

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen**

**Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger**

**BoneXpert® - Endgrößenprognosemodell für Kinder mit
idiopathischem Kleinwuchs**

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

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

**vorgelegt von
Marina Unrath,
aus Weinheim**

2013

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. D. Martin

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Schäfer

Für meine Eltern
In Liebe und Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Grundlagen	4
1.1.1. Körperliche Entwicklung	4
1.1.2. Das Knochenalter	5
1.1.3. Die Endgrößenprognose	11
1.1.4. Probleme bei der Endgrößenprognose	16
1.2. BoneXpert	16
1.3. Ziele der Arbeit	17
2. MATERIALIEN UND METHODIK	18
2.1. Materialien und Studienaufbau	18
2.1.1. Datenrecherche für HPSS	18
2.1.2. Datenanalyse	22
2.2. Methodik	25
2.2.1. Statistik	25
2.2.2. Vergleich des BoneXpert Knochenalters mit dem manuellen Greulich-Pyle Knochenalter bei kleinwüchsigen Kindern	30
2.2.3. Korrelation des BoneXpert Knochenalters mit dem Wachstumspotential	32
2.2.4. Erweiterung des BoneXpert Endgrößenprognosemodells auf Kleinwüchsige	34
2.2.5. Validierung des BoneXpert Endgrößenprognosemodells	40

3. ERGEBNISSE	46
3.1. BoneXpert – manuelles Greulich-Pyle Knochenalter	47
3.2. Das BoneXpert – Wachstumspotential	50
3.3. Erweiterung des Endgrößenprognosemodells	51
3.3.1. Ausreißer in der Endgrößenprognose	57
4. DISKUSSION	66
4.1. Vergleich des BoneXpert-Knochenalters mit dem manuellen Greulich-Pyle Knochenalter	66
4.1.1. Rebefundung einzelner Röntgenbilder	67
4.2. BoneXpert-Knochenalter – Wachstumspotential	68
4.2.1. Das Modell für das Wachstumspotential	68
4.2.2. Die Performance des Wachstumspotentials	69
4.3. Die Endgrößenprognosemodelle	70
4.3.1. Bayley-Pinneau Endgrößenprognose in HPSS	70
4.3.2. Vergleich klein- mit normalwüchsigen Kindern	72
4.3.3. Ausreißer in der Endgrößenprognose	73
4.3.4. Die Modelle im Vergleich	73
5. FAZIT	75
ANHANG A	76
LITERATURVERZEICHNIS	89
DANKSAGUNG	93
LEBENS LAUF	94

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 2.1	Knochenkonturrekonstruktion nach BoneXpert	31
Abbildung 2.2	Schema – Bausteine der BoneXpert Endgrößenprognose.....	37
Abbildung 3.1	Übereinstimmung BoneXpert und Greulich-Pyle BA...	47
Abbildung 3.2	Growth Potential vs. GP und BX BA.....	50
Abbildung 3.3	Die Endgrößenprognosemodelle im Vergleich	53
Abbildung 3.4	Verlauf Fehler in der Endgrößenprädiktion.....	57
Abbildung 3.5	Anzahl der Probanden – Frequenz der Besuche.....	58
Abbildung 3.6	Ausreißer in der Endgrößenprognose II	61
Abbildung 3.7	Kind Nr. 5322.....	62
Abbildung 3.8	Kind Nr. 1094.....	63
Abbildung 3.9	Kind Nr. 3761.....	64
Abbildung A.1	Informed consent sheet HPSS	88

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 3.1	Auxologie der Studiengruppe.....	46
Tabelle 3.2	Präzision der Übereinstimmung von BX und GP BA...	47
Tabelle 3.3	Manuelle Rebefundung des GP BA: BX – GP BA > 2 years.....	49
Tabelle 3.4	Analyse der Präzision der Modelle in paarigen t-tests	52
Tabelle 3.5	Vergleich statistischer Tests anhand BP AHP – BX AHP bei Mädchen	54
Tabelle A.1	Erläuterung der erhobenen Studiendaten.....	76
Tabelle A.2	Endgrößen und ermittelte Endgrößenprädiktionen.....	80
Tabelle A.3	Endgrößenprognose nach Bayley und Pinneau.....	86

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AH	adult height; Erwachsenengröße
AHP	adult height prediction, Endgrößenprognose
BA	Bone age; Knochenalter
BMI	Body Mass Index
BP AHP	Endgrößenprognose nach Bayley-Pinneau
BX AHP	Endgrößenprognose nach BoneXpert
BX BA	BoneXpert Bone age; BoneXpert Knochenalter
CA	Chronologisches Alter
CDG	Constitutional delay of growth and puberty, KEV
FSS	Familial short stature; familiärer Kleinwuchs
GH	Growth hormone; Wachstumshormon
GP BA	Greulich-Pyle Knochenalter
gp	Growth potential; Wachstumspotential
GPPE	Growth Potential Prediction Error; Standard- prädiktionsfehler des Wachstumspotentials
h	Größe zum Zeitpunkt der jeweiligen Knochenalteruntersuchung
H_{father}	Größe des Vaters
H_{mid}	mittlere Elterngröße
H_{mother}	Größe der Mutter
H_p	Endgrößenprädiktion unter Berücksichtigung der Elterngröße
H_{pop}	Endgrößenprädiktion unter Berücksichtigung der Populationsgröße
H_{raw}	Grundmodell zur Endgrößenprädiktion basierend auf dem BoneXpert Knochenalter
ISS	Idiopathic short stature; Idiopathischer Kleinwuchs
IUGR	Intrauterine Growth Retardation; Intrauterine Wachstumsretardierung
KEV	konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
Man BA	manuelles Knochenalter

PMH	Percentage of mature height; Anteil der aktuellen Größe an der Erwachsenengröße
Reference BA	gemittelttes Knochenalter der verblindeten erneuten Befundung durch drei Experten
RMSE	Root mean square error; Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung
SDS	Standard Deviation Score; Standardabweichung
TW BA	Tanner-Whitehouse Knochenalter
UTS	Ulrich-Turner-Syndrom

Wegen der Internationalität unserer Arbeitsgruppe haben wir uns auf die Verwendung eines Punktes als Dezimalzeichen für die Zusammenarbeit geeinigt (also z.B. 1.63 statt 1,63). Diese Konvention wird in dieser Dissertationsschrift beibehalten.

1. EINLEITUNG

Die Beurteilung von Handröntgenbildern zur Abklärung eines „Knochenalters“, erfordert viel Erfahrung und Genauigkeit in der Analyse der einzelnen als Untersuchungskriterien festgelegten ossären Strukturen (Greulich and Pyle 1959). Im heutzutage geschäftiger werdenden und wirtschaftlich anspruchsvollen Klinikalltag, ist hierfür immer weniger Zeit. Das Feedback von routinierten Radiologen oder Pädiatern Jungärzte, die Familien in ihren Sprechstunden bezüglich der Anfrage von Wachstumsprognosen beraten sollen, ist oft nicht unmittelbar zur Hand. Dennoch soll ein Röntgenbild innerhalb weniger Minuten befundet sein.

Der thematische Kontext hierzu lässt sich folgendermaßen skizzieren und in die im Folgenden angesprochenen Aspekte untergliedern:

Für die Einschätzung des potentiell verbleibenden Wachstums bei Kindern, welche zu einem bestimmten chronologischen Alter im Vergleich zu ihrer Familie oder ihren Alterskameraden auffällig klein sind, existierte bislang keine befriedigende objektive Untersuchungsmethode, anhand welcher man verlässlich das als wichtiges Untersuchungskriterium für die Endgrößenprognose geltende „Knochenalter“ - die aufgrund eines bestimmten Ossifizierungsgrades festgelegte Knochenreife - bestimmen könnte. Jedoch wäre dies die Voraussetzung für die präzise Bestimmung der voraussichtlichen Erwachsenengröße des Kindes, welche sich im Konsens aus der zu einem Zeitpunkt vorliegenden Kindergröße, der Größe der Eltern und dem dazugehörigen Knochenalter ableiten lässt (Bayley and Pinneau 1952; Tanner 1976; Tanner, Whitehouse et al. 1976).

Ein Kleinwuchs ist in weniger als 5 % der Fälle bei den 1,3 % kleinsten Kindern von einer ernsthaften medizinischen Ursache, die behandelbar ist, bedingt (Taback, Dean et al. 2002). Diese Konstitution wird dann als Idiopathischer Kleinwuchs bezeichnet (idiopathic short stature, ISS (Ranke, Grauer et al. 1995; Ranke 1996; Cohen, Rogol et al. 2008; Wit 2011)).

Die wohl häufigsten Gründe für einen Minderwuchs sind eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (CDGP, constitutional delay of growth and puberty) oder ein familiärer Kleinwuchs (FSS, familial short stature). Die diesbezügliche Studienlage ist recht spärlich; als anerkannte Referenz dient allgemein der Konsens des Expertentreffens der KIGS (Internationale Pfizer Wachstumsstudien Datenbank, (Ranke 1996)) und dessen Konfirmation im Rahmen des Konsenstreffens 2007 (Cohen, Rogol et al. 2008).

Eine nicht durch Aufholwachstum regenerierte Intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR, Intrauterine Growth Retardation), ist mit einem größeren Risiko assoziiert worden kleinwüchsig zu bleiben (Karlberg, Albertsson-Wikland et al. 2002).

Weitere häufige Gründe können eine langfristige systemische Steroidtherapie sein, wie sie bei einem schweren Asthma bronchiale oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Groll, Candy et al. 1980) erforderlich sein kann, ein isolierter Wachstumshormonmangel, aber auch Malassimilationsstörungen (Tanner 1992) oder maligne Raumforderungen der Sella-Region, wie beispielsweise das Kraniopharyngeom. Seltener vorzufinden sind genetische Fehlbildungssyndrome (Martin, Wit et al. 2011), wie das Adrenogenitale Syndrom (21-Hydroxylase-Defekt), das Silver-Russell-Syndrom, das Ulrich-Turner-Syndrom und das Noonan-Syndrom.

Die sich diagnostisch bietenden Optionen der Radiologie und Labormedizin, spielen eine wegweisende Rolle in der Einschätzung

- (1) der Genese und des Schweregrades des Kleinwuchses
- (2) der Indikationstellung einer therapeutischen Intervention
- (3) der Bestimmung des Zeitpunktes der Intervention
- (4) der Verlaufskontrolle para-interventionem.

Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes von mit Kleinwuchs assoziierten Krankheitsbildern, ist eine sorgfältige Supervision der betroffenen Kinder notwendig.

Initial ein Meilenstein der Diagnostik in der pädiatrischen Endokrinologie, wird die Beurteilung von Handröntgenbildern zur Einschätzung des Knochenalters seit Jahrzehnten manuell auf Basis der Methoden nach Greulich-Pyle (Greulich and Pyle 1959), Tanner-Whitehouse (Tanner, Whitehouse et al. 1962) und Fels (Roche, Chumlea et al. 1988) durch visuelle Übereinstimmung des zu befundenden Handröntgenbildes mit einem der Röntgenbilder der Atlanten durchgeführt.

Diese drei haben sich als die Gängigsten herausgestellt, haben jedoch aufgrund unterschiedlicher Grundlage individuelle Vor- und Nachteile. Das Knochenalter wird durch den Vergleich des gewünschten Handröntgenbildes mit den tabellarisch angeordneten und bestimmten Knochenalterwerten zugeordneten Bildvorlagen oder Beschreibungen verglichen. Die Erstellung einer Endgrößenprognose mit den verwendeten Methoden erfolgt anhand der für die jeweilige Knochenalterbestimmungs-Methode entwickelten tabellarischen Auflistung schematischer Kindergrößen und Erwachsenenendgrößen, nach ihren Erfindern Bayley-Pinneau (Bayley and Pinneau 1952) und Tanner-Whitehouse (Tanner, Landt et al. 1983) genannt.

1.1.Grundlagen

1.1.1.Körperliche Entwicklung – Reife, Pubertät und Wachstum

Der menschliche Körper durchläuft insbesondere in der Pubertät, während der Entwicklung zum erwachsenen Menschen, viele äußerlich sichtbare, aber auch viele nur laborchemisch bestimmbare Reifevorgänge. Gesteuert wird dieser Entwicklungsprozess von den Hormonen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, welche durch verschiedene Mediatoren an ihren glandotropen Zielgeweben und ossären Strukturen ihre Wirkung entfalten.

Der zentrale Impulsgeber für das Wachstum und die körperliche Entwicklung, ist das hypophysäre Wachstumshormon (GH, growth hormone), welches in einem Regelkreis mit Rückkopplungsmechanismen Einfluss auf den funktionellen Status des reproduktiven Systems und das Längenwachstum hat.

Diese beiden Aspekte lassen sich klinisch und radiologisch beobachten:

Der körperliche Entwicklungsstatus lässt sich mit den Tanner-Stadien (Tanner 1986) der Brustentwicklung, der Genitale und der Pubesbehaarung beschreiben und als radiologischer Anhaltspunkt für die Reife des Skelettes lässt sich das Knochenalter der Hand bestimmen.

Gesunde Kinder entwickeln ein regelhaftes Wechselspiel zwischen dem chronologischen Alter, der körperlichen Entwicklung, dem Knochenalter und dem Längenwachstum (Greulich and Pyle 1959), weshalb man in diesem Fall sagen kann, dass das Knochenalter dem chronologischen Alter entspricht. Als Folge dessen steht bei gesunden Kindern das Knochenalter, wenn es um das Vergleichen von Kindern untereinander geht, in positiver Korrelation mit dem Längenwachstum und der körperlichen Entwicklung. Das Längenwachstum hängt davon ab, zu welchem Zeitpunkt in der Adoleszenz der hormonell gesteuerte Schluss der Epiphysenfugen in den langen Röhrenknochen erfolgt. Liegt ein Ungleichgewicht zwischen dem bislang stattgehabten Längenwachstum und dem Zeitpunkt des Schlusses der Epiphysenfugen vor,

kann hieraus ein vermindertes oder vermehrtes Längenwachstum resultieren. Das Kind wird zu klein oder zu groß.

1.1.2. Das Knochenalter

Der Greulich-Pyle Atlas basiert auf Röntgenbildern aus den 1940er Jahren. Allerdings waren die untersuchten Kinder aus einer wohlhabenden amerikanischen Mittel – und Oberschicht. So kann man mit guter Sicherheit annehmen, dass innerhalb einer Standardabweichung des Knochenalters, welche ober - und unterhalb des entsprechenden chronologischen Alters liegt, annähernd zwei Drittel der adäquat ernährten und gesunden Kinder weißen Ursprungs erfasst sind (Greulich and Pyle 1959). Innerhalb von zwei Standardabweichungen sind annähernd 90 % dieser Kinder erfasst; viele derjenigen inbegriffen, deren Knochenalter aufgrund von Krankheit oder Mangelernährung retardiert ist (Greulich and Pyle 1959). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Retardierung oder ein Progress von mehr als zwei Standardabweichungen (standard deviation score, SDS), mit hoher Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Ursache zugrunde liegen muss (Tanner 1976).

Bei den verschiedenen Formen des Kleinwuchses lassen sich unterschiedlich starke Abweichungen des chronologischen Alters vom Knochenalter beobachten. Während man bei Kindern mit einer Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung davon ausgeht, dass das Körperwachstum im normalen Ausmaß mit dem bestehenden retardierten Knochenalter korreliert, d.h. dass diese Kinder im Zweifelsfall länger wachsen und daraus trotzdem eine niedrig normale Körpergröße resultiert, ist bei Kindern mit einem manifesten Wachstumshormonmangel heterogener Genese meist das Knochenalter noch stärker retardiert und zudem auch der Impuls eines Aufholwachstums verringert. Da ein verzögertes Knochenalter nicht selbstverständlich einen verspäteten Pubertätseintritt garantiert, kann die Endgröße durch einen vorzeitigen Epiphysenverschluss kleiner ausfallen, als ein retardiertes Knochenalter es vermuten ließe. Dies ist vor allem der Fall bei Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung (Martin, Wit et al. 2011).

Das Knochenalter ist ein Instrument, welches sich mittels eines Röntgenbildes der Hand einfach erheben lässt – die Strahlendosis entspricht zwei Minuten eines transatlantischen Fluges (Huda and Gkanatsios 1998) – und welches die Reife des sich entwickelnden Körpers besser spiegelt, als es das chronologische Alter tut. Weitere Bonuspunkte, die man mit dem Knochenalter erreicht, sind eine hohe Korrelation dessen zum Längenwachstum und der zu erwartenden Erwachsenenendgröße (Martin, Deusch et al. 2009), eine gute Annäherung des Entwicklungsstatus der unteren Extremität und eine bei Bedarf lückenlose Dokumentation der Entwicklung des Kindes von der Geburt bis zum ausgewachsenen Jugendlichen. Etwaige Diskrepanzen zwischen der rechten und der linken Hand haben sich als zu unwichtig erwiesen, als das es nötig gewesen wäre, sie als mögliche Fehlerquelle miteinzubeziehen (Thodberg, Kreiborg et al. 2009; Martin, Neuhof et al. 2010).

Das Os scaphoideum ossifiziert in zeitlich enger Korrelation zu Os trapezium und Os trapezoideum, jedoch in uneinheitlicher Reihenfolge. So ossifizieren z.B. die Knochen der Handwurzel in folgender Reihenfolge (Greulich and Pyle 1959):

- Os capitatum
- Os hamatum
- Os triquetum
- Os lunatum
- Os trapezium
- Os trapezoideum
- Os pisiforme

Da die einzelnen Knochen sich zum selben Zeitpunkt in unterschiedlichen Entwicklungsstadien befinden, weist jedes Röntgenbild ein individuelles Muster der Ossifikation auf.

Weitere Faktoren haben Einfluss auf die Entwicklung des Knochens:

Kinder unterschiedlicher Herkunft zeigen bei identischem chronologischen Alter oftmals eine größere Varietät bezüglich des zu diesem Zeitpunkt erreichten Knochenalters (Sutow, Terasaki et al. 1954). Wenn diese Kinder jedoch in demselben Umfeld aufwachsen, verringern sich diese Unterschiede, woraus sich schließen lässt, dass Umweltfaktoren, wie Ernährungsgewohnheiten, Krankheit und Gesundheit, eine mindestens genauso große Bedeutung für die körperliche Entwicklung haben, wie die Rasse, welcher die Kinder angehören. Aus diesem Grund sind dies auch Faktoren, die bei Kindern zu einem Minderwuchs führen (Balen, Sinnema et al. 2006).

Bei der Beurteilung, ob sich ein Kind normal entwickelt, sollten jedoch etliche weitere Reifeparameter hinzu gezogen werden und die Bestimmung des Knochenalters nur als zusätzliches diagnostisches Mittel verwendet werden.

*Bestimmung des Knochenalters nach **Greulich & Pyle** (Greulich and Pyle 1959):*

W. Greulich und S. Pyle haben einen Atlas erstellt, in welchem systematisch und altersentsprechend Handröntgenbilder aufgelistet sind, wie sie in unterschiedlichen Entwicklungsstadien - dem chronologischen Alter und der körperlichen Reife entsprechend - vorzufinden waren. In ihrem Atlas haben die Autoren in großem Umfang Kinder aus Cleveland, Ohio untersucht. Die Kinder wurden im ersten postnatalen Jahr in dreimonatigen Intervallen, im Alter von einem Jahr bis fünf Jahren halbjährlich, danach jährlich untersucht. Durch diese engmaschigen Untersuchungen war es möglich, anhand von jeweils 100 Kindern desselben Geschlechts und Alters, einzelne Standards festzulegen, die für das jeweilige Alter und Reifestadium am charakteristischsten und repräsentativsten erscheinen. So ist eine für gesunde Kinder vollständige Bibliothek der unterschiedlichen Knochenentwicklungsstadien entstanden, gültig für eine Altersspanne von 2 bis 16 Jahren.

Das Knochenalter orientiert sich also an dem für ein chronologisches Alter durchschnittlich am charakteristischsten und häufigsten gezeigten Handröntgenbild. Das statistisch am häufigsten übereinstimmende chronologische Alter, wird einem Röntgenbild deswegen als Knochenalter festgelegt.

Die erstellten Atlanten werden dazu herangezogen, Kinder eines sozialen Umfelds untereinander zu vergleichen. Je nach Gruppe können diese nach oben und unten angepasst werden und mit Indikatoren der Knochenreife verknüpft werden, um sie an individuelle Gruppen anzupassen.

Möchte man ein ausgewähltes Röntgenbild beurteilen, muss man beachten, dass die maßgebende Abbildung, die zum Vergleich heranzuziehen ist, diejenige ist, die dem zu analysierenden Röntgenbild am Ähnlichsten ist.

Ein Problem, welches die Autoren selbst ansprechen, ist, dass der Methode häufig eine größere Präzision zugesprochen wird, als sie selbst es beabsichtigt hatten. Dies kann insbesondere bei Abweichungen von der Norm, so auch bei kleinwüchsigen Kindern, signifikant werden:

Bei gesunden Kindern besteht eine gute Balance zwischen anatomischer Individualität und einem harmonischen Gefüge der Knochen. Betrachtet man jetzt die Konstellation bei Minderwüchsigen, tritt die anatomische Individualität in den Vordergrund. Röntgenbilder zeigen einzelne bestimmte Knochen, welche - vergleicht man sie mit den restlichen Handknochen - in ihrer Entwicklung signifikant retardiert sind und die deswegen schwierig mit den zur Verfügung stehenden Bildern des Atlases exakt in Einklang zu bringen sind. Ungenauigkeiten in der Beurteilung des Knochenalters - und somit auch in der Endgrößenprognose - sind somit vorprogrammiert.

Die Bestimmung des Knochenalters mit der Methode nach Greulich & Pyle, ist somit bei Kleinwüchsigen eigentlich suboptimal.

Bestimmung des Knochenalters nach **Tanner-Whitehouse** (Tanner, Whitehouse et al. 1962; Tanner 1976; Tanner, Healy et al. 2001):

Da die Tanner-Whitehouse Methoden der Knochenalterbestimmung nicht Gegenstand der durchgeführten Studie sind, sollen die Methoden nur in einer kurzen Zusammenfassung respektive ihrer Vor - und Nachteile behandelt werden:

In mehreren Auflagen (TW I, TW Mark II, TW III) haben J.M. Tanner, R.H. Whitehouse, M. Healy und H. Goldstein Punktescores entwickelt, bei welchen es, basierend auf Kindern der britischen Unter - und Mittelschicht, drei unterschiedliche Scoring-Systeme für die Carpalen, die kurzen Hand – und Handwurzelknochen und den Radius gibt. Die 20 analysierten Knochen werden in insgesamt neun Stadien unterteilt. Die Auflage TW III (Tanner, Healy et al. 2001) schließt auch eine Gruppe kleinwüchsiger Kinder ein.

Da ein Knochenstadium, welches lange Zeit sichtbar ist, für die Dynamik des Reifeprozesses weniger aussagekräftig ist, als ein Stadium, welches nur kurze Zeit vorkommt, werden die länger auftretenden Stadien auch weniger gewichtet, als die kurz und prägnant Auftretenden.

Ein Problem, welches sich weder durch die eine, noch durch die andere Methodik vermeiden lässt, ist die Tatsache, dass anhand der Röntgenbild-Standards nur mit bestimmten - wenn auch markanten - Entwicklungsstadien verglichen werden kann. Die Entwicklung des kindlichen Skeletts findet jedoch nicht nur zu diesen Zeitpunkten, sondern kontinuierlich statt. Die punktuellen Vergleiche sind daraus schließend nur Momentaufnahmen - es resultieren Lücken in der Dokumentation der Entwicklung und ein großer Teil des Reifeprozesses wird versäumt. Dieser entscheidende Nachteil wird durch die stufenlose Modalität von BoneXpert verringert.

Nicht zu vernachlässigen ist zudem der Aspekt des Fortschreitens der Zeit.

Die Standards der beiden aufgeführten Atlanten basieren auf epidemiologischen Daten, die mittlerweile 40 bis 60 Jahre alt sind, weswegen man berücksichtigen muss, dass mit der Zeit die Menschen immer größer werden, die Populationsgröße zunimmt und sich bestehende Schemata verschoben haben.

1.1.3. Die Endgrößenprognose

Die von einer Person erreichte Erwachsenengröße, ist definiert als die Höhe bei welcher das Längenwachstum weniger als 0,5 cm / 2 Jahre beträgt oder die Größe bei einem Alter von 22 Jahren (Prader, Largo et al. 1989). Sie basiert auf genetischen Komponenten, epigenetischen Effekten und Umweltfaktoren, welche Einfluss auf das Gleichgewicht zwischen dem hormonell vermittelten Längenwachstum und dem Schluss der Epiphysenfugen haben.

Abschätzend aus den Körperhöhen beider Elternteile lässt sich die zu erwartende Endgröße (Prader, Largo et al. 1989) eines Kindes bestimmen:

Größe der Mutter + Größe des Vaters Zielgröße (cm) = ----- + / - 6,5 cm (Jungen/ Mädchen) <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">2</div>
--

Aus einem, in Relation zum noch verbleibenden Längenwachstum, vorzeitigen Schluss der Epiphysenfugen, resultiert eine kleinere Körpergröße. Orientierende Standardmaße sind geschlechts- und altersgruppenbezogen für die Körpergröße und das Gewicht in den Wachstums- und Gewichtskurven der ethnischen Zugehörigkeit nach Prader hinterlegt (Prader, Largo et al. 1989), anhand derer man sich orientieren kann, ob ein Kind für seine Altersgruppe zu klein ist. Zur Beobachtung des Wachstums, sollte auf Abweichungen geachtet werden, bei denen das Kind nach einer gewissen Zeit von einem bislang perzentilen-parallelen Wachstum nach unten abweicht oder wenn ein Kind grundsätzlich unter der dritten Perzentile entlang wächst.

Die Geschwindigkeit des Wachstums durch die Geschwindigkeit des Knochenbaus, kann man durch Messintervalle ermitteln und eine potentielle Abweichung von der Norm in Wachstumsgeschwindigkeitskurven ablesen. Die Geschwindigkeit der Reife einzelner Hand – und Handwurzelknochen variiert stark, wodurch es zu einem individuellen Mosaik unterschiedlich stark ossifizierter Knochen kommt (Greulich and Pyle 1959).

Möchte man nun auf Grundlage des Knochenalters eine Prognose bezüglich des noch zu erwartenden Längenwachstums und der Erwachsenengröße

abgeben, so ergeben sich die Möglichkeiten der Befundung anhand der Tabellen nach Bayley und Pinneau (Bayley and Pinneau 1952) oder nach Tanner-Whitehouse (Tanner, Whitehouse et al. 1975).

Bestimmung der Endgröße nach **Bayley und Pinneau** (Bayley and Pinneau 1952):

Eine Möglichkeit der Endgrößenprognose ist das auf dem Greulich-Pyle Knochenalter basierende Verfahren nach Bayley und Pinneau für Kinder älter als 6 Jahre. Nancy Bayley und Samuel Pinneau haben basierend auf Untersuchungen an 192 Kindern aus Berkeley, Kalifornien, USA Tabellen erstellt, die im Rahmen einer Studie der *University of California* erhoben wurden.

