

Aus der Klinik für Diagnostische Radiologie / Medizinische Physik
(Direktor: Prof. Dr. M. Heller / Prof. Dr. C.-C. Glüer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ERMITTLUNG DER EMPFINDLICHKEIT
DES QUANTITATIVEN ULTRASCHALLS DER
PHALANGEN FÜR DAS MONITORING VON
KINDLICHEN WACHSTUMSSTÖRUNGEN IM
VERGLEICH MIT RÖNTGENBILDERN
DER LINKEN HAND**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

MATTHIAS WEIDNER

aus Hamburg

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Glüer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Schröder

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel, den: 18.11.2010

gez. Prof. Dr. Dr. Cascorbi

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1. Einleitung	1
1.1 Studienhintergrund	1
1.2 Grundlagen von Wachstum und Entwicklung	4
1.2.1 Entwicklung des Skeletts.....	4
1.2.2 Wachstum und Körperlänge.....	6
2. Material und Methoden	8
2.1 Quantitativer Ultraschall	8
2.1.1 Grundlagen.....	9
2.1.2 DBMSonic Bone Profiler.....	11
2.1.3 Parameterberechnung und Kalibrierung.....	13
2.1.4 Referenzdaten.....	14
2.2 Probanden	16
2.3 Handradiographien	17
2.3.1 Bestimmung des Knochenalters.....	17
2.3.2 Auswertung der Röntgenbilder.....	20
2.4 Knochenmorphologie	21
2.4.1 Größenveränderungen, Darstellung und Ausrichtung der Röntgenbilder.....	21
2.4.2 Messung von Phalanxlänge, -durchmesser und Kortikalisdicke.....	23
2.4.3 Interpretation der Aufnahmen.....	26

2.5	Datenbearbeitung und Berechnung	29
2.5.1	Interpolation der Daten.....	29
2.5.2	Jährliche Änderungen.....	32
2.5.3	Präzisionen.....	33
2.5.3.1	Präzision des Quantitativen Ultraschalls.....	33
2.5.3.2	Präzision der Knochenaltersbestimmung.....	34
2.5.3.3	Präzision der Knochenaltersbestimmung (3 Untersucher).....	35
2.5.4	Prädiktion von Änderungen des Knochenalters aus Änderungen der Quantitativen Ultraschall-Variablen.....	36
2.5.5	Beziehung additiver Parameter zum QUS und zum Knochenalter.....	36
2.5.6	Least Significant Change und Monitoring Time Interval.....	37
2.5.7	Vergleich der Bestimmungsmethoden des Knochenalters.....	38
2.5.8	Vergleich der Observer.....	38
3.	Ergebnisse	39
3.1	Anthropometrische Daten	39
3.2	Deskriptive Daten der Probanden	39
3.2.1	Mittelwerte und Standardabweichungen für Messgrößen der männlichen Probanden aufgeschlüsselt nach Erkrankung.....	40
3.2.2	Mittelwerte und Standardabweichungen für Messgrößen der weiblichen Probanden aufgeschlüsselt nach Erkrankung.....	41
3.3	Jährliche Änderungen	42
3.3.1	Mittelwerte und Standardabweichungen der jährlichen Änderungen männlicher Probanden aufgeschlüsselt nach Erkrankung.....	42
3.3.2	Mittelwerte und Standardabweichungen der jährlichen Änderungen weiblicher Probanden aufgeschlüsselt nach Erkrankung.....	43
3.4	Präzisionsfehler	
3.4.1	Präzisionsfehler des Quantitativen Ultraschalls.....	44
3.4.2	Präzisionsfehler der Knochenaltersbestimmung (1 Observer).....	44
3.4.3	Präzisionsfehler der Knochenaltersbestimmung (3 Observer).....	45

3.5	Beziehung der jährlichen Änderungen des QUS und des Knochenalters, Prädiktion des Knochenalters mit dem QUS.....	45
3.5.1	Präzisionsfehler und Signifikanzniveaus.....	47
3.5.2	Darstellung von QUS und KA in Kombination mit additiven Parametern.....	48
3.5.3	Prädiktion der Parameter im „Stepwise Regression Model“	50
3.6	Least Significant Change (LSC).....	51
3.7	Vergleich des nach G/P und nach T/W bestimmten Knochenalters.....	51
3.7	Vergleich der jährlichen Änderungen der Knochenalterbestimmungen.....	53
4.	Diskussion.....	55
4.1	Quantitativer Ultraschall.....	55
4.2	Bestimmung des Knochenalters.....	58
4.3	Knochenmorphologische Parameter.....	61
4.4	Prädiktion von Änderungen des Knochenalters mit QUS.....	62
4.5	Klinische Anwendbarkeit.....	63
4.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	66
5.	Zusammenfassung.....	69
6.	Literaturverzeichnis.....	72
	Danksagung.....	78
	Lebenslauf.....	79

Abbildungsverzeichnis

Abb.

1	Ausbreitung der Schallwelle im Knochen.....	10
2	Schallwandler DBM Sonic BoneProfiler.....	11
3	Bestimmung von AD-SoS und BTT.....	12
4	Referenzdaten d. altersabhängigen Anstiegs der BTT gesunder Kinder.....	14
5	Referenzdaten d. altersabhängigen Anstiegs der AD-SoS gesunder Kinder.....	14
6	Morphologische Änderungen des wachsenden Handskeletts*.....	19
7	Messraster der prox. Phalangen II-V*.....	24
8	Bestimmung von Kortexdicke, Phalanxdurchmesser und –Länge*.....	25
9	„Grenzfälle“ der Knochenvermessung a-c*.....	27
10	„Grenzfälle“ der Knochenvermessung d-f*.....	28
11	Bestimmungszeitpunkte QUS-Knochenalter (Interpolation).....	30
12	Bestimmungszeitpunkte QUS-Knochenalter (Annahme des nächsten Wertes)..	31
13	Jährliche Änderungen Knochenalter vs. BTT.....	33
14	Beziehung und Korrelation der JÄ des QUS zur JÄ des Knochenalters.....	46
15	Abweichungen des Knochenalters zwischen G/P und T/W.....	51
16	Differenzen der JÄ der Knochenalterbestimmung.....	53

* Röntgenarchiv der Abteilung für Pädiatrie des Universitätsklinikums Kiel

Tabellenverzeichnis

Tab.

1	Deskriptive Daten (m): Mittelwerte und Standardabweichungen.....	40
2	Deskriptive Daten (w): Mittelwerte und Standardabweichungen.....	41
3	Jährliche Änderungen (m): Mittelwerte und Standardabweichungen.....	42
4	Jährliche Änderungen (w): Mittelwerte und Standardabweichungen.....	43
5	Bestimmtheitsmaß, RMSE und Signifikanz der Regressionsgraphen.....	47
6	R ² , RMSE und Signifikanz für jährliche Änderungen von QUS vs. knochen- morphologische und biometrische Variablen.....	48
7	R ² , RMSE und Signifikanz für jährliche Änderungen von KA vs. knochen- morphologische u. biometrische Variablen.....	48
8	R ² , RMSE und Signifikanz für jährliche Änderungen von KA _{3Observer} vs. knochenmorphologische u. biometrische Variablen.....	49
9	Differenzen G/P zu T/W aufgeschlüsselt nach Diagnose.....	52
10	R ² , RMSE und Signifikanz unter Ausschluss einer Probandin.....	63

Abkürzungsverzeichnis

QUS	Quantitativer Ultraschall
BTT	Bone Time Transmission
AD-SoS	Amplitude-Dependent Speed of Sound
KA	Knochenalter
CA	Chronologisches Alter (Lebensalter)
G/P	Greulich/Pyle
T/W	Tanner/Whitehouse
KD	Kortikalisdicke
PL	Phalanxlänge
PD	Phalanxdurchmesser
KF	Kortikalisquerschnittsfläche
SD	Standardabweichung
RMSE	Root Mean Square Error
MSqR	Mean Square Root
LSC	Least Significant Change
MTI	Monitoring Time Interval
JÄ	Jährliche Änderung
PP	Pubertas Praecox
UTS	Ullrich-Turner-Syndrom
STHM	Wachstumshormon-Mangel
Panhypop.	Panhypopituitarismus
MW	Minderwuchs
HW	Hochwuchs
BMI	Body Mass Index

1. Einleitung

1.1 Studienhintergrund

Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen stellen ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar, das sowohl körperliche als auch psychische und soziale Auswirkungen auf die Lebensqualität hat. Einerseits kann eine abweichende Entwicklung zu Folgeschäden oder Behinderungen im Erwachsenenalter führen, andererseits haben es die Betroffenen oftmals schwer, sich in ihr soziales Umfeld zu integrieren und von ihren Gleichaltrigen akzeptiert zu werden.

Es existieren vielfältige Ursachen für ein nicht dem Altersstandard entsprechendes Wachstum. So können z.B. Chromosomopathien, endokrine Störungen, ernährungsbedingte Mangelzustände, Störungen des Knochenmetabolismus, chronische Entzündungen und intrakranielle Tumoren negative Auswirkungen auf die Entwicklung des kindlichen Skeletts haben. Als Folge kann sowohl die Größe als auch die Dichte, Struktur und Elastizität der Knochen verändert sein, was letztlich die biomechanische Belastbarkeit des Bewegungsapparates herabsetzt.

Grundvoraussetzung zur Reduzierung der gesundheitlichen und ökonomischen Last ist eine frühzeitige, hinreichend sensitive und kostengünstige Diagnostik, die es erlaubt, den Verdacht auf eine Wachstumsstörung zu bestätigen bzw. auszuschließen, Vorhersagen über den Krankheitsverlauf zu treffen, sowie Empfehlungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens auszusprechen.

An radiologischen Verfahren dienten hierzu bisher insbesondere Röntgenaufnahmen, darüber hinaus die Osteodensitometrie (DXA), szintigraphische oder MR-tomographische Methoden, sowie die Quantitative-Computer-Tomographie (QCT) [2, 23].

In den letzten Jahren hat sich in verschiedenen Studien, insbesondere auf dem Gebiet der Osteoporosediagnostik gezeigt, dass Parameter des Quantitativen Ultraschalls (QUS) mit bestimmten Eigenschaften des Knochens korrelieren [4]. Da sich natürlich auch andere Erkrankungen primär oder sekundär an den Knochen manifestieren können ist es offensichtlich, dass eine Erweiterung des diagnostischen Einsatzgebietes dieser Methode von klinischem Interesse ist.

Aufgrund der erwähnten Bedeutung pathologischer Knochenprozesse bei Kindern und Adoleszenten geriet nun auch die Pädiatrie in den Kreis möglicher Anwendungsgebiete dieser Technik und es zeigte sich, dass ein Zusammenhang zwischen dem QUS und physiologischen Veränderungen des Skeletts während des Wachstums besteht [7, 8]. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass der Ultraschall bei bestimmten juvenilen Entwicklungsstörungen divergierende Ergebnisse zum Normalkollektiv liefert [1].

Das Interesse an dieser relativ neuen Technik ergibt sich aus der Notwendigkeit, ein kindgerechtes und zuverlässiges diagnostisches Mittel zur Hand zu haben. Gerade bei diesen Erkrankungen sind oft langjährige Behandlungen und häufige Verlaufskontrollen nötig und angesichts steigender Kosten im Gesundheitswesen könnte der Ultraschall somit auch in pädiatrischen Praxen eine breite Anwendung finden.

Im Vergleich zu den bisher eingesetzten Verfahren (Röntgenbild und DXA-Knochendichtemessung) hat der QUS den Vorteil, dass es sich um eine einfach durchzuführende, preiswerte, transportable und nicht-invasive Methode handelt, die zudem ohne ionisierende Strahlung auskommt - eine Tatsache, die gerade bei Kindern von Bedeutung ist.

Quantitative Ultraschallverfahren wurden bereits in Querschnittstudien erfolgreich getestet. Zur Erweiterung des klinischen Einsatzes sind allerdings auch Longitudinalstudien wie die hier vorgestellte notwendig, um die Exaktheit und Reproduzierbarkeit des Monitorings bezüglich Krankheitsverlauf und Behandlungserfolg zu steigern.

Die vorgelegte Arbeit dient der Evaluierung moderner Ultraschallgeräte, um die Aussagekraft des QUS zur Verlaufskontrolle von Patienten mit Wachstumsstörungen zu bestimmen und ihre Möglichkeiten und Einschränkungen für die klinische Praxis darzustellen.

In den Jahren 1997 bis 1999 führten Angelow et al. im Rahmen einer Querschnittsstudie Ultraschallmessungen an den Phalangen von 94 Kindern mit dem DBMSonic1200 (Igea, Italien) durch. Bei allen Probanden wurden in der Pädiatrischen Abteilung der Universitätsklinik Kiel verschiedene Störungen der körperlichen Entwicklung diagnostiziert (Hoch- und Minderwuchs, Neurosekretorische Dysfunktion des Wachstumshormons, Pubertas Praecox und Ullrich-Turner-Syndrom). Zusätzlich wurden Messungen an 42 gesunden Probanden als Vergleichskollektiv durchgeführt.

Die hieraus gewonnenen Ergebnisse wurden in Beziehung zum radiologisch bestimmten Knochenalter der linken Hand nach der Methode von Greulich/Pyle sowie zu biometrischen Parametern (Größe, Gewicht und BMI) gesetzt und es konnte nachgewiesen werden, dass der Quantitative Ultraschall von Störungen des Wachstums und der Entwicklung beeinflusst wird und stärker mit dem Knochenalter als mit dem chronologischen Alter zusammenhängt. Insbesondere über die BTT (Bone Transmission Time) konnten Skeletalter-relevante Knocheneigenschaften erfasst werden [1].

Ausgehend von diesen Daten ist es nun möglich, den QUS in einer Longitudinalstudie einzusetzen. Das Hauptaugenmerk liegt auf der Fragestellung, ob eine Korrelation zwischen Änderungen der QUS-Parameter und Änderungen des Knochenalters besteht.

Die Ziele sind im einzelnen:

(1) die Ermittlung der Empfindlichkeit des QUS der Phalangen für das Monitoring von Wachstumsstörungen bei Kindern und Adoleszenten,

(2) Vergleich des QUS mit der Bestimmung des Knochenalters anhand von Röntgenbildern der linken Hand, sowie

(3) die Ermittlung von additiven Parametern wie Kortikalisdicke, Länge und Durchmesser der proximalen Phalangen zur möglichen Verbesserung der Aussagekraft des Quantitativen Ultraschalls.

Zu diesem Zweck wurden die proximalen Phalangen von 29 Kindern und Jugendlichen (19 Mädchen, 10 Jungen) der zugrundeliegenden Studie von Angelow et al. nach Ablauf von 2 bis 3,4 Jahren erneut untersucht, dieses Mal mit einer neueren Version des DBMSonic (DBMSonic Bone Profiler). Das Knochenalter sowie morphologische Parameter (Phalangenlänge und –durchmesser, Kortikalisdicke, und Kortikalisquerschnittsfläche) wurden anhand von Röntgenbildern der Pädiatrie der Universitätsklinik Kiel ermittelt.

Wir erhoffen uns, dass diese relativ neue Technik ein derartiges Monitoring von kindlichen Wachstumsstörungen mindestens ebenso sensitiv erlaubt wie die Bestimmung des Knochenalters aus Radiographien der linken Hand, die hierfür den bisherigen Standard in der Diagnostik darstellten.

1.2 Grundlagen von Wachstum und Entwicklung

Radiologische Verfahren spielen eine wichtige Rolle in der Diagnose und Verlaufkontrolle von Wachstumsstörungen. Im Folgenden werden die hierfür zur Verfügung stehenden Methoden, die Bedeutung der Begriffe Knochenalter und Knochenreife sowie die Kriterien für eine normale Entwicklung des Skeletts genauer erläutert.

1.2.1 Entwicklung des Skeletts

Die normale Ossifikation des bei Geburt knorpelig präformierten Skeletts beginnt im 2. Fetalmonat. Das Auftreten und die Ausformung von Knochenkernen in den Epiphysen der langen Röhrenknochen sowie der Handwurzelknochen unterliegt einer charakteristischen Sequenz und korreliert gut mit dem Längenwachstum. Bei physiologischer Entwicklung sind zum Zeitpunkt der Geburt die Schäfte aller Röhrenknochen, die Epiphysenkerne des distalen Femurs, der proximalen Tibia, sowie des Talus und Kalkaneus sichtbar. Geschlechtsspezifische Unterschiede treten am Übergang zur zweiten Lebensdekade auf. Bei Mädchen nimmt die Wachstumsrate um das 11. Lebensjahr zu, bei Jungen zwei Jahre später. Das Längenwachstum der Röhrenknochen verläuft parallel zur Ossifikation der Epi- und Apophysen und wird durch den Schluss der Wachstumsfugen (Epiphysenfugen) beendet: beim Knaben mit 18 Jahren, beim Mädchen mit 16 Jahren [65].

Am wachsenden Knochen kommt es mit zunehmendem Alter neben dem Größenwachstum und Massezunahme zu konstanten Umbauprozessen. Die Knochenmasse steigt von 100g bei Geburt auf ca. 3-4kg beim Erwachsenen. Die Kortikalisdicke und die Weite des endomedullären Kanals nimmt zu. Am spongiösen Knochen kommt es ebenfalls zu einer Zunahme des Volumens, wobei die Dicke der Trabekel ansteigt, jedoch nicht ihre Anzahl [49]. Das Knochenwachstum beschleunigt sich dramatisch in der Pubertät, die in der DXA beobachteten Zunahmen sind bei Mädchen zwischen 11 und 14 Jahren, bei Jungen zwischen 13 und 17 Jahren am ausgeprägtesten.

Männer zeigen i.A. höhere jährliche Zuwachsraten der Knochendichte. Mit dem Erreichen der Endgröße bzw. dem Abschluss der Pubertät verlangsamen sich die Prozesse der Mineralisation und des Knochenwachstums. Das Maximum der Zunahme der Knochenmasse (sog. „peak bone mass“) wird zwischen dem 20. bis 30. Lebensjahr erreicht. Im Gegensatz hierzu zeigen Studien, dass die volumetrische Knochendichte bei Kindern und jungen Erwachsenen nahezu gleich bleibt [65].

Das in den Knochendichtemessungen beobachtete Plateau wird am Unterarm bei Frauen mit ca. 20 Jahren, bei Männern um das 25. Lebensjahr erreicht. Die BMD (Bone Mineral Density, Knochendichte) von Schenkelhals, Lendenwirbelsäule und die Gesamt-BMD erreicht ein Plateau bei Frauen mit 16, bei Männern mit 20 Jahren. Der frühere Gipfel bei Frauen wird mit dem früheren Einsetzen der Pubertät erklärt [51, 52]. Die bis dahin positive Knochenbilanz geht ab dem 3. Lebensjahrzehnt in eine negative über mit einem jährlichen Knochenverlust von 1% an Knochenmasse (bei postmenopausalen Frauen bis zu 4%). Dieser Verlust an Knochenmasse manifestiert sich vor allem an der Spongiosa, da diese aufgrund der größeren Fläche einem hohen Umsatz von bis zu 25% pro Jahr unterliegt [65, 66].

Ab dem dritten Lebensmonat hat sich als Standardmethode die Bestimmung der strukturellen körperlichen Entwicklung anhand eines Röntgenbildes der gesamten linken Hand durchgesetzt. Bei jüngeren Kindern steht neben der Messung von Körperlänge, Gewicht und Kopfumfang das Radiogramm des Unterschenkels mit Knie- und Sprunggelenk zur Verfügung [2]. Die Hand eignet sich für die Erfassung dieser Knochenreifungsprozesse insofern, als dass sie zum mit ihren 28 Knochen und 19 Epiphysen einen repräsentativen Spiegel des Skeletts darstellt und somit als Indikator für die Entwicklung anderer Körpersysteme herangezogen werden kann [3, 9, 10].

Abgesehen von geschlechtsspezifischen Unterschieden (die Verknöcherung und somit die Skelettreife ist bei Mädchen weiter fortgeschritten) besteht eine zum Teil beträchtliche interindividuelle Streubreite. Es sind jedoch im 12. bis 15. Lebensmonat mindestens zwei, im Alter von vier Jahren 4 bis 5 Handwurzelknochen und mit 11 Jahren meistens alle Handwurzelknochen im Röntgenbild zu erkennen. Sesambeine treten zunächst an den Metakarpophalangealgelenken auf, etwas später am Interphalangealgelenk des Daumens. Der zwischen verschiedenen Individuen stark schwankende Zeitpunkt ihres Auftretens entspricht in etwa dem Beginn der Pubertät [2, 9].

Durch Vergleich mit alterstypischen Bildern in speziellen Atlanten kann der Grad der Knochenreife des Kindes ermittelt und als Knochenalter ausgedrückt werden.

Dieser Parameter ist aus dem Grund von Bedeutung, da das Tempo der körperlichen Entwicklung stärker mit der Knochenreife als mit dem Lebensalter korreliert: ein von mehr als einem Jahr liegt das Knochenalter mehr als ein Jahr über bzw. unter dem chronologischen Alter, so spricht man von einem retardierten bzw. akzelerierten Skeletalter.

Ein über das chronologische Alter hinaus avanciertes Knochenalter signalisiert ein reduziertes Wachstumspotential und umgekehrt. Der Normbereich für das Skelettalter ist mit ± 2 Standardabweichungen vom Mittelwert relativ breit gestreut und zeigt eine zunehmend geringere Korrelation mit fortschreitendem chronologischem Alter. Der physiologische Bereich liegt für die Methode nach Greulich/Pyle bei ± 1 bis 1,5 Jahre bis zum 4. Lebensjahr, bei ± 2 Jahren bis zum 11. Lebensjahr und kann ab dem 14. Lebensjahr im Rahmen der zwei Standardabweichungen Differenzen zum chronologischen Alter von über 2 Jahren zeigen [2].

1.2.2 Wachstum und Körperlänge

Ähnlich wie die postnatale Gewichtszunahme ist die Geschwindigkeit des Längenwachstums zu Beginn des ersten Lebensjahrs mit etwa 5 cm pro Monat im ersten Quartal am größten und flacht im weiteren Verlauf ab. Die Wachstumsgeschwindigkeit nimmt dann im Verlauf der nächsten Jahre langsam ab, um mit Einsetzen der Pubertät einen zweiten Gipfel zu erreichen. Sie bleibt jedoch deutlich hinter den Werten des ersten Lebensjahres zurück [3].

Neben äußeren Einflüssen, wie z.B. einem adäquaten Nahrungsangebot, hängt die letztendlich zu erreichende Körpergröße des Kindes von genetischen Faktoren ab und wird hierdurch wesentlich von der Körperlänge der Eltern bestimmt. Für eine grobe Schätzung der Zielgröße bedient man sich daher folgender Faustregel:

Mittelwert der Körpergröße der Eltern + 6,5 cm bei Jungen, - 6,5 cm bei Mädchen [3].

Abgesehen von der reinen Längenzunahme am heranwachsenden Skelett kommt es auch zu einer Verschiebung der Proportionen und zwar mit einer, im Verhältnis zur Oberlänge (Scheitel bis Symphyse) schneller wachsenden Unterlänge (Symphyse bis Fußsohle).

Die Pubertät setzt bei weiblichen Individuen in der Regel zwischen dem 10. und 15., bei männlichen zwischen dem 12. und 17. Lebensjahr ein und ist neben der Herausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale durch den bereits erwähnten Wachstumsschub gekennzeichnet. Dieser ist bei Jungen stärker ausgeprägt und erreicht sein Maximum mit 13,9 Jahren, bei Mädchen bereits mit 12,2 [3].

Die Darstellung der Größen- und Gewichtsentwicklung erfolgt üblicherweise in Form von sogenannten Perzentilenkurven, in denen die Messwerte einer Untersuchungsgruppe getrennt nach Geschlechtern der Größe nach geordnet werden. Die 50. Perzentile entspricht dem Median, d.h. daß 50% aller Werte größer und 50% kleiner sind als dieser Wert. Bezüglich der Längen- und Gewichtszunahme sind außerdem die 3., 10., 25., 75., 90. und 93. Perzentile in den entsprechenden Grafiken aufgetragen.

Per Definitionem besteht eine Normabweichung, wenn sich die auf das Alter bezogene Körpergröße unterhalb der 3., bzw. oberhalb der 97. Perzentile liegt (d.h. außerhalb des Bereichs, der vom Mittelwert ± 2 Standardabweichungen gebildet wird). Zudem lässt sich anhand des Knochenalters eine für den jeweiligen Untersuchungszeitpunkt gültige Prospektive Endlänge (PEL) berechnen, allerdings unter der Annahme, dass das Wachstum gleichförmig verläuft, also auf der entsprechenden Perzentile bleibt.

Als primäre Wachstumsstörungen werden solche bezeichnet, deren Ursprung im Skelettsystem liegt, sei es durch genetische oder pränatale Schädigung. Hierzu zählen Skelettdysplasien (z.B. Achondroplasie, Osteogenesis imperfecta), Chromosomopathien (z.B. Down Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom), Knochenstoffwechselstörungen, Intrauterine Störungen (verursacht durch Toxine wie Alkohol und Nikotin, fetale Infektionen), syndromologische Wachstumsstörungen sowie der familiäre Minderwuchs (genetischer Minderwuchs).

Primäre Wachstumsstörungen führen oft zu einer dysproportionierten Entwicklung, wobei die Knochenreife in der Regel nicht verändert ist.

Zu sekundären Wachstumsstörungen kommt es durch Veränderung bestimmter Faktoren außerhalb des Skelettsystems, wodurch die Knochenreife retardiert ist, wie zum Beispiel Mangel- und Fehlernährung, chronische Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Zöliakie), hormonelle Störungen (z.B. Wachstumshormonmangel, Hypothyreose), konstitutionelle Entwicklungsverzögerung sowie diverse Erkrankungen des Herzens, der Nieren und metabolische Störungen des Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsels. Das Potential, eine normale Endgröße zu erreichen, bleibt häufig erhalten [3].

2. Material und Methoden

2.1 Quantitativer Ultraschall

Quantitativer Ultraschall ist ein nicht-bildgebendes Verfahren zur Erfassung von akustischen Eigenschaften des menschlichen Skelettsystems, das seit der Einführung 1984 aufgrund der Beschränkungen der konventionellen radiologischen Methoden sowie aus Kostennutzenerwägungen heraus große Aufmerksamkeit erfährt.

Die Funktionsfähigkeit eines Knochens ist, neben der radiologisch sehr genau bestimmbarer Knochendichte und der subjektiv zu beobachtenden Verteilung der Masse von einer Vielzahl an Faktoren abhängig, wie z.B. der Zusammensetzung bzw. der Qualität des Gewebes, sowie von der Elastizität, Dichte und der Struktur, die nach gegenwärtigen Erkenntnissen wiederum die Ultraschallwellen beeinflussen [4, 5, 53, 54].

