

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik
Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger

Sektion für Pädiatrische Endokrinologie

Leiter: Prof. Dr. M.B. Ranke

**Ergebnisse der Digitalisierung und Auswertung der
Röntgenbilder
der Ersten Zürcher Longitudinalstudie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Julia Neuhof,
geb. am 26.08.1981
aus
Ehringshausen

2009

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M.B. Ranke

2. Berichterstatter: Professor Dr. N. Wülker

Für meine Eltern

In Liebe und Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	4
EINLEITUNG	6
Methoden zur Knochenalterbestimmung	7
Greulich & Pyle	7
Die Fels - Methode nach Roche et al. (1988)	8
Tanner – Whitehouse	9
BoneXpert	11
Die Endgrößenprognose	11
Bayley & Pinneau	12
TW Mark II-Methode	12
Methode nach Roche-Wainer-Thissen	13
Die Erste Zürcher Longitudinalstudie	14
Symmetrie und Präzision	14
Validierung von Knochenalterbestimmungsmethoden anhand des Wachstumspotentials	15
MATERIAL UND METHODIK	16
Probanden und Material	16
Technische Ausrüstung	17
BoneXpert	18
Symmetrie und Präzision	19
Die Validierung	21
Methoden zur Knochenalterbestimmung	23
Statistische Auswertung der gewonnenen Daten	24
ERGEBNISSE	25
Symmetrie und Präzision	25
Symmetrie	25
Präzision	25
Referenzdaten	25
Vergleich mit der manuellen Knochenalterbestimmung	26
Die Validierung	26
DISKUSSION	29
Unterschiede im Knochenalter nach Geschlecht	29
Unterschiede im Knochenalter in den Referenzpopulationen	29
Symmetrie und Präzision	31
Symmetrie	31
Determination der Präzision	32
Referenzdaten	33
Vergleich mit der manuellen Knochenalterbewertung	34
Die Validierung	36
Die manuelle TW- und GP- Knochenalterbestimmungsmethode	36
Das BoneXpert-Knochenalter nach Greulich Pyle	37
Ausschluss von Radius und Ulna	37
ZUSAMMENFASSUNG	39
Betrachtung der Symmetrie des Knochenalters linker und rechter Hand	39
Präzision der BoneXpert-Methode	39

Referenzdaten	39
Validierung von Knochenalterbestimmungsmethoden.....	39
ABBILDUNGEN UND TABELLEN.....	40
LITERATURVERZEICHNIS	107
DANKSAGUNG	111
LEBENS LAUF	112

EINLEITUNG

Ein Jahr nach Entdeckung der Röntgenstrahlen führte der Pädiater Heinrich von Ranke 1896 die Röntgendiagnostik des Handskeletts in die Kinderheilkunde ein. Die Bestimmung des Knochenalters ist ein wichtiges Hilfsmittel in der pädiatrischen Entwicklungsdiagnostik, um zwischen normalen und pathologischen Wachstumsvorgängen differenzieren zu können (Pechstein 1970). Da sich zeigte, dass das Knochenalter die biologischen Reifungsvorgänge besser widerspiegelt als das chronologische Alter, ist es ein wichtiger Reifeindikator (Bierich 1976). Zum Beispiel zeigen Wachstums- und Pubertätsverlauf eine bessere Korrelation mit dem Knochenalter als mit dem chronologischen Alter (Budliger H et al. 1971).

Klinische Anwendung findet das Knochenalter in der Beurteilung der biologischen Reife eines Kindes und in der Berechnung der prospektiven Endgröße von Kindern (Bayley and Pinneau 1952). Beide Faktoren spielen eine entscheidende Rolle in Diagnostik und Therapiefindung bei Kindern mit Verdacht auf Entwicklungsstörungen.

Aufgrund der Vielzahl an Methoden zur Knochenalterbestimmung stellt sich die Frage, welche Methode nach objektiven Kriterien geeignet und präzise genug ist, um im klinischen Alltag zur Anwendung zu kommen. Dabei darf man auch die gesundheitlichen Aspekte nicht außer Acht lassen, denn allein aus Strahlenschutzgründen verbieten sich die Methoden, bei denen mehrere Skelettabschnitte geröntgt werden müssen. Die Hand hat den Vorteil, dass sich viele Ossifikationszentren, und somit viele Informationen, auf einem geringen Areal befinden. Daher wird heutzutage üblicherweise ein Röntgenbild der Hand zur Knochenalterbestimmung verwendet.

Die am häufigsten eingesetzten Methoden zur Knochenalterbestimmung sind die von Greulich und Pyle (GP) (Greulich and Pyle 1959) und die Tanner-Whitehouse-Methode (TW) (Tanner, Healy, and Goldstein 2001; Tanner 1975).

Neben qualitativen Merkmalen der Knochendifferenzierungen am Skelett der linken Hand, werden auch die An- oder Abwesenheit bestimmter Knochenkerne in einem bestimmten Alter, sowie die Darstellung der Epiphysenfugen in die Bewertung mit einbezogen.

Beiden Methoden dient als Bestimmungsgrundlage – gemäß einer internationalen Übereinkunft auf Konferenzen 1906 und 1912 in Monaco und Genf – die linke Seite für anthropometrische Messungen (Greulich 1957; Roche AF 1963). Jedoch stimmen die jeweiligen Ergebnisse der beiden Methoden nicht gut überein. Selbst wenn man die systematische Abweichung von 0,3-1,0 Jahren (Bull et al. 1999; King et al. 1994; Kemperdick H 1979; Milner, Levick, and Kay 1986; Roche and Johnson 1969) zwischen den beiden Methoden berücksichtigt, ist die Übereinstimmung noch mangelhaft.

Methoden zur Knochenalterbestimmung

Greulich & Pyle

Im Jahr 1931 begann W. Todd (Todd 1937), im Rahmen der Research-Studie der Brush-Foundation in Cleveland/Ohio mit der Anfertigung von Röntgenbildern der kindlichen Hand. Beginnend mit Kindern im Alter von drei Monaten wurden bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres alle drei Monate, bis zum Alter von sechs Jahren halbjährlich und dann jährlich, Röntgenaufnahmen der linken und rechten Hand angefertigt. Dabei wurden jedoch auch Aufnahmen von Kindern verschiedener Schulen Clevelands hinzugenommen, da bis zum Jahr 1936 vor allem die älteren Altersgruppen unterrepräsentiert waren. Die hierdurch entstandene Inhomogenität wurde später von Greulich und Pyle (1959) beseitigt, da bis 1950 alle Altersgruppen in der Research-Studie ausreichend vertreten waren. Die in der Studie untersuchten Kinder durften keine signifikanten körperlichen oder geistigen Defekte aufweisen und mussten in den USA geboren sein. Alle Probanden stammten aus weißen Familien mit meist nordeuropäischen Vorfahren. Einkommen und Bildung der Familien lagen etwas über dem Durchschnittsniveau. Zum jeweiligen Untersuchungstermin durften die Kinder nicht mehr als zwei Prozent vom festgelegten chronologischen Alter abweichen.

Aus je 100 Röntgenaufnahmen von Kindern des gleichen Geschlechts und Alters wurden die Altersstandards ermittelt. Dazu wurden alle Aufnahmen sortiert – beginnend mit dem am wenigsten entwickelten bis zu dem am weitesten entwickelten altersentsprechenden Status – und anschließend das in der Mitte der Reihe befindliche Bild zur Bestimmung des Altersstandards gewählt. Diese ausgewählte Bilder haben Sie in einem Atlas zusammengefasst (Greulich und Pyle 1959). Um nun anhand dieses Atlas das Knochenalter zu bestimmen, orientiert sich der Gutachter zunächst an Geschlecht und chronologischem Alter des Kindes. Danach vergleicht er das Röntgenbild des untersuchten Kindes mit einem Standardbild, das dem Alter des Kindes am nächsten kommt. Anschließend erfolgt ein Vergleich mit den nächst jüngeren und älteren Standards. Abschließend wird dann das Standardbild ausgewählt, das mit dem zu bewertenden am meisten übereinstimmt. Befindet sich das zu bewertende Bild zwischen zwei Standardaufnahmen, so darf interpoliert werden. Um diese Technik zu erlernen, schlagen Greulich und Pyle vor, sämtliche Ossifikationszentren in einer festgelegten Reihenfolge einzeln zu vergleichen. Dem mit der Technik dann gut vertrauten Gutachter empfehlen sie jedoch, eine eigene Vorgehensweise zu entwickeln (Greulich and Pyle 1959).

Die Fels - Methode nach Roche et al. (1988)

Roche et al. entwickelten 1975 im Rahmen der Fels-Longitudinalstudie die sogenannte Roche-Wainer-Thiessen-Methode (RWT-Methode) (Roche, Wainer, and Thiessen 1975) zur Schätzung des Skeletalters anhand von Knieröntgenaufnahmen. Es wurden hierfür 28 Reifeindikatoren und 10 Knochenmessungen zur Bestimmung eines Knochenalters festgelegt. Da aber im Lauf der Zeit die Röntgenaufnahmen des Knies in Wachstumsstudien zunehmend durch Handradiogramme verdrängt wurden, entwickelten Roche et al. 1988 die Fels-Methode (Roche, Chumlea, and Thiessen 1988), bei der das Knochenalter durch 98 Reifeindikatoren und 13 Knochenmessungen sowohl an der Hand als auch am Handgelenk determiniert wird. Die Reifestadieneinteilung berücksichtigt unter anderem den Ossifikationsgrad, die Form sowie die Verschmelzung der Carpalia mit den Epiphysen der Metacarpalia und die

Phalangen der Finger I, III und V. US-amerikanische Kinder und Jugendliche bildeten die Referenzpopulation dieser Methode.

Tanner – Whitehouse

Im Jahr 1962 wurde von Tanner, Whitehouse und Mitarbeitern ein ebenfalls auf Röntgenaufnahmen der linken Hand basierendes Verfahren zur Knochenalterbestimmung vorgestellt. Diese sogenannte TW 1-Methode (Tanner, Whitehouse, and Healy 1962) unterscheidet sich jedoch völlig von der Methode, die Greulich und Pyle entwickelt hatten. 1975 (Tanner 1975) wurde die TW 1-Methode überarbeitet, teilweise abgeändert und als TW 2-Methode veröffentlicht.

Auf Grundlage der Untersuchung von 3000 normal entwickelten britischen Jungen und Mädchen wurde der Atlas zur Bestimmung der Skelettreife erstellt. Bei der Untersuchung wurden für jeden einzelnen Knochen in seiner Entwicklung die Reifungsstadien (A, B, C, etc.) beurteilt, die durch die sich vollziehenden Veränderungen der Form bestimmt sind. Da zwar jeder Knochen alle Entwicklungsstadien durchläuft, sich jedoch unterschiedlich lange in einem jeweiligen Stadium befindet, wird jeder Knochen einzeln beurteilt. Die jeweiligen Stadien wurden verbal mit bis zu drei Kriterien detailliert beschrieben, durch ein beispielhaftes Röntgenbild dargestellt, und zusätzlich durch Umrisszeichnungen skizzenhaft illustriert. Dabei wurde im Wesentlichen nur das Entwicklungsstadium des einzelnen Knochens berücksichtigt, die absolute Größe der Knochen jedoch durchweg ignoriert.

So wurden der Radius, die Metacarpalia, die Phalangen, das Hamatum und das Trapezium in je 9, die Ulna und der Rest der Carpalia in je 8 Stadien unterteilt. Jedem Stadium wurde geschlechtsspezifisch ein Zahlenscore (Skeletal Maturity Score, SMS) zugeordnet, über deren Summe das Knochenalter berechnet wird. Des Weiteren wurde jedem Knochen eine biologische Wertigkeit in Form eines Wertigkeitskoeffizienten vergeben. Diese biologische Gewichtung wurde in die Scores integriert.

Da die 19 Fingerknochen, deren Reifungsverlauf untereinander sehr ähnlich ist, bei einer einfachen Berechnung des Altersdurchschnitts aller Handknochen gegenüber Carpalia, Radius und Ulna überrepräsentiert gewesen wären, wurden im Rahmen der TW2 – Methode drei separate Scoringsysteme aufgestellt:

1. Der Carpal-Score, der die Entwicklungsstadien der Carpalia berücksichtigt.
2. Der RUS-Score, bei dem die Entwicklungsstadien von Radius, Ulna und die Short-Finger-Bones (Ossa metacarpalia 1, 3, 5; Phalanx proximalis 1, 3, 5; Phalanx media 3, 5 und Phalanx distalis 1, 3, 5) gleich gewichtet werden.
3. Der 20-Bone-Score: Eine Kombination der ersten beiden Methoden, bei der jeweils die halben Wertungen des RUS- und des Carpal-Scores für die einzelnen Knochen vergeben werden.

Der Gesamtscorewert wird aus der Summe der unterschiedlichen Scorewerte für die verschiedenen Knochenstadien gebildet. Jeder dieser Scores reicht von 0 (unsichtbar) bis 1000 (voller Reife). In Abständen von 0,1 Jahren sind den Reifescorers tabellarisch Knochenalter zugeordnet.

Die TW 2-Methode wurde in den letzten Jahren zur sogenannten TW 3-Methode weiterentwickelt (Tanner, Healy, and Goldstein 2001). Jedoch änderten sich nur die Perzentilen der Skeletal Maturity Scores (SMS), sowie die aus den SMS hervorgehenden Knochenalter und die Endgrößenprognose, nicht aber die Bewertung der einzelnen Knochenstadien: Die SMS in TW II und TW III sind identisch (Tanner, Healy, and Goldstein 2001)(S. 9).

1992 entwickelten Tanner und Gibbons (Tanner, Gibbons, and Bock 1992) ein computergestütztes System (CASAS, computer-assisted skeletal age score) zur Ermittlung des Knochenalters. In diesem System gibt es für jedes Reifestadium jedes einzelnen Knochens des RUS-Systems ein Basisbild als Vorlage. Um ein Röntgenbild auszuwerten, muss der Benutzer nun mittels Videokamera manuell

auf jeden einzelnen Knochen fokussieren und die passendsten Vorlagen mit der größten Übereinstimmung aussuchen. Das Computerprogramm berechnet dann das Ausmaß der Korrelation zwischen dem aktuellen Röntgenbild und den jeweiligen Vorlagen und interpoliert ein Stadium.

BoneXpert

BoneXpert ist eine Methode zur vollautomatischen Berechnung des Knochenalters (Thodberg et al. 2008) und beruht auf der Berechnung des Knochenalters von Radius, Ulna und den 11 kurzen Handknochen in Strahl 1, 3 und 5: Ossa metacarpalia 1, 3, 5; Phalanx proximalis 1, 3, 5; Phalanx media 3, 5 und Phalanx distalis 1, 3, 5. Diese Methode wird noch ausführlicher im Teil „Material und Methodik) behandelt werden.

Weitere Methoden zur Bestimmung des Knochenalters, die entwickelt wurden, haben sich, wohl auch wegen größerer Komplexität, nicht durchsetzen können.

Die Endgrößenprognose

Sind das Knochenalter und die aktuelle Größe eines Kindes bekannt, so ist die Berechnung der prospektiven Erwachsenengröße möglich. Dafür existieren verschiedene Methoden.

Am gebräuchlichsten ist für die schnelle Schätzung die Zielgröße nach Tanner (Tanner, Goldstein, and Whitehouse 1970) als mittlere Körperlänge der Eltern zuzüglich 6,5 cm bei Jungen bzw. abzüglich 6,5 cm bei Mädchen. Indem man die zwei Standardabweichungen ($\pm 8,5$ cm) der Methode berücksichtigt, kann diese Zielgröße nach Tanner kann auch als Zielgrößenbereich angegeben werden, innerhalb dessen 90% der Erwachsenengrößen liegen. In der Regel weichen die Kinder mit ihrer Endgröße weder nach oben noch nach unten vom prognostizierten Zielgrößenbereich ab. Ein Abweichen weist eher auf eine Wachstumsstörung hin. Damit jedoch genau dies rechtzeitig diagnostiziert werden kann, ist es erforderlich, für den Einzelfall eine individuelle Endgrößenvorhersage zu erstellen. Natürlich bedeutet es im Falle eines minderwüchsigen Kindes kleinwüchsiger Eltern jedoch nicht, dass dieser

Minderwuchs als unvermeidlich hingenommen werden muss, denn möglicherweise haben die Eltern eine Wachstumsstörung an ihr Kind vererbt, die heutzutage behandelt werden kann.

Zur Erstellung der Endgrößenprognose existieren unterschiedliche Methoden von denen die geläufigsten nachfolgend kurz dargestellt werden.

Bayley & Pinneau

Diese Methode beruht auf der Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle. Bei der von Bailey und Pinneau entwickelten Methode wird davon ausgegangen, dass in jedem Knochenalter bereits ein bestimmter Prozentsatz der endgültigen Erwachsenengröße erreicht ist. So lässt sich mit einer einfachen Formel bei bekannter aktueller Größe des Kindes die Erwachsenengröße ermitteln, bzw. aus einer Tabelle ablesen. Es werden je nach Geschlecht unterschiedliche Tabellen verwendet. Des Weiteren gilt im Falle einer Abweichung des Knochenalters vom chronologischen Alter: Weicht das Knochenalter um mehr als ein Jahr vom chronologischen Alter ab, so sind entsprechende Tabellen für das retardierte bzw. akzelerierte Knochenalter zu verwenden.

Formel zur Berechnung der Körperendgröße nach Bayley und Pinneau (1952):

$$\text{Endgröße (in cm)} = \frac{\text{aktuelle Körpergröße} \times 100}{\text{Prozent der auf das Knochenalter bezogenen Endgröße}}$$

Diese Methode wird wegen ihrer Einfachheit im klinischen Alltag sehr häufig eingesetzt. Harris et al untersuchten 1980 die drei gebräuchlichsten Methoden (Bayley-Pinneau, TW Mark II, sowie RWT) zur Endgrößenvorhersage. Dabei zeigte sich, dass die Bayley-Pinneau-Methode, obwohl sie sehr viel weniger Informationen zur Berechnung der Endgröße benötigt als die anderen Methoden, nicht die schlechteste ist (Harris et al. 1980). Näheres dazu in der Diskussion.

TW Mark II-Methode

Grundlage dieser Methode ist die Knochenalterbestimmung mit der TW2-Methode (Tanner 1975). 1983 veröffentlichte Tanner als korrigierte Form seiner etablierten Endlängenprognose die TW Mark II-Methode (Tanner et al.

1983), die nun auch klein- und großwüchsige Kinder berücksichtigt. Des Weiteren erschien 2001 seine Tanner-Whitehouse III-Methode. Bertaina et al. arbeiteten 2007 (Bertaina C 2007) allerdings heraus, dass die TW 3 - Methode hinsichtlich der Endgrößenprognose keine Verbesserung gegenüber TW 2 darstellt. In Kenntnis der aktuellen Größe, des chronologischen Alters und des Knochenalters kann anhand von komplexen Tabellen eine Endlängenprognose gestellt werden. Es wird außerdem nach Geschlecht differenziert. Bei Mädchen wird zusätzlich das Vorhandensein der Menarche berücksichtigt. Die Formel erfordert einen hohen Rechenaufwand.

Methode nach Roche-Wainer-Thissen

Bei dieser Methode wird das Knochenalter nach Greulich & Pyle, Gewicht, aktuelle Größe, sowie die mittlere Körpergröße der Eltern mit unterschiedlicher Gewichtung berücksichtigt. Wie auch die TW 2-, bzw. TW 3-Methode ist sie sehr zeit- und rechenaufwendig. Die einzelnen Regressionskoeffizienten sind alters- und geschlechtsgetrennt in einer Tabelle zusammengefasst (Roche, Wainer, and Thissen 1975).

Die Erste Zürcher Longitudinalstudie

Eine der umfangreichsten Longitudinalstudien über das Wachstum von gesunden Kindern ist die Erste Zürcher Longitudinalstudie (1ZLS) (Prader et al. 1989). Die Forschungsgruppe um Andrea Prader begann am Kinderspital Zürich im Jahr 1955 damit, Schweizer Kinder – beginnend mit dem Tag ihrer Geburt bis zum vollständig abgeschlossenen Wachstum – regelmäßig nach auxologischen Gesichtspunkten zu vermessen und zu untersuchen. Zusätzlich wurde an jedem Untersuchungstermin ein Röntgenbild der rechten und linken Hand angefertigt. Wie sich im September 2007 herausstellte, befanden sich viele der frühen Röntgenbilder der 50er Jahre jedoch bereits im Zerfall. Um die wertvollen Aufnahmen zu retten wurden die 6649 noch erhaltenen Röntgenbilder mittels eines auf das Einlesen von Röntgenbilder optimierten Scanners digitalisiert und das Knochenalter durch das neuartige Programm BoneXpert (Thodberg et al. 2008) vollautomatisch neu berechnet.

Das Ziel dieser Arbeit ist zum einen die Ermittlung der Präzision der vollautomatischen Knochenalterbestimmung durch das Softwaresystem BoneXpert anhand der Daten und Ergebnisse der Ersten Zürcher Longitudinalstudie. Zum anderen wird versucht, verschiedene Knochenalterbestimmungsmethoden anhand des Wachstumspotentials zu validieren.