Ausgangspunkt war eine Gruppe normalwüchsiger Kinder desselben chronologischen Alters, bekannten Knochenalters, bekannter Größe zum Zeitpunkt, des zur Verfügung stehenden Röntgenbildes und bekannter Erwachsenenendgröße.

Sie berechneten den prozentualen Anteil der aktuellen Größe an der Endgröße (*percentage of mature height, PMH*), die jedes einzelne Kind erreicht hat,

$$\text{PMH} = 100 \times (\text{Größe} / \text{Endgröße}) \text{ [in \% der Endgröße]}$$

zeichneten PMH in einer Grafik gegen das Knochenalter auf und fanden eine Korrelation von 0.86 für das Knochenalter und PMH für die meisten Altersstufen über 9 Jahren (Bayley and Pinneau 1952).

Dies bedeutet, dass das Knochenalter mit $0.86^2 = 74\%$, in 74 % aller Variationen mit dem Prozentanteil der Größe an der Endgröße einhergeht, man mit dieser Formel das Verhältnis zwischen schon stattgehabtem und noch verbleibendem Wachstum ausdrücken kann und man einen wichtigen prognostischen Faktor für die Endgröße zur Hand hat. Auf der Basis des Knochenalters und des chronologischen Alters, wurden tabellarische Schemata für die Prognose von PMH erstellt.

Die erstellten Tabellen geben dreimonatige Intervalle für das Knochenalter wieder, beginnen bei einem Alter von einem Monat und enden bei einem Alter von 18 Jahren, bei dem die meisten Jugendlichen ausgewachsen sind.

Da man für ein zu untersuchendes Kind ein Röntgenbild der Hand, das Alter und die aktuelle Körpergröße zur Verfügung hat, kann man durch diese Daten im Vergleich mit den standardisierten Tabellen, die voraussichtliche Endgröße bestimmen.

$\text{Prognostizierte Endgröße} = \text{aktuelle Größe} \times \frac{100}{\text{prozentualer Anteil der Größe}} \quad (\text{in cm})$
--

Mit diesem Verfahren wurde ein Schema erstellt, welches - berücksichtigt man den Zeitpunkt, zu welchem dieses entwickelt wurde - äußerst fortschrittlich war, welches man jedoch nur in eine Richtung als Verhältnis der Endgröße gegen das Knochenalter gebrauchen kann. Zudem wurde nur grob in drei Säulen des Verhältnisses von Knochenalter zu chronologischem Alter unterschieden, ohne große Differenzierungen vornehmen zu können:

- Chronologisches Alter zu retardiertem Knochenalter
- Chronologisches Alter zu identischem Knochenalter
- Chronologisches Alter zu avanciertem Knochenalter

Bei Kindern mit im Verhältnis zu ihrem chronologischen Alter vorangeschrittenem Knochenalter, wie es bei kleinwüchsigen Kindern häufig der Fall ist, verändert sich die Relation der aktuellen Körperhöhe zur voraussichtlich erreichten Endgröße. Die Tabellen für normalwüchsige Kinder können hier pro forma nicht angewendet werden, da zu einem bestimmen Alter bei diesen Kindern häufig schon ein größerer Anteil des Gesamtwachstums vollzogen ist und mit diesen Tabellen die Endgröße überschätzt würde (Bayley and Pinneau 1952).

Bestimmung der Endgröße mit der **Tanner-Whitehouse II-Methode** (Tanner, Landt et al. 1983):

Basierend auf den Knochenalterschätzungen nach Tanner-Whitehouse, wurden mit dem statistischen Hilfsmittel der multiplen Regressionsanalyse (**siehe Kapitel 2.1.**) im Rahmen der Harpenden Growth Study 1962 - 1970 (Tanner, Whitehouse et al. 1976) und International Children's Centre, London Longitudinal Growth Study 1954, folgende Parameter für prognostisch relevant erklärt:

- die aktuelle Körperhöhe
- das Knochenalter zum Zeitpunkt der Messung
- das exakte chronologische Alter
- die Differenz der Körperhöhe zwischen zwei Messungen
- die Differenz des Knochenalters zwischen zwei Messungen

Individualisiert und schwerpunktspezifisch für die Kombination der einzelnen Parameter, existieren neun lineare Gleichungen für Jungen, prä- und postmenarcheale Mädchen, welche unter vollständiger Berücksichtigung aller genannten Parameter am präzisesten sind. Bei Abweichungen des Knochenalters vom chronologischen Alter kommt es vor, dass die unterschiedlich gewichteten Gleichungen für denselben Proband zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Mangels der Verfügbarkeit von Daten, konnte die Elterngröße in die erstellten Gleichungen nur geschätzt mit einer Korrelation von 0,7 zur Endgröße (Tanner, Whitehouse et al. 1975) einbezogen werden. Dies wäre jedoch wichtig gewesen, da eine sehr kleine und eine sehr große Elterngröße, zu Fehleinschätzungen der Endgröße führen kann (Thodberg, Jenni et al. 2009).

Die Autoren betonen selbst, dass ihre Methode nur für Kinder gültig sei, die bezüglich des Knochenalters und der Körpergröße innerhalb des Rahmens liegen, den die in ihre Studien miteinbezogenen Kinder aufweisen. Die Gleichungen sollten nur mit der größtmöglichen Sorgfalt und mangels

Alternativen, auf die Größe exzessiv kleiner und großer Kinder extrapoliert werden.

Endgrößenbestimmung nach **Tanner-Whitehouse III** (Tanner, Healy et al. 2001):

Das Knochenalter ist hier durch einen Reifescore ersetzt, welcher nicht vom säkulären Trend beeinflusst sein sollte. In diese Formeln wurden auch Kinder mit einbezogen, die voneinander differierende Werte für das Knochenalter und das chronologische Alter haben. Aufgrund der gleichwertigen oder schlechteren Präzision als mit TW II, stellt TW III in der Endgrößenprognose keinen echten Fortschritt dar (Bertaina, Stasiowska et al. 2007).

Methodenach **Roche-Wainer-Thissen** (Roche, Wainer et al. 1975):

Die Endgrößenprognose nach Roche-Wainer-Thissen basiert auf der Körperlänge im Liegen, dem Gewicht, der mittleren Größe der Eltern und der Knochenreifung ermittelt mit der Methode nach Roche. Andere Parameter haben sich als nicht relevant für die Reduzierung der Standardabweichung erwiesen.

Im Vergleich zu Prognosen nach Bayley und Pinneau, sind bei Prognosen mit der Methode nach Roche-Wainer-Thissen die Standardabweichungen in der Endgrößenprognose geringer und gleichmäßiger über alle Altersstufen verteilt. Nachteilig in der klinischen Anwendung bei Kleinwüchsigen ist jedoch, dass die Methodik nicht anzuwenden ist, wenn mehr als die Hälfte der zu analysierenden Handknochen bereits ossifiziert ist. Diese Konstellation ist in der Praxis bei der Erstvorstellung minderwüchsiger Kinder jedoch häufig anzutreffen.

1.1.4. Probleme bei der Endgrößenprognose

Für die Endgrößenprognose bei Kleinwüchsigen, ergeben sich aufgrund des Aufbaus der Tabellen folgende Probleme:

Charakteristische Befunde von Handröntgenbildern lassen sich häufig nicht in exakte Übereinstimmung mit den Abbildungen der Atlanten bringen (Greulich and Pyle 1959), die Endgrößenprognosemodelle nach Bayley und Pinneau in ihrer ursprünglichen Form sind nicht an minderwüchsigen Kindern untersucht worden (Bayley and Pinneau 1952). Selbst die TW3-Methode (Tanner, Healy et al. 2001), die einen Optimierungsversuch darstellt und auch kleinwüchsige Kinder berücksichtigt, liefert diesbezüglich nur unbefriedigende Ergebnisse (Bertaina, Stasiowska et al. 2007).

1.2. BoneXpert

Um das Problem der Subjektivität in der Diagnostik des Knochenalters zu eliminieren, wurde BoneXpert® entwickelt (Thodberg, Kreiborg et al. 2009). Die Grundlagen hierzu sind in der Referenzliteratur (Martin, Deusch et al. 2009; Rijn, Lequin et al. 2009; Thodberg 2009; Thodberg, Kreiborg et al. 2009; Thodberg, Neuhof et al. 2010; Thodberg, Juul et al. 2012) ausführlich erläutert. BoneXpert ist ein Computerprogramm zur vollautomatischen Bestimmung des Knochenalters anhand konventioneller Handröntgenaufnahmen. In einem zweiten Schritt werden die Knochenreifungswerte auf die gängigen Knochenaltersysteme normiert (Greulich-Pyle, Tanner-Whitehouse II, Tanner-Whitehouse III, Tanner-Whitehouse Japan (Martin, Sato et al. 2010)), Das auf Greulich-Pyle normierte extrahierte BoneXpert Knochenalter (BoneXpert bone age, BX BA), hat in der Bestimmung des Knochenalters bei normalwüchsigen Kindern eine bemerkenswerte Präzision von 0,18 Jahren zwischen Röntgenbildern der rechten und linken Hand anhand von Daten der Ersten Züricher Longitudinalstudie (Martin, Neuhof et al. 2010), sowie von 0,17 Jahren in longitudinalen Verläufen (Martin, Sato et al. 2010; Martin, Heckmann et al. 2012; Martin, Heil et al. 2012) erwiesen. Die Reliabilität von BoneXpert ist bereits an kleinwüchsigen Kindern, welche unter anderem mit

Wachstumshormon behandelt wurden, getestet worden (Martin, Deusch et al. 2009).

Durch seine Objektivität und den zeitlichen Faktor stellt BoneXpert eine Möglichkeit dar, sich künftig in der Routinediagnostik als ein objektives vollautomatisches Verfahren zu etablieren, wenn es darum geht, ein Kind bezüglich seines Knochenalters zu untersuchen. Um auf objektiver Grundlage eine Endgrößenprognose stellen zu können, wurde anhand des BoneXpert-Greulich-Pyle-Knochenalters (BX BA) ein Wachstumsprädiktionsmodell erstellt und an normalwüchsigen Kindern validiert (Thodberg, Jenni et al. 2009). Die Validität von BoneXpert, in Bezug auf die Korrelation des Knochenalters mit dem Wachstumspotential, ist bisher nicht an Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs getestet worden. Das Modell ist in seinem Indikationsspektrum bislang noch nicht für kleinwüchsige Kinder zugelassen.

1.3. Ziele der Arbeit

Ziel der hier vorgelegten Arbeit ist es

1. Im Rahmen der Height Prediction in Short Stature (HPSS) Studie an unbehandelten Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs die Konkordanz des BX BA mit dem manuellen GP BA zu vergleichen
2. Das BoneXpert Wachstumsprädiktionsmodell an Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs anzuwenden, bezüglich seiner Genauigkeit zu analysieren und mit der Endgrößenprognose nach Bayley-Pinneau zu vergleichen

2. MATERIALIEN UND METHODIK

2.1. Materialien und Studienaufbau

2.1.1. Datenrecherche für die Height Prediction in Short Stature Studie

Die Studienteilnehmer entstammen den Geburtsjahrgängen 1970 bis 1990 und wurden in der endokrinologischen Sprechstunde der Universitätsklinik für Kinder – und Jugendmedizin, Universität Tübingen untersucht.

Da das Archiv im Zuge der Digitalisierung einen Monat vor Studienbeginn 360,000 alte Röntgenbilder vernichtete, ohne die Kinderklinik zu informieren, mussten wir tausende von Kindern, welche die Kriterien für eine Teilnahme an der Studie erfüllten, ausschließen, da von diesen Kindern keine Handröntgenbilder mehr vorhanden waren. Dadurch war die Durchführung dieser Studie erheblich erschwert und die Ausbeute empfindlich vermindert.

Zur Datenrecherche wurden durch uns Listen mit den Kindern erstellt, die in den für uns geeigneten Jahren in der Abteilung I, welcher die endokrinologische Ambulanz angehört, einen Akteneintrag hatten und in welchem Archiv (Zentralarchiv-ARC, Zentralarchiv-ALT, Archiv Bodelshausen) die Patientenakte potentiell zu finden war. Über das SAP-Patientenverwaltungssystem wurde dann manuell überprüft, ob diese Kinder in der endokrinologischen Abteilung vorstellig gewesen waren und ob für diese eine ambulante Akte („K13AMB“) angelegt wurde. Die Pegasos®-Suchmaschine des hausinternen Zentralarchivs, war unser Helfer im nächsten Erhebungsschritt. Mit der Suchmaschine haben wir in den Räumlichkeiten des Zentralarchivs überprüft, ob zu den zuvor näher eingegrenzten Kindern auch ein Handröntgenbild vorhanden war. Die bis zu diesem Zeitpunkt recht erfolgsversprechende Datenrecherche, wurde hier dadurch gedämpft, dass bei etwa einem Anteil von 90 % der Kinder das Handröntgenbild im Zuge der Digitalisierungsmaßnahmen einkassiert wurde und dies auch mit dem Verweis „kassiert“ von der Suchmaschine kundgetan wurde. Nachdem wir mit dieser Methode eine ausreichend große Liste zusammengestellt hatten, in welcher Kinder der endokrinologischen Ambulanz und ein potentiell verfügbares Handröntgenbild zusammengestellt waren, erfolgte der nächste Schritt der Datenerhebung in

den Archiven des Universitätsklinikums. Dieses befindet sich zum Teil für die Patientenakten, welche hin und wieder benötigt werden im CRONA-Klinikum. Für Patientenakten, die letztmalig vor dem Jahr 2003 in einer Sprechstunde vorstellig gewesen sind, ist eine große Lagerhalle eines Dorfes 25 km südlich von Tübingen die richtige Anlaufstelle. Da die meisten unserer Kinder eben auch letztmalig vor dem Jahr 2003 in der Kinderklinik zu Besuch gewesen waren, war das externe Archiv für die meisten unserer Belange der richtige Ort der Suche. In den Räumlichkeiten des Archivs, haben wir die Aktenregale dann manuell nach den gewünschten Patientenakten durchforstet, um sie auf unsere Ausschlusskriterien hin zu untersuchen. Da die meisten Kinder, die mit einer Art von Kleinwuchs von ihren Kinderärzten vorselektiert und aus diesem Anlass in den hochspezialisierten endokrinologischen Sprechstunden vorstellig werden, mit Wachstumshormon behandelt werden, fielen auch in diesem Schritt die meisten Kinder durch unser Raster (**siehe Ein – und Ausschlusskriterien**).

Die relevanten Daten aus den Akten wurden für die Einschlusskriterien erfüllende Patienten aus den Patientenakten in eine Datenbank eingepflegt.

Die Suche nach den Röntgenbildern verlief nach ähnlicher Vorgehensweise: die Aktenregale wurden manuell nach den Vorstellungsjahren und Namen der zuvor selektierten Kinder durchsucht und diese Daten in der Datenbank ergänzt. Hier mussten leider auch Abstriche gemacht werden – teilweise wurden in der Zwischenzeit auch Röntgenbilder einkassiert, weshalb zu dem in der Patientenakte vorliegenden radiologischen Anforderungszettel kein Röntgenbild mehr aufzufinden war - dies war jedoch aufgrund des zeitlichen Fortschritts, zu welchem wir bei der Röntgenbildsuche gelangt waren, noch nicht in unseren Listen vermerkt.

Von den insgesamt 8500 in Frage kommenden Patienten, blieben aufgrund der Massenbildervernichtung schließlich 671 Kinder übrig, welche letztendlich die Einschlusskriterien erfüllten, und diese wurden durch einen Fragebogen mit beigefügter Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie gefragt. Sofern der Infobrief ungeöffnet zurückkehrte, benutzten wir die Einwohnermeldeämter, um herauszufinden, wo die Kinder hingezogen waren. Etliche Patienten wurden auf diesem Wege von Einwohnermeldeamt zu

Einwohnermeldeamt, zum Teil bis nach Australien, verfolgt, bis wir sie letztendlich kontaktiert hatten.

Mit einem Fragebogen wurden die Patienten prospektiv nach ihrer Erwachsenengröße, pädiatrischen Untersuchungen in der Kindheit und dem aktuellen psychosozialen Status gefragt. Vor der Dateneingabe wurde erneut überprüft, welche Diagnose den Kindern gestellt wurde, dass sie nicht hormonell behandelt waren und dass die zur Auswertung benötigten Daten, das manuell geschätzte Knochenalter, die Körperhöhe und das Gewicht zum Zeitpunkt des Röntgenbildes verfügbar waren.

Für die Studie verwendet wurden jene Röntgenbilder, welche nach dem ersten Lebensjahr gemacht wurden. Eine Einverständniserklärung bezüglich dessen, dass die Daten vertraulich behandelt werden, wurde dem Brief hinzugefügt (**siehe Anhang A, Abbildung A.1.**) und gilt als Grundvoraussetzung der Teilnahme an der Studie.

Im Folgenden eine Zusammenfassung der Studienkriterien und Inhalte der erstellten Datenbank:

Kriterien für die Studienteilnahme:

Kleinwuchs, die folgenden Diagnosen mit inbegriffen:

Familiärer Kleinwuchs (FSS), idiopathischer Kleinwuchs (ISS), konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (CDG), intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR, Intrauterine Growth Retardation), Silver-Russel-Syndrom (jedoch war kein Proband mit dieser Diagnose registriert, da alle mit Wachstumshormon behandelt wurden), Ulrich-Turner-Syndrom (hier war ebenso kein Proband registriert, da diese Kinder auch mit jeglicher Art von hormoneller Behandlung versorgt wurden) und Noonan-Syndrom (ein Kind).

Ausschlusskriterien:

Jegliche Art hormoneller Behandlung zu jeglicher Zeit während der Kindheit, insbesondere eine Behandlung mit Wachstumshormon. Leichte bis schwere

Fehlbildungen, Zöliakie, Chromosomenaberrationen, syndromatischer Kleinwuchs und Kraniopharyngeome.

Persönlicher Datenschutz

Zur Gewährleistung des Datenschutzes wurden alle Personen, die an der Studie teilnahmen, einem zufällig generierten Code zugeteilt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte ausschließlich in Zusammenhang mit der Codenummer. Zu etwaigen retrospektiven qualitätsorientierten Datenüberprüfung, wurden personalisierte Daten in die Datenbank mit aufgenommen. Die erhobenen personalisierten Daten wurden ausschließlich im Rahmen der Auswertung der Studie verwendet.

Ethische Handlungsweise der Untersuchung

Diese Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der *International Conference on Harmonization Good Clinical Practice*, der Deklaration von Helsinki und lokalen behördlichen Anforderungen und Gesetzen durchgeführt.

Datenverwaltung:

Die Röntgenbilder wurden mit *VidarDiagnostic Pro Advantage®* (Vidar, Hemdon, VA, USA) und mit der Software TWAIN 5.2 mit einer Auflösung von 300 dpi und 12 Bits pro Pixel gescannt und als *.png*-Format gespeichert. Die Berechnung des Knochenalters wurde mit BoneXpert Version 1.4 durchgeführt. Der vollständige Datensatz wurde in eine Tabelle des Formats *.jmp* transferiert, auf Grundlage derer die statistische Analyse mit *JMP 9.0* durchgeführt wurde.

Dateneinträge: (Erläuterungen siehe Tabelle A.1 im Anhang)

Folgende Daten wurden der **Patientenakte** entnommen:

Untersuchungsdatum, Art der Untersuchung, Familienname, Geburtsname, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, gestellte Diagnose, weitere erwähnte Kinderkrankheiten, Art der Erkrankung, Chronologisches Alter, Körpergröße zum Zeitpunkt der Untersuchung, Körpergewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung, Größe des Vaters, Größe der Mutter, Geburtslänge,

Geburtsgewicht, Gestationswoche, IGF-1, IGFBP-3, AP, max GH, Hodenvolumen, Bruststadium nach Tanner, Pubesstadium nach Tanner, Genitalstadium nach Tanner, originales manuelles Knochenalter der Phalangen, manuelles Knochenalter der Carpalen, manuelle Endgrößenprognose

Folgende Daten wurden **schriftlich** erfragt:

Erreichte Erwachsenengröße und Gewicht, Größe der Eltern (diese wurde in der Sprechstunde bereits erhoben; die erneute Erhebung dient der Überprüfung), Zeitpunkt der Menarche bei Mädchen.

Folgende Daten wurden von **BoneXpert** geliefert:

BoneXpert Knochenalter, Vis, R, ver, BA, metal, PBI, metaT, metaW, noise, sharp, meta3, meta5, PP3, MP3, DP3, PP5, MP5, DP5, meta1, PP1, DP1, rad, ulna, met2L, met3L, met4L, met5L, PP3L, MP3L, PP5L, MP5L, met1L, PP1L, avL, avW, TW2, TW3, TWJap.

2.1.2. Datenanalyse

Daten:

Eine Antwort erhielten wir von 266 Kindern, von denen wir rückwirkend 21 aufgrund fehlender Röntgenbilder und drei aufgrund von hormoneller Behandlung ausschließen mussten. Zu diesem Stand registrierten wir 242 HPSS-Teilnehmer mit 1985 Verlaufsdatensätzen und 811 Handröntgenbildern. BoneXpert wies fünf Röntgenbilder aufgrund schlechter Qualität zurück.

Von 237 Kindern liegen uns Informationen bezüglich der erreichten Endgröße vor, weil diese aufgrund unserer detaillierten Anweisung gut selbst erhoben werden konnte.

Da wir für die Einpassung der Tübinger Daten in das Wachstumsprädiktionsmodell nach BoneXpert besonders gereinigte Daten

benötigen, welche sich nicht mit den Eigenschaften der ursprünglichen Daten überschneiden, überprüften wir an dieser Stelle erneut unsere Datenauswahl. Wir schlossen 47 Kinder aus, bei denen keine dem Röntgenbild zugehörige Körpergröße vorhanden war.

Dateneinträge:

Wir haben die vorliegenden Daten mit den folgenden Punkten vervollständigt:

Geändertes Datum (falls bei einer Fremdaufnahme eine Diskrepanz zwischen dem Aufnahmedatum und dem Untersuchungsdatum bestand), Originaldatum, Reference BA, Notiz zu gescanntem Röntgenbild.

Folgende Daten wurden mit dem **BoneXpert Online-Rechner** (Visiana, Holte, Dänemark, www.boneXpert.com) und einem damit verknüpften Programm zur **Bayley-Pinneau Endgrößenprognose** ermittelt und ebenfalls in die Datenbank eingepflegt:

BX BA SDS, BX AHP, BXp AHP, BP AHP, BXman AHP.

Folgende Daten wurden aufgrund der Dateneinträge manuell berechnet:

CA SDS, GP BA SDS, h SDS, AH SDS, Mean BA, GP BA – BX BA, Reference BA, GP – Reference BA, BX – Reference BA, BP AHP - AH, BXman AHP - AH, BX AHP - AH, BXp AHP - AH, BP AHP SDS, BXman AHP SDS, BX AHP SDS, BXp AHP SDS, BP AHP - AH SDS, BXman AHP - AH SDS, BX AHP - AH SDS, BXp AHP - AH SDS.

Datenanalyse:

Wir verglichen das BX BA mit dem original GP BA und prüften die Werte auf Ausreißer. Die Ausreißer werden in **Abschnitt 3.1.** dokumentiert und kommentiert und bezüglich ihrer Ursache untersucht. Wir analysierten die Daten bezüglich ihres Wachstumspotentials und überprüften auch hier auf Ausreißer. Hier wurden keine Ausreißer gefunden.

Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle organisiert und in eine Tabelle des Formats *.jmp* transferiert. Die Erfassung der Daten und Organisation der Datenbank wurde von cand. med. Marina Unrath, Gabriele von Oldershausen und Jan Schittenhelm, die Auswertung mit JMP 9.0 von cand. med. Marina Unrath und PD Dr. med. David D Martin durchgeführt. Die statistische Auswertung wurde von PD Dr. med. David D. Martin, cand. med. Marina Unrath und PhD Hans Henrik Thodberg und das Erstellen des Wachstumsprädiktionsmodells mit Matlab von PhD Hans Hendrik Thodberg durchgeführt.

Der endgültige Datensatz zur Anwendung des Endgrößenprognosemodells, beinhaltet 448 Beobachtungen, 303 männlich und 145 weiblich, von 190 kleinwüchsigen Kindern – 123 Jungen und 67 Mädchen eines Alters von 1 bis 19 Jahren, welche die Einschlusskriterien erfüllen.

2.2. Methodik

2.2.1. Statistik

Beschreibung von Zusammenhängen (Fassl 1999):

Korrelation - Bland Altman Plot:

Methode zum quantitativen Vergleich und Zusammenhang zweier Messwerte, welche durch unterschiedliche Verfahren erhoben wurden; in der graphischen Darstellung werden die Mittelwerte der beiden Messwerte (z.B. (GP BA + BX BA)/ 2) als Punktdiagramm gegen die Differenzen der Messwerte (z.B. GP BA - BX BA) aufgetragen. Auf diese Art ist es möglich, die Größe der Differenz der Messwerte und die Schwankungsbreite der Übereinstimmung zu beurteilen. (vgl. GP BA zu BX BA).

Regression – Multiple Regressionsanalyse:

Methode der Ursachenanalyse zur Herleitung von Zusammenhängen zwischen mehreren quantitativen Merkmalen; Beschreibung des Zusammenhanges einer abhängigen Zielgröße y (z.B. Endgröße) von mehreren unabhängigen Variablen x_1, x_2, \dots, x_n (z.B. Knochenalter, Elterngröße, BMI...) mit Hilfe von entsprechend vielen Regressionskoeffizienten a, b, \dots, n ; durch eine Funktionsgleichung n -ten Grades nach dem Schema $y = f(x) = ax^{n_1} + bx^{n_2} + \dots + nx_n$. Der Zusammenhang der einzelnen Variablen wird durch die korrekte Auswahl des Gleichungsgrades optimiert.

Statistische Tests (Altman 1991):

Zwei-Stichproben-t-Test:

Der verbundene Zwei-Stichproben-t-Test ermöglicht es, anhand der Mittelwerte zweier Stichproben, Aussagen über die Mittelwerte der dazugehörigen Grundgesamtheiten zu machen.

Im Rahmen zweier sich ausschließenden Hypothesen, H_0 und H_1 - die Nullhypothese, welche eine zu widerlegende statistische Aussage formuliert und die Alternativhypothese, welche in unserem Fall die - aus der Ausschließlichkeit resultierend - zu beweisende statistische Aussage ausdrückt.

In unserem Fall wird der Zwei-Stichproben-t-Test angewendet, um in **Abschnitt 3.3.** die statistische Signifikanz der Reduktion des RMSE bei Verwendung der Endgrößenprognose nach BoneXpert im Vergleich zum Endgrößenprognosemodell nach Bayley-Pinneau zu belegen. Verglichen werden miteinander die RMSE von BP AHP mit der RMSE von BX AHP und die RMSE von BX AHP mit der RMSE von BXpAHP für beide Varianten des Knochenalters.