Der Schwerpunkt der bisherigen Forschung lag auf der Evaluierung der Aussagekraft des Quantitativen Ultraschalls zur Abschätzung des Frakturrisikos bei Osteoporose [13, 24, 40]. 2004 zeigten Glüer et al. im Rahmen einer Multicenter-Studie anhand 2837 Frauen, dass diese Technik zwischen Individuen mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen und gesunden Probandinnen unterscheiden kann. Dieses wurde insbesondere für Verfahren nachgewiesen, die den Kalkaneus als Messort nutzen [62]. Das sich auch über die Phalangen der Hand physiologische und pathologische Veränderungen des Skelettsystems erfassen lassen untermauerten Wüster et al. im Zusammenhang mit AD-SoS, UBPI (=Ultrasound Bone Profile Index) und DXA anhand über 10.000 Patientendaten bei Erwachsenen [25]. Weitere Studien untersuchten die Möglichkeiten des QUS der Hand als Mittel zur Verlaufskontrolle bei verschiedenen Erkrankungen [20, 26, 63, 64].

Die Kinderradiologie stellt ein relativ neues Einsatzgebiet dieser Methode dar. Bereits 1994 beschrieb Schönau ein Anstieg der Schallgeschwindigkeit des Fersenbeins nach der Pubertät [35], Lappe zeigte ein Jahr später anhand von 568 Schulkindern, dass der QUS mit dem Alter, der Größe und dem Gewicht korreliert [36]. Weitere Studien an gesunden Individuen von Sundberg (1998) und van den Bergh (2000) am Kalkaneus [37, 38], sowie Baroncelli (2001) und Barkmann (2002) an der Hand [7, 8] bestätigten den Zusammenhang zwischen Ultraschallparametern, biometrischen Variablen und Ergebnissen der DXA.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass diese Technik potentiell in der Lage ist, zusätzliche Informationen zu liefern und in Verbindung mit herkömmlichen radiologischen Verfahren möglicherweise eine differenziertere Betrachtung der Eigenschaften des Knochens, die letztendlich für seine Festigkeit verantwortlich sind, zulässt.

2.1.1 Grundlagen

Ultraschall ist eine mechanische Welle, die durch die Materialeigenschaften des untersuchten Gewebes räumliche und zeitliche Veränderungen erfährt.

Die Ausbreitung des Quantitativen Ultraschalls im Knochen ist von einer Reihe biologischer und mechanischer Eigenschaften dieses Gewebes abhängig. Um diese sehr komplexen und im Einzelnen noch nicht vollständig geklärten Zusammenhänge näherungsweise beschreiben zu können, bedient man sich im Wesentlichen der Parameter Schallgeschwindigkeit und Schallschwächung.

Im Gegensatz zu den üblichen Sonographiegeräten wird kein zu interpretierendes Bild erzeugt (obwohl einige Geräte ein Bild des Knochens zur exakteren Positionierung scannen), so dass die Ergebnisse weniger stark von subjektiven Faktoren seitens des Untersuchers abhängen. Des weiteren liegen die verwendeten Frequenzen deutlich unter denen des konventionellen Ultraschalls, da es ansonsten oberhalb von 2 MHz zu einer starken Dämpfung durch den Knochen kommen würde [6].

Derzeit existieren drei verschiedene Messtechniken, die in Abhängigkeit vom Messort und Gerät verwendet werden: die Quertransmission der Spongiosa, die Quertransmission der Kortikalis sowie die Längstransmission der Kortikalis [13].

Quertransmission der Spongiosa

Bei diesem Prinzip wird ein vorwiegend trabekulärer Knochen wie der Kalkaneus durch zwei, sich gegenüberstehende Wandler durchschallt, wobei der applizierte Breitbandimpuls von 0,2-0,8 MHz den Knochen in medio-lateraler Richtung durchläuft. Geräte, die nach dieser Meßmethode arbeiten sind z.B. der UBIS5000 (Diagnostic Medical Systems), der Achilles Express (Lunar/GE) und der DTU-one (Osteometer/OSI). Wie auch in der herkömmlichen Sonographie ist ein Medium zur Einkopplung nötig, da sich Ultraschallwellen nicht in der Luft fortpflanzen können; je nach Modell kommt hierbei Wasser oder Gel zur Anwendung.

Die Vorgänge im Knochen, die zur Veränderung des Schalls führen, lassen sich annäherungsweise folgendermaßen beschreiben:

Trifft die Wellenfront auf die Trabekel und die Kortikalis, so bedingt insbesondere die Knochensubstanz der Spongiosa eine Beschleunigung, so dass die austretende Welle weiter fortgeschritten ist, als es bei reinem Knochenmark der Fall wäre. Zusätzlich verkleinert sich die Amplitude und es kommt zu einer Verbreiterung der Welle, also einer Verschiebung des Spektrums zu niedrigeren Frequenzen hin, da die hohen gedämpft werden.

Die Eigenschaften der ausgetretenen Welle können durch die Parameter Schallgeschwindigkeit (Speed of Sound, SoS) und Breitband Ultraschallabschwächung (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA) beschrieben werden, wobei die Schallgeschwindigkeit sich aus der Laufzeit der Ultraschallwelle im Verhältnis zum Abstand von Sender und Empfänger errechnet und vor allem durch die Dichte und die Elastizität des Knochens beeinflusst wird (Einheit SoS: m/s). Die frequenzabhängige Schallschwächung kommt durch Absorption im Gewebe und durch Streuung an vorhandenen Inhomogenitäten zustande [6, 39]. Im üblicherweise verwendeten Bereich von 0,2-0,8 MHz steigt die Abschwächung linear mit der Frequenz an (Einheit BUA: dB/MHz).

Quertransmission der Kortikalis

Diese Methode kommt bei überwiegend kortikal aufgebauten Knochen, d.h. an den Phalangen zur Anwendung. Auch hier erfolgt die Durchschallung mit zwei, sich gegenüberstehenden Wandlern (R und T in Abb. 1), wobei sich die Schallgeschwindigkeit bei einer Frequenz von 1,25 MHz ebenfalls wie oben beschrieben errechnet. In Kombination mit der Abschwächung des Schalls kann sie als sogenannte Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit ausgedrückt werden (Amplitude-Dependent Speed of Sound, AD-SOS).

Erreicht der Schall den Knochen (Abb. 1), so breitet sich der Anteil des Signals, der die Kortikalis (C) durchläuft schneller aus als der im endomedullären Kanal (M) - obwohl auch hier ein gewisser Teil an Trabekeln vorliegt.

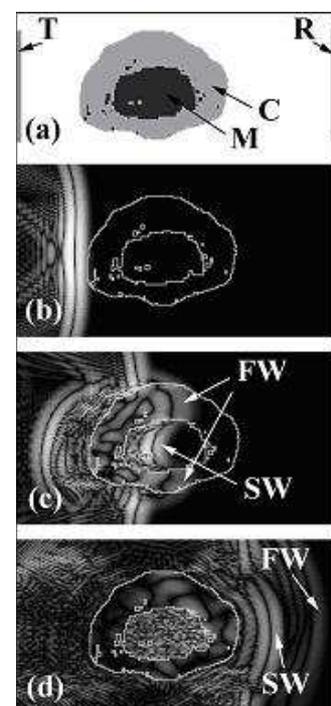


Abb.1: Ausbreitung der Schallwelle im Knochen [6]

Die Schallwelle teilt sich also in eine langsame („slow wave“, SW) und eine schnelle Komponente („fast wave“, FW) auf, wobei die letztere die Materialeigenschaften der Kortikalis widerspiegelt [32, 55]. Pathologische oder altersbedingte Faktoren wie Masse-abbau oder Porosität führen zu einer Verringerung von SoS, bzw. AD-SoS.

Längstransmission der Kortikalis

Dieses Prinzip wird bei der Untersuchung von Tibia, Phalangen, Metatarsalia und Radius angewendet, allerdings ermöglicht es auch eine Durchschallung von Knochen, die nicht von zwei Seiten zugänglich sind.

Die Schallwellen treten unter verschiedenen Brechungswinkeln aus dem Weichteilgewebe in die Kortikalis ein und verlaufen ab einem bestimmten Winkel parallel zur Oberfläche des Knochens, wobei kontinuierlich Energie zum Empfänger zurückgesendet wird. Auch hier lässt sich die Geschwindigkeit der Welle aufgrund der bekannten Eigenschaften des gesendeten Signals bestimmen.

2.1.2 DBM Sonic Bone Profiler

Dieses Gerät misst die Schallgeschwindigkeit eines vorwiegend kortikalen Knochens in Quertransmission. Wie schon beschrieben bedingen Eigenschaften der Kortikalis wie Knochendichte, Architektur und Elastizität eine Beschleunigung bzw. Veränderung der Schallwelle, so dass dieser Anteil des ursprünglichen Signals den Empfänger eher erreicht.



Abb.2: Schallwandler DBM SonicBP

Zur Einkopplung des Signals dient Ultraschallgel, Messort sind die distalen Diaphysen der proximalen Phalangen des zweiten bis fünften Fingers der rechten Hand. Wie Abbildung 2 zeigt, umgreifen die zueinander parallel stehenden Schallwandler den Finger an der radialen und ulnaren Seite und werden zur Messung an die Kondylen des Grundglieds geschoben.

Der Untersucher führt Rotationen mit den Wandlern am umfassten Finger durch, durchschallt den Knochen also aus verschiedenen Winkeln.

Der Bone Profiler sucht sich automatisch ein optimales Signal heraus, um so die Abhängigkeit der Ergebnisse von der Erfahrung des Benutzers zu reduzieren. Das optimale Signal definiert sich hierbei nach der Anzahl der Signalspitzen und deren Amplituden. Das Resultat ist die mittlere AD-SoS aller vier untersuchten Finger.

Vor Beginn jeder Messung wird die Schallgeschwindigkeit der Weichteile anhand der ersten Interdigitalfalte bestimmt (sie beträgt circa die Hälfte der Knochen-Schallgeschwindigkeit), da neben den eigentlichen Knocheneigenschaften auch immer das umgebenden Gewebe (Haut, Muskulatur, etc.) die Geschwindigkeit des Schalls beeinflusst. Bei gleichbleibendem Knochendurchmesser verringert sich die Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit (AD-SoS) wenn die Fingerdicke ansteigt [14].

Da während der Messung die Schallwandler das Weichteilgewebe komprimieren, wird zwischen den zwei Untersuchungen eine Pause von ungefähr zwanzig Minuten gelegt, um so artifizielle Änderungen der Schallausbreitung aufgrund der Gewebsquetschung zu vermeiden.

Die **Amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit (AD-SoS)** errechnet sich durch den Wandlerabstand, bzw. den Fingerdurchmesser inklusive Weichteilgewebe dividiert durch die Zeit, bis eine definierte Amplitude (2mV) den Empfänger erreicht (Einheit = m/s):

$$AD-SoS = TS / T(AD-SoS)$$

TS bezeichnet hier die den Abstand zwischen den Wandlern (=,Transducer Separation“), T die Zeitdifferenz zwischen Signalstart

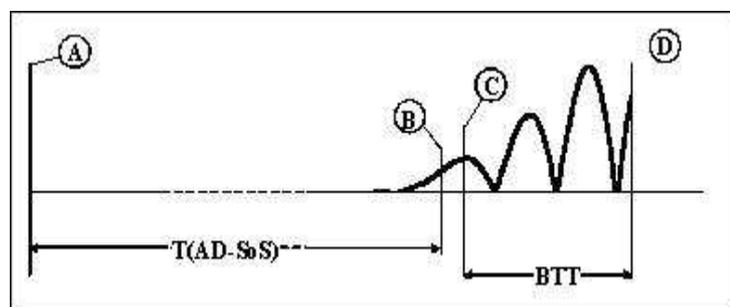


Abb. 3: Bestimmung von AD-SoS und BTT [8]

(A) und dem Erreichen des Trigger-Niveaus (B). T(AD-SoS) sinkt aufgrund einer zunehmenden Knochendichte während des Wachstums. Nur ca. 6% dieser Variable stehen in direktem Zusammenhang mit dem Durchmesser des Fingers. Die AD-SoS korreliert vor allem mit der Fläche, aber auch mit der Dichte und der Porosität der Kortikalis [60, 61, 68].

Die **Bone Transmission Time (BTT)** ist die Differenz zwischen dem Zeitpunkt an dem der erste Gipfel des empfangenen Signals sein Maximum erreicht (C) und der Zeit, die der Schall benötigt, wenn er ausschließlich Weichteilgewebe durchlaufen würde (D) - somit bezeichnet sie das Zeitintervall, in dem das Signal früher am Empfänger ankommt wenn Knochen vorhanden ist, verglichen mit den akustischen Eigenschaften der Weichteile alleine (bei Durchschallung von knochenfreiem Gewebe wäre die BTT gleich Null). Letztendlich ist dieser Parameter nicht, bzw. in nur sehr geringen Maße abhängig vom Weichteilmantel [6, 8].

2.1.3 Parameterberechnung und Kalibrierung

Der durch das Ultraschallgerät (sowohl DBMSonic BP als auch DBMSonic 1200) ausgegebene Parameter BTT bzw. AD-SoS ist der aus den Einzelmessungen der vier Finger entstandene Mittelwert. Die rechte Hand jedes Probanden wurde im Rahmen dieser Studie pro Sitzung zweimal entsprechend dem in Kap. 2.1.2 beschriebenen Verfahren gemessen.

Aus diesen Doppelbestimmungen wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Hieraus wurde die Präzision über die Wurzel der quadrierten Standardabweichungen (Mean Square Root, MSQR(SD²)) für BTT und AD-SoS berechnet (siehe 2.5.3).

Die Messungen dieser Studie wurden mit dem DBMSonic Bone Profiler erhoben, einer neueren Version des DBMSonic 1200, der in der Arbeit von Angelow et al. Verwendung fand. Da folglich Ergebnisse von zwei unterschiedlichen Ultraschallgeräten verwendet wurden, war eine Kalibrierung zwischen den beiden Geräten notwendig. Hierzu musste berücksichtigt werden, dass die ermittelte BTT des DBMSonic 1200 technisch bedingt regelhaft um 0,17µs unter der des Bone Profilers liegt. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten wurden die Messergebnisse der BTT des DBMSonic 1200 aus der Studie von Angelow et al. um jeweils 0,17µs nach oben korrigiert. Diese gerätespezifischen Abweichungen gelten nicht für die AD-SoS, eine Anpassung dieses Parameters war nicht nötig.

2.1.4 Referenzdaten

Studien an gesunden Kindern und Jugendlichen haben gezeigt, dass bei normaler körperlicher Entwicklung AD-SoS und BTT mit dem chronologischen Alter ansteigen, wie in den Abbildungen 4 und 5, modifiziert nach Barkmann und Rohrschneider [8] illustriert:

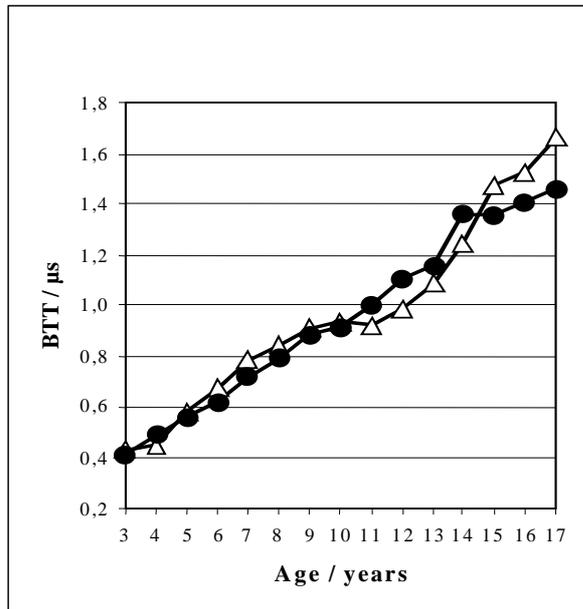


Abb. 4: Referenzdaten d. altersabhängigen Anstiegs der BTT gesunder Kinder (weiblich ●, männlich Δ)

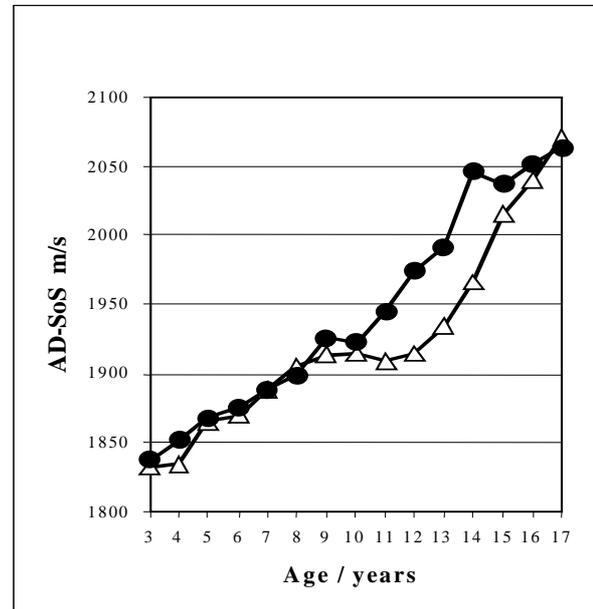


Abb. 5: Referenzdaten d. altersabhängigen Anstiegs der AD-SoS gesunder Kinder (weiblich ●, männlich Δ)

Die Ergebnisse dieser Arbeit von 2002 zeigten bei männlichen Individuen einen Anstieg der AD-SoS von 1832 m/s mit drei Jahren auf 2071 m/s mit 17 Jahren, bei weiblichen im selben Zeitraum von 1838 m/s auf 2064 m/s, wobei vor allem im Alter von 4,9 und zwischen 11 und 15 Jahren die AD-SoS Werte bei Mädchen höher liegen, was mit dem früheren Einsetzen der Pubertät bei Mädchen erklärt werden kann.

Die BTT stieg im selben Zeitraum von 0,43 µs auf 1,67 µs bei männlichen, von 0,41 µs auf 1,46 µs bei weiblichen Probanden. AD-SoS und BTT zeigten eine hohe Korrelation (Mädchen $R^2=0,88$, Jungen $R^2=0,86$). In einem Kombinationsmodell aus Alter, Größe und BMI leisteten für die Vorhersage der BTT nur das Alter und die Körpergröße einen signifikanten Beitrag (männlich und weiblich $p<0,0001$). Die AD-SoS stand bei Jungen in enger Verbindung zum Alter, zur Körpergröße (beide $p<0,0001$) und zum BMI ($p<0,01$), bei Mädchen nur signifikant zum BMI und Alter (beide $p<0,0001$).

In der Arbeit von Baroncelli et al. stieg die AD-SoS der Finger-Phalangen zwischen dem 3. und 21. Lebensjahr bei Knaben kontinuierlich von 1845,9 auf 2119,1 m/s ($p < 0,0001$) an, bei Mädchen von 1842,3 auf 2098,8 m/s ($p < 0,0001$), Letztere wiesen höhere Werte in den Altersstufen 12, 13 und 14 Jahren auf [7].

Anhand 1020 Probanden im Alter von 7 bis 19 Jahren zeigten Habala et al. 2004 hinsichtlich der AD-SoS [12] sowie Vignolo et al. 2006 zusätzlich für die BTT [57] ebenfalls einen altersabhängigen Anstieg dieser Parameter. Weitere Arbeiten mit unterschiedlichen Studiendesigns hinsichtlich des Probandenalters, der verwendeten Parameter oder der Messtechnik zeigten ein ähnliches Verhalten des QUS im zeitlichen Verlauf [11, 15, 36].

2.2 Probanden

Der Pool zur Rekrutierung der Probanden setzte sich aus Patienten der pädiatrischen Abteilung der Universitätsklinik Kiel zusammen, die bereits anlässlich der Studie von Barkmann et al. in den Jahren 1997 bis 1999 an quantitativen Ultraschallmessungen teilgenommen hatten und im Rahmen der regelmäßigen klinischen Kontrollen in der Kinderklinik vorstellig wurden.

Zu den Einschlusskriterien zählten diagnostizierte Erkrankungen, die Störungen der Entwicklung bzw. der Knochenreifung verursachen, die mündliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten und der Probanden, an erneuten Messungen teilzunehmen, sowie das Vorhandensein von Röntgenbildern der linken Hand, die mit dem Zeitpunkt der Ultraschall-Untersuchungen in einem bestimmten Rahmen korrelierten und so einen Verlauf dokumentieren (siehe 2.5.1).

Kinder mit bekannten Frakturen oder Deformierungen der proximalen Phalangen in der Anamnese, deren Erziehungsberechtigte nicht fähig zur Einwilligung waren, oder die aufgrund sonstiger körperlicher und psychischer Einschränkungen an den Messungen nicht teilnehmen konnten wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Kontaktaufnahme erfolgte in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik am Tag des Untersuchungstermins, die Probanden sowie deren Eltern wurden im persönlichen Gespräch ausführlich über die Studie und die geplanten Untersuchungen informiert.

Aus dem genannten Patientenkollektiv wurden zunächst 38 Kinder rekrutiert und per QUS untersucht. Neun dieser Kinder wurden trotz erfolgter Messung nicht in die Studie aufgenommen, da letztendlich keine suffiziente Verlaufsdokumentation durch Röntgenaufnahmen entsprechend den Einschlusskriterien erfolgte oder die Bilder nicht zugänglich waren (z.B. bei auswärtig angefertigten Aufnahmen).

In diese Studie aufgenommen wurden somit 29 Kinder und Adoleszenten im Alter von 5 bis 21 Jahren, davon 10 männlichen und 19 weiblichen Geschlechts mit folgenden Diagnosen: Wachstumshormonmangel (n=8), Pubertas Praecox (n=7), Ullrich-Turner-Syndrom (n=7), Klinefelter-Syndrom (n=1), Panhypopituitarismus (n=2), familiärer bzw. konstitutioneller Hoch- (n=1) und Minderwuchs (n=3).

Da die Kinder für die Datenerhebung nicht extra einbestellt wurden, sondern die Zeitpunkte der Messungen abhängig vom Vorstellungstermin in der pädiatrischen Abteilung waren, variieren die Intervalle zwischen der QUS-Untersuchung dieser Studie und denen der Arbeit von Angelow et al. [1] im Rahmen von 2 bis 3,4 Jahren.

2.3 Handradiographien

2.3.1 Bestimmung des Knochenalters

In dieser Studie wurde auf Röntgenbilder der gesamten linken Hand zurückgegriffen, die zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bzw. der Therapie in regelmäßigen Abständen (½ bis 1 Jahr) in der Pädiatrie angefertigt wurden.

Um nun das Knochenalter zu bestimmen und dabei u.a. Aussagen über die prospektive Körperlänge treffen zu können, wird das Auftreten und der Grad des knöchernen Verschlusses der Epiphysenfugen sowie die Morphologie der Knochenkerne mit alterstypischen Bildern in speziellen Atlanten verglichen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren im Wesentlichen drei Verfahren - nach Greulich und Pyle (1959), Tanner und Whitehouse (TW-2 1975) sowie nach Thiemann und Nitz (1986), wobei sich in der klinischen Routine der Kieler Universitätsklinik die Methode von Greulich und Pyle durchgesetzt hat.

Der Atlas von **Greulich & Pyle** basiert auf Altersstandards gesunder US-amerikanischer, weißer Kinder und Jugendlicher. Das Knochenalter wird durch Vergleich des Röntgenbildes mit Aufnahmen der normalen bzw. albertypischen Knochenentwicklung ermittelt. Diese Bilder sind nach Geschlecht sortiert (Knaben: 31 Standardbeispiele, Mädchen: 29 Standardbeispiele), die zeitlichen Abstände zwischen den Abbildungen betragen 6 bis 12 Monate und umfassen einen Zeitraum vom 3. Lebensmonat zum 17. Lebensjahr [2,10].

Des weiteren enthält der Atlas Listen zum Alter jedes Knochenkerns und Angaben bezüglich der entsprechenden Entwicklungsdetails. Die Merkmale, die zur Einordnung des zu interpretierenden Bildes herangezogen werden, sind u.a. die Verknöcherung der Epiphysenfugen, das Vorhandensein der Sesambeine, die Weite der Epiphyse im Verhältnis zum Schaft, sowie das Ausmaß von knöchernen Ausziehungen der Epiphyse in Richtung der Metaphyse (das sogenannte „capping“) von Radius, Ulna, Metacarpalia I-V und der Phalangen I-V.

Zur Auswertung wird das zu interpretierende Röntgenbild zunächst mit der alters- und geschlechtsspezifischen Aufnahme und dann mit der nächst jüngeren bzw. älteren verglichen. Letztendlich erfolgt die Einordnung des Knochenalters anhand des Bildes, welches dem Fraglichen am ehesten ähnelt. Ist die Entwicklung des Handskeletts infolge unterschiedlicher Reifegrade uneinheitlich, so kann die Altersbestimmung der entsprechenden Strukturen getrennt vorgenommen werden, um später den Mittelwert der verschiedenen Alterswerte zu bilden.

Bei der angewendeten „TW-2“-Methode handelt es sich um die modifizierte Version der Originalarbeit von **Tanner und Whitehouse** aus dem Jahre 1962 [9].

Im Gegensatz zum Atlas von Greulich und Pyle basiert dieses Verfahren auf einer streng getrennten Auswertung der Knochen, wobei die einzelnen Ossifikationszentren eher anhand ihrer Form und Änderungstendenz beurteilt werden. Anhand von alterstypischen Detailaufnahmen wird, getrennt nach Geschlecht, jedem Knochen je nach Entwicklungsstadium ein sog. TW2-RUS (Radius, Ulna and short bones)-Score zugeordnet. Im einzelnen handelt es sich um Radius, Ulna, die Metacarpalia I, III und V, die proximale und distale Phalanx I, III und V, sowie die mediale Phalanx III, V. Andere Möglichkeiten zur Auswertung ist der Karpal-Index (alle Karpalia) und das 20-Ossikel-Verfahren (die Kombination aus RUS und Karpalindex). Die einzelnen Scores werden anschließend zum sogenannten Maturity-Score zusammengefasst, der in Tabellen einem Knochenalter zugewiesen werden kann und eine differenziertere Zuordnung ermöglicht als die Beurteilung des Gesamtbildes.

Erwähnt sei auch der Vollständigkeit halber das Verfahren nach **Thiemann und Nitz**, welches auf Altersstandards aus der ehemaligen DDR basiert und in seiner Vorgehensweise der Methode von Greulich und Pyle entspricht.

Ausgehend von dem ermittelten Knochenalter kann in Verbindung mit der bestehenden Körpergröße auf die prospektive Endlänge geschlossen werden (Methoden nach Bayley und Pinneau oder nach Tanner und Whitehouse).

Als Beispiel für die Änderungen der Handmorphologie dient folgende Abbildung (Abb. 6), die zwei Aufnahmen derselben Patientin, links im chronologischen Alter von neun Jahren und rechts mit dreizehn Jahren zeigt.

