

**Überprüfung der Messmethodenübereinstimmung der gängigen manuellen GP Methode mit der automatischen BoneXpert Methode nach GP zur Bestimmung des Knochenalters bei Kindern mit Pubertas praecox**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Meister Kathrin Elisabeth geb. Stahl**

**2015**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. D. Martin

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. König

**dem Einen**

<b>Abkürzungen.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Geschichte der Röntgendiagnostik.....</b>	<b>8</b>
1.1.1 Erste Normwerte .....	9
1.1.2 Der erste allgemeingültige Standard zur Bestimmung des Knochenalters.....	9
1.1.3 Methode nach Greulich – Pyle .....	10
1.1.4 Methoden nach Tanner – Whitehouse.....	11
1.1.5 Die Rolle der Carpalen.....	12
1.1.6 Entwicklung von Alternativen zur Knochenalterbestimmung .....	15
1.1.7 Problematik des einheitlichen Standards.....	17
1.1.8 Einflussfaktoren auf die Befundung der Röntgenbilder.....	18
1.1.9 BA als wichtiger Parameter in der Diagnostik von endokrinologischen Erkrankungen.....	18
1.1.10 Hormonelle Steuerung des Wachstums .....	19
<b>1.2 Pubertas praecox .....</b>	<b>20</b>
1.2.1 Prädispositionsfaktoren .....	20
1.2.2 Klinik der PP .....	21
1.2.3 Untersuchung.....	23
1.2.4 Apparative Diagnostik .....	23
1.2.5 Therapie .....	25
1.2.6 Resümee: Indikationen zur Bestimmung des exakten Knochenalters bei Verdacht auf Pubertas praecox.....	28
<b>1.3 Bisherige Studienlage zu BX .....</b>	<b>28</b>
<b>1.4 Das Ziel unserer retrospektiven Untersuchungen.....</b>	<b>29</b>
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>30</b>
<b>2.1 Patienten .....</b>	<b>30</b>
<b>2.2 Methoden .....</b>	<b>32</b>
2.2.1 Datenerhebung .....	32
2.2.2 Auswertung der erhobenen Daten .....	39
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>46</b>
<b>3.1 Gesamtauswertung.....</b>	<b>46</b>
3.1.1 Allgemeine Statistik.....	46
<b>3.2 Auswertung der Bilder, die außerhalb des Äquivalenzbereiches liegen</b>	<b>49</b>



3.2.1	Allgemeine Auswertung .....	51
3.2.2	Betrachtung der Befundenden .....	56
3.2.3	Interobservervariabilität.....	59
3.2.4	Ausreißer nach Reanalyse.....	59
<b>3.3</b>	<b>Auswertung der Differenzen abhängig vom Geschlecht .....</b>	<b>63</b>
3.3.1	Jungenbilder .....	63
3.3.2	Mädchenbilder .....	64
<b>3.4</b>	<b>Auswertung der Differenzen abhängig vom Befundenden .....</b>	<b>65</b>
3.4.1	Arzt 1.....	65
3.4.2	Arzt 2.....	66
<b>3.5</b>	<b>Exaktheit der Analyse.....</b>	<b>67</b>
3.5.1	Untersuchung der Befundung zwischen Befunder und BX anhand exemplarischen Langzeitverläufen .....	67
<b>3.6</b>	<b>Die Verlässlichkeit von BX bei PP .....</b>	<b>72</b>
3.6.1	Vergleich der Knochenaltersdifferenz der Erstbefunde .....	72
3.6.2	Analyse des Behandlungszeitpunktes .....	73
3.6.3	AHP mithilfe des Knochenalters bei Pubertas praecox .....	77
3.6.4	Vergleich der Zielgröße mit der erreichten Größe der therapierten Patienten zum Zeitpunkt des letzten Röntgenbildes.....	77
3.6.5	Wachstumsgeschwindigkeit der Kinder unter Therapie und ohne Therapie im Vergleich .....	78
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>80</b>
<b>4.1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>80</b>
4.1.1	Leistungsfähigkeit von BX in der Gesamtbetrachtung .....	82
4.1.2	Verlässlichkeit der Analyse bei schwierigen Bildern .....	85
4.1.3	Verlässlichkeit der Analyse von BX bei Mädchenbildern und Jungenbildern .....	87
4.1.4	Interobservervariabilität als Ursache von unterschiedlichen Befundergebnissen .....	88
<b>4.2</b>	<b>Präzision von BXBA.....</b>	<b>90</b>
<b>4.3</b>	<b>Bedeutung von BXBA bei Pubertas praecox .....</b>	<b>92</b>
4.3.1	BoneXpert in der Diagnostik .....	93
4.3.2	BXBA in der Therapie .....	94
4.3.3	BXBA zum Therapieende .....	96
4.3.4	AHP und Zielgröße mit und ohne Therapie .....	97
4.3.5	Wachstumsgeschwindigkeit unter Therapie .....	98
<b>4.4</b>	<b>Grenzen des Programms und Ausblick .....</b>	<b>98</b>

<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>101</b>
<b>6 Anhang.....</b>	<b>103</b>
6.1 Erscheinen der Knochenkerne im Röntgenbild .....	103
6.2 Ätiologie der PP .....	104
6.3 Diagnostikschema bei Verdacht auf PP.....	105
6.4 Ursachen der PP bei unseren Patienten .....	106
6.5 Exemplarische Darstellung der BX Analyse bei 5 Fällen zur Veranschaulichung der Interobservervariabilität .....	107
6.6 Befundungsdifferenzen und Rebefundung .....	119
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>123</b>
<b>8 Danksagung .....</b>	<b>133</b>

## Abkürzungen

- AHP = adult height prediction
- BA = bone age (Knochenalter)
- BAman = manuelles Knochenalter, manueller Befund
- BMI = Body – Mass – Index
- BP = Bailey-Pinneau, Methode zur Bestimmung der Endgröße
- BX = BoneXpert
- BXBA = Knochenalter, welches von BoneXpert automatisch bestimmt wird, sogenanntes BoneXpert bone age, oder auch BX Befund genannt
- CA = chronologisches Alter des Kindes
- CASAS = Computer – assisted – skeletal – age – scores
- DICOM = digital Imaging and Communications in Medicine data format
- ER = endoplasmatisches Retikulum
- GP = Greulich – Pyle
- J = Jahr/Jahre
- K = Kind
- KI = Konfidenzintervall
- Lj. = Lebensjahr
- man = manuell
- MW = Mittelwert
- PP = Pubertas praecox
- PP\_ = proximale Phalanx \_ (hier steht die Nummer des Phalanx)
- Pubertätsstadien
- Referenz BA = Referenzknochenalter
- rms = Root mean square Error
- ROI = region of interest
- RUS Methode = Radius – Ulna – Short – bones – Methode
- SD = Standardabweichung (= standard deviation)
- SMS = summed maturity score
- TGE = theoretical growth evaluation
- TW = Tanner – Whitehouse
- TW2 = Tanner – Whitehouse – 2 – Methode

# 1 Einleitung

BoneXpert (BX) ist ein vollautomatisches Computerprogramm zur Knochenalterbestimmung mit dem Röntgenbilder von Kinderhänden befundet werden können. Es wurde aufgrund der Problematik der großen Streubreite in der konventionellen Befundung und der daraus resultierenden Häufigkeit an Fehlern in der Diagnostik entwickelt. Während den letzten Jahrzehnten haben sich die Methoden nach Greulich – Pyle sowie nach Tanner – Whitehouse in den meisten Zentren etabliert. Diese Methoden sind jedoch subjektiv und trainingsabhängig, was in Abhängigkeit der Fähigkeiten und Erfahrung des Befunders zu Fehlern in der Diagnostik führen kann.

BX soll eine standardisierte und damit exaktere Diagnostik ermöglichen. Die Validität dieses Programms wurde schon bei gesunden Kindern untersucht. (73, 132)

Wir untersuchten die Validität des Programms bei einer Gruppe von Kindern mit Pubertas praecox. Diese Patientengruppe zeigt ein verschobenes Reife-, Größenverhältnis der Knochen zugunsten der Reife.

Neuerungen in Diagnostik und Befunderhebung, sowie Beurteilung, erreichen ein Maximum an Effizienz in der Praxis, wenn durch ihren Einsatz ein sicheres geschultes Befunderauge ersetzt werden kann, ohne dass es dem Patienten zum Nachteil gereicht. Ob dies durch den Einsatz von BoneXpert gewährleistet werden kann, soll in der folgenden Arbeit untersucht werden.

## 1.1 Geschichte der Röntgendiagnostik

1895 entdeckte der Physiker Wilhelm Conrad Roentgen eine neue Strahlungsart, die es ermöglichte, Körper zu durchleuchten und dadurch die unterschiedliche Dichte der inwendigen Strukturen darzustellen, die „Röntgenstrahlen“. Bereits 14 Jahre später entschied der Pädiater Thomas Morgan Rotch, das Röntgen der Hand zur Schulreifebestimmung hinzuzuziehen. Seine Beobachtung, dass die Reife des Kindes, die direkten Einfluss auf Aktivität, sportlichen Erfolg und weitere intellektuelle Entwicklung hat, nicht nur durch das chronologische Alter, sondern auch durch Körpergröße und körperliche Entwicklung bestimmt wird, ließ ihn hoffen dass

das Röntgen der Hand eine weitgehend neutrale Aufschlüsselung der Reife des Kindes ermöglichen könnte. (3, 95, 103) Als „Altersindikator“ entdeckte Rotch die kleinen Knochen der Hand. (20, 103)

Es hatte bis dahin keine einheitlichen Normwerte gegeben, die Krankheiten, Auffälligkeiten und Abnormalitäten auch verlässlich als pathologisch erkennen ließen und das Gesunde als solches definierten. (113)

### 1.1.1 Erste Normwerte

1927 wurde die erste Methode zur Skelettgrößenbestimmung nach Munk entwickelt. Dabei wurde jedem Knochen ein Wachstumsalter zugeteilt, das in Größe und Ossifikationsstadium einem chronologischen Alter entsprach. (34, 104)

Davies und Parson untersuchten zeitgleich zu Munks Untersuchungen 5000 Röntgenbilder auf die Entwicklung der Knochen und das durchschnittliche Erscheinen der Epiphysen hin. (35) Die Ossifikationsprozesse der Handknochen bei gesunden Kindern nach den Beobachtungen von Davies und Parson (35), sind in Tbl. 1 im Anhang detailliert aufgeführt.

### 1.1.2 Der erste allgemeingültige Standard zur Bestimmung des Knochenalters

Es war nicht nur das Interesse daran gestiegen, die beobachteten Veränderungen zu erfassen und zu normieren, sondern auch der Wunsch das ganze System zu durchdringen und zu erfassen.

Greulich und Pyle untersuchten nordamerikanische Kinder westeuropäischer Abstammung, welche der oberen Mittelschicht angehörten. Sie veröffentlichten 1952 den ersten Atlas mit radiologischen Aufnahmen von linken Kinderhänden in chronologischer Reihenfolge bis zum Abschluss der Ossifikation. Eine überarbeitete Ausgabe erschien 2001. Der Greulich – Pyle – Atlas ist noch heute die meist verwendete Referenz. (47)

Bayley und Pinneau fokussierten das Ziel, prädiktiv so genau wie möglich die Endgröße der Kinder einzuschätzen. Die Methode zur Endgrößenprognostik nach Bayley und Pinneau basiert auf der Methode zur Bestimmung des Knochenalters nach Greulich – Pyle. (11, 139) Tanner et al. untersuchten ein

Patientenkollektiv in England und stellten hierbei eigene Formeln zur Endgrößenprognostik auf. Sie stellten fest, dass die Größe der Eltern, das aktuelle BA, aktuelle Größe, sowie der Stand der Pubertät für eine zuverlässige Prognose berücksichtigt werden müssen. (115, 117)

Kemperdick wies 1981 an einer Gruppe westdeutscher Kinder nach, dass es in Bezug auf das Knochenalter Unterschiede zwischen europäischen und amerikanischen Kindern gibt. Er schlug vor, diese Erkenntnis anhand von Korrekturwerten in die Bewertung zu integrieren. (59) In Deutschland werden die Tanner – RUS – Methode (112) aus England sowie die Greulich-Pyle Methode (47) aus den USA stammend als gängige Verfahren angewendet. In der Praxis werden bei europäischen Kindern keine Korrekturfaktoren benötigt, da die Unterschiede in der Ossifikation zu geringfügig sind. (48, 82, 132) Bei anderen Nationalitäten müssen sie berücksichtigt werden.

### 1.1.3 Methode nach Greulich – Pyle

In den 30er Jahren sammelten Greulich und Pyle Röntgenbilder von linken Kinderhänden in Nordamerika. Von gesunden Kindern der oberen Mittelschicht wurden im ersten Lebensjahr Aufnahmen in vierteljährlichen Abständen gesammelt. Bis zum 5. Lebensjahr geschah dies halbjährlich und ab dem 5. Lebensjahr jährlich bis zum adulten Reifestadium der Knochen. Alle Aufnahmen wurden nach Altersklassen sortiert. Innerhalb jeder Altersstufe wurden 100 Bilder ausgewählt, die wiederum der Reife entsprechend (vom unreifsten zum am weitesten ossifizierten) angeordnet wurden. Dasjenige Bild, welches in seiner Reife in der Mitte der 100 Bilder lag und nicht mehr als 2 % vom chronologischen Alter abwich, wurde ausgewählt. Dieses Bild steht damit repräsentativ für das zum chronologischen Alter (CA) gehörende Knochenalter (BA) und ist im Atlas abgebildet. Wenn mehrere Bilder zur Auswahl standen wurde jenes gewählt, das von einem Kind stammte dessen Aufnahmen auch in anderen Altersklassen repräsentativ im Atlas abgebildet wurde. So konnte die Reifeentwicklung so klar wie möglich repräsentiert werden. Je größer die Anzahl an verschiedenen Kinder ist, deren Röntgenbilder im Atlas abgebildet wurden, umso größer wird der Artefakt durch die Variation der

Knochenstruktur und Reife im Normbereich zwischen den verschiedenen Kindern. (47)

Zusätzlich zu den Aufnahmen wurden die Ossifikationsfortschritte der einzelnen Knochen untersucht, ausgewertet und tabellarisch gesondert im Atlas erfasst. (47) Mit diesen standardisierten Aufnahmen der linken Hände gesunder Kinder, die dem CA entsprechen, können die Aufnahmen der Kinderhände, deren Knochenalter bestimmt werden müssen, vom jeweiligen Arzt verglichen werden. Er/Sie wählt die Aufnahme, welche seiner/ihrer Meinung nach die größte Übereinstimmung zeigt. So kann das BA vergeben werden. Bailey und Pinneau passten ihre Berechnungen zur Endgrößenbestimmung an und entwickelten ihre Methode auf Grundlage des GP – Atlases. Die Endgrößenprognose nach Bailey und Pinneau ist heute Standard. (11)

#### **1.1.4 Methoden nach Tanner – Whitehouse**

Tanner und Whitehouse beschäftigten sich in England mit der Entwicklung von Kindern. Neben auxologischer Daten, Pubertätsstadien und Endgröße widmeten auch sie sich der Knochenalterdiagnostik. Mit Hilfe von Röntgenbildern befassten sie sich mit dem Ossifikationsprozess jedes einzelnen Knochens. In England untersuchten sie dazu gesunde Kinder in einem Zeitraum von über 12 Jahren in Abständen von sechs Monaten. Tanner und Whitehouse vergaben Reifestadien von A – H oder I chronologisch der Reife folgend für jeden einzelnen Knochen. A definiert das Erscheinen des Knochenkerns und H bzw. I das Adoleszenzstadium des Knochens. Jedes Stadium wird mit Hilfe von Erklärungen, Schaubildern und Röntgenaufnahmen dargestellt und erläutert. Zusätzlich entwickelten TW abhängig von den jeweiligen Bedürfnissen in der Praxis verschiedene Punktesysteme um das BA zu ermitteln. So bezieht die Carpale – Methode die carpalen Knochen mit ein und die RUS – Methode bewertet Radius, Ulna und die kurzen Handknochen zusätzlich. Die TW – Methode wurde optimiert und in die sogenannte TW2 – Methode umbenannt. Je nach System werden dem einzelnen Knochen unterschiedlich viele Punkte und dadurch unterschiedlich

viel Bedeutung, zugeteilt. Dies bedeutet, dass die Reifeprozesse für jeden Knochen einzeln erfasst sind und die verschiedenen Ossifikationsstadien einem Punktescore zugeteilt werden. Dieser ist für jedes Befundungsverfahren abgewandelt und angepasst. Die Punkte aller befundeten Knochen werden summiert.

In einer Tabelle ist die Punktzahl des Reifescorers mit dem entsprechenden Knochenalter aufgeführt. So wird über die Anzahl der Punkte das entsprechende Knochenalter ermittelt. Die höchste Gesamtpunktzahl beträgt 1000 und entspricht einem ausgereiften adulten Knochenalter. (116) Auf der Grundlage dieses Knochenalters entwickelten Tanner und Whitehouse zusätzlich Formeln, mit denen die Endgröße annähernd berechnet werden kann. (112, 115, 117) Mit Hilfe der durchschnittlichen Elterngröße berechneten Tanner et al. einen durchschnittlichen Korrelationskoeffizienten von 0,53 bei Jungen, bzw. 0,49 bei Mädchen (Alter 2 – 9 Jahre). (109) Es gibt je nach Alter eine gewisse Variationsbreite der Ergebnisgenauigkeit dieser Endgrößenprognose. Die Ursachen hierfür liegen u.a. an der bisher nicht eindeutig definierten biologischen Reife, dem skelettalen Wachstum, der mangelnden Korrelation zwischen Testesvolumen und BA, sowie einem diskontinuierlichen, individuell variablen Reifungsprozess der Knochen. Jeder einzelne Knochen hat eine gewisse Variationsbreite, einen Bereich, in dem er sich entwickelt, verändert und reift. Somit liegt die Genauigkeit der Endgrößenprognose bei gesunden Kindern nach der Mark I / II Methode bei + / - 3 cm. (13) Kinder mit Pubertas praecox wurden in die Studien nicht mit einbezogen, daher kann anhand der Berechnungen nach Tanner et al. keine valide Aussage über die Endgrößenprognose dieser Patienten getroffen werden.

#### **1.1.5 Die Rolle der Carpalen**

Die carpalen Knochen werden nicht in allen diagnostischen Verfahren berücksichtigt. Greulich und Pyle etwa messen den Carpalen keine bedeutende Rolle bei. (47) Deshalb berücksichtigen wir die Carpalen nicht bei der BA Ermittlung. Dennoch soll ein kurzer Einblick in die Diskussion um die



Carpalen gegeben werden. Um allen klinischen Bedürfnissen gerecht zu werden entwickelten Tanner und Whitehouse eine Methode, in welche die Carpalen integriert sind. (116)

Bei Kleinkindern sind die phalangealen Knochen aufgrund inkompletter Ossifikation oder fehlerhafter Aufnahmeposition der Hand schwieriger zu beurteilen. Man erhofft sich durch die Ergänzung mit den Carpalen eine genauere Befundung. Das soll durch die Anzahl der Knochenkerne, Form und Größe der Carpalen, die auf dem Röntgenbild sichtbar sind, erreicht werden. Die automatische Auswertung dieser Region sei unabhängig von der exakten Lagerung der Hand während der Röntgenaufnahme. (117, 128, 140) Wenzel et al. zeigten anhand der untersuchten TW2 – Methode, dass die größte Übereinstimmung sowohl zwischen verschiedenen Befundern als auch Untersuchungszeitpunkten, bei den separat befundeten carpalen Knochen bestand. Da es bei minimalen Beurteilungsdifferenzen der carpalen Knochen zu großen Abweichungen im BA kommt sei es wichtig dass alle Diagnostiker denselben Standard benutzen. Sonst seien die Follow-up Befunde nicht adäquat auszuwerten. (136)

Tanner et al. stellten Entgegengesetztes fest. Da Form, Größe und daher die BA Bestimmung der Carpalen leicht durch die Handposition während der Röntgenaufnahme verändert werden kann, kommt es zu unterschiedlichen Ergebnissen. Nach der TW Methode verändert der Unterschied um ein Reifestadium in der Bewertungsskala das BA um möglicherweise zwei Jahre. (116)

Johnston et al. untersuchen anhand amerikanischer Kinderhände den Einfluss der Carpalen auf die Auswertung. Die Carpalen reifen langsamer als die Phalangen und variieren in ihrer Entwicklung mehr. Das führt zu einem systematischen nicht signifikanten Fehler in der Beurteilung. Deshalb raten die Autoren zum Weglassen der Carpalen, um mit den Epiphysenbefunden ein exakteres Ergebnis zu erzielen. (54) Ab dem Alter von ca. 7 Jahren nimmt der Einfluss der Störfaktoren durch das Einbeziehen der Carpalen zu. (6)

Kirks rät deswegen ebenfalls dazu, die carpalen Knochen bei der Knochenalterbestimmung nicht zu befunden. (62) Die Integration der Carpalen

in die Diagnostik führt zu einer größeren Ungenauigkeit. (6, 62) Das bestätigt eine chinesische Studie von 2007. Es wurden 909 Röntgenbilder untersucht von denen 70-100% der Befunde mit dem GP – Atlas nicht übereinstimmten. Die Entwicklung der Carpalen war nicht nur zwischen den Befundern und dem neu eingeführten Programm zur automatischen Befundung der Carpalen unterschiedlich sondern auch zwischen chinesischen und taiwanesischen Kindern. Das verwendete automatische Knochenalterbestimmungsprogramm für Kinder zwischen 1 – 8 Jahren mit Hilfe der Carpalen zeigte somit noch keine Erfolge. (52)

Es ist schwierig, eine eindeutige Aussage über die Rolle der Carpalen bei der Knochenalterbestimmung zu treffen. Die Befundung hat laut Tanner und Whitehouse ihren nicht irrelevanten Platz in differentialdiagnostischen Voruntersuchungen. (112, 116) Inhalative Glucocorticoidtherapie bei Asthma bronchiale wirkt sich beispielsweise auf die Carpalen suppressiv aus. Die anderen Knochen reifen weiter. (134) Eine Hypothyreose führt zu einer verlangsamten carpalen Entwicklung. (75) Weiter werden Frakturen als Ursache von Schmerzen, epiphyseale Dysplasien, Calcifikationen als Hinweis auf ein tumoröses Geschehen (Osteoid osteom) (25) als Beispiele genannt, die weit über endokrinologische Ursachen hinaus gehen. Bei einer juvenilen Arthritis, congenitalen Syndromen u.v.a. wird die intermetacarpale Breite beurteilt. (93) Es gibt Unterschiede in der BA Bestimmung mit und ohne Integration der carpalen Knochen. Die „Carpale – Methode“ nach TW vernachlässigt die Epiphysenfuge und legt den Schwerpunkt auf die carpalen Knochen. Betrachtet man jedoch diese Methode nach zeitlichem Aufwand in der Anwendung, ist sie nicht für den Klinikalltag geeignet. Außerdem ist bei älteren Kindern die Fehlinterpretation des Knochenalters durch das Vernachlässigen der Epiphysenfugen zu groß.

In unserer Patientengruppe von Kindern mit Pubertas praecox kommt zu diesen genannten Ungenauigkeiten hinzu, dass durch die hormonelle Therapie v.a. die Röhrenknochen im Ossifikationsprozess gebremst werden. Diese sind deutlich stärker östrogengetriggert, als die Reifung der Carpalen. (26, 30, 54, 88) Bei den Carpalen bleibt die Ossifikation weiterhin progredient.

Es gibt daher ein sehr diffuses Wachstumsbild, wenn man die Carpalen mit einbeziehen würde. Aus diesem Grund werden die Carpalen nicht berücksichtigt.

#### 1.1.6 **Entwicklung von Alternativen zur Knochenalterbestimmung**

1983 publizierten Zachmann et al. ein semi – automatisiertes Screeningprogramm, genannt Theoretical Growth Evaluation (= TGE), das die Röntgenbilder der linken Hand mit dem digitalisierten Satz der Greulich – Pyle – Atlasbilder vergleicht. Es ist geeignet, um gesunde Hände auszusortieren und Differenzen wahrzunehmen. So wird das Bild mit Normwerten verglichen, sowie anhand hinterlegter Formeln und Konstanten ausgewertet. Die manuelle Bewertung wird dadurch unterstützt. Sie kann nicht ersetzt werden. Die Interpretation pathologischer Auffälligkeiten, die verschiedenste Ursachen haben können, bleibt in der Verantwortung eines Experten. (138) Bei Auffälligkeiten muss gesondert zusätzlich radiologisch beurteilt werden. Ein Vorteil dieser halbautomatischen Bewertung ist die Zeitersparnis, da dieses Programm von einer medizinisch – technischen Assistenz bedient werden kann. Kritische Fragestellungen können durch das TGE jedoch nicht beantwortet werden und bleiben daher in der diagnostischen Beurteilung der Radiologen. (138)

Gertych, Zhang et al. sammelten 1997 bis 2008 Röntgenbilder und entwarfen daraus auf Grundlage der Röntgendiagnostik nach Greulich und Pyle einen digitalen Atlas (= Digital Hand Atlas), der Kinder aus verschiedenen sozialen Schichten und ethnischen Hintergründen einschließt. (43, 141)

Mitteuropäische gesunde Kinder wurden nach dieser Methode befundet. Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse: Die maximale Differenz zwischen dem Knochenalter und chronologischen Alter lag bei  $3,3 + / - 10,8$  Monate. (48) Auf unterschiedliche Knochenwachstumsmuster bei verschiedenen Volksgruppen, wurde bei der Entwicklung des Atlas Rücksicht genommen. (141)

Eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik stellt die Methode BonAge dar. Damit wurde es möglich ein digitalisiertes Ultraschallbild der Phalangen, sowie

Carpalen der Hand zu erhalten, was dann digital und automatisch ausgewertet werden kann. Diese Methode sollte eine einfache Bedienung des Ultraschallgerätes, kurze Messzeiten, gute Präzision und bedienerunabhängige Ergebnisse auf Grundlage der Methode nach Greulich und Pyle ermöglichen. Jedoch hat sich ihre Störanfälligkeit gezeigt. Zudem werden Fehlbildungen, Mineralisierungsstörungen sowie ein dissoziiertes Knochenalter nicht erkannt. (1, 78) Es ist eine deutliche Variationsbreite in der Interpretation von akzelerierten, bzw. dezelerierten Knochen erkennbar. Die Folge davon ist eine inadäquate mangelhafte Diagnostik. Deshalb bleibt die Ultraschalldiagnostik der Hände lediglich weiterer Bestandteil von Studien, wird aber nicht in der Klinik angewendet. (60)

BoneXpert (BX) bietet als vollautomatisches Programm die Möglichkeit, Hände zu befunden. Ethnizität und Geschlecht müssen wie bei allen anderen Methoden zur Knochenalterbestimmung bekannt sein um die Ergebnisse zu interpretieren. BoneXpert ist sowohl auf die Greulich – Pyle Methode als auch auf die Tanner – Whitehouse Methode kalibriert und bietet für die jeweilige Hand Ergebnisse nach beiden Methoden an.

Das Alter bleibt zu einem gewissen Grad der limitierende Faktor. Zur Analyse werden verknöcherte Strukturen benötigt. Aus der Dichtedifferenz zwischen Knochen und Knorpel, die als Graustufen auf dem Röntgenbild erscheinen, berechnet BoneXpert das Knochenalter. Die Epiphysen der kurzen Handknochen sind erst nach dem zweiten Lebensjahr bei Mädchen, bzw. dritten Lebensjahr bei Jungen ausreichend ossifiziert, damit die Daten zu einer automatischen Bestimmung des Knochenalters ausreichen. Es gilt bisher ein Knochenalter von 2 – 15 Jahren bei Mädchen, sowie 2,5 – 19 Jahren bei Jungen, als bestimmbar. (122) Zusätzlich zur Bestimmung des Knochenalters wurde anhand der Daten der ersten Zürcher Longitudinalstudie ein Modell zur akkuraten Voraussage der Endgröße entwickelt. Dieses vollautomatische Adult Height Prediction (AHP) – Modell basiert auf den BA Ergebnissen die durch BX befundet wurden. Es wurde bereits in vielen Kliniken weltweit in den Klinikalltag integriert. (2, 125, 126) Mithilfe der Knochenreifebestimmung nach BoneXpert lässt sich praktikabel eine verlässliche Prognose stellen.

### 1.1.7 Problematik des einheitlichen Standards

1971 verglichen Roche et al. die beiden gängigen Knochenalter (= BA) Bestimmungsmethoden. Mit der Methode nach Greulich und Pyle wurde im Durchschnitt ein tendenziell zu niedriges Knochenalter berechnet, wo hingegen mit der TW Methode ein eher im Vergleich zum chronologischen Alter zu hohes Knochenalter diagnostiziert wurde. (100) So entwickelten Roche et al. 1988 die so genannte Fels – Methode zur Bestimmung des Knochenalters. Hierbei wurde, wie bei den Methoden nach Greulich – Pyle und Tanner – Whitehouse, die linke Hand inklusive Handgelenk beurteilt. (100)

1981 untersuchte Kemperdick eine Gruppe von westdeutschen Kindern, um verschiedene Verfahren zur Bestimmung des Knochenalters auf Genauigkeit und Durchführbarkeit zu überprüfen. Die Greulich – Pyle – Inspektionsmethode und die Tanner – RUS – Methode waren am praktikabelsten und genauesten. Zusätzlicher Vorteil der GP – Methode ist die Kompatibilität mit der Endgrößenbestimmungsmethode nach Bayley und Pinneau. (59) Bei allen anderen Methoden, wie Greulich – Pyle – knochenspezifische – Summationsmethode, sowie der Tanner – 20 – B – Methode müssen Korrekturfaktoren für westdeutsche Kinder eingerechnet werden.

Buckler stellte 1983 dar, dass die zur Diagnostik hinzugezogenen Methoden keinem gemeinsamen Standard entsprachen. (23) Somit wurde laut einer Umfrage in England/Wales 76 % der Diagnostik mit Hilfe des Atlas nach Greulich – Pyle durchgeführt. 20 % der Diagnostiker verwendeten die Methode nach TW. 4 % benutzten andere Schemata. 12 % von allen befragten Klinikern stützen ihre Diagnostik nicht nur auf eine Methode, sondern integrierten mehrere Methoden in die Diagnostik. (23)

Der fehlende Standard der Knochenalterinterpretation führt zu einer uneinheitlichen Diagnosestellung, Interpretation und mangelhaften Folgeergebnissen, wie z.B. der Endgrößenprognose. (13, 24)

### 1.1.8 Einflussfaktoren auf die Befundung der Röntgenbilder

Die Befundung der Röntgenbilder wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst.

1. nicht alle Kliniken benutzen die gleichen Methoden
2. aufnahmebetreffende Faktoren: Belichtung, Handposition
3. patientenbetreffende Faktoren: Geschlecht, Ethnizität, familiäre Verhältnisse, sozialer Hintergrund, BMI
4. untersucherabhängige Variablen und Einflussfaktoren: Erfahrung, Zeit, körperliche und geistige Verfassung des Untersuchers, wechselnde Befunder innerhalb des Longitudinalverlaufes eines Patienten (55, 61), mangelnde Kommunikation, fehlende prospektive und retrospektive konsiliarische Fallbesprechungen.

### 1.1.9 BA als wichtiger Parameter in der Diagnostik von endokrinologischen Erkrankungen

Die Bestimmung der Skelettreife ist ein Bestandteil der Diagnostik bei mehreren endokrinologischen Störungen, inklusive der Pubertas praecox.

Hormone beeinflussen den Knochenstoffwechsel und die Skelettreifung.

Daher kann das Röntgenbild auf endokrinologische Störungen Hinweise geben. (4, 75, 76, 137) Es ist nur aussagekräftig, wenn die Grunderkrankung schon einige Wochen bis Monate besteht, da diese Zeit notwendig ist, damit sich hormonelle Störungen in einer Veränderung des Knochenwachstums zeigen. Es kann bei einer pathologischen Hormonaktivität eine Verlangsamung oder Beschleunigung des Knochenalters sowie des Wachstums bewirken. Ist dies der Fall, stimmen Knochengröße und Reiferelation nicht mehr mit den physiologischen Werten überein. Alle Erkrankungen, die das Knochenalter beeinflussen, beeinflussen durch die veränderte Ossifikation auch die Endgröße, da sich die Wachstumsfugen schneller oder langsamer schließen und dadurch das Längenwachstum frühzeitig oder verspätet beendet wird.

Mit Hilfe von halbjährlichen bis jährlichen Röntgenbildkontrollen lassen sich Ossifikationsgeschwindigkeit, wie auch die unterschiedliche Entwicklung vor

und während der Therapie überwachen. Bei suffizienter Therapie einer verfrühten Pubertät, beispielsweise, kommt es zu einer langsameren Progression, bzw. zum Stagnieren des BAs solange die Therapie andauert. (23)

#### 1.1.10 Hormonelle Steuerung des Wachstums

Der menschliche Körper kann Prozesse wie Wachstum und Wachstumsstillstand über Triggersubstanzen, Hormone, die teilweise entgegengesetzte Funktionen besitzen steuern. Als Hormone mit wachstumsförderndem Einfluss sind Wachstumshormon, Dihydrotestosteron, sowie IGF – 1 zu nennen. Wachstumshormon und IGF-1 stimulieren das Längenwachstum. Zusätzlich beeinflusst Dihydrotestosteron das Wachstum, indem es dieses beschleunigt. Als wachstumshemmend, gelten Glucocorticoide. (86, 108) Östrogen beschleunigt das Wachstum wie Dihydrotestosteron, triggert aber auch den Fusionsprozess der Chondrozyten und deren Umwandlung, bzw. ersetzt diese durch Osteoblasten und Gefäße, was schließlich zum Verschluss der Epiphysenfugen und damit zum endgültigen Wachstumsstopp des ausgewachsenen Menschen führt. (135) Bei fehlendem Östrogen verschließen sich die Wachstumsfugen spät, es kommt zum Hochwuchs. Die Östrogenrezeptorenzahl in den ERs der „Growth plates“ nimmt mit dem Eintritt der Pubertät zu. Die Anzahl der Rezeptoren ist vom Pubertätsstadium abhängig. Die Rezeptorenzahl ist in der frühen Pubertät erhöht. (88) Mit zunehmendem Pubertätsstadium sinkt die Rezeptorenanzahl wieder. (30) Durch die Anzahl der Rezeptoren und den Östrogenpeak in der Frühpubertät kommt es zu einem starken Wachstumsschub noch vor Einsetzen der Menarche. (114) Bei Jungen findet man Aromatase in den Knorpelzellen der Wachstumsfugen. Dort werden Androgene zu Östrogenen konvertiert. (51) Deshalb gehören Aromataseinhibitoren zusammen mit Antiandrogenen zur Therapie bei Jungen mit einer bestimmten genetischen Form der Pubertas praecox (FMPP= familial male-limited precocious puberty). (39)

## 1.2 Pubertas praecox

Die Inzidenz dieses Krankheitsbildes beträgt 1:5000-10000. Mädchen sind doppelt so häufig betroffen wie Jungen. (68, 69)

Man spricht von Pubertas praecox, wenn bei Mädchen vor dem 8. Lebensjahr sowie bei Jungen vor dem 9. Lebensjahr Pubertätsmerkmale auftreten. Dies sind die Werte für Europa. In Amerika zeigt sich die Tendenz, dass bei Mädchen die Pubertät immer früher beginnt. So empfehlen Kaplowitz et al. schon 1999 in den geltenden Leitlinien, zu einer Pubertas praecox, die Altersgrenze bei afroamerikanischen Mädchen auf 6 Jahren, bei weißen amerikanischen Mädchen auf 7 Jahren zu senken. (56) Mora et al. bestätigen diese Beobachtungen. (56, 83) Bisher sind die Altersgrenzen unverändert bei 8 Jahren für Jungs (Hoden > 3,5 ml) und 9 Jahre für Mädchen (Bruststadium B2 nach Tanner). Das dient trotz diesem vermeintlichen Trend dazu, dass organische Ursachen der frühen pubertalen Entwicklung nicht übersehen werden. (107) Im Anhang sind die Ursachen die zu einer Pubertas praecox führen können, tabellarisch zusammengefasst. (Tbl. 2)

### 1.2.1 Prädispositionsfaktoren

Der Beginn der Pubertät wird bei jedem Kind nicht nur durch intrinsische hormonelle Prozesse (99) beeinflusst, sondern zusätzlich durch äußere Faktoren. Dazu gehören Ernährung, Licht, Genetik, Familiengeschichte (31) sowie psychosoziale Faktoren. (99, 102) Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass der Zeitpunkt wie auch das Tempo der Pubertät polygenetisch vererbt sowie repräsentiert sind. Ein Gennetzwerk reguliert diese komplexen Prozesse. So wurden Gendefekte im LIN28B, LIN28A, KISS1 und KISS1R auf einen Zusammenhang mit einer Pubertas praecox untersucht. Bisher wurde der Zusammenhang nicht bestätigt. (31, 129) In der Zwischenzeit sind drei Fälle mit Pubertas praecox bekannt, bei welchen eine distale Deletion eines kurzen Armes des Chromosoms 9 vorliegt. In dieser Region ist unter anderem das DMRT1 Gen lokalisiert, welches an der Funktion der Gonaden beteiligt ist. (33) Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet. Dies zu bestätigen bedarf weiterer Untersuchungen.



Es hat sich gezeigt, dass adoptierte Kinder ein 10 – 20fach erhöhtes Risiko haben, an Pubertas praecox zu erkranken. Mädchen, die ohne Vater aufwuchsen, zeigen häufiger als die restliche Bevölkerung eine idiopathische PP. Kinder aus sozial schwachen Familien oder emotional belastenden Verhältnissen sind ebenso betroffen. Frühe maternale Menarche, sowie geringes Geburtsgewicht beeinflussen den Zeitpunkt der Pubertät ebenfalls. (27, 29, 31) Bei erhöhter Exposition mit chemischen östrogenartigen Mitteln ist das Risiko ebenfalls erhöht. (29) Hier werden beispielsweise Cannabinoide, wie Marihuana, genannt, die vom Östrogenrezeptor erkannt werden. Dadurch entfalten sie östrogenähnliche Wirkungen und führen zu einem früheren Epiphysenschluss. Kosmetika mit östrogenartigen Zusatzstoffen können zu einer frühen Entwicklung von Pubertätsmerkmalen führen. (102) Eine erhöhte Exposition mit Steroidrezeptor bindenden Chemikalien, wie DDT, Dioxin und Biphenyle haben ebenfalls einen Einfluss auf das Wachstum und die Entwicklung von Kindern, sowie auf den Zeitpunkt des Pubertätsbeginns. (40, 53, 87) Kinder mit hohem BMI, sowie dickeren Hautfalten sind im Verhältnis häufiger betroffen. (28)

### 1.2.2 Klinik der PP

Die Vorstellung der Patienten erfolgt häufig aufgrund beobachteter Zunahme der sekundären Pubertätsmerkmale durch die Eltern. Eine dänische Longitudinalstudie zeigt dass durchschnittlich zwischen dem Auftreten von Pubertätsmerkmalen bis zur Diagnosestellung eine Zeitspanne von 3 (bei Jungen) bis 6 Monaten (bei Mädchen) vergeht. (57)

Relevant und handlungsbedürftig wird bei Mädchen eine fortgeschrittene Thelarche (Tannerstadium B2), bei Jungen eine fortgeschrittene Gonadarche (Tannerstadium G3) gesehen. (28) Zusätzlich findet sich bei Mädchen ein vergrößerter Uterus über 3,5 cm sowie pubertär vergrößerte Ovarien. (32) Ergänzend kommt es zu hormonell bedingten Wachstumsschüben und einem frühzeitigen Verschluss der Epiphysenfuge. Dadurch ist das Wachstum der Patienten frühzeitig beendet. Die Wachstumsprozesse lassen sich im Verlauf mit Hilfe einer Perzentilenkurve darstellen.