Die Differenz der beiden zu vergleichenden RSME wird als Punktschätzer bezeichnet. Um die Messunsicherheit – die Standardabweichung - der Punktschätzer zu erfassen, wird eine statistische Methode verwendet, die Bootstrapping (Armitage, Berry et al. 1994) genannt wird. Basierend auf der Standardabweichung der Punktschätzer kann der p-Wert, das Signifikanzniveau, berechnet werden. (**siehe Abschnitt 2.2.5**)

Die Nullhypothese wird formuliert als $H_0: \text{RMSE BP AHP} = \text{RMSE BX AHP}$ und $\text{RMSE BX AHP} = \text{RMSE BXp AHP}$. Als Alternativhypothese gilt es zu belegen, dass $H_1: \text{RMSE BP AHP} \geq \text{RMSE BX AHP}$, sowie $\text{RMSE BX AHP} \geq \text{RMSE BXp AHP}$.

Signifikanzniveau:

Es wird ein Grenzwert festgelegt, ab welchem eine bestimmte Prüfgröße (z.B. RMSE), sofern sie diesen überschreitet, abgelehnt wird. Die Wahrscheinlichkeit, aufgrund des Messwertes ein Ergebnis irrtümlich abzulehnen, wird mit 5% angegeben und als Signifikanzniveau p ($p = \leq 0.05$) bezeichnet. (Beispiel: ein Ergebnis ist „signifikant“: es wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% die richtige Entscheidung aufgrund des vorliegenden Ergebnisses getroffen)

Streuungsmaße/ Gütekriterien (Altman 1991)

Standardabweichung (SD, standard deviation):

Maß für die Variabilität einer bestimmten Anzahl an Beobachtungen um deren Mittelwert, d.h. für die Homo-/ Heterogenität einer Stichprobe bei quantitativen Merkmalen; $SD = \sqrt{\text{Varianz}}$; die Varianz ist die mittlere quadratische Abweichung der Daten vom Mittelwert.

Standardfehler (SE, standard error)

Der Standardfehler des Mittelwerts einer Stichprobe. Ein Maß für die Messgenauigkeit eines solchen Schätzers, welcher der Ableitung von Konfidenzintervallen im Hinblick auf die Grundpopulationen dient.

Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung (RMSE, root mean square error):

Gleichbedeutend mit „Error SD value“; ein Schätzer für die Standardabweichung der Residuen. Maß für die Differenzen, die beim Vergleich von geschätzten und dann tatsächlich gemessenen Werten auftreten. Per definitionem resultiert hieraus die Gleichung: $\sqrt{(1/n \sum ((x_{\text{gemessen}} - x_{\text{wahr}})^2))}$. Die Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung schließt mögliche Fehlerquellen jedoch nicht aus.

Residuum:

Differenz zwischen einem durch ein Modell geschätzten und dann klinisch gemessenem Wert.

Präzision:

Definiert als die Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung, gültig als Maß für die Präzision der Methode nach BoneXpert (Martin, Deusch et al. 2009; Martin, Sato et al. 2010; Martin, Heil et al. 2012). Allgemein Kriterium der Qualität eines Messverfahrens; Maß für die Fähigkeit einer Methode, eine Messung unter denselben Umständen, mit demselben Objekt und Messgerät, beliebig oft reproduzieren zu können. Die Präzision gibt jedoch keine Aussage darüber, wie weit der reproduzierte Messwert vom realen Wert abweicht.

Güte/ Genauigkeit/ Accuracy:

Übereinstimmung der Messung mit einem Goldstandard. Vergleich mit einer reproduzierbaren manuellen Durchschnittsschätzung des Knochenalters anhand eines Röntgenbildes (Martin, Deusch et al. 2009).

Fehlerquellen – systematische Fehler (Weiß 2010):Reliabilität:

Die Zuverlässigkeit einer Messung als Maß für die formale Genauigkeit gibt an, inwiefern Unterschiede in der Messung nicht von Messfehlern bedingt sind, sondern auf realen Differenzen basieren.

Validität (Fassl 1999):

Bezeichnung eines Ergebnisses, welches den als wahr angesehenen Erwartungswert trifft. Voraussetzung ist die Kenntnis des wahren Erwartungswertes und dessen allgemeine Gültigkeit, um Vergleiche anstellen zu können. Validität beurteilt auch die Fähigkeit eines Messinstruments, das zu messen, was es messen soll. Der Standardprädiktionsfehler eines Ergebnisses wird als Maß für die Validität der Messung angenommen.

Statistische Signifikanz von Differenzen (Armitage, Berry et al. 1994):Von-Besuch-zu-Besuch abhängige Daten:

Die einzelnen Beobachtungen (1 - 5) der untersuchten Probanden, sind keine unabhängigen Messungen der angewandten Methode: sollte eine Methode für eine Beobachtung einen unterschätzten Wert abgeben, ist es wahrscheinlich, dass dies bei einer weiteren Beobachtung desselben Probandes ebenso der Fall ist.

Für den Fall, dass man diese Abhängigkeit nicht als Formel beschreiben kann, besteht die Möglichkeit, die Situation als einfache Schätzung der p-Werte zu formulieren:

Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl an Beobachtungen gleich der Anzahl an Probanden ist – z.B. 92 Jungen und 43 Mädchen. Für Jungen gilt demnach ein Standardfehler (SE, standard error) der Teststatistik von $5.65 \text{ cm} / \sqrt{92}$, wobei 5.65 der durchschnittliche rmse für Jungen ist. Die relevante Testvariable Z_A , verteilt als Standard-Abweichung unter der Nullhypothese („das beide Methoden gleich gut sind“) ist deshalb:

$$Z_A = (\text{rms (ResiduenManuell)} - \text{rms(ResiduenBoneXpert)}) / (5.65 / \sqrt{92})$$

$$= 2.70$$

Dies korrespondiert mit einem p-Wert von 0.007 (zweiseitig). Für Mädchen beträgt der p-Wert 0.26.

Paarige Untersuchungen:

Die Daten, die zum Vergleich der beiden Methoden herangezogen werden, sind von denselben Kindern, weshalb die möglicherweise auftretenden Fehler nicht unabhängig voneinander sind. Bei der Endgrößenprädiktion von beispielsweise einem 10 Jahre alten Kind, aufgrund seiner zum Untersuchungszeitpunkt vorliegenden Körperhöhe, dem Alter und Knochenalter, können zwei Fehlerquellen auftreten:

Erstens ist die Bestimmung des Knochenalters nicht perfekt, weil es aus einem komplexen Vorgang der Bildinterpretation extrahiert wurde und Zweitens wird der Wachstumsvorgang vom Zeitpunkt der Untersuchung bis zum Vollenden des Wachstums durch genetische Faktoren gesteuert, welche nicht durch das Knochenalter und die Größe reflektiert werden und durch Umweltfaktoren, welche nicht kontrolliert werden können.

Diese Korrelationen implizieren, dass es von Vorteil ist, den vorliegenden Datensatz als paariges Experiment anzusehen. Würden paarige Daten in einem unpaarigen t-Test angewandt, so würde durch die Vergrößerung des p-Werts die Power der statistischen Analyse stark reduziert werden (**siehe Tabelle 3.5. in Abschnitt 3.3**).

2.2.2. Vergleich des BoneXpert Knochenalters mit dem manuellen Greulich-Pyle Knochenalter bei kleinwüchsigen Kindern

Das **BoneXpert** Knochenalter (Martin, Deusch et al. 2009):

BoneXpert bestimmt ein intrinsisches Knochenalter und übersetzt dieses in Werte, welche mit einer möglichst großen Anzahl an Schätzungen nach Greulich & Pyle übereinstimmen. Die Methode der Knochenalterbestimmung nach BoneXpert setzt sich aus drei Schichten von Berechnungen zusammen:

- Schicht A: die Umrisse der 15 Knochen werden rekonstruiert; die 5 Metacarpalia, die Phalangen der Finger 1, 3, 5 und Radius und Ulna. Der hier hinterlegte Algorithmus benutzt ein sogenanntes *generatives Modell*, welches imstande ist, künstliche, jedoch realistische mathematische Bilder aller Knochenkonturen und – dichten zu erstellen. Abnorme Knochen, ebenso wie falsch positionierte Knochen, werden dadurch automatisch detektiert.
- Schicht B: diese Schicht bestimmt Knochenreife-Werte für 13 der 15 erwähnten Knochen, welche *Intrinsisches Knochenalter* genannt werden. (Die Metacarpalia 2 und 4 werden hier nicht mit berücksichtigt, weil diese nur zur Knochendichtebestimmung verwendet werden sollen). Ein Wert für das Knochenalter, welcher um mehr als 2.4 Jahre vom Mittelwert aller ermittelten Knochenalter-Werte abweicht, wird zurückgewiesen. Das gesamte Röntgenbild wird zurück gewiesen, wenn weniger als acht Handknochen erkannt werden. In diesem Fall wird vom Programm kein Knochenalter genannt.
- Schicht C: Schicht C übersetzt das intrinsische Knochenalter in die Übereinstimmung mit einem durchschnittlichen GP BA, welches dem Programm hinterlegt ist und dieses kalibriert hat.

Da der Schwerpunkt dieser Studienarbeit auf dem Endgrößenprognosemodell nach BoneXpert, welches im Verlauf eingehend erläutert ist, liegen soll, ist eine umfassendere Ausführung der Eigenschaften des vollautomatischen Programms zur Knochenalterbestimmung *BoneXpert* dem Handbuch (Visiana 2011) zu entnehmen.

Übereinstimmung von BX BA mit GP BA:

Wir haben auf Basis von Tübinger Daten, die Ergebnisse der vollautomatischen Bestimmung des Knochenalters durch BoneXpert (BX BA), mit den manuell nach der Greulich & Pyle-Methode bestimmten Werten (GP BA) für das Knochenalter bezüglich der Reliabilität verglichen.

Möchte man zwei unterschiedliche Messmethoden auf Differenzen hin vergleichen, bietet sich dafür ein Bland-Altman-Diagramm an. In diesem wird für jedes Ereignis, der Mittelwert beider Messungen (hier: Average BA) gegen die Differenz beider Messwerte (hier: BX BA – GP BA) aufgetragen.



Abb 2.1.: Exempel: Knochenkonturrekonstruktion nach BoneXpert BX BA = 7.0 Jahre; (Visiana 2011)

Als Maß des Vergleichs von Differenzen, gilt die Wurzel der mittleren Abweichung (RMSE) von Datensätzen zweier Messungen. Da BoneXpert in früheren Studien bezüglich der Präzision sehr gute Ergebnisse geliefert hat, besteht hier das Problem, dass wir nicht automatisch davon ausgehen können, dass bei einer Abweichung des BX BA von GP BA, das BoneXpert-Knochenalter das falsch ermittelte Knochenalter ist.

2.2.3. Korrelation des BX BA mit dem Wachstumspotential

Bei einer Momentaufnahme des kindlichen Wachstums, besteht eine Differenz zwischen der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Körperlänge und der Größe, die das Kind haben wird, wenn es ausgewachsen ist. Diese Endgröße ist uns für die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten bekannt. Die kindliche Momentaufnahme der Körpergröße, lässt sich als Fraktion - als prozentualen Anteil an der Erwachsenengröße - verstehen. Diese Wachstumsfraktion lässt sich durch einen Begriff definieren und mit einer Gleichung formulieren, welchen wir das „*Wachstumspotential*“ (gp, growth potential) genannt haben und welcher mit folgender Gleichung ausgedrückt wird:

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

Das Wachstumspotential ist eine dynamische Beschreibung des Verhältnisses der kindlichen Größe (h) zur Erwachsenengröße (AH).

Da ein Kind bei einer gewissen Körperhöhe ein bestimmtes Stadium der Knochenreife erlangt hat, welches wir - wie in der Einleitung bereits erwähnt - als das „Knochenalter“ ausdrücken, lässt sich eine proportionale Abhängigkeit der Größen h und AH zum Knochenalter herstellen, weshalb sich auch eine Beziehung zwischen dem Wachstumspotential und dem Knochenalter herstellen lässt.

Wir haben für das Verhältnis des Wachstumspotentials zum Knochenalter Funktionsgleichungen erstellt (Thodberg, Neuhof et al. 2010), welche auch die Konstellation mit einschließen, dass das Knochenalter vom chronologischen

Alter abweicht ($gp \sim CA - BA$). Das ist sinnvoll, da dies eine bei kleinwüchsigen Kindern häufig vorzufindende Situation darstellt und somit von der Theorie eine Brücke zur klinischen Praxis schlägt.

Da sich das Wachstumspotential spiegelbildlich zu der von Bayley und Pinneau eingeführten (Bayley and Pinneau 1952) Größe PMH („percentage of mature height“) - welche als $PMH = 100 \times h/AH$ definiert ist - verhält ($gp = 1 - PMH/100$), ist die Korrelation des Knochenalters (BA) zum Wachstumspotential und zu PMH genau gleich.

Aufgrund der Tatsache, dass sich bei bekannter Erwachsenengröße ein absoluter Wert für das Wachstumspotential festlegen lässt, kann man das Wachstumspotential als Goldstandard definieren, welchen man zusätzlich mit anderen Formeln, wie denjenigen, die BA und CA beinhalten, beschreiben kann. Anhand des Wissens um den echten Wert des Wachstumspotentials, kann man durch die Methode der Korrelation zeigen, wie gut ein Faktor wie das BX BA in der Formel, in welcher er hinterlegt ist, das Wachstumspotential beschreiben kann. Als Validierung haben wir die Korrelation des Wachstumspotentials mit dem BX BA mit derer für das GP BA verglichen. Die hier angestellten Berechnungen, wurden an gesunden Kindern mit einer großen Präzision und Aussagekraft durchgeführt (Thodberg, Neuhof et al. 2010).

Ein für einen neu eingeführten Parameter – das Wachstumspotential gp – brauchbares, valides Knochenalter ist eines, welches eine genaue Vorhersage des gewünschten Parameters treffen kann. Hierfür wird das lineare Verhältnis des Wachstumspotentials zu BX BA im Vergleich mit dem GP BA dargestellt (**Abbildung 3.2**). Der Prädiktionsfehler des Wachstumspotentials (RMSE, siehe **Legende Abbildung 3.2**), beschreibt die Anpassung der einzelnen Werte um diese Lineare. Wenn die Kinder immer genau zu ihrem Geburtstag (± 2 Wochen) untersucht worden wären, wie es in der 1. Züricher Longitudinalstudie der Fall war (Prader, Largo et al. 1989; Thodberg, Neuhof et al. 2010), dann hätte man für jede Altersgruppe getrennt das Gütekriterium „Wachstumspotenzial“ im strengen Sinne anwenden können. Das Knochenalter

wäre dann, wie es auch mit den Daten der 1. Züricher Longitudinalstudie (Thodberg, Neuhofer et al. 2010) gemacht wurde, die einzige Variable gewesen. Hier können wir nur eine Aussage darüber treffen, ob das Knochenalter an sich - ohne Berücksichtigung ob es für das jeweilige Kind fortgeschritten oder verzögert ist – für jede Knochenalterbestimmungsmethode mit dem Wachstumspotential gut oder schlecht korreliert. Auf der objektiven Grundlage der beiden Komponenten Wachstumspotential und Knochenalter wurden für gesunde Kinder anhand der Daten der 1. Züricher Longitudinalstudie Modelle erstellt (Thodberg, Jenni et al. 2009). Diese werden im Folgenden Endgrößenprognosemodelle genannt und erlauben hier eine Aussage darüber, welche Knochenalterbestimmungsmethode sich besser für die Endgrößenprognose eignet.

2.2.4. Erweiterung des BoneXpert Endgrößenprognosemodells auf Kleinwüchsige

Nachdem die Daten kleinwüchsiger Kinder in der Bestimmung des Wachstumspotentials mit BoneXpert vorlagen, sollte es unsere ursprüngliche Intention gewesen sein, mit Hilfe der statistischen Technik der Multiplen Regressionsanalyse ein Modell für die Endgrößenprognose kleinwüchsiger Kinder zu erstellen. Hierfür wäre es erforderlich gewesen, für neun Alterssäulen, das Alter von sechs bis vierzehn Jahren bei Mädchen und acht bis sechzehn Jahren für Jungen abdeckend, jeweils 108 Handröntgenbilder zu verwenden. Dadurch hätte man die Datenlage bezüglich ihrer Power mit der 1. ZLS (Prader, Largo et al. 1989) vergleichen können. Unter der Annahme, jeweils ein Bild pro Studienteilnehmer zu haben, entschlossen wir uns dann dazu, 54 Röntgenbilder pro Alterssäule als ausreichend zu erachten. Dies hätte bedeutet, pro Geschlecht $9 * 54 = 486$ Bilder pro Geschlecht zur Verfügung haben zu müssen, was durch die unangekündigte Massenvernichtung von Bildern unmöglich gemacht wurde

Unser aktueller Datensatz ist in seiner Power fünffach schwächer, als es die Studie eigentlich hätte werden sollen. Aus diesem Grund haben wir uns konsequenterweise dazu entschlossen, dass unsere ursprüngliche Intention – ein neues Wachstumsprädiktionsmodell für Kleinwüchsige zu erstellen – mit der erforderlichen statistischen Sicherheit nicht umsetzbar ist.

Wir möchten jedoch zeigen, dass die Daten von kleinwüchsigen Kindern aus der Tübinger Kinderklinik anhand des aktuell bestehenden Wachstumsprädiktionsmodells gute Ergebnisse bezüglich der Endgrößenprognose liefern und mit diesen Ergebnissen belegen, dass dieses Modell auch auf kleinwüchsige Kinder anwendbar ist. Es ist sicherlich weiterhin die Intention der nahen Zukunft, auf Basis eines multizentrisch erhobenen größeren Datensatzes, ein verfeinertes, optimiertes Endgrößenprognosemodell für Kleinwüchsige zu erstellen. Jedoch haben alle bisher konsultierten Zentren das gleiche Problem: die mehr als 10 Jahre alten Röntgenbilder und / oder Akten wurden ohne Information an die Kinderendokrinologen vernichtet.

Bayley und Pinneaus Grundidee zur Endgrößenprognose und ihre Anwendung auf ein neues Modell:

Da wir für unser Wachstumsprädiktionsmodell ein Greulich & Pyle-BX BA verwenden, ist es notwendig, sich des Vergleichs wegen in der Endgrößenprognose auch an den Tabellen nach Bayley und Pinneau (Bayley and Pinneau 1952) zu orientieren.

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, haben diese Tabellen entscheidende Nachteile:

Die Altersabstände, die hier Verwendung finden, sind für unseren Gebrauch zu grob gefasst und die Tabellen lassen sich aufgrund der Tatsache, dass dies die Berechnungen verfälschen würde (**siehe Kapitel 1.1.3.**), effektiv nur suboptimal, jedoch mangels Alternativen notwendigerweise, für kleinwüchsige Kinder anwenden. Dennoch dienen diese als Grundidee, anhand welcher das Endgrößenprognosemodell erstellt wurde.

Wie bereits von Thodberg und Martin (Thodberg, Jenni et al. 2009) erläutert, ist der von Bayley und Pinneau eingeführte Gedanke, dass zwei Kinder desselben Alters und Knochenalters, aber von unterschiedlicher Größe, eine unterschiedliche Größenerwartung, d.h. eine unterschiedliche, verbleibende Wachstumsfraktion haben, grundlegend für das erstellte Konstrukt.

Da sich das Wachstumspotential (gp), wie in Kapitel 2.2.3. bereits erläutert, als Funktion von BA und der Differenz CA - BA darstellen lässt, kann man eine nicht-lineare Grundfunktion für die Endgrößenprognose, in Abhängigkeit der Parameter gp , BA und CA als $H = h / (1 - gp)$ definieren.

Diese ist als Grundformel für die Endgrößenprognose zu verstehen, welche die Information enthält, die sich unmittelbar aus dem Röntgenbild entnehmen lässt. Die Autoren Bayley und Pinneau hatten eine Formel mit diesem Informationsgehalt als Endpunkt ihrer Arbeit gewählt (Bayley and Pinneau 1952).

BoneXpert-Endgrößenprognosemodell (Thodberg, Jenni et al. 2009):

In dem aktuell bestehenden Wachstumsprädiktionsmodell, wird dem Aspekt Rechnung getragen, die Elterngröße, die Populationsgröße, den säkulären Trend des Wachstums innerhalb einer Population, das Körpergewicht und das Alter bei Menarche in die Wachstumsprädiktion (Endgrößenprognose, adult height prediction, AHP) als zusätzliche wichtige prognostische Parameter mit einfließen zu lassen.

Das Modell setzt sich aus mehreren Modulen zusammen, welche je nach Bedarf unterschiedlich miteinander kombiniert werden können. Es können dadurch einzelne Faktoren individuell berücksichtigt und gewichtet werden.

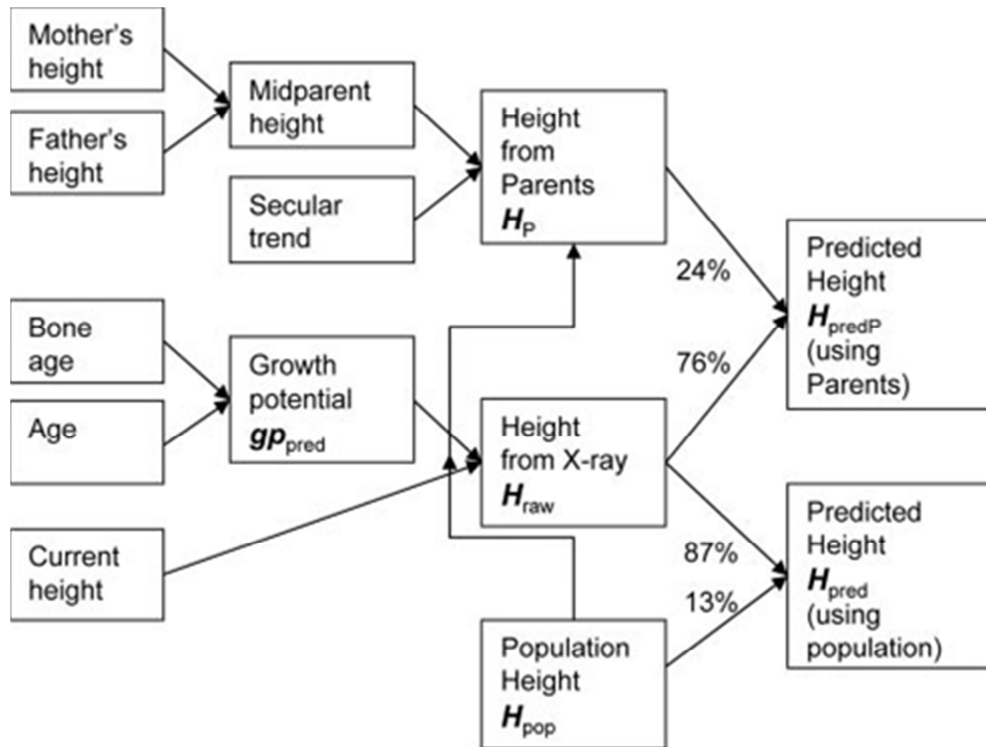


Abb. 2.2: Schema – Bausteine der BoneXpert Endgrößenprognose (Thodberg, Jenni et al. 2009)

Das relative Modell beschreibt den relativen Einfluss der Erwachsenengröße von der aktuellen Körpergröße, dem Wachstumspotential, dem Knochenalter und dem chronologischen Alter (**linker unterer Teil der Abbildung 2.2**).

In den beiden absoluten Modellen in Abhängigkeit von der Elterngröße und der Populationsgröße, wird das Wissen über die Größe, von der relativen Grundformel und von entweder der Elterngröße (**linker oberer Teil der Abbildung 2.2**) oder der Populationsgröße (**mittlerer unterer Teil der Abbildung 2.2**) abhängig gemacht. In das Modell nach der Elterngröße, fließt die mittlere Elterngröße, der säkuläre Trend des Wachstums, das Wachstumspotential, die aktuelle Größe, das Knochenalter und das chronologische Alter mit ein. Das Modell nach der Populationsgröße berücksichtigt die durchschnittliche Populationsgröße, das Wachstumspotential, die aktuelle Größe, das Knochenalter und das chronologische Alter. Die Formel nach der Elterngröße berücksichtigt auch den Einfluss der Populationsgröße auf die Größe der Eltern.

Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass - verwendet man das absolute Modell in Abhängigkeit von der Elterngröße - die relative Formel mit einem Gewicht von 76 % berücksichtigt und die Elterngröße mit 24 % gewichtet wird, um eine verlässliche Endgrößenprognose durchführen zu können.

Endgrößenprognose anhand der Elterngröße (Thodberg, Jenni et al. 2009):

Aus bekannter Elterngröße lässt sich die mittlere Elterngröße bestimmen

$$H_{\text{mid}} = \frac{1}{2} (H_{\text{mother}} + H_{\text{father}})$$

Die mittlere Elterngröße, ist die Basis für eine Form der Wachstumsprädiktion mit der Grundstruktur

$$H_{\text{parental}} = aH_{\text{mid}} + b + \text{sec}$$

Hier lässt sich eine gute Annäherung mit einer linearen Funktionsgleichung ersten Grades erreichen. Die Koeffizienten a und b können anhand der Daten abgeschätzt werden, der säkuläre Trend sec in der Bevölkerung beträgt 5 cm für Jungen und 3 cm für Mädchen.

Grundsätzlich lässt sich, um die Gleichungen auch auf andere Populationen anwenden zu können, hier auch die Populationsgröße mit berücksichtigen.

Endgrößenprognose anhand der Populationsgröße (Thodberg, Jenni et al. 2009):

Wir erwarten, dass die Populationsgröße bei kleinwüchsigen Kindern eigentlich einen geringeren Einfluss auf die Erwachsenengröße, als die für gesunde Kinder dokumentierte Gewichtung von 13 % (Thodberg, Jenni et al. 2009) im finalen Wachstumsprädiktionsmodell hat. Dies wird auch ein Aspekt sein, den es für die Erstellung eines neuen Modells zu eruieren gilt. Sie wird aber dennoch dazu beitragen, den Prädiktionsfehler zu minimieren. Die Populationsgröße (cm) beträgt $H_{\text{pop}} = 178.2 \text{ cm}$ für Jungen und 165 cm für Mädchen.

Vollständiges Wachstumsprädiktionsmodell (Thodberg, Jenni et al. 2009):

Möchte man - wie im vorangegangenen Abschnitt erläutert - einzelne Module miteinander kombinieren, so stellt sich die Herausforderung, dass die einzelnen Komponenten mit ihren Mittelwerten, Standardabweichungen und Gewichtungen miteinander verknüpft werden müssen.

Gemäß dem Prinzip der Bayesischen Inferenz (siehe Appendix B aus (Thodberg 1996; Thodberg, Jenni et al. 2009)), nach dem sich Module H und ihre Gewichtungen w mit $H_{AB} = w_A H_A + w_B H_B$ beschreiben lassen und die Präzisionen p dieser Schätzungen durch die Formel $p_{AB} = p_A + p_B$ ausgedrückt werden können, lassen sich für H_A die Grundformel und für H_B das Modell nach der Elterngröße oder der Populationsgröße einsetzen, welche sich daraus resultierend zu einem absoluten Endgrößenprädiktionsmodell H_{AB} addieren. Die Gewichtung w eines Moduls, beispielsweise des Grundmodells H_A ergibt sich daraus, wie präzise die Werte, die mit dieser Formel berechnet werden, im Verhältnis zu den mit dem vollständigen absoluten Modell berechneten Werten sind; $w_A = p_A / p_{AB}$.

