

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Computational Neuroscience

3D/4D Bildverarbeitung

Prof. Dr. Claus C. Hilgetag

Vergleich und Evaluation verschiedener Analysemethoden des Epiphysenfugenverschlusses zur Altersbestimmung auf der Basis von Knie-MRT Daten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ben Erik Sören Stanczus

aus Bielefeld

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.08.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dennis Säring

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Jochen Hermann

Inhaltsverzeichnis

ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	1
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 PHYSIOLOGIE DES KNOCHENS	1
1.1.1 <i>Knochenaufbau</i>	2
1.1.2 <i>Knochenwachstum</i>	5
1.1.3 <i>Wachstumsfugenverschluss</i>	7
1.1.4 <i>Wachstumsfuge in der Bildgebung</i>	11
1.2 FORENSISCHE ALTERSDIAGNOSTIK	14
1.3 AKTUELLER FORSCHUNGSSTAND UNTER ANALYSE DER VERWENDETEN METHODEN	18
1.4 ZIEL DER ARBEIT	20
2 MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 MRT FUNKTIONSWEISE	22
2.1.1 <i>Physikalische Grundlagen</i>	22
2.1.2 <i>Signalentstehung</i>	24
2.1.3 <i>Bilderzeugung</i>	25
2.1.4 <i>Sequenzen</i>	27
2.1.5 <i>Bildkontrast</i>	28
2.2 DATENMATERIAL	29
2.3 BILDVERARBEITUNG.....	31
2.4 MRT STADIEN	34
2.4.1 <i>Stadieneinteilung nach Jopp et al. (2010)</i>	34
2.4.2 <i>Stadieneinteilung nach Dedouit et al. (2012)</i>	35
2.5 AUSWERTUNG MIT EINER SUPPORT VEKTOR MACHINE (SVM)	37
2.6 DATENANALYSE	40
2.6.1 <i>Visuelle Analyse</i>	40
2.6.2 <i>Inter-Obersver-Reliabilität</i>	40
2.6.3 <i>Auswertung mittels SVM</i>	41
2.7 STATISTIK	42
3 ERGEBNISSE	43
3.1 STADIENEINTEILUNG DES EPIGUIDES	43
3.2 ANWENDBARKEIT DER VERSCHIEDENEN METHODEN	47
3.2.1 <i>Interobserver Reliabilität</i>	47
3.2.2 <i>Beurteilung der Konfidenz</i>	50

3.3	VISUELLE ANALYSE DES WACHSTUMSFUGENVERSCHLUSSES.....	51
3.3.1	Wachstumsfugenverschluss der Tibia	51
3.3.2	Wachstumsfugenverschluss der Fibula	54
3.3.3	Wachstumsfugenverschluss des Femurs	56
3.4	VERGLEICH MIT DER VERÖFFENTLICHUNG VON DEDOIT ET AL.....	58
3.5	AUSWERTUNG MIT EINER SUPPORT VEKTOR MACHINE (SVM)	62
4	DISKUSSION	66
4.1	WACHSTUMSFUGENVERSCHLUSS UND VERGLEICH DER BESTEHENDEN METHODEN	67
4.2	EINORDNUNG EPIGUIDE	69
4.3	INTEROBSERVER-RELIABILITÄT UND KONFIDENZ	70
4.4	VERGLEICH MIT PAPER DEDOIT ET AL.	72
4.5	SUPPORT VEKTOR MASCHINE AN DER ALTERSGRENZE 18 JAHRE	73
5	FAZIT	75
6	AUSBLICK	77
7	ZUSAMMENFASSUNG / CONCLUSION	78
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	80
9	ANHANG	84
9.1	ROHDATEN ZUR AUSWERTUNG.....	84
9.2	ERLÄUTERUNGEN ZUR ERSTELLUNG DER INTER-OBSERVER-RELIABILITÄT FÜR DIE UNTERSUCHER	87
9.3	LEBENS LAUF	92
	DANKSAGUNG.....	93
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	94

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Aufbau eines langen Röhrenknochens (aus Schünke, Schulte and Schumacher, 2005).**
Schünke et al. 2005, (S.39). Prometheus - Lernatlas der Anatomie, Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, Thieme. Titel: Bau eines typischen Röhrenknochens am Beispiel des Femurs. _____ 2
- Abbildung 2: Die verschiedenen Zelltypen des Knochens (aus Schünke, Schulte and Schumacher, 2005).**
Schünke et al. 2005, (S. 39) Prometheus Lernatlas der Anatomie, Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, Thieme. Titel: Der lamellenartige Aufbau der Spongiosatrabekel. _____ 4
- Abbildung 3: Die verschiedenen Zone der Epiphysenfuge. a) Übersicht b) Reservezone c) Proliferationszone d) hypertrophe Zone e) Eröffnungszone. Vergrößerung: a - 80-fach; b-e - 400-fach. Aus Milz et al., 2002, Aufnahmen von Prof. Dr. H. Loeweneck.**
Milz et al. 2002, (S.838), Development and functional structure of the epiphyseal plate, Der Orthopäde. Titel: Zonale Gliederung der Epiphysenfuge (Fetus, Azanfärbung). a Übersicht (Vergr. ca. 80-fach), b Reservezone, c Proliferationszone, d Transformationszone und Blasenknorpel, e Verkalkungszone. b, c, d Vergr. ca.400-fach, Aufnahmen von Prof. Dr. H. Loeweneck. _____ 6
- Abbildung 4: Wachstumsgeschwindigkeit für Mädchen und Jungen. 3., 50. und 97. Perzentile. (Aus Ranke et al. 2013).**
Ranke et al. 2013, (S. 4) Wachstum, Entwicklung und Reife, Springer. Titel: Wachstumsgeschwindigkeit. a Jungen und b Mädchen von 2-17 Jahren in Zentimeter/Jahr mit 5., 50. und 97 Perzentile. Maximum der Größenzunahme bei Jungen mit 14, bei Mädchen mit knapp 12 Jahren (nach Prader et a. (1989) Helvet, Paediatr. Acta, Supp. 51). _____ 8
- Abbildung 5: Verschlusszeitpunkte der Knochen im Knie (Jungen) (Marzi 2010).**
Marzi 2010, (S. 274), Kindertraumatologie. Titel: Verschluss der Wachstumsfugen. Tuberositas tibiae: 1. Ossifikationszentrum auf Höhe der Tibiaepiphyse: 12.-15. FW, 2. Ossifikationszentrum weiter distal: 7.-9. Lj., -> vergrößert sich, bis es im Adoleszentenalter (w: 12.-15. Lj.; m: 15.-18. Lj.) zu einer Verschmelzung kommt. _____ 9
- Abbildung 6: Normaler Knorpel im Knie eines 2-jährigen Jungen (aus Thapa et al., 2012).**
a) cor, T₁ zeigt eine mittlere Intensität für hyalinen Knorpel (weiße Sternchen), welche das Zentrum der sekundären Ossifikation (schwarze Sternchen) umgeben. Der Bereich der Wachstumsfuge ist deutlich von der knöchernen Epiphyse und Metaphyse abzugrenzen. b) cor, T₂fettgesättigte Sequenz zeigt eine starke Intensität für artikulären Knorpel (langer Pfeil) und des Wachstumsfugenknorpels (kurzer Pfeil) in Gegensatz zur geringen Intensität des Epiphysenknorpels. An der metaphysären Seite des distalen Femurs ist eine dünne hypointense Linie zu erkennen (weiße Pfeilspitze), welche die Ossifikationszone repräsentiert. Das fettreiche Zentrum der sekundären Ossifikation (weiße Sternchen) zeigt eine niedrige Intensität.
Thapa et al. 2012 (S. W453). Am. J. Roentgenol. 198, W450-W455. MRI of Pediatric Patients: Part 1, Normal and Abnormal Cartilage. Titel: Normal knee cartilage in 2-year-old boy. _____ 12
- Abbildung 7: Entwicklung der durchschnittlichen Körperhöhen in verschiedenen Ländern (aus Gohlke und Woelfle, 2009).**
Gohlke & Woelfle 2009, (S. 349), Deutsches Ärzteblatt Heft 23, 05.06.2009, Titel: Entwicklung der durchschnittlichen Körperhöhe in Ost- und West- deutschland, USA und Japan in Abhängigkeit vom Geburtsjahrgang im Jahr 1998. a) Längenentwicklung bei Frauen b) Längenentwicklung bei Männern. _____ 17
- Abbildung 8: a Kreisbewegung des Protons um die Achse des Magnetfeldes mit der Darstellung des Spins, der Präzessionsbewegung und des magnetischen Dipolmomentes. b Ungeordnete Dipole ohne**

Nettomagnetisierung. c Parallele und Antiparallele Ausrichtung der Dipole in einem starken äußeren Magnetfeld. Marginal häufigere Ausrichtung in den parallelen Zustand (aus Reiser et al., 2017).

Reiser et al. 2017 (S. 93). Radiologie. Thieme, Stuttgart. Titel: Physikalische Grundlagen der MRT. _____ 23

Abbildung 9: Wirkung eines Hochfrequenzimpulses (aus Kauffmann, Sauer und Weber, 2011).

a Zeigt die Situation vor, b die Situation unmittelbar nach Einsendung des Hochfrequenzimpulses (hier RF pulse). Die Vektoren bewegen sich nun mit der gleichen Phasenlänge synchron um die XY-Achse. c-e Zeigt den Verlauf der Abregung, die Longitudinalmagnetisierung erholt sich, die Transversalmagnetisierung (Präzession der Phase) nimmt ab.

Kauffmann et al. 2011, (S. 119), Radiologie- Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz. Urban und Fischer, München. Titel: Die fünf „nach unten zeigenden“ (antiparallelen) Protonen heben die magnetischen Kräfte der gleichen Anzahl der „nach oben zeigenden“ (parallelen) Protonen auf (a). Durch diese gegenseitige Aufhebung wirken sich ihre Magnetkräfte nach außen hin nicht aus, sie sind also von außen nicht bemerkbar. Zur Bildgebung in der MRT tragen dann nur die Protonen bei, die kein neutralisierendes Gegenstück aufweisen (b). _____ 24

Abbildung 10: Schematische Darstellung von Repetitionszeit und T1-Kontrast (aus Weishaupt, Köchli und Marincek, 2014):

Bei kurzem TR (A) weist ein Gewebe mit kurzem T1 bereits wieder eine starke Längsmagnetisierung auf und gibt ein größeres Signal ab, während ein Gewebe mit langem T1 noch ein geringes Signal erzeugt. Bei langem TR (B) haben beide Gewebe eine ähnlich große Magnetisierung aufgebaut und geben ein etwa gleich intensives Signal ab.

Weishaupt et al. 2014 (S. 13). Wie funktioniert MRI?, Springer, Berlin. Titel: Schematische Darstellung von Repetitionszeit und der T1-Kontrast. _____ 26

Abbildung 11: Schematische Darstellung von Echozeit und T2-Kontrast (aus Weishaupt, Köchli und Marincek, 2014): Bei sehr kurzem TE (A) besteht praktisch noch kein Signalabfall für beide Gewebe, bei längerem TE (B) treten hingegen deutliche Unterschiede auf: Ein Gewebe mit kurzem T2 verliert rasch an Signalintensität und wird dunkel, ein Gewebe mit langem T2 bleibt länger hell.

Weishaupt et al. 2014 (S. 14). Wie funktioniert MRI?, Springer, Berlin. Titel: Schematische Darstellung von Echozeit und der T2-Kontrast. 26

Abbildung 12: Fensterung im MRT mittels Center- und Window-Wert. _____ 28

Abbildung 13: Auswertungspfad für die Knie-MRT Daten. _____ 31

Abbildung 14: MRT, T₁-TSE Sequenz (männlicher Proband, 14 Jahre). Beispiel einer Messung der Dicke der Wachstumsfuge im Bereich der Kondylen (25% und 75%) und der Eminentia intercondylaris (50%). _____ 33

Abbildung 15: MRT, T₁-TSE Wichtung (männliche Probanden), aus Jopp et al., 2010. Stadieneinteilung nach Jopp et al.

a Stadium 1: offene Wachstumsfuge. b Stadium 2: zentral geschlossene Wachstumsfuge. c Stadium 3: geschlossene Wachstumsfuge. _____ 34

Abbildung 16: Stadieneinteilung aus Dedouit et al., 2012:

a) Stadium I, offene Wachstumsfuge mit einem multilamellaren Erscheinungsbild und einer Dicke von >1,5mm.

b) Stadium II, offene Wachstumsfuge mit einer Dicke von >1,5mm, ohne multilamellares Erscheinungsbild. c)

Stadium III, offene Wachstumsfuge mit einer Dicke von <1,5mm. d) Stadium IV, diskontinuierliche

Wachstumsfuge mit einer Dicke von <1,5mm. (e) Stadium V, keine Wachstumsfuge erkennbar. _____ 36

Abbildung 17: Verteilung einer Datenmenge im Vektorraum. Eingekreiste Zahlen stellen die Stützvektoren dar, δ stellt den größtmöglichen Abstand zwischen den Hyperbenen H_1 und H_2 dar. _____	38
Abbildung 18: Verteilung der Datenmenge im Vektorraum (Input space) und in der transformierten höheren Dimension (Feature space). _____	38
Abbildung 19: MRT, cor, T_1 -TSE-Sequenz: Stadieneinteilung nach Epiguide. a) männlicher Proband, 14 Jahre: Stadium 1, durchgehen offene Wachstumsfuge, Dickenmessungen $>1,5\text{mm}$. b) männlicher Proband, 15 Jahre: Stadium 2, durchgehend offene Wachstumsfuge, Dickenmessung $<1,5\text{mm}$. c) männlicher Proband, 15 Jahre: Stadium 3, Femur: Keine durchgehend offene Wachstumsfuge, Epiphyse und Metaphyse sind in kleinen Bereiche nicht durch die Wachstumsfuge getrennt. Tibia: Verschlussprozess beginnt zentral, $\leq 25\%$ verschlossen. d) männlicher Proband, 17 Jahre: Stadium 4: Femur: Teilweiser Verschluss der Wachstumsfuge, periphere Bereiche sind zum Großteil noch offen. Tibia: Verschluss beginnt zentral, $>25\%$ und $\leq 75\%$ verschlossen. e) Femur, männlicher Proband, 18 Jahre; Stadium 5: Femur: Offene Bereiche der Wachstumsfuge hauptsächlich im Bereich der Kondylen. Tibia, männlicher Proband, 17 Jahre: Verschluss zentral weit fortgeschritten, $> 75\%$ und $<100\%$ verschlossen. f) männlicher Proband, 19 Jahre: Stadium 6: Femur / Tibia: geschlossene Wachstumsfuge, Epiphysenfugennarbe erkennbar. _____	45
Abbildung 20: MRT T_1 -TSE Sequenz, cor, männlicher Proband 17 Jahre: Zwei direkt nebeneinanderliegende Schichten zeigen Unterschiede im Verschluss, bzw. der knöchernen Durchbauung der Wachstumsfuge (siehe weiße Pfeile). _____	48
Abbildung 21: MRT T_2 -STIR-Sequenz, cor, männlicher Proband 14 Jahre: Femoral ist eine unvollständige Doppellamelle zu erkennen. Tibial zeigt sich eine langgezogene Signalverstärkung ausgehend von der Wachstumsfuge. _____	49
Abbildung 22: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter. (Einteilung nach Jopp) _____	52
Abbildung 23: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter. (Einteilung nach Dedouit). _____	52
Abbildung 24: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter (Epiguide). _____	53
Abbildung 25: Verteilung der Kategorien der Fibula über das Alter (Einteilung nach Jopp). _____	54
Abbildung 26: Verteilung der Kategorien der Fibula über das Alter (Einteilung nach Dedouit). _____	55
Abbildung 27: Verteilung der Kategorien der Fibula über das Alter (Einteilung nach Epiguide). _____	55
Abbildung 28: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter (Einteilung nach Jopp). _____	56
Abbildung 29: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter (Einteilung nach Dedouit). _____	57
Abbildung 30: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter (Einteilung nach Epiguide). _____	57
Abbildung 31: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter. Die Daten aus der Veröffentlichung von Dedouit et al. sind abgebildet. _____	59
Abbildung 32: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter. Die aktuell erhobene Datengrundlage ist abgebildet. _____	60
Abbildung 33: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter. Die Daten aus der Veröffentlichung von Dedouit et al. sind abgebildet. _____	60
Abbildung 34: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter. Die aktuell erhobene Datengrundlage ist abgebildet. _____	61

Abbildung 35: Genauigkeit der SVM-Auswertung an der Altersgrenze 18-Jahre nach den verschiedenen Methoden Jopp, Dedouit und Epiguide.

63

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Signalintensität verschiedener Gewebe in T_1- und T_2-gewichteten Bildern</i>	27
<i>Tabelle 2: MRT Sequenzen</i>	29
<i>Tabelle 3: Verteilung der Probanden in den Altersklassen.</i>	30
<i>Tabelle 4: Einteilung der Kappa Statistik nach Landis und Koch, 1977.</i>	42
<i>Tabelle 5: Die Stadien der Verschlussgrade des Femurs nach Epiguide</i>	46
<i>Tabelle 6: Die Kategorien der Verschlussgrade der Tibia und Fibula nach Epiguide.</i>	46
<i>Tabelle 7: Kappa-Werte für die verschiedenen Knochen nach Auswertung anhand der Methoden von Jopp, Dedouit und Epiguide.</i>	47
<i>Tabelle 8: Konfidenz-Werte für die verschiedenen Knochen nach Auswertung anhand der Methoden nach Jopp, Dedouit und Epiguide.</i>	50
<i>Tabelle 9: Altersverteilung der Probanden (Dedouit et al., 2012).</i>	58
<i>Tabelle 10 Auswertung der SVM nach den verschiedenen Methoden</i>	62
<i>Tabelle 11: Stadien der fehlklassifizierten Probanden für die verschiedenen Methoden. Rot unterlegt sind diejenigen Probanden, welche nach der entsprechenden Methode falsch klassifiziert wurden. Des Weiteren ist die Körperhöhe und der zugehörige BMI aufgelistet.</i>	65

Arbeitshypothese und Fragestellung

Dem Zweig der Altersbestimmung in der forensischen Medizin wird seit den neunziger Jahren immer mehr Bedeutung zugesprochen. Durch die aktuelle Asylproblematik steht dieses Feld momentan besonders im Fokus der Öffentlichkeit, was auch ein Grund für die steigenden Zahlen zur Altersdiagnostik darstellt (Geserick und Schmeling, 2011; Schmeling, 2004). Die korrekte Altersbestimmung dieser Personen ist von entscheidender Bedeutung, da es vor allem für minderjährige Asylbewerber oft über den Verbleib entscheidet. Die bestehenden Methoden basieren zum Teil auf einem alten, recht kleinen Datenkollektiv, das dringende Anpassung an die heutige Zeit benötigt (Greulich und Pyle, 1959). Hierdurch entsteht eine neue Problematik, da sich die zu untersuchenden Populationen in vielen Aspekten von der Damaligen unterscheidet. (Gohlke und Woelfle, 2009; Mora et al., 2001; Onteli und Barlow, 1996).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, über eine Analyse zweier Methoden (Dedouit et al., 2012; Jopp et al., 2010) die Anwendbarkeit zur Altersbestimmung an einem einheitlichen Kollektiv abzuschätzen. Die Unterschiede und daraus resultierenden Fragen der beiden Arbeiten von Jopp et al. (2010) und Dedouit et al. (2012) stellen sich wie folgt dar:

- Gibt es eine Möglichkeit die Vorteile beider Studien in einer neuen Einteilung zusammenzufassen?
- MRT-Sequenzen (siehe 2.1): Ist die Anwendbarkeit von T_1 -gewichteten der von T_2 -gewichteten (fettgesättigten) Sequenzen überlegen?
- Stadieneinteilung (siehe 2.4): Sind drei Stadien ausreichend, oder bilden fünf Stadien eine bessere Grundlage zur Differenzierung der Wachstumsfuge und damit der Altersbestimmung?
- Wie stellt sich eine Untersuchung anhand eines einheitlichen Kollektivs dar?
- Welche Knochen werden untersucht? Kann aus der Verwendung aller drei Knochen eine weitere Klassifikationsmethode angewendet werden?

