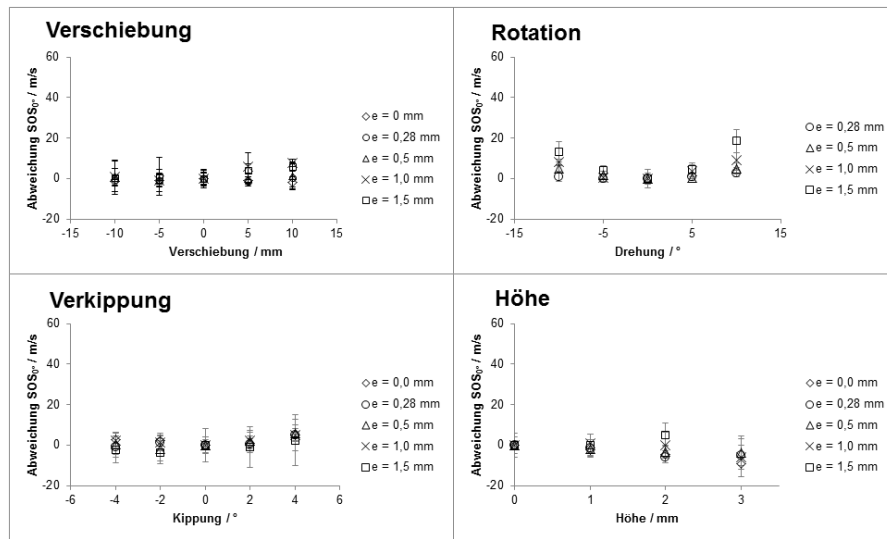
34 von insgesamt 450 Messungen mussten ausgeschlossen werden, da bei extremen Fällen (z.B. maximale Höhe oder maximale Verschiebung in Kombination mit der stärksten Krümmung) das Wassersignal vor dem Phantomsignal die vorderen Empfänger erreichte.  $SOS_{axial}$  variierte in einem Bereich von 25 m/s bis -16 m/s ( $SD < 5,5$  m/s), wobei der mittlere axiale Pfad die geringste Variabilität aufwies (Bereich 17 m/s bis 10 m/s;  $SD < 4,3$  m/s; vergleiche Bild 4.8).

In Graph 4.9 ist der Einfluss der Fehlpositionen auf  $SOS_{37,5^\circ}$  dargestellt. Die Verschiebung wies die geringsten Abweichungen auf (zwischen 15 m/s und -13 m/s,  $SD < 6,5$  m/s), wenn die stärkste Krümmung in Kombination mit der größten Verschiebung ( $\pm 10$  mm), bei der die Abweichung auf 100 m/s anstieg, ignoriert wird.

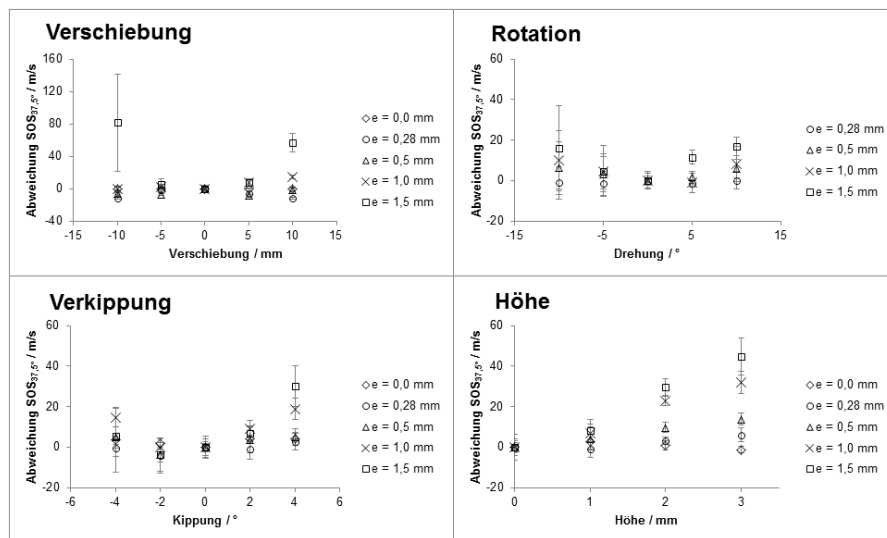
Die Differenz der  $SOS_{37,5^\circ}$  war bei der Fehlposition "Rotation" in der Basisposition bei allen Krümmungsphantomen am geringsten.

Verkipfung sorgte für einem  $SOS_{37,5^\circ}$ -Anstieg mit einem Minimum bei ca. -1 %<sub>p</sub>. Eine Anhebung des Sensors zeigte nur in Kombination mit dem Krümmungsradius einen Einfluss auf  $SOS_{37,5^\circ}$ . Die größte Abweichung trat bei der größten Krümmung auf, wohingegen bei einer flachen Oberfläche kein systematischer Fehler beobachtet werden konnte.

Die mit Hilfe des mittleren axialen Pfades abgeschätzte Höhe über der Phantomoberfläche korrelierte linear mit der nominellen Höhe ( $r^2 = 0,97$ ,  $RMSE = 0,19$  mm,  $p < 0,0001$ ), unterschätzte diese allerdings um 11 %. Die lineare Regression der  $SOS_{37,5^\circ}$ -Abweichung (bereits um den Krümmungsindex korrigiert, siehe Formel (4.4)) mit dem Produkt aus abgeschätzter Höhe  $d_g$  und abgeschätzter Krümmung  $e_g$  zeigte einen linearen

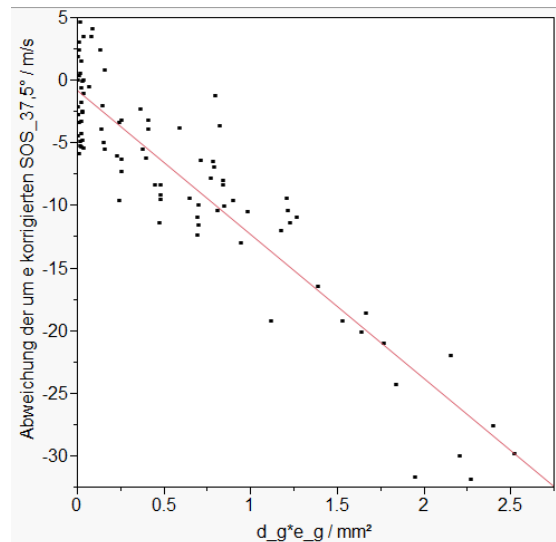


**Abbildung 4.8: Einfluss der Fehlpositionen in Kombination mit Krümmung auf  $SOS_{axial}$**  Die Basisposition stimmt jeweils mit dem Wert Null der Abszisse überein. Auf der Ordinate sind die Abweichungen der SOS-Werte zu denen der Basisposition aufgetragen. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen.



**Abbildung 4.9: Einfluss der Fehlpositionen in Kombination mit Krümmung auf  $SOS_{37,5^\circ}$**  Die Basisposition stimmt jeweils mit dem Wert Null der Abszisse überein. Auf der Ordinate sind die Abweichungen der SOS-Werte zu denen der Basisposition aufgetragen. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen.

Verlauf (siehe Graph 4.10). Die Steigung dieser Regression lag bei  $r_{he} = -11,3 \text{ m/s mm}^2$ .



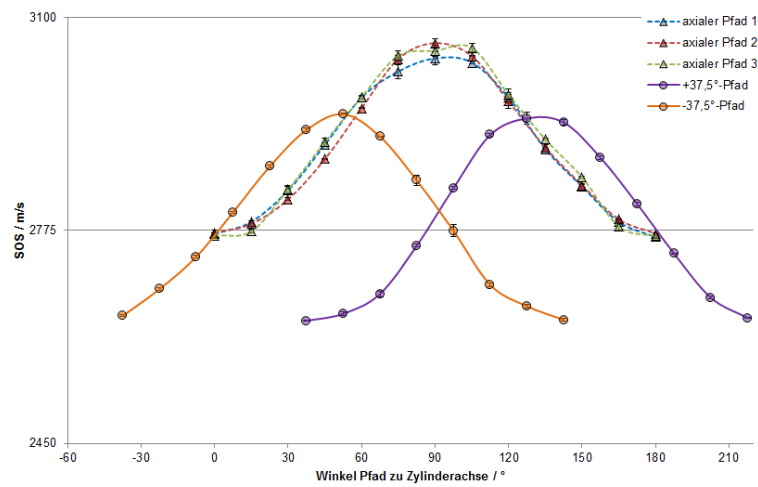
**Abbildung 4.10: Zusammenhang zwischen  $SOS_{37,5^\circ\_korr.e}$  und der Kombination aus abgeschätzter Höhe  $d_g$  und Krümmungsindex  $e_g$**  Die bereits um  $e_g$  korrigierte  $SOS_{37,5^\circ}$  nimmt mit dem Produkt  $e_g * d_g$  ab. Die Steigung der Regressionsgeraden (rot) kann für eine weitere Korrektur genutzt werden.

Die Fehlpositionen führten zu einem Fehler in abgeschätzter POR von 0,6 %<sub>p</sub> (Bereich von -1,5 %<sub>p</sub> bis 3,3 %<sub>p</sub>), wenn der Krümmungskorrekturalgorithmus (Formel (4.4)) angewendet wurde. Durch eine Erweiterung dieses Algorithmus um die geschätzte Höhe  $d_g$  (Formel (4.5)), Korrektur um Gerade in Abbildung 4.10) reduzierte sich der POR-Fehler auf 0,4 %<sub>p</sub> (Bereich von -1,8 %<sub>p</sub> bis 1,7 %<sub>p</sub>).

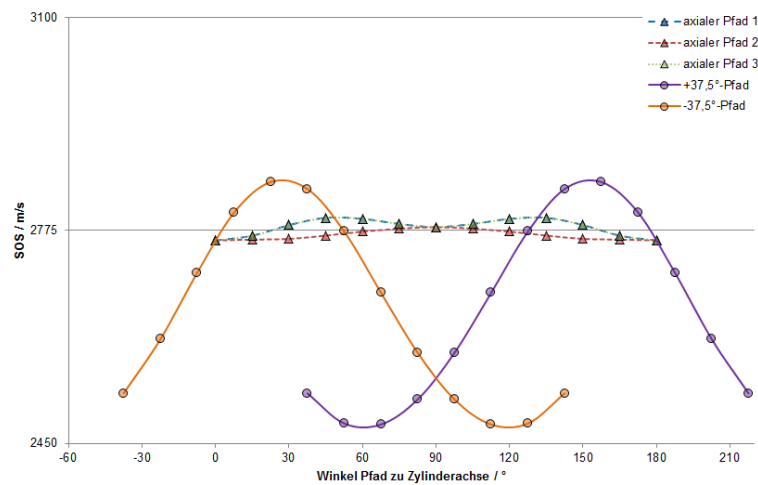
### (c) Rotation

Die Profile der  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  über den jeweiligen Winkeln zwischen dem Pfad und der Zylinderachse sind in Abbildung 4.11 dargestellt. Die berechneten Profile für Punkt- bzw. Kreiswandler sind in Abbildungen 4.12 und 4.13 visualisiert.

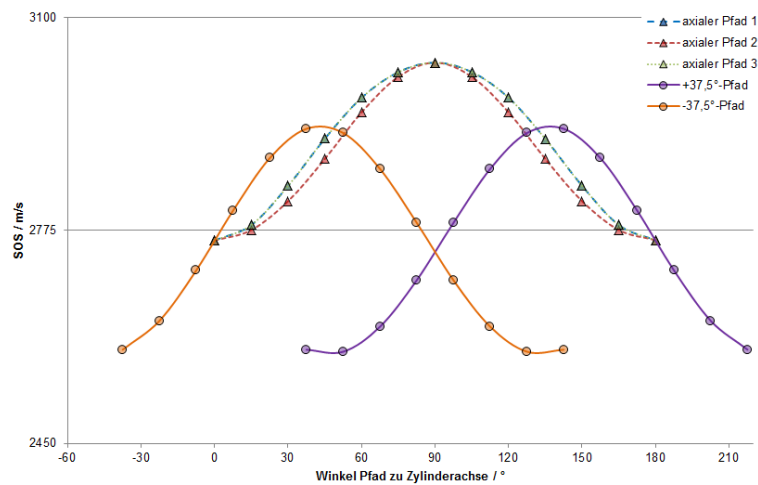
Die gemessenen Profile zeigten eine größere Ähnlichkeit mit den berechneten Kreis- als mit den Punktwandlern. Die  $SOS_{37,5^\circ}$ -Profile waren für alle Graphen um ca. 75 ° zueinander verschoben. Die durch die Drehung in Kombination mit der Krümmung induzierten SOS-Änderungen waren für  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  bei den Messungen 285 m/s bzw. 305 m/s, bei den berechneten Kreiswandlern 270 m/s bzw. 340 m/s und bei den berechneten Punktwandlern 32 m/s bzw. 370 m/s.



**Abbildung 4.11: SOS-Profile der Sensorpfade bei Rotation des Sensors auf dem Krümmungsphantom ( $e = 1 \text{ mm}$ )** Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$ Standardabweichungen. Die  $SOS_{axial}$  zeigten einen ähnlichen Verlauf, die  $SOS_{37,5^{\circ}}$ -Profile sind um ca.  $75^{\circ}$  zueinander verschoben. Der durch die Drehung induzierte Unterschied in  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^{\circ}}$  war ähnlich, allerdings zeigten die SOS einen unterschiedlichen Offset.



**Abbildung 4.12: Berechnete SOS-Profile für Punktwandler bei Rotation des Sensors auf dem Krümmungsphantom ( $e = 1 \text{ mm}$ )**  $SOS_{axial}$  der äußeren Pfade zeigten einen identischen Verlauf, der von dem des mittleren Pfades abweicht. Die  $SOS_{37,5^{\circ}}$ -Profile sind ähnlich, allerdings um ca.  $75^{\circ}$  zueinander verschoben. Die durch die Drehung induzierte Änderung der  $SOS$  ist für  $SOS_{axial}$  deutlich geringer als für  $SOS_{37,5^{\circ}}$ .



**Abbildung 4.13: Berechnete SOS-Profile für Kreiswandler bei Rotation des Sensors auf dem Krümmungsphantom ( $e = 1 \text{ mm}$ )** Die  $SOS_{\text{axial}}$  zeigten einen ähnlichen Verlauf, die  $SOS_{37,5^\circ}$ -Profile sind um ca.  $75^\circ$  zueinander verschoben. Der durch die Drehung induzierte Unterschied in  $SOS_{\text{axial}}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  war ähnlich, allerdings zeigten die SOS einen unterschiedlichen Offset.

## 4.4 Diskussion

Messungen an Porositäts- und Krümmungsphantomen wurden durchgeführt, um den Einfluss von zylindrischen, gerichteten Poren und von einer möglichen Knochenkrümmung auf die SOS-Messungen mit dem Sensor zu untersuchen. Durchschallungsmessungen der Porositätsphantome dienen der Verifizierung der mit dem Sensor gemessenen  $SOS_{\text{axial}}$  und  $SOS_{\text{tang}}$ . Der in theoretischen Berechnungen entwickelte Algorithmus zur Krümmungskompensation konnte erfolgreich an den Krümmungsphantomen getestet werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen diskutiert.

### 4.4.1 Porositätsphantome

Die mit den axialen Pfaden (10 % Methode) und der Durchschallungsmethode bestimmten SOS in axialer ( $0^\circ$ ) und tangentialer ( $90^\circ$ ) Richtung stimmten gut mit einem Fehler von  $2 \text{ m/s}$  (RMSE) bei einer maximalen Differenz von  $8 \text{ m/s}$  überein.

Limitationen der Porositätsphantome waren

- die gleichmäßige Verteilung der Poren mit einem konstanten Porendurchmesser von  $0,4 \text{ mm}$ , welcher sich am oberen Limit der gefundenen Poren *in vivo* orientiert,

- die Material-SOS, welche deutlich niedriger als die Knochen-SOS ist (2450 m/s vs. 3900 m/s),
- die planare Oberfläche, die jegliche geometrischen Aspekte außer Acht lässt und
- die konstante und im Verhältnis zur Wellenlänge (ca. 2,4 mm) sehr große Dicke von 15 mm, die in Kombination mit der gleichmäßigen Porenverteilung keine Untersuchung von Eindringtiefe bzw. Tiefensensitivität ermöglicht.

Ein kleinerer Porendurchmesser von 0,3 mm ließ sich nicht konsequent mit der Auflösung des 3D-Druckers umsetzen, da in dem Fall nicht alle Poren durchgängig waren und nicht komplett mit Wasser gefüllt werden konnten. Lufteinschlüsse können bei Ultraschallmessung verheerende Auswirkungen haben, weshalb der größere Porendurchmesser gewählt wurde, um eine Füllung der Poren mit Wasser zu garantieren. Des Weiteren wirken sich größere Poren nachteiliger auf die Knochenstärke aus als kleine Poren [58]. Die parallele Ausrichtung der Poren stimmt mit den vorhandenen Gegebenheiten *in vivo* überein, bei denen die Poren hauptsächlich entlang der Knochenachse orientiert sind. Trotz dieser Limitationen konnte der in Simulationsstudien [43–48] beschriebene Effekt der Porosität auf die Elastizitätskoeffizienten bzw. SOS in unterschiedliche Richtungen bestätigt werden. Bossy et al. [43] berichtete für eine Porosität von 15 %<sub>P</sub> einen doppelt so hohen Abfall für die SOS senkrecht zu den Poren im Vergleich zu der SOS parallel zu den Poren, was für das 15 %<sub>P</sub>-Phantom ebenfalls der Fall war (Abfall von 76 m/s vs. 160 m/s). Unter Ausnutzung dieses Effekts konnte eine geschätzte Porosität mit einem Fehler von 1,4 %<sub>P</sub> durch eine sequentielle Messung von  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  berechnet werden. Entgegen der ursprünglichen Annahme, dass der Anisotropie-Index ( $AI_s$ ) die Porosität am besten vorhersagen kann, korrelierte  $SOS_{37,5^\circ}$  besser mit der Porosität und konnte diese mit einem deutlich geringeren Fehler von 0,37 %<sub>P</sub> vorhersagen. Ebenfalls durch die Porosität beeinflusst schien die Frequenz der Ultraschallwelle zu sein. In einem multivariaten Modell ging sie zusätzlich zu  $SOS_{37,5^\circ}$  signifikant ein und verringerte den Porositätsfehler auf 0,27 %<sub>P</sub>. Dieser Fehler entspricht ca. 1 % des Porositätsbereichs *in vivo* (3 - 27 %<sub>P</sub>). Der Umstand, dass  $SOS_{37,5^\circ}$  die Porosität besser vorhersagte als ein Parameter, der sowohl  $SOS_{axial}$  als auch  $SOS_{37,5^\circ}$  berücksichtigte, kann möglicherweise durch die identische Material-SOS der Porositätsphantome erklärt werden. Eventuell ist der Anisotropie-Index unabhängiger von dieser und kann deshalb bei unterschiedlichen Material-SOS, wie sie bei Knochen zu erwarten sind, die Porosität besser vorhersagen als  $SOS_{37,5^\circ}$  alleine.

Im Gegensatz zu dem von Chung et al. [52] beschriebenen Kosinusprofil der kortikalen SOS (humaner Knochen *ex vivo* wie z.B. Femur und Tibiaschaft), wies das 15 %<sub>P</sub>-Phantom

ein gestörtes Kosinusprofil auf. Die Signalamplitude senkrecht zu den Poren war im Vergleich zu der in paralleler Richtung nahezu halbiert, was zu einem erhöhten Präzisionsfehler führte. Orthotrophe Materialien weisen nicht zwangsläufig ein sinusförmiges Geschwindigkeitsprofil auf, sondern können auch durch breitere Täler und schmalere Spitzen charakterisiert sein [59–61], wie das Profil des 15 %<sub>p</sub>-Phantoms. Folglich schien es nicht sinnvoll zu sein, für diese Porositätsphantome eine tangentielle SOS aus den gemessenen  $SOS_{\text{axial}}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  zu berechnen. Möglicherweise trifft diese Limitation nicht für Messungen an kortikalem Knochen zu, aufgrund von dessen dokumentiertem Sinusverhalten.

#### 4.4.2 Krümmungsphantome

Die Krümmung für sich genommen hatte lediglich einen geringen Einfluss auf  $SOS_{\text{axial}}$ , welcher zu einem Fehler von 5,5 m/s führte. In Kombination mit den Fehlpositionen war der Fehler kleiner als 7 m/s. Nur die Rotation hatte einen systematischen Effekt auf  $SOS_{\text{axial}}$ , welche mit zunehmendem Drehungswinkel in Kombination mit der Krümmung leicht erhöht wurde, siehe Bild 4.8 rechts oben, was zu einer maximalen Abweichung von 25 m/s bei der stärksten Krümmung und dem größten Rotationswinkel führte. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine gekrümmte Oberfläche wie erwartet keinen kritischen Einfluss auf  $SOS_{\text{axial}}$  der bidirektionalen Pfade hat.

Die  $SOS_{37,5^\circ}$  der quasi bidirektionalen Pfade reagierten empfindlicher auf Krümmungen und Fehlpositionen als die der axialen Pfade. Mit zunehmender Krümmung nahm  $SOS_{37,5^\circ}$  linear ab, was auch schon in den geometrischen Berechnungen vorhergesagt wurde (siehe Kapitel 2.5), welche den Effekt allerdings um 28 % überschätzten. Die Phantomkrümmung und die Höhe des mittleren axialen Pfades über dem Phantom, die mit Hilfe der geometrischen Formeln berechnet wurden, unterschätzten die nominellen Werte um 18 % bzw. 11 %; konnten allerdings trotzdem in Korrekturalgorithmen genutzt werden. Der Fehler der durch die Krümmung falsch geschätzten Porosität konnte mit Hilfe dieser Algorithmen reduziert werden. Die maximale Abweichung sank von 17 %<sub>p</sub> auf 0,4 %<sub>p</sub>. Theoretische Kalkulationen (siehe Kapitel 2.5) deuten darauf hin, dass die durch die Krümmung induzierte Abweichung der in nicht-achsenparallelen Pfaden gemessenen SOS ebenfalls durch die intrinsische SOS beeinflusst wird: mit größerer SOS wird auch der Einfluss der Krümmung größer. Dies muss bei der Messung der Knochen-SOS beachtet werden, da diese deutlich größer ist, als die Phantom-SOS (3900 m/s vs. 2770 m/s). Bei der Drehung des Sensors auf dem  $e = 1$  mm Krümmungsphantom zeigte sich, dass die quasi bidirektionalen Pfade einen anderen Verlauf aufwiesen als die richtigen bidirektionalen Pfade (vergleiche Bild 4.11). Dieser Unterschied konnte in theoretischen Berechnungen bestätigt werden und ist offensichtlich in der Anordnung der Ultraschallwandler

begründet. Da bei der Drehung der Mittelpunkt mit dem des Sensors übereinstimmte, war der einzige Pfad, dessen Mittelpunkt ebenfalls dem Drehpunkt entsprach, der mittlere axiale Pfad. Die Berechnungen zeigten ebenfalls, dass die Approximation der Wandler als Punktquellen zu größeren Abweichungen führten. Durch das Hinzufügen eines Radius um den Mittelpunkt der Wandler näherten sich die berechneten Ergebnisse den gemessenen Werten an. Eine erneute Berechnung der in Kapitel 2.5 durchgeführten Kalkulationen mit Kreiswandlern schien deshalb sinnvoll zu sein, um die Auswirkung von Knochenkrümmung auf die schrägen Pfade besser abschätzen zu können.

### 4.5 Zusammenfassung

Die hier präsentierten Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Porositätsabschätzung durch Messung von Schallgeschwindigkeiten in verschiedene Richtungen möglich ist. Als zusätzlicher relevanter Vorhersageparameter wurde die Frequenz identifiziert. Die Krümmung hatte einen signifikanten Effekt auf die in nicht-achsenparalleler Richtung gemessenen Schallgeschwindigkeiten, welcher durch Anwendung eines geeigneten Korrekturalgorithmus minimiert werden konnte. Die Anwendbarkeit am Knochen muss im nächsten Schritt untersucht werden.

# 5

## Messungen an Knochen *ex vivo*

---

5.1	Die Knochen ( <i>ex vivo</i> ) . . . . .	66
5.2	Messungen . . . . .	68
5.3	Auswertung . . . . .	69
5.4	Ergebnisse . . . . .	83
5.5	Diskussion . . . . .	99
5.6	Zusammenfassung . . . . .	111

---

In diesem Kapitel soll die Fähigkeit des Ultraschallsensors zur Bestimmung von Porosität, Mineralisierung und Kortikalisdicke von Knochen *ex vivo* untersucht werden. Als Goldstandard dienen Messungen mit einem Mikro-Computertomographen ( $\mu$ CT), um Vergleichswerte für diese Parameter zu erhalten.

In Kapitel 5.1 werden die Knochen, die Gruppenzuteilung und die Messorte beschrieben; in Kapitel 5.2 sind die Messprozeduren mit  $\mu$ CT (5.2.1) und Ultraschall (5.2.2) erläutert; in Kapitel 5.3 sind die Auswertungsalgorithmen für die  $\mu$ CT- (5.3.1 ab Seite 69) und Ultraschallmessungen (5.3.2 ab Seite 77) erklärt; in 5.3.3 ist die Statistik (Bereich, Präzision, Korrelationen, multivariate Modelle, Gruppendifferenzierung) beschrieben und ab Seite 83 werden die Ergebnisse erläutert und diskutiert.

### 5.1 Die Knochen (*ex vivo*)

Zur Verfügung standen 36 humane Tibiae *ex vivo* mit abpräpariertem Weichteil (weiblich, im Alter von 65 bis 90 Jahren, Lagerung bei  $-20^{\circ}\text{C}$ ) aus dem Projekt *Biomechanically founded individualized osteoporosis assessment and treatment* (BioAsset, gefördert vom BMBF - Bundesministerium für Bildung und Forschung), die jeweils mit  $\mu$ CT und Ultraschall gemessen wurden. Diese osteoporotischen Knochen stammten aus 4 verschiedenen Gruppen:

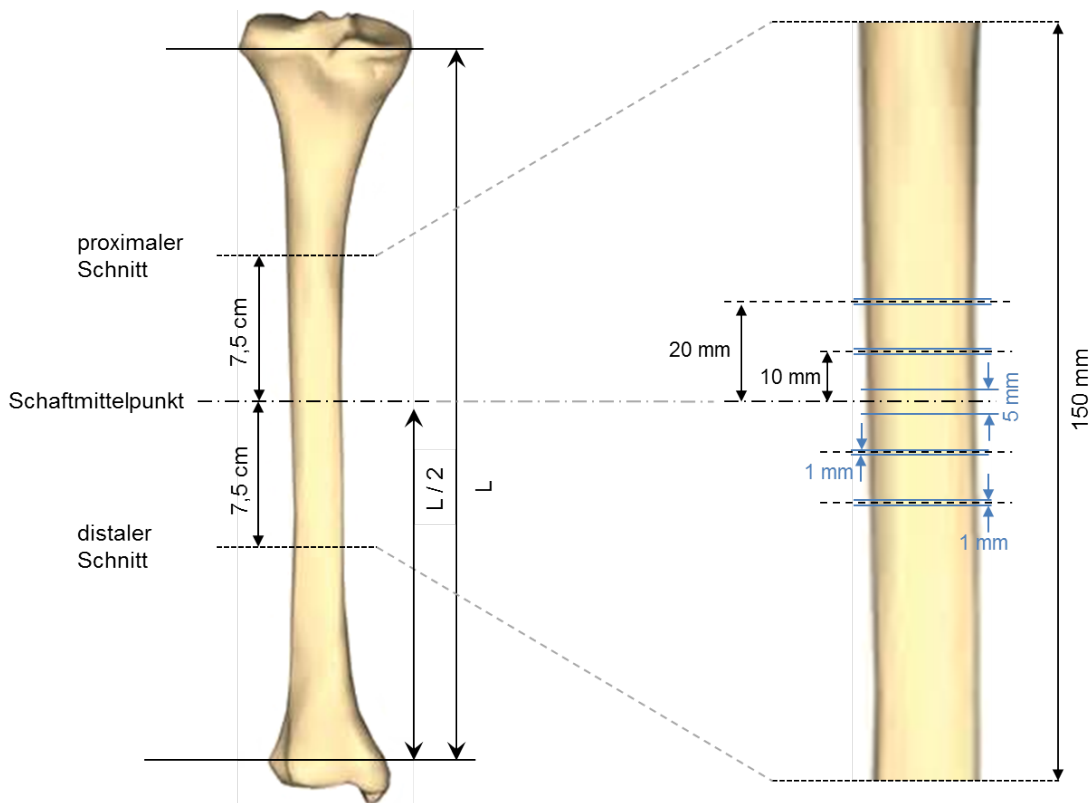
1. Vitamin D defizient und keine Bisphosphonattherapie ( $n = 10$ ),
2. kein Vitamin D Mangel und keine Bisphosphonattherapie (Kontrolle,  $n = 12$ ),
3. Bisphosphonattherapie zwischen 3 und 5 Jahren ( $n = 4$ ),
4. Bisphosphonattherapie länger als 5 Jahre ( $n = 6$ ).

Die Gabe von Bisphosphonaten stellt eine verbreitete Therapie zur Verringerung des osteoporotischen Frakturrisikos dar. Vier der 36 Knochen konnten aufgrund folgender Kriterien keiner Gruppe zugeordnet werden:

- Bisphosphonatgabe weniger als 3 Jahre ( $n = 2$ ),
- Untergewicht ( $n = 1$ ),
- keine diagnostizierte Osteoporose ( $n = 1$ ).

Vor den Messungen wurde der Mittelpunkt des Schaftes identifiziert und die Tibia in einem Abstand von jeweils 7,5 cm vom Mittelpunkt durchgesägt (siehe Bild 5.1 links). Die Mittelpunkte der Messorte für  $\mu$ CT und Ultraschall waren im Schaftmittelpunkt selbst, sowie jeweils  $\pm 10$  mm und  $\pm 20$  mm vom Schaftmittelpunkt entfernt (siehe Bild 5.1 rechts).