Symmetrie und Präzision

Erstens: da sowohl die linke als auch die rechte Hand der Kinder geröntgt wurde, konnte überprüft werden, ob im Durchschnitt tatsächlich eine signifikante Abweichung im zu berechnenden Knochenalter von linker und rechter Hand auftritt. Während nämlich Roche et al. (Roche AF 1963) behaupten, dass die linke Hand im Vergleich zur rechten ein im Durchschnitt erhöhtes Knochenalter aufweist, findet sich in der Studie von Baer (Baer and Durkatz 1957) kein solcher Effekt. Die Differenz der Knochenalter eines Handpaares müsste nach Baer im Mittel demnach Null sein. Wenn dies der Fall, oder wenn die Abweichung eine

Konstante wäre, so könnte eine Aussage zur Präzision der Knochenalterbestimmung mittels BoneXpert über einen direkten Vergleich des Knochenalters beider Hände gemacht werden, da die Röntgenbilder beider Hände innerhalb von Minuten erstellt wurden.

Validierung von Knochenalterbestimmungsmethoden anhand des Wachstumspotentials

Zweitens: in dieser Arbeit wird eine neue Methode zur Validierung einer Knochenalterbestimmungsmethode im Hinblick auf die Endgrößenprognose anhand der Korrelation mit dem prozentualen Wachstumspotential des Kindes zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahme vorgestellt und angewendet. Man könnte annehmen, dass man die Wertigkeit einer Knochenalterbestimmungsmethode einfach daran messen kann, wie nahe das bestimmte Knochenalter am chronologischen Alter liegt. Dies gilt aber nur dann, wenn das untersuchte Kollektiv identisch ist mit dem, anhand dessen die Knochenalterbestimmungsmethode entwickelt worden ist. Daher wird der Weg über die Endgrößenprognose gewählt.

In den letzten Jahrzehnten wurde – neben den von Greulich & Pyle als auch Tanner-Whitehouse entwickelten Methoden – eine Vielzahl von Systemen zur Bestimmung des Knochenalters entwickelt (siehe Kemperdick (Kemperdick H 1979) zur Übersicht bis 1979 und (Acheson RM. 1957; Eklöf and Ringertz 1967; Fishman 1982; Gertych et al. 2007; Greulich and Pyle 1959; Mentzel et al. 2005; Roche, Chumlea, and Thiessen 1988; Tanner 1975; Tanner and Gibbons 1994a; Tanner, Healy, and Goldstein 2001; Tanner et al. 1983; Thodberg et al. 2008). Auch die Computertechnologie hat neue Möglichkeiten zur Entwicklung solcher Systeme eröffnet. Daher ist eine Überprüfung der neuen Systeme – gerade im Hinblick auf die klinische Anwendung – dringend geboten.

MATERIAL UND METHODIK

Probanden und Material

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten und Röntgenbilder stammen aus der Ersten Zürcher Longitudinalstudie, die von 1954 bis 1976 am Kinderspital Zürich unter Leitung von Andrea Prader durchgeführt wurde. Die Studie umfasst 207 Mädchen und 206 Jungen, die zwischen 1954 – 56 innerhalb der ersten zwei Wochen nach Geburt randomisiert ausgewählt wurden. Alle waren gesunde Schweizer Neugeborene, deren Geburtsgewicht bei mindestens 2500g lag. Die Untersuchungen wurden im Alter von 1, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten und anschließend jährlich durchgeführt. Ab dem Alter von 9 Jahren bei Mädchen und 10 Jahren bei Jungen wurden die Kinder halbjährlich untersucht, bis der jährliche Größenzuwachs weniger als 0,5 cm pro Jahr betrug. Danach wurden sie nur noch jährlich einbestellt und aus der Studie entlassen, sobald der Größenzuwachs weniger als 0,5 cm pro zwei Jahren betrug. (Endgrößen samt korrespondierendem Alter sind in Tabelle 6 dargestellt.) Es galten folgende Zeitfenster, bezogen auf das chronologische Alter, in dem die Untersuchung stattzufinden hatte: Im Alter von einem Monat \pm 2 Tage, im Alter von 3-18 Monaten \pm 1 Woche und ab dem Alter von 2 Jahren \pm 2 Wochen. Röntgenbilder wurden im Alter von 1, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten und danach jährlich angefertigt. 94% der Bilder lagen innerhalb von \pm 2 Wochen um den Geburtstag des jeweiligen Kindes.

Die Zürcher verschlüsselten Identität, Alter und Geschlecht der Kinder auf den Röntgenbildern durch eine Zahlen-Buchstabenfolge, die wie folgt zu entschlüsseln ist: Die Zahl steht für die zugeordnete Identifizierungsnummer des Kindes, m steht für männlich, w für weiblich und der Buchstabe, beziehungsweise das Zeichen, zeigt das Alter an:

A . 4 Wochen	L . 6 Jahre	V . 16 Jahre
B . 13 Wochen	M . 7 Jahre	W . 17 Jahre
C . 26 Wochen	N . 8 Jahre	X . 18 Jahre
D . 39 Wochen	O . 9 Jahre	Y . 19 Jahre
E . 52 Wochen	P . 10 Jahre	Z . 20 Jahre
F . 18 Monate	Q . 11 Jahre	"-" . 21 Jahre
G . 2 Jahre	R . 12 Jahre	"+" . 22 Jahre
H . 3 Jahre	S . 13 Jahre	"*" . 23 Jahre
J . 4 Jahre	T . 14 Jahre	"x" . 24 Jahre
K . 5 Jahre	U . 15 Jahre	

So steht zum Beispiel die Bezeichnung m k 141 für einen 5 Jahre alten Jungen mit der Kindnummer (=Identifizierungsnummer) 141.

Von den anfänglich 413 Probanden blieben schließlich noch 119 Jungen und 112 Mädchen übrig, die regelmäßig und bis zu ihrem Wachstumsende an den Untersuchungen teilnahmen. Diese Arbeit beruht demnach auf den Messdaten jener 231 Kinder und deren Röntgenbildern, soweit sie 2007 noch erhalten waren. Unglücklicherweise waren die frühen Röntgenbilder aus den Jahren 1954 bis 1960 zum Großteil schon so zerfallen, dass sie entweder nicht eingescannt werden konnten oder das Knochenalter weder durch BoneXpert noch manuell bestimmbar war (Photographie 1 und Photographie 2). Es wurden 3545 Röntgenbilder linker und 3104 Röntgenbilder rechter Händen eingescannt. Von diesen insgesamt 6649 Bildern waren 6126 auswertbar, und zwar 3374 Radiogramme linker Hände und 2752 Radiogramme rechter Hände.

Die Gruppe der in dieser Arbeit verwendeten Kinder entspricht jener, die in zahlreichen früheren Studien von Gasser et al. (Gasser et al. 2000; Gasser et al. 2001b; Gasser et al. 2001a; Gasser, Sheehy, and Largo 2001) als Grundlage diente. Es gibt nur eine Ausnahme: Von Proband 384 waren nur drei Röntgenbilder vorhanden und weder Name noch Geburtsdatum auffindbar, weshalb er nicht in diese Arbeit mit einbezogen wurde. Weitere Modifizierungen des Gasser-Kollektivs erfolgten durch Ausschluss der Röntgenbilder von Kindern mit einem chronologischen Alter unter 2 und über 20,25 Jahre, sowie der Aussonderung von neun Röntgenbildern, deren Aufnahme nicht innerhalb der vorgegebenen Zeitlimits lag. Für einen Ausschnitt aus der erstellten Basistabelle siehe Tabelle 1.

Technische Ausrüstung

Gescannt wurde mit einem Vidar Diagnostic Pro Advantage Scanner (Vidar, Hemdon, VA, USA) mit der Software TWAIN 5.2 mit einer Auflösung von 300dpi und 12 Bits pro Pixel.

BoneXpert

Die digitalisierten Röntgenbilder wurden durch das Programm zur vollautomatischen Knochenalterbestimmung, BoneXpert Version 1.0 (Visiana, Holte, Dänemark), verarbeitet, dessen Methodik ausführlich in Thodberg et al. (Thodberg et al. 2008) dargestellt ist.

Um ein Knochenalter ermitteln zu können, muss das Röntgenbild zunächst in digitalisierter Form vorliegen. Im klinischen Gebrauch entspricht dies meist einer Datei im Dicom-Format. Das Dicom-Format kann in modernen radiologischen Abteilungen als Standard angesehen werden. Die Dicom-Datei enthält Informationen zum Namen des Patienten, zum Geschlecht, zum Aufnahmedatum und zur Bildauflösung. Dies ist essentiell für die Knochenalterbestimmung. Das digitalisierte Röntgenbild durchläuft nun drei Berechnungsstufen:

- Stufe A rekonstruiert die Grenzen von 15 Knochen: Die fünf Metacarpalia, die Phalangen der Finger 1, 3 und 5, sowie Radius und Ulna. Der Algorithmus zur Rekonstruktion der Knochen benutzt ein sogenanntes „Generative Model“, welches in der Lage ist, künstliche, aber realistische Bilder aller erlaubten Knochenformen und -dichten zu generieren. Anormale Knochen – und somit auch bei der Röntgenaufnahme falsch positionierte Knochen, sowie Bilder schlechter Röntgenaufnahmequalität – werden nicht akzeptiert und automatisch abgelehnt.
- In der zweiten Berechnungsstufe B werden Knochenreifungswerte für 13 Knochen ermittelt, das bei BoneXpert sogenannte „intrinsische Knochenalter“. Os Metacarpale 2 und 4 sind von dieser Bestimmung ausgenommen, da sie nur zur Bestimmung der Knochenmasse dienen. Sollte ein Knochenalterswert um mehr als 2,4 Jahre vom Altersdurchschnitt aller Knochen abweichen, so wird dieses Alter zur Berechnung des Gesamtknochenalters nicht akzeptiert. Werden weniger als acht der 13 Knochen akzeptiert, so wird das ganz Röntgenbild abgelehnt und es erfolgt keine Auswertung. Ansonsten wird den Knochen ohne akzeptiertes Knochenalter das mittlere Knochenalter der

akzeptierten Knochen zugewiesen. Aus dem Mittel der akzeptierten Knochen erhält man nun das intrinsische Knochenalter.

- In Stufe C wird das intrinsische Knochenalter in ein Greulich & Pyle oder Tanner – Whitehouse II Knochenalter umgewandelt.

Die BoneXpert-Methode ist neuartig und unabhängig von den bereits bekannten Methoden. Um aber eine bestmögliche Kompatibilität mit der Greulich-Pyle-Methode zu erreichen, wurde eine Multi-Center/Multi-Rater Studie durchgeführt, um BoneXperts intrinsisches Knochenalter (BX-BA) in ein „BoneXpert-Greulich & Pyle-Knochenalter“ (BoneXpert-GP-BA) überführen zu können, welches im Durchschnitt mit den Ergebnissen der manuellen Greulich-Pyle-Methode übereinstimmt. (Zur Vereinfachung wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit der Begriff des BoneXpert-Greulich & Pyle-Knochenalters synonym zu dem des BoneXpert-Knochenalters verwendet. Gemeint ist also immer das BoneXpert-Greulich & Pyle-Knochenalter und nicht das intrinsische BX-BA.) Die teilnehmenden Zentren waren Tübingen und Rotterdam. Die Röntgenbilder dieser zwei Zentren wurden jeweils durch einen von fünf Gutachtern ausgewertet, um interindividuelle Eigenarten herauszumitteln (Martin et al. 2007; van Rijn, Lequin, and Thodberg 2008).

Die angestrebte Knochenaltersspanne (GP BA), für die BoneXpert entwickelt wurde, erstreckt sich von 2 - 15 Jahren bei Mädchen und 2,5 - 17 Jahren für Jungen. BoneXpert sortiert automatisch alle Röntgenbilder aus, die eine mangelnde Übereinstimmung mit den gespeicherten internen knochenmorphologischen Modellen des Systems aufweisen. Dies betrifft sowohl Röntgenaufnahmen von schlechter Qualität als auch Bilder, die sich außerhalb der angegebenen Knochenaltersspanne befinden.

Symmetrie und Präzision

Die Anzahl der erfolgreich erkannten Bilder betrug für die jeweils linke Hand 3374 und für die rechte Hand 2752. Abbildung 1 zeigt, wie viele Bilder der jeweiligen Altersklasse – sowohl der rechten als auch der linken Hand – vorhanden sind,

ausgedrückt als Prozentanteil an der Gesamtzahl (231) der Probanden. Es gibt nur wenige Aufnahmen der frühen Lebensjahre, die gut genug erhalten sind, um verarbeitet zu werden, doch ab circa dem sechsten Lebensjahr steigt die Anzahl der verwertbaren Aufnahmen linker Hände erheblich und ab etwa dem neunten Lebensjahr auch die der rechten Hände. Im Alter von 10 bis 18 Jahren sind Aufnahmen von etwa 96% linker und rechter Hände vorhanden (Abbildung 1). Es fanden sich 2704 Paare von passenden linken und rechten Händen. Nach Ausschluss der Bilder die entweder ein mittleres GP-BA oder ein chronologisches Alter von unter 2 Jahren oder mehr als 15, bzw 17 Jahren bei Mädchen, bzw Jungen hatten, blieben 1665 Paare übrig (Tabelle 2- 5).

Alle Röntgenbilder wurden im Rahmen der Originalstudie nach der Greulich & Pyle- und nach der Tanner-Whitehouse-Score-Methode beurteilt. Der Greulich & Pyle-Gutachter A hatte zuvor kaum Erfahrung mit dieser Methode. Er wurde darin trainiert, indem er 100 Röntgenbilder nach der Red Graph Methode von Pyle (Pyle et al. 1948) beurteilen musste, um sich mit den Details der Reifungsindikatoren vertraut zu machen. Um die Röntgenbilder zu bewerten, wurde dann letztendlich eine etwas modifizierte Methode angewandt, die schon lange Jahre im Kinderspital Zürich in Gebrauch war: Die langen Knochen (Metakarpalia, Phalangen, Epiphysen von Ulna und Radius) und die Karpalknochen wurden separat mit den Atlasstandards verglichen und das arithmetische Mittel davon als Knochenalter genommen.

Um die Kompetenz des GP-Gutachters zu prüfen, wurde damals im Rahmen der Ersten Zürcher Longitudinalstudie folgender statistischer Vergleich ausgeführt: Das Knochenalter von zehn zufällig ausgewählten Jungen und Mädchen (im chronologischen Alter 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 Jahren) wurde sowohl von dem speziell trainierten GP-Gutachter als auch von zwei erfahrenen (B, D) und einem unerfahrenen Gutachter beurteilt. Die Ergebnisse des ersteren wurde mittels t-Test mit dem Mittel der Ergebnisse der anderen drei Gutachter verglichen, wobei sich keine signifikanten Abweichungen zeigten.

Die Beurteilung nach der Tanner-Whitehouse-Methode erfolgte durch zwei Gutachter (B, C), die sich unabhängig voneinander mit ihr vertraut gemacht hatten, indem sie den von Tanner und Whitehouse vorgegebenen Anweisungen sorgfältig gefolgt waren (Tanner, Whitehouse, and Healy 1962). Ungefähr die Hälfte der Röntgenbilder bis zum Alter von acht Jahren wurde sowohl durch B als auch C beurteilt. Alle Röntgenbilder der Altersstufen 9 – 12 Jahre wurden von B alleine beurteilt. Die Ergebnisse von B und C wurden zusammengestellt und das Knochenalter unabhängig vom Gutachter berechnet. Namen und Qualifikationen der aufgeführten Gutachter sind nicht mehr sicher eruierbar.

Bei der Tanner-Whitehouse III - Methode wird den 13 RUS-Knochen (Radius, Ulna, kurze Knochen (short bones) des 1., 2. und 3. Strahls ein Reifungsstadium zugewiesen, über das dann das Knochenalter berechnet wird. Die Referenzgruppe besteht aus einer Zusammenfügung der Daten von drei Studien aus Belgien, Spanien und Texas aus den Jahren 1980 – 1990.

Alle Röntgenbilder der linken Hand vom Alter 0,5 bis 12 Jahre eines Kindes wurden damals in einem Zuge in chronologischer Reihenfolge beurteilt. Dabei wurde nachträglich korrigiert, falls ein Knochenalter jünger als das vorhergehende war, so dass diese Konstellation gar nicht erst entstand.

Die Validierung

Die vorgeschlagene Methode greift die Idee der Endgrößenvorhersage von Bayley und Pinneau (Bayley and Pinneau 1952) auf, die 1959 im „Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist“ von Greulich und Pyle (Greulich and Pyle 1959) dargestellt ist. Diese erfassten pro Altersstufe eine Gruppe gesunder Kinder im selben chronologischen Alter (CA, *chronological age*), mit bekanntem Knochenalter (BA, *bone age*), aktueller Größe (h, *height*) und bekannter Endgröße (ah, *adult height*). Mit diesen Daten berechneten sie den Prozentsatz der Endgröße (PMH, *percentage of mature height*), den das jeweilige Kind bereits erreicht hatte:

$$\text{PMH} = 100 \text{ h/ah}$$

und trugen PMH gegen BA auf. Es zeigte sich eine Korrelation von 0,86 für die meisten Altersstufen von über neun Jahren. Daraus erschließt sich, dass das Knochenalter für $0.86^2 = 74\%$ der Variation des Prozentsatzes der Endgröße verantwortlich ist. Somit ist das Knochenalter eine wesentliche Prädiktorvariable der Endgröße. Basierend auf dem chronologischen und dem Knochenalter konstruierten Bayley und Pinneau Tabellen mit Prädiktionswerten für den Endgrößenprozentsatz (PMH_{pred} in %). Ausgehend von dem PMH_{pred} und der Größe des Kindes zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahme, kann man dessen voraussichtliche Endgröße (ah_{pred}) berechnen:

$$ah_{pred} = h \cdot 100 / PMH_{pred}$$

Bedauerlicherweise erstellten sie nur eindimensionale Tabellen der Form PMH versus BA. Genauer wäre es gewesen, zweidimensionale Tabellen der Form: PMH versus jedwedem Paar (BA, CA) zu erstellen. Stattdessen stellten sie zur Erfassung dieser Dimension zwei weitere Tabellen auf, die auf akzeleriertem beziehungsweise retardiertem kindlichen Knochenalter beruhten. Danach wurden die Kinder grob in drei Gruppen unterteilt: War das Knochenalter gegenüber dem chronologischen Alter um mehr als ein Jahr verringert, so galt zur Berechnung der Endgröße die Tabelle für retardierte Knochenalter, war es um mehr als ein Jahr voraus, die für das akzelerierte Knochenalter.

Statt PMH wird in dieser Arbeit eine äquivalente Größe eingeführt, das Wachstumspotential (**gp**, growth potential):

$$gp = (ah - h) / ah$$

Das Verhältnis von Knochenalter zu Wachstumspotential beziehungsweise PMH ist exakt dasselbe, da

$$gp = 1 - PMH / 100.$$

Während Bayley und Pinneau jedoch einen Weg suchten, um die Endgröße eines Kindes vorherzusagen, soll diese Arbeit eine Methode aufzeigen, mit der man ein Knochenalterssystem validieren kann. Ein gutes Knochenalterssystem

kann durch die Genauigkeit definiert werden, mit der es das Wachstumspotential vorhersagen kann. Jene Genauigkeit ist durch die Standardabweichung der Endgrößenvorhersage zu jedem chronologischen Alter quantifiziert. Diese Standardabweichung ist wiederum über einen bestimmten Altersbereich gemittelt, um eine übergreifende Messgröße zu erschaffen.

Methoden zur Knochenalterbestimmung

Folgende Knochenalterbestimmungsmethoden wurden validiert:

1. Die **manuelle Tanner-Whitehouse-Methode**:

Grundlage dafür bilden die originalen Bewertungen nach Tanner-Whitehouse 3 (TW3) der Zürcher Gutachter im Rahmen der Ersten Zürcher Longitudinalstudie. Zum chronologischen Altersbereich von 10-18 Jahren für Jungen und 8-16 Jahren für Mädchen waren 97% der Bewertungen verfügbar.

2. Die **manuelle Greulich-Pyle-Methode**:

Dafür werden die ursprünglichen Greulich-Pyle-(GP)-Knochenalterwerte der 1ZLS verwendet. Zum chronologischen Altersbereich von 10-18 Jahren für Jungen und 8-16 Jahren für Mädchen waren 92% der Bewertungen verfügbar.

3. Die **BoneXpert Greulich-Pyle Methode**:

Basierend auf den selben 13 Knochen, die im TW RUS – System benutzt werden, wurde mittels BoneXpert ein Greulich-Pyle-Knochenalter (BX-GP-BA oder kurz BX-BA) erstellt (Thodberg et al. 2008). BoneXpert errechnet für jeden dieser Knochen ein voneinander unabhängiges Knochenalter und validiert dieses, indem es jedes Knochenbild mit einem internen, verformbaren Knochenmodell, bzw. „Atlasbild“ vergleicht. Ferner werden alle Knochenalterwerte untereinander verglichen und Knochen mit einer großen Abweichung (größer als 2,4 Jahre) werden abgelehnt. Verbleiben weniger als 8 Knochen nach dieser doppelten Selbstüberprüfung, so wird das ganze Bild von der Knochenalterbestimmung ausgeschlossen.

Einige Bilder der Zürcher Studie fehlten oder waren so zerfallen, dass nur noch 95% der Bewertungen im Intervall von 10-18 Jahren für Jungen und

8-16 Jahren für Mädchen benutzbar waren. Dies gilt sowohl für die linken als auch für die rechten Hände.

4. Die **BoneXpert GP/short – Methode:**

Sie basiert auf der BoneXpert GP – Methode, bewertet aber nur die 11 kurzen Knochen und schließt Radius und Ulna damit aus. Diese Variante wurde benutzt, um den Beitrag des Handgelenks zur Knochenalterbestimmung herauszufinden.