Somit stellt die Erstellung einer neuen Einteilung, die im Folgenden als Epiguide beschrieben wird, welche die Vorteile beider Stadieneinteilungen beinhalten soll, das Ziel dar. Der Epiguide soll daraufhin über drei Auswertungsmerkmale in den Kontext der bestehenden Methoden eingeordnet werden: 1. Ein Vergleich der Methoden erfolgt durch die Überprüfung der einheitlichen Zuordnung der Stadien der verschiedenen Methoden mittels der Erstellung einer Interobserver-Reliabilität sowie einer Bestimmung der Konfidenz (siehe 2.6.2). 2. Die Verwendbarkeit verschiedener Grenzstadien zur Abschätzung des Alters wird überprüft. 3. Es erfolgt die Durchführung der Kategorisierung an der Altersgrenze 18 Jahre mittels einer Support Vector Machine (SVM), was eine weitere Methode zur Bestimmung des Alters darstellen könnte.

1 Einleitung

Die Altersbestimmung von lebenden Probanden wird in dieser Studie durch die Ermittlung des Verschlussgrades von Wachstumsfugen mit Hilfe einer Analyse von Knie- MRT Daten erreicht. In den nachfolgenden Kapiteln liegt besonderes Augenmerk auf den verschiedenen Aspekten der Physiologie des Knochens. Diese bilden die Grundlagen zum Verständnis des Wachstumsfugenverschlusses. Nachfolgend erfolgt eine Einleitung in die Bildgebung der Wachstumsfuge und eine Erläuterung der forensischen Altersdiagnostik. Abschließend folgt ein Überblick auf die gestellten Hypothesen und das Ziel dieser Arbeit.

1.1 Physiologie des Knochens

Der Knochen bildet das Gerüst für den menschlichen Körper. Dieses Gerüst wächst in unserer Entwicklung mit und verleiht dem Körper zu jeder Lebensphase seine Stabilität. Es gibt verschiedene Arten von Knochen, die jeweils bestimmte Eigenschaften besitzen um Ihre besondere Funktion zu erfüllen. Insgesamt gibt es ungefähr 200 Einzelknochen, wobei es individuelle Unterschiede geben kann. Die Einteilung in verschiedene Gruppen erfolgt aufgrund ihrer Bauweise oder besonderen Eigenschaften; z.B. lufthaltige Knochen (Schünke et al., 2005). Es werden die *langen Röhrenknochen* des Knies genauer dargestellt.

1.1.1 Knochenaufbau

Der Knochen besteht aus verschiedenen Bestandteilen. Im Folgenden werden die makroskopischen sowie mikroskopischen Besonderheiten erläutert, welche einen Einfluss auf die Bildung nehmen und bei einer möglichen Stadieneinteilung des Wachstumsfugenverschlusses von Bedeutung sind.

Der Knochen ist von einer Knochenhaut, dem Periost umgeben. Diese Knochenhaut ist stark durchblutet und versorgt den Knochen mit den notwendigen Nährstoffen.

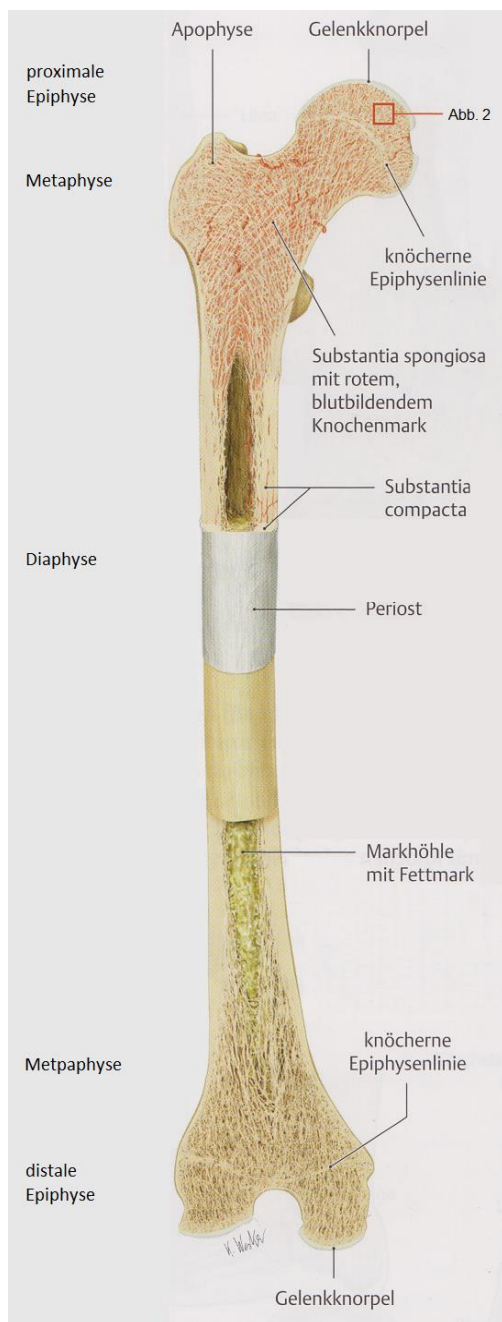


Abbildung 1: Aufbau eines langen Röhrenknochens (aus Prometheus - Schünke, Schulte and Schumacher, 2005).

Die *langen Röhrenknochen* werden schematisch in verschiedene Bereiche unterteilt. Am proximalen und distalen Ende des Knochens findet sich eine Epiphyse. Diese ist regelmäßig von der jeweiligen Gelenkfläche überzogen. Der aufliegende hyaline Gelenkknorpel erlaubt eine druckelastische und reibungsarme Bewegung über viele Jahre. Anschließend folgt auf beiden Seiten die verbreiterte Metaphyse, welche wiederum durch die röhrenförmige Diaphyse verbunden wird. Dies gewährleistet eine optimale Kraftübertragung zwischen den beiden artikulierenden Knochen. Je nach Alter und Fortschritt des Wachstums finden sich an den beiden Enden zwischen Meta- und Epiphyse die Wachstumsfugen (Epiphysenfugen). In diesen Bereichen wird durch enchondrale Ossifikation das Längenwachstum des Knochens erreicht (Schünke et al., 2005). Über knorpelige Vorstufen und einen auf- und abbauenden Prozess wird letztendlich Kalzium eingelagert und neuer Knochen entsteht (genauere Erläuterung siehe 1.1.2).

Mit dem Verschluss der Wachstumsfuge und dem Übergang zu einer Epiphysennarbe ist das Längenwachstum abgeschlossen (Schünke et al., 2005). Durch den ständigen Erneuerungsprozess kann diese

nach einer sehr variablen Zeit nicht mehr zu erkennen sein. Diese anatomisch definierten Strukturen sind auch in MRT-Bilddateten des Knies wiederzufinden (siehe 1.1.4) (Lüllmann-Rauch, 2012; Schünke et al., 2005).

Das Knocheninnere lässt sich in die Kompakta und die Spongiosa aufteilen. Bei den langen Röhrenknochen bildet die Kompakta das Stützgewebe und ist für die Stabilität verantwortlich. Besonders im Bereich der Diaphyse ist diese stark ausgebildet, während in der Meta- und Epiphyse die Spongiosa mit vielen Spongiosabälkchen die Kraftübertragung und Stabilität gewährleistet. Im Kindesalter findet man hier auch blutbildendes rotes Knochenmark (Medulla ossium rubra), was im Erwachsenenalter komplett in den flachen Knochen geschieht. In der Diaphyse fehlt die Spongiosa weitestgehend und ist durch Fettmark oder gelbes Knochenmark (Medulla ossium flava) ausgefüllt (siehe Abbildung 1). Das gesamte System unterliegt einem ständigen Auf- und Abbau, was eine stetige Neuausrichtung und Anpassung an bestimmte Belastungen zur Folge hat (Schünke et al., 2005).

Auf mikroskopischer Ebene ist eine Unterscheidung zwischen der extrazellulären Matrix und den Zelltypen des Knochens zu treffen.

Die extrazelluläre Matrix wird von den knochenbauenden Zellen gebildet und besteht aus organischen sowie anorganischen Bestandteilen. Die chemische Zusammensetzung des Knochengewebes zeigt: 45% Mineralien, 30% organisches Material und 25% Wasser (in Gewicht-%) (Lüllmann-Rauch, 2012).

Der organische Teil setzt sich hauptsächlich aus Kollagenfibrillen zusammen, wobei das Kollagen Typ 1 den größten Bestandteil bildet. Diese Fasern sorgen für die Flexibilität und Biegsamkeit, was an dem Gendefekt Osteogenesis imperfecta deutlich wird. Bei dieser Erbkrankheit kann kein Kollagen I gebildet werden und es kommt sehr häufig zu Biegefrakturen. Eine weitere Besonderheit stellt in diesem Kontext die Ernährung dar. Ein korrekter, kontrollierter Auf- und Abbau sowie Wachstum des Knochens ist nur mit ausreichender Kohlenhydrat und vor allem Vitaminzufuhr gewährleistet. Eine Entwicklungsstörung wie zum Beispiel im Rahmen einer Rachitis (Vitamin D-Mangel) sollten bei einer Altersbestimmung gemäß des Wachstumsfugenverschlusses stets ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang wird die Verzögerung des Wachstums durch Mangel- oder einseitige Ernährung deutlich, was auch für den Zeitpunkt des Wachstumsfugenverschlusses entscheidend ist (vgl. 1.2, säkularer Trend).

Auf der anderen Seite steht das Hydroxyapatit, was den Hauptbestandteil des anorganischen Teils ausmacht. Die Kollagenfibrillen geben eine Struktur vor, sodass sich das Hydroxyapatit nur in longitudinaler Richtung zu hexagonalen Kristallen ausrichten kann. So wird eine Druckfestigkeit gewährleistet (Lüllmann-Rauch, 2012). Auch die mikroskopischen Aspekte des Knochens sind entscheidend für die Darstellung der knöchernen und knorpeligen Anteile im MRT. Bezogen auf die verschiedenen MRT-Sequenzen ist die Gewebestruktur entscheidend (siehe 1.1.4 und 2.1). Im Knochen sind hauptsächlich drei verschiedene Typen von Zellen zu finden (Abbildung 2).

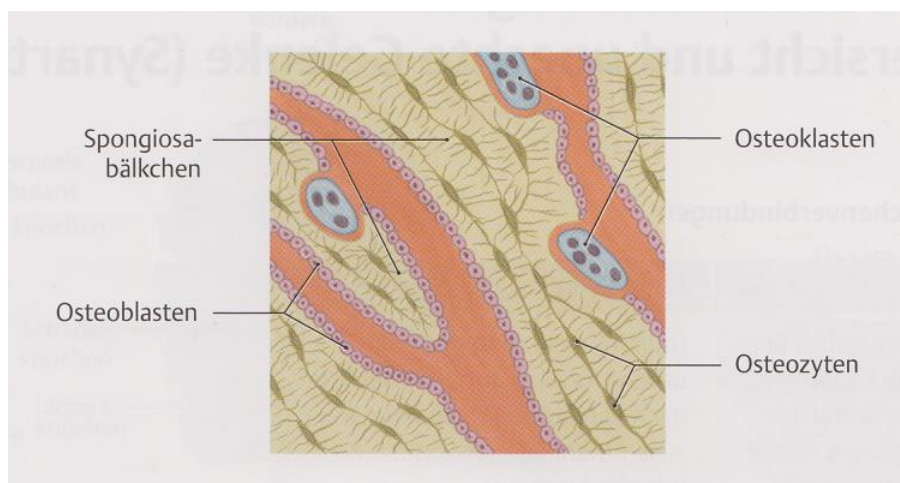


Abbildung 2: Die verschiedenen Zelltypen des Knochens (aus Prometheus - Schünke, Schulte and Schumacher, 2005).

Die Osteoblasten sind als knochenaufbauende Zellen für die Synthese von Kollagenen und die geregelte Einlagerung von Hydroxyapatit zuständig. Auch der Knochenabbau unterliegt den Osteoblasten, da diese über bestimmte Signalwege die Aktivität der Osteoklasten bestimmen (Lüllmann-Rauch, 2012). Morphologisch sind Sie als kubische Zellen erkennbar, die immer einer freien knöchernen Oberfläche oder dem Periost anliegen (Abbildung 2). Es entsteht ein Saum aus Zellen, der durch eine noch nicht mineralisierte Schicht aus Kollagenfibrillen von dem bereits mineralisierten Knochen getrennt ist. Die Osteoblasten gehen entweder in Apoptose über, oder werden von mineralisierter Knochenmatrix umschlossen und werden zu Osteozyten. Diese Zellen bilden ein großes Netzwerk aus, indem sie durch viele Ausläufer miteinander und auch dem Periost verbunden sind (Abbildung 2). Diese Verbindungen dienen zum einen der Versorgung der Zellen durch Diffusion, zudem werden Signale über die Knochengesundheit und Reperaturbedürftigkeit vermittelt (Lüllmann-Rauch, 2012).

Die Osteoklasten sind große, mehrkernige Zellen, die den Abbau der mineralisierten Knorpelsubstanz bewirken (siehe Abbildung 2). Durch Ausbildung eines geschlossenen Raums und dessen Ansäuerung kann die mineralisierte Substanz abgebaut werden. Die Osteoklasten entstehen durch die Fusion mehrerer einkerniger Vorläuferzellen, welche sich auch zu Blutmonozyten und Makrophagen entwickeln können (Lüllmann-Rauch, 2012). Auch die nah verwandten Chondroblasten, welche zum Abbau von Knorpel fähig sind, haben diesen gemeinsamen Vorläufer.

1.1.2 Knochenwachstum

Grundsätzlich werden zwei verschiedene Mechanismen der Entstehung von Knochen beschrieben – die *desmale* und die *chondrale* Ossifikation.

Bei der *desmalen*-, oder auch direkten Ossifikation wird der Knochen ohne vorheriges Knorpelgerüst aufgebaut. Die Osteoblasten bilden hier eher ein weit verstreutes Netz und lagern um sich herum Osteoid ab und werden nach der Mineralisation zu Osteozyten. Aus dieser direkten Verknöcherung entstehen Knochen des Gesichtsschädels und Schädeldachs. Zudem entsteht die Clavicula durch die *desmale* Ossifikation, welche zu Altersbestimmung herangezogen wird (siehe 1.2).

Im Gegensatz dazu steht die *chondrale*-, oder auch indirekte Ossifikation. Hierbei wird die der *desmalen* Ossifikation ähnliche enchondrale- von der perchondralen Ossifikation unterschieden. Die Knochen des Rumpfes, der Extremitäten und der Schädelbasis entstehen über diese *chondrale* Ossifikation (Baurmann, 2007).

Die Diaphyse der *langen Röhrenknochen* wird ursprünglich durch die perchondrale Ossifikation gebildet. Auf halber Höhe der künftigen Diaphyse differenzieren sich Osteoblasten, die gemäß der *desmalen* Ossifikation den Knochen bilden. Durch diese Art der Verknöcherung entsteht die Dickenzunahme (Marzi, 2010). Die enchondrale Ossifikation verläuft über ein Vorläufermodell aus Knorpel. Bei der nachfolgenden Mineralisierung wird zunächst die Spongiosa der Diaphyse ersetzt, sodass die Markhöhle entsteht. Anschließend bildet sich in der Epiphyse ein sekundärer Knochenkern. Wenn sich diese Mineralisation weiter fortsetzt, bleibt nur noch die knorpelige Wachstumsplatte übrig. Diese ist für unser Längenwachstum verantwortlich und erzeugt währenddessen über die *chondrale* Ossifikation neuen Knochen.

Der Aufbau der Wachstumsfuge gliedert sich in verschiedene Zonen. Insgesamt werden vier verschiedene Bereiche unterschieden, die jeweilige Charakteristika aufweisen. Nahe der Epiphyse befindet sich eine unterschiedlich dicke Schicht aus hyalinem Knorpel. Zur Metaphy-

se lockern sich die Zellen auf und es entsteht eine säulenartige Struktur, die dann in den verknöchernden Bereich übergeht (Abbildung 3). Die Epiphysenfuge wird über drei verschiedene Gefäßsysteme versorgt: Ein periostales, ein epiphysäres und ein metaphysäres, die miteinander kommunizieren können (Marzi, 2010). Nachfolgend werden die Epiphysenfugenzone beschrieben.

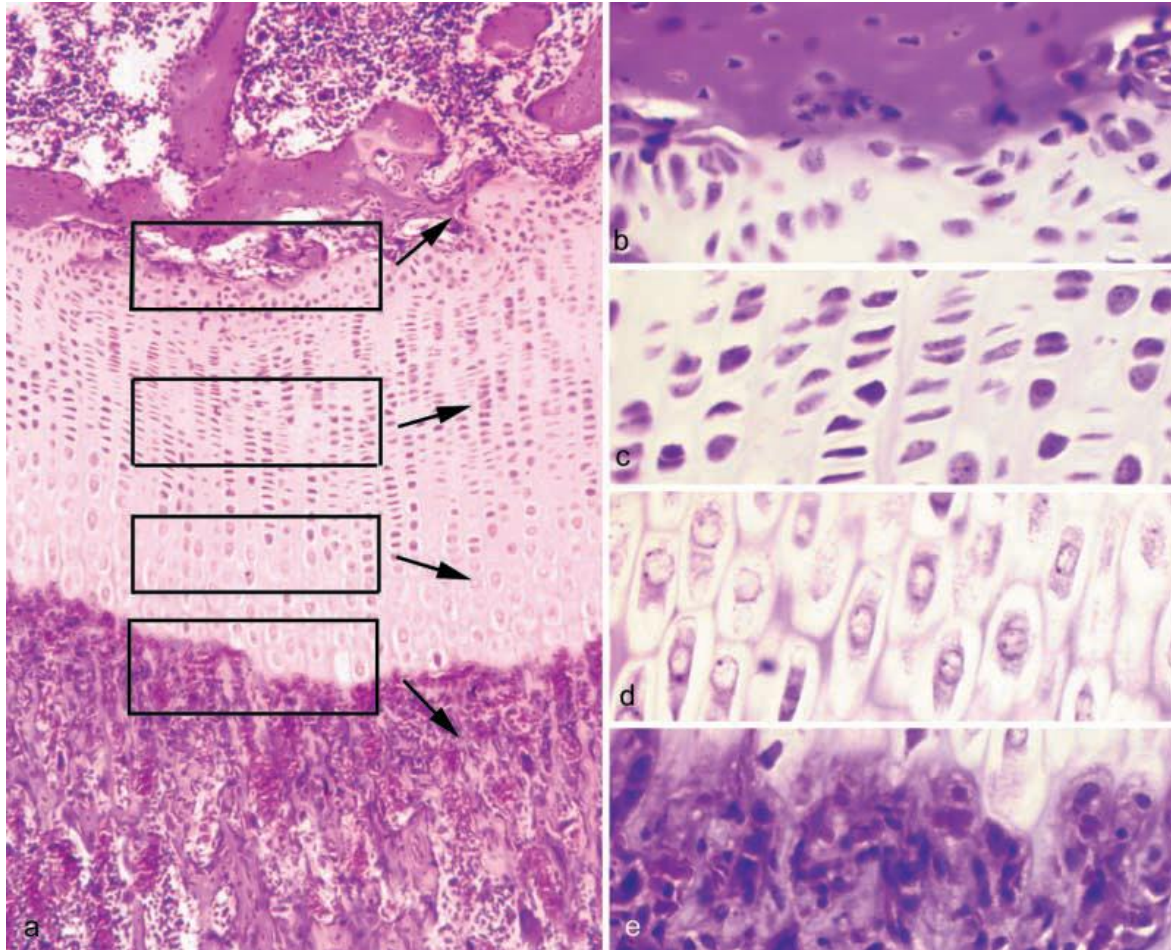


Abbildung 3: Die verschiedenen Zone der Epiphysenfuge. **a)** Übersicht **b)** Reservezone **c)** Proliferationszone **d)** hypertrophe Zone **e)** Eröffnungszone. Vergrößerung: a - 80-fach; b-e - 400-fach. Aus Milz et al., 2002, Aufnahmen von Prof. Dr. H. Loeweneck.