Die erste Messmodalität war immer das  $\mu$ CT, die zweite der Ultraschall. Fünf der Knochen waren nicht komplett vorhanden, weshalb der Schaftmittelpunkt nicht direkt bestimmt werden konnte. Für diese Proben wurde der Schaftmittelpunkt als die Mitte des gelieferten Knochenteils definiert, der bei diesen Knochen immer zu weit distal im Vergleich zu denen der kompletten Knochen lag. 29 Tibiae stammten von der linken Körperhälfte und 7 von der rechten.



**Abbildung 5.1: Definition der Messregionen an der Tibia** Links: Bestimmung des Schaftmittelpunktes durch Messung der Tibialänge. Der Knochen wurde  $\pm 75$  mm um den Mittelpunkt herum durchgesägt. Rechts: Messorte und -bereiche der  $\mu$ CT-Messungen: direkt im Mittelpunkt wurde eine Region von  $\pm 2,5$  mm gemessen und in einer Entfernung von  $\pm 10$  mm bzw.  $\pm 20$  mm zu dem Mittelpunkt eine Region von jeweils  $\pm 0,5$  mm. Die Ultraschallmessungen erfolgten an denselben Messorten. (Quelle des zugrunde liegenden Knochens: [www.internetdict.com](http://www.internetdict.com))

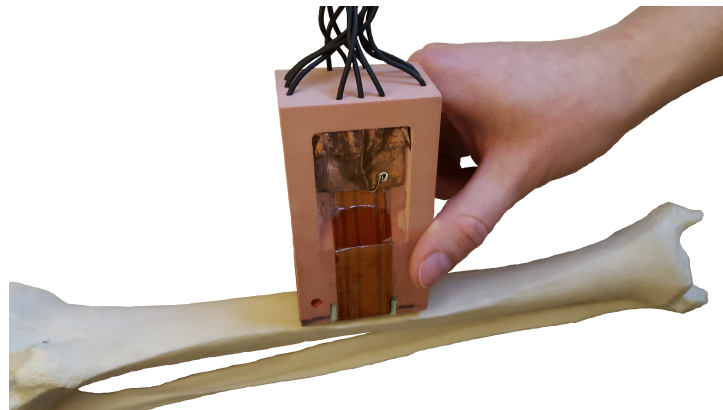
## 5.2 Messungen

### 5.2.1 $\mu$ CT Messungen

Den  $\mu$ CT-Messungen (70 kVp, 114  $\mu$ A, 500 ms Integrationszeit, 14  $\mu$ m isotrope Voxelgröße, FOV 50 mm), durchgeführt mit einer Präkalibrierung vor jeder Messung, diente das vivaCT 80 von SCANCO Medical AG (Brüttisellen, Schweiz). Für die fünf Messorte gab es zwei verschiedene Messlängen: um den Schaftmittelpunkt  $\pm 2,5$  mm und um die anderen Messorte  $\pm 0,5$  mm (siehe Bild 5.1 rechts). Die Knochen waren identisch ausgerichtet, um die Identifizierung der medio-lateralen Seite zu erleichtern. Die gesamte Messdauer betrug drei Stunden, in denen der gemessene Knochen nicht gekühlt werden konnte.

### 5.2.2 Ultraschallmessungen

Unmittelbar nach der  $\mu$ CT-Messung wurde der Knochen noch für eine Stunde in einem Bad einer einprozentigen PBS-Lösung bei Zimmertemperatur akklimatisiert, in der auch die Messungen stattfanden. Alle Messorte (siehe Bild 5.1 rechts) wurden sequentiell in fünf Messreihen vermessen. Der Sensor war für die Messungen folgendermaßen positioniert: aufgesetzt auf die medio-laterale Seite des Knochens (siehe Bild 5.2) mit immer derselben Senderreihe proximal und die Außenseite des Sensors an der lateralen Kante des Knochens ausgerichtet. Für den Fall, dass der Knochen schmaler als der Sensor war, wurde der Sensor so weit über die laterale Kante hinausgeschoben, bis möglichst alle Pfade ein valides Ultraschallsignal empfangen konnten.



**Abbildung 5.2: Positionierung des Sensors auf dem Knochen** Der Sensor wurde auf der medio-lateralen Seite des Knochens aufgesetzt und die Außenseite des Sensors an der lateralen Kante des Knochens ausgerichtet. Die Senderreihe, die mit dem roten Punkt markiert ist, befand sich dabei immer proximal.

## 5.3 Auswertung

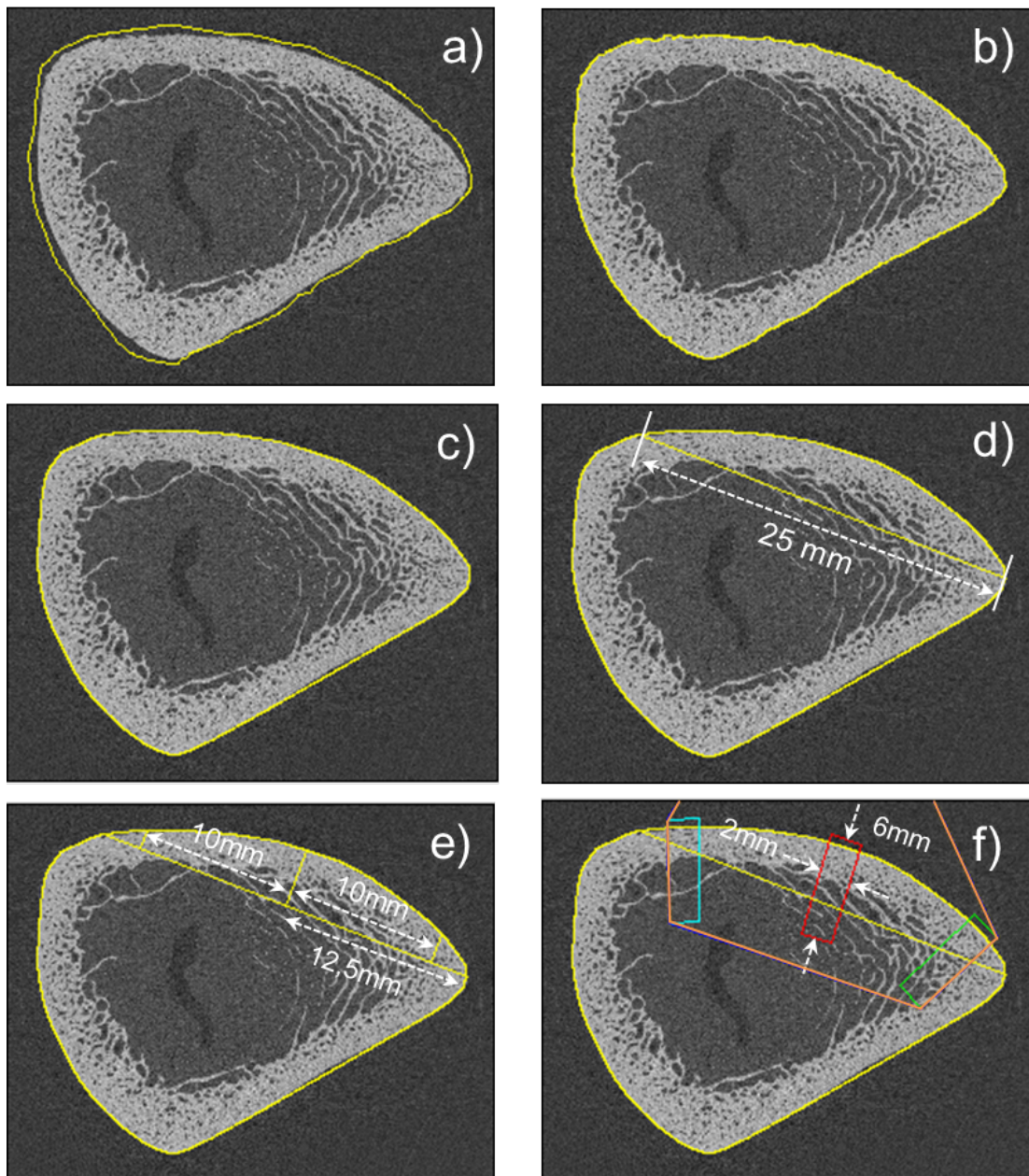
### 5.3.1 $\mu$ CT

Im Nachfolgenden sind die Algorithmen zur Festlegung der Auswertungsregion (ab Seite 69), die optimalerweise mit der von Ultraschall gemessenen Region übereinstimmt, und zur Bestimmung der Kortikalisdicke (ab Seite 71), des Krümmungsindex (ab Seite 74), der Porosität und der Mineralisierung (ab Seite 74) erläutert. Alle Auswertungen der  $\mu$ CT Messungen wurden mit dem ImageJ (Version 1.51h) Fiji Upgrade durchgeführt. Dieses Bildverarbeitungsprogramm basiert auf Java und ist frei verfügbar, weswegen es für vielfältige wissenschaftliche Auswertungen genutzt wird. Über programmierbare Makros können verschiedene Problemstellungen schnell und einfach gelöst werden.

#### Bestimmung der Auswertungsregionen

Die Schichtbilder der rechten Knochen wurden horizontal gespiegelt, um eine einheitliche Ausrichtung aller Bilder zu gewährleisten. Zunächst musste die Knochenkontur in jeder einzelnen Schicht detektiert werden, wofür das Plugin ABSnake [62] genutzt wurde (siehe Bild 5.3 a und b). Der Gradiententhreshold zur Kantendetektion war auf 40 und die Anzahl der Iterationen auf 25 gesetzt. Diese Einstellungen führten zu den besten visuell beurteilten Ergebnissen. Für die weitere Bearbeitung wurde der Umriss geglättet (über 50 Pixel) und eine konvexe Hülle berechnet (siehe Abbildung 5.3 c).

Als nächstes musste die Lage des Sensors in Abhängigkeit von der lateralen Kante des Knochens abgeschätzt werden. Eine manuell gesetzte Punktselektion in der jeweils ersten und letzten Schicht einer Messung markierte die laterale Kante. Von dieser beginnend wählte ein entsprechend programmiertes Makro zunächst den Punkt der Kontur aus, der sich am nächsten zu der Punktselektion befand. Diesen als neuen Ausgangspunkt verwendend suchte der Algorithmus entlang der medio-lateralen Seite den Punkt der Kontur, der einen Abstand von 25 mm zu dem Ausgangspunkt aufwies (vergleiche Abbildung 5.3 d). Die Linie zwischen diesen beiden Punkten war als *Sensorlinie* definiert. Die Lage der axialen Pfade des Sensors ließ sich anhand der bestimmten Sensorlinie abschätzen: der mittlere axiale Pfad befand sich genau über dem Mittelpunkt der Sensorlinie, der laterale und der mediale Pfad je 10 mm entfernt. Die Projektion auf den Knochenumriss lieferte die abgeschätzten Ultraschalleinstrahlpunkte (siehe Bild 5.3 e). In einer Umgebung von  $\pm 3$  Pixel um diese herum wurde die mittlere Steigung der Knochenkontur bestimmt und senkrecht dazu jeweils eine 2 mm breite und 6 mm tiefe Region ausgewählt, die den durch die axialen Pfade abgedeckten Bereich repräsentieren sollten (siehe Bild 5.3 f). Die Region zwischen den äußeren Kanten des medialen und lateralen Bereichs umfasste die Ultraschallpfade der schrägen Sensorpfade.



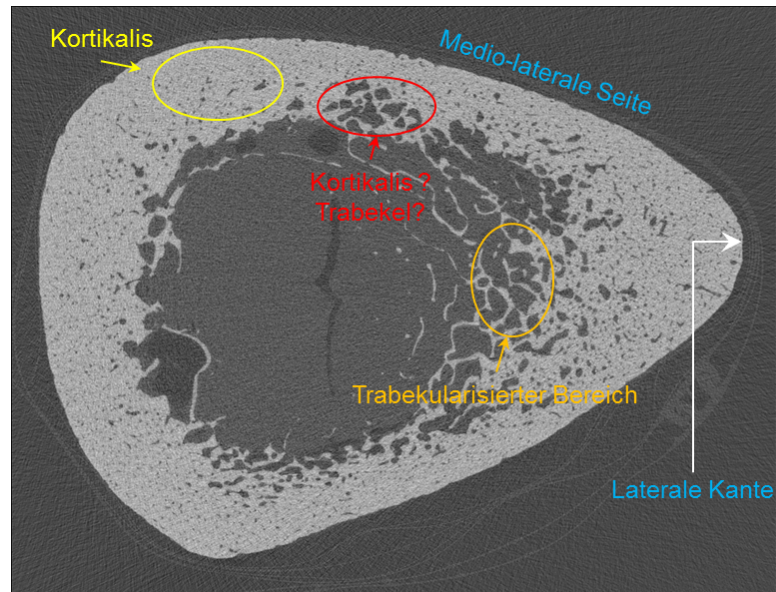
**Abbildung 5.3: Bestimmung der Messregionen:** a) Grobe Umrahmung als Ausgang für den Snake-Algorithmus b) Ergebnis des Snake-Algorithmus (entspricht dem Umriss) c) Glätten und Erstellung der konvexen Hülle zur weiteren Evaluation d) Bestimmung der Sensorlinie relativ zur lateralen Kante des Knochens e) Lagebestimmung der einzelnen axialen Pfade relativ zur Sensorlinie f) Definition der Auswertungsregionen: rot repräsentiert den mittleren, grün den lateralen und cyan den medialen axialen Pfad; orange markiert die Auswertungsregion für die schrägen Pfade

### Bestimmung der absoluten und der dichtegewichteten Kortikalisdicke

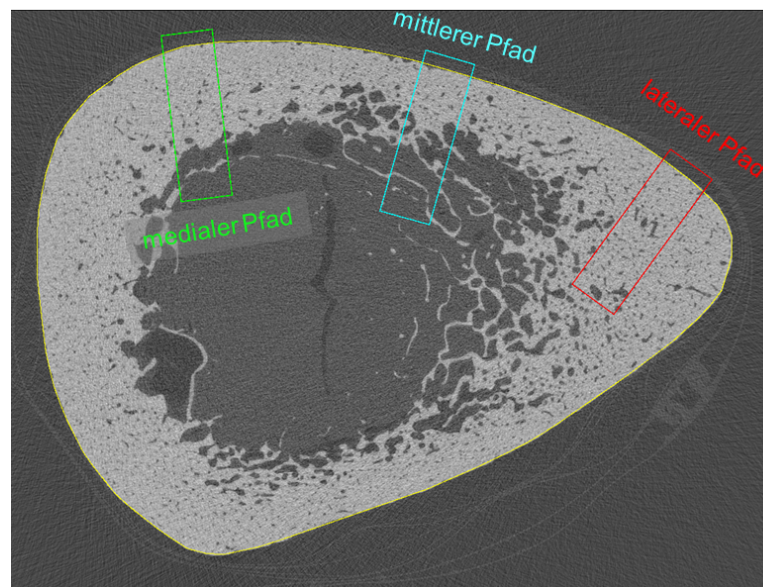
Eine einheitliche Definition der Kortikalisdicke gestaltete sich schwierig, da bei älteren Knochen die endostale Region zu Trabekularisierung neigt und der Übergang von Kortikalis zu Spongiosa somit fließend ist (siehe Abbildung 5.4). Außerdem ist die Kortikalisdicke nicht konstant und kann stark über den Knochen variieren, weshalb zur Vereinfachung nur die drei Bereiche unter den axialen Pfaden in die Auswertung eingingen (siehe Bild 5.5). Von der Knochenoberfläche (Periost) ausgehend wurden je 0,1 mm dicke Bänder in Richtung des Knocheninneren (Endost) mit einer Schrittweite von ebenfalls 0,1 mm bis zu einer Tiefe von 5 mm verschoben und für jeden der Schritte ein Histogramm erstellt. Die absolute Kortikalisdicke ( $d_K$ ) war definiert als der Abstand zwischen Periost und dem Punkt, ab dem der modale (häufigste) Grauwert nicht mehr dem Knochen zugeordnet werden konnte (siehe Bild 5.6). Der nominelle Mineralisierungswert für Knochen liegt bei  $1200 \text{ mgHA/cm}^3$ , weshalb der Schwellwert für die Knochenzugehörigkeit auf  $600 \text{ mgHA/cm}^3$  eingestellt war. Für den Fall einer erneuten Überschreitung des Knöchenschwellwertes entschied der Anwender nach visueller Begutachtung wo die Kortikalis endete. Die dichtegewichtete Kortikalisdicke ( $d_{Dg}$ ) ist ein Maß für die Menge an mineralisiertem Material in der ausgewerteten Region und somit eine Kombination aus absoluter Kortikalisdicke, Mineralisierung und Porosität. Die Grauwerte der Voxel wurden auf die Mineralisierung kalibriert; ein Voxel enthält somit den Wert der sogenannten apparenten Knochenmineraldichte BMD (Bone Mineral Density). Bis zur zuvor bestimmten Kortikalisdicke wurde für jedes 0,1 mm Band der mittlere kalibrierte Grauwert ( $\overline{BMD}$ ) berechnet, diese summiert und ins Verhältnis zur Banddicke und nominellen Mineralisierung des Knochens gesetzt (vergleiche Formel (5.1)).

$$d_{Dg} = \sum_{i=0}^{d_K/0,1mm} \overline{BMD}(i) * \frac{0,1mm}{1200 \text{ mgHA/cm}^3} \quad (5.1)$$

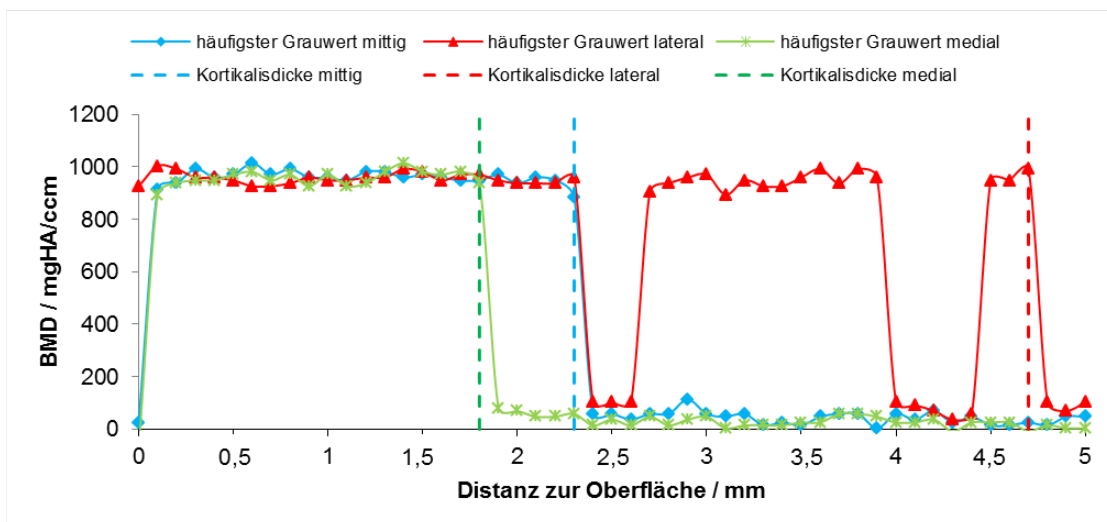
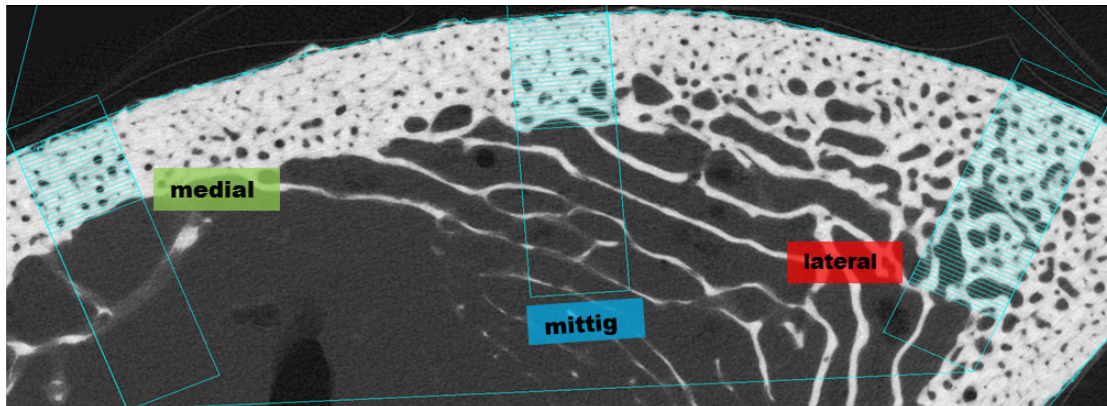
Da zu erwarten war, dass der jeweils minimale Wert der Kortikalisdicken  $d_k$  und  $d_{Dg}$  den größten Einfluss auf die Ultraschallausbreitung und die Knochenfestigkeit hatte, ging nur der kleinste Wert der drei Bereiche in die Statistik ein.



**Abbildung 5.4: Problematik der Kortikalisdickenbestimmung** Über die medio-laterale Seite (Messseite) variiert die Kortikalisdicke stark und die Abgrenzung zwischen Kortikalis und trabekularisiertem Bereich ist nicht immer eindeutig.



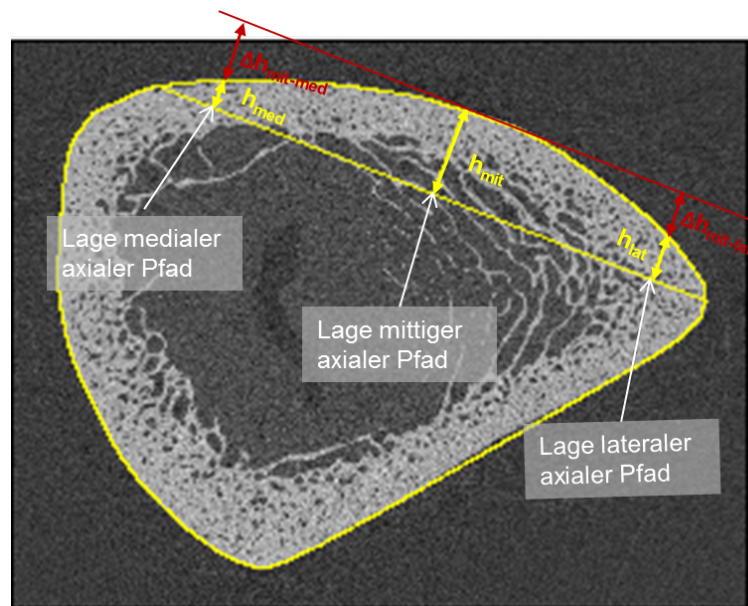
**Abbildung 5.5: Auswertungsregionen für die Kortikalisdickenbestimmung** Der Einfachheit halber wurden zur Bestimmung der Kortikalisdicke die approximierten Auswertungsregionen unter den axialen Pfaden genutzt.



**Abbildung 5.6: Bestimmung der absoluten Kortikalisdicke  $d_k$**  *Oben:* 0,1 mm breite Bänder werden in 0,1 mm Schritten 5 mm in Richtung des Knocheninneren verschoben und für jedes Band der mittlere und der modale (häufigste) BMD-Wert berechnet. Die 0,1 mm breiten Bänder sind in dieser Abbildung nur bis zum detektierten Kortikalisende gezeigt. *Unten:* die modalen BMD-Werte werden über die Distanz aufgetragen. Sobald eine Schwelle von  $600 \text{ mgHA/cm}$  unterschritten ist, liegt keine Kortikalis mehr vor, es sei denn dass diese Schwelle noch einmal überschritten wird.

### Bestimmung des Krümmungsindexes

Während der Bestimmung der Auswertungsregionen wurde eine Linie, die optimalerweise parallel zum Ultraschallsensor während der Messung verläuft, definiert und die Lage der axialen Pfade abgeschätzt (siehe Bild 5.3 d und e). Für jeden axialen Pfad wurde der Abstand zwischen Knochenoberfläche und Sensorlinie gemessen (siehe Bild 5.7). Die Knochenkrümmung  $e_{ct}$  war definiert als mittlere Differenz der äußeren Abstände ( $h_{med}$ ,  $h_{lat}$ ) zu dem mittigen Abstand  $h_{mit}$ .

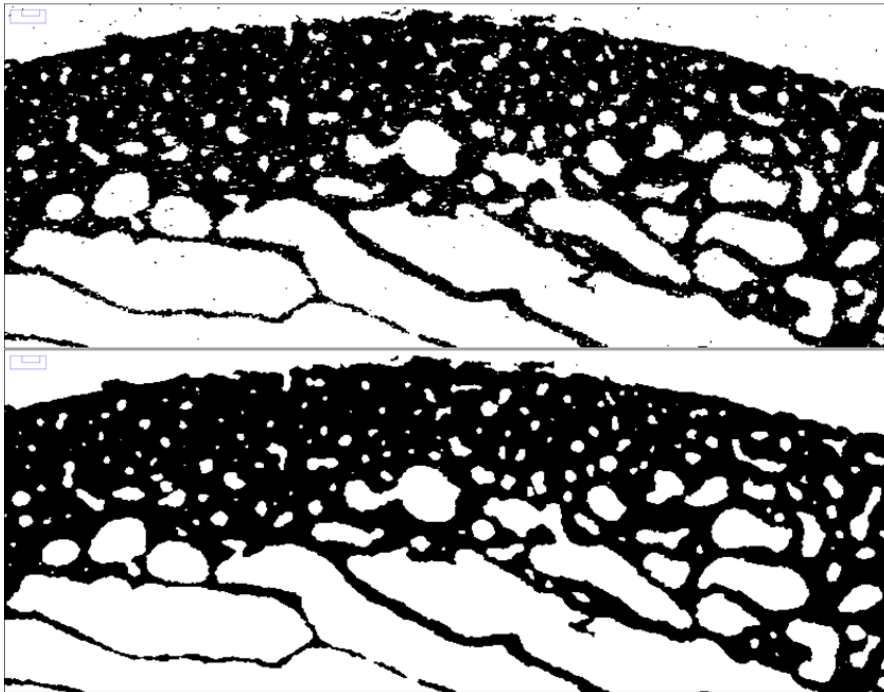


**Abbildung 5.7: Abschätzung des Knochenkrümmungsindexes** Die Abstände der Sensorlinie zum Knochenumriss an der geschätzten Lage der axialen Pfade - eingezeichnet in gelb - sind als  $h_{mit}$ ,  $h_{lat}$  und  $h_{med}$  bezeichnet, wobei  $h_{mit}$  aufgrund der Knochenkrümmung immer am größten war. Die mittlere Differenz (in rot) zwischen  $h_{mit}$  und  $h_{lat}$  bzw.  $h_{med}$  diente als Krümmungsindex  $e_{ct}$ .

### Bestimmung der Porosität und Mineralisierung

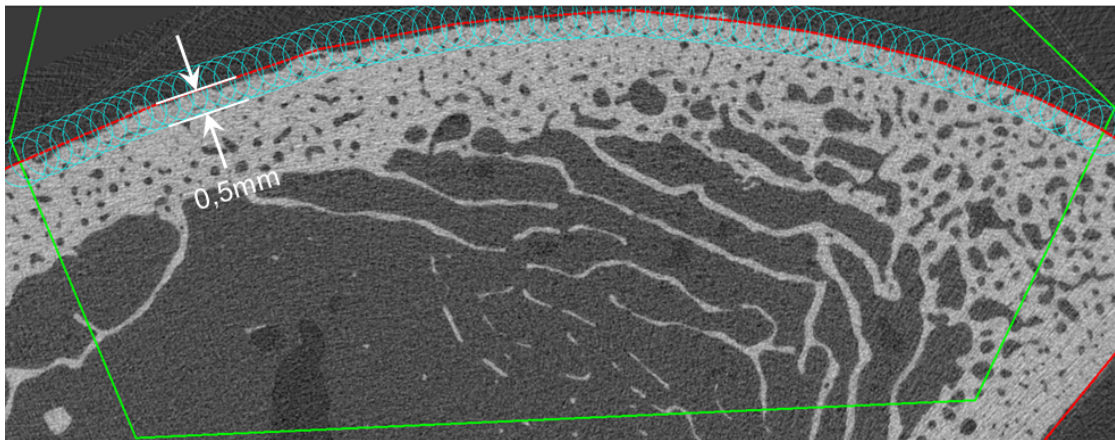
Die Anwendung eines dreidimensionalen Gaußfilters ( $r = 1$ ) reduzierte das Rauschen (vergleiche Abbildung 5.8) und ein konstanter Schwellwert von  $600 \text{ mgHA/cm}^3$  diente der Segmentierung der Messungen. Es wurden 0,5 mm breite Bänder erstellt, indem für jeden Punkt auf der konvexen Hülle ein Kreis mit einem Radius von  $n \cdot 0,5 \text{ mm}$  ( $n \in \mathbb{N}$ ) erstellt und die Einhüllende aller Kreise berechnet wurde (siehe Bild 5.9). Der um 5 Pixel minimierte Knochenumriss begrenzte das oberflächennahe Band zum Periost hin um zu

gewährleisten, dass sich nur Knochen innerhalb des Bandes befand (siehe Bild 5.10). Die tiefer liegenden Bänder wurden durch das jeweils darüber liegende Band begrenzt.

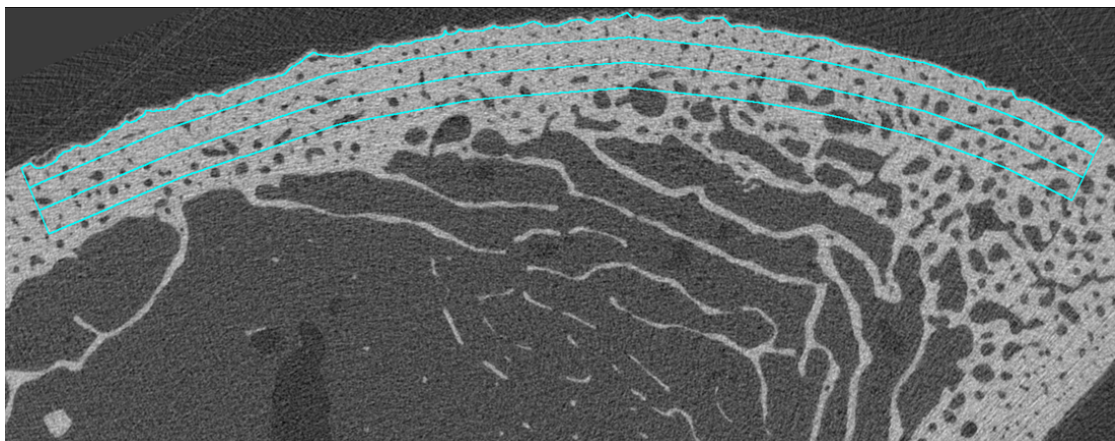


**Abbildung 5.8: Effekt des Gaußfilters auf das segmentierte Bild** *Oben:* Im segmentierten Bild ohne angewendeten Gaußfilter sind außerhalb und innerhalb des Knochens schwarze Punkte zu erkennen, die höchstwahrscheinlich nicht zum Knochen gehören. *Unten:* Das segmentierte Bild mit angewendetem Gaußfilter zeigt eine deutliche Reduzierung dieser schwarzen Punkte und wirkt weniger verrauscht.