Statistische Auswertung der gewonnenen Daten

Sämtliche vorhandenen Messwerte und ermittelten Knochenalter wurden zur weiteren Datenverarbeitung in das Microsoft Excel 2003 Tabellenkalkulations-System eingegeben. Monate wurden mittels Dezimalstellen ausgedrückt (1Monat = 0,083 Jahre). Abschließend erfolgte die statistische Datenauswertung der vorliegenden Arbeit durch Visiana, Dänemark (Direktor: Hans Henrik Thodberg, PhD) mit Hilfe des Programmes Matlab, Version 5.5 und durch Dr. David Martin und cand. med. Julia Neuhof, Kinderklinik Tübingen mittels des Programmes JMP 5.0.1.

ERGEBNISSE

Symmetrie und Präzision

Symmetrie

In Abbildung 2 wird die Abweichung von Knochenalter der linken und der rechten Hand im Verhältnis zum Durchschnitt beider Werte in einem Bland-Altman-Diagramm aufgetragen. Es zeigt sich, dass die Abweichungen sehr symmetrisch um null verteilt sind. Die durchschnittliche Differenz für Jungen beträgt 0,02 Jahre mit einem 95%-Konfidenzintervall von [-0,03; 0,07]. Für Mädchen beträgt die Abweichung im Durchschnitt - 0,01 Jahre [-0,06; 0,04].

Präzision

Die Standardabweichung der Differenz zwischen dem Knochenalter der linken und rechten Hand ist ab 15 Jahren für Mädchen, bzw ab 17 Jahren für Jungen wesentlich größer. Schließt man diesen Bereich von der Berechnung aus, resultiert eine Standardabweichung von 0,25 Jahren. Für Mädchen ist dies einzeln dargestellt in Abbildung 3, für Jungen in Abbildung 4. Die Interpretation dieser Ergebnisse in Hinsicht auf die Präzision von BoneXpert wird in der Diskussion besprochen.

Referenzdaten

Die Differenz zwischen BoneXpert-Knochenalter und chronologischem Alter gegenüber chronologischem Alter wird in Abbildung 5 gezeigt, wobei die durchgezogene Linie den Durchschnitt zu jeder chronologischen Altersstufe anzeigt. Berechnet über die Altersspanne von 3 – 17 Jahren für Jungen und 3 - 15 Jahren für Mädchen ist die durchschnittliche Retardierung des BoneXpert-Knochenalters gegenüber dem chronologischen Alter für Jungen 0,10 und für Mädchen 0,21 Jahre. Es sind jedoch auch Abweichungen von dieser durchschnittlichen Retardierung zu finden: zum Beispiel ist das BoneXpert-Knochenalter der Mädchen im Alter von 9 – 13 Jahren um 0,46 Jahre retardiert, während es im Alter von 14 - 15 Jahren um 0,08 Jahre fortgeschritten ist.

Die Standardabweichung zwischen chronologischem Alter und Knochenalter für Jungen und Mädchen beträgt 1,02 bzw. 1,08 Jahre, berechnet zu jedem Alter und gemittelt über die Intervalle 7 - 17 Jahre für Jungen und 7 - 15 Jahre für Mädchen.

Vergleich mit der manuellen Knochenalterbestimmung

Der Vergleich zwischen BoneXpert und der manuellen Bewertung des Knochenalters wird in Abbildung 6 dargestellt. Es zeigt sich, dass das Knochenalter der Mädchen altersunabhängig relativ gleichmäßig um durchschnittlich + 0,17 Jahre verschoben ist, während bei den Jungen unter 11 Jahren eine wesentlich größere Abweichung nach oben auftritt.

Die Standardabweichung zwischen den beiden Bewertungen wird für jede Altersklasse berechnet und beträgt gemittelt über das Intervall 3 - 17 Jahre für Jungen 0,50 Jahre und für die Altersspanne von 3 - 15 Jahren für Mädchen 0,49 Jahre. Während bei den Mädchen die Abweichung relativ altersunabhängig ist, sieht man bei den Jungen unter 11 Jahren eine auffallende starke Differenz zwischen den Ergebnissen beider Methoden. Eine ähnlich altersabhängige Abweichung fällt ebenfalls beim Vergleich der Originalergebnisse der manuellen Knochenalterbestimmungen nach Tanner - Whitehouse und Greulich & Pyle auf, siehe dazu Abbildung 7. Während die beiden manuellen Methoden bei Mädchen im Alter von 6 – 15 Jahren und bei Jungen im Alter von 9 – 17 Jahren im Durchschnitt übereinstimmen, ist das mittlere Knochenalter nach Greulich & Pyle bei Jungen im Alter von 3 - 9 Jahren um 1 Jahr niedriger als das Knochenalter nach Tanner – Whitehouse.

Die Validierung

Die Analyse wird zu allen ganzzahligen Altersstufen von 5 bis 19 Jahren durchgeführt. Es zeigt sich, dass die Relation zwischen Knochenalter und Wachstumspotential gp nicht linear ist. Sie lässt sich daher eher durch ein Polynom zweiten Grades beschreiben, weshalb eine Parabel über die Grafik gelegt wird (siehe Abbildung 8-10). Die Fähigkeit, das Growth Potential vorherzusagen, wird über die Standardabweichung zur Parabel gemessen (siehe

Beschriftung der jeweiligen Abbildungen). Um einen übergreifenden Wert für die Güte des jeweiligen Knochenaltersystems zu bekommen und sie damit untereinander vergleichbar zu machen, werden diese Standardabweichungen der Parabel für die chronologischen Altersstufen 10 – 18 bei Jungen und 8 – 16 bei Mädchen gemittelt und im Folgenden als Growth Potential Prediction Errors (GPE, Vorhersagefehler des Wachstumspotentials) bezeichnet.

Die beobachtete Korrelation zwischen Knochenalter und Wachstumspotential gp wird in Abbildung 8-10 für Jungen und Mädchen mit dem chronologischen Alter von 10, 13 und 16 Jahren, also in etwa vor, während und nach der Pubertät, graphisch dargestellt. Tabellarisch sind die einzelnen Werte zu jeder Altersstufe in Tabelle 7 + 8 geschlechtergetrennt aufgelistet.

Bei den Jungen zeigt sich, dass nur in der Altersgruppe 5 Jahre der Vorhersagefehler des Wachstumspotentials unter Benutzung des TW3-Knochenalters (1,49%) geringer ist als bei Greulich & Pyle (1,51) und BoneXpert (1,50). In den Altersgruppen 9-16 und 19 Jahren führt die Verwendung des GP-Knochenalters zur genauesten Vorhersage des Wachstumspotentials und damit zur genauesten Endgrößenprognose. Der Gebrauch des BoneXpert-Knochenalters zeigt im Alter von 6-8 und 17-18 Jahren den kleinsten Vorhersagefehler. Im Alter von 12 Jahren sind die Ergebnisse mittels Greulich & Pyle und BoneXpert gleich gut.

Bei den Mädchen ist der GPE in den Altersstufen 5-15 Jahre unter Verwendung des BoneXpert-Knochenalters niedriger als unter Benutzung des GP- oder TW3-Knochenalters. Nur in der Gruppe der 17-19jährigen liefert der Gebrauch des GP-Knochenalters genauere Ergebnisse.

Die Growth Potential Prediction Errors werden für alle vier Knochenalterbestimmungsmethoden in Tabelle 9 dargestellt, sowohl getrennt für als auch gemittelt über das Geschlecht. In Abbildung 11 wird das Verhältnis der GPE nach Knochenalterbestimmungsmethode zum chronologischen Alter graphisch dargestellt. Dabei wurde aus Übersichtlichkeitsgründen auf Darstellung der BoneXpert GP/short – Methode verzichtet.

Abgesehen von der Altersstufe 9 – 12 Jahren bei Mädchen, sind im Allgemeinen fehlerhafte Vorhersagen mit der Knochenalterbestimmungsmethode nach Greulich Pyle seltener als nach Tanner Whitehouse.

Die BoneXpert GP/short – Methode (siehe Tabelle 9) schließt Radius und Ulna aus. Dennoch war der Growth Potential Prediction Error im Vergleich zur normalen BoneXpert-Methode kaum verändert. Während die normale BoneXpert-Methode einen GPE von 1,29 für Jungen zeigt, beträgt der GPE bei der BoneXpert GP/short – Methode 1,28. Der GPE für Mädchen ist bei beiden Methoden 1,16. Es zeigte sich also nur bei Jungen eine Differenz von 0,01 und kein Unterschied bei Mädchen.

DISKUSSION

Unterschiede im Knochenalter nach Geschlecht

Es gehört zum Allgemeinwissen, dass Mädchen den Jungen in der Regel in der körperlichen Entwicklung voraus sind. Dies trifft ebenso auf das Skeletalter zu und zwar von Geburt an. Außerdem ist das Wachstum bei Mädchen im Durchschnitt zwei Jahre früher abgeschlossen als bei Jungen. Dies gilt für alle Populationen. Mädchen reagieren zudem auf widrige Lebensumstände weniger sensibel als Jungen, wengleich diese in einigen Bevölkerungsgruppen davor mehr geschützt werden als Mädchen (Tanner and Weber 1962).

Unterschiede im Knochenalter in den Referenzpopulationen

Die Art und Weise der Knochenreifung spiegelt die Interaktionen zwischen genetischen und umweltbedingten Faktoren wider. Daher unterscheiden sich die verschiedenen Bevölkerungsgruppen sowohl in der mittleren skelettalen Reife zu jedem Alter als auch im Wachstumsmuster im Verlauf des Alterns (Tanner, Healy, and Goldstein 2001), sodass für jede Population Referenzwerte ermittelt werden sollten. Da in vielen Ländern die Geschwindigkeit, mit der die Kinder reifen, im Vergleich zu vorhergehenden Generationen erhöht ist, sollten die Knochenreifungsnormen von Zeit zu Zeit revidiert werden.

Aufgrund dieser Überlegungen ist verständlich, weshalb – bezogen auf die Referenzwerte der jeweiligen Methode – die mittleren Knochenalterswerte für jede Population, abhängig von der jeweiligen Methode zur Knochenaltersbestimmung, oft retardiert oder akzeleriert sind. So beruhen die Referenzwerte des Greulich & Pyle – Atlases auf einer Auswahl an Kindern der oberen Mittelklasse aus Cleveland, Ohio, aus den Jahren 1931 bis 1942.

Wiederholt wurde die Anwendbarkeit der damals erhobenen Daten auf die Kinder der heutigen Zeit überprüft. 1996 veröffentlichten Ontell et al. ihre Studie über die Untersuchung des Skeletalters bei Kindern ungleicher Herkunft und zeigten, dass die Methode nach Greulich & Pyle immer noch anwendbar ist, wengleich auch mit Einschränkungen. Sowohl bei asiatischen und lateinamerikanischen Jungen als auch bei schwarzen und lateinamerikanischen Mädchen stimmt das

Skeletalter in bestimmten Phasen der Entwicklung nicht mit dem chronologischen Alter überein. Vornehmlich in der späten Kindheit und Adoleszenz kann hier das Skeletalter das chronologische Alter um 9 bis 11 Monate übertreffen (Ontell et al. 1996). Nach van Rijn ist die Methode nach Greulich & Pyle auch heutzutage noch auf holländische weiße Kinder anwendbar (van Rijn et al. 2001).

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Mora et al., die 2001 die nach Greulich & Pyle bestimmten Knochenalter von gesunden amerikanischen Kindern europäischer und afrikanischer Abstammung miteinander verglichen und zeigen konnten, dass die Methode nach Greulich & Pyle keine verlässlichen Ergebnisse für multiethnische Populationen bietet (Mora S 2001).

Die Referenzwerte der Tanner-Whitehouse II – Methode basieren auf den Daten von britischen Kindern der Unter- und Mittelschicht in den Jahren 1946 bis 1970, während die Referenzwerte der TW 3 – Methode, die 2001 publiziert wurde, an den säkularen Trend angepasst wurden. Sie beruhen nun auf Studienpopulationen aus Belgien (Beunen et al. 1990), Spanien (Hernandez, Rodriguez, and Orbegozo 1991) und aus den USA (Tanner et al. 1997). Die Beschreibung der Stadien und die ihnen zugeordneten Scores sind jedoch identisch mit denen der TW 2 – Version und Bertaina et al. 2007 (Bertaina C 2007) arbeiteten heraus, dass die TW 3 – Methode hinsichtlich der Endgrößenprognose keine Verbesserung gegenüber TW 2 darstellt.

Im Vergleich zur Auswertung nach Greulich & Pyle wurde die Methode nach Tanner - Whitehouse II zwar als etwas genauer am chronologischen Alter, aber wesentlich zeitaufwendiger mit einem größeren Interobserver-Fehler eingestuft (Cole, Webb, and Cole 1988). Milner et al. (Milner, Levick, and Kay 1986) verglichen ebenfalls die Greulich & Pyle – Methode mit der Tanner – Whitehouse II – Methode und hoben hervor, dass beide Methoden ihre Anwendung finden können, wobei aber die Knochenalterbestimmung nach Greulich & Pyle im Gegensatz zu Tanner - Whitehouse ein im Mittel geringeres Alter ergibt.

Kemperdick (Kemperdick H 1979) und King et al. (King et al. 1994) bevorzugten die Methode nach Greulich & Pyle nicht zuletzt aufgrund der Zeitersparnis, während Bull et al. (Bull et al. 1999) beobachteten, dass die Intraobserver-Abweichungen bei der Greulich & Pyle – Methode größer sind als bei der Tanner - Whitehouse II - Methode und daher letztere empfehlen.

Eine Weiterentwicklung der manuellen Auswertung nach Tanner - Whitehouse, die computerunterstützte Auswertung CASAS, zeigte nach Tanner et al. (Tanner and Gibbons 1994b) eine höhere Reliabilität als die manuelle Auswertung (Tanner and Gibbons 1994b; Tanner et al. 1994). Jedoch weist CASAS zwei entscheidenden Limitierungen auf: Erstens muss jeder Knochen einzeln mittels Videokamera manuell eingestellt werden, was im Vergleich zum manuellen Bewerten ebenfalls zeitaufwendig ist. Zweitens sind die benutzten Vorlagen zwar in der Größe veränderbar, nicht aber in Gestalt oder Dichte, sodass einige Knochen schlecht abgeglichen werden können, was zu falschen Ergebnissen führen kann, sodass am Ende doch manuell bewertet werden muss.

Symmetrie und Präzision

Symmetrie

Die aufgedeckte Symmetrie bestätigt die Ergebnisse von Baer (Baer and Durkatz 1957) und widerlegt die von Roche (Roche AF 1963). Die Händigkeit der 231 Kinder ist nicht bekannt, da sie aber randomisiert ausgewählt wurden, kann man von etwa 10% Linkshändigkeit wie in der Normalbevölkerung ausgehen. Folglich reift die dominante Hand synchron mit der nicht-dominanten. Da die Reifung des Körpers durch Hormone gesteuert wird, die in beiden Seiten des Körpers in gleicher Konzentration präsent sind, ist dieses Ergebnis nicht unwahrscheinlich. Es wäre jedoch denkbar gewesen, dass die dominante Hand der nicht-dominanten in der Knochenreifung etwas voraus ist, was der Grund gewesen sein mag, im Rahmen der Ersten Zürcher Longitudinalstudie zusätzlich die rechte Hand zu röntgen.

Das durch BoneXpert bestimmte Greulich & Pyle Knochenalter (GP-BA) ist eine nicht-lineare Funktion der Knochenmorphologie (van Rijn, Lequin, and Thodberg 2008) und daher ist zu erwarten, dass es in den Reifestadien, während derer sich die Morphologie rapide ändert, noch präziser ist. Dies wird vor allem deutlich, wenn man die Werte der Mädchen im Alter von 13 – 14,5 Jahren betrachtet, da in diesem Bereich die Standardabweichung der Asymmetrie gering ist (Abbildung 6).

Determination der Präzision

Die Präzision der manuellen Knochenalterbewertung wurde traditionell als der Präzisionsfehler bei der erneuten Bewertung definiert. Diese führten zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen, die von 0,25 Jahren (Roche et al. 1970) bis zu 0,82 Jahren (Bull et al. 1999) reichten. Bei BoneXpert ist der Präzisionsfehler bei der erneuten Bewertung eines digitalen Röntgenbildes genau null.

Der Präzisionsfehler der gesamten physikalischen Ermittlung des Knochenalters durch BoneXpert ist jedoch nicht null, das heißt, dass wenn man ein wenige Minuten später aufgenommenes Bild analysieren lassen würde, das Ergebnis geringfügig anders wäre. Durch die Zürcher Daten ist es möglich, den Präzisionsfehler zu schätzen, denn das Röntgenbild der rechten Hand wurde innerhalb von Minuten nach Anfertigung des Bildes der linken Hand erstellt:

Obwohl beobachtet wurde, dass, gemittelt über alle Kinder, die Knochenalterdifferenz von rechter Hand zu linker Hand im Durchschnitt null war, so können doch individuell Abweichungen zu null bestehen. Zu dieser Abweichung können drei Komponenten beitragen:

1. Die Unterschiede, die durch den Prozess der Erstellung des Röntgenbildes selber auftreten (wie z.B. die Positionierung der Hand, Unterschiede im Filmmaterial),
2. ein echter Unterschied im Knochenalter von linker und rechter Hand und
3. zweimal die Varianz der Präzision, das heißt die Messungsgenauigkeit von BoneXpert bei sowohl rechter als auch linker Hand.

Die gefundene Standardabweichung der Asymmetrie stellt daher den maximalen Beitrag BoneXperts zum Präzisionsfehler dar. Der Präzisionsfehler wird üblicherweise definiert als die Präzision einer einzelnen Messung, die wiederum die Standardabweichung zwischen zwei Messungen darstellt (in diesem Fall 0,25 Jahre), und durch die Quadratwurzel von 2 geteilt wird, was zu folgendem Ergebnis führt:

$$\text{Präzisionsfehler (Standardabweichung)} \leq 0,18 \text{ Jahre}$$

Die Unschärfe dieser Obergrenze ist äußerst klein: 0,177 Jahre mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,174;1,180].

Der Präzisionsfehler von BoneXpert ist bereits zuvor in einer longitudinalen Datenreihe untersucht worden, jedoch mit einer anderen Vorgehensweise: unter der Annahme einer linearen Knochenreifung wurde die Abweichung von der Geraden zwischen drei aufeinander folgenden Messungen ermittelt. Diese Untersuchungen ergaben eine Obergrenze von 0,17 Jahre (Thodberg et al. 2008).

Die Ermittlung der Präzision ist für Querschnitts- als auch Longitudinalstudien nicht identisch. Wenn man Longitudinalstudien betrachtet, so wird die Präzision durch verschiedene Faktoren beeinflusst. So kann beispielsweise bei einer späteren Untersuchung ein anderer Röntgenassistent das Kind geringfügig anders anleiten, die Hand zu positionieren, so dass dies schon an dieser Stelle zu einem abweichenden Ergebnis führen kann. Auch sind die Röntgenröhre und das Kind gealtert, Abweichungen beim Filmmaterial können aufgetreten sein, etc.

Referenzdaten

Die Referenzdaten zeigen, dass die Kinder, die 1960 - 70 in der Schweiz untersucht wurden, fast an die Standards von Greulich und Pyle heranreichen. Sie sind etwas reifer als die dänischen Kinder von 1966 (Thodberg et al. 2008), die 0,70 Jahre unter dem GP-Standard zurückliegen und stimmen ungefähr mit den normalen niederländischen Kindern von 1990 überein, die 0,24 Jahre unter dem GP-Standard liegen (van Rijn, Lequin, and Thodberg 2008). In

Übereinstimmung mit den Ausführungen von Tanner et al (Tanner, Healy, and Goldstein 2001), die besagen, dass es zu erwarten ist, dass Jungen und Mädchen in einer Populationsgruppe schätzungsweise dieselbe Knochenalterretardierung haben, zeigt sich bei Jungen und Mädchen dieselbe Verzögerung.

Diese Daten könnten als Referenz für das BoneXpert-GP-Knochenalter von normalen Kindern in Zentraleuropa dienen, wenn man annimmt, dass der säkulare Trend von 1960-70 bis heute vernachlässigbar ist.

Vergleich mit der manuellen Knochenalterbewertung

BoneXpert und die manuelle Bewertung des Knochenalters stimmen bei den Mädchen gut überein, bei den Jungen sind sie jedoch uneinheitlich. Bei Jungen im Alter unter 10 Jahren führt die manuelle Bewertung zu niedrigeren Ergebnissen als das Programm. Wie im Methodenteil erwähnt, spiegelt BoneXpert die durchschnittliche Knochenalterinterpretation von fünf relativ präzisen Gutachtern wider, so dass diese Kalibrierung von BoneXpert als fundierter Standard angesehen werden kann. Relativ dazu weicht der Zürcher Greulich & Pyle-Gutachter mit seinen Bewertungen davon ab. Dass die Bias beim Zürcher Gutachter zu vermuten ist, zeigt sich auch daran dass das Zürcher manuelle GP-Knochenalter zu einer anderen Retardierung bei Jungen (0,9 Jahre im Alter von 5-10 Jahren) als bei Mädchen (0.5 Jahre im Alter von 5-10 Jahren) führt. Eine solche Abweichung zwischen Jungen und Mädchen ist jedoch, wie zuvor bereits ausgeführt, äußerst unwahrscheinlich.