Organ	Grenzwerte	Sensitivität / Spezifität in %
uterines Volumen	> 1,8 ml	100 / 100
Uteruslänge	> 36 mm	90 / 100
Ovargröße	> 1,2 ml	82 / 95

Tbl. 3: Übersicht über die sonographischen Messwerte, die als Grenzwerte („cut – off“) gelten. (50)

Das Wachstum zeigt sich hier oft perzentilenflüchtig nach oben. Die prospektive Endgröße kann mit Hilfe des Knochenalters, der Größe der Eltern, der Körpergröße und des chronologischen Alters ermittelt werden, zum Beispiel anhand der Berechnungen nach Bailey und Pinneau oder mit dem BoneXpert Adult Height Prediction Model. (117, 125, 126)

Kinder mit Pubertas praecox erreichen ohne Therapie ihre Zielgröße nicht. Midyett et al. untersucht eine Gruppe an Kindern mit Pubertas praecox, die in frühen Jahren (unter 3 Jahren) erkrankt sind. Um die Diagnostik zu standardisieren wird für die untersuchte Gruppe ein Algorithmus vorgeschlagen. Bei neurologischen Beschwerden steht das MRT im Vordergrund. Bei akzeleriertem Knochenalter und erhöhten Östrogenwerten über 15,0 pg/ml folgt eine Ultraschallkontrolle zur weiteren Differenzierung. (81) In den geltenden Leitlinien der AWMF wird nicht nach dem Alter unterschieden. Die einzigen erwähnten Altersgrenzen, an denen sich der Algorithmus teilt, betrifft Mädchen  $>/< 2$  Jahren, die äußere Pubertätsmerkmale aufweisen, jedoch ohne Knochenalterakzeleration. Bei den Mädchen unter zwei Jahren wird zugewartet, bei den Mädchen die älter als zwei Jahre sind erfolgt die weitere Diagnostik mit Hilfe des Ultraschalls und der basalen Hormonkonzentrationsbestimmung. Bei erhöhten Basalwerten, unabhängig des chronologischen Alters, wird die LH/FSH Ausschüttung stimuliert. Sind diese Werte auffallend, wird anhand des MRTs eine organische Ursache der PP ausgeschlossen. Ähnlich erfolgt bei Jungen die Unterscheidung über das weitere Procedere bei einem chronologischen Alter von 6 Monaten, bei unauffälligem Knochenalter jedoch beginnenden Pubertätszeichen. Alle Jungen, die älter als 6 Monate sind, werden weiter untersucht. Unter 6 Monate Lebensalter wird zugewartet. (133) Je früher die

Therapie eingeleitet wird, desto besser kann dem Wachstumsdefizit und Größenverlust entgegen gewirkt werden. (42, 118)

Die vielen erwähnten Prädispositionsfaktoren machen eine ausführliche Anamnese unerlässlich. (27, 87) Die Familienanamnese, soziale Anamnese, Ernährungsanamnese, Medikamentenanamnese, Geburtsverlauf sowie die bisherige Entwicklung können wegweisend sein.

### **1.2.3 Untersuchung**

Die körperliche Untersuchung schließt das Erfassen der anthropometrischen Daten mit ein. Dazu gehören Kopfumfang (v.a. bei Kleinkindern zum Ausschluss eines Hydrocephalus), Größe, Gewicht, Gewichtsverlauf, Ernährungszustand sowie die Untersuchung des Pubertätsstadiums. Diese Untersuchungen müssen durch die apparative Diagnostik ergänzt werden, denn ein isoliertes Wachstum der Brustdrüsen (isolierte Thelarche, die als idiopathische und harmlose Variante der Entwicklung auftreten kann), sowie ein isoliertes Zunehmen der Pubesbehaarung (d.h. eine isolierte Pubarche, im Sinne einer verfrühten Adrenarche) könnte mit anderen äußerlich nicht sichtbaren Veränderungen vergesellschaftet sein, die für eine Pubertas praecox sprechen würde. Die premature Thelarche stellt eine Differentialdiagnose der zentralen Pubertas praecox dar. Sie hat keine therapeutischen Konsequenzen und ist daher auszuschließen. (79, 91)

### **1.2.4 Apparative Diagnostik**

#### **1.2.4.1 Knochenalter**

Bei bestehender Pubertas praecox akzeleriert das Knochenalter nicht synchron mit der Entwicklung der sekundären Pubertätsmerkmale. Bei Mädchen schreitet das Knochenalter zeitnah mit der Entwicklung voran, bei Jungen um bis zu 1 Jahr verzögert. (28)

Als Goldstandard gilt, das Knochenalter der linken Hand der Kinder zu bestimmen. (63) Auch die rechte Hand ist zur Röntgendiagnostik geeignet. In Studien hat sich jedoch herausgestellt, dass die Knochenentwicklung der linken Hand weniger Variationen und Abweichungen unterworfen ist, und

somit genauere Ergebnisse liefert. Somit ist ein Unterschied nachweisbar, aufgrund dessen sich das Röntgen der linken Hand als Standard etabliert hat. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. (23, 47, 73)

Eine Akzeleration der Skelettreifung um mehr als 2 SD ist ein sehr starker Hinweis auf einer Pubertas praecox. Das Knochenalter liefert auch Informationen über den Fortschritt der Erkrankung. (63) Ein Knochenalter von 13,5 Jahre korreliert hochgradig mit der Menarche. Bei Jungen ist im Gegensatz dazu keine klare Korrelation zwischen Testesvolumen und BA gegeben. (13) Bei altersgemäßem Knochenalter und perzentilengerechter Wachstumsgeschwindigkeit kann eine Pubertas praecox als Differentialdiagnose normalerweise ausgeschlossen werden.

#### **1.2.4.2 Ultraschall**

Während bei Jungen die Gonadengröße ohne Sonographie einfach zu erfassen ist, braucht es bei Mädchen eine sonographische Untersuchung um die Volumenzunahme von Uterus und Ovarien festzustellen. Diese Volumenzunahmen gelten als Frühzeichen einer zentralen PP.

Die Sonographie kann auch helfen zu differenzieren, ob die Symptome einer zu frühen Pubertät auf periphere Ursachen beruhen und damit per definitionem nicht einer Pubertas praecox, sondern einer Pseudopubertas praecox entsprechen. Die Volumenzunahme von Uterus und Ovarien ist im Gegensatz zu den Hormonspiegeln kaum circadianen sowie individuellen Hormonschwankungen unterlegen und daher sensitiv und spezifisch. (35-37, 50) Zusätzlich zu der Größe der Organe gibt die Durchblutung der A. uterina Hilfestellung in der Diagnosefindung. Ein niedriger pulsatiler Index hat hohen diagnostischen Wert, d.h. eine Sensitivität von 86 % bei einer Spezifität von 100 %. (9) Die Ultraschalldiagnostik hat ihren Platz nicht nur in der Diagnosesicherung, sondern auch beim Therapiemonitoring. Als Zeichen einer zufriedenstellenden Therapie mit GnRH – Analoga gilt eine Unterdrückung der ovariellen Reife. (9, 36-38)

#### **1.2.4.3 Laborwerte**

Bei beginnender Pubertät verändern sich die Blutspiegel der Hormone von

präpubertären, minimalen Konzentrationen auf pubertäre Konzentrationen. Die Konzentration der Hormone unterliegt einer circadianen Rhythmik und zeigt bei einer zentralen PP deutlich höhere Peaks als bei einer prematuren Thelarche. Die basalen Werte unterscheiden sich nicht zwingend. Die Sensitivität liegt bei 33 %. (50) Deshalb werden zur Differenzierung zusätzlich die Peakwerte\* erfasst. (27, 91)

<b>Blutwerte</b>	<b>Urinuntersuchung</b>	<b>Sonstige Tests</b>
GnRH	17 – KS	GnRH – Stimulationstest*
LH	Pregnandiol	NNR – Steroide
DHT		

Tbl. 4: zeigt übersichtlich die wichtigen Parameter, die für die weiterführende Diagnosefindung von Bedeutung sind.

\*GnRH Test: Goldstandard zum Ausschluss einer zentralen Pubertas praecox (91)

Eine Zusammenfassung über die verschiedenen diagnostischen Schritte wird in Abbildung 1 dargestellt. (siehe Anhang)

#### **1.2.4.4 MRT**

Bei Verdacht auf zentrale Pubertas praecox ist es unerlässlich, nach Befunderhebung der Laborwerte eine Bildgebung des Schädels durchzuführen. Malignome und andere zerebrale Ursachen müssen vor Beginn einer Therapie ausgeschlossen werden. (27)

#### **1.2.5 Therapie**

Bei organischen Ursachen steht die Ursachenbeseitigung, wie Hydrocephalus, NNR Tumor und Hypophysenadenom an erster Stelle.

Darüber hinaus ist es wichtig, die Kinder in ihrer weiteren Entwicklung individuell psychologisch und sozialtherapeutisch zu begleiten, sowie den weiteren Verlauf der Erkrankung zu beobachten. (15, 27)

Die Diagnose kann sich unter Umständen auch erst im Verlauf bestätigen. Dabei sind die Hormonkonzentrationen und das Knochenalter der linken Hand in regelmäßigen Abständen zu erfassen. Um die Progredienz der Erkrankung besser einschätzen zu können, wird das Kind, von der ersten Vorstellung an, alle 6 Monate untersucht.

Die Indikation zur Therapie wird anhand der Größenentwicklungen des Patienten und seiner psychosozialen Belastung gestellt. (28, 63)  
Dementsprechend gliedert sich das weitere Procedere in zwei Aspekte. Die medikamentöse Therapie und die psychologische Betreuung.

#### **1.2.5.1 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie verfolgt das Ziel, die verfrühte Pubertät zu unterdrücken und die endgültige Endgröße zu optimieren. Letzteres kann nur geschehen, wenn die Therapie über einen längeren Zeitraum erfolgt. Zur medikamentösen Therapie werden Gonadotropin Releasing Hormon Analoga bei Mädchen und Jungen mit zentraler PP eingesetzt. (8, 27) Die Kombination von Aromataseinhibitoren und einem Antiandrogen steht bei Jungen zur Verfügung bei nicht-zentraler Pubertas praecox. Die Indikation zur Therapie wird u.a. durch eine schnelle Knochenalterzunahme gestellt. Die Beobachtung erfolgt nach Carel et al. in 3 – 6 monatigem Abstand. Bei einem Pubertätsstadium von Tanner 3, oder weit fortgeschrittenem Knochenalter wird sofort mit der Therapie begonnen, wenn damit eine relevante Besserung der Endgrößenprognose erreicht werden kann. Die Therapie mit GnRH Analoga bei Kindern die im unteren normalen Altersbereich in die Pubertät kommen (Mädchen zwischen 7. – 9. Lj., Jungen zwischen 8. - 10. Lj.) ist nicht indiziert, da diese Kinder von einer Therapie nicht profitieren. (65)  
Bei Kindern mit Pubertas praecox zeigte sich nach rechtzeitig eingeleiteter Therapie mit GnRH Analoga eine Größenzunahme bis in den familiären Zielgrößenbereich hinein. (58, 66, 96, 99) Die Kombination eines Aromataseinhibitors mit einem Antiandrogen wird zur Therapie mancher Formen von Pseudopubertas praecox eingesetzt, mit wechselndem Erfolg. (39)

Es werden messbare Verlaufsparemeter benötigt, um die Therapie zu überwachen und bei nicht ausreichendem Ansprechen abbrechen zu können. Hierfür sind der Verlauf der Hormonspiegel und das gleichzeitige Stagnieren des Epiphysenfugenschlusses gut geeignet. (7) Bei der Beurteilung der abgenommenen Hormonkonzentrationen muss der Zeitpunkt der Abnahme mit dokumentiert werden, da auf circardiane Schwankungen geachtet werden

muss. (50) Die Therapie ist bei gutem Ansprechen so zu beenden, dass die Kinder gleichzeitig mit ihren Altersgenossen ihr Pubertätswachstum erleben können.

### **1.2.5.2 psychologische Betreuung**

Eine Pubertas praecox kann durch psychische Zusatzbelastungen durch unterschiedliche Entwicklungsstadien zwischen Körper und Psyche, weitreichende Folgen haben. Die körperliche Entwicklung ist akzeleriert. Die psychische, intellektuelle, psychosexuelle Entwicklung hinkt hinterher. (41) Aufgrund der äußeren Pubertätsmerkmale werden diese Kinder vom Umfeld häufig älter geschätzt. Dies kann zur Folge haben dass sie unter psychosozialem Druck leiden. Sie müssen mit ihrer körperlichen Entwicklung zurechtkommen, die sich offensichtlich von Gleichaltrigen unterscheidet.

Durch eine verschrobene Wahrnehmung bzw. Lügen versuchen Patienten die soziale Akzeptanz zu steigern. Es kommt häufig zu Verhaltensauffälligkeiten.

(10, 27) Emotionale Stabilität, Größe, sowie Alter bei Beginn sind ausschlaggebend für den weiteren Verlauf. (10)

Zusätzlich kann ohne rechtzeitige Therapie das Körperwachstum schon mit 140 und 150 cm zum Stillstand kommen. Dies kann zu einer weiteren immensen psychischen Belastung der betroffenen Kinder führen. (69, 102)

Diese Kinder können entlastet werden, wenn die PP frühzeitig erkannt und therapiert wird. Hierfür ist ein adäquates Monitoring der Therapie notwendig.

Ein verbessertes Größenwachstum infolge der Behandlung führt zu einer psychischen Entlastung des Patienten. Die soziale Akzeptanz steigert sich durch eine Stagnation des Pubertätsprozesses deutlich. (84) Eine Follow-up

Studie von Murrain et al. konnten zeigen dass die Kinder mit Pubertas praecox in der Adoleszenz außer Minderwuchs keine weiteren

Beeinträchtigungen hatten. 40 von 42 untersuchten Frauen, mit Z.n. idiopathischer PP, hatten eine regelmäßige Menstruation. Die Fertilität war nicht signifikant vermindert. (85)

### **1.2.6 Resümee: Indikationen zur Bestimmung des exakten Knochenalters bei Verdacht auf Pubertas praecox**

Es gibt zwei Indikationen, bei denen die Bestimmung des exakten Knochenalters bei PP erforderlich ist: Die Diagnosestellung, sowie das Überwachen und Optimieren einer folgenden Hormontherapie. Desweiteren kann das Knochenalter hilfreich sein bei der Endgrößenprognose und bei der Entscheidung, wann die GnRHa Therapie beendet werden kann.

### **1.3 Bisherige Studienlage zu BX**

BoneXpert ist ein vollautomatisches Computerprogramm, welches über drei aufeinander folgende Screeningprogrammschritte die einzelnen Knochen der Hände bestimmt, und daraus mit unterschiedlicher Gewichtung das Knochenalter errechnet. Bei einer repräsentativen Anzahl von gesunden Kinderhänden konnte im Vergleich zur manuellen Auswertung eine genauere und präzisere Diagnostik nachgewiesen werden. (2, 73, 74)

Ziel ist es, mit Hilfe dieses Programms, unabhängig vom spezifischen Krankheitsbild eine aussagekräftige BA Diagnostik und Bewertung zu erhalten.

Martin et al. fanden in ihren Untersuchungen an japanischen Kindern heraus, dass die höhere Präzision von BX, im Vergleich zur manuellen Beurteilung kleinere Veränderungen im Knochenwachstum bei Kindern einfacher erkennen lässt. (74) Dies wäre ein großer Gewinn für die pädiatrische Endokrinologie bei verschiedenen Krankheiten. Dadurch könnte die Verlaufsbeobachtung im Gesamten und im Speziellen auch die Therapie verschiedener Erkrankungen präziser werden.

In dieser Arbeit werden die Messmethoden an Röntgenbildern einer Gruppe von Kindern mit Pubertas praecox untersucht. Pubertas praecox steht als exemplarisches Krankheitsbild für eine Patientengruppe, bei welcher die Relation zwischen Handgröße und Reifeentwicklung zugunsten der Reifeentwicklung, mit relativ zu kleinen Händen, verschoben ist.

BoneXpert verspricht als vollautomatisches Softwareprogramm eine beurteilerunabhängige schnelle und dabei kostengünstige, repräsentative und



genormte Bestimmung des Knochenalters. Dies führt zu neuen Möglichkeiten in Aussagekraft, Sicherheit und Verlässlichkeit. BX könnte somit eine Antwort auf die aktuellen Bedürfnisse und die Problematik einer uneinheitlichen radiologischen Bewertung darstellen.

#### **1.4 Das Ziel unserer retrospektiven Untersuchungen**

Das Ziel ist es, BX auf die Aussagekraft bei Kindern mit PP zu untersuchen. Hierfür werden die Messergebnisse von BX mit den radiologischen Vorbefunden verglichen. Bei Differenzen  $> 1,5$  Jahre zwischen den beiden Verfahren befundeten drei Experten unserer Klinik die Bilder blind nach. Die Durchschnittswerte dieser drei Ergebnisse pro Bild wurden mit dem durch BX berechneten Wert verglichen.

Dadurch soll untersucht werden, ob BX geeignet ist, um das Knochenalter von Kindern mit Pubertas praecox exakt zu bestimmen.

## **2 Patienten und Methoden**

In die Studie werden 126 Kinder integriert (103 Mädchen sowie 13 Jungen). Diese weisen ein chronologisches Alter zwischen 0,3 – 14,8 Jahren zum Zeitpunkt der Röntgendiagnostik auf. Das Knochenalter ist im Durchschnitt um 2,3 Jahre akzeleriert mit einer Standardabweichung (SD) von 1,3 Jahren. Mit den von 1976 bis 2007 gesammelten Röntgenbildern werden 3 Epochen von radiologischer Diagnostik erfasst.

Diese Epochen unterscheiden sich sowohl in der Strahlendosis, als auch in der eigentlichen Aufbereitung der Röntgenbilder. Vom folienlosen Film, hin zu einfach bis zweifach beschichteten Filmen. Seit 2002 werden diese mehr und mehr durch die digitalisierte Version der Röntgenbilder ergänzt und abgelöst. (121) Alle Röntgenbilder werden von BX im 150 dpi Format ausgewertet.

### **2.1 Patienten**

Die Studie umfasst den Zeitraum von 1976 bis 2007, in welchem die Kinder in unserer Klinik untersucht und therapiert wurden. Die 736 Röntgenbilder dienten in diesem Zeitraum dazu, die Diagnose Pubertas praecox zu stellen, sowie den weiteren klinischen Verlauf dieser Kinder zu überwachen.

Die Röntgenbilder stammen von Kindern mit Pubertas praecox.

Die Kinder stellten sich in der Universitätsklinik Tübingen mit beginnenden äußeren Pubertätsmerkmalen vor. Zur Aufnahme in unserer endokrinologischen Sprechstunde, so auch in unserer Studie, wurden die anthropometrischen Daten, Geburtsmaße, Pubertätsmerkmale, Endgröße der Eltern, Laborwerte, Start, Ende sowie Besonderheiten im Verlauf der Therapie erfasst.

Die Diagnose PP, anhand derer die Kinder selektiert wurden, wurde gestellt, wenn bei akzeleriertem Knochenalter folgende Kriterien erfüllt waren:

Mädchen:

Tannerstadium  $\geq$  B2

UND mindestens eines der folgenden:

1. plötzlicher Wachstumsschub
2. Wachstum der inneren Geschlechtsorgane (Beurteilung mit Hilfe der Beckensonographie):
  - 1,8 ml Uterusvolumen
  - Uteruslänge > 3,6 cm, Ovarvolumen > 1,2 ml
  - Echozeichen (echoreiches) des Endometriums
3. basale LH Werte von > 0,2 IU/L
4. LH- Werte im GnRH Stimulationstest von > 5,0 IU/L nach 30 bzw. 45 Minuten
5. Östrogenwerte höher als 20 pg/ml (der Östrogenanstieg ist normalerweise zusätzlich sichtbar an der Farbänderung der vaginalen Mucosa, von tiefrot zu pastellpink)

Jungen:

Genitalstadium  $\geq 2$

UND mindestens eines der folgenden Kriterien:

1. Testesvolumen > 4 ml
2. Pubesstadium  $\geq P3$
3. LH Basalwerte > 0,2 IU/L
4. GnRH stimulierte Werte > 5,0 IU/L nach 30 sowie 45 Minuten
5. Testosteronwerte über den präpubertären Grenzwerten von 30 ng/dl

Tabelle 5 (Tbl. 5) im Anhang zeigt die Übersicht der Diagnosen der Kinder, welche in die Untersuchung eingeschlossen wurden.

Bei Jungen kommt die Pubertas praecox wesentlich seltener vor. Wenn jedoch ein Junge betroffen ist, liegen hier häufiger erruierbare körperliche Ursachen vor als bei Mädchen, bei denen es sich oftmals um eine idiopathische Pubertas praecox handelt. Ein in unsere Studie integrierter Junge war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 10 Jahre. Dies würde der Diagnose Pubertas praecox widersprechen. Die Ursache für die fortgeschrittene Pubertät war jedoch ein Hydrocephalus. Deshalb wurde die

Diagnose „Hydrocephalus mit einhergehender beschleunigter Pubertätsentwicklung“ gestellt. Der Hydrocephalus war durch einen Ventrikuloperitonealshunt verursacht, welcher nur noch insuffizient abdrainierte. Dadurch stieg der intracranielle Druck an. Es entwickelte sich das Bild einer Pubertas praecox. Das Knochenalter war akzeleriert, die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickelten sich schnell und vor dem individuellen zu erwartendem Zeitpunkt (anhand von Familienanamnese, Gewicht, Größe und Körperbau den Jungen). Die anderen 12 Jungen waren unter 9 Jahren. Die Mädchen waren alle unter 8 Jahren, bis auf ein Mädchen, bei welchem mit 9,3 Jahren eine Neurocysticercosis mit daraus folgendem akzelerierten Knochenalter und einer Pubertas praecox diagnostiziert wurde. Ungeachtet der Diagnoseunterschiede weisen alle Patienten ein akzeleriertes Knochenalter auf. Deshalb werden alle vorhandenen Röntgenbilder dieser Kinder in die Studie einbezogen. Da für die Auswertung der Röntgenbilder die detaillierte Unterteilung in verschiedene Ursachen und Subtypen der PP nicht relevant ist, wird im Weiteren nicht darauf eingegangen.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Datenerhebung**

Die Datenerhebung wird in verschiedene Abschnitte unterteilt. Zuerst werden die manuellen Vorbefunde erhoben. Darauf folgt die Vorbereitung der digitalen Analyse. Dazu werden die Röntgenbilder digitalisiert, sofern diese noch nicht in digitalisierter Form vorliegen. Anschließend analysiert BX die Bilder. Diese Befunde werden erfasst.

#### **2.2.1.1 Manuelle Befundung nach Tübinger Standard**

In der Universitätsklinik Tübingen wird beim Röntgen der Hand ein Al Filter verwendet. Die Standardstrahlung beträgt  $0,60 \text{ cGy} \times \text{cm}^2$ . Um das Knochenalter zu bestimmen wird das Bild bei 60 kV, 0,8 mAs, d.h. ca.  $0,15 \text{ cGy} \times \text{cm}^2$  aufgenommen. Um zusätzlich die genaue Knochenstruktur beurteilen zu können, wird die Strahlendosis auf 0,3 (jüngere Kinder) – 0,6 (ältere Kinder)  $\text{cGy} \times \text{cm}^2$  erhöht.

Die anschließende manuelle sowie retrospektive automatische Befundung basiert auf der Analysemethode nach Greulich – Pyle. (47)

Die 741 Röntgenbilder wurden innerhalb des angegebenen Zeitraums in der Radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen erstellt. Die radiologische Bewertung wurde von einem erfahrenen Kinderradiologen Dr. med. Konrad Drews (73%), einem erfahrenen Kinderendokrinologen Prof. Dr. med. Michael B. Ranke, (19 %) sowie anderen erfahrenen Kollegen (8 %) durchgeführt. Diese erhobenen Befunde sind die Daten, mit welchen die vollautomatischen Auswertungen durch Programm BoneXpert (BX) verglichen werden.

### **2.2.1.2 Digitalisierung der Röntgenbilder**

Die Röntgenbilder lagen in der Universitätsklinik Tübingen bis zum Jahr 2002 in konservativ archivierter Form vor. Diese Bilder wurden herausgesucht, chronologisch geordnet, eingescannt und direkt im Anschluss auf die Richtigkeit ihres Ergebnisses überprüft. Auch die Reihenfolge der eingescannten Bilder wurde kontrolliert. Wir verwendeten einen Vidar Diagnostic Pro Advantage Scanner (Vidar, Hemdon, Va., USA) mit TWAIN 5.2 Software zur Digitalisierung der Bilder.

Ab 2002 stehen in der Umstellungsphase zum Teil sowohl digitalisierte als auch zusätzlich gedruckte Röntgenbilder zur Verfügung. In diesen Fällen wurde die digitalisierte Form als DICOM – Bild (= Digital Imaging and Communications in Medicine; data format) dem eingescannten vorgezogen, so dass es nicht zu doppelten Aufnahmen kam, sondern jedes Bild nur einmalig in die Studie einfluss.

Die Bilder wurden von meist 300 dpi Bildern auf 150 dpi reduziert, bevor sie mithilfe von BX analysiert wurden.

Zur Analyse wurde das Programm TUBA (= Tübinger Bone Age) verwendet. Dieses Modul hat den Vorteil dass es sowohl eingescannte Bilder, als auch DICOM Files erkennt und analysieren kann.

Alle Bilder wurden in folgendem Format gekennzeichnet:

„f/m 0XXXXX-Y“.

Dabei steht „f/m“ für das Geschlecht

„0XXXX“ steht für die Patientenummer

„-Y“ steht für die Bildnummer des gescannten Patienten.

Die Bilder werden von der Erstaufnahme bis hin zur letzten Aufnahme in chronologischer Reihenfolge geordnet eingescannt.

Die Erstaufnahme wird zuerst gescannt. Die Bilderserien werden für jeden Patienten einzeln erfasst. Jede Serie wird automatisch von BX in der vorgegebenen Reihenfolge chronologisch durchnummeriert. Auf die individuelle Befundung eines Bildes hat die Reihenfolge der Befunde keinen Einfluss.

Direkt im Anschluss wird die Richtigkeit der Bilder kontrolliert und mit dem Aufnahmedatum des vorigen und nachfolgenden Bildes verglichen. Für jeden Patienten zeigt BX zur Kontrolle die Messung des rekonstruierten Bildes (= rec file) an, sowie geplottet alle BA Daten im Verlauf für einen Patienten. Werden die Bilder in falscher Reihenfolge, d.h. nicht chronologisch dargeboten, bekommt man eine unstete Kurve, die kein progredientes sondern fälschlicherweise ein abnehmendes BA zeigt.

### **2.2.1.3 Digitale Befundung durch das Programm BoneXpert (2)**

#### ***1.1.1.1.1 Allgemeine Informationen zum Programm***

In Europa ist BoneXpert zur medizinischen Diagnostik zugelassen. Dieses Programm, unter EC1993/42 zu finden, ist mit Windows XP sowie Vista kompatibel. In den Vereinigten Staaten von Amerika wird BX bisher nur zu Forschungszwecken verwendet. BoneXpert stellt eine neue Methode dar, um das Knochenalter von Kinderhänden vollautomatisch zu berechnen.

Hierfür werden in 3 Schritten alle definierten 13 Knochen, d.h. die Metacarpalen, 1.,3.,5. Phalanx, sowie Radius und Ulna, separat ausgemessen, rekonstruiert und daraus ein intrinsisches Alter der Knochen bestimmt. Dieses wird je nach eingestellter ethnischen Herkunft, Geschlecht u.v.a. mit dem dazugehörigen Score abgeglichen, und dem passenden GP – BA zugeordnet.

Das Programm misst die Ossifikationszentren und legt dann das Knochenalter fest.

Erkennt das Programm weniger als 8 Knochen, und kann somit nur < 8 Knochen analysieren, wird das Röntgenbild nicht analysiert.

#### **1.1.1.1.2 Erläuterung des Programms BX**

BoneXpert liegen folgende Neuerungen zugrunde:

1. BX rekonstruiert geschlechtsabhängig die Knochen. Mädchen haben eine um ca. 15 % schnellere Knochenentwicklung als Jungen. (74)  
Deshalb gibt es 2 Programme, welche die geschlechtstypische Knochenentwicklung berücksichtigen.
2. BoneXpert besitzt die Möglichkeit, mit Hilfe der zugrunde liegenden dynamischen Schablonen auch Hände mit nicht idealer Handposition zu bearbeiten und das BA zu berechnen. Beispielsweise wird die Röntgenaufnahme anterior – posterior mit 30 ° abduziertem Daumen gemacht. Da dies bei Kindern durch die mangelnde Compliance nicht immer möglich ist, musste die Software dieses Problem beheben können. Dafür ist ein so genanntes Trainingset programmiert, welches auch nicht ideale Handpositionen erkennt und aufgrund der Dichteunterschiede zwischen den Knochen und Weichteilen der Hand erfolgreich analysiert.
3. BX ermittelt das Knochenalter anhand der Intensität, Dichteunterschieden, Form, Struktur der Knochen, indem es jeden Knochen analysiert und einen intrinsischen Score zuteilt. In weiteren Schritten wird durch Verechnung der Knochenenergebnisse intern ein allgemeines BA gebildet.
4. Erst nachdem das Alter eines jeden Knochens einzeln bestimmt wurde, wird der Mittelwert berechnet. Dieses Knochenalter steht repräsentativ für den gesamten Körper.
5. Die einheitliche Berechnung des BAs wird in einem weiteren Schritt in ein BA nach GP oder TW transformiert.
6. Es gibt das gleiche Befundungsmodell für beide Geschlechter.

### **1.1.1.1.3 Die einzelnen Arbeitsschritte des Programmes**

Um diese Ziele zu erreichen, wird das Röntgenbild in drei Arbeitsschritten bearbeitet. Dem Programm folgend werden diese Schritte auch hier als Layer A – C bezeichnet. Aus diesem Berechnungsprozess resultiert der Knochenalterbefund.

#### Layer A:

Layer A rekonstruiert die Knochengrenzen.

BoneXpert misst jeden Knochen anhand zugrunde liegender dynamischer sich in Form und Dichte anpassender Schablonen aus. Um die Knochen gepixelt rekonstruieren zu können, benutzt BX einen Algorithmus, als generatives Modell, welches die Dichteunterschiede zwischen Knochen und benachbarten Weichteilen erkennt und an dieser Grenze die Form der Knochen nachbildet. Nicht erkannte, deformierte Knochen, welche nicht in eine der bekannten Formen passen werden als 0 bewertet. Die bearbeiteten Bilder werden extra als rekonstruierte Bilder, sogenannte „rec-files“, gespeichert.

Auf den Röntgenbildern, die von BX bearbeitet werden, werden die verworfenen, mit 0 bewerteten Knochen als rote Linie sichtbar, wohingegen die bewerteten Knochen gelb umpixelt zu sehen sind.

Bei weniger als 8 erkannten Knochen wird das Bild verworfen. Analysierte Knochenformen werden dennoch rot gepixelt, damit der Untersucher nachvollziehen kann, warum das Bild verworfen wurde.

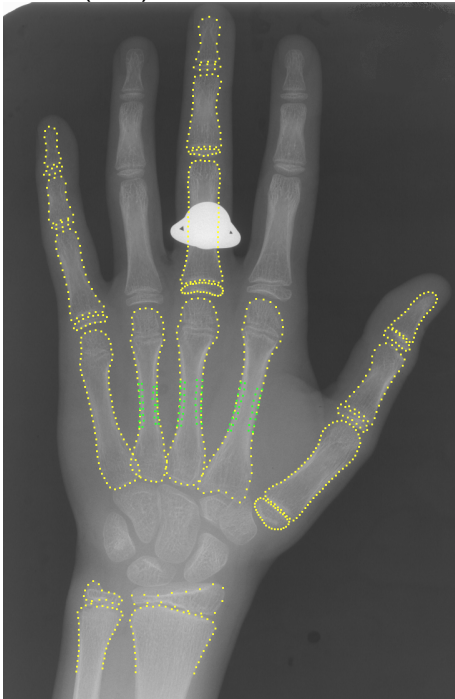
Es gibt verschiedene Ursachen für fehlende BA Bestimmungen durch BX:

1. Knochen die teilweise oder ganz außerhalb des Films liegen
2. atypische Knochenformen
3. Knochenlage bzw. Stellung der Hand weicht stark von der Norm ab (bsp: verdrehte Hand, Aufnahme mit geschlossener Faust,...)
4. Verunreinigungen, Risse, Kratzer beschädigen die Röntgenaufnahme, und somit die Detektionszonen des Programms
5. Fremdkörper, bzw. Artefakte, die mit auf dem Bild abgebildet sind
6. Fingerringe aus Holz, Aluminium, Eisen
7. Auflösung der Bilder < 100 dpi, bzw. > 360 dpi



8. Dicom-Bild wird nicht als solches erkannt, bzw. ist fehlerhaft  
(119, 122, 123)

Abb. 2: Die Abbildung zeigt das rekonstruierte Bild (rec-File). BX erkennt die Dichteunterschiede zwischen Gewebe und Knochen. Die Grenzen, welche BX pixelt um daraus das BA zu berechnen, sind als gelbe Punkte dargestellt, Der Ring am proximalen Phalanx 3 (PP3) beeinflusst die richtige Pixelung und Knochenmessung nicht. (127)



Es lassen sich 3 Altersepochen definieren, anhand derer das Programm von der groben Einstufung in die exakte Nachbildung der Knochen geht.

Die erste Epoche umfasst die Altersgruppe zwischen 3 – 8,2 Jahren, die zweite von 8,2 – 13 Jahren, sowie die letzte Epoche zwischen dem 13. – 18. Knochenalterjahr.

Jeder Knochen wird einer Epoche zugeordnet, dann innerhalb dieser Epoche anhand von verschiedenen Schablonen in der Länge, Breite, Form sowie Intensität mit Hilfe verschiedenster Graustufen an definierten Punkten im Detail rekonstruiert.

Es gibt pro Diaphyse 64 definierte Messpunkte, sowie pro Epiphyse 32.

Layer B:

Layer B berechnet ein intrinsisches Knochenalter für jeden Knochen.

Die rekonstruierten Knochen werden in diesem zweiten Schritt gemessen. Das Ziel des intrinsischen Scoring Systems ist es, keine Information des Röntgenbildes zu verschenken, was bei der manuellen Bewertung passiert, weil Untersucher dazu tendieren, bestimmten Knochen und bestimmten Parametern eine übermäßige Bedeutung zuzuschreiben und andere Details zu ignorieren. Das zeigt die Interobservervariabilität in verschiedenen Untersuchungen. (48, 80, 82) Deshalb wird die Kontur eines jeden Knochens, die Beschaffenheit, Form und Größe jeder Epiphyse bewertet. Die Epiphysenregion wird somit unabhängig von Aufnahmeverhältnissen nach Intensitätsunterschieden beurteilt, wodurch die Epiphysenfugen erkannt werden.

Die Knochendichte wird rechnerisch abgeglichen, um einen Score zu bekommen, der nicht von den Belichtungs – /Kontrastverhältnissen der Aufnahme abhängig ist.

Jeder Knochen wird einzeln bewertet und bekommt eine definierte korrespondierende Scorepunktzahl zugeteilt: das „intrinsische BA“ von BoneXpert. Dann wird aus den Einzelwerten ein Mittelwert berechnet. Knochen, deren intrinsisches BA um mehr als 2,4 Jahre vom Durchschnitt der gesamten Hand abweichen werden verworfen. Bei weniger als 8 akzeptierten Knochen wird, wie bereits erwähnt, das gesamte Bild verworfen.

#### Layer C:

Die 13 Einzelscores werden zu einem Summenscore addiert.

Dieser sms (=summed maturity score) wird je nach Wunsch und Einstellung in ein Knochenalter nach TW – 2, TW – 3, TW – Japan – Methode oder GP übersetzt. (119-127)

Nach TW werden Radius und Ulna zu je 20 % gewichtet. Die restlichen 60 % werden gleichmäßig auf die anderen 11 Knochen verteilt.

Nach Greulich und Pyle kommen Radius und Ulna nur je 7,7 % des Knochenalters zu. Die Entwicklungen der anderen Knochen bestimmen hier die restlichen 84,6 % des Gesamtknochenalters der Hand mit.

## 2.2.2 Auswertung der erhobenen Daten

Die vorliegenden manuellen Befunde, werden mit Excel erfasst so dass die digitalen BoneXpert Befunde mit den vorliegenden radiologischen Befunden, die in Tübingen erhoben wurden verglichen werden können.

### 2.2.2.1 Statistische Auswertung

Mit Hilfe der statistischen Auswertung durch die Programme SPSS Version 21 sowie JMP prüfen wir, ob die Messmethoden vergleichbar erfolgreich eingesetzt werden können. (12, 16-19, 49, 98) Unabhängig von den Patientendaten wird ein direkter Vergleich der beiden Messergebnisse pro Bild angefertigt. Das Signifikanzniveau ist auf 5 % festgelegt. Somit werden 5 % der Fälle, die unter  $H_0$  falsch sind, geduldet. Im Idealfall wird eine 100 % Übereinstimmung der Ergebnisse erzielt. Im Realfall ist das aufgrund der in der Einleitung beschriebenen Fehlerquellen kaum zu erwarten. Bei Differenzen zu  $H_0$ , d.h. einer Differenz zwischen den Verfahren, die ungleich 0 ist, ist der Äquivalenzbereich definiert mit  $\pm 1,5$  Jahre. Dieser Bereich ist klinisch festgelegt, als Annäherung an  $H_0$  und wird als  $H_1$  akzeptiert.

$H_0$  Hypothese: BX kann die manuelle Befundung ersetzen. Das Programm liefert zuverlässig die exakt gleichen Befunde wie der Befunder. d.h.  $\text{Diff} = 0$

$H_1$  Hypothese: Schon bei manuellen Befundern zeigt sich eine gewisse Variationsbreite zwischen 2 Ergebnissen. Diese wird unter Annahme des Äquivalenzbereiches von  $\pm 1,5$  Jahren Differenz zwischen den Befunden als klinisch relevante Übereinstimmung der Methoden gewertet.

Der Messmethodenvergleich erfolgt nach Bland – Altman. Diese postulieren, bei Nichteintreffen der  $H_0$  Hypothese einen Referenzbereich der aus statistischer Sicht noch akzeptiert wird. Diese 95 % Akzeptanzgrenze wird bei Abweichungen folgendermaßen berechnet: Referenzbereich = Mittelwert der Differenz  $\pm (1,96 * \text{SD})$ . (5, 16-19, 49, 98)

Die erhobenen Daten sind metrisch, die Verteilungsannahme parametrisch, und die beiden Knochenalteranalysemethoden unabhängig von einander an den gleichen Bildern erfolgt. Das bedeutet, dass es sich hier um unverbundene Stichproben handelt.

Bevor die statistischen Verfahren festgelegt werden können, werden die Daten auf Normalverteilung überprüft. Dazu wird ein Histogramm erstellt.

Die weitere Auswertung erfolgt dann deskriptiv. Mit Hilfe des Mittelwerts (= MW) wird die erwartete Abweichung der Differenz beschrieben, ergänzt durch die Standardabweichung (= SD) der Differenz, welche die Zufallsschwankungen um den Mittelwert herum beschreibt. Ergänzt wird die SD durch die Varianz als Maß der Streuung der Daten um den Mittelwert. Mit dem rms als Maß für die Beziehung zwischen der optimalen Schätzgeraden der Mittelwerte und dem einzelnen Messpunkt, wird die Übereinstimmung der Programme beschrieben. Der rms entspricht dem Mittelwert der Summe der einzelnen Abweichungen (Differenz zwischen wahren Wert und geschätztem Wert) von den wahren Messwerten von der Kurve „Line of fit“.