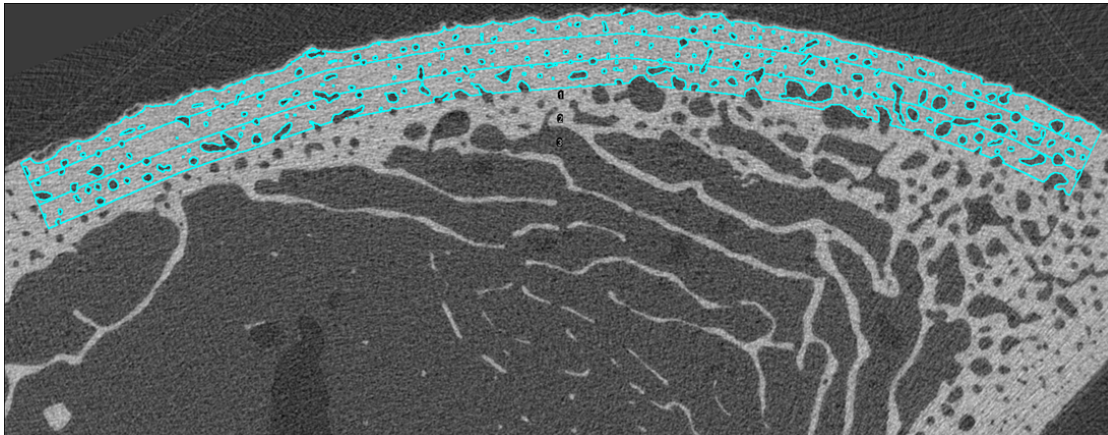
Der **3D Objects Counter** von Fiji mit einem Größenfilter diente einerseits der Detektion von dreidimensionalen Strukturen (Poren), die aus mindestens 8 zusammenhängenden Voxeln bestanden und andererseits zur weiteren Rauschminderung. Das Ergebnis waren die segmentierten 0,5 mm-Bänder, für die jeweils die Porosität  $POR$  aus dem Verhältnis von Poren- zum Gesamtvolumen berechnet wurden. Das Tool **Analyze Particles** umrandete in jedem segmentiertem 0,5 mm-Band die Poren einzeln und berechnete den Porenquerschnitt. Der mittlere Porendurchmesser  $\bar{\varnothing}_p$ , berechnet aus dem mittleren Porenquerschnitt, ging in die Statistik ein. Die Kombination der Porenumrandungen mit dem jeweiligen 0,5 mm-Band ergab ein weiteres Auswertungsbänder, in dem sich nur Knochenmaterial befand (siehe Bild 5.11). Für die Auswertungsbänder mit und ohne Poren wurde jeweils der mittlere kalibrierte Grauwert berechnet, welcher der Größe BMD bzw. TMD (Tissue Mineral Density - tatsächliche Knochenmineraldichte) entspricht.



**Abbildung 5.9: Erstellen des Auswertungsbandes** Für jeden Punkt der konvexen Hülle (rot) innerhalb der Auswertungsregion (grün) wird ein Kreis (blau,  $r$  = Banddicke, hier 0,5 mm) erstellt und die Einhüllende berechnet. Dargestellt ist der Übersichtlichkeit geschuldet nur jeder 50. Kreis. Die Einhüllende begrenzt durch das Auswertungsband (grün) und den um 5 Voxel minimierten Knochenumriss (nicht dargestellt) ergab in diesem Fall das oberflächennahe 0,5 mm-Auswertungsband. Die fertigen Auswertungsbander sind in Abbildung 5.10 dargestellt.



**Abbildung 5.10: Fertige Auswertungsbander** Darstellung der berechneten 0,5 mm-Auswertungsbander bis zu einer Tiefe von 1,5 mm. Das oberflächennahe Band ist durch den Knochenumriss begrenzt, welcher um 5 Voxel verkleinert wurde. Diese Bänder wurden zur Berechnung des BMD-Wertes und, nach Segmentierung, zur Berechnung der Porosität genutzt.



**Abbildung 5.11: Auswertungsbänder mit ausgeschlossenen Poren** Die Kombination der 0,5 mm-Auswertungsbänder (siehe Bild 5.10) mit den Porenumrissen (detektiert durch das Tool **Analyze Particles**) ergab neue Auswertungsbänder, die zur Berechnung des TMD-Wertes genutzt wurden.

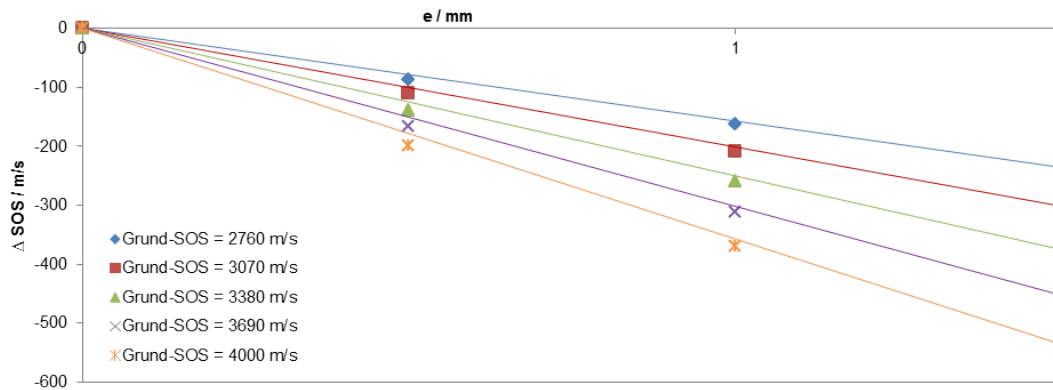
### 5.3.2 Ultraschall

Die Auswertung der Ultraschallsignale erfolgte wie in Kapitel 2.4 (ab Seite 13) beschrieben. Zur Bestimmung der Laufzeit wurde die Sinusfit-Methode genutzt, da insbesondere bei den hinteren Empfängern der schrägen Pfade nicht immer ein erster positiver Ausschlag detektiert werden konnte. Bei der Sinusfitauswertung musste der ausgewertete Zeitbereich für knapp 5 % der insgesamt 9000 Signale manuell angepasst werden, da der Algorithmus keinen zufriedenstellenden Bereich ermitteln konnte. Weniger als 10 % dieser manuellen Anpassungen musste für Signale in den axialen Pfaden durchgeführt werden. Nachfolgend erläutert ist die Anpassung der Krümmungskorrektur für die schrägen Ultraschallpfade.

#### Krümmungskorrektur der schrägen Schallgeschwindigkeit

Wie in Kapitel 2.5 (siehe Bild 2.11 auf Seite 22) diskutiert, ist der durch die Krümmung induzierte Fehler abhängig von der SOS des Prüfkörpers. Weiterhin wurde in Kapitel 4.3.2 auf Seite 59 gezeigt, dass die Simulation (geometrische Abschätzung der Laufzeiten) von Kreiswandlern (Radius größer Null) deutlich näher an der Realität ist als die Annahme von Punktwandlern (Radius gleich Null). Der Krümmungseinfluss kann mit der Formel (2.21) auf Seite 20 minimiert werden, es mussten jedoch die Konstanten  $c$  und  $\dot{a}$  abgeschätzt werden. Dafür wurde eine geometrische Berechnung unter der Annahme von Kreiswandlern und variierender SOS (2760 m/s, 3070 m/s, 3380 m/s, 3690 m/s und

4000  $\text{m/s}$ , homogener Prüfkörper, keine Fehlpositionierungen) ausgeführt. Die berechneten SOS-Abnahmen wurden, gruppiert nach der Grund-SOS, gegen den Krümmungsindex aufgetragen (siehe Bild 5.12) und die Regressionsgeraden bestimmt. Die Messungen an den Krümmungsphantomen lieferten die gemessene Referenzsteigung für die Grund-SOS 2760  $\text{m/s}$ , welche um ca. 20 % kleiner war als die berechnete. Die berechneten Steigungen für die anderen Grund-SOS wurden deshalb ebenfalls um 20 % verringert: für die Grund-SOS 3380  $\text{m/s}$  ergab sich beispielsweise eine berechnete Abnahme der  $\text{SOS}_{37,5^\circ}$  von  $-245 \text{ m/s/mm}$ , welche sich auf  $-194 \text{ m/s/mm}$  verringerte. Diese angepassten Abnahmen wurden über die Grund-SOS aufgetragen. Die daraus resultierende Regressionsgerade ergab die Werte für  $\dot{a} = 0,1273 \text{ 1/mm}$  und  $c = 228 \text{ m/s/mm}$ , welche für die Korrektur von  $\text{SOS}_{37,5^\circ}$  bei den Knochenmessungen verwendet wurden.



**Abbildung 5.12: Theoretischer Abfall der SOS in Abhängigkeit von der Grund-SOS und der Krümmung** Mit zunehmendem Krümmungsindex  $e$  sank  $\text{SOS}_{37,5^\circ}$ . Dieser Verlauf ist für höhere Grund-SOS dramatischer als für niedrigere.

### 5.3.3 Statistik

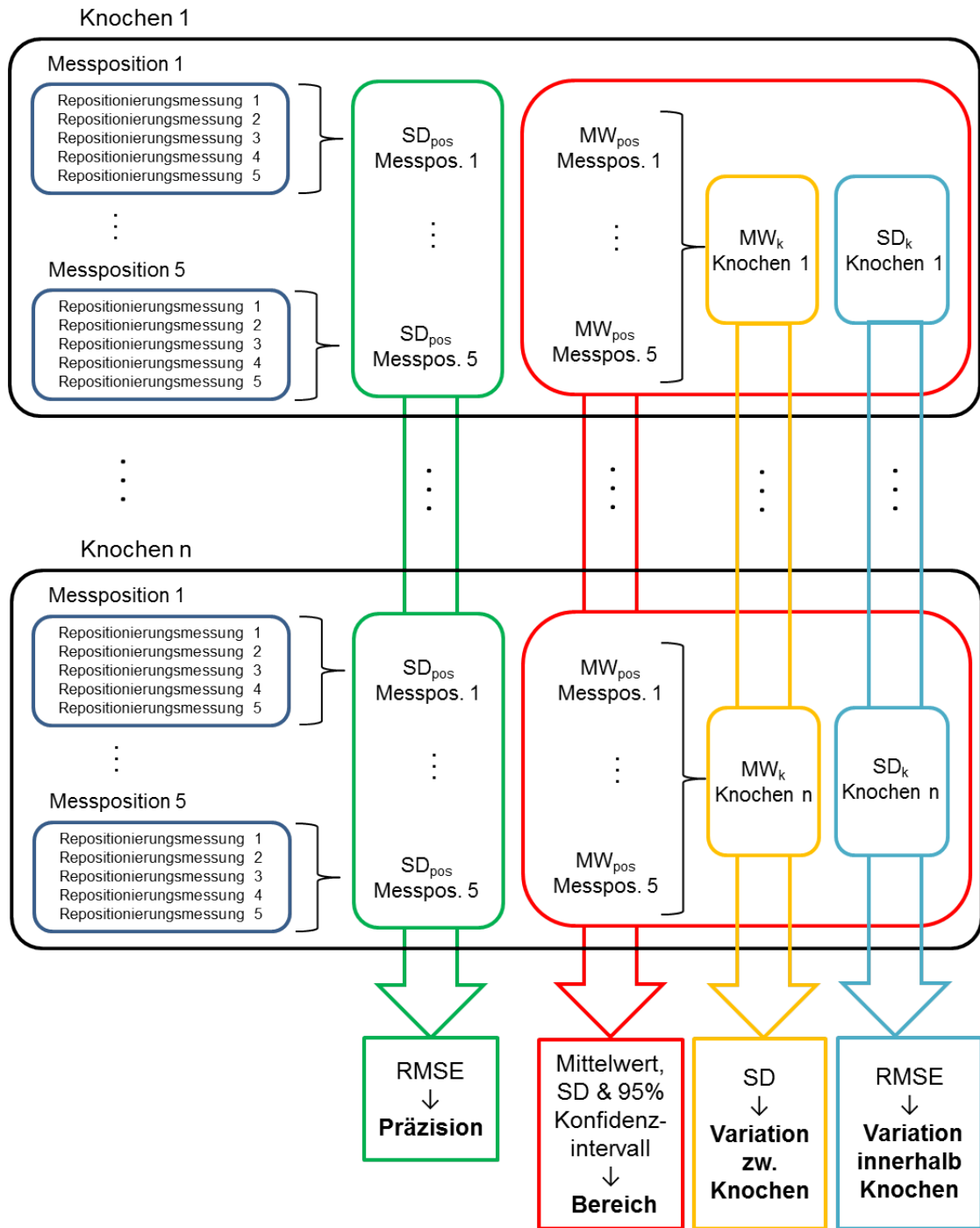
Im Folgenden werden die Definition des Bereichs und der Präzision, die Bestimmung der Tiefensensitivität des Ultraschalls, die Berechnung der Einzelkorrelationen und multivariaten Modelle zur Abschätzung der gegenseitigen Beeinflussung bzw. Prädiktion der Messparameter der Modalitäten (ab Seite 81) und das Vorgehen zur Gruppendiskriminierung erläutert.

## Bereich und Präzision

Die mit  $\mu$ CT bestimmten Parameter (Kortikalisdicke, Porosität, Mineralisierung, Krümmung) werden im Folgenden als *Knochenparameter* bezeichnet. Der Mittelwert wird mit MW, die Standardabweichung mit SD und die Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers als RMSE (Root Mean Square Error) abgekürzt.

Für jeden Knochen gab es fünf Messpositionen, die mit Ultraschall fünfmal und mit  $\mu$ CT einmal gemessen wurden. Die Mittelung jedes Ultraschallparameters über die fünf Repositionierungsmessungen ist als  $MW_{pos}$  angegeben, analog dazu die Standardabweichung eines Parameters über diese Repositionierungsmessungen als  $SD_{pos}$ ; d.h. für jeden Knochen liegen je fünf  $MW_{pos}$  und  $SD_{pos}$  vor (vergleiche Bild 5.13, schwarze Boxen). Da für die  $\mu$ CT Messungen pro Messposition eines Knochens nur eine Messung vorliegt, entspricht  $MW_{pos}$  dem durch die Einzelmessung an diesem Messort ermittelten Knochenparameter. Die Mittelung der fünf  $MW_{pos}$  eines Knochens ergab  $MW_k$  und die Standardabweichungen der  $MW_{pos}$  eines Knochens  $SD_k$ .

- **Bereich:** Der Bereich war definiert als das 95 % Konfidenzintervall der  $MW_{pos}$  eines Parameters (siehe Bild 5.13 roter Pfeil). Zusätzlich wurden noch der Mittelwert und die Standardabweichung aller  $MW_{pos}$  angegeben.
- **Präzision:** Der RMSE der  $SD_{pos}$  war als die Repositionierungspräzision definiert (vergleiche Bild 5.13 grüner Pfeil). Diese Präzision normiert auf den Bereich (95 % Konfidenzintervall, s.o.) wurde zum besseren Vergleich der Präzisionen verschiedener Messparameter ebenfalls angegeben. Da bei den mit  $\mu$ CT gemessenen Knochenparametern nur jeweils eine Messung pro Messort vorlag, konnte keine Präzision berechnet werden.
- **Variation:** Die Standardabweichung der  $MW_k$  spiegelte die Variation zwischen den Knochen wider (siehe Bild 5.13 gelber Pfeil), der RMSE der  $SD_k$  die Variation innerhalb der Knochen (vergleiche Bild 5.13 blauer Pfeil).



**Abbildung 5.13:** Übersicht über die Definition von Bereich, Präzision und Variation zwischen und innerhalb der Knochen (vergleiche Seite 79).

## Bestimmung der Tiefensensitivität der Ultraschallwellen

Um die Auswertungen übersichtlicher zu gestalten, erfolgte die Aufteilung der Kortikalis in zwei Bänder bzw. die Zusammenfassung der 0,5 mm-Bänder in zwei Gruppen. Dafür war es notwendig, die Tiefensensitivität der Ultraschallwellen in axialer und schräger Richtung zu untersuchen. Die POR-Werte der einzelnen 0,5 mm-Bänder in den unterschiedlichen Tiefen korreliert mit  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  lieferte einen Verlauf des Bestimmtheitsmaßes  $r^2$  mit der Tiefe. Aus diesem Graphen ergab sich die Aufteilung der Kortikalis in zwei Bänder: eins, in dem vornehmlich  $SOS_{axial}$  dominierte und das andere, in dem  $SOS_{37,5^\circ}$  maßgeblich war. Für alle weiteren Auswertungen, die die Knochenparameter (außer Krümmungsindex und Kortikalisdicke) betrafen, wurden immer diese beiden Bänder betrachtet.

## Einzelkorrelationen und multivariate Modelle

Es wurden Einzelkorrelationen von allen möglichen Parameterkombinationen der beiden Messmodalitäten berechnet. Dabei sollten sowohl die Beeinflussung der Ultraschall- durch Knochenparameter als auch die Eignung der Ultraschall- zur Bestimmung der Knochenparameter untersucht werden. Diesem Zweck dienten multivariate Modelle, die zunächst schrittweise berechnet wurden. Nur hochsignifikante Korrelationen mit  $r^2 > 0,3$  zwischen Knochen- und Ultraschallparametern unter Berücksichtigung der Tiefensensitivität gingen in diese schrittweise Berechnung ein und nur die Parameter, die in Kombination hochsignifikant zu dem Modell beitragen wurden beibehalten. Axiale Ultraschallparameter gingen demnach nur in Modellberechnungen der Knochenparameter desjenigen Bandes ein, welches zuvor als sensitiv für die axiale Welle identifiziert wurde und umgekehrt. Für die Parameter der schrägen Ultraschallwelle war das Vorgehen analog. Als Maß für die Signifikanz und den Einfluss eines Parameters in einem multivariaten Modell diente der t-Ratio. Er berechnete sich als Quotient aus der Steigung des Parameters im Modell und dem Standardfehler des Parameters. Ein t-Ratio von 2 entspricht einem p-Wert von ca. 0,05.

### Gruppendiskriminierung

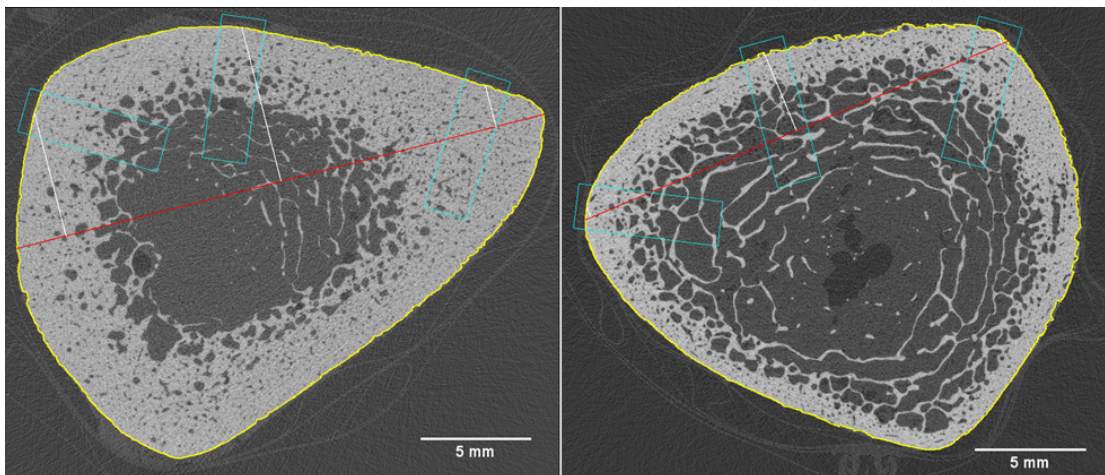
Eine Zusammenlegung der Bisphosphonatgruppen (3 und 4) ergab eine Gruppengröße von je 10 Knochen. Da der größte Unterschied zwischen der Bisphosphonat- und der Vitamin D-Mangel-Gruppe (1) zu erwarten war, erschien es sinnvoll nur diese beiden Gruppen miteinander zu vergleichen. Jeder Knochen- und Ultraschallparameter  $MW_k$  (vergleiche Bild 5.13) wurde auf eine mögliche Diskriminierung zwischen den beiden Gruppen untersucht. Bei den Knochenparametern wurde nur das äußere Band berücksichtigt, da nicht alle Knochen eine Kortikalisdicke von mehr als 1,5 mm aufwiesen und sich bei Betrachtung des inneren Bandes die Gruppengrößen verkleinert hätten.

## 5.4 Ergebnisse

Der Übersichtlichkeit halber werden die absoluten Porositätswerte und -fehler mit der Einheit %<sub>p</sub> (Prozentpunkte) gekennzeichnet, um sie von den relativen Fehlern in % abzugrenzen.

### 5.4.1 Ausschluss von Knochen

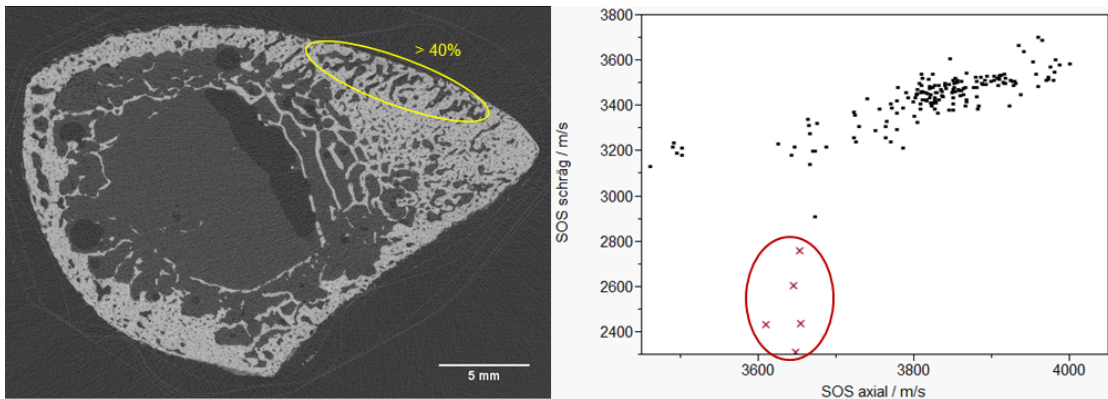
Bei den Auswertungen, die ausschließlich den mit  $\mu$ CT bestimmten Krümmungsindex betrafen, wurden insgesamt drei Knochen ausgeschlossen: *BA02* und *BA05* waren nicht komplett vorhanden und zu weit distal abgeschnitten; *BA24* war komplett vorhanden, aber am Mittschaft nicht breit genug. Die  $\mu$ CT Auswertung funktionierte bei diesen Knochen nicht optimal, da die medio-laterale Messfläche schmäler als 25 mm waren und deshalb ein zu großer Krümmungsindex gemessen wurde (siehe Bild 5.14). Bei den Ultraschallmessungen gab es bei den Knochen *BA05* und *BA24* keine Probleme.



**Abbildung 5.14: Ausgeschlossene Knochen** Links: Kompletter vorhandener Knochen (*BA 24*), der am Mittschaft nicht breit genug war: in rot eingezeichnet ist die (falsch) abgeschätzte Lage des Sensors auf dem Knochen und die daraus resultierende Abschätzung des Krümmungsindex aus den weißen Linien. Rechts: Knochen (*BA 02*), der zu weit distal abgeschnitten wurde. Der Querschnitt des Knochens ist deutlich runder und ähnelt nicht mehr dem Querschnitt am Mittschaft (vergleiche links). Die rote Sensorlinie ist um 5 mm verkürzt.

Für alle anderen Auswertungen wurden lediglich ein Knochen (*BA03*) komplett und die beiden Messpositionen des Knochens *BA02* ausgeschlossen. Bei ersterem war die Porosität sehr inhomogen verteilt und im lateralen Bereich größer als 40 %<sub>p</sub> (siehe Bild 5.15). Dieser Knochen konnte mit Ultraschall durch die Korrelation von  $SOS_{axial}$  mit  $SOS_{37,5^\circ}$

identifiziert werden (siehe Bild 5.15). Der nur teilweise ausgeschlossene Knochen BA02 (siehe Bild 5.14 rechts) war an den distalen Positionen zu schmal, um für alle axialen Pfade valide Ultraschallsignale zu empfangen.



**Abbildung 5.15: Identifikation eines Knochens mit hoher, inhomogen verteilter Porosität** Links: Querschnitt des ausgeschlossenen Knochens, die Porosität ist inhomogen verteilt und stark erhöht in dem gelb umrandeten Bereich. Rechts: Korrelation der axialen mit der schrägen Schallgeschwindigkeit, der Knochen kann deutlich identifiziert werden (rot umkreiste Kreuze).

#### 5.4.2 Bereich der Parameter und Präzision der Ultraschallmessungen

In Tabelle 5.1 sind die Bereiche der Knochenparameter aufgelistet, in Tabelle 5.2 die der Ultraschallparameter und ihrer Präzisionen. Die Porosität POR reichte von 2-51 %<sub>p</sub> und stieg im Mittel mit zunehmender Entfernung zum Periost an. Der mittlere TMD-Wert hingegen änderte sich kaum über die verschiedenen Schichten und lag zwischen 907 und 990 mgHA/cm<sup>3</sup>. Die absolute Kortikalisdicke  $d_k$  lag bei  $2,4 \pm 0,9$  mm und der Krümmungsindex  $e_{ct}$  bei  $2,3 \pm 0,5$  mm.

$SOS_{axial}$  variierte im Mittel zwischen 3501 und 3978 m/s und die unkorrigierte  $SOS_{37,5^\circ}$  zwischen 2987 und 3467 m/s. Durch die Anpassung an den mit Ultraschall gemessenen Krümmungsindex  $e_{us}$  erhöhte sich  $SOS_{37,5^\circ}$  auf Werte zwischen 3182 und 3604 m/s.  $e_{us}$  lag bei  $0,9 \pm 0,3$  mm. Die Amplitudendämpfung in axialer Richtung  $D_{axial}$  war niedriger als die in schräger Richtung  $D_{37,5}$  ( $9,4$  dB/cm vs.  $16,4$  dB/cm), wohingegen das mittlere Frequenzverhältnis in axialer ( $F_{axial}$ ) und schräger Richtung ( $F_{37,5}$ ) beide bei einem Wert von ca. 0,9 lagen. Dabei war der minimale Wert von  $F_{37,5}$  kleiner als  $F_{axial}$  (0,74 vs. 0,81) und variierte stärker innerhalb der Knochen (0,03 vs. 0,01). Der Anisotropie-Index  $AI_s$  reichte von 1,16 bis 1,34. Die normierten Präzisionsfehler der Ultraschallparameter lagen zwischen 2 und 17 %.

Tabelle 5.1: Übersicht Messergebnisse  $\mu$ CT

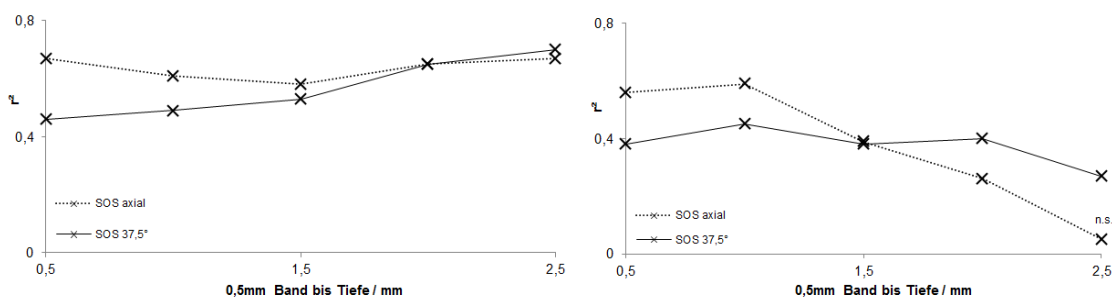
Parameter	Bereich (MW $\pm$ SD)	Variation zwischen den Knochen	Variation innerhalb der Knochen	
$d_k$ / mm	1,00 - 4,15 (2,44 $\pm$ 0,88)	0,85	0,25	
$e_{ct}$ / mm	0,41 - 2,19 (1,32 $\pm$ 0,47)	0,42	0,22	
POR / %p	0,0-0,5 mm (n=173)	2,2 - 17,9 (6,7 $\pm$ 3,6)	3,4	1,3
	0,5-1,0 mm (n=170)	2,5 - 19,9 (7,8 $\pm$ 4,4)	4,4	1,1
	1,0-1,5 mm (n=147)	3,3 - 33,5 (11,0 $\pm$ 7,4)	7,4	1,3
	1,5-2,0 mm (n=107)	3,7 - 45,5 (13,1 $\pm$ 9,4)	9,7	0,9
	2,0-2,5 mm (n=77)	4,9 - 50,9 (15,2 $\pm$ 10,5)	10,0	0,7
	2,5-3,0 mm (n=40)	7,5 - 26,4 (15,0 $\pm$ 5,3)	6,3	0,6
	3,0-3,5 mm (n=13)	10,0 - 21,9 (14,4 $\pm$ 3,5)	3,8	0,6
	3,5-4,0 mm (n=5)	13,4 - 16,6 (14,9 $\pm$ 1,3)	1,5	0,2
	0,0-0,5 mm (n=173)	907 - 987 (951 $\pm$ 20)	19	5
	0,5-1,0 mm (n=170)	918 - 989 (957 $\pm$ 15)	15	4
1,0-1,5 mm (n=147)	917 - 988 (957 $\pm$ 15)	15	3	
1,5-2,0 mm (n=107)	908 - 990 (957 $\pm$ 16)	15	3	
2,0-2,5 mm (n=77)	906 - 987 (955 $\pm$ 16)	15	3	
2,5-3,0 mm (n=40)	934 - 985 (956 $\pm$ 12)	11	4	
3,0-3,5 mm (n=13)	933 - 968 (955 $\pm$ 10)	13	4	
3,5-4,0 mm (n=5)	953 - 970 (962 $\pm$ 6)	8	3	
TMD / mgHA/cm <sup>3</sup>				

**Tabelle 5.2:** Übersicht der Messbereiche und -präzisionen der Ultraschallparameter. SOS 37,5°<sub>orig</sub> bezieht sich auf die unkorrigierte SOS<sub>37,5°</sub>.

