

**Aus der Universitätskinderklinik der Medizinischen Fakultät der  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Bereich Pädiatrische Endokrinologie und Stoffwechsel**

**Vergleich zwischen visueller und automatischer  
Knochenalterbestimmung mit der BoneXpert Methode  
bei Kindern und Jugendlichen**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr.med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Valerie Neumann geb. Wolfram

aus Salzgitter-Bad

Magdeburg 2019

## Bibliographische Beschreibung

Neumann, Valerie

Vergleich zwischen visueller und automatischer Knochenalterbestimmung mit der BoneXpert Methode bei Kindern und Jugendlichen. 2019, 65 Bl., 24 Abb., 16 Tab.

### Kurzreferat

In der pädiatrischen Endokrinologie wird die Röntgenaufnahme der Hand zur Bestimmung des Knochenalters und Feststellung von Skelettreifestörungen genutzt. Zudem ist anhand des Knochenalters eine Prognose über die zu erwartende Erwachsenengröße möglich. Die Knochenalterbestimmungen werden über die visuelle Bestimmungsmethode nach Greulich und Pyle („Atlasmethode“) sowie die Methode nach Tanner und Whitehouse („Einzelknochenmethode“) vorgenommen. Das Softwareprogramm BoneXpert, von der dänischen Firma Visiana 2008 entwickelt, bietet eine neue diagnostische Möglichkeit zur software gestützten Bestimmung des Knochenalters aus planaren Röntgenbildern der linken Hand.

In der vorliegenden Dissertation wurde retrospektiv ein pseudonymisiertes Patientenkollektiv (n= 202) mit unterschiedlichen Krankheitsbildern (Diabetes mellitus, Phenylketonurie, Ulrich-Turner-Syndrom und SHOX-Dysplasie), sowie ein heterogenes Kollektiv von 444 Kindern, die sukzessive in der endokrinologischen Sprechstunde wegen Wachstumsstörungen vorgestellt wurden, ausgewertet. Für diese Auswertung der Daten wurde das Votum der lokalen Ethikkommission eingeholt.

Die visuell und softwaregestützt ermittelten Knochenalter zeigten eine hohe Übereinstimmung. Das automatisierte BoneXpert Verfahren stellt eine valide Untersuchungsmethode zur Knochenalterbestimmung im klinischen Alltag dar. Der Einsatzbereich der BoneXpert Software zur sicheren Bestimmung des Knochenalters konnte bestätigt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Ergebnisse der Knochenreifebestimmung.

Der Vergleich von Lebensalter und Knochenreife zeigt sowohl mit der visuellen als auch mit der automatisierten Methode, in allen untersuchten Patientenkollektiven eine Gesamtabweichung von 3,3-6,2 Jahren, unabhängig vom Alter und Geschlecht.

Keines der untersuchten Verfahren ist daher geeignet, bei unbekanntem Lebensalter eine hinreichend genaue Altersschätzung vorzunehmen.

Die prospektive Erwachsenengröße zeigt im Vergleich mit der tatsächlich erreichten Körpergröße im Erwachsenenalter bei 23 Kindern im Mittel eine Abweichung von 4,3 cm. In Einzelfällen wurden auch deutlich größere Abweichungen beobachtet.

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

1. Einführung	5
1.1. Historische Entwicklung	5
1.2. Knochenreifung und Wachstum	6
1.3. Spezielle Terminologie der Knochenalterbestimmung	8
1.4. Methoden der Knochenalterbestimmung	9
1.4.1. Greulich und Pyle	9
1.4.2. Tanner und Whitehouse	9
1.4.3. Thiemann und Nitz	10
1.4.4. BoneXpert-Verfahren	10
1.5. Fragestellung	13
2. Material und Methoden	14
2.1. Patientenkollektive	14
2.2. Untersuchte Krankheitsbilder	15
2.3. Datenerhebung	17
2.4. Studiendesign	18
2.5. Auswertungsparameter	18
2.6. Statistische Methoden	18
2.6.1. Bland-Altman-Plots	19
2.6.2. Mixed Model	20
2.6.3. Scatterplot	20
2.6.4. Korrelationskoeffizient nach Pearson	21
2.7. BoneXpert	22

3.	Ergebnisse	23
3.1.	Statistische Auswertung der Gruppen 1-4	23
3.1.1.	Methodenvergleich visuelle Bestimmung (Gruppe 1-2)	23
3.1.2.	Methodenvergleich visuelle Bestimmung (Gruppe 3-4)	26
3.1.3.	Vergleich chronologisches Alter (Gruppe 1-2)	28
3.1.4.	Vergleich chronologisches Alter (Gruppe 3-4)	31
3.2.	Graphische Darstellung aller Methodenvergleiche (Gruppe 1-4)	34
3.2.1.	Vergleich visuell und automatisiert bestimmtes Knochenalter	34
3.2.2.	Vergleich chronologisches Alter und Knochenalter	35
3.3.	Vergleich der Methoden mit dem Mixed Model	36
3.4.	Gruppenanalyse Scatterplot (Gruppen 1-4)	38
3.5.	Heterogene Patientenkohorte	40
3.5.1.	Methodenvergleich der visuellen Bestimmung	40
3.5.2.	Vergleich chronologisches Alter	42
3.6.	Betrachtung prospektive Endgrößenprognosen mit tatsächlich erreichter Erwachsenengröße der Gruppen 1-2	44
3.6.1.	Prognose aus visueller Methode versus tatsächlich erreichter Erwachsenengröße	45
3.6.2.	Prognose aus BE:GP Methode versus tatsächlich errechneter Erwachsenengröße	47
3.6.3.	Prognose aus BE: TW3 Methode versus tatsächlich errechneter Erwachsenengröße	48
4.	Diskussion	49
4.1.	Ergebnisinterpretation Patientenkollektive	49
4.2.	Gruppen 1-2	50
4.3.	Gruppen 3-4	52
4.4.	Heterogene Patientenkohorte	54
4.5.	Gruppen 1 und 2 und prospektive Erwachsenengröße	56

4.6.	Aktuelle Studienlage – BoneXpert im Kontext zu den Ergebnissen	57
5.	Zusammenfassung	60
6.	Literaturverzeichnis	61

## Abkürzungen und Erklärungen

Abb.	Abbildung
a.e.	am ehesten
BE	BoneXpert
CA	Chronologisches Alter
CI	Konfidenzintervall
DICOM	Digital Image and Communications in Medicine
DM	Diabetes mellitus
E. Prog.	Endlängenprognose
engl.	englisch
GP	Greulich und Pyle
insg.	insgesamt
MW	Mittelwert
o.g.	oben genannt
PACS	Picture Archiving and Archiving System
PKU	Phenylketonurie
RUS	Radius-Ulnar-Short Bone
SD	Standardabweichung
SHOX-Dysplasie	short stature homeobox gene on the X-chromosome
SMS-Score	Skeletal maturity score
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TW	Tanner und Whitehouse
u.a.	unter anderem
uG	untere Grenze
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
1ZLS	First Zurich Longitudinal Study
3ZLS	Third Zurich Longitudinal Study

# 1. Einführung

## 1.1. Historische Entwicklung

Bei Entdeckung der Röntgenstrahlen durch den Würzburger Physikprofessor Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) wurde am 22. November 1895 der erste Blick ins Körperinnere des Menschen gerichtet, genauer gesagt auf eine Hand und zwar auf die Hand seiner Ehefrau Bertha. Auf diesem ersten Röntgenbild wurden neben ihrem Ehering auch ihre Handknochen sichtbar gemacht. Röntgen veröffentlichte seine Entdeckung in der Schrift „Über eine neue Art von Strahlen“ 1895 und erhielt im Jahre 1901 den Nobelpreis für Physik. „Was das Stethoskop für das 19. Jahrhundert war, wurden die Röntgenstrahlen für das 20. Jahrhundert: ein eindrucksvolles Diagnostikum und Symbol für die Macht der Medizin“ (Porter 2007).

Die Erprobung und Weiterentwicklung seiner Entdeckung wurde anfänglich hauptsächlich an Röntgenbildern der Hand durchgeführt, da diese auf Grund der geringeren Dicke, der noch unausgereiften Technik den geringsten Widerstand entgegensetzte. Außerdem ergaben sich aus den noch zu dieser Zeit sehr schwachen Strahlenquellen extrem lange Belichtungszeiten von bis zu einer Stunde in fixierter Position. Daher wurde die Hand für diese zeitaufwendige Prozedur bevorzugt. In dieser Zeit wurden auch die ersten Meilensteine der Kinderradiologie gelegt. Bereits zwei Monate nach der Veröffentlichung von Röntgen, folgte die erste Studie im Januar 1896 von Professor Dr. Gaertner „Erster Hinweis auf den Nutzen der Radiologie für das Studium der Ossifikation“ (Gaertner 1896). Gaertner war der Erste, der auf den Nutzen des Röntgenverfahrens für die Erforschung der Ossifikationsvorgänge hinwies.

Mit der Erkenntnis, dass die Entwicklung der Knochen in einer bestimmten Reihenfolge mit der Ausbildung von Knochenkernen und der späteren Ossifikation von statten geht, folgten einige weitere Untersuchungen (Schmidt 1973). Im Juli 1897 wurde die erste systematische Studie über die Ossifikation der Hand von Behrendsen veröffentlicht (Behrendsen 1897).

Nach einigen Jahren der weiteren Forschung konnte dann 1902 von Wilms und Sick C. der erste umfangreiche Atlas zum Studium der Ossifikation der Extremitäten heraus gebracht werden (Wilms und Sick 1902).

1907 wurde von Pryor (Pryor, 1925) Röntgenbilder der Hand und des Handgelenkes von Kindern untersucht. Die Studie erbrachte neben den Erkenntnissen über den Ablauf der Knochenentwicklung erste Ansätze für geschlechtsspezifische Unterschiede (Pryor 1907). So erkannte und beschrieb er auch 1925 in einer weiteren Veröffentlichung, dass bei Jungen und

Mädchen im selben chronologischen Alter, die Skelettentwicklung der Mädchen derer der Jungen etwas voraus ist (Pryor 1925). Auch in anderen Ländern wurde die Ossifikation untersucht, so publizierte 1937 der Amerikaner T. W. Todd auf der Grundlage von Wachstumsstudien einen Atlas zur Analyse des Knochenalters (Todd 1937).

Auf diesem Atlas basierend veröffentlichten Greulich und Pyle 1959 den „Radiologischen Atlas der skelettalen Entwicklung der Hand und des Handgelenkes“ (Greulich und Pyle 1976). Diese wohl heute noch am meisten genutzte Methode ist auch als Atlasmethode bekannt. Daneben hat sich eine weitere Methode der Knochenalterbestimmung, die nach Tanner und Whitehouse benannt, als das sogenannte „Einzelknochenverfahren“ bezeichnet, auch etabliert (Tanner und Whitehouse, et al. 1962).

Zusätzlich zur Bestimmung des Knochenalters zur Abklärung von Wachstumsstörungen wurden Rückschlüsse auf die Körpergröße gewonnen und eine Methode zur Bestimmung der zu erwartenden Erwachsenengröße entwickelt. Hierfür erstellten Bayley und Pinneau 1952 anhand von Daten gesunder und normal entwickelter Kinder Tabellen, mit welchen man eine prognostische Erwachsenengröße berechnen kann (BAYLEY und PINNEAU 1952).

## **1.2. Knochenreifung und Wachstum**

Nach der Geburt sind noch einige Strukturen der Hand knorpelig angelegt und ossifizieren während des Wachstumsprozesses (Lüllmann-Rauch 2012). Die Strukturen, an denen man diesen Entwicklungsprozess nachvollzieht, sind die sogenannten Knochenkerne, sie stellen die Ossifikationszentren des kindlichen Knochens dar und sind radiologisch gut sichtbar. Durch das zeitliche Auftreten der Knochenkerne kann das jeweilige Stadium der Skelettentwicklung und damit das individuelle Knochenalter abgeleitet werden. (Schünke 2000).

Man unterscheidet zwischen primären Knochenkernen, die während der Fetalperiode in den Diaphysen entstehen und sekundären Knochenkernen, welche sich nach der Geburt in den knorpeligen Epiphysen bilden. Mit dem Abschluss des Wachstums durch das Verschmelzen der Knochenkerne sind die Knochenkerne auf den Röntgenbildern nicht mehr darstellbar. Niethard (Niethard, P., Ziegler, R. 2001) erstellte 1997 hierfür eine Übersicht (siehe Abbildung 1), welche die zeitliche Abfolge des Knochenwachstums der einzelnen Knochen an den oberen und unteren Extremitäten beinhaltet. Anhand dieser Übersicht kann man für Jungen und Mädchen getrennt das erste Auftreten der Knochenkerne, der Ossifikationszeitraum und die Zeit der Synostose, dem Verschmelzen der knorpeligen Anteile, ablesen (Niethard 1997). Das zeitliche Auftreten der Wachstumsschübe und deren Intensität sowie die



1. Das Röntgenbild der Hand lässt sich schnell und in relativ guter Kooperation mit dem Kind herstellen.
2. Eine Strahlenbelastung sensibler Organe wird stark reduziert und eine Wiederholungsaufnahme ist vertretbar. Zudem lässt sich der Prozess der Knochenentwicklung an 19 verschiedenen Knochen gleichzeitig darstellen.
3. Das Knochenalter, als Ausdruck des biologischen Reifezustandes des Knochens, dient als wichtiger Parameter bei Diagnose, Verlaufskontrolle, Prognose sowie des Therapieerfolgs bei Wachstumsstörungen, Stoffwechselerkrankungen oder bei genetisch bedingten Erkrankungen (Zerin und Hernandez 1991).
4. Anhand der Skelettreife, welche im engen Zusammenhang mit der späteren Körpergröße steht, lässt sich eine Vorhersage über die zu erwartende Körpergröße des Kindes machen.

### **1.3. Spezielle Terminologie der Knochenalterbestimmung**

Das Skelettalter entspricht einem Ist-Zustand, es gibt also zum Zeitpunkt der Untersuchung den vorherrschenden Skelettreifungszustand wieder (Sanctis et al. 2014). Mit den gängigen Methoden der Knochenalterbestimmung lässt sich zwar mehr oder weniger genau der Knochenentwicklungsstand wiedergeben, es erlaubt jedoch keine sichere Aussage über das chronologische Alter (Cole 2015).

Eine akzelerierte oder retardierte Knochenreifung bezeichnet die Abweichung vom „mutmaßlichen“ chronologischen Alter (Nawroth und Ziegler 2001).

Abweichungen des Größenwachstums werden in unterschiedliche Gruppen unterteilt. Zum einen in die konstitutionellen Normvarianten der Größe (familiärer Klein- bzw. Hochwuchs), konstitutionelle Entwicklungsverzögerung bzw. -beschleunigung zu anderen pathologischen Wachstumsformen (Harnack 1985).

## **1.4. Methoden der Knochenalterbestimmung**

### **1.4.1. Greulich und Pyle**

Die Methode nach Greulich und Pyle wird als die sogenannte „Atlasmethode“ bezeichnet (Greulich und Pyle 1976). Hierbei werden die Röntgenbilder mit Standardaufnahmen verglichen, welche nach Geschlecht und Alter (0-18 Jahren) getrennt abgebildet sind.

Der „Röntgenatlas“ nach Greulich und Pyle ist eine Weiterentwicklung basierend auf der 1931 begonnenen Research-Studie der Brush-Foundation aus Cleveland/Ohio von Todd (Todd 1937). Bei dieser Studie wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten Röntgenbilder von Hand, Fuß, Knie, Hüfte, Ellenbogen der linken Körperhälfte angefertigt. Im ersten Lebensjahr alle drei Monate, zwischen dem erstem und dem fünften Lebensjahr im Abstand von sechs Monaten und zwischen dem fünften und dem achtzehnten Lebensjahr nur noch jährlich. Während der Pubertät wurden weitere Aufnahmen hinzugefügt.

Diese Umstände sowie eine Unterrepräsentation einiger Altersgruppen erbrachten eine Inhomogenität bei Todd, welche durch Greulich und Pyle 1959 ausgeglichen wurden.

Bei der Bestimmung des Knochenalter unter Zuhilfenahme des „Röntgenatlas“ nach Greulich und Pyle vergleicht der Untersucher das vorliegende Röntgenbild des Kindes mit den Atlasbildern auf die größte mögliche Übereinstimmung.

### **1.4.2. Tanner und Whitehouse**

Die Methode nach Tanner und Whitehouse erfolgt nach dem Prinzip „bone by bone“-„Einzelknochenmethode“ (Tanner et al. 1972).

Die erste Version, als TW1 bezeichnet, wurde von den Verfahren TW2 abgelöst (Tanner 1975). Im weiteren Verlauf erfolgte die Weiterentwicklung zur TW 3 Methode (Tanner und Cameron 2001).

Die TW-2 und TW-3 Methoden unterscheiden sich in ihrer Referenzpopulation nach sozialer Schichtzugehörigkeit. Bei TW-2 wurden sozial benachteiligte Kinder aus Großbritannien im Jahre 1960 untersucht, die TW-3 Methode, bezieht sich auf Kinder aus der europäischen und US-amerikanischen Mittelschicht aus dem Jahre 1990.

Bei den TW- Methoden wird ein besonderes Augenmerk auf die Epiphysenfugen gerichtet. Das Wachstum des Knochenkerns und die Verengung bzw. der Schluss der Epiphysenfugen erfolgt in einem biologischen Programm. Erst wenn alle Epiphysenzonen verknöchert sind, ist die Knochenreife abgeschlossen.

Reifemerkmale der Knochen werden dabei in Stadien von A bis I gegliedert. Des Weiteren werden dreizehn Knochen nach dem sogenannten RUS-Schema (Radius, Ulna and short bones) sowie der erste, dritte und fünfte Mittelhand- bzw. Fingerknochen betrachtet. Diesen Knochen wird, je nachdem in welchem Stadium der Entwicklung sie sich befinden, ein Zahlenwert zugeordnet (SMS = Skeletal maturity score). Aus der Summe der Zahlenwerte kann in der Referenztabelle das Alter zugeordnet werden.

#### **1.4.3. Thiemann und Nitz**

In Analogie zum Knochenatlas nach Greulich und Pyle wurde 1986 von Nitz und Thiemann in der DDR ein Röntgenatlas veröffentlicht (Thiemann und Nitz 1986). Für diesen Atlas wurden aus mehreren medizinischen Zentren der DDR Röntgenbilder der Hand gesunder Kinder ausgewertet. Die Skelettreifung wird für Jungen und Mädchen auch hier getrennt betrachtet. Für die Bestimmung des Knochenalters wurden die Formveränderungen der Knochen durch Skizzen veranschaulicht, die den Angaben von Greulich und Pyle entsprechen.

#### **1.4.4. BoneXpert-Verfahren**

Die BoneXpert-Software ist eine von der dänischen Firma Visiana entwickelte medizinische Software zur Bestimmung der Knochenreife und des Knochen-Gesundheitsindex (Bone-Health-Index, BHI) und wurde als Version 1.0 im April 2008 veröffentlicht.

Die Software analysiert Röntgenbilder der linken Hand, die im DICOM-Bildformat geladen werden. Anhand des analysierten Knochenalters ist auch eine Bestimmung der prospektiven Erwachsenengröße möglich. Die BoneXpert-Software kann bei Mädchen im Alter von 2-15 Jahren und bei Jungen von 2,5-17 Jahren genutzt werden.

Die Software wird funktionell in drei Stufen, sogenannte Layer unterteilt (Abbildung 2).

**Layer A:**

Im Layer A werden die Knochenränder der dreizehn Knochen des RUS-Schemas anhand des Active Appearance Model (AAM) charakterisiert und validiert.

**Layer B:**

Im Layer B wird für jeden im Layer A bestimmten Knochen ein individuelles Knochenalter bestimmt.

**Layer C:**

Im Layer C werden die gewonnen Daten auf Tanner und Whitehouse sowie auf Greulich und Pyle transformiert, um eine höhere Genauigkeit bei der Auswertung zu erreichen.

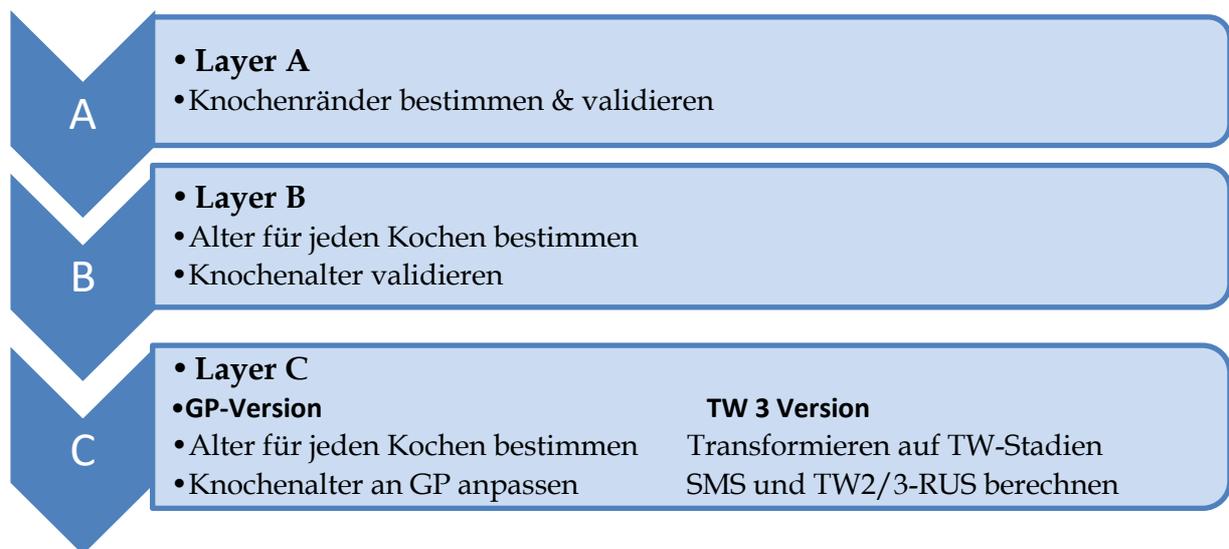


Abb. 2: Aufbau des BoneXpert Verfahrens nach Stufenschema (Layer A-C)

In Abbildung 3 ist beispielhaft ein Röntgenbild vor und nach Bestimmung mit der BoneXpert Methode dargestellt.