Mit Hilfe eines Bland – Altman – Plots werden die Daten abgebildet. Zur leichteren Interpretation sind Hilfslinien bei 0; - 1,5; + 1,5 ergänzt. Dadurch sind die Bilder außerhalb des Korridors leichter zu erkennen. (5, 12, 16-19) Ob eine Differenz zufällig entstanden oder wirklich bedeutsam ist, wird mit Hilfe des Einstichproben – T – Tests untersucht. Es erfolgt ein Vergleich des Mittelwerts einer Stichprobe mit dem Testwert. Der Testwert ist bei  $t = 0$  festgelegt. Die Freiheitsgrade entsprechen immer  $n - 1$ . Die Testung erfolgt zweizeitig.

Um weitere Aufschlüsse auf Streuungstendenzen zu bekommen werden Untergruppen gebildet. Diese werden nach dem beschriebenen Auswertungsablauf separat ausgewertet.

#### **2.2.2.2 Gesamtauswertung**

Die gesamten Befunde werden verglichen. Statistisch wird die Übereinstimmung der Methoden im Gesamten überprüft wobei die Fehlerfreiheit der Messung untersucht wird.

Der Datenerhebung folgt eine erste Auswertung. Bilder außerhalb der Grenzen werden aussortiert und bei der Analyse nicht berücksichtigt. Aufgrund von Aufnahmemängeln, wie zum Beispiel einer extrem schlechten Belichtung oder aufgrund des Aufnahmealters außerhalb des

Analysebereiches von BX können diese Aufnahmen nicht richtig oder gar nicht gewertet werden. Somit kommt es zu keinem Ergebnis. Die Bilder sind per definitionem schon ausgeschlossen. Diese Bilder werden in die Auswertung nicht integriert, da das Ergebnis dadurch verfälscht würde.

Zu den weiteren Berechnungen und der Interpretation wird der manuelle Befund (BAman) als „Standard“ festgelegt. Der BX Befund wird dementsprechend vom „Standard“ subtrahiert um die Differenz zu bilden. Somit wird BAman und im Falle der Reanalyse das Referenz BA als „Standard“ gewertet. Wird die Differenz zwischen zwei manuellen Befunden berechnet, wird der Befunder mit dem größten positiven MW aus allen befundeten Ergebnissen heraus (n = 43) als Minuend, der andere als Subtrahend, eingesetzt. Daraus folgt die Reihenfolge Befunder 3 > 2 > 1. Die erwähnte Rebefundung der Bilder, bei denen die Ergebnisse eine Differenz von > + / - 1,5 Jahre ergeben, wird durch drei unabhängige Befunder unserer Klinik „verblindet“ durchgeführt. Dabei wird als Voraussetzung angenommen, dass jeder der drei Befunder, gemäß der Praxis, ausschließlich nach der Greulich – Pyle – Befundungsmethode befundet. Zur Befundung ist nur das Geschlecht bekannt. Die drei neuen Befunde werden zu einem Mittelwert zusammengefasst. Dieser wird als Referenzknochenalter (= Referenz BA) bezeichnet. Es erfolgt die erneute Analyse der Ausreisserbilder.

### **2.2.2.3 Reanalyse der Bilder, die außerhalb des Äquivalenzbereiches liegen**

Befunde, die eine Differenz von mehr als 1,5 J aufweisen, werden von drei Befundenden verblindet nachbefundet. Danach wird der Mittelwert der drei Expertenbefunde gebildet und als sogenanntes Referenzknochenalter erneut mit dem BX Befund verglichen. Die Rebefunde werden miteinander verglichen. Wir versuchen die Ursachen der Differenzen herauszufinden: Ist die Differenz eine Bestätigung der Interobservervariabilität, oder liegt hier eine ungenaue Messung durch das neue Programm zugrunde?

Einige Bilder bleiben auch nach Reanalyse außerhalb des Äquivalenzbereiches. Mit Hilfe deskriptiver Statistik, dem Bland – Altman –

Plot und tabellarischer Aufbereitung der Daten werden Ursachen dafür gefunden.

#### **2.2.2.4 Untersuchung der Rebefunde**

Die genauere Betrachtung der Rebefunde gibt Aufschluss über die Analyse schwieriger Befunde. Die 43 Ergebnisse jedes Experten werden Bild für Bild miteinander verglichen. Die deutlichen Abweichungen unter den manuellen Ergebnissen machen bei dieser kleinen Datenmenge keine allgemeine Aussage möglich. Dennoch sollen sie dargestellt werden. Über die Interobservervariabilität soll diskutiert werden.

#### **2.2.2.5 Die Übereinstimmung der Methoden wird auch in der Betrachtung von Untergruppen bestätigt**

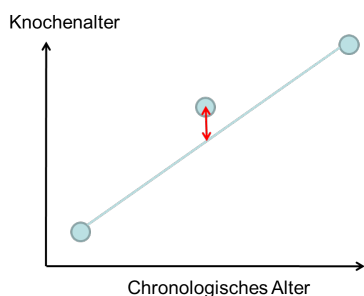
Es ist wichtig das Gesamtergebnis zu überprüfen, um keine Fehler und Unstimmigkeiten zu übersehen, die in einer kleinen Untergruppe auftauchen könnten, jedoch in der gesamten Großgruppe nicht auffallen. Dafür werden Untergruppen gebildet.

1. Jungenbilder scheinen schwieriger zu befunden zu sein, da es weniger Jungen gibt, die an PP erkranken. Somit sind die meisten Kliniker geübter in der Untersuchung von Röntgenbilder von Mädchen mit dieser Fragestellung nach dem Knochenalter bei V.a. PP. Betrachtet wird die Differenz zwischen BXBA und BAman bei Jungen und Mädchen.
2. Die Übereinstimmung der BA Ergebnisse von BX mit Arzt 1 und 2, welche die meisten Bilder in unserer Klinik analysiert haben, wird untersucht. Bei Differenzen zwischen BXBA und BAman in Größe, die vom Befundenden abhängig sind lassen sich Rückschlüsse auf die Genauigkeit der Analyse von BX und Befunder schließen.

#### **2.2.2.6 Exaktheit der BoneXpertanalyse**

Unter der Annahme dass Longitudinalverläufe im Schaubild, Knochenalter gegen chronologisches Alter aufgetragen, als exakte Gerade zu erkennen sind, werden alle Patienten mit mindestens drei Befunden anhand der Tripletmethode untersucht. (127)

Abb. 3: Veranschaulichung der drei Messwerte (Punkte) und der Abweichung des mittleren Wertes von der gedachten Linie (roter Doppelpfeil) anhand derer der Präzisionsfehler berechnet wird (Tripletmethode).



Dazu muss die Voraussetzung gegeben sein, dass alle Messungen exakt erfolgt sind und kein Präzisionsfehler vorliegt.

Ein Präzisionsfehler liegt vor, sobald ein Wert von einer gedachten kontinuierlichen Linie (vereinfacht durch eine Gerade) zwischen dem Vorwert und dem nachkommenden Wert abweicht. Bei der Tripletmethode wird der minimale Abstand der jeweils mittleren Messung von drei Messungen und der gedachten Linie zwischen den anderen zwei Messungen ermittelt. Um die Linearität zu gewährleisten, werden nur Triplets (d.h. Dreiergruppen von aufeinanderfolgenden Röntgenbildern eines Patienten) untersucht die einen Knochenalterabstand von weniger als 1,7 Jahren umspannen. Die Langzeitverläufe zeigen im Vergleich von BXBA und BAmam unterschiedliche Kurvenverläufe. Die Konsequenzen der unterschiedlichen Verläufe sollen untersucht und diskutiert werden.

### 2.2.2.7 Bedeutung von BXBA bei Pubertas praecox

Um BX in Diagnostik und Therapie in der Klinik einsetzen zu können, muss die Sicherheit des Ergebnisses zum Wohle des Patienten gewährleistet sein. D.h. schnell, verlässlich und genau muss der Befund sein, damit das weitere Procedere darauf gestützt werden kann.

Wir betrachten die Übereinstimmung aller Erstbefunde. Befundet BoneXpert die ersten Bilder näher am chronologischen Alter könnte dies Auswirkungen auf den Therapiebeginn haben. Dann würde halbjährlich erneut ein Röntgenbild erstellt werden und nur bei rapidem Verlauf wäre eine Therapie nötig. (21, 22, 27, 63) Dies hätte zur Folge dass sich der Therapiebeginn

durch mangelhafte Ergebnisse verspätet würde mit dem Risiko dass dadurch Größe eingebüßt würde.

Desweiteren verändert sich durch die GnRH-Analogtherapie die Reifegeschwindigkeit der Knochen. Die Knochen reifen langsamer weiter, bzw. stagniert die Reifung unter Therapie. BX kann nur als der manuellen Befundung gleichgestellt empfohlen werden, wenn die Übereinstimmung zwischen BX und manueller Methode zu allen Zeitpunkten der Therapie gleich gut ist. Dabei sollte zu keinem Zeitpunkt der Therapie die Tendenz erkennbar sein dass die Ergebnisse stärker voneinander abweichen. Die Zeitpunkte vor Therapie (= 0), zum Therapiestart (= 1), während Therapie (= 2) und nach Therapieende (= 3) werden untersucht.

#### **2.2.2.8 AHP mithilfe des Knochenalters bei Pubertas praecox**

Das Ziel der Therapie bei PP ist ein Gewinn an Größe für die Patienten. Die gegebenen Befunde des Knochenalters von BX und BAmAn werden mit in die Endgrößenberechnung integriert. Die zu erwartende Endgröße der Patienten wurde anhand der Berechnungshilfe von BoneXpert berechnet.

(<http://www.bonexpert.com/adult-height-predictor>) (2) Mit dem Ziel die Prognose mit der realen Größe der Kinder zum Zeitpunkt des Therapieendes und der letzten Vorstellung zu vergleichen werden die Patienten in vier Gruppen unterteilt. Der Zeitpunkt vor, während, nach der Therapie bzw. ohne Therapie wird betrachtet, und die AHP mit dem gegebenen BAmAn sowie BXBA berechnet.

Waren die Kinder bei der Vorstellung noch jünger als vier Jahre alt, erfolgt die Wachstumsprognose ausschließlich anhand der Endgrößen der Eltern. In Fällen bei denen die Progression des Knochenalters um mehr als drei Jahre dem chronologischen Alter voraus war, konnte die Wachstumsprognose nur anhand der gegebenen Elterngröße erfolgen. War das Knochenalter dem chronologischen Alter weniger als drei Jahre voraus, wurde die AHP nach der automatischen Berechnung nach BX berechnet. Das chronologische Alter, Knochenalter sowie die Elterngröße werden hierbei berücksichtigt.

Die Endgrößenprognose wird mit der realen Größe verglichen. Die Differenz zwischen AHP von BAmAn und BXBA wird berechnet.



### **2.2.2.9 Vergleich der Zielgröße mit der erreichten Größe der therapierten Patienten**

Das Ziel der Therapie ist das Erreichen der familiären Zielgröße bzw. der vor Ausbruch der Pubertät prognostizierten Endgröße. Die Patienten, bei welchen eine Abschlussuntersuchung nach Therapieende gegeben war, wurden gesondert untersucht. Es wurden 3 Gruppen unterteilt. Zielgröße erreicht, Zielgröße um weniger als 5 cm verpasst, und Zielgröße um mehr als 5 cm verpasst. Die Differenz zwischen der AHP von BAmann und BXBA wird berechnet, sowie die Differenz zwischen den beiden AHPs und der gegebenen Größe.

### **2.2.2.10 Wachstumsgeschwindigkeit der Kinder unter Therapie und ohne Therapie im Vergleich**

Zur Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit wird die gegebene Größendifferenz zu verschiedenen Zeitintervallen (vor, während und nach Therapie) erfasst. Die Differenz wird auf eine jährliche Größenzunahme umgerechnet, wobei von einer linearen gleichbleibenden Wachstumsgeschwindigkeit ausgegangen wird. Die Unterschiede werden verglichen und diskutiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gesamtauswertung

#### 3.1.1 Allgemeine Statistik

Es werden 745 Bilder analysiert. 9 Bilder davon können von BX nicht ausgewertet werden. Drei Bilder davon weisen eine sehr schlechte Aufnahmequalität auf und sind deshalb nicht befundbar. Bei vier Bildern liegt das chronologische Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme unter einem Jahr und die manuellen Befunde sind kleiner als zwei Jahre. Zwei Bilder liegen mit dem Knochenalter manuell befundet bei 2,25 Jahren, bzw. bei 2,5 Jahren, bei einem chronologischen Alter der Patienten von 1 und 1,4 Jahren. Alle sechs erwähnten Bilder liegen unterhalb der Analysegrenzen von BX.

Demnach konnten 736 Bilder befundet werden. Davon sind 97 Bilder (13,2%) Aufnahmen von Jungenhänden. Die restlichen 639 Bilder (86,8 %) stammen von Mädchen.

Die Gesamtauswertung ergibt für alle Bilder eine Differenz zwischen manuellem Knochenalterbefund und BX von ungleich null. Bis auf 43 Bilder liegen alle innerhalb des gewählten Äquivalenzbereiches von  $+ / - 1,5$  Jahren (Differenz). Davon sind 9 Befunde mit einer Differenz  $< - 1,5$  Jahre befundet (relative Häufigkeit = 1,2 %), 34 mit einer Differenz  $> 1,5$  Jahre (relative Häufigkeit = 4,6 %).

Diese werden im Anschluss an die Gesamtauswertung separat betrachtet. Im Normbereich unter einer Differenz von null d.h. im negativen Korridor zwischen  $- 1,5$  und null, liegen 291 Befunde (relative Häufigkeit = 39,5 %), im positiven Korridor bis zu einer Differenz von 1,5 Jahren sind 402 Befunde angesiedelt. Das entspricht einer relativen Häufigkeit von 54,6 %. Einige Befunde sind im Anhang dargestellt. Die dazu korrespondierenden Bilder aus dem GP – Atlas sind mit aufgeführt, um dem Leser die Möglichkeit zu bieten, selbst ein Urteil über die BA Befundung zu bilden. Die aufgeführten Befunde können verglichen werden. (Abb. 4 – 8)

Die graphische Darstellung im Histogramm zeigt die kurvenartige Verteilung der Daten. Die Datenverteilung ist in relativ guter Übereinstimmung mit der angelegten Normalverteilungskurve. Deshalb werden alle weiteren Auswertungen unter der Annahme einer Normalverteilung durchgeführt. Der Mittelwert der Differenz (manueller Befund – BX Befund) beträgt 0,18 Jahre bei einer Standardabweichung von 0,77 Jahren. Das 95%-Konfidenzintervall liegt bei 0,12 – 0,23 Jahre, bei einer Varianz von 0,594. Veranschaulicht wird die Auswertung mit Hilfe des Bland – Altman – Plots. Die graphische Darstellung der Differenz der Befunde gegen den Mittelwert der Auswertungen aufgetragen, ermöglicht einen schnellen Überblick. Die angelegten Hilfslinien bei 0 (keiner Differenz zwischen den Knochenalterbestimmungen)  $\pm 1,5$  (entsprechend des festgelegten Äquivalenzbereichs) vereinfachen die Interpretation. Die Befunde zeigen bis auf 43 Fälle eine unauffällige Streuung um Null. Es lassen sich im Gesamten keine markanten Abweichungen entdecken. BoneXpert befundet um das 5. Knochenalterjahr sowie zwischen dem 8. und 13. Jahr tendenziell jünger als der Befunder. Sichtbar wird das an der Streupunkteverteilung, die im positiven Bereich dichter ist. Die Werte liegen trotz dieser beobachteten Tendenz im Normbereich. Um mittelwertsunabhängige Differenzwerte zu erhalten, ist hier ergänzend der Quotient aus manuellem Befund / BX Befund dargestellt. Der Mittelwert beträgt 1,02 bei einer Standardabweichung von 0,1. Das 95 % Konfidenzintervall entspricht 1,02 – 1,03. Die Varianz liegt bei 0,01. Im oben aufgeführten Bland – Altman – Plot zeigt sich eine dichte Streuung um den Mittelwert (1,02). Der Mittelwert liegt minimal oberhalb von 1. Das heißt dass der manuelle Befund tendenziell größere Werte ergibt, als der dazugehörige BX Befund. BX befundet also tendenziell etwas jünger, aber im Normbereich.

Abb. 9: Histogramm der Differenz zwischen den beiden Knochenalterbestimmungen aller befundeten Röntgenbilder n = 736. Die angelegte Kurve entspricht der Normalverteilungskurve nach Gauss.

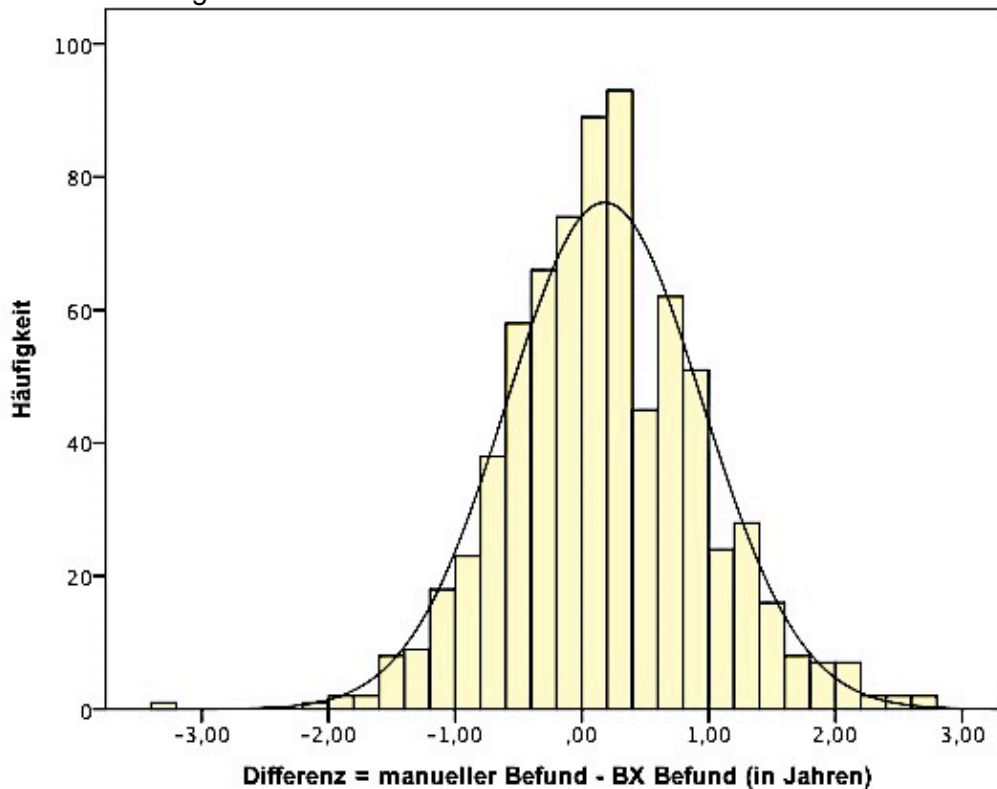


Abb. 10: Bland – Altman – Plot aller ausgewerteten Knochenalterbefunde im Vergleich der manuellen Befundungsmethode nach GP gegenüber der neuen automatischen BX Methode nach GP. Die zwei Befunder, die im folgenden noch separat untersucht werden, sind farblich gekennzeichnet. Die roten Kreise markieren alle Bilder, welche durch Arzt 1 befundet werden. Die Befunde von Arzt 2 sind grün markiert.

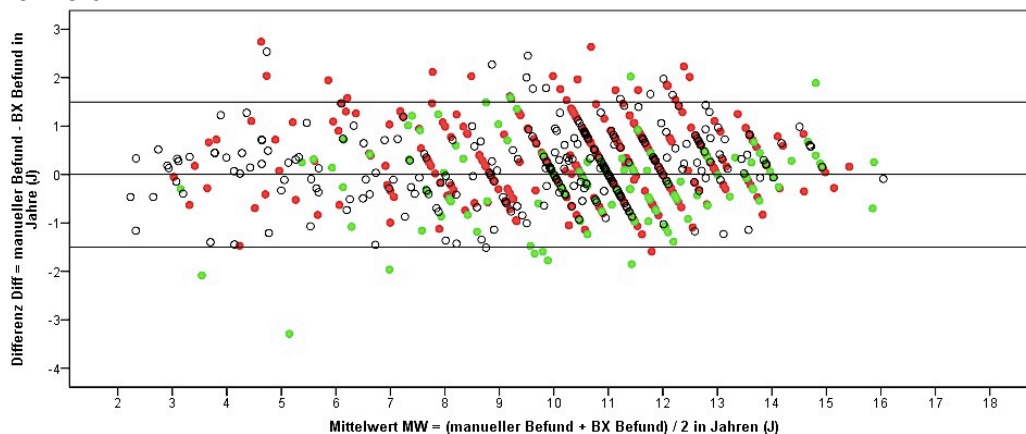
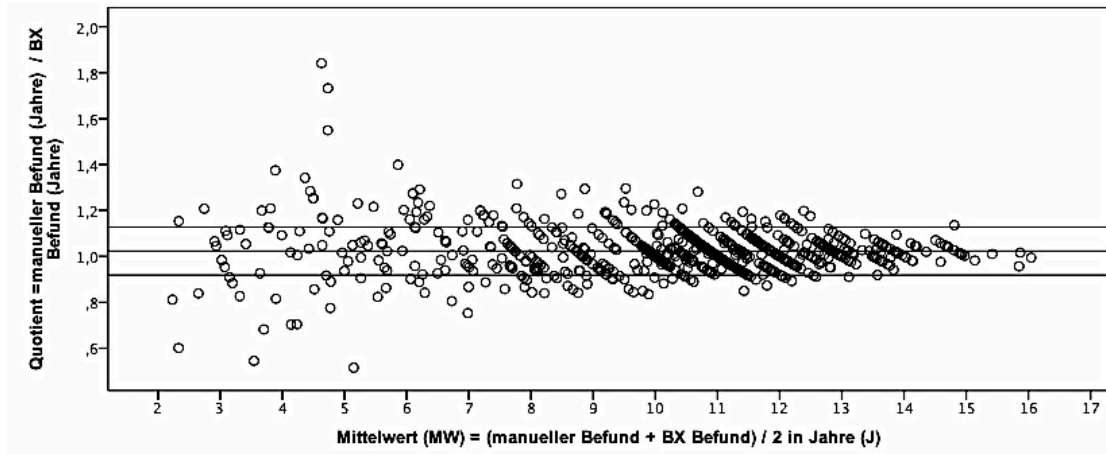


Abb. 11: Bland - Altman – Plot des Quotienten von manuellem und BX Befund gegen den Mittelwert aus beiden aufgetragen. Der Mittelwert aus allen Quotienten liegt bei 1,0233 Jahre, bei einer Standardabweichung von  $\pm 0,1044$  Jahre. Diese Werte sind im Schaubild als Hilfslinien gekennzeichnet. Durch die Transformation der Daten anhand der Bildung eines Quotienten aus den Ergebnissen erhalten wir hier mittelwertsunabhängige Ergebnisse. Dies führt zu einer gleichförmigeren Streuung der Daten.



Der rms, welcher als Quadrat der mittleren Abweichung der Werte von der Kurve des „Linear Fit“ definiert ist, liegt bei 0,68 Jahren. Der systematische Fehler liegt bei 0,08 Jahren.

Mit dem Einstichproben- T- Test untersuchen wir stichprobenartig die Repräsentanz und Wiederholbarkeit der Differenzwerte.

Der T- Wert beträgt bei der Gesamtauswertung 6,28. Bei  $n - 1$  Freiheitsgrade (735) und einer mittleren Differenz zum Testwert gleich 0 von 0,18 weichen die zu erwartenden Werte hochsignifikant vom Testwert ab. Das Signifikanzniveau von 5 % wird mit  $p$  gleich 0,000 signifikant unterschritten. Mit einer 95 % Wahrscheinlichkeit unter- / überschreitet der wahre Wert den Testwert von null um einen Wert zwischen 0,12 und 0,23. Folglich muss die Nullhypothese abgelehnt werden. Die Differenz zwischen manuellem Befund und BX Befund von ungleich null, also  $H_1$ , muss angenommen werden.

### **3.2 Auswertung der Bilder, die außerhalb des Äquivalenzbereiches liegen**

Die 43 Bilder außerhalb der Grenzen werden separat untersucht.

Exemplarisch werden nachfolgend 3 Bilder dargestellt, die eine Differenz  $> 1,5$  Jahren aufweisen und bei denen BoneXpert das Knochenalter zu jung bewertet hat, sowohl im Vergleich zum BAmAn als auch im Vergleich zum Referenz BA.

Abb. 12: Die Abbildung zeigt exemplarisch Bilder bei denen das BXBA von BAmAn (Referenz BA, der Nachbefundung) um mehr als 1,5 Jahre abweicht. Die Bilder stammen alle von Mädchen, mit einem chronologischen Alter zwischen 2,8 - 13 Jahre zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahmen.

a)                      b)                      c)



Bilderbeschreibungen:

a) Patient 033 mit chronologischem Alter von 12,4 zeigt ein manuelles Knochenalter von 13,0 Jahren. BX befundet mit 11,4 Jahren. Das Referenz BA liegt bei 13,2 Jahren.

b) Zeigt Patientin 078 mit einem chronologischen Alter von 2,9 Jahren. Hier liegt der manuelle Knochenalterbefund bei 5,8 Jahren, BoneXpert bewertet das Bild mit 3,7 Jahren. Das Referenz BA entspricht 5,4 Jahren. Die Aufnahme ist von schlechter Qualität. Das Knochenwachstum ist disoziiert. Ein geschätztes Gesamtknochenalter lässt sich auf ca. 4,2 Jahre datieren.

c) Patientin 026 ist zum Zeitpunkt der Aufnahme 9,3 Jahre alt. Das manuelle Knochenalter liegt bei 13 Jahren, BoneXpert bewertet mit 11 Jahren. Das Referenz BA liegt bei 12,8 Jahren. Die Phalangen zeigen eine unstimmige Retardierung mit einem Fortschreiten der carpalen Knochenreife. Die Patientin bekommt seit einem Jahr medikamentöse Therapie mit Enantone.

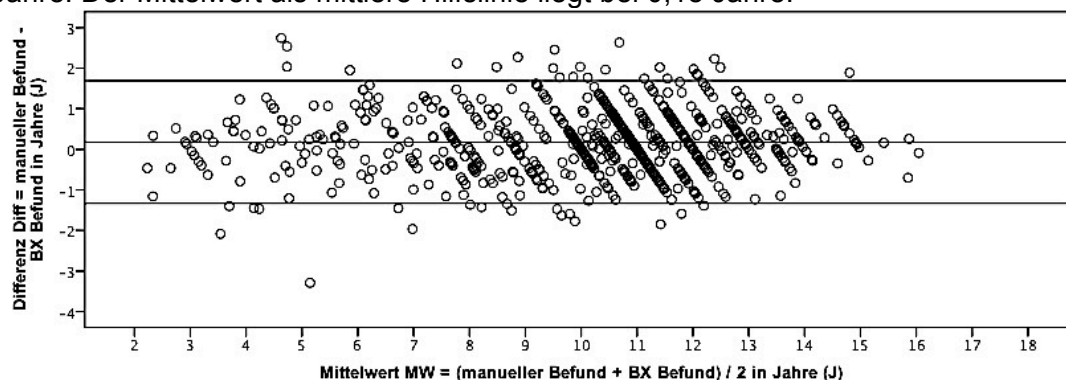
d) Dieses Bild von Patientin 026 ist die Folgeaufnahme von c) und ähnelt diesem sehr stark, so dass die Aufnahme hier nicht aufgeführt wird. Die Patientin ist zum Zeitpunkt der Aufnahme 10,2 Jahre alt. Der manuelle Befund 13,5 Jahre. Das Knochenalter, durch BoneXpert befundet, wird auf 11,5 Jahre befundet. Das Referenz BA stimmt mit 13,4 Jahren fast überein mit dem manuellen Vorbefund. Auch hier bleiben die Befunde unstimmig. Während die Carpalen progredient reifen, zeigt sich das phalangeale Knochenbild scheinbar retardiert, bzw durch die Therapie im Reifeprozess verlangsamt.

### 3.2.1 Allgemeine Auswertung

Nach Bland und Altman wird bei einer Abweichung vom Mittelwert der Differenz der Referenzbereich von  $+ / - 1,96 * \text{Standardabweichung}$  als 95 % Akzeptanzgrenze gewählt. (16-19) Daraus ergibt sich ein Korridor von -1,33 bis 1,69 Jahre bei dem Mittelwert von 0,18 Jahre und der Standardabweichung von  $+ / - 0,77$  Jahren. Bis auf 42 Bilder liegen alle in diesem Korridor.

Im Bland – Altman - Plot zeigt sich die symmetrische Verteilung der Daten innerhalb der Grenzlinien.

Abb. 13: Bland – Altman – Plot aller ausgewerteten Bilder ( $n = 736$ ). Die Hilfslinien nach Bland und Altman zeigen den Mittelwert der Differenz. Der Korridor (Hilfslinien) des Normalwerts ist als  $+ / - 1,96 \text{ SDS}$  gewählt und liegen deshalb bei -1,33 und 1,69 Jahre. Der Mittelwert als mittlere Hilfslinie liegt bei 0,18 Jahre.



Im Vergleich der beiden Plots sieht man dass nach Bland – Altman viel mehr Bilder unterhalb der Grenze liegen bei denen BX älter befundet hat als der Radiologe. Der Mittelwert liegt bei 0,18 Jahren. D.h. im Durchschnitt befundet der Radiologe 0,18 Jahre älter als BX.

Statistisch gesehen ist es sinnvoll für aussagekräftige Ergebnisse den MW, wie oben erläutert, als erwarteten Differenz/Abweichungsmaßstab zu setzen. D.h. die Abweichung zwischen den Methoden liegt bei 0,18 Jahre. Dies nennt sich systematischer Fehler.

Aus klinischer Sicht ist es hier nicht sinnvoll, die Standardabweichung an den Mittelwert anzupassen und somit nach oben eine Differenz zwischen Radiologen und BX von 1,7 Jahren zu akzeptieren. Dies würde bedeuten dass

solange der Radiologe älter befundet als BX eine Differenz von 1,7 Jahren akzeptiert wird. Wenn jedoch BX älter befundet als der Befunder, so darf der Unterschied nicht größer als 1,3 Jahre sein. Es gibt keinen ersichtlichen Grund, warum die Abweichung zwischen den Befunden in eine Richtung größer sein sollte.

Deshalb erfolgt die Analyse, aus der klinischer Betrachtung heraus, mit Hilfe des festgelegten Korridors von  $\pm 1,5$  Jahre. 9 Bilder von 43 haben eine Differenz  $< -1,5$  Jahre. Die anderen 34 Befunde (79,1 %) sind mit einem Wert  $> 1,5$  Jahre von BX im Vergleich zum manuellen Befund jünger befundet. Als Bland – Altman – Plot ist die Verteilung der Ausreißer in Abbildung 14 nochmals bildlich dargestellt.

Abb. 14: Histogramm der 43 „Ausreißer“ bei dem gewählten Korridor von  $\pm 1,5$  Jahren. (Der Mittelwert liegt bei 1,12; die SDS bei 1,626)

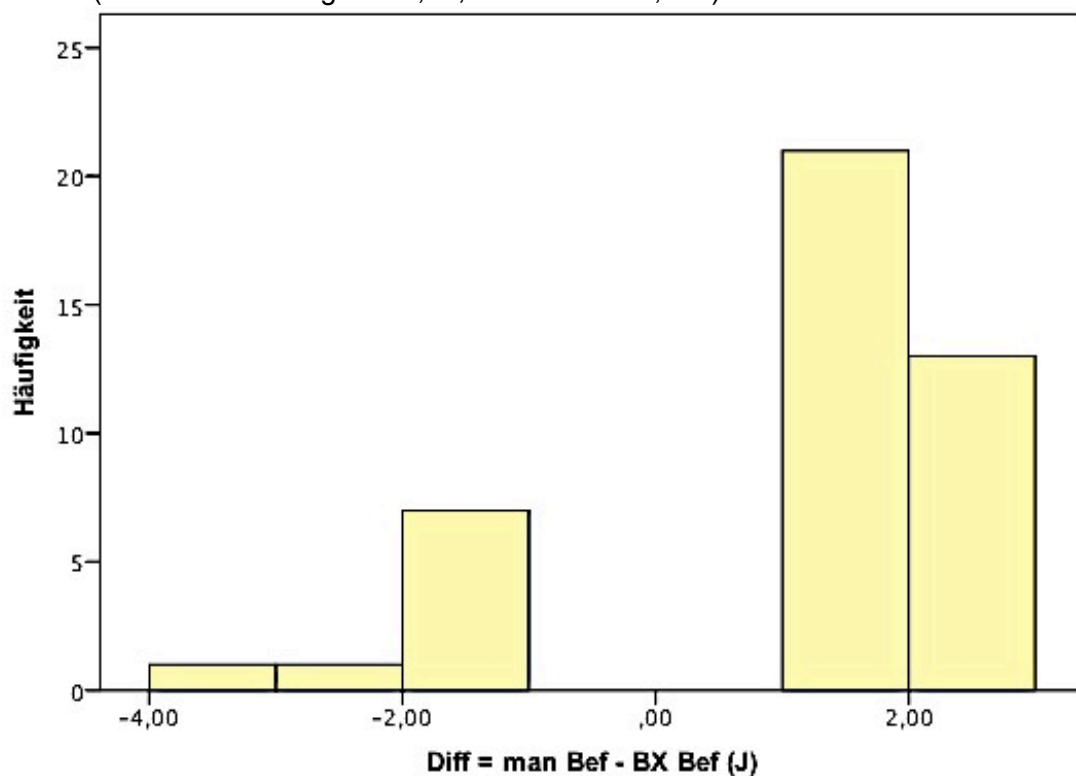
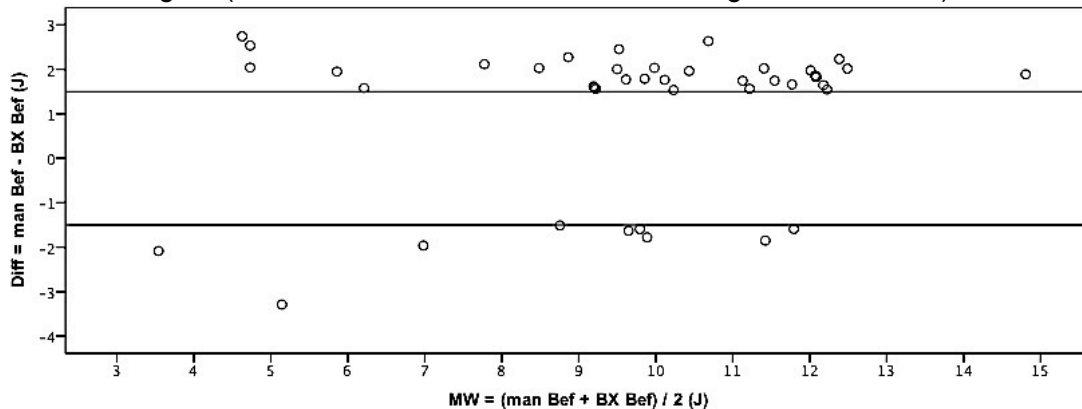




Abb. 15: Bland – Altman – Plot der 43 Bilder, die außerhalb des Korridors von + / - 1,5 Jahren lagen. (Der Korridor wird durch die Hilfslinien gekennzeichnet.)



BX bildet aus Einzelmessungen ein Gesamtergebnis, d.h. ein resultierendes Knochenalter. Ähnlich verfahren wir mit der Auswertung der drei manuellen Re-Befunde. Die 43 Ausreißerbilder werden durch drei unabhängige Experten unserer Klinik erneut befundet. In 37 Fällen liegt die Differenz zwischen Referenz BA und BXBA im Äquivalenzbereich. Die Differenz der erneuten Analyse, anstelle des manuellen Vorbefundes, mit BX ergibt einen Mittelwert von 0,66 im Vergleich zum Vorwert der Ausreißer von 1,12. Die SD beträgt 0,77 Jahre bei einem 95 % Konfidenzintervall (KI) von 0,43 – 0,90 Jahre. Die Varianz liegt bei 0,595.

Die Untersuchung der Differenz zwischen Referenz BA und BXBA ergibt eine gute Übereinstimmung innerhalb des Korridors für 37 Bilder. Zur Übersicht sind die Einzelergebnisse aufgelistet. In 8 Fällen liegt jeweils ein Befunder näher am manuellen als auch am BX Befund. Durch den dritten Befund, der in den Mittelwert mit eingeht, kommt es zu einer geringeren Differenz zwischen BX und Befunder, im Vergleich zum manuellen Ausgangsbefund.

Die Variation der Differenz zwischen den Befundern ist genauso groß wie zwischen BAmann und BXBA, bzw. Referenz BA und BXBA. Es liegen nur noch 5 Bilder (in der Tabelle 6 hervorgehoben) außerhalb des Äquivalenzbereiches.

Patienten ID	Bild nr	BXBA	BAman	Referenz BA	Befund Befunder 3	Befund Befunder 1	Befund Befunder 2
30007	0	11,17	13,00	12,42	12,00	12,25	13,00
30013	5	7,73	10,00	7,60	9,00	6,50	7,30
30013	12	13,86	15,75	12,50	13,50	11,00	13,00
30018	7	10,59	9,00	10,50	10,00	11,00	10,50
30020	2	4,89	6,83	5,98	6,83	5,50	5,60
30020	3	5,42	7,00	6,71	7,83	6,00	6,30
30022	6	10,78	9,00	10,67	11,00	11,00	10,00
30025	0	11,45	13,00	12,83	13,00	13,25	12,25
30026	2	11,14	13,00	11,58	13,00	10,75	11,00
30026	3	11,27	13,50	11,33	13,00	11,00	10,00
<b>30026</b>	<b>4</b>	<b>11,02</b>	<b>13,00</b>	<b>12,83</b>	<b>13,50</b>	<b>12,00</b>	<b>13,00</b>
<b>30026</b>	<b>5</b>	<b>11,48</b>	<b>13,50</b>	<b>13,37</b>	<b>13,50</b>	<b>13,00</b>	<b>13,60</b>
30028	-	3,26	6,00	4,58	5,00	4,00	4,75
<b>30028</b>	<b>0</b>	<b>3,46</b>	<b>6,00</b>	<b>5,02</b>	<b>6,00</b>	<b>4,30</b>	<b>4,75</b>
30029	1	8,38	10,00	9,00	10,00	8,00	9,00
<b>30033</b>	<b>0</b>	<b>11,36</b>	<b>13,00</b>	<b>13,17</b>	<b>13,00</b>	<b>13,25</b>	<b>13,25</b>
30045	2	9,45	11,42	10,43	11,00	9,00	11,30
30045	4	10,67	12,42	11,10	11,50	10,50	11,30
30047	13	10,40	12,42	10,50	10,00	11,00	10,50
30051	6	6,72	8,83	7,71	8,83	6,50	7,80
30051	7	7,47	9,50	8,39	8,83	8,33	8,00
30051	9	8,41	10,00	9,50	10,00	9,00	9,50
30057	3	12,35	10,50	11,67	11,00	12,00	12,00
30067	3	8,44	10,00	9,35	10,00	9,25	8,80
30073	1	9,24	11,00	9,17	10,00	7,50	10,00
30073	2	9,47	11,00	10,50	11,00	10,00	10,50
30073	3	10,26	12,00	11,17	12,00	11,00	10,50
<b>30078</b>	<b>3</b>	<b>3,71</b>	<b>5,75</b>	<b>5,42</b>	<b>5,75</b>	<b>4,50</b>	<b>6,00</b>
30079	4	4,58	2,50	5,06	4,17	5,00	6,00
30079	6	6,79	3,50	6,61	6,83	6,50	6,50
30079	7	7,96	6,00	8,29	8,83	8,75	7,30
30079	8	10,46	8,83	9,42	10,00	10,00	8,25
30083	-	10,94	12,60	12,17	13,00	11,00	12,50
30083	0	11,17	13,00	12,33	13,00	11,50	12,50
30090	-	8,97	11,00	10,08	11,00	9,00	10,25
30090	-	9,37	12,00	10,22	11,00	9,40	10,25
30098	7	12,59	11,00	11,77	12,00	11,00	12,30
30117	4	8,30	10,75	9,03	10,00	8,80	8,30
30117	5	8,50	10,50	9,00	10,00	9,00	8,00

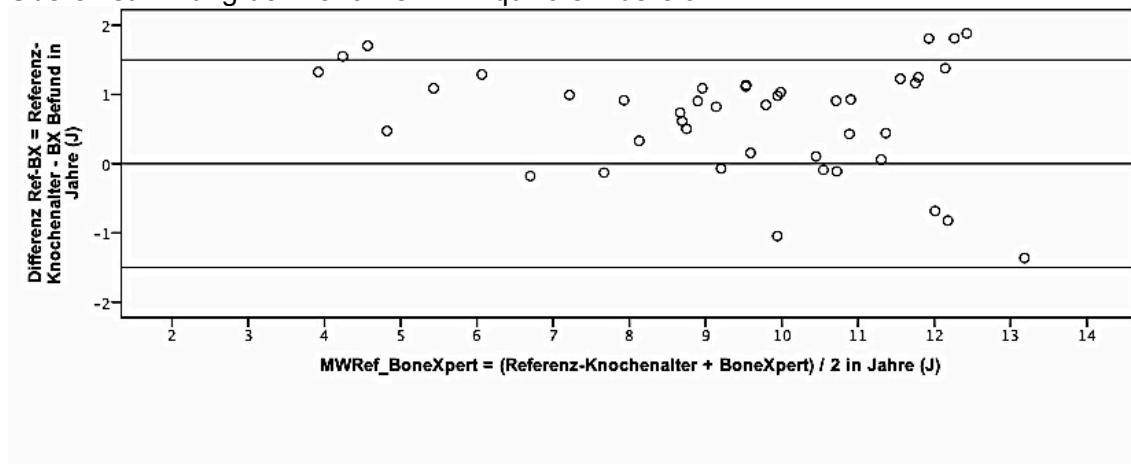
30117	6	8,73	10,50	9,55	10,00	9,85	8,80
30117	7	8,96	10,75	10,10	11,00	10,00	9,30
30121	1	9,51	8,00	9,67	10,00	9,00	10,00
30147	3	10,44	12,00	11,37	12,00	12,00	10,10

Tbl. 6: Übersicht über die Einzelbefunde der Rebefundung. Ergänzend wird das Referenzknochenalter sowie zum Vergleich das BX und vorausgegangene manuelle Knochenalter aufgeführt. Das Referenzknochenalter liegt mit dem BX Befund in fast allen Fällen näher zusammen und zeigt eine Differenz auf, die noch im Äquivalenzbereich liegt.