Anpassung der Gleichung nach dem Körpergewicht (Thodberg, Jenni et al. 2009):

Die Berücksichtigung des BMI in der Endgrößenprognose dient hauptsächlich der Optimierung der Prognose bei Jungen. Es ist zu erwarten, dass der BMI bei Übergewichtigen aufgrund der hormonell veränderten Stoffwechsellage, einen bedeutenden Einfluss auf die Körpergröße hat und es deswegen sinnvoll ist, diesen Parameter generell mit zu berücksichtigen. Bei Mädchen spielt das Körpergewicht bisher keine statistisch signifikante Rolle.

Zeitpunkt der Menarche:

Die Menarche stellt im Reifeprozess eines Mädchens einen entscheidenden Wendepunkt bezüglich des noch zu erwartenden Wachstums dar. Ein Modul

beinhaltet die Information über einen prä – oder postmenarchealen Status. Hier sind also zwei Gleichungen zu berücksichtigen.

Das durchschnittlich zu erwartende verbleibende Wachstum nach Eintritt der Menarche beträgt bei gesunden Mädchen 6.6 cm mit einer Standardabweichung von 2.2 cm (Thodberg, Jenni et al. 2009).

2.2.5. Validierung des BoneXpert-Endgrößenprognosemodells

Um Aussagen bezüglich des Wertes von neu eingeführten Methoden machen zu können, ist es erstrebenswert, diese zur Validierung in möglichst allen Eckpunkten mit den diesbezüglich üblicherweise verwendeten Verfahren zu vergleichen.

Die vier untersuchten Methoden der Endgrößenbestimmung benennen wir folgendermaßen:

BP AHP:	Bayley-Pinneau Endgrößenprognose
BXman AHP:	BoneXpert Endgrößenprognose für GP BA
BX AHP:	BoneXpert Endgrößenprognose für BX BA
BXp AHP:	BoneXpert Endgrößenprognose für BX BA unter Berücksichtigung der Elterngröße

In einem ersten Schritt, überprüfen wir, inwieweit die Angaben der beiden Modelle für eine Endgrößenprognose aufgrund der eingespeisten Information von der von den Kindern tatsächlich erreichten Erwachsenengröße abweichen. Diese Größe nennen wir *AHP - AH (cm)*, das Residuum, führen diesen Schritt für alle getesteten Varianten durch und stellen diese in praxisorientiert-sinnvoller Weise den beiden Arten der Knochenalterbestimmung gegenüber (**siehe Abbildung 3.3 und Tabelle 3.4**).

BP AHP – AH	GP BA
BXman AHP – AH	GP BA
BX AHP – AH	BX BA
BXp AHP – AH	BX BA

Die Durchführung einer Analyse des Verhaltens von GP BA mit dem BoneXpert Endgrößenprognosemodell führen wir durch, da der BoneXpert Endgrößenprognoserechner (www.bonexpert.com, Visiana, Holte, Dänemark) online frei zugänglich ist und es deswegen von Interesse ist, wie sich das manuelle GP BA hier verhält.

Aufgrund der Einschränkung der Endgrößenprognose nach Bayley und Pinneau auf ein Knochenalter ab sieben Jahren, haben wir die Berechnungen bezüglich der Endgrößenprognose grundsätzlich für die Altersspanne von sieben bis vierzehn Jahren durchgeführt. Dies ist auch in den Tabellen und Schaubildern so angeführt. Hierdurch berücksichtigen wir die Indikationsgrenzen der Vergleichsmethode und schließen darüber hinaus die Altersspanne mit ein, in welcher naturgemäß der größte Teil des Wachstumsvorgangs vollzogen wird. Da für den Vergleich der empirischen Daten jedoch eine möglichst große Fallzahl wünschenswert ist, vollziehen wir diese notwendige Eingrenzung erst in diesem Schritt. In der **Tabelle 3.1.** sind auxologische Studiendaten aufgeführt und die vollständige Studienteilnehmerzahl derjenigen gegenübergestellt, die sich durch die Altersbegrenzung ergeben hat.

Als Maß für die Performance der angeführten Modelle im Vergleich, wählen wir die RMS-Abweichung (RMSE) der Prädiktion von der realen Größe für die jeweiligen Berechnungen. In der statistischen Auswertung werden die Residuen $AHP - AH$ (cm) und deren RMSE miteinander verglichen.

Statistische Signifikanz der Unterschiede in der Endgrößenprädiktion:

Die statistische Auswertung dieses Abschnittes wurde von PhD Hans Henrik Thodberg, Visiana, Dänemark durchgeführt.

Den hier vorliegenden Daten lassen sich zwei Eigenschaften (**Erläuterung in Abschnitt 2.2.1.**) zuschreiben, welche – möchte man eine realitätsgetreue statistische Testung durchführen – sich als Herausforderungen in der Umsetzung erweisen:

- a) Von Besuch zu Besuch interdependente Daten
- b) Paarige Daten

Da es sich bei den vorliegenden Daten um von derselben Grundlage Handröntgenbild (paarige Daten) und aufeinander aufbauende multiple Untersuchungstermine (von Besuch zu Besuch interdependente) Daten handelt, verwenden wir hier zur Auswertung einen zweiseitigen gepaarten t-Test, welcher in **Tabelle 3.4** aufgeführt ist.

Im Folgenden wird die statistische Signifikanz jetzt reliabel und effizient durch den Gebrauch der statistischen Methode „bootstrapping“ /“ziehen-mit-zurücklegen“ bestimmt, welches eine in der medizinischen Statistik gebräuchlich gewordene (Armitage, Berry et al. 1994) moderne statistische Technik ist.

Die Methode „bootstrapping“ wird verwendet, wenn bei Daten nicht bekannt ist, ob eine Normalverteilung vorliegt oder wenn das vorliegende Problem sehr kompliziert oder sogar unmöglich zu modellieren ist. In unserem Fall befinden wir uns in letzterer Kategorie: die gepaarte Natur der Daten ist nicht einfach zu modellieren (es könnte durch das Formulieren der korrelierenden Struktur der Daten durchführbar sein) und die explizite Modellierung der Jahres-Intervall-Abhängigkeit für den einzelnen Probanden erscheint sogar noch herausfordernder zu modellieren zu sein.

Die Intention der Anwendung dieser Methode ist es, herauszufinden wie viel besser die BoneXpert-Methode in der Endgrößenprädiktion als die Bayley-Pinneau-Methode ist. Der Unterschied in der Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung (rmse) zwischen zwei Methoden, wird der „Punktschätzer“ der Differenz genannt. Die Herausforderung besteht darin, die „Unsicherheit“ dieses Punktschätzers aus folgender Sichtweise zu beleuchten:

„Was ist der Standardfehler dieses Punktschätzers, welcher sich aus unserer spezifischen, zufälligen Stichprobe der pädiatrischen Population heraus ergibt?“

Auf diesem Standardfehler basierend, können dann die p-Werte der Nullhypothese berechnet werden. Die Intention des „bootstrappings“ ist es, die Notwendigkeit des Aufsetzens einer modell-basierten Formel zu vermeiden. Stattdessen werden viele Repetitionen des Datensatzes getreu der wahren Verteilung simuliert. Dies wird durch die Erzeugung immer neuer Versionen der experimentellen Daten auf Grundlage der beobachteten Daten mit „zurücklegen“ durchgeführt.

Aufbau des „bootstrappings“:

Dieser Absatz beschreibt den Aufbau des „bootstrapping“ - Vorgangs. Für jedes Geschlecht werden im Zuge des folgenden Vorgangs neue Stichproben generiert; N ist die Anzahl an Probanden eines Geschlechts. Jede neue Stichprobe wird wie folgt formuliert:

1. „mit zurücklegen“ wird aus dem Probandensatz eines Geschlechts eine neue Stichprobe der Anzahl N erzeugt, wobei jeder Proband mehr als einmal in der Probe auftauchen kann
2. Für jedes der N selektierten Subjekte werden von den einzelnen Besuchen (j ; 1 - 5) ebenso „mit zurücklegen“ neue Stichproben der Anzahl j generiert.

- a) von den Residuen (Residuum = AHP – AH) der einzelnen Besuche j werden die Residuen der einzelnen Methoden erzeugt
3. auf Grundlage der Residuen der miteinander verglichenen Methoden für alle neu generierten Stichproben aus den Probandensätzen und den Besuchs-Anzahlen wird die Testquantität U

$$U = \text{rms (Residuen Methode 1)} - \text{rms (Residuen Methode 2)}$$

berechnet.

Zusätzlich hierzu ebenfalls die alternativen Testquantitäten (eher für illustrative Zwecke)

$$U_1 = (\text{Residuen Methode 1}) \text{ und } U_2 = (\text{Residuen Methode 2})$$

berechnet.

Dies wird 20 000 Mal wiederholt, wodurch 20 000 Stichproben von U , U_1 und U_2 erzeugt werden. Ein geschätzter Standardfehler für 20 000 Beobachtungen, ist mit einem Variationskoeffizienten von $cv = 1 / \text{sqrt}(2 \times 20\,000) = 0.5\%$ ausreichend klein für unsere Belange.

Zunächst wird eine ungepaarter t-Test, jedoch mit dem jetzt korrekten Schätzer für den Standardfehler der rms – Differenz von $U_1 - U_2$ des „bootstrappings“, durchgeführt.

$$SE_{\text{dif}} = \sqrt{(SE(U_1))^2 + (SE(U_2))^2}$$

Die Testquantität Z_B beträgt dann

$$Z_B = (\text{Mittelwert}(U_1) - \text{Mittelwert}(U_2)) / SE_{\text{dif}}$$

Schlussendlich wird der Mittelwert (U) und der Standardfehler SE(U) berechnet. Die normalisierte Testquantität Z_C für den paarigen t-Test ist demzufolge

$$Z_C = \text{Mittelwert}(U) / \text{SE}(U)$$

Von diesen x-Werten wird angenommen, dass sie unter der Nullhypothese normalverteilt sind und demzufolge daraus die zweiseitigen p-Werte berechnet werden können (siehe **Tabelle 3.4**).

3. ERGEBNISSE

Von den ursprünglichen 1589 gesammelten Bilddatensätzen blieben nach Ausschluss derjenigen für welche Größe, Alter, oder Knochenalter fehlten und nach Ausschluss derjenigen, die eine unpassende Diagnose oder ein Knochenalter unter einem Jahr hatten, 448 vollständige Bilddatensätze übrig.

Tabelle 3.1: Auxologische Eigenschaften der kleinwüchsigen Kinder über eine Knochenalterspanne von > 2 - < 16 Jahren (obere Zeile pro Geschlecht, Anzahl n = 190) und über die selektierte Knochenalterspanne von > 7 - < 14 Jahren (untere Zeile pro Geschlecht, Anzahl n = 135). Die dargestellten Spalten fassen für o.g. Untergliederungen die Anzahl der vorhandenen Röntgenbilder der linken Hand, das jeweilige durchschnittliche chronologische Alter (CA), sowie durchschnittliches manuelles (manBA) und automatisches (autBA) Knochenalter zusammen (jeweilige Standardabweichung in Klammer). Die durchschnittliche Körperhöhe zum Zeitpunkt der Knochenaltermessungen (initial height, cm), sowie die Erwachsenengröße (adult height, cm). Die Standardabweichungs-Scores (SDS) sind für das manuelle (manBA (yrs) SDS) und das automatische Knochenalter (autBA (yrs) SDS), sowie für die Körperhöhe zum Zeitpunkt der Knochenaltermessung (Height (cm) SDS) und die Erwachsenengröße (AH (cm) SDS) dargelegt.

Group	No. of X-rays	CA	BA		Height			SDS		
			manBA (yrs)	autBA (yrs)	Initial (cm)	Adult (cm)	manBA (yrs)	autBA (yrs)	Height (cm)	AH (cm)
Boys	303	9.8 (3.6)	8.3 (3.5)	8.4 (3.6)	125.9 (18.4)	169.5 (6.3)	-1.0 (0.9)	-0.9 (0.9)	-2.1 (0.7)	-1.2 (0.9)
BA 7-14	169	11.8 (2.0)	10.3 (2.0)	10.6 (2.0)	136.2 (10.2)	168.6 (6.1)	-1.2 (1.1)	-1.0 (0.9)	-2.0 (0.7)	-1.3 (0.9)
Girls	145	9.5 (3.3)	7.9 (3.4)	8.1 (3.3)	123.1 (18)	155.5 (6.2)	-1.5 (1.0)	-1.2 (1.0)	-2.6 (1.1)	-1.6 (1.1)
BA 7-14	72	11.6 (1.6)	9.9 (1.6)	10.3 (1.7)	133.6 (8.6)	155.7 (4.6)	-1.5 (1.2)	-1.1 (0.9)	-2.4 (1.1)	-1.7 (0.8)

3.1. BoneXpert – manuelles Greulich-Pyle Knochenalter

Zur Analyse der Übereinstimmung, ist die Differenz zwischen den automatischen und den manuellen Knochenalterschätzungen in **Abbildung 3.1** gegen den Mittelwert aus beiden in einem Bland-Altman Plot und in **Tabelle 3.2** die RMS Abweichung und die Bias mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.

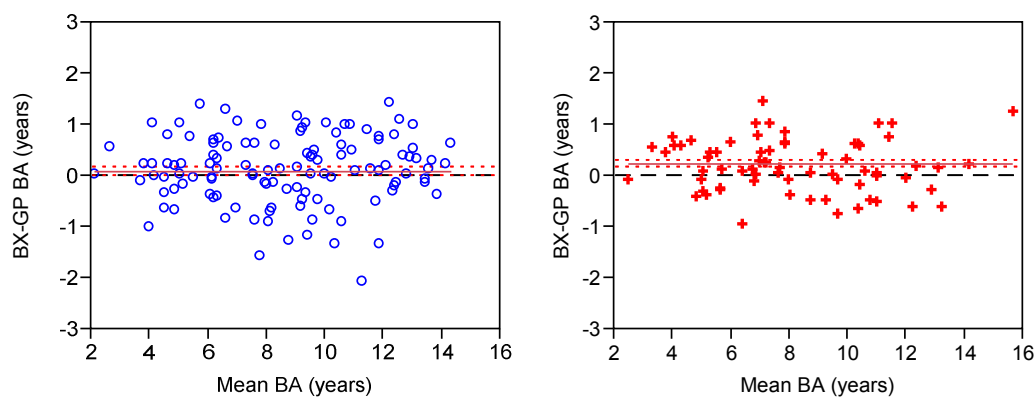


Abb.3.1:

Bland- Altman Diagramm (Jungen links Anzahl $n = 123$; Mädchen rechts Anzahl $n = 67$), in welchem über eine Spanne für das Knochenalter von 2 – 16 Jahren die gewichtete Abweichung des manuellen GP (GP BA) und des automatischen BoneXpert (BX BA) Knochenalters gegen deren gewichteten Mittelwert (Mean BA) gestellt wird. Die rote Linie zeigt die mittlere Abweichung der beiden Methoden voneinander. Die schmal gepunktete rote Linie veranschaulicht das 95%-Konfidenzintervall der mittleren Abweichung

Tabelle 3.2: *Die Genauigkeit des automatischen BA im Vergleich mit dem manuellen GP BA, quantifiziert als Präzision (rms deviation, rms Abweichung, Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung), mittlere Differenz und der Betrag der medianen Differenz für beide Geschlechter über das Altersintervall von > 2 - < 16 Jahren. Für die rms Abweichung und die mittlere Differenz sind für beide Geschlechter auch 95%-Konfidenzintervalle berechnet.*

Sex	rms deviation (years)	95% CI RMS deviation	Mean difference (BX - GP) (years)	95% CI Mean difference	Median signed difference (BX - GP) (years)
boys	0.69	[0.64; 0.75]	0.08	[0.003; 0.16]	0.13
girls	0.47	[0.42; 0.53]	0.24	[0.16; 0.31]	0.17

Beim Vergleich der Bilder hinsichtlich der Übereinstimmung des manuell und des automatisch geschätzten Knochenalters, fällt bei 21 Röntgenbildern (**Tabelle 3.3**) auf, dass diese sich hier um mehr als 1.5 Jahre unterscheiden. Da wir vermuten, dass dieser Unterschied eventuell daraus resultiert, dass das Röntgenbild auf Grundlage des Greulich & Pyle-Atlas nicht eindeutig und harmonisch zu beurteilen ist, oder dass dem damaligen manuellen Schätzer des Röntgenbildes ein Fehler unterlaufen war, ließen wir diese Bilder doppelt verblindet von drei geschulten pädiatrischen Endokrinologen erneut befunden, um einen den wahren Wert besser beschreibenden Mittelwert zu erhalten. Diesen Wert nennen wir im Folgenden Referenz-Knochenalter, um ihn vom Original-Knochenalter abgrenzen zu können.

Diese erneuten Befundungen der Röntgenbilder stellen jedoch im gewissen Sinne eine Optimierung der manuell geschätzten Werte dar, da die Schätzungen aus ihrem klinischen Umfeld in optimierte Testbedingungen befördert werden, aus welchen unweigerlich verbesserte Werte resultieren müssen. Einer Überlegung zufolge, die empirischen Daten möglichst unverfälscht und ihrem klinischen Umfeld möglichst realitätsgetreu zu belassen, veranlasst uns dazu, die verbesserten Datensätze in den Berechnungen nicht zu berücksichtigen und zu den zuvor erhobenen Berechnungen zurückzukehren. Die verbesserten Datensätze sind demnach nur in der Tabelle dargestellt, in den zugehörigen Schaubildern jedoch nicht berücksichtigt.

Im Folgenden dennoch die Resultate der Rebefundungen:

Das Referenz-Knochenalter unterscheidet sich, im Gegensatz zum Original-Knochenalter, in keinem der erneut befundeten Fälle um mehr als 1.5 Jahre vom BX BA. Wir gehen davon aus, dass es sich bei diesen 21 Bildern um grobe Fehler in der manuellen Bestimmung gehandelt hat. Das Referenz-Knochenalter wird in $\frac{2}{3}$ der Fälle besser durch das BX BA dargestellt, als durch das manuelle GP BA.

Tabelle 3.3: Diese Tabelle veranschaulicht die 21 Röntgenbilder, bei welchen eine Abweichung von > 1.5 Jahren zwischen dem manuellen (GP) und automatischen (BX) Knochenalter (BA) auffiel. Die 21 Röntgenbilder wurden verblindet von drei pädiatrisch-endokrinologischen Fachärzten befundet und der Mittelwert dieser drei erneuten Befundungen das „Referenz-Knochenalter“ (Reference BA) genannt. Die Abweichung („rating differences“) des manuellen GP BA (GP – Reference) und des automatischen BX BA (BX – Reference) vom Referenz-Knochenalter wurde berechnet. In 7 der 21 Fälle lag das Referenz-Knochenalter näher am manuellen GP BA als am automatischen BX BA. Dies ist als „X“ - „BX BA worse“, „BX BA schlechter“ - vermerkt. Die Differenz zwischen dem automatischen und dem Referenz-Knochenalter zeigt einen größeren mittleren (mean) und eine geringere Standard-Abweichung (SD), als es bei der Differenz zwischen dem manuellen und dem Referenz-Knochenalter der Fall ist. Des Weiteren sind in der Tabelle die Codenummer (ID), die Bildnummer (image), das Geschlecht (gender), das chronologische Alter (CA) und die Einzelwerte der einzelnen Röntgenbefundungen (BA-ratings - BX, GP, Reference) dokumentiert.

ID	Image	Gender	CA	BA ratings (years)			Rating differences (years)		
				BX	GP	Reference ^a	GP - Reference	BX - Reference	BXBA worse
315	3	girl	9.8	9.2	7.7	8.3	-0.6	1	X
3723	1	girl	6.1	4.1	2.5	3.3	-0.8	0.7	
3723	4	girl	13.6	11.5	10	10	0	1.5	X
4218	1	girl	4.6	2.9	4.5	2.9	1.6	0	
4218	2	girl	7	5.4	7	5.4	1.6	-0.1	
5143	1	girl	9.3	7.9	10	6.8	3.2	1.1	
5453	2	girl	8.2	6.4	3.5	5.9	-2.4	0.4	
421	2	boy	10.5	9.1	7	8.5	-1.5	0.6	
496	1	boy	14.2	13.1	11.5	12.3	-0.8	0.8	X
2173	4	boy	12.2	10.2	8.5	9.8	-1.3	0.4	
3671	2	boy	8.1	5.1	7	5.5	1.5	-0.4	
3671	3	boy	10.1	6.3	8	7.3	0.7	-1.1	X
3761	3	boy	9.8	9.2	7	8.7	-1.7	0.5	
3761	4	boy	10.8	10.4	8	9.5	-1.5	0.9	
3761	5	boy	12.2	11.8	10	11.3	-1.3	0.4	
3807	1	boy	5.9	5	3.5	4.3	-0.8	0.8	X
3961	1	boy	5.8	5.8	3.5	5.3	-1.8	0.4	
4371	1	boy	5.5	4.8	3	4	-1	0.8	
5355	1	boy	5	4.4	2.5	2.8	-0.3	1.6	X
6165	1	boy	10.8	8.6	7	7.3	-0.3	1.2	X
7144	1	boy	10.5	9.7	8	9	-1	0.7	
Mean				7.6	6.7	7.1	-0.4	0.6	
SD				2.9	2.7	2.8	1.4	0.6	

3.2. Das BoneXpert-Wachstumspotential

Abbildung 3.2 zeigt das Wachstumspotential gegen das manuelle Knochenalter und das automatische Knochenalter über die Altersspanne von 2 - 16 Jahren (siehe Methodenteil). Über die gesamte Altersspanne des Knochenalters nimmt das Wachstumspotential linear für beide Methoden der Knochenaltersbestimmung ab.

Mädchen zeigen geringere Werte für das Wachstumspotential und eine größere RMS-Abweichung, als es bei Jungen der Fall ist in beiden Methoden. Die Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung ist für das manuelle Knochenalter etwas größer, als für das BoneXpert-Knochenalter für beide Geschlechter.

Die Relevanz und Signifikanz dieser Unterschiede wird mit den Endgrößenprognosemodellen getestet (**Abbildung 3.3, Tabelle 3.4**).

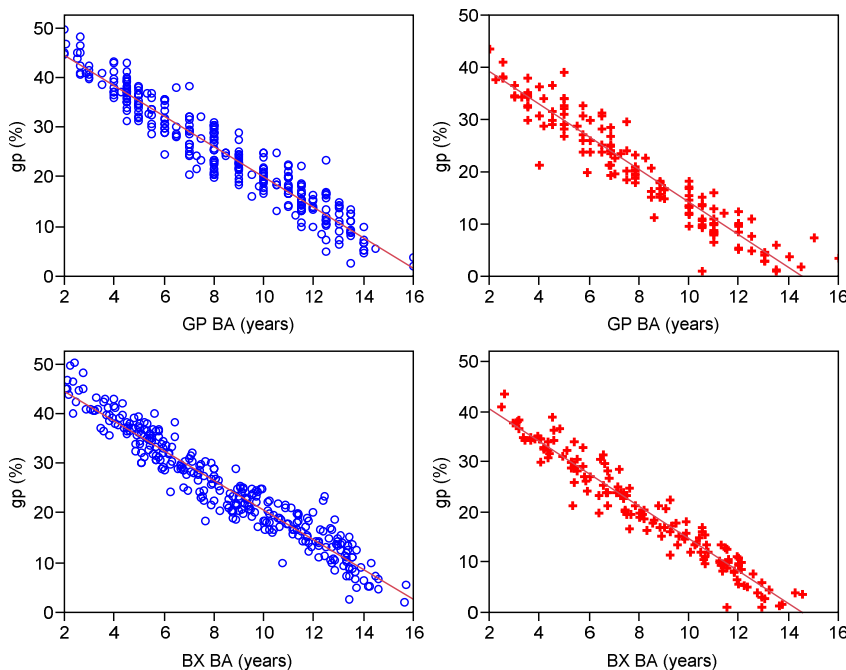


Abb. 3.2:

Das Wachstumspotential (growth potential, gp) wird gegen das manuelle GP (obere Zeile) und das automatische BX (untere Zeile) Knochenalter (BA) für Jungen (links, Anzahl $n = 303$) und Mädchen (rechts, Anzahl $n = 145$) aufgezeichnet. Die rote Linie veranschaulicht die lineare Anpassung des Wachstumspotentials an das Knochenalter. Die Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung („rms error“) der linearen Anpassung beträgt für das manuelle GP BA 3.0 für Jungen und 3.6 für Mädchen. Für das automatische BX BA beträgt sie 2.8 für Jungen und 2.9 für Mädchen.

Im Zusammenhang einer weiteren publizierten Studie (Thodberg, Neuhoef et al. 2010) wurde die Korrelation des Wachstumspotentials zum Knochenalter dahingehend noch untersucht, wie sich die beiden Parameter in einzelnen Alterssäulen verhalten. Da die Kinder in unserer Studie nicht wie in der o.g. Studie genau an ihrem Geburtstag oder zu einem sonstigen, für alle Kinder geltenden, Zeitpunkt untersucht worden sind, kann dieses Instrument in die Analyse nicht hinzugefügt werden.

3.3. Erweiterung des Endgrößenprognosemodells

In **Abbildung 3.3** sind die Residuen von **AHP - AH** gegen das Knochenalter für das Bayley - Pinneau Model und das BoneXpert Modell, mit und ohne Berücksichtigung der Elterngröße, über die klinisch relevante Altersspanne eines Knochenalters von 7 - 14 Jahren aufgezeichnet.

Alle vier Varianten der Endgrößenprädiktion, mit Ausnahme der Bayley - Pinneau Prädiktion bei Jungen, tendieren dazu, die Erwachsenengröße etwas zu unterschätzen.

Die RMS Abweichung der Residuen ist für die Bayley-Pinneau Prädiktion (BP AHP) am Größten und für die BoneXpert Prädiktion unter Berücksichtigung der Elterngröße (BXp AHP) bei beiden Geschlechtern am geringsten.

Im Vergleich der Differenzen der RMS Abweichungen bei Paaren der untersuchten Methoden, sind die p-Werte der paarigen t-Tests (**statistische Grundlagen in Abschnitt 2.2.1. und 2.2.5 erläutert**) alle statistisch signifikant. Dies ist, ebenso wie die Residuen und die Abweichungen der erhobenen Werte von der Norm in SDS in **Tabelle 3.4** veranschaulicht.

Tabelle 3.4: Das Verhalten der Endgrößenprädiktionsmodelle.

Das Bayley-Pinneau Modell unter Gebrauch des manuellen GP Knochenalters (BP AHP), das BoneXpert Modell für den Gebrauch des manuellen GP (BXman AHP) und des automatischen BX (BX AHP) Knochenalters, sowie das BoneXpert Modell unter Berücksichtigung der Elterngröße (BXp AHP) unter Gebrauch des automatischen Knochenalters, werden miteinander hinsichtlich des Standardabweichungs-Scores (SDS, standard deviation = SD) der Endgrößenprädiktion (AHP SDS), der mittleren Abweichung der Residuen (mean residual), deren Score (mean residual SDS) und der mittleren quadratischen Abweichung (rms) verglichen.