Deutlich ist die generelle Vergrößerung aller Knochenstrukturen zu erkennen, zudem ist auf dem zweiten Bild das Sesambein des Daumens vorhanden. Die Epiphysen der Phalangen sowie der Radius und der Ulna verbreitern sich, die lateralen und medialen Bereiche neigen sich in Richtung der Metaphyse und es kommt zur zunehmenden knöchernen Durchbauung der Epiphysenfuge. Die Handwurzelknochen, auf der frühen Aufnahme zunächst als runde Knochenkerne erkennbar, weisen nach vier Jahren zunehmend ihre charakteristischen Formen auf und die Epiphyse des Os metacarpale I sowie das Os trapezium passen sich an ihre gegenseitigen Konturen an.

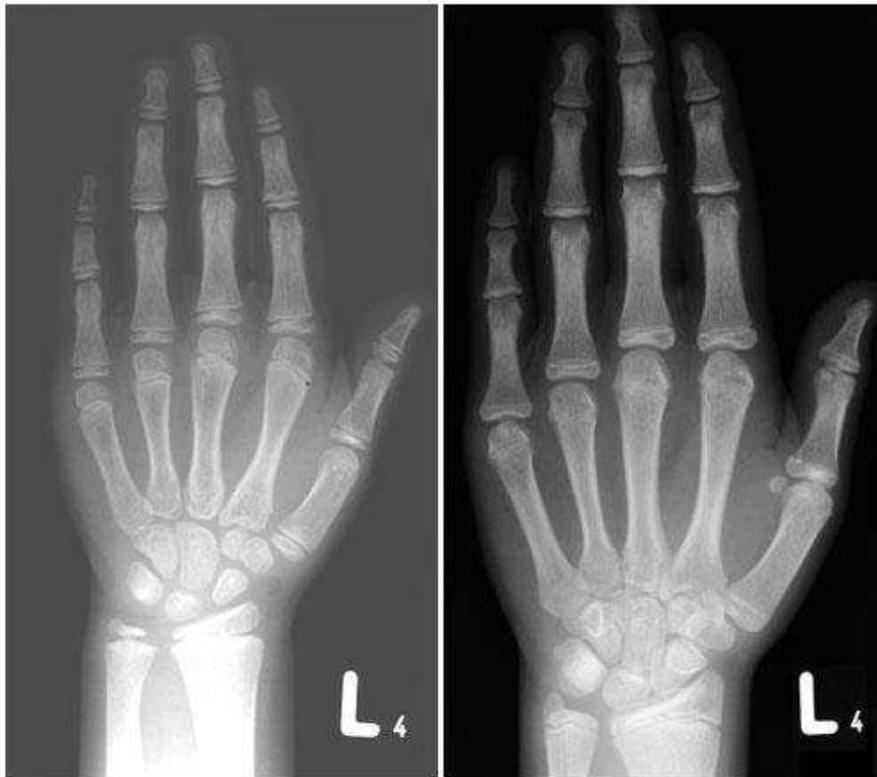


Abb. 6: Morphologische Änderungen des wachsenden Handskeletts

2.3.2 Auswertung der Röntgenbilder

Die Röntgenbilder der linken Hand wurden nicht extra für diese Studie angefertigt, sondern waren Teil der in regelmäßigen Abständen durchgeführten klinischen Untersuchungen der Patienten in der Kinderklinik. Hierdurch entsprach der Zeitpunkt ihrer Aufnahmen nicht immer dem Termin der quantitativen Ultraschalluntersuchung. Die Bilder, die den Beginn und das Ende des individuellen Beobachtungszeitraumes darstellen, weichen bezüglich ihres Erstellungsdatums maximal vier Monate von den Ultraschall-Messungen ab. Man kann davon ausgehen, dass sich in dieser Zeit keine signifikanten Veränderungen am Skelettsystem ergeben und somit das Knochenalter mit dem früher oder später durchgeführten QUS vergleichbar bleibt.

In der Zeit zwischen den ersten QUS-Messungen und den aktuellen wurden bei jedem Probanden zwei bis vier Bilder angefertigt; dies entspricht einer Gesamtzahl von 108 Radiographien.

Um bei der Auswertung eine Beeinflussung des Ergebnisses durch Kenntnis des Namens, des chronologischen Alters, der zugrundeliegenden Erkrankung oder der Therapie des Probanden von Anfang an auszuschließen, wurde folgendes System angewendet:

Jedem Röntgenbild wurde in zufälliger Reihenfolge eine Codenummer zugewiesen, die abgesehen vom Geschlecht keine Rückschlüsse auf den Patienten zulässt. Diese Nummer wurde auf dem Bild über den Patientendaten, die somit unkenntlich gemacht wurden, angebracht. Zur Auswertung wurden jeweils 20 auf diese Weise codierte Bilder unterschiedlicher Patienten in zufälliger Reihenfolge ausgewertet, so dass es nicht möglich war, von einer Aufnahme dieser Reihe bzw. eines Patienten auf eine Nachfolgende zu schließen. Nachdem bei allen Bildern das Knochenalter ermittelt war, wurde der Code wieder aufgelöst und die Ergebnisse den Probanden und somit dem chronologischen Alter und den Ultraschalldaten wieder zugeordnet.

Jedes der 108 Aufnahmen wurde auf diese Weise ausgewertet. Zusätzlich erfolgte bei einem Teil der Bilder eine zweite Analyse zur Bestimmung des Präzisionsfehlers (siehe Kap. 2.5.3). An allen Bildern wurden in Folge die knochenmorphologischen Messungen durchgeführt und schließlich konnte unter Zuhilfenahme der Dateninterpolierung jedem QUS-Messzeitpunkt die jeweiligen Ergebnisse aus den Röntgenbildern (d.h. Knochenalter und morphologische Daten) zugeordnet werden (siehe Kap. 2.5.1).

2.4 Knochenmorphologie

Durch die bisher beschriebenen Methoden lassen sich nun zum Einen anhand des Quantitativen Ultraschalls Aussagen bezüglich der akustischen Eigenschaften der Knochen treffen, zum Anderen wurden die Reifungsprozesse des Handskeletts durch die Bestimmung des Knochenalters dargestellt.

Allerdings stammen die Informationen dieser beiden Verfahren von unterschiedlichen Arealen der Hand. Während der DBM Sonic Bone Profiler Messergebnisse der distalen Metaphyse der proximalen Phalangen liefert, basiert im Gegensatz hierzu das Skeletalter bei Tanner & Whitehouse und bei Greulich & Pyle auf Veränderungen, die sich sowohl an den Epiphysen von Phalangen, Radius und Ulna als auch an den Handwurzelknochen abspielen.

Mit der Kortexdicke, der Länge und dem Durchmesser der proximalen Phalangen wurden zusätzliche Informationen in die Studie eingebracht, die ebenfalls vom normalen Wachstum und von krankheitsbedingten Veränderungen beeinflusst werden und somit in Kombination mit dem QUS und dem Knochenalter eine differenziertere Betrachtung der Vorgänge erlauben. Bereits 1969 zeigten Studien am Beispiel der dritten proximalen Phalanx, dass der Mineralisierungsgrad in direktem Zusammenhang zur Kortikalisdicke steht [31].

Um diese anatomischen Parameter exakter vermessen zu können, wurden die 108 Röntgenaufnahmen der linken Hand, an denen zuvor wie beschrieben das Knochenalter ermittelt wurde, eingescannt. Kortexdicke, Phalanxlänge und –durchmesser wurden mit dem Programm “Adobe Photoshop” bestimmt.

2.4.1 Größenveränderungen, Darstellung und Ausrichtung der Röntgenbilder

Bei der Anfertigung von Röntgenbildern kommt es aufnahmetechnisch zu Vergrößerungen oder Verkleinerungen des gesamten Bildes, so dass ein „realer“ Zentimeter gemessen am Probanden nicht eins zu eins auf der Aufnahme dargestellt wird. Dieses gilt für die „klassischen“ Film-Röntgenbilder, die bis zum Jahre 2002 in der radiologischen Abteilung der Kieler Pädiatrie gemacht wurden und in diese Studie eingebracht wurden. Neu eingeführte Geräte und deren Software bilden die Vorlage ohne Verzerrungen ab – in diesem Fall steht auf dem Bild der Hinweis „100%-Darstellung“ – oder bieten die Möglichkeit der digitalen Nachbearbeitung.

Um dennoch maßstabsgetreue Vermessungen am Bild durchführen zu können, besitzt der überwiegende Teil der Bilder älteren Datums am äußeren Rand des Films eine Referenz-Skala, die definiert, wie groß 100 Millimeter (in 10mm Abständen) auf der Aufnahme dargestellt werden. Bestimmt man die Länge dieser Skala und teilt das Ergebnis durch 100mm, so erhält man den Faktor, um den jeder Millimeter auf dem Bild vergrößert oder verkleinert wurde.

Die Vermessung der 100-mm-Skala auf allen Bildern dieser Studie erfolgte mit einem Messschieber (Genauigkeit 1/20mm) und es zeigte sich, dass die abgebildeten Strukturen eine Größenveränderung auf durchschnittlich 107% der Ursprungsgröße erfahren.

Sieben Handradiographien besaßen diese Skala nicht, obwohl sie ebenfalls nicht in der o.g. 100%-Darstellung aufgenommen wurden. Bei diesen Bildern half bezüglich der Größennormierung ein Plastikquadrat, welches bei jeder Aufnahme neben die Hand gelegt wird. Dieses enthält einen Buchstaben sowie eine Zahl aus Metall. Zahl und Buchstabe kommen auf dem Bild zur Darstellung und unterliegen somit den gleichen Verzerrungen wie die abgebildeten Knochen.

Da die genannten sieben Aufnahmen alle in der radiologischen Abteilung der Kieler Pädiatrie angefertigt wurden, kann man davon ausgehen, dass es sich bei den abgebildeten Plättchen (zwei mit der Nummer L4, eins mit der Nummer L3) um die selben handelt, die seit über 10 Jahren in dieser Abteilung verwendet werden. Der Buchstabe L unterscheidet sich optisch nicht von Quadrat zu Quadrat.

Nachdem diese drei Plastikplättchen zunächst in 100%iger Abbildung als Referenzbild geröntgt wurden, konnte über die Vermessung des Längsbalkens des Buchstabens auf dem Referenzbild und auf dem Plastikquadrat ebenfalls ein Umrechnungsfaktor zur Bestimmung der röntgenbedingten Größenveränderung ermittelt werden.

Die durch das Röntgen hervorgerufene Maßstabsverzerrung der Plastikplättchen (bzw. des Längsbalkens des Buchstaben L) weicht lediglich um 0,03mm von der Größenveränderung der genannten 100mm-Skala ab, insofern konnte dieses behelfsmäßige Verfahren eingesetzt werden.

Da es durch die 100mm-Skala - und in sieben Fällen durch das Plastikquadrat - nun nachvollziehbar war, um wie viel Prozent eine bestimmte Probandenhand auf dem Röntgenbild vergrößert oder verkleinert wurde, konnten jedes eingescannte Röntgenbild in der digitalen Bearbeitung mit „Adobe Photoshop“ um den entsprechenden Faktor auf den realen Maßstab gebracht werden.

Um die Unterscheidung zwischen Kortikalis und endomedullärem Kanal sowie zwischen Kortikalis und Weichteilgewebe zu verbessern, wurden zunächst die Schwarz/Weiß-Informationen umgekehrt. Knochen stellt sich somit schwarz dar, die Weichteile hingegen weiß, wodurch es zu einer deutlichen Erleichterung der Erfassung der Grenzen kommt. Da der Kontrast sowie die Helligkeit in Abhängigkeit von der Aufnahmetechnik von Bild zu Bild variieren, wurden diese Werte je nach vorliegender Aufnahme leicht verändert, was die Unterscheidung vom Kortex zum endomedullärem Kanal positiv beeinflusst. Lagen die Finger nicht senkrecht im Bild bzw. nicht im rechten Winkel zum Messraster (siehe Abb. 7), so wurde der entsprechende Bildausschnitt der proximalen Phalanx gedreht.

2.4.2 Messung von Phalanxlänge, -durchmesser und Kortikalisdicke

Kein Knochen stellt sich auf unterschiedlichen Aufnahmen völlig identisch dar. Unterschiede auch zwischen zwei Bildern desselben Individuums ergeben sich durch lagebedingte Änderungen bei der Bildanfertigung und natürlich durch An- und Umbauprozesse der Knochenmasse während des Wachstums. Um dennoch die Messorte annähernd zu vereinheitlichen, wurde ein für alle Röntgenbilder identisches Raster über die proximalen Phalangen gezeichnet. Dieses Raster weist definierte Punkte zur Vermessung der Kortikalisdicken und des Phalanxdurchmessers auf und entspricht in seiner Größe und Positionierung den Schallwandlern an radialer und ulnarer Seite des Fingers.

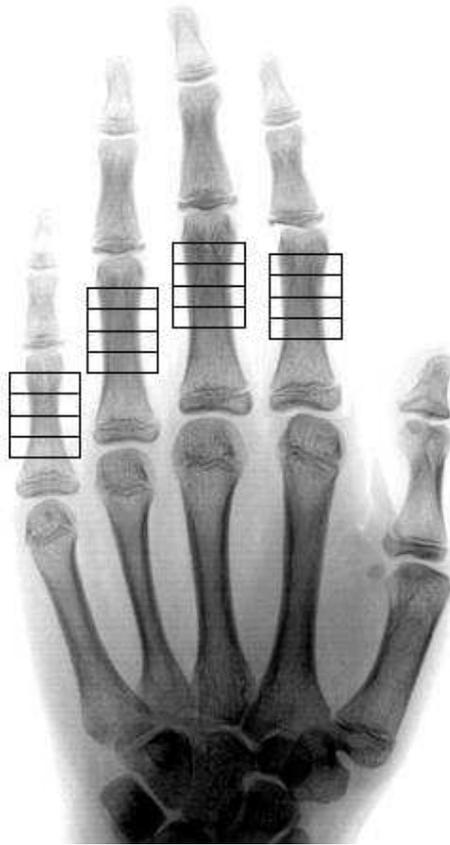


Abb. 7: Messraster der prox. Phalangen II-V

Ein Ultraschallwandler des DBM Sonic BP ist kreisförmig mit einem Außendurchmesser von 16mm, wobei der aktive Bereich die zentralen 12mm umfasst.

Die Gesamthöhe des Rasters beträgt ebenfalls 16mm, die fünf waagerechten Linien haben somit einen Abstand von 4 mm zueinander, wobei die zu messenden Strecken auf der zweiten, dritten und vierten Linie liegen.

Durch diese Anordnung decken die drei zentralen, horizontalen Linien einen 8mm großen Bereich in der Mitte des schallaktiven Zentrums ab. Diese Verkleinerung der Messfläche des Rasters um 4mm im Gegensatz zum aktiven Bereichs des Wandlers stellt einen Kompromiss dar, weil aufgrund der Kreisförmigkeit des Wandlers am äußeren Rand der aktiven Fläche keine Energie mehr ausgestrahlt wird. Entsprechend der Positionierung der Ultraschallwandler wird das Messraster mit seiner oberen (also distalen, fünften waagerechten Linie) an den lateralen und medialen Kondylus des Caput Phalangis der proximalen Phalanx gelegt.

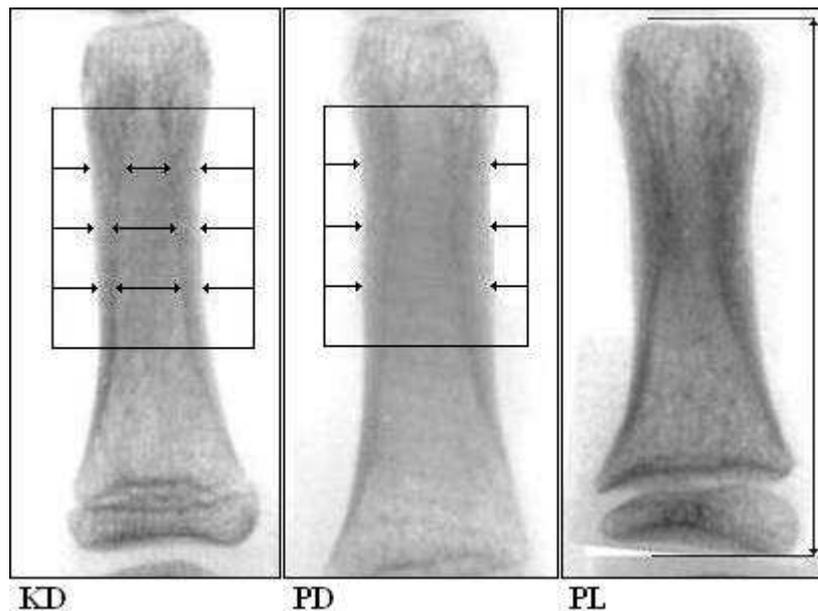


Abb. 8: Bestimmung von Kortextdicke, Phalanxdurchmesser und -Länge

Die **Kortikalisdicke** KD (mm) wurde an 6 definierten Punkten auf den 3 zentralen Linien des Rasters der proximalen Phalangen des 2. bis 5. Fingers der linken Hand bestimmt: distal-ulnar (KDdu), distal-radial (KDdr), medial-ulnar (KDmu), medial-radial (KDmr), proximal-ulnar (KDpu), proximal-radial (KDpr). Pro Röntgenbild ergeben sich so 24 Werte, für die weiteren Untersuchungen wurde der Mittelwert der Kortikalisdicke aller vier Phalangen verwendet ($KD_{\text{meanDigII-V}}$).

Die **Phalanxlänge** PL (mm) wurde als die maximale Längenausdehnung der proximalen Phalanx parallel zur Achse des 2. bis 5. Fingers definiert und als mittlere Phalanxlänge aller vier Langfinger ausgedrückt ($PL_{\text{meanDigII-V}}$).

Der **Phalangendurchmesser** PD (mm) wurde entlang der 3 zentralen Rasterlinien der proximalen Phalanx des 2. bis 5. Fingers gemessen: distal (PDd), medial (PDM) und proximal (PDp). Berechnet wurde der Mittelwert des proximalen Phalanxdurchmessers aller vier Finger ($PD_{\text{meanDigII-V}}$).

Die **Kortikalisquerschnittsfläche** KF (mm^2) wurde aus den beschriebenen Parametern wie folgt berechnet: $\pi \cdot 0,25 \cdot ((PD_{\text{meanDigII-V}})^2 - (PD_{\text{meanDigII-V}} - KD_{\text{meanDigII-V}})^2)$.

2.4.3 Interpretation der Aufnahmen

Die genaue Begrenzung des Kortex war nicht in allen Fällen mit absoluter Sicherheit festzustellen. Eine Röntgenaufnahme liefert ein zweidimensionales Bild eines dreidimensionalen Objektes – dadurch kann es schon durch geringe Lageabweichungen der Probandenhand während der Anfertigung der Aufnahme zu Überlappungen und damit zur Darstellung von Strukturen kommen, die auf vorherigen oder folgenden Bildern nicht erkennbar sind.

Anatomische Varianten stellen sich im Allgemeinen über die Jahre hinweg auf allen Aufnahmen eines Kindes gleichartig dar, wohingegen z.B. wachstumsbedingte Umbauprozesse des Knochens oft nur temporär nachzuweisen sind. Die äußere Begrenzung des Kortikalis, also zum Weichteilgewebe hin, ist relativ klar definiert, wohingegen die Abgrenzung nach medial zum endomedullären Kanal in einigen Fällen, bedingt durch oben genannte Übereinanderprojizierung der Strukturen weniger deutlich erschien. Insbesondere die distalen Messorte bedurften größerer Aufmerksamkeit, da hier zunehmend mehr Spongiosa vorhanden ist.

Das Beispiel a in Abbildung 9 zeigt die proximale Phalanx des 5. Fingers eines achtjährigen Jungen. Aufgrund der Länge dieses Knochens von nur 21mm liegt die untere Begrenzung des Rasters (ebenso wie der Unterrand der Ultraschallwandler) im Bereich der proximalen Metaphyse. Hieraus resultiert bei dieser Aufnahme ein großer Phalanxdurchmesser sowie eine geringe Kortexdicke. Auf den Folgebildern verschiebt sich der Messort mit zunehmenden Längenwachstum nach distal, wodurch beide Parameter wieder den Verhältnissen an der Diaphyse entsprechen, also im Sinne einer Reduktion des Durchmessers und einer Erhöhung der Kortexdicke.

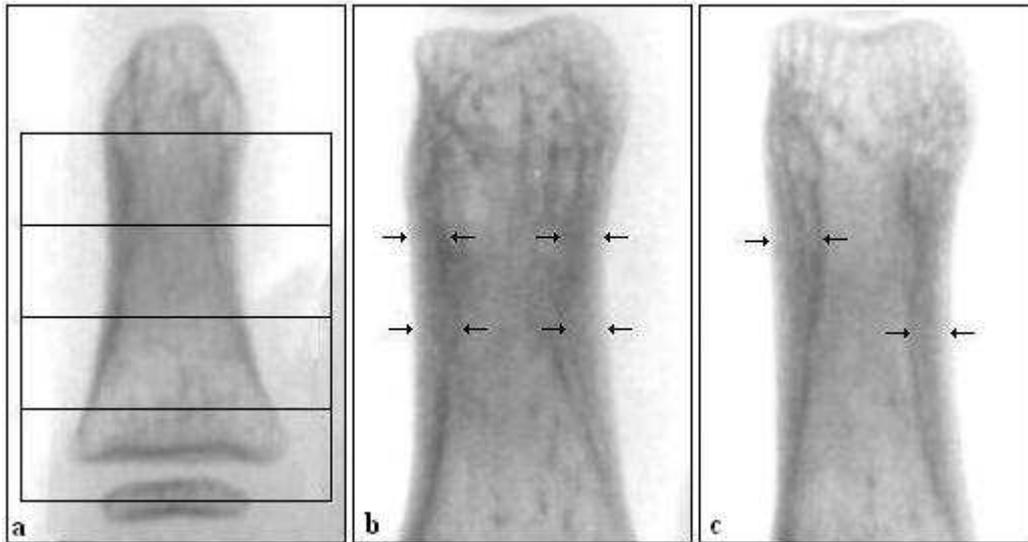


Abb. 9: „Grenzfälle“ der Knochenvermessung a-c

Beispiel b weist in Abb. 9 an den markierten Punkten eine unscharfe Grenze zwischen Kortex und Medulla auf, vermutlich aufgrund eines hohen Anteils an Spongiosa entlang des Markkanals. Im Bereich der Pfeile rechts unten im Bild ist eine Doppelkontur von proximal kommend erkennbar. Da diese Struktur nach distal keine Verbindung zur Innenseite des Kortex zu haben scheint, wurde sie nicht in die Dickenbestimmung mit einbezogen. Anders verhält es sich bei den Beispielen c und d: die Aufhellungen sind von zwiebelschalenartigen dunklen Bereichen eingeschleiert, die an beiden Enden Kontakt zum Kortex haben und sie erscheinen dunkler als die Gebiete des endomedullären Kanals. Aus diesem Grund wurden sie als zum Kortex gehörend eingestuft.

Im Gegensatz dazu wurde die Leiste, die in Abb. 10 (Bild e) den distalen Bereich des Markkanals durchzieht, nicht in die Dickemessung einbezogen. Das Gebiet lateral dieser Struktur scheint aufgrund seiner Helligkeit nur wenig oder keine Kompakta zu enthalten. Zudem imponiert der hier markierte Bereich als wesentlich homogener und entspricht wohl eher dem Kortex, insbesondere wenn man die Morphologie der Gegenseite und den Verlauf der Kortex-Medulla-Grenze entlang des gesamten Knochens betrachtet.

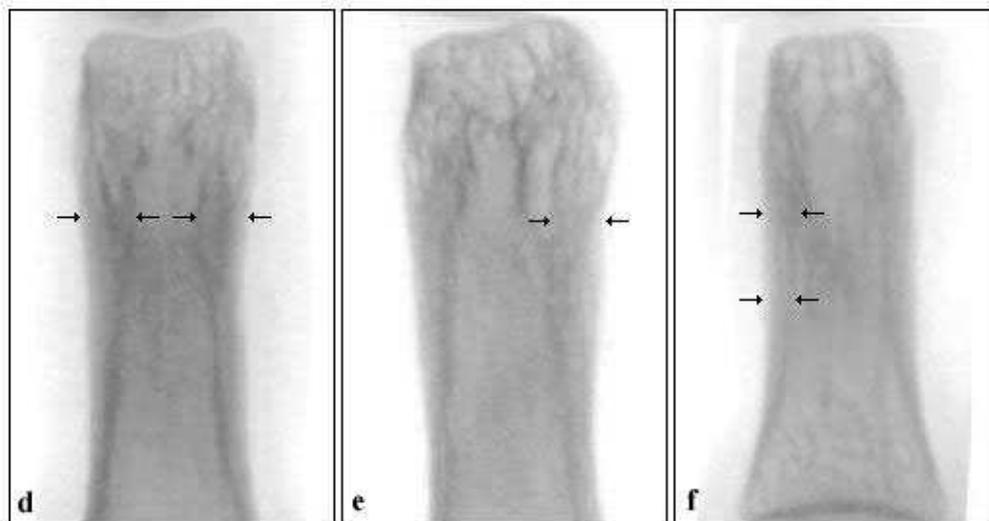


Abb. 10: „Grenzfälle“ der Knochenvermessung d-f

Beispiel f weist zwischen den beiden Markierungen einen unscharfen Bereich auf, der nahezu die selbe Helligkeit wie der deutlich abgrenzbare Kortex der Gegenseite hat. Auch diese Struktur wurde nicht mitgemessen, da sie nahezu den gesamten endomedullären Kanal durchzieht, weiter unten allerdings keinen Kontakt mehr zur Kompakta aufnimmt. Die ermittelte Kortexdicke ergibt sich hier also unter anderem ähnlich wie im vorigen Beispiel durch Betrachtung des Kortexverlaufs des kompletten Knochens.

Zusätzliche Genauigkeit erbrachte in diesem Zusammenhang der Vergleich zwischen den Aufnahmen eines Probanden im zeitlichen Verlauf; Unklare Strukturen stellten sich auf diese Weise bei einem Folgebild oftmals als eindeutig zur Kompakta bzw. zum endomedullären Kanal zugehörig dar.

2.5 Datenbearbeitung und Berechnung

Ziel dieser Studie ist es, die im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Veränderungen des Ultraschalls mit denen des Knochenalters zu vergleichen zur Klärung der Frage, ob durch Änderungen des Knochenalters ausgedrückte bzw. erfasste Reifungs- und Wachstumsprozesse der Knochenstruktur ebenfalls durch den quantitativen Ultraschall abgebildet werden.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Longitudinalstudie, die sich auf bereits vorliegende Daten der Studie von Angelow et al. stützt – somit ist es unumgänglich die zeitlichen, personellen und methodischen Voraussetzungen zu berücksichtigen und in Einklang zu bringen.