Die *Reservezone* liegt dem Knochenkern der Epiphyse an und stellt undifferenzierte Chondrozytenvorläufer bereit (siehe Abbildung 3 b). Da eine erhöhte Mitoserate beobachtet werden konnte, wird die Reservezone auch als Keimzone bezeichnet. Dieses Zellreservoir kann entsprechend des Reifezustandes des Individuums unterschiedlich breit sein (Milz et al., 2002). Es steht zur Debatte, ob die Breite dieser Zone mit dem Wachstumspotential zusammenhängt. Dies würde bedeuten, dass bei einer größeren Reservezone mit einem länger andauernden Wachstum zu rechnen ist.

Die Chondrozyten der nachfolgenden *Proliferationszone* sind bereits in longitudinaler Richtung säulenförmig angeordnet. Im Verlauf der Zone vergrößern sich die Zellen und bilden extrazelluläre Matrix um sich herum an, sodass sie in ihrer eigenen Lakune getrennt von den Nachbarn liegen (Transversalsepten, siehe Abbildung 3 c). Der Bereich zwischen den Säulen aus Chondrozyten wird als Longitudinalsepte bezeichnet (Lüllmann-Rauch 2012; S. 163).

In der anschließenden *hypertrophen Zone* nehmen die Chondrozyten stark an Größe zu (Abbildung 3 d). Durch eine weniger stringente longitudinale Ausrichtung wird die Struktur allmählich aufgelockert. Diese Veränderungen, v.a. die blasenartige Größenzunahme tragen wesentlich zum Längenwachstum bei (Lüllmann-Rauch, 2012). Die extrazelluläre Matrix spielt eine entscheidende Rolle in der Differenzierung der Chondrozyten (Milz et al., 2002). Im unteren Bereich der Zone beginnt die Mineralisation der Longitudinalsepten.

Die *Eröffnungszone* zeigt ein vollständiges Aufbrechen der Transversalsepten. Die Lakunen der Chondrozyten werden eröffnet und Blutkapillarschlingen sowie Makrophagen wandern ein (siehe Abbildung 3 e). Die Makrophagen werden zu Chondroklasten, die für den vollständigen Abbau der Knorpelmatrix sorgen. Die freiliegenden Chondrozyten gehen dann in Apoptose über. Das Produkt dieser Zone sind mineralisierte Longitudinalsepten, die in der *Ossifikationszone* die Grundlage für die primären Knochentrabekel bilden. Über die Blutkapillaren wandern Osteoprogenitorzellen ein, die sich um den Kern aus mineralisiertem Knorpel organisieren. Es werden von ihnen Knochenbälkchen aufgebaut (primäre Spongiosa), die dann wiederum von Osteoblasten besiedelt werden (Baurmann, 2007; Lüllmann-Rauch, 2012; Milz et al., 2002).

1.1.3 Wachstumsfugenverschluss

Der Wachstumsprozess ist abhängig von den Sexual- und Wachstumshormonen. Auch die Ernährung sowie äußere Umstände tragen zum Wachstum und dessen Beendigung bei (vgl. säkularer Trend 1.2). Der Anstieg der Androgene bei Jungen und Östrogene bei Mädchen stimuliert die Ausschüttung der Wachstumshormone im Hypophysenvorderlappen. Das in der Hypophyse gebildete somatotrope Hormon (STH / GH) wird freigesetzt und induziert die Bildung von weiteren Effektoren (Insulin-like growth factor – IGF) (Lüllmann-Rauch, 2012). In der Pubertät steigen die Serumspiegel dieser Hormone an und bewirken das Längenwachstum des Knochens (Stier und Nikolaus, 2006). Bei beiden Geschlechtern ist ein starker Wachstumsschub mit hoher Wachstumsgeschwindigkeit festzustellen (siehe Abbildung 4). Hier ist ein deutlicher Unterschied zwischen Mädchen und Jungen zu erkennen, wobei die Mädchen

mit ca. 11,5 Jahren ihr stärkstes Wachstum ca. zwei Jahre vor den Jungen mit ca. 14 Jahren haben. Auch das Ende des Wachstums liegt bei Mädchen ca. ein bis zwei Jahre vor dem der Jungen (Ranke et al., 2013; Tanner, 1981). Die unterschiedlichen hormonellen Einflüsse und deren unterschiedlicher Zeitpunkt werden als Grund für den früheren Verschluss der Wachstumsfuge bei Mädchen angenommen (Davies und Parsons, 1927; Roche, 1968; Xi und Roche, 1990).

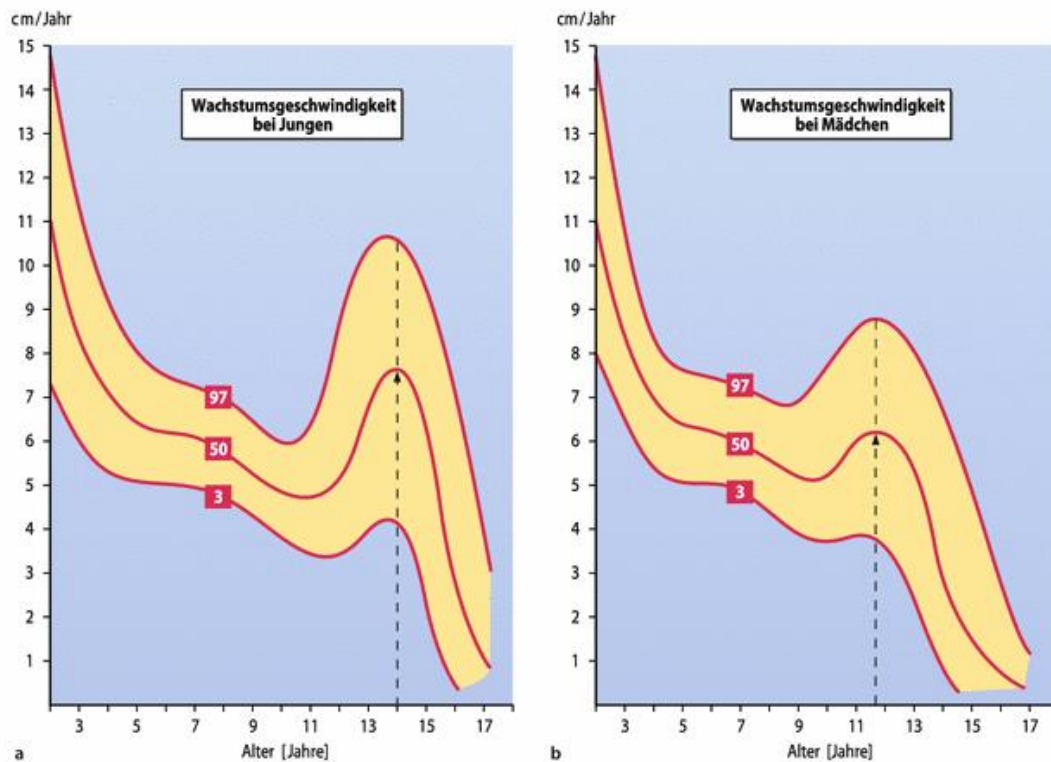


Abbildung 4: Wachstumsgeschwindigkeit für Mädchen und Jungen. 3., 50. und 97. Perzentile. (Aus Ranke et al. 2013).

Eine Minderernährung kann zu einer verspäteten Menarche / Pubertät führen und den somit bedingten Wachstumsschub verzögern (siehe säkularer Trend 1.2, Böhm et al., 2002; Gohlke und Woelfle, 2009; Stier und Nikolaus, 2006).

Weiterhin haben andere Hormone, vor allem im Zusammenhang mit dem Calciumstoffwechsel einen starken Einfluss auf Knochenauf- und abbau. Im Blut ist grundsätzlich eine konstante Calciumkonzentration notwendig. Zu dieser tragen die verschiedenen Hormone, wie Calcitriol, Hormone der Schilddrüse sowie der Nebennierenrinde bei.

Zum Ende des Wachstums ist eine kurze Ruhephase zu beobachten. Obwohl noch Proliferationspotenz vorhanden ist, hört der Knochen auf zu wachsen. Die in Abschnitt 0 beschriebene Mineralisation und Auftreibung in der hypertrophen Zone kommt zum Stillstand. Diese kurze

Ruhephase wird dann beendet und der eigentliche Verschluss der Epiphysenfuge beginnt. Der Mineralisationsprozess schreitet von Meta-, Richtung Epiphyse hin fort und durchbaut knöchern die verschiedenen Bereiche der Epiphysenfuge (Marzi, 2010). Für den Bereich der distalen Tibia konnte der Beginn des Verschlusses als exzentrisch (medial) beschrieben werden. Marzi et al. vermuten, dass der Verschluss im Bereich des Punktes der essentiellen Ernährung stattfindet. Die Auswertungen des Epiphysenverschlusses der proximalen Tibia zeigen, dass der Beginn des Verschlusses eher zentral geschieht (Saint-Martin et al., 2013; Säring et al., 2014).

Die aktuelle Datenlage zum Wachstumsfugenverschluss im Knie zeigt eine relativ große Varianz der Verschlusszeitpunkte für die verschiedenen Knochen (Davies und Parsons, 1927; Marzi, 2010; Roche, 1968; Xi und Roche, 1990). Die Fibula und Tibia verschließen im Allgemeinen etwas eher als das Femur (Marzi, 2010). Auch die Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen sind hier wiederzufinden. Die aktuelle Datenlage ist nicht einheitlich hinsichtlich der Altersverteilung und die Studien variieren deutlich untereinander.

Ein Beispiel für die Verschlusszeitpunkte bei männlichen Probanden ist in Marzi et al. aufgeführt. Die Tibia verschließt im Alter zwischen 14 und 18 Jahren. Die Fibula zeigt mit 15-18 Jahren einen ähnlichen Verschlusszeitpunkt. Das Femur bleibt etwas länger offen und verschließt erst im Alter zwischen 16 und 24 vollständig (siehe Abbildung 5).

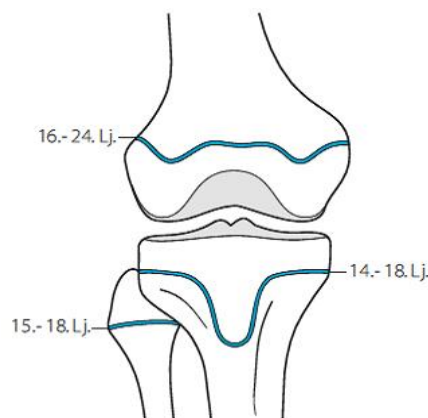


Abbildung 5: Verschlusszeitpunkte der Knochen im Knie (Jungen) (Marzi 2010).

Der direkte Zusammenhang zwischen dem Verschluss der Wachstumsfuge und des Alters wurde schnell von Forensikern aufgefasst. Erste Methoden zur Altersbestimmung basierten auf der Einschätzung des Epiphysenverschlusses (distaler Radius) sowie der Verknöcherung der Handwurzelknochen (Greulich und Pyle, 1959; Rösing et al., 2005). Als Aufnahmeverfahren zur Differenzierung der Wachstumsfuge werden derzeit das Röntgen, CT, die Sonografie und das MRT verwendet.

1.1.4 Wachstumsfuge in der Bildgebung

Die Wachstumsfuge ist über verschiedene Verfahren darstellbar. Dazu zählen strahlenbasierte Methoden wie die Computertomographie (CT) oder das Röntgen und strahlenfreie Verfahren wie die Sonographie und das MRT. Die jeweiligen Vor- und Nachteile werden nun kurz erläutert.

Das Röntgen und das CT haben den großen Nachteil der strahlenbasierten Bilderzeugung. Somit dürfen sie nur bei medizinischen Indikationen mit Zustimmung des Untersuchten oder bei strafrechtlicher Verfolgung angewendet werden. Nativradiologisch ist die Wachstumsfuge deutlich zu erkennen, jedoch sind jegliche Übergänge im Verschluss schwierig zu differenzieren (Wittschieber et al., 2014a). In der Altersbestimmung werden aus diesen Gründen nur offene und geschlossene Wachstumsfugen voneinander differenziert (Cameriere et al., 2012). Das CT bietet prinzipiell eine gute und genaue Darstellung der Wachstumsfugen (Schulz et al., 2005), jedoch ist hier die Strahlenbelastung noch einmal deutlich höher, weshalb es als eine standardisierte Methode fragwürdig erscheint.

Für die Sonographie und das MRT spricht, dass sie als strahlenfreie Verfahren bedenkenloser angewendet werden können und keine Schädigung des Untersuchten stattfindet. Für die Sonographie stellt sich, trotz all ihrer Weiterentwicklungen und Verbesserungen der Auflösung, das Problem der zu geringen, insbesondere knöchernen Eindringtiefe. Hierdurch kann nur der periphere Bereich der Wachstumsfugen untersucht werden, wobei jedoch zu beachten ist, dass der Verschlussprozess zentral beginnt und damit nicht darstellbar ist. Eine oberflächliche Einschätzung des Verschlussgrades ist möglich und weitere Untersuchungen bezüglich der Anwendbarkeit in der Altersbestimmung werden unternommen (Gonsior et al., 2016; Sánchez et al., 2017; Schmidt et al., 2014; Schulz et al., 2008).

Das MRT bietet den großen Vorteil, dass es als ein strahlenfreies Schnittbildverfahren die komplette Wachstumsfuge jeglicher Knochen darstellen kann. Es existieren unterschiedliche MRT Sequenzen, welche Knochen und Wachstumsfuge durch verschiedene Intensitäten darstellen (siehe 2.1). Allgemein gilt für bestimmte Sequenzen, zum Beispiel T₁-TSE und T₂-STIR (siehe 2.1), dass eine genaue Differenzierung der unterschiedlichen Gewebestrukturen von knorpeliger Wachstumsfuge und fetthaltigem Knochen möglich ist (Pai und Strouse, 2011; Thapa et al., 2012). Die Wachstumsfuge besteht aus verschiedenen Knorpelzellen (Chondrozyten, Osteoprogenitorzellen siehe 1.1.2) und ist stark durchblutet, der Knochen der Meta- und Epiphyse hingegen beinhaltet eine spongiöse Knochenmatrix und ist reich an Fett-

zellen. Durch diese Unterschiede der Gewebe ist eine gute Differenzierung im MRT gegeben (Hefti, 2014; Kauffmann et al., 2011; Pai und Strouse, 2011; Thapa et al., 2012). Generell gilt, dass für die Beurteilung von anatomischen Fragestellungen, einschließlich der Differenzierung der Wachstumsfuge die T₁-gewichteten Sequenzen einen hohen Stellenwert einnehmen (Thapa et al., 2012). Für eine T₂-gewichtete STIR Sequenz können zudem noch verschiedene Arten des Knorpels unterschieden werden (Abbildung 6b). Für die Wachstumsfuge hat es die Konsequenz, dass es zusätzlich eine gewisse Möglichkeit der Differenzierung der verschiedenen Zonen (siehe 1.1.2) bietet (Thapa et al., 2012). Dies ist einerseits als zusätzliche Möglichkeit der Differenzierung zu beurteilen, in praktischer Hinsicht verursachen diese Unterschiede der Intensitäten innerhalb der Wachstumsfuge jedoch ein unübersichtlicheres Bild (siehe Abbildung 6 b; vgl. 3.2.1, Abbildung 21).

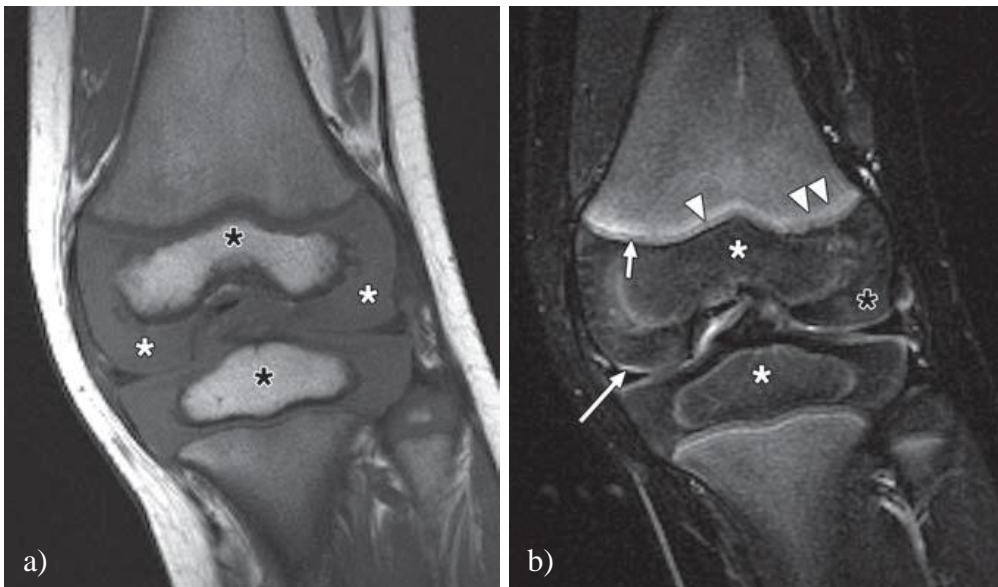


Abbildung 6: Normaler Knorpel im Knie eines 2-jährigen Jungen (aus Thapa et al., 2012).

a) cor, T₁ zeigt eine mittlere Intensität für hyalinen Knorpel (weiße Sternchen), welche das Zentrum der sekundären Ossifikation (schwarze Sternchen) umgeben. Der Bereich der Wachstumsfuge ist deutlich von der knöchernen Epiphyse und Metaphyse abzugrenzen.

b) cor, T₂-fettgesättigte Sequenz zeigt eine starke Intensität für artikulären Knorpel (langer Pfeil) und des Wachstumsfugenknorpels (kurzer Pfeil) in Gegensatz zur geringen Intensität des Epiphysenknorpels. An der metaphysären Seite des distalen Femurs ist eine dünne hypointense Linie zu erkennen (weiße Pfeilspitze), welche die Ossifikationszone repräsentiert. Das fettreiche Zentrum der sekundären Ossifikation (weiße Sternchen) zeigt eine niedrige Intensität.

Für die forensische Forschung ist es von Bedeutung den Verlauf des Verschlusses nachvollziehen zu können. In der Bildgebung mittels MRT können genaue Aussagen über die Dicke und den Verlauf der Wachstumsfuge getroffen werden, was eine Einschätzung über den Verschlussgrad ermöglicht (Dedouit et al., 2012). Hierbei kann man die verschiedenen Stadien von weit offener Wachstumsfuge, über ein zunehmendes Verschließen, bis hin zum völligen Verschluss derselben, erkennen. Währenddessen ist zu jedem Zeitpunkt der Unterschied zwischen der knorpeligen Epiphysenfuge und dem mineralisierten Knochen sichtbar (Dedouit et al., 2012; Jopp et al., 2010; Krämer et al., 2014a).

Aufgrund dieser Tatsachen beschäftigen sich immer mehr Arbeitsgruppen der forensischen Altersbestimmung mit der MRT-Bildgebung und überprüfen deren Anwendbarkeit in Prozess der Altersbestimmung bei lebenden Probanden (Dedouit et al., 2012; Krämer et al., 2014b; Saint-Martin et al., 2014, 2013; Schmidt et al., 2014; Vieth et al., 2014).