Parameter	Bereich (MW ± SD)	Variation	Variation	Präzision (normiert)	
		zwischen Knochen	innerhalb Knochen		
SOS / m/s	axial	3501 - 3978 (3826 ± 99)	93,9	29,0	13,1 (2,8%)
	37,5° <sub>orig</sub>	2987 - 3467 (3219 ± 123)	108,6	55,6	31,9 (6,6%)
	37,5°	3182 - 3604 (3433 ± 112)	101,4	46,5	33,4 (7,9%)
	tang°	2396 - 3110 (2771 ± 169)	141,5	94,6	91,1 (12,8%)
AI <sub>s</sub>	1,16 - 1,34 (1,24 ± 0,05)	0,04	0,03	0,03 (15,5%)	
D / dB/cm	axial	6,11 - 12,82 (9,43 ± 1,82)	1,69	0,63	0,49 (7,4%)
	37,5°	11,64 - 19,98 (16,39 ± 2,15)	1,91	0,96	1,38 (16,5%)
F	axial	0,81 - 0,97 (0,89 ± 0,04)	0,04	0,01	0,01 (8,6%)
	37,5°	0,74 - 0,97 (0,88 ± 0,06)	0,05	0,03	0,04 (15,8%)
e <sub>us</sub> / mm	0,28 - 1,54 (0,94 ± 0,32)	0,27	0,17	0,16 (12,8%)	

### 5.4.3 Bestimmung der Tiefensensitivität der Schallgeschwindigkeiten

Durch die Bestimmung der Tiefensensitivität sollten zwei Bänder identifiziert werden: eines in dem hauptsächlich  $SOS_{axial}$  und eines in dem  $SOS_{37,5^\circ}$  dominierend war. Zu diesem Zweck wurden die POR-Werte der 0,5 mm-Bänder mit den SOS-Werten korreliert. Da ein Knochen (*BA07*) eine sehr große Porosität von mehr als 40 %<sub>p</sub> ab einer Tiefe von 1,5 mm aufwies, bei der die Bestimmung der Kortikalisbegrenzung fragwürdig ist, wurden die Korrelationen noch einmal ohne diesen Knochen durchgeführt.  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  korrelierten negativ hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) mit POR in den unterschiedlichen Tiefen. Durch den Ausschluss des Knochens *BA07* veränderte sich der Verlauf von  $r^2$  grundlegend (vergleiche Bild 5.16 links und rechts). Für  $SOS_{axial}$  änderte sich in einer Tiefe von 2,5 mm durch den Ausschluss  $r^2$  von 0,67 auf 0,05 und das Signifikanzniveau sank von hoch- zu nicht signifikant. Aus diesem Grund wurde dieser Knochen nur für die Bestimmung der Tiefensensitivität ignoriert. Bei dem rechten Graphen in Bild 5.16 ist in den oberflächennahen Bändern bis zu einer Tiefe von 1 mm  $SOS_{axial}$  stärker mit POR korreliert als  $SOS_{37,5^\circ}$ ; ab einer Tiefe von 1,5 mm kehrt sich dieser Effekt um. Deshalb erfolgte die Aufteilung der Kortikalis in die folgenden Bänder: ein Band reichte von der Oberfläche bis 1 mm Tiefe (im Folgenden referenziert als *äußeres Band*) und ein Band ab einer Tiefe von 1,5 mm bis zur endostalen Grenze (im Folgenden referenziert als *inneres Band*).



**Abbildung 5.16: Tiefensensitivität der SOS** Das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  der Korrelationen zwischen POR und  $SOS_{axial}$  bzw.  $SOS_{37,5^\circ}$  ist über die Lage der 0,5 mm-Bänder aufgezeichnet. *Links*: Der Knochen *BA07* sorgt für eine hohe, gleichbleibende Korrelation zwischen  $SOS_{axial}$  und POR; die Korrelation von  $SOS_{37,5^\circ}$  mit POR hingegen steigt mit zunehmender Tiefe an. *Rechts*: Ohne Knochen *BA07* ist der Verlauf anders: in den Bändern bis 1 mm Tiefe ist die Korrelation zwischen  $SOS_{axial}$  und POR stärker ( $r > 0,5$ ) und nimmt dann stetig ab bis keine Signifikanz mehr vorliegt. Die Korrelation von  $SOS_{37,5^\circ}$  mit POR hingegen bleibt auf einem konstanten Niveau. (n.s. = nicht signifikant)

#### 5.4.4 Einzelkorrelationen

In Tabelle 5.4 sind die Korrelationen der Knochen- mit den Ultraschallparametern dargestellt, angegeben ist das Bestimmtheitsmaß  $r^2$ . In Tabellen 5.5 und 5.6 sind die Korrelationen der Parameter einer Modalität untereinander aufgelistet.  $SOS_{37,5^\circ}$  bezeichnet die bereits um den Krümmungsindex korrigierte SOS und  $SOS_{37,5^\circ \text{ .orig}}$  die ursprüngliche SOS.

#### Korrelation der Ultraschall- mit den Knochenparametern

Die Steigungen der Regressionsgeraden zwischen POR und SOS bzw.  $F$  sind in Tabelle 5.3 aufgelistet. Für die Korrelationen mit dem äußeren Band waren die Steigungen ca. zwei- bis dreimal so steil wie die mit dem inneren Band. Die Steigungen für  $SOS_{\text{axial}}$ ,  $SOS_{37,5^\circ}$  und  $SOS_{\text{tang}}$  waren in derselben Größenordnung:  $\sim -20 \text{ m/s}/\%_p$  im äußeren bzw.  $\sim -8 \text{ m/s}/\%_p$  im inneren Band.

$SOS_{37,5^\circ \text{ .orig}}$  korrelierte mit  $r^2 = 0,33$  hochsignifikant mit  $e_{ct}$ ; die Steigung zwischen  $SOS_{37,5^\circ \text{ .orig}}$  (auf der Ordinate) und  $e_{ct}$  (auf der Abszisse) betrug  $-152 \text{ m/s}/\text{mm}$ .

$SOS_{37,5^\circ}$  korrelierte durch die Krümmungskorrektur immer besser mit den Knochenparametern als ohne Korrektur mit Ausnahme des Krümmungsindex, bei der  $r^2$  von 0,33 auf 0,03 sank. Aus diesem Grund war eine weitere Betrachtung von  $SOS_{37,5^\circ \text{ .orig}}$  nicht notwendig. Die Korrelationen von  $SOS_{\text{tang}}$  mit den Knochenparametern waren generell sehr schwach ( $r^2 < 0,3$ ) und wurden deshalb ebenfalls für die weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt.

$SOS_{\text{axial}}$  korrelierte mit POR,  $\emptyset_p$ , TMD und BMD jeweils hochsignifikant mit  $r^2 > 0,4$ . Dabei war  $r^2$  für diese Knochenparameter im äußeren Band immer um mindestens 0,07 höher als im inneren Band. Eine Ausnahme davon war TMD, welches die niedrigsten  $r^2$  Werte aufwies (0,41 im äußeren und 0,57 im inneren Band).  $SOS_{37,5^\circ}$  korrelierte ebenfalls hochsignifikant mit POR,  $\emptyset_p$ , TMD und BMD in beiden Bändern ( $r^2 > 0,4$  außer für TMD im äußeren Band). Im Gegensatz zu  $SOS_{\text{axial}}$  waren die Korrelationen mit den Knochenparametern im inneren Band immer besser als die mit denen des äußeren Bandes. Beide SOS korrelierten nur geringfügig mit  $d_k$  und  $e_{ct}$  ( $r^2 < 0,2$ ). Auch der Zusammenhang mit  $d_{Dg}$  war eher mäßig ( $r^2 = 0,20$  für  $SOS_{\text{axial}}$  bzw. 0,33 für  $SOS_{37,5^\circ}$ ).

$F_{\text{axial}}$  korrelierte hochsignifikant mit den Knochenparametern POR,  $\emptyset_p$ , BMD,  $d_k$  und  $d_{Dg}$  mit  $r^2 > 0,3$  und mit TMD mit  $r^2 > 0,1$ . Die Korrelationen mit den Parametern im äußeren Band waren jeweils besser als mit denen im inneren Band, ausgenommen TMD.

$F_{37,5}$  korrelierte ebenfalls hochsignifikant mit POR,  $\emptyset_p$ , BMD,  $d_k$  und  $d_{Dg}$  mit  $r^2 > 0,2$ . Die Korrelationen mit den Knochenparametern des inneren Bandes waren jeweils besser als die mit denen des äußeren Bandes. TMD korrelierte nur im inneren Band mit  $F_{37,5}$ .

**Tabelle 5.3:** Einfluss von POR auf SOS und  $F$  (Bestimmtheitsmaß  $r^2$  und Signifikanzniveau  $p$  sind in Tabelle 5.4 angegeben). Das äußere und das innere Band sind jeweils mit "außen" bzw. "innen" abgekürzt.

Parameter		Steigung je %P -POR		Fehler POR	
		außen	innen	außen	innen
SOS	axial	-22,1 m/s	-8,7 m/s	2,0 %P	5,4 %P
	37,5°	-21,8 m/s	-8,2 m/s	2,6 %P	5,6 %P
	tang	-19,1 m/s	-7,4 m/s	3,4 %P	8,1 %P
$F$	axial	-0,0065	-0,0021	2,9 %P	7,3 %P
	37,5°	-0,0083	-0,0038	3,2 %P	6,8 %P

( $r^2 = 0,26$ ).

$D_{axial}$  und  $D_{37,5}$  korrelierten am besten mit  $d_k$  ( $r^2 = 0,53$  bzw.  $0,47$ ) und nur mäßig mit allen anderen Parametern ( $r^2 < 0,3$ ).  $AI_s$  korrelierte sehr schwach bis nicht signifikant ( $r^2 < 0,15$ ) mit den porositäts- oder dichtebezogenen Parametern und wurde deshalb in den weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt.

$e_{ct}$  und  $e_{us}$  korrelierten signifikant miteinander ( $r^2 = 0,72$ , RMSE =  $0,25$  mm,  $p < 0,0001$ , siehe Bild 5.17), wobei die  $e_{ct}$  um ca. 28 % höher war als  $e_{us}$ . Der relative Fehler normiert auf das 95 % Konfidenzintervall von  $e_{ct}$  betrug 14,0 %.

### Zusammenhänge zwischen den Knochenparametern

Die Parameter, die in den zwei Bändern ermittelt wurden, waren jeweils hochsignifikant miteinander korreliert mit  $r^2 > 0,5$ . POR und  $\emptyset_p$  waren stark voneinander abhängig mit  $r^2 \geq 0,9$ . BMD und POR zeigten ebenfalls eine starke Abhängigkeit mit  $r^2 > 0,8$ . BMD und TMD waren mit  $r^2 > 0,5$  korreliert und  $d_{Dg}$  hing sehr stark von  $d_k$  ( $r^2 = 0,8$ ) und BMD ab ( $r^2 = 0,4$ ).

**Tabelle 5.4:** Korrelation von Ultraschall- mit Knochenparametern, angegeben ist das Bestimmtheitsmaß  $r$  und das Signifikanzniveau  $p$ .  $SOS_{37,5^\circ \text{orig}}$  bezieht sich auf die unkorrigierte  $SOS_{37,5^\circ}$ . Das äußere und das innere Band sind jeweils mit "außen" bzw. "innen" abgekürzt.

US	$\mu\text{CT}$	POR		$\Phi_p$		TMD		BMD		$d_k$	$d_{Dg}$	$e_{ct}$
		außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen			
SOS	axial	0,72***	0,65***	0,63**	0,58***	0,41**	0,57***	0,77*	0,68**	0,08*	0,20**	n.s.
	$37,5^\circ \text{orig}$	0,39***	0,38***	0,36**	0,37***	0,10**	0,26*	0,34**	0,40**	0,15**	0,29**	0,33**
	$37,5^\circ$	0,55***	0,63***	0,48***	0,54**	0,27***	0,64***	0,56**	0,68**	0,17***	0,33**	0,03
F	tang	0,18**	0,21**	0,16**	0,17**	0,08*	0,28**	0,17**	0,24**	0,18**	0,27**	0,11**
	axial	0,44**	0,37***	0,51**	0,36**	0,10**	0,17***	0,38**	0,37***	0,43**	0,54**	n.s.
D	$37,5^\circ$	0,29***	0,45***	0,28**	0,41**	0,09**	0,25***	0,27**	0,45**	0,31**	0,41**	n.s.
	axial	0,19***	0,27***	0,23**	0,24**	0,03	0,21*	0,15**	0,29**	0,53**	0,52**	n.s.
$Al_s$	$37,5^\circ$	0,06*	0,09*	0,12**	0,12**	n.s.	n.s.	0,03	0,09*	0,47**	0,43**	0,05*
	axial	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,11**	0,14**	0,07*
$e_{us}$	$37,5^\circ$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,04*	0,04	n.s.	n.s.	n.s.	0,02	0,74**
	axial	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

\*\*  $p < 0,0001$

\*  $p < 0,001$

n.s. nicht signifikant

**Tabelle 5.5:** Korrelation von Knochenparametern, angegeben sind der quadrierte Korrelationskoeffizient ( $r$ ) und das Signifikanzniveau ( $p$ ). Das äußere und das innere Band sind jeweils mit "außen" bzw. "innen" abgekürzt.

$\mu$ CT	POR		$\emptyset_P$		TMD		BMD		$d_k$	$d_{DG}$	$e_{ct}$
	außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen			
POR	außen innen	— 0,69**	0,90** —	0,63** 0,96**	0,26** 0,17**	0,34** 0,42**	0,87** 0,55**	0,68** 0,98**	0,13** 0,08*	0,30** 0,37**	n.s. n.s.
$\emptyset_P$	außen innen	— —	— —	0,63** —	0,17** 0,13**	0,24** 0,34**	0,75** 0,48**	0,60** 0,93**	0,20** 0,08*	0,35** 0,37**	n.s. n.s.
TMD	außen innen	— —	— —	— —	— —	0,64** —	0,58** 0,58**	0,24** 0,53**	n.s. 0,04	0,04* 0,27**	0,05* 0,04
BMD	außen innen	— —	— —	— —	— —	— —	— —	0,59** —	0,07* 0,08*	0,23** 0,40**	n.s. n.s.
$d_k$ $d_{DG}$	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	0,82** —	n.s. 0,03

\*\*  $p < 0,0001$  \*  $p < 0,001$  n.s. nicht signifikant

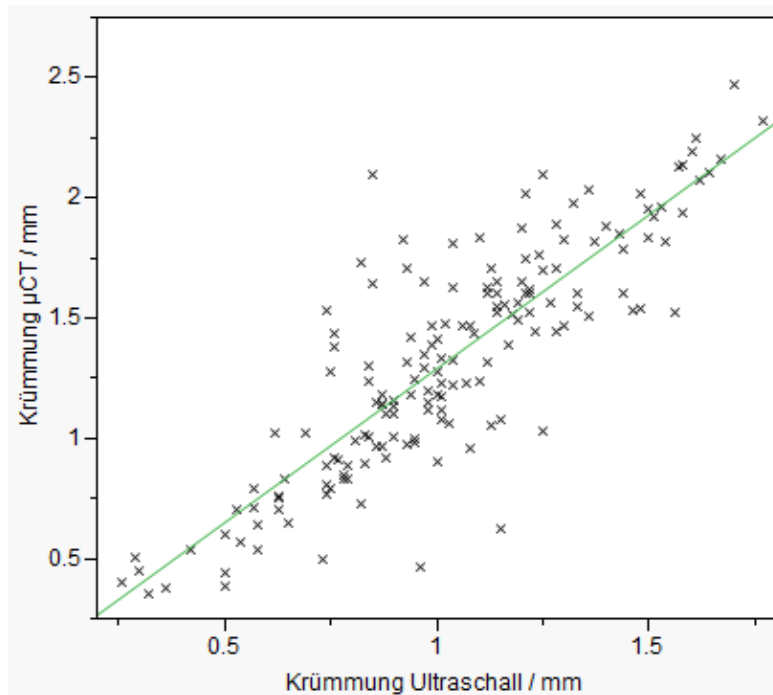
**Tabelle 5.6:** Korrelation von Ultraschallparametern, angegeben ist das Bestimmtheitsmaß  $r$  und das Signifikanzniveau  $p$ . Die nicht um den Krümmungsindex korrigierte  $SOS_{37,5^\circ}$  ist mit  $SOS_{37,5^\circ \text{ orig}}$  bezeichnet.

US	US	SOS			F		D		AI <sub>s</sub>	$\epsilon_{US}$	
		axial	$37,5^\circ \text{ orig}$	$37,5^\circ$	tang	axial	$37,5^\circ$	axial			$37,5^\circ$
SOS	axial	—	0,46**	0,68**	0,18**	0,32*	0,22**	0,16**	0,05*	n.s.	n.s.
	$37,5^\circ \text{ orig}$		—	0,74**	0,58**	0,34**	0,15**	0,15**	0,09**	0,33**	0,36**
	$37,5^\circ$			—	0,71**	0,43**	0,23**	0,27**	0,07*	0,38**	n.s.
	tang				—	0,27**	0,11**	0,21**	0,04*	0,82**	0,05*
F	axial					—	0,59**	0,55**	0,26**	0,13**	n.s.
	$37,5^\circ$						—	0,53**	0,10**	0,04*	n.s.
D	axial							—	0,31**	0,12**	n.s.
	$37,5^\circ$								—	0,02	0,04
AI <sub>s</sub>										—	0,02

\*\*  $p < 0,0001$

\*  $p < 0,001$

n.s. nicht signifikant



**Abbildung 5.17: Korrelation der mit  $\mu$ CT und Ultraschall bestimmten Krümmungsindizes der Knochen** Die Steigung der Geraden ist 1,28,  $p < 0,0001$ ,  $r^2 = 0,72$  und RMSE = 0,25 mm (14 %).

### 5.4.5 Multivariate Modelle

Zur Ermittlung der multivariaten Modelle wurden diese zunächst schrittweise berechnet und nur in Kombination hochsignifikante Parameter ( $p < 0,0001$ ) beibehalten. In die schrittweise Berechnung gingen nur Parameter ein, die mindestens ein  $r^2$  von 0,3 in Einzelkorrelationen mit dem Ausgabeparameter aufwiesen (vergleiche Seite 5.3.3). Bei der Berechnung von Ultraschall- aus Knochenparametern und vice versa wurde die Tiefensensitivität berücksichtigt, d.h. für Knochenparameter im äußeren Band gingen nur axiale und für Knochenparameter im inneren Band nur schräge Ultraschallparameter ein und umgekehrt.

### Zusammenhänge zwischen den Dichte- und Strukturparametern untereinander

POR,  $\emptyset_p$ , TMD und  $d_k$  wurden als voneinander unabhängige Grundparameter zur Prädiktion von BMD und  $d_{Dg}$  betrachtet. BMD in den unterschiedlichen Tiefen ließ sich jeweils durch TMD und POR vorhersagen. Dabei war  $r^2 > 0,98$  und der Fehler kleiner als  $9 \text{ mgHA/cm}^3$  (normiert  $< 4 \%$ ). Sowohl POR als auch TMD gingen hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) unabhängig voneinander in das Modell ein.

$d_{Dg}$  konnte durch  $d_k$  und den BMD-Wert im äußeren Band mit einem Fehler von  $0,21 \text{ mm}$  (normiert  $10,6 \%$ ) und  $r^2 = 0,88$  vorhergesagt werden. Auch bei diesem Modell gingen beide Parameter hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) ein. Der Beitrag von  $d_k$  war ca. dreimal so hoch wie der von BMD.

### Einfluss der Knocheneigenschaften auf die Ultraschallparameter

Die Steigungen und t-Ratios der Parameter in den multivariaten Modellen sind in Tabelle 5.7 angegeben.

**Schallgeschwindigkeiten**  $\text{SOS}_{\text{axial}}$  wurde durch POR und TMD im äußeren Band beeinflusst. Diese Parameter gingen hochsignifikant in das Modell ein ( $r^2 = 0,78$ ,  $p < 0,0001$ ,  $\text{RMSE} = 47,3 \text{ m/s}$  bzw.  $9,8 \%$ ), wobei POR einen mindestens doppelt so großen Beitrag wie TMD zu  $\text{SOS}_{\text{axial}}$  leistete.

$\text{SOS}_{37,5^\circ}$  wurde von POR und TMD ab einer Tiefe von  $1,5 \text{ mm}$  und zusätzlich von  $e_{ct}$  beeinflusst. ( $r^2 > 0,83$ ,  $p < 0,0001$ ,  $\text{RMSE} < 41 \text{ m/s}$  bzw.  $9 \%$ ).

**Tabelle 5.7:** Einfluss von Knochen- auf Ultraschallparameter - Multivariate Modelle. Der Ausgabeparameter ist mit Y, die Eingabeparameter mit X gekennzeichnet. Das äußere und das innere Band sind jeweils mit "außen" bzw. "innen" abgekürzt.

Y	X	Steigung	t-Ratio	$r^2$	RMSE
$SOS_{axial}$	POR außen	-18,4 $m/s/\%P$	-16,7	0,78	47,3 $m/s$
	TMD außen	1,6 $m/s/mgHA/cm^3$	6,5		
$SOS_{37,5^\circ}$	POR innen	-4,2 $m/s/\%P$	-6,8	0,83	41,4 $m/s$
	TMD innen	3,8 $m/s/mgHA/cm^3$	9,9		
	$e_{ct}$	-42,2 $m/s/mm$	-4,3		
$F_{axial}$	$\emptyset_P$ außen	-0,0008 $1/\mu m$	-10,4	0,65	0,022
	$d_k$	0,018 $1/mm$	8,3		
$F_{37,5}$	POR innen	-0,0038 $1/\%P$	-9,3	0,45	0,039
$D_{axial}$	$d_k$	-1,53 $dB/cm/mm$	-13,9	0,53	1,25 $dB/cm$
$D_{37,5}$	$d_k$	-1,71 $dB/cm/mm$	-12,3	0,47	1,57 $dB/cm$

**Frequenzverhältnis**  $F_{ax}$  wurde durch  $\emptyset_P$  im äußeren Band und  $d_k$  am stärksten beeinflusst ( $r^2 = 0,65$ ,  $p < 0,0001$ , RMSE = 0,022 bzw. 14,0 %). Durch POR im äußeren Band alleine lieferte das Modell ein  $r^2$  von 0,44 und einen Fehler von 0,028 (17,8 %).  $F_{37,5}$  hingegen konnte am besten durch POR ab einer Tiefe von 1,5 mm erklärt werden, mit  $r^2 = 0,45$ , RMSE = 0,039 (15,9 %) und  $p < 0,0001$ . Es gab keine weiteren signifikanten Parameter für dieses Modell.

**Amplitudendämpfung**  $D_{axial}$  und  $D_{37,5}$  konnten am besten durch  $d_k$  erklärt werden. Sie waren jeweils negativ mit  $d_k$  korreliert und konnten mit  $r^2 \geq 0,47$  und RMSE < 1,6  $dB/cm$  (19 %) hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) abgeschätzt werden. Es gab keine zusätzlichen Parameter, die einen signifikanten Einfluss aufwiesen.

### Prädiktion der Dichte- und Strukturparameter durch Ultraschall

Die Steigungen und t-Ratios sind in Tabelle 5.8 angegeben.

**Kortikalisdicke**  $d_k$  konnte mit  $D_{axial}$  und  $D_{37,5}$ , die hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ) in einem multivariaten Model eingingen, mit  $r^2 = 0,65$  und einem Fehler von 0,52 mm (16,4 %) vorhergesagt werden.

$d_{Dg}$  hingegen wurde am besten durch ein Modell, in dem  $SOS_{37,5^\circ}$ ,  $F_{37,5}$  und  $D_{37,5}$  hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) eingingen, vorhergesagt ( $r^2 = 0,70$  und RMSE = 0,32 mm bzw. 16,2 %).

**Porosität** POR im äußeren Band konnte am besten durch  $SOS_{axial}$  und  $F_{axial}$  vorhergesagt werden mit  $r^2 = 0,77$  und einem RMSE von 1,84 %p. Beide Parameter gingen hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) in das Modell ein, wobei der Einfluss der  $SOS_{axial}$  etwa doppelt so hoch wie der von  $F_{axial}$  war. Normiert auf den Bereich der gemessenen POR (2,5 - 18,0 %p) betrug der Fehler 11,9 %. Wenn  $SOS_{axial}$  und  $F_{axial}$  zusätzlich als Kreuzterm in das Modell aufgenommen wurden, so erhöhte sich  $r^2$  auf 0,80 und der Fehler sank auf 1,73 %p (normiert 11,2 %). Der Kreuzterm ging ebenfalls hochsignifikant in das Modell ein.

POR im inneren Band wurde am besten durch  $SOS_{37,5^\circ}$  und  $F_{37,5}$  vorhergesagt ( $r^2 = 0,69$  und RMSE = 5,1 %p). Beide Parameter trugen hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) zu dem Modell bei; der Fehler normiert auf den Bereich der gemessenen POR (5,1 - 48,1 %p) betrug 11,8 %. Das Hinzufügen eines hochsignifikanten Kreuzterms aus  $SOS_{37,5^\circ}$  und  $F_{37,5}$  führte zu einem  $r^2$  von 0,74 und einer Verringerung des Fehlers auf 4,7 %p (normiert 10,9 %).

**Mineralisierung** TMD im äußeren Band konnte allein durch  $SOS_{axial}$  vorhergesagt werden mit  $r^2 = 0,41$ , RMSE = 13,1 mgHA/cm<sup>3</sup> (18,7 %) und  $p < 0,0001$ . Ab einer Tiefe von 1,5 mm trug lediglich  $SOS_{37,5^\circ}$  hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) zur Prädiktion von TMD bei ( $r^2 = 0,64$ , RMSE = 8,84 mgHA/cm<sup>3</sup>).

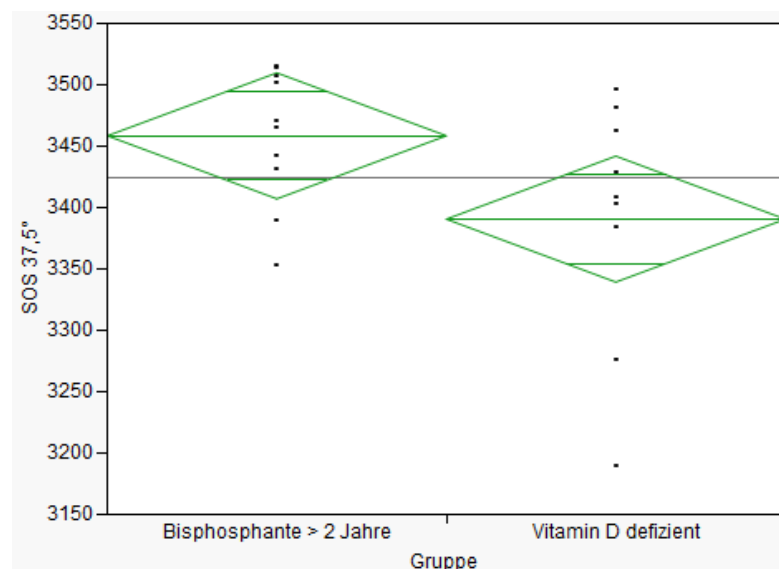
BMD konnte im äußeren Band durch  $SOS_{axial}$  und  $F_{axial}$  mit  $r^2 = 0,79$  und RMSE = 18,8 mgHA/cm<sup>3</sup> (10,8 %) vorhergesagt werden, wobei beide Parameter hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) eingingen. Durch Hinzufügen des hochsignifikanten Kreuzterms verbesserte sich  $r^2$  auf 0,81 und der RMSE auf 17,8 mgHA/cm<sup>3</sup> (10,2 %). Für den BMD-Wert im inneren Band waren  $SOS_{37,5^\circ}$  und  $F_{37,5}$  relevant ( $r^2 = 0,73$ , RMSE = 43,0 mgHA/cm<sup>3</sup> bzw. 11,0 %). Ein zusätzlicher hochsignifikanter Kreuzterm änderte  $r^2$  auf 0,78 und den RMSE auf 49,5 mgHA/cm<sup>3</sup> bzw. 10,1 %).

**Tabelle 5.8:** Prädiktion der Knochen- durch Ultraschallparameter - Multivariate Modelle. Der Eingabeparameter ist mit Y, die Eingabeparameter sind mit X gekennzeichnet. Das äußere und das innere Band sind jeweils mit "außen" bzw. "innen" abgekürzt.

Y	X	Steigung	t-Ratio	r <sup>2</sup>	RMSE
$d_k$	$D_{axial}$	-0,24 mm/dB/cm	-9,2	0,65	0,52 mm
	$D_{37,5}$	-0,16 mm/dB/cm	-7,5		
$d_{Dg}$	$SOS_{37,5^\circ}$	0,0014 mm/m/s	5,7	0,70	0,32 mm
	$F_{37,5}$	3,62 mm	7,3		
	$D_{37,5}$	-0,13 mm/dB/cm	-10,6		
POR außen	$SOS_{axial}$	-0,027 %p/m/s	-15,5	0,77	1,84 %p
	$F_{axial}$	-27,6 %p	-6,0		
POR innen	$SOS_{37,5^\circ}$	-0,058 %p/m/s	-9,1	0,69	5,09 %p
	$F_{37,5}$	-56,2 %p	-4,8		
TMD außen	$SOS_{axial}$	0,11 mgHA/cm <sup>3</sup> /m/s	10,8	0,41	13,1 mgHA/cm <sup>3</sup>
TMD innen	$SOS_{37,5^\circ}$	0,12 mgHA/cm <sup>3</sup> /m/s	13,7	0,64	8,8 mgHA/cm <sup>3</sup>
BMD außen	$SOS_{axial}$	0,32 mgHA/cm <sup>3</sup> /m/s	18,1	0,79	18,8 mgHA/cm <sup>3</sup>
	$F_{axial}$	187,6 mgHA/cm <sup>3</sup>	4,0		
BMD innen	$SOS_{37,5^\circ}$	0,57 mgHA/cm <sup>3</sup> /m/s	10,5	0,73	43,0 mgHA/cm <sup>3</sup>
	$F_{37,5}$	465,1 mgHA/cm <sup>3</sup>	4,7		

### 5.4.6 Gruppendiskriminierung

Der einzige Parameter, der die Gruppen tendenziell diskriminieren konnte, war  $SOS_{37,5^\circ}$  mit  $p < 0,07$  (siehe Bild 5.18). Kein weiterer Parameter, weder mit Ultraschall noch mit  $\mu$ CT gemessen, zeigte eine ähnlich gute Gruppendiskriminierung.