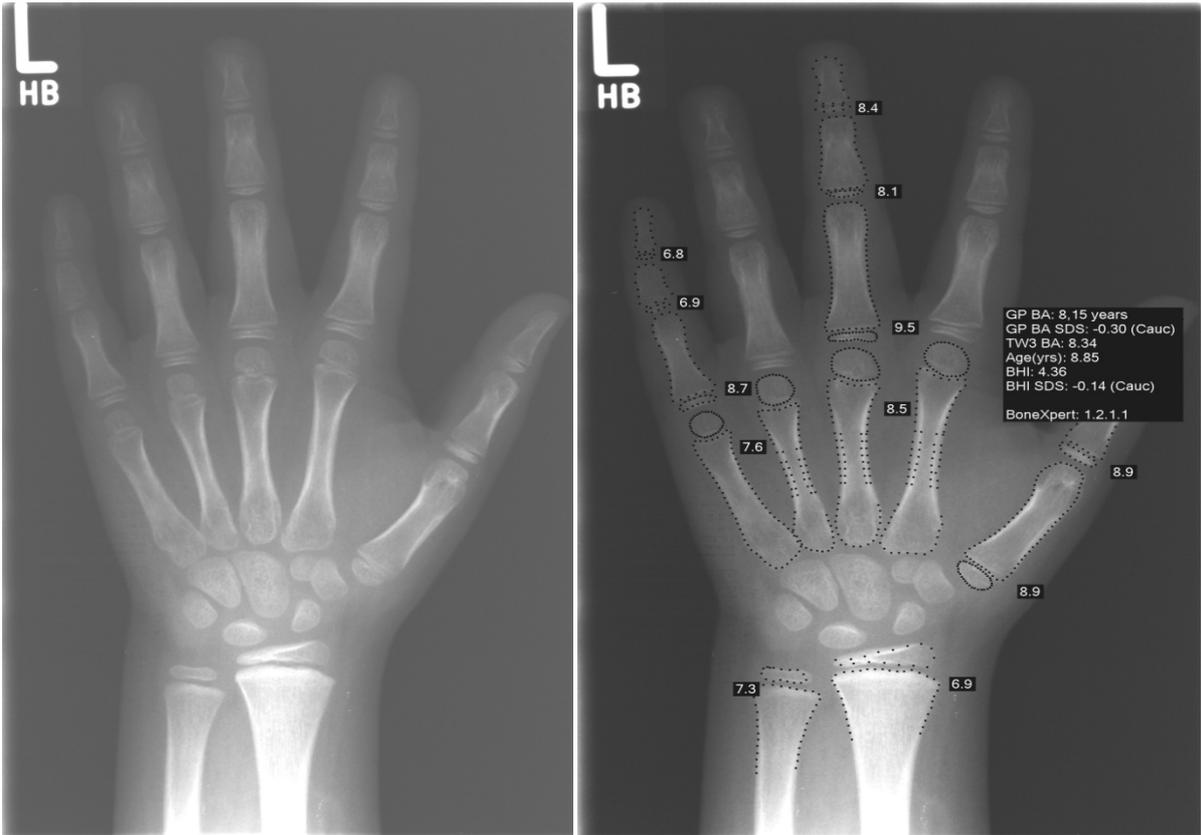


Abb. 3: Beispiel der Knochenalterbestimmung der linken Hand mit Hilfe der BE-Software

## 1.5. Fragestellung

Die Bestimmung des Knochenalters zur Erkennung von Wachstumsstörungen bei Kindern ist ein wichtiger Bestandteil der pädiatrischen Endokrinologie.

Die Auswertung erfolgt mit einem Röntgenbild der linken Hand. Zu dieser visuellen Bestimmung haben sich die Methoden nach Greulich und Pyle sowie Tanner und Whitehouse seit Jahrzehnten etabliert. Ein abhängiger Faktor in diesem Zusammenhang ist meist die Verfügbarkeit eines erfahrenen Pädiaters, welche oft in speziellen Zentren arbeiten. Die BoneXpert Methode als softwaregestütztes automatisches Auswertungsverfahren zur Bestimmung des Knochenalters wurde in der vorliegenden Studie mit der visuellen Bestimmungsmethode verglichen. Das über die visuelle und softwaregestützte Methode bestimmte Knochenalter wird als zentraler Parameter untersucht.

Folgende Fragen wurden überprüft:

1. Zeigen sich bei der Auswertung des Knochenalters über die softwaregestützte BoneXpert Methode und die visuelle Methode übereinstimmende Ergebnisse?
2. Gibt es signifikante Unterschiede infolge Knochendysplasie bei Ulrich-Turner-Syndrom oder SHOX-Dysplasie?
3. Wie groß ist die Differenz zwischen Lebensalter und Knochenreife in einer unselektierten Kohorte von Kindern mit Wachstumsstörungen?
4. Wie korrelieren die anhand des Knochenalters errechneten Größen-Prognosen mit der tatsächlichen Erwachsenengröße?

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektive

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus der Pädiatrischen Endokrinologie der Universitätskinderklinik Magdeburg im Zeitraum von Juni 2012 bis September 2014 erhoben und in 2 Gruppen mit jeweils 2 Gruppen eingeteilt.

Für die Datensätze der Referenzgruppe (n=128), welche in Bezug auf das Knochenalter bzw. der Knochenentwicklung als „gesund“ betrachtet wurden, konnten in der Routinebetreuung angefertigte Röntgenaufnahmen von Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 (Gruppe 1) bzw. Phenylketonurie 2 (Gruppe 2) ausgewertet werden. Röntgenaufnahmen (n= 74), die im Rahmen der Wachstumskontrolle bei Patienten mit X-chromosomal-bedingtem Kleinwuchs (Ullrich-Turner-Syndrom bzw. SHOX-Dysplasie) angefertigt wurden, bilden die Gruppen 3 und 4 (Tabelle 1).

Tab. 1: Darstellung der Einteilung der Patientenkollektive der Gruppen 1-4

Datensätze der Referenzgruppe (n= 128)	Datensätze der Patientenkollektive (n= 74)
<ul style="list-style-type: none"><li>Gruppe 1 (Diabetes mellitus Typ 1) n= 54</li><li>Gruppe 2 (Phenylketonurie) n= 74</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Gruppe 3 (Ullrich-Turner-Syndrom) n= 49</li><li>Gruppe 4 (SHOX-Dysplasie) n= 25</li></ul>

Die Patienten der Gruppe 1-2 wurden wegen einer Erkrankung in der Kinderklinik betreut für die ein Einfluss auf die Knochenreife nicht bekannt ist (Gruppe 1: Diabetes mellitus Typ 1, Gruppe 2: Phenylketonurie). Bei diesen Patienten wurde zudem über die Röntgenaufnahme der linken Hand eine Wachstumsprognose erstellt.

Die Daten der Gruppe 1 setzen sich zusammen aus 54 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit je einem Röntgenbild. In der Gruppe 2 (Phenylketonurie) wurden von 14 Patienten insgesamt 74 Datensätze ausgewertet, da in dieser Gruppe mehrfach Röntgenbilder vom gleichen Patienten angefertigt wurden.

In beiden Gruppen wurden sowohl visuell als auch mit der computergestützten BoneXpert-Software Knochenalterbestimmungen durchgeführt und die prospektiven Erwachsenen-Größen mit der tatsächlich erreichten Erwachsenengröße verglichen.

Ein weiteres Patientenkollektiv mit X-chromosomalem Kleinwuchs setzt sich zusammen aus 20 Patienten mit Ulrich-Turner-Syndrom (Gruppe 3: 49 Datensätze), sowie 20 Patienten mit SHOX-Dysplasie (Gruppe 4: 20 Datensätze).

In einer nachfolgenden Anwendung wurde bei einer heterogenen Gruppe mit 444 Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2013 bis September 2014 sukzessive zur Diagnose und Therapie eines Klein- oder Hochwuchs vorgestellt hatten, ausgewertet (siehe Tabelle 2).

Mit diesen Datensätzen wurde sowohl eine visuelle als auch eine computergestützte Auswertung mit dem BoneXpert Verfahren durchgeführt.

Tab. 2: *Patientenkollektiv Kontrollstudie*

<b>Patientenkollektiv : Kontrollstudie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Heterogene Gruppen mit gesunden/kranken Patienten n= 444</li></ul>

Die retrospektive Auswertung der pseudonymisierten Patientendaten wurden von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg bewertet (siehe Anhang).

## **2.2. Untersuchte Krankheitsbilder**

In den Patientenkollektiven wurden Patienten mit folgenden Erkrankungen untersucht, welche im Weiteren kurz definiert werden.

### **Diabetes mellitus Typ 1**

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist eine endokrine Erkrankung. Die Inzidenz beträgt 15 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Das Erkrankungsalter liegt bei 6-15 Jahren, die Geschlechterverteilung beträgt 1:1. Beim Typ 1 Diabetes mellitus kommt es zu einer autoimmunen Zerstörung der Beta-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas durch Autoantikörper und damit zu einem absoluten Insulinmangel.

## **Phenylketonurie**

Die Phenylketonurie (PKU) ist eine erbliche Stoffwechselerkrankung, welche einem autosomal-rezessiven Erbgang folgt. Die Inzidenz beträgt 1:10 000, beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Die Diagnosestellung erfolgt über das Neugeborenencreening. Ursächlich liegt ein Mangel an Phenylalaninhydroxylase zu Grunde. Durch den Mangel der Phenylalaninhydroxylase, welche die Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin katalysiert, kommt es zu einer Akkumulation von toxischer Phenylbrenztraubensäure und anderer Metaboliten (u.a. Phenyllessigsäure-Phenylazetat und Phenylmilchsäure-Phenylaktat).

## **Ullrich-Turner-Syndrom**

Das Ullrich-Turner-Syndrom ist eine genetische Erkrankung. Die Inzidenz beträgt 1:2.500 für Mädchen, da nur diese betroffen sind. Als Ursache liegt eine gonosomale Aberration zu Grunde (gonosomale Monosomie 45, XO; Chromosomenmosaike (45, XO/ 46 XX). Das Ullrich-Turner-Syndrom ist mit unterschiedlichen phänotypischen Merkmalen (wie Kleinwuchs, rudimentären Ovarien, ein kurzer Hals mit Pterygium colli etc.) vergesellschaftet.

## **SHOX-Dysplasie**

Die SHOX (short stature homeobox) Dysplasie ist eine genetische Erkrankung. Die geschätzte Inzidenz beträgt 1:2500 (Binder G.; Blum WF. et al. 2009). Es können beide Geschlechter erkranken, wobei Mädchen stärker betroffen sind (Steichen-Gersdorf E. et al. 2016)

Als Ursache liegt eine Deletion im Bereich des SHOX Gens in X und Y-Chromosomen vor. Das SHOX Gen ist Teil der Homeobox Gene, welche bereits in der embryonalen Wachstumsperiode für eine Vielzahl an Wachstumsprozessen verantwortlich sind. Die Ausprägung der SHOX Defizient stellt ein breites Spektrum an Veränderungen dar (Steichen-Gersdorf E., et al. 2016) Kinder mit dem SHOX Gendefekt bleiben kleinwüchsig. Zusätzlich kommt es zur Ausbildung von Skelettanomalie, wie die typische Verkürzung und Verbiegung der Unterarme bzw. Unterschenkel, sowie zur Madelung-Deformität des Handgelenkes, einem erhöhten BMI (Body-Maß-Index), unterentwickelte Muskulatur und einen hohen Gaumenbogen (Seki et al. 2014).

### 2.3. Datenerhebung

Die Daten zum Wachstum und Knochenreife der Patientenkollktive wurden mit dem CrescNet-Programm an der Universitätskinderklinik Magdeburg erfasst.

Die Datenerhebung und Dokumentation der Gruppen 1-3 (insgesamt n = 177 Datensätze) erfolgte in der endokrinologischen Sprechstunde im Zeitraum von Februar 1989 bis Oktober 2013. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Patientenkohorte bereits ausgewachsen.

Das Patientenkollektiv der Gruppe 4 (SHOX Dysplasie) mit n= 25 Datensätzen wurde im Zeitraum vom Oktober 2000 bis Juni 2002 im Rahmen einer klinischen Studie (NCT00190658) dokumentiert. Die Daten wurden für die Auswertung pseudonymisiert zur Verfügung gestellt. Die heterogene Patientenkohorte mit n=444 Datensätzen wurde im Zeitraum von Januar 2013 bis September 2014 an der Kinderklinik (Abteilung Pädiatrische Endokrinologie) der und der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg zusammengetragen. Ein großer Teil der Röntgenbilder mit den Untersuchungszeitpunkten vor dem Jahr 2000 wurde aus dem Archiv der Radiologischen Abteilung der Universitätsklinik herausgesucht, gescannt und über das radiologische PACS zur Auswertung dem BoneXpert zugeführt. Die Röntgenbilder, welche nach 2000 angefertigt wurden, lagen in digitaler Form vor oder wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit digitaler Röntgentechnik aufgenommen. Die Datenerhebung erfolge über die Auswertung der Röntgenbilder und Ermittlung des Knochenalters.

Dabei wurde im ersten Schritt unter Verwendung der Atlasmethode nach Greulich und Pyle eine visuelle Bestimmung durch einen sehr erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen vorgenommen.

Im zweiten Schritt erfolgte die Bestimmung des Knochenalters unter Verwendung der Software BoneXpert. Hierbei wurden die Ergebnisse gemäß der zwei Berechnungsmethoden generiert:

1. BE:GP (BoneXpert: Greulich und Pyle)
2. BE:TW3 (BoneXpert: Tanner und Whitehouse)

Im dritten Schritt wurden von den Gruppen 1-2 mithilfe der ermittelten Knochenalterwerte prospektive Erwachsenengrößen nach Bayley-Pinneau bestimmt.

## **2.4. Studiendesign**

Die Daten der Patientenkollktive, bestehend aus den Gruppen 1-4, wurden retrospektiv erfasst und ausgewertet, da diese Röntgenaufnahmen zum Zeitpunkt der Studie bereits vorlagen. Die Daten des großen heterogenen Patientenkollektivs (n=444) wurden im Rahmen einer prospektiven Kontrollstudie ausgewertet. Diese Daten wurden im Verlauf der Studie über einen Zeitraum von einem Jahr gesammelt und danach analysiert.

## **2.5. Auswertungsparameter**

Für die Auswertung der Röntgenbilder der linken Hand standen dem Untersucher folgende Parameter zur Verfügung:

- Geschlecht
- chronologisches Alter
- Untersuchungszeitpunkt

Die visuell und mittels BoneXpert ermittelte Knochenreife wurden in die Datenbank übertragen. Als Datenbank diente das CrescNet, welches speziell für Kinder und Jugendliche mit Wachstumsstörungen eingerichtet wurde. Das Programm wird routinemäßig als „Klinisches Vergleichsregister“ und in der Qualitätssicherung für Kinderärzte und endokrinologische Behandlungszentren angewandt. Neben den Stammdaten wie Gestationsalter, Geschlecht, Elterngröße und ICD-Diagnosen, werden die aktuelle Körpergröße, Gewicht, Kopfumfang, Medikamentendosis auch das Knochenalter registriert. Für die Beratung der Familien werden auch Wachstumsrate und prospektive Erwachsenengröße, nach Bayley/Pinneau im elektronischen Datenblatt angezeigt.

## **2.6. Statistische Methoden**

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte nach Beratung durch Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik (IBMI) der Medizinischen Fakultät der Otto-von Guericke Universität zu Magdeburg in Zusammenarbeit mit der wissenschaftlichen Mitarbeiterin des Institutes Frau Irina Radinski. Für die statistische Auswertung der Daten wurde die Software IBM SPSS Statistics (Version 24) sowie SAS (SAS Institute Inc., NC, USA, Version 9.4) verwendet. Zur Darstellung der Daten wurden Methoden der deskriptiven Statistik angewandt.

### 2.6.1. Bland-Altman-Plots

Die graphischen Darstellungen des Vergleichs der Altersbestimmungsmethoden erfolgten als Bland-Altman-Plots. Diese nach John Martin Bland und Douglas G. Altman benannte graphische Darstellungsmethode ist eine klassische Methode zum Vergleich zweier Testmethoden (S1 und S2) und gilt als Gold-Standard (Bland und Altman 1986).

Bei dieser graphischen Darstellung wird auf der X-Achse für jeden Patienten der Mittelwert des betrachteten Parameters aus beiden Methoden ( $M1 + M2 / 2$ ) und auf der Y-Achse die Differenz zwischen beiden Methoden (Methode1 - Methode 2) aufgetragen.

Zur besseren Interpretation der sich darstellende Punktwolke werden neben der Nulllinie zusätzliche Linien dargestellt, die die Schwankungsbreite des Methodenvergleichs kennzeichnen. Die obere Linie stellt den Mittelwert der Differenz plus 1,96-fache der Standardabweichung der Differenz dar, die untere Parallele den Mittelwert der Differenz minus 1,96-fache der Standardabweichung. Zwischen den beiden Linien einer Stichprobe befinden sich somit 95% aller betrachtet Messwerte. Die beiden Linien bezeichnen wir im weiteren Kontext in der Erklärung der Ergebnisse als Grenzen der Über- und Unterschätzung.

Damit bietet die Darstellungsform die Möglichkeit einer visuellen Beurteilung dar:

- die Schwankungsbreite der Abweichungen
- ob eine Methode prinzipiell höher oder tiefer misst als die andere
- ob die Abweichung der Methoden oder die Streuung der Abweichungen von der Höhe der Werte abhängt

In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils die Methoden von BoneXpert (mit den Bestimmungsmethoden GP und TW3), der visuellen Knochenalterbestimmung und dem chronologischen Alter des Patienten verglichen. Die Altersangabe erfolgt in Jahren.

Bei Übereinstimmung der Ergebnisse zweier Altersbestimmungsmethoden ergibt die Differenz einen Wert von 0 und der Mittelwert entspricht dem der beiden einzelnen Ergebnisse.

Würden alle Bestimmungen identische Ergebnisse liefern, lägen alle Punkte auf der X-Achse. Da sich die Ergebnisse der einzelnen Methoden unterscheiden, entsteht im Diagramm eine Punktwolke um die Nullpunktgerade herum. Sie ist je nach Übereinstimmung der Methodenergebnisse dichter oder weiter entfernt von der X-Achse. Die Differenzwerte geben an, um wieviel Jahre sich das Knochenalter im Vergleich der Methoden unterscheidet:

Bei Differenzen größer 0 überschätzt die erste Methode das Alter im Vergleich zur zweiten. Bei Differenzen kleiner 0 liefert die erste Methode kleinere Alterswerte als die zweite.

### **2.6.2. Mixed Model**

Eine weitere statistische Auswertungsmethode, die bei der Auswertung der Daten genutzt wurde, ist das sogenannte gemischte Modell (englisch: Mixed Model). Das gemischte Modell ist eine Regressionsfunktion, welche sich besonders für Daten mit einer Mehrebenenstruktur eignet. Es berücksichtigt sowohl feste als auch zufällige Effekte (engl. fixed and random effects).

Insbesondere können durch den Einfluss eines zufälligen Personeneffekts mehrere Messwerte pro Person mit diesem Modell erfasst werden. Das Mixed Model wurde hier benutzt, um Einflussfaktoren auf die Abweichungen zwischen den verschiedenen Messmethoden zu ermitteln und dabei in den verschiedenen Gruppen nach systematischen Unterschieden zwischen den Messmethoden zu suchen.

Das Signifikanzniveau liegt bei dieser Untersuchung bei  $\alpha = 0,05$ .

### **2.6.3. Scatterplot**

Mit einem Scatterplot bzw. Streudiagramm kann grafisch in anschaulicher Weise ein möglicher Zusammenhang zwischen zwei Parametern in Form einer Punktwolke dargestellt werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einen bestehenden mathematischen Zusammenhang zwischen den Werten durch Regressionsanalyse als Funktion zu beschreiben.

Unter der Annahme, dass ein linearer Zusammenhang zwischen den Parametern besteht, kann mit Berechnung der Regressionsgeraden diese Abhängigkeit nachgewiesen werden. Der Verlauf der Regressionsgerade durch die Punktwolke visualisiert die Abhängigkeit der Merkmale voneinander.

Durch die gleichzeitige Darstellung mehrerer farblich unterscheidbarer Gruppen in einem Scatterplot können eventuelle Gruppenunterschiede bzgl. der betrachteten Merkmale sichtbar werden.

Zur Anwendung kam ein überlagertes Streudiagramm für die Gruppen 1-4 für die Knochenaltersbestimmung und für die Gruppen 1-2 für die Endlängenprognose.

Die dargestellten Punktwolken jeder Gruppe wurden mit einer linearen Regressionsgerade versehen.

#### **2.6.4. Korrelationskoeffizient nach Pearson**

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist ein normiertes Maß für die Quantifizierung eines linearen Zusammenhanges. Er wird in dieser Arbeit bei der Interpretation des oben beschriebenen Scatterplots verwendet. Der Korrelationskoeffizient  $r$  kann Werte zwischen  $-1$  und  $+1$  annehmen und ist dimensionslos.

Ist der Korrelationskoeffizient  $r > 0$ , so liegt ein positiver Zusammenhang vor, ist  $r < 0$  so besteht ein negativer Zusammenhang. Kein linearer Zusammenhang liegt vor, wenn  $r = 0$  ist. Je dichter  $r$  bei  $0$  liegt, desto schwächer ist der lineare Zusammenhang, je näher  $r$  bei  $-1$  oder  $+1$  liegt, desto stärker ist der Zusammenhang:

$0,0 \leq r \leq 0,2$  - kein bis geringer linearer Zusammenhang

$0,2 < r \leq 0,5$  - schwacher bis mäßiger linearer Zusammenhang

$0,5 < r \leq 0,8$  - deutlicher linearer Zusammenhang

$0,8 < r \leq 1,0$  - hoher bis perfekter linearer Zusammenhang

Einheitliche Richtlinien zur Bewertung des Korrelationskoeffizienten gibt es in der Literatur nicht. Der Korrelationskoeffizient liefert keine Informationen über Ursache und Wirkung zwischen den betrachteten Merkmalen. Welche von beiden Größen die abhängige und welche die unabhängige ist oder ob sich beide Größen gegenseitig bedingen, kann nicht geklärt werden.

## **2.7. BoneXpert**

Die Software BoneXpert analysiert digitale Röntgenbilder der linken Hand und benötigt für die Auswertung neben Geschlecht, den Untersuchungszeitpunkt und das Geburtsdatum des Patienten, um die Knochenalterbestimmung durchführen zu können. Insgesamt konnten pro Röntgenbild zwei Bestimmungen des Knochenalters generiert werden:

BE:GP            BoneXpert: Greulich und Pyle und

BE:TW3          BoneXpert: Tanner und Whitehouse.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Statistische Auswertung der Gruppen 1-4**

Zum Vergleich der einzelnen Methoden untereinander wurden für die jeweiligen Patientengruppen die Differenzen zwischen zwei Altersbestimmungsmethoden ermittelt. Diese wurden in den Bland-Altman-Plots auf der Y-Achse aufgetragen. Die Spannbreite, in welcher sich die Daten bewegen, ergibt sich aus der Höhe der jeweiligen Differenzen (obere und untere Grenze). Im Fall, dass beide betrachteten Methoden übereinstimmende Ergebnisse liefern, ist die Differenz null und die Datenpunkte würden sich auf der Null-Linie befinden. Auf der Abszisse werden die Mittelwerte des jeweiligen Vergleichspaares aufgetragen.

Zur besseren Übersicht wurden die Vergleiche der einzelnen Methoden immer für zwei Gruppen dargestellt und farblich unterschieden: Gruppe 1 (Diabetes mellitus) = blau und Gruppe 2 (PKU) = grün.

Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse aus der Altersbestimmung der verschiedenen Methoden in den Patientengruppen 3-4 wurden ebenfalls Bland-Altman-Plots generiert. Die Gruppe 3 (Ulrich-Turner-Syndrom) ist in den graphischen Darstellungen gelb markiert und die Gruppe 4 (SHOX Dysplasie) ist in lila gekennzeichnet.