Hervorgehoben sind die Fälle, bei welchen nach Reanalyse trotzdem ein stark abweichender Befund vorliegt. (n = 5 )

Der Bland – Altman – Plot veranschaulicht die gute Übereinstimmung. Alle fünf Ausreißer - Bilder liegen bei einer Differenz größer als 1,5 Jahre. Dies bedeutet, dass in allen fünf Fällen der Referenzbefund deutlich älter liegt, als das von BX gemessene Knochenalter. (Abbildung 16)

Abb. 16: Bland – Altman – Plot der 43 rebefundeten Bilder. Der Mittelwert aus Rebefunder 1-3 Referenzknochenalterbefund und BX Befund wird gegen die Differenz aus den beiden aufgetragen. Es zeigt sich bis auf 5 Ausnahmen eine gute Übereinstimmung der Verfahren im Äquivalenzbereich.



Zur Überprüfung des Stichprobenmittelwerts der Differenz zwischen manuellem Befund sowie BX Knochenalter wird unter der Annahme der Normalverteilung ein Einstichproben T – Test durchgeführt.

Bei 42 Freiheitsgraden (n – 1) wählen wir ein Signifikanzniveau von 0,05. Der T – Wert beträgt 5,638 und ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,000 bei einer zweiseitigen Testung kleiner als das vorgegebene Signifikanzniveau ( $\alpha = 0,05$ ). Das bestätigt, dass die Annahme  $H_0$  verworfen werden muss.

### 3.2.2 Betrachtung der Befundenden

Der Mittelwert aller Ergebnisse eines Befunders variiert zwischen 9,42 Jahre (bei Bef. 1 als mittleres Knochenalter) und 10,33 Jahre (bei Bef. 3 als mittleres Knochenalter). Die SD variiert zwischen 2,32 Jahre und 2,45 Jahre. Die genauen Werte sind zum Vergleich in der folgenden Tabelle (Tbl. 7) aufgeführt.

Befunderanalyse	Diff (BAman – BXBA)	Befunder 1	Befunder 2	Befunder 3	Diff (Referenz BA – BXBA)
Anzahl der Bilder (= n)	43	43	43	43	43
KI (MW)	0,6212-1,6221	8,6865-10,1571	8,9286-10,3537	9,6353 – 11,0269	0,4259-0,9008
Varianz	2,644	5,990	5,625	5,364	0,595
SD	1,62609	2,44747	2,37276	2,31611	0,77155
Mittelwert	1,1217	9,4218	9,6411	10,3311	0,6634

Tbl. 7: Übersicht über die Auswertungsergebnisse der Nachbefundung. Die drei einzelnen Rebefunder sind aufgeführt. Bei einem ähnlichen Mittelwert von 9,4 J vs. 9,6 J und einer SDS von 2,4 J vs. 2,3 J zeigen Befunder 1 und 2 ähnliche Werte. Die Übereinstimmung der Befunde ist hier am Besten. Befunder 3 liegt hingegen näher am Knochenalter das von BX gemessen wurde. Durch die Bildung eines Mittelwerts gelingt es eine mittlere Differenz zwischen Referenzknochenalter und BX zu bekommen, welche um 0,458 Jahre kleiner ist als zwischen manuellem Vorbefund und BX. Die Standardabweichung hat sich ebenfalls verringert. Bei Abweichungen in der Befundung empfiehlt es sich somit eine weitere Meinung einzuholen.

In fünf Fällen unterscheidet sich das BA von Befunder 1 und Befunder 2 um mindestens 1,5 Jahre. Einmalig befundet Befunder 1 älter, sonst jünger als Befunder 2. Alle Ergebnisse bis auf eines liegen innerhalb des Korridors nach Rebefundung. Bild 3 von Patient 30078 bleibt mit einer Differenz nach Rebefundung von 1,7 Jahren außerhalb des Korridors. Bei diesem liegen Befunder 2 und 3 in ihrer Befundung eng beisammen und stimmen mit BAman überein. BX befundet ausfallend jung. Dadurch kommt die große Differenz zustande. (siehe Tbl. 9 im Anhang) Befunder 3 und 2 weichen in doppelt so vielen Fällen (n = 10) um mehr als 1,5 Jahre Differenz von einander ab. (siehe Bland – Altman – Plots Abb. 17 – 19) Befunder 3 zeigt einen Mittelwert von 10,33 Jahren, mit einer Standardabweichung von 2,32 Jahren, bei einem 95 %

Konfidenzintervall von 9,64 – 11,03 Jahre. Bei Befunder 2 liegt der Mittelwert bei 9,64 Jahren (95 % Konfidenzintervall 8,93 – 10,36 Jahre), die Standardabweichung bei 2,37 Jahren. Befunder 1 weist einen Mittelwert von 9,42 Jahren (95 % Konfidenzintervall von 8,69 – 10,16 Jahre) und eine Standardabweichung von 2,45 Jahren vor.

Abb. 17: Bland – Altman – Plot der nachbefundeten Bilder. Befunder 3 und 1 werden verglichen. Es zeigt sich eine tendenziell ältere Befundung durch Befunder 3. Die Übereinstimmung der meisten Befunde liegt im Korridor. Dieser ist durch die beiden Linien bei 1,5 sowie – 1,5 gekennzeichnet.

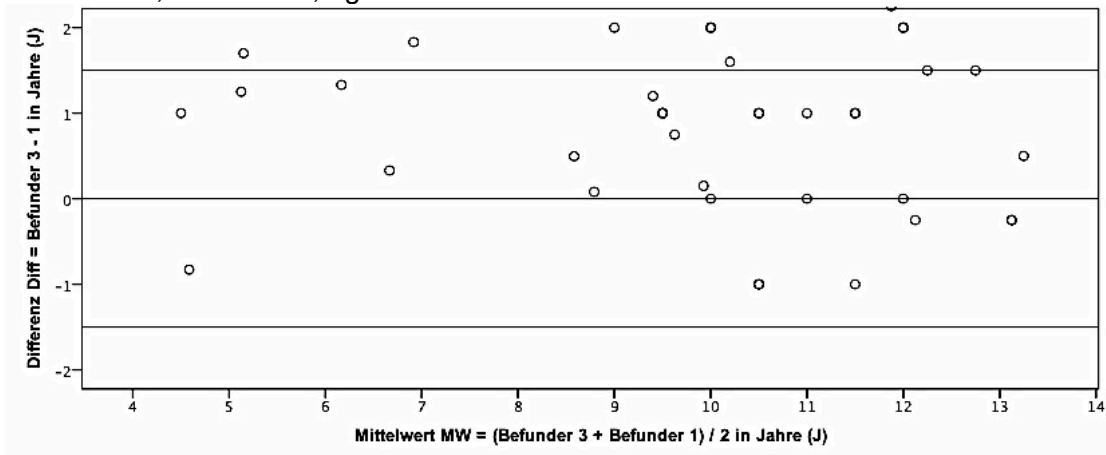


Abb. 18: Bland – Altman – Plot der 43 Ausreißerbilder. Betrachtet wird die Differenz aus Befunder 3 und 2 gegen den Mittelwert aufgetragen. Befunder 3 befundet, den Plots nach zu urteilen, tendenziell älter als Befunder 2. Die meisten Differenzen gibt es zwischen Befunder 3 und 2.

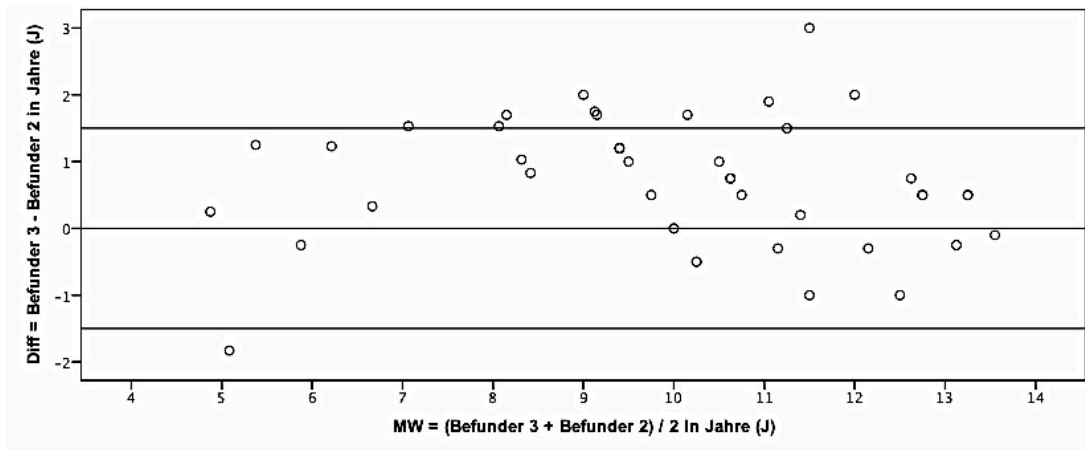
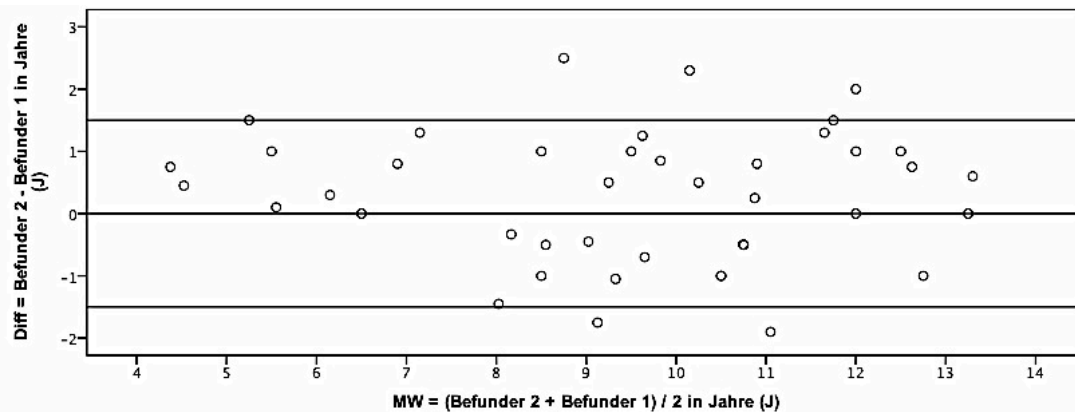


Abb. 19: Bland – Altman – Plot der nachbefundeten Bilder (n = 43). Die Differenz zwischen Befunder 2 und 1 ist gegen den Mittelwert aus den beiden Befunden aufgetragen. Bei diesen 43 Ausreißern zeigt sich eine deutlich ältere Befundung durch Befunder 2 bei jüngeren Reifealter, ab ca. 7 Jahren Knochenreife zeigt sich eine ungefähr gleiche Dichte der Befunde bei denen Befunder 2 älter befundet hat und denen bei welchen Befunder 1 älter bewertet.



Betrachtet man die Differenzen der Befunde zwischen den einzelnen Befundern sowie zwischen dem Referenz BA und BXBA so lässt sich folgendes beobachten: Bei jedem betrachteten Bild stimmen mindestens zwei Befunde überein. Die Übereinstimmungen sind nicht abhängig vom Befunder und dessen Erfahrungsgrad. Das Bild der Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen der Befundenden ist sehr bunt. Man kann eine Tendenz zu einem Befundungsschwerpunkt der einzelnen Experten feststellen.

BX befundet tendenziell jünger, das BAm ist in 9 Fällen im Vergleich zu den anderen Befunden zu alt gewählt und die größte Diskrepanz zeigt sich zwischen Befunder 3 und mindestens einem anderen Befunder.

Die genauen Beobachtungen sind im Anhang in Tbl. 8 und 9 aufgeführt.

Unter der Annahme der Normalverteilung werden stichprobenartig die Untergruppen untersucht. Die Einstichproben T - Testanalyse der Differenz zwischen Bef. 3 und 1 ergibt einen T – Wert von 6,149 der mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p = 0,000$  signifikant kleiner ist als das gewählte Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ . Bei der Differenz Bef. 3 – 2 liegt der T – Wert, bei einem Testwert = 0, bei 4,602. Hier ergibt die Signifikanz ein  $p = 0,000$ .

In beiden Fällen wird die  $H_0$  Hypothese verworfen. Der T – Wert der Differenz Bef. 2 – 1 ist 1,685 und für die 43 Fälle, bei einem Freiheitsgrad von 42, mit

einer Wahrscheinlichkeit von  $p = 0,099$  größer als das gesetzte Signifikanzniveau. Für den Befundvergleich zwischen Befunder 2 und 1 darf die  $H_0$  Hypothese nicht verworfen werden.

### 3.2.3 Interobservervariabilität

#### 3.2.3.1 Variabilität zwischen den Befundern

Die folgende Tabelle (Tbl. 10) zeigt die unterschiedlichen Differenzen zwischen den einzelnen Befundern.

Beobachter im Vergleich	RMS in Jahren (J)
BX-MBR	1,18
BX-KD	1,60
BX-KS	0,98
MBR-KD	1,20
MBR-KS	1,10
KD-KS	1,39

Tbl. 10: zeigt die Interobservervariabilität der nachbefundeten Bilder.

#### 3.2.3.2 Variabilität zwischen BX und Referenzknochenalter

Bei den nachgewerteten 43 Bildern wurde eine Standardabweichung der Interobservervariabilität von 0,76 Jahren (rms), ein Konfidenzintervall (95%CI) von 0,72 – 0,80 Jahren beobachtet. Dabei wurden die einzelnen Nachbefunde zusammen beurteilt, d.h. dass der Referenzwert mit dem ursprünglichen manuellen BA sowie mit dem BXBA verglichen wurde.

#### 3.2.4 Ausreißer nach Reanalyse

Die fünf Fälle werden genauer betrachtet. In Tabelle 11 sind die einzelnen Ergebnisse aufgeführt.

ID nr 300-	Bild- nr	BXBA	BA man	Refe- renz BA	Diff Bef 3 – 2	Diff Bef 3 – 1	Diff Bef 2 – 1	Diff Ref – BX	Bef Bef 3	Bef Bef 1	Bef Bef 2
26	4	11,02	13,00	12,83	0,50	1,50	1,00	1,81	13,50	12,00	13,00
26	5	11,48	13,50	13,37	-,10	0,50	0,60	1,88	13,50	13,00	13,60
28	0	3,46	6,00	5,02	1,25	1,70	0,45	1,55	6,00	4,30	4,75
33	0	11,36	13,00	13,17	-,25	-,25	0,00	1,81	13,00	13,25	13,25
78	3	3,71	5,75	5,42	-,25	1,25	1,50	1,70	5,75	4,50	6,00

Tbl. 11: Aufgeführt die 5 Fälle mit wahren Werten sowie Differenzwerten zwischen den Befundungen. In allen Fällen liegen mind. 2 Befunde eng beieinander, und die Diff. zwischen den Befunden liegt bis auf eine Ausnahme immer im Korridor. Die BX Befunde sind immer jünger als die Re-Befunde, die näher am manuellen Vorbefund liegen. (vgl. Referenz BA mit BAman).

### 3.2.4.1 Gründe der Befundungsdifferenzen

Die Gründe der unterschiedlichen Befundung sind vielfältig.

Allen gemein ist, dass BX zu jung befundet hat, wie es auf den Schaubildern in den Abbildungen 21 und 22 gut zu sehen ist. Im oberen Schaubild zeigt sich der BX Befund als blaue Kreise. Diese zeigen die kleinsten Werte an.

Im unteren Schaubild ist die Differenz aufgetragen. Die roten Kreise stellen die Differenz der ersten Auswertung dar. Darunter zeigen sich die violetten Kreise, welche die Differenz zwischen dem Referenz BA sowie BXBA veranschaulichen. Es zeigt sich eine geringere Abweichung aus dem Korridor als beim Vorbefund.

Trotzdem ist die Differenz in allen Fällen positiv zu groß. Das bedeutet, BX hat in allen Fällen viel jünger befundet, als das Referenz BA Ergebnis. In diesen Fällen liegen die Rebefunder mit dem manuellen Vorbefund nah beieinander. Die falsche Interpretation des Knochenalters bei Patientin 30078 Bildnummer 3, ist der schlechten Aufnahmequalität geschuldet. Die Aufnahme ist überbelichtet. Dadurch wird nicht jeder Knochen von BX exakt gemessen.



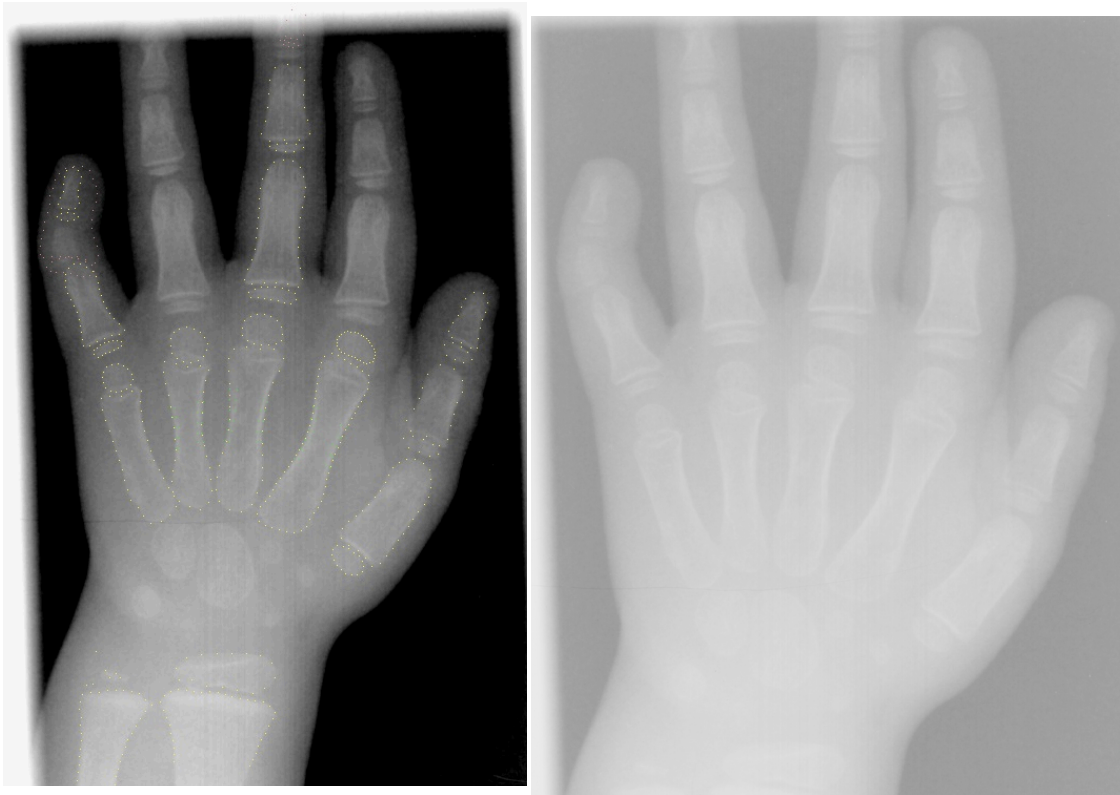


Abb. 20: Nachbearbeitete und gepixelte Aufnahme (links) von Patientin 30078. Trotz Kontrastverstärkung erkennt BoneXpert nicht alle Knochen exakt. Die Originalaufnahme (rechts) ist sehr überbelichtet. Dadurch wird die Befundung erschwert.

Die anderen Ausreißer liegen teilweise digitalisiert vor, und werden von BX gut erkannt. Weitere Gründe für die zu junge Befundung durch BX lassen sich in der unterschiedlichen Gewichtung der Knochen vermuten. Offensichtlich gibt es jedoch für 3 Bilder keine Begründung für die verschiedenen Befunde. BX hat die Knochen der korrekt aufgenommenen Bilder (3 / 5) richtig erkannt aber offensichtlich falsch bewertet.

Zwei Aufnahmen zeigen ein Reifestadium zwischen dem 4. und 6.

Knochenalterjahr, drei Bilder eine Reife im Bereich des 13.

Knochenalterjahres. Bei der Betrachtung aller Befunddifferenzen fällt die Tendenz auf, dass die Differenz zwischen den Befunden in diesen genannten Altersspannen größer ist.

Abb.21: Die Abbildung zeigt die verschiedenen Knochenalterbefunde bei den 5 Ausreißerfällen, die auch nach Rebefundung sehr unterschiedlich befundet blieben. Auf der x – Achse ist das chronologische Alter, in Jahren, aufgetragen. Die y – Achse stellt das Knochenalter, in Jahren, dar. Alle vertikal übereinander stehenden Punkte gehören zu einem Patienten. Betrachtet werden die Punktwolken von links nach rechts. So ist Patient 30028 als erstes aufgeführt. Gefolgt von Patient 30078. Von Patient 30026 sind die 3. sowie 5 Punktewolke, die 4. stammt von Patient 30033. Allen 5 Bildern ist gemein, dass BX (grün) die Bilder am Jüngsten befundet. Befunder 1 (orange) befundet auch relativ jung, im Vergleich zu den anderen Befundern. Befunder 2 (hellblau) und Befunder 3 (violett) befunden tendenziell älter. Dadurch kommt der Referenzbefund (hellrot) im mittleren Altersbereich zu liegen. Überlagert durch die anderen Punkte ist der manuelle Vorbefund schwierig zu erkennen (blau). Die Uneinstimmigkeit ist ebenfalls in der Rebefundung der Befunde zu beobachten.

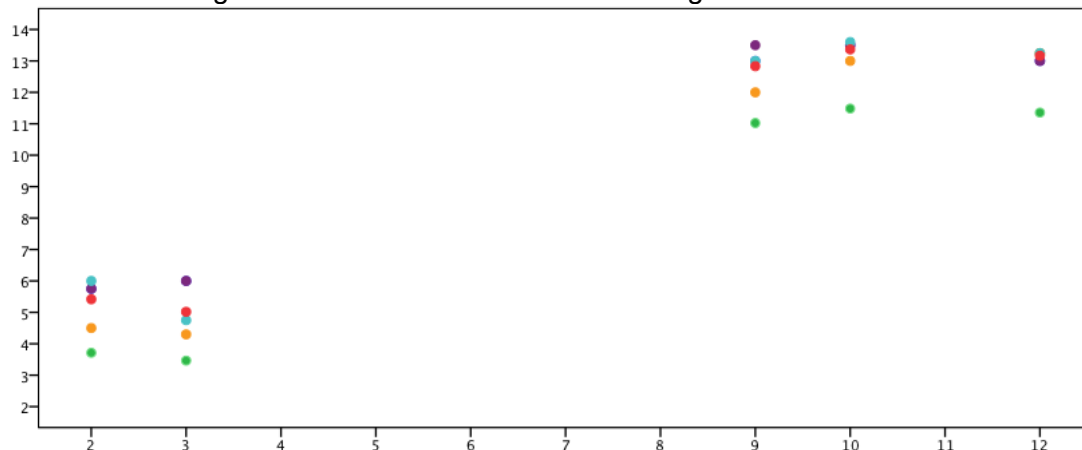
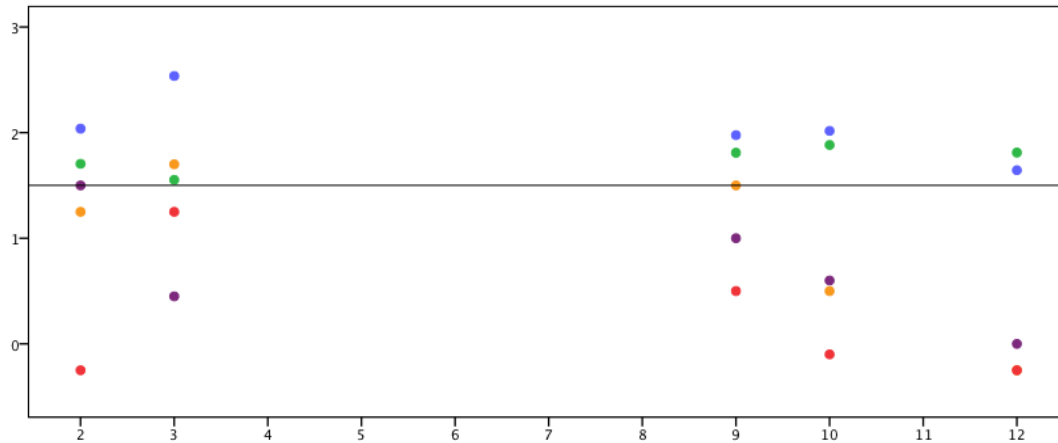


Abb. 22: Um die Unterschiede zwischen den einzelnen Befundern besser nachvollziehen zu können, zeigt die folgende Abbildung die Differenzen (y – Achse) zwischen verschiedenen Knochenalterbefunden in Jahren. Die Differenz zwischen manuellem Vorbefund und BX (blau), Referenzwert und BX (grün), Befunder 3 und 1 (orange), Befunder 2 und 1 (violett), und Befunder 3 und 2 (rot) gegen das chronologische Alter, in Jahren, bei Aufnahme der Bilder, welches auf der x – Achse aufgetragen.

Die obere Grenze des Korridors liegt bei 1,5 Jahren. Die Gerade kennzeichnet diese Grenze. Die darüberliegenden Differenzen sind inakzeptabel groß. Die grüne und blaue Kurve befindet sich weit außerhalb des Korridors. Erstaunlicherweise gibt es innerhalb des Referenzknochenalters unterschiedlich gute Übereinstimmungen untereinander. Befunder 3 und 1 stimmen in 3 von 5 Fällen nicht gut überein, was durch die große Differenz sichtbar ist (orange). Die beste Übereinstimmung zeigt sich zwischen Befunder 3 und 2 sowie mit ähnlicher Übereinstimmung zwischen Befunder 2 und 1.



### 3.3 Auswertung der Differenzen abhängig vom Geschlecht

#### 3.3.1 Jungenbilder

Alle integrierten Jungenbilder werden separat ausgewertet. Die 97 Bilder ergeben einen Mittelwert der Differenz von 0,07 Jahren (95 % KI = -0,72 – 0,21 Jahre) bei einer SD von 0,7 Jahren. Die Varianz liegt bei 0,494.

Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung bis auf 4 Ausnahmen, im Bland – Altman – Plot bestätigt. Der Bland – Altman – Plot ist in Abbildung 21 zu sehen. Die größte Streuung liegt im Bereich einer Differenz zwischen den Befunden von 0 + / - 1,2 Jahre und ist auf beiden Seiten ähnlich dicht verteilt.

Beim Vergleich der Ergebnisse der untersuchten 97 Bilder von Jungen (sex= 1) ist der rms Wert 0.764. Die Gleichung der Schätzgeraden liegt bei:

$$\text{Diff (BXBA – BAman)} = -0.088712 - 0.0039169 \text{ MW (BXBA – BAman)}$$

Bei einem T – Wert von 0,98 beträgt der p – Wert 0,329. Mit 32,9 % Wahrscheinlichkeit liegt ein Irrtum des T Werts vor. Die H0 Hypothese wird angenommen.

Abb. 23: Bland – Altman – Plot aller erfassten Befunde von Jungen. (n = 97)

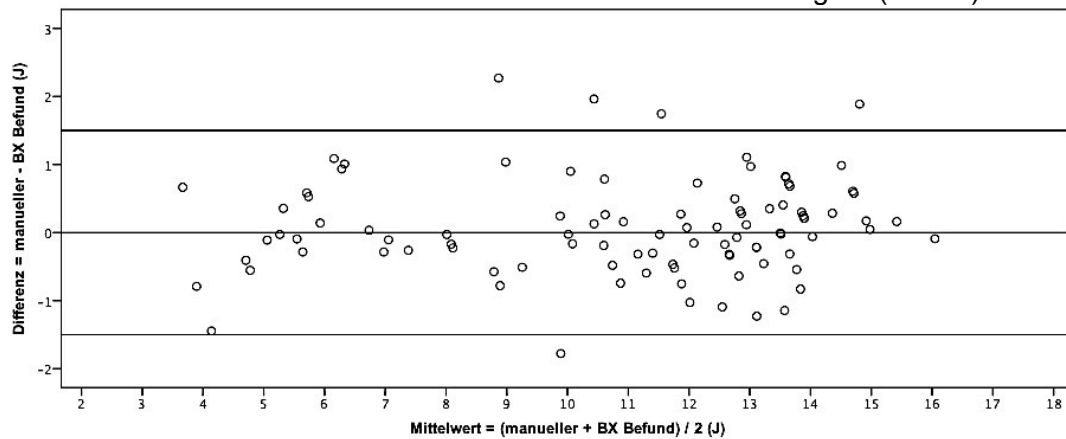
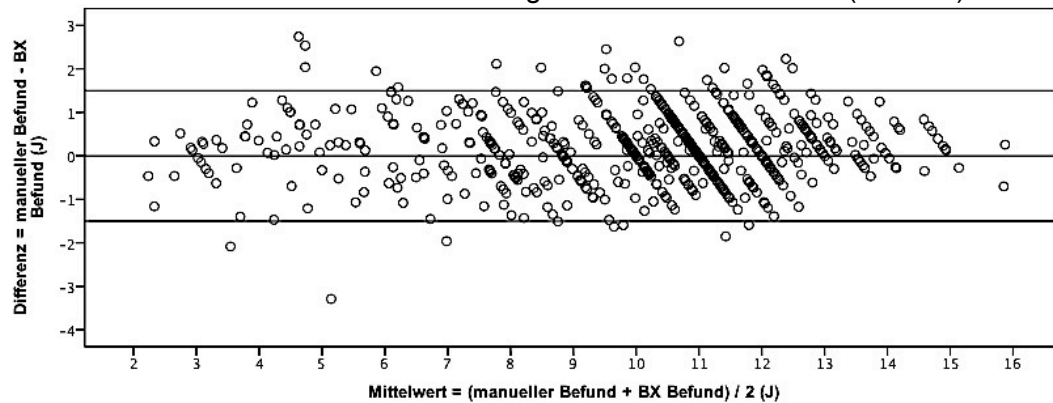


Abb. 24: Bland – Altman – Plot aller Röntgenbilder von Mädchen. (n = 639)



### 3.3.2 Mädchenbilder

Die höhere Anzahl der Mädchenbilder im Vergleich zu den Jungenbildern ist den häufigeren Erkrankungen bei Mädchen geschuldet. Bei den Mädchenbildern liegt der Mittelwert der Differenz bei 0,52 Jahren (95 % KI = 0,36 – 0,68 Jahre). Die Standardabweichung ergibt 0,68 Jahre, die Varianz 0,469. Im Plot wird eine relativ gleichmäßige Streuung dargestellt.

Die 635 untersuchten Röntgenbilder von Mädchen (sex= 2) ergaben einen rms von 0.749 Jahren, bei einem Linear Fit der folgenden Gleichung.

$$\text{Diff (BXBA – BAman)} = -0.165737 + 0.0039401 \text{ MW (BXBA – BAman)}$$

Der T – Wert beträgt 6,319. Mit einem p = Wert von 0,000 wird eine signifikant abweichende Statistik bestätigt. Die H0 Hypothese muss verworfen werden.

### **3.4 Auswertung der Differenzen abhängig vom Befundenden**

Es gibt zwei Ärzte, die die meisten Analysen der Röntgenbilder von Kinderhänden an der Universitätsklinik Tübingen vorgenommen haben. Diese beiden wurden in der Abbildung 10 farblich markiert dargestellt. Die rot markierten Punkte stehen für Arzt 1. Arzt 2 befundete alle Bilder, die grün markiert sind. Die Befunde dieser beiden werden isoliert den BX Befunden gegenübergestellt und untersucht.

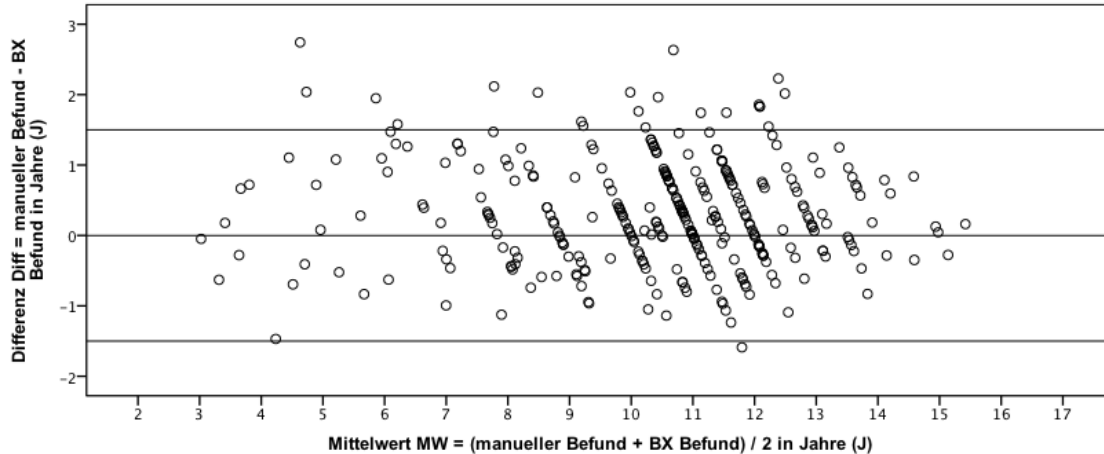
#### **3.4.1 Arzt 1**

##### **Arzt 1 analysiert 43,3 % (=319) der Analysen.**

Der Mittelwert ergibt dabei 0,31 Jahre, bei einer Standardabweichung von 0,76 Jahren und einer Varianz von 0,57. Das 95 % KI beträgt 0,23 – 0,4 Jahre. Im Plot folgend dargestellt zeigt sich erneut eine gewisse Streuungstendenz im positiven Normbereich. Die Abweichungen vom Korridor finden sich bis auf einen Befund alle im positiven Differenzbereich (n=21). Die Differenzen finden sich weit über der y – Achse (CA in Jahren) verstreut. Es gibt deutliche Differenzen zwischen den BA Ergebnissen unabhängig vom chronologischen Alter.

Der Mittelwert der Differenz von Arzt 1 zu BX beträgt 0,31 Jahre, bei einer Maximaldifferenz von 2,74 Jahren, bzw. -1,59 Jahren. Der T – Wert beträgt 7,38 bei einem p – Wert von 0,000. Das Ergebnis liegt signifikant unter dem Signifikanzniveau. Dies bedeutet, dass in dieser Untergruppe H0 abgelehnt wird.

Abb. 25: Im Bland – Altman – Plot aller Befunde von Arzt 1 befundet zeigt sich eine gleichmäßige Wolke. Fast alle Ausreißer liegen oberhalb der 1,5 Jahresgrenze. Dies bedeutet, dass Arzt 1 in diesen Fällen viel älter befundet hat, als BX. Diese Tendenz zeigt sich auch im Normalbereich. Insgesamt muss man festhalten dass es eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden gibt.



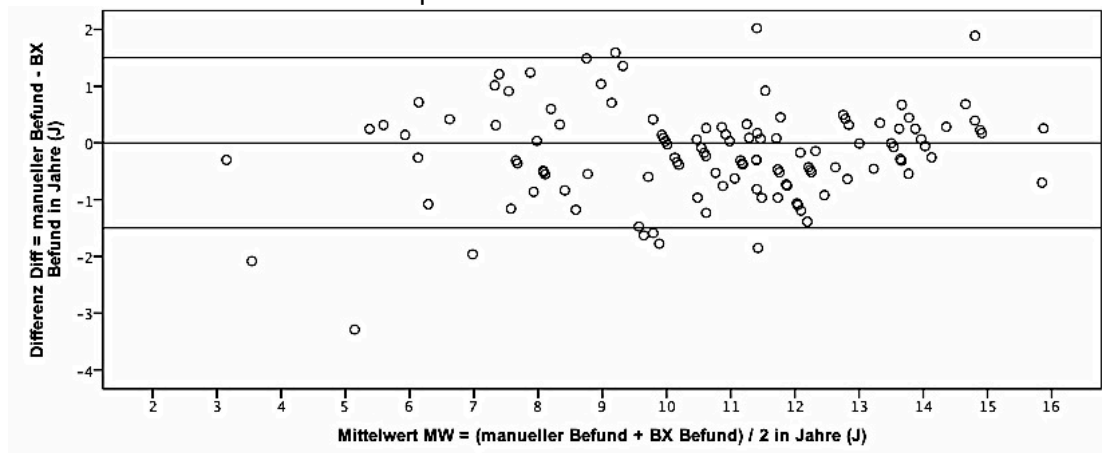
### 3.4.2 Arzt 2

Arzt 2 hat 119 Bilder befundet. Dies entspricht 16,2 % der erfassten Analysen. Der Mittelwert der Differenz beträgt -0,18 Jahre bei einer maximalen Differenz von 2,02 Jahren sowie - 3,29 Jahren zwischen manuellem Befund – BX Befund. Die Standardabweichung beträgt 0,82 Jahre. Die Varianz liegt bei 0,678. (95 % KI = -0,33 – -0,3 Jahre).