1.2 Forensische Altersdiagnostik

Aufgrund der zunehmenden Relevanz der Altersdiagnostik von Lebenden wurde im Jahr 1999 die erste Richtlinie zu Altersdiagnostik festgelegt. Diese erfolgte durch eine multiprofessionelle Zusammensetzung und der überregionalen Analyse des gegenwärtigen Standes in Lübeck (Ritz-Timme et al., 2002; Schmeling et al., 2008). Hier wurden gravierende Unterschiede in der methodischen Herangehensweise festgestellt und daraufhin eine Erstellung von einheitlichen Richtlinien beschlossen. Zur Verbesserung der Qualitätssicherung wurde eine regelmäßige Durchführung von Tagungen, mit der daraus resultierenden Festlegung von Standards zur praktischen Untersuchung festgelegt (Ritz-Timme et al., 2002).

Die Notwendigkeit dieses neuen Zweigs der Forensik bzw. Rechtsmedizin ergab sich aus der zunehmenden Migration in europäische Länder, wodurch man sich mit einer steigenden Zahl an Personen ohne zuverlässig dokumentiertes Geburtsdatum konfrontiert sah. Ein weiterer Faktor war die Entwicklung der Kinder- und Jugendkriminalität, die eine steigende Anzahl an Altersbestimmungen zur Folge hatten (Geserick und Schmeling, 2011). Schmeling (2004) beschreibt einer Zunahme der Altersschätzungen um das Zehnfache im Zeitraum von 1998 bis 2002.

Die regelmäßig aktualisierten praktischen Standards zur Altersdiagnostik (Lockemann et al., 2004; Ritz-Timme et al., 2002; Schmeling, 2004) beschreiben verschiedene Untersuchungsmethoden. Nachfolgend wird eine Übersicht dieser Methoden nach der Unterscheidung zwischen strahlenbasierten und nicht-strahlenbasierten Methoden vorgenommen. Dies erfolgt aufgrund der Einschränkungen der Verwendung der strahlenbasierten Untersuchungen bei nichtmedizinischen Fragestellungen.

Zu den nicht-strahlenbasierten Methoden gehört die körperliche Untersuchung. Hierbei wird insbesondere der sexuelle Reifezustand beachtet (Marshall und Tanner, 1970). Zudem beinhaltet sie die Erfassung anthropometrischer Maße, wie Körperhöhe und -gewicht sowie Körperbautyp. Besonderes Augenmerk soll auch auf Anzeichen altersrelevanter Entwicklungsstörungen liegen. Außerdem gehört eine zahnärztliche Untersuchung mit Erhebung des Zahnstatus zum Befund (Demirjian et al., 1973; Schmeling et al., 2008).

Auf der anderen Seite stehen die strahlenbasierten Methoden. Klassischerweise zählen ein Röntgen der linken Hand sowie die Röntgenuntersuchung des Gebisses dazu. Bei abgeschlossener Handskelettentwicklung wird die Begutachtung eines Röntgen der proximalen Clavicula

hinzugezogen (Quirnbach et al., 2009; Schmidt et al., 2007; Schulz et al., 2008; Vieth et al., 2014; Wittschieber et al., 2014b).

In einer aktuellen Publikation weisen Schmeling et al. (2014) darauf hin, dass dem Handröntgen eine übergeordnete Stellung beiwohnt. Sind demnach die Wachstumsfugen der Hand nicht geschlossen, und damit das Handskelett nicht ausgereift, gilt eine Minderjährigkeit als bewiesen (Schmeling et al., 2014). Des Weiteren folgt eine radiologische Untersuchung der Clavicula nur, wenn das Handröntgen keine eindeutigen Schlüsse zulässt. Dies vermeidet eine unnötige Strahlenbelastung.

Die körperliche Untersuchung hingegen gilt als eher ungenaues Zeichen. Sie dient vor allem der Erkennung entwicklungsrelevanter Störungen (Schmeling et al., 2014).

Aus rechtlicher Sicht wird zwischen strafrechtlichen und zivilrechtlichen Prozessen unterschieden. Im Strafrecht kann das volle Spektrum der Methoden herangezogen werden, während im Zivilrecht oder bei der Frage nach Gewährung von Asyl nur nicht-strahlenbasierte Methoden angewendet werden dürfen (Lockemann et al., 2004). Bedeutsame Altersgrenzen bilden hier die Altersstufen 16 und 18. Bei der Frage nach Vormundschaften oder in Pflegschaftsangelegenheiten ist die bedeutende Altersgrenze 18 Jahre (Lockemann et al., 2004; §1773 BGB, §1909,1915 BGB). Im Asylverfahren stellt sich die Frage nach der Handlungsfähigkeit, welche nach §12 AsylVfG mit dem Alter 16 erreicht wird (Lockemann et al., 2004). Bei „unbegleiteten minderjährigen Flüchtlingen“ (UMF) gilt das Alter 18 als Entscheidungskriterium ab dem eine Unterbringung stattfindet. Für UMFs unter 18 Jahren ist eine Unterbringung in Jugendhilfeeinrichtungen, ab einem Alter von 18 in Gemeinschaftsunterkünften für Erwachsene vorgesehen (Nowotny et al., 2014; Schmeling et al., 2014).

Kommt es im Asylverfahren zu Falschbeurkundung, wird dies als Betrugsversuch aufgefasst und ist von strafrechtlicher Relevanz. In diesen Fällen kann die Methodik nach dem Strafgesetzbuch angewendet werden.

Auch ethische Fragestellungen sind hierbei bedeutsam. Die Einstellung zu nicht medizinisch indiziertem Röntgen ist von Land zu Land unterschiedlich. In Deutschland herrscht, wie oben im Text beschrieben, eine starke Eingrenzung der zu verwendenden Verfahren. In der Schweiz werden zum Beispiel röntgenologische Untersuchungen als verhältnismäßiger Eingriff in die persönliche Freiheit eingestuft. Somit sind hier Hand- oder Gebissröntgen durchführbar (Lockemann et al., 2004; Schmeling et al., 2014). Besonders hohes Interesse gilt den „unbegleiteten minderjährigen Flüchtlingen“. Hier entbrannte im Jahr 2014 eine energische Diskussion über den aktuellen Stand der Altersbestimmung und dessen Folgen für die asylsu-

chenden Minderjährigen. Nowotny et al. zeigen anhand von Beispielen die gravierenden Folgen einer Altersschätzung auf und stellen dahingehend die aktuellen Methoden in Frage. Auch diese Diskussion zeigt die hohe Notwendigkeit neuer, genauerer Methoden.

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass die ethnische Herkunft Einfluss auf die Entwicklung sowie die Beendigung des Wachstums nimmt (Buckley und Clark, 2017; Mora et al., 2001; Onteli und Barlow, 1996). In diesen Untersuchungen wurde das „Knochenalter“ über das Handröntgen nach Greulich und Pyle an Gruppen verschiedener ethnischer Herkunft überprüft. Es zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen Individuen mit afrikanischem oder europäischem ethnischen Hintergrund (Mora et al., 2001). Onteli und Barlow (1996) beleuchten zudem hispanische und asiatische ethnische Hintergründe und finden auch hier deutliche Differenzen zwischen dem „Knochenalter“ und dem tatsächlichen Alter. Die Einschätzung des Knochenalters übertrifft das tatsächliche Alter zum Teil um fast ein Jahr.

Hier wird nun deutlich, dass einer inhomogenen Population eine weitaus größere Variabilität zu Grunde liegt als vorab angenommen (Mora et al., 2001; Onteli und Barlow, 1996).

Eine weitere Besonderheit der sich verändernden Gesellschaft ist der säkulare Trend. Dieser Trend beschreibt eine durchschnittliche Körperendgrößenzunahme der gesamten Bevölkerung. Im letzten Jahrhundert konnte ein säkularer Trend der Körperendgrößenzunahme von etwa 2 cm pro Dekade beobachtet werden (Gohlke und Woelfle, 2009). Weiterhin wurde eine Abnahme des Menarchenalters bis Mitte des 20. Jahrhunderts beobachtet (Gohlke und Woelfle, 2009). Die Veränderungen werden vor allem auf den sozioökonomischen Status zurückgeführt. Zugrundeliegend sind die besseren Lebensumstände, die mit einer verbesserten Ernährung einhergehen sowie das psychosoziale Umfeld. Eine Abschwächung des säkularen Trends in den letzten 20 Jahren ist zu erkennen, wobei nun die Körperendgröße um weniger als 1cm pro Dekade zunimmt (siehe Abbildung 7).

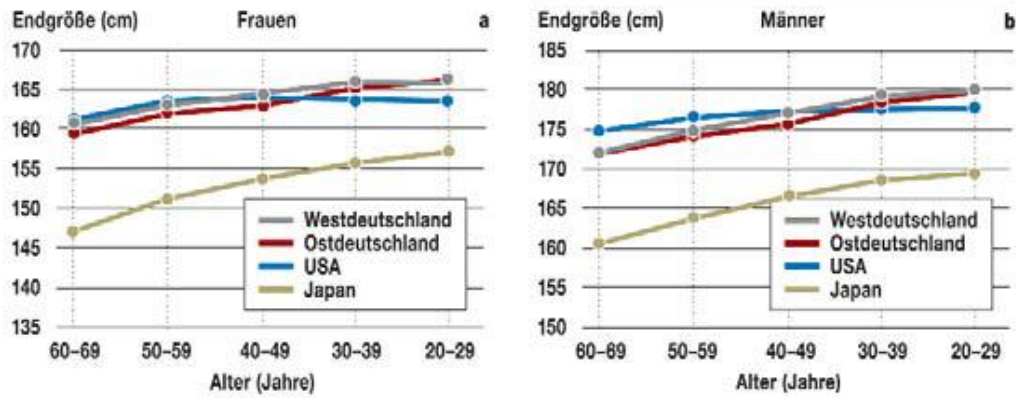


Abbildung 7: Entwicklung der durchschnittlichen Körperhöhen in verschiedenen Ländern (aus Gohlke und Woelfle, 2009).

Unter diesen Gesichtspunkten ist die Datengrundlage, auf der auch heute eine Altersbestimmung durchgeführt wird, äußerst kritisch zu beurteilen. Es wird klar, dass zwischen 1959, als Greulich und Pyle Individuen in ihre Studie einschlossen, und heute eine starke Veränderung der Gesellschaft stattgefunden hat.

Diese großen Einschränkungen machen die Suche nach neuen, röntgenstrahlenfreien Methoden unabdingbar. Durch die höhere Zahl an Aufträgen sowie die Kontroversen über röntgenbasierende Methoden ist es von Bedeutung, einen anderen Weg der Altersbestimmung zu finden.

1.3 Aktueller Forschungsstand unter Analyse der verwendeten Methoden

Aktuell wird in verschiedenen Forschungsgruppen daran gearbeitet die Altersbestimmung den heutigen Anforderungen anzupassen. Dazu gehören die Erforschung strahlenfreier Methoden und die eindeutige Bestimmung des Alters anhand eines aktuellen Probandenkollektivs.

Unter diesen Prämissen wurden in den letzten Jahren neue, strahlenfreie Methoden genauer untersucht. Dabei stehen die Sonographie sowie das MRT der Wachstumsfugen im Zentrum der Beobachtung, welche jeweils Vor- und Nachteile beinhalten. Die Sonographie ist eine schnell durchführbare und kostensparende Untersuchung. Neuere Ultraschallgeräte bieten eine hohe Auflösung, mit der zumindest der oberflächennahe Teil der Wachstumsfuge untersucht werden kann. Die Anwendbarkeit ist jedoch bis heute nicht zweifelsfrei untersucht. Erste Studien zeigen eine gute Beurteilbarkeit einiger Wachstumsfugen, z.B. der Clavicula, des Beckenkamms oder des Knies (Schulz et al., 2005). Es wird eine Ausweitung des Kollektivs unter genauer Beobachtung der Varianz des Wachstumsfugenverschlusses vorgeschlagen.

Für das MRT gilt eine sehr genaue Beurteilbarkeit der kompletten Wachstumsfuge. Die Kostenintensivität und logistische Probleme der Verfügbarkeit stellen die Nachteile der Methode dar (siehe 1.1.4). Eine Vielzahl an aktuellen Publikationen zu verschiedenen Knochen zeigen den Stellenwert dieser Methode. Es wird intensiv an einer Anwendbarkeit dieses wichtigen Aspekts der Forensik geforscht, um die idealen Knochen für eine exakte Altersbestimmung zu evaluieren. Hier werden die Wachstumsfugen verschiedenster Knochen von der Clavicula über den distalen Radius bis zum Calcaneus untersucht (Dedouit et al., 2012; Dvorak et al., 2007; Saint-Martin et al., 2013; Säring et al., 2014; Schmidt et al., 2014; Vieth et al., 2014). Besonders im Fokus stehen die Knochen des Knies, da hier gleich drei Wachstumsfugen zu erkennen sind. Trotz des Vorhandenseins aller drei Wachstumsfugen in den Knie-MRT Daten werden in den bisherigen Veröffentlichungen nur die Tibia (Jopp et al., 2010; Säring et al., 2014) oder Tibia und Femur (Craig et al., 2004; Dedouit et al., 2012) verwendet. Es sollten in Zukunft die Möglichkeiten ausgereizt werden und alle vorhandenen Daten (Femur, Tibia und Fibula) bezüglich des Wachstumsfugenverschlusses genutzt werden. Eine Besonderheit bei der Beurteilung des Verschlussgrades der Wachstumsfuge stellt der Prozess des Wachstumsfugenverschlusses dar, der in den verschiedenen Publikationen jeweils durch verschiedene Verschlussstadien definiert ist.

In der Literatur zum Epiphysenverschluss im MRT findet man sowohl Methoden, die auf Grundlage der T1-Wichtung den Reifezustand der Wachstumsfugen bestimmen (Dvorak et al., 2007; Jopp et al., 2010), als auch Methoden, die sich der T2-Wichtung bedienen (Dedouit et al., 2012). Es werden zudem bisher lediglich einzelne Knochen betrachtet. Bei Jopp *et al.* wird nur die Wachstumsfuge der Tibia und bei Dedouit *et al.* nur Wachstumsfugen der Tibia und des Femurs beurteilt. Zu beachten ist hierbei, dass kein einheitliches oder vergleichbares Probandenkollektiv gewählt wurde. Die unterschiedlichen Probandenkollektive, welche sich in Bezug auf die Altersverteilung, das Geschlecht oder die verschiedenen Ethnien unterscheiden, führen zu einer fehlenden Vergleichbarkeit der Studien untereinander.

Aus diesen Unterschieden in der Herangehensweise der Untersuchung zur Altersbestimmung durch Darstellung des Wachstumsfugenverschlusses mittels MRT-Daten ergibt sich auch die Notwendigkeit einer vergleichenden Arbeit. Die Unterschiede und daraus resultierenden Fragen der beiden Arbeiten von Jopp et al. (2010) und Dedouit et al. (2012) stellen sich wie folgt dar. Es ist notwendig die Anwendbarkeit der verschiedenen MRT-Sequenzen zu untersuchen und zu evaluieren welche Stadieneinteilung eine genaue Differenzierung des Wachstumsfugenverschlusses ermöglicht. Zudem stellt sich die Frage, ob man die Vorteile beider Einteilungen zusammenfassen kann. Die Untersuchung an einem einheitlichen Kollektiv ermöglichen diesen Vergleich und lassen Rückschlüsse auf die Anwendbarkeit der Stadieneinteilung und die Anwendung bestimmter Stadien zur Altersbestimmung zu. Durch die Verwendung aller drei Knochen kann gegebenenfalls eine Klassifikation an einer Altersgrenze durchgeführt werden.

1.4 Ziel der Arbeit

Die Altersbestimmung bei Lebenden ist ein junger Zweig der Forensik, welcher dringende Anpassung an die heutige Gesellschaft bedarf. Die großen Konsequenzen für Patienten sowie die Gefahr strahlenbedingter Schäden machen die Hauptargumente der Kritiker aus (Nowotny et al., 2014). Zudem wird bezweifelt, inwieweit und mit welcher Genauigkeit das Alter mit dem Standard der heutigen Methoden bestimmt werden kann.

Auf dieser Grundlage wird nun versucht eine neue Methode, die Altersbestimmung über den Wachstumsfugenverschluss im MRT, anhand eines einheitlichen Kollektivs zu evaluieren. Die Vermeidung jeglicher Strahlenbelastung und eine mögliche Differenzierung der Wachstumsfuge gemäß der unterschiedlichen Darstellung von Knorpel und Knochen im MRT (siehe 2.1) stellen die Vorteile der Methode dar. Vorherige Studien zeigen bereits einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Verschluss der Wachstumsfuge von einzelnen Knochen im Knie (Dedouit et al., 2012; Jopp et al., 2010; Krämer et al., 2014a; Vieth et al., 2014).

In einleitenden Analysen des Datenkollektivs zeigten sich deutliche Probleme der bestehenden Methoden. Die bestehende Einteilung nach Jopp war gut anwendbar, jedoch konnten durch die drei Stadien lediglich einzelne wenige Abstufungen des Verschlussprozesses abgebildet werden. Für die einzelnen Stadien zeigte sich zudem eine große Altersvarianz. Es konnten außerdem anatomische Besonderheiten sowie Unterschiede im Ablauf des Verschlusses der Wachstumsfugen unter den Knochen festgestellt werden, woraufhin eine neue Stadieneinteilung (Epiguide) entwickelt wird.

Ziel der Arbeit ist die Erstellung einer neuen, differenzierten Stadieneinteilung, wobei der Verschlussprozess durch mehrere Stadien besonders genau abgebildet wird. Zudem soll auf anatomische Besonderheiten geachtet werden. Es wird angestrebt zwei der bestehenden Einteilungen, Jopp und Dedouit durch den Epiguide zu ergänzen und miteinander zu vergleichen. Nach Jopp et al. (2010) ist der Wachstumsfugenverschluss in drei Stadien, nach Dedouit et al. (2012) in fünf Stadien eingeteilt.

Die anhand eines einheitlichen Kollektivs erhobenen Daten ermöglichen es erstmals einen Vergleich der Methoden durchzuführen. Das Datenkollektiv entspricht von der Größe und Altersverteilung den bereits publizierten Daten (Dedouit et al., 2012; Jopp et al., 2010). Es folgt ein Vergleich der Methoden und die Möglichkeit des Einsatzes zu einer Altersbestimmung wird abgewägt. Des Weiteren wird eine Interobserver-Reabilität berechnet, was eine

einheitliche Bewertung durch verschiedene Beobachter überprüft. Zudem wird für jede Methode ein Konfidenzwert ermittelt, mit dem ein Stadium zugewiesen werden kann, sowie subjektiv aufgetretene Probleme bei der Einteilung der Kategorien diskutiert. Hierdurch soll die Anwendbarkeit überprüft und gegebenenfalls entstehende Probleme der verschiedenen Stadieneinteilungen deutlich werden.

Eine Besonderheit der Arbeit stellt den Einschluss aller drei Knochen des Knies (Tibia, Fibula, Femur) dar (siehe 1.3). Durch diesen Einschluss mehrerer Parameter kann dann ein Klassifikationssystem hinzugezogen werden, mit Hilfe dessen eine Einteilung in Altersklassen möglich ist. Es wird evaluiert, inwieweit mit Hilfe der erhobenen Daten des Wachstumsfugenverschlusses der drei Knochen des Knies eine Zuteilung des Probanden in das Alter größer, gleich 18 und kleiner 18 Jahre möglich ist. Erstmals ist eine Ermittlung der Genauigkeit, Spezifität und Sensitivität der verschiedenen Methoden möglich.