Eine lückenlose und zeitlich einheitliche Datenerhebung war aus den bereits beschriebenen Gründen nicht möglich (siehe 2.2 und 2.3). Die fehlenden Messergebnisse wurden durch rechnerische Interpolierung (siehe 2.5.1) ermittelt. Die zeitlichen Differenzen innerhalb der Beobachtungszeiträume werden in der Darstellung als Änderung eines Parameters pro Jahr (Jährliche Änderung, siehe 2.5.2) angegeben.

Da zwei Methoden miteinander verglichen wurden (QUS vs. Knochenalter) ist es unumgänglich, die Präzisionen der erhobenen Daten zu kennen. Trägt man die Ergebnisse des QUS gegen das aus Röntgenbildern ermittelte Knochenalter graphisch auf (siehe z.B. Jährliche Änderung: Graphen in Abb. 16), so ergibt sich eine relativ breite Streuung um die Mittellinie. Zur Klärung, ob es sich um Messfehler oder um tatsächliche Abweichungen handelt, werden die Präzisionen des QUS für BTT und AD-SoS sowie die des Knochenalters nach Tanner/Whitehouse und Greulich/Pyle (siehe 2.5.4) bestimmt und mit dem Fehler der Regressionsgeraden verglichen.

2.5.1 Interpolation der Daten

Die Röntgenaufnahmen der linken Hand wurden im Rahmen der klinischen Verlaufskontrolle in der pädiatrischen Abteilung angefertigt. Die Ultraschallmessungen fanden in der Regel zu anderen Zeitpunkten statt. Bei den Daten, die anhand der Bilder ermittelt wurden (Knochenalter nach T/W und G/P, Kortikalisdicke und -querschnittsfläche, Phalangenlänge und -durchmesser), ergibt sich somit bezüglich des Lebensalters (chronologisches Alter) eine Abweichung zu den QUS-Messungen.

Diese Unterschiede der Untersuchungszeitpunkte mussten berücksichtigt werden, da sich mit dem Lebensalter auch der körperliche Reifegrad und damit die Knochenmorphologie ändert. Die Graphik (Abb. 11) illustriert exemplarisch die zeitlichen Differenzen zwischen der Erhebung der Ultraschall-Daten und der Anfertigung der Röntgenbilder (am Beispiel des Knochenalters):

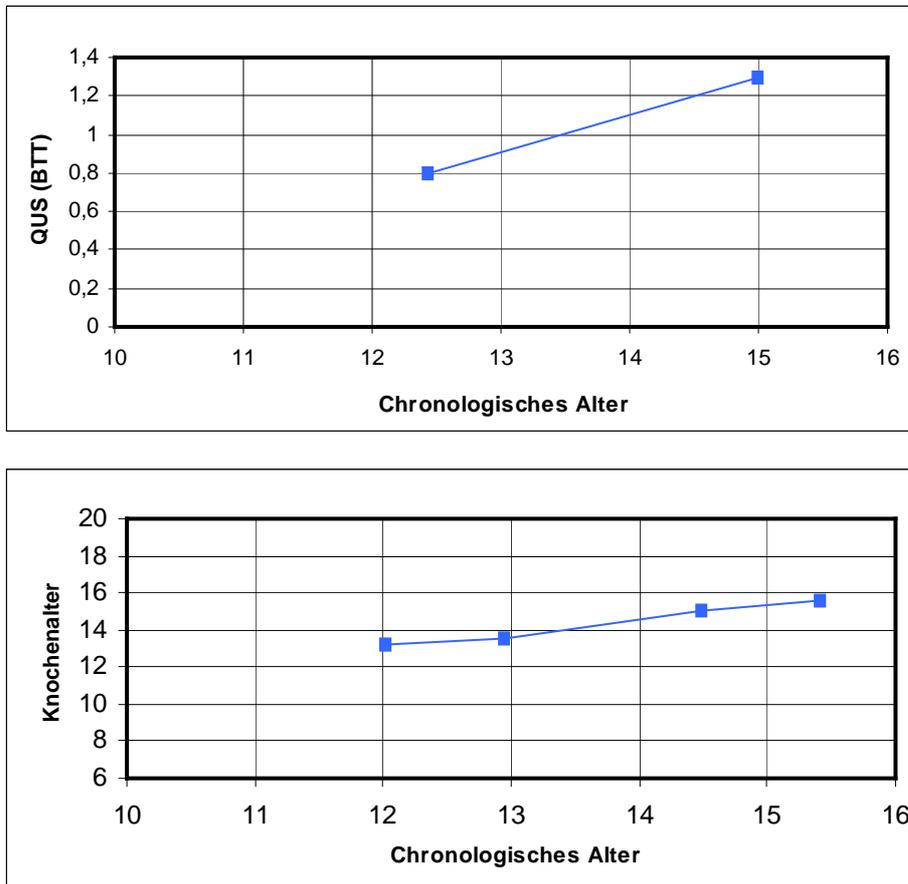


Abb. 11: Bestimmungszeitpunkte QUS-Knochenalter (Interpolation)

Das chronologische Alter zum Zeitpunkt der ersten QUS-Messung betrug in diesem Beispiel 12,43 Jahre. Röntgenbilder der linken Hand wurden jedoch nur im Lebensalter von 12,03 und 12,95 Jahren angefertigt. Es ist also primär nicht bekannt, wie hoch das Knochenalter zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung war. Ausgehend von der Annahme, dass sich das Knochenalter zwischen zwei Röntgenaufnahmen linear verhält, kann ein Wert rechnerisch interpoliert werden.

Zeitpunkt Knochenalter (KA) Chronolog. Alter (CA)

1	13,2	12,03
2	KA2	12,43
3	13,5	12,95

In der Tabelle ist das Lebensalter (chronolog. Alter, CA1-CA3) an drei Untersuchungszeitpunkten (Zeitpunkt 1-3), das Knochenalter (KA1-KA3) jedoch nur zu den Zeitpunkten 1 und 3 bekannt. Gesucht wird das Knochenalter zum Zeitpunkt der zweiten QUS-Messung (KA2). Das Kind war am Untersuchungstag (Zeitpunkt 2) 12,43 Jahre alt. Durch Anwendung der Formel:

$$KA2 = \frac{CA2-CA1}{CA3-CA1} \cdot (KA3-KA1) + KA1$$

ergibt sich für das gesuchte Knochenalter KA2 ein Wert von 13,33 Jahren. Dieses Prinzip wurde entsprechend für alle Daten, die anhand der Röntgenaufnahmen ermittelt wurden, angewendet.

Die folgende Abbildung zeigt eine Situation, in der keine Röntgenaufnahme vor Durchführung der ersten Ultraschall-Messungen angefertigt wurde:

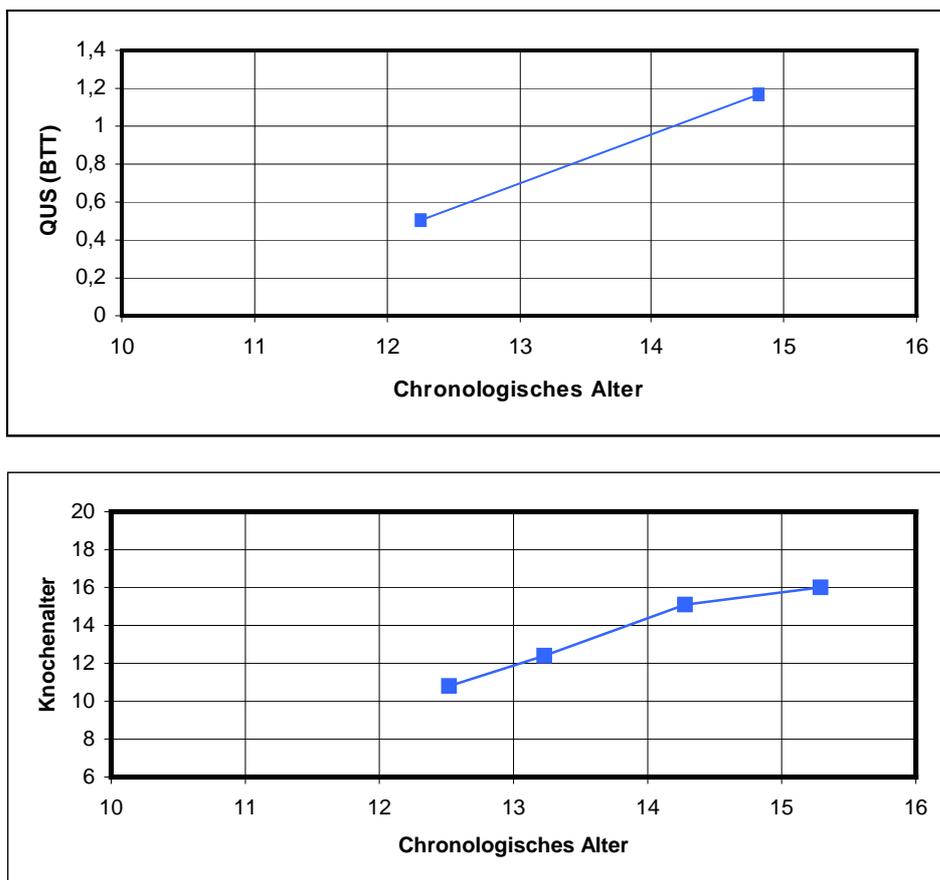


Abb. 12: Bestimmungszeitpunkte QUS-Knochenalter (Annahme des nächsten Wertes)

Zum Zeitpunkt der QUS-Untersuchung war das Kind 12,27 Jahre alt, das nächste Röntgenbild wurde jedoch erst 0,25 Jahre später aufgenommen (KA = 10,8 Jahre), die Interpolation nach o.g. Verfahren war somit nicht möglich. Betrug die Differenz nicht mehr als vier Monate (0,33 Jahre), so wurden für die Auswertung die Daten des am nächsten liegenden Bildes verwendet. (In diesem Beispiel wurde somit ein Knochenalter von 10,8 Jahren für den Tag der QUS-Messung zugrunde gelegt). Gleiches gilt, wenn kein weiteres Bild nach der zweiten QUS-Messung angefertigt wurde. Probanden mit einer höheren zeitlichen Differenz zwischen Röntgenbild und Ultraschall wurden nicht in die Studie einbezogen.

Die zwei beschriebenen Methoden wurden bei allen Daten angewendet, die Bezug auf die Röntgenaufnahmen nehmen, also beim Knochenalter (G/P und T/W) und den morphologischen Parametern (= Kortexdicke, Phalanxdurchmesser, Phalanxlänge und Kortexquerschnittsfläche).

2.5.2 Jährliche Änderungen

Die QUS-Untersuchungen wurden im Abstand von 2 bis 3,4 Jahren durchgeführt, das zeitliche Intervall zwischen den Röntgenaufnahmen der linken Hand lag zwischen 0,46 und 5,34 Jahren, im Mittel bei 1,17 Jahren. Aufgrund dieser Variabilität der Beobachtungszeiträume wurden die Daten zum Zwecke einer besseren Vergleichbarkeit zwischen den Probanden als Änderung pro Jahr dargestellt. (Formel am Beispiel der BTT an zwei Untersuchungszeitpunkten BTT1 und BTT2 und dem dazugehörigen Lebensalter (chronologisches Alter) CA1 und CA2)

Differenz des Chronologischen Alters (d-CA) = CA2 – CA1

Differenz des Quantitativen Ultraschalls (d-BTT) = BTT1 – BTT2

$$\rightarrow \text{Jährliche Änderung (JÄ)} = \frac{\text{d-BTT}}{\text{d-CA}}$$

Nach dieser Rechnung wurden die jährlichen Änderungen für das Knochenalter nach Greulich/Pyle bzw. Tanner/Whitehouse, die QUS-Parameter AD-SoS und BTT, Größe und Gewicht, sowie für die Kortexdicke, Kortexfläche, Phalanxdurchmesser und –länge berechnet. Da zur Bestimmung einer Änderung über die Zeit zwei Messergebnisse notwendig sind, werden im Verlauf die Präzisionen des QUS und des KA mit $\sqrt{2}$ multipliziert.

2.5.3 Präzisionen

2.5.3.1 Präzision des Quantitativen Ultraschalls

Die Standardabweichung der Messungen wurden zu jedem in dieser Studie erfassten Untersuchungszeitpunkt aus Doppelmessungen berechnet (d.h. sowohl die Ergebnisse dieser Studie, als auch diejenigen der Ursprungsarbeit von Angelow et al. [1]). Die Präzision von BTT und AD-SoS ist dann die Wurzel aus dem Mittelwert der Quadrate der Standardabweichungen der einzelnen Doppelmessungen (Root Mean Square Error, RMSE) [33, 71].

Um die Präzisionsfehler des QUS ebenso wie die Knochenaltersbestimmungen in Jahren auszudrücken, wurde folgende Umrechnungsmethode angewendet (hier exemplarisch für die BTT zum Knochenalter nach G/P, 3 Observer).

In der graphischen Darstellung der jährlichen Änderung des QUS gegen die des Knochenalters (JÄ(BTT) vs. JÄ(KA_{GP})_{3Observer}) beträgt die Steigung des Graphen wie dargestellt 4,93 Jahre/ μ s.

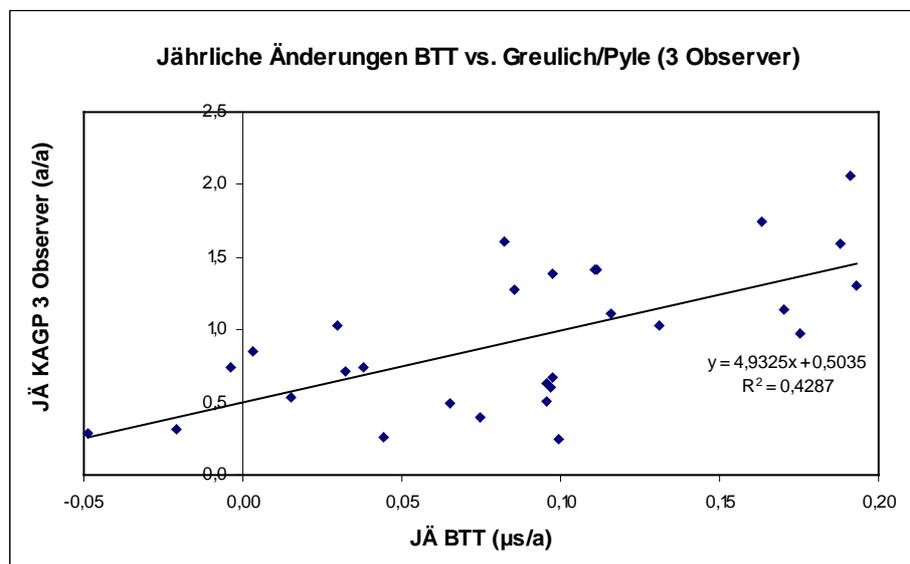


Abb. 13: Jährliche Änderungen Knochenalter vs. BTT (entspricht Abb. 14b)

Diese Steigung wird mit der Präzision der BTT (μ s) multipliziert. Da es sich um Änderungen eines Parameters über einen zeitlichen Verlauf handelt, also jeweils zwei Werte vorliegen, erfolgt anschließend die Multiplikation des Ergebnisses der o.g. Berechnung mit $\sqrt{2}$ um den Präzisionsfehler der Differenzmessung zu erhalten.

$$PE_{\text{äq}}(\text{BTT}) = 4,93 \text{ Jahre}/\mu\text{s} \cdot 0,04\mu\text{s} = 0,2 \text{ Jahre}$$

$$PE_{\text{äq}}(\text{Diff}(\text{BTT})) = 0,2 \text{ Jahre} \cdot \sqrt{2} = 0,27 \text{ Jahre}$$

Das Resultat ist nun die Präzision der Änderungsmessung der BTT in Jahren Knochenalter nach Greulich/Pyle ausgedrückt. Auf diese Weise lassen sich die Präzisionsfehler zweier unterschiedlicher Methoden direkt vergleichen.

In gleicher Weise wurde der Präzisionsfehler der AD-SoS von 9,6m/s in Jahre Knochenalter nach G/P umgerechnet. In der graphischen Darstellung der jährlichen Änderung des Knochenalters (3 Observer) gegen die der AD-SoS liegt eine Steigung von 0,018 Jahren pro 1m/s vor (siehe Abb. 14d):

$$PE_{\text{äq}}(\text{AD-SoS}) = 0,018 \text{ Jahre}/\text{m/s} \cdot 9,6\text{m/s} = 0,17 \text{ Jahre}$$

$$PE_{\text{äq}}(\text{Diff}(\text{AD-SoS})) = 0,17 \text{ Jahre} \cdot \sqrt{2} = 0,24 \text{ Jahre}$$

2.5.3.2 Präzision der Knochenalterbestimmung

Zur Bestimmung der Intra-Observer Präzision $PE_{\text{intra}}(\text{KA}_{\text{GP}})$ und $PE_{\text{intra}}(\text{KA}_{\text{TW}})$ wurde im Verlauf bei 30 zufällig ausgewählten Röntgenbildern das Knochenalter ein zweites Mal ohne Kenntnis der ursprünglichen Ergebnisse nach den Methoden von Greulich/Pyle und Tanner/Whitehouse ermittelt. Die Präzisionen ergeben sich über die Mittelwerte der quadrierten Standardabweichungen und anschließender Multiplikation mit $\sqrt{2}$.

$$PE_{\text{intra}}(\text{Diff}(\text{KA}_{\text{GP}})) = 0,40 \text{ Jahre} \cdot \sqrt{2} = 0,57 \text{ Jahre}$$

$$PE_{\text{intra}}(\text{Diff}(\text{KA}_{\text{TW}})) = 0,38 \text{ Jahre} \cdot \sqrt{2} = 0,54 \text{ Jahre}$$

Da in der Regel jedes Röntgenbild in der pädiatrischen Ambulanz sowohl durch die behandelnden Kinderärzte als auch durch die Radiologen interpretiert wird, konnte in Kombination mit den Ergebnissen dieser Studie (Doc.) die Inter-Observer Präzision (PE_{inter}) berechnet werden. Bei 98 Aufnahmen lagen das sowohl vom Pädiater (Päd.) als auch vom Radiologen (Rad.) ermittelte Knochenalter nach Greulich/Pyle vor. Allerdings stammen diese von verschiedenen Untersuchern, d.h. nicht alle Bilder wurden von z..B. von ein und demselben Kinderarzt ausgewertet.

Die Methode nach Tanner/Whitehouse wurde in der Kinderklinik nicht standardmäßig eingesetzt, insofern konnten keine vergleichbaren Ergebnisse hinzugezogen werden.

Es wurde die Standardabweichung (SD) aus KA_{GP} (Knochenalter nach Greulich/Pyle dieser Studie), $KA_{GP}(\text{Päd.})$ (Knochenalter nach Greulich/Pyle der Pädiater) und $KA_{GP}(\text{Rad.})$ (Knochenalter nach Greulich/Pyle der Radiologen) für jedes Röntgenbild berechnet und quadriert. Der Mittelwert der quadrierten Standardabweichungen aller Probanden (SD^2_{mean}) betrug für KA_{GP} 0,36 Jahre, durch Multiplikation der Ergebnisse mit $\sqrt{2}$ (da zur Bestimmung einer Änderung zwei Werte erforderlich sind) wurde die Inter-Observer-Präzision der Änderung des Knochenalters nach Greulich/Pyle ermittelt:

$$PE_{\text{inter}}(KA_{GP}) = 0,36 \text{ Jahre} \cdot \sqrt{2}$$

2.5.3.3 Präzision der Knochenalterbestimmung (3 Untersucher)

Um den Unsicherheitsfaktor der Ergebnisse nur eines Untersuchers zu reduzieren wird ein Mittelwert aus den Ergebnissen der jährlichen Änderungen des Knochenalters nach Greulich/Pyle der Pädiater, Radiologen und den Daten dieser Studie gebildet. Der neue Parameter vereint nun die Ergebnisse von drei Untersuchern (3 Observer). Die zuvor ermittelte Inter-Observer Präzision der Änderung der Knochenalterbestimmung nach Greulich/Pyle ($PE_{\text{inter}}(KA_{GP})$) wird dann durch $\sqrt{3}$ geteilt, da bei drei Untersuchern entsprechend drei Bestimmungen vorliegen. Dies ergibt den „Consensus-Fehler“ dieser drei Beobachter ($PE_{\text{consensus}}(KA_{GP})$).

$$PE_{\text{inter}}(KA_{GP})_{1\text{Observer}} = 0,51 \text{ Jahre}$$

$$PE_{\text{consensus}}(KA_{GP}) = \frac{0,51 \text{ Jahre}}{\sqrt{3}} = 0,29 \text{ Jahre}$$

Die Daten von 6 Probanden konnten hierfür nicht berücksichtigt werden, da in den Beobachtungszeiträumen keine Ergebnisse der Pädiater vorlagen, somit auch eine Interpolierung aufgrund des Fehlens von Rahmendaten nicht möglich war.

2.5.4 Prädiktion von Änderungen des Knochenalters aus Änderungen der Quantitativen Ultraschall-Variablen

Zur Klärung der zentralen Frage, inwieweit der Quantitative Ultraschall mit dem Knochenalter korreliert und ob sich die Änderung des Knochenalters über die Zeit durch die Änderung des Ultraschalls vorhersagen lässt, werden die jährlichen Änderungen der erhobenen Daten graphisch und rechnerisch miteinander in Beziehung gesetzt. Zur Berechnung wurde das Statistikprogramm JMP (SAS, Cary, NC) verwendet.

Zunächst erfolgt die Darstellung der jährlichen Änderung der BTT ($J\ddot{A}(BTT)$) sowie der AD-SoS ($J\ddot{A}(AD-SoS)$) gegen die jährliche Änderung des Knochenalters nach Greulich/Pyle ($J\ddot{A}(KA_{GP})$) bzw. Tanner/Whitehouse ($J\ddot{A}(KA_{TW})$). Die jährliche Änderung des Knochenalters basiert auf den in dieser Studie erhobenen Daten, die also durch nur einen Untersucher ermittelt wurden (1 Observer). Berechnet werden der RMSE, R^2 und die Signifikanzniveaus.

Anschließend wird der in 2.5.5 erwähnte Kombinationsparameter des Knochenalters aus den Ergebnissen dreier Untersucher ($KA_{GP3Observer}$) eingeführt und mit den Daten der QUS-Bestimmung analog zum bisherigen Vorgehen graphisch und statistisch in Verbindung gebracht.

2.5.5 Beziehung additiver Parameter zum QUS und zum Knochenalter

Neben Knochenalter und Ultraschall wurden anthropometrische und knochenmorphologische Zusatzdaten in Form von Größe, Gewicht, BMI, Kortexdicke, Kortexquerschnittsfläche, Phalanxlänge und –durchmesser erhoben und die jährlichen Änderungen berechnet. Jeder dieser Parameter wurde gegen die jährliche Änderung der Ultraschallvariablen BTT und AD-SoS sowie gegen die Änderung des Knochenalters mittels des Statistikprogramms JMP aufgetragen, zudem wurden R^2 , RMSE und die Signifikanzen berechnet. Im Fall der Methode nach Greulich/Pyle wurde auch der beschriebene Kombinationswert des Knochenalters ($KA_{GP3Observer}$) in die Analyse einbezogen.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Berechnung eines „Stepwise Regression Model“ in dem alle Messgrößen zusammen die Zielgrößen abschätzen. Dieses dient der Analyse, welche Variablen (also die jährliche Änderung der QUS oder der anthropometrischen Parameter) einen signifikanten Beitrag zur Prädiktion der jährlichen Änderung der Knochenalterbestimmung leisten. Des weiteren wurde untersucht, wie gut Änderungen der anthropometrischen Variablen (ohne Einschluss des Knochenalters) Änderungen im QUS bestimmen.

Die Prädiktoren werden sukzessiv in das Regressionsmodell aufgenommen, wobei sich die Abfolge der Variablen nach ihrer Nützlichkeit richtet. Das Verfahren nimmt zunächst die Variable mit der höchsten Validität auf und prüft dann Schritt für Schritt, durch welche weitere Variable das Vorhersagepotential R^2 der bereits vorhandenen Variablen maximal erhöht werden kann.

2.5.6 Least Significant Change und Monitoring Time Interval

Die Begriffe „Least Significant Change“ (LSC) und „Monitoring Time Interval“ (MTI) sind für die praktische Anwendung von Verfahren zur Verlaufskontrolle von großer Bedeutung [33].

Um die Aussage treffen zu können, dass mit über 95%iger Wahrscheinlichkeit eine tatsächliche, d.h. signifikante Änderung des entsprechenden Parameters zwischen den Untersuchungszeitpunkten eingetreten ist, wird der „Least Significant Change“ berechnet. Der LSC ergibt sich aus dem Präzisionsfehler der BTT (als Knochenalter ausgedrückt) multipliziert mit Faktor 2,8 (entsprechend der Z-Verteilung für das 95%-Konfidenzintervall multipliziert mit $\sqrt{2}$, da die Daten auf zwei Messungen beruhen).

$$\text{LSC} = \text{PE BTT (JahreKAGP)} \cdot (2 \cdot \sqrt{2})$$

Nach Cummings und Black ist die Änderung mit 95%iger Wahrscheinlichkeit signifikant, wenn sie mindestens die Größe des LSC erreicht [70].

Der Begriff des „Monitoring Time Interval“ (MTI) gibt den Zeitraum in Jahren an, nach dessen Ablauf eine Kontrolluntersuchung mit statistisch signifikanten Veränderungen zu rechnen ist. Betrachtet man ein Kollektiv, so werden zum Zeitpunkt des MTI 50% den LSC überschritten haben. Somit wäre eine Wiederholungsmessung erst nach Ablauf des MTI sinnvoll, um Veränderungen eines Parameters bei der Mehrzahl der Patienten zu 95% signifikant einschätzen zu können [33].

2.5.7 Vergleich der Bestimmungsmethoden des Knochenalters

Zur Darstellung etwaiger Unterschiede in den Ergebnissen des Knochenalters nach Greulich/Pyle und Tanner/Whitehouse wurde die Differenz der Knochenalter der beiden Methoden für jedes Kind und jedes Bild an beiden Beobachtungszeitpunkten ($d\text{-KA}_{\text{TW}1}$; $\text{KA}_{\text{GP}1}$ und $d\text{-KA}_{\text{TW}2}$; $\text{KA}_{\text{GP}2}$) ermittelt und anschließend der Mittelwert der Differenz bestimmt. Zudem wurde der Mittelwert des Knochenalters aus Tanner/Whitehouse und Greulich/Pyle an beiden Untersuchungszeitpunkten berechnet:

$$\frac{\text{KA}_{\text{GP}1} + \text{KA}_{\text{TW}1}}{2} \quad \text{und} \quad \frac{\text{KA}_{\text{GP}2} + \text{KA}_{\text{TW}2}}{2}$$

Die Differenz zwischen Greulich/Pyle und Tanner/Whitehouse trugen wir graphisch gegen den Mittelwert der Ergebnisse beider Methoden auf. Zudem wurden die mittleren Differenzen zwischen G/P und T/W für die einzelnen Diagnosegruppen berechnet.