Um die Hypothese bezüglich der Bias des Zürcher GP-Gutachters zu untermauern, wurden die in Zürich manuell erstellten Originalbewertungen nach Greulich & Pyle mit denen nach Tanner-Whitehouse verglichen (Abbildung 7). Es gibt deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Leistung der Methoden: so ist die manuelle Greulich-Pyle-Methode in Bezug auf Jungen wesentlich genauer als die Tanner-Whitehouse-Methode, bei Mädchen hingegen liefern beide Methoden vergleichbar gute Ergebnisse. Dies erklärt sich dadurch, dass bei der Tanner-Whitehouse-Methode beide Geschlechter nach denselben

acht, bzw. neun Reifestadien beurteilt werden, während die Greulich & Pyle-Methode 31 Standardvorlagen für die Jungen und 27 Standardvorlagen für die Mädchen bietet, so dass das Knochenalter für Jungen feiner abstimmbare ist als für Mädchen. Eine weitere Ursache des beobachteten Effekts könnte sein, dass ein Gutachter durch Besonderheiten der Atlasbilder eines Geschlechts beeinflusst wird.

Tanner et al. (Tanner, Healy, and Goldstein 2001) beschreiben, dass die Knochenalter nach Greulich & Pyle mit denen von Tanner – Whitehouse im Schnitt übereinstimmen. Daraus lässt sich schließen, dass die Greulich & Pyle – Knochenalterwerte der Ersten Zürcher Longitudinalstudie für Jungen unter 9 Jahren ungefähr 1 Jahr zu niedrig sind.

Weiterhin muss man bedenken, dass die Zürcher Gutachter eine modifizierte Version der Greulich & Pyle – Methode benutzten und ihren Gutachter nach der Red-Graph-Methode schulten. Zudem war 1967 das Konzept des Knochenalters natürlich noch nicht ausgereift; die zweite Ausgabe des Greulich & Pyle – Atlases war erst wenige Jahre alt und hatte vermutlich an einigen Orten sicher noch nicht die erste Ausgabe ersetzt. Zwar hatten Tanner et al. die Tanner-Whitehouse I – Methode bereits im Jahr 1962 entwickelt, veröffentlichten sie jedoch erst 1975 in Buchform mit der Tanner-Whitehouse II – Methode.

Obwohl das Ergebnis des Zürcher Gutachters eine gravierende Abweichung aufweist, ermöglicht ihm seine Methode, auf seiner eigenen Knochenalterskala akkurat zu agieren. Das wird in der erstaunlich niedrigen Standardabweichung von 0,50 Jahren pro Altersstufe deutlich. Für die deutschen und niederländischen Studien ergab sich eine Standardabweichung von 0,68 Jahren beziehungsweise 0,72 Jahren über alle Altersstufen. Wenn man die Standardabweichung für jede Altersstufe für jene Studien berechnet, so erhält man 0,65 beziehungsweise 0,69 Jahre, was die Standardabweichung des Zürcher Gutachters erheblich übertrifft. Daraus wird deutlich, dass der Zürcher Gutachter auf seiner eigenen Knochenalterskala außerordentlich präzise ist. Dabei ist zu beachten, dass bei der Zürcher Studie gesunde Kinder untersucht wurden und so ein stetiges

jährliches Knochenwachstum zu erwarten war. Zudem bewertete der Zürcher Gutachter die einzelnen Röntgenbilder unter Einbeziehung von Bildern und Ergebnissen vorhergehender Untersuchungen, was die Genauigkeit zweifelsohne verbesserte.

Die vorliegende Arbeit veranschaulicht, dass BoneXpert, und damit die computerisierte Knochenalterbewertung, ein wirkungsvolles Mittel darstellt, um eine systematische Abweichung zwischen Gutachtern zu ermitteln. Die große Abweichung, die hier deutlich wird, weist auf eine Schwachstelle der manuellen Knochenalterbewertung hin. Solche Abweichungen, die vom jeweiligen Gutachter, Zentrum oder Land abhängig sind, können nur durch die Neubewertung eines großen Kollektivs aufgedeckt werden und sind bis jetzt noch nicht näher systematisch untersucht worden.

Die Validierung

Harris et al. untersuchten 1980 die drei gebräuchlichsten Methoden zur Endgrößenvorhersage: Die Bayley – Pinneau -, TW Mark II - und die RWT-Methode. Dabei stellten sie fest, dass sich die Bayley – Pinneau-Methode trotz ihrer Einfachheit bewährt und – verglichen mit den anderen Methoden – nur selten als schlechter, aber auch ebenso selten als besser erweist. Außerdem belegen die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung, dass die Knochenalterbestimmungsmethode (hier GP oder TW 2) für die akkurate Endgrößenprognose wesentlich bestimmender ist als die Auswahl der Methode zur Endgrößenvorhersage *per se* (Harris et al. 1980).

Die manuelle TW- und GP- Knochenalterbestimmungsmethode

Der Vergleich zwischen der manuellen TW- und der GP-Methode zeigte, dass in der Ersten Zürcher Longitudinalstudie das Knochenalter nach Greulich & Pyle besser mit dem Wachstumspotential gp korreliert, als nach Tanner-Whitehouse. Die mit der TW-Methode bestimmten Knochenalterwerte dienten damals im Rahmen der Ersten Zürcher Longitudinalstudie als Basis für die TW-Formel zur Endgrößenvorhersage – hätte man stattdessen Werte nach der GP-Methode zur

Grundlage der TW-Formel verwendet, wäre die Standardabweichung in der Endgrößenvorhersage kleiner gewesen. Zur Veranschaulichung: die typische Standardabweichung bei der Endgrößenvorhersage beträgt 3,20 cm (Tanner 1975); unter Verwendung der GP-Knochenalterwerte hätte dieser Fehler nur bei 3,05 cm gelegen. Dieser Unterschied ergibt sich überwiegend durch Unregelmäßigkeiten in der Tanner-Whitehouse-Skala für Jungen mit einem Knochenalter um 13 Jahre (Abbildung 9).

Das BoneXpert-Knochenalter nach Greulich Pyle

Das herausragendste Ergebnis der hier vorliegenden Arbeit zeigt sich darin, dass, basierend auf den Daten der Ersten Zürcher Longitudinalstudie, BoneXpert mit einem GPE von 1,23 analog zur manuellen Greulich-Pyle-Methode (GPE=1,26) anwendbar ist. Daraus ergibt sich, dass bei vergleichbar guten Ergebnissen in der Knochenalterbestimmung alle Vorteile der automatisierten Datenaufnahme und -verarbeitung genutzt werden können. So ist man im Klinikalltag beispielsweise nicht mehr auf die Verfügbarkeit eines erfahrenen Gutachters angewiesen und erhält unmittelbar ein Ergebnis.

Verglichen mit der manuellen Greulich-Pyle-Methode liefern BoneXpert-GP-Bewertungen bei den Jungen einen größeren und bei den Mädchen ein kleineren GPE (Tabelle 9). Dies liegt unter anderem daran, dass die Greulich-Pyle-Methode weniger Standardvorlagen für Mädchen als für Jungen benutzt, aber auch an den Eigenheiten der mathematischen Modelle, die BoneXpert verwendet. Diese mathematischen Modelle zu verbessern ist damit eines der nächsten Ziele für die Zukunft.

Ausschluss von Radius und Ulna

Das BoneXpert-GP-Knochenalter setzt sich aus dem Durchschnitt des Knochenalters der 13 RUS-Knochen zusammen, was bedeutet, dass Radius und Ulna mit je 7,7% zum Ergebnis beitragen. Die BoneXpert GP/short – Methode (siehe Tabelle 9) schließt Radius und Ulna aus, dennoch war der GPE kaum verändert. Es zeigte sich nur bei Jungen eine Differenz von 0,01 und kein

Unterschied bei Mädchen. Dies belegt, dass diese beiden Knochen für die Knochenaltersbestimmung nicht relevant sind. Möglicherweise erklärt dieses Ergebnis auch, warum die Methode nach Tanner Whitehouse ungenauer als die nach Greulich Pyle ist: bei der Tanner-Whitehouse-Methode werden die Werte von Radius und Ulna zu 40% zur Ermittlung des Knochenalters herangezogen. Dabei gibt sich das Problem, dass eine gleich bleibende Rotationsstellung dieser beiden Knochen bei Aufnahme des Röntgenbildes schwerer zu kontrollieren ist als die Stellung der Handknochen allein. Zum anderen führt der Ausschluss des Handgelenks zu einer wesentlich geringeren Strahlendosis für das Kind.

ZUSAMMENFASSUNG

Betrachtung der Symmetrie des Knochenalters linker und rechter Hand

Es zeigt sich keine signifikante Differenz im Knochenalter von linker und rechter Hand. Die durchschnittliche Differenz für Jungen beträgt 0,02 Jahre mit einem 95%-Konfidenzintervall von [-0,03; 0,07]. Für Mädchen beträgt die Abweichung im Durchschnitt - 0,01 Jahre [-0,06; 0,04].

Präzision der BoneXpert-Methode

Die Differenz zwischen dem Knochenalter der Handpaare der Mädchen im Alter von 2-15 Jahren beträgt im Mittel -0,01 Jahre und bei Jungen im Alter von 3-17 Jahren -0,02 Jahre, mit jeweils einer Standardabweichung von 0,25 Jahren. Diese Standardabweichung führt zu einer Obergrenze der Präzision von BoneXpert von 0,18 Jahren.

Referenzdaten

Unter Annahme dass der säkulare Trend von 1960-70 bis heute vernachlässigbar ist, könnten die im Rahmen der Ersten Zürcher Longitudinalstudie erhobenen Daten als Referenz für normale Kinder in Zentraleuropa dienen.

Validierung von Knochenalterbestimmungsmethoden

Es wurde eine neue Methode zur Validierung von Knochenaltersystemen präsentiert. Diese Methode kann sowohl auf die heutigen als auch die zukünftigen manuellen und automatischen Knochenalterbestimmungsmethoden angewendet werden. Von den hier getesteten Methoden scheint die Greulich & Pyle Methode, wie vom Zürcher Gutachter angewendet, vorteilhafter zu sein als die Tanner Whitehouse Methode, da sie schneller und intuitiver anwendbar ist und eine etwas bessere Endgrößenvorhersage gewährleistet. Ihr gleichwertig ist die neue BoneXpert-Methode, die zusätzlich den Vorteil hat, dass sie in der klinischen Routine, in der selten ein erfahrener Arzt zur Bestimmung des Knochenalters zur Verfügung steht, dennoch ein valides, schnell verfügbares Ergebnis liefert.

ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Photographie 1	42
Photographie 2	42
Abbildung 1	55
Abbildung 2	56
Abbildung 3	57
Abbildung 4	57
Abbildung 5	58
Abbildung 6	59
Abbildung 7	60
Abbildung 8	61
Abbildung 9	62
Abbildung 10	63
Abbildung 11	65
Tabelle 1	43
Tabelle 2	48
Tabelle 3	48
Tabelle 4	49
Tabelle 5	49
Tabelle 6	50
Tabelle 7	64
Tabelle 8	64
Tabelle 9	66
Analysiertes Röntgenbild 1	67
Analysiertes Röntgenbild 2	68
Analysiertes Röntgenbild 3	69
Röntgenbild Junge 1 m000141-1, 4 Jahre alt	70
Röntgenbild Junge 2 m000141-2, 5 Jahre alt	71
Röntgenbild Junge 3 m000141-3, 6 Jahre alt	72
Röntgenbild Junge 4 m000141-4, 7 Jahre alt	73
Röntgenbild Junge 5 m000141-5, 8 Jahre alt	74
Röntgenbild Junge 6 m000141-6, 9 Jahre alt	75
Röntgenbild Junge 7 m000141-7, 10 Jahre alt	76
Röntgenbild Junge 8 m000141-8, 11 Jahre alt	77
Röntgenbild Junge 9 m000141-9, 12 Jahre alt	78
Röntgenbild Junge 10 m000141-10, 13 Jahre alt	79
Röntgenbild Junge 11 m000141-11, 14 Jahre alt	80
Röntgenbild Junge 12 m000141-12, 15 Jahre alt	81
Röntgenbild Junge 13 m000141-13, 16 Jahre alt	82
Röntgenbild Junge 14 m000141-14, 17 Jahre alt	83
Röntgenbild Junge 15 m000141-15, 18 Jahre alt	84
Röntgenbild Junge 16 m000141-16, 19 Jahre alt	85

Röntgenbild Junge 17 m000141-17, 20 Jahre alt	86
Röntgenbild Junge 18 m000141-18, 22 Jahre alt	87
Röntgenbild Mädchen 1 f000277-1, 3 Jahre alt	88
Röntgenbild Mädchen 2 f000277-2, 4 Jahre alt	89
Röntgenbild Mädchen 3 f000277-3, 5 Jahre alt	90
Röntgenbild Mädchen 4 f000277-4, 6 Jahre alt	91
Röntgenbild Mädchen 5 f000277-5, 7 Jahre alt	92
Röntgenbild Mädchen 6 f000277-6, 8 Jahre alt	93
Röntgenbild Mädchen 7 f000277-7, 9 Jahre alt	94
Röntgenbild Mädchen 8 f000277-8, 10 Jahre alt	95
Röntgenbild Mädchen 9 f000277-9, 11 Jahre alt	96
Röntgenbild Mädchen 10 f000277-10, 12 Jahre alt	97
Röntgenbild Mädchen 11 f000277-11, 13 Jahre alt	98
Röntgenbild Mädchen 12 f000277-12, 14 Jahre alt	99
Röntgenbild Mädchen 13 f000277-13, 15 Jahre alt	100
Röntgenbild Mädchen 14 f000277-14, 16 Jahre alt	101
Röntgenbild Mädchen 15 f000277-15, 17 Jahre alt	102
Röntgenbild Mädchen 16 f000277-16, 18 Jahre alt	103
Röntgenbild Mädchen 17 f000277-17, 19 Jahre alt	104
Röntgenbild Mädchen 18 f000277-18, 20 Jahre alt	105
Röntgenbild Mädchen 19 f000277-19, 21 Jahre alt	106



Photographie 1

Photographie eines der Röntgenbilder der 1ZLS aus dem Jahr 1955. Kennzeichnung des Bildes w = weiblich, B = Alterscode, 357 = Kindnummer.



Photographie 2

Photographie eines der Röntgenbilder der 1ZLS aus der Zeit vor 1963

Tabelle 1

Child-No.	sex	dob	Image-No. left hand	Date of Examination	Age at Date of Examination	Id	Sex	Vis	R	ver	BA
141	m	12.08.1954	m000141-1		4,00000	141	1	1	0	1,04	4,891098
141	m		m000141-2		5,00000	141	1	2	0	1,04	5,136166
141	m		m000141-3		6,00000	141	1	3	0	1,04	5,666406
141	m		m000141-4		7,00000	141	1	4	0	1,04	6,512949
141	m		m000141-5		8,00000	141	1	5	0	1,04	8,059772
141	m		m000141-6	15.08.1963	9,00753	141	1	6	0	1,04	8,939067
141	m		m000141-7	13.08.1964	10,00411	141	1	7	0	1,04	9,861027
141	m		m000141-8	21.08.1965	11,02533	141	1	8	0	1,04	10,91005
141	m		m000141-9	10.08.1966	11,99452	141	1	9	0	1,04	11,846705
141	m		m000141-10	15.08.1967	13,00753	141	1	10	0	1,04	12,819026
141	m		m000141-11	26.08.1968	14,03970	141	1	11	0	1,04	13,708335
141	m		m000141-12	21.08.1969	15,02533	141	1	12	0	1,04	15,126529
141	m		m000141-13	20.08.1970	16,02190	141	1	13	0	1,04	16,725542
141	m		m000141-14	16.08.1971	17,01027	141	1	14	0	1,04	17,412642
141	m		m000141-15	22.08.1972	18,02875	141	1	15	0	1,04	17,402332
141	m		m000141-16	13.08.1973	19,00342	141	1	16	0	1,04	17,712387
141	m		m000141-17	12.08.1974	20,00000	141	1	17	0	1,04	17,784513
141	m		m000141-18	10.08.1976	21,99589	141	1	18	0	1,04	17,788212
277	f	20.06.1955	f000277-1		3,00000	277	2	1	0	1,04	3,487945
277	f		f000277-2		4,00000	277	2	2	0	1,04	3,529234
277	f		f000277-3		5,00000	277	2	3	0	1,04	4,431971
277	f		f000277-4		6,00000	277	2	4	0	1,04	5,885633
277	f		f000277-5		7,00000	277	2	5	0	1,04	6,727413
277	f		f000277-6	08.06.1963	7,96715	277	2	6	0	1,04	7,953035
277	f		f000277-7	20.06.1964	9,00205	277	2	7	0	1,04	8,711695
277	f		f000277-8	09.06.1965	9,97125	277	2	8	0	1,04	9,763615
277	f		f000277-9	07.06.1966	10,96509	277	2	9	0	1,04	10,788349
277	f		f000277-10	13.06.1967	11,98084	277	2	10	0	1,04	11,575998
277	f		f000277-11	28.06.1968	13,02396	277	2	11	0	1,04	12,857905
277	f		f000277-12	23.06.1969	14,00958	277	2	12	0	1,04	14,1038
277	f		f000277-13	15.06.1970	14,98700	277	2	13	0	1,04	15,670088
277	f		f000277-14	07.06.1971	15,96441	277	2	14	0	1,04	16,321358
277	f		f000277-15	12.06.1972	16,98015	277	2	15	0	1,04	16,635241
277	f		f000277-16	12.06.1973	17,97947	277	2	16	0	1,04	16,85173
277	f		f000277-17	28.06.1974	19,02259	277	2	17	0	1,04	17,119751
277	f		f000277-18	17.06.1975	19,99179	277	2	18	0	1,04	17,029226
277	f		f000277-19	10.06.1976	20,97467	277	2	19	0	1,04	17,270226

Tabelle 1- Fortsetzung

Child-No.	metal	PBI	metaT	metaW	noise	sharp	meta3	meta5	PP3	MP3	DP3	PP5
141	34,86	0,0582	0,765	4,96	0,091	6,38	4,44	4,83	4,06	0	0	6,19
141	37,41	0,0608	0,873	5,19	0,068	6,11	4,99	5,23	4,83	5,14	4,71	5,64
141	41,48	0,0601	0,963	5,59	0,064	6,24	5,88	5,68	5,13	6,37	5,69	6,03
141	43,38	0,0614	1,038	5,8	0,089	6,74	6,77	6,31	6,23	6,9	6,51	6,38
141	45,81	0,0614	1,1	6,02	0,07	6,55	8,06	8,03	7,87	8,72	7,96	8,75
141	49,15	0,0622	1,208	6,31	0,116	6,7	8,7	8,76	8,72	8,49	9,18	9,47
141	50,59	0,0602	1,196	6,48	0,059	6,38	10,54	9,66	9,86	10,24	10,25	9,9
141	52,48	0,0591	1,209	6,64	0,055	6,24	11,34	10,2	11,2	11,06	10,67	10,63
141	54,6	0,0585	1,247	6,86	0,077	6,5	12,24	11,4	11,59	12,37	12,04	11,59
141	57,33	0,059	1,33	7,14	0,061	6,02	13,33	12,79	12,7	13,06	12,62	12,88
141	61,92	0,064	1,616	7,5	0,108	6,79	14,34	13,52	13,46	13,53	13,57	13,59
141	63,54	0,0673	1,794	7,65	0,091	6,86	15,39	15,05	14,79	15,08	15,11	14,79
141	64,53	0,0704	1,945	7,78	0,097	6,45	16,71	16,23	16,34	17,51	16,35	16,12
141	64,07	0,0725	1,999	7,85	0,082	6,94	17,84	17,3	17,2	17,76	16,23	16,67
141	64,06	0,0741	2,058	7,92	0,092	7,26	17,65	17,33	17,2	18,01	16,52	16,72
141	63,6	0,0746	2,052	7,93	0,092	7,38	17,65	17,27	17,56	18,1	16,97	17,08
141	63,82	0,0744	2,054	7,94	0,089	7,22	18	17,61	17,65	18	16,87	17,27
141	64,55	0,073	2,03	7,95	0,089	7,31	18,14	17,45	18,21	18	16,81	16,95
277	33,46	0,06	0,768	4,66	0,109	5,24	3,89	3,65	3,25	3,78	5,31	0
277	36,39	0,063	0,898	4,83	0,091	5,88	4,17	3,79	4,45	2,86	2,64	3,74
277	39,06	0,0659	1,02	5,25	0,064	6,26	5,59	4,23	4,41	4,31	3,73	4,92
277	43,22	0,0637	1,1	5,49	0,087	5,84	6,46	5,93	5,34	5,31	5,16	5,2
277	46,14	0,0633	1,174	5,78	0,082	6,2	7,22	6,86	7,15	6,55	6,11	7,13
277	48,42	0,0623	1,222	5,92	0,084	5,09	8,29	7,83	8,34	7,56	7,54	8,08
277	50,41	0,0624	1,272	6,16	0,062	6,14	8,91	8,34	9,21	9,2	8,26	8,86
277	52,44	0,0619	1,324	6,29	0,059	6,24	10,13	9,6	10,01	10,24	8,65	9,85
277	54,43	0,0608	1,357	6,38	0,067	6,13	11,11	10,65	10,88	11,27	9,9	10,82
277	57,37	0,062	1,47	6,63	0,063	6,05	12,22	12,29	11,5	11,94	11,22	12,07
277	59,23	0,0624	1,549	6,7	0,12	6,17	13,22	12,69	12,28	13,09	13,72	12,95
277	61,09	0,067	1,784	6,85	0,078	6,65	14,18	14,11	13,98	13,9	14,35	14,15
277	61,71	0,0662	1,785	6,87	0,13	6,83	17,11	16,93	16,51	16,89	15,05	14,92
277	61,62	0,0694	1,913	6,88	0,071	6,32	17,33	17,28	16	16,64	16,3	15,43
277	61,7	0,0705	1,965	6,89	0,075	5,88	17,45	16,46	15,79	16,32	17,51	15,5
277	63,49	0,0701	2,034	6,97	0,076	7,05	17,55	17,11	15,92	17,77	15,91	0
277	61,85	0,0715	2,046	6,87	0,085	5,41	17,23	17,1	16,78	16,96	17,72	16,25
277	62,21	0,0714	2,048	6,91	0,087	6,24	17,44	16,78	16,4	17,25	16,97	15,32
277	62,31	0,0723	2,081	6,96	0,082	7,27	17,72	17,37	17,56	17,47	17,9	15,66