**Abbildung 5.18: Gruppendiskriminierung durch  $SOS_{37,5^\circ}$**  Bei den beiden dargestellten Gruppen (jeweils  $n = 10$ ) war der größte Knochenqualitätsunterschied zu erwarten: in der einen befanden sich unbehandelte osteoporotische Knochen mit Vitamin D-Mangel und in der anderen osteoporotische Knochen von Patienten, die bereits länger als zwei Jahre in Osteoporosebehandlung (Bisphosphonattherapie) waren. Sie ließen sich am besten durch  $SOS_{37,5^\circ}$  diskriminieren mit  $p < 0,07$ .

## 5.5 Diskussion

Es wurden Ultraschall- und  $\mu$ CT-Messungen an 36 Tibiae (Mitttschaft) *ex vivo* durchgeführt und die Beeinflussung der Ultraschallparameter durch Knocheneigenschaften bzw. die Fähigkeit der Ultraschallparameter zur Prädiktion von Knocheneigenschaften untersucht. Die durch diese Messungen erlangten Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert. Zunächst werden die Stärken, Limitationen und Ergebnisse der  $\mu$ CT-Messungen (5.5.1) erläutert, um die Aussagefähigkeit und Grenzen der Referenzmessung darzustellen. Im Anschluss folgt die Diskussion der Ultraschallmessungen (5.5.2), welche zusätzlich mit den Phantommessungen in Kapitel 4 und den Ergebnissen der geometrischen Berechnungen (Kapitel 2.5) verglichen werden. Zuletzt werden der Einfluss der Knochen auf die Ultraschallparameter und die Prädiktion der Knochen- durch die Ultraschallparameter auch im Vergleich mit den Phantommessungen und Literaturwerten diskutiert (5.5.3).

### 5.5.1 Diskussion der $\mu$ CT-Messungen

Die Voxelgröße der hier durchgeführten Messungen lag bei  $14\ \mu\text{m}$ , welche sich an der Auflösungsgrenze (10 % Modular Transfer Function - MTF) des Gerätes orientiert. Kleinere Voxelgrößen sind prinzipiell immer vorzuziehen, da sie eine bessere Abbildung der Realität erlauben. So führte in einer Studie von Cooper et al. [63] eine Erhöhung der Voxelgröße von  $5\ \mu\text{m}$  auf  $15\ \mu\text{m}$  zu einer gemessenen Porosität von 6 % statt 4 % und eines überschätzten Porendurchmessers von ca.  $120\ \mu\text{m}$  statt  $70\ \mu\text{m}$ . Bei den hier durchgeführten Messungen wurde ein Kompromiss aus Voxelgröße und Messbereich geschlossen. Eine Verkleinerung der Voxelgröße hätte zu einer deutlichen Verlängerung der Messzeit und zusätzlich zu sehr großen Datensätzen geführt, was sich nachteilig auf die Handhabung (Auswertung) ausgewirkt hätte. Außerdem wäre der zusätzliche Nutzen der kleineren Voxelgröße fragwürdig gewesen, da die Auflösung des Scanners (10 % MTF) laut Herstellerangaben bei maximal  $14\ \mu\text{m}$  liegt. Die hier gefundenen Werte (95 %-Konfidenzintervall) für Porosität und Porendurchmesser im inneren und äußeren Band liegen zwischen  $2,5\ \%_p$  und  $48,1\ \%_p$  bzw.  $68\ \mu\text{m}$  und  $310\ \mu\text{m}$ . In der Literatur finden sich hauptsächlich Porositätswerte, welche mit HR-pQCT an der distalen Tibia gemessen wurden. So geben MacDonald et al. [64] einen Median von  $12,2\ \%_p$  (Bereich der mittleren Quartilen von  $8,4\ \%_p$  bis  $17,2\ \%_p$ ) für 442 Frauen in einem Alter zwischen 20 und 99 Jahren an; Ostertag et al. [65] einen mittleren, *ex vivo* bestimmten Porositätswert von  $8,3\ \%_p$  mit einer Standardabweichung von  $4,0\ \%_p$  für insgesamt 29 Tibiae im Alter von  $82,5 \pm 10,5$  Jahren (MW  $\pm$ SD) beiden Geschlechts und Nishiyama et al. [14] dokumentierten einen Porositätswert von  $20,5 \pm 8,1\ \%_p$  bei 9 osteoporotischen, postmenopausalen

Frauen und eine Porosität von  $13,7 \pm 4,7 \%_p$  gemessen an 87 postmenopausalen gesunden Frauen *in vivo*. Direkt am Tibiaschaft *ex vivo* maßen Uppuganti et al. [66] an insgesamt 10 Knochen, die im Schnitt ca. 87 Jahre alt und von denen die Hälfte weiblich war, einen medialen Porositätswert von  $5,0 \%_p$  mit einem Bereich der mittleren Quartilen von  $4,0 \%_p$  bis  $9,0 \%_p$ . Jorgenson et al. [67] konnten am Tibiaschaft *ex vivo* Porengrößen zwischen  $475 \mu\text{m}$  und  $674,8 \mu\text{m}$  ( $269,4 \pm 163,6 \mu\text{m}$ ) messen. Für die distale Tibia gaben Ostertag et al. [65] einen Porendurchmesser von  $280 \pm 110 \mu\text{m}$  für die bereits beschriebenen Knochen an; Perilli et al. [68] berichteten von einer Porengröße zwischen  $113$  und  $265 \mu\text{m}$ , gemessen am Schaft von 5 weiblichen Femora (72-90 Jahre alt) *ex vivo*. Die gemessenen Werte für Porosität und Porendurchmesser sind somit in Übereinstimmung mit Werten aus der Literatur; die genutzte Voxelgröße von  $14 \mu\text{m}$  scheint demnach akzeptabel zu sein.

Die  $\mu\text{CT}$ -Messungen wurden in Luft durchgeführt, was bei einer Messung der Mineralisierung (TMD) nicht ideal ist. Außerdem kann somit nicht garantiert werden, dass sich keinerlei Gase in den Poren während der Messungen befanden. Das Probenhandling wäre bei einer Messung in Wasser, wie sie vom Hersteller empfohlen ist, deutlich komplizierter geworden. Trotz dieser Limitation sollten die gemessenen TMD-Werte von  $903 - 983 \text{ mgHA}/\text{cm}^3$  zwischen den Knochen vergleichbar sein. Des Weiteren finden sich übereinstimmende Literaturangaben von  $946 \pm 54 \text{ mgHA}/\text{cm}^3$  gemessen mit HR-pQCT an 27 distalen Tibiae *in vivo* ( $61 \pm 10$  Jahre alt, weiblich) [69] bzw. von TMD-Werten zwischen  $880$  und  $980 \text{ mgHA}/\text{cm}^3$  an den Wirbelkörpern derselben Studiengruppe (gemessen mit  $\mu\text{CT}$ ) [70]. Teilweise gibt die Literatur allerdings auch höhere Werte an. Uppuganti et al. [66] konnten einen medialen TMD-Wert von  $1051 \text{ mgHA}/\text{cm}^3$  mit einem Bereich von  $1030 - 1078 \text{ mgHA}/\text{cm}^3$  der mittleren Quartilen am Tibiaschaft *ex vivo* mit einem  $\mu\text{CT}$  messen. Tassani et al. [71] gaben für  $\mu\text{CT}$ -Messungen am Tibiaschaft von zwei weiblichen Spendern im Alter von 72 und 78 Jahren einen TMD-Wert von  $1190 \pm 60 \text{ mgHA}/\text{cm}^3$  und Sievänen et al. [72] einen TMD-Wert von  $1083 \pm 57 \text{ mgHA}/\text{cm}^3$ , gemessen mit pQCT an 51 postmenopausalen, gesunden Frauen ( $67 \pm 2$  Jahre alt) *in vivo* an.

Die gewählten Messregionen im Mitttschaft und jeweils  $10 \text{ mm}$  und  $20 \text{ mm}$  um diesen herum zeigten eine niedrigere Variabilität innerhalb des Knochens als zwischen den Knochen, wobei die Variabilität zwischen den Knochen immer mindestens doppelt und maximal fünfmal so groß war wie die innerhalb der Knochen. Im Mitttschaft selbst wurde eine Region von  $5 \text{ mm}$  und an den anderen 4 Messorten jeweils eine Region von  $1 \text{ mm}$  gemessen. Capozza et al. [73] zeigten für den Verlauf von z.B. Porosität, Zirkularität (vergleichbar mit dem hier verwendeten Krümmungsindex), TMD und Kortikalisdicke, dass am Mitttschaft jeweils im Vergleich zu Regionen weiter distal oder proximal die Änderungen dieser Parameter am geringsten waren. Aus diesem Grund sollten die in den Regionen gemessenen Werte repräsentativ für die mit Ultraschall gemessenen Regionen (jeweils eine Messregion von ca.  $18 \text{ mm}$ ) sein.

Die Bestimmung der absoluten Kortikalisdicke erfolgte in drei Regionen, die den mit den axialen Pfaden gemessenen Regionen entsprechen sollten. Der kleinste Wert für die Kortikalisdicke aus den drei Regionen wurde für weitere Auswertungen genutzt. Diese Vereinfachung ist dem inkonsistenten Kortikalisdickenverlauf über die medio-laterale Seite und der generell schwierigen Definition der Kortikalisdicke bei größeren Porositäten geschuldet. Auch kann durch diese Vereinfachung nicht ausgeschlossen werden, dass zwischen den ausgewerteten Regionen noch einmal eine geringere Dicke auftrat. Nichtsdestotrotz sind die hier gefundenen Werte von  $2,4 \pm 0,9$  mm in Übereinstimmung mit der Literatur. So berichteten Uppuganti et al. [66] von einer kortikale Dicke von 2,93 mm (Median; Bereich der mittleren Quartilen 1,46 - 3,88 mm) am Tibiaschaft, gemessen mit  $\mu$ CT *ex vivo*. Sievänen et al. [72] fanden hingegen eine größere kortikale Dicke von  $3,6 \pm 0,8$  mm am Tibiaschaft, welche an 51 postmenopausalen, gesunden Frauen im Alter von  $67 \pm 2$  Jahren mit pQCT *in vivo* gemessen wurde und damit nicht mit den hier vorgestellten Messungen verglichen werden kann.

Die Knochenparameter BMD und dichtegewichtete Kortikalisdicke konnten durch die Porosität und TMD sowie im Fall der dichtegewichteten Kortikalisdicke durch die absolute Kortikalisdicke vorhergesagt werden. Dieser Umstand führte dazu, dass dieselben Ultraschallparameter in multivariate Modelle zur Prädiktion dieser Knochenparameter eingingen, wie auch für die Grundparameter (Porosität, TMD, Kortikalisdicke). Die multivariaten Modelle zur Prädiktion von Knochenparametern durch Ultraschallparameter werden später ausführlicher diskutiert. Gute Korrelationen ( $r^2 > 0,3$ ) zwischen Porosität, TMD und der Kortikalisdicke untereinander gab es nicht. Dies bestätigt die Unabhängigkeit dieser Grundparameter und liefert einen Hinweis auf die gute Aussagekraft der Messprozedur (in Luft) bzw. der Auswertung (Erstellung der Auswertungsbänder für TMD-Bestimmung). Da der Parameter BMD häufig in anderen Studien verwendet wird, wurde er der Vollständigkeit halber mit aufgeführt. Die dichtegewichtete Kortikalisdicke als Kombination aus den frakturrelevanten Parametern Kortikalisdicke und BMD wurde zusätzlich als Indikator für Bruchfestigkeit in die Auswertung aufgenommen. Die starke Korrelation zwischen Porosität und Porendurchmesser ( $r^2 \geq 0,9$ ) in Kombination mit dem moderaten Zusammenhang zwischen Porosität und Porenanzahl ( $r < 0,45$ ) lässt darauf schließen, dass die Porosität hauptsächlich durch eine Aufweitung der Poren und nicht durch zusätzliche Poren erhöht wird. Diesen Zusammenhang haben Chappard et al. [15] ebenfalls am humanen Femur und Rajapakse et al. [34] an der humanen Tibia gefunden. Eine Aussage über die Porosität, die über die Porengröße hinaus geht, ist demnach in dieser Studie fragwürdig. Generell fanden sich im endostalen Bereich größere Porositäten und damit auch größere Porendurchmesser als im periostalen Bereich.

### 5.5.2 Diskussion der Ultraschallmessungen

Es wurden Ultraschallmessungen parallel (axial) und in Winkeln von  $\pm 37,5^\circ$  zu der Knochenachse durchgeführt und jeweils die Parameter Schallgeschwindigkeit (SOS), Frequenzverhältnis ( $F$ ) und Amplitudendämpfung ( $D$ ) bestimmt. Die Mittelpunkte der Messregionen stimmten mit denen der  $\mu$ CT-Messungen überein. Im Folgenden werden die Übereinstimmung mit den Literaturwerten, die Präzisionen, der Ausschluss von Knochen, der Krümmungskompensationsalgorithmus und die Aufteilung der Kortikalis in zwei Bänder (Tiefensensitivität) diskutiert.

$SOS_{\text{axial}}$  ist mit Werten zwischen  $3496 \text{ m/s}$  und  $3979 \text{ m/s}$  (95 %-Konfidenzintervall) im erwarteten Bereich: so fanden Weiss et al. [74] in einer *in vivo* Studie, durchgeführt mit dem Gerät Omnisense der Firma Sunlight Technologies (Rehovot, Israel) an über 1500 Frauen zwischen 20 und 89 Jahren ohne bekannte Knochenerkrankungen Werte von  $3844 \pm 163 \text{ m/s}$  am Tibiaschaft. Für die Altersgruppe zwischen 85 und 89 Jahren lag der  $SOS_{\text{axial}}$ -Wert bei  $3641 \pm 183 \text{ m/s}$ . In einer anderen *in vivo* Studie mit dem Omnisense wurden Werte zwischen  $3489 \text{ m/s}$  und  $4086 \text{ m/s}$  an 51 gesunden, postmenopausalen Frauen zwischen 62 und 71 Jahren am Tibiaschaft gemessen [72]. Lee et al. [75] konnten für  $SOS_{\text{axial}}$  Werte zwischen  $3479 \text{ m/s}$  und  $4206 \text{ m/s}$  am Tibiaschaft *ex vivo* mit dem SoundScan2000 (Myriad Ultrasound Systems Ltd., Israel) an 26 Knochen messen. Für  $SOS_{37,5^\circ}$  gibt es keine Referenzwerte. Da es auch für  $SOS_{\text{tang}}$  keine Referenzwerte gibt, wurde nach Literaturangaben zur radialen SOS gesucht, die zwischen Periost und Endost gemessen wird. Unter der Annahme, dass der kortikale Knochen transvers isotrop ist, sind  $SOS_{\text{tang}}$  und die radiale SOS identisch. Für letztere sind Werte zwischen  $2990$ - $3350 \text{ m/s}$  für  $2,25 \text{ MHz}$  [76] angegeben, welche in demselben Bereich wie die hier gemessene  $SOS_{37,5^\circ}$  liegen. Die aus  $SOS_{37,5^\circ}$  abgeschätzten  $SOS_{\text{tang}}$ - bzw. radialen SOS-Werte wären somit deutlich niedriger als die Literaturwerte. In der Veröffentlichung wurden jedoch 3 weibliche Femora gemessen, die im Vergleich zu der hier gemessenen Kohorte einen niedrigeren Altersdurchschnitt hatten (39 bis 58 Jahre alt), und 15 männliche, die ebenfalls jünger waren (26 - 78 Jahre alt). Da mit zunehmendem Alter die Porosität zu- und die SOS abnimmt, ist zu erwarten, dass die radiale SOS bei der hier gemessenen Kohorte deutlich niedriger wäre, als bei Eneh et al. [76]. Die gemessenen  $SOS_{37,5^\circ}$ -Werte scheinen demnach plausibel zu sein. Die Genauigkeit der SOS-Messungen konnte für die Knochen nicht überprüft werden, da es keine entsprechende Referenzmessungen gibt. Die Genauigkeit wurde allerdings bereits an Phantomen (vergleiche Kapitel 4) gezeigt. Für die Amplitudendämpfung und das Frequenzverhältnis einer  $1 \text{ MHz}$  Ultraschallwelle wurden keine Vergleichswerte an humanen Röhrenknochen gefunden. Dussik et al. [77] fanden eine Amplitudendämpfung von  $12,5 \text{ dB/cm}$  an langen Röhrenknochen der Kuh, welche sich in der Größenordnung der hier gefundenen mittleren Amplitudendämpfungen befindet (axial:  $9,4 \text{ dB/cm}$ , schräg:  $16,4 \text{ dB/cm}$ ). Die gemessenen Amplitudendämpfungen sind somit in einem plausiblen Be-

reich.

Die Präzisionsfehler der Ultraschallparameter, welche auf das 95 %-Konfidenzintervall des jeweiligen Parameterbereichs normiert wurden und als relative Fehler in % angegeben sind, lagen zwischen 2 % und 17 %, insbesondere war der Präzisionsfehler von  $SOS_{axial}$  13,1 m/s (2,8 %), der von  $SOS_{37,5^\circ}$  33,4 m/s (7,9 %), der der axialen Amplitudendämpfung 0,49 dB/cm (7,4 %), der der schrägen Amplitudendämpfung 1,38 dB/cm (16,5 %), der des axialen Frequenzverhältnisses 0,01 (8,6 %), der des schrägen Frequenzverhältnisses 0,04 (15,8 %) und der des mit Ultraschall bestimmten Krümmungsindexes 0,16 mm (12,8 %). Die Variation aller Ultraschallparameter zwischen und auch innerhalb der Knochen war immer größer als der Präzisionsfehler. Generell wiesen die Parameter der schrägen Pfade immer einen mindestens doppelt so großen Fehler auf wie die axialen Pfade, was vermutlich durch die zusätzliche Fehlerquelle Krümmung verursacht wird.

$SOS_{tang}$  wies einen hohen Präzisionsfehler von 91 m/s auf und zeigte bestenfalls nur moderate Korrelationen mit den Knochenparametern ( $r^2 < 0,3$ ). Genauso korrelierte die unkorrigierte  $SOS_{37,5^\circ\_orig}$  schlechter mit den Knochenparametern als  $SOS_{37,5^\circ}$  (mit Ausnahme des Krümmungsindexes) und zwischen  $AI_s$  und den Knochenparametern gab es keinerlei Korrelationen, die ein  $r^2$  größer 0,14 aufwiesen. Da diese Parameter ( $SOS_{tang}$ ,  $SOS_{37,5^\circ\_orig}$  und  $AI_s$ ) keine zusätzlichen Informationen boten, wurden sie von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Der Ausschluss des Knochens  $BA03$  begründete sich in einer sehr hohen und inhomogen verteilten Porosität (vergleiche Bild 5.15 auf Seite 84). In der Statistik zur Berechnung linearer Modelle hätte dieser Knochen zu Unregelmäßigkeiten geführt, jedoch konnte er durch die Korrelation von  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  sehr leicht identifiziert werden. Diese Korrelation könnte demnach die qualitative Einordnung von "schlechten" Knochen ermöglichen, ohne quantitative Ergebnisse zu liefern. Da dies ein Einzelfall ist, müsste die Hypothese an weiteren "schlechten" Knochen überprüft werden. Der Ausschluss des Knochens  $BA07$  für die Bestimmung der Tiefensensitivität begründete sich einerseits durch die sehr hohe Porosität ( $> 40\%_p$ ) ab einer Tiefe von 1,5 mm und den stark veränderten Verlauf des  $r^2$  mit der Tiefe (Korrelation von SOS mit POR in den einzelnen 0,5 mm-Bändern). In alle weiteren Auswertungen ging dieser Knochen ein, da er in der Statistik nicht eindeutig als Ausreißer erkennbar war.

Die durch geometrische Überlegungen ermittelte Formel zur Bestimmung des Knochenkrümmungsindexes  $e_{us}$  bildete die in den  $\mu$ CT-Messungen gefundenen Krümmungsindexe  $e_{ct}$  sehr gut ab (normierter Fehler von 14 %,  $r^2 = 0,72$ ). Die Korrelation von  $SOS_{37,5^\circ\_orig}$  mit  $e_{ct}$  lieferte einen Abfall von  $-152\text{ m/s/mm}$  bei einer mittleren  $SOS_{37,5^\circ}$  von  $3432\text{ m/s}$ . Aus den geometrischen Berechnungen würde sich bei derselben SOS ein Abfall von  $-209\text{ m/s/mm}$  ergeben, welcher in derselben Größenordnung wie der gemessene ist.  $SOS_{37,5^\circ\_orig}$  wurde noch von weiteren Knocheneigenschaften beeinflusst; bei einer Anpassung an POR und

TMD (jeweils im inneren Band) stieg die durch die Krümmung induzierte Abnahme der  $SOS_{37,5^\circ\_orig}$  auf  $-173 \text{ m/s/mm}$  an und war somit noch näher an dem theoretischen Wert von  $-209 \text{ m/s/mm}$ . Bei den Krümmungsphantomen fand sich ein geringerer Verlust von  $-125 \text{ m/s/mm}$ , was die Annahme, dass der Einfluss der Krümmung auch von der Grund-SOS abhängt, bestätigt.  $SOS_{37,5^\circ}$ , welche um den Krümmungsindex korrigiert wurde, korrelierte deutlich schlechter mit  $e_{ct}$  als  $SOS_{37,5^\circ\_orig}$  ( $r^2 = 0,03$  und  $p < 0,05$  statt  $r^2 = 0,33$  und  $p < 0,0001$ ) und alle  $r^2$  für die Korrelationen mit den übrigen Knochenparametern waren für  $SOS_{37,5^\circ}$  um mindestens  $0,25 r^2$ -Punkte größer als für  $SOS_{37,5^\circ\_orig}$ . Auch in einem multivariaten Modell zur Bestimmung der Einflussfaktoren auf die  $SOS_{37,5^\circ}$  sank der Einfluss von  $e_{ct}$  auf ein Viertel nach Anwendung der Korrektur. Die Krümmung hat demnach auch bei Knochenmessungen einen erheblichen Einfluss auf  $SOS_{37,5^\circ}$  und darf nicht ignoriert werden. Der hier vorgestellte und bereits an Krümmungsphantomen erfolgreich getestete Algorithmus zur Krümmungskompensation scheint demnach geeignet, den Einfluss der Krümmung zu minimieren. Dieser Algorithmus ist noch nicht optimal, nichtsdestotrotz in einer ersten Näherung anwendbar.

Für die Korrelationen der Knochen- mit den Ultraschallparametern wurden die Knochenparameter in zwei unterschiedlichen Bändern zusammengefasst: das *äußere* Band umfasste den Bereich vom Periost bis zu einer Tiefe von 1 mm, das *innere* Band den Bereich ab einer Tiefe von 1,5 mm bis zum Endost. Bossy et al. [43] zeigten in Simulationen, dass die Ultraschallwelle (ohne Beeinflussung durch Dickeneffekte) in axialer Richtung eine Eindringtiefe von ca. 1-1,5 mm hat. Die Eindringtiefe ist in diesen Simulationen abhängig von der Wellenlänge und von der Distanz zwischen Sender und Empfänger, wobei die auf die Wellenlänge normierte Distanz zwischen Sender und Empfänger positiv mit der Eindringtiefe korreliert ist. Während diese auf die Wellenlänge normierte Sender-Empfänger-Distanz in axialer Richtung für das Sensordesign bei ca. 5,5 für den hinteren Empfänger liegt (angenommene SOS von  $3800 \text{ m/s}$ ), ist sie in schräger Richtung 8,2 (angenommene SOS von  $3400 \text{ m/s}$ ). Außerdem könnte eine größere Streuung in schräger Richtung vorliegen, was ebenfalls zu einer größeren Eindringtiefe der schrägen Ultraschallwelle beitragen könnte. Da die Vorzugsrichtung der Poren in Richtung der Knochenachse liegt, trifft die Ultraschallwelle in schräger Richtung auch schräg auf die (zylindrischen) Poren auf. Diese Streuung wiederum könnte die Welle in tiefer liegende Regionen lenken. Zusätzlich wäre es möglich, dass die Ultraschallwelle bei einer stärkeren Krümmung dem direkten Weg folgt und somit die endostaleren Regionen passiert. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Ultraschallwelle in schräger Richtung tatsächlich durch tiefer liegende Schichten beeinflusst wird als die axiale, was sich durch die Korrelationen von  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  mit POR und TMD unter Ausschluss von Knochen BA07 in den 0,5 mm-Bändern bestätigte (vergleiche Bild 5.16 rechts). Eine Aufteilung der Kortikalis in zwei verschiedene Bänder (Oberfläche bis 1 mm Tiefe und ab 1,5 mm

bis zum Endost) schien deshalb sinnvoll zu sein und ergibt auch biomedizinisch Sinn (Differenz von endostalen vs. periostalen Veränderungen). Die jeweils bessere Korrelation von  $SOS_{axial}$  mit den Knochenparametern des äußeren bzw.  $SOS_{37,5^\circ}$  mit denen des inneren Bandes bestätigen diese Annahme. In einer *in vitro* Studie von Bossy et al. [42] wurde für den Vergleich zwischen axialer Schallgeschwindigkeit und Porosität bzw. TMD ebenfalls das oberflächennahe Band von 1 mm Dicke gewählt.

Da die Messungen *ex vivo* an Knochen, bei denen der Sensor direkt auf die Knochenoberfläche gesetzt werden konnte, durchgeführt wurden, war es nicht möglich den Weichteileinfluss auf die Messergebnisse zu untersuchen. Ein Effekt von Weichteil auf die SOS ist aufgrund des bidirektionalen Transmissionsverfahrens nicht zu erwarten, jedoch könnten das Frequenzverhältnis und die Amplitudendämpfung betroffen sein. Eine Messung von Knochen *in vivo* ist deshalb notwendig, um die hier präsentierten Ergebnisse zu bestätigen. Das vorgestellte Sensordesign eignet sich für bidirektionale SOS-Messungen an Knochen *ex vivo* ohne überlagerndes Weichteil. Da die Ultraschallwandler jedoch nicht als Punktquellen betrachtet werden können weil die gesamte Fläche aktiv ist, verringern sich die effektiven Abstände zwischen Sendern und Empfängern. Im Fall des hinteren Empfängers ist die Verringerung nicht kritisch, bei dem vorderen Empfänger ist es allerdings sehr wahrscheinlich, dass die Ultraschallwelle, die durch den Knochen wandert, zeitlich nicht mehr vor der Weichteilwelle eintrifft. Wie gleich zu Beginn dieser Arbeit in Kapitel 2.2 diskutiert, muss die Distanz zwischen Sender und Empfänger mindestens dreimal so groß wie die Weichteildicke sein. Die effektive Distanz zwischen vorderem Empfänger und dem Sender liegt in axialer Richtung nicht bei den nominalen 13 mm, sondern reduziert sich durch den Radius der Ultraschallwandler um 5 mm auf 8 mm. Das bedeutet, dass die Weichteildicke 2,5 mm nicht übersteigen darf. Ein nächstes Sensordesign für *in vivo* Messungen müsste kleinere Ultraschallwandler bei gleicher Positionierung beinhalten, um diese Limitation zu umgehen und den Winkel der schrägen Pfade zur Knochenachse beizubehalten.

### 5.5.3 Diskussion der Zusammenhänge zwischen Knochen- und Ultraschallparametern

In diesem Abschnitt wird zunächst der Einfluss der Knochen- auf die Ultraschallparameter diskutiert und darauf folgend die Möglichkeit, mit Hilfe von Ultraschallparametern die Knochenparameter abzuschätzen.

Wie bereits in 5.5.1 diskutiert sind einerseits BMD bzw.  $d_{Dg}$  eine Kombination aus anderen Knochenparametern (POR und TMD bzw. POR, TMD und  $d_k$ ) und andererseits POR und  $\emptyset_p$  sehr hoch korreliert. Aus diesem Grund werden POR, TMD und  $d_k$  als

Grundparameter definiert und zunächst nur die Zusammenhänge dieser Grundparameter mit den Ultraschallparametern diskutiert. Die Tiefensensitivität wird außerdem berücksichtigt, d.h. dass sich die axialen Ultraschallparameter immer auf die Knochenparameter des äußeren Bandes und sich die schrägen Ultraschallparameter immer auf die Knochenparameter des inneren Bandes beziehen.

In Einzelkorrelationen fanden sich die stärksten Zusammenhänge für  $SOS_{axial}$  mit POR und TMD ( $r^2 = 0,72$  bzw.  $0,41$ ), für  $SOS_{37,5^\circ}$  ebenfalls mit POR und TMD ( $r^2 = 0,63$  bzw.  $0,64$ ), für  $F_{axial}$  mit POR und  $d_k$  ( $r^2 = 0,45$  bzw.  $0,43$ ), für  $F_{37,5}$  mit POR ( $r^2 = 0,47$ ) und für  $D_{axial}$  und  $D_{37,5}$  jeweils mit  $d_k$  ( $r^2 = 0,53$  bzw.  $0,47$ ). Alle anderen Korrelationen wiesen ein  $r^2$  kleiner als  $0,4$  auf. Die moderate Korrelation zwischen  $d_k$  und den SOS-Werten ( $r^2 < 0,2$ ) lässt vermuten, dass SOS für einen Großteil der Tibiae unabhängig von der Kortikalisdicke war. Auch Einzelkorrelationen von  $d_k$  und  $SOS_{axial}$  bzw.  $SOS_{37,5^\circ}$  in einer Untergruppe ( $d_k < 2,5$  mm) lieferten keinen Hinweis auf eine Dickenabhängigkeit der SOS. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Sievänen et al. [72], der in einer Studie *in vivo* am Tibiamittelschaft postmenopausaler Frauen bei SOS-Messungen durchgeführt mit 1 MHz ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Kortikalisdicke und SOS finden konnte.