Zentrale Ziele:

- Untersuchung der Methoden zur Kategorisierung des Wachstumsfugenverschlusses von Dedouit et al. und Jopp et al. an einem Datenkollektiv.
- Entwicklung des Epiguides anhand anatomischer und physiologischer Besonderheiten des Epiphysenfugenverschlusses der verschiedenen Knochen. Zudem soll der Verschlussprozess genau abgebildet werden.
- Analyse des Epiguides und Einordnung in die bestehenden Methoden. Vergleich der Methoden.
- Prüfung der Interobserver-Reliabilität sowie der Konfidenz.
- Vergleich der Daten aus der Veröffentlichung von Dedouit et al. mit dem vorliegenden Datenkollektiv.
- Auswertung und Analyse der Klassifikation an der Altersgrenze 18 Jahre mittels SVM.

2 Material und Methoden

Zum Verständnis der Auswertung und der visuellen Analyse der Daten ist es notwendig die Grundzüge des MRTs zu verstehen. Dabei sind die MRT-Sequenzen, sowie die Fensterung von Bedeutung. Die Vorstellung des Datenkollektivs folgt diesem einleitenden Kapitel, woraufhin sich mit dem genauen Ablauf der Bildauswertung beschäftigt wird. Die Vorstellung der beiden zu vergleichenden Stadieneinteilungen bildet die Grundlage der Auswertung. Hierbei wird sich vor allem auf die in den Studien gegebenen Erklärungen bezogen, um eine unabhängige Darstellung der Anwendbarkeit zu gewährleisten. Nachfolgend wird sich mit der Funktionsweise einer SVM, als weitere Methode zur Klassifizierung von Daten, beschäftigt. Abschließend wird der Ablauf der Datenanalyse, einschließlich der Inter-Oberserver-Reliabilität, und die verwendeten statistischen Methoden dargestellt.

2.1 MRT Funktionsweise

Die physikalischen Grundlagen des MRTs sind sehr komplex und werden hier sehr vereinfacht dargestellt. Da bei der Auswertung auch die verschiedenen Wichtungen im MRT betrachtet werden, liegt besonderes Augenmerk auf den physikalischen Grundlagen und der Erzeugung dieser.

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Die Atome mit einer ungeraden Protonenzahl (z.B. ^1H , ^{13}O , ^{23}Na) sind für die Bildgebung mittels MRT geeignet. Das Wasserstoffatom besitzt als Kern nur ein Proton, um welches in der Hülle ein Elektron kreist. Es ist das häufigste Molekül im menschlichen Körper, weshalb es sich besonders zur Messung und Erläuterung eignet. Im Weiteren wird sich mit den Eigenschaften des Wasserstoffprotons beschäftigt (Kauffmann et al., 2011; Reiser et al., 2017; Weishaupt et al., 2014).

Grundlegend ist, neben der positiven elektrischen Ladung des Protons, die Eigenschaft des Eigendrehimpulses (*Spin*). Es handelt sich hierbei um eine Rotation um die eigene Achse mit einer stoffspezifischen Geschwindigkeit (siehe Abbildung 8a) (Reiser et al., 2017). Die rotierende elektrische Ladung induziert zudem ihr eigenes *magnetisches Dipolmoment* und verhält sich somit wie ein kleiner Magnet (Weishaupt et al., 2014). Im menschlichen Körper sind die unzähligen kleinen Magnete normalerweise ungeordnet ausgerichtet und heben sich gegenseitig auf (siehe Abbildung 8b). Ein von außen einwirkendes Magnetfeld richtet die Protonen

entweder parallel oder antiparallel entlang der Längsachse aus, wobei durch einen marginal geringeren Energiezustand in der parallelen Ausrichtung (im Verhältnis 1 000 000 zu 1 000 007) die höhere Zahl der Protonen diesen Zustand einnimmt. Es entsteht eine messbare Nettomagnetisierung (*Längsmagnetisierung* M_z), welche proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes ist (siehe Abbildung 8c) (Kauffmann et al., 2011; Reiser et al., 2017).

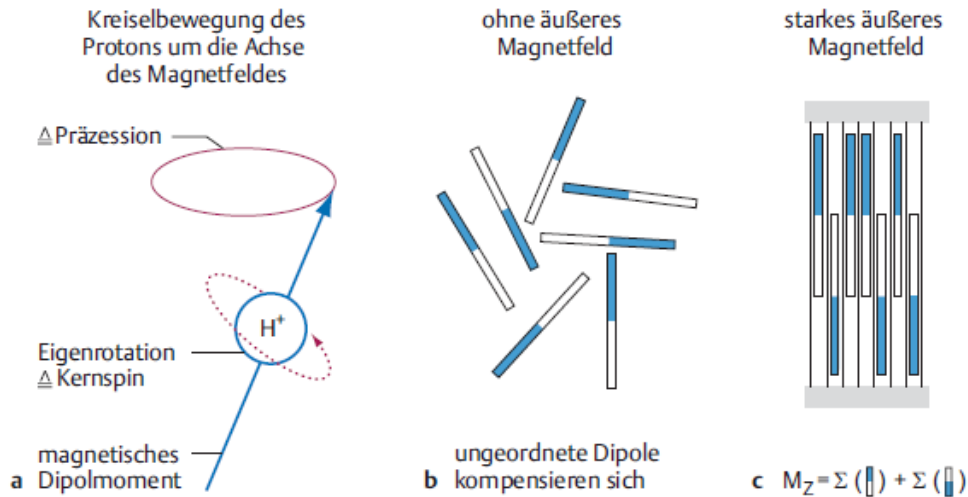


Abbildung 8: a) Kreisbewegung des Protons um die Achse des Magnetfeldes mit der Darstellung des *Spins*, der *Präzessionsbewegung* und des *magnetischen Dipolmomentes*. b) Ungeordnete Dipole ohne Nettomagnetisierung. c) Parallele und Antiparallele Ausrichtung der Dipole in einem starken äußeren Magnetfeld. Marginal häufigere Ausrichtung in den parallelen Zustand (aus Reiser *et al.*, 2017).

Die *Lage der Rotationsachse* im Raum kann durch eine äußere Kraft abgekippt werden. Somit weisen die Protonen zusätzlich zu ihrem *Spin* um die *Rotationsachse* eine Rotation um die Achse des Hauptmagnetfeldes auf, was als *Präzessionsbewegung* bezeichnet wird. Dieses Phänomen ist zu vergleichen mit der Abkippung des Winkels zur Hauptachse bei einem langsamer werdenden Brummkreis (Kauffmann et al., 2011; Weishaupt et al., 2014). Die Frequenz, mit der die Protonen um die Hauptmagnetfeldachse kreisen, ist abhängig von einer stoffspezifischen Konstante (γ) und der Stärke des äußeren Magnetfeldes (B_0) und wird als *Präzessionsfrequenz* oder *Larmorfrequenz* beschrieben: $\omega = \gamma \cdot B_0$. Für das Wasserstoffproton beträgt die *Larmorfrequenz* 63,9 MHz, im Erdmagnetfeld nur etwa 1kHz (Weishaupt et al., 2014).

2.1.2 Signalentstehung

Durch den Aufbau eines starken äußeren Magnetfeldes richten sich die *Spins* langsam parallel und antiparallel aus. Das Spinsystem kommt in einen stabilen Zustand und durch den geringeren Energiezustand in der parallelen Ausrichtung baut sich eine *Netto-Längsmagnetisierung* M_z in der Vektorrichtung Z auf, welcher als Basiszustand beschrieben werden kann (siehe Abbildung 9a).

Ein *Hochfrequenzimpuls* löst zwei verschiedene Vorgänge aus. Zum einen wird das Phänomen der *Resonanz* ausgelöst, was eine Synchronisierung der *Präzessionsfrequenz* bedeutet. Es wird durch die Einsendung einer elektromagnetischen Welle Energie eingebracht, welche genau der *Larmorfrequenz* entspricht (*Resonanz*), wodurch sich die Vektoren nun mit der gleichen Phasenlänge synchron um die XY-Achse bewegen (siehe Abbildung 9b). Zum andern werden durch einen Impuls der richtigen Leistung einige der parallel ausgerichteten Protonen in den antiparallelen Zustand überführt und so kann zum Beispiel eine Ausrichtung um genau 90° erfolgen (Kippwinkel). Somit wird der Vektor M_z in die XY-Ebene gekippt und dreht sich synchron mit der *Präzessionsfrequenz* in dieser Ebene (siehe Abbildung 9b).

Zu diesem Zeitpunkt kreisen die Vektoren auf der XY-Achse ohne Auslenkung in die Z-Richtung. Die vom MRT gemessenen Antwortsignale beziehen sich auf die *Abregung* und damit die Zurückführung der Vektoren in den Basiszustand in einem äußeren Magnetfeld ohne *Präzession* der Vektoren auf der Kreisbahn (siehe Abbildung 9 c-e).

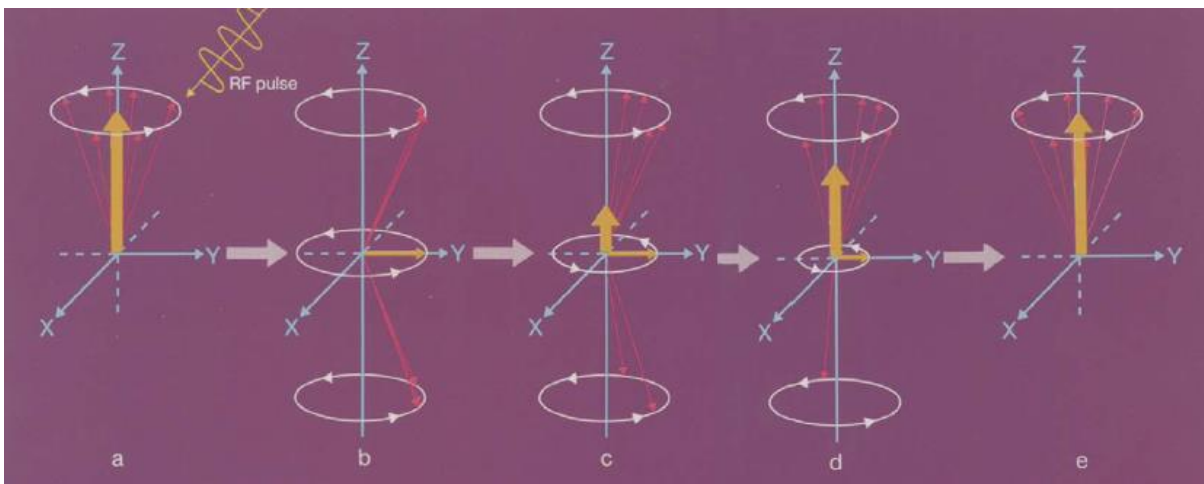


Abbildung 9: Wirkung eines Hochfrequenzimpulses (aus Kauffmann, Sauer und Weber, 2011).

a Zeigt die Situation vor, **b** die Situation unmittelbar nach Einsendung des Hochfrequenzimpulses (hier RF pulse). Die Vektoren bewegen sich nun mit der gleichen Phasenlänge synchron um die XY-Achse. **c-e** Zeigt den Verlauf der *Abregung*, die Longitudinalmagnetisierung erholt sich, die Transversalmagnetisierung (*Präzession der Phase*) nimmt ab.

Die Wiederzunahme der Längsmagnetisierung entlang der Hauptfeldachse Z wird als T_1 -Relaxation, longitudinale Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Diese Zeitkomponente heißt T_1 und ist mit der Abgabe der Energie an die Umgebung (*Gitter*) verbunden.

Die Desynchronisierung der *Präzessionsbewegung* wird als T_2 -Relaxation, transversale Relaxation oder auch Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Der Relaxationsvorgang in T_2 wird durch die freie Beweglichkeit der *Spins* untereinander bestimmt. Je freier diese sich bewegen können, desto länger bleiben sie in Phase (z.B. Wasser = lange T_2 Zeit).

Beide Formen der *Abregung* basieren auf vollkommenen verschiedenen Mechanismen und laufen unabhängig voneinander ab, wobei das MR-Signal in der T_2 -Zeit in den ersten 100 – 300 ms zerfällt, lange bevor sich die *Längsmagnetisierung* M_z aufgrund der T_1 -Relaxation wieder voll aufgebaut hat (0,5-5 s) (Kauffmann et al., 2011; Reiser et al., 2017; Weishaupt et al., 2014).

2.1.3 Bilderzeugung

Die Bilder entstehen aus den jeweils messbaren Signalen (*Abregung*), welche in unterschiedlichen Gewebetypen verschiedene Signal-Zeit-Verhältnisse, bzw. Relaxation-Zeit-Verhältnisse haben. Die Signalintensität ist abhängig von dem erregten Gewebe und dessen Gewebeparametern, des Sequenztyps und von weiteren Sequenzparametern. Die einzelnen *Abregungssignale* sind sehr klein, weshalb die Protonen mehrmals angeregt werden müssen um über eine Mittelung (*Averaging*) ein ausreichend starkes Signal zu erhalten und um das Rauschen zu eliminieren. Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird *Repetitionszeit* (RT, time of repetition) und die Zeit zwischen Anregung und Signaldetektion *Echozeit* (TE, time to echo) genannt.

Die *Repetitionszeit* beeinflusst entscheidend den T_1 -Kontrast, denn sie bestimmt hauptsächlich wie weit sich die *Längsmagnetisierung* M_z aufgrund der T_1 -Relaxation wiederaufbauen kann (voller Aufbau nach 0,5-5 Sekunden). Um einen hohen T_1 -Kontrast zu erreichen, sollte eine kurze RT gewählt werden, da die unterschiedlichen Gewebetypen verschiedene Spin-Gitter-Relaxationen zeigen, wobei sie sich bei einer längeren RT angleichen (siehe Abbildung 10).

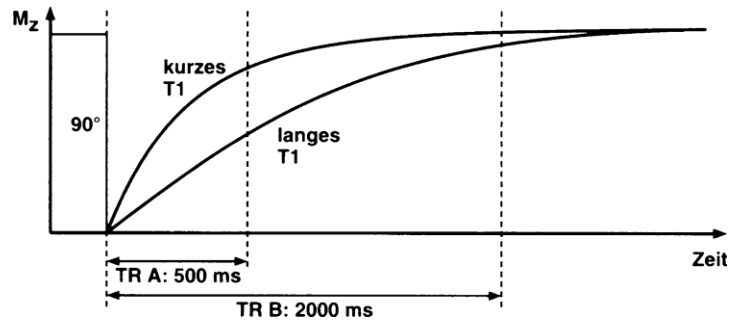


Abbildung 10: Schematische Darstellung von Repetitionszeit und T1-Kontrast (aus Weishaupt, Köchli und Marincek, 2014):

Bei kurzem TR (A) weist ein Gewebe mit kurzem T1 bereits wieder eine starke Längsmagnetisierung auf und gibt ein größeres Signal ab, während ein Gewebe mit langem T1 noch ein geringes Signal erzeugt. Bei langem TR (B) haben beide Gewebe eine ähnlich große Magnetisierung aufgebaut und geben ein etwa gleich intensives Signal ab.

Die *Echozeit* beeinflusst wiederum den Einfluss von T₂ auf den Bildkontrast. Hierbei gilt, dass eine zu kurze TE-Zeit die gewebespezifischen Unterschiede nicht abbildet, weswegen für einen höheren Kontrast eine längere TE-Zeit gewählt werden sollte (siehe Abbildung 11).

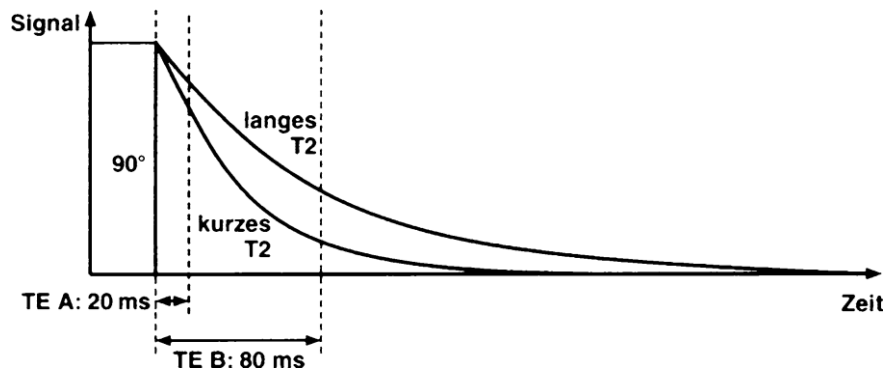


Abbildung 11: Schematische Darstellung von Echozeit und T2-Kontrast (aus Weishaupt, Köchli und Marincek, 2014):

Bei sehr kurzem TE (A) besteht praktisch noch kein Signalabfall für beide Gewebe, bei längerem TE (B) treten hingegen deutliche Unterschiede auf: Ein Gewebe mit kurzem T₂ verliert rasch an Signalintensität und wird dunkel, ein Gewebe mit langem T₂ bleibt länger hell.

Wie bereits erwähnt, weisen verschiedene Gewebetypen Unterschiede hinsichtlich der T₁ und T₂-Relaxation beziehungsweise der Spin-Gitter- und Spin-Spin-Relaxation auf. Je stärker die Protonen in die Gewebestruktur (Gitter) eingebunden sind, desto höher ist der T₁-Kontrast und je freier sich die Spins bewegen können, desto weniger Energie geben sie ab und umso höher ist der T₂-Kontrast. Daraus ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 1: Signalintensität verschiedener Gewebe in T₁- und T₂-gewichteten Bildern

Gewebe	Bildwichtung	
	T ₁	T ₂
Fett	Hell	Hell
Wasser	Dunkel	Hell
Muskel	Dunkel	Dunkel
Knorpel	fibröser	Dunkel
	hyaliner	Hell
Kompakta des Knochens	Dunkel	Hell

2.1.4 Sequenzen

Es gibt verschiedenste Arten der Pulssequenzen, welche jeweils gewisse Besonderheiten aufweisen. Häufig angewendet und vergleichbar artefaktfrei ist die Spin-Echo-Sequenz, welche sich durch einen Anregungsimpuls von 90° und einen weiteren 180° Impuls auszeichnet. Der Anregungsimpuls bezieht sich auf die Kippung in die Transversalebene (M_{xy}) und der 180°-Impuls ist ein Rephasingimpuls, welcher zu einer erneuten Synchronisierung der Vektoren auf der Präzessionsfrequenz führt. Ein Nachteil ist die relativ lange Untersuchungszeit von bis zu 10 Minuten in der T₂-Wichtung. Eine Weiterentwicklung, die Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE), zeichnet sich durch eine kürzere Aufnahmezeit aus.

Die Einführung eines Sättigungsimpulses führt zu der Suppression von bestimmten Signalen (Fett, Wasser). Hierbei wird vor der eigentlichen Anregung ein 180°-Impuls geschaltet, welcher zur Spin-Inversion führt und es ermöglicht selektiv das Signal bestimmter Substanzen zu unterdrücken. Eine gewebespezifische zeitliche Vorausschaltung des 180° Impulses vor der eigentlichen Anregung führt dazu, dass der Vektor (z.B. für Fettgewebe) gerade die 90°-Position durchläuft und nicht anregbar ist, wodurch das Signal des Gewebes unterdrückt wird. Diese sogenannten STIR-Sequenz (short tau inversion recovery = fettunterdrückte Sequenz) wird insbesondere bei der Muskel-Skelett-Diagnostik eingesetzt.

In der vorliegenden Studie wurden T₁-gewichtete sowie fettgesättigte T₂-Sequenzen verwendet.

In der T₁- Sequenz stellt sich der Bereich des rechten Kniegelenks und damit das distale Femur, die proximale Tibia und Fibula durch den hohen Fettgehalt des Knochens als hyperin-

tense Struktur (signalstark, hell) dar. Die stark durchblutete, knorpelige Wachstumsfuge stellt sich im Gegensatz dazu hypointens (signalarm, dunkel) dar und ist sehr gut vom Knochen abgrenzbar (Thapa et al., 2012).

In der T₂-STIR-Sequenz erscheint durch die Fettunterdrückung der Knochen dunkel und die knorpelige, wasserhaltige Wachstumsfuge hell. Die beiden Strukturen sind somit gut voneinander abgrenzbar (Thapa et al., 2012).