Tabelle 1- Fortsetzung

Child-No.	MP5	DP5	meta1	PP1	DP1	rad	ulna	met2L	met3L	met4L	met5L	PP3L
141	4,85	4,3	4,74	5,73	4,36	0	0	36,33	34,44	31,25	27,56	24,52
141	5,23	4,87	4,83	5,43	5,63	0	0	38,77	36,88	33,82	30,59	26,16
141	5,96	5,38	5,86	5,84	6,07	4,96	4,57	42,98	41,81	37,75	33,89	28,46
141	6,37	6,04	6,96	6,57	6,76	7,04	6,1	44,8	43,98	39,79	36,02	30,02
141	8,21	6,89	8,2	7,99	7,95	9,33	6,81	48,04	47,2	42,27	37,97	31,5
141	8,66	8,56	8,56	8,42	7,79	10,4	10,07	51,4	50,71	45,26	40,57	33,1
141	9,9	8,47	9,78	10,37	9,19	9,97	9,84	52,83	51,57	46,77	41,49	33,94
141	10,5	10,21	10,57	11,42	11,18	11,04	11,96	55,08	53,39	48,18	43,05	35,28
141	12,14	11,36	11,49	12,29	11,31	12,05	12,25	56,77	55,45	50,34	44,92	36,51
141	13,21	12,56	12,49	12,64	12,55	12,37	13,42	59,78	57,95	52,81	47,39	38,53
141	13,9	13,56	13,72	13,47	13,21	14,91	0	64,24	62,34	57,02	50,89	41,69
141	15,14	15,09	15,25	15,3	15,49	15,59	14,54	65,83	63,97	58,65	52,79	42,63
141	17,93	16,84	16,8	18,51	16,38	16,42	15,98	66,98	64,57	59,66	53,48	43,01
141	18,61	16,89	17,64	18,78	16,87	17,5	16,95	66,39	64,32	59,22	52,93	43,04
141	18,63	17,91	17,75	18,63	16,02	18,07	16,2	66,37	64,49	59,24	53	43,15
141	18,57	17,95	17,5	18,83	17,37	18,11	16,85	65,76	63,64	58,99	52,53	43,21
141	18,74	18,16	17,53	18,78	16,97	17,56	17,7	66,28	64,1	58,87	51,78	43,28
141	18,77	18,88	17,98	18,88	17,45	18,17	15,44	67,05	64,79	59,53	53,51	43,28
277	3	0	3,16	2,9	0	0	0	35,15	32,85	29,98	26,05	24,04
277	0	3,49	4,24	4,52	2,88	0	0	37,91	35,87	31,8	29,8	24,99
277	4,1	3,68	6,42	3,65	4,35	0	0	41,57	39,33	35,25	32,91	26,71
277	5,94	5,41	6,43	5,78	7,13	6,3	5,57	45,69	43,76	39,35	35,86	28,7
277	6,91	5,77	7	6,4	6,77	0	0	48,94	46,93	42,23	38,2	30,62
277	7,23	7,14	7,88	8,29	8,01	8,38	9,08	51,59	49,29	44,03	40,46	32,53
277	8,7	7,88	9,04	9,03	8,6	8,68	0	53,84	51,12	45,76	42,12	33,82
277	8,69	8,93	10,28	10,1	9,12	9,69	11,49	55,63	53,23	47,69	43,62	34,58
277	9,86	9,39	11,05	10,8	10,32	11,07	13,24	58,05	55	49,58	49,19	36,1
277	10,89	10,31	12,08	10,74	11,08	11,74	12,46	61,42	57,88	52,32	50,66	38,53
277	11,75	11,27	13,17	12,14	12,2	13,1	13,74	63,26	59,41	53,98	49,79	39,52
277	13,77	13,75	14,29	14,67	14,08	13,88	14,83	65,29	61,43	55,58	53,63	40,75
277	17,4	14,05	16,2	15,5	15,4	0	14,41	65,91	61,94	56,12	53,49	41
277	17,89	14,25	16,03	15,81	15,32	17,77	16,16	65,58	62,06	56,23	52,03	40,86
277	17,91	14,41	16,11	15,58	16	17,77	17,98	65,73	62,17	56,21	52,24	41,07
277	17,98	14,33	16,8	16,29	15,49	18,05	16,77	66,65	63,13	59,64	52,39	41,42
277	17,94	15,05	15,81	15,99	16,98	18,04	17,87	65,88	62,13	56,41	52,33	40,91
277	17,93	14,64	16,49	16,07	16,37	18,04	18,05	66,36	62,39	56,6	52,73	41,03
277	17,85	15,1	16,3	16,31	16,04	17,94	18,02	66,53	62,9	56,44	54,7	40,74

Tabelle 1- Fortsetzung

Child-No.	MP3L	PP5L	MP5L	met1L	PP1L	avL	avW	TW2	TW3	TWJap
141	15,25	17,66	8,51	30,36	14,59	21,21	5,54	4,8609	4,9942	4,1666
141	16,5	18,88	10,22	25,81	17,58	23,15	5,82	5,0674	5,201	4,6085
141	17,8	20,48	11,04	28,71	19,53	25,53	6,23	5,6301	5,82	5,0203
141	18,92	21,66	11,82	30,84	20,08	26,95	6,47	7,9064	7,9064	7,0621
141	19,68	22,59	11,88	33,56	21,29	28,53	6,93	9,2103	9,0827	8,472
141	20,62	23,5	13,34	35,28	22,52	30,29	7,14	10,4502	9,9502	9,9845
141	21,87	24,27	13,47	36,96	23,36	31,28	7,55	11,1042	10,4025	10,6601
141	22,54	25,32	13,59	38,78	24,62	32,5	7,81	12,8426	11,5521	12,0982
141	23,75	25,91	14,52	40,96	25,56	33,87	8,09	13,8835	12,4931	12,8289
141	24,66	27,58	15,35	42,99	26,38	35,56	8,72	14,7822	13,5786	13,9808
141	26,82	30,07	16,82	46,29	29,01	38,49	9,51	15,8121	14,7941	14,8786
141	27,93	30,89	17,26	47,42	29,8	39,57	9,79	16,9255	16,0575	15,6271
141	27,98	31,22	17,27	48,26	30,07	40,02	9,91	17,741	16,4498	16,0833
141	28,13	31,23	17,49	47,89	30,15	39,92	10,04	17,8338	16,4696	16,1
141	28,02	31,48	17,36	48	30,21	39,97	10,11	17,853	16,4721	16,1
141	28,29	31,41	17,61	48,12	30,25	39,92	10,23	17,8611	16,4732	16,1
141	28,05	31,43	17,59	47,94	30,3	39,89	10,18	17,8857	16,4764	16,1
141	28,08	31,38	17,6	48,44	30,34	40,2	10,21	17,8847	16,4763	16,1
277	15,73	17,26	10,27	22,36	15,29	20,87	5,61	3,804	3,9024	3,1183
277	15,68	17,64	10,44	24,98	15,61	22,13	5,29	3,8023	3,9014	3,1932
277	16,98	19,04	10,84	27,13	17,31	24,07	5,69	5,7436	5,4827	5,1536
277	18,44	20,41	11,53	30,04	18,31	26,22	6,18	7,0003	6,3503	5,9879
277	19,54	21,53	12,02	31,7	19,9	27,93	6,57	7,7208	6,9156	6,5887
277	20,18	22,62	12,75	33,47	21,06	29,41	7,04	9,8368	8,9034	8,7045
277	21,19	23,89	13,15	35,5	21,94	30,74	7,15	10,4086	9,4372	9,3119
277	22,19	24,71	13,63	37,02	22,67	31,86	7,54	11,8183	10,7072	11,0503
277	22,75	25,71	14,07	38,48	23,49	33,32	7,73	13,1477	12,1425	12,4478
277	24,28	27,41	14,97	40,62	24,87	35,23	8,41	13,5082	12,5264	13,1211
277	25,09	28,29	15,23	41,79	26,1	36,16	8,59	14,5706	13,6015	13,6529
277	25,69	28,56	15,95	42,78	26,93	37,33	8,89	15,6365	14,8208	14,5898
277	25,77	28,76	16,12	43,21	26,98	37,57	8,91	15,9792	14,9943	14,7
277	25,87	28,81	16,19	43,39	26,83	37,49	8,93	15,9893	14,9971	14,7
277	25,86	29,01	16,15	43,1	26,79	37,52	8,98	15,9814	14,9949	14,7
277	25,2	29,01	16,15	43,25	27,04	37,87	8,93	15,9971	14,9992	14,7
277	26,09	28,95	16,31	43,83	27,02	37,69	9,03	15,9848	14,9959	14,7
277	25,96	29,1	16,3	43,2	26,74	37,67	9,03	15,9866	14,9963	14,7
277	26,1	29,17	16,2	43,17	27,22	37,86	9,03	16	15	14,7

Legende zu Tabelle 1

- Child-No. = id: Kindnummer
- sex: Geschlecht (1=männlich, 2=weiblich)
- Image-No. left hand: Bildbezeichnung, bzw Dateiname des gescannten/analysierten Röntgenbildes, linke Hand
- Date of Examination: Untersuchungsdatum
- Age at Date of Examination: chronologisches Alter am Untersuchungsdatum
- Vis: Nummer der Untersuchung
- R: R=0 bedeutet „linke Hand“, R=1 bedeutet „rechte Hand“
- ver: Version BoneXperts
- BA: BoneXpert -Greulich-Pyle-Knochenalter
- metaL: mittlere Länge der Metakarpalia 2-4 in mm
- PBI: Pediatric Bone Index (wenn = 0, dann konnte der PBI nicht berechnet werden)
- metaT: mittlere kortikale Dicke der Metakarpalia 2-4
- metaW: mittlere Schaftbreite der Metakarpalia 2-4 (in analysierten Bildern markiert durch grün gepunktete Umrandung)
- noise und sharpness: Parameter der Bildqualität
- meta3, meta5, PP3, MP3, DP3, PP5, MP5, DP5, meta1, PP1, DP1, rad und ulna sind die 13 BoneXpert -Greulich-Pyle-Knochenalter der individuellen Knochen. Ist ein Wert=0, so konnte das Knochenalter nicht berechnet werden. „meta“ steht für Metakarpalknochen, „PP“ für Phalanx proximalis, „MP“ für Phalanx media, „DP“ für Phalanx distalis, „rad“ für Radius und „ulna“ für Ulna.
- met2L, met3L, met4L, met5L, PP3L, MP3L, PP5L, MP5L, met1L und PP1L bezeichnen die Knochenlängen dieser zehn Knochen, inklusive der Epiphyse, (in analysierten Röntgenbildern markiert durch gelb gepunktete Umrandung)
- avL und avW stehen für die mittlere Länge und Breite der gerade zuvor erwähnten zehn Knochen
- TW2, TW3 und TWJap sind die drei Varianten des Tanner-Whitehouse-RUS-Knochenalters

Altersstufe	N (BA L-R)	Mean (BXL) [y]	Std Dev (BXL)	Mean (BXR) [y]	Std Dev (BXR)	Mean (GP) [y]	Std Dev (GP)	Mean (TW3) [y]	Std Dev (TW3)	Mean (h) [cm]
1	0
2	0
3	9	3,11	0,50	3,02	0,54	2,80	0,53	3,44	0,49	95,56
4	7	3,88	0,72	3,48	0,46	3,65	0,78	4,26	0,55	103,19
5	2	4,73	0,79	4,46	0,26	4,64	0,87	5,12	0,72	109,79
6	0	5,95	0,85	.	.	5,72	0,99	5,92	0,84	115,88
7	31	6,96	0,80	7,02	0,84	6,68	0,89	6,63	0,71	122,12
8	59	7,80	0,87	7,81	0,76	7,51	0,93	7,26	0,65	128,02
9	76	8,59	0,94	8,47	0,90	8,36	0,94	8,37	0,76	133,57
10	106	9,48	0,99	9,50	0,97	9,30	0,96	9,36	0,91	138,58
11	103	10,50	1,00	10,49	0,97	10,31	0,86	10,29	1,14	144,38
12	103	11,48	1,11	11,52	1,12	11,22	0,92	11,49	1,11	150,44
13	106	12,63	1,26	12,68	1,21	12,74	0,99	12,56	1,10	156,25
14	106	14,03	1,45	14,04	1,38	13,85	1,11	13,73	1,07	160,54
15	111	15,13	1,29	15,03	1,26	14,86	1,15	14,47	0,71	162,87
16	102	15,96	1,02	15,78	1,01	15,92	1,14	14,87	0,31	164,07
17	105	16,40	0,77	16,20	0,78	16,71	0,94	14,99	0,06	164,59
18	109	16,66	0,70	16,47	0,78	17,33	0,72	15,00	0,01	164,65
19	82	16,86	0,66	16,64	0,74	17,67	0,53	15,00	0,00	164,71
20	62	16,92	0,68	16,68	0,69	17,87	0,35	15,00	0,00	165,00

Tabelle 2

Diese Tabelle zeigt die Anzahl aller paarweise vorhandenen Röntgenbilder (N (BA L-R)) für Mädchen zu den einzelnen Altersstufen. So sind z. B. 31 Paare linker und rechter Hand für Mädchen im Alter von 8 Jahren vorhanden. Desweiteren sind auch jeweils das mittlere Knochenalter in Jahren [y] nach Greulich & Pyle (Mean GP) und Tanner-Whitehouse III (Mean-TW3) zu jeder Altersstufe angegeben. Das mittlere BoneXpert-Knochenalter wurde für linke und rechte Hände berechnet (Mean BXL, bzw. Mean BXR, in Jahren). In der jeweils nächsten Spalte wird die Standardabweichung zu den mittleren Knochenalterwerten angezeigt (Std Dev, in Jahren). In der letzten Spalte findet sich die mittlere Größe der Mädchen jeder Altersstufe.

Alter (Jahre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Anzahl Paare (f)	0	0	9	7	2	0	31	59	76	106	103	102	100	68	43	12	3	0	0	0
Summe aller Paare = 721																				

Tabelle 3

In dieser Tabelle befinden sich nur noch die Paare der weiblichen Kinder innerhalb der festgelegten Knochenaltersgrenzen 3-15 Jahren für Mädchen.

Altersstufe	N (BA L-R)	Mean (BXL) [y]	Std Dev (BXL)	Mean (BXR) [y]	Std Dev (BXR)	Mean (GP) [y]	Std Dev (GP)	Mean (TW3) [y]	Std Dev (TW3)	Mean (h) [cm]
1	0
2	0
3	8	3,16	0,62	3,31	0,97	2,57	0,61	3,31	0,64	97,21
4	7	4,13	0,66	4,37	0,55	3,30	0,63	4,28	0,80	104,73
5	1	5,20	0,77	4,99	0,05	4,20	0,79	5,41	0,83	111,30
6	0	5,94	0,73	.		5,13	0,95	6,17	0,90	117,49
7	41	6,80	0,91	6,91	0,95	6,04	0,99	7,09	0,99	123,55
8	57	7,81	1,09	7,70	1,12	7,08	1,09	7,84	0,93	129,50
9	90	8,85	1,17	8,86	1,15	8,05	1,17	9,04	0,85	135,10
10	112	9,93	1,11	9,90	1,09	9,06	1,18	9,73	0,86	140,09
11	113	10,84	1,08	10,76	1,09	10,04	1,10	10,26	0,88	144,91
12	111	11,79	0,95	11,75	0,94	11,09	1,04	11,13	0,98	149,81
13	108	12,71	0,82	12,73	0,83	12,59	0,80	12,15	1,09	155,82
14	116	13,64	0,82	13,66	0,82	13,45	0,88	13,37	1,18	162,93
15	113	14,79	1,11	14,71	1,10	14,55	1,06	14,65	1,14	169,81
16	114	15,95	1,21	15,88	1,14	15,70	1,23	15,67	0,87	174,19
17	114	16,97	0,99	16,87	0,97	16,86	1,24	16,23	0,55	176,32
18	115	17,61	0,71	17,46	0,67	17,95	1,01	16,43	0,28	177,15
19	112	17,98	0,49	17,84	0,52	18,66	0,61	16,49	0,08	177,69
20	93	18,06	0,46	17,99	0,45	18,91	0,36	16,50	0,00	178,02

Tabelle 4

Hier ersichtlich die Anzahl aller paarweise vorhandenen Röntgenbilder (N (BA L-R)) für Jungen zu den einzelnen Altersstufen. So sind z. B. 90 Paare linker und rechter Hand für Jungen im Alter von 9 Jahren vorhanden. Desweiteren sind auch jeweils das mittlere Knochenalter in Jahren [y] nach Greulich & Pyle (Mean GP) und Tanner-Whitehouse III (Mean-TW3) zu jeder Altersstufe angegeben. Das mittlere BoneXpert-Knochenalter wurde für linke und rechte Hände berechnet (Mean BXL, bzw. Mean BXR, in Jahren). In der jeweils nächsten Spalte wird die Standardabweichung zu den mittleren Knochenalterwerten angezeigt (Std Dev, in Jahren). In der letzten Spalte findet sich die mittlere Größe der Jungen jeder Altersstufe.

Alter (Jahre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Anzahl Paare (m)	0	0	8	7	1	0	41	55	86	104	107	102	101	110	100	75	38	8	1	0
Summe aller Paare = 944																				

Tabelle 5

In dieser Tabelle befinden sich nur noch die Paare der männlichen Kinder innerhalb der festgelegten Knochenaltersgrenzen 3-17 Jahren für Jungen.

Tabelle 6

Anzahl	Kindnummer	Geschlecht	Endgröße	N links	N rechts	Alter bei Studienende
1	1	1	176,3	14	11	18,99
2	2	0	175,1	16	13	19,98
3	3	0	182,2	16	12	21,97
4	4	1	171,8	16	12	21,97
5	5	0	172,2	14	10	17,98
6	6	0	159,8	12	10	18,96
7	8	1	170,8	14	12	20,03
8	9	0	172,3	12	10	18,97
9	10	0	166,1	13	8	18,97
10	11	0	165,9	12	10	18,97
11	13	0	164,5	15	11	21,97
12	14	0	160,2	12	9	18,98
13	15	1	180,4	11	9	18,01
14	16	1	175,5	15	11	21,96
15	17	0	155,9	11	9	17,97
16	19	0	169,4	13	10	21,99
17	20	0	169	13	9	18
18	24	0	169,5	13	10	18,95
19	27	0	173	12	10	19,92
20	29	1	179,2	12	7	17,96
21	31	1	179,4	14	11	22
22	32	1	172,1	13	10	19,97
23	34	1	184,8	7	5	19,01
24	35	1	191,5	13	11	20,96
25	41	1	174,5	13	11	21,98
26	45	0	163,9	13	10	18,97
27	47	1	186,9	13	10	22,03
28	48	0	169,9	14	11	20
29	50	1	173,8	13	10	20,97
30	51	1	176,5	13	10	19,01
31	52	0	160,5	13	9	17,98
32	54	1	173,6	13	10	19
33	61	0	155,4	11	9	18
34	62	1	180	13	10	18,99
35	63	0	162,3	12	9	17,98
36	64	1	182,3	14	11	21,99
37	65	0	163,3	12	8	18,15
38	68	1	176,5	14	11	20,98
39	69	0	163	12	9	17,98
40	71	0	158,8	13	10	19,97
41	72	1	177,6	14	11	19,97
42	75	1	175,9	14	11	20,97
43	76	1	178,8	13	10	19
44	80	0	165,2	11	8	17,97
45	81	1	178,6	14	11	19,97
46	83	1	185,1	14	11	21,98
47	84	0	169,8	11	8	17,97
48	89	1	168,6	12	10	17,97

Tabelle 6

Anzahl	Kindnummer	Geschlecht	Endgröße	N links	N rechts	Alter bei Studienende
49	94	0	174	13	10	18,98
50	98	0	163	13	10	21,1
51	100	1	173,8	13	10	18,97
52	103	1	187,5	15	13	19,92
53	104	1	190,5	15	10	21,04
54	107	0	160,8	11	8	17,97
55	110	0	155,8	11	9	18,97
56	112	0	161,1	14	12	20,97
57	114	0	156,8	14	11	21,97
58	115	1	174,3	15	12	20,01
59	116	0	160,4	14	11	19,98
60	119	0	172,7	16	12	21,14
61	122	0	167,2	17	15	20,96
62	127	1	177,8	17	14	20,95
63	128	1	165,9	17	15	20,04
64	129	0	164,8	17	14	19,98
65	130	0	164	12	12	18,1
66	131	1	171,3	12	13	18,04
67	133	0	172,8	15	14	18,01
68	137	1	168,7	14	13	19
69	138	0	162,7	14	13	17,99
70	139	1	178,2	16	13	22,01
71	140	1	174,4	16	13	22
72	141	1	177,5	17	14	22
73	143	1	178,3	16	14	20,02
74	144	1	168,6	16	13	21,01
75	146	0	163,2	15	13	19,99
76	147	0	176,6	13	11	19
77	151	1	168,1	13	12	18,98
78	154	1	167,1	15	13	20
79	157	1	173,5	14	11	22,02
80	158	1	173,7	14	12	18,98
81	159	1	185	14	11	18,96
82	161	0	161,2	15	13	20,98
83	162	0	165,6	14	13	21,03
84	163	0	165,9	16	13	21
85	164	0	172,2	16	13	21
86	165	0	158,5	15	13	20,99
87	166	1	171	15	13	20,97
88	168	0	165,7	14	13	20,97
89	172	1	172,5	14	12	21,97
90	173	0	165,9	16	14	21,05
91	175	1	184,7	16	13	22,04
92	176	0	153,5	15	14	19
93	177	0	157,1	14	13	19
94	179	1	185	16	13	20,99
95	181	0	162,5	13	10	19,01
96	185	0	151	16	13	20,97