##### **3.1.1. Methodenvergleich visuelle Bestimmung (Gruppe 1-2)**

Die Werte der Gruppe 1 und Gruppe 2 wurden jeweils mit den Daten von BoneXpert TW3 und GP und der visuellen Knochenalterbestimmung (KA:KM) verglichen. Bei der Gruppe 1 ergab sich im Methodenvergleich (KA:KM vs. BE:GP) für die Altersbestimmung mit der Software BE:GP eine Unterschätzung von 2,43 Jahren und eine Überschätzung von -2,41 Jahren (Abbildung 4 und Tabelle 3). Beim Vergleich von KA:KM vs. BE:TW3 waren die Werte von Unter- und Überschätzung (hier und im Weiteren sind die Grenzen der 95% Bereiche für die Abweichungen der Methoden gemeint) für die Abweichungen ähnlich mit 2,49 bzw. -2,49 Jahren (Abbildung 5 und Tabelle 3). Die Verteilung der Differenzen liegt relativ symmetrisch um die x-Achse.

Beim Vergleich zur Gruppe 2 konnten niedrigere Werte bei Über- und Unterschätzung verzeichnet werden. Hier beträgt z.B. die Überschätzung im Vergleich KA:KM vs. BE:TW3 1,28 Jahre (Tabelle 3).

Die Standardabweichung für beide Methodenvergleiche der Gruppe 2 beträgt nahezu 0,9 Jahre. Insgesamt verteilen sich die Messwerte im ersten Vergleich (Abbildung 4) fast symmetrisch um die Null-Linie.

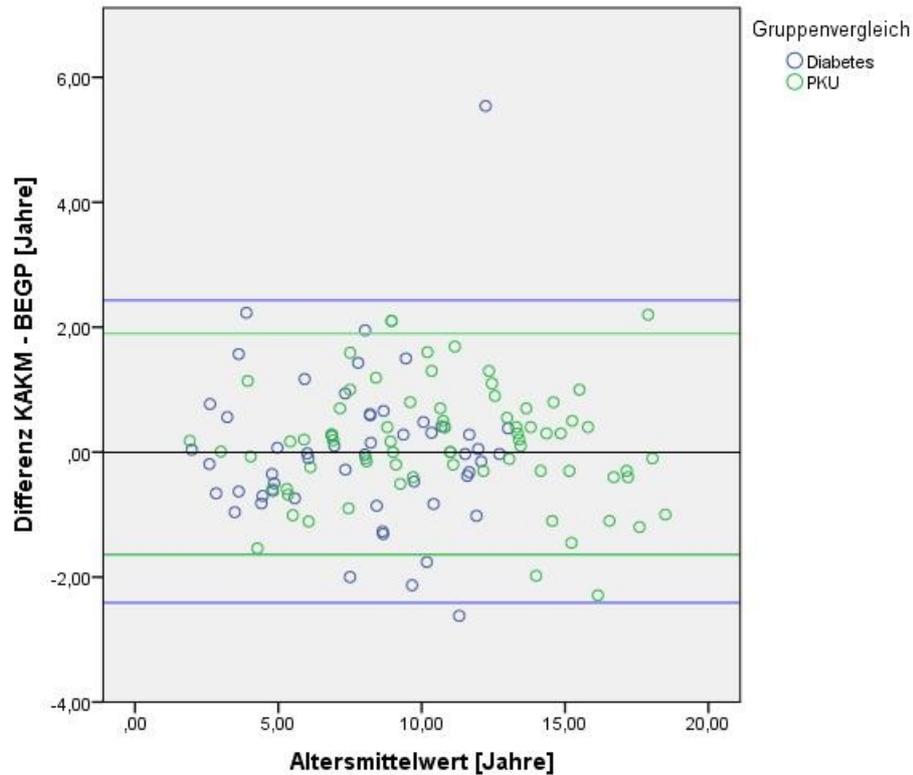


Abb. 4 Bland-Altman-Plot zum Vergleich der Knochenalterbestimmung KA:KM versus BE:GP in den Gruppen 1 (Diabetes mellitus) und 2 (PKU). Dargestellt sind die Einzelwerte und Grenzen des 95%-Bereiches für die Differenzen zwischen den Messmethoden

Bei der Betrachtung der Abbildung 5 zeigt sich tendenziell eher eine Unterschätzung durch BE:TW3, da sich mehr Werte oberhalb der Nulllinie befinden.

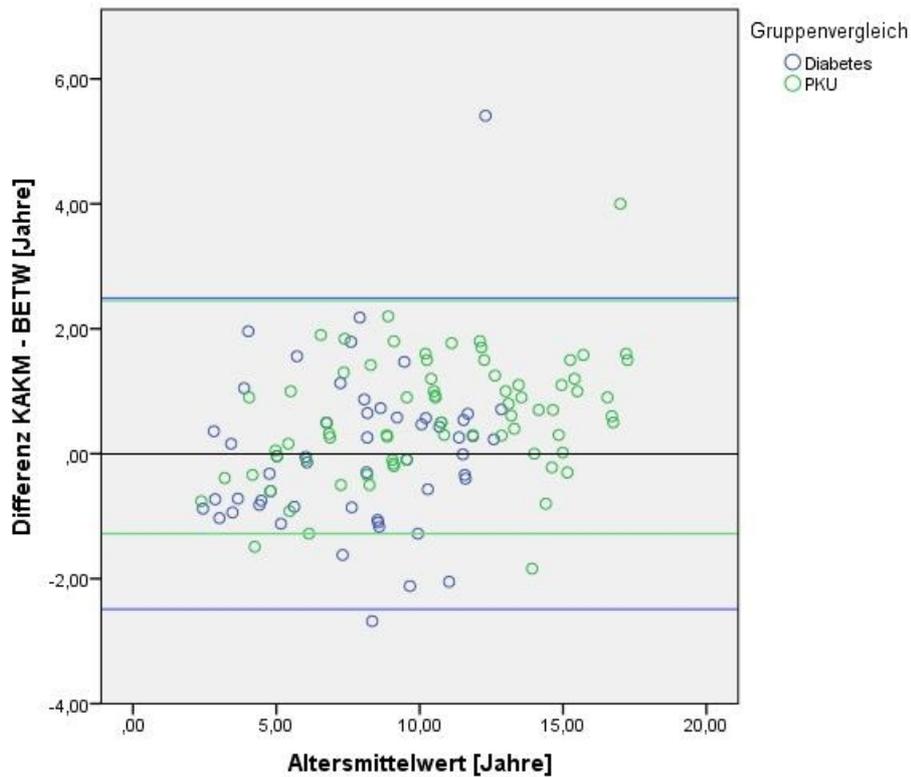


Abb. 5: Bland-Altman-Plot zum Vergleich der visuellen Knochenalterbestimmung (KA:KM) versus TW3 in den Gruppen 1 (Diabetes mellitus) und 2 (PKU)

In der Tabelle 3 sind die relevanten Daten der Altman-Bland Plots zusammenfassend für beide Gruppen aufgeführt. Sie enthalten eine obere und untere Grenze, Mittelwert und Standardabweichung sowie die Gesamtabweichungen für die einzelnen Gruppen bezogen auf die Bestimmungsmethoden.

Tab. 3: Deskriptive statistische Auswertung der Daten der Gruppen 1-2

	KA : KM vs. BE : GP	KA : KM vs. BE : TW3
Gruppe 1 (n=54)		
Mittelwert	0,01	0,002
Standardabweichung (SD)	1,23	1,26
obere Grenze (oG)	2,43	2,49
untere Grenze (uG)	-2,41	-2,49
Gesamtabweichung	4,48	4,98
Gruppe 2 (n=74)		
Mittelwert	0,13	0,58
Standardabweichung (SD)	0,90	0,95
obere Grenze (oG)	1,90	2,45
untere Grenze (uG)	-1,64	-1,28
Gesamtabweichung	3,54	3,73
	<b>Abbildung 4</b>	<b>Abbildung 5</b>

### 3.1.2. Methodenvergleich visuelle Bestimmung (Gruppe 3-4)

In der weiteren Untersuchung wurden das visuell ermittelte Knochenalter (KA:KM) denen der BoneXpert Methode (GP und TW3) der Gruppen 3-4 gegenübergestellt. Hierbei ergab sich für die Gruppe 3 im Vergleich der visuellen Bestimmung (KA:KM) mit der BE:GP eine geringere Schwankungsbreite (im Vergleich der Gruppe 1-2) von 1,75 Jahren und -1,77 Jahren (Abbildung 6 und Tabelle 4), bei einer SD von 0,89 Jahren.

Beim selben Vergleich mit BE:TW3 liegt die Unterschätzung (obere Grenze) bei 2,21 Jahren, dafür wird das Knochenalter um -1,22 Jahre überschätzt. Die SD betrug 0,87 Jahre.

In der Gruppe 4 wurde bei dem Vergleich KA:KM vs. BE:GP eine Unterschätzung von 1,20 Jahren verzeichnet (Abbildung 6 und Tabelle 4). Die Überschätzung lag mit -2,12 Jahren fast doppelt so hoch. Auch beim Vergleich mit der TW3- Methode wurde mit 2,25 bis -3,05 Jahren das Knochenalter deutlich überschätzt (Abbildung 7 und Tabelle 4). Tendenziell zeigt sich bei der Betrachtung der Abbildungen 6 und 7 eine eher asymmetrische Verteilung der Daten: Insbesondere für die Patienten mit dem Ullrich-Turner-Syndrom wird bei der visuellen Methode (KA:KM) ein höheres Alter bestimmt als mit dem automatischen Softwarealgorithmus (BE:GP und BE:TW3).

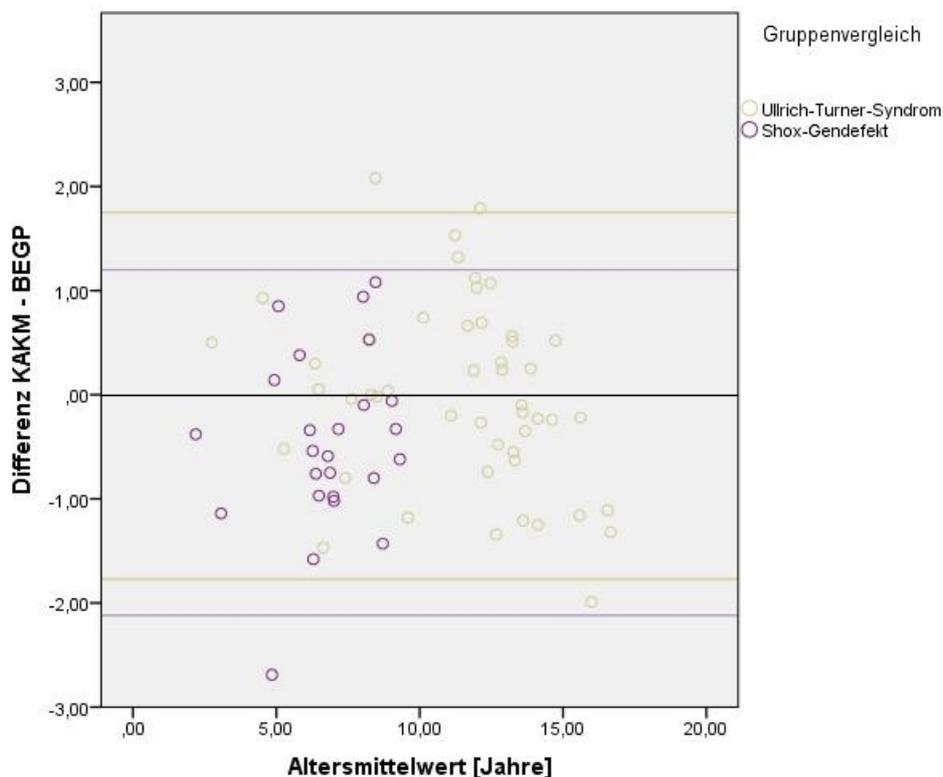


Abb. 6: Bland-Altman-Plot zum Vergleich der visuellen Knochenalterbestimmung versus BE : GP in den Gruppen 3 (Ulrich-Turner) und 4 (SHOX).

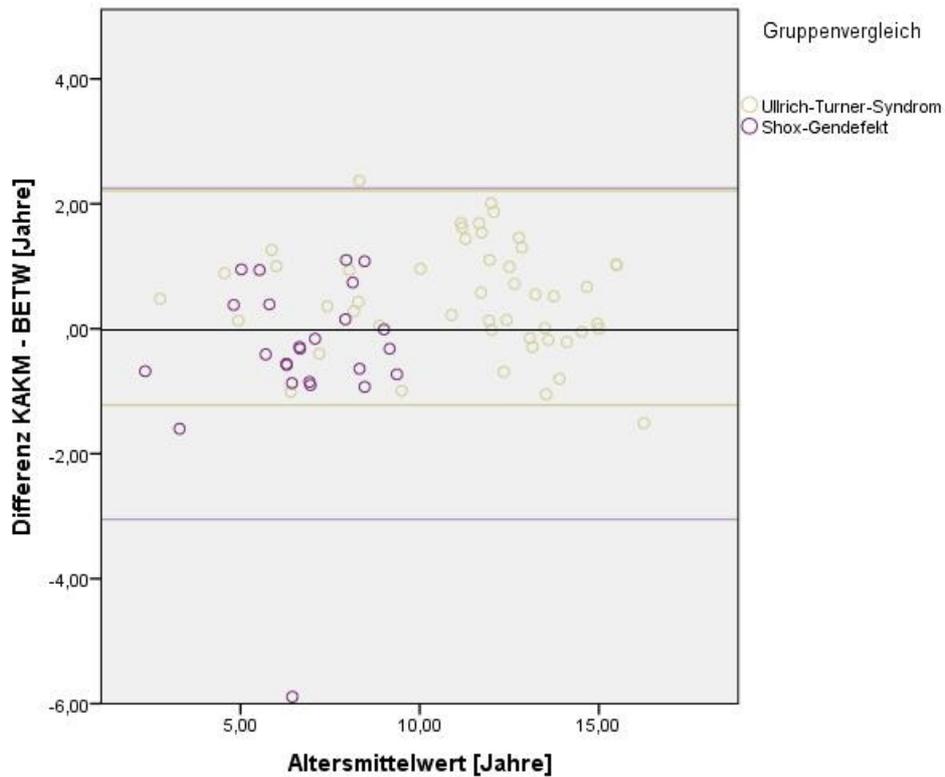


Abb. 7: Bland-Altman-Plot zum Vergleich der visuellen Knochenalterbestimmung versus BE: TW3 der Gruppe 3 (Ulrich-Turner) und Gruppe 4 (SHOX)

In der Tabelle 4 sind die wichtigsten Daten für den Vergleich von visueller Knochenalterbestimmung mit den BoneXpert Methoden der Gruppen 3-4 zusammengefasst.

Tab. 4: Deskriptive statistische Auswertung der Daten der Gruppen 3-4

	<b>KA : KM vs. BE : GP</b>	<b>KA : KM vs. BE : TW3</b>
Gruppe 3 (n=49)		
Mittelwert	-0,012	0,49
Standardabweichung (SD)	0,89	0,87
obere Grenze (oG)	1,75	2,21
untere Grenze (uG)	-1,77	-1,22
Gesamtabweichung	3,52	3,43
Gruppe 4 (n=25)		
Mittelwert	-0,045	-0,40
Standardabweichung (SD)	0,84	1,35
obere Grenze (oG)	1,20	2,25
untere Grenze (uG)	-2,12	-3,05
Gesamtabweichung	3,32	5,30
	<b>Abbildung 6</b>	<b>Abbildung 7</b>

### 3.1.3. Vergleich chronologisches Alter (Gruppe 1-2)

Zusätzlich zu dem Methodenvergleich zwischen der visuellen und der automatisierten Bestimmung wurde in einem weiteren Schritt das chronologische Alter, welches durch das dokumentierte Geburtsdatum und dem bekannten Untersuchungsdatum determiniert ist, mit den jeweils ermittelten Knochenaltern verglichen.

Die Überschätzung (untere Grenze) der Gruppe 1 lag beim Vergleich chronologisches Alter vs. KA:KM bei -1,22 Jahren, die Unterschätzung (obere Grenze) bei 2,05 Jahren. Bei der Gruppe 2 im selben Vergleich konnte eine Unterschätzung von 2,15 Jahren und Überschätzung von -2,3 Jahren festgestellt werden (Abbildung 9 und Tabelle 5).

Bei der Betrachtung des chronologischen Alters vs. BE:GP lag die Unterschätzung bei 3,09 Jahren und die Überschätzung bei -2,25 Jahren. Bei der Gruppe 2 lagen die Werte für Unterschätzung bei 2,60 Jahren und -2,48 Jahren für Überschätzung (Abbildung 8 und Tabelle 5). Die Daten beim Vergleich von chronologischem Alter und BE:TW3 bewegen sich in ähnlichen Bereichen (Abbildung 10 und Tabelle 5).

Bei der Betrachtung der Grafiken zeigt sich in den Abbildungen 8 und 9 eine leicht asymmetrische Verteilung der Punktwolke in Richtung Unterschätzung des chronologischen Alters für die Gruppe 1 wohingegen bei der Gruppe 2 eine fast symmetrische Verteilung der Daten vorliegt. Bei der Abbildung 10 kann eine deutliche Unterschätzung der Ergebnisse der Altersbestimmungssoftware konstatiert werden, da die Einzelwerte beider Gruppen mehrheitlich im positiven Bereich oberhalb der Nulllinie liegen.

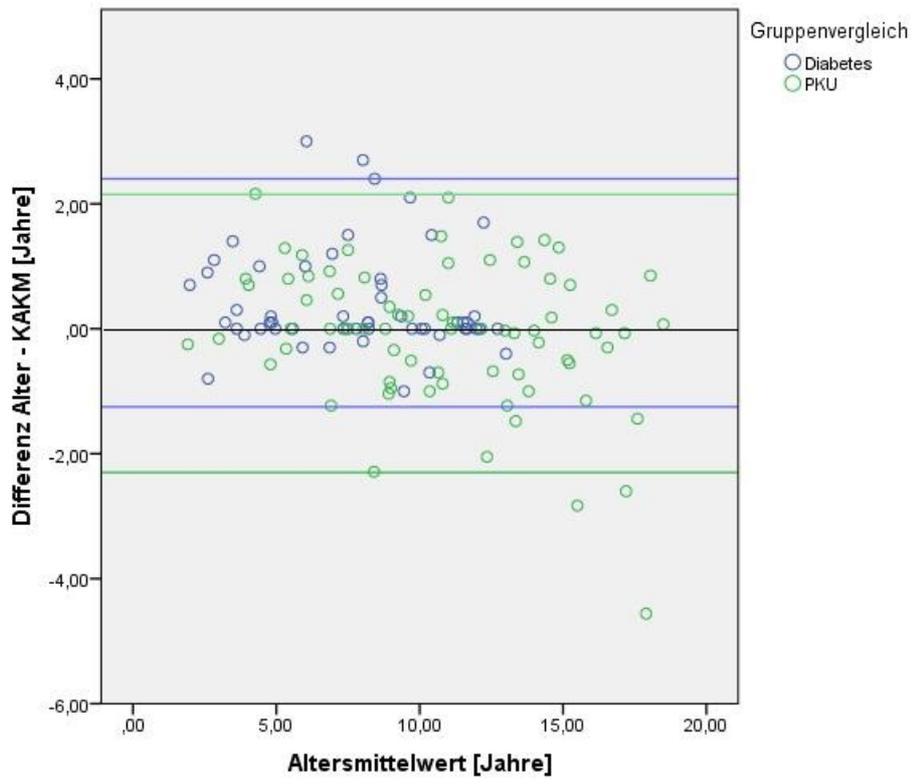


Abb. 8: Chronologisches Alter versus visuelle Knochenalterbestimmung (KA:KM)

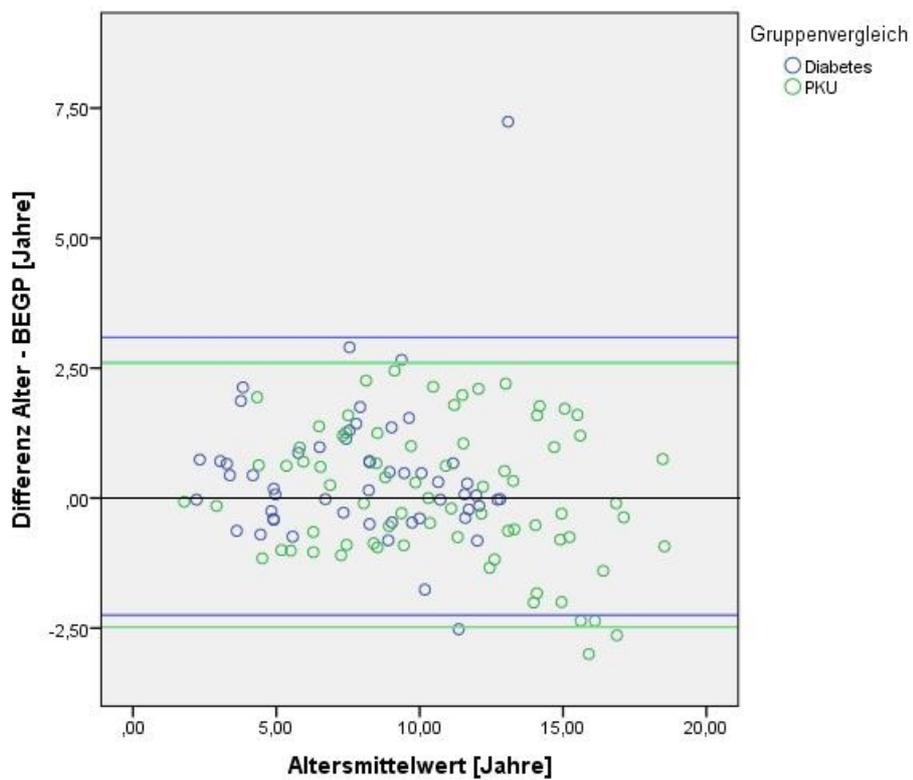


Abb. 9: Chronologisches Alter versus visuelle BE: GP Gruppe 1 (Diabetes mellitus) und 2 (PKU)

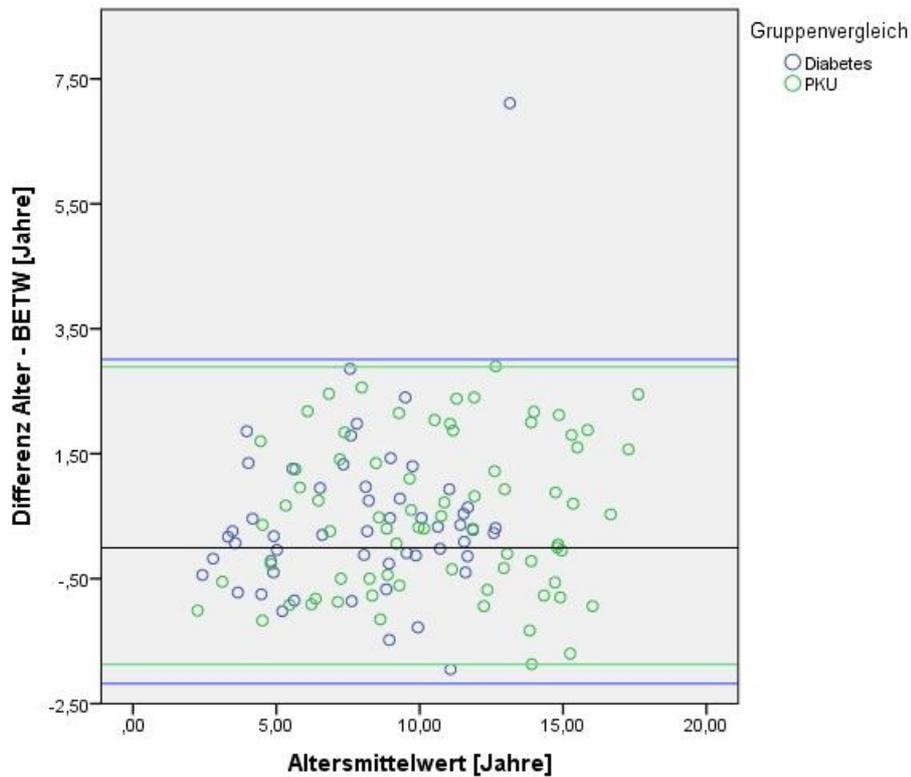


Abb. 10: Chronologisches Alter versus visuelle BE: TW3 der Gruppe 1 (Diabetes mellitus) und Gruppe 2 (PKU)

Für alle erhobenen Daten der Gruppen 1-2 wurde zur besseren Übersicht eine Tabelle (Tabelle 5) erstellt.