2.1.5 Bildkontrast

Der Bildkontrast und damit die vielen verschiedenen gewonnenen Intensitäten (Helligkeitsunterschiede) hängen, wie bereits beschrieben, von verschiedenen Faktoren ab und überschreiten bei weitem die vom menschlichen Auge differenzierbaren Grauwerte. Dem menschlichen Auge ist es möglich ca. 60-80 Grauwerte zu unterscheiden. Um eine differenzierte Aussage über die Ausdehnung der Wachstumsfuge und dessen genauen Verlauf zu treffen, ist eine Fensterung nötig. Hierbei wird ein Center- und Window-Wert festgelegt, welche den Kontrast auf einen für das menschliche Auge differenzierbaren Bereich herunterbricht. Der Center Wert beschreibt den Fixpunkt der Betrachtung und der Window-Wert die Streuung, mit der die gegebenen Intensitäten vereinfacht werden (siehe Abbildung 9). Die gegebenen Intensitäten eines gewissen Bereiches werden so besser für das menschliche Auge differenzierbar und auch kleinere Intensitätsvariationen unterscheidbar. In der Auswertung der Probandendaten wurde die Fensterung automatisiert und normalisiert, um daraus entstehende Probleme der notwendigen einheitlichen Bewertung, insbesondere bei der Messung von Abständen, zu verhindern. Die Automatisierung erfolgte unter Verwendung von Referenzmessungen der zu betrachteten Strukturen (siehe 2.3).

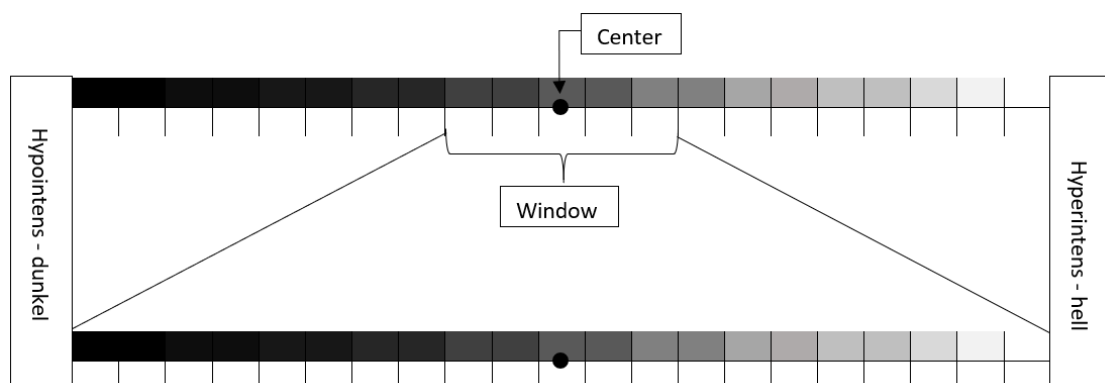


Abbildung 12: Fensterung im MRT mittels Center- und Window-Wert.

2.2 Datenmaterial

Das Datenmaterial besteht aus MRT Aufnahmen des rechten Kniegelenks (distales Femur, proximale Tibia und Fibula) von 50 männlichen Probanden. Diese wurden zum Teil in einer vorangegangenen Arbeit von Dr. Eilin Jopp (Jopp et al., 2010) rekrutiert. Zur Erweiterung des Altersspektrums wurden in Zusammenarbeit mit der Kinderradiologie des UKE (PD Dr. Jochen Herrmann) zehn weitere MRTs von 14- bis 16-jährigen Probanden dazugewonnen.

Sequenztypen

Es wurden zwei verschiedene Sequenztypen in der koronaren (cor) Ausrichtung verwendet. Zum einen die T₁-TSE-Sequenz und zum anderen die T₂-STIR-Sequenz (Fettsättigung) (siehe 2.1). Die technischen Daten dazu sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Aufnahmen für die vorliegende Studie erfolgten in zwei verschiedenen Einrichtungen: in der Praxis von PD Dr. med. Rainer Maas (Hamburg) und im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE).

Tabelle 2: MRT Sequenzen

1,5 Tesla Gerät (Praxis Dr. Maas) Intera Gyro-Scan	3,0 Tesla Gerät (UKE) Fa. Philips
cor T ₁ -gewichtete TSE-Aufnahmen	cor T ₁ -gewichtete TSE-Aufnahmen
Wiederholungszeiten (<i>TR</i>): 600 ms	Wiederholungszeit (<i>TR</i>): 600 ms
Echozeit (<i>TE</i>): 15 ms	Echozeit (<i>TE</i>): 20 ms
Kippwinkel: 90°	Kippwinkel: 90°
24 Schichten, Schichtdicke 3mm (cor)	24 Schichten, Schichtdicke 3mm (cor)
Bildmatrix 512*512	Bildmatrix 512*512
in-plane Auflösung: 0,4mm * 0,4mm	in-plane Auflösung: 0,4mm * 0,4mm
cor T ₂ -gewichtete STIR-Aufnahmen	cor T ₂ -gewichtete STIR-Aufnahmen
Wiederholungszeiten (<i>TR</i>): 3666 ms	Wiederholungszeiten (<i>TR</i>): 4000 ms
Echozeit (<i>TE</i>): 50 ms	Echozeit (<i>TE</i>): 60 ms
Kippwinkel: 90°	Kippwinkel: 90°
24 Schichten, Schichtdicke 3mm (cor)	24 Schichten, Schichtdicke 3mm (cor)
Bildmatrix 512*512	Bildmatrix 512*512
in-plane Auflösung: 0,4mm * 0,4mm	in-plane Auflösung: 0,4mm * 0,4mm

Bei der Auswahl der Probanden wurde auf Einheitlichkeit geachtet (siehe säkularer Trend, 1.2). Es handelt sich um männliche Probanden im Alter zwischen 14 und 21 Jahren aus der norddeutschen Region mit ähnlichem sozioökonomischem Umfeld (Schüler eines Gymnasiums und Lehrlinge der Lufthansa). Auch chronische Erkrankungen oder Stoffwechselstörungen wurden zu Beginn der Studie ausgeschlossen. Durch die Begutachtung der MRT-Daten durch erfahrene Radiologen konnten keine Verletzungen der Epiphysenfuge, sowie skelettale Erkrankungen festgestellt werden (Jopp et al. 2010; PD Dr. Jochen Herrmann). Die Altersverteilung im rechtlich relevanten Bereich (15 bis 19) stellt sich mit minimal sechs Probanden und maximal zwölf Probanden relativ homogen dar (siehe Tabelle 3).

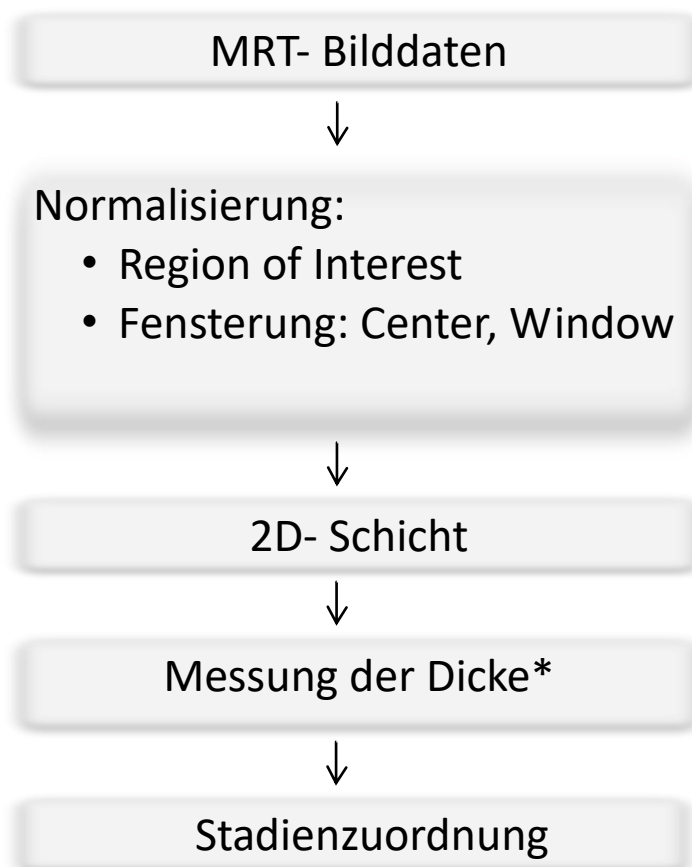
Tabelle 3: Verteilung der Probanden in den Altersklassen.

Alter	14	15	16	17	18	19	20	21	Summe:
Probanden	4	8	12	6	7	9	3	1	50

2.3 Bildverarbeitung

Eine einheitliche und standardisierte Durchführung der Stadienzuordnung ist von entscheidender Bedeutung, da bereits geringe Abweichungen in der Betrachtung zu einem anderen Stadium führen können. Hierbei sind besonders die einheitliche Fensterung (siehe 2.1.5), sowohl für die eigentliche Stadienzuordnung, als auch insbesondere für die Abstandsmessung, entscheidend.

Zur Auswertung der MRT-Bilddateien wurde ein DICOM - Viewer (MeVisLab) verwendet. In diesem Projekt wurde ein Workflow erstellt, bei dem das Bild geladen, eine automatisierte Fensterung vorgenommen wird und bei Bedarf eine Abstandsmessung erfolgt. Außerdem wurde zur Vereinheitlichung der Auswertung ein individuell auf jedes Bild abgestimmter Center-Wert berechnet. Diese Schritte werden nun näher erläutert und sind in der Abbildung 13 wieder zu finden.



*bei Dedouit II & III (s. 2.4)
Epiguide I (s. 3.1)

Abbildung 13: Auswertungspfad für die Knie-MRT Daten.

Die Auswertung beginnt mit dem Laden der anonymisierten MRT-Daten. Nachfolgend wird eine Standardisierung der Intensitäten vorgenommen um einheitliche Bedingungen bei der Auswertung der Epiphysenfugen zu gewährleisten. Dies geschieht innerhalb des Programms indem zunächst manuell ein Bereich von 50 * 50 Pixeln der tibialen Metaphyse in einer Schicht ausgewählt wird (Region of Interest, Abbildung 13). Daraufhin wird der Mittelwert der Intensität dieses Bereiches als Center-Wert und ein voreingestellter Window-Wert zur Fensterung verwendet (siehe Bildkontrast: 2.1). Durch die Bildung des Mittelwertes der Intensitäten aus einem knöchernen Bereich sind somit Unterschiede in knochnahen Bereichen deutlicher sichtbar. Diese Normalisierung ist besonders wichtig für die Bestimmung der Dicke der Wachstumsfuge, welche schon bei geringen Abweichungen der Fensterung zu unterschiedlichen Werten für die Dicke der Epiphysenfuge führt.

Nach der Fensterung wird mit der Bewertung der Kategorien begonnen. Diese erfolgt für die jeweiligen Knochen nur in einer Schicht (2D), wobei für die Tibia und das Femur ein Bereich ausgewählt wurde, in dem man die Kreuzbänder erkennen kann (Eminentia intercondylaris; Lig. cruciatum anterius). Für die Fibula erfolgte die Einschätzung in der Mitte des Schafts. Es wurde zudem ein Konfidenzgrad angegeben. Dieser Wert (0/1) beschreibt, wie sicher eine Zuordnung bestimmt werden konnte, wobei 0 unsicher und 1 sicher bedeutet.

Wenn eine Abstandsmessung erforderlich ist (Dedouit 2 / Epiguide 1), so wird diese computergestützt durchgeführt (siehe 2.4.2 und 3.1). Die Dicke der Wachstumsfuge wird an drei verschiedenen Stellen gemessen, wobei mindestens eine Stelle den vorgegebenen Wert von 1,5 mm überschreiten muss. Da es schwierig ist, den genauen Anfang und das Ende der Wachstumsfuge zu definieren, wird sich hierbei auf die verschiedenen Intensitäten bezogen. Die Messung erfolgt im Bereich beider Kondylen und der Eminentia intercondylaris. Wenn die gesamte Wachstumsfuge 100% darstellt, erfolgt die Messung bei ~25%, ~50% und ~75% (Abbildung 8). Die Abstandsmessung erfolgt manuell auf der Grundlage der visuellen Erfassung der Wachstumsfuge mit Unterstützung durch die Intensität. Die Intensitätswerte werden kontinuierlich für jedes Pixel angezeigt und so kann ein Sprung der Intensitäten festgestellt werden. Dieser dient als Anhaltspunkt für den Anfang, bzw. das Ende der Messung.

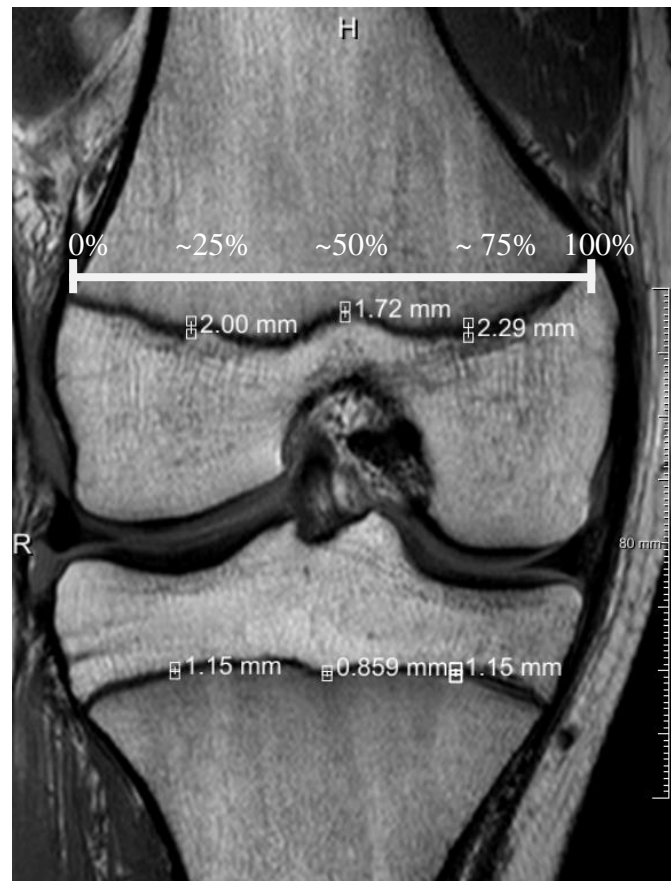


Abbildung 14: MRT, T₁-TSE Sequenz (männlicher Proband, 14 Jahre). Beispiel einer Messung der Dicke der Wachstumsfuge im Bereich der Kondylen (25% und 75%) und der Eminentia intercondylaris (50%).

2.4 MRT Stadien

Der angestrebte Vergleich der Methoden erfolgt auf der Grundlage der Stadieneinteilungen, welche aus den Veröffentlichungen Dedouit et al. (2012) und Jopp et al. (2010) entnommen sind. Diese unterscheiden sich in der Differenzierung zwischen einer offenen und geschlossenen Wachstumsfuge, sowie in der Wichtung der MRT-Bilder. Es werden nun die Einteilung der Stadien nach Jopp et al., Dedouit et al. erläutert. Der Epiguide findet sich in den Ergebnissen unter Abschnitt 3.1 wieder.

2.4.1 Stadieneinteilung nach Jopp et al. (2010)

Die Stadieneinteilung nach Jopp et al. (2010) gliedert sich in drei Stadien. Die Arbeit bezieht sich auf den Epiphysenfugenverschluss in der Tibia von männlichen Probanden. Es wurden 41 verschiedene Probanden rekrutiert, die einen MRT-Scan vom Knie zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erhalten haben.

Jopp et al. unterscheiden drei Stadien, welche sich in „offen, zentral geschlossen und geschlossen“ gliedern. Als offen wird eine durchgehende Linie zwischen der Epi- und Metaphyse beschrieben. Über die gesamte Breite soll ein hypointenses Band zu erkennen sein. Die Kategorie „zentral geschlossen“ bezeichnet eine erkennbare Durchbauung der Epiphysenfuge in der Mitte der Tibia. Es ist ein zentral unterbrochenes Band zu erkennen, das medial und lateral weiterhin geöffnet ist. Wenn keine, oder nur noch eine Epiphysennarbe zu erkennen ist wird von einer geschlossenen Fuge gesprochen.



Abbildung 15: MRT, T₁-TSE Wichtung (männliche Probanden), aus Jopp et al., 2010. Stadieneinteilung nach Jopp et al. **a** Stadium 1: offene Wachstumsfuge. **b** Stadium 2: zentral geschlossene Wachstumsfuge. **c** Stadium 3: geschlossene Wachstumsfuge.

2.4.2 Stadieneinteilung nach Dedouit et al. (2012)

In der Methode nach Dedouit et. al wird der Verschlussgrad in fünf Kategorien unterteilt. Die Daten wurden an männlichen und weiblichen Probanden im Alter zwischen 10 und 30 erhoben. Insgesamt wurden 290 MRT-Scans (138 männlich; 152 weiblich) in die Studie eingeschlossen.

Die Zuteilung in die Kategorien ist hier etwas komplexer. Es werden hier die Epiphysenfugen und deren Signalintensität zwischen Meta- und Epiphyse beurteilt. Als Stadium I wird eine große offene Fuge (>1,5mm) mit einem multilamellaren Erscheinungsbild beschrieben. Zu Stadium II zählt eine große offene Wachstumsfugen ohne multilamellares Erscheinungsbild (>1,5mm), bei Stadium III besteht eine offene Wachstumsfuge, welche die Dicke von 1,5mm nicht überschreitet. In Stadium IV ist nur eine diskontinuierliche Fuge zu erkennen und in Stadium V ist keine Signalverstärkung zwischen Epi- und Metaphyse sichtbar. Der Aspekt der Epiphysennarbe wird in dieser Einteilung nicht berücksichtigt (siehe Abbildung 16).