Der durch Einzelkorrelationen identifizierte Einfluss von POR und TMD auf SOS findet sich auch in der Literatur [41, 42, 75, 76, 78–80]. Das Zusammenspiel dieser Einflussfaktoren wurde anhand von multivariaten Modellen untersucht. Dabei fanden Bosy et al. [43] in einer Simulationsstudie eine durch POR induzierte Reduzierung von  $SOS_{axial}$  von  $20 \text{ m/s}/\%P$ . In der dazugehörigen *in vitro* Studie [42] lag der Einfluss von POR bei  $-24 \text{ m/s}/\%P$  und der Einfluss von TMD bei  $3,5 \text{ m/s}/\text{mgHA}/\text{cm}^3$ . Die hier beobachteten Reduzierungen von  $18,4 \text{ m/s}/\%P$ , induziert durch POR, und von  $1,6 \text{ m/s}/\text{mgHA}/\text{cm}^3$ , induziert durch TMD, stimmen für  $SOS_{axial}$  in dem äußeren Band sehr gut mit den berichteten Werten überein. Für  $SOS_{37,5^\circ}$  im inneren Band nahm der Einfluss von POR auf ca. ein Viertel ( $4,2 \text{ m/s}/\%P$ ) ab und der Einfluss von TMD auf ca. das Doppelte zu ( $3,8 \text{ m/s}/\text{mgHA}/\text{cm}^3$ ). Referenzwerte aus der Literatur gibt es für diesen speziellen Winkel nicht. Die Abnahme des Porositätseinflusses auf  $SOS_{37,5^\circ}$  könnte sich darauf zurückführen lassen, dass der Zusammenhang zwischen POR und SOS nicht linear ist [43], sondern mit zunehmender Porosität abnimmt. Da sich im endostalen Bereich prinzipiell größere Porositäten finden als im periostalen Bereich, könnte der verringerte Einfluss von POR auf  $SOS_{37,5^\circ}$  durch die größeren Porositätswerte erklärt werden. Des Weiteren werden  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  vermutlich nicht ausschließlich durch die Porosität im äußeren bzw. inneren Band beeinflusst, sondern auch durch die in dem jeweils anderen Band. In dieser Studie waren die POR der beiden Bänder allerdings stark miteinander korreliert ( $r^2 = 0,7$ ), sodass es nicht möglich war den jeweiligen Einfluss der Bänder explizit zu bestimmen. Es zeigte sich aber, dass in einem multivariaten Modell an einer konsistenten Gruppe (Kortikalisdicke  $> 1,5$  mm,

Ausschluss von  $BA07$ ), bei dem  $SOS_{axial}$  bzw.  $SOS_{37,5^\circ}$  die Zielgrößen und POR im äußeren und inneren Band die Eingabeparameter waren,  $SOS_{axial}$  hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) durch POR im äußeren Band vorhergesagt wurde. POR im inneren Band hatte einen zu vernachlässigenden Einfluss ( $p = 0,19$ ) auf  $SOS_{axial}$ .  $SOS_{37,5^\circ}$  hingegen zeigte eine hochsignifikante Abhängigkeit ( $p < 0,0001$ ) von POR im inneren Band und nur einen grenzwertigen Einfluss durch POR im äußeren Band ( $p = 0,13$ ). Die Annahme, dass  $SOS_{37,5^\circ}$  hauptsächlich durch die Porosität im endostalen Bereich beeinflusst wird und  $SOS_{axial}$  vornehmlich durch POR im periostalen Bereich, scheint somit plausibel zu sein.

Bei den Messungen an Porositätsphantomen zeigte sich, dass nicht nur SOS sondern auch das Frequenzverhältnis  $F$  von der Porosität beeinflusst wird. Dieser Zusammenhang fand sich auch bei den *ex vivo* Messungen an den Tibiae. So gingen für die Bestimmung von POR im äußeren Band sowohl  $SOS_{axial}$  und  $F_{axial}$  als auch der Kreuzterm aus beiden hochsignifikant in ein multivariates Modell ein und konnten POR mit einem Fehler von 1,7 %<sub>P</sub> und einem  $r^2$  von 0,80 vorhersagen.  $SOS_{axial}$  und  $F_{axial}$  für sich genommen konnten POR mit einem Fehler von 2 %<sub>P</sub> ( $r^2 = 0,72$ ) bzw. 2,9 %<sub>P</sub> ( $r^2 = 0,44$ ) abschätzen. Für POR im inneren Band und  $SOS_{37,5^\circ}$  und  $F_{37,5}$  zeigte sich ein ähnliches Muster: im multivariaten Modell inklusive Kreuzterm betrug der POR-Fehler 4,7 %<sub>P</sub> ( $r^2 = 0,74$ ), einzeln konnten  $SOS_{37,5^\circ}$  und  $F_{37,5}$  POR mit Fehlern von 5,6 %<sub>P</sub> ( $r^2 = 0,63$ ) und 6,8 %<sub>P</sub> ( $r^2 = 0,45$ ) abschätzen. Die größeren Fehler bei der Abschätzung von POR im inneren Band im Gegensatz zur Bestimmung im äußeren Band relativieren sich, wenn der POR-Bereich betrachtet wird. So fand sich im äußeren Band eine POR zwischen 2 - 22 %<sub>P</sub> und im inneren Band von 5 - 52 %<sub>P</sub>, was annähernd einer Verdopplung entspricht. Da sich der POR-Fehler vom äußeren zum inneren Band hin ebenfalls nahezu verdoppelt, ist der relative Fehler vergleichbar (11,2 % im äußeren bzw. 10,9 % im inneren Band). Die Fehler sind somit um die Faktoren 2,2 bzw. 1,9 kleiner als die Variabilität der POR in den jeweiligen Bändern (in SD). Wie bereits vermutet weichen die Abhängigkeiten der SOS von POR im Vergleich zu den bei den Porositätsphantomen gefundenen ab. Hingegen konnte die Beobachtung, dass SOS POR besser vorhersagen kann als der Anisotropie-Index und dass das Frequenzverhältnis einen Beitrag zur POR-Bestimmung leistet, bestätigt werden. Bei den Porositätsphantomen lag der SOS-Abfall bei 7  $m/s/\%_P$  für  $SOS_{axial}$  und 11  $m/s/\%_P$  für  $SOS_{37,5^\circ}$ . Im Gegensatz dazu fand sich bei den Knochen für POR im äußeren Band eine SOS-Reduktion von ca. 22  $m/s/\%_P$  in Einzelkorrelationen, wobei die Steigungen der Regressionsgeraden keinen großen Unterschied zeigten (axial -22,1  $m/s/\%_P$  und schräg -21,8  $m/s/\%_P$ ). Im inneren Band waren die Steigungen deutlich flacher (axial -8,7  $m/s/\%_P$ , schräg -8,2  $m/s/\%_P$ ) und in einer ähnlichen Größenordnung wie die an den Phantomen gemessenen. Der größer werdende Einfluss von POR auf die SOS mit zunehmendem Winkel zu den Poren, wie er an den Porositätsphantomen gefunden und in Simulationsstudien [43, 46, 47] vermutet wurde, ließ sich mit den hier durchgeführten Messungen nicht bestätigen. Die-

ser Umstand und die unterschiedlichen Eindringtiefen von  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  könnten die Ursache dafür sein, dass es keine signifikanten Einzelkorrelation zwischen dem Anisotropie-Index und POR gab.

TMD wies in Einzelkorrelationen nur einen Zusammenhang ( $r^2 > 0,4$ ) mit den Ultraschallparametern  $SOS_{axial}$  und  $SOS_{37,5^\circ}$  auf. In multivariaten Modellen konnte kein weiterer Prädiktor identifiziert werden, sodass zur Bestimmung der TMD im äußeren bzw. inneren Band jeweils nur  $SOS_{axial}$  bzw.  $SOS_{37,5^\circ}$  genutzt wurde. Es ergab sich dadurch ein Fehler in der TMD-Vorhersage von  $13,1 \text{ mgHA/cm}^3$  (18,7 % normiert auf das 95 %-Konfidenzintervall des gemessenen Bereichs) im äußeren bzw. von  $8,8 \text{ mgHA/cm}^3$  (normiert 10,9 %) im inneren Band. Diese Fehler entsprechen dem 0,8- bzw. dem 0,6-fachen der Variabilität (SD) der TMD in den jeweiligen Bändern. Vergleichswerte konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Die absolute Kortikalisdicke  $d_k$  korrelierte am besten mit den Amplitudendämpfungen in axialer ( $D_{axial}$ ) und schräger ( $D_{37,5}$ ) Richtung ( $r^2 = 0,53$  bzw.  $0,47$ ). Die Kombination von  $D_{axial}$  und  $D_{37,5}$  in einem multivariaten Model lieferte einen  $d_k$ -Fehler von  $0,5 \text{ mm}$  (16 % normiert auf das 95 %-Konfidenzintervall des Bereichs) und ein  $r^2$  von  $0,65$ . Dieser Fehler ist um den Faktor 1,7 kleiner als die Variabilität (in SD) der Kortikalisdicke. Mit zunehmender Kortikalisdicke nahm die Amplitudendämpfung in beide Richtungen ab. Nach dem Wissen der Autorin ist dies das erste Mal, dass dieser Zusammenhang berichtet wird. Eine Erklärung für diesen Effekt könnten die zusätzlichen Ultraschallpfade bei dickeren Knochen im Gegensatz zu dünneren Knochen sein, die zu einer Überlagerung der Ultraschallwellen führen und so eine größere Signalamplitude erzeugen. Da die Kortikalisdicke sehr schlecht mit den anderen Knochenparametern korrelierte ( $r^2 \leq 0,2$ ) und  $D_{axial}$  und  $D_{37,5}$  deutlich besser mit  $d_k$  korrelierten ( $r^2 = 0,53$  bzw.  $0,47$ ) als mit allen anderen Knochenparametern ( $r^2 < 0,3$  bzw.  $0,2$ ), scheint ein zufälliger Zusammenhang unwahrscheinlich. Andere Ultraschallverfahren zur Dickenmessung bzw. -abschätzung nutzen entweder ein Puls-Echo-Verfahren, bei dem die radiale Schallgeschwindigkeit als konstant angenommen wird [38, 76, 81, 82] (Fehler  $< 0,3 \text{ mm}$ ), axiale Transmissionsmessungen mit niedrigerer Frequenz ( $< 500 \text{ kHz}$ ) [37, 83–85] (Fehler ca.  $0,5 \text{ mm}$  [84]) oder werten die durch axiale Transmission (1 MHz) gemessenen geführten Wellen nach Modenzugehörigkeit aus und passen diese an ein theoretisches Modell an [86, 87] (Fehler von  $0,21 \text{ mm}$ ). Für erstere [81] und letztere Methode [86] wurden nur gesunde Probanden *in vivo* gemessen. Dieser Umstand berücksichtigt nicht die starken Veränderungen, die der osteoporotische Knochen gegenüber dem gesunden aufweist. Da die Genauigkeiten dieser Methoden an gesunden Knochen und nicht an schlechten Knochen, wie den hier gemessenen, bestimmt wurden, lässt sich die hier ermittelte Genauigkeit nicht gut mit denen aus der Literatur vergleichen.

Sowohl die Ultraschall- als auch die ermittelten Knochenparameter wurden auf eine

mögliche Fähigkeit zur Gruppendiskriminierung hin untersucht (ANOVA / T-Test). Da der größte Unterschied zwischen der Vitamin-D-Mangel-Gruppe (1,  $n = 10$ ) und den mit Bisphosphonat behandelten Knochen zu erwarten war, sorgte die Zusammenlegung der Gruppen 3 (Bisphosphonatgabe zwischen 2 und 5 Jahren) und 4 (Bisphosphonatgabe länger als 5 Jahre) für eine vergleichbare Gruppengröße von 10 Knochen. Der einzige Parameter, der einen Trend zur Signifikanz aufwies ( $p < 0,07$ ), war  $SOS_{3,75^\circ}$ . Eine validierte Zuordnung der Knochen zu den Gruppen gestaltet sich generell schwierig, was sich daran zeigt, dass kein Struktur- oder Knochenparameter die Gruppen diskriminieren konnte. Dasselbe Problem hatten Krause et al. [70], die die lumbaren Wirbelkörper der hier gemessenen Kohorte in andere Gruppen einteilten (Kontrollgruppe umfasste die osteoporotischen und Vitamin D-defizienten Knochen; die mit Bisphosphonaten behandelten Knochen wurden abhängig von der Behandlungsdauer in zwei Gruppen eingeteilt) und ebenfalls keine hochsignifikanten Parameter zur Gruppendiskriminierung fanden. Eine Ausnahme bildete der histologische Parameter "erodierte Oberfläche", welcher eher zur Charakterisierung von trabekulärem Knochen geeignet ist. Dass kein weiterer Ultraschall- oder Knochenparameter in der Lage war, die hier gewählten Gruppen zu unterscheiden, kann demnach der Gruppenbildung und nicht der Aussagekraft der Parameter geschuldet sein.

Über den Tibiaschaft verteilt wurden fünf Messregionen gemessen, um die Variabilität der Ultraschall- und Knochenparameter über den Knochen zu untersuchen. Eine erneute Auswertung der multivariaten Modelle zur Bestimmung von POR, TMD,  $d_k$  und  $e_{ct}$  durch dieselben Ultraschallparameter nur für die zentrale Messposition zeigte, dass sich sowohl die  $r^2$  und RMSE als auch die Faktoren der Eingabeparameter kaum änderten.  $r^2$  blieb entweder gleich oder verbesserte sich geringfügig (im besten Fall von 0,64 auf 0,75 für TMD im inneren Band), genauso wie der RMSE, der sich im besten Fall halbierte (Abschätzung des Krümmungsindex). Die Faktoren der Eingabeparameter änderten sich im Mittel um 9 % (von 4,5 % bis 32,5 %), wohingegen die Vorzeichen konstant blieben. Daraus lässt sich schließen, dass ein einzelner Messort am Tibiamittschaft ausreichend aussagekräftig ist.

Bei einer osteoporotischen Erkrankung ist Knochenschwund ein Hauptmerkmal, was einerseits eine verringerte Kortikalisdicke und andererseits eine erhöhte Porosität zur Folge hat. So wiesen postmenopausale osteoporotische Frauen im Vergleich mit postmenopausalen gesunden Frauen in einer *in vivo* HR-pQCT-Studie von Nishiyama et al. eine verringerte kortikale Dicke von 1,08 mm statt 1,52 mm und eine erhöhte kortikale Porosität von 20,5 %<sub>p</sub> statt 13,7 %<sub>p</sub> an der distalen Tibia auf [14]. Mit den hier entwickelten multivariaten Modellen sollte es somit möglich sein, Patienten mit osteoporotisch induziertem Knochenschwund von Gesunden zu diskriminieren. Aber auch andere Knochenerkrankungen ändern die Mikrostruktur bzw. die Materialeigenschaften

des kortikalen Knochens wie u.a. Diabetes Mellitus Typ 2, eine durch Glukokortikoid induzierte Osteoporose oder die renale Osteodystrophie. Für nicht frakturierte Diabetiker finden sich zum Teil widersprüchliche Daten: so fanden Paccou et al. bei diabetischen Männern an der distalen Tibia *in vivo* eine erhöhte Porosität um ca. 2 %<sub>p</sub> (von 8,7 %<sub>p</sub> auf 10,9 %<sub>p</sub>) [88]; Yu et al. hingegen konnten diesen Zusammenhang bei afro-amerikanischen Frauen nicht finden [89]. Etwas anders verhält es sich, wenn Frakturen in Kombination mit Diabetes untersucht werden: so wiesen frakturierte diabetische Frauen im Gegensatz zu nicht-frakturierten eine ca. doppelt so große kortikale Porosität an der distalen Tibia auf (5,7 %<sub>p</sub> statt 3,0 %<sub>p</sub>), wie Patsch et al. [90] berichteten. Bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose wurde in zwei Studien eine Verringerung der Kortikalisdicke und eine Erhöhung der kortikalen Porosität am distalen Radius *in vivo* dokumentiert [91, 92]: Tang et al. [92] gaben eine um 10 % verringerte Kortikalisdicke und eine um ca. 42 % erhöhte Porosität an. Die bei Dialysepatienten auftretende renale Osteodystrophie verändert ebenfalls die Mikrostruktur des kortikalen Knochens. Allerdings finden sich auch hier widersprüchliche Daten: so konnten Nickolas et al. [93] in einer *in vivo* HR-pQCT-Studie keine Änderung der kortikalen Dicke, dafür einen Anstieg der Porosität um 3,9 % an der distalen Tibia bestimmen, wohingegen Bielez et al. [94] bei einem ähnlichen Studienaufbau keine Änderung der Porosität, dafür eine Verringerung der Kortikalisdicke um den Faktor 1,6 fanden (von 0,95 mm auf 0,58 mm). Da die meisten dieser Studien mit HR-pQCT an der distalen Tibia bzw. distalem Radius durchgeführt wurden, bleibt die Frage inwiefern sich die Ergebnisse auf den Tibiaschaft übertragen lassen. Insbesondere ist nicht geklärt, ob die Ergebnisse der Radius-Studien Rückschlüsse auf den Tibiaschaft zulassen, da die Tibia im Vergleich zum Radius ein gewichtstragender Knochen ist und somit Unterschiede im Knochenumbau vorliegen können. Prinzipiell lassen sich dennoch Tendenzen der kortikalen Änderungen erkennen, die hauptsächlich endostal mit einer Trabekularisierung der Kortikalis beginnen. Durch die Messung der tiefer liegenden Schichten mit dem Sensor könnte so eine frühe Erkennung dieser Änderungen ermöglicht werden. Messungen an entsprechenden Patientenkollektiven wären nötig, um diese Hypothese zu überprüfen.

## 5.6 Zusammenfassung

Es wurden  $\mu$ CT- und Ultraschallmessungen an 5 Messorten des humanen Tibiaschafts (36 Knochen) *ex vivo* durchgeführt und die Knochenparameter Porosität, Kortikalisdicke und Mineralisierung sowie die Ultraschallparameter Schallgeschwindigkeit, Frequenzverhältnis und Amplitudendämpfung jeweils in axialer und schräger Richtung ausgewertet. Die mit  $\mu$ CT bestimmten Knochenparameter waren unabhängig voneinander ( $r^2 < 0,3$ ). Die Präzisionsfehler der Ultraschallparameter waren kleiner als 17 % (die der Schallgeschwindigkeiten  $< 8$  %) und immer kleiner als die Variation innerhalb der Knochen und zwischen den Knochen. Die Ultraschallmessung in schräger Richtung wurde durch die Krümmung der Knochenoberfläche beeinflusst; der dadurch induzierte Fehler in der Schallgeschwindigkeitsmessung konnte allerdings durch einen zuvor entwickelten Algorithmus reduziert werden. Generell scheint die schräge Ultraschallwelle durch tiefer liegende und damit endostalere Schichten zu laufen, als die Welle in axialer Richtung. Dies zeigte sich an den jeweils besseren Korrelationen der axialen Ultraschallparameter mit den Knochenparametern des äußeren Kortikalisbandes (bis 1 mm Tiefe) bzw. der schrägen Ultraschallparameter mit den Knochenparametern des inneren Kortikalisbandes (ab 1,5 mm Tiefe). Die Schallgeschwindigkeiten wurden nicht durch die Kortikalisdicke beeinflusst, wie die schlechten Korrelationen ( $r^2 < 0,2$ ) nahelegen. Alle durch Ultraschall vorhergesagten Knochenparameter konnten mit einem Fehler kleiner 18 % des jeweiligen Bereichs (95 %-Konfidenzintervall) bestimmt werden, für die Porositäten im inneren und äußeren Band lag dieser Fehler bei ca. 11 %. Der Fehler bei der Kortikalisdickenbestimmung lag bei ca. 0,5 mm und ist genauso groß wie der einer vergleichbaren Studie, welche ein anderes mit axialer Transmission bei niedrigerer Frequenz arbeitende Ultraschallgerät nutzte. Der Anisotropie-Index (quadriertes Verhältnis der Schallgeschwindigkeiten) konnte im Gegensatz zur ursprünglichen Annahme nicht für die Bestimmung der Porosität genutzt werden. Es zeigte sich, dass ein Messort am Tibiaschaft ausreichend ist um repräsentative Werte der Knochenparameter mit Ultraschall zu ermitteln. Für ein *in vivo* taugliches Design müssen allerdings die Durchmesser der Ultraschallwandler verringert werden.

Zusammenfassend kann aus den hier vorgestellten Messungen an Knochen *ex vivo* die Schlussfolgerung gezogen werden, dass das vorgestellte Sensordesign zur Charakterisierung von Knochenmerkmalen wie Porosität, Mineralisierung und Kortikalisdicke geeignet ist. Eine Studie mit einem modifizierten Sensor an Knochen zur Verifizierung der hier gefundenen Ergebnisse *in vivo* wäre der nächste Schritt, um die Sensoreignung auch bei überlagerndem Weichteil zu prüfen. Des Weiteren wäre es interessant die Auswirkungen von Diabetes Mellitus Typ 2, einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose und

## **Kapitel 5** | Messungen an Knochen *ex vivo*

einer renalen Osteodystrophie auf die Knocheneigenschaften Porosität und Kortikalisdicke des Tibiaschafts mit dem Sensor zu untersuchen.

# 6

## Zusammenfassung und Ausblick

---

<b>6.1 Zusammenfassung</b> .....	<b>114</b>
<b>6.2 Ausblick</b> .....	<b>118</b>

---

## 6.1 Zusammenfassung

Die axiale Transmission ist das Standardverfahren für Ultraschallmessungen am kortikalen Knochen und ist in zwei kommerziellen [95, 96] sowie einigen experimentellen Geräten [37, 49, 97] realisiert worden. Verschiedene Ansätze, wie z.B. Auswertungsalgorithmen (Stichpunkt “guided wave modes”) oder Frequenzen (100 kHz - 1,25 MHz), sollen unterschiedliche Aspekte der Knochenqualität messen, beschränken sich dabei allerdings immer auf die axiale Richtung, d.h. parallel zur Knochenachse. Simulationsstudien [43, 46] deuten darauf hin, dass die Anisotropie der Elastizitätskoeffizienten mit der Porosität korreliert ist und somit die Schallgeschwindigkeit senkrecht zur Knochenachse (tangential) stärker von der Porosität beeinflusst wird als in paralleler (axialer) Richtung, weshalb sie zusätzliche Informationen zur axialen Schallgeschwindigkeit bieten könnte. Da sich die Messung der tangentialen Schallgeschwindigkeit an humanen Röhrenknochen aufgrund der limitierten Breite und überlagerndem Weichteil sehr schwierig gestaltet und der Schallgeschwindigkeitsverlauf an kortikalem Röhrenknochen einer Kosinuskurve folgt [52], wird in dieser Arbeit der Ansatz verfolgt, eine Schallgeschwindigkeitsmessung in einem definierten Winkel von ca.  $38^\circ$  zur Knochenachse zusätzlich zur axialen Richtung durchzuführen, um die Anisotropie (Anisotropie-Index = quadriertes Verhältnis der Schallgeschwindigkeiten in axialer und schräger Richtung) und damit die Porosität abschätzen zu können.

Diese Arbeit dokumentiert die Entwicklung und die Validierung eines neuen Ultraschallsensors zur Abschätzung von kortikaler Porosität durch Schallgeschwindigkeitsmessungen in verschiedene Richtungen an der humanen Tibia. Dabei werden die Schritte von theoretischen Überlegungen und der Abschätzung von Fehlerquellen (Kapitel 2) über die Realisierung (Kapitel 3) und Phantommessungen (Kapitel 4) bis hin zur *ex vivo* Messung von Tibiae (Kapitel 5) beschrieben.

Die Parameter des Sensors (Anzahl der Ultraschallwandler, Pitch, Frequenz) wurden unter der Annahme, dass die Ultraschallwandler als Punktquellen betrachtet werden können, an die biologischen Gegebenheiten (überlagerndes Weichteil, minimale Tibiabreite, Dämpfung) angepasst. Das Prinzip der bidirektionalen Transmission [49], wofür pro Ultraschallpfad mindestens zwei Sender und Empfänger benötigt werden, minimiert den durch eine inkonsistente Weichteildicke (Winkel zwischen Sensor- und Knochenoberfläche) induzierten Fehlern bei Schallgeschwindigkeitsmessungen. Es ergab sich somit ein  $3 \times 4$  Raster, bei dem zwei Gruppen von je drei Sendern um sechs Empfänger angeordnet waren, was die Messung von drei parallelen axialen und zwei um  $\pm 37,5^\circ$  gedrehten Pfaden ermöglichte. Ein Pitch (Mittenabstand der Ultraschallwandler) von 13 mm in axialer und 16,4 mm in  $37,5^\circ$ -Richtung war ein Kompromiss aus möglichst geringer Dämpfung durch eine kurze Wegstrecke im Knochen und einer Messung trotz überla-

gerndem Weichteil. Die gewählte Frequenz von 1 MHz war ebenfalls ein Kompromiss aus möglichst geringer Dämpfung und einer Unabhängigkeit von Schallgeschwindigkeit und Kortikalisdicke.

Geometrische Berechnungen zur Abschätzung von Fehlerquellen, wie Positionierung, unterschiedliche Weichteildicke, variable Schallgeschwindigkeiten (von Knochen und Weichteil) und Knochengeometrie (Krümmung), wurden im Vorfeld durchgeführt um das Sensordesign auf Tauglichkeit und Fehleranfälligkeit zu prüfen. Die Approximation des Knochens durch einen Zylinder mit unbekanntem Radius bzw. eine Platte vereinfachte diese Berechnungen. Dabei stellte sich heraus, dass die Krümmung des Knochens eine nicht zu vernachlässigende Fehlerquelle bei der Messung von nicht achsenparallelen Ultraschallwellen darstellt und der Einfluss der Krümmung auch von der Grundschallgeschwindigkeit abhängt. Mithilfe der absoluten Laufzeiten in den drei axialen Pfaden ließ sich jedoch die Krümmung bestimmen und ein geeigneter Korrekturalgorithmus konnte die absoluten Fehler in der Porositätsabschätzung mithilfe des Anisotropie-Indexes von 38 %<sub>p</sub> auf 1 %<sub>p</sub> (bei typischen Porositätswerten von 3-27 %<sub>p</sub>) minimieren. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das Sensordesign als geeignet für Schallgeschwindigkeitsmessungen am Knochen befunden und der Sensor in Auftrag gegeben. Zeitgleich erfolgte die Elektronik- und Softwareentwicklung, um den Sensor nutzen zu können.

Porositätsphantome, hergestellt mit einem 3D-Druckverfahren, sollten den Zusammenhang zwischen den Schallgeschwindigkeiten in axialer und schräger Richtung mit der Porosität klären. In der Literatur wird eine unterschiedliche Beeinflussung der axialen und der tangentialen Schallgeschwindigkeit beschrieben, welcher anhand von Simulationsstudien untersucht wurde [43]. Die Phantome wiesen Porositäten von 0-25 %<sub>p</sub> in 5 %<sub>p</sub>-Schritten auf, wobei der Porendurchmesser konstant war und sich die Anzahl der gleichmäßig verteilten Poren änderte. Die Messungen mit dem Sensor zeigten tatsächlich einen stärkeren Schallgeschwindigkeitsabfall mit zunehmendem Winkel zu den Poren und bestätigten so die prinzipielle Annahme der Studie von Bossy et al. [43]. Der berechnete Anisotropie-Index konnte die Porosität vorhersagen, allerdings funktionierte die Vorhersage unter Ausnutzung der schrägen Schallgeschwindigkeit deutlich besser (Fehler von 0,4 %<sub>p</sub> vs. 1,4 %<sub>p</sub>). Als weiterer Parameter, der für eine Porositätsbestimmung relevant sein könnte, ergab sich das Frequenzverhältnis der Pfade, berechnet aus der Frequenz der ersten Schwingung am hinteren und der am vorderen Empfänger, wobei zunehmende Porosität eine zunehmende Dämpfung höherer Frequenzen verursacht. Am besten funktionierte ein multivariates Modell, welches die Porosität mithilfe der Schallgeschwindigkeit und des Frequenzverhältnisses jeweils in schräger Richtung vorhersagen konnte. Durch die deutlich niedrigere Materialschallgeschwindigkeit der Phantome (2450 m/s) im Vergleich mit der Knochenschallgeschwindigkeit ließ sich so nur der qualitative, jedoch nicht der quantitative Zusammenhang zwischen der Porosität und den

Ultraschallparametern ermitteln.

Zur Überprüfung des Einflusses der Oberflächenkrümmung und von Fehlpositionierung auf die Schallgeschwindigkeiten wurden analog zur geometrischen Berechnung zylindrische Phantome aus Plexiglas mit verschiedenen Krümmungsradien hergestellt und mit dem Sensor in definierten (Fehl-) Positionierungen gemessen. Der in den Berechnungen vorhergesagte Schallgeschwindigkeitsabfall in schräger Richtung konnte bei den Phantommessungen bestätigt werden, auch wenn der theoretische um ca. 28 % größer als der gemessene war. Durch Anwendung des zuvor bestimmten Korrekturalgorithmus minimierte sich der Einfluss der Krümmung deutlich, sodass sich der Fehler der schrägen Schallgeschwindigkeit dem der axialen annäherte. Die definierten Fehlpositionierungen führten zu einem von Null abweichenden Porositätswert von 0,4 %<sub>p</sub>, berechnet aus der an den Porositätsphantomen ermittelten Formel, und war somit in derselben Größenordnung wie schon der in den geometrischen Berechnungen ermittelte Porositätsfehler von 1 %<sub>p</sub>.