2.5.8 Vergleich der Observer

Die jährlichen Änderungen des Knochenalters der drei beteiligten Untersucher (d.h. der Radiologen, Pädiater, sowie die Ergebnisse dieser Studie) wurden hinsichtlich ihrer Unterschiede graphisch dargestellt (siehe 3.8). Die Differenz der Ergebnisse der Radiologen und denen dieser Studie ($\text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}) - \text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Rad.}))$) wurden gegen das vom Radiologen ermittelte Knochenalter aufgetragen ($\text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Rad.}))$). In gleicher Weise fand der graphische Vergleich nach Bland und Altman [69] zwischen den Ergebnissen der Pädiater und den Radiologen statt: $\text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Päd.})) - \text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Rad.}))$. Des weiteren erfolgte die Auftragung der Differenzen in den Ergebnissen dieser Studie und denen der Pädiater zu den Resultaten der Radiologen: $\text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Päd.})) - \text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Rad.}))$ vs. $\text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Doc.})) - \text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Rad.}))$ sowie eine Darstellung der Ergebnisdifferenzen zwischen dieser Studie und den Radiologen gegenüber dem chronologischen Alter: $\text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Doc.})) - \text{JÄ}(\text{KA}_{\text{GP}}(\text{Rad.}))$ vs. mittleres Lebensalter.

Bei 6 Probanden wurden die Ergebnisse der Knochenaltersbestimmung nach Greulich/Pyle durch die Pädiater wie bereits beschrieben nicht dokumentiert und fehlen somit in der graphischen Darstellung.

3. Ergebnisse

3.1 Anthropometrische Daten

Unmittelbar vor Beginn der Ultraschall-Messungen wurde sowohl bei den Untersuchungen im Zeitraum 1997 bis 1999, als auch 2000 und 2001 anthropometrische Parameter von den Mitarbeitern der Kinderklinik ermittelt.

Die Körpergröße der weiblichen Patienten lag zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung zwischen 100 und 169 cm, die der männlichen zwischen 118,5 und 170 cm (mittlere Körpergröße w: 134,7 cm, m: 139,8 cm). Das Gewicht der Mädchen lag zwischen 15 und 56 kg, das der Jungen zwischen 18 und 53 kg (Mittleres Gewicht m: 35,1 kg, w: 34,2 kg).

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde nach der Formel Gewicht (kg) dividiert durch die Größe im Quadrat (m^2) berechnet und betrug während der primären Untersuchungen 12,5 bis 26,2 kg/m^2 für die weiblichen Patienten, 12,8 bis 22,9 kg/m^2 für die männlichen (mittlerer BMI w: 17,8 kg/m^2 , m: 17,4 kg/m^2).

Folgende Werte ergaben sich zum Zeitpunkt der QUS-Untersuchungen dieser Studie: Weibliche Probanden: Körpergröße 111,3 bis 171 cm, Gewicht 20,3 bis 64,8 kg, BMI 12,4 bis 28,7 kg/m^2 (mittlere Größe 146,7 cm, mittleres Gewicht 43,1 kg, mittlerer BMI 19 kg/m^2).

Männliche Probanden: Körpergröße 136,2 bis 184,0 cm, Gewicht 25,6 bis 75,3 kg, BMI 13,8 bis 29,1 kg/m^2 (mittlere Größe 156,9 cm, mittleres Körpergewicht 46 kg, mittlerer BMI 19,8 kg/m^2).

3.2 Deskriptive Daten der Probanden

Die Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die Basisdaten der Probanden, unterteilt in männliche und weibliche Patienten sowie innerhalb des jeweiligen Geschlechts in die verschiedenen Diagnosegruppen. Dargestellt sind die Mittelwerte der verschiedenen Parameter einer Diagnosegruppe (mean) sowie die mittlere Standardabweichung (SD). Hierbei ist der Einzelwert eines Probanden (z.B. die mittlere AD-SoS eines Probanden aus der STH-Mangel-Gruppe) der Mittelwert aus den Ergebnissen der beiden Untersuchungszeitpunkte (siehe 2.2).

Zusätzlich zu den Messdaten im eigentlichen Sinne ist das jeweils mittlere chronologische Alter CA(Jahre) einer Probandengruppe im gesamten Beobachtungszeitraum und der durchschnittliche Zeitabstand d(Jahre) der beiden Ultraschalluntersuchungen erfasst.

Die Tabellen dienen rein deskriptiven Zwecken, ein analytischer Vergleich ist hier nicht möglich, da es sich um Kinder unterschiedlicher Altersstufen handelt und die aufgetragenen Parameter alle altersabhängig sind.

3.2.1 Mittelwerte und Standardabweichungen für Messgrößen der männlichen Probanden aufgeschlüsselt nach Erkrankung

Diagnose	n	d (Jahre)	CA(Jahre)		T/W (Jahre)		G/P (Jahre)		AD-SoS (m/s)		BTT (µs)		BMI (kg/m ²)	
		mean	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PP	1	1,5	11,8	-	14,6	-	13,5	-	1902,3	-	0,90	-	22,3	-
UTS	0													
STHM	6	2,7	12,7	1,5	12,7	2,7	11,8	2,8	1924,8	60,9	0,99	0,25	18,3	2,1
Klinefelter	1	3,1	14,1	-	15,4	-	14,1	-	2012,3	-	1,32	-	17,0	-
Panhypop.	0													
MW	2	2,7	12,5	1,9	12,7	2,4	12,1	2,4	1920,8	30,4	1,10	0,20	18,8	2,2
HW	0													
Mittelwerte		2,5	12,8	1,7	13,8	2,6	12,9	2,6	1940,0	45,7	1,08	0,23	19,1	2,1

Diagnose	n	Größe (cm)		Gewicht (kg)		KD (mm)		PD (mm)		KF (mm ²)		PL (mm)	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PP	1	154,5	-	53,3	-	1,8	-	7,4	-	18,6	-	35,8	-
UTS	0												
STHM	6	144,0	12,9	39,8	11,2	1,9	0,3	7,7	0,6	20,1	4,8	33,6	3,2
Klinefelter	1	177,0	-	53,5	-	2,4	-	8,7	-	28,2	-	41,8	-
Panhypop.	0												
MW	2	144,0	14,8	39,3	12,4	2,1	0,4	8,4	0,7	33,8	4,1	39,3	12,4
HW	0												
Mittelwerte		154,9	13,8	46,5	11,8	2,1	0,4	8,1	0,6	25,2	4,4	37,6	7,8

Tab. 1: Deskriptive Daten (m): Mittelwerte und Standardabweichungen

3.2.2 Mittelwerte und Standardabweichungen für Messgrößen der weiblichen Probanden aufgeschlüsselt nach Erkrankung

Diagnose	n	d (Jahre)	CA (Jahre)		T/W (Jahre)		G/P (Jahre)		AD-SoS (m/s)		BTT (μ s)		BMI (kg/m ²)	
		mean	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PP	6	2,0	10,8	1,43	12,7	0,9	12,3	0,9	1949,9	25,0	1,01	0,12	19,8	4,5
UTS	7	2,1	12,8	1,49	11,6	1,3	10,9	1,3	1938,6	26,8	0,95	0,09	19,5	1,1
STHM	2	2,5	11,1	1,8	10,5	1,6	10,2	1,5	1924,5	18,0	0,70	0,10	14,4	0,6
Klinefelter	0													
Panhypop.	2	2,9	11,2	2	10,9	2,1	10,0	2,4	1885,3	70,4	0,80	0,30	20,4	1,2
MW	1	2,4	12,9	-	13,2	-	12,6	-	1495,5	-	1,00	-	16,9	-
HW	1	3,1	8,28	-	10,4	-	10,5	-	1898,0	-	0,16	-	19,8	-
Mittelwerte		2,4	11,2	1,7	11,5	1,5	11,1	1,5	1848,6	35,1	0,77	0,15	18,5	1,9

Diagnose	n	Größe (cm)		Gewicht (kg)		KD (mm)		PD (mm)		KF (mm ²)		PL (mm)	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PP	6	146,6	6,6	43,3	7,7	1,9	0,1	7,3	0,2	19,2	1,2	34,5	1,6
UTS	7	135,3	6,6	37,6	4,5	1,6	0,1	7,2	0,2	16,2	1,5	32,8	1,9
STHM	2	134,0	12,7	27,1	6,5	1,5	0,3	6,5	0,5	14,0	3,2	32,5	3,6
Klinefelter	0												
Panhypop.	2	141,6	14,3	41,1	8,7	1,9	0,2	7,6	0,2	20,1	2,3	33,1	3,6
MW	1	147,4	-	37,1	-	1,9	-	8,1	-	21,2	-	34,5	-
HW	1	147,7	-	43,5	-	1,9	-	7,7	-	19,8	-	24,7	-
Mittelwerte		142,1	10,1	38,3	6,9	1,8	0,2	7,4	0,3	18,4	2,1	32,0	2,7

Tab. 2: Deskriptive Daten (w): Mittelwerte und Standardabweichungen

3.3 Jährliche Änderungen

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die Ergebnisse der berechneten jährlichen Änderungen aller erhobenen Parameter, unterteilt in männliche und weibliche Probanden mit den jeweiligen diagnosebezogenen Untergruppen. Dargestellt sind die mittleren jährlichen Änderungen (mean) sowie die Standardabweichungen (SD).

3.3.1 Mittelwerte und Standardabweichungen der jährlichen Änderungen männlicher Probanden aufgeschlüsselt nach Erkrankung

Diagnose	n	AD-SoS (m/s)		BTT (μ s)		Größe (cm)		Gewicht (kg)		BMI (kg/m ²)	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PP	1	1,70	-	-0,05	-	3,38	-	2,15	-	-0,13	-
UTS	0										
STHM	6	32,90	18,42	0,13	0,06	6,88	2,18	6,09	2,59	0,13	0,73
Klinefelter	1	48,70	-	0,18	-	4,56	-	4,24	-	0,46	-
Panhypop.	0										
MW	2	16,20	14,84	0,13	0,06	7,85	2,28	6,53	0,88	1,17	0,42
HW	0										
Mittelwerte		24,88	16,63	0,10	0,06	5,67	2,23	4,75	1,74	0,41	0,58

Diagnose	n	T/W (Jahre)		G/P (Jahre)		KD (mm)		PD (mm)		KF (mm ²)		PL (mm)	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PP	1	0,59	-	0,65	-	-0,02	-	-0,03	-	-0,26	-	0,62	-
UTS	0												
STHM	6	1,43	0,52	1,47	0,58	0,18	0,09	0,31	0,07	2,59	1,06	1,73	0,66
Klinefelter	1	0,88	-	0,95	-	0,13	-	0,21	-	2,03	-	1,24	-
Panhypop.	0												
MW	2	1,27	0,03	1,24	0,37	0,22	0,08	0,36	0,07	3,34	1,09	2,19	0,55
HW	0												
Mittelwerte		1,04	0,28	1,08	0,48	0,13	0,09	0,21	0,07	1,93	1,08	1,45	0,61

Tab. 3: Jährliche Änderungen (m): Mittelwerte und Standardabweichungen

3.3.2 Mittelwerte und Standardabweichungen der jährlichen Änderungen weiblicher Probanden aufgeschlüsselt nach Erkrankung

Diagnose	n	AD-SoS (m/s)		BTT (μ s)		Größe (cm)		Gewicht (kg)		BMI (kg/m ²)	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PP	6	15,20	10,92	0,07	0,05	4,76	1,94	5,65	1,40	1,40	0,76
UTS	7	17,00	12,64	0,06	0,05	4,79	2,65	2,91	1,97	0,58	0,63
STHM	2	10,20	4,17	0,03	0,01	7,20	2,25	3,73	3,01	0,43	0,53
Klinefelter	0										
Panhypop.	2	34,50	5,17	0,15	0,05	6,97	2,02	4,16	2,95	0,04	0,84
MW	1	28,30	-	0,10	-	5,25	-	5,78	-	1,43	-
HW	1	10,50	-	0,07	-	5,95	-	4,58	-	0,49	-
Mittelwerte		19,28	8,23	0,08	0,04	5,82	2,22	4,47	2,33	0,73	0,69

Diagnose	n	T/W (Jahre)		G/P (Jahre)		KD (mm)		PD (mm)		KF (mm ²)		PL (mm)	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
PP	6	0,44	0,67	0,68	0,27	0,05	0,08	0,11	0,13	0,71	0,95	1,17	0,41
UTS	7	0,86	0,43	0,86	0,38	0,08	0,07	0,13	0,12	1,00	0,87	1,21	0,91
STHM	2	0,89	0,07	0,84	0,24	0,14	0,06	0,28	0,06	1,84	0,90	2,06	0,88
Klinefelter	0												
Panhypop.	2	1,01	0,54	1,20	0,13	0,09	0,01	0,11	0,11	1,12	0,31	1,76	0,58
MW	1	0,74	-	0,78	-	0,09	-	0,05	-	0,99	-	1,21	-
HW	1	0,82	-	0,33	-	0,11	-	0,15	-	1,41	-	1,47	-
Mittelwerte		0,79	0,43	0,78	0,26	0,09	0,06	0,14	0,11	1,18	0,76	1,48	0,70

Tab. 4: Jährliche Änderungen (w): Mittelwerte und Standardabweichungen

Die beschriebenen Parameter zeigen in der Darstellung der Änderung pro Jahr im Beobachtungszeitraum positive Werte, d.h. dass insgesamt gesehen die Parameter mit steigendem Lebensalter eine Zunahme erfahren. Die Ausnahme stellt die Diagnosegruppe Pubertas Praecox dar (männliche Probanden, n=1), hier sanken die BTT sowie die anthropometrischen Werte der Kortexdicke, -fläche sowie der Phalanxdurchmesser ab. Zudem zeigten die JÄ der QUS-Parameter bei zwei Mädchen aus den Gruppen Pubertas praecox und Ullrich-Turner-Syndrom negative Werte (zu Ausnahmen der Einzel- bzw. Absolutdaten siehe „Diskussion“).

Die männlichen Probanden weisen in der Gesamtheit höhere jährliche Änderungen hinsichtlich der QUS-Parameter BTT und AD-SoS auf. Des Weiteren ist die Änderung des Knochenalters nach G/P und T/W deutlicher als bei den weiblichen.

Der Größenzuwachs und die Zunahme des BMI ist im Beobachtungszeitraum bei den Mädchen etwas stärker ausgeprägt, die Erhöhung des Körpergewichts fällt bei ihnen hingegen geringer aus.

Die knochenmorphologischen Parameter Kortikalisdicke, Phalanxdurchmesser und Kortikalisquerschnittsfläche zeigen bei den Jungen ebenfalls höhere jährliche Änderungen auf. Lediglich die Änderung der Phalangenlänge ist im Mittel bei den weiblichen Patienten diskret höher. Insgesamt erfahren die Diagnosegruppen STH-Mangel (n=8), Klinefelter (n=1), Panhypopituitarismus (n=2) und Minderwuchs (n=3) besonders hohe Änderungen pro Jahr. UTS-Patientinnen zeigen eine im Vergleich verminderte Kortikalisdicke und eine geringe jährliche Änderung dieses Parameters.

3.4 Präzisionsfehler

3.4.1 Präzisionsfehler des Quantitativen Ultraschalls

Folgende Präzisionsfehler (PE) wurden für die QUS-Parameter BTT und AD-SoS berechnet. Zusätzlich wurde die Präzisionsfehler der BTT in Jahren Knochenalter nach Greulich/Pyle umgerechnet ($PE_{\text{äq}}(\text{BTT})$).

Die Ergebnisse berücksichtigen beide Untersuchungszeitpunkte und somit beide Ultraschallgeräte (DBM Sonic 1200 und Bone Profiler).

- $PE(\text{AD-SoS}) = \mathbf{9,6 \text{ m/s}}$
- $PE(\text{BTT}) = \mathbf{0,04 \text{ }\mu\text{s}}$
- $PE_{\text{äq}}(\text{BTT}) = \mathbf{0,27 \text{ Jahre}} (= \mathbf{3,2 \text{ Monate}})$
- $PE_{\text{äq}}(\text{AD-SoS}) = \mathbf{0,24 \text{ Jahre}} (= \mathbf{2,8 \text{ Monate}})$

3.4.2 Präzisionsfehler der Knochenalterbestimmung (1 Observer)

Die Präzisionsfehler der Knochenalterbestimmungen wurden aus den erfolgten Doppelmessungen wie in Kap. 2.5.4 beschrieben als Intra-Observer-Präzisionsfehler für Tanner/Whitehouse ($PE_{\text{intra}}(\text{KA}_{\text{TW}})$) und Greulich/Pyle ($PE_{\text{intra}}(\text{KA}_{\text{GP}})$) berechnet.

- $PE_{\text{intra}}(\text{KA}_{\text{GP}}) = \mathbf{0,57 \text{ Jahre}}$
- $PE_{\text{intra}}(\text{KA}_{\text{TW}}) = \mathbf{0,54 \text{ Jahre}}$

Aus den, im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in Verbindung mit den Ergebnissen der Radiologen und Pädiater wurde die Inter-Observer-Präzision für die Änderung des Knochenalters nach Greulich/Pyle ermittelt ($PE_{\text{inter}}(\text{KA}_{\text{GP}})$).

- $PE_{\text{inter}}(\text{KA}_{\text{GP}}) = \mathbf{0,51 \text{ Jahre}}$

Aufgrund des Fehlens von Vergleichsdaten bei Tanner/Whitehouse (keine regelmäßige Erhebung in der Kinderklinik) war bei dieser Methode eine Berechnung der Inter-Observer-Präzision nicht möglich gewesen.

3.4.3 Präzisionsfehler der Knochenalterbestimmung (3 Observer)

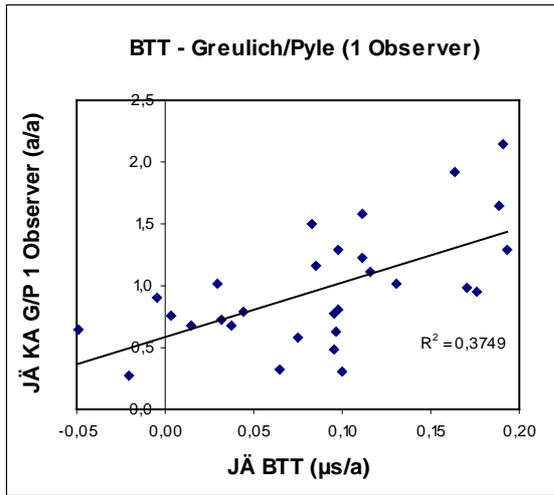
Da die Knochenalterbestimmung nach Greulich/Pyle durch ihren deskriptiven und vergleichsweise gering standardisierten Charakter individuell bedingte Ungenauigkeiten bergen kann, wird mit der Consensus-Observer-Präzision (3 Observer) ein neuer Parameter als Kombination aus den Ergebnissen der Pädiater, Radiologen und dieser Studie eingeführt.

- $PE_{\text{consensus}}(\text{KA}_{\text{GP}}) = \mathbf{0,29 \text{ Jahre}}$

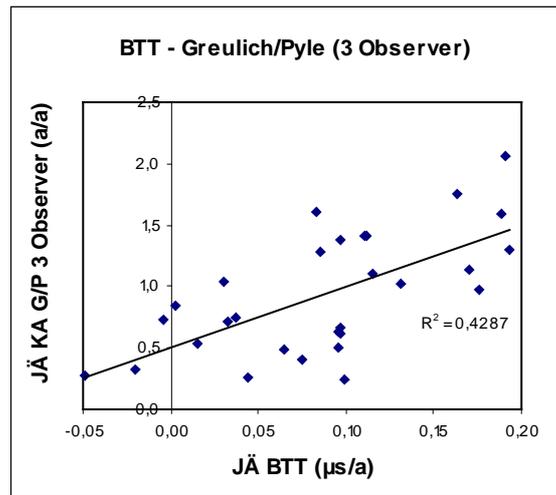
Hierdurch lässt sich der Fehler der Knochenalterbestimmung nach Greulich/Pyle reduzieren.

3.5 Beziehung der jährlichen Änderungen des QUS und des Knochenalters, Prädiktion des Knochenalters mit dem QUS

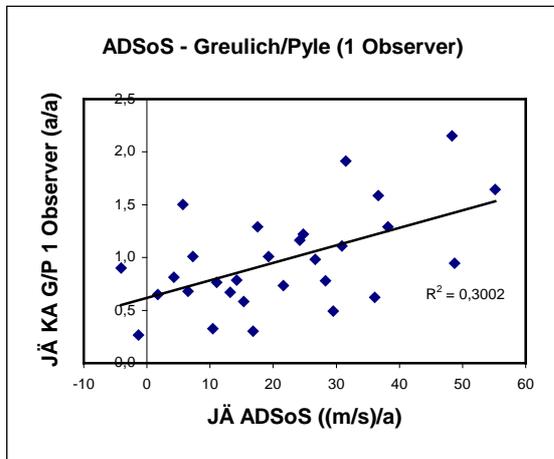
Die folgenden Graphen zeigen die Beziehung der jährlichen Änderung des QUS aller Probanden (männlich und weiblich) im Vergleich mit den Änderungen der Knochenalterbestimmungen. Zunächst wurden die jährlichen Änderungen der BTT gegen die Änderungen der Methoden nach Greulich/Pyle und Tanner/Whitehouse aufgetragen (Abb. 14a, 14e). Entsprechend wurde mit den jährlichen Änderungen der AD-SoS verfahren (Abb. 14c, 14f). Diese Darstellungen beziehen sich auf die Ergebnisse der Knochenalterbestimmung eines Untersuchers, d.h. auf die Daten die im Rahmen dieser Studie anhand der Röntgenbilder erhoben wurden. Anschließend wurden die JÄ des Ultraschalls gegen den Kombinationsparameter „3 Observer“ aufgetragen. Die JÄ des Knochenalters in Abb. 14b und 14d sind also der beschriebene Mittelwert aus den Messdaten von drei Untersuchern.



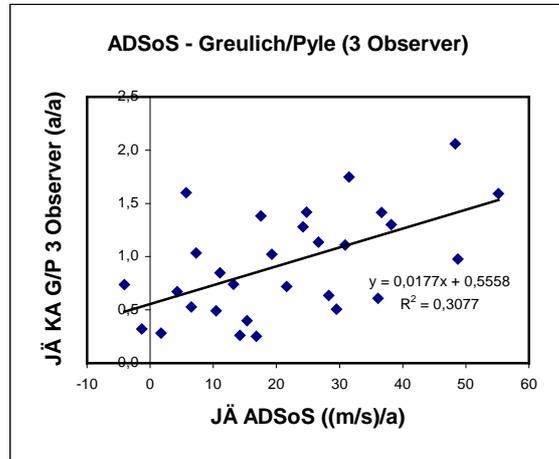
a



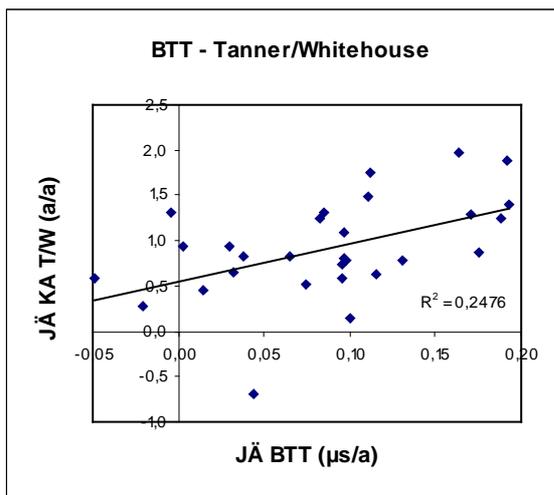
b



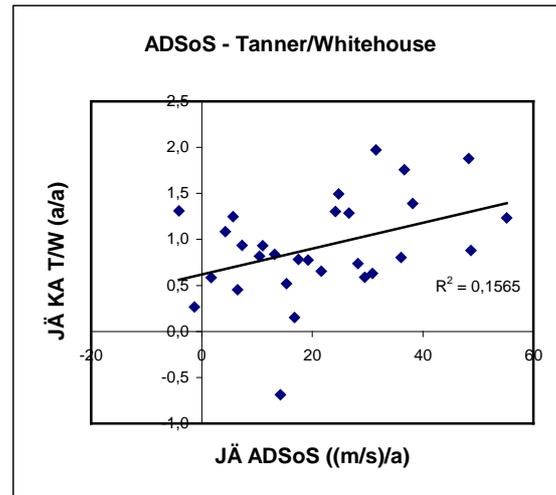
c



d



e



f

Abb. 14 a-f: Beziehung und Korrelation der jährlichen Änderung des QUS (BTT und AD-SoS) zur jährlichen Änderung des Knochenalters nach G/P und T/W (Regressionsgraphen). Zudem in b und d Hinzunahme des G/P-Knochenalters als fiktiver Konsens zwischen 3 Untersuchern, wodurch R^2 steigt (siehe auch Tab. 4).

Die Graphen zeigen eine ausgeprägte Streuung der Daten, jedoch steigt das Bestimmtheitsmaß R^2 (als Gerade eingezeichnet) im Vergleich der BTT mit Greulich/Pyle, wenn die Kombinationspräzision aus drei Untersuchern $PE_{\text{inter}}(KA_{\text{GP}})_{3 \text{ Observer}}$ benutzt wird.

3.5.1 Präzisionsfehler und Signifikanzniveaus

Tabelle 5 zeigt das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie den Fehler der Geraden (RMSE) und die Signifikanzniveaus die aus den Regressionen des Parameters „jährliche Änderung Knochenalter“ (nach G/P oder T/W) in Kombination mit BTT oder AD-SoS berechnet wurden (siehe 4.7).

	R^2	RMSE/Jahre	Signifikanz
G/P(1Observer) vs. BTT	0,37	0,37	0,0004
G/P(3Observer) vs. BTT	0,43	0,38	0,0001
G/P(1Observer) vs. ADSoS	0,30	0,40	0,0021
G/P(3Observer) vs. ADSoS	0,31	0,42	< 0,01
T/W(1Observer) vs. BTT	0,25	0,48	0,006
T/W(1Observer) vs. ADSoS	0,16	0,51	0,0336

Tab. 5: Bestimmtheitsmaß, RMSE und Signifikanz der Regressionsgraphen

R^2 sowie das Signifikanzniveau liegen in der Kombination Greulich/Pyle mit BTT höher als in Verbindung mit der AD-SoS, die Knochenalterbestimmung nach Tanner/Whitehouse zeigt in diesem Zusammenhang ein deutlich geringeres Bestimmtheitsmaß und einen höheren Fehler.

Die Kombination der Ergebnisse dreier Untersucher bezüglich der jährlichen Änderung des Knochenalters (3 Observer) hebt das Bestimmtheitsmaß R^2 in der Verbindung BTT mit Greulich/Pyle deutlich, was sich auch in einem höheren Signifikanzniveau wiederfindet. Dieser Effekt ist jedoch in der Verbindung mit der AD-SoS nur unbedeutend ausgeprägt.