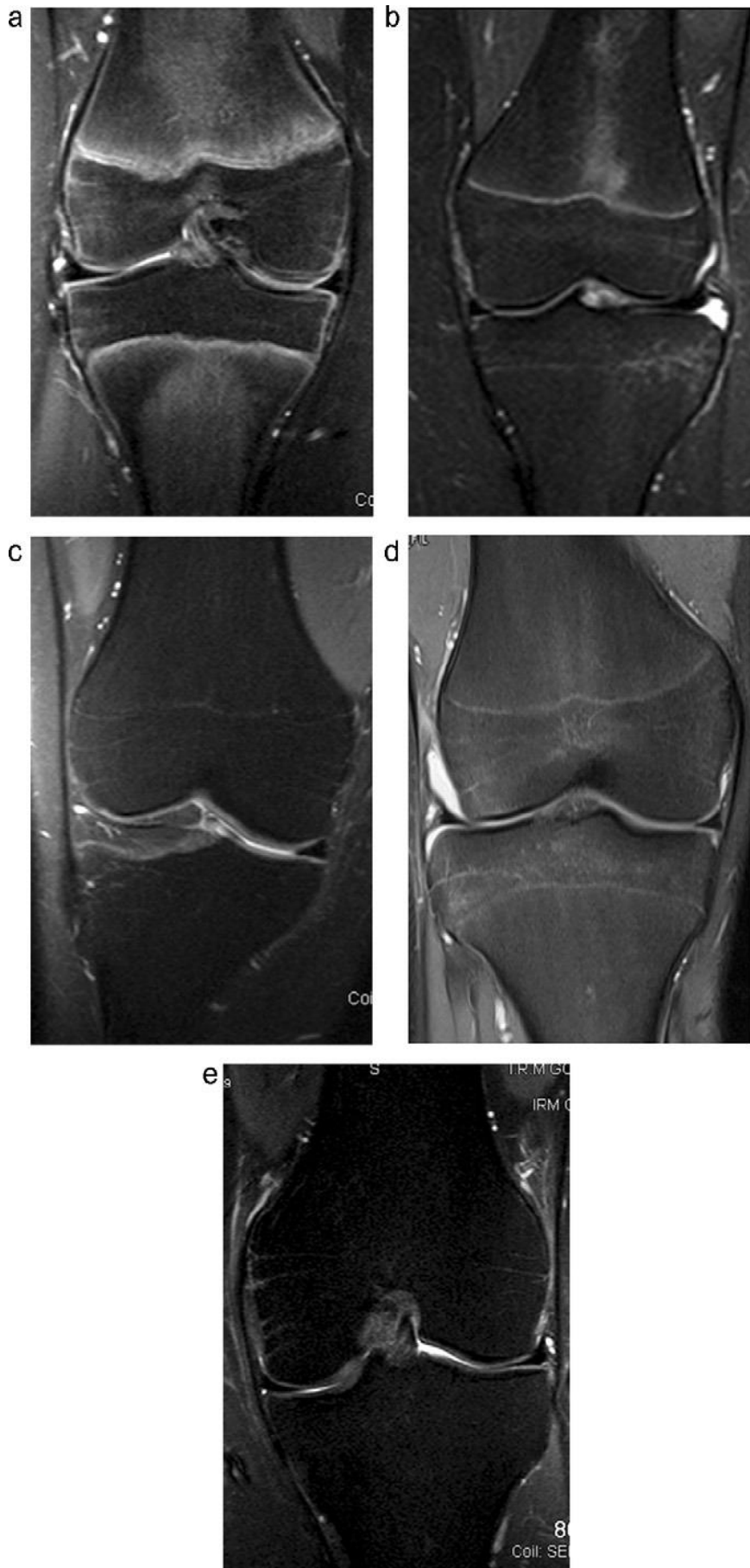


Abbildung 16:

Stadieneinteilung aus
Dedouit et al., 2012:

a) Stadium I, offene Wachstumsfuge mit einem multilamellaren Erscheinungsbild und einer Dicke von >1,5mm.

b) Stadium II, offene Wachstumsfuge mit einer Dicke von >1,5mm, ohne multilamellares Erscheinungsbild.

c) Stadium III, offene Wachstumsfuge mit einer Dicke von <1,5mm.

d) Stadium IV, diskontinuierliche Wachstumsfuge mit einer Dicke von <1,5mm.

(e) Stadium V, keine Wachstumsfuge erkennbar.

2.5 Auswertung mit einer Support Vektor Machine (SVM)

Eine weitere Möglichkeit zur Altersbestimmung stellt die Auswertung mithilfe von gewonnenen Verschlussstadien mittels SVM dar. SVM gehört zur Gruppe der lernbasierten Klassifikationsverfahren, dabei wird ein Modell auf Grundlage von bekannten Beobachtungen so trainiert, dass das Modell anschließend auf der Basis des erlernten Wissens automatisch eine Klassifikation durchführen kann. Im vorliegenden Fall besteht die Datengrundlage aus den 50 Probanden und deren Verschlussstadium der drei verschiedenen Knochen. Dieses Verfahren ermöglicht die Klassifikation eines Probanden als größer oder kleiner 18 Jahre mit Hilfe der Verschlussstadien aller drei Knochen. Somit kann eine Altersbestimmung an der für MUFs relevanten Altersgrenze von 18 Jahren erfolgen.

Bei einer SVM lassen sich Stichproben anhand eines mehrdimensionalen Merkmalsraum automatisch klassifizieren. Diese setzt sich jeweils aus verschiedenen Parametern für die Probanden zusammen mit dessen Hilfe eine Unterteilung erfolgen kann. Hierbei muss zunächst mit Hilfe einer repräsentativen Trainingsmenge ein SVM-Modell erstellt werden. Mit diesem lässt sich dann eine Klassifizierung einer Testmenge durchführen.

Die Datengrundlage wird aus den Probanden gebildet, wobei prinzipiell beliebig viele Parameter pro Proband ausgewertet werden können. In der vorliegenden Studie sollte das Alter auf Grundlage der Kategorien für das Femur, die Tibia und die Fibula berechnet werden (Parameter). Die Arbeitsweise des Programms besteht darin, aus einer Trainingsmenge mit bekanntem Alter ein Modell zu erstellen, das die Daten am genauesten trennt. Zur Erstellung dieses Modells werden wiederum die Parameter (Stadien des Wachstumsfugenverschlusses) herangezogen, welche eine Klassifizierung ermöglichen. Jeder Proband wird durch einen Vektor, welcher durch die eingegebenen Parameter charakterisiert ist, im Vektorraum repräsentiert. Die SVM errechnet dann für die gegebenen Vektoren eine Funktion, mit der die Datenmenge am besten getrennt wird. Diese Funktion beschreibt eine Hyperebene, die zu den zu trennenden Daten einen größtmöglichen Abstand hat. Dies wird über sogenannte Stützvektoren (engl. *support vectors*) erreicht, die der Hyperebene am nächsten liegen und so die Ausrichtung bestimmen (Joachims, 2000) (siehe Abbildung 17).

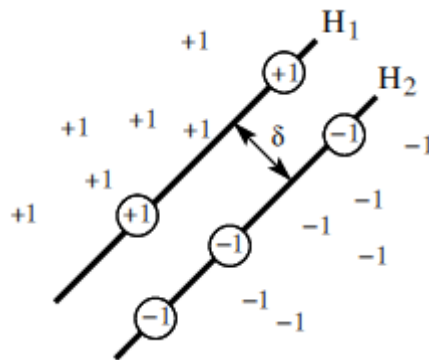


Abbildung 17: Verteilung einer Datenmenge im Vektorraum. Eingekreiste Zahlen stellen die Stützvektoren dar. Delta stellt den größtmöglichen Abstand zwischen den Hyperbenen H_1 und H_2 dar.

Wenn die Objekte nicht linear trennbar sind werden über eine mathematische Berechnung die Daten in eine höhere Dimension (*feature space*) überführt. Über die Einbringung einer neuen Dimension werden die Daten durch eine in diesem Raum lineare Hyperebene trennbar (Joachims, 2000) (siehe Abbildung 18).

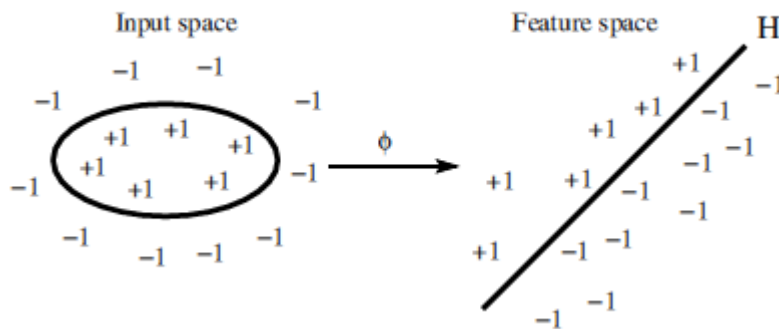


Abbildung 18: Verteilung der Datenmenge im Vektorraum (*Input space*) und in der transformierten höheren Dimension (*Feature space*).

Diese errechnete Hyperebene wird nun über eine gewichtete Summe aus Kernel Funktionen in das Modell übertragen, sodass auch eine Trennung von nicht- linear verteilten Daten möglich ist (Ivanciuc, 2007). Die aus einer Trainingsmenge erstellte Hyperebene, welche durch die verschiedenen Parameter der Trainingsmenge definiert ist, kann nun eine Testmenge klassifizieren.

In dieser Studie wird die SVM zur Trennung der Datenmenge an der Altersgrenze 18 Jahre eingesetzt. Als Parameter werden die Stadien des Status des Wachstumsfugenverschlusses für Tibia, Fibula und Femur verwendet. Die SVM wird dann getrennt für die drei Methoden durchgeführt. Es wird ein leave-one-out Verfahren durchgeführt, wobei für jeden Probanden (Testmenge) eine durch die Trainingsmenge definierte Hyperebene erstellt wird. Somit beträgt die Trainingsmenge jeweils 49 Probanden anhand der das SVM-Modell erstellt und somit der ausgelassene Proband einer Kategorie (größer oder kleiner 18 Jahre) zugeordnet werden kann.

2.6 Datenanalyse

Die Auswertung umfasst drei Abschnitte, die sich wie folgt gliedern. Zunächst wurde an dem einheitlichen Studienkollektiv eine visuelle Analyse der Stadien für alle drei Methoden durchgeführt. Es wurde eine Inter-Observer-Reliabilität ermittelt und abschließend durch eine SVM die Möglichkeit einer Altersklassifikation getestet. Durch diese Schritte können nun die verschiedenen Methoden bezüglich der unterschiedlichen Aspekte analysiert und miteinander verglichen werden. Somit kann eine Aussage über die Qualität und Anwendbarkeit der publizierten sowie der neu entwickelten Methode getroffen werden.

2.6.1 Visuelle Analyse

Die Analyse der Daten erfolgte pseudonymisiert für Alter und Namen der Probanden. Die Analyse der MRT-Aufnahmen zur Stadieneinteilung für die unterschiedlichen Modelle wurde an verschiedenen Tagen durchgeführt. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Auswertungsreihenfolge und dem Alter. Wie oben beschrieben (siehe 2.3) wurden die Daten mit einem DICOM-Viewer ausgewertet. So konnte für jeden Probanden ein Stadium zugeordnet werden (Goldstandart) und anschließend konnten diese visuell für das gesamte Kollektivausgewertet werden (3.3.1 - 3.3.3). Das Ziel hierbei ist es Grenzstadien zu ermitteln, nach denen ein Proband, welcher einem gewissen Stadium zugeordnet ist, eine Altersgrenze nicht über oder unterschreiten darf.

2.6.2 Inter-Obersver-Reliabilität

Zur Erfassung der Interobserver-Reliabilität wurden sieben Medizinstudenten (Beobachter) in das Thema eingearbeitet und die Auswertung durch sie durchgeführt. Die Einarbeitung umfasste die Beschreibungen der Stadieneinteilungen der verschiedenen Publikationen sowie eine Einführung in das Thema der Altersbestimmung (siehe 1.1). Zudem wurden den Studenten 20 MRT-Sequenzen (T_1 - und T_2) zum Training vorgelegt, an denen die verschiedenen Stadieneinteilungen testweise zugeordnet wurden. Anschließend wurden die Ergebnisse dieses Tests besprochen, um eine korrekte Einteilung zu gewährleisten. Anhand der in den Studien (Dedouit et al., 2012; Jopp et al., 2010) gegebenen Informationen erfolgte dann die eigentliche Auswertung in ungeordneter Reihenfolge und ohne Kenntnis über Alter und Namen der Probanden. Zusätzlich zur Einteilung wurde um die Angabe einer Konfidenz zu jedem bewerteten Bild gebeten. Somit konnte im Nachhinein ermittelt werden, ob Schwierigkeiten der Kategorisierung mit der Bilddatei und dem Verschluss oder mit der

Beschreibung und Einteilung der Kategorisierung zu begründen sind. Auf diese Weise konnten die Stichhaltigkeit und die Probleme in den Kategorien eindeutig bestimmt werden.

2.6.3 Auswertung mittels SVM

Die erfassten Stadien (Goldstandart) dienen als Grundlage mit denen eine SVM zur Unterscheidung der Probanden an der Altersgrenze von 18 Jahren durchgeführt werden konnte. Für jeden Probanden wurden die Stadien der drei Knochen als Parameter gewählt und durch ein leave-one-out Verfahren jeweils die Einteilung in die Kategorie über, oder unter 18 Jahren ermittelt. Nachfolgend konnten die Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität für die verschiedenen Methoden berechnet werden.

2.7 Statistik

Bei der Berechnung der Interobserver-Reliabilität wurde der Fleiss-Kappa-Index verwendet. Dieser bietet eine Möglichkeit zur statistischen Auswertung der Übereinstimmung mehrerer Auswerter. Er kann grundsätzlich bei binären oder nominal skalierten Daten verwendet werden. Der Grad an Übereinstimmung bei der Klassifizierung wird berechnet, wobei der zufällig erwartete Wert abgezogen wird. Landis & Koch (1977) schlagen folgende Einteilung vor:

Tabelle 4: Einteilung der Kappa Statistik nach *Landis und Koch, 1977*.

Kappa Statistic	Strength of Agreement
<0.00	Poor
0.00 - 0.20	Slight
0.21 - 0.40	Fair
0.41 - 0.60	Moderate
0.61 - 0.80	Substantial
0.81 - 1.00	Almost Perfect

Es ist grundsätzlich zu beachten, dass bei einer höheren Anzahl an Kategorien ein niedrigeres Kappa zu erwarten ist (Powers, 2012).

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse gliedern sich in fünf große Teilbereiche (siehe Ziele der Arbeit, 1.4). Zunächst wird der Epiguide vorgestellt, welcher entsprechend einer Analyse der bestehenden Methoden sowie der Physiologie des Wachstumsfugenverschlusses konzipiert wurde.

Es folgt die Beschreibung der Interobserver-Reliabilität und der Konfidenz. Die bestehenden Methoden, sowie der Epiguide werden analysiert und ihre Anwendbarkeit überprüft.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Verschlussstadium nach den verschiedenen Methoden für die drei Knochen ausgeführt. Es erfolgt zunächst eine allgemeine Beschreibung der in allen Methoden sichtbaren Veränderung bezüglich der beobachteten Stadien in bestimmten Altersbereichen. Es soll untersucht werden, ob die Stadieneinteilung eine Möglichkeit der Altersbestimmung darstellt.

Anschließend werden die Ergebnisse mit den Daten aus der Veröffentlichung von Dedouit et al. verglichen. Hierbei werden die Unterschiede beschrieben und ein Bezug zum verwendeten Probandenkollektiv hergestellt.

Abschließend werden die Ergebnisse zur SVM-Klassifizierung der Probanden an der Altersgrenze 18 Jahren mit den verschiedenen Methoden erläutert.

3.1 Stadieneinteilung des Epiguides

Ausgehend von den bisherigen Erfahrungen mit den vorgestellten Klassifikationsverfahren und den Anmerkungen der Observer nach den ersten Analysen, wurde ein neuer Ansatz zur Klassifikation entwickelt, der diese Probleme aufgreift und als Guide für die Beurteilung der Wachstumsfugen im Knie eingesetzt werden soll. Im Folgenden werden die Ideen und Definitionen des Epiguides näher erläutert und dessen Anwendbarkeit im Vergleich zu den anderen beiden Verfahren evaluiert.

In der neuen Einteilung werden sechs verschiedene Kategorien unterschieden. Diese Einteilung entstand in Anlehnung an die bisher bestehenden Modelle (Jopp, Dedouit, Schmeling). Zudem wurden aus Beobachtungen und ersten Auswertungen und den damit verbundenen Problemen der Stadieneinteilung die neuen, einfach zu unterscheidenden Stadien entwickelt. Auch der unterschiedlich ablaufende Verschluss der Knochen wird jetzt mit einbezogen, wobei das Femur eine andere Einteilung erhält.

Die verschiedenen Kategorien der Tibia und Fibula ordnen sich wie folgt:

Die erste Kategorie wird aus einer großen Epiphysenfuge mit einem Abstand größer als 1,5mm gebildet. In der zweiten Kategorie ist eine durchgehend offene Wachstumsfuge zu erkennen. Die Kategorien drei bis fünf beschreiben den Prozess des Verschlusses, wobei visuell der prozentuale Anteil eingeschätzt wird. In der dritten Kategorie ist die Wachstumsfuge zu $\leq 25\%$, in der vierten zwischen >25 und $\leq 75\%$ und in der fünften zwischen >75 und $\leq 100\%$ verschlossen. In der sechsten Kategorie ist die Wachstumsfuge vollständig verschlossen, eine Epiphysenfugennarbe ist möglicherweise erkennbar (siehe Tabelle 6 und Abbildung 19).

Für das Femur sind die ersten beiden (offene Fuge), sowie die sechste Kategorie (verschlossene Fuge) gleich der Tibia und Fibula. Lediglich im Prozess des Verschlusses werden Unterschiede beschrieben. In der dritten Kategorie zeigen sich erste Berührungspunkte der Epi- und Metaphyse. Die vierte Kategorie zeigt einen teilweisen Verschluss, der über Berührungspunkte hinausgeht. Die fünfte Kategorie beschreibt einen nur noch in der Mitte der beiden Kondylen offenen Bereich der Wachstumsfuge (siehe Abbildung 19).

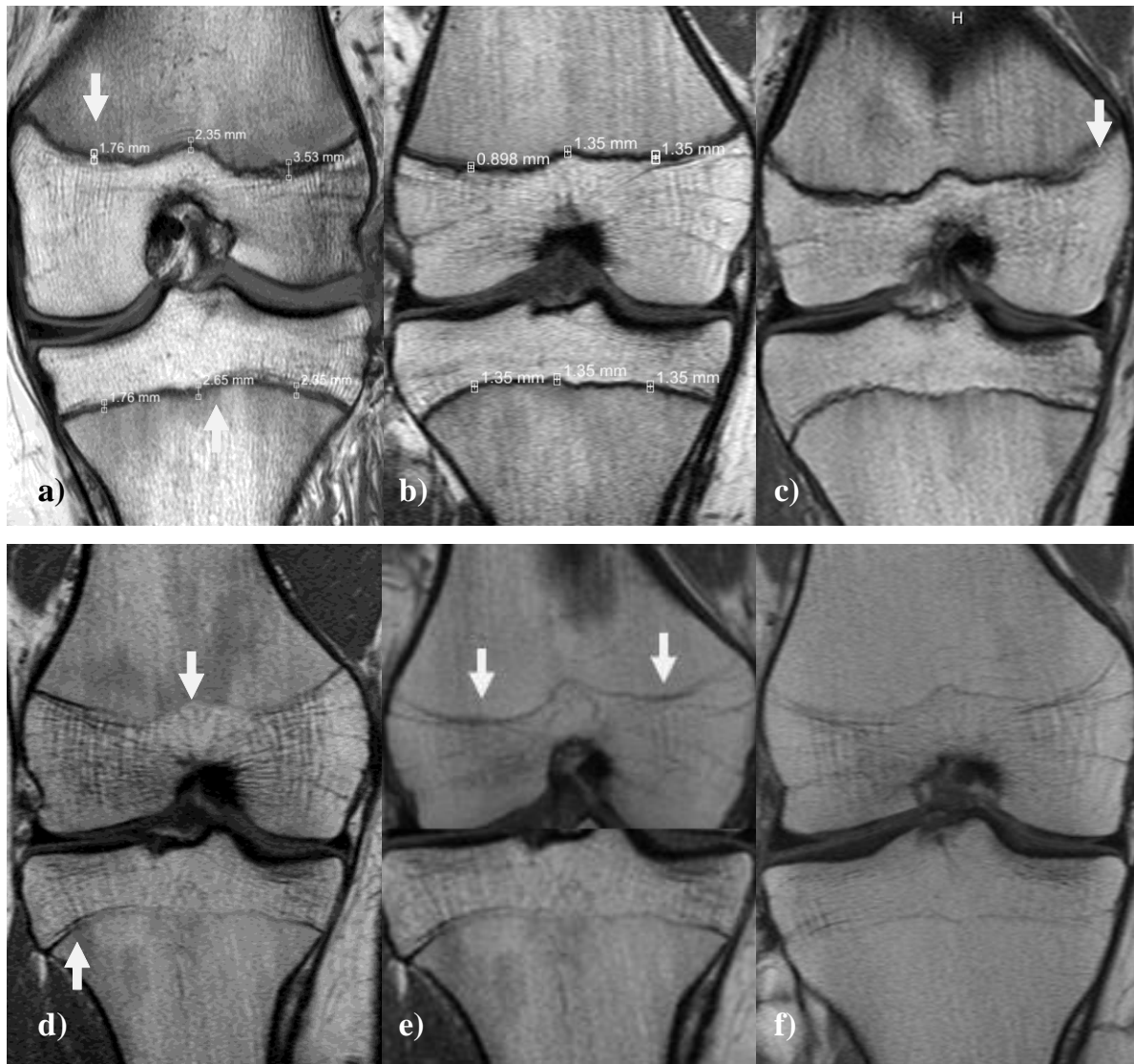


Abbildung 19: MRT, cor, T₁-TSE-Sequenz: Stadieneinteilung nach Epiguide.

a) männlicher Proband, 14 Jahre: Stadium 1, durchgehende offene Wachstumsfuge, Dickenmessungen >1,5mm.

b) männlicher Proband, 15 Jahre: Stadium 2, durchgehende offene Wachstumsfuge, Dickenmessung <1,5mm.

c) männlicher Proband, 15 Jahre: Stadium 3, Femur: Keine durchgehende offene Wachstumsfuge, Epiphyse und Metaphyse sind in kleinen Bereichen nicht durch die Wachstumsfuge getrennt. Tibia: Verschlussprozess beginnt zentral, ≤25% verschlossen.

d) männlicher Proband, 17 Jahre: Stadium 4: Femur: Teilweiser Verschluss der Wachstumsfuge, periphere Bereiche sind zum Großteil noch offen. Tibia: Verschluss beginnt zentral, >25% und ≤75% verschlossen.

e) Femur, männlicher Proband, 18 Jahre; Stadium 5: Femur: Offene Bereiche der Wachstumsfuge hauptsächlich im Bereich der Kondylen.