Die p-Werte der Differenzen zwischen den einzelnen miteinander verglichenen AHP Methoden werden als paarige Untersuchungen analysiert (siehe Tabelle 1 für die Anzahl der Patienten und deren Erwachsenengrößen).

Short name	Bone age method	AHP model	Parental height	Boys				Girls					
				AHP SDS	Mean residual (cm)	Mean residual SDS	RMS (cm)	p	AHP SDS	Mean Residual (cm)	Mean residual SDS	RMS (cm)	p
BP AHP	Manual	BP	No	-1.3	1.2	0.2	6.45	0.0013 ^a	-1.9	-0.9	-0.2	4.59	0.04 ^b
BXman AHP	Manual	BX	No	-1.6	-0.5	0.3	4.99		-1.7	-0.3	0.0	4.2	
BX AHP	automated	BX	No	-1.6	-1.3	-0.2	4.86		-2	-1.1	-0.2	3.86	
BXp AHP	automated	BXp	Yes	-1.6	-0.5	-0.1	4.56	0.0001 ^b	-1.9	-0.5	-0.1	3.37	0.02 ^b

^a vergleicht BP AHP mit BX AHP

^b vergleicht BX AHP mit BXp AHP

mean residual = Prädiktion minus echte Endgröße

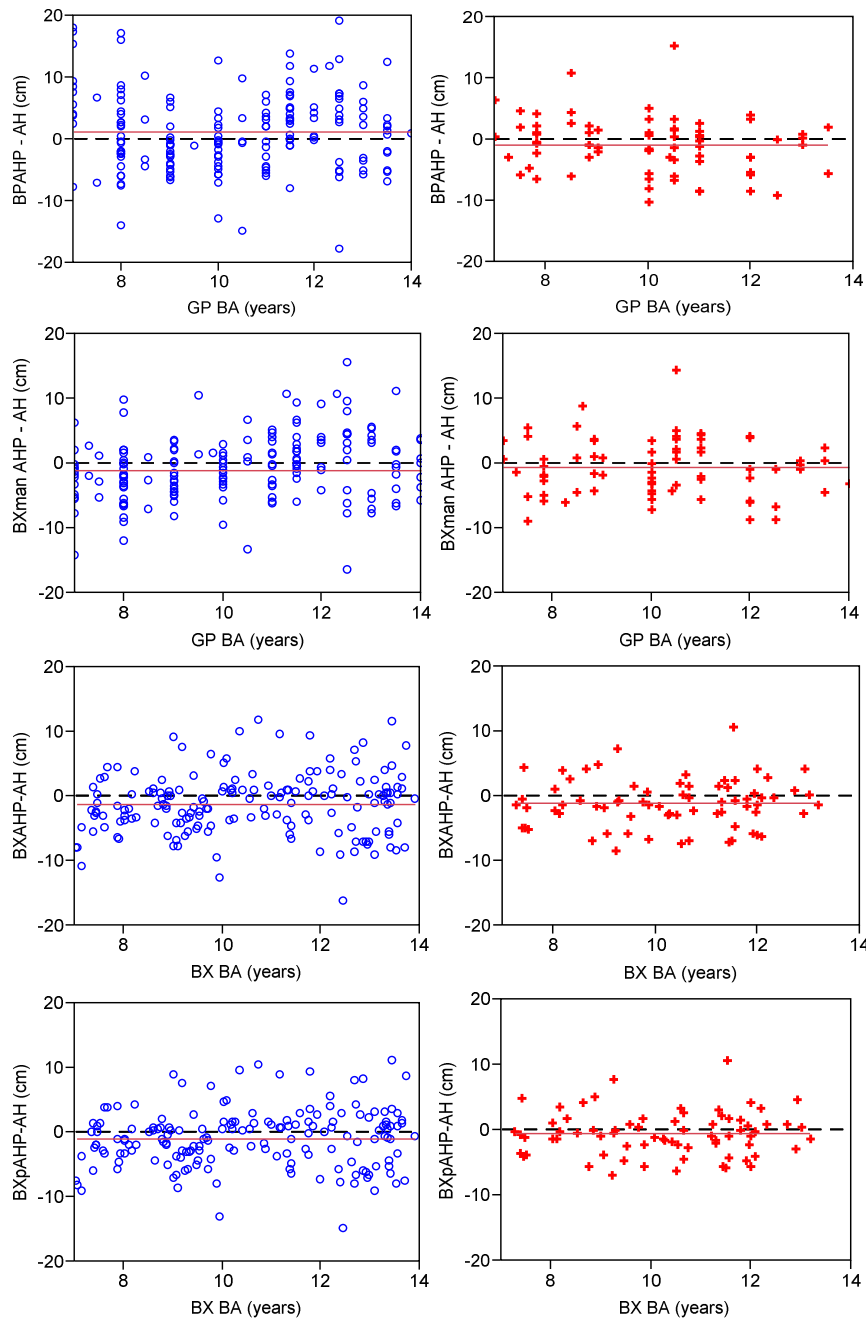


Abb.3.3:

Die von den vier Modellen prognostizierten Endgrößen (AP) minus die erreichten Erwachsenengrößen (AH), d.h. das Bayley – Pinneau AHP Modell (BP AHP), das BoneXpert AHP Modell für das manuelle GP BA (BXman AHP), das BoneXpert AHP Modell (BX AHP) und das BoneXpert AHP Modell mit Berücksichtigung der Elterngröße (BXp AHP), werden jeweils gegen das manuelle (GP BA) und das automatische (BX BA) Knochenalter (von oben nach unten) für Jungen (links) und Mädchen (rechts) dargestellt. Für die Bayley – Pinneau Endgrößenprädiktion wurde das manuelle GP Knochenalter verwendet (obere beide Schaubilder). Die BoneXpert Endgrößenprädiktion wurde für das manuelle GP und das automatische BX Knochenalter durchgeführt (mittlere zwei Zeilen). Die BoneXpert Endgrößenprädiktion mit Berücksichtigung der Elterngröße wurde für das automatische BX Knochenalter durchgeführt.

Die roten Linien zeigen die mittlere Abweichung der Residuen AHP – AH.

Die paarweisen Analysen sind in oben gezeigter Tabelle 3.4. dargestellt. Die beobachteten Differenzen sind – obwohl die Differenzen in „rms error“ recht klein sind - alle mit sehr kleinen p-Werten < 0.05 statistisch signifikant.

Für exemplarische Belange führen wir für den Vergleich des Bayley-Pinneau Modells mit dem BoneXpert Modell bei Mädchen, die drei unterschiedlichen potentiell möglichen in **2.2.1. und 2.2.5.** erläuterten statistischen Testmethoden durch. Würden paarige Daten in einem unpaarigen t-Test angewandt, so würde durch die Vergrößerung des p-Werts die Power der statistischen Analyse stark reduziert werden:

Tabelle 3.5. Testresultate für Mädchen im Vergleich des paarigen und unpaarigen „bootstrappings“ und des konventionellen t-Tests für das Testpaar BP AHP – BX AHP. Die Tabelle zeigt die Testquantität U, die jeweiligen p-Werte, die Art des Tests und die Paarigkeit für die Mädchen $> 7 - < 14$ Jahren der untersuchten Stichprobe. Aus der Testquantität lässt sich in Tabellen (paarig – unpaarig) der p-Wert ablesen.

	Paarig oder unpaarig	Testquantität	P-Wert
Einfache, konventionelle Analyse	Unpaarig	1.14	0.26
Bootstrapping	Unpaarig	1.07	0.28
Bootstrapping	Paarig	2.03	0.04

Anhand der Tabelle 3.5. wird deutlich, dass die Power der Studie deutlich zunimmt, werden die Daten als paarige Experimente analysiert.

Die RMSE als Streumaß der Daten vom Mittelwert für die BoneXpert-Endgrößenprognose erscheint uns mit 4.86 cm für Jungen (RMSE = 4.56 cm unter Berücksichtigung der Elterngröße) und 3.86 cm für Mädchen (RMSE = 3.37 cm) recht groß, weshalb wir in einem weiteren Schritt über die Qualität der uns vorliegenden Studiendaten reflektieren.

Die Datenqualität kann von Studie zu Studie stark schwanken. Die erste (Prader, Largo et al. 1989) Zürcher Longitudinalstudie beispielsweise hat eine sehr gute Datenqualität. Die BoneXpert-Studien bezüglich der Genauigkeit des

Knochenalters und der Präzision der Endgrößenprädiktion sind sehr sensitiv für Aspekte der Datenqualität, wenn nicht sogar eher ein Test für die Güte der Daten, als für die angewandte Methode BoneXpert.

Aus diesem Grund sollte eine Aussage wie *„die Endgrößenprädiktion bei Tübinger Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs ist weniger genau, weil die Probandengruppe inhomogener ist“*, sehr kritisch hinterfragt werden.

Gut sind unsere Studien jedoch aufgrund ihres longitudinalen Wesens. Die Longitudinalität vereinfacht das Aufdecken und Beheben von Fehlern.

Die angestellten Überlegungen veranlassen zur Formulierung von bezüglich ihrer Eigenschaften sozusagen „vergoldeten“ HPSS-Beobachtungen mit folgenden Ein – / Ausschlusskriterien:

- a) Mindestens zwei Besuche
- b) Überprüfung der Ausreißer im longitudinalen Verlauf und Selektion derer ohne jegliche Abweichungen zwischen den Residuen der Endgrößenprädiktionen von zwei Besuchen desselben Kindes
- c) Bei Fällen wie b) Überprüfung der realen Erwachsenengröße und Korrektur derer bei einer Abweichung der beiden Werte > 2.5 cm

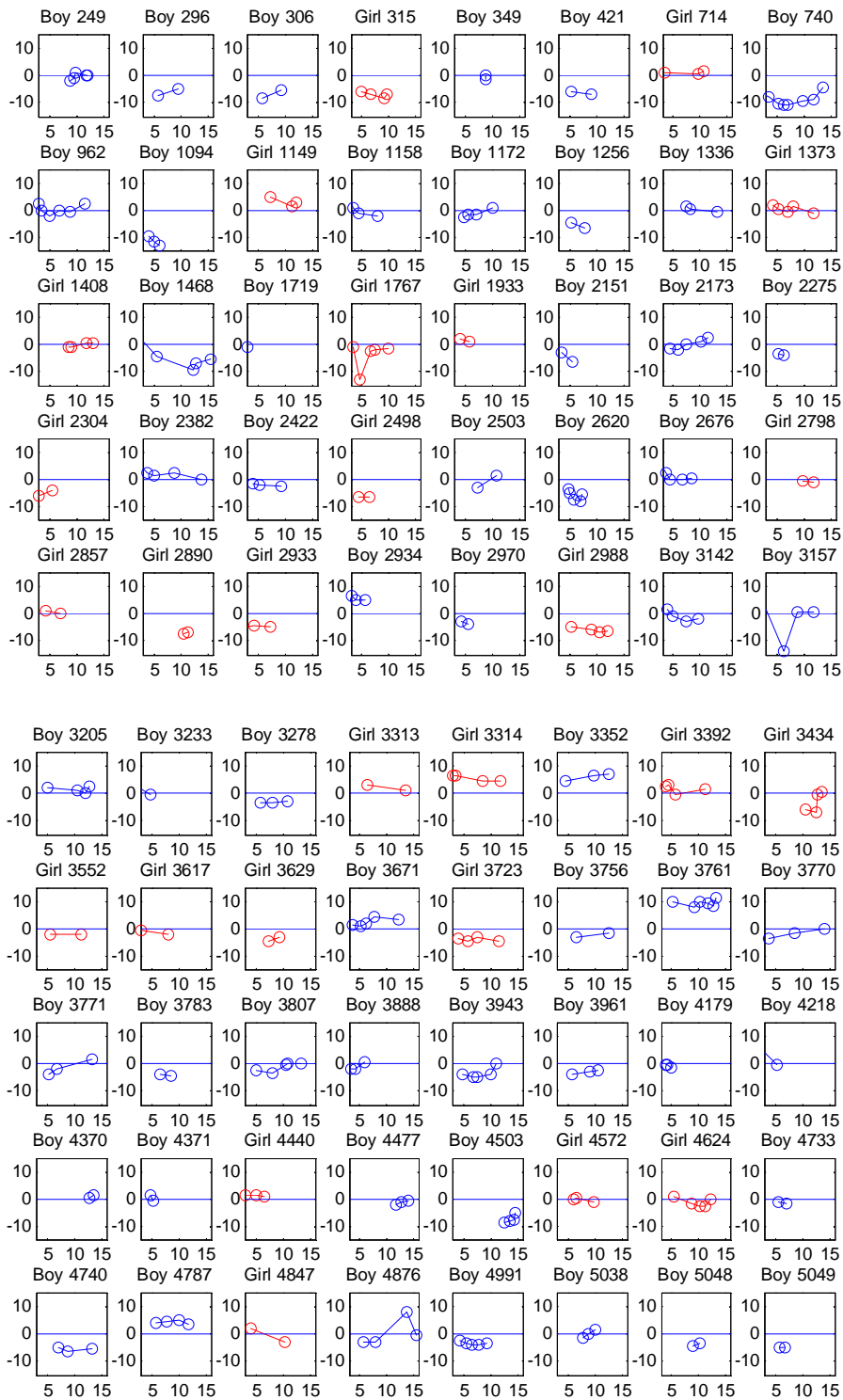
Kommentar zu c): durch die Bestimmung einer Obergrenze von max. 2.5 cm, wird dem Aspekt Rechnung getragen, dass eine Diskrepanz der Größemessung von üblicherweise bis zu 2.5 cm akzeptiert wird (Einschluss des „maximalen Messfehlers“), Probanden bei deren Messungen es sich jedoch um Schreibfehler handeln müsste, zur Qualitätsoptimierung ausgeschlossen werden.

Der selektierte Datensatz wird natürlich eine geringere Probandenzahl haben, sollte sich jedoch herausstellen, dass ihr Fehler in der Endgrößenprädiktion signifikant kleiner ist, so wäre dies ein Zeichen dafür, dass unser nicht „vergoldeter“ Datensatz von schlechter Qualität ist.

Im folgenden Abschnitt führen wir unsere Berechnungen anhand der verbleibenden 119 Kinder mit 407 Datensätzen (281 männliche und 126 weibliche) durch.

3.3.1. Ausreißer in der Endgrößenprognose

Folgende Kinder werden nun in die Berechnungen eingeschlossen:



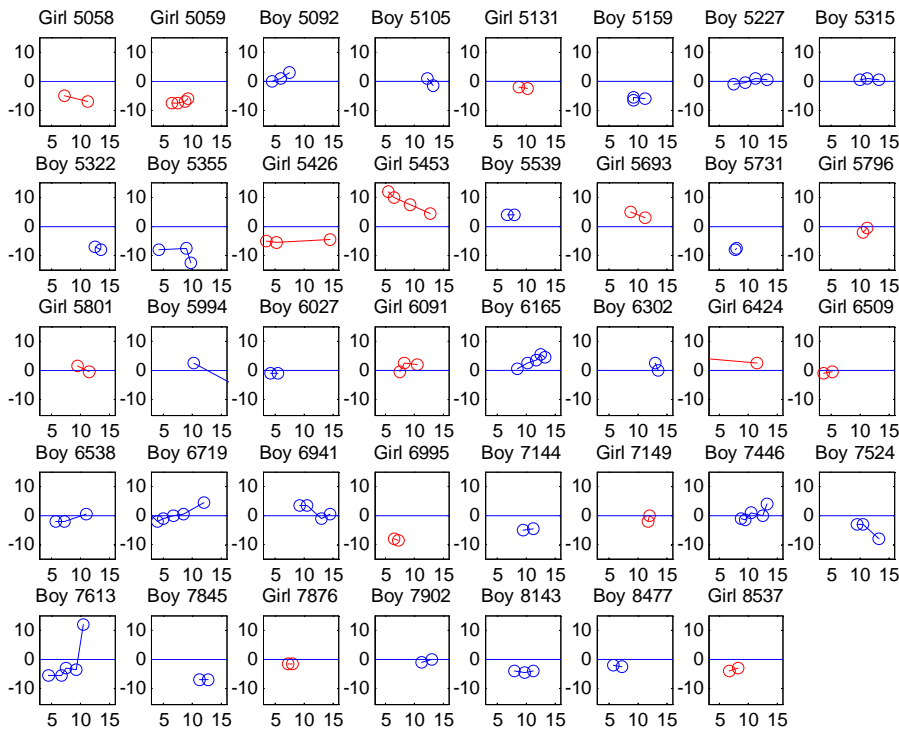


Abb. 3.4: Darstellung der Abweichung der AHP von der tatsächlichen Erwachsenengröße in Zentimetern (cm), Residuen $AHP - AH$ (Ordinate, vertikal), in Relation zum BoneXpert Knochenalter (Abszisse, horizontal) im Verlauf bei den Kindern die mehr als eine Untersuchung hatten (zur „vergoldeten Selektion“; $n = 119$)
Erläuterung: Die hier dargestellten Kinder sind bezüglich ihres „Fehlers in der Endgrößenprädiktion“ ($AHP - AH$, versus $BX BA$) „nachvollziehbar im Verlauf“. D.h. der Endgrößenprädiktionsfehler wird im Verlauf des Knochenalters in seiner Gesamtheit als Unter- oder Überschätzung entweder geringfügig größer, kleiner oder bleibt gleich.

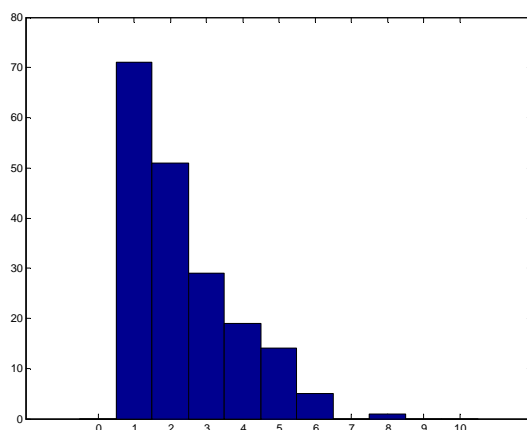


Abb. 3.5.: Verteilung Anzahl der Probanden (Ordinate) und Häufigkeit der Besuchszahl (Abszisse)

Durch die Selektionskriterien fielen allein 71 Probanden (**Abbildung 3.5**) mit einer Besuchszahl von $n = 1$ durch unser Raster.

Aus **Abbildung 3.4.** sind sechs Kinder auffällig, die unter die „vergoldeten“ Einschlusskriterien fallen, jedoch bezüglich des Fehlers in der Endgrößenprädiktion „Sprünge“ machen, oder sonstige Auffälligkeiten haben, die durch einen physiologischen Verlauf eigentlich nicht erklärbar sind (erste sechs Kinder in Abbild 3.6).

Mädchen 1767 Besuch 2

Junge 3157 Besuch 3

Junge 4876 Besuch 3

Junge 5355 Besuch 4

Junge 7524 Besuch 4

Junge 7613 Besuch 5

Mädchen 1767:

KEV; Erwachsenengröße: 158 cm; BoneXpert Endgrößenprädiktionen: 156.78 cm (Besuch 1), 145.43 cm (Besuch 2), 155.72 cm (Besuch 3), 156.23 cm (Besuch 4), 156.46 cm (Besuch 5).

Junge 3157:

Kleinwuchs; Erwachsenengröße: 164.2 cm; BoneXpert Endgrößenprädiktionen: 167.98 cm (Besuch 2), 150.56 cm (Besuch 3), 164.79 cm (Besuch 4), 164.9 cm (Besuch 5).

Junge 4876:

IUGR; Erwachsenengröße: 165 cm; BoneXpert Endgrößenprädiktionen: 161.86 cm (Besuch 1), 161.81 cm (Besuch 2), 172.76 cm (Besuch 3), 164.61 cm (Besuch 4).

Junge 5355:

Kleinwuchs; Erwachsenengröße: 178.3 cm; BoneXpert Endgrößenprädiktionen: 170.63 cm (Besuch 2), 165.63 cm (Besuch 3).

Junge 7524:

Kleinwuchs; Erwachsenengröße: 172 cm; BoneXpert Endgrößenprädiktionen: 168.79 cm (Besuch 1), 168.64 cm (Besuch 2), 163.95 cm (Besuch 3).

Junge 7613:

Kleinwuchs; Erwachsenengröße: 167.5 cm; BoneXpert Endgrößenprädiktionen: 162.04 cm (Besuch 1), 162.22 cm (Besuch 2), 164.42 cm (Besuch 3), 164.23 cm (Besuch 4), 179.36 cm (Besuch 5).

Da sich bei diesen Kindern auch nach sorgfältigster und gründlichster Untersuchung der in der Datenbank hinterlegten und erhobenen Daten diese als unauffällig gestalteten, und diese Kinder grundsätzlich neben der Endgrößenprädiktionsfehler unauffällig waren – sich diese offensichtliche Fehlerhaftigkeit also keiner kausalen Ursache zuführen lies - entschließen wir uns dazu, fünf dieser Besuche aus der Gruppe auszuschließen. Kind Nummer sechs wurde in der Auswertung belassen, da die Auffälligkeit im Zusammenhang mit einer Differenz zwischen dem BoneXpert – und dem manuellen Knochenalter zu erklären war.

Weiterhin sind vier Kinder mit durchgehend falschen Werten für die Endgrößenprädiktion im Vergleich mit der erhobenen Erwachsenengröße auffällig (letzte vier Kinder in Abb. 3.6):

Junge 1094

Junge 3761

Junge 5322

Mädchen 6995

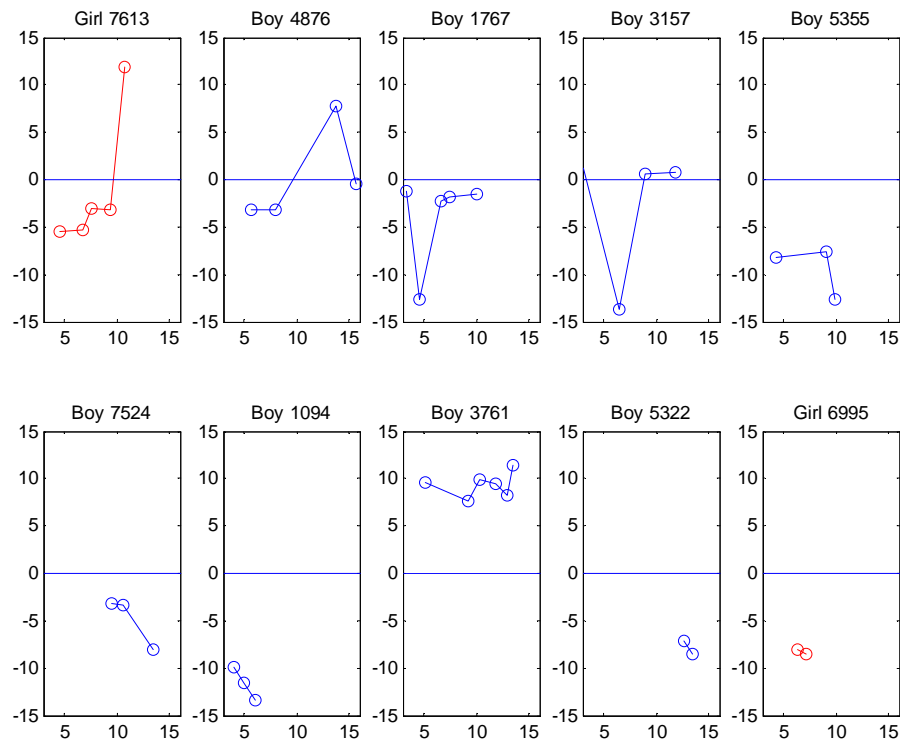


Abb.3.6: Ausreißer in der Endgrößenprognose II

Erläuterung: Darstellung der Abweichung der AHP von der tatsächlichen Erwachsenengröße in Zentimetern (cm) in Relation zum BoneXpert Knochenalter; Abbildung jeweils Anzahl der vorhandenen Datensätze/ Kind. Die sechs Kinder mit irregulärem Endgrößenprädiktionsfehler im Verlauf und die vier Kinder mit durchgehend falscher Endgrößenprädiktion.

Die Kontaktierung von Kind Nr. 5322 (Abbildung 3.7), Nr. 1094 (Abbildung 3.8) und Nr. 3761 (Abbildung 3.9) ist im Folgenden dargestellt. Die erneute Kontaktierung von Mädchen Nr. 6995 blieb nach mehrmaligem Versuchen erfolglos.

1) Kind Nr. 5322 (Abb. 3.7):

Ein zum Zeitpunkt der ersten Handröntgenaufnahme 13 Jahre und 9 Monate alter Junge, mit einer Körpergröße von 145,4 cm und einem BoneXpert-Knochenalter von 12.7 Jahren hat ein Wachstumspotential von 16.6 %. Im Laufe des folgenden Jahres nimmt das Wachstum und die ossäre Entwicklung einen linearen Verlauf – ein gutes Jahr später ist der Junge mit 15 Jahren 150.6 cm groß, hat ein Knochenalter von 13.5 Jahren und ein noch zu erwartendes Wachstumspotential von 13.6 %. Zu diesem Zeitpunkt liegt der Junge genau in seinem familiären Erwartungshorizont – sein Vater ist 171.8 cm und seine Mutter 162 cm groß, BoneXpert ermittelt aufgrund dieser Daten eine Endgrößenprognose von 166 cm.

Aus uns bislang jedoch noch nicht erklärbarer Ursache, muss der schlanke sportliche junge Mann, jedoch einen

Mechanismus entwickelt haben, der es ihm ermöglicht hat, den unweigerlich für ihn zu früh eintretenden Wachstumsstopp tatsächlich aufzuschieben, denn der junge Mann berichtete, er habe eine **Endgröße von 174.3 cm** erreicht. Dies liegt weit oberhalb von unseren Erwartungen. Retrospektiv betrachtet stellt sich, auch unter Berücksichtigung eines Messfehlers von ± 2.5 cm, hier die Frage, ob der junge Mann wirklich richtig gemessen wurde.