Tabelle 6

Anzahl	Kindnummer	Geschlecht	Endgröße	N links	N rechts	Alter bei Studienende
97	192	0	163,9	15	11	21,98
98	196	1	176,4	15	12	24,3
99	197	1	172,6	16	13	21,98
100	198	0	170,6	14	10	21,98
101	199	0	168,2	13	11	20,99
102	200	0	155,6	12	11	17,98
103	201	1	189	16	13	21,98
104	202	0	165,7	15	12	18,96
105	203	1	170,2	15	14	22,01
106	204	0	167,6	14	11	18,02
107	205	0	157,8	16	13	19,97
108	206	0	168,8	15	12	19,03
109	207	0	166,6	12	9	16,97
110	208	1	177,8	15	12	21,98
111	211	0	158,6	14	12	21,97
112	212	1	179,2	12	10	25,13
113	219	1	174,4	15	12	21,02
114	220	1	189,7	14	12	21,08
115	222	0	165,7	14	11	21,03
116	223	0	171,1	15	11	21,07
117	225	0	163,9	14	11	19,97
118	226	1	197	13	10	20,98
119	228	0	168,1	16	10	19,98
120	229	1	181,7	14	12	20,99
121	230	1	195	13	10	22,97
122	232	0	168,8	13	10	17,98
123	233	1	181,6	7	4	21,02
124	234	1	172,5	15	12	21
125	235	0	165,5	14	11	20,98
126	238	1	181,3	15	12	22,99
127	239	0	165,1	13	10	17,98
128	240	1	171,1	14	11	21
129	241	0	165,3	12	9	20,01
130	242	1	181,3	14	12	20,97
131	244	0	165,2	13	11	19,98
132	245	0	171,2	13	12	19,98
133	246	1	179,5	11	11	18,97
134	248	0	165,5	14	11	20,02
135	249	0	166,4	15	12	21,02
136	250	1	188,5	14	11	22,04
137	251	1	180,2	14	11	22,03
138	252	0	168	16	12	20,97
139	254	1	188,5	16	11	19,96
140	258	0	163,1	15	10	20,97
141	259	1	175,9	15	12	21
142	261	0	160,1	13	9	17,98
143	262	1	172,1	15	12	20,97
144	265	1	185,4	14	11	21,06

Tabelle 6

Anzahl	Kindnummer	Geschlecht	Endgröße	N links	N rechts	Alter bei Studienende
145	266	1	166,7	16	12	19,96
146	267	1	180,5	15	11	20,97
147	268	0	168,4	13	10	18
148	269	1	182,3	17	12	20,97
149	270	1	182,7	17	14	21,98
150	272	0	173,5	14	12	20,09
151	275	1	186,2	18	12	21,03
152	277	0	165,6	18	14	20,97
153	280	1	194,2	10	9	20,97
154	281	1	171,9	14	12	22,58
155	282	1	166,1	13	11	23,03
156	283	0	163,6	13	12	19
157	284	1	176,7	16	13	20,99
158	285	1	185,5	15	12	19
159	287	1	182,5	15	12	20,97
160	288	0	160,8	16	13	23,01
161	289	1	175,9	15	13	21,15
162	290	1	171,5	14	12	18,97
163	292	1	171,5	15	11	19,1
164	293	0	174,8	15	12	20,99
165	295	1	175,2	15	13	19,97
166	299	0	163,2	14	12	18,96
167	300	1	180,4	16	12	19,97
168	301	0	152,3	15	13	19,96
169	302	0	163,6	16	13	19,97
170	303	0	150,1	16	13	20,96
171	306	1	182,8	16	14	21,06
172	307	0	169	16	13	19
173	308	1	190,1	17	15	20,99
174	310	1	172,3	17	14	21,02
175	311	0	167,9	17	14	18,97
176	312	1	181	18	14	22,08
177	313	1	175,8	17	14	20,99
178	315	1	166,7	18	15	21,97
179	316	0	175,1	17	14	20,99
180	319	1	174,3	16	13	21
181	320	0	168,7	18	14	21
182	321	1	172	17	14	20,99
183	323	1	181,2	17	14	20,03
184	326	0	165,1	14	12	17,98
185	327	0	164,6	17	14	20,02
186	328	1	178,4	16	14	21,03
187	329	1	168,1	16	13	20,03
188	330	1	173,3	17	14	20,95
189	334	1	176,5	17	14	19,99
190	337	1	186,3	15	14	21,03
191	338	0	171,8	17	13	20,98
192	341	1	167,5	14	13	18,98

Tabelle 6

Anzahl	Kindnummer	Geschlecht	Endgröße	N links	N rechts	Alter bei Studienende
193	344	0	157,8	16	13	20,98
194	346	1	183,2	16	15	20,97
195	349	1	174,6	16	14	19,98
196	350	0	166,3	15	13	21,06
197	352	0	165,1	18	15	20,99
198	353	0	158,9	17	14	20
199	356	1	175,1	18	15	20,97
200	357	0	160,2	15	12	18,98
201	358	1	181,6	17	14	20,97
202	359	1	168,7	15	14	18,99
203	363	0	165	17	13	20,95
204	364	0	178	16	13	21,97
205	365	0	165,5	17	15	20,02
206	367	1	178,1	15	14	20,97
207	369	0	163,4	17	14	20,98
208	371	0	162,3	18	15	19,97
209	373	1	186,8	17	14	20,97
210	374	0	170,9	18	15	20,94
211	376	1	186,8	16	14	20,98
212	378	0	163	14	11	19,99
213	379	1	176,8	16	13	20,97
214	381	1	181,4	17	13	19,99
215	385	0	155,2	16	13	18
216	388	0	153,9	16	13	21
217	389	1	177,8	15	14	20,97
218	392	0	161,8	15	14	20,06
219	393	0	160,4	14	14	19,97
220	394	1	192,7	16	14	20,97
221	396	1	168,5	14	12	20,98
222	398	1	173,3	16	14	19,96
223	400	1	191,5	17	15	20,96
224	401	1	177,5	16	14	21,97
225	402	1	183,3	16	14	19,96
226	404	0	166,2	15	12	18,04
227	405	0	164,4	14	11	18,04
228	406	0	169,4	16	13	19,99
229	407	0	171,1	14	12	19,98
230	409	1	172,2	15	14	20
231	411	1	188,4	16	14	19,97
		$\sum[m] = 119$				
		$\sum[f] = 112$		$\sum=3374$	$\sum=2752$	

Tabelle 6

Aus dieser Tabelle wird das Geschlecht jedes Kindes (0=f, 1=m), die Anzahl der linken („N links“) und die Anzahl der rechten („N rechts“) Handröntgenbilder, sowie Endgröße und das korrespondierende Alter zur Endgröße ersichtlich.

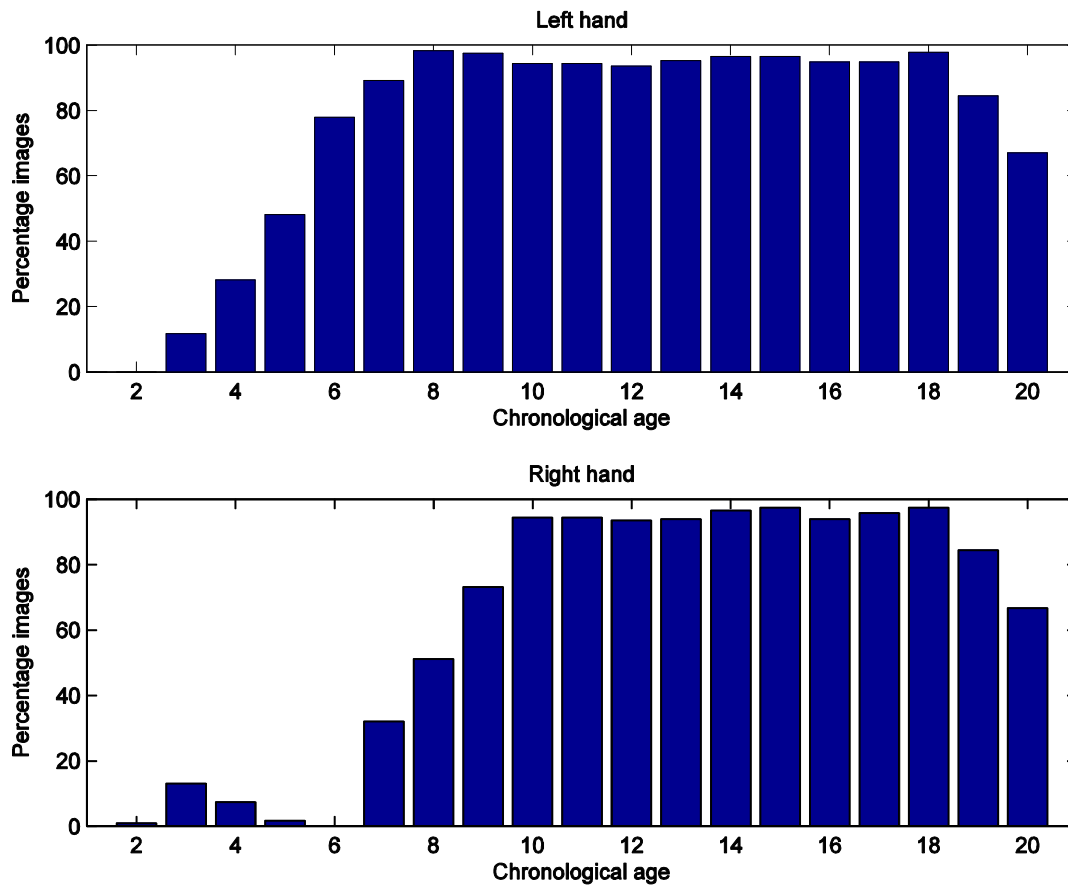


Abbildung 1

Das obere Diagramm zeigt den Prozentsatz an Kindern (percentage images), bei denen zu jedem Geburtstag (chronological age) ein Röntgenbild der linken Hand (left hand) angefertigt wurde. Das untere Diagramm zeigt dasselbe für die rechte Hand (right hand).

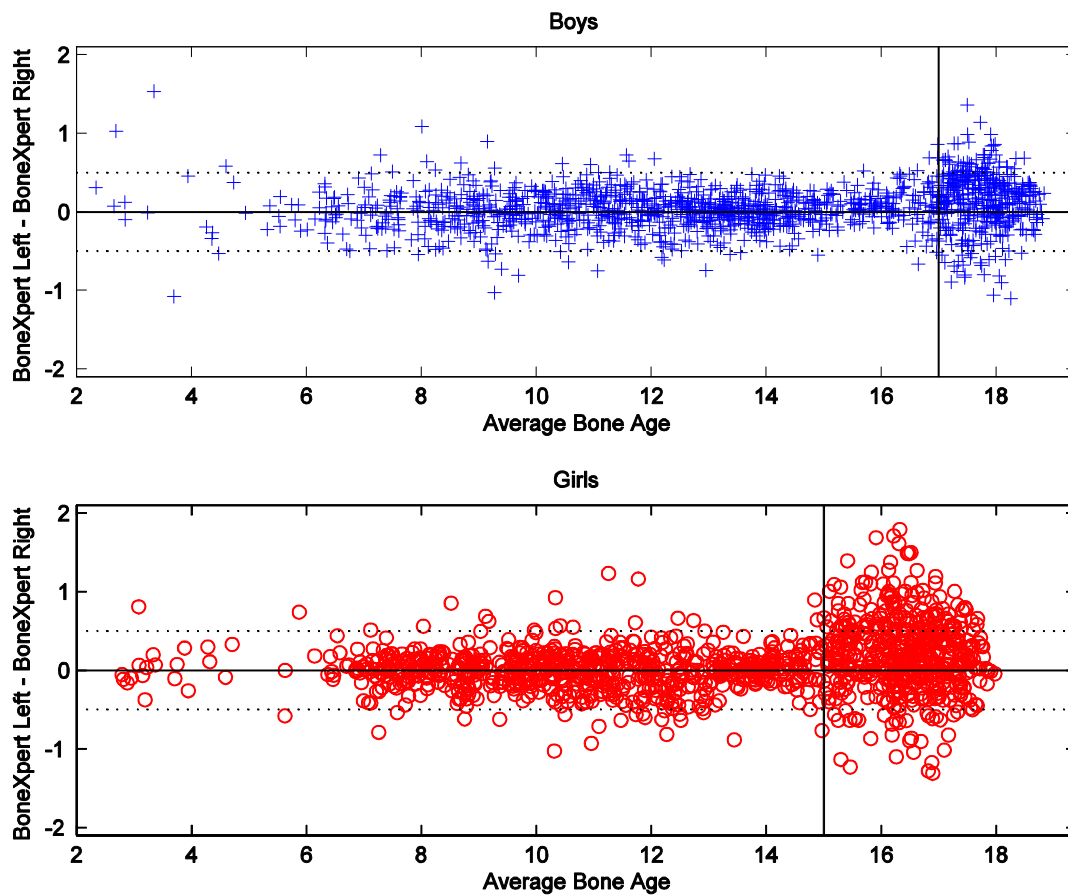


Abbildung 2

Die Differenz zwischen BoneXpert-Knochenalter der linken und der rechten Hand (*BoneXpert left - BoneXpert right*) für jedes Geschlecht aufgetragen gegen das Mittel beider Ergebnisse (*Average Bone Age*) in Jahren. Die vertikalen Linien bei 17 und 15 Jahren zeigen die jeweils obere Grenze des Bereiches an, der benutzt wurde, um die Standardabweichung zu ermitteln. Die gepunkteten Linien befinden sich im Abstand von ± 2 Standardabweichungen.

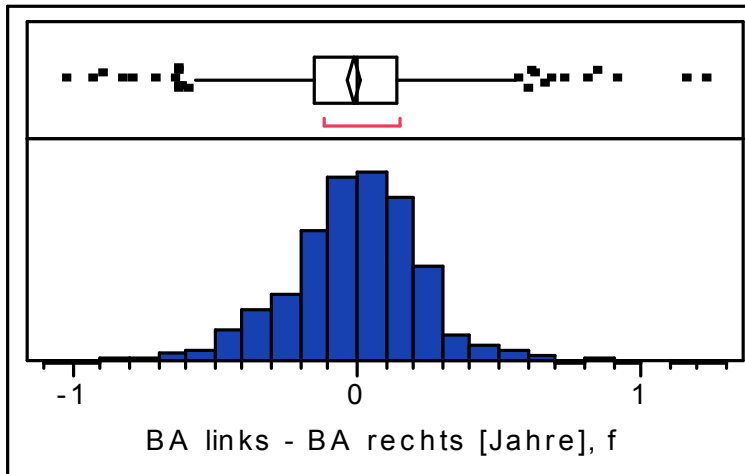


Abbildung 3

Dargestellt ist die Differenz zwischen dem Knochenalter (BA) der Handpaare der Mädchen im Alter von 2-15 Jahren. Im Mittel beträgt sie $-0,01$ Jahre mit einer Standardabweichung von $0,25$ Jahren.

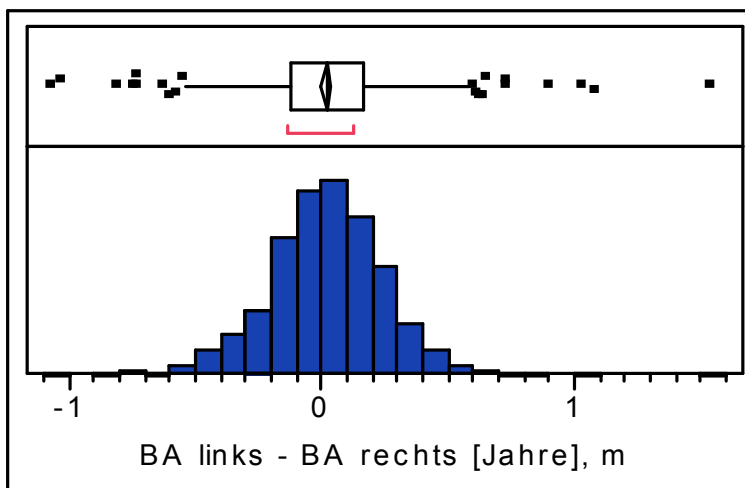


Abbildung 4

Hier dargestellt die Differenz zwischen dem Knochenalter (BA) der Handpaare der Jungen im Alter von 3-17 Jahren. Im Mittel beträgt sie $-0,02$ Jahre mit einer Standardabweichung von $0,25$ Jahren.

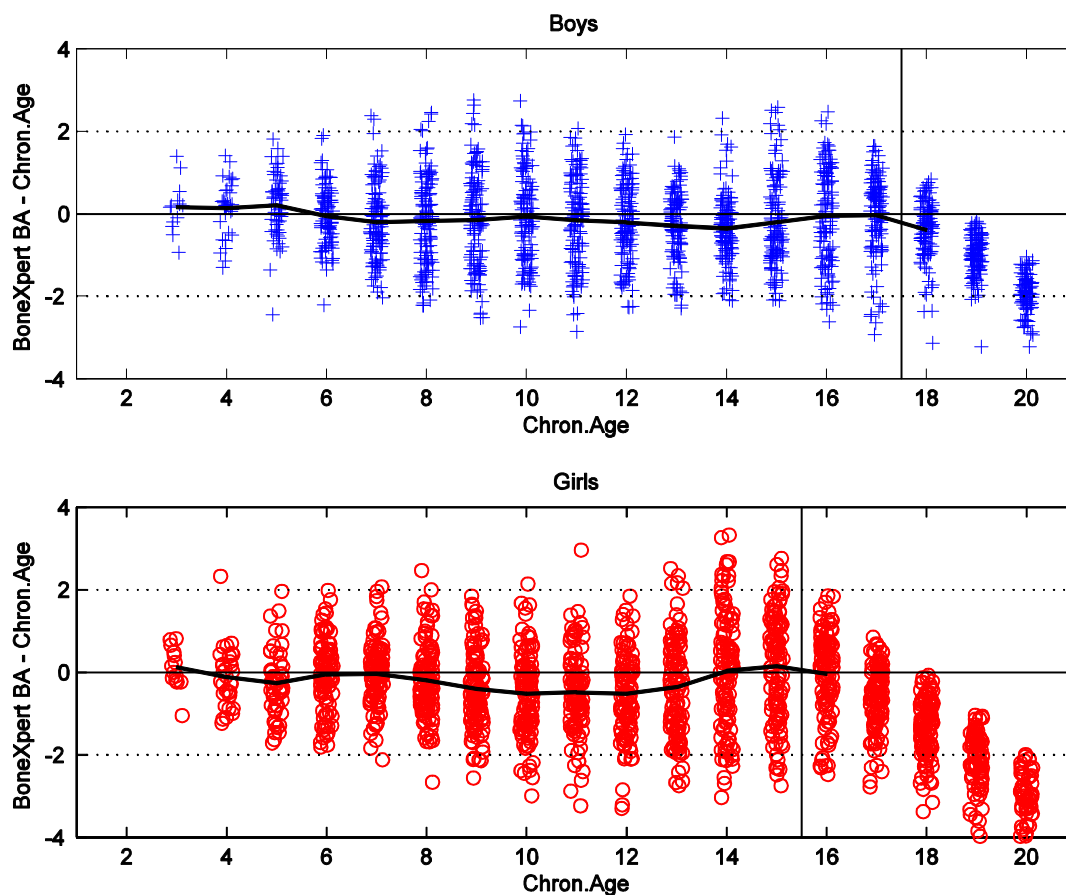


Abbildung 5

Die Differenz von BoneXpert-Knochenalter (BoneXpert-BA) und chronologischem Alter (chron. age) zu jedem Alter für Jungen (oben) und Mädchen (unten). Die Kurve ist definiert durch die mittlere Differenz zu jedem chronologischen Alter. Die vertikalen Linien zeigen die jeweils obere Grenze des Bereiches an, der benutzt wurde, um die mittlere Retardierung des chronologischen Alters zu ermitteln. Die Werte des chronologischen Alters auf der x-Achse sind künstlich etwas weiter auseinander gesetzt worden, um die Überlappung der vielen Messpunkte im Diagramm zu reduzieren.

Die Standardabweichung zwischen chronologischem Alter und Knochenalter für Jungen und Mädchen beträgt 1,02 bzw. 1,08 Jahre, berechnet zu jedem Alter und gemittelt über die Intervalle 7 - 17 Jahre für Jungen und 7 - 15 Jahre für Mädchen.