Die Bildung des Mittelwertes aus drei Untersuchern bei der Methode nach Tanner/Whitehouse erfolgte nicht, da keine Daten von anderen Untersuchern vorlagen.

3.5.2 Darstellung von QUS und KA in Kombination mit additiven Parametern

Die folgenden Tabellen (6a und 6b) zeigen Bestimmtheitsmaße, RMSE und Signifikanzniveaus der Beziehung zwischen den jährlichen Änderungen der QUS-Parametern und den anthropometrischen Variablen.

	R ²	RMSE/ μ s	Signifikanz		R ²	RMSE/m,s	Signifikanz
JÄ BTT vs. JÄ KD	0,18	0,06	0,02	JÄ AD-SoS vs. JÄ KD	0,08	15,0	0,14
JÄ BTT vs. JÄ PD	0,14	0,06	0,04	JÄ AD-SoS vs. JÄ PD	0,02	15,5	0,45
JÄ BTT vs. JÄ PL	0,22	0,06	0,01	JÄ AD-SoS vs. JÄ PL	0,05	15,2	0,23
JÄ BTT vs. JÄ KF	0,21	0,06	0,01	JÄ AD-SoS vs. JÄ KF	0,07	15,1	0,15
JÄ BTT vs. JÄ Größe	0,25	0,06	0,01	JÄ AD-SoS vs. JÄ Größe	0,11	14,8	0,08
JÄ BTT vs. JÄ Gewicht	0,19	0,06	0,02	JÄ AD-SoS vs. JÄ Gewicht	0,11	14,8	0,08
JÄ BTT vs. JÄ BMI	0,01	0,07	0,70	JÄ AD-SoS vs. JÄ BMI	0,0007	15,7	0,89

Tab. 6a und 6b: R², RMSE und Signifikanz für jährliche Änderungen von QUS vs. knochenmorphologische und biometrische Variablen

Tabelle 7a und 7b zeigen die Ergebnisse der statistischen Auswertung der Korrelation der jährlichen Änderung der anthropometrischen Messwerte mit der Änderung des Knochenalters. Tabelle 8 stellt in diesem Zusammenhang die Nutzung des Kombinationswertes der „3 Observer“ dar.

	R ²	RMSE	Signifikanz		R ²	RMSE	Signifikanz
JÄ G/P vs. JÄ KD	0,40	0,37	0,0002	JÄ T/W vs. JÄ KD	0,33	0,46	0,001
JÄ G/P vs. JÄ PD	0,36	0,38	0,0006	JÄ T/W vs. JÄ PD	0,28	0,47	0,003
JÄ G/P vs. JÄ PL	0,25	0,41	0,006	JÄ T/W vs. JÄ PL	0,33	0,46	0,001
JÄ G/P vs. JÄ KF	0,36	0,38	0,0005	JÄ T/W vs. JÄ KF	0,29	0,47	0,003
JÄ G/P vs. JÄ Größe	0,39	0,38	0,0004	JÄ T/W vs. JÄ Größe	0,50	0,39	<0,0001
JÄ G/P vs. JÄ Gewicht	0,10	0,46	0,10	JÄ T/W vs. JÄ Gewicht	0,01	0,56	0,60
JÄ G/P vs. JÄ BMI	0,01	0,47	0,60	JÄ T/W vs. JÄ BMI	0,03	0,55	0,36

Tab. 7a und 7b: R², RMSE und Signifikanz für jährliche Änderungen von KA vs. knochenmorphologische und biometrische Variablen

	R ²	RMSE	Signifikanz
JÄ G/P(3 Obs.) vs. JÄ KD	0,44	0,38	0,0006
JÄ G/P(3 Obs.) vs. JÄ PD	0,33	0,42	0,004
JÄ G/P(3 Obs.) vs. JÄ PL	0,35	0,41	0,003
JÄ G/P(3 Obs.) vs. JÄ KF	0,39	0,40	0,002
JÄ G/P(3 Obs.) vs. JÄ Größe	0,44	0,38	0,0008
JÄ G/P(3 Obs.) vs. JÄ Gewicht	0,14	0,48	0,08
JÄ G/P(3 Obs.) vs. JÄ BMI	0,003	0,51	0,80

Tab. 8: R², RMSE und Signifikanz für jährliche Änderungen von KA_{3Observer} vs. knochenmorphologische und biometrische Variablen

Die jährliche Änderung der BTT korreliert in Tabelle 6a signifikant mit den Änderungen aller anthropometrischen Parametern ($p < 0,05$), die Ausnahme stellt lediglich der BMI dar. Die höchsten Signifikanzniveaus zeigen sich insbes. in der Verbindung mit der Größe, der Phalanxlänge und der Kortexquerschnittsfläche ($p = 0,01$). Eine signifikante Korrelation zwischen der Änderung der AD-SoS und den anthropometrischen Variablen ist nicht erkennbar (siehe Tab. 6b), lediglich mit der Änderung der Körpergröße und des Gewichts lässt sich ein signifikanter Zusammenhang annähernd eruieren ($p = 0,08$).

Bei den jährlichen Änderungen des Knochenalters lassen sich abgesehen vom Gewicht und BMI durchgehend signifikante Zusammenhänge sowohl bei Greulich/Pyle als auch Tanner/Whitehouse darstellen. Bei G/P liegt das Bestimmtheitsmaß und das Signifikanzniveau höher als in der Kombination der entspr. Variablen mit T/W, der RMSE tiefer. Die Ausnahme stellt lediglich die Phalanxlänge und die Körpergröße dar, hier zeigt sich eine höhere Korrelation mit T/W.

Die engsten Zusammenhänge mit G/P zeigen sich bei der Kortexdicke ($p = 0,0002$) und der Größe ($p = 0,0004$). Bei T/W ergibt sich bei der Größe das höchste Signifikanzniveau ($p < 0,0001$), gefolgt vom Kortexdurchmesser und der Phalanxlänge (beide $p = 0,001$).

In dieser Darstellung scheint die Verwendung des Kombinationswertes des Knochenalters nach Greulich/Pyle (KA_{3Observer}) nur im Einzelfall eine Verbesserung des statistischen Zusammenhangs der zu erbringen (siehe Tab.8).

3.5.3 Prädiktion der Parameter im „Stepwise Regression Model“

Das Verfahren beschreibt, welche Variablen einen signifikanten Beitrag zur Prädiktion einer Referenzvariable beitragen. Als abhängige Variable wurden die jährlichen Änderungen der BTT, der AD-SoS sowie des Knochenalters nach G/P (drei Observer) und T/W verwendet. In den Regressionen wurde in verschiedenen Modellen jeweils einer dieser Werte mit den jährlichen Änderungen der in Kap. 4.7 genannten knochenmorphologischen und biometrischen Variablen als Prädiktoren in Zusammenhang gebracht.

In einem Modell, welches die JÄ des QUS und die der anthropometrischen und biometrischen Parameter einschließt, liefern die JÄ der Körpergröße ($R^2=0,25$, $p=0,006$) und die JÄ der Phalanxlänge ($R^2=0,22$, $p=0,01$) den deutlichsten Beitrag zur Abschätzung der JÄ der BTT.

Für die Abschätzung der JÄ der AD-SoS trugen weder die anthropometrischen noch die biometrischen Variablen in signifikantem Ausmaß bei, das erforderliche Signifikanzniveau wurde allenfalls näherungsweise durch die Änderung der Körpergröße ($R^2=0,11$, $p=0,08$), des Gewichts ($R^2=0,11$, $p=0,13$) und des Kortikalisdurchmessers erreicht ($R^2=0,08$, $p=0,18$).

Wurde zusätzlich die JÄ des Knochenalters in die Modelle integriert, so zeigte die Methode nach Greulich/Pyle (3 Observer) von allen Variablen den engsten Zusammenhang mit der JÄ der BTT ($R^2=0,5$, $p=0,0001$) und der AD-SoS ($R^2=0,4$, $p=0,004$).

Als beste prädiktive Variable für die Änderung des Knochenalters nach Greulich/Pyle (3 Observer) in einem Modell mit QUS, knochenmorphologischen und biometrischen Variablen erwiesen sich die BTT ($R^2=0,5$, $p=0,0001$) und die Kortikalisdicke ($R^2=0,7$, $p=0,014$). Die JÄ der AD-SoS lieferte in diesem Modell nur für das Knochenalter nach Greulich/Pyle mit einem Observer einen signifikanten Beitrag. Für die Abschätzung der JÄ des Knochenalters nach Tanner/Whitehouse war die Körpergröße die einzige signifikante Variable ($R^2=0,5$, $p=0,0001$).

3.6 Least Significant Change (LSC)

Der LSC wurde über die als Knochenalter ausgedrückten Präzision der BTT berechnet. Das Ergebnis gibt die Änderung der BTT in einem Zeitintervall an die notwendig ist, um sie als statistisch signifikant betrachten zu können. Der Vollständigkeit halber wurde auch der LSC bezüglich der AD-SoS berechnet, obwohl der statistische Zusammenhang der AD-SoS und der Knochenalterbestimmung geringer ist (siehe Tab. 5).

$$\text{LSC (BTT)} = 0,76 \text{ Jahre} = 9 \text{ Monate}$$

$$\text{LSC (AD-SoS)} = 0,67 \text{ Jahre} = 8 \text{ Monate}$$

3.7 Vergleich des nach G/P und nach T/W bestimmten Knochenalters

Die Differenzen zwischen den nach Tanner/Whitehouse und Greulich/Pyle bestimmten Werten für das Knochenalter betragen zum ersten Untersuchungszeitpunkt (TW1 und GP1) 0,70 Jahre, zum zweiten Zeitpunkt (TW2 und GP2) 0,64 Jahre. Die Grafik zeigt die Differenz zwischen den beiden Methoden (getrennt nach den Untersuchungszeitpunkten) aufgetragen gegen den Mittelwert. Die gestrichelten Geraden bezeichnen die o.g. Mittelwerte der Differenz zwischen Tanner/Whitehouse und Greulich/Pyle.

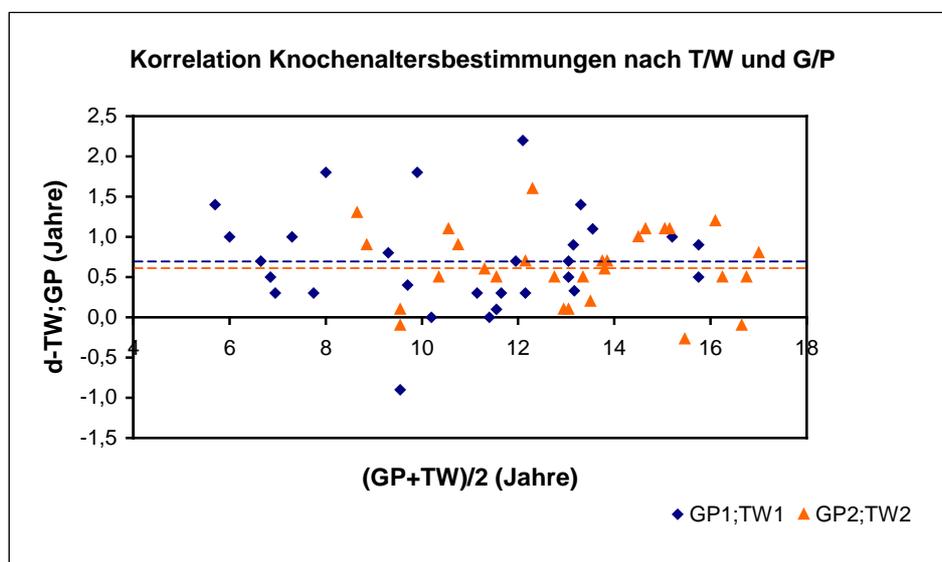


Abb. 15: Abweichungen des Knochenalters zwischen G/P und T/W

Das Knochenalter nach Tanner/Whitehouse liegt leicht über dem nach Greulich/Pyle, die berechneten mittleren Differenzen des Knochenalters sind in beiden Vergleichsuntersuchungen annähernd identisch. Die graphische Darstellung zeigt vermehrte Abweichungen der beiden Methoden zueinander zum Zeitpunkt der ersten Bestimmung (GP1, TW1). Diese sind weitestgehend unabhängig vom Skeletalter der Probanden.

Diagnose	d-TW1/GP1	d-TW2/GP2	d-TW/GPmean	
Pubertas praecox	0,68	0,39	0,53	
Ullrich-Turner-Syndrom	0,70	0,73	0,71	
STH-Mangel	0,78	0,73	0,75	
Klinefelter-Syndrom	1,40	1,20	1,30	n=1
Panhypopituitarismus	1,10	0,60	0,85	
Minderwuchs	0,68	0,40	0,54	
Hochwuchs	-0,90	0,60	-0,15	n=1

Tab 9: Differenzen G/P zu T/W aufgeschlüsselt nach Diagnose

Tabelle 9 zeigt die mittleren Differenzen der beiden Bestimmungsmethoden getrennt nach Untersuchungszeitpunkten (d-TW1/GP1 bzw. d-TW2/GP2) und den Mittelwert aus beiden (d-TW/Gpmean).

Die Diagnosegruppen Panhypopituitarismus, STH-Mangel und Ullrich-Turner-Syndrom weisen - abgesehen vom Einzelprobanden mit Klinefelter-Syndrom - die größten Differenzen zwischen den beiden Bestimmungsmethoden auf.

3.8 Vergleich der jährlichen Änderungen der Knochenalterbestimmungen

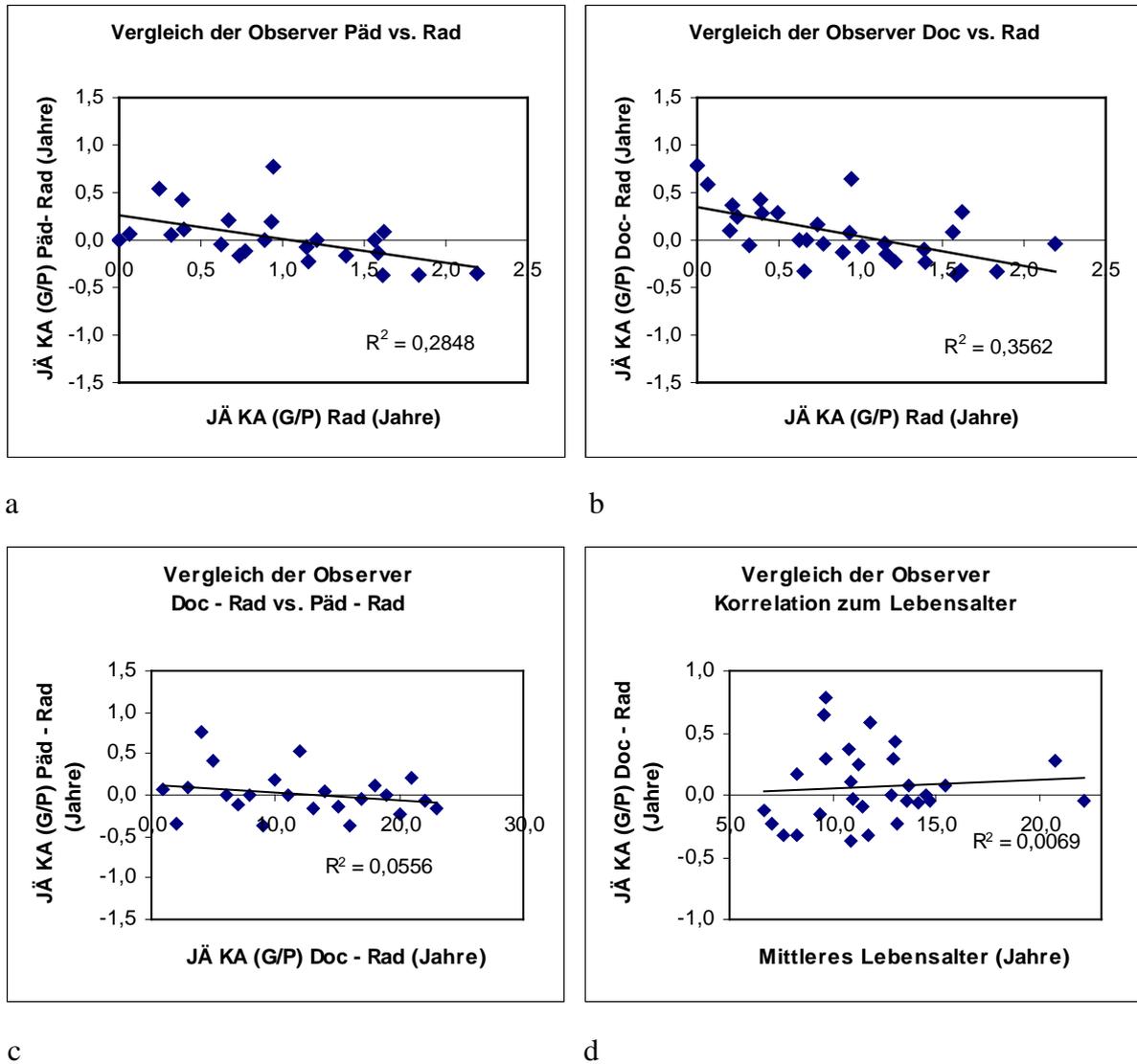


Abb. 16a-d: Differenzen der jährlichen Änderung der Knochenalterbestimmung. Diagramm a und b: Darstellung der Differenz der pädiatrischen Ergebnisse (Päd) bzw. denen dieser Studie (Doc) zu den Resultaten der Radiologen (Rad). Diagramm c: Vergleich der Differenz der Ergebnisse von Pädiater zu Radiologe und dieser Studie zum Radiologen. Diagramm d: Darstellung der Ergebnisdifferenzen Doc – Rad gegen das mittlere Lebensalter.

Die Darstellung nach Bland & Altman (16a-c) stellt die Abweichung der jährlichen Änderung des Knochenalters dieser Studie (Doc), der Pädiater (Päd) und des Radiologen untereinander dar.

In den Bestimmungen der Pädiater zeigten sich bei der Beurteilung eines Röntgenbildes Abweichungen der JÄ (nach Greulich/Pyle) zu den Resultaten der Radiologen von $-0,37$ bis $+0,77$ Jahren (Mittelwert $0,02$ Jahre). Die maximalen Abweichungen der JÄ dieser Studie zu denen der Radiologen liegen zwischen $-0,36$ bis $+0,78$ Jahren (Mittelwert $0,07$ Jahre), zu den Ergebnissen der Pädiater zwischen $-0,29$ und $+0,78$ Jahren (Mittelwert $0,06$ Jahre).

Die Abb. 16b zeigt ein geringfügig höheres Bestimmtheitsmaß im Vergleich der Daten dieser Studie mit denen der Radiologen ($R^2=0,4$) als die Ergebnisse der Pädiater in Abb. 16a ($R^2=0,3$). Der direkte Vergleich der Abweichungen dieser Studie und denen der Pädiater zu den Ergebnissen der Radiologen in Abb. 16c ergibt nur geringe Übereinstimmungen ($R^2=0,05$). Abb. 16d zeigt erwartungsgemäß keine eindeutige Abhängigkeit der Ergebnisdifferenzen (exemplarisch für Doc und Rad) vom mittleren Lebensalter der Probanden ($R^2=0,007$).

4. Diskussion

4.1 Quantitativer Ultraschall

Quantitativer Ultraschall ist eine relativ neue Technik, die in den letzten Jahren im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit vor allem in der Osteoporosediagnostik zur Abschätzung des Frakturrisikos erforscht wurde.

Insgesamt erfährt diese Technik seit ihrer Einführung Anfang der Neunziger Jahre zunehmende Aufmerksamkeit in den verschiedensten klinischen Fachdisziplinen. Für den Einsatz des Quantitativen Ultraschalls als Verfahren zur Verlaufskontrolle bestimmter Erkrankungen ist die bisherige Studienlage noch verhältnismäßig übersichtlich.

So zeigten z.B. Patienten mit primären Hyperparathyreodismus nach kurativer chirurgischer Intervention einen Anstieg der sog. „Stiffness“ des Kalkaneus sowie der AD-SoS der Phalangen [19]. Mauloni (2000) und Agostinelli (2007) wiesen bei QUS-Messungen der Hand deutliche Unterschiede zwischen weiblichen Probanden unter Östrogentherapie und der Kontrollgruppe über einen 4-Jahres Zeitraum nach [20, 64], auch am Kalkaneus bildeten sich therapeutisch bedingte Änderungen des QUS nach Hormonsubstitution mit ähnlich guten Ergebnissen ab wie in der Osteodensitometrie [16]. In weiteren Studien von Guido 2009 und Ingle 2005 erwies sich der QUS als probates Mittel zur Verlaufskontrolle einer Alendronat-Therapie [63, 17], auch im Hinblick auf den Wiederanstieg der AD-SoS nach Unterarmfrakturen ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen zeitlich oder therapeutisch bedingten Änderungen von Knocheneigenschaften der Phalangen und Veränderungen des QUS erkennen [26].

Pathologische Zustände, die das Skelettsystem und damit das Wachstum im Kindes- und Jugendalter betreffen, werden mittlerweile in zunehmendem Maße untersucht. Neben der in Kap. 1.1 beschriebenen Studie von Angelow et al. führten Jaworski und Lebedowski DXA und QUS-Messungen (Achilles Densitometer) an 452 Kindern mit verschiedenen Erkrankungen des Skelettsystems (Osteogenesis imperfecta, juvenile idiopathische Osteoporose, etc...) durch und beobachteten eine verminderte Stiffness und Knochendichte im Vergleich zum Normalkollektiv [21]. Pluskiewicz (2003) wies eine erniedrigte AD-SoS der Phalangen bei Jugendlichen mit genetischen Störungen wie u.a. dem Down-Syndrom nach und erachtete den QUS im Vergleich mit der peripheren Knochendichtemessung als das sensitivere Verfahren zur Erfassung von wachstumsbedingten Änderungen [22].

Verschiedene Studien an Phalangen und dem Kalkaneus von Kindern und Jugendlichen mit juveniler chronischer Arthritis zeigten ebenfalls eine erniedrigte Schallgeschwindigkeit und Schallschwächung (BUA = "Broadband Ultrasound Attenuation") verglichen mit den Referenzdaten bei signifikanter Korrelation mit der DXA [41, 46, 56]. Bezüglich der Abschätzung des Frakturrisikos aus Ultraschalldaten der Phalangen bei Kindern führten Baroncelli et al. 2003 Untersuchungen an Probanden mit Knochen-, Gelenk- und Mineralstoffwechselstörungen wie rheumatoider Arthritis, verschiedenen genetischen Defekten, Zöliakie oder Glucocorticoideinnahme durch (n=135). Bei den 38% der Kinder, die zuvor Frakturen erlitten hatten (überwiegend am distalen Radius), fielen signifikant erniedrigte AD-SoS Werte auf [42].

Auch in den letzten Jahren berichteten zunehmend mehr Autoren über positive Erfahrungen mit dem QUS der Finger als Mittel zur Erfassung pathologischer Prozesse. Vignolo et al. beschrieben 2007 einen Anstieg der QUS-Parameter AD-SoS und BTT sowie des Knochenalters nach Tanner/Whitehouse im Verlauf der Substitutionstherapie bei Kindern mit Wachstumshormonmangel [50], weitere Studien befassten sich mit nierentransplantierten Kindern oder Patienten mit Osteopenie als Folge des Rett-Syndroms [58, 59].

Insgesamt lässt sich aus der derzeitigen Studienlage ableiten, dass neben den physiologischen Änderungen im Kindes- und Jugendalter wie in Kap. 2.1.4 beschrieben auch pathologische Prozesse unterschiedlichster Ätiologie Einfluss auf das Verhalten des QUS haben.

Die durchgeführten Untersuchungen dieser Arbeit zeigten, dass ein wie in der Literatur bereits postulierter Zusammenhang zwischen dem Anstieg des QUS und einem zunehmenden Lebensalter besteht [7, 8, 12, 18]. Sowohl die AD-SoS als auch die BTT stiegen mit einer mittleren jährlichen Änderung von 19,3 (m/s)/a für die AD-SoS (weibliche Probanden), 24,9 (m/s)/a (AD-SoS, männliche Probanden) und 0,08 μ s/a (BTT, weiblich) sowie 0,1 μ s/a (BTT, männlich) an.

Somit scheint sich erneut zu bestätigen, dass sich Veränderungen der Knochenstruktur (bzw. der Knocheneigenschaften) in Änderungen des QUS widerspiegeln – sei es durch Wachstumsprozesse, pathologische oder therapeutische Einflüsse.

Eine systematische statistische Differenzierung der Ergebnisse in den einzelnen Diagnosegruppen konnte auf Grund der geringen Fallzahl nicht vorgenommen werden. Dennoch soll hier exemplarisch auf einige Ergebnisse hingewiesen werden.

Bei den männlichen Probanden zeigte sich die stärkste jährliche Änderung der AD-SoS in der Diagnosegruppe Klinefelter (n=1, AD-SoS=48,7 (m/s)/a), gefolgt vom STH-Mangelsyndrom (n=6, AD-SoS=32,9 (m/s)/a), bei weiblichen Probanden in der Gruppe Panhypopituitarismus (n=2, AD-SoS=34,5 (m/s)/a). Die jährliche Änderung der BTT stieg bei Jungen ebenfalls auffallend mit der Diagnose Klinefelter (n=1, BTT=0,176 μ s/a), erneut gefolgt von STHM, bei Mädchen ergab der Panhypopituitarismus den größten Anstieg (n=2, BTT=0,154 μ s/a).

Die Ultraschalldaten erhoben wir standardmäßig an der rechten Hand, die Röntgenaufnahmen wurden jedoch von der linken Hand angefertigt. Baroncelli et al. wiesen jedoch in ihrer Arbeit von 2001 anhand der AD-SoS nach, dass diesbezüglich bei Kindern kein signifikanter Unterschied zwischen dominanter und nicht-dominanter Hand besteht [7].

Drei Probanden zeigten ein Absinken der QUS-Parameter über den Erfassungszeitraum: bei einem Mädchen der Ullrich-Turner-Gruppe lag die jährliche Änderung der AD-SoS bei -1,3 m/s, die der BTT bei -0,02 μ s, sowohl die Knochenaltersbestimmung nach G/P und T/W ergaben beide mit 0,27 Jahren nur leichte Anstiege, ebenso wie die knochenmorphologischen und biometrischen Parameter.

Die JÄ einer Patientin (Pubertas Praecox) ergab für die AD-SoS mit -4,1 (m/s)/a ebenfalls einen negativen Wert bei weitestgehend unveränderter BTT. Die jährlichen Änderungen der übrigen Werte lagen – bis auf die Körpergröße, die sich nicht änderte – im positiven Bereich. Bei einem weiteren Patienten (männlich, Pubertas Praecox) zeigte sich eine JÄ der BTT von -0,05 μ s/a bei Zuwachs in der AD-SoS. Kortexdicke, Phalanxdurchmesser und BMI sanken im Beobachtungszeitraum ebenfalls leicht ab.