Tab. 5: Deskriptive statistische Auswertung Daten der Gruppen 1-2

	Chron. Alter vs. KA : KM	Chron. Alter vs. BE : GP	Chron. Alter vs. BE : TW3
Gruppe 1 (n=54)			
Mittelwert	0,41	0,42	0,41
Standardabweichung (SD)	0,83	1,36	1,32
obere Grenze (oG)	2,05	3,09	3,01
untere Grenze (uG)	-1,22	-2,25	-2,18
Gesamtabweichung	3,27	5,34	5,19
Gruppe 2 (n=74)			
Mittelwert	-0,07	0,06	0,51
Standardabweichung (SD)	1,13	1,29	1,21
obere Grenze (oG)	2,15	2,60	2,89
untere Grenze (uG)	-2,30	-2,48	-1,87
Gesamtabweichung	4,45	5,08	4,76
	<b>Abbildung 8</b>	<b>Abbildung 9</b>	<b>Abbildung 10</b>

### 3.1.4. Vergleich chronologisches Alter (Gruppe 3-4)

Die Abbildung 11 zeigt die Darstellung der Gruppe 3 und 4 im Vergleich von chronologischem Alter und visueller Knochenalterbestimmung. Auch hier ergibt sich wie bei den Vergleichen der Gruppen 1 und 2 ein deutliches Übergewicht der Daten oberhalb der Nulllinie. Damit liegt eine überwiegende Unterschätzung des tatsächlichen Lebensalters durch die drei Methoden vor, welche sich auch anhand der Unterschätzung (obere Grenze) von 3,56 Jahren für die Gruppe 3 und 5,31 Jahren für die Gruppe 4 zeigt.

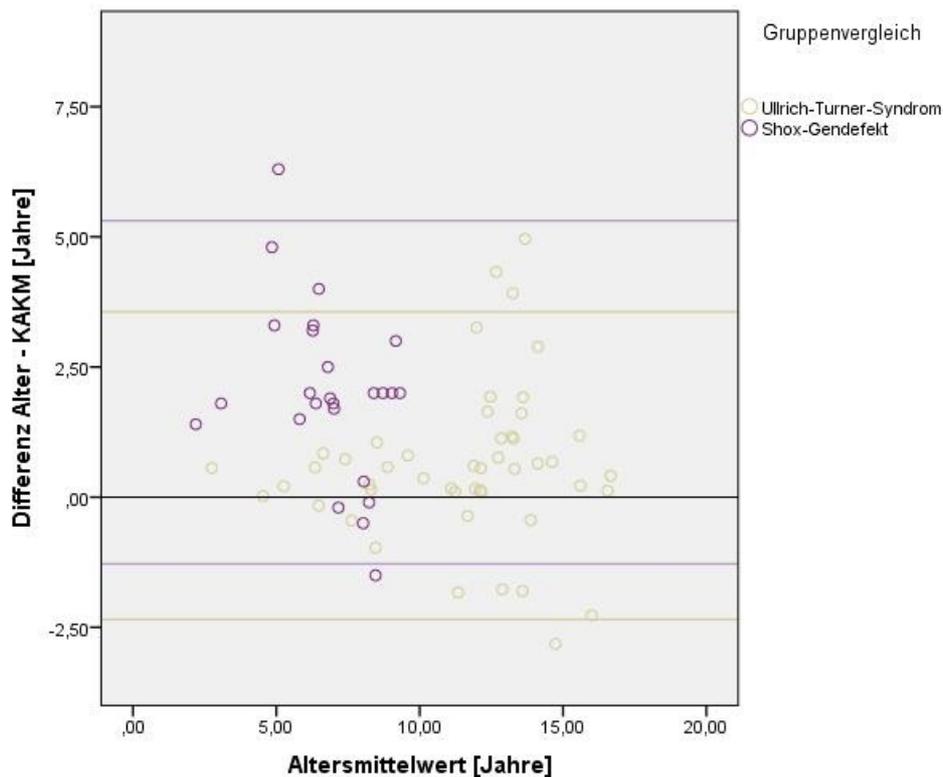


Abb. 11 Chronologisches Alter versus visuelle Knochenalterbestimmung der Gruppen 3 (Ulrich-Turner) und Gruppe 4 (SHOX)

Im Vergleich des chronologischen Alters zu der BoneXpert Methode ergab sich in Einzelbetrachtung für BoneXpert GP bei Gruppe 3 eine Unterschätzung von 3,71 Jahren und Überschätzung von -2,53 Jahren. Bei der Gruppe 4 lag die Unterschätzung bei 4,57 Jahren und Überschätzung nur bei -1,46 Jahren (Abbildung 12 und Tabelle 6). Hierzu lagen die Werte beim TW3 Vergleich für Unterschätzung bei 4,20 Jahren und bei -2,01 Jahren für die Überschätzung (Gruppe 3). Bei Gruppe 4 lagen die Werte der Unterschätzung bei 4,89 Jahren und Überschätzung bei -1,66 Jahren (Abbildung 13 und Tabelle 6).

In der graphischen Darstellung der Abbildungen 12 und 13 zeigt sich deutlich eine Asymmetrie in der Hinsicht, dass sich die Differenzwerte deutlich oberhalb der Nulllinie befinden, so dass auch hier eine überwiegende Unterschätzung in den Prognosen vorliegt.

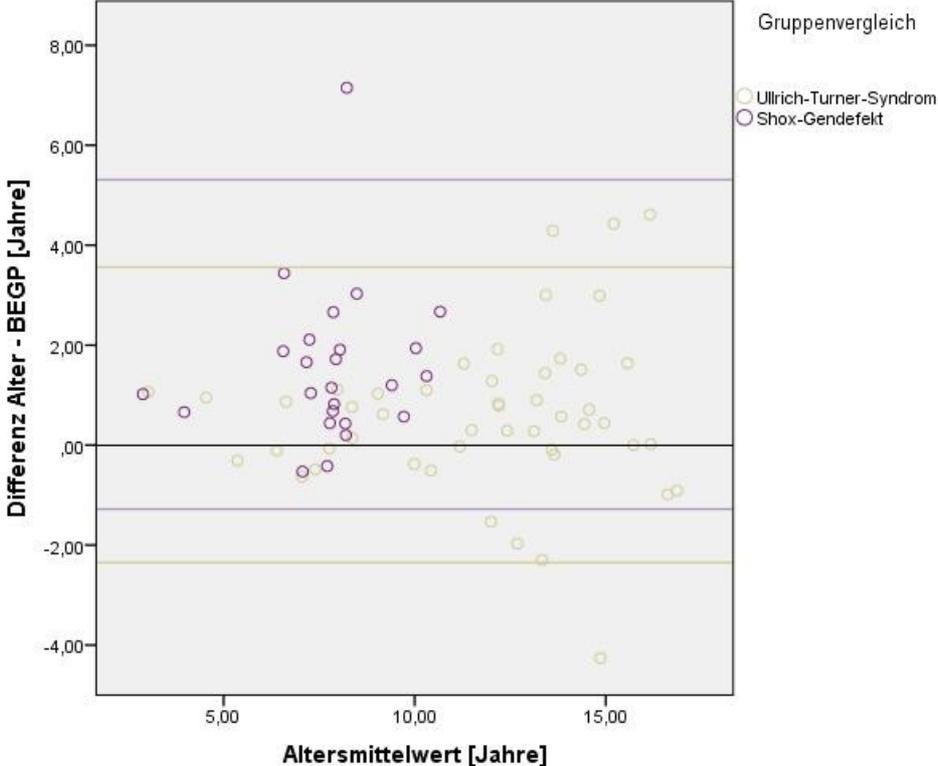


Abb. 12: Chronologisches Alter versus visuelle BE: GP der Gruppe 3 (Ulrich-Turner) und Gruppe 4 (SHOX)

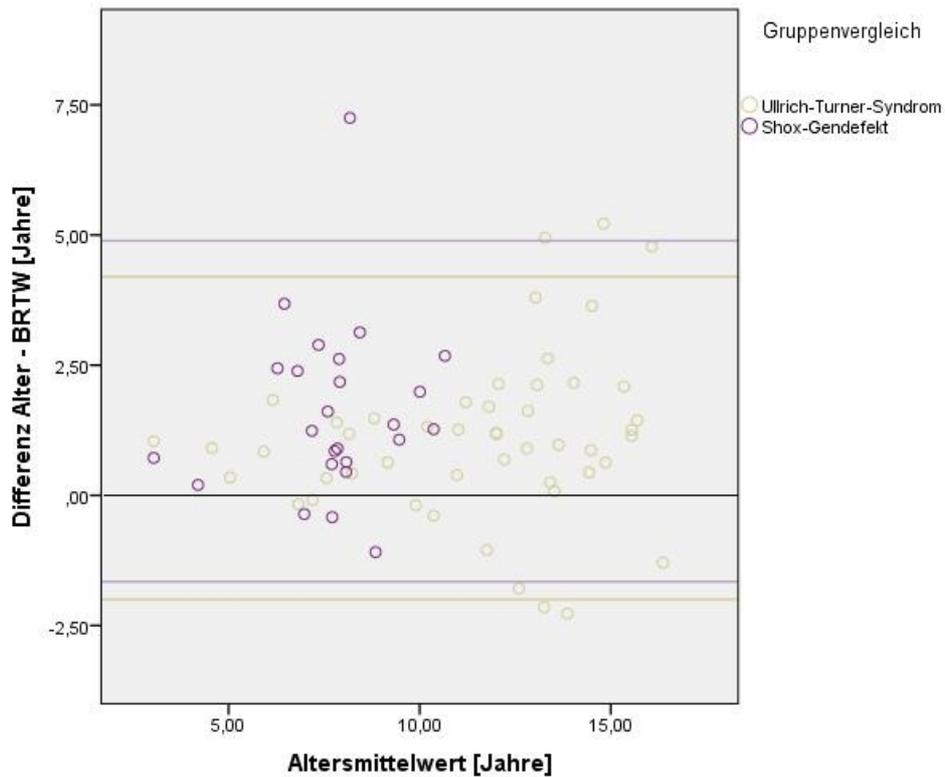


Abb. 13: Chronologisches Alter versus visuelle BE: TW3 der Gruppe 3 (Ulrich-Turner) und Gruppe 4 (SHOX)

Zur besseren Übersicht wurden auch hier die einzelnen Daten in der Tabelle 6 zusammengefasst.

Tab. 6: Deskriptive statistische Auswertung der Daten der Gruppen 3-4

	Chron. Alter vs. KA : KM	Chron. Alter vs. BE : GP	Chron. Alter vs. BE : TW3
Gruppe 3 (n=49)			
Mittelwert	0,60	0,58	1,0
Standardabweichung (SD)	1,50	1,59	1,58
obere Grenze (oG)	3,56	3,71	4,20
untere Grenze (uG)	-2,35	-2,53	-2,01
Gesamtabweichung	5,91	6,24	6,21
Gruppe 4 (n=25)			
Mittelwert	2,01	1,55	1,61
Standardabweichung (SD)	1,63	1,53	1,67
obere Grenze (oG)	5,31	4,57	4,89
untere Grenze (uG)	-1,28	-1,46	-1,66
Gesamtabweichung	6,59	6,03	6,55
	<b>Abbildung 11</b>	<b>Abbildung 12</b>	<b>Abbildung 13</b>

### **3.2. Graphische Darstellung aller Methodenvergleiche (Gruppe 1-4)**

Zum Vergleich aller untersuchten Methoden erfolgt in Abbildung 14 und 15 eine zusammenfassende graphische Gegenüberstellung. Für jede Patientengruppe, die nach dem jeweiligen Krankheitsbild benannt und farblich codiert wurde, ist in dem Balkendiagramm der entsprechende Mittelwert der Altersdifferenz aus dem Methodenvergleich mit der oberen und unteren Grenze dargestellt.

Dabei stellen die Balken die Mittelwerte und die Strecken die oberen und unteren Grenzen dar.

#### **3.2.1. Vergleich visuell und automatisiert bestimmtes Knochenalter**

In dieser Betrachtung werden als Vergleich der 4 evaluierten Gruppen nebeneinander in einem Balkendiagramm die Mittelwerte der Methodenvergleiche zwischen der visuellen Knochenalterbestimmung und den automatisierten Altersbestimmungsmethoden von BoneXpert dargestellt (Abbildung 14). Die blauen Balken stellen den Mittelwert der Differenzen des Vergleichs der Altersbestimmung zwischen visueller und BoneXpert-Methode nach GP dar. Die roten Balken der Abbildung widerspiegeln den Vergleich mit BoneXpert TW3. Die grünen Balken zeigen den direkten Vergleich beider BoneXpert Methoden (GP und TW3). Zusätzlich zu den die Mittelwerte symbolisierenden Balken wurden die Schwankungen der Einzelwerte durch die oberen und unteren Grenzen dargestellt.

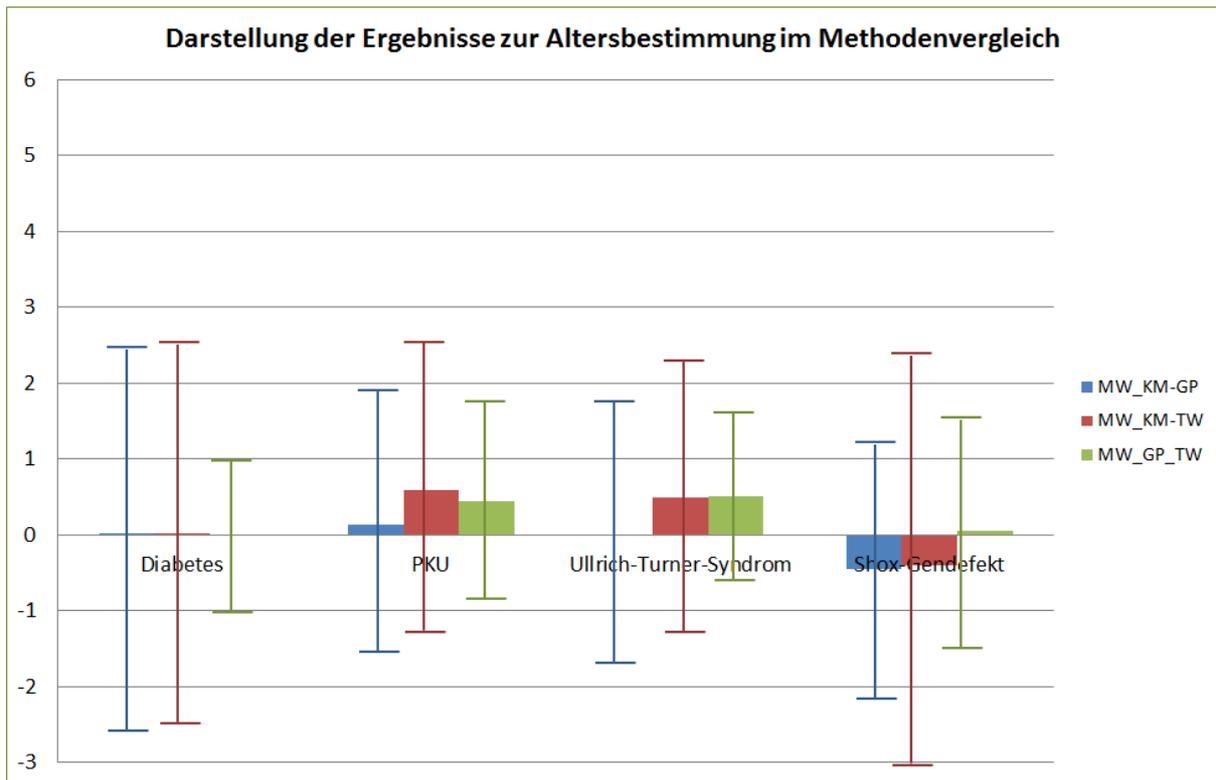


Abb. 14: Graphische Darstellung des Vergleiches der 4 evaluierten Patientengruppen nebeneinander mit den Mittelwerten der Differenzen zwischen der visuellen Knochenalterbestimmung und den automatisierten Altersbestimmungsmethoden von BoneXpert mit der jeweiligen Schwankungsbreite

### 3.2.2. Vergleich chronologisches Alter und Knochenalter

Die blauen Balken des Diagramms (Abbildung 15) stellen bei allen 4 Gruppen den Mittelwert als Differenz aus chronologischem Alter und visueller Knochenalterbestimmung mit oberer und unterer Grenze dar. Mit den roten Balken werden die Mittelwerte der Differenzen zwischen chronologischem Alter und der BoneXpert Methode nach GP und den grünen nach BoneXpert TW verglichen.

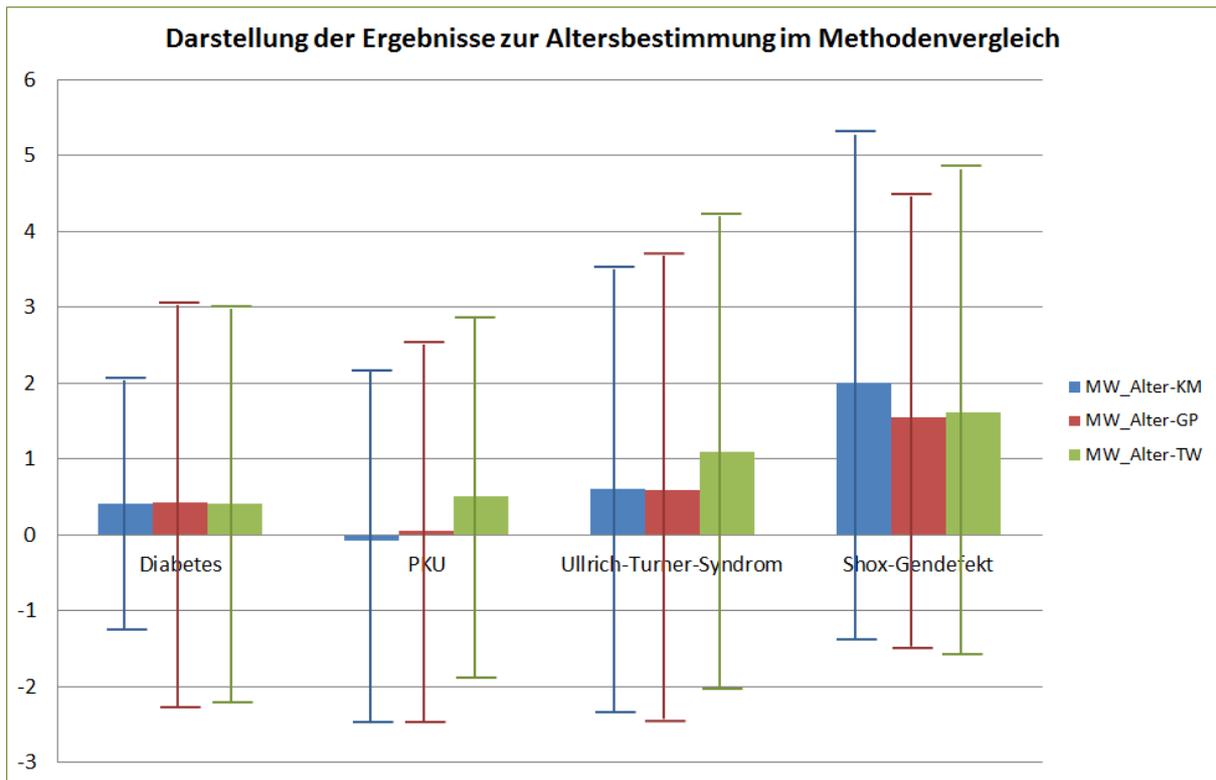


Abb. 15: Graphische Darstellung zum Vergleich der Differenzen zwischen chronologischem Alter und den Altersbestimmungen aller Methoden

### 3.3. Vergleich der Methoden mit dem Mixed Model

Für die Überprüfung von signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Testmethoden und möglichen Einflussgrößen hierauf wurde das Mixed Model angewendet. Die Zielgröße ist hierbei nicht die einzelne Messmethode, sondern die Differenz zwischen jeweils 2 Methoden, gewissermaßen die Messgenauigkeit. Neben dem zufälligen Personeneffekt wurden hier Alter, Geschlecht und die Patientengruppe als feste Effekte in das Modell einbezogen. Damit wird ermittelt, ob diese Effekte einen Einfluss auf die Unterschiede zwischen den Messmethoden haben. Außerdem wurde durch die Betrachtung der Randverteilungen des Effekts „Patientengruppe“ eine gruppenweise Prüfung auf Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Messmethoden vorgenommen.

Das Signifikanzniveau liegt bei  $\alpha = 0,05$ .

Tab. 7: Signifikanzanalyse der Methodenvergleiche mit Mixed Model in den Gruppen 1-4 (Angegeben sind die p-Werte für den Einfluss von Alter, Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit auf die jeweilige Methodendifferenz sowie für eine Abweichung vom Wert 0 (entspricht einem signifikanten Unterschied der beiden Methoden) in den einzelnen Gruppen)

Effekte	KA:KM vs. BE:GP	KA:KM vs. BE:TW3	chron. Alter vs. KA:KM	chron. Alter vs. BE:GP	chron. Alter vs. BE:TW3
Einfluss der Effekte auf die jeweilige Zielgröße					
Alter	0,9207	<b>0,0010</b>	0,5091	0,1637	0,1070
Geschlecht	0,1217	0,1625	0,4540	0,5782	0,6324
Gruppe (1-4)	0,0687	<b>0,0366</b>	<b>0,0001</b>	0,0597	<b>0,0393</b>
Mittelwertsunterschied der beiden Methoden in der jeweiligen Gruppe					
Gruppe 1 (Diabetes)	0,9954	0,3632	<b>0,0378</b>	0,1146	<b>0,0159</b>
Gruppe 2 (PKU)	0,3275	<b>0,0080</b>	0,8123	0,5995	0,0696
Gruppe 3 (Ullrich-Turner)	0,2518	0,7822	<b>0,0035</b>	0,0672	<b>0,0039</b>
Gruppe 4 (Shox)	<b>0,0093</b>	0,0842	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0002</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

Bei den ausgewerteten Daten zeigten sich im Wesentlichen keine signifikanten Abhängigkeiten von Alter und Geschlecht der Patienten (siehe Tabelle 7). Einzige signifikante Abhängigkeit vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung scheint bei der Differenz der Altersbestimmung zwischen der visuellen Methode und der softwaregestützten Methode BoneXpert TW3 zu sein.