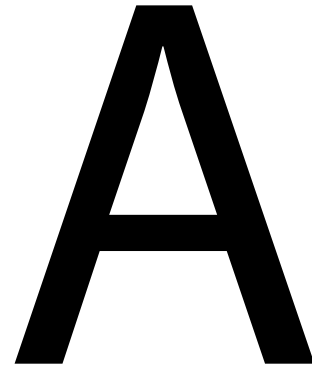
Anhand von 36 osteoporotischen Tibiae sollte die Anwendbarkeit des Sensors direkt an menschlichen Knochen *ex vivo* getestet werden. Zur Messung von Knocheneigenschaften wie Porosität, Mineralisierung und Kortikalisdicke diente ein  $\mu$ CT. Diese Knochenparameter waren unabhängig voneinander mit  $r^2 < 0,3$ . Die Ultraschallparameter Schallgeschwindigkeit, Frequenzverhältnis und Amplitudendämpfung in jeweils axialer und schräger Richtung wiesen Präzisionsfehler  $< 17$  % (Schallgeschwindigkeiten  $< 8$  %) bezogen auf ihren Bereich (95 %-Konfidenzintervall) auf, welche immer kleiner waren als die Variation der Ultraschallparameter innerhalb und zwischen den Knochen. Der durch die Krümmung der Knochenoberfläche induzierte Fehler der schrägen Schallgeschwindigkeit konnte durch den entwickelten Korrekturalgorithmus minimiert werden, was sich in Einzelkorrelationen der korrigierten und unkorrigierten schrägen Schallgeschwindigkeit einerseits mit dem Krümmungsindex ( $r^2 = 0,03$  vs.  $0,33$ ) und andererseits mit den Porositäts- und Mineralisierungswerten (Verbesserung der  $r^2$ -Werte durch Korrektur um mindestens  $0,25$ ) zeigte. Die Ergebnisse legen nahe, dass die axiale Ultraschallwelle sensitiv für eine Schicht vom Periost bis in eine Tiefe von 1 mm ist und die schräge Ultraschallwelle eher durch die Eigenschaften der Schicht nahe zum Endost (ab einer Tiefe von 1,5 mm) beeinflusst wird. Die Kortikalisdicke hatte keinen Einfluss auf die Schallgeschwindigkeiten ( $r^2 < 0,2$ ). So wie bereits an den Porositätsphantomen gezeigt, konnte die Porosität der Knochen *ex vivo* in den beiden Schichten jeweils durch die Schallgeschwindigkeit und das Frequenzverhältnis in axialer bzw. schräger Richtung mit einem Fehler von 1,7 %<sub>p</sub> bzw. 4,7 %<sub>p</sub> vorhergesagt werden, wobei die prozentualen Fehler bezogen auf den gemessenen Bereich ähnlich waren (jeweils ca. 11 %). Als neuer Parameter konnte die Amplitudendämpfung in beiden Richtungen zur Bestimmung der Kortikalisdicke (Fehler von 0,5 mm) identifiziert werden. Dies entspricht einem typischen relativen Fehler

von ca. 16 % bezogen auf den hier gemessene Bereich der Kortikalisdicke von 1,0 mm bis 4,2 mm. Bei einer ähnlichen Studie mit einem anderen Ultraschallgerät wurde ebenfalls ein Fehler von 0,5 mm dokumentiert [84]. Die Mineralisierung (TMD) in den beiden Schichten korrelierte nur mit den jeweiligen Schallgeschwindigkeiten und ließ sich mit einem Fehler zwischen  $8\text{-}13 \text{ mgHA/cm}^3$  abschätzen, entsprechend relativen Fehlern von 11 % bis 19 %. Entgegen der ursprünglichen Annahme korrelierte der Anisotropie-Index nicht mit der Porosität und konnte nicht für die Bestimmung derselben genutzt werden. Der Messort direkt in der Mitte des Schaftes war repräsentativ für die umliegenden Messorte (jeweils  $\pm 10 \text{ mm}$  bzw.  $\pm 20 \text{ mm}$  um diesen herum) und sollte somit ausreichend aussagekräftig sein.

Anhand der hier gezeigten Ergebnisse der theoretischen Überlegungen, der geometrischen Berechnungen und der Messungen an Phantomen und den Knochen lässt sich schlussfolgern, dass das Sensordesign geeignet ist, um die kortikale Porosität im oberflächennahen und dem Endost nahen Band unter Ausnutzung der Schallgeschwindigkeiten und des Frequenzverhältnisses in unterschiedliche Richtungen mit einem relativen Fehler von ca. 20 % bezogen auf den erwarteten Bereich *in vivo* ( $3\text{-}27 \%_p$  [27]) abzuschätzen. Diese Genauigkeit würde ausreichen, um Patienten mit niedrigen Porositätswerten von denen mit hoher Porosität zu diskriminieren. Zusätzlich könnte die Amplitudendämpfung in beide Richtungen genutzt werden, um eine Abschätzung der Kortikalisdicke zu erhalten. Die ursprüngliche Hypothese, dass die Porosität durch das Verhältnis der beiden Schallgeschwindigkeiten (Anisotropie-Index) vorhergesagt werden kann, konnte nicht bestätigt werden. Eine neue Errungenschaft hingegen ist die in größerer Tiefe messbare Porosität durch die Ultraschallwelle in nicht achsen-paralleler Richtung. Andererseits zeigte sich, dass die Kombination aus axialer und schräger Messung neue Messmöglichkeiten eröffnet, die bei einer rein axialen Messung nicht möglich sind. Dazu gehört die selektive Messung von Porosität und Mineraldichte in größeren Tiefen bis zum Endost; einem Bereich, in dem die frühesten und stärksten pathologischen Veränderungen stattfinden. Dieser Bereich wird durch die Messung in den schrägen Pfaden zugänglich, wobei die axiale Messung in drei parallelen Pfaden wiederum die Abschätzung der Oberflächenkrümmung gestattet, was erst eine akzeptable Genauigkeit der Schallgeschwindigkeitsmessung in schräger Richtung ermöglicht.

## 6.2 Ausblick

Die hier präsentierten Ergebnisse der Messungen an Tibiae *ex vivo* müssen mindestens an einer anderen Gruppe von Knochen *ex vivo* und/oder an Probanden bzw. Patienten *in vivo* bestätigt werden. Für letztere Messungen ist der Sensor vermutlich aufgrund der effektiven Distanz von 8 mm zwischen den vorderen Empfängern und den Sendern in den axialen Pfaden, welche Messungen bei Weichteildicken von mehr als 2 mm unmöglich macht, nicht geeignet. In einem nächsten Sensordesign sollten die Durchmesser der Ultraschallwandler bei gleicher Frequenz minimiert werden, um Patienten mit einer größeren Weichteildicke messen zu können. Der Pitch in axialer und schräger Richtung sollte dabei erhalten bleiben, damit der Winkel zu der axialen Richtung ebenfalls bei ca. 38° liegt. Des Weiteren wäre es interessant, Patienten mit anderen Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, einer renalen Osteodystrophie oder einer durch Glukokortikoidgabe induzierten Osteoporose mit dem Sensor zu messen, die Auswirkungen dieser Krankheiten auf die Ultraschallparameter zu untersuchen und zu erkunden, ob hierdurch neue diagnostische Möglichkeiten bei diesen Erkrankungen eröffnet werden.



# Fehlerrechnung

## Fehler bei der Bestimmung der Schallgeschwindigkeit im Wasser

Die Schallgeschwindigkeit des Wassers wird nach der Formel von Lubbers und Graaf [57] bestimmt. Für den Temperaturbereich von 15 ° bis 35 ° ist ein Fehler von  $\Delta v_{\text{Genauigkeit}} = 0,18 \text{ m/s}$  angegeben. Die Formel für die Schallgeschwindigkeit in Wasser ( $v$ ) in Abhängigkeit von der Temperatur ( $\vartheta$ ) lautet:

$$v = 1404,3 \text{ m/s} + 4,7 \frac{\text{m/s}}{^\circ\text{C}} * \vartheta - 0,04 \frac{\text{m/s}}{^\circ\text{C}^2} \vartheta^2 \quad (\text{A.1})$$

Nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet sich der Fehler der Wasserschallgeschwindigkeit  $\Delta v$  nach:

$$\Delta v = \frac{\partial v}{\partial \vartheta} * \Delta \vartheta + \Delta v_{Genauigkeit} \quad (\text{A.2})$$

$$\Delta v = \left( 4,7 \frac{\text{m/s}}{^\circ\text{C}} - 0,08 \frac{\text{m/s}}{^\circ\text{C}^2} \vartheta \right) * \Delta \vartheta + \Delta v_{Genauigkeit} \quad (\text{A.3})$$

Der Fehler der Temperaturmessung ist zum einen durch die Auflösung des Thermometers (Checktemp 1, Hanna Instruments, Bedfordshire, UK) und zum anderen durch dessen Genauigkeit bestimmt. Letztere liegt laut Herstellerangaben bei  $\pm 0,3^\circ\text{C}$ . Der Fehler der Temperaturmessung wurde deshalb als die Summe aus der halben Skalaeinheit ( $0,05^\circ\text{C}$ ), der Standardabweichung über alle zugehörigen Messungen und dem Genauigkeitsfehler definiert.

### Fehler bei der Bestimmung der Schallgeschwindigkeit des Phantoms

Die Formel für die Schallgeschwindigkeitsbestimmung des Phantoms bei der Durchschallung im Wasserbad lautet:

$$SOS = \frac{d}{\frac{d}{v} + LZ_p - LZ_w} \quad (\text{A.4})$$

mit  $SOS$  als der Phantomschallgeschwindigkeit in  $\text{m/s}$ ,  $d$  als der Phantomdicke in  $\text{mm}$  und  $LZ_w$  und  $LZ_p$  als den Laufzeiten in  $\mu\text{s}$  bei reiner Wassermessung bzw. mit dem Phantom im Schallweg. Nach der Fehlerfortpflanzung ergibt sich folgende Formel für den Fehler der Phantomschallgeschwindigkeit:

$$\Delta SOS = \left| \frac{\partial SOS}{\partial d} \right| * \Delta d + \left| \frac{\partial SOS}{\partial v} \right| * \Delta v + \left| \frac{\partial SOS}{\partial LZ_w} \right| * \Delta LZ_w + \left| \frac{\partial SOS}{\partial LZ_p} \right| * \Delta LZ_p \quad (\text{A.5})$$

wobei die einzelnen Ableitungen lauten:

$$\frac{\partial SOS}{\partial d} = \frac{LZ_p - LZ_w}{d * \left( \frac{d}{v} + LZ_p - LZ_w \right)^2} \quad (\text{A.6})$$

$$\frac{\partial SOS}{\partial v} = \frac{d^2}{v^2 * \left( \frac{d}{v} + LZ_p - LZ_w \right)^2} \quad (\text{A.7})$$

$$\frac{\partial SOS}{\partial LZ_w} = \frac{d}{\left( \frac{d}{v} + LZ_p - LZ_w \right)^2} \quad (\text{A.8})$$

$$\frac{\partial SOS}{\partial LZ_p} = \frac{-d}{\left(\frac{d}{v} + LZ_p - LZ_w\right)^2} \quad (\text{A.9})$$

Die Fehler der Einflussgrößen ergeben sich wie folgt:

- $\Delta d$  : Fehler der Phantomdickenmessung, Summe aus dem Präzisionsfehler (Standardabweichung der 5 Messungen) und der halben Skaleneinheit des Messschiebers (0,005 mm)
- $\Delta v$  : Fehler der Schallgeschwindigkeit im Wasser, vergleiche Formel (A.2)
- $\Delta LZ_w$  : Fehler der Laufzeitbestimmung bei reiner Wassermessung, Standardabweichung aller Wassermessungen
- $\Delta LZ_p$  : Fehler der Laufzeitbestimmung der Phantommessung, Standardabweichung aller Phantommessungen der gleichen Ausrichtung



# B

## Geometrische 3D-Berechnungen

Mit Hilfe der *geometrischen 3D-Berechnung* kann der Schallverlauf von einem Sender zu einem Empfänger durch das Kopplungsmedium und entlang der Oberfläche eines Zylinder geometrisch berechnet werden. Es handelt sich hierbei um eine sehr einfache Methode, um verschiedene Fehlereinflüsse abschätzen zu können und nicht um eine Simulation, die Schalleffekte wie z.B. Dispersion berücksichtigt.

Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel2010 durchgeführt, wobei der Solver in der Standardkonfiguration als Werkzeug zum Lösen von Gleichungen benutzt wurde, die nicht nach einer Variablen hin aufgelöst werden konnten. Um automatisch mehrere Sender-Empfänger-Anordnungen und Fehlereinflüsse nacheinander berechnen zu können, wurde ein Makro mit “Microsoft Visual Basic for Applications” programmiert,

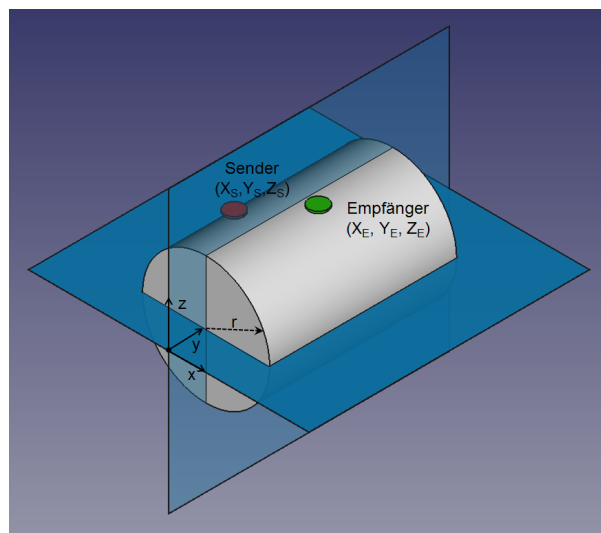
## Anhang B | Geometrische 3D-Berechnungen

welches hier nicht näher erläutert wird.

### Eingabeparameter

Folgende Parameter müssen vorgegeben werden, um die Berechnung durchführen zu können:

- Koordinaten des Senders im Sensor ( $X_S, Y_S$ )
- Koordinaten des Empfängers im Sensor ( $X_E, Y_E$ )
- Krümmungsradius ( $r$ ) bzw. Erhöhung ( $e$ )
- Kippung in Achsenrichtung ( $\gamma$ )
- Kippung senkrecht zur Achse ( $\beta$ )
- Verschiebung gegenüber der Zylinderachse ( $X$ -Offset)
- Einfluss der Dicke des Kopplungsmediums ( $d$ )
- variable Schallgeschwindigkeiten des Kopplungsmediums ( $SOS_{KM}$ )
- variable Schallgeschwindigkeiten des Phantoms ( $SOS_P$ )



**Abbildung B.1:** Aufbau der geometrischen 3D-Berechnung

Die  $X$ - und  $Y$ -Koordinaten der Ultraschallwandler sind relativ zueinander angegeben und sollen eine starre Ausrichtung wie in einem Sensor haben. Im Verlauf der Berechnungen werden die Koordinaten angepasst: bei Verkippung des "Sensors" in Achsenrichtung des Zylinders ändert sich die absolute  $Y$ -Koordinate der Wandler ( $Y_{abs}$ ) und bei Kippung senkrecht zur Achse oder einer  $X$ -Offset-Verschiebung die  $X$ -Koordinate ( $X_{abs}$ ).

$$Y_{abs} = \text{sign}(Y) * \sqrt{\frac{Y^2}{1 + \tan^2 \gamma}} \quad (\text{B.1})$$

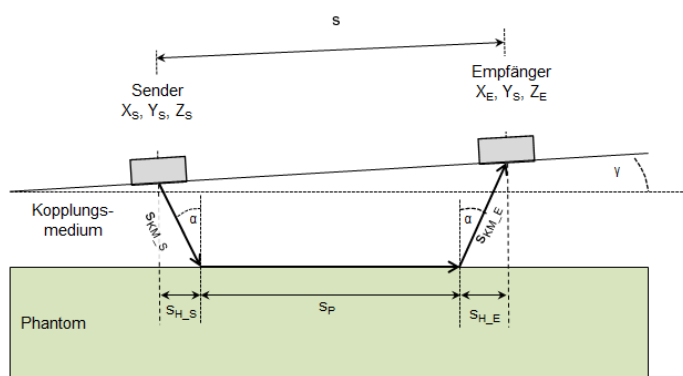
$$X_{abs} = \text{sign}(X) * \sqrt{\frac{(X + X_{Offset})^2}{1 + \tan^2 \beta}} \quad (\text{B.2})$$

Die  $Z$ -Koordinate des Senders bzw. Empfängers lässt sich aus  $d$ ,  $r$ ,  $\gamma$  und  $\beta$  in Kombination mit den absoluten  $Y$ - und  $X$ -Koordinaten bestimmen:

$$Z = r + d + Y_{abs} * \tan \gamma + X_{abs} * \tan \beta \quad (\text{B.3})$$

### Berechnung der Laufzeit an einer Platte ( $e = 0$ mm)

Der vereinfachte Strahlenverlauf für eine Platte ist in Abbildung B.2 dargestellt, mit  $\alpha$  als dem kritischen Winkel (siehe Formel (2.2)).



**Abbildung B.2:** Vereinfachter Strahlenverlauf für geometrische Berechnungen an einer Platte

Der Abstand zwischen Sender und Empfänger  $s$  ist gleich  $s = \sqrt{(X_S - X_E)^2 + (Y_S - Y_E)^2}$ . Der Zusammenhang zwischen dem Einfallswinkel  $\alpha$  und der horizontalen Distanz  $s_H$  zwischen dem Sender bzw. Empfänger und dem Auftreffen auf den Testkörper lässt sich berechnen nach:

$$\tan \alpha = \frac{s_{H,S/E}}{Z_{S/E}} \quad (\text{B.4})$$

Daraus ergibt sich unter Einbeziehung der Formel (2.2) für den kritischen Winkel  $\alpha$ :

$$s_{H,S/E} = Z_{S/E} * \tan \left( \arcsin \left( \frac{SOS_{KM}}{SOS_p} \right) \right) \quad (\text{B.5})$$

Der Weg durch den Testkörper  $s_p$  ist folglich  $s_p = s - s_{H,S} - s_{H,E}$ . Die im Kopplungsmedium zurückgelegte Strecke  $s_{KM}$  ist:

$$s_{KM} = \sqrt{Z^2 + s_H^2} \quad (\text{B.6})$$

Die absolute Laufzeit  $t_{ges}$  ergibt sich aus der Summe der einzelnen Abschnitte: die Strecken durchs Kopplungsmedium  $s_{KM,S}$  und  $s_{KM,E}$  und die Strecke durch den Testkörper  $s_p$ :

$$t_{ges} = \frac{s_{KM,S} + s_{KM,E}}{SOS_{KM}} + \frac{s_p}{SOS_p} \quad (\text{B.7})$$

### Berechnung der Laufzeit an einem Zylinder ( $e > 0$ mm)

Für den Fall, dass die  $Y$ -Koordinaten des Senders und des Empfängers identisch sind, können die Berechnungen an einer Platte angewendet werden (siehe Seite 125 mittig), da entlang der Zylinderachse der Schallweg auf einer Geraden erfolgt, vergleiche Bild B.3. Falls die  $X$ -Koordinaten der Ultraschallwandler identisch wären, würde der Schallweg einer Kreisbahn folgen (vergleiche Bild B.3 links). Dieses Szenario ist allerdings nicht vorgesehen, da eine solche Kombination nicht bei dem entwickelten Sensor vorkommt. Bei unterschiedlichen  $X$ - und  $Y$ -Koordinaten des Senders und des Empfängers ergibt sich eine Ellipsenform, abhängig von dem Winkel zur Zylinderachse (siehe Bild B.3 rechts).

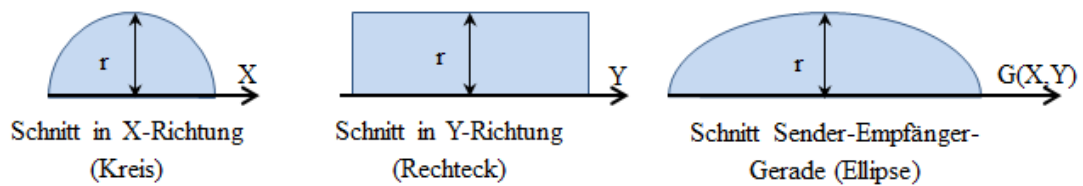
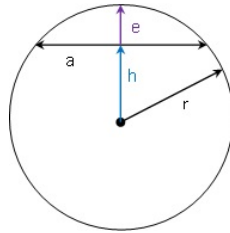


Abbildung B.3: Verschiedenen Schnitte durch einen Zylinder

*Berechnung des Radius  $r$  aus der Erhöhung  $e$*  Der Zusammenhang zwischen einer Kreissehne  $a$  und dem Radius  $r$  ist:

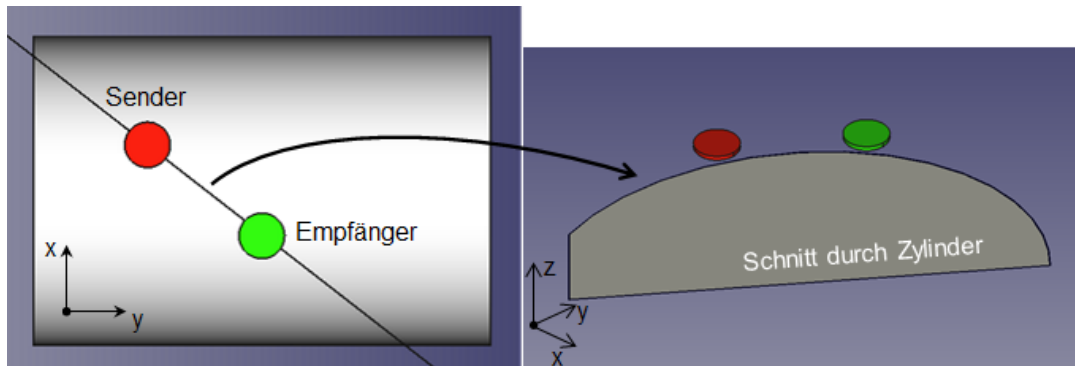
$$h^2 = r^2 - (0,5 * a)^2 \quad (\text{B.8})$$

wobei  $r = h + e$ , siehe Bild B.4. Daraus folgt für den Radius  $r = \frac{e^2 + (0,5 * a)^2}{2e}$ .



**Abbildung B.4:** Zusammenhang zwischen Radius und Erhöhung

*Betrachtung für den Fall  $Y_S \neq Y_E$*  Für den Fall, dass die  $Y$ -Koordinaten des Senders und des Empfängers nicht identisch sind, entspricht der Schnitt entlang der Sender-Empfänger-Geraden durch den Zylinder einer Ellipse (siehe Bild B.5).

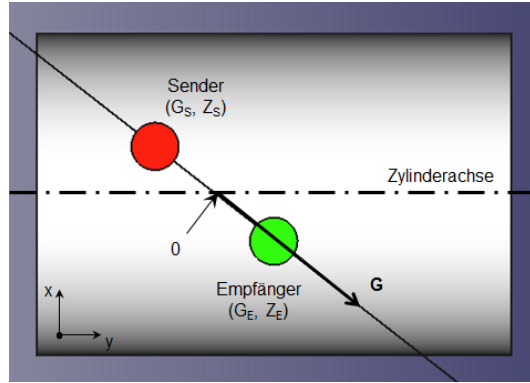


**Abbildung B.5:** Schnitt durch Zylinder entlang der Sender-Empfänger-Geraden

Die beiden Punkte auf der Ellipse senkrecht unterhalb der Ultraschallwandler lassen sich mit der Kreisformel  $z_{Kreis}(X_{abs}) = \sqrt{r^2 - X_{abs}^2}$  berechnen.

Für die Berechnungen an einer Ellipse wird das dreidimensionale Problem auf ein zweidimensionales reduziert, indem eine neue Bezugskordinatenachse  $G$  eingeführt wird

(siehe Bild B.6).  $G$  entspricht dabei der Sender-Empfänger-Geraden, wobei der Schnittpunkt mit der Zylinderachse als Nullpunkt definiert ist. Der Radius  $r$  des Zylinders entspricht dabei der Nebenachse der Ellipse.



**Abbildung B.6:** Einführung der neuen Bezugskoordinatenachse  $G$  für Ellipsenberechnungen

Die Gleichung für die Koordinatenachse  $G$ , mit  $n$  als dem Schnittpunkt mit der Zylinderachse ( $Y$ -Achse), lautet:

$$G(X) = \frac{Y_{E\_abs} - Y_{S\_abs}}{X_{E\_abs} - X_{S\_abs}} * X + n = \frac{\Delta Y_{abs}}{\Delta X_{abs}} * X + n \quad (B.9)$$

woraus für  $n$  folgt:

$$n = Y_{E\_abs} - \frac{\Delta Y_{abs}}{\Delta X_{abs}} * X_{E\_abs} \quad (B.10)$$

Die  $G$ -Koordinaten für den Sender bzw. den Empfänger sind definiert als der Abstand  $g$  zu  $n$  und lassen sich aus den  $X_{abs}$ - und  $Y_{abs}$ -Koordinaten berechnen:

$$g(X_{abs}, Y_{abs}) = \sqrt{(Y_{abs} - n)^2 + X_{abs}^2} * \text{sign}(X_{abs}) \quad (B.11)$$

Die allgemeine Ellipsengleichung adaptiert auf diesen Fall, mit  $a$  als Hauptachse, lautet:

$$Z(g) = \frac{r}{a} * \sqrt{a^2 - g^2} \quad (B.12)$$

Umgestellt nach  $a$  ergibt sich so für die Hauptachse:

$$a = \frac{g_E * r}{\pm \sqrt{r^2 - z_{Kreis_E}^2}} = \frac{g_E * r}{X_{E\_abs}} \quad (B.13)$$

Alternativ kann man  $a$  auch mit Hilfe der Senderkoordinaten berechnen.

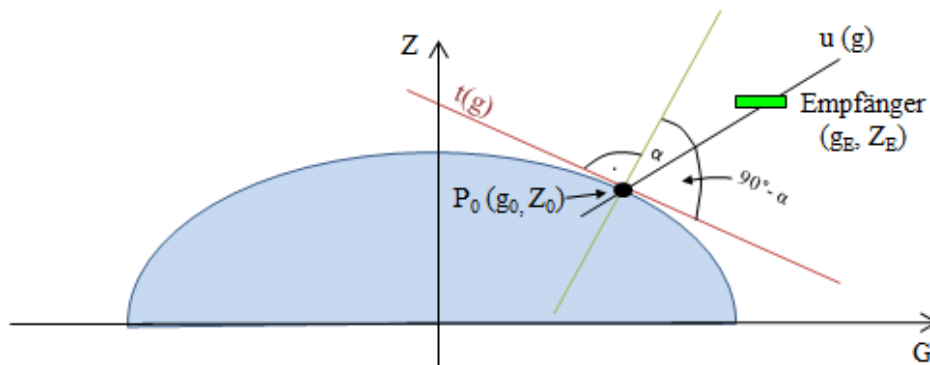
Die Ultraschallwelle soll unter dem Einfallswinkel  $\alpha$  auf die Ellipse treffen. Dazu wird eine Gerade  $u(g)$  benötigt, die einerseits durch den Ultraschallwandler (hier exemplarisch für den Empfänger dargestellt) läuft und andererseits die Ellipse unter dem Einfallswinkel  $\alpha$  im Punkt  $P(g_o, Z_o)$  schneidet (vergleiche Bild B.7). An jedem Punkt der Ellipse ist die Steigung eine andere, weswegen zunächst die allgemeine Formel für eine Tangente an beliebiger Stelle  $(g_o, Z_o)$  aufgestellt wird [98]:

$$\frac{g * g_o}{a^2} + \frac{Z * Z_o}{r^2} = 1 \quad (\text{B.14})$$

Umgestellt nach  $Z$  ergibt sich für die Tangentengleich  $t(g)$ :

$$Z = t(g) = \frac{r^2}{Z_o} * \left( 1 - \frac{g_o}{a^2} * g \right) \quad (\text{B.15})$$

mit der Steigung  $\dot{t} = -\frac{g_o * r^2}{Z_o * a^2}$ .



**Abbildung B.7:** Strahlenverlauf von Ellipse zu dem Empfänger

Der Winkel zwischen zwei Geraden ist definiert als:

$$\tan(\theta) = \frac{\dot{u} - \dot{t}}{1 + \dot{u} * \dot{t}} \quad (\text{B.16})$$

mit  $\dot{u} = \frac{Z_E - Z_o}{g_E - g_o}$  als der Steigung der Ultraschallgeraden  $u(g)$ . Der Winkel  $\theta$  ist dabei  $90^\circ - \alpha$ . Durch Einsetzen von Formel (B.12) für  $Z_o$  kann Formel (B.16) mit dem Solver (Excel, GRG-Nichtlinear, Konvergenz 0,0001, Ableitungen zentral) nach  $g_o$  aufgelöst werden. Die dazugehörige  $Z_o$ -Koordinate kann mit Formel (B.12) berechnet und so der Ein- bzw. Ausstrahlpunkt approximiert werden. Die Strecke im Kopplungsmedium kann bestimmt werden nach:

$$s_{KM} = \sqrt{(g_E - g_o)^2 + (Z_E - Z_o)^2} \quad (\text{B.17})$$

Der entlang der Ellipse zurückgelegte Weg im Testkörper ist nicht analytisch lösbar, weswegen lediglich eine Abschätzung der Weglänge erfolgen kann. Dabei wird der Ellipsenbogen zwischen dem Ein- und dem Ausfallpunkt ( $P_{o.S}$  bzw.  $P_{o.E}$ ) in Abschnitte unterteilt (für die durchgeführten Berechnungen 6000). Für jeden Abtastpunkt  $g_{Xi}$  wird der zugehörige  $Z_{Xi}$  und der lineare Abstand zwischen zwei benachbarten Abtastpunkten berechnet. Die Summe aller Einzelstrecken ergibt eine Approximation an den wahren Schallweg im Testkörper:

$$s_P = \sum_{i=0}^{6000} \sqrt{p^2 + z(i)^2} \quad (\text{B.18})$$

mit der Schrittweite  $p = \frac{g_{o.S} - g_{o.E}}{6000}$  und dem jeweiligen Z-Wert  $z(i) = \frac{r}{a} \sqrt{a^2 - (g_{o.S} + i * p)^2}$ . Die Gesamtlaufzeit des Signals ergibt sich aus Formel (B.7).