Zwischen Arzt 2 und BX ergibt sich eine gute Übereinstimmung. Der Bland – Altman – Plot verdeutlicht die Ausreißerverteilung sowie die Streuverteilung. Bei einem mittleren Knochenalter bis 10 J verteilen sich die Differenzen relativ gleichmäßig. Zwischen 10 und 13,5 Jahren liegt die Streudichte der Ergebnisse im negativen Normbereich. Dies bedeutet, dass Arzt 2 tendenziell jünger als BX befundet. Es liegen auch doppelt so viele Ausreißer im negativen als im positiven Bereich. Insgesamt sind es nur 10 Befunde, die außerhalb des Korridors liegen.

Bei einem T – Wert von -2,445 liegt der p – Wert bei 0,016. Er liegt damit immer noch unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus 0,05. Somit kann aufgrund dieser Daten die H0 Hypothese nicht bestätigt werden.

Abb. 26: Alle Befunde, die Arzt 2 befundet hat, sind hier im Bland – Altman – Plot dargestellt. Es zeigt sich die Tendenz, dass Arzt 2 jüngere Befunde erstellt hat als BX. Die Differenz ist noch im Äquivalenzbereich.



### 3.5 Exaktheit der Analyse

Es fanden sich 358 Triplets mit einer Knochenalterspanne von weniger als 1,7 Jahren.

Die Analyse ergab eine Präzision von 0,33 Jahren (95% Konfidenzintervall: 0,29 – 0,36 Jahre) für das manuell befundete Knochenalter. BoneXpert befundet mit einer Präzision von 0,23 Jahren. (95% Konfidenzintervall: 0,21 – 0,26 Jahre).

Bei  $p < 0,005$  zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied. (72)

#### 3.5.1 Untersuchung der Befundung zwischen Befunder und BX anhand exemplarischen Langzeitverläufen

Als Langzeitverlauf wird eine Bilderserie eines Patienten von mehr als 11 Bildern definiert. Insgesamt entsprechen 14 Serien dieser Voraussetzung. Zum einfacheren Vergleich werden 4 Jungen sowie 4 Mädchenverläufe näher betrachtet.

##### 3.5.1.1 Langzeitverläufe bei Jungenbilder

Die vier Jungen mit den meisten Röntgenbildern werden isoliert betrachtet und analysiert. Bei den dadurch betrachteten 59 Befunden wird ein Mittelwert von 0,18 Jahren berechnet (95 % KI = -0,17 – 0,21 Jahre), eine Standardabweichung von 0,73 Jahren und eine Varianz von 0,528.

Interessant ist die Streuungsverteilung im Bland – Altman – Plot. Hier zeigt sich eine gute Übereinstimmung der Befunde, mit nur 3 Ausreißern. Es lässt sich jedoch eine gewisse Befundungstendenz beobachten. Im mittleren Knochenalterbereich von 9 bis 13 Jahren liegt die Mehrheit der Befunde im negativen Korridor. Dies bedeutet, dass hier BX fast durchgehend etwas älter als der manuelle Befund befundet hat. Allerdings wissen wir inzwischen, dass dieser Befunder eine Tendenz hatte die Bilder älter zu befunden, auch im Vergleich zum anderen Befunder. Zwischen 14 und 16,5 J, befundet BX tendenziell jünger als das BAman. Um die Diagnosedifferenzen zwischen Befunder und BX darzustellen, zeigen die beiden Liniendiagramme farblich gleich markiert, die Knochenalterentwicklung nach jeweils BAman oder BXBA. Dem Befunder nach erfolgt die Entwicklung des Knochenalters in Sprüngen. Dem liegt zugrunde, dass der GP – Atlas vom 2. – 6. Lebensjahr in halbjährlichen Abständen die Knochenalterangaben vorgibt. Ab dem 6. Lebensjahr sind die Bilder und Altersangaben in jährlichen Schritten angegeben. Es zeigt sich eine abwechselnde Entwicklung zwischen Progression und Stagnation. Das Knochenalter scheint nach den Befunden zeitweise nicht mehr zu reifen.

Im Vergleich dazu scheint sich das Knochenalter den BX Befunden nach langsam progredient zu entwickeln. Es kommt hier scheinbar zu keiner wirklichen Stagnation, sondern zu einer unterschiedlich schnellen Ossifikation. Die Einstichprobenanalyse ergibt einen T – Wert von 0,187 sowie einen p – Wert von 0,853. Dieser liegt deutlich oberhalb des Signifikanzniveaus. Für die Serie der Jungenbilder muss  $H_0$  angenommen werden.



Abb. 27: Bland – Altman – Plot der Röntgenbilder von den 4 Jungen mit den meisten Bildern (> 11 Bilder) zur exemplarischen Darstellung der Langzeitverläufe. (n = 59 )

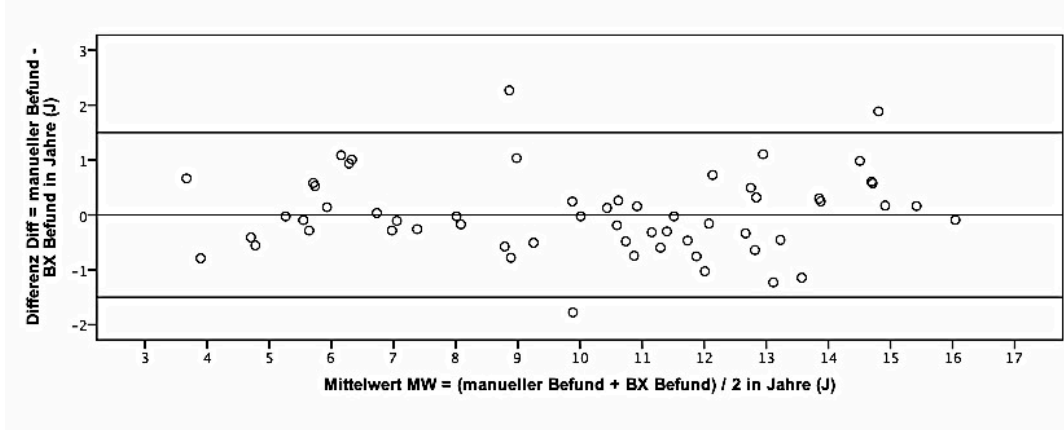


Abb. 28.1: Die Langzeitverläufe sind nach Patienten farblich getrennt dargestellt. BoneXpert wertet die Bilder in feineren Zwischenstufen aus, als es der Befunder anhand des GP Atlas zu tun vermag (Abb. 28.1). Dies wird anhand des weichen Linienvverlaufs deutlich. Exemplarisch hierfür stehen die violette (Patient 30106) sowie orangene Kurve (Patient 30022). Patient 30021 (grün) zeigt hier in der BX Kurve einen erstaunlich großen Sprung zwischen dem 7. und 9. Lebensjahr von 5,9 Jahre Knochenalter auf 8,5 Jahre Knochenalter. Dieser Junge erhielt eine Therapie mit Enantone bei einer Pubertas praecox vera und Adipositas.

Auch Patient 30013 (blau) zeigt eine sprunghafte Entwicklung der Knochenreife. Interessant ist der Vergleich zwischen den beiden Schaubildern. Vorab sei erwähnt, dass dieser Patient eine medikamentöse Therapie ab dem Zeitpunkt des 5. Bildes erhielt bei einer Pubertas praecox bei Silver – Russel - Syndrom. BX befundet hier bei 2 Aufnahmen (Bild 3 – 4), die nacheinander im dreimonatigen Abstand im 9. Lebensjahr gemacht wurden, einen Reifesprung von 5,8 J auf 7,1 J. Der manuelle Befund (Abb. 28.2) zeigt hier ein gleichbleibendes Knochenalter von 6,8 Jahren. Der Reifesprung wird beim manuellen Befund zwischen dem 4. und 5. Bild von 7 auf 10 Jahre bewertet. Hier ist bei BX nur eine Progression < 1 Jahr zu erkennen. Dahingegen stagniert die Reife zwischen dem 5. und 6. Bild bei 10 Jahre Knochenalter beim Befunder. BX hingegen misst eine Progression von 7,7 Jahren auf 9,7 Jahre.

Die Bilder sind trotz der Schwankungen innerhalb des Äquivalenzbereiches befundet.

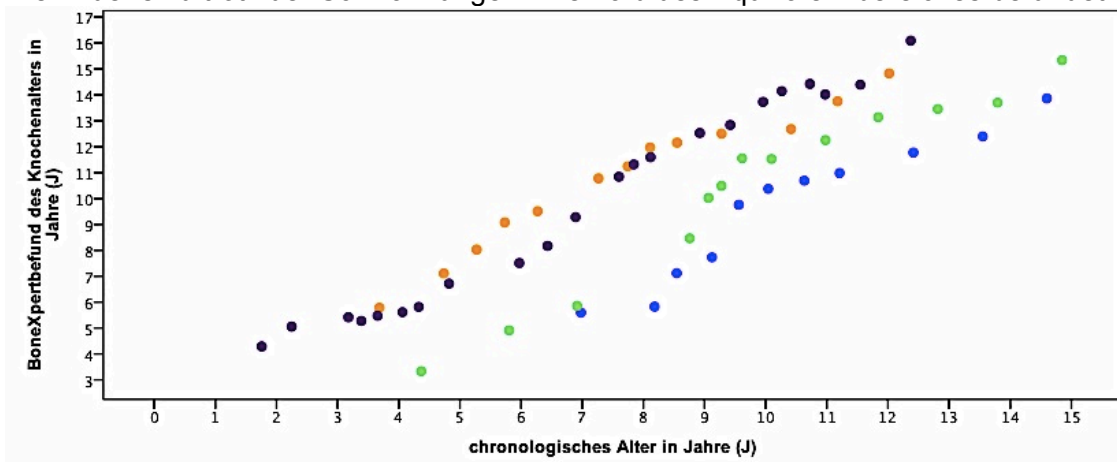
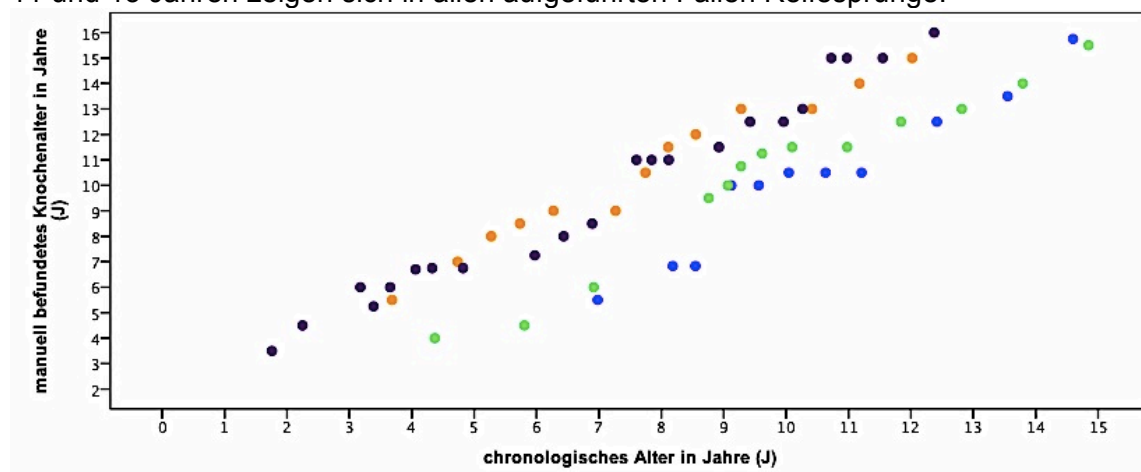


Abb. 28.2: Die 2. Abbildung zeigt die Knochenalterbestimmung und somit den Reifeverlauf der Bilder entsprechend der manuellen Befunde. Hier sind Reifesprünge innerhalb jeder Kurve zu sehen. Die Farben sind gleich gewählt wie in Abb. 28.1. Die violette Kurve von Patient 30106 zeigt in der manuellen Befundung eine stufige Entwicklung. Längere Plateauphasen werden durch große Sprünge, d.h. einer starken Knochenalterakzeleration abgelöst. Vor allem im Bereich des 7. und 10. Lebensjahr. Auch die orange (Patient 30022), grüne (Patient 30021) und blaue (Patient 30013) Kurve folgen diesem Beispiel. Alle Reifesprünge sind ungefähr im gleichen Lebensalterzeitraum angesiedelt. Zwischen 2 und 4 Jahren, 7 und 10 sowie 11 und 13 Jahren zeigen sich in allen aufgeführten Fällen Reifesprünge.



### 3.5.1.2 Langzeitverläufe bei Mädchenbilder

Exemplarisch werden hier bei den vielen möglichen Patientenverläufen ebenfalls die vier Mädchenverläufe mit den meisten Bildern dargestellt. Die Anzahl der Bilder beträgt 71. Vier der Bilder liegen außerhalb des Grenzbereiches mit einer Differenz  $> 1,5$  Jahre. Alle anderen liegen im Normbereich.

Für diese ist der Mittelwert der Differenz auf 0,52 Jahre berechnet (95 % KI = 0,36 – 0,68 Jahre), die Standardabweichung liegt bei 0,68 Jahren, die Varianz bei 0,469.

Die Daten streuen in allen Knochenaltersbereichen tendenziell im positiven Normbereich. (siehe Bland – Altman – Plot in Abb. 29). Die BX Befunde sind bei den meisten dieser Mädchenbilder jünger als die manuellen Befunde. Die Differenzwerte liegen im Normbereich.

Darunter sind farblich markiert die Knochenalterbefundentwicklungen der vier Mädchen. Die Reifeentwicklung zu Beginn und am Ende ist übereinstimmend bei beiden Analysen. Betrachtet man jeden einzelnen Verlauf stellt man fest, dass BX kleine Veränderungen misst, was zu einer stetigen Progredienz des

Knochenalters führt. Dem manuellen Befund nach kommt es teilweise zu Reifesprüngen und dazwischen zu einem Stillstehen des Ossifikationsprozesses.

Die Einstichprobenanalyse ergibt in diesem Falle einen T – Wert von 6,398. Der p = Wert spricht mit 0,000 signifikant für ein Ablehnen der H0 Hypothese.

Abb. 29: Bland – Altman – Plot der Mädchenbilder. Die exemplarisch für die 4 Langzeitverläufe verwendet wurden. (n = 71). Nur wenige Ergebnisse liegen im negativen Bereich und wurden durch BX älter befundet. Die meisten Bilder zeigen eine gute Übereinstimmung. 6 Bilder wurden von BX viel jünger als der manuelle Befund gewertet, wodurch diese 6 Bilder oberhalb der Hilfslinie bei (1,5 J) liegen. Siehe kleine Kreise oberhalb der Linie.

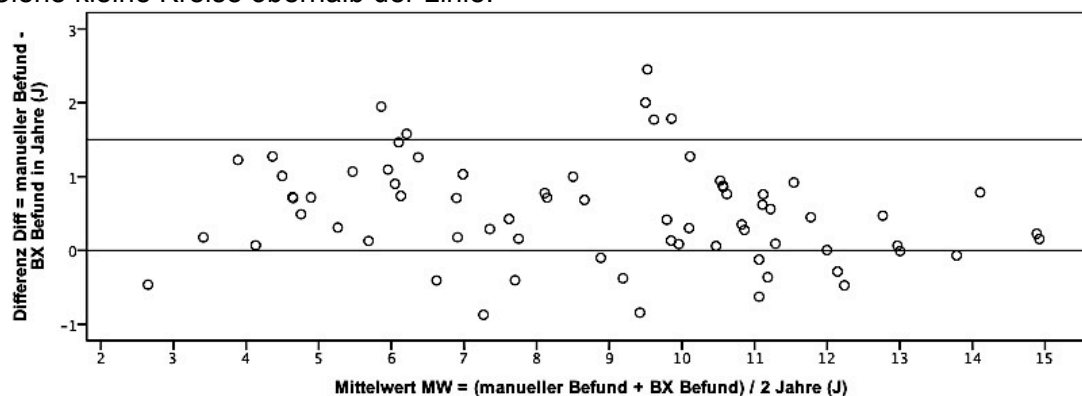


Abb. 30: Die folgenden beiden Schaubilder zeigen die Auswertung durch BX (30.1) und durch den manuellen Vorbefund (30.2) entlang des chronologischen Alters aufgetragen. Die Bilder einer Patientin sind farblich markiert. Betrachtet man die Schaubilder nacheinander, erkennt man unterschiedliche Reifeverläufe. BX befundet und misst in kleineren Schritten, und vergibt auf der Grundlage des GP – Atlas das BA. Dieses ergibt einen sichtbar weichen Kurvenverlauf, wenn alle BA Befunde einer Patientin chronologisch aufgetragen werden. Patientin 30117 (violett) zeigt bei einer Pubertas praecox vera eine Knochenalterprogredienz um 3 Jahre. Es wird mit einer Therapie begonnen. Bei Bild 13 mit einem chronologischen Alter von knapp 10 und einer Knochenreife von 11,12 J (BX) bzw. 11 Jahre (manueller Befund) wird die Therapie beendet. Vergleicht man den Verlauf dazwischen, so scheint trotz Therapie die Knochenreife zwischen Bild 2 und 4 um 2 Jahre fortzuschreiten und dann bei einem BA von 10,75 bis 11 Jahre über > 4,5 Jahre stehen zu bleiben. BX hingegen zeigt in der Befundung eine kontinuierliche geringe Progredienz ohne große Sprünge unter Therapie. Der Sprung in der Reife bei einem chronologischen Alter von 10 Jahren findet nach Beenden der Therapie statt. Es soll hierbei noch erwähnt werden, dass aufgrund des großen Sprungs in der manuellen Befundung die Bilder 4 – 7 in der Rebefundung nachbefundet wurden. Die Differenz zwischen BXBA und Referenz BA liegt dann im Äquivalenzbereich. Ähnlich unterschiedlich gestaltet sich der Verlauf auch in den drei anderen Fällen. Patientin 30092 (orange) zeigt im 2. und 6. Lj. deutliche Reifesprünge bei der manuellen Messung, BX misst die Knochenalterprogredienz kontinuierlicher,

daher sind die Sprünge kleiner, die Steigung zwischen den einzelnen Punkten ist dafür im gesamten etwas größer. Dies ist auch bei 30012 (blau) und 30020 (grün) zu sehen.

Abb. 30.1:

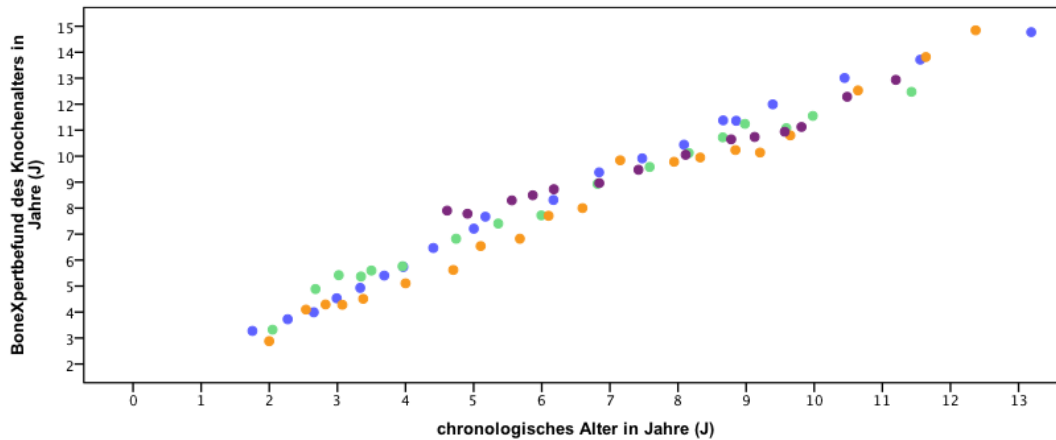
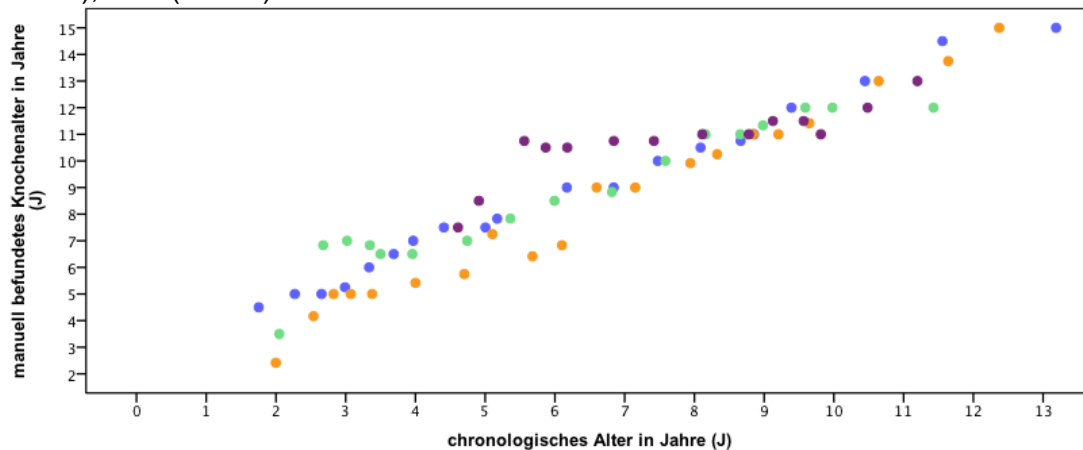


Abb. 30.2: Die Patientinnen sind zum einfacheren Vergleich wie in Abb. 30.1 farblich gekennzeichnet. Die Farben sind wie folgt: violett (30117), orange (30092), grün (30020), blau (30012).



## 3.6 Die Verlässlichkeit von BX bei PP

### 3.6.1 Vergleich der Knochenaltersdifferenz der Erstbefunde

Zur Diagnosesicherung der Pubertas praecox wird ein Knochenalterbefund von 1 Jahr  $BA > CA$  verlangt. Insgesamt sind 110 Erstaufnahmen vorhanden. Davon findet sich bei 84,5 % ( $n = 93$ ) bei BXBA sowie auch bei BAmAn eine Differenz zum chronologischen Alter  $\geq 1$  Jahr. Bei 9,1 % ( $n = 10$ ) liegen beide Differenzen unter 1 Jahr. Bei 4,5 % ( $n = 5$ ) liegt die Differenz  $BXBA - CA \geq 1$  Jahr jedoch  $BAmAn - CA \leq 1$  Jahr. In 2 Fällen ist es umgekehrt.

### 3.6.2 Analyse des Behandlungszeitpunktes

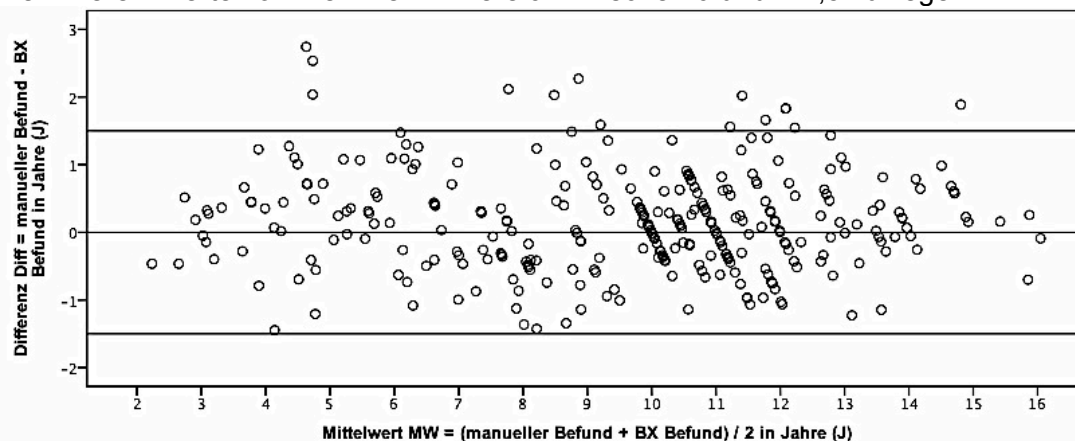
41,7 % (n = 307) der Bilder sind zum Zeitpunkt ohne Therapie aufgenommen, 15,8 % der Bilder (n = 116) zum Startpunkt der Therapie, 37% (n = 272) sind unter Therapie, 5,6 % (n = 41) nach Beendigung der Therapie gemacht.

#### 3.6.2.1 Therapiezeitpunkt 0 (= keine Therapie)

Der Mittelwert der Differenz zwischen BX sowie BXman beträgt bei diesen Bildern 0,16 Jahre (95 % KI = 0,01 – 0,24 Jahre), bei einer Standardabweichung von 0,73 Jahren. Die Varianz beträgt 0,54 Jahre. Im Bland – Altman – Plot zeigt sich eine diffuse Streuung im Äquivalenzbereich. Alle Befunde, die eine größere Differenz aufzeigen befinden sich außerhalb der positiven Grenzlinie. Dies bedeutet, dass im Falle einer Abweichung (n= 13 / 307) BX ein jüngeres BA befundet hat als der Befunder.

Der Einstichproben – T – Test ergibt zwischen BAmann und BX einen T – Wert von 3,836. Mit einem p – Wert von 0,000 liegt die Signifikanz deutlich unter dem Signifikanzniveau. Demnach gilt für diese Stichprobe die Nullhypothese als abgelehnt.

Abb. 31: Bland – Altman – Plot aller Bilder, die zu einem Zeitpunkt gemacht wurden als keine Therapie erfolgte. (n = 307) Im Korridor kommen alle Bilder bis auf ein paar wenige Ausnahmen zu liegen. Im Normbereich zeigt sich eine Tendenz von BX im Alter von 2 – 6 Jahren und 10 – 14 Jahren jünger als der manuelle Vorbefund zu befunden. Im Zeitraum dazwischen scheint BX älter als der Vorbefund zu bewerten. Die Differenzwerte kommen hier im Bereich zwischen 0 und – 1,5 zu liegen.



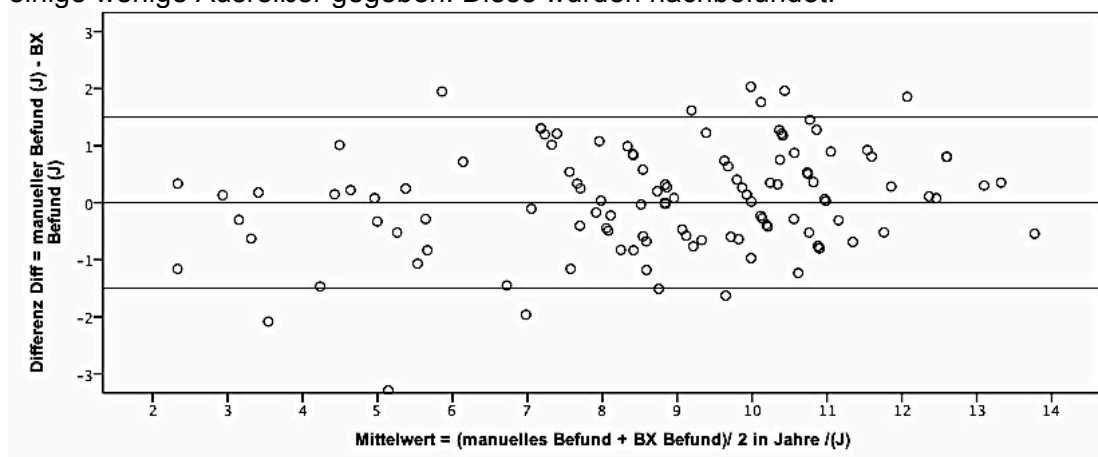
### 3.6.2.2 Therapiezeitpunkt 1 (= vor Therapiebeginn)

Die Gruppe der Bilder, welche direkt vor Therapiebeginn aufgenommen wurden, ist mit 116 Bilder etwas kleiner. Der Mittelwert der Differenz ergibt hier 0,07 Jahre, bei einer Standardabweichung von 0,92 Jahren. Die Varianz beträgt 0,85 Jahre, bei einem 95 % KI von -0,10 – 0,24 Jahre.

Im Bland – Altman – Plot dargestellt zeigt sich in dieser Untergruppe eine gute Übereinstimmung zwischen BX und Befunder. In sechs Fällen befundet BX mehr als 1,5 Jahre jünger als der manuelle Befund. In vier Fällen befundet BX älter. Die meisten Bilder zeigen ein mittleres Knochenalter zu Beginn der Therapie von 7,5 – 11 Jahren. In diesem Zeitraum ist die Streuwolke im positiven Normbereich etwas dichter. Dies bedeutet dass BoneXpert tendenziell jünger befundet.

Unter der Annahme der Normalverteilung ergibt sich ein Einstichproben – T – Test T Wert von 0,767 bei einem  $p = 0,445$ . Der  $p$  – Wert ist größer als die angenommene Signifikanzgrenze. Dementsprechend ist  $H_0$  in dieser Gruppe anzunehmen.

Abb. 32: Bland – Altman – Plot aller Bilder, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns gemacht wurden (n = 116). Die Übereinstimmung der Methoden im Korridor ist bis auf einige wenige Ausreißer gegeben. Diese wurden nachbefundet.



### **3.6.2.3 Therapiezeitpunkt 2 (= während medikamentöser Therapie)**

272 Bilder wurden während einer medikamentösen Therapie zur Überwachung gemacht. Der Mittelwert beträgt 0,26 Jahre. (95 % KI = 0,17 – 0,36 Jahre) Die SD beträgt 0,77 Jahre, die Varianz 0,59 Jahre. Im Bland – Altman – Plot dargestellt zeigt sich eine deckende Befundung zwischen den beiden Verfahren. (Abbildung 33) Vier Fälle zeigen eine Differenz von  $> -1,5$  Jahre, also einer Befundung durch BX die ein älteres Knochenalter als der manuelle Befund berechnet. In 13 Fällen wird im manuellen Verfahren deutlich älter befundet. Die Streuungsdichte über alle mittleren Knochenaltersbereiche hinweg, von 6 – 15 Jahren ist stärker in den positiven Normbereich verlagert. In der folgenden Abbildung werden die Ergebnisse von Arzt 1, als meistbefundender Arzt, hervorgehoben. Es zeigt sich die Tendenz, dass BX grundsätzlich jünger als Arzt 1 befundet. Die meisten Differenzen befinden sich im Korridor. Alle zu großen Differenzen bis auf eine Ausnahme, sind über den positiven Korridor hinaus verlagert. Demnach hat Arzt 1 viel älter als BX befundet.

Die Berechnung des T – Werts dieser Gruppe ergibt 5,64. Bei einem p – Wert von 0,000 liegt dieser weit unterhalb der Signifikanzgrenze. Damit muss die  $H_0$  Hypothese verworfen werden.

#### **1.1.1.1 Therapiezeitpunkt 3 (= nach abgeschlossener Therapie)**

41 Bilder sind zum Zeitpunkt nach Therapie gemacht worden. Der Mittelwert der Differenz ist 0,07 J bei einer Standardabweichung von 0,51 J. (95 % KI = - 0,09 – 0,23 J) Die Varianz beträgt 0,26 Jahre.

Als Plot dargestellt sind die 41 Fälle eng um die Nulllinie herum verteilt. (Abbildung 34) D.h. alle bis auf eine Ausnahme weisen eine Differenz kleiner als 1 J auf. Alle Bilder liegen im Korridor.

Die Einstichprobenanalyse ergibt einen t – Wert von 0,89. Bei einem  $p = 0,38$  wird die  $H_0$  Hypothese angenommen.

Abb. 33: Bland – Altman – Plot der Bilder, die während einer laufenden Therapie gemacht wurden. (n = 272) Hier zeigt sich eine gute Übereinstimmung der Methoden. Einige Ausreißer, v.a. im positiven Differenzbereich sind zu sehen. Dies bedeutet, dass BX die Bilder tendenziell jünger befundet als der manuelle Vorbefund. Die Differenzen zwischen Arzt 1 und BX BA sind rot markiert. Diese sind tendenziell im oberen Korridor angesiedelt, was bedeutet, dass BX in den meisten Fällen jünger als Arzt 1 befundet hat. Bis zum Knochenalter von 9 Jahren findet sich ein deutlicher Abstand zur unteren Grenze des Korridors. Die Befunde finden sich zumeist im positiven Korridor. Demnach befundet Arzt 1 in diesen Fällen älter als BX. Auch im älteren Bereich zeigen sich diese Tendenzen. Die Anzahl an Bildern, bei denen BX älter befundet nimmt zu. Diese Tendenz ist nicht signifikant. Es kann der Anzahl der Bilder geschuldet sein.

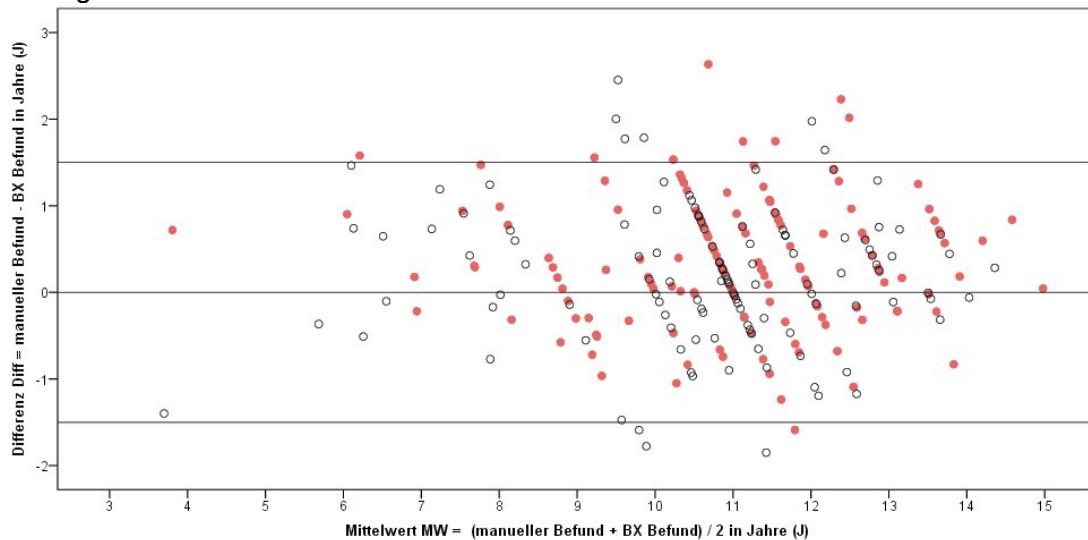
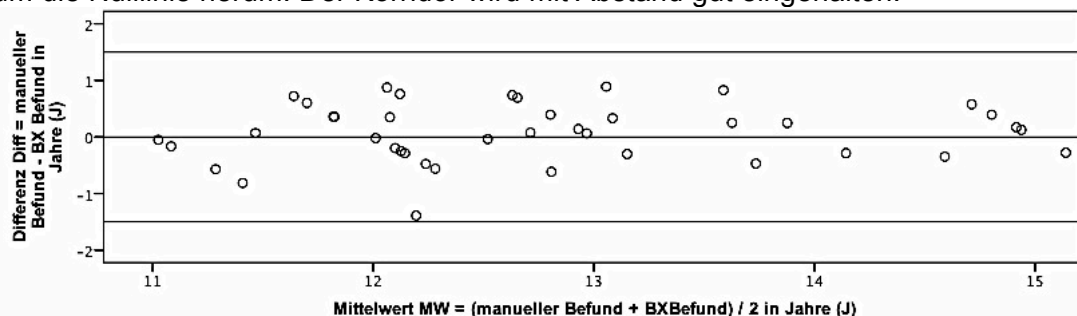


Abb. 34: Bland – Altman – Plot aller Röntgenbilder, die nach abgeschlossener Therapie gemacht wurden (n = 41). Alle Bilder, bis auf eine Ausnahme, zeigen eine geringe Differenz zwischen den beiden Methode. Die Differenzwerte bewegen sich um die Nulllinie herum. Der Korridor wird mit Abstand gut eingehalten.





### 3.6.3 AHP mithilfe des Knochenalters bei Pubertas praecox

Die mittlere Endgrößenprognose (AHP) von den betrachteten 62 Bildern vor Therapiestart beträgt  $143,26 + / - 56,52$  cm (bei der Zurhilfenahme des BAman). Bei der AHP mithilfe von BXBA beträgt der Mittelwert  $146,59 + / - 53,62$  cm. Die Differenz zwischen beiden AHPs liegt bei  $- 3,33 + / - 22,45$  cm. Betrachtet man die folgende Tabelle 11, erkennt man eine abnehmende Differenz zwischen AHP und realer Größe. Durch die Therapie konnte eine mittlere Größe von  $144,72$  cm  $+ / - 9,09$  cm bei Therapieende erzielt werden. Diese wurde bis zum Ende der Vorstellung auf  $154,41 + / - 10,96$  cm erhöht (n= 21). Bei den unbehandelten Kindern beträgt der MW  $141,76 + / - 17,57$  (n= 36). Die Differenz liegt bei ca. 12,5 cm. Betrachtet man die AHP bei den unbehandelten Fällen zeigt sich eine mittlere Größe von  $139,67 + / - 60,18$  cm bei der Berechnung mit BXBA. Das BAman lag meistens etwas weiter fortgeschritten, wodurch eine Prognose von  $137,77 + / - 61,09$  cm resultiert. Die beiden Prognosen unterscheiden sich um  $- 1,86 + / - 22,02$  cm. Die BXBA – Prognose liegt bei einer höheren Körpergröße. Die mittlere Größe bei Betreuungsende betrug  $141,76 + / - 17,51$  cm.

### 3.6.4 Vergleich der Zielgröße mit der erreichten Größe der therapierten Patienten zum Zeitpunkt des letzten Röntgenbildes

Alle Bilder, welche nach abgeschlossener Therapie erhoben wurden, wurden ausgewertet. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten jünger als 16 Jahre (CA sowie BA). Aus diesem Grund wird die letzte erhobene Größe zum Zeitpunkt des letzten Röntgenbildes diskutiert. Da das Wachstum zu diesem Zeitpunkt noch nicht ganz abgeschlossen ist, können die Ergebnisse der Endgröße nicht gleich gesetzt werden. Immerhin erreichten 4 Patienten zu diesem Zeitpunkt ihre Zielgröße, 3 Patienten lagen nur wenige cm unterhalb. Bei 41 Patienten war der Abstand zur erwarteten Zielgröße größer als 5 cm. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht.

Zur Berechnung wurde die Endgrößenprognose nach BP verwendet. Zum Vergleich über die Differenz zwischen realer Größe und AHP mithilfe vom Knochenalter werden die Differenzen aufgeführt.

Zielgröße (n= 48)	Diff AHP (BAman) – reale Größe (cm)	Diff AHP (BXBA) – reale Größe (cm)	Diff BAman – BXBA (J)	Diff AHP (BAman) – AHP (BXBA) (cm)
erreicht (= reale Größe ist größer oder gleich der prädiktiven Berechnung) (n= 4)	1,27 + / - 5,95 (n= 3)	0,97 + / - 5,50 (n= 3)	- 0,52 + / - 0,19 (n= 4)	0,3 + / - 0,52 (n= 3)
weniger als 5 cm verpasst (n= 3)	12,36 + / - 3,45	12,5 + / - 3,59	0,022 + / - 0,45	- 0,13 + / - 1,33
mehr als 5 cm verpasst (n= 41)	17,65 + / - 10,61 (n= 28)	18,71 + / - 9,94 (n= 28)	-0,37 + / - 0,64 (n=41)	- 1,05 + / - 2,69 (n= 28)

Tbl. 12: Einteilung nach der Differenz zwischen Größe und AHP. Je größer der Abstand zur Zielgröße ist desto größer die Differenz zwischen den beiden Endgrößenprognosen. Dem liegen größere Differenzen zwischen den BA Befunden zugrunde. Diese Differenzen liegen jedoch unter 4 cm Endgrößenprognose, und maximaler Differenz zwischen dem BA von 1 Jahr.