The screenshot shows the BoneXpert software interface with the following data fields:

BoneXpert - Version 1.7.0.22 (c) V...	
View Report Settings Help	
Print Clear	
BoneXpert	
Last name	
First name	
ID	
Birth date	
X-ray date	
Gender	Male
Ethnicity	Caucasian
Age	15
Bone age (GP)	13.5
Bone age SDS	-1.20
Bone Health Index	
BHI SDS	
Height (cm)	150.6
Father's height (cm)	171.8
Mother's height (cm)	162
Pred.adult height (cm)	166.6 ± 3.4 cm

2) Folgender Wachstumsverlauf ist ebenso bemerkenswert (Kind Nr. 1094, **Abb. 3.8**):

Ein Junge erhält bei drei im jährlichen Abstand folgenden Besuchen, im Alter von fünfeneinhalb bis achteinhalb Jahren, eine Röntgenuntersuchung der Hand. Die Retardierung des Knochenalters vergrößert sich in diesem zeitlichen Rahmen von eineinhalb Jahren auf zwei Jahre und drei Monate Rückstand, ein Aspekt, der für das Wachstum von Vorteil sein kann. In einem familiären Rahmen einer Größe von 175 cm väterlicherseits und 160.5 cm mütterlicherseits, ermittelt BoneXpert auf Grundlage der drei Besuche eine mittlere Endgrößenprognose von 168.9 cm (170.59 cm, 168.98 cm, 167.8 cm, ohne Berücksichtigung der Elterngröße; 170.36 cm, 168.97 cm, 167.26 cm mit Elterngröße) – ein Wert, welcher niedrig normal im familiären Rahmen liegt. Der junge Mann ist jedoch mit einer **Erwachsenengröße von 180.5 cm** um 12 cm über sein erwartetes Ziel hinausgewachsen. An dieser Stelle böte sich auch ein Ansatz, speziellen Mechanismen, welche einen ungünstig frühen Wachstumsstopp verhindern, auf den Grund zu gehen.

The screenshot shows the BoneXpert software interface with the following data:

BoneXpert - Version 1.7.0.22 (c) V...	
View Report Settings Help	
Print Clear	
BoneXpert	
Last name	
First name	
ID	
Birth date	
X-ray date	
Gender	Male
Ethnicity	Caucasian
Age	8.44
Bone age (GP)	6.08
Bone age SDS	-1.88
Bone Health Index	
BHI SDS	
Height (cm)	120
Father's height (cm)	175
Mother's height (cm)	160.5
Pred.adult height (cm)	167.8 ± 3.7 cm

3) Kind Nr. 3761 (Abb. 3.9):

Solche Ereignisse können auch in die entgegengesetzte Richtung auftreten – an diesem Beispiel zeigt sich, dass die manuelle Endgrößenprognose insuffizient war, aber auch BoneXpert an seine Grenzen stößt:

Ein 15 Jahre und drei Monate alter Junge mit einer Körpergröße von 151 cm ist zu diesem Zeitpunkt schon des Öfteren in der Wachstumssprechstunde gewesen; das Wachstum und die Knochenreife sind bis zu diesem Zeitpunkt linear verlaufen. Zum Zeitpunkt der aktuellen Röntgenaufnahme ist das Knochenalter retardiert bei 13.4 Jahren. Hieraus resultierend und aufgrund der Tatsache, dass seine Eltern 185.7 cm (Vater) und 167.5 cm (Mutter) groß sind, erhält der Junge eine manuelle Endgrößenprognose von 173 cm. BoneXpert weist dem Röntgenbild ein noch verbleibendes Wachstumspotential von 2.8 % zu. Der junge Mann jedoch

The screenshot shows the BoneXpert software interface with the following data:

BoneXpert - Version 1.7.0.22 (c) V...	
View Report Settings Help	
Print Clear	
BoneXpert	
Last name	
First name	
ID	
Birth date	
X-ray date	
Gender	Male
Ethnicity	Caucasian
Age	15.25
Bone age (GP)	13.4
Bone age SDS	-1.57
Bone Health Index	
BHI SDS	
Height (cm)	151
Father's height (cm)	185.7
Mother's height (cm)	167.5
Pred.adult height (cm)	168.9 ± 3.4 cm

berichtet, er sei nach diesem Röntgenbild noch fast zehn Jahre gewachsen, das Wachstum habe erst mit 26 Jahren aufgehört und er sei jetzt **161 cm groß**. Zurück gerechnet hätte der Proband mit einer Körpergröße von 151 cm ein verbleibendes Wachstumspotential von 6.2 % gehabt. Dies lässt auch auf einen Versuch des Körpers hindeuten, einen Mechanismus anzuwenden zu wollen, den Wachstumsstopp so weit wie möglich hinauszuzögern, um eine optimale Endgröße zu erreichen. Hier wird deutlich, dass mit einer Endgrößenüberschätzung von 12 cm in diesem Fall weder die manuelle Prognose, noch die Beurteilung durch BoneXpert, hier wurde dem Jungen ein verbleibendes Restwachstum von 18 cm gewährt, zutreffend war. Dennoch liegt BoneXpert mit seiner Einschätzung um vier Zentimeter näher an der wahren Größe dran, auch wenn sich hier die Frage stellt, wieso sich in diesem Exempel eine recht große Diskrepanz von 4 cm zeigt.

Wir entschließen uns dazu, diese drei Kinder in der Gruppe zu belassen; die Daten des erfolglos kontaktierten Kindes Nr. 6995 auszuschließen.

Aus diesem nun gründlich reflektierten, gereinigten und selektierten Datengut überprüfen wir, ob unsere Maßnahmen zu einer Reduzierung des Fehlers in der Endgrößenprädiktion („RMSE der Residuen AHP – AH“) geführt haben und vollziehen die initial durchgeführten Berechnungen für eine BoneXpert Endgrößenprognose BX AHP in Relation des Verlaufs des BoneXpert Knochenalters für Mädchen und Jungen getrennt erneut.

Nach gründlicher Überlegung erscheint uns die Reduktion der Streuung mit einem RMSE für BX AHP bei Jungen mit 3.43 cm und bei Mädchen mit 3.21 cm nicht ausreichend, um dafür den Datensatz bezüglich seiner Power auf die Hälfte zu reduzieren (207 Datensätze).

Da ein hinreichend großes Datenkollektiv auch ein wichtiger Aspekt von guter Datenqualität ist, haben wir uns dazu entschlossen, die ursprüngliche Version der Berechnungen mit der vor diesem Exkurs stehenden Datenanzahl von 135 Kindern (92 Jungen und 43 Mädchen) mit 241 Datensätzen (169 männlich und 72 weiblich) zu belassen.

4. DISKUSSION

Der in dieser Studie vorliegende Datensatz ist repräsentativ für Patienten, welche sich mit idiopathischem Kleinwuchs und konstitutioneller Entwicklungsverzögerung in den Sprechstunden pädiatrisch-endokrinologischer Kliniken vorstellen (Tanner, Whitehouse et al. 1975). Die mittlere Erwachsenengröße ist in der hier vorliegenden Studie in beiden Geschlechtern 10 cm (und somit fast 2 SDS) niedriger, als es bei normalen Kindern der Referenzpopulation unserer Bevölkerung, der Dritten Zürcher Longitudinalstudie (Tanner, Whitehouse et al. 1975) der Fall ist, in welcher die Erwachsenengröße bei Jungen 178.5 cm (SD 6.4 cm) und bei Mädchen 165.6 cm (SD 5,2 cm) beträgt. Vergleichsstudien (Volta, Ghizzoni et al. 1988; LaFranchi, Hanna et al. 1991; Sperlich, Butenandt et al. 1995; Rekers-Mombarg, Wit et al. 1996; Wit, Kamp et al. 1996), ebenso, wie die Daten der Ersten Zürcher Longitudinalstudie (Prader, Largo et al. 1989; Thodberg, Juul et al. 2012) und der Björk-Studie (Thodberg, Juul et al. 2012) hatten fast identische Erwachsenengrößen und Standardabweichungen erhoben.

4.1.Vergleich des BoneXpert-Knochenalters mit dem manuellen Greulich-Pyle Knochenalter

Die Übereinstimmung zwischen den GP BA und den BX BA Schätzungen sind für Mädchen geringfügig besser und für Jungen geringfügig schlechter, als es in einer anderen Studie beobachtet wurde. In dieser anderen Studie wurde das automatisierte Programm zur Knochenalterschätzung validiert und hierfür die manuellen und mit BoneXpert ermittelten Werte für das Knochenalter, bei mit Wachstumshormon behandelten kleinwüchsigen Kindern von erfahrenen Pädiatern und Radiologen miteinander verglichen (rms Abweichung 0.70 in Jungen und 0.74 in Mädchen) (Martin, Deusch et al. 2009) . Daraus resultierend können wir annehmen, dass unser Datensatz von akzeptabler Qualität ist. Die Übereinstimmung ist nur geringfügig kleiner, als es in einem Vergleich von BX BA Schätzungen mit dem Mittelwert von zwei manuellen GP BA Schätzungen eines großen Datensatzes von 1100 öffentlich zugänglichen

Handröntgenbildern normaler Kinder eines Knochenalters von 2 - 16 Jahren (RMSE 0.64 in Jungen und 0.57 in Mädchen) (Thodberg and Savendahl 2010) beobachtet wurde. Eine weniger genaue Übereinstimmung als in letzterer Studie, haben wir aus mehreren Gründen erwartet: Erstens, das manuelle Knochenalter in letzterer Studie basierte auf dem Mittel aus zwei Expertenschätzungen, Zweitens, die Untersuchungsbedingungen, unter welchen die manuellen Schätzer arbeiteten, waren optimaler, als es im Klinikalltag der Fall ist und Drittens, zeigen Kinder, die sich mit Kleinwuchs in einer pädiatrisch-endokrinologischen Sprechstunde vorstellen eine größere Heterogenität bezüglich der Knochenkonturreife der einzelnen Knochen, als es bei normalen Kinder der Fall ist. (Martin, Wit et al. 2011). Ein Aspekt, welcher es dem Untersucher erschwert, „das“ Knochenalter eines Patienten zu bestimmen.

Das erneute Befunden von 21 Röntgenbildern mit einer Abweichung von > 1.5 Jahren zwischen der manuellen und der automatischen Knochenalterbestimmung durch drei erfahrene Kinderärzte, reduzierte diese Abweichung.

4.1.1.Rebefundung einzelner Röntgenbilder

Die erneute Befundung einzelner Röntgenbilder, bei denen zu vermuten war, dass die auffällig große Diskrepanz der beiden Beurteilungen aus fehlerhafter manueller Befundung resultierte, verringerte in den meisten Fällen und im Mittel die beobachtete Differenz des BX – GP BA. Da in den Greulich & Pyle-Atlanten für das Knochenalter die Bilder und ihre Beurteilung nach festgelegten Reifegraden geordnet sind, bei kleinwüchsigen Kindern häufig aber ein inhomogener Ossifikationsprozess beobachtet wird, kann es vorkommen, dass die Handröntgenbilder manchmal nicht eindeutig einer bestimmten Vorlage des Atlases zuzuordnen sind. Dies und andere mögliche Fehlerquellen in der manuellen Befundung sehen wir als Erklärung für die gefundene Diskrepanz zur Re-Befundung. Die Tatsache, dass es Bilder gab, die einer erneuten Beurteilung bedurften, hat uns nicht erstaunt, da unsere Intention, ein Endgrößenprädiktionsmodell für Kleinwüchsige zu gestalten, eben aus der Motivation entstanden ist, dass diese Röntgenbilder häufig schwer zu beurteilen

sind. BoneXpert zeigt seine Verlässlichkeit dadurch, dass sich die Diskrepanz des BX BA zum Referenz-Knochenalter nach der erneuten Befundung deutlich verringert hat.

Da der Beschluss, die erneuten Befundungen der Röntgenbilder in den Berechnungen nicht zu berücksichtigen, letztendlich aus der Motivation entstand, bezüglich der Aussagekraft möglichst unbeeinflusste, echte klinische Daten zu verwenden, kann dieser Exkurs als Einblick in den Prozess der Datenauswertung gesehen werden, wie er in Teil 3.3.1. vollzogen wurde.

4.2. BoneXpert-Knochenalter – Wachstumspotential

4.2.1. Das Modell für das Wachstumspotential

Die Vorstellung ist, dass durch die für das Wachstumspotential erstellten nicht-linearen Funktionsgleichungen, durch das Knochenalter die Dynamik des Wachstums besser beschrieben werden kann, als es mit den bisherigen Modellen möglich ist und dass das BoneXpert-Knochenalter eine präzisere und validere Berechnungsgrundlage darstellt, als das manuelle GP-Knochenalter aus dem klinischen Alltag.

Aus der Beschreibung des Wachstums mit linearen Modellen, resultiert eine unbefriedigende Endgrößenprognose. Eine Tatsache, welche bei normalwüchsigen Kindern sichtbar wird, sich bei kleinwüchsigen Kindern jedoch aggraviert und hier zum Problem wird. Die Funktionsgleichung für das Wachstumspotential enthält einen Term, welcher die für kleinwüchsige Kinder wichtige Differenz CA - BA - die Inkongruenz von chronologischem Alter und Knochenalter - enthält. Mit dieser Funktion lässt sich das gesamte Spektrum des retardierten und avancierten Knochenalters ausdrücken.

4.2.2. Die Performance des Wachstumspotentials

Um zu eruieren, was potentielle Fehlerquellen in der prospektiven Bestimmung des Wachstumspotentials aus dem Knochenalter sein können, wenn die Erwachsenengröße noch nicht bekannt ist, haben wir folgende Überlegungen angestellt:

Allgemein lassen sich, wie in bereits veröffentlichten Arbeiten (Thodberg, Neuhof et al. 2010) eingehend erläutert, allgemeine Fehlerquellen, die für einen bleibenden Mangel an Präzision ursächlich sind, beschreiben: (1) die Ungenauigkeit der Methode zur manuellen Knochenaltersbestimmung, die als Vergleichsmaß verwendet wird, was auch die Schätzervariabilität und das suboptimale Verhältnis zur wahren Reife des Knochens beinhaltet, (2) Messfehler bezüglich der Körperhöhe zum Zeitpunkt des erstellten Röntgenbilds und der Erwachsenengröße und (3) die Tatsache, dass weitere, das Wachstum beeinflussende, Faktoren wie die Elterngröße oder der Zeitpunkt der Menarche, in die Gleichung für das Wachstumspotential nicht mit einfließen, sondern erst später für die Endgrößenprognose berücksichtigt werden.

Darüber hinaus ist es wichtig, daran zu denken, dass wir hier mit dem Röntgenbild der Handknochen, das Wachstums des axialen Skeletts nachvollziehen wollen. Die Entwicklung der Handknochen bei kleinwüchsigen Kindern, ist sehr stark von der Komponente des individuellen Wachstums geprägt (Greulich and Pyle 1959), was die Frage nach mangelndem synchronen Wachstum des Hand- und Achsenskeletts aufwerfen kann.

Das BoneXpert Knochenalter zeigt eine hohe Korrelation mit dem Wachstumspotential für beide Geschlechter. Dies ist ein Hinweis darauf, dass es auch für kleinwüchsige Kinder eine geeignete Basis für die Endgrößenprognosemodelle darstellt. Die Streuung für beide Methoden der Knochenalterbestimmung verbleibt, resultiert

(A) aus der Tatsache, dass Kinder gleichen Knochenalters verschieden alt sein können (mit entsprechend verschiedenem Wachstumspotential),
(B) aus Messfehler der Körpergröße oder etwaige Dokumentationsfehler, oder

(C) aus der großen Palette an genetisch und umweltbedingte Einflussmöglichkeiten.

4.3 Die Endgrößenprognosen

4.3.1. Bayley-Pinneau Endgrößenprognose in HPSS

Unsere Ergebnisse für die Bayley-Pinneau Endgrößenprognose sind genauso gut oder etwas besser, als die Ergebnisse, welche im folgenden Abschnitt diskutiert werden und reihen sich gut in der Zirkel vorangegangener Studien (Volta, Ghizzoni et al. 1988; Brämswig, Fasse et al. 1990; LaFranchi, Hanna et al. 1991; Sperlich, Butenandt et al. 1995; Price 1996; Maes, Vandeweghe et al. 1997) ein. Von daher können wir davon ausgehen, dass unsere Daten von akzeptabler Qualität sind. Bislang publizierte Studien basieren häufig auf Daten in geringem Umfang und unterschiedlichen Populationen, verwenden zudem variierende Definitionen für ISS, mit oder ohne Einschluss von Kindern mit KEV oder Familiärem Kleinwuchs.

In Übereinstimmung mit der Meinung vieler Wissenschaftler, vertreten wir die Ansicht, dass viele Kinder, die sich in pädiatrisch-endokrinologischen Ambulanzen vorstellen, zumindest bis zu einem gewissen Grad auch eine Entwicklungsverzögerung oder eine familiäre Komponente mitbringen und dass es künstlich wäre, diese deshalb auszuschließen (Lanes, Lee et al. 1980; Brämswig, Fasse et al. 1990; Price 1996).

Ein Review über sechs Studien über die Bayley-Pinneau Wachstumsprädiktion in Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs und konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (Price 1996) befand eine Überprädiktion von + 0.3 SDS bis zu + 0.7 SDS für die Endgröße bei Jungen, während bei Mädchen die Prognosen in den meisten Studien gute Schätzungen für die wahre Endgröße ergaben, jedoch insgesamt eine große Heterogenität von ± 0.2 SDS Unter - bis Überschätzung ergaben.

Der Vergleich von fünf verschiedenen Wachstumsprädiktionsmodellen in einem veröffentlichten Artikel von *Brämswig et al.* (Brämswig, Fasse et al. 1990),

zeigte eine Überschätzung der Endgröße von 3 cm (SD 5.5 cm) bei 37 Jungen und eine geringe Unterschätzung von -0.8 cm (SD 3.6 cm) bei 32 Mädchen durch die Bayley-Pinneau Methode. Diese Kinder hatten eine durchschnittliche Knochenalterretardierung von > 2 Jahren und deshalb wahrscheinlich eine größere KEV-Komponente, als unsere Kohorte.

Volta et al. (Volta, Ghizzoni et al. 1988) hielt fest, dass sich bei 75 % ihrer 41 beobachteten Fälle von Kindern mit KEV, die Bayley-Pinneau Prognose innerhalb eines 5 cm-Korridors der echten Endgröße befand. Die Altersobergrenze war hier mit 18 Jahren bei Mädchen und 19 Jahren bei Jungen festgelegt, was potentiell als ein Schwachpunkt in der Studienkonstruktion gesehen werden kann, da die Kinder möglicherweise noch weiter gewachsen sind. Die Kinder ihrer Studienkohorte waren weniger klein (< 25. Perzentile), als die Unseren.

Die *LaFranchi-Studie* (LaFranchi, Hanna et al. 1991) dokumentiert, dass die nach Bayley-Pinneau prognostizierte Endgrößen im Vergleich zu den gemessenen wahren Erwachsenengrößen bei Jungen statistisch nicht und bei Mädchen nur wenig voneinander abweichen. Diese von diesen Kindern erreichten Erwachsenengrößen belaufen sich auf Abweichungen von der Norm von -1.2 SDS bei Jungen und -1.3 SDS bei Mädchen. Als eine Schwäche kann hier angesehen werden, dass in der statistischen Auswertung unpaarige t-Tests verwendet wurden, obwohl ebenso wie bei unseren Kindern mehrere Methoden zur Wachstumsprädiktion am selben Kind angewendet wurden.

Die Bayley - Pinneau Endgrößenprognose von 49 deutschen Jungen mit KEV, welche in einer Studie von *Sperlich et al.* (Sperlich, Butenandt et al. 1995) analysiert wurde, lag innerhalb von 5 cm der Erwachsenengröße in 67 % der studierten Fälle. Die Jungen waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 1.5 Jahre älter, als die unserer Kohorte und 60 % definitiv auch bereits in der Pubertät. Die Erwachsenengröße war -1 SDS, d.h. 2 cm größer als unsere Jungen. Somit hatten sie auch die Untergrenze der Populationsnorm erreicht.

Ein Vergleich dreier Methoden der Endgrößenprädiktion in einer kleinen Probandengruppe klein-normaler Kinder (Maes, Vandeweghe et al. 1997), beurteilte die Bayley-Pinneau Methode als die genaueste bei Jungen, während

diese bei Mädchen nicht besser abschnitt, als die Tanner-Whitehouse II Methode.

Die Funktionsgleichungen für das Wachstumspotential wurden als Schlüsselmodule des Modells gestaltet, mit denen eine stufenlose Einbringung von Abweichungen des Knochenalters vom chronologischen Alter möglich ist - von daher war es zu erwarten, dass das Modell auch bei unbehandelten kleinwüchsigen Kindern funktioniert. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Prognosefähigkeit des Modells, insbesondere wenn die Elterngröße mit einbezogen wird (Tabelle 3.4.). Die minimale Unterschätzung der Erwachsenengröße, welche auch für die Endgrößenprognosen nach Bayley und Pinneau beobachtet wird, könnte mit unserer Kohorte zu tun haben, da frühere Studien eher eine leichte Überschätzung der Endgröße bei Jungen durch das Bayley-Pinneau Modell feststellten.

4.3.2. Vergleich klein- mit normalwüchsigen Kindern

Der Prädiktionsfehler (RMSE; Tabelle 3.4.) ist größer, als es für normalwüchsige Kinder (Jungen: RMSE = 3.1 cm; Mädchen: RMSE = 2.4 cm) angegeben (Thodberg, Jenni et al. 2009) ist. Drei Gründe für den größeren verbleibenden Prädiktionsfehler könnten (A) die Heterogenität der Wachstumsmuster einer solchen klinischen Kohorte, inklusive der Berücksichtigung von Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, welche charakteristischerweise später und länger wachsen, (B) die Tatsache, dass kleinwüchsige Kinder auch in der Pubertät schlechter wachsen, sein und zu guter Letzt (C) dass die Individualität des pathologisch veränderten Knochens in Zeiten hoher Wachstumsgeschwindigkeit die Endgrößenprädiktion erschwert, was schlussfolgern lässt, dass Kinder eine Endgrößenprognose vor dem Wachstumsschub erhalten sollten.

4.3.3. Ausreißer in der Endgrößenprognose

Um zu klären, wieso die Endgrößenprädiktionen unterschiedlich stark von den wahren Erwachsenengrößen abweichen, haben wir nach Datensätzen geschaut, bei denen diese Diskrepanz auffällig ist und diese Kinder erneut untersucht. Einzelne Ausreißer resultieren tatsächlich aus fehlerhafter Dokumentation der Erwachsenengröße - dies konnte schnell behoben werden – andere Ausreißer resultierten daraus, dass – wie in Kapitel 3.3.1. dokumentiert – die Kinder entgegen allen physiologischen Erwartungen länger gewachsen sind.

Zur Überprüfung der Qualität unserer Daten haben wir aus all den Kinder, die mehr als einmal vorstellig wurden, eine Kohorte kreiert. Bei diesen Kindern war die Identifikation intraindividuelle Ausreißer gegeben.

Es wurde so weitere Ausreißer gefunden, jedoch führte diese zusätzliche Bereinigung nur zu einer marginalen Verbesserung der Streuung (RMSE). Somit lag die etwas größere Streuung, als bei den normalen Kindern (Thodberg, Jenni et al. 2009) nicht an einer mangelhaften Qualität unserer Daten, sondern vermutlich an der zu erwartenden größeren Heterogenität des Wachstums bei kleinwüchsigen Kindern.

4.3.4. Die Modelle im Vergleich

Wir konnten zeigen, dass in einer unbehandelten Kohorte kaukasischer Kinder mit ISS das BoneXpert Endgrößenprognosemodell eine signifikant besser zutreffende Endgrößenprognose ermittelt, als es mit dem Bayley-Pinneau Modell der Fall ist.

Im Vergleich der in unserer Studie angewendeten Prädiktionsmodelle, liefert das neue Modell in der Anwendung des automatischen BX BA gute Ergebnisse. Diese verbessern sich, wendet man zusätzlich das Modul zur Berücksichtigung der Elterngröße an. Der Gebrauch des manuellen GP BA anstelle des BX BA im BoneXpert-Endgrößenprognosemodell, führt zu etwas schwächeren aber dennoch sehr guten Ergebnissen.

Das gute Abschneiden des manuellen GP BA im BoneXpert-Endgrößenprognosemodell, muss im Verhältnis dazu gesehen werden, dass die von uns geschätzten Werte für das GP BA eine - für den konventionellen klinischen Alltag in kleineren Häusern mit weniger geübten Schätzern - ungewöhnlich hohe Übereinstimmung mit den Werten für das BX BA aufweisen und dass folglich ungenauere Schätzungen für das manuelle GP BA auch zu weniger zutreffenden Ergebnissen im BoneXpert-Endgrößenprognosemodell führt.

Das Bayley-Pinneau-Endgrößenprognosemodell liefert erwartungsgemäß etwas schwächere Ergebnisse, als das BoneXpert-Endgrößenprognosemodell. In der Endgrößenprognose nach Bayley-Pinneau wird die Elterngröße nicht berücksichtigt – da dies jedoch zu einer zusätzlichen Verbesserung der Endgrößenprognose mit BoneXpert führt, ist dies offensichtlich eine weitere Schwäche der Bayley-Pinneau-Endgrößenprognose. Dieser Sachverhalt wurde auch an normalwüchsigen Kindern beobachtet (Thodberg, Jenni et al. 2009).

Eine weitere Schwäche der Bayley-Pinneau Methode ist die tabellarische Form, in welcher diese aufgemacht ist. Dies erlaubt nur die Justierung in groben Schritten des Fortschritts oder der Retardierung des Knochenalters, im Verhältnis zum chronologischen Alter.

Beide Methoden führen in unserem Kollektiv, mit Ausnahme der Bayley-Pinneau Methode bei Jungen, zu einer leichten Unterschätzung der Erwachsenengröße, die von den Kindern in unserer Studie erreicht wurde.

5. **FAZIT**

Diese Studie ermöglicht die Validierung eines neuen, auf die automatische Bestimmung des Knochenalters basierten, Endgrößenprognosemodells an unbehandelten kaukasischen Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs und konstitutioneller Entwicklungsverzögerung.

Ebenso ist dies die erste Studie, in welcher ein automatisches Instrument zur Bestimmung des Knochenalters an unbehandelten kleinwüchsigen kaukasischen Kindern angewendet wurde – ein Vorgehen, welches Teil des klinischen Alltags in vielen Institutionen werden könnte. Diese Studie zeigt, dass an den Schauplätzen der alltäglichen Routine, sich die automatisierten Knochenalterschätzungen als weniger anfällig für Fehler erwiesen haben, besser mit dem Wachstumspotential korrelieren und eine solidere Grundlage für die Endgrößenprognose darstellen, als es die manuellen Schätzungen bei kleinwüchsigen Kindern sind.

Des Weiteren, erweist sich das neue Endgrößenprognosemodell dem Modell nach Bayley-Pinneau als überlegen. Das neue Modell erlaubt auch die Berücksichtigung der Elterngröße, welche – sofern vorhanden – die Genauigkeit einer Prädiktion weiter verbessert.