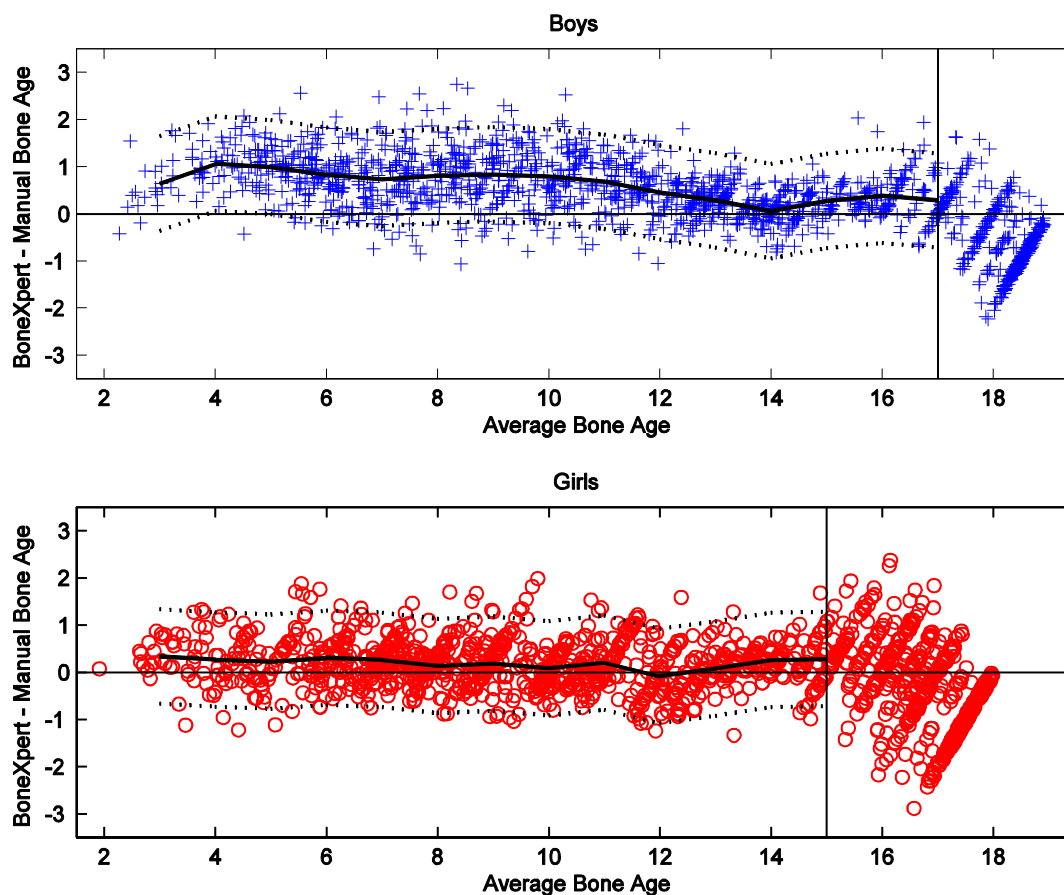


Abbildung 6

Hier ist der Vergleich zwischen BoneXpert und der manuellen Bewertung des Knochenalters dargestellt. Die Differenz von BoneXpert-Knochenalter (BoneXpert Bone Age) und dem ursprünglichen manuellen Greulich-Pyle-Knochenalter (Manual Bone Age) der linken Hand sind aufgetragen gegen das Mittel (Average Bone Age) beider Ergebnisse. Im oberen Graphen wird dies für Jungen dargestellt, im unteren für Mädchen. Die vertikalen Linien sind an denselben Stellen gezogen, wie im vorhergehenden Diagramm, um die Grenze des Altersbereichs anzuzeigen, in dem BoneXpert arbeiten kann. Die Kurven sind definiert durch die mittlere Differenz zwischen den zwei Methoden berechnet in 1-Jahres-Intervallen des durchschnittlichen Knochenalters. Die gepunkteten Linien sind definiert durch die mittlere Kurve ± 1 Jahr, das entspricht ungefähr der doppelten Standardabweichung berechnet für jede Altersgruppe. Die Werte des manuellen BA sind etwas aufgefächert worden, um die Überlappung der Datenpunkte zu reduzieren. Die manuellen Knochenalter scheinen für Jungen unter 12 Jahren vom BoneXpert-Knochenalter stark abzuweichen.

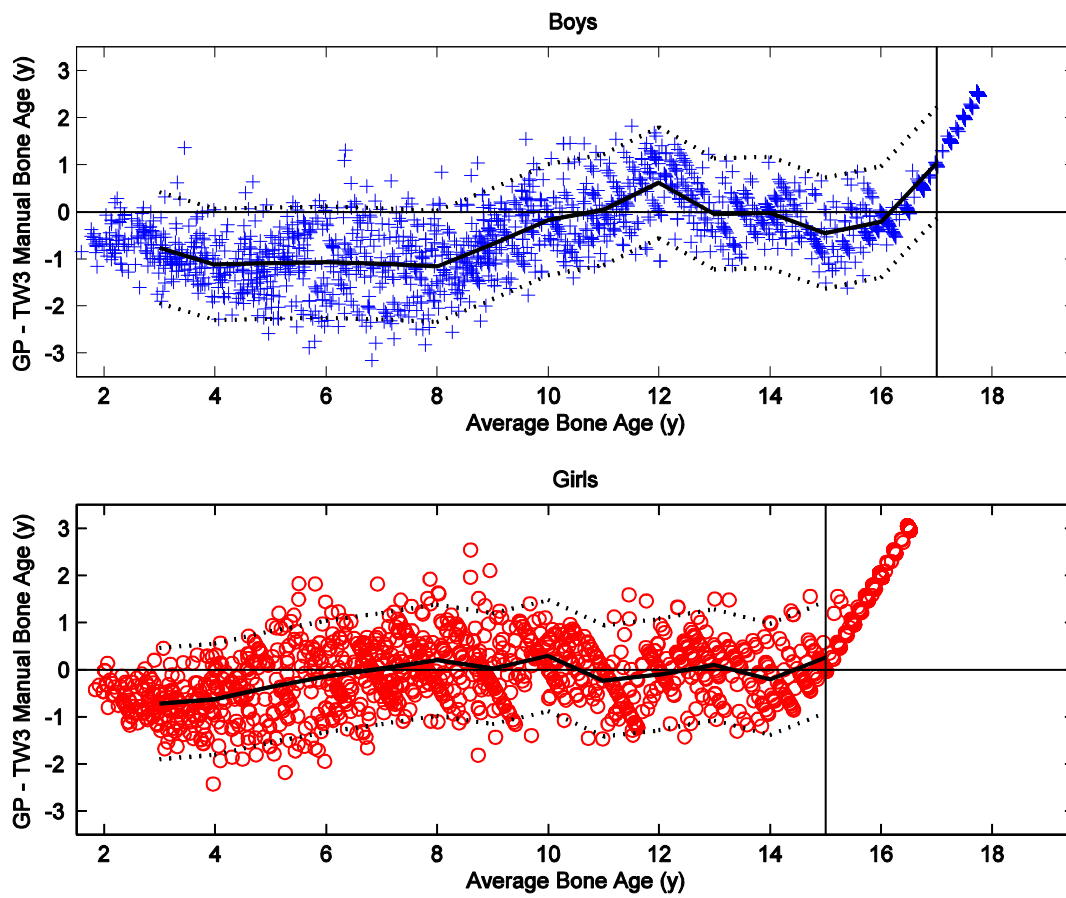


Abbildung 7

Differenz der manuellen Originalwertungen nach TW3 und GP aufgetragen gegen deren Mittel. Die Kurven sind definiert durch die mittlere Differenz zwischen den beiden Methoden pro Altersabschnitt. Die gepunkteten Linien sind im Abstand von ± 1 Jahr um das Mittel, was bedeutet, dass sie ungefähr die doppelte mittlere Standardabweichung darstellen.

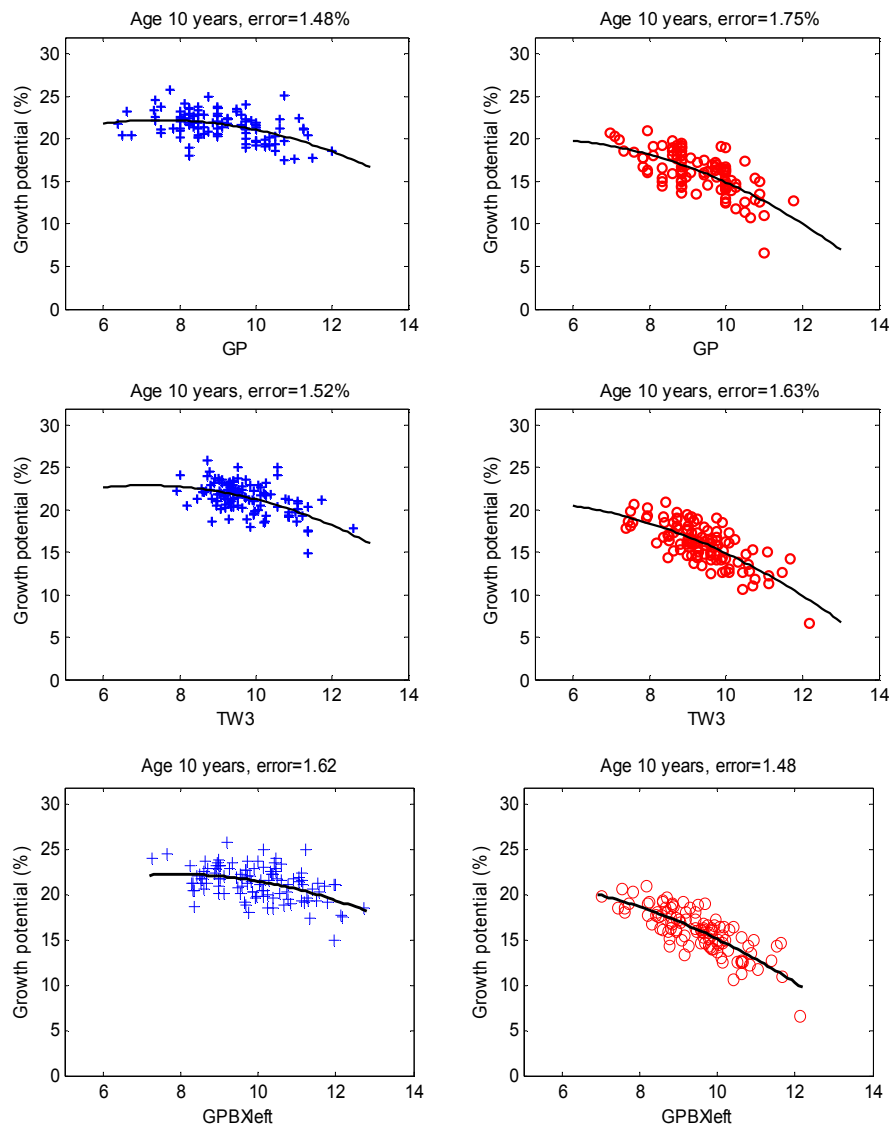


Abbildung 8

Aufgetragen ist das Wachstumspotential (Growth potential (%)) gegen das Greulich-Pyle-Knochenalter (GP) für Jungen (links) und Mädchen (rechts) im Alter von 10 Jahren. Die mittleren beiden Graphen zeigen den Sachverhalt für das Tanner-Whitehouse (TW3)-Knochenalter und die unteren zwei für das BoneXpert-Knochenalter (GPBxleft). Error bezeichnet den Growth Potential Prediction Error GPE.

Im rechten oberen Graph sieht man, dass 10jährige Mädchen mit einem Knochenalter von 8 Jahren noch ein Wachstumspotential von 18% ihrer Endgröße zum Wachsen aufweisen, während das Wachstumspotential bei Mädchen mit einem Knochenalter von 11 Jahren nur noch 12% beträgt.

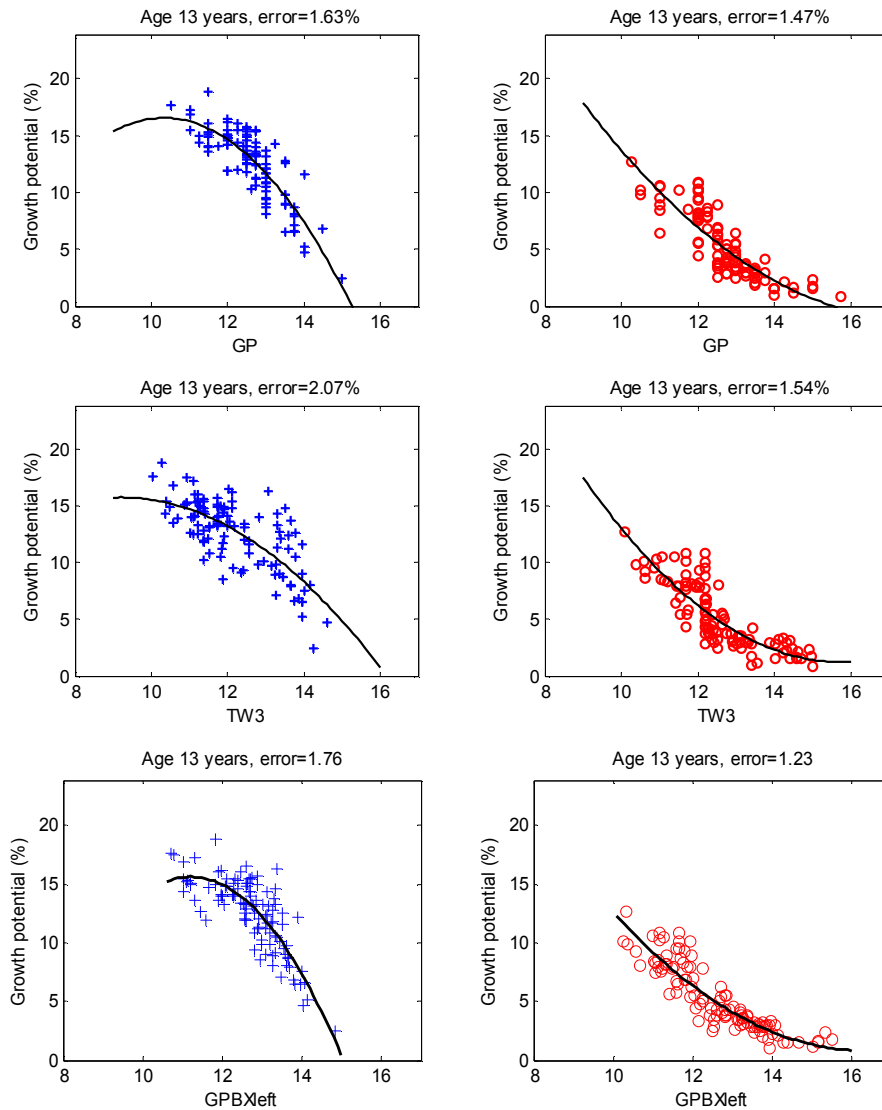


Abbildung 9

Im Alter von 13 Jahren sind Jungen (links) und Mädchen (rechts) nahe am Wachstumsspurt und das Wachstumspotential (Growth Potential (%)) hängt sehr vom Knochenreifungsgrad ab. Für die Jungen beschreiben das Greulich-Pyle-Knochenalter (GP) und das BoneXpert-Knochenalter (GPBxleft) das Wachstumspotential besser als das Tanner-Whitehouse (TW3)-Knochenalter, das um diesen Zeitpunkt herum eine große Schwankungsbreite aufweist. Error bezeichnet den Growth Potential Prediction Error GPE.

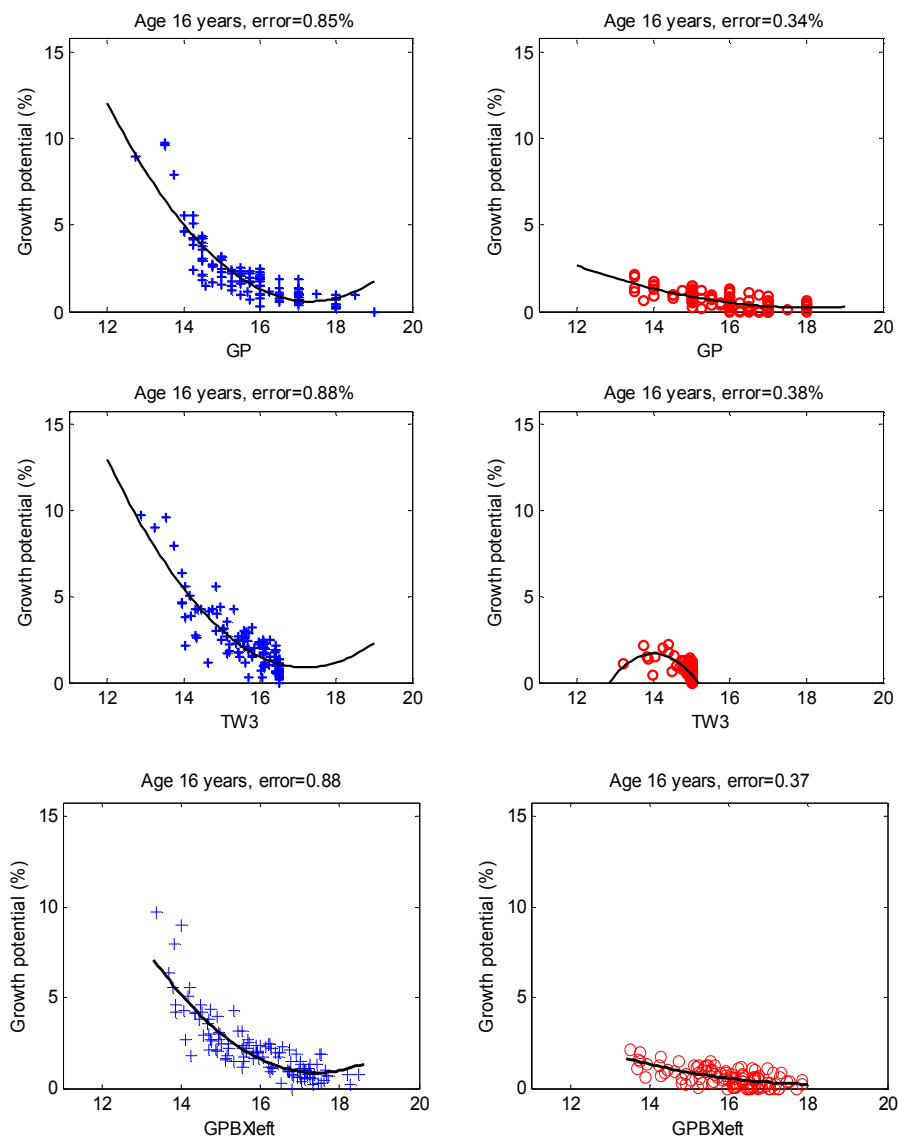


Abbildung 10

Im Alter von 16 Jahren beschreiben das Greulich-Pyle-Knochenalter (GP) und das BoneXpert-Knochenalter (GPBxLeft) das Ende der Wachstumspotentialkurve gut, während die Tanner-Whitehouse (TW3)-Methode bei 16,5 Jahren für Jungen und 15 Jahren für Mädchen endet. Error bezeichnet den Growth Potential Prediction Error GPE.

Growth Potential Prediction Error (GPE) Jungen [%]

Alter	GP	TW3	GPBXleft
5	1,51	1,49	1,50
6	1,56	1,67	1,52
7	1,58	1,66	1,55
8	1,53	1,57	1,50
9	1,54	1,62	1,55
10	1,48	1,52	1,62
11	1,49	1,49	1,58
12	1,66	1,69	1,66
13	1,63	2,07	1,76
14	1,53	1,69	1,76
15	1,13	1,33	1,27
16	0,85	0,88	0,88
17	0,63	0,62	0,61
18	0,40	0,40	0,39
19	0,27	0,29	0,29

Alter: chronologisches Alter

GP: Knochenalter nach Greulich & Pyle

TW3: Knochenalter nach Tanner-Whitehouse III

GPBXleft: BoneXperts Greulich & Pyle – Knochenalter der linken Hand

Tabelle 7

Nur in der Altersgruppe 5 Jahre ist der Vorhersagefehler des Wachstumspotentials unter Benutzung des TW3-Knochenalters (1,49%) geringer als bei GP (1,51) und BX(1,50). In den Altersgruppen 9-16 und 19 Jahren führt die Verwendung des GP-Knochenalters zur genauesten Vorhersage des Wachstumspotentials und damit zur genauesten Endgrößenprognose. Der Gebrauch des BoneXpert-Knochenalters zeigt im Alter von 6-8 und 17-18 Jahren den kleinsten Vorhersagefehler. Im Alter von 12 Jahren sind die Ergebnisse mittels GP und BX gleich gut.

Growth Potential Prediction Error (GPE) Mädchen [%]

Alter	GP	TW3	GPBXleft
5	1,60	1,69	1,57
6	1,65	1,81	1,46
7	1,59	1,77	1,53
8	1,58	1,77	1,55
9	1,58	1,52	1,41
10	1,75	1,63	1,48
11	1,85	1,67	1,51
12	1,89	1,79	1,59
13	1,47	1,54	1,23
14	0,94	1,02	0,85
15	0,57	0,66	0,52
16	0,34	0,42	0,37
17	0,25	0,28	0,29
18	0,21	0,23	0,23
19	0,12	0,12	0,14

Alter: chronologisches Alter

GP: Knochenalter nach Greulich & Pyle

TW3: Knochenalter nach Tanner-Whitehouse III

GPBXleft: BoneXperts Greulich & Pyle – Knochenalter der linken Hand

Tabelle 8

In den Altersstufen 5-15 Jahre ist der GPE unter Verwendung des GPBXleft niedriger als unter Benutzung des GP- oder TW3-Knochenalters. Nur in der Gruppe der 17-19jährigen liefert der Gebrauch des GP-Knochenalters genauere Ergebnisse.