### 3.6.5 Wachstumsgeschwindigkeit der Kinder unter Therapie und ohne Therapie im Vergleich

In der folgenden Tabelle werden die Wachstumsgeschwindigkeiten unterschiedlicher Episoden zusammengefasst. Die größte Wachstumsgeschwindigkeit liegt im Mittel bei  $6,67 + / - 2,22$  cm bei den unbehandelten Patienten. Durch die Therapie erreicht man eine Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit um einen cm auf 1 cm weniger als vor Therapiestart pro Jahr. (D.h. der Mittelwert der Differenz zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit vor und während Therapie). Betrachtet man die BA Progression unter der medikamentösen Therapie genauer, stellt man fest dass die Wachstumsgeschwindigkeit bei ca. 2/3 der Patienten auf einen MW von  $4,4 + / - 0,62$  cm / Jahr reduziert werden konnte.

	<b>Wachstumsgeschwindigkeit in cm / Jahr</b>
<b>unbehandelt (n= 31)</b>	6,67 + / - 2,22cm (max: 15 cm; min: 3 cm)
<b>vor Therapie (n= 57)</b>	6,58 + / - 3,826 cm (max: 24,5 cm; min: 1 cm)
<b>unter Therapie (50)</b>	5,61 + / - 2,17 cm (max: 12 cm; min: 2 cm)
<b>nach Beendigung der Therapie (n= 21)</b>	5,4 + / - 2,68 cm (max: 14 cm; min: 2cm)

Tbl. 13: Übersicht der Wachstumsgeschwindigkeiten innerhalb verschiedener Intervalle. Innerhalb den oben gegliederten Episoden (vor, während, nach der medikamentösen Therapie, bzw. ohne Therapie) wird von einer gleichbleibenden Größenzunahme und somit auch Wachstumsgeschwindigkeit, ausgegangen. Unter Therapie sinkt die Geschwindigkeit um ca. 1 cm pro Jahr ab. Die Verlangsamung bleibt nach Therapieende erhalten.

Die unterschiedlichen Zahlen an Fällen während und nach Therapie kommen durch fehlende Daten zustande. Umzug des Patienten, mangelnde Compliance und lückenhafte Dokumentation sind beispielhafte Gründe dafür.

Die Differenz der BA Befunde lag mit  $0,36 + / - 0,59$  J weit unterhalb der Korridor Grenzen. Folglich liegen auch die beiden AHPs nah beisammen. Da bei vielen Kindern keine endgültige Größe erhoben wurde, bzw. einige Patienten die Vorstellungstermine nach Beendigung der Therapie nicht eingehalten haben, wurde für keinen Patienten, bei dem die Wachstumsgeschwindigkeit berechnet wurde, die Endgröße festgehalten. Deshalb erfolgte der Vergleich zwischen AHP und realer Größe zum Zeitpunkt des letzten Röntgenbildes.

## 4 Diskussion

### 4.1 Einleitung

Alle bisherigen Versuche die radiologische Diagnostik der Kinderhände zu vereinfachen und zu optimieren, blieben limitiert. Weder BonAge (1), noch TGE (138), die bei gesunden Kindern als digitale Unterstützung für die manuelle Befundung dienen sollten, haben eine Zeitersparnis und adäquate Befundung bei pathologischen Befunden erbracht. Durch den digitalen Atlas von Gertych et al. konnte die Diagnostik nicht grundlegend optimiert werden. (43) Deshalb blieben die Verfahren nach GP und TW als manuelle Befundungsmethoden die gängigsten im klinischen Alltag. In unserer Studie versuchten wir einen Teil zur Optimierung beizutragen. BoneXpert (BX) verspricht zeitsparend und präzise zu befunden und stellt dadurch eine Alternative dar, die im klinischen Alltag eingesetzt werden kann. Das wurde an gesunden und pathologisch veränderten Röntgenbilder untersucht. Hierzu trägt unsere untersuchte Gruppe von Patienten mit Pubertas praecox bei, deren Hände in Reife- und Größenrelation zu gunsten der Reife verändert sind.

Desweiteren begegnet BX den unterschiedlichen Standards der Kliniken, indem es nach den gängigsten Methoden GP und TW befunden kann. (122-124)

Vergleicht man die Methoden liegen die GP – Befunde um ungefähr 1 Jahr hinter den TW – Befunden der gleichen Bilder. (82) Die Befundung ist in ihrer Qualität abhängig von der fachlichen Erfahrung des Bewerter. So raten Milner et al. zu einer Befundung nach der TW – Methode an allen professionellen Zentren, in der klinischen Routine jedoch zu der schnelleren einfacheren Befundung nach Greulich und Pyle. (82) Innerhalb unserer Klinik gilt deshalb ein Befundungsstandard nach Greulich und Pyle. Diese Methode ist um mehr als ein fünffaches schneller als die Methode nach Tanner – Whitehouse (61) und verspricht im Vergleich dazu die akkurateste Endgrößenprognose. (94) BoneXpert ist in der Analyse noch schneller jedoch genauso aussagekräftig, verlässlich und präzise wie der manuelle Vorbefund.

Die Optimierung der BA Diagnostik durch standardisierte Verfahren sorgt für ein verlässlicheres repräsentatives Knochenalter (BA). Dabei müssen die manuellen Verfahren immer wieder angepasst werden.

Viele Faktoren beeinflussen die Knochenreife sowie deren Diagnostik. Durch soziale, nutritive, psychische und familiäre Einflussfaktoren, (21, 22, 45, 46, 57, 64) wie auch durch den ethnischen Hintergrund (48, 89) entwickelt sich das Knochenalter nicht einheitlich.

Studien in verschiedenen Ländern (56, 83, 118, 131, 132, 141) dienen dazu, die Aktualität der gängigen Methoden bei verschiedenen ethnischen Gruppen zu überprüfen. Von diesen patientenbezogenen Faktoren abgesehen, hängt die Genauigkeit der Diagnostik stark von der Erfahrung des Befunders ab. (82)

Es bleibt eine diagnostische Herausforderung zwischen Normvariante und Pathologie auch abhängig vom nicht eindeutig abgrenzbaren sozioökonomischen und ethnischen familiären Hintergrund zu differenzieren.

BoneXpert begegnet diesen Unterschieden. Das Programm BX hat

Korrekturfaktoren integriert, die es ermöglichen, Kinderhände aus verschiedensten ethnischen Hintergründen auf die jeweilige

Referenzkollektive zu beziehen. Untersucht wurde dies durch die Befundung von Röntgenbildern, die von dänischen und japanischen Kindern gemacht wurden, welche gesund waren. Diese Kinderhände wiesen keine Pathologien auf, so dass sie als repräsentativ für den jeweiligen ethnischen Hintergrund betrachtet werden können. Die Unterschiede im Ossifikationsprozess wurden als Korrekturfaktor (z.B. TW – Japan – Methode) integriert. (74, 83, 131)

Bisher wird BX bisher bei vier Ethnizitäten als valide betrachtet nämlich bei asiatischen, afroamerikanischen, kaukasischen und lateinamerikanischen ethnischen Gruppen. (122)

Durch Korrekturfaktoren und den standardisierten Befundungsprozess von BoneXpert erwartet man eine ideale Auswertung.

Groell et al. beobachteten Differenzen von  $3,3 \pm 10,8$  Monaten zwischen Knochenalter und chronologischem Alter bei gesunden Kindern. (48) Die Ergebnisse zwischen den normalen Befunden variieren bis ca. 1,5 Jahre Differenz.

Im Vergleich mit dem GP – Atlas zeigte sich bei afroamerikanischen gesunden Kindern ein fortgeschrittenes Knochenalter von  $0,09 + / - 0,66$  Jahren. 10 % der Kinder hatten ein akzeleriertes Knochenalter um 2 Standardabweichungen. (83)

Die euroamerikanischen Kinder lagen mit dem Knochenalter um  $-1,17$  Jahre  $+ / - 0,67$  Jahre hinter dem chronologischen Alter. 8 % davon sogar 2

Standardabweichungen hinter den korrespondierenden BA Befunden, welche dem chronologischen Alter entsprechend im GP – Atlas aufgeführt sind. (83)

Durch Normalverteilung des Knochenalters bei gesunden Kindern, der individuellen Gewichtung des Standards durch Experten, der Ethnizität der Patienten sind die wichtigsten Aspekte zusammengefasst, aufgrund derer bei gesunden Kindern Differenzen bis zu ca 14,2 Monate beschrieben wurden. (48) Midyett et al. wählten den Abstand von  $+ / - 1,5$  Jahren Differenz zwischen chronologischem Alter und Knochenalter als Grenze zwischen Norm und Pathologie. (81) Das weitere diagnostische und therapeutische Procedere gabelt sich an diesem Punkt. (81)

Allgemeiner kann formuliert werden dass das BA zur Detektion und Einschätzung des Verlaufs von endokrinologischen Erkrankungen bedeutsam ist. (133) Vor einer Diagnose, zum Ausschluss bzw. Bestätigung derselben mit Hilfe der BX Befunde muss sichergestellt sein dass BX bei einem Routineeinsatz eine verlässliche Befundung vornimmt.

Wie diese Studie zeigen konnte, stellt der Einsatz von BX im klinischen Alltag eine Alternative in der Röntgendiagnostik von Kinderhänden im klinischen Alltag dar da die Befundung zuverlässig und zeitsparend ist. Dies gilt nicht nur bei gesunden Kindern. (73) BoneXpert hat in Studien, mit Röntgenbilder von gesunden Kinderhänden (73), SGA Kinderhänden (70) sowie AGS Kinderhänden (71) gezeigt, dass es der manuellen Methode gleichgestellt werden kann.

#### **4.1.1 Leistungsfähigkeit von BX in der Gesamtbetrachtung**

Das Ziel dieser Studie mit BX ist, das Programm auf seine Tauglichkeit im klinischen Alltag zu untersuchen. Zur schnellen Diagnostik von akzeleriertem

Knochenalter bei Verdacht auf Pubertas praecox wird ein verlässliches korrektes BA benötigt. Das Messergebnis von BX muss dieses Kriterium erfüllen. Hierfür erwarten wir BA Ergebnisse welche mit dem manuellen Vorbefund übereinstimmen.

Mit H0 postulieren wir eine exakte Übereinstimmung der beiden Methoden. Diese Hypothese musste abgelehnt werden, da die Differenz zwischen BXBA und BAman ungleich null war. H1 wird angenommen, da es aus statistischer Sicht zu keiner Übereinstimmung kommt. Klinisch betrachtet bezeichnen wir die Methoden dennoch als übereinstimmend, da die Ergebnisse im gewählten Äquivalenzbereich von  $\pm 1,5$  Jahre liegen. Der Mittelwert der Differenz zwischen BAman und BXBA beträgt 0,18 Jahre (SD 0,77 Jahre, KI 0,12 – 0,23 Jahre) bei 736 analysierten Aufnahmen, welche die technischen Konditionen erfüllen. Dies spricht für eine gute Übereinstimmung der Methoden. Die Abweichung liegt in der gleichen Größenordnung wie die bisher erfassten Unterschiede zwischen Experten. Die erwähnten Differenzen liegen bei 0,175 – 2 Jahre. (14, 55, 59, 78, 100)

BX analysierte die Bilder. Direkt im Anschluss überprüften wir die Richtigkeit der Analyse. Technische Fehler konnten dadurch ausgeschlossen werden, da die Messpunkte richtig gesetzt waren. Die Knochen wurden korrekt analysiert. 9 Bilder von 745 wurden nicht analysiert. Die Ursachen dafür sind in der fehlerhaften Aufnahmequalität (schlechte Handposition, Überbelichtung) und den gegebenen Messgrenzen von BoneXpert zu finden. Diese Grenzen der Knochenalterbefundung liegen bei einem Knochenalter von 2 - 15 Jahren, bei Mädchen, 2,5 – 19 Jahren, bei Jungen. (122)

BX stimmt mit der manuellen Methode überein. In den bisher publizierten Studien erreicht BXBA eine Übereinstimmung im Korridor mit BAman zwischen 89 – 97,42 %. (70, 71, 73, 132)

Auch bei SGA Patienten analysiert BX alle Bilder (1087) bis auf 14. Davon vier wegen zu jungen Alters bzw. schlechter Aufnahmequalität. (70) Unter 448 Bildern von unbehandelten SGA Patienten fanden sich fünf Bilder, die nicht erkannt wurden, und 21 Bilder, die nach dreifacher Rebefundung alle im Korridor von  $\pm 1,5$  Jahren lagen. (130)

Bei den AGS- Röntgenbildern waren 111 von 892 Bildern unter den Befundungsgrenzen und 4 waren von schlechter Aufnahmequalität. (71) Die höchste Übereinstimmung kommt aus einer Studie mit AGS Kindern, die wie unsere Patientengruppe, ein akzeleriertes BA aufweisen. Bei uns sind 94,16 % aller Bilder im Äquivalenzbereich angesiedelt. Die ausgewertete mittlere Differenz zwischen BXBA und BAman beträgt 0,18 Jahre. In der Zürcher Longitudinalstudie zeigt sich das exakt gleiche Ergebnis. Die SD beträgt hier 0,25 Jahre. Die Differenzen zwischen den Ergebnissen der rechten und linken Hand innerhalb eines Patienten waren mit 1,5 Monate noch genauer. (73) Es handelt sich jedoch hier um Differenzen innerhalb zweier Aufnahmen eines Patienten zum gleichen Zeitpunkt. Außerdem waren diese Kinder gesund. Betrachtet man den Vergleich zwischen den Bildern des GP – Atlas, stellt man fest, dass dort die Genauigkeit des BAs mit Abständen zwischen den Bildern von mindestens 6 Monaten aufgeführt ist. Diese Abstände sind größer, und unterschiedliche Interpretationen eines Röntgenbildes führen gleich zu Befunderdifferenzen von > 6 Monate Knochenalter. (siehe 4.2.4) Diese Umstände erschweren auch die manuelle Befundung.

Bei einer unauffälligen Normalverteilung der Werte ist auffallend, dass BX tendentiell jünger befundet als der manuelle Vorbefund. Vor allem im Bereich um das 5., 8. und 13. Knochenalterjahr. Die Differenz liegt innerhalb des Korridors und ist daher nicht signifikant. Die klinische Relevanz ist nur gegeben, wenn Differenzen innerhalb des Korridors nicht zu Veränderungen des weiteren Prozederes führen. Die Normvarianten des BAs bei gesunden Kindern befinden sich in einem Korridor, der nur wenige Monate unter dem von uns festgelegten liegt. Wir orientieren uns an den 1,5 Jahre, die als Scheidepunkt zwischen 2 diagnostischen und therapeutischen Pfaden, bei Kindern unter 3 Jahre, angegeben werden. (81) In der Betrachtung von Untergruppen hätte keine Differenz zwischen BXBA und BAman zu einer anderen klinischen Entscheidung geführt, wenn die Befundung in der klinischen Routine mit BX hätte gefällt werden müssen.



Das untersuchten wir, indem wir Differenzen zwischen den Befunden nur akzeptierten, die nicht größer als 1 Jahr waren. Die Übereinstimmung war so treffend, dass alle Diagnosen und Therapiekonzepte gleichermaßen getroffen wurden. (Details unter 4.4.2)

Es gibt eine gute Übereinstimmung der wahren gemessenen Werte mit der linearen Kurve der prädiktiven Werte. Der berechnete rms von 0,69 Jahre bei einem Bias von 0,08 Jahre verdeutlicht dies. Je kleiner der rms, desto exakter sind die Werte. In der SGA Studie liegt der rms mit 0,72 Jahre in der gleichen Größenordnung. (70)

Nicht nur bei Pubertas praecox Patienten, sondern auch bei AGS (71), SGA (70, 130) und gesunden Kindern (73) zeigt sich die gute Übereinstimmung.

#### **4.1.2 Verlässlichkeit der Analyse bei schwierigen Bildern**

Nur 43 Bilder, 5,84 % unserer Analysen, liegen außerhalb des Korridors. Trotz akzeptabler Bildqualität und korrekter Knochenerkennung durch BX war die Differenz der Befunde größer als erwartet. Es gibt Bilder, deren Knochenalterstatus nicht eindeutig ist, wodurch sich die BA Bestimmung für den Experten schwierig gestaltet. In diesen Fällen ist es ratsam mit Hilfe einer Zweitmeinung den Befund zu validieren und gegebenenfalls zu korrigieren. Von den 43 Bildern außerhalb des Korridors persistiert in vier Fällen eine Differenz zwischen BXBA und Referenz BA von mehr als 1,5 Jahre. Die Gründe dafür sind nicht nachvollziehbar. Die Bildqualität ist akzeptabel und die Messung der Knochen korrekt erfolgt. Die unterschiedlichen Ergebnisse zeigen retrospektiv, dass die Befundung schwierig war. Es ist kein Grund ersichtlich.

Aus ebenfalls nicht nachvollziehbaren Gründen ist in drei Fällen das Knochenalter durch BoneXpert um mehr als ein Jahr zu jung befundet. Im vierten Fall befundet das Programm korrekt.

Mit einer relativen Häufigkeit von nur 1,2 % hat BoneXpert deutlich jünger befundet, als der vorliegende manuelle Befund. In 34 Fällen, also 4,6 % relativer Häufigkeit befundet das Programm älter als der Vorbefund.

Auf die 736 Bilder bezogen, befundet BoneXpert mit 0,2 – facher Fehlerhäufigkeit im Vergleich zur manuellen Befundung. Zusätzlich verwirft das Programm fehlerhafte Bilder und wertet akzeptable Bilder verlässlich aus. Das ist ein vergleichbares Ergebnis wie bei Kindern mit AGS. (71) Bei einer Studiengröße von 776 Bildern und einem mit  $\pm 1,5$  Jahre gewählten Korridor lagen in dieser AGS Studie 20 Bilder außerhalb welche von vier Befundern blind nachbefundet wurden. Dadurch kam es mithilfe des Referenz BAs zu einer Übereinstimmung bei zusätzlichen 14 Bildern. (71)

Die Re-Befundung ermöglicht uns einen Vergleich der verschiedenen Ergebnisse zu einem Bild. Die Übereinstimmung der Befunde war im Korridor durch die geringe Differenz zwischen Referenz BA und BXBA gegeben. Es zeigt sich, dass Diskrepanzen zu 86,05 % auf Differenzen in den BAmAn Ergebnissen beruhen. (37 von 43 Bildern lagen im Korridor nach einer manuellen Re-Befundung durch drei Experten mit anschließender Referenz BA Bildung).

Teilweise variieren die Ergebnisse zwischen den einzelnen Befundern, auch wenn die Differenz zwischen Referenz BA und BXBA unauffällig ist, oder es kommt vereinzelt zu einer guten Übereinstimmung zwischen einer einzelnen Expertenmeinung und BXBA auch wenn die anderen beiden Experten anderer Meinung sind. In 10 Fällen wird das BXBA Ergebnis durch das Referenz BA bestätigt. In sechs Fällen weicht der BX Befund von den manuellen Befunden ab. Diese bestätigen das BAmAn. In 10 Fällen liegt das Referenz BA zwischen BXBA und BAmAn.

Die fünf Bilder, die trotz Befundung durch Experten nicht in Einklang gebracht werden konnten, wurden alle fälschlicherweise mit einem zu jungen Knochenalter von BX befundet.

#### **4.1.2.1 Zusammenfassung:**

Bei schwierigen Befunden ist die Tendenz größer, dass die Ergebnisse nicht übereinstimmen, wenn die Bilder verschiedenen Betrachtern bzw. Programmen vorgelegt werden. Durch Abweichungen von den standardisierten GP Aufnahmen, welche einen Teil der nordamerikanischen Mittelschicht repräsentieren, (47) ist der Befunder herausgefordert aus eigener

Erfahrung, Einschätzung und Interpretation exakte BA Werte zu vergeben. (82) BX befundet alle Bilder bis auf fünf in Übereinstimmung. Diese fünf sind auf die Gesamtmenge der Bilder bezogen verschwindend wenige, und sind vernachlässigbar.

#### **4.1.3 Verlässlichkeit der Analyse von BX bei Mädchenbildern und Jungenbildern**

Schon im präpubertären Alter zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede im Röntgenbild der Handknochen. Jungen haben längere phalangeale Knochen, vor allem im Kleinkindesalter sowie im jungen Erwachsenenalter als Mädchen. Junghände, die demselben BA entsprachen wie dazu ausgewählte Mädchenhände wurden jünger bewertet. (100) In der Fels Studie konnte gezeigt werden, dass nur bei Mädchen um das 13. Lebensjahr herum längere, proximale Phalangen zu finden waren als bei Jungen. (77) Diese Differenzen können die Ergebnisse der Befundung des Knochenalters irritieren, bzw. sogar verfälschen, wenn Referenzbilder des falschen Geschlechts verwendet werden.

BX analysiert die Röntgenbilder beider Geschlechter sehr gut. Der rms beträgt bei den Mädchen 0,749 Jahre, bei den Jungen 0,764 Jahre. Die Werte zeigen eine geringfügige Differenz, die nicht signifikant ist, jedoch auch hier die Problematik der manuellen Bewertung widerspiegelt. Mit einer Differenz zwischen den Befunden im Durchschnitt von 0,82 Jahren bei Mädchen und von 1,34 Jahren bei Jungen bestätigt sich dass für viele Befunder Junghände schwieriger zu befunden sind. (82) Im Gegensatz dazu war die Abweichung bei gesunden Mädchen mit einem rms von 0,76 Jahren größer als bei Jungen. Bei diesen wurde der rms von 0,65 Jahren berechnet. (132) Auch bei SGA Kindern zeigt sich eine größere Abweichung bei Mädchen. (70) Durch die Optimierung des Verfahrens und einem einheitlichen Standard lässt sich die Messvariabilität trotz der geschlechtsspezifischen Schwierigkeiten verbessern. BX hält sich genau an den Standard. In einer dänischen Studie befundet BX Bilder von Mädchenhänden im Durchschnitt 0,2 Jahre jünger als BAman. (132) Mit einer mittleren Differenz von 0,195 Jahre deckt sich unser

Ergebnis trotz der pathologisch veränderten Reifeverhältnisse. BX befundet somit um knapp 0,2 Jahre jünger bei Mädchen. Der Mittelwert der Differenz bei den 97 Jungenbildern ergibt 0,07 Jahre. Die dänische Studie hingegen zeigt mit 0,28 Jahren eine etwas größere Differenz zwischen den Befundern. (132)

Die betrachteten Differenzen sind jedoch nicht signifikant. Mit dem Wissen um geschlechtsspezifische Unterschiede in der Knochenentwicklung und einer Orientierung am Standard ist es den Befundern möglich korrekt zu befunden. Mit anderen Worten: Nicht aufgrund persönlicher Erfahrungen und subjektiver Einschätzung, sondern aufgrund eines etablierten Standards ist es möglich ein korrektes BA zu bekommen, das reproduzierbar ist.

#### **4.1.4 Interobservervariabilität als Ursache von unterschiedlichen Befundergebnissen**

Die Befundung von Kinderhänden wird durch viele Einflussfaktoren erschwert. Geschlecht, ethnische Herkunft, sozioökonomisches Umfeld, chronologisches Umfeld oder gegebene Vorbefunde sind Beispiele dafür. (21, 22, 45, 46, 48, 57, 64, 89) Es gibt gesunde Kinder, die mit ihrer Reifeentwicklung etwas verzögert oder beschleunigt sind, ohne dass das als krank bewertet werden muss (die Differenz zwischen chronologischem Alter und Knochenalter entspricht ungefähr einer Gauss'schen Normalverteilung). (47) Um zwischen diesen und kranken Kindern unterscheiden zu können, benötigt es Erfahrung. Die Auswertung von Röntgenbildern ist demnach abhängig von der Interpretation der Experten. Wenn verschiedene Befunder dasselbe Bild befunden, weichen die Ergebnisse in unterschiedlichem Ausmaß voneinander ab. (82) Die Differenz beträgt je nach Studie zwischen 0,25 Jahre – 0,82 Jahre bei gesunden Kindern. (48, 101, 110)

Weitere Studien erwähnen Knochenalterabweichungen zwischen einzelnen Befundern von 0,93 – 0,96 Jahre (14), 0,175 – 0,273 Jahre (59), 0,36 – 0,6 Jahre (100) und 0,03 – 0,17 Jahre (78). Die größte Abweichung mit 1 – 2 Jahre ist zwischen Radiologe und Endokrinologe aufgetreten. (55)

Die Ursache für die unterschiedlich große Differenz liegt im unterschiedlichen Erfahrungsgrad der Befunder. Die Befundungsergebnisse zwischen einem erfahrenen und unerfahrenen Befunder betragen  $0,19 \text{ Jahre} + / - 0,625 \text{ Jahre}$ , als maximale Differenz bei gesunden Kindern. (48) Je erfahrener die Befunder waren, desto kleiner war die Differenz zwischen den Ergebnissen der Befunde. (82)

Durch unsere Beobachtungen zu den BA Ergebnissen der verschiedenen Experten konnte diese Untersuchung nicht bestätigt werden. Ganz unterschiedlich gut stimmten die Ergebnisse zwischen Student, Endokrinologe und Radiologe untereinander sowie mit BXBA und BAm an überein. Während ein Befunder stark von BX abweicht, stimmen drei weitere Befundungen mit BXBA überein. Demnach waren mindestens 2 Befunder übereinstimmender Meinung wodurch das Referenz BA stärker beeinflusst wurde. Weicht ein Befunder in der Gewichtung der einzelnen Knochen vom Standard ab vergibt er dadurch ein inkorrektes BA, welches jedoch bei einer Mittelwertbildung aus verschiedenen Einzelergebnissen relativiert wird. (siehe Tabelle 8 im Anhang) Bei Hochwuchspatienten, Minderwuchs und normalwüchsigen Patienten ergab sich eine Differenz von  $0,15 - 0,23 \text{ Jahre}$ . (70, 71, 73)

Die größte Differenz zwischen Befundern unserer Studie liegt bei 2,5 Jahren. Die beispielhafte Betrachtung ist aufgrund der wenigen Daten nicht signifikant. Dazu kommt, dass die Rebefunde, bei denen wir die Interobservervariabilität betrachten konnten, schwieriger zu befunden sind, und größere Variabilitäten aufweisen als die der restlichen Patienten. Sie sind daher als „worst cases“ zu werten. Repräsentativer sind Daten einer Studie, bei der die Interobservervariabilität weniger als 1 Jahr bei Kindern mit PP beträgt (80). Im Mittel befundet BX um  $0,18 \text{ Jahre}$  jünger als der manuelle Befunder. Bei Hochwuchspatienten zeigte sich eine um  $0,3 \text{ Jahre}$  ältere Befundung durch BX. (105) Ergänzend wird auch bei Kindern, die zu klein für ihr Alter sind, eine Genauigkeit der BX Analyse von  $0,7 + / - 0,2 \text{ Jahre}$  erreicht. (70) 27 Bilder liegen außerhalb des Korridors von  $+ / - 1,9 \text{ Jahre}$ . Nach einer Rebefundung, durch vier Experten, liegt nur noch ein Befund mit zu großer Diskrepanz außerhalb des Korridors.

Bei Hochwuchspatienten sind es zwei Bilder, deren Befunde trotz Referenz BA nicht in Einklang zu bringen sind. (105) Daraus lässt sich folgern, dass BX, je nach Krankheitsbild die Tendenz bei der Befundung zeigt, eher älter oder jünger als das BAman zu befunden.

Wie stark diese Tendenz im Einzelfall ist kann beleuchtet werden, indem man den Korridor enger setzt und untersucht, wieviele Bilder dann noch in Einklang zu bringen sind. Innerhalb des Äquivalenzbereichs von  $+ / - 1$  Jahr liegen 670/736 Befunde. Das bedeutet eine Übereinstimmung von über 91 %.

Somit wird durch alle Untersuchungen hindurch bestätigt, dass eine Abweichung zwischen den Befundern, bzw. BXBA und BAman gegeben ist. Ziel muss sein, diese so gering wie möglich zu halten. Die geringe mittlere Abweichung zwischen BXBA und BAman spricht für eine gute Übereinstimmung. Würde die Befundung ausschließlich von BX durchgeführt werden, gäbe es keinen Interobserverfehler mehr. In diesem Falle würde das Knochenalter nach einem standardisierten Schema berechnet werden. (122-124) (Die Abweichungen zwischen wiederholten Messungen von BX werden im Kapitel 4.3 behandelt.)

## **4.2 Präzision von BXBA**

Um eine zufällige Übereinstimmung zwischen den Methoden auszuschließen wird die Präzision von BX betrachtet. Je besser das Ergebnis mit einer erneuten Berechnung des Röntgenbildes übereinstimmt, desto präziser die Methode. Nimmt man das gleiche Bild, so beträgt die Präzision von BoneXpert genau 100%, da das Programm die Analysen gleich ausführt. Um zu ermitteln, welches Ausmaß die Handposition und -stellung auf die Präzision ausübt, müsste man die Kinder mehrmals am gleichen Tag röntgen. Das ist nicht zulässig. Alternativ kann man Präzisionsberechnungen mit Hilfe der Tripletmethode durchführen. (127) Die Präzision von BX liegt bei 0,23 Jahren. Dies bedeutet dass BX bis auf 0,23 Jahre (also knapp zwei Monate) exakt wiederholt ein Bild befunden kann.

Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis einer anderen Art von Präzisionsmessung. In der Zürcher Longitudinalstudie wird eine Präzision von

0,18 Jahren, mit einer Standardabweichung von 0,25 Jahren zwischen den Ergebnissen der rechten und linken Hände von gesunden Kindern durch BX erreicht. (73) Mit einer Präzision der manuellen Methode von 0,33 Jahren bei unseren PP Patienten, sowie 0,32 Jahren bei AGS Patienten (71) liegt die manuelle Methode hinter der von BX. BX befundet die Bilder von AGS Patienten mit einer Präzision von 0,21 Jahren. (71) Das bedeutet einen Präzisionsgewinn in der Analyse durch BX im Vergleich zur manuellen Befundung.

Nicht nur bei der Bewertung von Röntgenbildern, die von Kinderhänden gesunder Kinder, sondern auch bei solchen mit fortgeschrittenem Knochenalter war BX in der Analyse präziser als der manuelle Befunder. Bei einer genaueren Betrachtung der manuellen und digitalisierten Befundung werden folgende Unterschiede deutlich:

Die Tatsache, dass in der gängigen Praxis der Vorbefund hinzugezogen wird, um ggf. das Knochenalter anzupassen, führt dazu, dass Röntgenbilder so gut wie nie jünger als der Vorbefund befundet werden. BX befundet ohne Vergleiche und Verlaufsanalysen. Die Analyse läuft standardisiert für jeden einzelnen Knochen. Danach wird der Mittelwert gebildet.

Betrachtet man als zweiten Punkt die Langzeitverläufe bei Jungen und Mädchen, so stellt man fest, dass die Verläufe zwischen manuellen und automatischen Befunden sehr unterschiedlich sind. Die Kurven zeigen im Schaubild einen stufigen sprunghaften Verlauf. Dabei stellt sich die Frage ob das Knochenalter wirklich so sprunghaft zunimmt, ohne dass die Therapie verändert wird, oder ob die Reifeentwicklung durch das BAm nicht richtig repräsentiert wird. Zum Vergleich betrachten wir das BXBA im Langzeitverlauf als Kurve im Schaubild dargestellt. Diese Kurvenverläufe gleichen mehr welligen stetig steigenden weichen Kurven. Der Grund für den sprunghaften Kurvenverlauf beim BAm liegt in der unterschiedlichen Erfahrung der einzelnen Befunder sowie in der individuellen Schwerpunktsetzung der Knochenalterbefundung nach Greulich und Pyle.

Bull et al. berechnen die Differenz des Intraobserverfehlers und kommen zu dem Schluss, die TW – Methode sei präziser als die GP – Methode. (24) Der

Benefit der präziseren Befundung kann durch mangelnde Erfahrung im Befundungsvorgang aufgehoben werden. Aufgrund der schwierigeren Handhabung der TW – Methode (mit einem Präzisionsfehler von lediglich 0,01 Jahren) im klinischen Alltag ist dennoch die Methode nach Greulich – Pyle vorzuziehen obwohl diese mit 0,14 Jahre einen höheren Präzisionsfehler hat. (24, 82). Jedoch lässt sich der Intraobserverfehler mit dem Grad der Erfahrung reduzieren. (48, 61) BX unterliegt keinem internen Erfahrungsprozess sondern standardisierten Messungen.

Wird nun BX zur Bestimmung des Knochenalters verwendet ist das Ergebnis unabhängig vom Erfahrungsgrad des Befunders. Folglich lässt sich umgehend eine präzise Befundung erzielen.

Die Befundung durch BX ist präzise, akkurat und kann somit als mindestens so verlässlich wie die bisherige manuelle Methode nach GP angesehen werden.

### **4.3 Bedeutung von BXBA bei Pubertas praecox**

Bei Kindern mit Pubertas praecox wird die Bestimmung des Knochenalters durch die veränderten Reife-/Längenproportionen erschwert. In der frühen Pubertät wird die hypertrophe Zone durch Östrogen stark beeinflusst. (30) Es kommt zu einer Reifung der Knochen. Umso wichtiger ist es, bei gegebener Indikation, zügig mit einer Therapie zu beginnen, um möglichst viel Endgröße zu gewinnen. (30) Bei Jungen wird die Aussagekraft der Endgrößenprognose um 1 cm nach dem 12. Lebensjahr genauer. Die Abweichung von  $\pm 7$  cm sinkt auf  $\pm 6$  cm. Im Vergleich zwischen 12 – 13 jährigen Mädchen mit und ohne Menarche, sinkt die Abweichung der Endgrößenprognose, von der erreichten Größe, von 4 – 5 cm, bei der postmenarchalen Gruppe, auf etwa 3 – 4 cm. (111) Dies bedeutet eine genauere Endgrößenbestimmung nach Beginn der Menarche, da der größte Wachstumsschub kurz vor ihrem Beginn erfolgt. Deshalb wird die Prognose nach Beginn der Menarche genauer. Die Größe, die durch eine Therapie noch gewonnen werden kann, nimmt jedoch durch den fortgeschrittenen hormonell indizierten Ossifikationsprozess mit Fortschreiten der Pubertät ab. (114)



Wenn die Ossifikationsprozesse abgeschlossen sind, bleibt die Endgröße verringert und kann durch eine hormonelle Therapie nicht weiter verbessert werden. (42) Eine korrekte schnelle und verlässliche Diagnostik wie auch Verlaufskontrolle könnte eine Optimierung der bisherigen Therapie bei Pubertas praecox bedeuten.

Riddick et al. empfehlen eine Stufentherapie mit rekombinantem humanem GH zur Optimierung der Wachstumsprognose. (99)

Auch Ranke et al. beschreiben dass eine GH-Dosissteigerung in der Pubertät einen Gewinn von 3 – 4 cm an Wachstum bringen kann. (97, 99) Die Endgröße, deren Gewinn um 3 – 4 cm (97) mit Hilfe einer Therapie erhöht wird, kann deutlich verbessert werden, wenn die Therapie vor dem 6. Lebensjahr begonnen wird. Zusätzlich sollte zwischen dem 12. – 12,5. Knochenalterjahr die Therapie beendet werden, um diesen Effekt zu unterstützen. (8) Die Endgröße bleibt verringert, wenn mit einer Therapie zu lange zugewartet wird. (42) Diese Untersuchungen zur Optimierung der Therapie können durch ein adäquat diagnostiziertes Knochenalter besser ausgewertet werden. (32)

Kann nun BX den Anforderungen zur Erkennung einer Pubertas praecox begegnen? Dazu betrachten wir in den folgenden Abschnitten die Übereinstimmung der Methoden abhängig vom Untersuchungszeitpunkt.

#### **4.3.1 BoneXpert in der Diagnostik**

In den geltenden Leitlinien ist das Knochenalter einer der Parameter, der zur Basisdiagnostik bei Pubertas praecox gehört. (133) Bei unauffälligem BA jedoch beginnend auftretenden Pubertätsmerkmalen wird mit der Therapie noch zugewartet. Ist das Knochenalter auffällig progredient wird zeitnah mit einer Therapie begonnen, wenn periphere Ursachen ausgeschlossen sind. Das Knochenalter wurde zu diesem Zeitpunkt von BX bei allen Bildern so befundet, dass die Differenz zum chronologischen Alter größer als 1,5 Jahre war. Ab einer Differenz von 1,5 Jahren entscheidet sich nach Midyett das weitere Procedere. (81) Das Ziel aller Diagnostik ist der frühzeitige Beginn einer GnRH – Analoga Therapie um dadurch die Reifegeschwindigkeit zu

verlangsamen und die Endgrößenprognose zu optimieren. Denn der größte Wachstumsspurt findet bei Mädchen ab dem Stadium B2 / P2 mit ca. 9 cm pro Jahr statt und ist bei einem Knochenalter von 15 Jahren mit 99% als fast beendet anzusehen. (22)

Bei Jungen beginnt der Wachstumsspurt ab dem TW Stadium P2 / G2 und ist mit einem Knochenalter von 17 Jahre zu 99 % beendet. (22) Die Bilder, die zur Diagnostik der Pubertas praecox gemacht wurden zeigen ausnahmslos eine Übereinstimmung im Äquivalenzbereich zwischen den beiden Methoden. BXBA ist minimal kleiner, also jünger, als das BAman. Trotz der Tendenz die Bilder jünger zu befunden, sind die Ergebnisse in guter Übereinstimmung miteinander. Die Diagnose wird durch BX ausnahmslos bestätigt.

#### 4.3.2 **BXBA in der Therapie**

Zum Therapiemonitoring unter GnRH – Analoga Gabe bei Pubertas praecox wird nach den aktuellen Leitlinien alle sechs Monate ein erneutes Röntgenbild der linken Hand angefertigt um die hormonellen Auswirkungen auf die Epiphysen zu beurteilen. (28, 106, 133) Bei Ansprechen auf die Therapie schreitet die Knochenreife nur wenig bis kaum voran. GnRH Analoga blockieren die Ossifikation der Epiphysenfugen, sodass die Knochen an Längenwachstum gewinnen können, bevor die Fugen verknöchern. (26, 30, 54, 88)

Wir steckten den Rahmen von Knochenalter / chronologisches Alter (BA / CA) ratio mit einem Jahr als hypothetische Therapieindikation sehr eng, und untersuchten alle Bilder, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns gemacht wurden, dahingehend, ob die Entscheidung der tatsächlichen Therapie mithilfe von BX hätte ebenso gestellt werden können, wie durch den manuellen Vorbefund.

Die Entscheidung zur Diagnose wurde von beiden Methoden bestätigt. Es gab keine Fälle, in denen BX soviel näher am chronologischen Alter war dass sich Knochenalter und chronologisches Alter sich entsprochen hätten. Bei 116 betrachteten Fällen unserer Studie lagen bis auf 10 Patienten alle Erstbefunde in guter Übereinstimmung. Acht dieser Patienten zeigen ein chronologisches

Alter zwischen 8 – 11 Jahre und hatten mindestens das B3 Stadium erreicht. Zwei Bilder stammten von jüngeren Kindern. Diese Erstbefunde wurden nachbefundet (sie waren in den 43 Nachbefunden inbegriffen), und erneut verglichen. Die Abweichung der einzelnen Rebefunde, verglichen miteinander, war genauso groß wie die Differenz zwischen BX und manueller Befundung. Das heisst dass in diesen Fällen die Ergebnisse der Re-Befundung gleich weit auseinander lagen, wie BX mit dem manuellen Vorbefund. Somit wird eine annähernde Übereinstimmung innerhalb des Korridors zwischen Referenzbefund und BX durch den Mittelwert erzielt. Nach der Re-Befundung lagen diese Bilder innerhalb des Korridors. Die mittlere Differenz zwischen BX und manuellem Befund betrug 1,3 Monate, mit einer Standardabweichung von sechs Monaten. Die Bilder, welche den unteren Knochenaltergrenzen am nächsten lagen wurden mit Abstand zur Grenze des Äquivalenzbereichs übereinstimmend befundet.

Das Therapiemonitoring wird durch zwei Aspekte untersucht:

Zum einen die Gesamtübereinstimmung der Befunde zum anderen die BA Entwicklung im Vergleich innerhalb eines Krankheitsverlaufes. Die Bilder bei denen medikamentös die Reife reduziert bzw. blockiert wird, werden gut erkannt.