ANHANG A – TABELLEN UND ABBILDUNGEN**Tabelle A.1:** *Erläuterung der erhobenen Studiendaten*

Abkürzung	Erklärung
Patientendaten:	
Ausschließen =1	1= Ausschluss des Patienten, weil ein Ausschlusskriterium erfüllt wird
Code	Codenummer, die jedem Patienten einzigartig zugewiesen wird
Untersuchungsdatum	Datum, zu dem die Röntgenuntersuchung gemacht wurde; Routineuntersuchungen in der Kinderklinik: U1 (Neugeborenenuntersuchung) U2 (3.-10. Tag) U3 (4.-5. Woche) U4 (3.-4. Monat) U5 (6.-7. Monat) U6 (10.-12. Monat) U7 (21.-24. Monat) U7a (34.-36. Monat) U8 (46.-48. Monat) U9 (60.-64. Monat) U10 (6.-7. Lebensjahr) U11 (9.-10. Lebensjahr) J1 (13. Lebensjahr) J2 (16.-17. Lebensjahr)
Art der Untersuchung	Kontrolluntersuchung oder Untersuchung zur Endgrößenmessung
Familienname	
Geburtsname	
Vorname	
Geschlecht	
Geburtsdatum	
Diagnose	Diagnose, wegen welcher das Kind vorgestellt wurde
Erkrankungen in der Kindheit	andere Erkrankungen, die in der Akte erwähnt wurden
Art der Erkrankung	siehe oben aufgeführte Erklärung
Notiz	Raum für Notizen, die sonst keinen Platz gefunden haben
CA (in Jahren)	chronologisches Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, bei der das Röntgenbild gemacht wurde

Abkürzung	Erklärung
Patientendaten:	
Größe (in cm)	Körperhöhe zum Zeitpunkt der Untersuchung, bei der das Röntgenbild gemacht wurde
Gewicht (in kg)	Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung, bei der das Röntgenbild gemacht wurde
Größe des Vaters (in cm)	
Größe der Mutter (in cm)	
Geburtsgewicht (in kg)	
Geburtslänge (in cm)	
GA (in Wochen)	Gestationsalter in Wochen
IGF-1 (in ng/ml)	Insulin-like Growth Factor-1
IGFBP-3 (in ng/ml)	Insulin-like Growth Factor-Bindeprotein
AP (in U/l)	Alkalische Phosphatase
max. GH (in mg/ml)	maximaler Wachstumshormon-Peak
Hodenvolumen (ml)	Mittelwert beider Hoden
Bruststadium	Tannerstadium der Brustentwicklung
Pubesstadium	Tannerstadium der Pubesentwicklung
G-Stadium	Tannerstadium der Genitalentwicklung
Erste Menstruation	Zeitpunkt der Menarche (in Jahren)
Zufriedenheit	Zufriedenheit bezogen auf das alltägliche Leben mit der erreichten Körpergröße
Sozialer Status	erreichter sozialer Status
Positivere Antwort	Rückfrage an den Probanden, ob er denkt, mit einer alternativen Behandlungsmöglichkeit besser beraten gewesen zu sein.
Korrigiertes manuelles Knochenalter	„Referenz-Knochenalter“, welches mit dem original manuellen Knochenalter identisch ist; in den 25 Fällen, die wir erneut befundet haben, wurde hier die Korrektur dokumentiert
Original manuelles Knochenalter	manuelles Knochenalter, passend zum Eintrag in der Patientenakte (in Jahren)
Manuelles carpales Knochenalter	manuelles Knochenalter der carpalen Knochen (in Jahren)
Manuelle Endgrößenprognose	auf dem Handröntgenbild basierende manuelle Endgrößenprognose, wie sie in der Patientenakte aufzufinden war (in cm)
Erwachsenengröße	vollständig erreichte Endgröße (in cm)
Geändertes Datum	aufgrund von Unstimmigkeiten zwischen dem auf der Röntgenaufnahme dokumentierten Datum und dem Tag der Untersuchung geändertes Datum
Originaldatum	originales Datum, an dem die Röntgenaufnahme gemacht wurde

Abkürzung	Erklärung
Patientendaten:	
Scan-Notiz	dem Röntgenbild zugefügter Kommentar
BoneXpert BA	BoneXpert Knochenalter (in Jahren)
Durchschnittliches Knochenalter	Mittelwert aus dem manuellen Greulich-Pyle Knochenalter und dem von BoneXpert bestimmten Knochenalter (in Jahren)
BXBA - CA	Differenz des BoneXpert Knochenalters und des chronologischen Alters (in Jahren)
BXBA - manuelles BA	Abweichung des manuellen Knochenalters vom BoneXpert Knochenalter (in Jahren)
gp (in %)	Wachstumspotential; Angabe in prozentualem Anteil an der Endgröße
Scandaten:	
ID	Patienten-Identifikationsnummer
Sex	Geschlecht = 1 für Jungen und 2 für Mädchen (abgewandelt von <i>m</i> oder <i>f</i> im Dateinamen)
Vis	Besuchsnummer
R	0 für rechte Hände und 1 für linke Hände
Ver	Tuba-Version; dies ist miteinbezogen, um sicherzugehen, dass die Ergebnisdateien in derjenigen Tuba-Version verbleiben, von welcher sie generiert wurden; aktuellere BoneXpert-Versionen könnten die Ergebnisse mehr oder weniger verändern
BA	Greulich-Pyle-Knochenalter; ein Knochenalter von 0 Jahren bedeutet, dass BoneXpert kein Knochenalter berechnen konnte, d.h. das Röntgenbild wurde, was die Bestimmung des Alters der einzelnen Handknochen betrifft, zurückgewiesen
meatL	durchschnittliche Länge der Metacarpalen 2-4 in mm
PBI	PediatricBone Index; ein PBI von 0 bedeutet, dass kein PBI berechnet werden konnte; es kommt vor, dass in Fällen, in denen kein Knochenalter ermittelt werden konnte, ein PBI berechnet wurde und umgekehrt
metaT, metaW	Durchschnittswerte für die kortikale Dicke und die Schaftweite der drei mittleren Carpalen
Rauschen und Schärfe	Bildqualitätsparameter, welche vom Röntgenbild abhängig sind

Abkürzung	Erklärung
Scandaten:	
meta3, meta5, PP3, MP3, DP3, PP5, MP5,	die 13 Greulich-Pyle-Knochenalter der einzelnen Knochen.
DP5, meta1, PP1, DP1, rad, ulna	ein Wert von 0 bedeutet dass dieser Knochen nicht berechnet werden konnte; falls wirklich ein Wert für einen individuellen Knochen benötigt wird, sollte man das Knochenalter als Prädiktor verwenden
met2L, met3L, met4L, met5L, PP3L, MP3L, PP5L, MP5L, met1L, PP1L avL und avW	sind die Knochenlängen dieser zehn Knochen Durchschnittslängen und –breiten der oben erwähnten zehn Knochen
TW2, TW3, TWJap	drei Varianten des TW-RUS-Knochenalters
Res	Auflösung des Röntgenbilds in dpi

Tabelle A.2: Knochenalter nach Greulich-Pyle und BoneXpert, Wachstumspotential, Größen bei Vorstellung, Erwachsenengrößen und Endgrößenprädiktionen nach Bayley-Pinneau und BoneXpert

ID	visit	CA (yrs)	sex	BX BA (years)	GP BA (years)	gp(%)	Initial height (cm)	Adult height (cm)	Father height (cm)	Mother height (cm)	BX AHP (cm)	BXp AHP (cm)	BP AHP (cm)
249	2	11,34	maennlich	8,86	9	21,84	127,4	163	163	158	161,08	160,96	162,09
249	3	11,84	maennlich	9,63	10	20,18	130,1	163	163	158	162,08	161,88	160,22
249	4	12,39	maennlich	10,00	10,5	18,28	133,2	163	163	158	163,74	163,38	162,64
249	5	13,47	maennlich	11,76	11,5	15,58	137,6	163	163	158	162,94	162,77	165,38
249	6	13,97	maennlich	12,08	11,5	14,36	139,6	163	163	158	163,08	162,91	167,79
296	2	10,68	maennlich	9,52	9	23,71	129,7	170	167	165	165,23	165,62	165,01
306	2	10,76	maennlich	9,29	9	23,17	138,3	180	170	163	174,54	174,12	175,95
349	1	12,35	maennlich	8,89	10	18,63	142,4	175	178	155	174,94	174,49	175,37
349	2	11,82	maennlich	8,79	10	20,00	140	175	178	155	173,69	173,36	172,41
421	2	10,45	maennlich	9,07	7	25,06	130,4	174	178	155	167,01	167,29	181,6
740	6	9,07	maennlich	7,16	8	30,34	124	178	183	165	167,14	168,94	164,02
740	7	11,09	maennlich	9,89	10	24,66	134,1	178	183	165	168,47	169,94	165,15
740	8	12,47	maennlich	12,00	11	20,11	142,2	178	183	165	169,36	170,69	172,78
740	9	14,63	maennlich	13,55	13,5	10,96	158,5	178	183	165	173,71	174,62	175,72
962	6	10,1	maennlich	8,77	7,5	23,19	126,2	164,3	168	150,5	163,75	163,19	171
962	7	12,71	maennlich	11,75	11,5	15,22	139,3	164,3	168	150,5	166,5	165,78	167,43
1007	1	15,1	maennlich	12,92	11,5	13,71	159,2	184,5	186,7	163,7	177,42	178,22	191,35
1012	2	14,74	maennlich	12,94	13	14,44	155,3	181,5	178	164	174,03	174,46	176,48
1158	4	11,56	maennlich	8,03	9	22,39	126,5	163	172	160	160,73	161,65	160,94
1172	4	10,88	maennlich	10,17	9,5	20,49	130,4	164	165,2	163	164,96	165,1	163
1256	2	8,17	maennlich	7,89	8	30,17	121,5	174	181	170	167,44	169,27	168,05
1336	1	8,57	maennlich	7,38	7	26,48	119,1	162	169	156	163,27	163,32	165,88
1336	2	9,09	maennlich	8,18	8	25,31	121	162	169	156	162,22	162,39	160,05
1336	3	13,78	maennlich	13,30	12,5	11,98	142,6	162	169	156	161,04	161,38	165,81
1468	4	10,6	maennlich	12,41	11	22,48	130	167,7	173	160	158,59	159,89	161,69
1468	5	11,71	maennlich	12,87	11,5	18,72	136,3	167,7	173	160	160,59	161,74	166,63
1815	1	13,16	maennlich	12,19	12,5	11,15	154,6	174	172	168	179,87	179,49	181,24
1845	1	14,69	maennlich	13,65	13,5	8,04	154,5	168	168	165	169,13	169,26	171,29
2173	3	10,38	maennlich	7,46	8	23,14	127,2	165,5	176	158	165,69	166,3	168,25
2173	4	12,23	maennlich	10,20	8,5	17,95	135,8	165,5	176	158	166,66	167,12	175,7
2173	5	13,25	maennlich	11,57	11,5	14,38	141,7	165,5	176	158	168,16	168,5	170,31
2382	8	11,86	maennlich	8,79	9	18,94	129,7	160	168	150	162,4	161,93	165,01
2382	9	13,97	maennlich	13,91	13	9,13	145,4	160	168	150	159,6	159,44	165,98
2422	3	10,72	maennlich	9,36	9	22,74	129,8	168	164	162,2	165,26	165,17	165,14
2503	1	8,47	maennlich	7,40	8	28,56	119,3	167	176	156	163,94	164,56	165,01
2503	2	11,79	maennlich	10,95	11	17,84	137,2	167	176	156	168,5	168,63	170,65
2620	4	8,34	maennlich	7,07	7	31,51	115,4	168,5	162,8	156,3	160,5	160,28	160,72
2620	5	9,43	maennlich	7,37	8	27,66	121,9	168,5	162,8	156,3	162,99	162,53	161,24
2654	1	10,69	maennlich	9,14	10	20,58	137,4	173	174	156	173,89	173,3	175,26
2676	6	10,09	maennlich	8,59	9	22,67	127,6	165	167,5	161,6	165,48	165,62	162,34

ID	visit	CA (yrs)	sex	BX BA (years)	GP BA (years)	gp(%)	Initial height (cm)	Adult height (cm)	Father height (cm)	Mother height (cm)	BX AHP (cm)	BXp AHP (cm)	BP AHP (cm)
3142	3	7,97	maennlich	7,44	7	29,47	119,2	169	176	161	166,24	167,07	171,51
3142	4	10,1	maennlich	9,71	9	23,37	129,5	169	176	161	167,08	167,72	164,76
3157	4	9,13	maennlich	8,93	8,5	24,67	123,7	164,2	175,5	153,5	164,79	164,95	167,39
3157	5	11,13	maennlich	11,83	11,5	18,27	134,2	164,2	175,5	153,5	164,9	165,18	164,06
3205	2	12,73	maennlich	10,65	10	17,15	136,7	165	166	167	165,81	166,29	168,35
3205	3	13,77	maennlich	12,22	11	14,12	141,7	165	166	167	165,18	165,76	172,17
3205	4	14,36	maennlich	12,79	11,5	10,85	147,1	165	166	167	167,33	167,71	176,8
3278	2	9,25	maennlich	8,18	7	26,53	122,7	167	163	168	163,51	164,04	170,89
3278	3	11,15	maennlich	10,87	10	21,56	131	167	163	168	163,92	164,43	161,33
3352	2	11,33	maennlich	9,77	11	17,35	127,7	154,5	172	158,6	160,84	161,58	158,83
3352	3	12,79	maennlich	12,69	12,5	10,61	138,1	154,5	172	158,6	161,61	162,41	161,9
3671	4	12,06	maennlich	7,66	9	18,50	133,9	164,3	173	150	168,77	168,07	170,36
3671	5	14,17	maennlich	12,41	12,5	11,44	145,5	164,3	173	150	167,62	167,12	169,19
3699	1	15,49	maennlich	13,64	14	6,85	150,9	162	165	147,2	164,88	163,76	162,78
3744	1	9,49	maennlich	7,87	8	26,93	128,6	176	175	164	169,61	170,21	170,11
3756	4	14,26	maennlich	12,74	11,5	13,16	148,5	171	174	160	169,12	169,39	178,49
3761	3	9,79	maennlich	9,20	7	19,81	124,3	155	185,7	167,5	162,62	162,51	173,1
3761	4	10,77	maennlich	10,36	8	16,00	130,2	155	185,7	167,5	164,94	164,65	172,2
3761	5	12,16	maennlich	11,78	10	12,19	136,1	155	185,7	167,5	164,43	164,27	167,6
3761	6	13,57	maennlich	12,87	12,3	8,39	142	155	185,7	167,5	163,23	163,19	166,7
3761	7	15,19	maennlich	13,44	13,5	2,58	151	155	185,7	167,5	166,46	166,05	167,41
3770	2	11,6	maennlich	8,70	9	20,51	139,1	175	183	180	173,4	175,49	176,97
3771	3	13,28	maennlich	13,34	13	10,48	148,6	166	178	149	167,36	167,19	169,63
3783	2	10,64	maennlich	8,64	9	23,85	128,7	169	163	162	164,78	164,65	163,74
3807	2	10,09	maennlich	8,25	7	24,58	126,7	168	172,7	169,2	164,75	166,04	176,46
3807	3	11,94	maennlich	10,57	10	18,93	136,2	168	172,7	169,2	167,47	168,53	167,73
3807	4	12,19	maennlich	10,98	10	17,92	137,9	168	172,7	169,2	168,02	169,01	169,83
3807	5	13,3	maennlich	13,28	12,5	11,43	148,8	168	172,7	169,2	167,9	168,96	174,44
3827	1	10,97	maennlich	11,10	11	20,98	137,5	174	156	166	171,16	170,19	171,02
3943	3	9,17	maennlich	7,60	9	27,43	124,1	171	180	165	166,12	167,66	165,03
3943	4	11,16	maennlich	10,16	11,5	22,05	133,3	171	180	165	167,18	168,54	162,96
3943	5	12,93	maennlich	11,18	12,5	16,55	142,7	171	180	165	170,8	171,76	167,29
3961	2	9,52	maennlich	9,19	10	24,77	130,9	174	178	156	171,26	171,22	166,96
4180	1	14,44	maennlich	12,21	11,5	14,33	149,5	174,5	175	159,6	171,92	171,93	179,69
4198	1	15,26	maennlich	13,42	13,5	8,61	158,1	173	173	170,7	173,35	173,96	175,28
4370	1	13,13	maennlich	12,98	12	13,31	138,7	160	183	159	160,17	162,19	164,14
4370	2	15,03	maennlich	13,57	13,5	8,63	146,2	160	183	159	161,31	162,97	162,08
4437	1	10,28	maennlich	9,68	11	22,02	142,7	183	187	172,3	181,06	182,19	177,49
4488	1	15,4	maennlich	13,37	13,5	12,41	152,4	174	176	161	167,97	168,59	168,96
4503	1	14,26	maennlich	12,69	12,5	17,05	143,5	173	174	158	164,37	164,99	166,86
4503	2	15,28	maennlich	13,72	13,5	12,54	151,3	173	174	158	165	165,45	167,74
4675	1	12,64	maennlich	9,53	10	19,19	139,8	173	167	161,2	170,66	170,21	172,17
4740	1	7,35	maennlich	7,14	7,5	32,00	117,3	172,5	178	163	167,72	168,79	165,44
4740	2	8,59	maennlich	8,90	8	28,75	122,9	172,5	178	163	166,34	167,31	169,99

ID	visit	CA (yrs)	sex	BX BA (years)	GP BA (years)	gp(%)	Initial height (cm)	Adult height (cm)	Father height (cm)	Mother height (cm)	BX AHP (cm)	BXp AHP (cm)	BP AHP (cm)
4740	4	13,76	maennlich	13,39	13,5	13,45	149,3	172,5	178	163	167,03	168,08	165,52
4787	2	9,76	maennlich	7,87	9	21,72	127,6	163	173	152	167,41	167,05	169,68
4787	3	11,76	maennlich	10,03	11	16,69	135,8	163	173	152	168,12	167,65	168,91
4787	4	12,98	maennlich	11,79	12	13,99	140,2	163	173	152	166,67	166,45	168,11
4876	2	8,31	maennlich	8,02	8	28,79	117,5	165	185	163	161,81	163,94	162,52
4876	3	13,3	maennlich	13,73	12,5	4,85	157	165	185	163	172,76	173,72	184,06
4991	5	9,75	maennlich	7,93	7	25,83	124,6	168	179	154	163,94	164,62	173,54
4991	6	11,05	maennlich	9,27	8	22,62	130	168	179	154	164,45	164,98	171,96
5038	1	9,09	maennlich	7,87	8	25,70	127,8	172	183	156	170,39	170,91	169,05
5038	2	10,51	maennlich	8,96	9	21,51	135	172	183	156	171,99	172,28	171,76
5038	3	11,66	maennlich	10,03	10,5	18,37	140,4	172	183	156	173,33	173,54	171,43
5048	1	10,03	maennlich	9,07	8	25,40	121,6	163	174	153,4	158,68	159,27	160,85
5048	2	11,18	maennlich	10,24	9	22,58	126,2	163	174	153,4	159,36	160,01	160,56
5053	1	9,64	maennlich	9,17	9	25,14	131	175	182	155	170,86	171,1	174,2
5092	3	10,05	maennlich	7,61	8	22,37	125,6	161,8	173,2	164	164,58	165,59	166,14
5095	1	15,7	maennlich	13,41	13,5	9,09	159,1	175	168	168	173,87	173,78	176,39
5105	1	11,42	maennlich	12,26	11,5	16,57	136,4	163,5	172	157	164,69	165	166,75
5105	2	12,01	maennlich	13,35	12,5	13,27	141,8	163,5	172	157	162,15	162,71	166,24
5159	1	12,38	maennlich	9,26	9	21,86	134,4	172	170	160	165,77	165,94	170,99
5159	2	12,9	maennlich	9,49	10	20,58	136,6	172	170	160	166,81	166,89	168,23
5159	3	13,89	maennlich	11,38	11	18,37	140,4	172	170	160	165,92	166,16	170,6
5227	2	7,75	maennlich	7,47	8	29,66	115	163,5	177	160	162,34	163,59	159,06
5227	3	9,7	maennlich	9,59	10	23,91	124,4	163,5	177	160	162,96	164	158,67
5227	4	11,71	maennlich	11,31	11,5	18,23	133,7	163,5	177	160	164,33	165,3	163,45
5227	5	13,61	maennlich	13,33	13,5	10,95	145,6	163,5	177	160	164,02	165,07	161,42
5280	1	14,25	maennlich	13,09	12	15,57	150,7	178,5	169	162	169,5	169,45	178,34
5315	1	11,46	maennlich	10,21	11	19,85	130	162,2	170,3	152,5	162,63	162,54	161,69
5315	2	12,68	maennlich	11,36	11	16,65	135,2	162,2	170,3	152,5	163,2	163,12	164,28
5315	3	14,41	maennlich	13,35	12,5	10,30	145,5	162,2	170,3	152,5	162,72	162,69	169,19
5322	1	13,74	maennlich	12,71	12,5	16,58	145,4	174,3	171,8	162	167,09	167,56	169,07
5322	2	15,01	maennlich	13,52	13	13,60	150,6	174,3	171,8	162	165,82	166,37	171,14
5355	3	10,94	maennlich	9,10	8,5	24,17	135,2	178,3	171	151,2	170,63	169,71	174,9
5355	4	11,95	maennlich	9,94	10,5	24,90	133,9	178,3	171	151,2	165,63	165,17	163,49
5412	2	8,28	maennlich	7,04	8	30,79	122,5	177	172	163	169,09	169,42	169,43
5431	2	13,08	maennlich	11,69	11,5	17,31	140	169,3	178	151,3	166,5	166,63	168,27
5539	2	10,63	maennlich	8,22	7	20,44	127,3	160	170,7	159,5	163,69	164,13	177,3
5734	2	13,85	maennlich	12,63	11,5	14,92	152,3	179	176	164	174,14	174,38	183,05
5912	1	8,82	maennlich	8,09	8	26,81	122	166,7	165	160	164,66	164,59	168,74
6165	1	10,78	maennlich	8,51	7	21,47	128,4	163,5	168	148,6	164,13	163,4	178,8
6165	2	12,76	maennlich	10,25	10	16,57	136,4	163,5	168	148,6	165,95	165	167,98
6165	3	13,4	maennlich	11,92	10,5	13,15	142	163,5	168	148,6	167,18	166,25	173,38
6165	4	13,92	maennlich	12,71	11,5	9,79	147,5	163,5	168	148,6	168,85	167,63	177,28
6165	5	14,4	maennlich	13,44	12,5	7,22	151,7	163,5	168	148,6	168,13	167,01	176,4
6302	2	11,97	maennlich	13,10	13	12,42	141	161	175	156	163,4	164,04	165,88

ID	visit	CA (yrs)	sex	BX BA (years)	GP BA (years)	gp(%)	Initial height (cm)	Adult height (cm)	Father height (cm)	Mother height (cm)	BX AHP (cm)	BXp AHP (cm)	BP AHP (cm)
6302	3	12,53	maennlich	13,56	13	11,18	143	161	175	156	161,2	161,98	163,24
6533	1	10,74	maennlich	8,61	8	21,09	129,8	164,5	161,1	155,6	165,71	164,83	171,69
6538	2	10,39	maennlich	7,44	7	24,26	128	169	172	161	166,59	167,01	178,27
6538	3	12,79	maennlich	11,19	11,5	16,51	141,1	169	172	161	169,45	169,57	169,59
6719	6	11,26	maennlich	8,74	8	20,48	132	166	179,9	152,2	166,47	166,75	174,6
6719	7	12,47	maennlich	12,18	11,5	13,55	143,5	166	179,9	152,2	170,06	170,06	175,43
6729	1	12,82	maennlich	12,45	12,5	23,39	133,3	174	177	155	157,69	159,01	156,27
6729	2	13,94	maennlich	13,14	13	14,14	149,4	174	177	155	168,43	168,59	170,55
6909	1	13,69	maennlich	12,36	12,5	16,48	147	176	174	158	170,27	170,24	170,93
6941	1	10,12	maennlich	9,42	9	21,25	126,4	160,5	162	158	163,64	163,19	160,81
6941	2	11,02	maennlich	10,63	10,5	18,88	130,2	160,5	162	158	163,8	163,39	163,77
6941	3	13,05	maennlich	13,10	12	13,77	138,4	160,5	162	158	159,28	159,4	163,79
7144	1	10,52	maennlich	9,70	8	24,61	125,9	167	168	151	161,53	161,21	166,5
7144	2	12,55	maennlich	11,40	10	19,64	134,2	167	168	151	162,37	162,07	165,27
7348	1	10,61	maennlich	10,10	11	18,14	136,7	167	170,5	155,5	172,87	172	170,02
7446	1	11,29	maennlich	8,86	8	21,52	129,5	165	167	154	163,52	163,17	171,3
7446	2	11,78	maennlich	9,41	8	20,73	130,8	165	167	154	163,15	162,84	173,02
7446	3	13,25	maennlich	10,40	11	16,73	137,4	165	167	154	165,78	165,23	166,95
7446	4	14,25	maennlich	12,53	11,5	13,21	143,2	165	167	154	164,74	164,37	172,12
7446	5	15,27	maennlich	13,31	13	7,39	152,8	165	167	154	168,89	168,05	173,64
7490	1	11,13	maennlich	10,84	10	20,88	134,1	169,5	175	157	167,39	167,62	165,15
7524	2	9,69	maennlich	9,53	8,5	24,71	129,5	172	176	168	168,79	169,84	167,53
7524	3	10,92	maennlich	10,60	10	21,92	134,3	172	176	168	168,64	169,76	171,3
7524	4	13,42	maennlich	13,41	12	15,23	145,8	172	176	168	163,95	165,57	172,54
7543	1	12,84	maennlich	11,50	12	16,46	134,5	161	176	151	161,76	162,18	161,27
7613	3	10,46	maennlich	7,58	9	24,48	126,5	167,5	161	167	164,42	164,62	160,94
7613	4	11,6	maennlich	9,32	10	21,61	131,3	167,5	161	167	164,23	164,38	161,7
7613	5	13,33	maennlich	10,75	12	9,79	151,1	167,5	161	167	179,36	178,03	178,82
7820	1	10,2	maennlich	11,18	12,5	15,75	146,6	174	173	168	183,49	182,83	177,05
7845	2	12,6	maennlich	11,42	11	19,78	142,8	178	170	167	171,28	171,54	173,51
7845	3	14,23	maennlich	12,97	13	14,89	151,5	178	170	167	170,98	171,31	172,16
7902	1	14,11	maennlich	11,39	11,5	15,36	146	172,5	180	156	171,28	171,46	175,48
7902	2	15,5	maennlich	13,18	13,5	9,45	156,2	172,5	180	156	172,62	172,66	173,17
8143	1	8,88	maennlich	8,01	8	27,50	121,8	168	172	158,7	164,2	164,66	168,46
8143	2	10,37	maennlich	9,77	9	24,35	127,1	168	172	158,7	163,37	163,86	161,7
8143	3	12,06	maennlich	11,32	11	19,94	134,5	168	172	158,7	164,17	164,64	163,43
8477	2	8,44	maennlich	7,34	8	28,00	122,4	170	189	165	167,77	170,02	169,29
8481	1	11,63	maennlich	9,01	8	23,41	134,8	176	180	158	168,24	168,79	178,31
8484	1	12,06	maennlich	11,75	10	19,01	139,3	172	170	163	168,18	168,44	171,55
8536	5	8,97	maennlich	9,02	8	20,55	129,5	163	185	145	172,22	171,78	179,11
8538	1	9,55	maennlich	7,52	8	23,21	126,7	165	175	140	167,73	166,4	167,59
315	3	9,8	weiblich	9,22	7,66	22,68	121,4	157	173	162	148,54	150,11	152,3
315	4	11,26	weiblich	9,87	10	18,34	128,2	157	173	162	150,32	151,55	146,68
714	2	10,89	weiblich	9,82	10	14,85	129	151,5	171	165	152,12	153,19	149,65