# Literaturverzeichnis

- [1] HADJI, P. ; KLEIN, S. ; GOTHE, H. ; HÄUSSLER, B. ; KLESS, T. ; SCHMIDT, T. ; STEINLE, T. ; VERHEYEN, F. ; LINDER, R.: The epidemiology of osteoporosis–Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 110 (2013), jan, Nr. 4, S. 52–7. – ISSN 1866–0452
- [2] OSNES, E. K. ; LOFTHUS, C. M. ; MEYER, H. E. ; FALCH, J. A. ; NORDSLETEN, L. ; CAPPELEN, I. ; KRISTIENSEN, I. S.: Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 15 (2004), Nr. 7, S. 567–574. – ISSN 0937–941X
- [3] HILIGSMANN, M. ; ETHGEN, O. ; RICHY, F. ; REGINSTER, J. Y.: Utility values associated with osteoporotic fracture: A systematic review of the literature. In: *Calcified Tissue International* 82 (2008), Nr. 4, S. 288–292. – ISSN 0171967X
- [4] KEENE, G. S. ; PARKER, M. J. ; PRYOR, G. A.: Mortality and morbidity after hip fractures. In: *Bmj* 307 (1993), Nr. 6914, S. 1248–50. – ISSN 0959–8138
- [5] CENTER, J. R. ; NGUYEN, T. V. ; SCHNEIDER, D. ; SAMBROOK, P. N. ; EISMAN, J. A.: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. In: *Lancet* 353 (1999), mar, Nr. 9156, S. 878–82. – ISSN 0140–6736
- [6] DIMAI, H. ; REDLICH, K. ; PERETZ, M. ; BORGSTRÖM, F. ; SIEBERT, U. ; MAHLICH, J.: Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. In: *Health Economics Review* 2 (2012), Nr. 1, S. 12. – ISSN 2191–1991
- [7] HÄUSSLER, B. ; GOTHE, H. ; GÖL, D. ; GLAESKE, G. ; PIENKA, L. ; FELSEBERG, D.: Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany–the BoneEVA Study. In: *Osteoporosis international* 18 (2007), jan, Nr. 1, S. 77–84. – ISSN 0937–941X

## LITERATURVERZEICHNIS

- [8] BLEIBLER, F. ; KONNOPKA, A. ; BENZINGER, P. ; RAPP, K. ; KÖNIG, H. H.: The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany - A demographic simulation model. In: *Osteoporosis International* 24 (2013), Nr. 3, S. 835–847. – ISSN 0937941X
- [9] LAUGIER, P. (Hrsg.) ; HAIAT, G. (Hrsg.): *Bone Quantitative Ultrasound*. Springer, 2011. – ISBN 978-94-007-0016-1
- [10] RHO, J. Y. ; KUHN-SPEARING, L. ; ZIOUPOS, P.: Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. In: *Medical Engineering and Physics* 20 (1998), Nr. 2, S. 92–102. – ISSN 13504533
- [11] GRANKE, M. ; GRIMAL, Q. ; SAÏED, A. ; NAULEAU, P. ; PEYRIN, F. ; LAUGIER, P.: Change in porosity is the major determinant of the variation of cortical bone elasticity at the millimeter scale in aged women. In: *Bone* 49 (2011), nov, Nr. 5, S. 1020–6. – ISSN 1873-2763
- [12] MCCALDEN, R.W. ; MCGEOUGH, J.A.: Age-related changes in the tensile properties of cortical bone. In: *J Bone Joint Surg ...* 75 (1993), Nr. 8
- [13] MALO, M. K. H. ; ROHRBACH, D. ; ISAKSSON, H. ; TÖYRÄS, J. ; JURVELIN, J. S. ; TAMMINEN, I. S. ; KRÖGER, H. ; RAUM, K.: Longitudinal elastic properties and porosity of cortical bone tissue vary with age in human proximal femur. In: *Bone* 53 (2013), Nr. 2, S. 451–8. – ISSN 1873-2763
- [14] NISHIYAMA, K. K. ; MACDONALD, H. M. ; BUIE, H. R. ; HANLEY, D. A. ; BOYD, S. K.: Postmenopausal women with osteopenia have higher cortical porosity and thinner cortices at the distal radius and tibia than women with normal aBMD: an in vivo HR-pQCT study. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25 (2010), apr, Nr. 4, S. 882–90. – ISSN 1523-4681
- [15] CHAPPARD, C. ; BENSALAH, S. ; OLIVIER, C. ; GOUTTENOIRE, P.J. ; MARCHADIER, A. ; BENHAMOU, C. ; PEYRIN, F.: 3D characterization of pores in the cortical bone of human femur in the elderly at different locations as determined by synchrotron micro-computed tomography images. In: *Osteoporos. Int.* 24 (2013), S. 1023–1033
- [16] HOLZER, G. ; SKRBENSKY, G. von: Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. In: *Journal of bone and mineral research* 24 (2009), Nr. 3, S. 468–474
- [17] ROCKOFF, S. D. ; SWEET, E. ; BLEUSTEIN, J.: The relative contribution of trabecular and cortical bone to the strength of human lumbar vertebrae. In: *Calcified Tissue Research* 3 (1969), Nr. 1, S. 163–175. – ISSN 00080594
- [18] LANG, Thomas F.: What do we know about fracture risk in long-duration spaceflight? In: *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions* 6 (2006), Nr. 4, S. 319–321. – ISSN 11087161

## LITERATURVERZEICHNIS

- [19] UEBELHART, D. ; DEMIAUX-DOMENECH, B. ; ROTH, M. ; CHANTRAINE, A.: Bone metabolism in spinal cord injured individuals and in others who have prolonged immobilisation. A review. In: *Paraplegia* 33 (1995), Nr. 11, S. 669–73. – ISSN 0031–1758
- [20] GULDBERG, R. E. ; CALDWELL, N. J. ; GUO, X. E. ; GOULET, R. W. ; HOLLISTER, S. J. ; GOLDSTEIN, S. A.: Mechanical stimulation of tissue repair in the hydraulic bone chamber. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 12 (1997), Nr. 8, S. 1295–302. – ISSN 0884–0431
- [21] DEMONTIERO, Odom ; VIDAL, Christopher ; DUQUE, Gustavo: Aging and bone loss: new insights for the clinician. In: *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 4 (2012), Nr. 2, S. 61–76. – ISSN 1759–7218
- [22] SHU, A. ; YIN, M. ; STEIN, E. ; CREMERS, S. ; DWORAKOWSKI, E. ; IVES, R. ; RUBIN, M.: Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. In: *Osteoporosis International* 23 (2012), Nr. 2, S. 635–641. – ISSN 0937941X
- [23] VESTERGAARD, P.: Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - A meta-analysis. In: *Osteoporosis International* 18 (2007), Nr. 4, S. 427–444. – ISSN 0937941X
- [24] RAUCH, F. ; GLORIEUX, F. H.: Osteogenesis imperfecta. In: *Lancet (London, England)* 363 (2004), Nr. 9418, S. 1377–85. – ISSN 1474–547X
- [25] BRIOT, K. ; ROUX, C.: Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: *RMD Open* 1 (2015), Nr. 1, S. e000014–e000014. – ISSN 2056–5933
- [26] CUMMINGS, S. R. ; KELSEY, J. L. ; NEVITT, M. C. ; O'DOWD, K. J.: Epidemiology of Osteoporosis and Osteoporotic Fractures. In: *Epidemiologic Reviews* 7 (1985), Nr. 1, S. 178–208. – ISSN 0193–936X
- [27] YENI, YN ; BROWN, CU ; WANG, Z ; NORMAN, TL: The influence of bone morphology on fracture toughness of the human femur and tibia. In: *Bone* 21 (1997), Nr. 5, S. 453–459
- [28] BELL, K. L. ; LOVERIDGE, N. ; POWER, J. ; GARRAHAN, N. ; MEGGITT, B. F. ; REEVE, J.: Regional differences in cortical porosity in the fractured femoral neck. In: *Bone* 24 (1999), Nr. 1, S. 57–64. – ISSN 87563282
- [29] REEVE, J. ; LOVERIDGE, N.: The fragile elderly hip: Mechanisms associated with age-related loss of strength and toughness. In: *Bone* 61 (2014), S. 138–148. – ISSN 87563282
- [30] SCHUIT, S. C. E. ; VAN DER KLIFT, M. ; WEEL, A. E. A. M. ; DE LAET, C. E. D. H. ; BURGER, H. ; SEEMAN, E. ; HOFMAN, A. ; UITTERLINDEN, A. G. ; VAN LEEUWEN, J. P. T. M. ; POLS, H. A. P.: Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study. In: *Bone* 34 (2004), Nr. 1, S. 195–202. – ISSN 87563282

## LITERATURVERZEICHNIS

- [31] STONE, K. L. ; SEELEY, D. G. ; LUI, L.-Y. ; CAULEY, J. A. ; ENSRUD, K. ; BROWNER, W. S. ; NEVITT, M. C. ; CUMMINGS, S. R.: BMD at Multiple Sites and Risk of Fracture of Multiple Types: Long-Term Results From the Study of Osteoporotic Fractures. In: *J Bone Miner Res* 18 (2003), Nr. 11, S. 1947–1954. – ISSN 0884–0431
- [32] BURGHARDT, A. J. ; PIALAT, J. B. ; KAZAKIA, G. J. ; BOUTROY, S. ; ENGELKE, K. ; PATSCH, J. M. ; VALENTINITSCH, A. ; LIU, D. ; SZABO, E. ; BOGADO, C. E. ; ZANCHETTA, M. B. ; MCKAY, H. A. ; SHANE, E. ; BOYD, S. K. ; BOUXSEIN, M. L. ; CHAPURLAT, R. ; KHOSLA, S. ; MAJUMDAR, S.: Multicenter precision of cortical and trabecular bone quality measures assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 28 (2013), Nr. 3, S. 524–536. – ISSN 08840431
- [33] MANSKE, S. L. ; ZHU, Y. ; SANDINO, C. ; BOYD, S. K.: Human trabecular bone microarchitecture can be assessed independently of density with second generation HR-pQCT. In: *Bone* 79 (2015), S. 213–21. – ISSN 1873–2763
- [34] RAJAPAKSE, C. S. ; BASHOOR-ZADEH, M. ; LI, C. ; SUN, W. ; WRIGHT, A. C. ; WEHRLI, F. W.: Volumetric Cortical Bone Porosity Assessment with MR Imaging: Validation and Clinical Feasibility. In: *Radiology* 276 (2015), Nr. 2, S. 526–35. – ISSN 1527–1315
- [35] BAE, Won C. ; CHEN, Peter C. ; CHUNG, Christine B. ; MASUDA, Koichi ; D’LIMA, Darryl ; DU, Jiang: Quantitative ultrashort echo time (UTE) MRI of human cortical bone: Correlation with porosity and biomechanical properties. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 27 (2012), Nr. 4, S. 848–857. – ISSN 08840431
- [36] TALMANT, M. ; KOLTA, S. ; ROUX, Ch. ; HAGUENAUER, D. ; VEDEL, I. ; CASSOU, B. ; BOSSY, E. ; LAUGIER, P.: In vivo performance evaluation of bi-directional ultrasonic axial transmission for cortical bone assessment. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 35 (2009), Nr. 6, S. 912–919
- [37] TATARINOV, A. ; EGOROV, V. ; SARVAZYAN, N. ; SARVAZYAN, A.: Multi-frequency axial transmission bone ultrasonometer. In: *Ultrasonics* 54 (2014), Nr. 5, S. 1162–1169. – ISSN 0041624X
- [38] KARJALAINEN, J. P. ; RIEKKINEN, O. ; TÖYRÄS, J. ; JURVELIN, J. S. ; KRÖGER, H.: New method for point-of-care osteoporosis screening and diagnostics. In: *Osteoporosis International* 27 (2016), Nr. 3, S. 971–977. – ISSN 14332965
- [39] MINONZIO, J.-G. ; TALMANT, M. ; LAUGIER, P.: Measurement of guided mode wave vectors by analysis of the transfer matrix obtained with multi-emitters and multi-receivers in contact. In: *Journal of Physics: Conference Series* 269 (2011), jan, S. 012003. – ISSN 1742–6596
- [40] SHUTILOV, V.: *Fundamental Physics of Ultrasound*. New York : Gordon and Breach, 1988
- [41] GRONDIN, J. ; GRIMAL, Q. ; YAMAMOTO, K. ; MATSUKAWA, M. ; SAÏED, A. ; LAUGIER, P.: Relative contributions of porosity and mineralized matrix properties to the bulk axial ultrasonic

- wave velocity in human cortical bone. In: *Ultrasonics* 52 (2012), apr, Nr. 4, S. 467–71. – ISSN 1874–9968
- [42] BOSSY, Emmanuel ; TALMANT, Maryline ; PEYRIN, Françoise ; AKROUT, Lëila ; CLOETENS, Peter ; LAUGIER, Pascal: An in vitro study of the ultrasonic axial transmission technique at the radius: 1-MHz velocity measurements are sensitive to both mineralization and intracortical porosity. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 19 (2004), sep, Nr. 9, S. 1548–56. – ISSN 0884–0431
- [43] BOSSY, E. ; TALMANT, M. ; LAUGIER, P.: Three-dimensional simulations of ultrasonic axial transmission velocity measurement on cortical bone models. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 115 (2004), Nr. 5, S. 2314. – ISSN 00014966
- [44] POTSIKA, V. T. ; GRIVAS, K. N. ; GORTSAS, T. ; PROTOPAPPAS, V. C. ; POLYZOS, D. K. ; RAUM, K. ; FOTIADIS, D. I.: Ultrasound propagation in cortical bone : axial transmission and backscattering simulations. In: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE, 2015*. – ISBN 9781424492701, S. 1456–1459
- [45] POTSIKA, V. T. ; PROTOPAPPAS, V. C. ; FOTIADIS, D. I. ; GRIVAS, K. N. ; GORTSAS, T. ; POLYZOS, D. ; RAUM, K.: In-silico evaluation of cortical porosity by tangential axial transmission. In: *Ultrasonic Characterization of Bone (ESUCB), 2015 6th European Symposium on, 2015*. – ISBN 9781479987634, S. 1–4
- [46] GRIMAL, Q. ; RUS, G. ; PARNELL, W. J. ; LAUGIER, P.: A two-parameter model of the effective elastic tensor for cortical bone. In: *Journal of biomechanics* 44 (2011), may, Nr. 8, S. 1621–5. – ISSN 1873–2380
- [47] PARNELL, W. J. ; GRIMAL, Q.: The influence of mesoscale porosity on cortical bone anisotropy. Investigations via asymptotic homogenization. In: *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society* 6 (2009), jan, Nr. 30, S. 97–109. – ISSN 1742–5689
- [48] BARON, C. ; TALMANT, M. ; LAUGIER, P.: Effect of porosity on effective diagonal stiffness coefficients (cii) and elastic anisotropy of cortical bone at 1 MHz: a finite-difference time domain study. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 122 (2007), Nr. 3, S. 1810. – ISSN 1520–8524
- [49] BOSSY, E. ; TALMANT, M.: Bidirectional axial transmission can improve accuracy and precision of ultrasonic velocity measurement in cortical bone: a validation on test materials. In: *Ultrasonics* 51 (2004), Nr. 1
- [50] LAUGIER, P.: Instrumentation for in vivo ultrasonic characterization of bone strength. In: *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 55 (2008), jan, Nr. 6, S. 1179–96. – ISSN 1525–8955

## LITERATURVERZEICHNIS

- [51] MANDARANO-FILHO, L. G. ; BEZUTI, M. T. ; MAZZER, N. ; BARBIERI, C. H.: Influence of cortical bone thickness on the ultrasound velocity. In: *Acta ortopedica brasileira* 20 (2012), Nr. 3, S. 184–90. – ISSN 1413–7852
- [52] CHUNG, D. H. ; DECHOW, P. C.: Elastic anisotropy and off-axis ultrasonic velocity distribution in human cortical bone. In: *Journal of anatomy* 218 (2011), jan, Nr. 1, S. 26–39. – ISSN 1469–7580
- [53] SPLITT, G.: Prüfköpfe mit Composite Schwingern - ein Meilenstein für die Ultraschallprüfung. In: *NDTnet* 1 (1996), Nr. 7
- [54] GURURAJA, T.R. ; SCHULZE, W.A. ; CROSS, L.E. ; NEWNHAM, R.E.: Piezoelectric Composite Materials for Ultrasonic Transducer Applications. Part II: Evaluation of Ultrasonic Medical Applications. In: *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics* 32 (1985), Nr. 4, S. Composite Introduction and Fundamental. – ISSN 0018–9537
- [55] GURURAJA, T.R. ; SCHULZE, W.A. ; CROSS, L.E. ; NEWNHAM, R.E.: Piezoelectric Composite Materials for Ultrasonic: Evaluation of Ultrasonic Medical Applications. In: *IEEE Transactions on sonics and ultrasonics* SU-32 (1985), Nr. 4, S. 499–513
- [56] GRÄSEL, M. ; GLÜER, C.-C. ; BARKMANN, R.: Characterization of a new ultrasound device designed for measuring cortical porosity at the human tibia: A phantom study. In: *Ultrasonics* 76 (2017), S. 183–191. – ISSN 0041624X
- [57] LUBBERS, J. ; GRAAFF, R.: A simple and accurate formula for the sound velocity in water. In: *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (1998), Nr. 7, S. 1065–1068. – ISBN 0301–5629
- [58] WACHTER, N.J. ; KRISCHAK, G.D. ; MENTZEL, M. ; SARKAR, M.R. ; EBINGER, T. ; KINZL, L. ; CLAES, L. ; AUGAT, P.: Correlation of bone mineral density with strength and microstructural parameters of cortical bone in vitro. In: *Bone* 31 (2002), jul, Nr. 1, S. 90–95. – ISSN 87563282
- [59] PEARSON, L. H. ; MURRI, W. J.: Measurement of ultrasonic wavespeeds in off-axis directions of composite materials. In: *Review of Progress in Quantitative Nondestructive Evaluation* 63 (1987), S. 1093–1101
- [60] CERV, J. ; KROUPA, T. ; TRNKA, J.: Influence of principal material directions of thin orthotropic structures on Rayleigh-edge wave velocity. In: *Composite Structures* 92 (2010), Nr. 2, S. 568–577. – ISSN 02638223
- [61] HOSTEN, B.: Elastic characterization of orthotropic composite materials from ultrasonic inspection through non-principal planes. In: *Review of Progress in Quantitative Nondestructive Evaluation* 10B (1991), S. 1437–1444

## LITERATURVERZEICHNIS

- [62] ANDREY, Philippe ; BOUDIER, Thomas: Adaptive active contours (snakes) for the segmentation of complex structures in biological images. In: *ImageJ Conference* (2006), S. 18–29
- [63] COOPER, D. ; TURINSKY, A. ; SENSEN, C. ; HALLGRIMSSON, B.: Effect of voxel size on 3D micro-CT analysis of cortical bone porosity. In: *Calcified Tissue International* 80 (2007), Nr. 3, S. 211–219. – ISSN 0171967X
- [64] MACDONALD, H. M. ; NISHIYAMA, K. K. ; KANG, J. ; HANLEY, D. A. ; BOYD, S. K.: Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: A population-based HR-pQCT study. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 26 (2011), Nr. 1, S. 50–62. – ISSN 08840431
- [65] OSTERTAG, A. ; PEYRIN, F. ; FERNANDEZ, S. ; LAREDO, J. D. ; VERNEJOU, M. C. ; CHAPPARD, C.: Cortical measurements of the tibia from high resolution peripheral quantitative computed tomography images: A comparison with synchrotron radiation micro-computed tomography. In: *Bone* 63 (2014), S. 7–14. – ISSN 87563282
- [66] UPPUGANTI, S. ; GRANKE, M. ; MANHARD, M. K. ; DOES, M. D. ; PERRIEN, D. S. ; LEE, D. H. ; NYMAN, J. S.: Differences in sensitivity to microstructure between cyclic- and impact-based microindentation of human cortical bone. In: *Journal of Orthopaedic Research* 35 (2017), Nr. 7, S. 1442–1452. – ISSN 1554527X
- [67] JORGENSON, B. L. ; BUIE, H. R. ; MCERLAIN, D. D. ; SANDINO, C. ; BOYD, S. K.: A comparison of methods for in vivo assessment of cortical porosity in the human appendicular skeleton. In: *Bone* 73 (2015), S. 167–175. – ISSN 87563282
- [68] PERILLI, E. ; BALA, Y. ; ZEBAZE, R. ; REYNOLDS, Kn J. ; SEEMAN, E.: Regional Heterogeneity in the Configuration of the Intracortical Canals of the Femoral Shaft. In: *Calcified Tissue International* 97 (2015), Nr. 4, S. 327–335. – ISSN 14320827
- [69] BURGHARDT, A. J. ; BUIE, H. R. ; LAIB, A. ; MAJUMDAR, S. ; BOYD, S. K.: Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. In: *Bone* 47 (2010), Nr. 3, S. 519–528. – ISSN 87563282
- [70] KRAUSE, M. ; SOLTAU, M. ; ZIMMERMANN, E. A. ; HAHN, M. ; KORNET, J. ; HAPFELMEIER, A. ; BREER, S. ; MORLOCK, M. ; WULFF, B. ; PÜSCHEL, K. ; GLUEER, C. C. ; AMLING, M. ; BUSSE, B.: Effects of long-term alendronate treatment on bone mineralisation, resorption parameters and biomechanics of single human vertebral trabeculae. In: *European Cells and Materials* 28 (2014), Nr. September, S. 152–165. – ISSN 14732262
- [71] TASSANI, S. ; ÖHMAN, C. ; BARUFFALDI, F. ; BALEANI, M. ; VICECONTI, M.: Volume to density relation in adult human bone tissue. In: *Journal of Biomechanics* 44 (2011), Nr. 1, S. 103–108. – ISSN 00219290

## LITERATURVERZEICHNIS

- [72] SIEVÄNEN, H ; CHENG, S: Ultrasound velocity and cortical bone characteristics in vivo. In: *Osteoporosis International* 12 (2001), Nr. 5, S. 399–405
- [73] CAPOZZA, R. F ; FELDMAN, S. ; MORTARINO, P. ; REINA, P. S. ; SCHIESSL, H. ; RITTWEGER, J. ; FERRETTI, J. L. ; COINTRY, G. R.: Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. In: *Journal of Anatomy* 216 (2010), Nr. 4, S. 470–481. – ISSN 00218782
- [74] WEISS, M. ; BEN-SHLOMO, A.B.: Reference database for bone speed of sound measurement by a novel quantitative multi-site ultrasound device. In: *Osteoporosis International* (2000), S. 688–696
- [75] LEE, S C. ; COAN, B S. ; BOUXSEIN, M L.: Tibial ultrasound velocity measured in situ predicts the material properties of tibial cortical bone. In: *Bone* 21 (1997), jul, Nr. 1, S. 119–25. – ISSN 8756–3282
- [76] ENEH, C. T. M. ; MALO, M. K. H. ; KARJALAINEN, J. P. ; LIUKKONEN, J. ; TÖYRÄS, J. ; JURVELIN, J. S.: Effect of porosity, tissue density, and mechanical properties on radial sound speed in human cortical bone. In: *Medical Physics* 43 (2016), Nr. 5, S. 2030–2039. – ISSN 0094–2405
- [77] DUSSIK, K. T. ; FRITCH, D. J. ; KYRIAZIDOU, M. ; SEAR, R. S.: Measurements of articular tissues with ultrasound. In: *American journal of physical medicine* 37 (1958), Nr. 3, S. 160–165. – ISSN 0894–9115
- [78] RAUM, K. ; LEGUERNEY, I. ; CHANDELIER, F. ; BOSSY, E. ; TALMANT, M. ; SAÏED, A. ; PEYRIN, F. ; LAUGIER, P.: Bone microstructure and elastic tissue properties are reflected in QUS axial transmission measurements. In: *Ultrasound in Medicine and Biology* 31 (2005), Nr. 9, S. 1225–1235. – ISSN 03015629
- [79] PREVRHAL, S. ; FUERST, T. ; FAN, B. ; NJEH, C. ; HANS, D. ; UFFMANN, M. ; SRIVASTAV, S. ; GENANT, H. K.: Quantitative ultrasound of the tibia depends on both cortical density and thickness. In: *Osteoporosis International* 12 (2001), Nr. 1, S. 28–34. – ISSN 0937941X
- [80] YAMATO, Y. ; MATSUKAWA, M. ; OTANI, T. ; YAMAZAKI, K. ; NAGANO, A.: Distribution of longitudinal wave properties in bovine cortical bone in vitro. In: *Ultrasonics* 44 Suppl 1 (2006), dec, S. e233–7. – ISSN 1874–9968
- [81] KARJALAINEN, J. ; RIEKKINEN, O. ; TÖYRÄS, J. ; KRÖGER, H. ; JURVELIN, J.: Ultrasonic Assessment of Cortical Bone Thickness In Vitro and In Vivo. In: *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 55 (2008), Nr. 10
- [82] KARJALAINEN, J. P. ; RIEKKINEN, O. ; TÖYRÄS, J. ; HAKULINEN, M. ; KRÖGER, H. ; RIKKONEN, T. ; SALOVAARA, K. ; JURVELIN, J. S.: Multi-site bone ultrasound measurements in elderly women with and without previous hip fractures. In: *Osteoporosis International* 23 (2012), Nr. 4, S. 1287–1295. – ISSN 0937941X

## LITERATURVERZEICHNIS

- [83] MOILANEN, P. ; KILAPPA, V. ; NICHOLSON, P. H. F. ; TIMONEN, J. ; CHENG, S.: Thickness sensitivity of ultrasound velocity in long bone phantoms. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 30 (2004), Nr. 11, S. 1517–1521
- [84] KILAPPA, V. ; MOILANEN, P. ; XU, L. ; NICHOLSON, P. H. F. ; TIMONEN, J. ; CHENG, S.: Low-frequency axial ultrasound velocity correlates with bone mineral density and cortical thickness in the radius and tibia in pre- and postmenopausal women. In: *Osteoporosis International* 22 (2011), Nr. 4, S. 1103–1113. – ISSN 0937941X
- [85] MOILANEN, P. ; MÄÄTTÄ, M. ; KILAPPA, V. ; XU, L. ; NICHOLSON, P. H. F. ; ALÉN, M. ; TIMONEN, J. ; JÄMSÄ, T. ; CHENG, S.: Discrimination of fractures by low-frequency axial transmission ultrasound in postmenopausal females. In: *Osteoporosis international* 24 (2013), feb, Nr. 2, S. 723–30. – ISSN 1433–2965
- [86] VALLET, Q. ; BOCHUD, N. ; CHAPPARD, C. ; LAUGIER, P. ; MINONZIO, J.-G.: In Vivo Characterization of Cortical Bone Using Guided Waves Measured by Axial Transmission. In: *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 63 (2016), Nr. 9, S. 1361–1371. – ISSN 08853010
- [87] BOCHUD, N. ; VALLET, Q. ; MINONZIO, J.-G. ; LAUGIER, P.: Predicting bone strength with ultrasonic guided waves. In: *Scientific Reports* 7 (2017), January, S. 43628. – ISSN 2045–2322
- [88] PACCOU, J. ; WARD, K. A. ; JAMESON, K. A. ; DENNISON, E. M. ; COOPER, C. ; EDWARDS, M. H.: Bone Microarchitecture in Men and Women with Diabetes: The Importance of Cortical Porosity. In: *Calcified Tissue International* 98 (2016), Nr. 5, S. 465–473. – ISSN 14320827
- [89] YU, E. W. ; PUTMAN, M. S. ; DERRICO, N. ; ABRISHAMIAN-GARCIA, G. ; FINKELSTEIN, J. S. ; BOUXSEIN, M. L.: Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. In: *Osteoporosis international* 26 (2015), feb, Nr. 2, S. 673–9. – ISSN 1433–2965
- [90] PATSCH, J. M. ; BURGHARDT, A. J. ; YAP, S. P. ; BAUM, T. ; SCHWARTZ, A. V. ; JOSEPH, G. B. ; LINK, T. M.: Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 28 (2013), Nr. 2, S. 313–324. – ISSN 08840431
- [91] ZHU, T. Y. ; GRIFFITH, J. F. ; QIN, L. ; HUNG, V. W. ; FONG, T. N. ; AU, S. K. ; TANG, X. L. ; KUN, E. W. ; KWOK, A. W. ; LEUNG, P. C. ; LI, E. K. ; TAM, L. S.: Cortical thinning and progressive cortical porosity in female patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoids: a 2-year case-control study. In: *Osteoporosis International* 26 (2015), Nr. 6, S. 1759–1771. – ISSN 14332965
- [92] TANG, X. L. ; GRIFFITH, J. F. ; QIN, L. ; HUNG, V. W. ; KWOK, a W. ; ZHU, T. Y. ; KUN, E. W. ; LEUNG, P. C. ; LI, E. K. ; TAM, L.-S.: SLE disease per se contributes to deterioration in bone

## LITERATURVERZEICHNIS

- mineral density, microstructure and bone strength. In: *Lupus* 22 (2013), Nr. 11, S. 1162–8. – ISSN 1477–0962
- [93] NICKOLAS, T. L. ; STEIN, E. M. ; DWORAKOWSKI, E. ; NISHIYAMA, K. K. ; KOMANDAH-KOSSEH, M. ; ZHANG, C. A. ; MCMAHON, D. J. ; LIU, X. S. ; BOUTROY, S. ; CREMERS, S. ; SHANE, E.: *Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease*. 2013
- [94] BIELESZ, B. ; PATSCH, J. M. ; FISCHER, L. ; BOJIC, M. ; WINNICKI, W. ; WEBER, M. ; CEJKA, D.: *Cortical porosity not superior to conventional densitometry in identifying hemodialysis patients with fragility fracture*. 2017
- [95] BARKMANN, R. ; KANTOROVICH, E. ; SINGAL, C. ; HANS, D. ; GENANT, H. K. ; HELLER, M. ; GLÜER, C.-C.: A New Method for Quantitative Ultrasound Measurements at Multiple Skeletal Sites. In: *Journal of Clinical Densitometry* 3 (2000), mar, Nr. 1, S. 1–7. – ISSN 10946950
- [96] FOLDES, A. J. ; RIMON, A. ; KEINAN, D. D. ; POPOVTZER, M. M.: Quantitative ultrasound of the tibia: A novel approach for assessment of bone status. In: *Bone* 17 (1995), Nr. 4, S. 363–367. – ISSN 87563282
- [97] MOILANEN, P. ; NICHOLSON, P. H. .. ; KÄRKKÄINEN, T. ; WANG, Q. ; TIMONEN, J. ; CHENG, S.: Assessment of the tibia using ultrasonic guided waves in pubertal girls. In: *Osteoporosis international* 14 (2003), dec, Nr. 12, S. 1020–7. – ISSN 0937–941X
- [98] ERBRECHT, R. ; FELSCH, M. ; KÖNIG, H. ; KRICKE, W. ; MARTIN, K. ; PFEIL, W. ; WINTER, R. ; WÖRSTENFELD, W.: *Das große Tafelwerk interaktiv*. 1. Auflage. Berlin : Cornelsen Verlag, 2003. – ISBN 3–06–020787–9