Die Zugehörigkeit zu einer der 4 Patientengruppen hat dagegen einen wesentlichen Einfluss auf die Differenzen der Altersbestimmung im Methodenvergleich. In 3 von 5 Fällen hat die Gruppenzugehörigkeit einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Bezüglich der Methodenvergleiche in den einzelnen Gruppen zeigen sich in guter Übereinstimmung mit den Abbildungen 14 und 15 signifikante Unterschiede zwischen KA:KM und BE:GP in Gruppe 4, zwischen KA:KM und BE:TW3 in Gruppe 2, zwischen dem chronischen Alter und KA:KM in den Gruppen 1, 3 und 4, zwischen dem chronischen Alter und BE:GP in Gruppe 4 und zwischen dem chronischen Alter und BE:TW3 in den Gruppen 1, 3 und 4.

### 3.4. Gruppenanalyse Scatterplot (Gruppen 1-4)

Mit Hilfe von Scatterplots wurde der Einfluss des Patientenalters zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahme und Altersbestimmung unterteilt für die einzelnen Gruppen untersucht. Aufgetragen werden, wie beim Bland-Altman-Plot, die Altersdifferenzen zwischen den Bestimmungsmethoden auf der Y-Achse und den Altersmittelwerten auf der X-Achse.

Mit dem Pearson'schen Korrelationskoeffizient ( $r^2$ ) wird der Zusammenhang zwischen den beiden Parametern auf Linearität geprüft. Dieser Koeffizient kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen und ist dimensionslos. Je näher  $r$  bei 0 liegt, desto schwächer ist die Abhängigkeit der Parameter voneinander. Ergibt sich ein Wert von  $r^2 = 0$ , so besteht keine Abhängigkeit zwischen dem Untersuchungsalter und der Differenz der Methoden.

Die Darstellung im Scatterplot wird zur Visualisierung einer Altersabhängigkeit angewendet, da sich im statistischen Mixed Modell eine signifikante Abhängigkeit des Unterschiedes von visuell bestimmten Alter KA:KM und der BoneXpert Methoden TW3 vom Alter zeigte.

Diese Auswertung dient der Klärung, wie stark der Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Untersuchung auf den Methodenvergleich ist. Mit der Berechnung des Korrelationskoeffizienten und über die grafische Darstellung des Scatterplots kann dieser Zusammenhang näher charakterisiert werden.

Die Abbildung 16 zeigt alle Wertepaare der Patienten farblich unterteilt für die 4 Gruppen. Die eingeblendete Regressionsgerade mit dem 95%- Intervall deutet an, dass mit zunehmendem Alter der Patienten der Unterschied der Altersbestimmung im Vergleich zwischen visueller Methode und BoneXpert TW3 in der Weise größer wird, dass mit BE:TW3 das Alter zunehmend unterschätzt wird. Der Regressionskoeffizient beträgt  $r = 0,29$ .

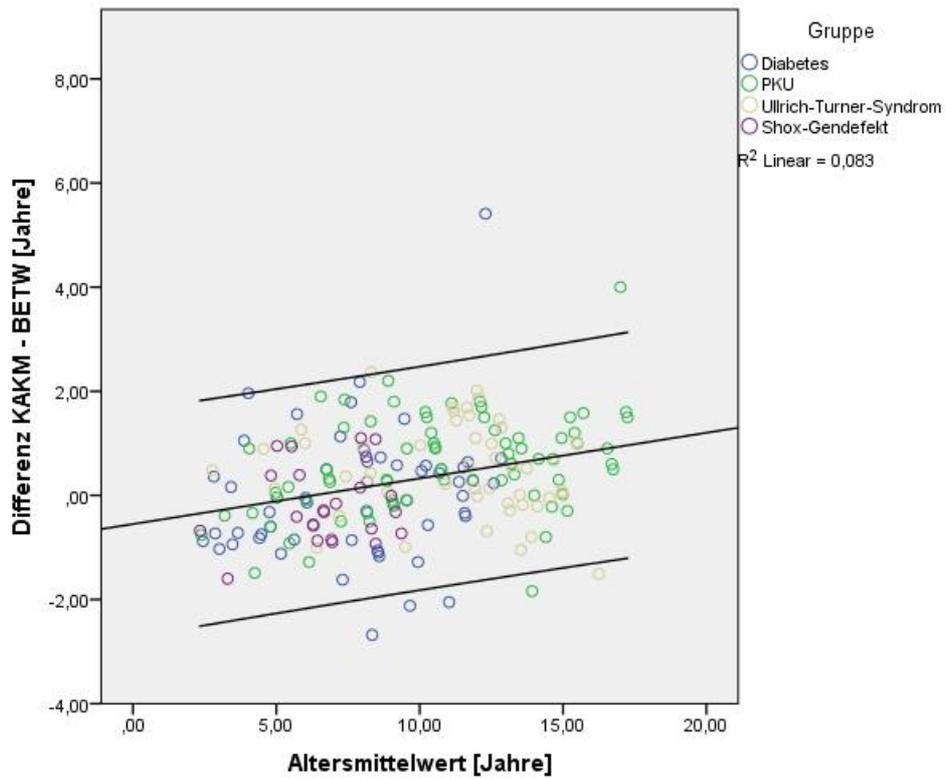


Abb. 16: Bland-Altman-Plot zum Vergleich der Methoden visueller Knochenalterbestimmung versus BoneExpert TW3 der Gruppen 1-4

### 3.5. Heterogene Patientenkohorte

Ein weiterer Bestandteil dieser Arbeit war die statistische Auswertung einer großen nicht-selektierten Patientenkohorte (Kontrollstudie). Dafür wurde in dieser Patientengruppe (n=444) die visuelle Knochenalterbestimmung vorgenommen und mit den einzelnen BoneXpert- Methoden verglichen

Zudem erfolgte ein Vergleich vom chronologischen Alter mit den einzelnen Methoden. Die grafische Darstellung wurde wie in den Patientengruppen 1-4 mittels Bland-Altman-Plots durchgeführt.

#### 3.5.1. Methodenvergleich der visuellen Bestimmung

Beim Methodenvergleich von visueller Knochenalterbestimmung mit der BoneXpert Methode nach Greulich und Pyle (BE:GP) beträgt die Unterschätzung (obere Grenze) 1,78 Jahre, die Überschätzung lag bei -1,42 Jahren (Abbildung 17 und Tabelle 8). Die Standardabweichung betrug 0,82 Jahre. Bei der Betrachtung der Grafik zeigt sich eine symmetrische Verteilung der Daten um die Nulllinie.

Im Vergleich der visuellen Bestimmung mit der BoneXpert Methode nach Tanner und Whitehouse (BE:TW3) ist eine Unterschätzung von 2,13 Jahren und eine Überschätzung von -1,25 Jahren zu verzeichnen (Abbildung 18 und Tabelle 8). Hier wurde das Knochenalter im Vergleich eher unterschätzt, also „jünger“ eingeschätzt. Insgesamt verteilen sich die Messwerte hier leicht asymmetrisch um die Nulllinie in Richtung obere Grenze.

Zur besseren Übersicht wurden die einzelnen Daten in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Tab. 8: Deskriptive statistische Auswertung der Daten der heterogenen Gruppe

	KA : KM vs. BE : GP	KA : KM vs. BE : TW3
Heterogene Gruppe (n=444)		
Mittelwert	0,18	0,44
Standardabweichung (SD)	0,82	0,86
obere Grenze (oG)	1,78	2,13
untere Grenze (uG)	-1,42	-1,25
Gesamtabweichung	3,20	3,38
	<b>Abbildung 17</b>	<b>Abbildung18</b>

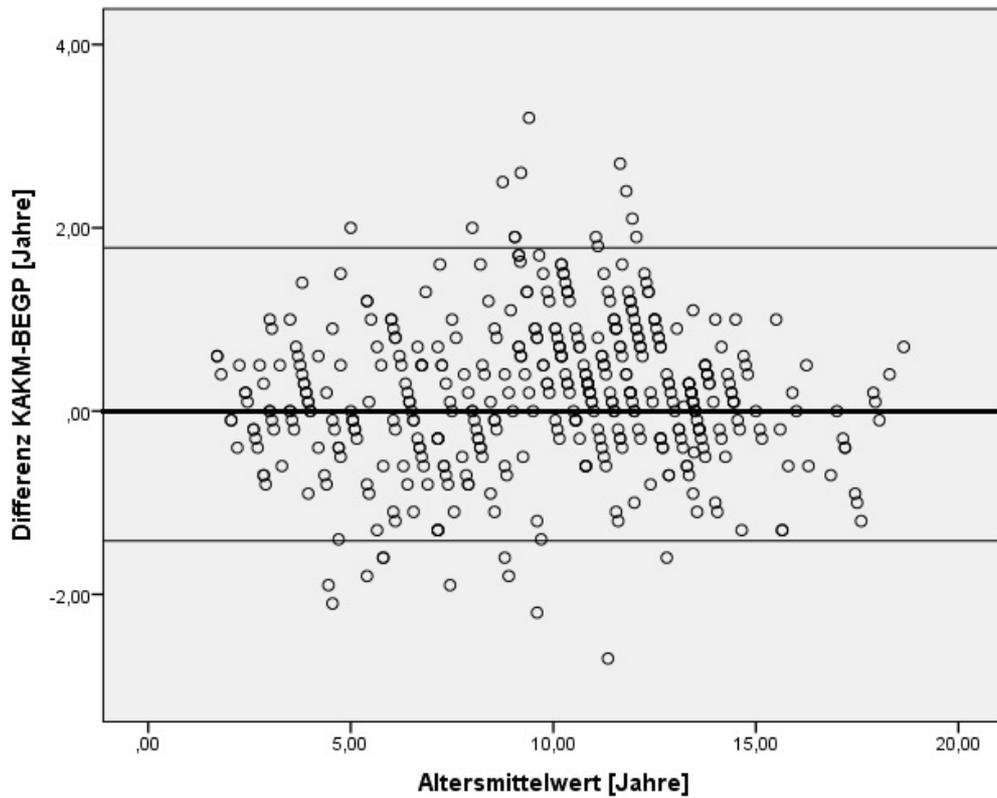


Abb. 17: Visuelle Knochenalterbestimmung versus BoneExpert GP. Dargestellt sind die Einzelwerte und Grenzen des 95%-Bereiches für die Differenzen zwischen den Messmethoden.

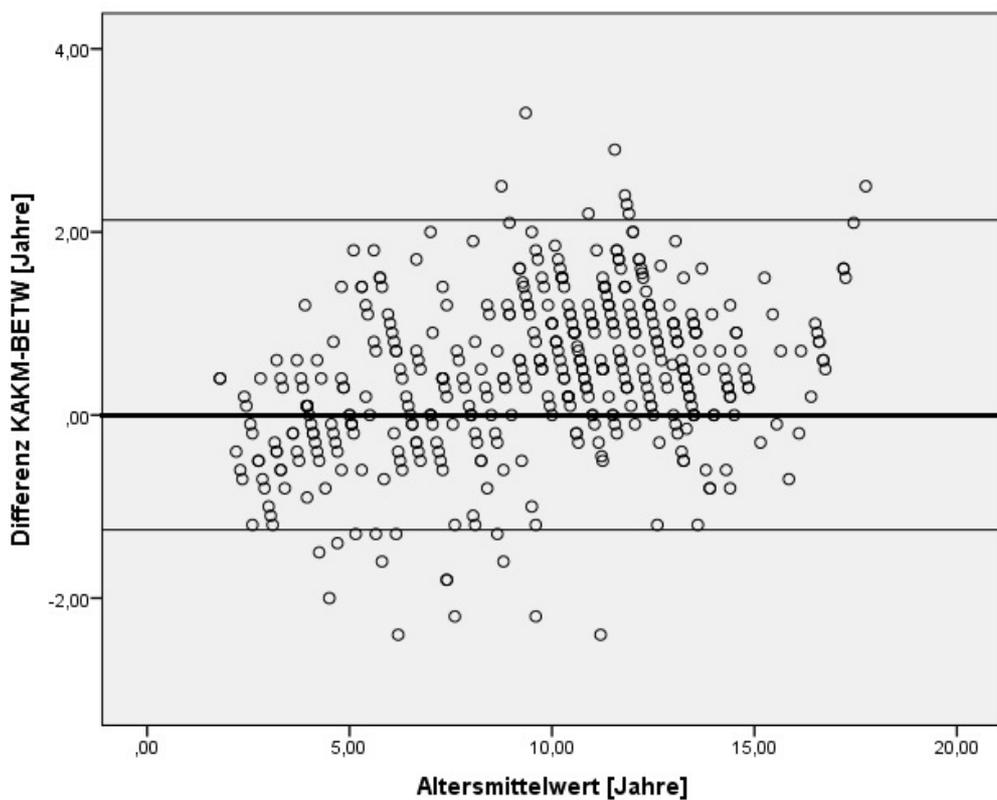


Abb. 18 Visuelle Knochenalterbestimmung versus BoneExpert TW3

### 3.5.2. Vergleich chronologisches Alter

In diesem Vergleich der Kontrollgruppe beträgt bei der visuellen Knochenalterbestimmung, in Relation zum chronologischen Alter, die Unterschätzung (obere Grenze) 3,26 Jahre, die Überschätzung (untere Grenze) beträgt -2,95 Jahre. Daraus ergibt sich insgesamt eine Abweichung von 6,21 Jahren (Abbildung 19 und Tabelle 9).

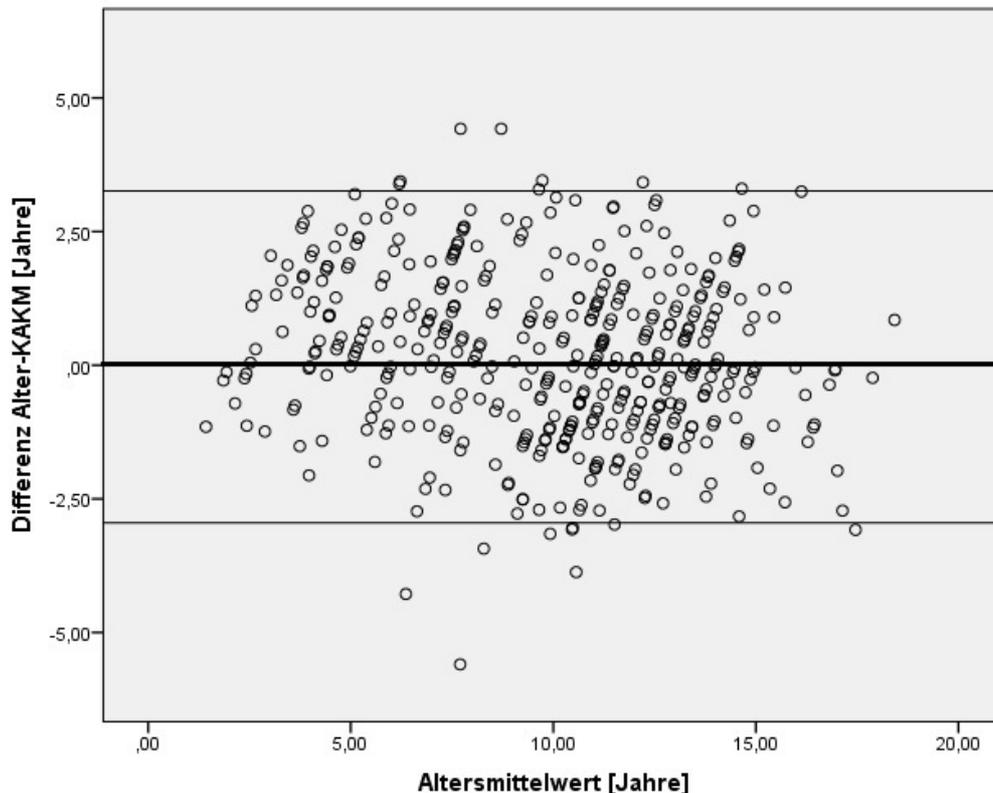


Abb. 19: Chronologisches Alter versus visueller Knochenalterbestimmung

Bei der Gegenüberstellung von chronologischem Alter und dem Knochenalter mittels BoneXpert nach Greulich und Pyle ergibt sich eine Unterschätzung von 3,41 Jahren und eine Überschätzung von -2,95 Jahren. Insgesamt ist eine Abweichung von 6,15 Jahren zu verzeichnen (Abbildung 20 und Tabelle 9). Die Verteilungen der Wertepaare der beiden Altersbestimmungsmethoden sind sehr ähnlich. Zusätzlich besteht eine Symmetrie zur Nulllinie.

Für die BoneXpert Bestimmung nach Tanner und Whitehouse beträgt die Unterschätzung 3,51 Jahre, die Überschätzung -2,33 Jahre. Die Abweichung liegt insgesamt bei 5,84 Jahren (Abbildung 21 und Tabelle 9). Tendenziell verteilen sich diese Messdaten leicht

asymmetrisch um die Nulllinie in Richtung oberer Grenze. Zusammenfassend werden annähernd so viele Über- wie Unterschätzungen vorgenommen.

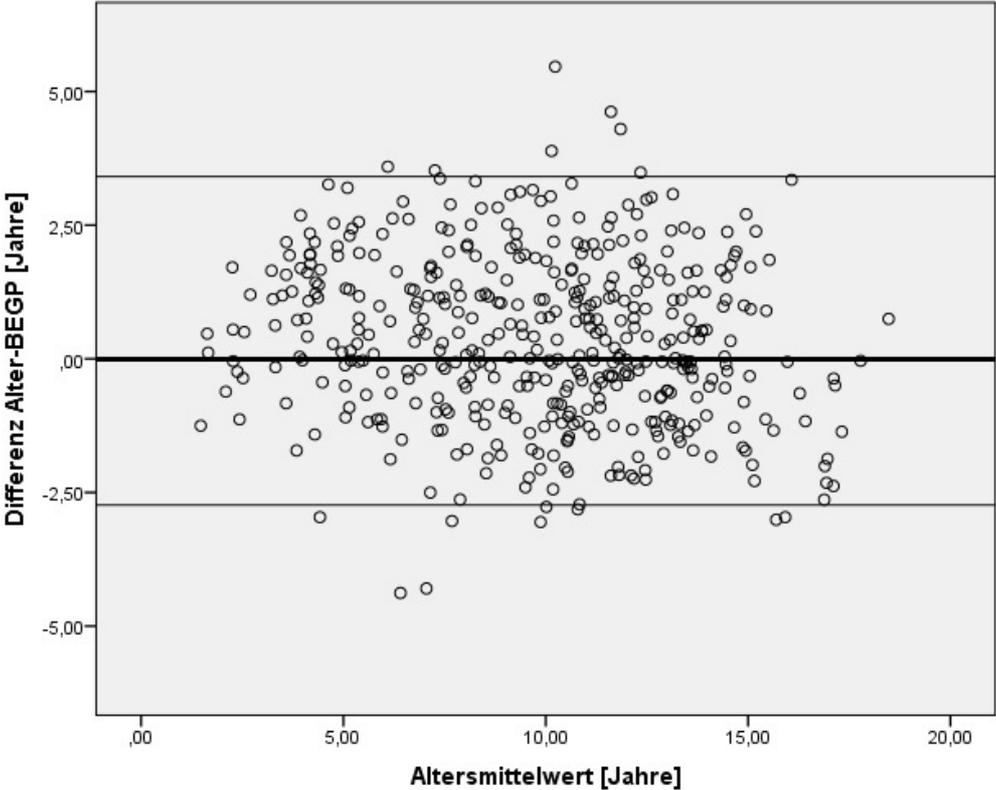


Abb. 20: Chronologisches Alter versus BoneXpert GP

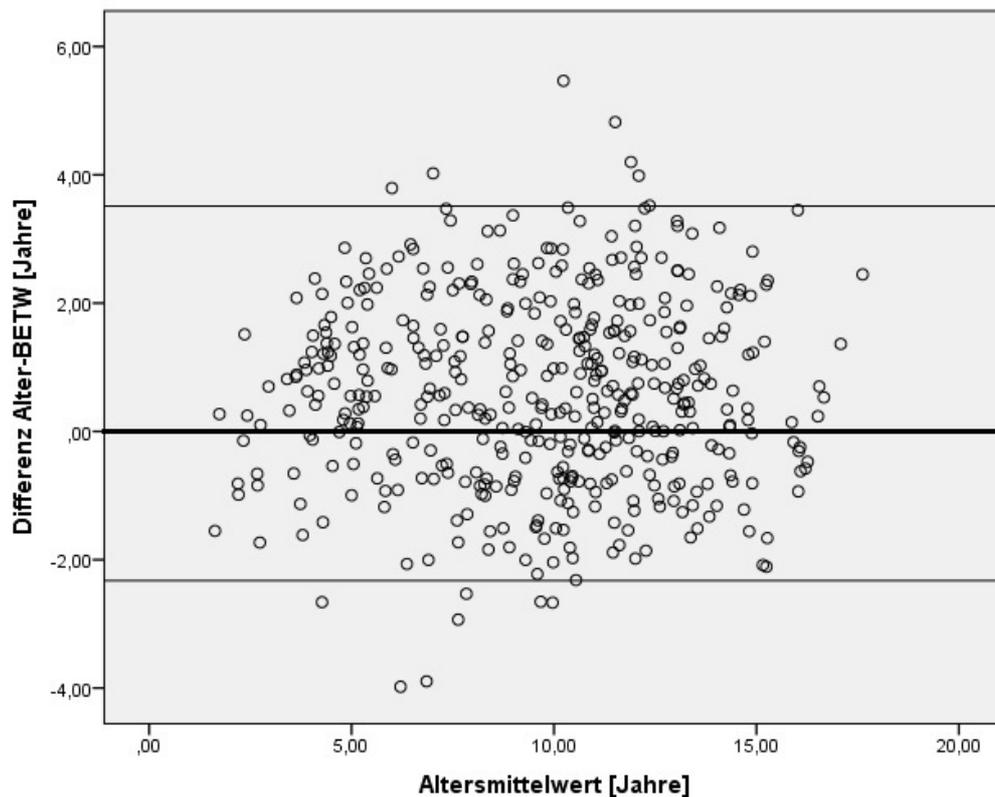


Abb. 21: Chronologisches Alter versus BoneXpert TW3

Tab. 9: Deskriptive statistische Auswertung der Daten der heterogenen Gruppe

	Chron. Alter vs. KA : KM	Chron. Alter vs. BE : GP	Chron. Alter vs. BE : TW3
Heterogene Gruppe (n=444)			
Mittelwert	0,155	0,34	0,60
Standardabweichung (SD)	1,58	1,57	1,50
obere Grenze (oG)	3,26	3,41	3,51
untere Grenze (uG)	-2,95	-2,74	-2,33
Gesamtabweichung	6,21	6,15	5,84
	<b>Abbildung 19</b>	<b>Abbildung 20</b>	<b>Abbildung 21</b>

### 3.6. Betrachtung prospektiver Endgrößenprognosen mit tatsächlich erreichter Erwachsenengröße der Gruppen 1-2

In einer weiteren Datenauswertung wurde das anhand der Methoden bestimmte Knochenalter zu Errechnung einer prospektiven Endgrößen genutzt und mit den tatsächlich erreichten Erwachsenengrößen der Patienten verglichen.

Aus der Gruppe 1 (Diabetes mellitus Typ 1) konnten von 17 Patienten dokumentierte tatsächliche Erwachsenengrößen mit den prospektiven Endgrößen verglichen werden.

Bei Gruppe 2 (PKU) wurden 6 Erwachsenengrößen mit den prospektiven Endgrößen verglichen. In dieser Gruppe wurden im Verlauf mehrfach prospektive Endgrößen errechnet, zur Betrachtung wurde daher jeweils nur die Erstberechnung herangezogen.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in der pädiatrisch-endokrinologischen Ambulanz im Durchschnitt 10,6 Jahre (Gruppe 1) und 12,5 Jahre (Gruppe 2). Bei der abschließenden Röntgenuntersuchung bei geschlossenen Epiphysenfugen waren die Patienten im Durchschnitt 18,45 Jahre.