ID	visit	CA (yrs)	sex	BX BA (years)	GP BA (years)	gp(%)	Initial height (cm)	Adult height (cm)	Father height (cm)	Mother height (cm)	BX AHP (cm)	BXp AHP (cm)	BP AHP (cm)
714	3	11,82	weiblich	10,66	10,5	11,16	134,6	151,5	171	165	153,1	154,15	150,22
1149	1	8,73	weiblich	7,41	7,5	20,20	119,7	150	170	160	154,52	154,86	151,9
1149	2	11,71	weiblich	11,41	12	9,60	135,6	150	170	160	151,35	152,2	147,07
1149	3	12,5	weiblich	12,20	12	5,40	141,9	150	170	160	152,95	153,44	153,9
1373	4	9,33	weiblich	8,03	7	19,81	124,3	155	173	156,5	156,08	156,16	161,43
1373	5	11,36	weiblich	12,00	10,5	9,68	140	155	173	156,5	153,72	154,13	158,37
1408	1	10,59	weiblich	8,52	7,83	18,00	127,1	155	170	160	154,25	154,64	159,16
1408	2	11,05	weiblich	9,24	8,5	16,26	129,8	155	170	160	154,18	154,52	157,72
1408	3	13,66	weiblich	11,92	11	6,58	144,8	155	170	160	155,51	155,68	157,73
1408	4	14,85	weiblich	13,01	13	3,03	150,3	155	170	160	155,32	155,41	155,91
1767	4	10,71	weiblich	7,46	7,83	19,56	127,1	158	177	158	156,23	156,8	159,16
1767	5	13,24	weiblich	10,05	10	12,22	138,7	158	177	158	156,46	156,85	158,7
2306	1	13,05	weiblich	13,18	13	4,69	152,5	160	176	158	158,63	158,66	159,19
2798	1	10,98	weiblich	9,75	10,5	15,30	133,4	157,5	174	172	156,7	157,98	150,9
2798	2	13,14	weiblich	11,78	12	8,51	144,1	157,5	174	172	156,02	157,61	154,61
2890	1	11,39	weiblich	10,50	10	17,00	132,8	160	175	160	152,69	153,69	151,95
2890	2	12,96	weiblich	11,50	12	12,63	139,8	160	175	160	153,21	154,23	151,63
2933	3	9,19	weiblich	7,39	7,5	24,10	120,3	158,5	178	160	153,71	155,03	152,66
2969	1	11,03	weiblich	10,60	10,5	10,76	141	158	173	165	161,39	161,38	159,5
2988	2	10,06	weiblich	9,05	8,5	20,75	126	159	189	160	153,2	155,33	153,1
2988	3	12,12	weiblich	10,65	10	15,60	134,2	159	189	160	152,15	154,48	153,55
2988	4	13,84	weiblich	12,08	12	10,19	142,8	159	189	160	152,8	155,05	153,22
3314	3	8,87	weiblich	8,62	8,83	18,37	120	147	160	160	151,31	151,24	146,18
3314	4	12,3	weiblich	11,99	12	5,65	138,7	147	160	160	151,22	151,14	150,43
3392	4	11,7	weiblich	11,23	10,5	10,14	133	148	158	152	149,54	148,87	148,44
3552	3	11,06	weiblich	11,30	10,5	13,66	125,2	145	160	150	142,63	143,04	141,63
3617	2	11,08	weiblich	8,01	7,83	18,95	123,6	152,5	177	149,6	150,32	151,1	154,78
3629	1	11,21	weiblich	7,42	7,83	20,50	127,2	160	173	165	155,02	156,11	159,29
3629	2	13,57	weiblich	9,50	10	13,44	138,5	160	173	165	157	157,59	158,47
3723	4	13,64	weiblich	11,54	10	10,76	140,1	157	172	155	152,42	152,83	160,3
3774	1	10,06	weiblich	9,28	10	17,35	131	158,5	176,2	162,9	157,93	158,5	151,97
4572	3	11,29	weiblich	9,85	8,83	15,92	123,6	147	156	148	145,57	144,88	148,05
4624	2	11,3	weiblich	8,85	8,83	16,95	127,9	154	180	160,4	152,5	154,03	153,2
4624	3	12,82	weiblich	10,24	10	13,64	133	154	180	160,4	151,02	152,65	152,17
4624	4	13,96	weiblich	11,19	11	10,26	138,2	154	180	160,4	151,36	153,16	150,54
4624	5	15,03	weiblich	12,32	12,5	5,06	146,2	154	180	160,4	153,79	154,92	154,06
4847	2	11,5	weiblich	10,40	9	15,02	129,6	152,5	169	162,5	149,56	150,69	154,1
5058	1	9,51	weiblich	7,49	7,83	23,36	123	160,5	180	161	155,38	156,71	154,03
5058	2	12,83	weiblich	11,42	11	13,08	139,5	160,5	180	161	153,38	154,91	151,96
5059	3	10,41	weiblich	8,75	7,83	21,25	126	160	180	160	153,03	154,47	157,78
5059	4	11,42	weiblich	9,45	8,83	18,00	131,2	160	180	160	154,21	155,37	157,15
5131	2	11,1	weiblich	8,98	9	17,01	130,3	157	179	160	155,2	156,18	154,93

ID	visit	CA (yrs)	sex	BX BA (years)	GP BA (years)	gp(%)	Initial height (cm)	Adult height (cm)	Father height (cm)	Mother height (cm)	BX AHP (cm)	BXp AHP (cm)	BP AHP (cm)
5131	3	12,15	weiblich	10,26	10,5	13,89	135,2	157	179	160	154,4	155,44	150,89
5453	4	11,18	weiblich	9,25	8,5	11,52	128,3	145	170	160	152,26	152,87	155,9
5453	5	14,17	weiblich	12,93	13,5	1,24	143,2	145	170	160	149,15	149,67	147,02
5568	1	13,9	weiblich	12,73	13	4,07	143,9	150	171,2	150	150,91	150,95	150,21
5693	1	9,98	weiblich	8,86	8,5	15,29	129,6	153	170	165	157,8	158,07	157,47
5693	2	12,09	weiblich	11,34	11	8,37	140,2	153	170	165	155,52	156,17	152,72
5796	1	12,9	weiblich	10,73	10,4	12,09	134,5	153	164	151	150,83	150,4	150,1
5796	2	13,4	weiblich	11,30	10,5	9,41	138,6	153	164	151	152,15	151,52	154,69
5801	2	10,35	weiblich	9,58	8,83	15,32	132,1	156	179	147	157,45	156,96	158,23
5801	3	11,73	weiblich	11,56	11	10,06	140,3	156	179	147	155,3	155,15	154,86
6091	1	8,96	weiblich	7,39	7	22,72	116	150,1	165	150	149,76	149,38	150,65
6091	2	10,59	weiblich	8,33	9	16,59	125,2	150,1	165	150	152,66	151,93	148,87
6091	3	11,43	weiblich	10,47	10	11,99	132,1	150,1	165	150	152	151,37	151,14
6424	2	11,3	weiblich	11,54	11	8,97	137	150,5	165,7	152	152,88	152,36	151,21
6611	1	13,79	weiblich	10,65	10	9,77	140,3	155,5	174	154	155,38	155,39	160,53
6619	1	13,32	weiblich	11,53	10,5	1,14	147,3	149	175	160	159,76	159,74	164,4
7149	2	11,12	weiblich	11,97	11	11,05	135,2	152	165	156	149,57	149,85	149,23
7149	3	11,62	weiblich	12,08	11	8,62	138,9	152	165	156	151,84	151,76	153,31
7170	1	9,17	weiblich	8,18	7,5	18,71	119,5	147	163	153,7	150,95	150,66	151,65
7258	1	8,5	weiblich	10,54	11	16,24	138,2	165	168	150	165,14	162,85	156,51
7459	1	12,48	weiblich	11,89	12,5	11,17	144,8	163	175	168	157,12	158,25	153,88
7835	1	13,51	weiblich	12,89	13,5	6,12	142,7	152	165	147,2	149,43	149,2	146,51
7863	1	14,09	weiblich	11,98	12	9,89	145,8	161,8	171,4	163	155,75	156,3	156,44
7876	1	8,81	weiblich	7,27	7,25	23,53	117	153	175	157	151,64	152,68	150,19
7876	2	9,77	weiblich	8,17	7,83	20,39	121,8	153	175	157	151,68	152,73	152,52
8169	1	13,13	weiblich	11,78	11	7,97	143,2	155,6	180	169	155,16	157,16	155,99
8537	6	10,63	weiblich	8,11	7,83	19,68	124,5	155	175	161	152,27	153,61	155,91

Tabelle A.3: Endgrößenprognose nach Bayley und Pinneau; in der endokrinologischen Sprechstunde der Tübinger Kinderklinik verwendete Tabelle

Knaben				Mädchen		
durchschnittlich	verzögert	beschleunigt	Knochenalter	durchschnittlich	verzögert	beschleunigt
	68,0 69,0 70,0 70,9		6 0 3 6 9	72,0 72,9 73,8 75,1	73,3 74,2 75,1 76,3	
69,5 70,2 70,9 71,6	71,8 72,8 73,8 74,7	67,0 67,6 68,3 68,9	7 0 3 6 9	75,7 76,5 77,2 78,2	77,0 77,9 78,8 79,7	71,2 72,2 73,2 74,2
72,3 78,1 78,9 74,6	75,6 76,5 77,3 77,9	69,6 70,3 70,9 71,5	8 0 3 6 9	79,0 80,1 81,0 82,1	80,4 81,3 82,3 83,6	75,0 76,0 77,1 78,4
75,2 76,1 76,9 77,7	78,6 79,4 80,0 80,7	72,0 72,8 73,4 74,1	9 0 3 6 9	82,7 83,6 84,4 85,3	84,1 85,1 85,8 86,6	79,0 80,0 80,9 81,9
78,4 79,1 79,5 80,0	81,2 81,6 81,9 82,1	74,7 75,3 75,8 76,3	10 0 3 6 9	86,2 87,4 88,4 89,6	87,4 88,4 89,6 90,7	82,8 84,1 85,6 87,0
80,4 81,2 81,8 82,7	82,3 82,7 83,2 83,9	76,7 77,6 78,6 80,0	11 0 3 6 9	90,6 91,0 91,4 91,8	91,8 92,2 92,6 92,9	88,3 88,7 89,1 89,7
83,4 84,3 85,3 86,3	84,5 85,2 86,0 86,9	80,9 81,8 82,8 83,9	12 0 3 6 9	92,2 93,2 94,1 95,0	93,2 94,2 94,9 95,7	90,1 91,3 92,4 93,5
87,6 89,0 90,2 91,4	88,0	85,0 86,3 87,5 89,0	13 0 3 6 9	95,8 96,7 97,4 97,8	96,4 97,1 97,7 98,1	94,5 95,5 96,3 96,8
92,7 93,8 94,8 95,8		90,5 91,8 93,0 94,3	14 0 3 6 9	98,0 98,3 98,6 98,8	98,3 98,6 98,9 99,2	97,2 97,7 98,0 98,3
96,8 97,3 97,8 98,0		95,8 96,7 97,1 97,6	15 0 3 6 9	99,0 99,1 99,3 99,4	99,4 99,5 99,6 99,7	98,6 98,8 99,0 99,2
98,2 98,5 98,7 98,9		98,0 98,3 98,5 98,8	16 0 3 6 9	99,6 99,6 99,7 99,8	99,8 99,9 99,9 99,95	99,3 99,4 99,5 99,7
99,1 99,3 99,4 99,5		99,0	17 0 3 6 9	99,9 - 99,95	- - -	99,8 - 99,95
99,8 99,8 100,0			18 0 3 6	100,0		

Tabelle 4. Angabe der einem Knochenalter zuzuordnenden Körpergröße in Prozent Erwachsenenengröße (=100%). Die Spalte „durchschnittlich“ setzt voraus, daß das Knochenalter vom chronologischen Alter nicht mehr als 1 Jahr abweicht. Die Spalte „verzögert“ bedeutet, daß das Knochenalter um mehr als 1 Jahr „jünger“ als das chronologische Alter ist, dementsprechend bedeutet „beschleunigt“, ein um mehr als 1 Jahr „älteres“ Knochenalter.

FRAGEBOGEN

Code: 6976

Tübinger HPSS-Studie: Untersuchungen für ein EndgrößenvorhersagemodellStimmt die Adresse: Ja Nein → falls nein, bitte Ihre neue Anschrift angeben:-----
Strasse und Haus-Nr.-----
PLZ und Ort-----
Telefonnummer-----
E-Mail-Adresse

Haben Sie in Ihrer Kindheit eine schwere und länger dauernde Krankheit gehabt, die das Wachstum beeinflusst hat?

 Nein Ja → Welche? -----
-----Sind Sie als Kind mit Wachstumshormonen behandelt worden? Nein JaSind Sie als Kind hochdosiert mit Östrogen / Testosteron behandelt worden? Nein JaFrauen: Wann haben sie Ihre erste Monatsblutung bekommen? (Jahr) / /

Bitte geben Sie hier Ihre aktuellen Messdaten ein (= Erwachsenen-Daten):

Messung am: 14.10.2010Größe (in cm): 174,8 cm Gewicht (in kg): 73,5 kgAngaben für die Größenmessung: Um möglichst genaue Messungen zu erhalten, benötigen Sie eine zweite Person, die Ihnen hilftBitte stellen Sie sich ohne Schuhe mit dem Rücken zu einer Wand.
Sie sollten gerade stehen und die Fersen, der Rücken und der Kopf sollten die Wand berühren.
Mit Hilfe eines Buches/CD-Hülle kann die Hilfsperson Ihre Größe an der Wand markieren und Sie können diese dann mit einem Zentimetermaßband abmessen.

bitte wenden

Größe Ihres **Vaters** (in cm): 172,0 cm Größe Ihrer **Mutter** (in cm): 160,0 cm

Angaben aus dem gelben Vorsorgeheft – bitte ausfüllen, falls zur Hand.

Geburtsgewicht (in kg): 3,30 kg Geburtslänge (in cm): 52 cm
 In der wievielten Schwangerschaftswoche sind Sie geboren worden? 40 . Woche

	U3 (4. – 6. Woche)	U4 (3. – 4. Monat)	U5 (6. – 7. Monat)	U6 (10. – 12. Monat)	U7 (21. – 24. Monat)	U8 (43. – 48. Monat)
Datum der Untersuchung	<u>30.09.1985</u>	<u>20.12.1985</u>	<u>14.03.1986</u>	<u>30.07.1986</u>	<u>09.10.1987</u>	<u>04.10.1989</u>
Körperlänge (in cm)	<u>53</u> cm	<u>61,2</u> cm	<u>68,5</u> cm	<u>71,1</u> cm	<u>85,5</u> cm	<u>95</u> cm
Körpergewicht (in g)	<u>4145</u> g	<u>5410</u> g	<u>6280</u> g	<u>7220</u> g	<u>1.0620</u> g	<u>1.3900</u> g
Kopfumfang (in cm)	<u>32</u> cm	<u>40,5</u> cm	<u>42</u> cm	<u>45</u> cm	<u>48</u> cm	<u>50,5</u> cm

Wie zufrieden sind Sie u.a. mit Ihren Arbeitsbedingungen, der Zeit für Familie, Freunde und Freizeit und Ihrer Gesundheit?

Bitte tragen Sie diejenige Zahl ein, die am ehesten Ihre Lebensqualität widerspiegelt:
 sehr zufrieden = 1; zufrieden = 2; nicht sehr zufrieden = 3; überhaupt nicht zufrieden = 4;

Ihre Angabe: 1

Wie bewerten Sie Ihren sozialen Status in Bezug auf familiäre Herkunft, Beruf, Einkommen und Bildung?

Bitte tragen Sie diejenige Zahl ein, die am ehesten Ihren sozialen Status widerspiegelt:
 hoch = 1; mittel = 2; niedrig = 3;

Ihre Angabe: 1

Glauben Sie, dass Ihre Antwort auf die obigen 2 Fragen positiver ausfallen würde, wenn Sie eine andere Körpergröße hätten? Ja Nein

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Abb. A.1: Informed Consent Fragebogen; Einverständniserklärung mit welcher die Teilnahme an der HPSS-Studie eingewilligt und die Erwachsenengröße erfragt wurde

LITERATURVERZEICHNIS

Altman, D. G. (1991). Practical statistics for medical research. London, Chapman&Hall.

Armitage, P., G. Berry, et al. (1994). "Statistical methods in medical research." Wiley Online Library Ebooks Corporation.

Balen, H. V.-v., G. Sinnema, et al. (2006). "Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review." Arch Dis Child **91**(5): 433-439.

Bayley, N. and S. R. Pinneau (1952). "Tables for Predicting Adult Height from Skeletal Age: revised for Use with the Greulich-Pyle Hand Standards." The Journal of Pediatrics **40**: 423-441.

Bertaina, C., B. Stasiowska, et al. (2007). "Is TW3 height prediction more accurate than TW2? Preliminary data." Horm Res. **67**(5): 220-223.

Brämswig, J., M. Fasse, et al. (1990). "Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction." The Journal of Pediatrics **117**(6): 886-891.

Cohen, P., A. D. Rogol, et al. (2008). "Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop." J Clin Endocrinol Metab **93**(11): 4210-4217.

Fassl, H. (1999). Einführung in die medizinische Statistik: mit 38 Tabellen. Heidelberg, Leipzig, Johann Ambrosius Barth Verlag.

Greulich, W. W. and S. I. Pyle (1959). "Radiographic atlas of the skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed." Stanford University Press.

Groll, A., D. C. Candy, et al. (1980). "Short stature as the primary manifestation of coeliac disease." Lancet **2**(8204): 1097-1099.

Huda, W. and N. A. Gkanatsios (1998). "Radiation dosimetry for extremity radiographs." Health Phys **75**(5): 492-499.

Karlberg, J., K. Albertsson-Wikland, et al. (2002). "Early spontaneous catch-up growth." J Pediatr Endocrinol Metab **Suppl 5**: 1243-1255.

LaFranchi, S., C. E. Hanna, et al. (1991). "Constitutional delay of growth: expected versus final adult height." Pediatrics **87**(1): 82-87.

Lanes, R., P. A. Lee, et al. (1980). "Are constitutional delay of growth and familial short stature different conditions?" Clin Pediatr (Phila) **19**(1): 31-33.

Maes, M., M. Vandeweghe, et al. (1997). "A valuable improvement of adult height prediction methods in short normal children." Horm Res **48**(4): 184-190.

Martin, D. D., D. Deusch, et al. (2009). "Clinical application of automated Greulich-Pyle bone age determination in children with short stature." *Pediatr Radiol* **39**(6): 598-607.

Martin, D. D., C. Heckmann, et al. (2012). "Comparison of radiogrammetrical metacarpal indices in children and reference data from the First Zurich Longitudinal Study." *Pediatr Radiol*.

Martin, D. D., K. Heil, et al. (2012). "Validation of automated bone age determination in children with congenital adrenal hyperplasia." *Pediatric Radiology* **in press**.

Martin, D. D., J. Neuhof, et al. (2010). "Automatic determination of left- and right-hand bone age in the First Zurich Longitudinal Study." *Horm Res Paediatr* **74**(1): 50-55. years, 95% confidence). The SD of the differences between left and right sides was

Martin, D. D., K. Sato, et al. (2010). "Validation of a new method for automated determination of bone age in Japanese children." *Horm Res Paediatr* **73**(5): 398-404.

Martin, D. D., J. M. Wit, et al. (2011). "The use of bone age in clinical practice - part 1." *Horm Res Paediatr* **76**(1): 1-9.

Prader, A., R. H. Largo, et al. (1989). "Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development." *Helv Paediatr Acta Suppl* **52**: 1-125.

Price, D. A. (1996). "Spontaneous adult height in patients with idiopathic short stature." *Horm Res* **45 Suppl 2**: 59-63.

Ranke, M. B. (1996). "Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature." *Horm Res* **45 Suppl 2**: 64-66.

Ranke, M. B., M. L. Grauer, et al. (1995). "Spontaneous adult height in idiopathic short stature." *Horm Res* **44**(4): 152-157.

Rekers-Mombarg, L. T., J. M. Wit, et al. (1996). "Spontaneous growth in idiopathic short stature. European Study Group." *Arch Dis Child* **75**(3): 175-180.

Rijn, R. R. v., M. H. Lequin, et al. (2009). "Automatic determination of Greulich and Pyle bone age in healthy Dutch children." *Pediatr Radiol* **39**(6): 591-597.

Roche, A., C. Chumlea, et al. (1988). "Assessing the skeletal maturity of the hand-wrist: Fels method."

Roche, A. F., H. Wainer, et al. (1975). "The RWT Method for the Prediction of Adult Stature." *Pediatrics* **56**(6): 1026-1033.

Sperlich, M., O. Butenandt, et al. (1995). "Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay." *Eur J Pediatr* **154**(8): 627-632.

Sutow, W. W., T. Terasaki, et al. (1954). "Comparison of skeletal maturation with dental status in Japanese children." *Pediatrics* **14**(4): 327-333.

Taback, S. P., H. J. Dean, et al. (2002). "Management of short stature." *West J Med* **176**(3): 169-172.

- Tanner, J. (1992). "Growth as a measure of the nutritional and hygienic status of a population." Hormone Research **38**(1): 106-115.
- Tanner, J., K. Landt, et al. (1983). "Prediction of Adult height from height and Bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children." Archives of Disease in Childhood **58**: 767-776.
- Tanner, J., R. Whitehouse, et al. (1975). "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 **50**: 14-26.
- Tanner, J. M. (1976). "Charts for the diagnosis of short stature and low growth velocity, allowance for height of parents and prediction of adult height." Birth Defects Orig Artic Ser **12**(6): 1-13.
- Tanner, J. M. (1986). "Childhood epidemiology. Physical development." Br Med Bull **42**(2): 131-138.
- Tanner, J. M., M. Healy, et al. (2001). "Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 Method), 3rd edn.
." London: WB Saunders.Harcourt Publishers Ltd.
- Tanner, J. M., R. H. Whitehouse, et al. (1962). "A New System for Estimating Skeletal Maturity from the Hand and Wrist, with Standards Derived from a Study of 2,600 Healthy British Children. Part II: The Scoring System."
- Tanner, J. M., R. H. Whitehouse, et al. (1975). "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 **50**(1): 14-26.
- Tanner, J. M., R. H. Whitehouse, et al. (1976). "The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study." Ann Hum Biol **3**(2): 109-126.
- Thodberg, H. H. (1996). "A review of Bayesian neural networks with an application to near infrared spectroscopy." IEEE Trans Neural Netw **7**(1): 56-72.
- Thodberg, H. H. (2009). "Clinical review: An automated method for determination of bone age." J Clin Endocrinol Metab **94**(7): 2239-2244.
- Thodberg, H. H., O. G. Jenni, et al. (2009). "Prediction of adult height based on automated determination of bone age." J Clin Endocrinol Metab **94**(12): 4868-4874.
- Thodberg, H. H., A. Juul, et al. (2012). The Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease - Adult Height Prediction Models, Springer.
- Thodberg, H. H., S. Kreiborg, et al. (2009). "The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity." IEEE Trans Med Imaging **28**(1): 52-66.
- Thodberg, H. H., J. Neuhof, et al. (2010). "Validation of bone age methods by their ability to predict adult height." Horm Res Paediatr **74**(1): 15-22.
- Thodberg, H. H. and L. Savendahl (2010). "Validation and reference values of automated bone age determination for four ethnicities." Acad Radiol **17**(11): 1425-1432.

Visiana (2011). "BoneXpert User Manual " **1.3**: 7.

Volta, C., L. Ghizzoni, et al. (1988). "Final height in a group of untreated children with constitutional growth delay." Helv Paediatr Acta **43**(3): 171-176.

Weiß, C. (2010). Basiswissen Medizinische Statistik. Heidelberg, Springer Verlag.

Wit, J. M. (2011). "Definition and subcategorization of idiopathic short stature: between consensus and controversy." Horm Res Paediatr **76 Suppl 3**: 3-6.

Wit, J. M., G. A. Kamp, et al. (1996). "Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature." Pediatr Res **39**(2): 295-302.

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt den Personen, die mich während des Projekts an unterschiedlichen Stellen betreut haben. Hier möchte ich insbesondere meinen Betreuer PD Dr. med. David D. Martin und seine wissenschaftliche Mitarbeiterin Gabriele von Oldershausen nennen und ihnen für die unermüdliche und uneingeschränkte Hilfsbereitschaft, Einsatzkraft, Motivierung und Geduld in allen möglichen und unmöglichen Situationen herzlichst danken. Da dieses Projekt nach Bekanntgabe der Datenvernichtung nicht sehr erfolgsversprechend aussah, ist es ihnen zu verdanken, dennoch daran festzuhalten und den Willen mitzubringen, den Versuch zu unternehmen, es zu vollenden. In diesem Zusammenhang danke ich auch Jan Schittenhelm als wissenschaftlichem Mitarbeiter der Abteilung und den Mitarbeitern des Archivs in Bodelhausen, die ich ein Jahr lang zwei Mal wöchentlich besuchte.

Für Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten, danke ich für seine unermüdliche Motivierung mich mit dem Statistikprogramm anzufreunden PhD Hans Henrik Thodberg, Visiana, Dänemark während des Verfassens des Manuskripts zur Veröffentlichung der ausgewerteten Daten und den Mitarbeitern der Abteilung Prof. Dr. med. Michael B. Ranke, Prof. Dr. med. Gerhard Binder und Dr. med. Roland Schweizer für die Befundung einzelner Handröntgenbilder.

Meinen Eltern und meiner Familie, Omas und Schwester danke ich für ihre Begleitung im ersten Vierteljahrhundert meines Lebens und dass sie mich zu dem Menschen gemacht haben, der ich durch meinen Werdegang geworden bin.

LEBENS LAUF

Geboren am: 05.06.1986 in Weinheim a.d. Bergstraße

Eltern: Gunter Unrath (geb. 1955)

Linda Unrath (geb. 1959)

Geschwister: Lisa Unrath (geb. 1989)

Schule:

96-05 Werner-Heisenberg Gymnasium, 69469 Weinheim, Allgemeine Hochschulreife, Abiturnote 1,5

Studium:

10/05 Studienbeginn Humanmedizin, Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

10/06 Studiengangswechsel in das 3.FS Zahnmedizin, Universität Heidelberg

09/08 *1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität Heidelberg*

10/08 Fortführen des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel im 5. FS

03/09 Studienortswechsel an die Eberhard-Karls-Universität Tübingen

04/09 Beginn Promotion in der Pädiatrischen Endokrinologie

09/12 Einreichung des Manuskripts zur Publikation, sowie Fertigstellung und Einreichung Dissertationsschrift

28.08.11-29.07.12 *Praktisches Jahr*

29.11.12 *2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität Tübingen*

Mündliche Prüfungsfächer: Innere Medizin, Chirurgie, Pädiatrie und Anästhesie