Man kann sagen, dass durch ein einheitliches Befundungsprocedere mit BX sowie dem Wegfall der Interobservervariabilität ein sensitiveres Monitoring erzielt werden kann.

Die Entwicklung des Knochenalters während der Therapie wird exemplarisch an Longitudinalverläufen einiger Patienten betrachtet. BX ist in der BA Analyse nicht an die Intervalle aus dem GP – Atlas gebunden. Daraus ergibt sich ein stufenloser Verlauf der Longitudinalkurven. (47) Sanfte Reifepressionen werden wahrgenommen. Das zeigt sich im Schaubild als ein kontinuierlich langsam ansteigender Kurvenverlauf im Gegensatz zu der tendenziell stufigen sprunghaften Kurve die das BAmann repräsentiert.

Der manuelle Befunder nimmt nicht alle kleinen Veränderungen wahr und entscheidet sich dann zu einem Knochenalter, das in der Zusammenschau

aller Knochenalterbefunde eines Patienten, als konstant bleibendes oder aber sprunghaft reifendes Knochenalter erscheint. Es erweckt den Eindruck die Knochen würden teilweise schneller ossifizieren, um dann wieder im gewonnenen Reifestadium stehen zu bleiben. Der Grund kann nicht in der Therapie gesehen werden. Es ist davon auszugehen, dass diese nicht verändert wurde. Dabei wird vorausgesetzt, dass sich die Patienten an das ausgemachte Therapieschema gehalten haben. Die Ursache für die Sprünge scheint in der ungenauen manuellen Methode selbst zu liegen. Die GP – Atlasbilder liegen nur in 3 – 6 Monatsabständen vor. Daraus lässt sich folgern, dass die individuelle Befundung, Gewichtung der Bilder und Interpretation kleinster zunehmender Ossifikationsansätze ein konstantbleibendes Knochenalter präsentieren, wenn die Veränderungen nicht berücksichtigt werden, oder das Knochenalter in den vorgegebenen Abständen zunimmt. BX befundet nicht in den Intervallen, in denen die Bilder im GP – Atlas aufgeführt sind. Das Programm bildet Mittelwerte, die dadurch auch zwischen den vorgegebenen Altersstufen des Atlases liegen können. Spricht nun die Therapie an und die Ossifikation verlangsamt sich, scheint BX verlässlicher die wahre Situation an den Epiphysenfugen in Form des Knochenalters zu repräsentieren als das BAm: das Knochenalter nimmt bei BX nur wenig aber dafür fortwährend zu. Die Kurve zeigt einen flacheren Verlauf, jedoch dafür eine stetige Steigung. Das zeigen die betrachteten Langzeitverläufe auch in anderen Studien. (71)

#### **4.3.3 BXBA zum Therapieende**

Die Relevanz des Knochenalters bei der Entscheidung über die Therapiedauer und das Therapieende wird recht unterschiedlich bewertet. Carel et al. sind der Meinung, das Therapieende soll nach dem chronologischen Alter und nicht anhand des Knochenalters beschlossen werden. (28) So können Schwankungen zwischen chronologischem Alter und Knochenalter auch unter Therapie gegeben sein. Ihren Beobachtungen nach zufolge zeigte sich bei elfjährigen Mädchen, unter einer GnRH – Therapie, eine Akzeleration des Knochenalters auf 12 Jahre. (28) Dennoch ist als

Zeitpunkt zur Beendigung der Therapie in der Literatur ein Knochenalter von 13 (Mädchen) bzw. 14 (Jungen) Jahren zu finden. (106)

BX befundet die 41 Bilder, die zu diesem Zeitpunkt gemacht wurden, in guter Übereinstimmung mit dem Vorbefund. 40 Bilder zeigten davon eine Differenz zwischen BAmAn und BXBA auf, die kleiner als ein Jahr war. Daraus lässt sich folgern, dass die Indikation zum Therapieende anhand des Knochenalters mithilfe von BX gleichermaßen gestellt hätte werden können.

#### **4.3.4 AHP und Zielgröße mit und ohne Therapie**

Durch die Berechnung der AHP mithilfe des Knochenalters erzielt man unterschiedliche Ergebnisse, je nach dem, welches Knochenalter verwendet wird. Das bedeutet, dass Differenzen zwischen BXBA und BAmAn zu unterschiedlichen AHPs führen.

Die Differenz zwischen den beiden AHP Methoden lag bei maximal  $-1,05 + / - 2,69$  cm, bei den 28 Fällen, welche zum Zeitpunkt des Vorstellungsende noch mehr als 5 cm von ihrer Zielgröße entfernt lagen. Somit lag BX maximal um 3,5 cm höher, als die AHP mithilfe des BAmAn. Je näher die Zielgröße erreicht wird, desto genauer ist die Prognose und desto weniger wird an Größe dazu gewonnen.

Wird die AHP zu Beginn der Therapie mit der letzten gegebenen Größe der Patienten und mit den Werten der Patienten ohne Therapie verglichen, so liegen die Ergebnisse in ähnlicher Größenordnung wie andere Studien.

Durch die Therapie konnte schon zum Zeitpunkt des Therapieendes eine reale Größe erreicht werden die um 1,5 cm (AHP mit BAmAn) oberhalb der AHP bzw. um 2 cm (AHP mit BXBA) unterhalb der AHP lag. Bis zum Vorstellungsende konnte eine mittlere Größe erzielt werden die um ca. 10 cm über der AHP lag. Übereinstimmendes ergibt eine Studie, in welcher die Größe bei  $157,9 + / - 1,7$  cm bei einer AHP von  $155,2 + / - 1,9$  cm lag. (44) In der Untersuchung verschiedener Therapieschemata wurde je nach Therapieschema ein Größengewinn von  $1,6 + / - 1,2$  cm bis  $7,9 + / - 1,1$  cm oberhalb der AHP erreicht. (90)

Von den untersuchten Kindern erreichen schon 7 ihre Zielgröße mit einer Differenz von 0 – 5 cm zum Zeitpunkt des Therapieabschlusses. Bei den 41 anderen war, wie bei allen Patienten, das Wachstum noch nicht abgeschlossen. Die Endgröße ist nicht bekannt, doch liegt sie in jedem Falle höher, als die dokumentierte Größe am Betreuungsende. Setzt man diese nun hypothetisch als Wachstumsende bei im Mittel von 156 cm kann man sagen dass durch die Therapie ein Gewinn an Größe von 13 cm erreicht wurde. Bei thailändischen Mädchen lag der Größengewinn durch eine Therapie bei 3,8 cm. (92)

Bei der Gruppe unbehandelter Patienten lag die AHP um 5,49 cm (BAman) bzw. um 6,88 cm (BXBA) unterhalb der Therapiegruppe. Mit zu berücksichtigen ist dass organische Ursachen, wie Hydrocephalus etc. die zu einer PP führten und nicht medikamentös behandelt wurden, in die unbehandelte Gruppe integriert waren.

#### **4.3.5 Wachstumsgeschwindigkeit unter Therapie**

Lee et al. erhielten in ihren Untersuchungen unter Therapie eine Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit von 10,6 cm /Jahr auf 5 – 6 cm /Jahr bzw. dann im Verlauf eine weitere Senkung auf 4 – 4,5 cm /Jahr. (67) Im Mittel zeigte sich bei uns eine Wachstumsgeschwindigkeit von 6,67 + / - 2,2 cm pro Jahr bei der unbehandelten Gruppe. In gleicher Größenordnung lagen die Patienten vor Therapie. Mithilfe der Therapie erzielten wir eine Reduktion auf 5,61 + / - 2,17 cm pro Jahr. Am Ende der Therapie sank diese vergleichbar mit der oberen Studie weiter ab. Vier von sechs Patienten, bei denen die BA Progression auf weniger als 3 cm / Jahr durch die Therapie reduziert werden konnte, erreichten schon mit Ende der Therapie ihre AHP Größe. Es zeigt sich hiermit ein Zusammenhang, zwischen dem Maß der Reduktion und dem Erreichen der Zielgröße.

#### **4.4 Grenzen des Programms und Ausblick**

Die Präzision und Verlässlichkeit des ermittelten Knochenalters wird durch BX nur in den vorgegebenen Altersgrenzen gewährleistet. Kinder, die schon mit einem Knochenalter von jünger als 2 Jahre bei Mädchen bzw. 2,5 Jahre bei

Jungen, auffällig werden, müssen weiterhin manuell befundet werden. Bei technischen Fehlern muss die Aufnahme wiederholt, bzw. ein manueller Befundungsversuch unternommen werden, wie das die neun verworfenen Aufnahmen deutlich machen.

Röntgenbilder von deformierten Händen wurden bisher in keiner Studie untersucht. Fehlhaltungen führen jedoch zu keinen oder falschen Analysen. Daraus lässt sich folgern, dass die Analyse deformierter, spastischer oder akzidentiell veränderter Hände durch einen Experten kontrolliert bzw. ersetzt werden muss. Dies zu belegen erfordert eine weitere Studie.

Bei Kindern mit PP bringt die Diagnostik mit BX einen vielversprechenden Nutzen im klinischen Alltag. Das Befundungsverfahren kann zügiger als bisher erfolgen, denn innerhalb von Sekunden ist das Bild digital analysiert. Das Ergebnis ist durch die Pixelung der Knochen gut nachvollziehbar. Der behandelnde Arzt hat innerhalb kurzer Zeit das Ergebnis. Die digitale Methode ist genauso präzise und verlässlich wie die manuelle Befundung. (70-73) Der Gewinn an Zeit und Präzision kann mit dieser Studie bestätigt werden. Ob dem Knochenalter bei PP der richtige Stellenwert in Diagnose und Therapiemonitoring eingeräumt wird, müsste ebenso in weiteren Studien untersucht werden. Zusätzliche Untersuchungen über den Beitrag von BX zu einer präziseren Verlaufskontrolle und den Konsequenzen für das Therapiemanagement können in Zukunft den Stellenwert des Knochenalters als verlässlichen Parameter interessant werden lassen.

Mit dieser Studie ist eine Grundlage für diese weiteren Gedankenansätze und Studien gelegt. Mit Hilfe von BX können präzise und adäquate Knochenalterwerte erhoben werden, die vom Zeitpunkt der Diagnose über den Beginn der Therapie bis hin zur tatsächlich erlangten Endgröße reichen. BoneXpert verspricht eine mindestens genauso gute Befundung, wie die bisherige manuelle Methode. Aufgrund der standardisierten Berechnungsprozesse folgt sogar ein akkurateres Ergebnis als bisher, da Inter- und Intraobservervariabilitäten vermieden werden können.

Mit Hilfe einer schnellen Diagnostik, einer angepassten medikamentösen Therapie und einem präzisen Therapiemonitoring, könnte man vielleicht noch

einige cm an Endgröße mehr gewinnen, als bisher. Welchen Beitrag dazu BX bzw. das befundete Knochenalter in Zukunft leisten kann, müsste in neuen Studien untersucht werden. Wachstumsgeschwindigkeit, Zeitpunkt der Menarche, Endgröße sowie veränderte BA Progression unter Therapie sollten detailliert untersucht werden. Durch die gezielte Erhebung aller wichtigen Parameter, wie AHP, BXBA, reale Größe, Therapiekonditionen und Alter auf dem Hintergrund weiterer Untersuchungen kann ein zusätzlicher Informationsgewinn über das Programm BoneXpert hinaus erzielt werden. BX schafft als akkurates präzises Programm eine gute Grundlage dafür.



## 5 Zusammenfassung

BoneXpert ist in der Lage, vollautomatisiert Röntgenbilder der linken Hand von Kindern zu bewerten und das Knochenalter zu bestimmen. Das Programm kann nur Bilder analysieren, welche, nach vorgegebenem Standard, korrekt aufgenommen wurden. Bei schlechten Aufnahmen und Deformitäten wird kein Knochenalter berechnet, daher kommt es nicht zu Falschbeurteilungen der Hände. Die Bilder werden dann nicht ausgewertet. Auch in der standardisierten Vorgehensweise des Programms ist die Analyse nicht fehlerfrei.

Es zeigte sich aus verschiedensten Gründen ein teilweise um wenige Monate jüngerer Folgebild im Verlauf. Das kann verschiedene Gründe haben:

1. Grenzwertiger Abduktions-/Adduktionswinkel mit der Folge, dass das Bild zu jung berechnet wird.
2. Epiphysenfugen werden nicht immer erkannt. Die Erkennung ist von der korrekten Handposition und Belichtung abhängig.
3. Zufallsbefunde bleiben unentdeckt. Jedoch wird ein Röntgenbild der Hand nur aus diagnostischen Gründen, bzw. mit einer gezielten Fragestellung gemacht, wodurch dieses Argument gegen ein vollautomatisches Programm nicht von großer Bedeutung ist.

BX erfüllt die Grundvoraussetzungen für die Analyse bei Kindern mit PP, denn die BA Bestimmungsgrenzen des Programms bei 17 Jahren BA für Jungen (122) sowie 15 Jahren BA bei Mädchen (122) reichen aus, um den relevanten BA Reifeprozess sicher zu befunden. BoneXperts Bestimmungsgrenzen liegen hinter den Grenzen, die Bordini et al. als 99%iges Reifungsende angeben. (21, 22)

BX weist eine hohe Reliabilität auf. In der Klinik kann das Programm, welches in Europa für die klinischen Bedürfnisse zugelassen ist, die verschiedenen Beobachter ersetzen.

BoneXpert wurde in unserer Studie auf seine Validität im klinischen Gebrauch zur Diagnosestellung, zur Kontrolle und zum Therapiemonitoring bei Kindern mit Pubertas praecox untersucht. Mit Hilfe des akkuraten Knochenalters kann eine effektivere Therapie eingeleitet, individuell abgestimmt und durch ein

zeitnahes Stagnieren der Knochenreife kontrolliert und optimiert werden. Ohne Interobservervariabilität sind die Befunde optimaler zu interpretieren, wodurch die Therapie sensibler überwacht werden kann.

Dies ist von großer Wichtigkeit bei Kindern mit Pubertas praecox, sowie bei Kindern mit anderen hormonellen Störungen. Somit kann man den Wachstumsbenefit gezielter beeinflussen und eventuell steigern. Es ließe sich ein psychologischer sowie auch finanzieller Benefit erlangen, wenn durch adäquate Diagnostik eine frühe und gezielte Therapie, auch bei Kindern mit Pubertas praecox, durchgeführt werden könnte. (97)

Die Befundung durch BX ist präzise, akkurat und kann somit als mindestens so verlässlich wie die bisherige manuelle Methode nach GP angesehen werden. Ersetzt man nun die manuelle Befundung durch BX verhindert dies die Erfahrungswachstum bei Experten. Hierzu benötigt es die Motivation und Eigeninitiative der Kliniker, die Bilder zu befunden und mit dem Ergebnis von BX zu vergleichen, um an Erfahrung zu gewinnen.

Abschließend lässt sich feststellen, dass eine signifikante Korrelation zwischen den manuellen Befunden und BoneXpert zu finden ist.

## 6 Anhang

### 6.1 Erscheinen der Knochenkerne im Röntgenbild

Normwerte erstellt nach Davies und Parson:

Knochen	Lebensalter	Anmerkungen
Radius	10.-12. Lebensmonat	Epiphyse und Schaft auf demselben Niveau
Radius	8.-10. Lj	Styloid erscheint
Ulna	7.-8. Lj	Epiphyse ist sichtbar Erscheinen ist sehr variabel, zw. 6.-9. Lj beobachtet
	10.-11. Lj	Styloidossifikation
Os magnum	3.- 5. Lebensmonat	Ovaler Knochenkern mit vertikaler länglicher Achse sichtbar bleibt im 1. Jahr kleiner als 7mm
Os unciforme	4.-6. Lebensmonat	etwas kleiner als das Os magnum
Os cuneiforme	2.- 4. Lj	Erscheinen ist sehr variabel
Os semilunare	3.- 4. Lj	Erscheinen ist sehr variabel, zw. 23 Lebensmonate bis 5. Lj
Os scaphoideum	7. -8. Lj	Erscheinen ist sehr variabel, zw. 5.Lj bis nach dem 8. Lj
Os trapezium	6.-7. Lj	ab dem 8. Lj konstant sichtbar
Os trapezoideum	7.-8. Lj	Ossifikation beginnt nach dem Os trapezium konstant sichtbar ab 9. Lj
Os pisiforme	12. Lj	ab diesem Zeitpunkt zuverlässig sichtbar
1. Methacarpale	ab 3. Lj 9. Lj 18. Lj	beginnende Ossifikation komplett sichtbar Epiphyseschluss
2.-5. Methacarpale	komplett: 9.-18Lj	nach dem 1. Methacarpale
proximale Phalangen	2. Lj -3. Lj	erscheinen vor den medialen und distalen Phalangen
mediale Phalangen	Beginn des 3. Lj,	nach den proximalen Phalangen
distale Phalangen	Beginn des 3. Lj,	nach den medialen Phalangen

Tbl. 1: Normwerte nach Davies und Parson.

## 6.2 Ätiologie der PP

Die Ätiologie ist bei beiden Geschlechtern unterschiedlich. So überwiegt im weiblichen Geschlecht zu ca. 80 % die idiopathische Form der PP. Ungefähr 20 % sind neurogenetisch bedingt. Es gibt eine große Zahl an Gendefekten die zu hormonellem Missmatch und dadurch zu Pubertas praecox führen.

(102)

Bei den Jungen sind nur weniger als 40 % ohne organische Ursache zu finden. Von den 60 % mit körperlichen Ursachen sind 20 % auf intracranielle Prozesse und 25 % auf adrenerge/adrenale Erkrankungen zurückzuführen.

(69) Laut Carel et al. 2004 sind es heute zu mehr als 65 % neurologische Ursachen bei Jungen, die zu einer PP Symptomatik führen. Tabelle 2 zeigt die Ursachen im Überblick.

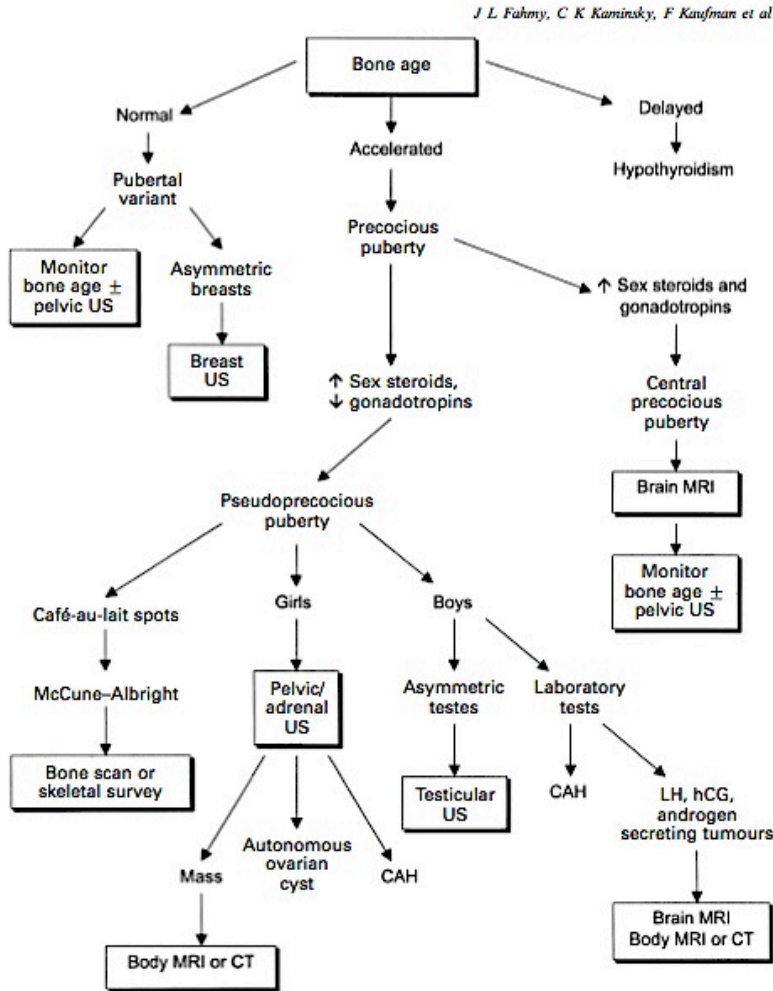
<b>zentrale Ursachen</b>	<b>periphere Ursachen *</b>	<b>sonstige</b>
Hypophysentumore (Adenom, u.a.)	Androgen- /Östrogenproduzierende Nebennierentumore	Phakomatosen
Astrozytom in der Region des 3. Ventrikels	Leydigzelldefekte: LH- Rezeptordefekt	idiopathisch
Hydrocephalus	Granulosazelltumore Ovarien	familiär
Hirnfehlbildungen	andere ovarielle Tumore testikulärer Tumor AGS McCune Albright Syndrom	Hypothyreose exogene Hormonzufuhr

\*Pseudopubertas praecox= Pubertas praecox aufgrund peripheren Ursachen

Tbl. 2: Darstellung verschiedener Ätiologien die zu einer Pubertas Praecox führen

### 6.3 Diagnostikschema bei Verdacht auf PP

Abb. 1: zeigt zusammenfassend das Diagnostikschema beim Verdacht auf Pubertas praecox (42).



## 6.4 Ursachen der PP bei unseren Patienten

Ursachen der Pubertas praecox	Patienten n	Röntgenbilder n	Alter (J)		manuelles BA (J)		BoneXpert BA (J)	
			Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
<b>Mädchen</b>								
idiopathisch	79	79	6.3	(2.2)	8.4	(2.6)	8.3	(2.5)
Hydrozephalus	6	6	6.7	(1.2)	10.4	(1.4)	10.0	(1.1)
kongenitale adrenale Hyperplasie	4	4	5.2	(2.5)	7.3	(3.7)	7.7	(3.3)
entwicklungsneurologische Probleme	4	4	7.9	(1.1)	9.9	(2.5)	10.2	(2.2)
polyzystisches Ovarial Syndrom	3	3	6.6	(0.9)	9.8	(2.0)	9.8	(1.7)
Hamartom	3	3	4.8	(4.2)	7.8	(3.3)	7.0	(4.0)
McCuneAlbright-Syndrom	2	2	4.5	(0.8)	6.4	(2.0)	5.7	(2.5)
zerebrale Zistizerkose	1	1	9.3		8.8		9.8	
Neurofibromatose	1	1	4.7		6.8		6.4	
<b>Jungen</b>								
Idiopathisch	8	8	6.6	(2.8)	7.8	(3.4)	8.0	(3.2)
Astrozytom	1	1	1.8		3.5		4.3	
Kongenitale adrenale Hyperplasie	1	1	7.4		13.5		13.1	
Hydrozephalus	1	1	10.5		13.8		13.3	
entwicklungsneurologische Probleme	1	1	4.4		4.0		3.3	
Opticus gangliom	1	1	9.2		12.5		12.4	

Tbl. 5: Die zugrunde liegenden Diagnosen der untersuchten Kinder mit der Diagnose Pubertas praecox, sowie deren durchschnittliches Lebensalter bei der Erstvorstellung, die erstgemessene durchschnittliche Größe, sowie das durchschnittliche Knochenalter, BX sowie manuell bewertet des ersten Röntgenbildes.

## 6.5 Exemplarische Darstellung der BX Analyse bei 5 Fällen zur Veranschaulichung der Interobservervariabilität

Folgende Bilderserien zeigen das zugehörige, bzw die beiden zugehörigen GP-Atlas Röntgenbilder links, sowie rechts das zu befundende Bild eines unserer Patienten. Die ersten drei Bilder zeigen nur das phalangeale Alter, und ermöglichen so eine grobe Einschätzung ohne die Carpalen. In der Folgeserie sind die Carpalen mit aufgeführt. Hier ist jeweils die native Aufnahme durch das gepixelte Bild von BX ersetzt, so dass gleichzeitig die Berechnung des BA durch BX nachvollzogen werden kann. BX intensiviert automatisch den Kontrast, sobald das Bild überbelichtet ist. Sie sind eingeladen ihr eigenes Urteil zu bilden.

Abb. 4.1: Das rechte Bild zeigt jeweils die Röntgenaufnahme der linken Hand eines 9-jährigen Jungen mit der Diagnose Pubertas praecox. Die beschrifteten beiden Bilder links und in der Mitte, sind Vergleichsbilder aus dem digitalen Greulich-Pyle Atlas. BoneXpert befundet die Aufnahme mit 7,7 Jahren. Der radiologische Vorbefund, der zur Verlaufskontrolle erhoben wurde, liegt bei 10 Jahren. Die Befunder 1-3 berechneten ein BA zwischen 6,5 J (kleinster Wert) und 9,0 J (größter Wert). Hieraus ergibt sich ein Referenz BA von 7,6 J. Dieses stimmt mit BXBA bis auf 0,1 J überein.

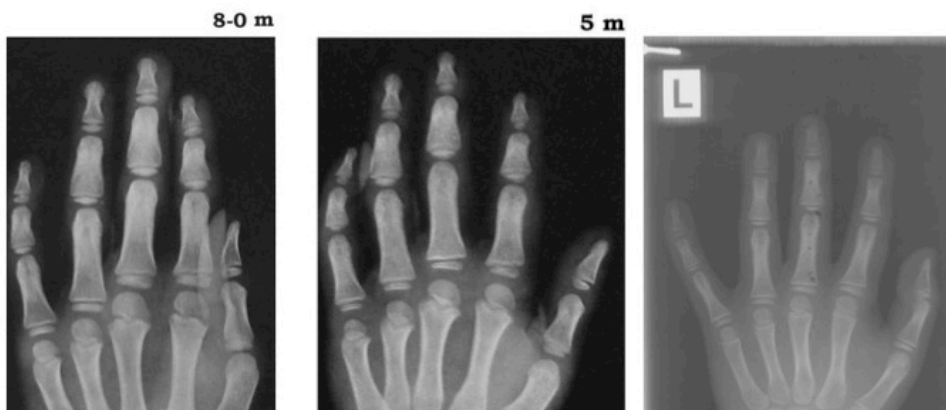
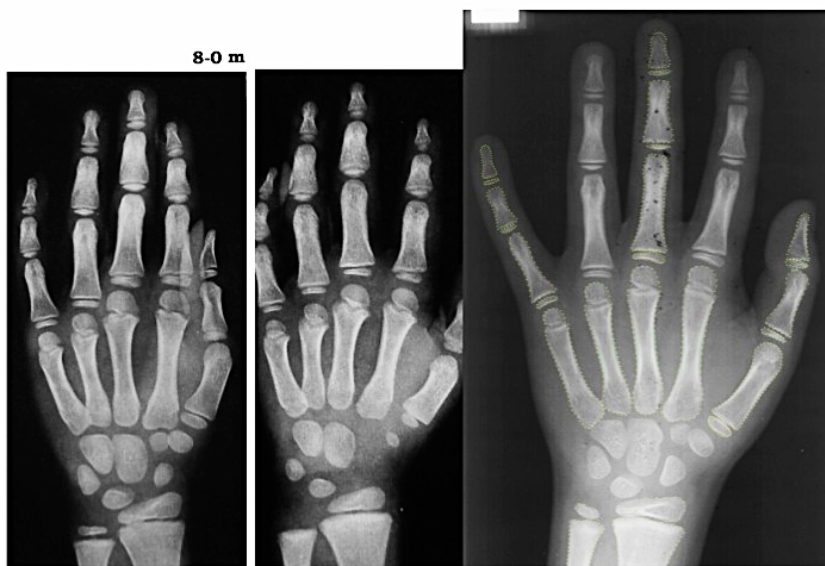


Abb. 4.2: Die native Aufnahme des 9 jährigen Jungen wurde durch die vollautomatisch bearbeitete und gepixelte Aufnahme des BX Programmes ersetzt. Unterschiedliche Ergebnisse zwischen der manuellen Aufnahme und des automatischen BoneXpert Knochenalters können auf falsche Messung und fehlerhafte Pixelung einfach untersucht werden. BX hat die Knochen richtig erkannt. Das Referenz BA stimmt mit dem BXBA überein. Das DICOM Bild ist in Abb. 4.3 größer dargestellt.



Bildnr.30013-5, m

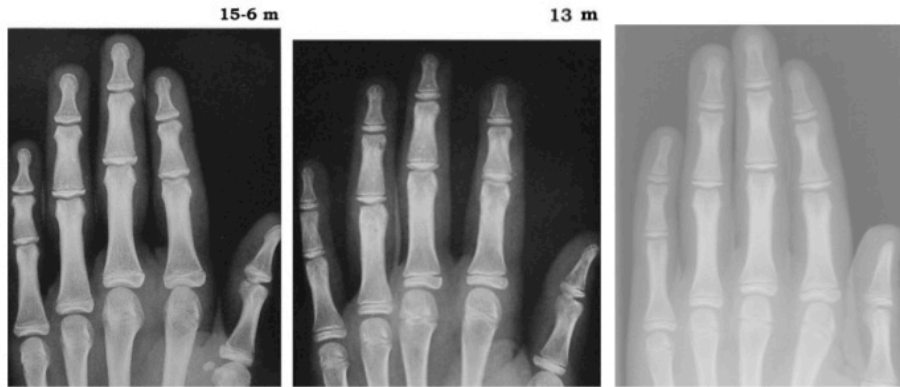


Abb. 4.3: Großaufnahme des DICOM – Bildes m 030013 – 5. Die exakte Pixelung der Knochen ist deutlich zu erkennen. BXBA entspricht 7,75 J.



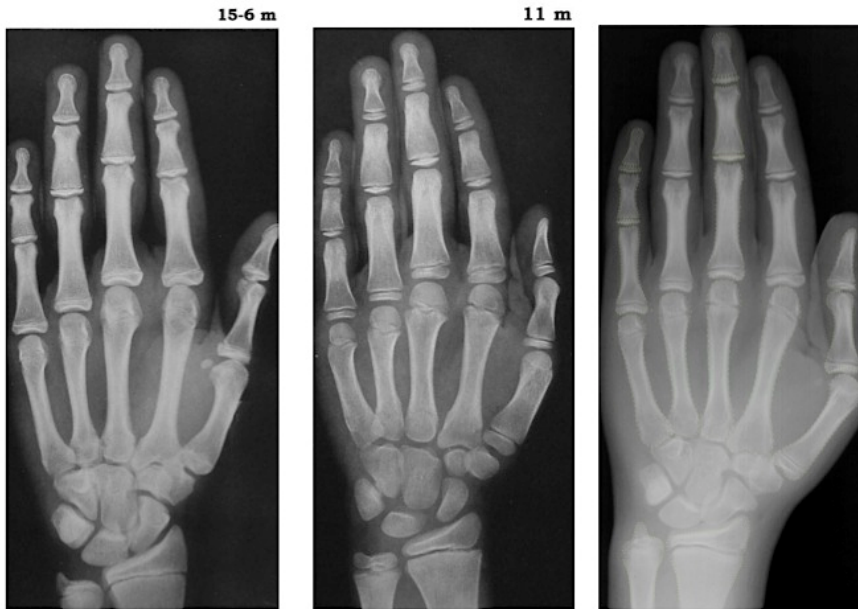
Abb. 5.1 - 5.2: Die Bilder sind von einem 14,5 J alten Jungen. Das BAm an ist auf 15,75 J befundet. BX dagegen vergibt ein BA von 13,86 J. Hat BX zu jung, oder der Radiologe zu reif befundet? Befunder 1 – 3 befunden zwischen 11 – 13,5 J. Das Referenz BA ergibt daraus 12,5 J. So liegt die Vermutung nahe, dass das BAm an zu alt gewählt war.

Abb. 5.1: Aufnahme der Röntgenbilder ohne Carpale. Rechts die zu befundende Aufnahme. Die anderen beiden Aufnahmen sind zur Befundungshilfe.



Bildnr.30013-12,m

Abb. 5.2: Die Carpalen sind mit sichtbar. Das zu befundende Röntgenbild rechts ist durch die in Kontrast und Schärfe optimierten Version durch BX ersetzt. Die kleinen Messpunkte, die BX am berechneten Rand der Knochen setzt sind in Abb.5.3 deutlicher zu sehen.



Bildnr.30013-12,m

Abb. 5.3: die Abbildung zeigt das gepixelte Röntgenbild, welches so die Grundlage für das BXBA darstellt. (m030013 – 12) Das BXBA beträgt 13,86 J.



Abb. 6.1 – 6.3: Die folgenden Abbildungen zeigen die Hand eines Mädchens, welches mit einem chronologischen Alter von 2,7 J zur Kontrolle kam. Nach dieser Aufnahme wurde die Therapie mit Androcur begonnen. Das BAmam wurde mit 6,8 J befundet. BX berechnet ein BA von 4,9 J. Die Nachbefunder befundeten Werte zwischen 5,5 J – 6,83 J. Das daraus berechnete Referenz BA beträgt 6,0 J. Abb. 6.1 zeigt die GP – Atlasbilder sowie rechts die zu befundende Aufnahme. Die Carpalen sind ausgeblendet.

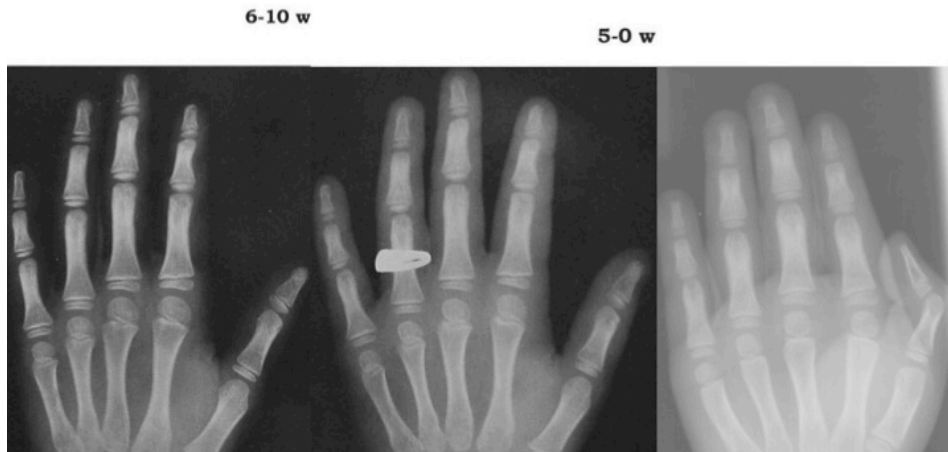
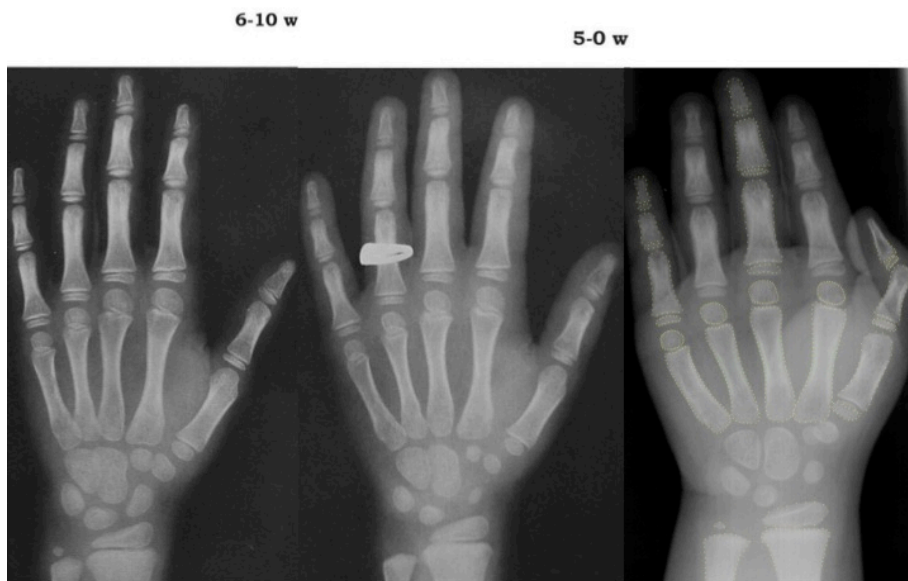


Abb. 6.2: Die Carpalen sind eingeblendet. Das ursprüngliche Röntgenbild ist durch die optimierte gepixelte DICOM Aufnahme ersetzt. (f030020 – 2)



Bildnr. 30020-2, f

Abb. 6.3: DICOM Aufnahme vergrößert. Die Pixelung ist deutlich zu sehen. BX hat die Knochen gut erkannt und korrekt gemessen.



Abb. 7.1 – 7.3: Dieses Bild (in den Serien wieder das rechte Bild) stammt vom gleichen Mädchen aus Abb. 6. Nach einem halben Jahr medikamentöser Therapie wurde das BA zur Kontrolle gemacht. Der Radiologe vergab ein BA von 7,0 Jahren. BXBA ist auf 5,42 J berechnet. Die Nachbefunder 1 – 3 bewerten mit 6,0 J – 7,83 J deutlich im Bereich des manuellen Vorbefundes. Das Referenz BA liegt dadurch bei 6,71 J. Die Differenz zum BXBA ist nun  $< 1,5$  J. Trotzdem scheinen sich 4 Experten einer Meinung zu sein, dass das BA sich im Bereich zwischen 6 – 7,83 Jahre liegt und damit älter als das BXBA.

In der folgenden Abb. 7.1 sind die Bilder dargestellt. GP – Atlasaufnahmen und das zu befundende Bild (rechts), zuerst ohne die Carpalen.

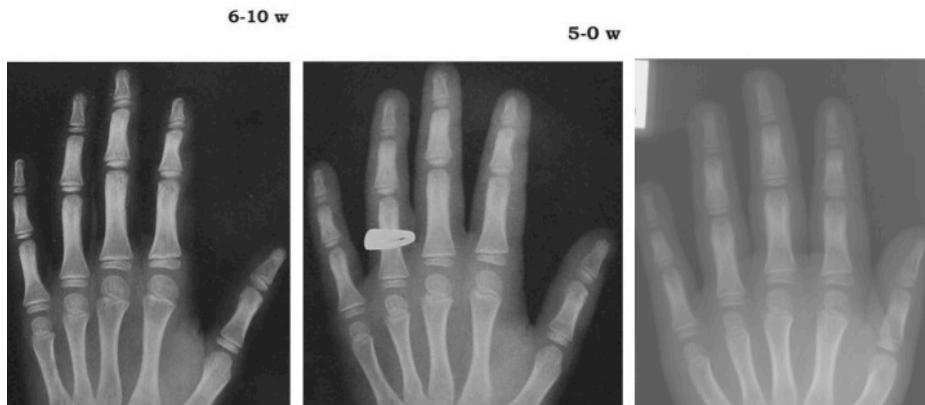


Abb. 7.2: Die Carpalen sind aufgedeckt. Das Röntgenbild (rechte Aufnahme) wird durch das DICOM – Bild ersetzt. Dieses ist wieder in Schärfe und Belichtung optimiert. Die Knochen sind ausgemessen. Die Pixelung zeigt die Messpunkte von BX.

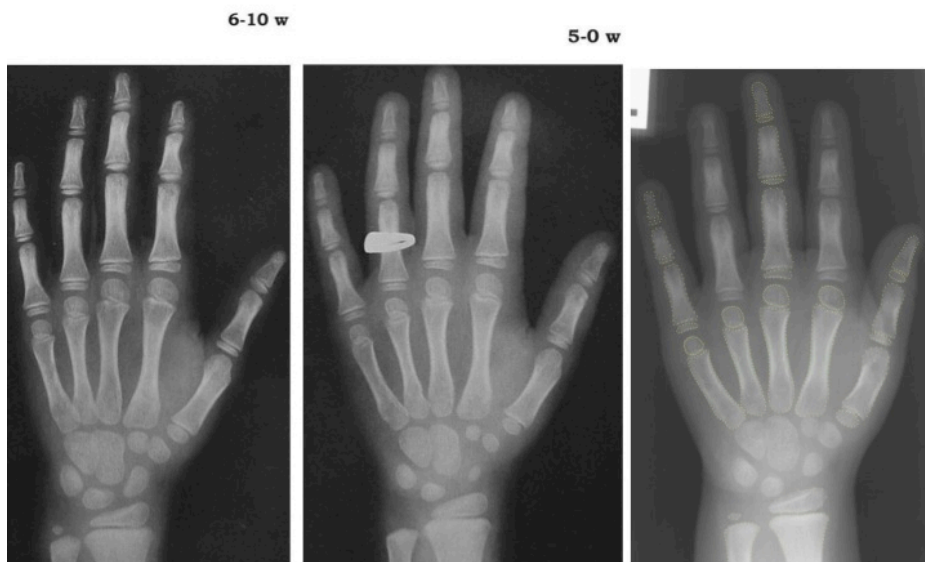




Abb. 7.3: Das DICOM Bild von Patientin f030020-3. Die Punkte sind deutlich sichtbar. Es sind keine Fehlmessungen ersichtlich.