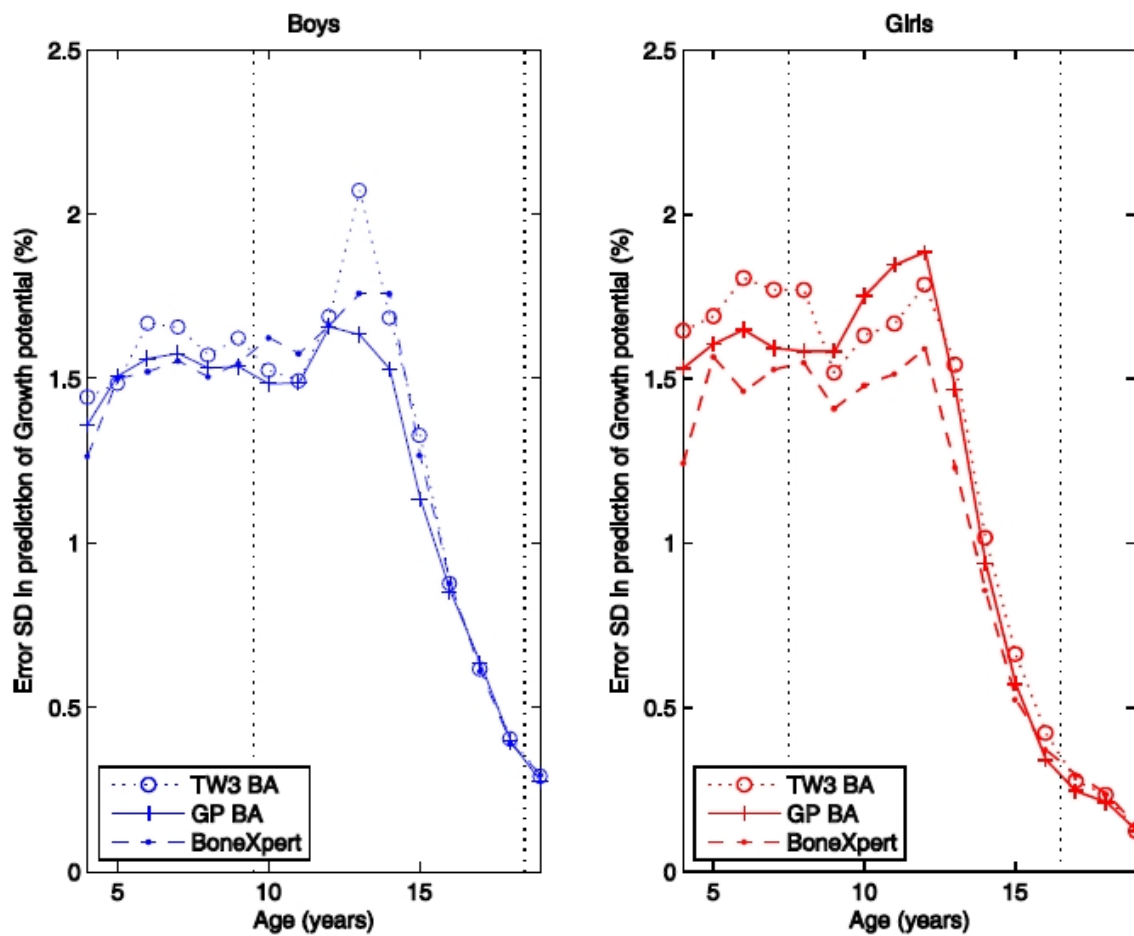


Abbildung 11

Hier ist die Standardabweichung des Prädiktionsfehlers des Wachstumspotentials (Error SD in prediction of growth potential) in Prozent gegen das chronologische Alter in Jahren (chron. age in years) aufgetragen. Daraus erfolgt die Validierung der Knochenaltermethoden anhand der Ersten Zürcher Longitudinalstudie. Das Greulich-Pyle-Knochenalter übertrifft das Tanner-Whitehouse (TW3)-Knochenalter hinsichtlich der Vorhersage des Wachstumspotentials in allen Altersstufen außer bei Mädchen im Alter von 9-12 Jahren. Während das BoneXpert-Knochenalter bei den Jungen zwischen 10 – 14 Jahren schlechter als GP abschneidet, übertrifft es jedoch bei den Mädchen GP in fast allen Altersstufen.

Bone age method	Boys (GPE)	Girls (GPE)	Both sexes (GPE)
Manual TW	1,30	1,33	1,32 [1,28; 1,36] 95%
Manual GP	1,20	1,33	1,26 [1,22; 1,30] 95%
BoneXpert GP	1,29	1,16	1,23 [1,19;1,27] 95%
BoneXpert GP/short	1,28	1,16	1,22 [1,18;1,26] 95%

Tabelle 9

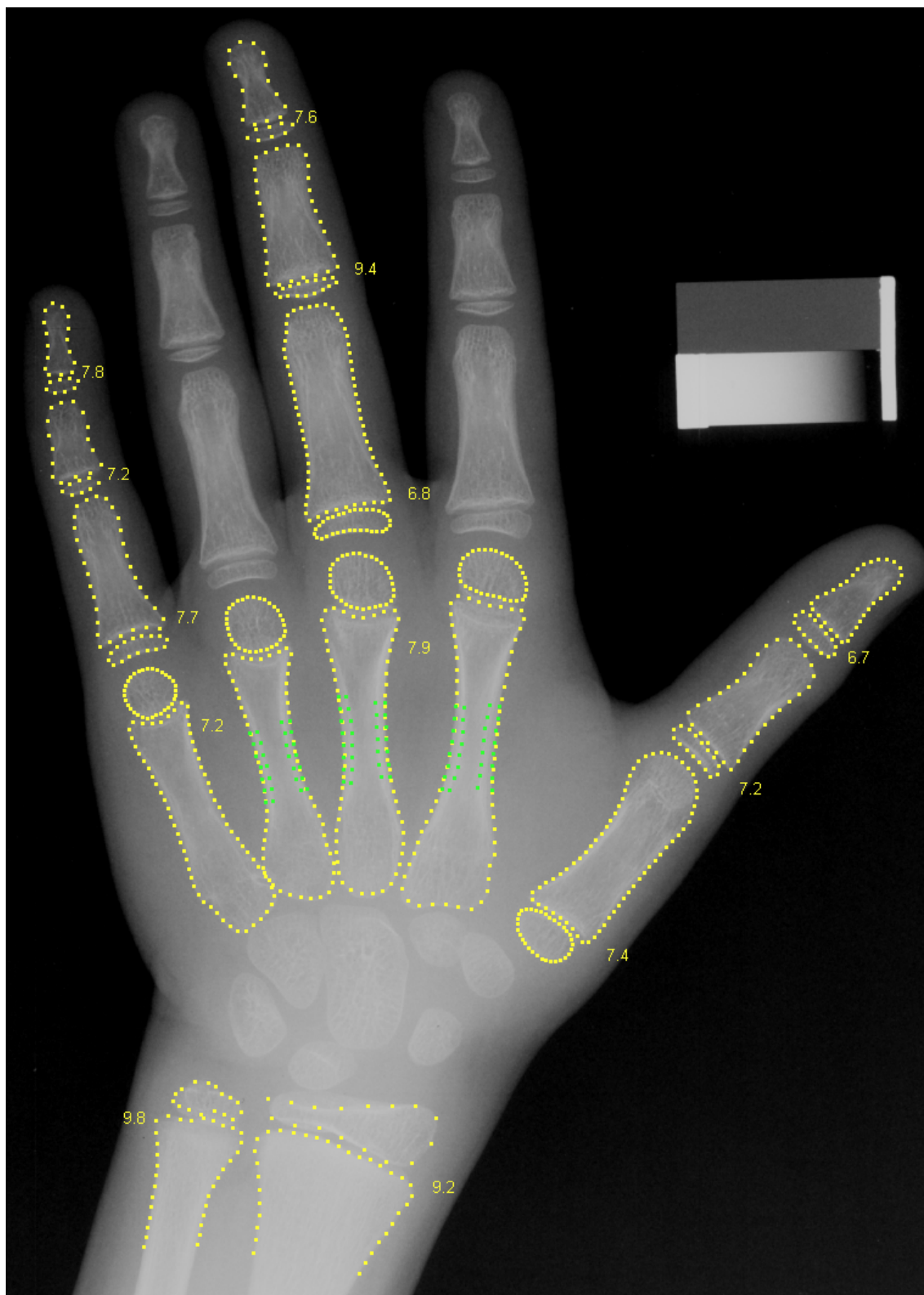
Mittlere Standardfehler für die Vorhersage des Wachstumspotentials unter Verwendung von vier verschiedenen Typen von Knochenalter:

Greulich-Pyle-Knochenalter (GP)

Tanner-Whitehouse (TW3)-Knochenalter (TW)

BoneXpert-Knochenalter (BoneXpert GP)

BoneXpert-Knochenalter ohne Radius und Ulna (BoneXpert GP/short)



Analysiertes Röntgenbild 1

Hier ist die Rekonstruktion der Knochengrenzen und das Ergebnis der Bestimmung des intrinsischen BoneXperts-Knochenalters der einzelnen Knochen (gelbe Zahlen) nach Durchlaufen der Stufen A und B zu sehen.

Beispiele für zwei von BoneXpert im Rahmen dieser Arbeit analysierten Röntgenbilder:



Analysiertes Röntgenbild 2

Die Aufnahme des Kindes Nummer 141, männlich, zum Alter „K“ \cong 5 Jahre



Analysiertes Röntgenbild 3

Die Aufnahme des Kindes Nummer 141, männlich, zum Alter "+" $\hat{=}$ 22 Jahre

Eine Serie von Röntgenbildern der linken Hand eines typischen Jungens auf der 50% Perzentile in Originalgröße:



Röntgenbild Junge 1 m000141-1, 4 Jahre alt



Röntgenbild Junge 2 m000141-2, 5 Jahre alt



Röntgenbild Junge 3 m000141-3, 6 Jahre alt



Röntgenbild Junge 4 m000141-4, 7 Jahre alt



Röntgenbild Junge 5 m000141-5, 8 Jahre alt



Röntgenbild Junge 6 m000141-6, 9 Jahre alt



Röntgenbild Junge 7 m000141-7, 10 Jahre alt



Röntgenbild Junge 8 m000141-8, 11 Jahre alt



Röntgenbild Junge 9 m000141-9, 12 Jahre alt



Röntgenbild Junge 10 m000141-10, 13 Jahre alt



Röntgenbild Junge 11 m000141-11, 14 Jahre alt



Röntgenbild Junge 12 m000141-12, 15 Jahre alt



Röntgenbild Junge 13 m000141-13, 16 Jahre alt



Röntgenbild Junge 14 m000141-14, 17 Jahre alt



Röntgenbild Junge 15 m000141-15, 18 Jahre alt



Röntgenbild Junge 16 m000141-16, 19 Jahre alt



Röntgenbild Junge 17 m000141-17, 20 Jahre alt



Röntgenbild Junge 18 m000141-18, 22 Jahre alt

Eine Serie von Röntgenbildern der linken Hand eines typischen Mädchens auf der 50% Perzentile in Originalgröße:



Röntgenbild Mädchen 1 f000277-1, 3 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 2 f000277-2, 4 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 3 f000277-3, 5 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 4 f000277-4, 6 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 5 f000277-5, 7 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 6 f000277-6, 8 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 7 f000277-7, 9 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 8 f000277-8, 10 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 9 f000277-9, 11 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 10 f000277-10, 12 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 11 f000277-11, 13 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 12 f000277-12, 14 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 13 f000277-13, 15 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 14 f000277-14, 16 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 15 f000277-15, 17 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 16 f000277-16, 18 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 17 f000277-17, 19 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 18 f000277-18, 20 Jahre alt



Röntgenbild Mädchen 19 f000277-19, 21 Jahre alt

LITERATURVERZEICHNIS

1. Acheson RM., "The Oxford method of assessing skeletal maturity," Clin Orthop 10: 19-39 (1957).
2. Baer, M. J. and J. Durkatz, "Bilateral asymmetry in skeletal maturation of the hand and wrist: a roentgenographic analysis," Am J Phys Anthropol 15 (2): 181-196 (1957).
3. Bayley, N. and S. R. Pinneau, "Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards," The Journal of Pediatrics 40: 423-441 (1952).
4. Bertaina C, Stasiowska B Benso A Vannelli S, "Is TW3 heightprediction more accurate than TW2? Preliminary data.," Horm Res 67: 220-223 (2007).
5. Beunen, G. et al., "Skeletal maturity in Belgian youths assessed by the Tanner-Whitehouse method (TW2)," Annals of Human Biology 17 (5): 355-376 (1990).
6. Bierich, JR, "Die Bedeutung der radiologischen Skeletaltersbestimmung für die Klinik.," Klin Radiol 16: 381-390 (1976).
7. Budliger H et al., "Rundtischgespräch über das Knochenalter," Der Radiologe 11: 296-299 (1971).
8. Bull, RK et al., "Bone age assessment: A large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods," Archives of Disease in Childhood 31: 172-173 (1999).
9. Cole, AJL, L Webb, and TJ Cole, "Bone age estimation: A comparison of methods," The British Journal of Radiology 61: 683-686 (1988).
10. Eklöf, O. and H. Ringertz, "A method for assessment of skeletal maturity," Ann Radiol (Paris) 10 (3): 330-336 (1967).
11. Fishman, LS, "Radiographic evaluation of skeletal maturation: A clinical oriented method based on hand-wrist films," Angle Orthod 52 ((2)): 88-112 (1982).
12. Gasser, T., A. Sheehy, and R. H. Largo, "Statistical characterization of the pubertal growth spurt," Annals of Human Biology 28 (4): 395-402 (2001).
13. Gasser, T. et al., "Sex dimorphism in growth," Annals of Human Biology 27 (2): 187-197 (2000).

14. Gasser, T. et al., "Growth of early and late maturers," *Annals of Human Biology* 28 (3): 328-336 (2001a).
15. Gasser, T. et al., "Growth processes leading to a large or small adult size," *Annals of Human Biology* 28 (3): 319-327 (2001b).
16. Gertych, A et al., "Bone Age assessment of children using a digital hand atlas," *Computerized Medical Imaging and Graphics* 31: 322-331 (2007).
17. Greulich, WW, "A comparison of the physical growth and development of American-born and native Japanese," *Am J Phys Anthropol* 15: 489-515 (1957).
18. Greulich, WW and SI Pyle. 1959. *Radiographic atlas of the skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press.
19. Harris, E. F. et al., "Predicting adult stature: A comparison of methodologies," *Annals of Human Biology* 7 (3): 225-234 (1980).
20. Hernandez, M., M. H. Rodriguez, and F. F. Orbegozo. 1991. *Skeletal Maturation and Height Prediction: Atlas and Scoring Methods*. Diaz de Santos.
21. Kemperdick H, "Die Anwendbarkeit der Bestimmungsmethoden des Skeletalters bei westdeutschen Kindern mit normalem und mit abweichendem Wachstumsverlauf. Habilitationsschrift, Düsseldorf.", 1979).
22. King, DG et al., "Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods," *The British Journal of Radiology* 67: 848-851 (1994).
23. Martin, D. D. et al., "Validation of Automatic Greulich-Pyle Bone Age on GHD, UTS, SGA and Silver-Russell Syndrome Children," *Hormone Research* (68(suppl.1)): 69 (2007).
24. Mentzel, H. J. et al., "Assessment of skeletal age at the wrist in children with a new ultrasound device," *Pediatric Radiology* 35 (4): 429-433 (2005).
25. Milner, G. R., R. K. Levick, and R. Kay, "Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle and the Tanner and Whitehouse methods," *Clin Radiol* 37 (2): 119-121 (1986).
26. Mora S, Boechat MI Pietka E Huang HK Gilsanz V, "Skeletal Age Determinations in Children of European and African Descent:

- Applicability of the Greulich and Pyle Standards," *Pediatric Research* 50 (5): 624 (2001).
27. Ontell, F. K. et al., "Bone age in children of diverse ethnicity," *American Journal of Roentgenology* 167 (6): 1395-1398 (1996).
 28. Pechstein, J Betz B Göttel K. Pelech L, "Untersuchungen zur Strahlenbelastung bei der röntgenologischen Handskelett-Untersuchung von Kindern," *Fortschr Med* (88): 805-808 (1970).
 29. Prader, A. et al., "Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development," *Helv Paediatr Acta Suppl* 52: 1-125 (1989).
 30. Pyle, S. I. et al., "A substitute for skeletal age (Todd) for clinical use: the red graph method," *J Pediat* 32: 125-136 (1948).
 31. Roche AF, "Lateral comparisons of the skeletal maturity of the human hand and wrist.," *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 89: 1272-1280 (1963).
 32. Roche, A. F., C Chumlea, and D. Thiessen. 1988. *Assessing the skeletal maturity of the hand-wrist: Fels method*. Springfield, Illinois: Thomas, CC.
 33. Roche, A. F. and JM Johnson, "A comparison between methods of calculating skeletal age (Greulich-Pyle)," *American Journal of Physical Anthropology* 30: 221-230 (1969).
 34. Roche, A. F. et al., "Effect of training on replicability of assessments of skeletal maturity (Greulich-Pyle)," *American Journal of Roentgenology* 108 (3): 511-515 (1970).
 35. Roche, A. F., H. Wainer, and D. Thiessen, "The RWT Method for the Prediction of Adult Stature," *Pediatrics* 56 (1975).
 36. Roche, A. F., H. Wainer, and D. Thissen, "Predicting adult stature for individuals," *Monogr Paediatr* 3: 1-114 (1975).
 37. Tanner, J. M. 1975. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method)*. Academic Press London.
 38. Tanner, J. M., R. D. Gibbons, and R. D. Bock, "An image analysis system for TW skeletal maturity," *Horm Res* 37 (suppl 4): 11 (1992).
 39. Tanner, J. M. and RD Gibbons, "A computerized image analysis system for estimating Tanner-Whitehouse 2 Bone Age," *Hormone Research* 42: 282-287 (1994a).

40. Tanner, J. M. and RD Gibbons, "Automatic Bone Age Measurement Using Computerized Image Analysis," *Journal of Pediatric Endocrinology* 7 (2): 141-145 (1994b).
41. Tanner, J. M., H. Goldstein, and R. H. Whitehouse, "Standards for Children's Height at Ages 2-9 Years Allowing for Height of Parents," *Archives of Disease in Childhood* 45 (244): 755 (1970).
42. Tanner, J. M., M. Healy, and H. Goldstein. 2001. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 Method)*, 3rd edn. London: WB Saunders.Harcourt Publishers Ltd.
43. Tanner, J. M. et al., "Reliability and validity of computer-assisted estimates of Tanner-Whitehouse skeletal maturity (CASAS): comparison with the manual method," *Horm Res* 42 (6): 288-294 (1994).
44. Tanner, J. M. and K. H. Weber. 1962. *Wachstum und Reifung des Menschen*.G. Thieme.
45. Tanner, J. M., Whitehouse, R. H., and Healy, M. J. R. *A New System for Estimating Skeletal Maturity from the Hand and Wrist, with Standards Derived from a Study of 2,600 Healthy British Children. Part II: The Scoring System*, (International Children's Centre, Paris, 1962). 1-1-1962.
46. Tanner, JM et al., "Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children.," *Archives of Diseases in Childhood* 58: 767-776 (1983).
47. Tanner, JM et al., "Tanner-Whitehouse bone age reference values for North American children," *The Journal of Pediatrics* 131 (1): 34-40 (1997).
48. Thodberg, H. H. et al., "The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity," *Accepted for publication in IEEE Trans Medical Imaging* (2008).
49. Todd, TW. 1937. *Atlas of skeletal maturation. Part I: Hand*.
50. van Rijn, R. R. et al., "Is the Greulich and Pyle atlas still valid for Dutch Caucasian children today?," *Pediatric Radiology* 31 (10): 748-752 (2001).
51. van Rijn, Rick R., M. H. Lequin, and H. H. Thodberg, "Automatic Determination of Greulich-Pyle Bone Age in Healthy Dutch Children," *Radiology* (2008).

DANKSAGUNG

Aus vollem Herzen danke ich Dr. David Martin für die unglaublich engagierte Betreuung und seine ständige Bereitschaft, „mal eben schnell noch etwas zu erklären“, sowie für die vielen ermunternden Worte und seine stete Freundlichkeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Hans Henrik Thodberg, PhD, für die vielen anregenden Gespräche, die konstruktive Kritik und die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Auch dem Team aus dem Institut für Entwicklungspädiatrie in Zürich möchte ich herzlich danken, allen voran Frau Elisabeth Kälin, Dr. Markus Schmid, Frau Fränzi Neuhaus und Dr. Jon Cafilisch für die moralische und organisatorische Unterstützung und die freundliche Aufnahme in Zürich.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, für ihre bedingungslose Unterstützung und Liebe, ohne die all dies nicht möglich gewesen wäre.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Julia Neuhof
Geburtsdatum: 26. August 1981
Geburtsort: Ehringshausen
Familienstand: ledig
Eltern: Christiane Neuhof (Bibliothekarin)
Martin Neuhof (Rektor, Lehramt)

Schulzeit

1988-1998 Grund- & Gesamtschule Ehringshausen
1998-2001 Goetheschule Wetzlar (Abitur)

Studium

2001-2003 Studium der Diplomphysik in Gießen
2003-2005 Studium der Humanmedizin in Gießen
März 2005 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
seit 2005 Studium der Humanmedizin in Tübingen
24.11.2009 Ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen)⁷