Die genannte Ullrich-Turner-Patientin war zum zweiten Messzeitpunkt bereits 21 Jahre alt, Wüster et al. zeigten allerdings in ihrer Arbeit von 2000 auf, dass der quantitative Ultraschall bei weiblichen Individuen eine Zunahme bis ca. zum 30. Lebensjahr erfährt [25], die Studie von Baroncelli bestätigt dieses Verhalten [7]. Insofern konnte die Probandin in die Studie einbezogen werden, obwohl die Prämisse der „kindlichen“ Wachstumsstörung streng genommen hier nicht mehr zutraf.

Da bei den beiden Patientinnen nur die QUS-Parameter eine Reduktion erfahren, sind natürlich neben individuellen Schwankungen auch messtechnische Ursachen denkbar, dieses war im Einzelnen jedoch nicht zu klären, und da es sich zudem um relativ diskrete Unregelmäßigkeiten handelte, übernahmen wir die Daten wie angegeben. Bei dem männlichen Patienten (Pubertas Praecox) zeigen AD-SoS und BTT ein entgegengesetztes Verhalten, wenn auch in quantitativ engem Rahmen. Da auch die Kortexdicke und der Phalangendurchmesser leicht sanken, sind hier eher entwicklungsbedingte bzw. lokal strukturelle Gründe zu vermuten.

Auffällig ist eine Konzentration der hohen Änderung pro Jahr in den drei Gruppen Klinefelter, Wachstumshormonmangel und Panhypopituitarismus. Ein Zusammenhang dieser Erkrankungen oder deren Therapiefolgen, die evtl. mit überdurchschnittlichen Änderungen des QUS einhergehen erscheint aus den vorliegenden Daten möglich. Aufgrund der geringen jeweiligen Anzahl der Probanden und der Tatsache, dass in den einzelnen Untergruppen keine Differenzierung hinsichtlich einer Therapieform erfolgte, sollte diese Häufung jedoch nur deskriptiv verwendet werden. Die einzelnen Ursachen, weshalb der QUS (und das Knochenalter) bei einer bestimmten Diagnosegruppe verstärkte oder verminderte Änderungen zeigte wurde nicht weiter evaluiert, da die Zielsetzung dieser Studie im „wie“, also im Vergleich des Verhaltens der beiden Methoden Ultraschall und Knochenaltersbestimmung lag und nicht im „warum“ hinsichtlich der Auswirkung einer zugrundeliegenden Erkrankung auf die gemessenen Parameter.

4.2 Bestimmung des Knochenalters

Zu den beiden in der Praxis vorwiegend angewandten Methoden zur Knochenalterbestimmung nach Greulich/Pyle und Tanner/Whitehouse existieren eine Vielzahl von Studien bezüglich den jeweiligen Präzisionsfehlern und der klinischen Anwendbarkeit:

Tanner und Whitehouse zitieren in ihrem Atlas verschiedene Veröffentlichungen von Helm (1979), Cameron und Bangham (1980), die für die TW-2 RUS-Methode eine Präzision von 0,5 bis 0,6 Jahren ermittelten. Für die Knochenaltersbestimmung nach Greulich und Pyle bestimmten Johnston (1963) und Roche (1970) jeweils eine Intraobserver-Präzision von 0,5 Jahren [9].

Insgesamt ist die Studienlage bezüglich der Präzisionsfehler der atlantengebundenen Knochenalterbestimmung relativ heterogen, die Ursachen hierfür sind u.a. in Unterschieden der Patientenkollektive sowie in unterschiedlichen Erfahrungsleveln der Untersucher zu finden.

So lag beispielsweise die Präzision der Greulich/Pyle-Methode in der Arbeit von Bull et al. (362 untersuchte Bilder) bei $-2,46$ bis $2,18$ Jahren, nach der Tanner/Whitehouse Methode bei $-1,41$ bis $1,43$ Jahren [27]. King et al. ermittelten hingegen Intraobserver Präzisionen für T/W von $0,74$ Jahren, für G/P von $0,96$ Jahren [30]. Das gleiche Ergebnis mit $0,96$ Jahren (Intraobserver) veröffentlichten Berst et al. 2001, die Interobserver Präzision der vier untersuchenden Radiologen lag in der entsprechenden Studie bei $0,95$ Jahren. Die Autoren kamen interessanterweise außerdem zu dem Schluss, dass die Kenntnis des chronologischen Alters die Ergebnisse nicht signifikant beeinflusst.

Es ist bekannt, dass eine Knochenalterbestimmung ein und desselben Bildes anhand von Tanner/Whitehouse und Greulich/Pyle durchaus unterschiedliche Resultate liefert. In der Literatur werden regelhaft Divergenzen angegeben: in der genannten Studie von Bull et al. liegen die Unterschiede zwischen $-1,52$ und $2,28$ Jahren [27], wobei das Knochenalter der T/W Methode idR höher lag. Auch Schmitt (1992) beschreibt im Einklang mit Ergebnissen aus den Achziger Jahren, dass das Knochenalter von Tanner/Whitehouse bei hochwüchsigen Mädchen im Mittel um $1,1$ Jahre über dem von Greulich/Pyle lag [47]. Weitere Autoren, sowie Studien mit computergestützten Bestimmungen (CACAS = "computer-assisted skeletal age scores") lieferten tendenziell gleichartige Ergebnisse [43, 44], zudem ergab eine Analyse der Bilder des Greulich/Pyle Atlas mit der Methode nach Tanner/Whitehouse ebenfalls zum Teil unterschiedliche Resultate zwischen den Bestimmungsmethoden [28].

Dies wurde auch durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt, denn das Knochenalter nach T/W lag in den Einzelauswertungen tendenziell eher über dem chronologischen Alter ($n=17$ bei $KA>CA$, $n=8$ bei $CA>KA$), im Gegensatz zu Greulich/Pyle ($n=13$ bei $KA>CA$, $n=12$ bei $CA>KA$). Die Unterschiede konnten auch durch den Vergleich der Differenzen beider Techniken an den zwei Messzeitpunkten des Ultraschalls verdeutlicht werden: das Knochenalter nach T/W lag im Schnitt über dem von G/P (siehe 4.4). Beide Methoden ergaben jedoch erwartungsgemäß einen nahezu identisch ausgeprägten Anstieg des Knochenalters mit zunehmendem Lebensalter (Jährliche Änderung aller Patienten nach Tanner/Whitehouse = $0,92$ Jahre, nach Greulich/Pyle: $0,97$ Jahre).

Die beobachtete größte Differenz zwischen T/W und G/P als Mittelwert beider Untersuchungszeitpunkte in den Diagnosegruppen Klinefelter (allerdings bei n=1), Panhypopituitarismus, STH-Mangel und UTS ist zwar auffällig, sollte allerdings aufgrund der geringen Fallzahl nur aus deskriptiven Gründen Beachtung finden.

Entsprechend den Ultraschall-Messungen lieferten auch - abgesehen von dem einzelnen Probanden mit Klinefelter-Syndrom - die jährlichen Änderungen des Knochenalters bei männlichen Patienten mit STH-Mangel ($J\ddot{A}_{T/W}$: 1,43 Jahre, $J\ddot{A}_{G/P}$: 1,47 Jahre) und bei weiblichen mit Panhypopituitarismus ($J\ddot{A}_{T/W}$: 1,01 Jahre, $J\ddot{A}_{G/P}$: 1,2 Jahre) die höchsten Ergebnisse. Die jährlichen Änderungen der Jungen lagen bei beiden Methoden ebenfalls über denen der Mädchen.

An einem Kind zeigte sich jedoch offenkundig die Unsicherheit der Knochenalterbestimmung: Das Knochenalter nach Tanner/Whitehouse sank im Beobachtungszeitraum von 13,1 auf 12,3 Jahre. Greulich/Pyle zeigte keine Änderung, sowohl AD-SoS als auch BTT und die knochenmorphologischen Parameter stiegen an.

Die im Rahmen der Ermittlung der Intraobserver-Präzision durchgeführte zweite Analyse des selben Bildes ergab jedoch ein Alter von 13 Jahren, so dass möglicherweise primär eine Fehlbestimmung vorlag. Für die Berechnungen des Zusammenhangs mit den übrigen Parametern übernahmen wir allerdings diesen „Ausreisser-Wert“ um weitestgehend praxisnahe Verhältnisse der Röntgenbildanalyse beizubehalten, obwohl es sich negativ auf die Präzisionen auswirkte (siehe 4.4).

Welche der Methoden den Entwicklungsstand des kindlichen Skeletts exakter wiedergibt, kann aus den Daten dieser Studie nicht ersehen werden.

Tanner/Whitehouse wird von einigen Autoren als die Methode der Wahl erachtet [29, 27], andere Studien geben für die klinische Praxis dem Atlas von Greulich/Pyle aufgrund ähnlich guter Reproduzierbarkeit und schnellerer Handhabung den Vorzug [30]. Die Erfahrung des Untersuchers, subjektive Faktoren wie auch die technischen Voraussetzungen bei Anfertigung und Analyse des Bildes spielen bei beiden Methoden eine nicht unwesentliche Rolle. Bei Verlaufskontrollen sollte entsprechend den Empfehlungen nur ein Verfahren zum Einsatz kommen.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass die Ergebnisse der Knochenalterbestimmung dieser Studie für die weiteren Berechnungen herangezogen werden können. Beide Methoden zeigen in der Gesamtheit der Probanden erwartungsgemäß einen Anstieg des Knochenalters parallel mit dem Lebensalter als Ausdruck der fortschreitenden physischen Entwicklung.

Die Intraobserver-Präzisionen liegen mit 0,57 Jahren (Greulich/Pyle) und 0,54 Jahren (Tanner/Whitehouse) nahe beieinander und können denen der bisherigen Literatur standhalten. Trotz der sicherlich geringeren Erfahrung in der Auswertung von Handradiographien spricht die – zumindest für Greulich/Pyle ermittelte – Interobserver-Präzision von 0,51 Jahren ebenfalls für verwertbare Ergebnisse. Die zum Teil deutliche Varianz der Änderungsraten innerhalb der Untergruppen führen wir auf die Inhomogenität des Patientenkollektivs sowie auf mögliche krankheits- oder therapiebedingte Ursachen zurück.

Indem wir die Ergebnisse der Greulich/Pyle-Methode dieser Studie mit denen der Kinderärzte und Radiologen kombinierten und als ein zusätzliches Ergebnis, nämlich der Präzision der Knochenalterbestimmung dreier Untersucher ($PE_{\text{consensus}}(\text{KA}_{\text{GP}})$) einführten, konnte der Fehler von 0,51 Jahren auf 0,29 Jahre für Greulich/Pyle gesenkt werden.

Diese Kombination ist als eine Art „fiktiver Konsens“ zwischen den Untersuchern während der Bildanalyse zu sehen. Sechs Aufnahmen wurden wie in Kap. 2.5.3 beschrieben nicht in diesen Prozess eingebracht, da die Ergebnisse der Untersucher nicht vollständig vorlagen. Möglicherweise müsste die reelle Präzision unter Einbeziehung aller Daten etwas nach oben korrigiert werden.

4.3. Knochenmorphologische Parameter

Wie auch bei den jährlichen Änderungen des QUS und des Knochenalters liegen die JÄ der knochenmorphologischen Parameter der männlichen Probanden höher als die der weiblichen mit Ausnahme der Phalanxlänge. Die Diagnosegruppen STH-Mangelsyndrom und Panhypopituitarismus bei Mädchen, sowie der STH-Mangel bei Jungen zeigen analog zum Ultraschall und dem Knochenalter hohe jährliche Änderungen. Bei den männlichen Probanden kommt der nicht näher bezeichnete Minderwuchs mit der deutlichsten Änderung hinzu, allerdings handelt es sich hierbei lediglich um zwei Kinder.

Bei zwei weiteren Mädchen aus der Pubertas Praecox-Gruppe reduzierten sich die Kortikalisdicke und der Phalanxdurchmesser diskret ($\dot{J}\ddot{A}_{KD}$: -0,04 und -0,02 mm/a, $\dot{J}\ddot{A}_{PD}$: -0,05 und -0,01 mm/a), die übrigen Werte boten keine Auffälligkeiten. Eine erneute Analyse der entsprechenden Röntgenbilder erbrachte keine Änderungen dieser Ergebnisse.

Die Vermessungen am Röntgenbild können eher einen Trend abbilden – für absolute Interpretationen im Einzelfall, die sich auf Änderungen im Zehntel- bis Hundertstel-Millimeterbereich eines Probanden beziehen, erscheint die Methode nicht geeignet. Neben technischen Limits der Messmethode können auch aufnahmebedingte Faktoren des Bildes wie unterschiedliche Kontrastierung, Projektion o.ä. Unterschiede vortäuschen. Abgesehen davon finden am wachsenden Knochen konstant Umbauvorgänge statt, die die Knochengeometrie ständig verändern und insbesondere für eine Erhöhung der Kortikalisdicke sorgen [48] und somit entsprechende Auffälligkeiten in der Bildgebung bedingen können.

Insgesamt stellt sich auch durch die erhobenen Zusatzinformationen der Knochenvermessung am Röntgenbild eine im Prinzip ähnliche Tendenz der Parameter QUS, Knochenalter und Phalangenmorphologie dar. Mit zunehmendem Lebensalter und fortschreitender Reifung des Skelettsystems erfahren die genannten Werte eine Zunahme, insbesondere bei männlichen Probanden und in der Gesamtheit konzentriert auf die Diagnosegruppen STH-Mangel und Panhypopituitarismus. Aufgrund der geringen Fallzahl wird jedoch auf eine weitergehende Interpretation dieser Häufung verzichtet, allerdings entsprechen diese Ergebnisse in ihrer groben Richtung den Erwartungen, die an die Prozesse eines wachsenden Skelettes gestellt werden können. Im Falle der UTS-Patientinnen bildete sich auch die in der Literatur beschriebene verminderte Kortikalisdicke [48] verbunden mit einer geringen jährlichen Änderung dieses Messwertes in den Ergebnissen ab.

4.4 Prädiktion von Änderungen des Knochenalters mit QUS

Der zentrale Punkt dieser Studie ist der Zusammenhang zwischen Änderung des Knochenalters und der Änderung des Quantitativen Ultraschalls im zeitlichen Verlauf. Anders formuliert: lässt die jährliche Änderung des Ultraschalls Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Änderung des Knochenalters und damit auf den Grad der körperlichen Entwicklung zu?

Wie beschrieben wurden die verschiedenen Ergebnisse des QUS, des Knochenalters und der knochenmorphologischen und biometrischen Messungen miteinander kombiniert, um herauszufinden, welche Parameter den engsten Zusammenhang im zeitlichen Verlauf haben. Durch die graphische Darstellung (siehe Kap. 2.5.3) lässt sich die Änderung des QUS in Jahren des radiologischen Knochenalters ausdrücken.

Es stellte sich heraus, dass in der Verbindung Ultraschall – Knochenalterbestimmung die engste Korrelation zwischen der BTT und dem Knochenalter nach Greulich/Pyle besteht ($p=0,0004$). AD-SoS auf der Ultraschallseite und Tanner/Whitehouse auf der Röntgenseite lieferten jeweils schlechtere Ergebnisse. Mögliche Fehlerquellen dieser Betrachtung liegen zum einen in der Ultraschallmessung und der Knochenalterbestimmung selbst, zum anderen im Zusammenhang der beiden Parameter. Der Zusammenhang zwischen Greulich/Pyle sowohl mit einem als auch drei Observern und der AD-SoS zeigt, obwohl statistisch noch signifikant ($p<0,01$), eine geringere Korrelation. Die Kombination der QUS-Parameter mit der Tanner/Whitehouse Methode ergeben das geringste Bestimmtheitsmaß ($R^2=0,25$ für die BTT, $p=0,006$ und $R^2=0,16$ für die AD-SoS, $p=0,03$). Wie in Kap. 4.2 beschrieben zeigte ein Mädchen eine Reduktion des Knochenalters selektiv bei der Tanner/Whitehouse-Methode. Wurde die Probandin aus der Analyse entfernt, so besserten sich die Bestimmtheitsmaße und die Präzisionsfehler nur geringfügig:

	R^2	RMSE/Jahre	Signifikanz
T/W(1Obs.)-BTT n=28	0,27	0,4	0,005
T/W(1Obs.)-ADSoS n=28	0,18	0,4	0,03

Tab.10: R^2 , RMSE und Signifikanz unter Ausschluss einer Probandin

Diese Tatsache wird der Vollständigkeit halber erwähnt, die Probandin wurde letztlich nicht aus der Studie entfernt, da die Änderungen keine wesentlichen Auswirkungen auf das Ergebnis hatten und Unsicherheiten insbesondere bei der Röntgenbildanalyse zu einem realistischen Verlauf gehören.

In der Darstellung der jährlichen Änderungen der BTT und des Knochenalters nach G/P in Kap. 3.5.1 liegt der RMSE bei 0,37. Dieser Wert gibt den Fehler des Zusammenhanges zwischen der jährlichen Änderung der BTT und der des Knochenalters nach G/P an.

Dieser Fehler der Beziehung der beiden Parameter ist jedoch kleiner als der Einzelfehler bei Greulich/Pyle (Inter-Observer-Präzision, 1 Observer) von 0,51 Jahren.

Somit kann man vermuten, dass möglicherweise kein übermäßig starker Fehler des Zusammenhangs zwischen der JÄ der BTT und des Knochenalters vorliegt.

Durch die Vereinigung der Ergebnisse von drei Untersuchern (Daten dieser Studie, Daten der Radiologen und Pädiater) unter Berechnung des Mittelwertes wird wie beschrieben ein fiktiver Parameter der jährlichen Änderung des Knochenalters nach G/P eingeführt, der die „echte“ Änderung des Knochenalter abbilden soll. Der Präzisionsfehler lässt sich hierdurch auf 0,29 Jahre reduzieren ($PE_{\text{consensus}}(\text{KA}_{\text{GP}})$).

Betrachtet man nun die Graphik in Abb. 14b (Kap. 3.5) in der die Beziehung der JÄ des QUS zur Änderung des Knochenalters nach G/P dargestellt ist, so fällt eine relativ breite Streuung um die Gerade des Bestimmtheitsmaßes auf. Für diese Streuung gibt es zwei Ursachen: zum Einen die jeweiligen Präzisionsfehler der beiden Variablen – sprich der JÄ des QUS und des Knochenalters – zum Anderen der Fehler des Zusammenhangs der beiden Parameter. Der Präzisionsfehler des Zusammenhangs zwischen der JÄ der BTT und der des Knochenalters (nach G/P, 3 Observer) liegt bei 0,38 Jahren (Tab. 5, Kap. 3.5.1). Der Präzisionsfehler der BTT (ausgedrückt in Jahren Knochenalter nach G/P = $PE_{\text{äq}}(\text{BTT})$) beträgt 0,27 Jahre, der Fehler der Knochenalterbestimmung liegt bei 0,29 Jahren ($PE_{\text{consensus}}(\text{KA}_{\text{GP}})$).

Addiert man am Beispiel der BTT ($PE_{\text{äq}}(\text{BTT})$) die quadrierten Einzelfehler der beiden Parameter und zieht die Wurzel, so liegt das Ergebnis mit 0,4 Jahren annähernd im Bereich des Präzisionsfehlers des Zusammenhangs zwischen QUS und Knochenalterbestimmung. Mit 0,37 Jahren zeigt sich ein analoges Verhalten in o.g. Rechnung bei Verwendung des $PE_{\text{äq}}(\text{AD-SoS})$ von 0,24 Jahren und dem PE des Zusammenhangs der JÄ der AD-SoS und dem KA (nach G/P, 3 Observer) von 0,42 Jahren (Tab. 5, Kap. 3.5.1).

Somit könnten die Präzisionsfehler der Ultraschall- und der Knochenaltermessungen schon allein für sich die Streuung um die Gerade erklären. Aus diesen Betrachtungen ergibt sich, dass der Zusammenhang zwischen den jährlichen Änderungen des Quantitativen Ultraschall (insbes. der BTT) und dem radiologischen Knochenalter nach Greulich und Pyle möglicherweise also sehr eng sein kann, aufgrund der relativ hohen Einzelfehler der Methoden ist dies aber statistisch nicht eindeutig zu sichern und insofern mit Vorbehalt und eher deskriptiv zu sehen.

In den Regressionen der einzelnen Parameter (Kap. 3.5.2) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den jährlichen Änderungen der knochenmorphologischen Parametern und der JÄ der BTT, insbes. mit der Kortikalisquerschnittsfläche und der Phalanxlänge, sowie mit der JÄ der Körpergröße. Eine signifikante Korrelation der AD-SoS zu den additiven Parametern ließ sich nur im Falle der Körpergröße erkennen. Die Ergebnisse der Arbeit von Baroncelli [7], die als Prädiktoren für die AD-SoS u.a. die Phalangendicke beschreiben, können hier nicht nachvollzogen werden.

In den Stufenweisen-Regressionsmodellen unter Ausschluss des Knochenalters bedingten die jährlichen Änderungen der Körpergröße und der Phalangenlänge Änderungen der BTT, jedoch diente keiner der anthropometrischen Variablen einer signifikanten Prädiktion der Änderung der AD-SoS. Unter Einschluss der JÄ des Knochenalters bedingte die JÄ des Knochenalters nach Greulich/Pyle der drei Untersucher am stärksten Änderungen der BTT und der AD-SoS. Hinsichtlich der Abschätzung des Knochenalters (Greulich/Pyle) erwies sich neben der JÄ der BTT und der Körpergröße die Kortikalisdicke als signifikanter Prädiktor.

Diese Ergebnisse lassen auf mögliche enge Zusammenhänge der BTT, dem Knochenalter nach Greulich/Pyle, der Kortikalisdicke, Phalangenlänge und der Körpergröße schließen. Theoretisch könnte die Aussagekraft zur Abschätzung des Knochenalters aus der BTT durch eine Kombination mit gleichzeitiger Bestimmung der Körpergröße, der Kortikalisdicke und des Phalangendurchmessers erhöht werden, dies ist jedoch im Falle der Letztgenannten im Hinblick auf den klinischen Nutzen von wenig praktischer Relevanz, da zur Bestimmung dieser Werte ein Röntgenbild notwendig ist.

4.5 Klinische Anwendbarkeit

Um Empfehlungen für das klinische Vorgehen aussprechen zu können, muss das Ergebnis des Least Significant Change (LSC) - hier am Beispiel der BTT - von 9 Monaten hinzugezogen werden. Um die Aussage treffen zu können, dass sich zwischen den beiden Ultraschallmessungen überhaupt etwas geändert hat, muss die Änderung der BTT (ausgedrückt als Knochenalter nach Greulich/Pyle) im Beobachtungszeitraum umgerechnet mindestens 9 Monate betragen. Der LCS entspricht somit auch dem Monitoring Time Interval, welches den Zeitpunkt angibt, ab dem eine Kontrolluntersuchung für die Mehrzahl der Untersuchten erst verwertbare Ergebnisse liefert.

Das praktische Vorgehen könnte wie folgt aussehen:

Besteht der Verdacht auf eine Wachstumsstörung, so wird primär der Quantitative Ultraschall eingesetzt, die BTT bestimmt und als Knochenalter nach Greulich/Pyle ausgedrückt. Eine Kontrollmessung erfolgt im Jahresabstand, frühestens jedoch nach Ablauf von 9 Monaten. Liegt das Ergebnis mindestens über einem Jahr plus dem LSC, so kann von einem hinreichend signifikanten Ergebnis der Änderung der BTT ausgegangen werden, anders ausgedrückt: es fand eine mindestens einjährige Änderung des Knochenalters statt.

Liefert die Ultraschallmessung kein signifikantes Ergebnis, oder beträgt die Änderung weniger als ein Jahr minus dem LSC (also eine Änderung des Knochenalters unter einem Jahr), so ist die zusätzliche Anfertigung eines Röntgenbildes zur konventionellen Bestimmung des Knochenalters zu erwägen.

Alternativ könnte man die Basisdiagnostik beim Röntgen belassen, dafür aber die zweite Folgeuntersuchung durch QUS ersetzen, wodurch den Kindern ebenfalls Strahlenexposition erspart bliebe.

Auf diese Weise könnte die Röntgendiagnostik der linken Hand zumindest teilweise durch Quantitative Ultraschallmessungen ersetzt werden. Das jeweilige Verfahren sollte sich jedoch am Einzelfall und der klinischen Fragestellung orientieren.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Insgesamt konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass ein möglicherweise sogar recht enger Zusammenhang zwischen der jährlichen Änderung des Quantitativen Ultraschalls und der Änderung des radiologisch bestimmten Knochenalter besteht. Diese Tatsache wurde insbesondere für die Kombination der BTT mit der Methode nach Greulich/Pyle nachgewiesen, die erhobenen Zusatzdaten (Knochenmorphologie und biometrische Werte) stützten dieses Ergebnis weitestgehend über ihr analoges Verhalten zum QUS und dem Knochenalter im zeitlichen Verlauf.

Allerdings zeigte sich auch, dass einerseits die verwendeten Untersuchungstechniken bestimmte Fehlerquellen und systemimmanente Ungenauigkeiten aufweisen und sich andererseits Einschränkungen aus der Studienkonzeption und dem Verlauf ergeben haben. Letztere liegen beispielsweise in den Präzisionsfehlern bei der Bestimmung des Knochenalters und des quantitativen Ultraschalls sowie in der Größe der Probandengruppe und den zeitlichen Abständen der durchgeführten Messungen.

Sicherlich würde auch ein Setting mit der parallelen Bestimmung jedes Parameters durch mehrere Untersucher die Aussagekraft erhöhen. Im Hinblick auf die QUS Messungen liegen mögliche Fehlerquellen in der Handhabung der Wandler, da die Positionierung und damit die Durchschallung vom Anwender festgelegt wird – im Gegensatz zu Geräten, die den Kalkaneus untersuchen. Insbesondere bei Kindern ist natürlich auch die Compliance ein nicht zu unterschätzender Faktor, zudem kann bei sehr geringer Körpergröße (und damit Phalanxlänge) die exakte Positionierung der Schallwandler erschwert sein. Hinzu kommen Einflüsse des Weichteilmantels, der Hauttemperatur und anderer Faktoren, die sich noch dem Verständnis entziehen.

Ungenauigkeiten der Knochenalterbestimmung ergeben sich neben dem Inter- und Intra-Observer-Fehler auch aus den technischen Gegebenheiten wie beispielsweise der Bildqualität.

Quantitativer Ultraschall wäre ein probates Mittel, auf nicht-invasivem, strahlungsarmem, kostengünstigen und technisch relativ einfachem Wege kindliche Wachstumsstörungen zu diagnostizieren und in ihrem Verlauf zu beobachten.