Abb. 8.1 -8.3: Die folgende Patientin stellt sich mit einem Alter von 6 Jahren in der Klinik vor. Diese Aufnahme ist zum Zeitpunkt gemacht, zu welchem die Therapie mit Enantone begonnen wurde. Das BAmn beträgt 10 J. BXBA ist mit 8,38 Jahren jünger befundet. Die Nachbefunder 1 – 3 sind mit 8 – 10 Jahren genauso unterschiedlicher Meinung. Deshalb beträgt das Referenz BA 9,0 J und liegt somit in der Mitte.

Abb. 8.1: Die Abbildung zeigt das Röntgenbild mit den dazugehörigen Aufnahmen aus dem Atlas. (f 030029 – 1)

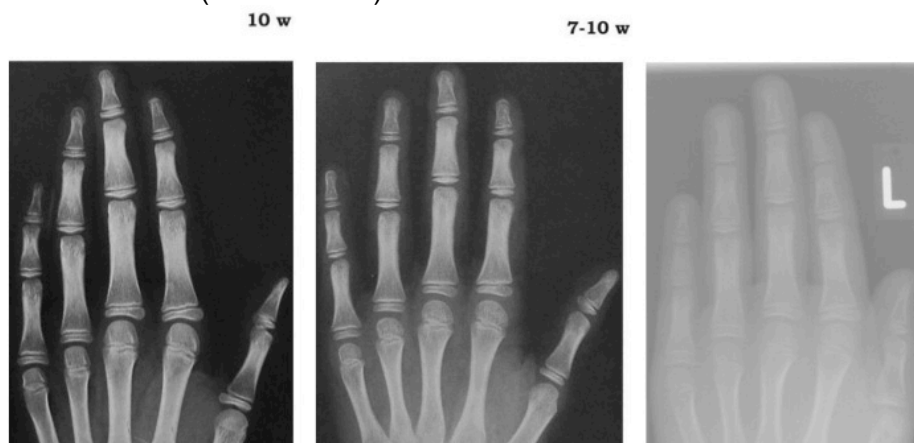


Abb. 8.2: Hier sind die Bilder komplett abgebildet. Die DICOM Aufnahme kann auch manuell befundet werden.

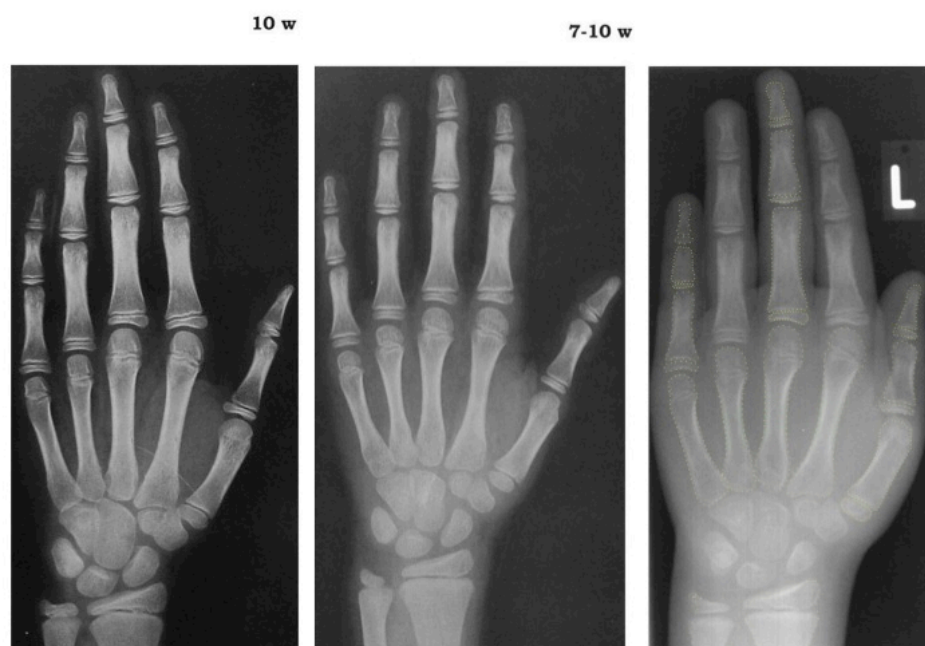
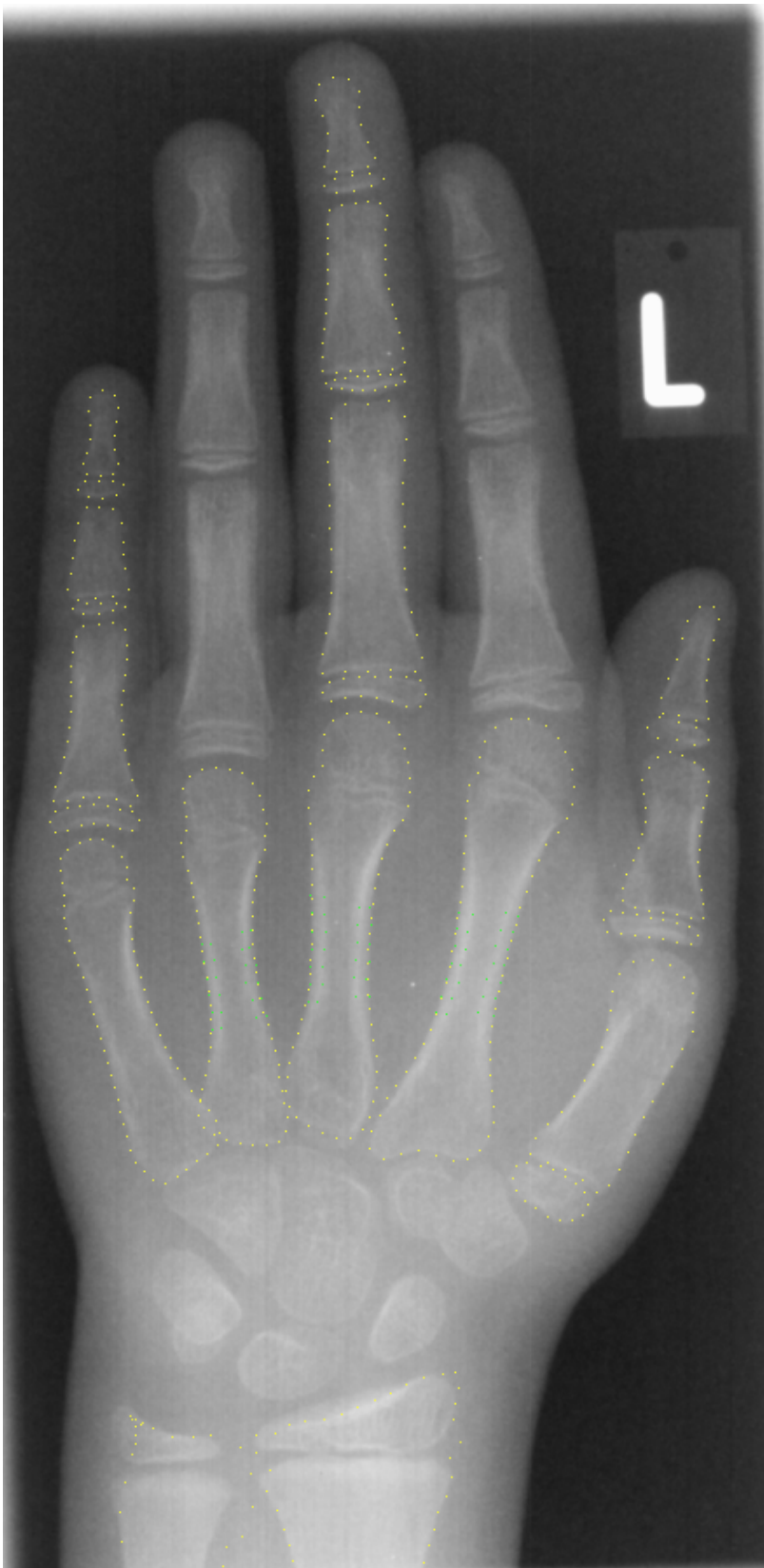


Abb. 8.3: Die DICOM Aufnahme zeigt die genauen Messpunkte von BX. Das BXBA beträgt 8,38 J.



## 6.6 Befundungsdifferenzen und Rebefundung

ID	Geschlecht	CA (J)	BA Berechnungen (J)			BA Differenzen zwischen den Berechnungen (J) <sup>a</sup>	
			Referenz BA	Manuelles BA	BXBA	BXBA-Referenz BA	Manuelles BA-Referenz BA
007	w	11.3	12.4	13.0	11.2	-1.2	0.6
013	m	9.1	7.6	10.0	7.7	0.1	2.4
013	m	14.6	12.5	15.8	13.9	1.4	3.3
018	w	7.7	10.5	9.0	10.6	0.1	-1.5
020	w	2.7	6.0	6.8	4.9	-1.1	0.8
020	w	3.0	6.7	7.0	5.4	-1.3	0.3
022	m	7.3	10.7	9.0	10.8	0.1	-1.7
025	w	11.3	12.8	13.0	11.5	-1.3	0.2
026	w	7.7	11.6	13.0	11.1	-0.5	1.4
026	w	8.3	11.3	13.5	11.3	0.0	2.2
026	w	9.3	12.8	13.0	11.0	-1.8	0.2
026	w	10.2	13.4	13.5	11.5	-1.9	0.1
028	w	1.8	4.6	6.0	3.3	-1.3	1.4
028	w	3.1	4.7	6.0	3.5	-1.2	1.3
029	w	6.1	9.0	10.0	8.4	-0.6	1.0
033	w	12.4	13.2	13.0	11.4	-1.8	-0.2
045	m	9.1	10.4	11.4	9.5	-0.9	1.0
045	m	9.9	11.1	12.4	10.7	-0.4	1.3
047	w	11.7	10.5	12.4	10.4	-0.1	1.9
051	w	5.1	7.7	8.8	6.7	-1.0	1.1
051	w	6.0	8.4	9.5	7.5	-0.9	1.1
051	w	7.4	9.5	10.0	8.4	-1.1	0.5
057	w	9.3	11.7	10.5	12.3	0.6	-1.2
067	w	8.1	9.4	10.0	8.4	-1.0	0.6
073	w	8.0	9.2	11.0	9.2	0.0	1.8
073	w	8.8	10.5	11.0	9.5	-1.0	0.5
073	w	9.9	11.2	12.0	10.3	-0.9	0.8
078	w	2.9	5.4	5.8	3.7	-1.7	0.4
079	w	2.4	5.1	2.5	4.6	-0.5	-2.6
079	w	6.5	9.4	8.8	10.5	1.1	-0.6
083	w	9.1	12.2	12.6	10.9	-1.3	0.4
083	w	10.5	12.3	13.0	11.2	-1.1	0.7
090	w	4.6	10.2	12.0	9.4	-0.8	1.8
090	w	5.7	10.1	11.0	9.0	-1.1	0.9
098	w	9.3	11.8	11.0	12.6	0.8	-0.8
117	w	5.6	9.0	10.8	8.3	-0.7	1.8
117	w	5.9	9.0	10.5	8.5	-0.5	1.5
117	w	6.2	9.6	10.5	8.7	-0.9	0.9
117	w	6.8	10.1	10.8	9.0	-1.0	0.7
121	w	6.6	9.7	8.0	9.5	-0.2	-1.7
147	w	9.4	11.4	12.0	10.4	-0.9	0.6
Durchschnittswerte sowie Standardabweichung (SD)						-0.68 ± 0.77	0.62 ± 1.17
Absolute BA Differenz im Mittel sowie Standardabweichung (SD)						0.89 ± 0.50	1.12 ± 0.72

Tbl. 8: Die folgende Tabelle zeigt Befunde, welche bei der Analyse durch BX (BXBA) eine Differenz zu dem ursprünglichen manuellen BA Wert (manuelles BA) von > 1,5 Jahren aufwiesen. Diese Bilder wurden, durch 3 Experten unserer Klinik, blind nachbefundet. Von den 3 gewonnenen BA Werten wurde ein Durchschnittswert gebildet. Dieser wird im folgenden immer als Referenzwert (Referenz BA) angegeben.

\*Bilder, bei denen die Differenz von BXBA bzw manuellem BA zu Referenz BA > 1,5 Jahre ist, sind fett markiert.

ID nr	Bild nr	BX Bef	Man Bef	Ref Bef	Diff Bef 3-2	Diff Bef 3-1	Diff Bef 2-1	Diff Ref-BX	Bef Bef3	Bef Bef1	Bef Bef2
30013	5	7,73	10,0	7,6	1,7	2,5	,80	-,13	9,0	6,5	7,3
30013	12	13,86	15,75	12,5	,50	2,5	2,0	- 1,36	13,5	11,0	13,0
30020	3	5,42	7,0	6,71	1,53	1,83	,30	1,29	7,83	6,0	6,3
30026	2	11,14	13,0	11,58	2,0	2,25	,25	,44	13,0	10,75	11,0
30026	3	11,27	13,5	11,33	3,0	2,0	-1,0	,06	13,0	11,0	10,0
30026	4	11,02	13,0	12,83	,50	1,50	1,0	1,81	13,5	12,0	13,0
30026	5	11,48	13,5	13,37	-,10	,50	,60	1,88	13,5	13,0	13,6
30028	0	3,46	6,0	5,02	1,25	1,70	,45	1,55	6,0	4,3	4,75
30029	1	8,38	10,0	9,0	1,0	2,0	1,0	,62	10,0	8,0	9,0
30033	0	11,36	13,0	13,17	-,25	-,25	,00	1,81	13,0	13,25	13,25
30045	2	9,45	11,42	10,43	-,30	2,0	2,3	,98	11,0	9,0	11,3
30051	6	6,72	8,83	7,71	1,03	2,33	1,3	,99	8,83	6,5	7,8
30073	1	9,24	11,0	9,17	,00	2,5	2,5	-,07	10,0	7,5	10,0
30078	3	3,71	5,75	5,42	-,25	1,25	1,5	1,7	5,75	4,5	6,0
30079	4	4,58	2,50	5,06	-1,83	-,83	1,0	,47	4,17	5,0	6,0
30079	7	7,96	6,0	8,29	1,53	,08	- 1,45	,33	8,83	8,75	7,3
30079	8	10,46	8,83	9,42	1,75	,00	- 1,75	- 1,05	10,0	10,0	8,25
30083		10,94	12,6	12,17	,50	2,0	1,5	1,23	13,0	11,0	12,5
30083	0	11,17	13,0	12,33	,50	1,50	1,0	1,16	13,0	11,5	12,5
30090		8,97	11,0	10,08	,75	2,0	1,25	1,12	11,0	9,0	10,25
30090		9,37	12,0	10,22	,75	1,6	,85	,85	11,0	9,4	10,25
30117	4	8,30	10,75	9,03	1,7	1,2	-,50	,74	10,0	8,8	8,3
30117	5	8,5	10,5	9,0	2,0	1,0	-1,0	,50	10,0	9,0	8,0
30117	7	8,96	10,75	10,1	1,7	1,0	-,70	1,14	11,0	10,0	9,3
30147	3	10,44	12,0	11,37	1,9	,00	-1,9	,93	12,0	12,0	10,1
30013	5	7,73	10,0	7,6	1,7	2,50	,80	-,13	9,0	6,5	7,3

Tbl. 9: Die Befundungsergebnisse der Bilder, bei welchen die Rebefundung nicht einstimmig war, sind hier aufgeführt. Die türkisunterlegten Felder zeigen die Differenzwerte auf, die größer als 1,5 sind. Lila und blau sind die gleichen Altersbefunde innerhalb einer Zeile, d.h. zu einem Bild gehörend, markiert.

In den 5 Fällen, bei denen auch nach Rebefundung die Differenz zu BX zu groß bleibt, hat BX jedesmal viel jünger befundet, als jeder einzelne manuelle Befunder, und somit auch als der Rebefund.

In drei von diesen Fällen besteht eine gute Übereinstimmung zwischen den drei Befundern. Die manuellen Werte weichen deutlich vom BX BA ab. In allen 5 Fällen findet sich eine gute Übereinstimmung mit dem manuellen Vorbefund in mindestens einer Befundung.

In 10 Fällen kommt es zu einer deutlichen Bestätigung, dass der manuelle Vorbefund nicht mit dem Rebefund sowie BXBA übereinstimmt. Der Befund ist in 9 Fällen weitaus zu alt befundet, einmal deutlich zu jung. Die Befunde sind in der Tabelle rot markiert. Das BXBA dieser Bilder stimmt mit mindestens einem Befunder überein. (lila markiert)

Bei 6 Befunden ist das BX Knochenalter zu hinterfragen (rot markiert), da sich eine deckende Befundung zwischen dem manuellen Befund sowie den erhobenen Nachbefunden (mind. 1) oder zumindest eine annähernde Übereinstimmung mit geringer Differenz nachweisen lässt.

In den Fällen, die sich nach Rebefundung im Äquivalenzbereich befinden, zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem Referenzbefund und BX. Betrachtet man die Differenzen zwischen den Nachbefundern, fallen auch dort unterschiedliche stark von der Norm abweichende Ergebnisse auf. In 5 Fällen zeigt sich eine deutliche Abweichung zwischen 2 Befundern, dadurch, dass noch ein dritter Befunder mit beurteilt hat, gleicht sich hier die Differenz wieder durch den Referenzwert an, und das Resultat zeigt einen Wert im Äquivalenzbereich. In diesen Fällen gibt es je einen Befunder, der näher am BX Wert befundet, und ein Befunder, der blind näher am manuellen Vorwert liegt.

Es zeigt sich darin keine weitere Regelmäßigkeit, die eruierbar wäre. Auffallend ist, dass Befunder 2 und 1 in den wenigsten Fällen differieren, und Befunder 3 mit mindestens einem anderen Befunder deutliche Differenzen zeigt. Es ist keine weitere Regelmäßigkeit ersichtlich.

## 7 Literaturverzeichnis

1. BoneAge - Knochenalterbestimmung. [Web Page] 55122 Mainz: arewus GmbH; [cited 2009 15 Mai]; Available from: <http://www.arewus.de/boneage.html>.
2. BoneXpert - Mature Technology. [Web Page] DK - 2640 Holte: Visiana; [cited 2009 May 15th]; Available from: <http://www.bonexpert.com/index.php/home>.
3. Book Reviews. JBJS. 1910;s2-8:471-5.
4. Skeletal Changes in Metabolic and Endocrine Disorders: (Section of Radiology). Proc R Soc Med. 1938;31(12):1391-404. PMID: 2077150.
5. Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. The statistician. 1983:307-17.
6. Andersen E. Comparison of Tanner-Whitehouse and Greulich-Pyle methods in a large scale Danish Survey. Am J Phys Anthropol. 1971;35(3):373-6.
7. Antoniazzi F, Cisternino M, Nizzoli G, Bozzola M, Corrias A, De Luca F, De Sanctis C, Rigon F, Zamboni G, Bernasconi S, et al. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. Acta Paediatr. 1994;83(10):1052-6.
8. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, Borrelli P, Crisafulli G, Wasniewska M, De Luca F. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. European journal of endocrinology. 1999;141(2):140-4.
9. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Venturoli S, Flamigni C. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19(4):386-91.
10. Baumann DA, Landolt MA, Wetterwald R, Dubuis JM, Sizonenko PC, Werder EA. Psychological evaluation of young women after medical treatment for central precocious puberty. Horm Res. 2001;56(1-2):45-50.
11. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. The Journal of pediatrics. 1952;40(4):423-41.
12. Bender R. Interpretation von Effizienzmaßen der Vierfeldertafel für Diagnostik und Behandlung. Medizinische Klinik. 2001;96(2):116-21.
13. Benso L, Vannelli S, Pastorin L, Angius P, Milani S. Main problems associated with bone age and maturity evaluation. Horm Res. 1996;45 Suppl 2:42-8.
14. Berst MJ, Dolan L, Bogdanowicz MM, Stevens MA, Chow S, Brandser EA. Effect of knowledge of chronologic age on the variability of pediatric

- bone age determined using the Greulich and Pyle standards. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(2):507-10.
15. Bertelloni S, Mul D, Carel JC, Baroncelli GI. GnRH Analog Treatment for Central Precocious Puberty in Males: End Results and Safety. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20, sup2:313-24.
  16. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
  17. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet.* 1995;346(8982):1085-7.
  18. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical methods in medical research.* 1999;8(2):135-60.
  19. Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):85-93.
  20. Bolt RA. Atlas of Skeletal Maturation (Hand). *Am J Public Health Nations Health.* 1938;28(9):1130. PMID: PMC1527984.
  21. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatrics in Review.* 2011;32(6):223-9.
  22. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatrics in Review.* 2011;32(7):281-92.
  23. Buckler JM. How to make the most of bone ages. *Arch Dis Child.* 1983;58(10):761-3.
  24. Bull R, Edwards P, Kemp P, Fry S, Hughes I. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Archives of disease in childhood.* 1999;81(2):172-3.
  25. Burgener FA, Kormano M, Pudas T. Differential diagnosis in conventional radiology: Thieme; 2008.
  26. Cameriere R, Ferrante L, Mirtella D, Cingolani M. Carpals and epiphyses of radius and ulna as age indicators. *Int J Legal Med.* 2006;120(3):143-6.
  27. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):e752-62.
  28. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004;10(2):135-47.
  29. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.
  30. Chagin AS, Savendahl L. GPR30 estrogen receptor expression in the growth plate declines as puberty progresses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4873-7.



31. Choi JH, Yoo HW. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2013;20(1):62-8.
32. Cisternino M, Calcaterra V, Mondello T, Civardi E, Murachelli C, Scaglia F, Lisini D. The Influence of Adrenarche on Bone Age and Final Height; Prediction of Patients with Central Precocious Puberty; Before and During GnRH Analog Therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20, sup2:291-6.
33. Cisternino M, Della Mina E, Losa L, Madè A, Rossetti G, Bassi LA, Pieri G, Bayindir B, Messa J, Zuffardi O. Idiopathic Central Precocious Puberty Associated with 11 Mb De Novo Distal Deletion of the Chromosome 9 Short Arm. *Case reports in genetics*. 2013;2013.
34. Cobb WM. Bony Gauges of Growth, Age and Disease. *J Natl Med Assoc*. 1934;26(3):121 - 7. PMID: PMC2623494.
35. Davies DA, Parsons FG. The Age Order of the Appearance and Union of the Normal Epiphyses as seen by X-rays. *J Anat*. 1927;62(Pt 1):58-71.
36. de Vries L. Pelvic ultrasound for Diagnosis of Precocious Puberty. Petah Tiqva 49202: Petah Tiqva 49202; 2010 [updated 2010; cited 2010 22.07.2010]; Available from: <http://www.eurospe.org/clinical/CPC Docs/Pelvic ultrasound in precocious puberty.pdf>.
37. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):891-8.
38. De Vries L, Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty. *Hormone research in paediatrics*. 2011;75(2):148-52.
39. Diaz-Thomas A, Shulman D. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents: what's new? *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(4):501-7.
40. DiVall SA. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2013;20(1):50-5.
41. Doe-Kulmann LS, Calvin P. Notes on the mental development of children exhibiting the somatic signs of puberty praecox. *The Journal of abnormal and social Psychology*. 1927;22(3):291-324.
42. Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson MD, Jr., Parisi MT. The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol*. 2000;73(869):560-7.
43. Gertych A, Zhang A, Sayre J, Pospiech-Kurkowska S, Huang HK. Bone age assessment of children using a digital hand atlas. *Comput Med Imaging Graph*. 2007;31(4-5):322-31.
44. Gillis D, Karavani G, Hirsch HJ, Strich D. Time to menarche and final height after histrelin implant treatment for central precocious puberty. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(2):532-6.
45. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, Sharpe RM, Skakkebaek NE, Toppari J. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics*. 2008;121(Supplement 3):S218-S30.

46. Graber JA, Nichols TR, Brooks-Gunn J. Putting pubertal timing in developmental context: Implications for prevention. *Developmental Psychobiology*. 2010;52(3):254-62.
47. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the hand and wrist*. Stanford California: Stanford University Press; 1959.
48. Groell R, Lindbichler F, Riepl T, Gherra L, Roposch A, Fotter R. The reliability of bone age determination in central European children using the Greulich and Pyle method. *British journal of radiology*. 1999;72(857):461-4.
49. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Vergleich von Messmethoden. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:e69-e73.
50. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr*. 1995;154(3):182-6.
51. Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(5):510-3.
52. Hsieh CW, Jong TL, Chou YH, Tiu CM. Computerized geometric features of carpal bone for bone age estimation. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(9):767-70.
53. Jacobson-Dickman E, Lee MM. The influence of endocrine disruptors on pubertal timing. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2009;16(1):25-30.
54. Johnston FE, Jahina SB. The contribution of the carpal bones to the assessment of skeletal age. *Am J Phys Anthropol*. 1965;23(4):349-54.
55. Kaplowitz P, Srinivasan S, He J, McCarter R, Hayeri MR, Sze R. Comparison of bone age readings by pediatric endocrinologists and pediatric radiologists using two bone age atlases. *Pediatr Radiol*. 2011;41(6):690-3.
56. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics*. 1999;104(4):936-41.
57. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*. 2001;108(2):347-53.
58. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res*. 1997;47(2):54-61.
59. Kemperdick HF. [Determination of skeletal age in children of Western Germany with normal and abnormal growth development]. *Fortschr Med*. 1981;99(5):152-6.
60. Khan KM, Miller BS, Hoggard E, Somani A, Sarafoglou K. Application of ultrasound for bone age estimation in clinical practice. *J Pediatr*. 2009;154(2):243-7.

61. King DG, Steventon DM, O'Sullivan MP, Cook AM, Hornsby VP, Jefferson IG, King PR. Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods. *Br J Radiol.* 1994;67(801):848-51.
62. Kirks DR. *Practical pediatric imaging.* Boston: Brown. 2009:198-201.
63. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):411-4.
64. Land PDC. Vorzeitiger, verspäteter und ausbleibender Pubertätsbeginn. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2012;160(7):626-37.
65. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2090-4.
66. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3483-9.
67. Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen LM, Mattia-Goldberg C, Chwalisz K. Efficacy of leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty (CPP): growth outcomes during a prospective, longitudinal study. *International journal of pediatric endocrinology.* 2011;2011(1):1-9.
68. Linglart A, Lahlou N, Adamsbaum C, Roger M, Carel JC. pubertés précoces. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition.* 2003;10-033-C-10:23.
69. Marks SR, Elders MJ. The child with precocious puberty. *J Natl Med Assoc.* 1979;71(2):153-9.
70. Martin DD, Deusch D, Schweizer R, Binder G, Thodberg HH, Ranke MB. Clinical application of automated Greulich-Pyle bone age determination in children with short stature. *Pediatr Radiol.* 2009;39(6):598-607.
71. Martin DD, Heil K, Heckmann C, Zierl A, Schaefer J, Ranke MB, Binder G. Validation of automatic bone age determination in children with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Radiol.* 2013;43(12):1615-21.
72. Martin DD, Meister K, Schweizer R, Ranke MB, Thodberg HH, Binder G. Validation of automatic bone age rating in children with precocious and early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(11-12):1009-14.
73. Martin DD, Neuhof J, Jenni OG, Ranke MB, Thodberg HH. Automatic determination of left- and right-hand bone age in the First Zurich Longitudinal Study. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(1):50-5.
74. Martin DD, Sato K, Sato M, Thodberg HH, Tanaka T. Validation of a new method for automated determination of bone age in Japanese children. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(5):398-404.
75. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Savendahl L, van Rijn RR, Fricke O, Cameron N, Caliebe J, Hertel T, Kiepe D, Albertsson-Wikland K, Thodberg HH, Binder G, Ranke MB. The use of bone age in clinical practice - part 1. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(1):1-9.

76. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, van Rijn RR, Fricke O, Werther G, Cameron N, Hertel T, Wudy SA, Butler G, Thodberg HH, Binder G, Ranke MB. The use of bone age in clinical practice - part 2. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(1):10-6.
77. McIntyre MH, Ellison PT, Lieberman DE, Demerath E, Towne B. The development of sex differences in digital formula from infancy in the Fels Longitudinal Study. *Proc Biol Sci.* 2005;272(1571):1473-9.
78. Mentzel HJ, Vogt S, Vilser C, Schwartz T, Eulenstein M, Bottcher J, Tsoref L, Kauf E, Kaiser WA. [Assessment of skeletal age using a new ultrasound method]. *Rofo.* 2005;177(12):1699-705.
79. Merke DP, Cutler GB, Jr. Evaluation and management of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 1996;75(4):269-71.
80. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics.* 2003;111(1):47-51.
81. Midyett LKG, Jerome A, Simon, Stephen D. Early Sexual Development in Girls less than 3 Years of Age. *The Endocrinologist.* 2004;14(6):353-8.
82. Milner G, Levick R, Kay R. Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clinical radiology.* 1986;37(2):119-21.
83. Mora S, Boechat MI, Pietka E, Huang H, Gilsanz V. Skeletal age determinations in children of European and African descent: applicability of the Greulich and Pyle standards. *Pediatric research.* 2001;50(5):624-8.
84. Mul D, Versluis-den Bieman HJ, Slijper FM, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children. *Acta Paediatr.* 2001;90(9):965-71.
85. Murrain D, Dewhurst J, Grant DB. Premature menarche: a follow-up study. *Arch Dis Child.* 1983;58(2):142-3. PMID: 1628120.
86. Mushtaq T, Farquharson C, Seawright E, Ahmed SF. Glucocorticoid effects on chondrogenesis, differentiation and apoptosis in the murine ATDC5 chondrocyte cell line. *J Endocrinol.* 2002;175(3):705-13.
87. Nebesio TDP, Ora Hirsch. Historical Perspectives Endocrine Disruptors and the Timing of Puberty. *The Endocrinologist.* 2005;15(1):44-8.
88. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res.* 2005;64(4):157-65.
89. Ontell F, Ivanovic M, Ablin D, Barlow T. Bone age in children of diverse ethnicity. *AJR American journal of roentgenology.* 1996;167(6):1395-8.
90. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerrone F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999;84(2):449-52.
91. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(3):474-9.

92. Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecological Endocrinology*. 2011;27(8):524-8.
93. Poznanski AK, Hernandez RJ, Guire KE, Bereza UL, Garn SM. Carpal length in children--a useful measurement in the diagnosis of rheumatoid arthritis and some congenital malformation syndromes. *Radiology*. 1978;129(3):661-8.
94. Proos LA, Lönnerholm T, Jonsson B, Tuvemo T. Can the TW3 Bone Age Determination Method Provide Additional Criteria for Growth Hormone Treatment in Adopted Girls with Early Puberty? *Hormone research in paediatrics*. 2010;73(1):35-40.
95. Rachford BK, Jennings CG, Friedlander A. In Memoriam Thomas Morgan Rotch, Charles Pickering Putnam, Frederick Forchheimer. *Am J Dis Child*. 1914;VIII(3):245-51.
96. Ranke M, Weber B, Bierich JR. Long-term response to human growth hormone in 36 children with idiopathic growth hormone deficiency. *Eur J Pediatr*. 1979;132(4):221-38.
97. Ranke MB, Lindberg A, Martin DD, Bakker B, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Cowell CT, Price DA, Reiter EO. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4748-53.
98. Richter K, Lange S. Methoden der Diagnoseevaluierung. *Der Internist*. 1997;38(4):325-36.
99. Riddick L, Alter C, Davis DA, Frane J, Lippe B, Bakker B. A stepwise increase in recombinant human growth hormone dosing during puberty achieves improved pubertal growth: a National Cooperative Growth Study report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22(7):623-8.
100. Roche AF, Davila GH, Eyman SL. A comparison between Greulich-Pyle and Tanner-Whitehouse assessments of skeletal maturity. *Radiology*. 1971;98(2):273-80.
101. Roche AF, Rohmann CG, French NY, Davila GH. Effect of training on replicability of assessments of skeletal maturity (Greulich-Pyle). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;108(3):511-5.
102. Root AW. Sexual precocity: a historical perspective and update. *Fetal Pediatr Pathol*. 2005;24(1):39-62.
103. Rotch TM. *Living anatomy and pathology; the diagnosis of diseases in early life by the Roentgen method*. Philadelphia und London: J. B. Lippincott Company; 1910.
104. Schmid F. Norm und Variationsbreite der Handwurzelkernentwicklung. *Eur J Pediatr*. 1948;65:646-54.
105. Schriever LJ. Validierung der automatischen Knochenalterbestimmung bei Kindern mit Hochwuchs. 2013.
106. Schwarz PDDH. *Endokrinologie–Erkrankungen des hormonproduzierenden Systems*. Kinder-und Jugendmedizin: Springer; 2013. p. 169-99.

107. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Hormone research in paediatrics*. 2012;77(3):137-45.
108. Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, Otten BJ, Van't Hof MA. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3525-30.
109. Tanner J, Goldstein H, Whitehouse R. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. *Archives of disease in childhood*. 1970;45(244):755-62.
110. Tanner J, Healy M, Goldstein H, Cameron N. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height: TW3 Method Saunders. Philadelphia; 2001.
111. Tanner J, Whitehouse R, Marshall W, Carter B. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height. *Archives of disease in childhood*. 1975;50(1):14-26.
112. Tanner J. M. HM, Goldstein H., Cameron N. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height. Londdn: Saunders. 2001.
113. Tanner JM. The assessment of growth and development in children. *Arch Dis Child*. 1952;27(131):10-33. PMID: 1988469.
114. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutrition reviews*. 1981;39(2):43-55.
115. Tanner JM, Landt KW, Cameron N, Carter BS, Patel J. Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. *Arch Dis Child*. 1983;58(10):767-76. PMID: 1628263.
116. Tanner JM, Whitehouse R, Cameron N, Marshall W, Healy M, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method): Academic Press London; 1975.
117. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Carter BS. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height. *Arch Dis Child*. 1975;50(1):14-26. PMID: 1544488.
118. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-8.
119. Thodberg HH, editor. Hands-on experience with active appearance models2002; San Diego, CA, USA: SPIE.
120. Thodberg HH. Minimum Description Length shape and appearance models. *Inf Process Med Imaging*. 2003;18:51-62.
121. Thodberg HH. Analysis of the first data from Tübingen. not published. 2007.
122. Thodberg HH. BoneXpert for Windows- User Manual. not published. 2008.

123. Thodberg HH. Guide to Tuba- The BoneXpert batch program. not published. 2008.
124. Thodberg HH. Bonexpert User Manual. Holte: Visiana; 2009 [updated 2009; cited 2010 22.07.2010]; Available from: <http://www.bonexpert.com/Filer/Manualer/Manual-BXWindows-Ver5.pdf>.
125. Thodberg HH, Jenni OG, Caflisch J, Ranke MB, Martin DD. Prediction of adult height based on automated determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4868-74.
126. Thodberg HH, Juul A, Lomholt J, Martin DD, Jenni OG, Caflisch J, Ranke M, Molinari L, Kreiborg S. Adult Height Prediction Models. *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease.* Heidelberg: Springer; 2009.
127. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Pedersen KD. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009;28(1):52-66.
128. Thodberg HH, Neuhof J, Ranke MB, Jenni OG, Martin DD. Validation of bone age methods by their ability to predict adult height. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(1):15-22.
129. Tommiska J, Sørensen K, Aksglaede L, Koivu R, Puhakka L, Juul A, Raivio T. LIN28B, LIN28A, KISS1, and KISS1R in idiopathic central precocious puberty. *BMC research notes.* 2011;4(1):363.
130. Unrath M, Thodberg HH, Schweizer R, Ranke MB, Binder G, Martin DD. Automation of bone age reading and a new prediction model improve adult height prediction in children with short stature. *Hormone research in paediatrics.* 2013;78(5-6):312-9.
131. van Rijn RR, Lequin MH, Robben SG, Hop WC, van Kuijk C. Is the Greulich and Pyle atlas still valid for Dutch Caucasian children today? *Pediatr Radiol.* 2001;31(10):748-52.
132. van Rijn RR, Lequin MH, Thodberg HH. Automatic determination of Greulich and Pyle bone age in healthy Dutch children. *Pediatr Radiol.* 2009;39(6):591-7.
133. Wabitsch M, Dörr H-G, Scimic-Schleicher G, Hege S. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Pubertas Praecox. 2011.
134. Wang T, Li Y, Ye Y, Huang H, Yi H, Chen M, Guo C. [Effects of inhaled corticosteroids on bone age and growth in children with asthma]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics.* 2012;14(5):359-61.
135. Weise M, De-Levi S, Barnes KM, Gafni RI, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(12):6871-6. PMID: 34445.
136. Wenzel A, Melsen B. Replicability of assessing radiographs by the Tanner and Whitehouse-2 method. *Hum Biol.* 1982;54(3):575-81.

137. Wilkins L. Disturbances in growth. Bull N Y Acad Med. 1953;29(4):280-94. PMID: 1877307.
138. Zachmann M, Frasier SD, McLaughlin J, Hurley L, Nessi P. Importance and accuracy of bone age ratings in a computerized growth evaluation system. Horm Res. 1983;18(4):160-7.
139. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. The Journal of pediatrics. 1978;93(5):749-55.
140. Zhang A, Gertych A, Liu BJ. Automatic bone age assessment for young children from newborn to 7-year-old using carpal bones. Comput Med Imaging Graph. 2007;31(4-5):299-310. PMID: 2041862.
141. Zhang A, Sayre JW, Vachon L, Liu BJ, Huang HK. Racial differences in growth patterns of children assessed on the basis of bone age. Radiology. 2009;250(1):228-35. PMID: 2817832.



## 8 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. David D. Martin für seine Betreuung und Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Doktorarbeit. Seine freundliche Art und fröhlichen ermutigenden Worte. Danke für die zeitnahen Rückmeldungen, die einen guten Abschluss der Arbeit ermöglichten.

Vielen Dank an Familie Deschner für die geduldigen Gespräche und ermutigenden Worte zu jeder Zeit.

Vielen Dank an Dr. med. Konrad Drews und Prof. Dr. med. Michael Ranke für die Nachbefundung der Ausreißer, die eine Nachbearbeitung und Beurteilung der Ausreißer ermöglichten.

Mein Dank gilt außerdem Dr. Gunnar Blumenstock und Mitarbeitern für die kostenlosen Einführungsseminare in Statistik und Erstberatung für die statistische Auswertung.

Vielen Dank an Dr. med. Helge Neumeister, Dr. med. Rebekka Völlm sowie Frau Doris Leonore Hertle für das Korrekturlesen und die konstruktiven Ratschläge.

Meinem Mann danke ich von ganzen Herzen für die Geduld, alle ermutigenden Worte und konstruktive Kritik und das fachfremde Korrekturlesen. Unseren Söhnen danke ich von Herzen, für alle Geduld und allen Verzicht, der zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für ihre geduldige Unterstützung in Worten und Taten. Danke für alle Zeiten die ihr mir freigeräumt habt, und ich die Kinder gut versorgt wissen durfte. Danke für alles Mittragen auch an meine Brüder.

Zuletzt und zuallererst gilt mein Dank Jesus Christus.