In der Gruppe 1 zeigte sich eine Abweichung von prospektiver zu tatsächlicher Erwachsenengröße von 4,9 cm bei Ermittlung der prospektiven Endgröße über das Knochenalter mittels visueller Knochenalterbestimmung. Bei der Bestimmung über die Auswertung von BoneXpert wurde eine Abweichung von 3,27 cm (BE:GP) sowie 3,8 cm (BE:TW3) festgestellt (siehe Tabelle 10). In der Gruppe 2, zeigte sich bei der Berechnung der prospektiven Endgröße unter Verwendung des Knochenalters der visuellen Methode im Mittel eine Abweichung 3,6 cm zur tatsächlich erreichten Erwachsenengröße. Bei der Verwendung der Software BoneXpert konnten im Mittel Abweichungen von 3,7 cm (BE:GP) und 6,8 cm (BE:TW3) nachgewiesen werden (siehe Tabelle 10).

Tab. 10: Vergleich Endgrößenprognosen bestimmt über die Methoden (visuell, BE:GP und BE:TW3)

	Mittelwert aus prospektiver Endgröße - tatsächlicher Größe KA : KM	Mittelwert aus prospektiver Endgröße - tatsächlicher Größe BE : GP	Mittelwert aus prospektiver Endgröße - tatsächlicher Größe BE : TW3
Gruppe 1 (n = 17)	4,9 cm	3,27 cm	3,8 cm
Gruppe 2 (n=6) (Erstberechnung)	3,6 cm	3,7 cm	6,8 cm

### 3.6.1. Prognose aus visueller Methode versus tatsächlich erreichter Erwachsenengröße

In der Abbildung 22 werden die Endgrößenprognosen von 17 Patienten aus der Gruppe 1 und 6 Patienten aus der Gruppe 2 der visuellen Knochenaltersbestimmung (KA:KM) und die tatsächlich erreichten Endgrößen gegenübergestellt und mit unterschiedlichen Symbolen und Farben gekennzeichnet. Die Differenz zwischen den Werten der Endlängenprognosen

und der tatsächlichen Körpergröße zeigen die Varianz der Daten für die einzelnen Patienten. So ergaben sich beispielhaft folgende heterogene Abweichungen:

Für Patient 1 hat die Endlängenprognose einen kleineren Wert geliefert als die tatsächlich erreichte Endlänge (149,0 / 153,8 cm), womit eine Unterschätzung von 4,8 cm besteht.

Bei Patient 13 stimmt die Endlängenprognose mit der erreichten Endlänge fast überein (Endlängenprognose 171,7 cm/ erreichte Endlänge 172,1 cm), nur 1 cm Unterschied.

Bei Patient 18 lag die Endlängenprognose bei 183,6 cm bei tatsächlich erreichter Endlänge von 174,8 cm. Hier besteht eine Überschätzung von 8,8 cm.

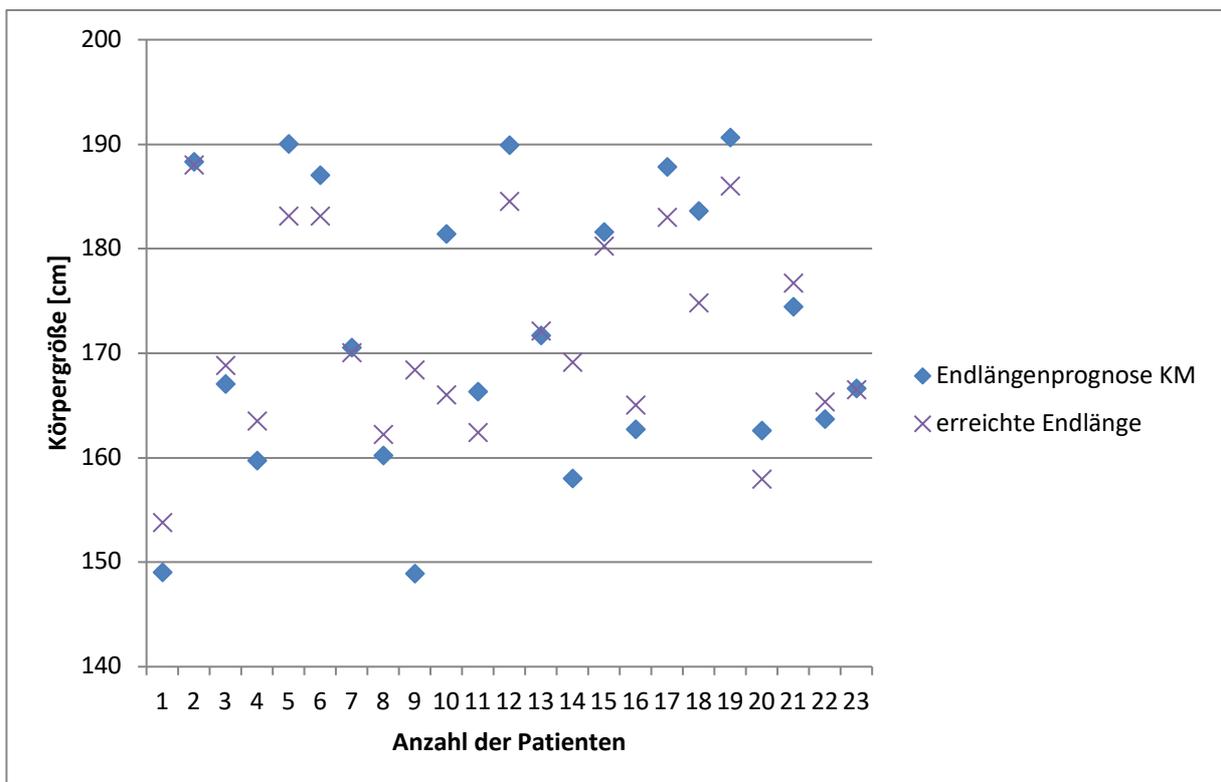


Abb. 22: Vergleich tatsächliche Erwachsenengröße mit Größenprognose über visuelle Methode bestimmt

Betrachtet man beide Gruppen getrennt und zieht auch die Wiederholungsmessungen mit in eine entsprechende Analyse mit einem Mixed Model ein, so war die beobachtete tendenzielle Überschätzung der Endlänge in beiden Gruppen nicht signifikant ( $p=0,8021$  bzw.  $p=0,1661$ ).

### 3.6.2. Prognose aus BE:GP Methode versus tatsächlich erreichter Erwachsenenengröße

Die Abbildung 23 zeigt die Vergleichspaare gebildet aus der Endlängenprognose (Gruppe 1-2) abgeleitete aus der Methode BE:GP und der tatsächlich erreichten Erwachsenenengröße. Für die im vorherigen Abschnitt zitierten Patienten ergeben sich folgende Alterswerte:

Bei Patient 1 lag die Endlängenprognose 2,8 cm unter der tatsächlich erreichten Endlänge (151,0 / 153,8 cm). Der Unterschätzung liegt bei 2,8 cm. Bei Patient 13 liefert die Endlängenprognose von BE:GP das gleiche Ergebnis wie bei der visuellen Methode.

Bei Patient 18 prognostizierte die Methode eine Endlänge von 180,0 cm bei tatsächlich erreichter Endlänge von 174,8 cm. Hier lag die Überschätzung nur bei 5,2 cm also deutlich geringer als im Vergleich zur vorherigen Methode.

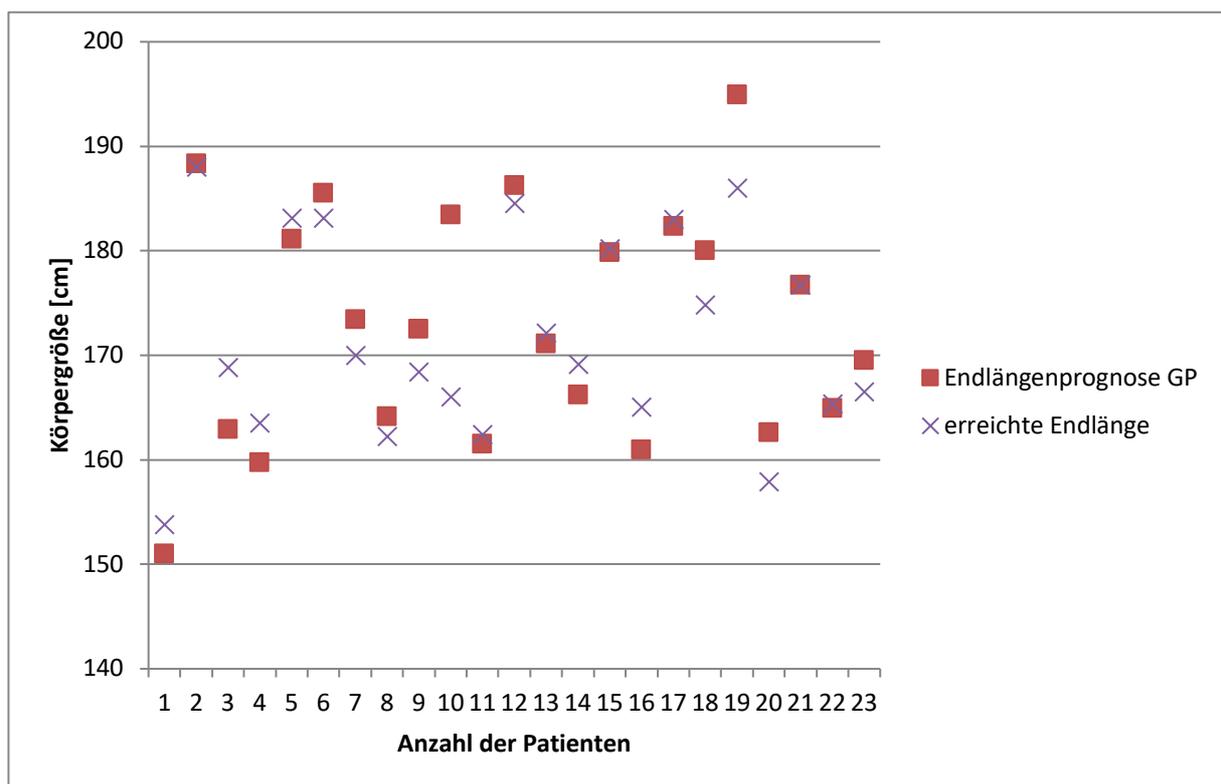


Abb. 23: Vergleich tatsächliche Erwachsenenengröße mit Größenprognose über BoneXpert GP Methode bestimmt

Die analoge statistische Überprüfung der tendenziellen Überschätzung im Mixed Model ergab auch hier in beiden Gruppen keine Signifikanz ( $p=0,8714$  bzw.  $p=0,1136$ ).

### 3.6.3. Prognose BE:TW3 Methode versus tatsächlich erreichter Erwachsenenengröße

In diesem Vergleich wurden die tatsächlichen Endgrößen mit den Endlängenprognosen der Gruppen 1 -2 verglichen. Die prospektive Erwachsenenengröße wurde über das Knochenalter der BoneXpert Methode nach TW3 bestimmt (siehe Abbildung 24). Für die bereits zitierten Patienten ergeben sich für folgende Alterswerte: Bei Patient 1 entsprach die Endlängenprognose nach BE:TW am besten der tatsächlich erreichte Endlänge (153,1 / 153,8 cm) also nur eine Abweichung von 0,7 cm. Bei Patient 13 liefert die Endlängenprognose von BE:TW3 ebenfalls das gleiche Ergebnis wie bei der visuellen Methode und bei BE:GP. Bei Patient 18 lag die Endlängenprognose bei 182,3 cm bei tatsächlich erreichter Endlänge von 174,8 cm. Hier lag die Überschätzung bei 7,5 cm also ähnlich hoch wie bei der visuellen Methode (KA:KM).

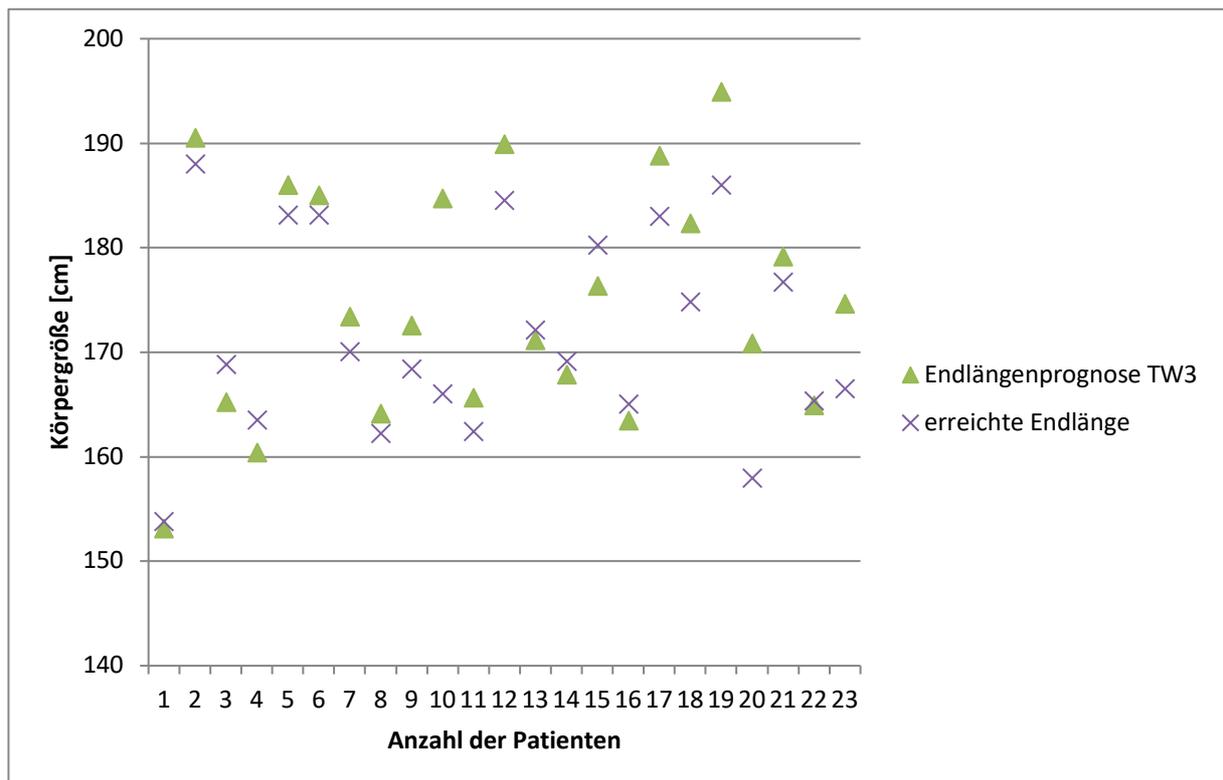


Abb. 24: Vergleich tatsächliche Erwachsenenengröße mit Größenprognose über BoneXpert GP Methode bestimmt

In diesem Fall ergab die Überprüfung der tendenziellen Überschätzung der Endlänge in der PKU-Gruppe ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,0279$ ), in der Diabetes-Gruppe jedoch nicht ( $p=0,1358$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1. Ergebnisinterpretation Patientenkollektive

Die Früherkennung von kindlichen Entwicklungsstörungen, sowie die Verlaufskontrollen bei Vorliegen einer solchen Störung im Rahmen einer Therapie, ist ein wichtiger Bestandteil der pädiatrischen Endokrinologie.

Dabei ist die Ermittlung des Knochenalters zur Bestimmung der biologischen Reife und der prospektiven Erwachsenengröße ein etabliertes diagnostisches Verfahren.

Zur Knochenalterbestimmung werden die visuelle Bestimmungsmethode nach Greulich und Pyle („Atlasmethode“), welche die wohl am häufigsten angewandte Methode ist, sowie die zeitaufwendigere Methode nach Tanner und Whitehouse („Einzelknochenmethode“) angewandt. Beide Methoden sind bereits in einer Studie verglichen worden und zeigten keine signifikanten Unterschiede (King et al. 1994).

Eine neue diagnostische Möglichkeit zur Bestimmung des Knochenalters stellt die softwaregestützte vom jeweiligen Untersucher unabhängige Auswertung mit dem BoneXpert Verfahren dar, welche in der vorliegenden Studie angewendet wurde.

Die medizinische BoneXpert Software wurde von der dänischen Firma Visiana entwickelt und als Version 1.0 im April 2008 erstmals offiziell in den Markt eingeführt.

Die Software kann sowohl zur Bestimmung der Knochenreife als auch zur Ermittlung des Knochen-Gesundheitsindex (Bone-Health-Index, BHI) genutzt werden. Grundlage sind DICOM- Dateien. Die digitalen Röntgenbilder können direkt aus dem PACS der Klinik ausgewertet werden. Das Knochenalter wird nach Greulich und Pyle sowie nach Tanner und Whitehouse angegeben. Die BoneXpert Software wurde bereits in mehreren Studien mit gesunden und kranken Kindern evaluiert (Thodberg 2009; Thodberg und Sävendahl 2010; Martin et al. 2009; Martin et al. 2011; Thodberg et al. 2012).

Ziel der vorliegenden Studie war es, folgende Fragen zu beantworten:

1. Zeigen sich bei der Auswertung des Knochenalters über die softwaregestützte BoneXpert Methode und der visuellen Methode übereinstimmende Ergebnisse?
2. Gibt es signifikante Unterschiede bei Vorliegen einer Knochendysplasie bei Ulrich-Turner-Syndrom oder SHOX-Gendefekt?
3. Wie groß ist die Differenz zwischen Lebensalter und Knochenreife in einer unselektierten Kohorte von Kindern mit Wachstumsstörungen?

#### 4. Wie korrelieren die anhand des Knochenalters errechneten Größen-Prognosen mit der tatsächlichen Erwachsenengröße?

Untersucht wurden unterschiedliche Patientenkollektive aus der pädiatrisch-endokrinologischen Sprechstunde. Die Röntgenaufnahmen wurden visuell und mit der BoneXpert Software ausgewertet und miteinander verglichen. Anhand des ermittelten Knochenalters wurden Größenprognosen erstellt und mit der tatsächlich erreichten Erwachsenengröße verglichen. Verschiedene Datensätze wurden in der vorliegenden Studie untersucht. Die Einteilung erfolgte in eine Referenzgruppe (n=128), welche in Bezug auf das Knochenalter bzw. der Knochenentwicklung als „gesunde“ Patienten betrachtet wurde und sich zusammensetzt aus der

- **Gruppe 1** (Diabetes mellitus Typ 1) mit n= 54
- **Gruppe 2** (Phenylketonurie) mit n= 74

Zudem wurde in einem Kollektiv mit X-chromosomalem Kleinwuchs (n= 74) das Knochenalter ausgewertet, welches sich zusammen setzt aus der

- **Gruppe 3** (Ulrich-Turner-Syndrom) mit n=49
- **Gruppe 4** (SHOX-Gendefekt) n= 25

Des Weiteren wurde in einer Kontrollstudie eine

- **heterogene Gruppe** gesunder und kranker Patienten (n= 444)

ausgewertet.

#### 4.2. Gruppen 1-2

Bei der Betrachtung der Differenz zwischen visueller Bestimmung und den BoneXpert Methoden konnte eine Standardabweichung von 1,23 Jahren (BE:GP) und 1,26 (BE:TW3) in der Gruppe 1 verzeichnet werden. In der Gruppe 2 lag die Standardabweichung bei 0,9 Jahren (BE:GP) und 0,95 Jahren (BE:TW3) (siehe Tabelle 3). Diese Ergebnisse zeigen eine hohe Übereinstimmung mit den bisher durchgeführten Studien. So entsprechen diese Daten einer chinesischen Studie mit Standardabweichungen bei Mädchen vom 1,08 Jahren und bei Jungen 1,01 Jahren (Zhang et al. 2013).

Der Bereich, welcher die obere und untere Grenze angibt, ist als Maß der Über- und Unterschätzung zwischen den beiden Methoden zu betrachten, in dem sich 95% der Patienten widerspiegeln. Beim Vergleich von visueller und softwaregestützter Auswertung von BoneXpert der Gruppen 1 und 2 ergaben sich folgenden Abweichungen (siehe Tabelle 11 und 12).

Tab. 11: Ergebnisse der Unter- und Überschätzung beim Vergleich visueller und BoneXpert Methode (Gruppe 1)

<b>GRUPPE 1</b>	Visuelle Bestimmung vs. BE: GP	Visuelle Bestimmung vs. BE : TW3
Unterschätzung (obere Grenze)	2,43 Jahre	2,49 Jahre
Überschätzung (untere Grenze)	-2,41 Jahre	-2,49 Jahre
Gesamtabweichung	4,84 Jahre	4,98 Jahre

Tab. 12: Ergebnisse der Unter- und Überschätzung bei Vergleich visueller mit BoneXpert Methode (Gruppe 2)

<b>GRUPPE 2</b>	Visuelle Bestimmung vs. BE: GP	Visuelle Bestimmung vs. BE : TW3
Unterschätzung (obere Grenze)	1,90Jahre	2,45 Jahre
Überschätzung (untere Grenze)	-1,64 Jahre	-1,28 Jahre
Gesamtabweichung	3,54 Jahre	3,73 Jahre

In der Gruppe 1 waren Unter- und Überschätzung mit 2,4 Jahren nahezu gleich. Bei Gruppe 2 waren die Differenzen insgesamt um ein Jahr geringer.

Zur Klärung signifikanter Unterschiede zwischen den Methoden wurde das Mixed Model angewendet. Dabei handelt es sich um ein Regressionsmodell, welches Daten mit einer Mehrebenenstruktur betrachtet.

Die hierbei festgestellte signifikante Abhängigkeit bei der Differenz der Altersbestimmung (siehe Tabelle 7) zwischen visueller Methode und softwaregestützten Methode (KA:KM vs. BE:TW3) beim Alter wurde mit der Scatterplot Analyse weiter untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass mit zunehmendem Alter der Patienten die Unterschiede zwischen KA:KM vs. BE:TW3 größer werden. Das Alter wird zunehmend unterschätzt. Eine

allgemeine Altersabhängigkeit im Methodenvergleich konnte aber in dem vorliegenden Patientengut weitgehend ausgeschlossen werden.

Es gibt Altersbereiche in denen eine Knochenalterbestimmung besonders geeignet ist, in denen die beiden Methoden die größten Übereinstimmungen haben. Im Benutzerhandbuch der BoneXpert Software werden diese methodischen Grenzen mit den empfohlenen Alterseinsatzbereichen (für Mädchen 2-15 Jahre und Jungen 2,5- 17 Jahre) genannt.

Bei der Betrachtung des chronologischen Alters (siehe Tabelle 5) zeigten sich sowohl höhere Standardabweichungen sowie größere Unter- und Überschätzungen.

### **4.3. Gruppen 3-4**

Die Ergebnisse des Patientenkollektivs der Gruppen 3-4 sind in einem differenzierten Kontext zu betrachten. Die Gruppe 3 (UTS) und 4 (SHOX) sind durch das Vorhandensein charakteristischer Knochendysplasien gekennzeichnet und weisen beide gleichermaßen eine SHOX Defizienz auf. Bei SHOX Kleinwuchs wurde die Anwendbarkeit des BoneXpert Verfahren bisher relativ selten untersucht.