Trotz des allgemeinen Konsens über ein praktisches Potential und eine mögliche klinische Anwendbarkeit des QUS warnten Glüer et al. bereits 1998 aufgrund der möglichen Fehlerquellen vor unkritischer Interpretation von QUS Veränderungen bei derartigen Studienkonzeptionen, da die Vorgänge in der sog. „black box“ des Quantitativen Ultraschalls im Knochen noch nicht in allen Einzelheiten geklärt sind [6, 13]. So mögen die hier beobachteten recht engen Zusammenhänge zwischen QUS und der Knochenalterbestimmung nach G/P bei unterschiedlichen Krankheiten und Therapien auch anders verlaufen. Dies kann jedoch nur durch größere Studien mit homogeneren Patientengruppen geklärt werden.

Für die klinische Diagnostik von Erkrankungen, die sich auf das Skelettsystem auswirken, ist langfristig eine Technik gefordert, die eine gezielte Differenzierung von krankheits- oder therapiebedingten Änderungen der Knochenqualität erlaubt. In Zukunft werden weitere Forschungen hinsichtlich der Grundlagen und der klinischen Anwendbarkeit des QUS erfolgen müssen. Erweiterungen des Spektrums wie z.B. das auf dem sog. SAM-Prinzip (=“Scanning Acoustic Microscopy“) basierende „Mikro-QUS“, welches eine mikroskopische Visualisierung und Quantifizierung der Knochenqualität ermöglichen könnte, werden in diesem Zusammenhang u.a. Gegenstand des Interesses sein [67].

Sollten sich die Ergebnisse dieser Arbeit in der Zukunft bestätigen und erhärten, so ist der Einsatz des QUS als ergänzendes, oder möglicherweise ersetzendes diagnostisches Verfahren zum bisherigen Standard der Knochenaltersbestimmung anhand von Röntgenbildern der Hand zu werten.

Wachstum und körperliche Reifung sind überaus komplexe Vorgänge, die durch die vorhandenen deskriptiven und diagnostischen Verfahren annäherungsweise beschrieben werden können. Da hierfür in der klinischen Routine neben dem Knochenalter eine Vielzahl von weiteren Reifezeichen benötigt und erhoben wird, könnte der Quantitative Ultraschall wertvolle Zusatzinformationen liefern oder in Zukunft sogar als regelmäßiger Bestandteil der Diagnostik einen Beitrag leisten.

5. Zusammenfassung

Störungen des Wachstums und der körperlichen Reifung im Kindes- und Jugendalter sind schwerwiegende Probleme, die neben einer entsprechenden Therapie auch adäquater diagnostischer Mittel bedürfen. Der bisherige Standard zur apparativen Verlaufskontrolle ist die Bestimmung des Knochenalters anhand von Röntgenbildern der linken Hand.

Quantitativer Ultraschall korreliert mit bestimmten Eigenschaften des Knochens und wird seit einigen Jahren u.a. in der Osteoporosediagnostik eingesetzt. Da durch diese Technik auch physiologische und pathologische Zustände am wachsenden Skelett abgebildet werden, ergibt sich ein wachsendes Interesse an dieser Technik hinsichtlich des Monitorings verschiedener Erkrankungen bei Heranwachsenden.

Angelow et al. wiesen in einer Querschnittsstudie Zusammenhänge zwischen dem QUS der Finger und kindlichen Wachstumsstörungen nach. Die hier vorgestellte Longitudinalstudie vergleicht die Empfindlichkeiten des Quantitativen Ultraschalls und der Knochenalterbestimmung aus Röntgenbildern bei Kindern mit Wachstums- und Reifungsstörungen des Bewegungsapparates. Hierzu wurden bei 29 Kindern (19 Mädchen, 10 Jungen) aus der Studie von Angelow et al. nach Ablauf von 2 bis 3,4 Jahren erneute QUS-Messungen an den Phalangen der rechten Hand vorgenommen.

Es lagen folgende Diagnosen vor: Pubertas Praecox, Ullrich-Turner-Syndrom, STH-Mangel, Panhypopituitarismus, Klinefelter-Syndrom sowie familiärer Hoch- und Minderwuchs. Berechnet wurden die AD-SoS (=Amplitude Dependent Speed of Sound) und die BTT (=Bone Time Transmission). Aus bereits vorhandenen Röntgenaufnahmen der linken Hand der Klinik für Pädiatrie der Universitätsklinik Kiel wurde das Knochenalter nach Greulich/Pyle (G/P) und Tanner/Whitehouse (T/W) ermittelt, so dass im Zeitraum zwischen der ersten und der zweiten QUS-Untersuchung ebenfalls ein Verlauf hinsichtlich des radiologischen Knochenalters eruiert werden konnte. Die Veränderungen von QUS und Knochenalter wurden als Änderung pro Jahr (jährliche Änderung, JÄ) dargestellt. Zusätzlich wurden knochenmorphologische Daten (Phalanxlänge PL, und –durchmesser PD, Kortikalisdicke KD und –querschnittsfläche KF) anhand der Röntgenbilder sowie Größe, Gewicht und BMI bestimmt.

Es wurden folgende Präzisionsfehler des QUS ermittelt: $PE(AD-SoS)=9,6m/s$, $PE(BTT)=0,04\mu s$, bzw. umgerechnet in Jahre Knochenalter nach G/P: $PE_{\text{äq}}(AD-SoS)=0,24$ Jahre, $PE_{\text{äq}}(BTT)=0,27$ Jahre. Intra-Observer-Präzisionsfehler der Bestimmung des Knochenalters: $KA_{GP}=0,57$ Jahre, $KA_{TW}=0,54$ Jahre. Durch Zuhilfenahme der Ergebnisse der behandelnden Radiologen und Pädiater der Kinderklinik ($KA_{GP}(3 \text{ Observer})$) konnte durch Bildung eines Mittelwertes als „fiktiver Konsens“ der Inter-Observer-Präzisionsfehler der Methode nach G/P von 0,51 Jahren auf $PE_{\text{consensus}}(KA_{GP})=0,29$ Jahre reduziert werden.

Alle erhobenen Variablen zeigten ein weitestgehend gleichartiges Verhalten im zeitlichen Verlauf und stiegen in der Gesamtheit des Patientenkollektivs erwartungsgemäß mit zunehmendem Lebensalter an. Die jährlichen Änderungsraten lagen in der Regel bei den männlichen Individuen höher. Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte keine differenzierte Analyse im Hinblick auf die Grunderkrankung. In der graphischen Darstellung der jährlichen Änderung des KA_{GP} gegenüber der BTT können schon die Präzisionsfehler der Einzelmethoden die Streuung um die Gerade erklären, so dass der Zusammenhang zwischen der $\dot{J}\ddot{A}$ des QUS und der $\dot{J}\ddot{A}$ des Knochenalters möglicherweise keinen höhergradigen Fehler aufweist. Der Zusammenhang zwischen Änderungen des QUS und des KA kann folglich recht eng sein.

Die $\dot{J}\ddot{A}$ des QUS und des Knochenalters, der knochenmorphologischen und biometrischen Variablen wurden zunächst paarweise anhand von Regressionsgraphen zueinander in Beziehung gesetzt. Der statistisch engste Zusammenhang zeigte sich zwischen $KA_{GP}(3 \text{ Observer})$ und der BTT ($R^2=0,43$, $p=0,0001$). Die BTT korrelierte zudem signifikant mit der Größe, der Phalanxlänge und der KF (alle $p=0,01$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den anthropometrischen Variablen und der AD-SoS lag nicht vor, KA_{GP} und KA_{TW} hingegen ergaben durchgehend signifikante Korrelationen, insbesondere für KA_{GP} vs. KD ($R^2=0,4$, $p=0,0002$) und KA_{GP} vs. Körpergröße ($R^2=0,4$, $p=0,0004$). Der Kombinationsparameter $KA_{GP}(3 \text{ Observer})$ verbesserte den Zusammenhang mit den anthropometrischen bzw. biometrischen Variablen nicht wesentlich.

Anhand von verschiedenen Modellen mit stufenweiser Regression in unterschiedlicher Kombination aller Variablen zeigte sich hinsichtlich der Prädiktion von Änderungen des Knochenalters mit QUS die engste Korrelation zwischen der BTT und $KA_{GP}(3 \text{ Observer})$ mit $R^2=0,5$, $p<0,0001$, die AD-SoS korrelierte nur mit $KA_{GP}(1 \text{ Observer})$: $R^2=0,5$, $p=0,008$. Einen zusätzlichen Beitrag zur Abschätzung des Knochenalters lieferte die Kortikalisdicke ($R^2=0,7$, $p=0,014$). Für T/W war lediglich die Körpergröße die einzige prädiktive Variable ($R^2=0,5$, $p=0,0001$).

Zur Abschätzung der BTT waren unter Einschluss der anthropometrischen und biometrischen Daten insbesondere Körpergröße ($R^2=0,25$, $p=0,006$) und PL ($R^2=0,22$, $p=0,01$) signifikant (keine signifikante Prädiktion der AD-SoS aus diesen Variablen). Unter Hinzunahme des Knochenalters zeigte sich erneut das KA_{GP} (3 Observer) als stärkste prädiktive Variable für die BTT ($R^2=0,5$, $p=0,0001$).

In der Gesamtheit lassen die Ergebnisse auf mögliche enge Zusammenhänge zwischen den jährlichen Änderungen der BTT, des Knochenalters nach Greulich/Pyle, der Kortikalisdicke (und –querschnittsfläche), Phalangenlänge und der Körpergröße schließen. Die Änderungen der AD-SoS und des Knochenalters nach T/W lieferten insgesamt schlechtere Korrelationen.

Unter Berücksichtigung des berechneten Least Significant Change und des Monitoring Time Interval von 9 Monaten könnte der QUS in der Verlaufskontrolle Verwendung finden, allerdings mit zusätzlicher Anfertigung einer Röntgenaufnahme zur konventionellen Knochenalterbestimmung, falls die Änderung des QUS (ausgedrückt in Jahren Knochenalter nach G/P) auffällige, bzw. nicht signifikante Resultate erbringt.

Quantitativer Ultraschall ist potentiell in der Lage, Veränderungen von Knocheneigenschaften bei kindlichen Wachstumsstörungen abzubilden und könnte somit als nicht-invasives, strahlungsarmes und kostengünstiges diagnostisches Mittel wertvolle Zusatzinformationen zum klinischen und apparativen Monitoring von Wachstums- und Reifungsstörungen liefern.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Angelow A, Barkmann R, Partsch CJ, Sippell WG, Glüer CC „Quantitative Ultraschallmessungen der Fingerphalangen bei Kindern mit Störungen des Wachstums und der Pubertät.“ Kiel, Univ., Diss., 2005
- [2] Schmitt R, Lanz U „Bildgebende Diagnostik der Hand“ Hippokrates Verlag 1996
- [3] Niessen KH „Pädiatrie“ Thieme Verlag 2001
- [4] Glüer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK „Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure.“ *Calcif Tissue Int* (1994); 55:46-52.
- [5] Tavakoli MB, Evans JA “Dependence of the velocity and attenuation of ultrasound in bone on the mineral content.” *Phys Med Biol* (1991); 36: 1529-37
- [6] Barkmann R, Heller M, Glüer CC „Methoden der in vivo-Ultraschallmeßtechnik am Skelett: Grundlagen und technische Realisierung.“ *J. Miner. Stoffwechs.* 4/1999.
- [7] Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G “Bone Quality Assessment by Quantitative Ultrasound of Proximal Phalanxes of the Hand in Healthy Subjects Aged 3-21 Years.” *Paediatr.Res.* (2001); 49:713-18
- [8] Barkmann R, Rohrschneider W “German Pediatric Reference Data for Quantitative Transverse Ultrasound of Finger Phalanges.” *Osteoporos Int* (2002); 13:55-61.
- [9] Tanner JM, Whitehouse RH “Growth and Development Reference Charts (Tanner-Whitehouse Standards).” Castlemead Publications 1984
- [10] Greulich WN, Pyle SI „Radiographic Atlas of Skeletal Development.“ Stanford University Press, 2nd Edition 1959
- [11] Tormo R, Infante D, Taboada A 1995 “Ultrasonics and bone mineral density in children.” 19th National Congress of Spanish Association for Pediatrics. Alicante, September 1995, 21-23 (abstract)
- [12] Halaba ZP, Pluskiewicz W “Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status in children and adolescents. *Ultrasound.*” *Med Biol* (2004); 30:239-243
- [13] Glüer CC, Barkmann R, Heller M „Ultraschall – schon praxisreif?“ *Therapeutische Umschau* (1998); 55(11)

- [14] Barkmann R, Angelow A, Partsch CJ, Sippell WG, Glüer CC “The diagnostic sensitivity of phalangeal quantitative ultrasound measurements for the assessment of disorders of growth and puberty can be improved by normalisation for finger width.” First Int. Conference on Children’s Bone Health (1999), abstract
- [15] Lappe JM, Stegman MR, Davies KM, Barber S, Recker RR “A prospective study of quantitative ultrasound in children and adolescents.” *Journal of Clinical Densitometry* (2000), vol.3, no.2, 167-175
- [16] Giorgino R, Paparella P, Lorusso D, Mancuso S “Longitudinal effects of three-year hormonal replacement therapy on quantitative ultrasound bone measurements.” *J. Bone Mineral Research* (1997); 12 (Suppl. 1), S103
- [17] Ingle BM, Machado AB, Pereda CA, Eastell R “Monitoring alendronate and estradiol therapy with quantitative ultrasound and bone mineral density.” *J Clin Densitom* (2005); 8(3):278-86
- [18] Wuster C, Heilmann P, Pereira-Lima J, Schlegel J, Anstatt K, Soballa T “Quantitative ultrasonometry (QUS) for the evaluation of osteoporosis risk : reference data for various measurement sites, limitations and application possibilities.” *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (1998); 106:277-288
- [19] Gonelli S, Montagnai A, Cepollaro C “Quantitative ultrasound and bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgical treatment.” *Osteoporos Int* (2000); 11(3):255-60.
- [20] Mauloni M, Rovati LC, Cadossi R, De Terlizzi F, Ventura V, De Aloysio D “Monitoring bone effect of transdermal hormone replacement therapy by ultrasound investigation at the phalanx: a four-year follow-up study.” *Menopause* (2000); 7(6): 402-12.
- [21] Jaworski M, Lebiedowski M, Lorenc RS “Evaluation of Ultrasound measurement in physiology and pathology condition in children.” *Paediatric Osteology: New Development and Diagnostic Therapie*. Amsterdam, Elsevier (1996):169-74
- [22] Pluskiewicz W, Pyrkosz, Drozdowska B, Habala Z “Quantitative ultrasound of the hand phalanges in patients with genetic disorders.” *Ultrasound Med Biol* (2006); 32(4):523-28
- [23] Gilsanz V “Bone density in children: a review of techniques available and indications.” *Euro J Rad* (1998); 26(2):177-82
- [24] Glüer CC “Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The Int. Quantitative Consensus Group.” *J Bone Miner Res* (1997); 12(8): 1280-8.

- [25] Wüster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonelli S, Glüer CC "Phalangeal Osteosonogrammetry : Age-related Changes, Diagnostic Sensitivity and Discrimination Power." *J. Bone Mineral Research* (2000); 15:1603
- [26] Ingle B M, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R "Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture." *Osteoporos Int* (1999); 10(5): 399-407.
- [27] Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, Fry S, Hughes IA "Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle and Tanner and Whitehouse (TW2) methods." *Arch Dis Child* (1999); 81(2):172-3
- [28] Sarria A, Moreno L, Bueno M "Analysis of the Greulich-Pyle atlas using the TW2 and TW-A method." *Rev Interam Radiol* (1979); 4(1):11-7
- [29] Gili G "The assessment of skeletal maturation." *Horm Res* (1996); 45 Suppl 2;49-52
- [30] King DG, Steventon DM, O'Sullivan MP, Cook AM, Hornsby VP, Jefferson IG, King PR "Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods." *Acta Paediatr Suppl* (1997) Nov; 423:107-8
- [31] Exton-Smith AN, Millard PH, Payne PR, Wheeler EF "Method for measuring quantity of bone." *The Lancet* (1969) Nov. 29,1153-1154
- [32] Cadossi R, Cane V "Pathways of transmission of ultrasound energy through the distal metaphysis of the second phalange of pigs: an in vitro study." *Osteoporosis International* (1996); 6:196-206
- [33] Glüer CC "Monitoring skeletal changes by radiological techniques." *J Bone Miner Res* (1999) Nov; 14(11):1952-62
- [34] Cummings SR, Black D "Should perimenopausal women be screened for osteoporosis?" *Annals of Internal Medicine* (1986);104:817-823
- [35] Schönau E, Rademacher A, Wentzlik U, Klein K, Michalk D "The determination of ultrasound velocity in the os calcis, thumb and patella during childhood." *Eur J Paediatr* (1994); 153:252-6
- [36] Lappe JM Recker RR, Malleck MK, Stegman MR, Packard PP, Heaney RP "Patellar ultrasound transmission velocity in healthy children and adolescents." *Bone* (1995);16:251-256.
- [37] Sundberg M, Gärdsell P, Johnell O, Ornstein E, Sernbo I "Comparison of quantitative measurements in calcaneus with DXA and SXA at other skeletal sites: a population-based study on 280 children aged 11-16 years." *Osteoporos Int* (1998); 8:410-417

- [38] Van den Bergh JPW, Noordam C, Özyilmaz A, Hermus AR, Smals AGH, Otten BJ “Calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adolescents: relation of the ultrasound parameters BUA and SOS to age, body weight, height, foot dimensions and pubertal stage.” *Osteoporos Int* (2000); 11:967-976.
- [39] Njeh CF, Hans D, Fuerst T “Quantitative ultrasound; assessment of osteoporosis and bone status.” (1999) London: Martin Dunitz
- [40] Glüer CC, Barkmann R, Heller M “Osteoporosediagnostik mit Hilfe quantitativer Ultraschallverfahren.” *Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich. (ZaeFQ)* (2000); 94:461-468.
- [41] Njeh CF, Boivin CM, Gardner-Medwin JM, Shaw NJ, Southwood TR “The use of finger ultrasound velocity to monitor bone status in juvenile chronic arthritis: a pilot study. (abstract)” *Osteoporos Int* (1997); 7:300. .
- [42] Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, Sodini F, De Terlizzi F “Assessment of bone quality by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand and fracture rate in children and adolescents with bone and mineral disorders.” *Pediatric Research* (2003); 54:125-136.
- [43] Frisch H, Riedl S, Waldhor T “Computer-aided estimation of skeletal age and comparison with bone age evaluations by the method of Greulich-Pyle and Tanner-Whitehouse.” *Pediatr Radiol* (1996); 26(3): 226-31
- [44] Milner GR, Levick RK, Kay R „assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods.“ *Clin Radiol* (1986); 37(2):119-21
- [45] Berst MJ, Dolan L, Bogdanowicz MM, Stevens MA, Chow S, Brandser EA “Effect of knowledge of chronologic age on the variability of pediatric bone age determined using the Greulich and Pyle standards.” *AJR AM J Roentgenol.* (2001); 176(2):507-10.
- [46] Falcini F, Bindi G, Ermini M, Galluzzi, F, Poggi G, Rossi S, Masi L, Cimaz R, Brandi ML “Comparison of quantitative calcaneal ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry in the evaluation of osteoporosis risk in children with chronic rheumatic diseases.” *Calcif Tissue Int* (2000); 67:19-23.
- [47] Schmitt K, Schilling R, Frisch H, Schober E, Weninger M, Tulzer G, Waldhauser F „Längenreduktion bei großwüchsigen Mädchen durch Östrogenbehandlung.“ *Klin. Pädiatr.* (1992); 204:405-410.
- [48] Schönau E, Werhahn E, Schiedermaier U “Bone and muscle development during childhood in health and disease.” Elsevier Science (1996), *Paediatric osteology: new developments in diagnostics and therapy.*

- [49] Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH “Structural and cellular changes during bone growth in healthy children.” *Bone* (2000); 27:487-494
- [50] Vignolo M, Di Battista E, Parodi A, Torrisi C, De Terlizzi F, Aicardi G “Bone quality assessed by phalangeal quantitative ultrasonography in children and adolescents with isolated idiopathic growth hormone deficiency.” *J Endocrinol Invest* (2007); 30(6):445-50
- [51] Theintz G, Buchs B, Rizzoli R “Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects.” *J Clin Endocrinol Metab* (1992); 75:1060-1065.
- [52] Lu PW, Briody JN, Ogle GD “Bone mineral density of total body, spine and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study.” *J Bone Miner Res* (1994); 9(9):1451-1458
- [53] Abendschein W, Hyatt GW “Ultrasonics and selected physical properties of bone.” *Clin Orthop Rel Research* (1970); 69:294-301
- [54] Hans D, Wu C, Njeh CF “Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity.” *Calcif Tissue Int* (1999); 64:18-23
- [55] Barkmann R, Lüsse S, Stampa B, Sakata S, Heller M, Glüer CC “Assessment of the geometry of human finger phalanges using quantitative ultrasound in vivo.” *Osteoporos Int* (2000); 11:745-755
- [56] Kutilek S, Bayer M, Dolezalova P, Nemcova D “Quantitative ultrasonometry of the calcaneus in children with juvenile idiopathic arthritis.” *Rheumatology, Oxford* (2006);45(10):1273-5.
- [57] Vignolo M, Parodi A, Mascagni A, Torrisi C, De Terlizzi F, Aicardi G “Longitudinal assessment of bone quality by quantitative ultrasonography in children and adolescents.” *Ultrasound Med Biol* (2006); 32:1003-1010
- [58] Mussa A, Porta F, Gianoglio B, Gaido M, Nicolosi MG, De Terlizzi F, De Sanctis C, Coppo R “Bone alterations in children and young adults with renal transplant assessed by phalangeal quantitative ultrasound.” *Am J Kidney Diss.* (2007); 50(3):441-9
- [59] Gonelli S, Caffarelli C, Hayek J, Montagnani A, Cadirni A, Franci B, Lucani B, Rossi S, Nuti R “Bone ultrasonography at phalanxes in patients with Rett syndrome: a 3-year longitudinal study.” *Bone* (2008); 42(4):737-42.
- [60] Baroncelli GI “Quantitative Ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application.” *Pediatric Research* (2008); 63(3):220-28

- [61] Barkmann R, Lüsse S, Stampa B, Sakata S, Heller M, Glüer CC “Assessment of the geometry of human finger phalanges using quantitative ultrasound in vivo.” *Osteoporos Int* (2000); 11:745-55
- [62] Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S “Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS study.” *J Bone Miner Res* (2004);19(5):782-93
- [63] Guido NM, Elia C, Liuzzo CC, Mario C, de Terlizzi F, Ruggiero G “Quantitative ultrasound at the phalanges in monitoring alendronate therapy.” *Ultrasound Med Biol* (2009); 35(1):8-13
- [64] Agostinelli D, der Terlizzi F “QUS in monitoring raloxifene and estrogen-progestogens: a 4-year longitudinal study.” *Ultrasound Med Biol* (2007); 33(8):1184-90
- [65] Rosen CJ, Glowacki, Bilezikian JP “The aging skeleton.” Academic Press (1999)
- [66] Bartl R “Osteoporose: Prävention – Diagnostik – Therapie.” Thieme Verlag , 1. Edition 2001
- [67] Glüer CC „ A new quality of bone ultrasound research.” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* (2008); 55(7): 1524-28
- [68] Sakata S, Barkmann R, Lochmüller EM, Heller M, Glüer CC “Assessing bone status beyond BMD: evaluation of bone geometry and porosity by quantitative ultrasound of human finger phalanges.” *JBMR* (2004); 19(16): 924-33
- [69] Bland JM, Altman DG “Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.” *Lancet* (1986); 1:307-10
- [70] Cummings SR, Black D “Should perimenopausal women be screened for osteoporosis?” *Ann Int Med* (1986); 104:817-23
- [71] Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK “Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques.” *Osteoporosis Int* (1995); 5:262-270

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Glüer, dass ich meine Dissertation in seiner Arbeitsgruppe durchführen konnte, sowie für seine Unterstützung und Ratschläge.

Mein Dank gebührt Herrn Dr. Barkmann für die freundliche, produktive und konsequente Betreuung meiner Arbeit über die Jahre hinweg.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Sippell aus der Klinik für Pädiatrie für die Möglichkeit der Patientenrekrutierung und Datensammlung in seiner Abteilung, sowie Herrn Dr. Partsch für die Unterweisung in die Bestimmung des Knochenalters. Ich danke weiterhin den Kollegen und Kolleginnen der pädiatrischen Poliklinik, sowie Herrn Dr. Oppermann und allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der radiologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik für ihre freundliche und tatkräftige Unterstützung.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen Kindern und ihren Eltern, die an den Ultraschallmessungen teilgenommen haben, sowie bei Frau Dr. Aniela Angelow, die mit Ihrer Dissertation die Vorarbeit zu dieser Studie geleistet hat.

Ganz besonderer Dank gilt meiner gesamten Familie und insbesondere meiner Ehefrau Michaela für ihre Geduld, Nachsicht und Motivation während des gesamten Entstehungsprozesses.

Lebenslauf

Matthias Weidner
Im Acker 4g
21684 Stade

Persönliches:

Geboren am 19.11.1975 in Hamburg
Familienstand: verheiratet
Geburt meiner Söhne Jannik (04.01.2007) und Nils (05.01.2011)

Schulbildung und Studium:

Besuch von Grundschule und des Elsensee-Gymnasiums in Quickborn,
Schleswig-Holstein, 1995 Abitur
Zivildienst 1995-1996 in der Paracelsus-Klinik Henstedt-Ulzburg

Ab 1996 Studium der Medizin an der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
Famulaturen und PJ in Kiel, Hamburg und Rotorua (Neuseeland)
2003 Approbation als Arzt, Abschlussnote 1,83 (gut)

Dissertation:

Betreuung durch Prof. Dr. Glüer, Klinik für Diagnostische Radiologie
(Arbeitsgruppe Medizinische Physik) seit 2001 mit dem Thema:
„Ermittlung der Empfindlichkeit des Quantitativen Ultraschalls der Phalangen
für das Monitoring von kindlichen Wachstumsstörungen im Vergleich mit
Röntgenbildern der linken Hand.“

Berufliche Laufbahn:

2003-2007 AIP und Assistenzarzt im Asklepios Westklinikum Hamburg,
Abteilung für Allg.-, Visceral-, Gefäß- und Unfallchirurgie (CA Dr. Tigges) u.
Abteilung für Neurochirurgie (CA Dr. Köhler)

Seit 2007 Anstellung als Assistenzarzt im Elbe-Klinikum Stade, Abteilung für
Unfallchirurgie und Orthopädie (CA Dr. Franke),

zwischenzeitlich bis 09/2010 einjährige Anstellung im Rahmen der
Weiterbildung zum Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie in der Seepark-
Klinik Langen-Debstedt, Abteilung für Orthopädie II (CA Dr. Köhnke)