Bei dem Vergleich von visueller Methode mit der BoneXpert Methode lässt sich für die Gruppe 3 eine SD von 0,89 Jahren (BE:GP) und 0,87 Jahren (BE:TW3) verzeichnen. Bei der Gruppe 4 lagen die Werte der Standardabweichung bei 0,84 Jahren (BE:GP) und bei 1,35 Jahren (BE:TW3) (siehe Tabelle 4). Eine vergleichbare Studie von 2009 konnte in diesem Zusammenhang die Zuverlässigkeit des BoneXpert Verfahrens für Kinder mit Kleinwuchs bestätigen. Diese Studie befasste sich mit der Anwendbarkeit bei kleinwüchsigen Kindern und evaluierte Röntgenbilder von 188 kleinwüchsigen Kindern (mit Wachstumshormon-Mangel und Ullrich-Turner Syndrom), mit dem Ergebnis, dass der Vergleich eine Standardabweichung von 0,72 Jahre erbrachte (Martin et al. 2009).

Betrachtet man die Werte für die Unter- und Überschätzung der beiden Gruppen, ergeben sich annähernd ähnliche Ergebnisse wie in den Gruppen 1 und 2 (siehe Tabelle 4). Ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Methoden konnte nicht verzeichnet werden. Daher ist bei den Patienten mit SHOX bedingtem Kleinwuchs die Knochenalterbestimmung mit beiden Methoden anwendbar.

Bei der Betrachtung des chronologischen Alters, welches mit der visuellen und der BoneXpert Methode verglichen wurde, zeigten sich jedoch deutlich größere Unter- und Überschätzungswerte (siehe Tabelle 13 und 14).

*Tab. 13: Ergebnisse der Unter- und Überschätzung beim Vergleich von chronologischem Alter mit visueller und BoneXpert Methode (Gruppe 3)*

<b>GRUPPE 3</b>	Chron. Alter vs. BE: GP	Chron. Alter vs. BE : TW3	Chron. Alter vs. KA:KM
Unterschätzung (obere Grenze)	3,71 Jahre	4,20 Jahre	3,56 Jahre
Überschätzung (untere Grenze)	-4,57 Jahre	-2,01 Jahre	-2,35 Jahre
Gesamtabweichung	6,24 Jahre	6,21 Jahre	5,91 Jahre

*Tab. 14: Ergebnisse der Unter- und Überschätzung beim Vergleich von chronologischem Alter mit visueller und BoneXpert Methode (Gruppe 4)*

<b>GRUPPE 4</b>	Chron. Alter vs. BE: GP	Chron. Alter vs. BE : TW3	Chron. Alter vs. KA:KM
Unterschätzung (obere Grenze)	4,57 Jahre	4,89 Jahre	5,31 Jahre
Überschätzung (untere Grenze)	-1,46 Jahre	-1,66 Jahre	-1,28 Jahre
Gesamtabweichung	6,03 Jahre	6,55 Jahre	6,59 Jahre

Im Vergleich zu den Gruppen 1-2 konnte eine fast doppelt so hohe Schwankungsbreite nachgewiesen werden.

Ein interessanter Aspekt zeigt sich bei der Gruppe 4 (SHOX), dort konnten die geringsten Werte an Überschätzung und die höchsten Werte an Unterschätzung verzeichnet werden.

Zusammenfassend lässt sich für diesen Teil der Untersuchung sagen, dass das BoneXpert Verfahren als valide und vergleichbar mit der visuellen Knochenalterbestimmung eines erfahrenen Pädiaters angesehen werden kann.

#### 4.4. Heterogene Patientenkohorte

In einer weiteren Auswertung erfolgte die Untersuchung einer großen heterogenen Kohorte von 444 Patienten aus der pädiatrisch-endokrinologischen Sprechstunde des Universitätsklinikums Magdeburg.

Die Zusammensetzung der Patientenkohorte ist heterogen, insofern sowohl gesunde als auch kranke Kinder beider Geschlechter ausgewertet wurden. Die Auswertung erfolgte nach den gleichen Kriterien wie auch in den Gruppen 1-4. Diese Untersuchung wurde als Kontrollstudie zu den bisher erfolgten Vergleichen durchgeführt. Beim Vergleich von visueller und automatisierter Knochenalterbestimmung in dieser unselektierten großen Kohorte waren annähernd gleiche Unter- und Überschätzungen, sowie Standardabweichungen zu verzeichnen (siehe Tabelle 8). Die Kontrollstudie konnte somit die Daten der vorherigen Untersuchungen in den Gruppen 1 bis 4 bestätigen (siehe Tabelle 15). Zudem wurden die Daten zur Evaluation der Eignung der Knochenreifebestimmung zur Altersfeststellung genutzt. Bei fehlender Altersangabe wird häufig eine medizinische Altersfeststellung angeordnet. Dazu zählen Flüchtlinge, die ihr chronologisches Alter nicht durch gültige Ausweispapiere belegen können (Schmeling A., Dettmeyer R., Rudolf E., Vieth V., Geserick G 2016). Einige der zur Altersbestimmung verwendeten ärztlichen Untersuchungen und Methoden sind medizinisch, rechtlich und ethisch umstritten, insbesondere die ärztlich durchgeführten Röntgenuntersuchungen der Handwurzelknochen.

Die Arbeitsgemeinschaft für Forensische Altersdiagnostik (AGFAD) veröffentlichte 2004 die „Empfehlungen für die Altersdiagnostik bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen außerhalb des Strafverfahrens“ (Lockemann U., Fuhrmann A., Püschel K., Schmeling A., Geserick G. 2004) In einer Stellungnahme der Bundesärztekammer wird jedoch darauf verwiesen, dass keine der von der o. g. Arbeitsgemeinschaft empfohlenen Untersuchungen geeignet ist, das Lebensalter mit hinreichender Zuverlässigkeit festzustellen (Birnbacher D. - Zentrale Ethikkommission, 2016).

Ein „adultes“, „reifes“ Handskelett kann bereits im Alter von 15 Jahren vorliegen. Andererseits werden nicht reife Handwurzelknochen bis in das 20. Lebensjahr hinein beobachtet. Die Streuung bezüglich der Angaben zum mittleren „wahrscheinlichen“ Alter liegt bereits bei der zweifachen Standardabweichung für jedes biologische Merkmal nach unten und oben, je nach Altersgruppe, Merkmal und Klassifikationsschema bei einem bis über vier Jahren (Cole 2015).

Die individuelle Variabilität des Knochenalters bestimmt nach der häufig verwendeten Methode von Greulich und Pyle, beträgt bei einem 17-jährigen männlichen Jugendlichen

beispielsweise über 15 Monate. Unter Berücksichtigung einer doppelten Standardabweichung, ergibt sich daraus eine mögliche Abweichung von mehr als zwei Jahren (Aynsley-Green A., Cole TJ., Crawley H., Lessof N., Boagj LR., Wallace RMM. 2012; Eich GF. 2016).

Medizinische Verfahren zur Altersschätzung können nur dann ethisch gerechtfertigt sein, wenn sie wissenschaftlich gesichert sind. Gegen die wissenschaftliche Eignung der gegenwärtig verwendeten Verfahren bestehen Bedenken. So zeigten sich beispielsweise in einer CT-Studie an verstorbenen Patienten mit bekanntem Alter keine eindeutigen Ergebnisse, welche für eine chronologische Alterseinschätzung geeignet wäre (Wittschieber et al. 2014).

In der hier vorgelegten Untersuchung konnten die o.g. Abweichungen in Bezug auf die Altersschätzung bestätigt werden, sowohl in den Ergebnissen der Gruppen 1-4 (siehe Tabelle 5-6) als auch in der heterogenen Patientenkohorte (siehe Tabelle 16).

Bisher ist für den Bereich der medizinischen Altersschätzung weder eine unabhängige evidenzbasierte Evaluation der Verfahren nach besten Standards erfolgt, noch existiert eine interdisziplinäre Leitlinie unter Beteiligung aller relevanten Fachgesellschaften.

Tab. 15: Ergebnisse der Unter- und Überschätzung beim Vergleich visueller mit BoneXpert Methode der heterogenen Gruppe

<b>Heterogene Gruppe</b>	Visuelle Bestimmung vs. BE: GP	Visuelle Bestimmung vs. BE : TW3
Unterschätzung (obere Grenze)	1,78 Jahre	2,13 Jahre
Überschätzung (untere Grenze)	-1,42 Jahre	-1,25 Jahre
Gesamtabweichung	3,20Jahre	3,38 Jahre

Tab. 16: Gesamtabweichung der Knochenalterbestimmung beim Vergleich von chronologischem Alter und den Bestimmungsmethoden (visuell und BoneXpert) der heterogenen Gruppe

<b>Heterogen Gruppe</b>	Chron. Alter vs. BE: GP	Chron. Alter vs. BE : TW3	Chron. Alter vs. KA:KM
Gesamtabweichung	6,15 Jahre	5,84 Jahre	6,21 Jahre

#### 4.5. Gruppen 1 - 2 und prospektive Erwachsenengröße

Für die Bestimmung der prospektiven Erwachsenengröße wurden nur die Gruppen 1 und 2 untersucht. Eine Bestimmung der Gruppen 3 und 4 ist mit den Tabellen nach Bailey-Pinneau nicht anwendbar.

Die Untersuchung in der Gruppe 1 lagen die Abweichungen bei maximal 4,9 cm und minimal 3,27 cm. In der Gruppe 2 zeigte sich minimale Abweichung 3,6 cm und eine maximale Abweichung von 6,8 cm. Andere Studien bei Kindern mit idiopathischen Kleinwuchs und konstitutioneller Wachstumsverzögerung erbrachten mit visueller Knochenalterbestimmung ähnliche Ergebnisse (Brämswig et al. 1990; LaFranchi et al. 1991; Maes et al. 1997; Price 1996; Ranke et al. 1995; Crowne et al. 1990).

Bei der prospektiven Erwachsenengröße und tatsächlich erreichte Körpergröße wurde insgesamt im Mittel eine Abweichung von 4,3 cm verzeichnet. Jedoch sind in Einzelfällen auch deutlich größere Abweichungen festzustellen.

#### 4.6. Aktuelle Studienlage – BoneXpert im Kontext zu den Ergebnissen

Nach der Einführung der BoneXpert Software im Jahre 2008 wurde die Genauigkeit der Knochenalterbestimmung der BoneXpert Methode nach Greulich und Pyle durch 6 longitudinale Wiederholungen der Analyse der Röntgenbilder unter vergleichbaren Bedingungen untersucht. Es zeigte sich eine Standardabweichung von 0,17 Jahren. Verglichen mit den im Rahmen der Entwicklung der BoneXpert Software ausgewerteten 1559 DICOM Dateien von Kindern- und Jugendlichen im Altersbereich von 2- 17 Jahren ergab die damalige Validierung der BoneXpert-Methode nach Greulich und Pyle eine leicht höhere Standardabweichung (SD) von 0,42 Jahren, bei der Tanner und Whitehouse Methode (TW3) ergab sich eine SD von 0,8 Jahren.

Es folgten Studien an unterschiedlichen ethnischen Gruppen, in der ersten größeren Studie wurde das BoneXpert-Verfahren an einer niederländischen Bevölkerungsgruppe von 405 gesunden Kindern angewendet (van Rijn et al. 2009). Nach Bestimmung des Knochenalters über das BoneXpert-Verfahren und der visuellen Bestimmung zeigte sich eine SD von 0,71 Jahren. Diese Ergebnisse konnten die Genauigkeit der BoneXpert-Software bestätigen.

Annähernd ähnliche Ergebnisse erzielte auch die Studie an japanischen Kindern, welche 2010 in Zusammenarbeit mit zwei japanischen Universitäten durchgeführt wurde (Martin et al. 2010b). Eine im August 2010 veröffentlichte Studie untersuchte das BoneXpert Verfahren an amerikanischen Kindern mit fünf unterschiedlichen Ethnizitäten (Kaukasier, Afro-Amerikaner, Spanier und Asiaten), mit dem Ergebnis, das die Methode für alle Ethnizitäten im Referenzbereich (2,5- 17 Jahren für Jungen und 2-15 Jahren für Mädchen) anwendbar ist (Thodberg und Sävendahl 2010).

Die größte bisherige Studie wurde 2013 in einer chinesischen Population durchgeführt (Zhang et al. 2013). Zur Auswertung kamen insgesamt 6026 Röntgenbilder (Jungen und Mädchen im Alter von 2-20 Jahren). Bei den Ergebnissen zeigten sich im Vergleich der ethnischen Gruppen Unterschiede bezüglich des Knochenwachstums. Die chinesischen Kinder erreichten ihre volle Knochenausreifung 0,6 Jahre früher als die kaukasische Vergleichspopulation. In diesem Zuge wurde die BoneXpert Software für die chinesische Bevölkerung erweitert, es wurde ein Bestimmungsmodus nach Greulich und Pyle und eine neue Bewertungs-Skala eingeführt (BX-China05). Die 2011 erschienene Studie über die Anwendbarkeit des BoneXpert Verfahrens bei Kindern mit Pubertas praecox untersuchte ein Kollektiv von 741 Patienten (Röntgenbilder von 13 Jungen und 103 Mädchen unterschiedlicher Ethnizitäten) (Martin et al. 2011). Das Ergebnis erbrachte eine Differenz von -0,19 Jahren zwischen der automatischen und der manuellen Bestimmung des

Knochenalters bei einer SD von 0,76 Jahren, womit die zuverlässige Anwendung des BoneXpert Verfahrens bei diesen Kindern bewiesen werden konnte.

Eine andere Studie befasste sich 2013 mit der Bestimmung des Knochenalters bei Kindern mit adrenogenitalem Syndrom (CAH) (Martin et al. 2013). In dieser Studie wurden 100 Röntgenbilder ausgewertet, die Ergebnisse erbrachten auch hier eine Verlässlichkeit des Verfahrens für das Krankheitsbild. Eine Anwendungsstudie aus dem Jahr 2014 befasst sich mit der Bestimmung des Knochenalters mittels BoneXpert Verfahrens bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis (Anink et al. 2014). Untersucht wurden die Röntgenbilder von 67 Patienten. Diese Kinder haben zwar, aufgrund ihrer Erkrankung, ein retardiertes Knochenwachstum und eine verminderte Knochendichte, aber die Anwendbarkeit der BoneXpert-Software bei diesem Krankheitsbild konnte mit dieser Studie belegt werden.

2015 wurde eine Studie über die automatische Bestimmung des Knochenalters über das BoneXpert Verfahren bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) veröffentlicht (Nüsken et al. 2015). Untersucht wurde das Knochenalter von insgesamt 359 Patienten mit CNI von 3 Experten (Untersuchern) manuell bzw. visuell, sowie mit der BoneXpert. Software Dabei ergab sich eine hohe Korrelation zwischen dem BoneXpert-Verfahren und der manuellen Bestimmung der 3 Untersucher ( $r=0,983$ ,  $p<0,001$ ). Auch hier konnte das BoneXpert Verfahren als ein sicheres, objektives und zeitsparendes Verfahren für die Knochenalterbestimmung bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz angesehen werden. Eine weitere interessante Studie welche sich mit dem Nutzung der BoneXpert Software auseinandersetzt, ist die 2010 veröffentlichte Studie über den Vergleich der Knochenalterbestimmung unter Verwendung von linker und rechter Hand (Martin et al. 2010a). Hierbei zeigte sich im Vergleich zwischen rechter und linker Hand eine Differenz von  $<0,07$  Jahren (95% CI), bei einer SD beider Hände von 0,25 Jahren. Damit konnten signifikante Unterschiede bei der Bestimmung des Knochenalters zwischen linker und rechter Hand ausgeschlossen werden.

Die Berechnung der prospektiven Endgröße auf der Grundlage der Knochenalterbestimmung über die BoneXpert Software wird in einigen weiteren Studien betrachtet. Als erstes sei hier die 2009 veröffentlichten Studie „Prediction of adult height based on automated determination of bone age“ genannt (Thiemann et al. 2009). Diese untersucht die Abweichung zwischen vorhergesagter Endgröße, berechnet aus dem Knochenalter mittels BoneXpert Auswertung und der tatsächlich erreichten Größe. Die Studie betrachtet eine Population der „First Zurich Longitudinal Study (1ZLS)“ sowie der „Third Zurich Longitudinal Study“ (3ZLS) als Referenzpopulation (Prader et al. 1989). Die Züricher-Longitudinalstudie ist eine umfassende Studie aus den 50er Jahren über das Wachstum von gesunden Schweizer-Kindern, welche vom Tag ihrer Geburt bis zum vollständig

abgeschlossenen Wachstum in regelmäßigen Abständen untersucht wurden. Zu jedem dieser Untersuchungstermine wurden auch Röntgenbilder der Hand angefertigt. Eine Digitalisierung dieser Röntgenbilder erfolgte im Rahmen einer Promotion 2009 (Neuhof 2009). Aus diesem Patientenkollektiv wurden für die o.g. Studie 231 Kinder vom 5. Lebensjahr bis zur Beendigung des Wachstums betrachtet. Aus der 3ZLS wurden die Kohorte von 198 Kindern zur Validierung genutzt. Im Vergleich zeigte sich eine mittlere Abweichung zwischen prospektiver und tatsächlicher Endgröße von 3,3 cm für Jungen und 2,7 cm für Mädchen.

Eine weiterführende Studie, welche sich mit der prospektiven Endgröße und dem BoneXpert Verfahren beschäftigt, ist die 2016 verfasste Publikation von Martin (Martin et al. 2016). Hier wurden 51 Jungen und 58 Mädchen aus der Pariser Longitudinalstudie verglichen (Entwicklungsstudie aus den 50er Jahren in Frankreich). Die Kinder wurden zwischen 1953 und 1958 geboren und bis zum 18. Lebensjahr einmal oder zweimal jährlich radiologisch untersucht. Aus diesem Datenkollektiv wurden insgesamt 1124 Röntgenbilder ausgewertet. Beim Vergleich von prospektiver zu tatsächlicher Endgröße zeigte sich eine mittlere Abweichung von 2,8 cm für Jungen im Knochenalter von 6-15 Jahren und für Mädchen von 3,1 cm im Knochenalter von 6-13 Jahren. Mit diesen Ergebnissen konnte die Genauigkeit der Endlängenprognose mittels des generierten Knochenalters über die BoneXpert-Methode festgestellt werden.

Zusammenfassend kann anhand der o.g. Studien die BoneXpert Software als valide für die Bestimmung des Knochenalters bei unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen, verschiedenen Erkrankungen und als Parameter für die Bestimmung der prospektiven Endgröße angesehen werden.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Einsatz des computergestützten automatisierten BoneXpert Verfahren zur Knochenalterbestimmung im Vergleich zur visuellen Methode nach Greulich und Pyle sowie Tanner und Whitehouse untersucht.

In den 4 Patientenkohorten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern (PKU, Diabetes mellitus, Ulrich-Turner-Syndrom; SHOX) zeigten sich insgesamt kaum Unterschiede in den Ergebnissen der Knochenreifebestimmung.

Auch in der Kontrollstudie mit 444 Patienten aus der heterogenen Gruppe waren keine auffälligen Unterschiede zwischen der visuellen und BoneXpert gestützten Auswertung nachweisbar.

Knochenreifebestimmungen zur Feststellung des Lebensalters sind auf Grund der großen individuellen Abweichungen unzuverlässig.

Bei der Untersuchung der prospektiven Erwachsenengröße in den Gruppen 1-2 war eine hohe Korrelation mit der tatsächlich erreichten Erwachsenengröße zu verzeichnen.

Das automatisierte BoneXpert Verfahren stellt somit eine valide Untersuchungsmethode zur Verifizierung der Knochenalterbestimmung im klinischen Alltag dar.

Die automatisierte Knochenreifebestimmung ist in der täglichen Routine der kinderendokrinologischen Sprechstunde weniger anfällig und zeitlich deutlich effizienter. Die frühzeitige und sichere Erkennung von Wachstumsdefiziten und deren Behandlung lässt sich mit dem BoneXpert Verfahren umsetzen. Somit kann auch nach den vorliegenden Ergebnissen der Einsatz des BoneXpert Verfahrens im Vergleich zur visuellen Knochenreifebestimmung bestätigt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Anink, J.; Nusman, C. M.; van Suijlekom-Smit, L. W. A.; van Rijn, R. R.; Maas, M.; van Rossum, M. A. J. (2014): Automated determination of bone age and bone mineral density in patients with juvenile idiopathic arthritis. A feasibility study. In: *Arthritis research & therapy* 16 (4), S. 424. DOI: 10.1186/s13075-014-0424-1.
2. Aumüller, Gerhard (2010): Anatomie. [mit DVD zum Präp.-Kurs]. 2. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
3. Aynsley-Green A., Cole TJ., Crawley H., Lessof N., Boagj LR., Wallace RMM. (2012): Medical, statistical, ethical and human rights considerations in the assessment of age in children and young people subject to immigration control. In: *British Medical Bulletin* (102), S. 17–42.
4. Bayley, N.; Pinneau, S. R. (1952): Tables for predicting adult height from skeletal age. Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. In: *The Journal of pediatrics* 40 (4), S. 423–441.
5. Behrendsen, W. (1897): Studien über die Ossification der menschlichen Hand vermittelst des Röntgen'schen Verfahren. Berlin, 1897.
6. Binder G.: Short stature due to SHOX deficiency: genotyp, phenotyp and therapy. In: *Hormone Research in Paediatrics Journal* 2011 (75), S. 81–89.
5. Birnbacher D. - Zentrale Ethikkommission (2016): Medizinische Altersschätzung bei unbegleiteten jungen Flüchtlingen. Stellungnahme der Bundesärztekammer. In: *Deutsches Ärzteblatt*, A1-A6. DOI: 10.3238/aerztbl.2016.
6. Bland, J. M.; Altman, D. G. (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. In: *Lancet (London, England)* 1 (8476), S. 307–310.
7. Blum WF., Cao D., Hesse V., Fricke-Otto S., et al. (2009): Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. In: *Hormone Research in Paediatrics Journal* (71), S. 167–172.
8. Brämswig, J. H.; Fasse, M.; Holthoff, M. L.; Lengerke, H. J. von; Petrykowski, W. von; Schellong, G. (1990): Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty. Accuracy of five different methods of height prediction. In: *The Journal of pediatrics* 117 (6), S. 886–891.
9. Cole, T. J. (2015): The evidential value of developmental age imaging for assessing age of majority. In: *Annals of human biology* 42 (4), S. 379–388. DOI: 10.3109/03014460.2015.1031826.
10. Crowne, E. C.; Shalet, S. M.; Wallace, W. H.; Eminson, D. M.; Price, D. A. (1990): Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. In: *Archives of disease in childhood* 65 (10), S. 1109–1112.
11. Eich GF., Schwitzgebel V. (2016): Knochenalterbestimmung bei Asylsuchenden unbrauchbar. In: *Schweizerisches Ärzteblatt* (14), S. 507.

12. Gaertner, G. (1896): Die Röntgenstrahlen im Dienste der Medizin. Vortrag vor den Doctoren Collegium in Wien. München-Med.- Wissenschaftsreihe Nr. 5. Wien, 1896.
13. Greulich, W. W.; Pyle, S. I. (1976): Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, Calif.: Stanford Univ. Press.
14. Harnack, Gustav-Adolf von (1985): Therapie der Krankheiten des Kindesalters. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
15. King, D. G.; Steventon, D. M.; O'Sullivan, M. P.; Cook, A. M.; Hornsby, V. P.; Jefferson, I. G.; King, P. R. (1994): Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods. In: *The British journal of radiology* 67 (801), S. 848–851. DOI: 10.1259/0007-1285-67-801-848.
16. LaFranchi, S.; Hanna, C. E.; Mandel, S. H. (1991): Constitutional delay of growth. Expected versus final adult height. In: *Pediatrics* 87 (1), S. 82–87.
17. Lockemann U., Fuhrmann A., Püschel K., Schmeling A., Geserick G. (2004): Empfehlung für die Alterdiagnostik bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen außerhalb des Strafverfahrens. Arbeitsgemeinschaft für Forensische Altersdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin. In: *Rechtsmedizin* 2004 (14), S. 123–125.
18. Lüllmann-Rauch, Renate (2012): Taschenlehrbuch Histologie. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.
19. Maes, M.; Vandeweghe, M.; Du Caju, M.; Ernould, Ch.; Bourguignon, J.-P.; Massa, G. (1997): A Valuable Improvement of Adult Height Prediction Methods in Short Normal Children. In: *Horm Res* 48 (4), S. 184–190. DOI: 10.1159/000185511.
20. Martin, D. D.; Deusch, D.; Schweizer, R.; Binder, G.; Thodberg, H. H.; Ranke, M. B. (2009): Clinical application of automated Greulich-Pyle bone age determination in children with short stature. In: *Pediatric radiology* 39 (6), S. 598–607. DOI: 10.1007/s00247-008-1114-4.
21. Martin, D. D.; Heil, K.; Heckmann, C.; Zierl, A.; Schaefer, J.; Ranke, M. B.; Binder, G. (2013): Validation of automatic bone age determination in children with congenital adrenal hyperplasia. In: *Pediatric radiology* 43 (12), S. 1615–1621. DOI: 10.1007/s00247-013-2744-8.
22. Martin, D. D.; Meister, K.; Schweizer, R.; Ranke, M. B.; Thodberg, H. H.; Binder, G. (2011): Validation of automatic bone age rating in children with precocious and early puberty. In: *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 24 (11-12), S. 1009–1014.
23. Martin, D. D.; Neuhof, J.; Jenni, O. G.; Ranke, M. B.; Thodberg, H. H. (2010a): Automatic determination of left- and right-hand bone age in the First Zurich Longitudinal Study. In: *Hormone research in paediatrics* 74 (1), S. 50–55. DOI: 10.1159/000313369.
24. Martin, D. D.; Sato, K.; Sato, M.; Thodberg, H. H.; Tanaka, T. (2010b): Validation of a new method for automated determination of bone age in Japanese children. In: *Hormone research in paediatrics* 73 (5), S. 398–404. DOI: 10.1159/000308174.

25. Martin, D. D.; Schittenhelm, J.; Thodberg, H. H. (2016): Validation of adult height prediction based on automated bone age determination in the Paris Longitudinal Study of healthy children. In: *Pediatric radiology* 46 (2), S. 263–269. DOI: 10.1007/s00247-015-3468-8.
26. Nawroth, P. P.; Ziegler, R. (2001): *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
27. Neuhof, J. (2009): Results of the digitalization and analysis of X-ray photographs of the “First Zurich Longitudinal Survey”. Dissertation. Universität Tübingen, Medizinische Fakultät.
28. Niethard, Fritz U. (1997): *Kinderorthopädie*. Mit 50 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme.
29. Nüsken, E.; Imschinetzki, D.; Nüsken, K.-D.; Körber, F.; Mentzel, H.-J.; Peitz, J. et al. (2015): Automated Greulich-Pyle bone age determination in children with chronic kidney disease. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 30 (7), S. 1173–1179. DOI: 10.1007/s00467-015-3042-5.
30. Porter, Roy (2007): *Die Kunst des Heilens. Eine medizinische Geschichte der Menschheit von der Antike bis heute*. Sonderausg. Erfstadt: Hohe.
31. Prader, A.; Largo, R. H.; Molinari, L.; Issler, C. (1989): Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. In: *Helvetica paediatrica acta. Supplementum* 52, S. 1–125.
32. Price, David A. (1996): Spontaneous Adult Height in Patients with Idiopathic Short Stature. In: *Horm Res* 45 (2), S. 59–63. DOI: 10.1159/000184850.
33. Pryor, J. W. (1907): The hereditary nature of variation in the ossification of bones (Anatomical Record).
34. Pryor, J. W. (1925): Time of ossification of the bone of the hand of male and female, and unions of the epiphysis with the diaphysis. In: *Am. J. Phys. Anthropologie* (8), S. 401.
35. Ranke, M. B.; Grauer, M. L.; Kistner, K.; Blum, W. F.; Wollmann, H. A. (1995): Spontaneous Adult Height in Idiopathic Short Stature. In: *Horm Res* 44 (4), S. 152–157. DOI: 10.1159/000184616.
36. Sanctis, V. de; Di Maio, S.; Soliman, Ashraf T.; Raiola, G.; Elalaily, R.; Millimaggi, G. (2014): Hand X-ray in pediatric endocrinology. Skeletal age assessment and beyond. In: *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 18 (Suppl 1), S63-71. DOI: 10.4103/2230-8210.145076.
37. Schmeling A., Dettmeyer R., Rudolf E., Vieth V., Geserick G (2016): Forensic age estimation-methods, certainty, and the law. In: *Deutsches Ärzteblatt International* (113), S. 44–50. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0044.
38. Schmidt, F. (1973): *Pädiatrische Radiologie*. Würzburg: Springer-Verlag.
39. Schünke, Michael (2000): *Funktionelle Anatomie. Topographie und Funktion des Bewegungssystems*. Stuttgart: Thieme.

40. Schuster, W.; Benz-Bohm, G.; Delling, G.; Diehm, Th; Dörr, U.; Ebel, K. D. et al. (1990): Kinderradiologie 1. Bildgebende Diagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-96919-5>.
41. Seki, A.; Jinno, T.; Suzuki, E.; Takayama, S.; Ogata, T.; Fukami, M. (2014): Skeletal Deformity Associated with SHOX Deficiency. In: *Clinical pediatric endocrinology : case reports and clinical investigations : official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology* 23 (3), S. 65–72. DOI: 10.1297/cpe.23.65.
42. Steichen-Gersdorf E., Kapelari K., Hofer S. (9): Wachstumsstörung bei SHOX-Defizienz 2016, S. 67–70.
43. Tanner, J. M. (1975): Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height. (TW2 method). London: Acad. Press.
44. Tanner, J. M.; Cameron, N. (2001): Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method). 3. ed. London u.a.: Saunders.
45. Tanner, J. M.; Whitehouse, R. H.; Healy, M. J. R. (1972): A Revised System for Estimating Skeletal Maturity from Hand and Wrist Radiographs, with Seperate Standards for Capels and Other Bones. London: International Children's Centre.
46. Tanner, J. M.; Whitehouse, R. H., Healy, M. J. R. (1962): A New System for Estimating Skeletal Maturity from Hand and Wrist Radiographs, with Standards Derived from a Study of 2.600 Healthy British Children (T.W.I. System): International Children's Centre (II: The scoring system).
47. Thiemann, H.-H.; Jenni, O. G.; Caflisch, J.; Ranke, M. B.; Martin, D. D. (2009): Prediction of adult height based on automated determination of bone age. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94 (12), S. 4868–4874. DOI: 10.1210/jc.2009-1429.
48. Thiemann, H.-H.; Nitz, I. (1986): Röntgenatlas der normalen Hand im Kindesalter. 1. Aufl. Leipzig: VEB Georg- Thieme.
49. Thodberg, H. H. (2009): Clinical review: An automated method for determination of bone age. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94 (7), S. 2239–2244. DOI: 10.1210/jc.2008-2474.
50. Thodberg, H. H.; Sävendahl, L. (2010): Validation and reference values of automated bone age determination for four ethnicities. In: *Academic radiology* 17 (11), S. 1425–1432. DOI: 10.1016/j.acra.2010.06.00
51. Thodberg, Hans Henrik; Jenni, Oskar G.; Ranke, Michael B.; Martin, David D. (2012): Standardization of the Tanner-Whitehouse bone age method in the context of automated image analysis. In: *Annals of human biology* 39 (1), S. 68–75. DOI: 10.3109/03014460.2011.642405.
52. Todd, T.-W. (1937): Atlas of skeletal maturation. Part 1. St. Louis: Mosby (Hand).
53. van Rijn, R. R.; Lequin, M. H.; Thodberg, H. H. (2009): Automatic determination of Greulich and Pyle bone age in healthy Dutch children. In: *Pediatric radiology* 39 (6), S. 591–597. DOI: 10.1007/s00247-008-1090-8.

54. Wilms, M.; Sick, C. (1902): Die Entwicklung der Knochen der Extremitäten von der Geburt bis zum vollendeten Wachstum. Archiv und Atlas der normalen und pathologischen Anatomie in typischen Röntgenbildern. Hamburg: Lucas Gräfe & Sillem.
55. Wittschieber, Daniel; Schulz, Ronald; Vieth, Volker; Küppers, Martin; Bajanowski, Thomas; Ramsthaler, Frank et al. (2014): The value of sub-stages and thin slices for the assessment of the medial clavicular epiphysis. A prospective multi-center CT study. In: *Forensic science, medicine, and pathology* 10 (2), S. 163–169. DOI: 10.1007/s12024-013-9511-x.
56. Zerin, J. M.; Hernandez, R. J. (1991): Approach to skeletal maturation. In: *Hand clinics* 7 (1), S. 53–62.
57. Zhang, Shao-Yan; Liu, Gang; Ma, Chen-Guo; Han, Yi-San; Shen, Xun-Zhang; Xu, Rui-Long; Thodberg, Hans Henrik (2013): Automated determination of bone age in a modern chinese population. In: *ISRN radiology* 2013, S. 874570. DOI: 10.5402/2013/874570.

# Votum der Ethikkommission

UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
MAGDEBURG A.Ö.R.



OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG



Ortho-Klinik/Ortho, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum, Leipziger Str., 44-100/101, 39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. med. K. Mohnike, Frau V. Neumann  
Universitätskinderklinik  
Universitätsklinikum A. ö. R.  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Ethik-Kommission  
der Otto-von-Guericke-Universität  
an der Medizinischen Fakultät  
und am Universitätsklinikum  
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth  
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck  
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314  
Telefax: +49 391 67-14354  
elektr.Fax: +49 391 67-290185  
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Fax / Aktenzeichen / eMail

Datum: 08.06.2018

Az.: R11-18

Sehr geehrter Herr Prof. Mohnike,  
sehr geehrte Frau Neumann,

bei Ihrer Anfrage vom 08.06.2018 zur einzureichenden Dissertation:

**"Vergleich zwischen visueller und automatischer Knochenalterbestimmung mit der BoneXpert Methode bei Kindern und Jugendlichen"**

handelt es sich Ihren Angaben nach um eine rein retrospektive Auswertung regulär im Arzt-Patienten-Verhältnis erhobener Patientendaten. Diagnostische und Behandlungsmaßnahmen außerhalb zugelassener Indikationen erfolgten anscheinend nicht.

Demgemäß sind Zuständigkeiten des AMG und MPG incl. der betreffenden Gesetze und Durchführungsbestimmungen nicht zwingend abzuleiten.

Bleibt demnach die Berufsordnung für Ärzte. Gemäß § 15 (1) Berufsordnung der Landesärztekammer Sachsen-Anhalt wird wie folgt formuliert:

„Ärzte, die sich an einem Forschungsvorhaben beteiligen, bei dem ... Daten verwendet werden, die sich einem bestimmten Menschen zuordnen lassen, müssen sicherstellen, dass vor der Durchführung des Forschungsvorhabens eine Beratung erfolgt, die auf die mit ihm verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen zielt und die von einer ... unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission durchgeführt wird. ...“

Datenauswertungen sind durch die Gesetzgebungen zum Datenschutz (Landesdatenschutzgesetz Sachsen-Anhalt, Bundesdatenschutzgesetz, ab 25.05.2018 EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO)) und über die gesetzliche Normierung der Schweigepflicht mit einem solch geringen Risiko für die Patienten anzusehen, dass sich eine grundsätzliche Beratungspflicht für Ärzte bei alleinigen Datenauswertungen u. E. nicht unbedingt ableiten lässt.

Grundsätzlich sollte für eine Zusammenfassung und Auswertung von rechtmäßig erhobenen Daten DSGVO Art 6 Nr. 1 c angenommen werden können (Die Verarbeitung ist nur rechtmäßig, wenn mindestens eine der nachstehenden Bedingungen erfüllt ist ... die Verarbeitung ist für die Wahrnehmung einer Aufgabe erforderlich, die im öffentlichen Interesse liegt...), insbesondere da HMG LSA § 1 (2) Forschung als Dienstaufgabe der Hochschuleinrichtung bestimmt und der Zweck der Datenauswertung ein wissenschaftlich definiertes Ziel darstellt.

Aus diesen Aspekten heraus sind bei Datenauswertungen, die rechtmäßig im Klinikum erhoben wurden und retrospektiv pseudo- oder anonymisiert ausgewertet werden, lediglich die Maßgaben des Datenschutzes zu beachten.

Beispielsweise wäre eine Auswertung von gespeicherten Daten gemäß Arzt-Patienten-Vertrag des Universitätsklinikums, den **Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB) für das Universitätsklinikum Magdeburg**, Anstalt öffentlichen Rechts (A.ö.R.) i. d. a. F., über den § 16 (5) wie folgt statthaft: „Nicht personenbezogene, anonymisierte (insbesondere statistische) Daten können zu wissenschaftlichen Zwecken (Dissertationen, Habilitationsschriften u. ä.) verwertet werden. Es wird sichergestellt, dass aus diesen Daten keine Rückschlüsse auf bestimmte oder bestimmbare natürliche Personen gezogen

werden können oder ein Personenbezug nur mit unverhältnismäßig hohem Aufwand hergestellt werden könnte.\*

Eine weitere Beratung der Prüfer durch unsere Ethikkommission vor Durchführung dieses konkreten Forschungsvorhabens – retrospektive anonymisierte Datenauswertung – würde nach Rücksprache mit einzelnen Kommissionsmitgliedern aus unserer Sicht und unter Beachtung der o. g. Aspekte für nicht erforderlich anzusehen sein.

Ihre Anfrage und das vorliegende Schreiben werden unter dem Aktenzeichen R11-18 bei uns archiviert.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Norbert Beck  
Geschäftsführer der Ethikkommission

## Danksagung

Es ist mir eine Herzensangelegenheit all denen zu danken, die mich in der Zeit der Anfertigung meiner Dissertation begleitet haben und zum Gelingen dieser Dissertationsschrift entscheidend beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Klaus Mohnike danke ich besonders als meinen Doktorvater für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas. Als Doktorand danke ich Prof. Mohnike das er mir jederzeit mit seinem entsprechenden fachlichen und menschlichen Rat zur Seite stand.

Bei Frau Irina Radynska, aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, bedanke ich mich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der von mir erhobenen Daten.

Besonderen Dank gilt Herrn Prof. Dr. Kropf für seine intensive Beratung am Ende der Anfertigung der Dissertation und da besonders seinen kritisch nützlichen aber zum Ziel führenden Anmerkungen.

Ganz besonders und in liebevoller Weise möchte ich mich bei Herrn Heiko Wissel, Medizinphysiker in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, für seine unschätzbaren Tipps und Anregungen bei der Gestaltung der Abbildungen und Tabellen danken. Außerdem erinnere ich mich gerne an die zeitintensiven und exzellenten Diskussionen über diverse Manuskripte.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Tochter Helena, die es ihrer Mutter durch intensiven Schlaf im ersten Lebensjahr erlaubt hat, die Dissertation im Endstadium zum Abschluss zu bringen.

Meinem Ehemann danke ich besonders dafür, dass er mir in den Phasen, wo es im Rahmen der Dissertationsschrift nicht so voran ging wie ich es wollte, mir Halt und Kraft gab und meine nicht immer besten Launen ertragen musste.

Magdeburg, 30.09.2019

Valerie Neumann

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass der an die Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Vergleich zwischen visueller und automatischer Knochenalterbestimmung mit der BoneXpert Methode bei Kindern und Jugendlichen**

In der Universitätskinderklinik Magdeburg Bereich Pädiatrische Endokrinologie und Stoffwechselstörungen, mit Unterstützung von Professor Dr. med. Klaus Mohnike.

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen, als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 30.09.2019

Valerie Neumann

## Lebenslauf

---

Name: Valerie Neumann geb. Wolfram

Anschrift: Klostergraben 46  
39120 Magdeburg  
Tel. 0162 / 2844225  
v\_wolfram@web.de

Geburtsdatum: 26.04.1982  
Geburtsort: Salzgitter-Bad  
Familienstand: verheiratet  
Kinder: 1 Tochter

### Schulische Bildung:

1988-1989 Eichendorff-Grundschule, Wolfsburg  
1989-1991 Grundschule Hahndorf  
1991-1992 Worth Grundschule, Goslar  
1992-1995 Orientierungsstufe Goslar  
1995-1999 Realschule Goslar, Realschulabschluss (SEK I)  
2003-2006 Abendgymnasium Goslar, Abitur (Abschluss: allg.HSR)

### Studium:

WS 2006 -WS 2010 Medizinstudium an der Georg-August-Universität, Göttingen  
(Teilstudienplatz/auf die Vorklinik beschränkt, Zulassung ZVS)  
März 2010 Erster Abschnitt der Ärztlichen-Prüfung an der Universität Göttingen  
28.04.2010 Exmatrikulation an der Universität Göttingen  
WS 2010-WS 2012 Medizinstudium (Klinik) an der TU Dresden  
SS 2012-WS 2014 Medizinstudium an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Oktober 2014 2. Staatsexamen an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Und Approbation als Ärztin

### Beruflicher Werdegang:

2001-2004 Ausbildung zur Tierärzthelferin in der Praxis Dr. Steffen Knorr,  
Goslar, Abschlussprüfung (Helferinnenbrief und SEKII-  
Zulassungsvoraussetzung für das Abendgymnasium)  
2004-2005 Tierärzthelferin in der Praxis Dr. Steffen Knorr, Goslar  
11/2014-02/2015 HNO Praxis Dr. Ulrich Neumann als Weiterbildungsassistentin  
03/2015-07/2015 Lungenklinik Lostau als Weiterbildungsassistentin Innere Medizin  
07/2015-01/2016 Chirurgische Praxis Dres. Lemme/Hansen in Burg als  
Weiterbildungsassistentin  
01/2016-06/2016 Pädiatrische Praxis K. Polter / Ottersleben als  
Weiterbildungsassistentin  
07/2016-08/2017 Weiterbildungsassistentin Klinik für Geriatrie Pfeifersche Stiftungen  
Magdeburg  
09/2107-05/2018 Hausärztliche Praxis Dr. Presser Magdeburg als  
Weiterbildungsassistentin  
06/2018-12/2018 Hausärztliche Praxis Dr. Wissel Haldensleben als  
Weiterbildungsassistentin  
Seit 01/2019 Hausärztliche Praxis DM Kühle Wolmirstedt als  
Weiterbildungsassistentin



# Vergleich von visuell bestimmtem Knochenalter mit dem automatisierten BoneXpert-Verfahren

K. Mohnike; V. Wolfram;  
H. H. Thodberg\*

Kinderklinik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg  
Und Visiana, DK  
KONTAKT V.Wolfram  
v\_wolfram@web.de  
www.med.uni-magdeburg.de

## Einleitung

In der pädiatrischen Endokrinologie ist das Knochenalter (KA) für die Diagnostik von Störungen des Wachstums und der Pubertät ein wichtiges Screeningverfahren. Neben den Atlasmethoden (1,2) steht befunderunabhängig das BoneXpert-Verfahren (3) für die Bestimmung des KA aus den DICOM-Bilddaten zur Verfügung.

## Patienten und Methoden

DICOM-Röntgenbilder der linken Hand von 280 Kindern und Jugendl. (weibl. n=), die zur Beurteilung von Wachstum u./o. Pubertät sukzessiv vorgestellt wurden, wurden visuell n. der Atlasmethode (1) beurteilt. Für die vorliegende Analyse wurde das BoneXpert-Modul in das Bildarchivierungssystem PACS integriert. BoneXpert gibt die Messdaten als KA nach Greulich und Pyle (GP) sowie Tanner & Whitehouse 13 Bones (TW3) aus (Abb. 1).

## Zusammenfassung

1. Das visuelle Atlasverfahren nach GP zeigt eine gute Übereinstimmung mit beiden Messwerten nach GP und TW3 der BoneXpert-Analyse.  
2. Die KA-Bestimmung bei Kleinwuchs mit Dysplasie der kurzen Röhrenknochen (SHOX-Dyslasie, Ullrich-Turner-S.) wird in einer Folgestudie evaluiert.

## Ergebnisse

Anhand des Altman-Bland Diagramms bei dem die visuelle Methode zum einen mit den Ergebnissen nach GP (rot) und den Ergebnissen von TW3 (blau) dargestellt wurde, lassen sich Abweichungen der Schwankungsbreite der Übereinstimmung erkennen. Differenzen zwischen visueller Methode und den Datensätzen von BoneXpert werden als Altman-Bland-Diagramm (Abb.2,3) dargestellt. Sowohl das Knochenalter nach GP als auch nach TW3 zeigt im Altersbereich 5-9 J. und > 13J. eine Übereinstimmung der visuellen und automatisierten Methode im Bereich von  $\pm 6$  Monaten. Zwischen 9 und 13 J. liegt die Abweichung bei etwas 1 Jahr, wobei die visuelle Methode höher misst (systematischer Messfehler)

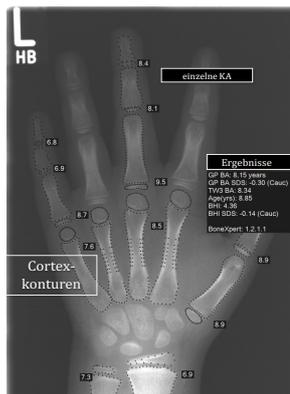


Abb.1: BoneXpert Analyse an Cortexkonturen von 13 Einzelknochen

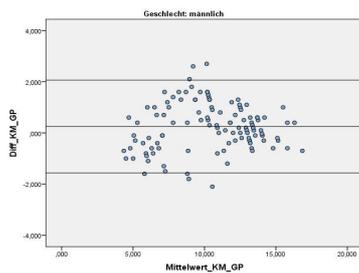


Abb.2: Bland-Altman-Diagramm für die Differenz zwischen visueller und BoneXpert Analyse nach GP

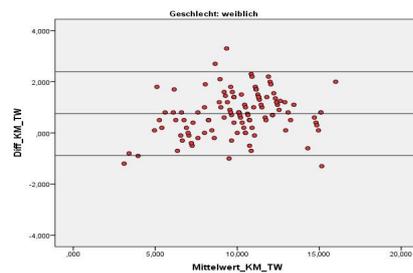


Abb.3: Bland-Altman-Diagramm für die Differenz zwischen visueller und BoneXpert Analyse nach TW3 (13 kurze Röhrenknochen)

## Literatur

1. Greulich WW, Pyle SI. Radiograph Atlas of Skeletal Development of Hand and Wrist. Palo Alto California: Stanford University Press, 1959.
2. Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H et al. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2) Method. London: Academic Press, 1975.
3. H. H. Thodberg, "Clinical Review: An automated method for determination of bone age," Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, vol. 94, no. 7, pp. 2239-2244, 2009.
4. Bland JM, Altman DG Measuring agreement in method comparison studies Stat Methods Med Res. 1999 Jun;8:135-60.