Tibia, männlicher Proband, 17 Jahre: Verschluss zentral weit fortgeschritten, > 75% und <100% verschlossen.

f) männlicher Proband, 19 Jahre: Stadium 6: Femur / Tibia: geschlossene Wachstumsfuge, Epiphysenfugenarbe erkennbar.

Tabelle 5: Die Stadien der Verschlussgrade des Femurs nach Epiguide

Femur		
Kategorie	Allgemein	Beschreibung
1	Offene Fuge	Durchgehend offene Fuge, Dicke an mindestens einer Stelle >1,5mm
2	Offene Fuge	Durchgehend offene Fuge
3	Prozess Verschluss	Keine durchgehend offene Fuge, Epiphyse und Metaphyse sind in kleinen Bereiche nicht durch die Wachstumsfuge getrennt
4	Prozess Verschluss	Teilweiser Verschluss der Epiphysenfuge
5	Prozess Verschluss	Nur noch offener Bereich in der Mitte der beiden Kondylen
6	Verschluss	Verschlossene Wachstumsfuge, Epiphysennarbe möglicherweise erkennbar

Tabelle 6: Die Kategorien der Verschlussgrade der Tibia und Fibula nach Epiguide.

Tibia / Fibula		
Kategorie	Allgemein	Beschreibung
1	Offene Fuge	Durchgehend offene Fuge, Dicke an mindestens einer Stelle >1,5mm
2	Offene Fuge	Durchgehend offene Fuge
3	Prozess Verschluss	≤25% verschlossen
4	Prozess Verschluss	>25; ≤75% verschlossen
5	Prozess Verschluss	>75%; ≤100% verschlossen
6	Verschluss	Verschlossene Wachstumsfuge, Epiphysennarbe möglicherweise erkennbar

3.2 Anwendbarkeit der verschiedenen Methoden

3.2.1 Interobserver Reliabilität

Die Interobserver Reliabilität wurde mittels des Fleiß-Kappa Index bestimmt. Durch die Auswertung der verschiedenen Beobachter konnte für jeden Knochen nach den drei Methoden ein Kappa-Wert bestimmt werden. Anschließend wurde ein Mittelwert bestimmt, der diese erhaltenen Werte für eine Methode zusammenfasst.

Der Kappa-Wert für die Methode nach Jopp zeigt zusammenfassend einen Wert von 0,65, was im akzeptablen Bereich liegt (Landis und Koch: „substantial“ - bedeutend). Die Werte der einzelnen Knochen unterscheiden sich nur wenig, wobei die Tibia mit 0,62 den niedrigsten und die Fibula mit 0,675 den höchsten Kappa-Wert erhält (siehe Tabelle 7).

Für die Methode nach Dedouit zeigt der Kappa-Wert zusammenfassend 0,369. Dies ist deutlich schlechter als nach der Auswertung nach Jopp und wird nach Landis und Koch (Landis und Koch, 1977) als „fair“ (mittelmäßig) beschrieben. Die Kappa-Werte unterscheiden sich hier deutlicher: Zwischen dem schlechtesten- (Tibia 0,34) und dem besten Knochen (Femur: 0,41) liegen 0,07 Punkte.

Für den Epiguide beträgt der zusammenfassende Kappa-Wert 0,549 (Landis und Koch: „moderate“ - angemessen). Auch hier ist die Varianz (0,11 Punkte) größer als bei der Auswertung nach Jopp und Dedouit.

Wie oben erwähnt (2.7) ist hier zu beachten, dass eine höhere Anzahl an Kategorien zu einem niedrigeren Kappa-Wert führen kann. Dies ist besonders beim Vergleich der verschiedenen Methoden zu beachten. Nach Jopp werden nur drei Stadien unterschieden, wobei nach Dedouit fünf und nach dem Epiguide sechs verschiedene Stadien unterschieden werden. Dies bedeutet für den Vergleich der verschiedenen Methoden, dass Dedouit und Epiguide durchaus etwas höher einzustufen sind, als hier tatsächlich abgebildet.

Tabelle 7: Kappa-Werte für die verschiedenen Knochen nach Auswertung anhand der Methoden von Jopp, Dedouit und Epiguide.

Kappa Wert	Jopp	Dedouit	Epiguide
Tibia	0,62	0,34	0,502
Fibula	0,675	0,358	0,612
Femur	0,658	0,41	0,532
Gesamt	0,65	0,369	0,549

Bei der Analyse der fehlklassifizierten Probanden stellten sich drei Probleme heraus:

1. Für die Methoden Jopp und Epiguide sind Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen den Stadien zu erkennen. Besonders bei Probanden, welche an einem Übergang zwischen den Stadien anzusiedeln sind, wurden unterschiedliche Stadien angenommen. Hierbei war entscheidend, welche Schicht begutachtet wurde. Trotz der Eingrenzung anhand anatomischer Strukturen ergab eine unterschiedliche Auswahl von nur einer Schicht ein anderes Stadium (siehe Abbildung 20).

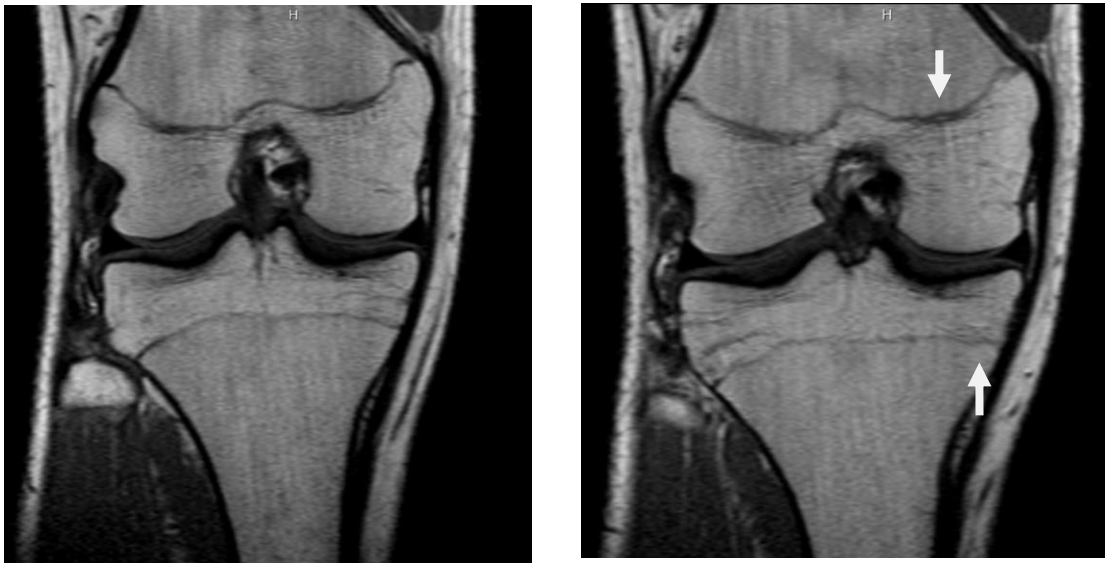


Abbildung 20: MRT T₁-TSE Sequenz, cor, männlicher Proband 17 Jahre: Zwei direkt nebeneinanderliegende Schichten zeigen Unterschiede im Verschluss, bzw. der knöchernen Durchbauung der Wachstumsfuge (siehe weiße Pfeile).

2. Als weiteres Problem ist die Abstandsmessung zu nennen. Hier traten sowohl bei De-douit (Stadium 2) sowie bei dem Epiguide (Stadium 1) unterschiedliche Bewertungen der Beobachter auf. Dies ist auf eine Schwierigkeit der Messmethode zurückzuführen. Es ist dem menschlichen Auge nicht genau genug möglich den Anfang und das Ende der Epiphysenfuge zu bestimmen. Schon ein Unterschied von 2-3 Pixeln macht sich bei der Einteilung der Kategorien bemerkbar (siehe 2.3).

3. Auch die zum Teil schwierig zu erkennende Doppellamelle (Dedouit Stadium 1) stellte die Beobachter vor Schwierigkeiten. Generell kann festgehalten werden, dass es in den T2- gewichteten MRT-Daten schwierig war, die eindeutige Position der Wachstumsfuge zu erkennen. Hier trat bei einigen Probanden das Phänomen der verschwommenen oder langgezogenen Lamelle der Wachstumsfuge auf.

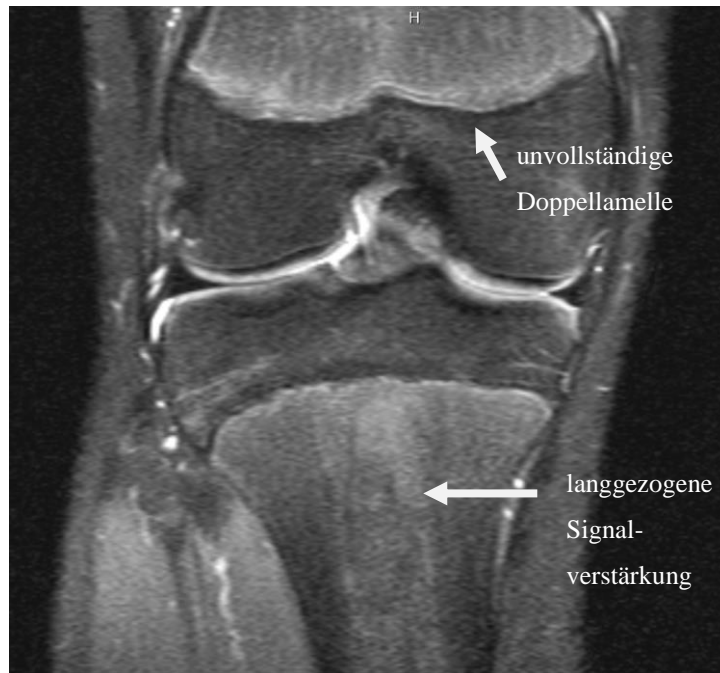


Abbildung 21: MRT T₂-STIR-Sequenz, cor, männlicher Proband 14 Jahre: Femoral ist eine unvollständige Doppellamelle zu erkennen. Tibial zeigt sich eine langgezogene Signalverstärkung ausgehend von der Wachstumsfuge.

3.2.2 Beurteilung der Konfidenz

Die Werte für die Konfidenz setzen sich aus den Einschätzungen der Beobachter über ihren Grad der Sicherheit bei der Zuordnung der Kategorien nach den verschiedenen Methoden zusammen.

Die Auswertung der Konfidenz für die Methode nach Jopp zeigt einen Gesamt-Wert von 0,89, was eine recht sichere Zuordnung der Kategorien beschreibt. Für die Auswertung nach Dedouit erscheint die Zuordnung schwieriger. Hier beträgt der Wert für die Gesamt-Konfidenz nur 0,84. Der Epiguide sticht positiv heraus und erreicht mit 0,93 den höchsten Konfidenz-Wert. Die unterschiedlichen Knochen zeigen im Generellen eine geringe Varianz. Lediglich das Femur nach der Auswertung durch Dedouit sticht positiv heraus (0,88). Zu beachten ist weiterhin, dass nach dem Epiguide die Auswertung für das Femur mit 0,94 den insgesamt höchsten Wert annimmt.

Tabelle 8: Konfidenz-Werte für die verschiedenen Knochen nach Auswertung anhand der Methoden nach Jopp, Dedouit und Epiguide.

Konfidenz	Jopp	Dedouit	Epiguide
Tibia	0,88	0,84	0,92
Fibula	0,9	0,83	0,93
Femur	0,88	0,88	0,94
Gesamt	0,89	0,84	0,93

Zur Einordnung der Konfidenz wurde überprüft, inwieweit die Konfidenz mit der übereinstimmenden Zuordnung der Stadien (Inter-Oberserver Reliabilität) zusammenhängt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine hohe Konfidenz weniger Abweichungen der Stadien oder eine höhere Übereinstimmung bedeuten. Besonders deutlich wird hierbei auch die gute Anwendbarkeit des Epiguides. Trotz der größeren Anzahl an Stadien erreicht dieser die höchste Konfidenz, was am ehesten auf die genaue Zuordnung des physiologischen Wachstumsfugenverschlusses und die genauere Unterteilung der Stadien zurückzuführen ist.

3.3 Visuelle Analyse des Wachstumsfugenverschlusses

In den nachfolgenden Kapiteln werden die beobachteten Stadien in den verschiedenen Altersklassen beschrieben. Eine Unterteilung der verschiedenen Knochen ist notwendig, da diese einen jeweils unterschiedlichen Ablaufs sowie Zeitpunkt des Wachstumsfugenverschlusses haben.

3.3.1 Wachstumsfugenverschluss der Tibia

Die Verteilung der Kategorien für die Altersklassen zeigt im Verlauf eine Veränderung von offenen zu geschlossenen Wachstumsfugen im Alter zwischen 15 und 20 Jahren. Die ersten vollständig verschlossenen Wachstumsfugen sind ab dem Alter 16 Jahren zu erkennen (Jopp – Stadium 3; Dedouit – Stadium 5; Epiguide – Stadium 6). Bei den älteren Probanden wächst diese Gruppe stark an, bis bei 21 Jahren alle Probanden dieser Kategorie zuzuordnen sind. Ein invertiertes Bild lässt sich bei der offenen Wachstumsfuge (Jopp – Stadium 1; Dedouit – Stadium 1-3; Epiguide – Stadium 1-2) beobachten. Mit 14 Jahren sind die Wachstumsfugen weitestgehend offen, diese Gruppe wird immer kleiner, bis ab 18 Jahren kein Proband mehr dieser Kategorie zuzuordnen ist. Der Verschlussprozess ist besonders zwischen 16 und 18 Jahren zu erkennen. Hier weisen deutlich mehr Probanden eine sich verschließende (zentral geschlossene) Wachstumsfuge auf (siehe Abbildung 22-24). Einzelne Ausreißer zeigen einen früheren Beginn. Ein Proband zeigt auch schon im Alter von 14 Jahren eine zentral geschlossene Wachstumsfuge (siehe Abbildung 22). In der T2-Wichtung (Dedouit) ist dieser Proband dem Stadium 3 zugeordnet. Der Neuen Einteilung nach lässt sich erkennen, dass die Wachstumsfuge einen Verschlussgrad zwischen 25 und 75% aufweist (Stadium 4). Auch im höheren Alter ist insbesondere ein Ausreißer deutlich zu erkennen der mit 20 Jahren eine noch nicht vollständig geschlossene Wachstumsfuge aufweist (Jopp: 2; Dedouit 2; Epiguide:3).

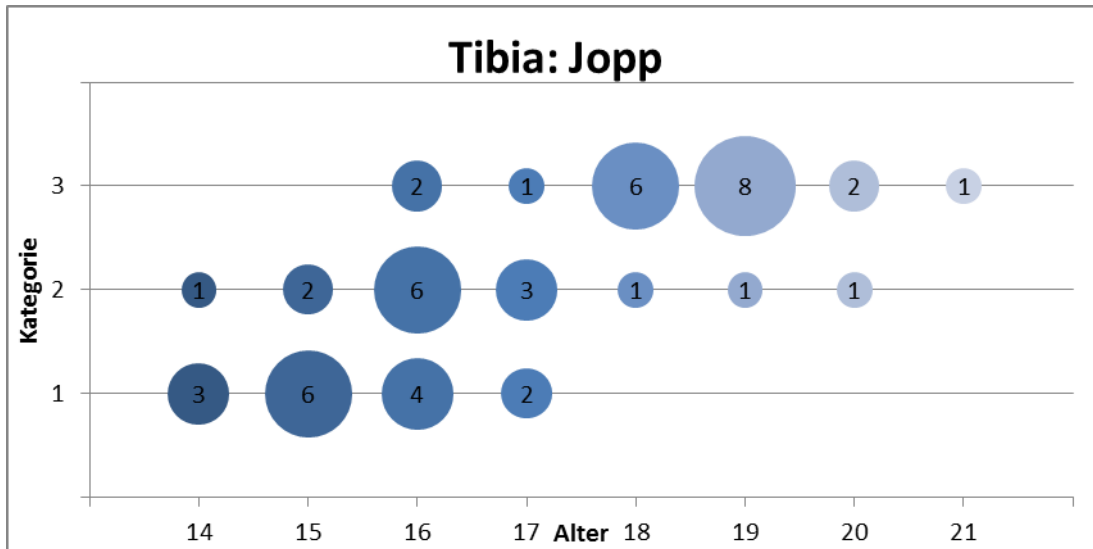


Abbildung 22: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter. (Einteilung nach Jopp)

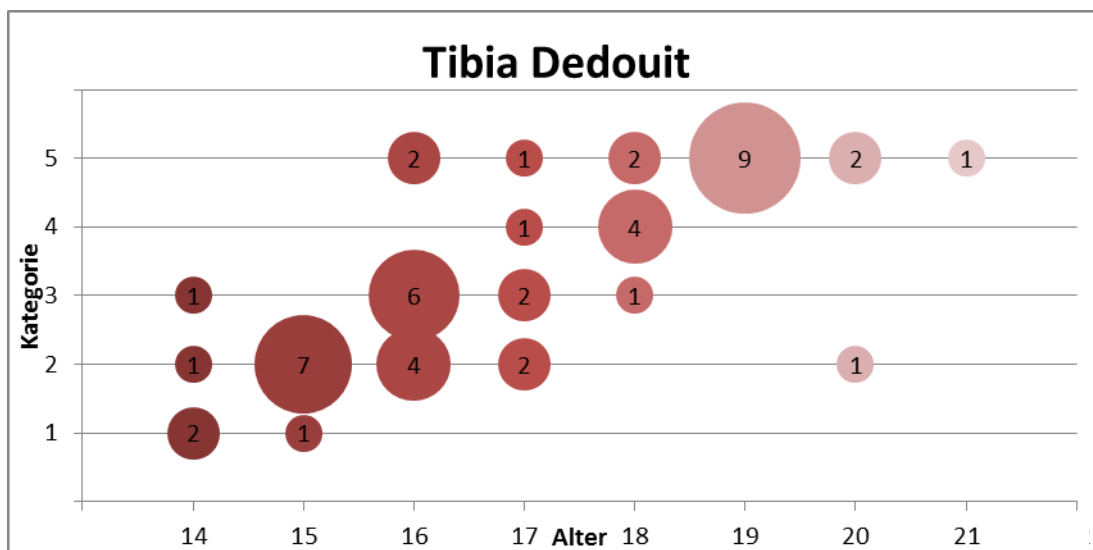


Abbildung 23: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter. (Einteilung nach Dedouit).

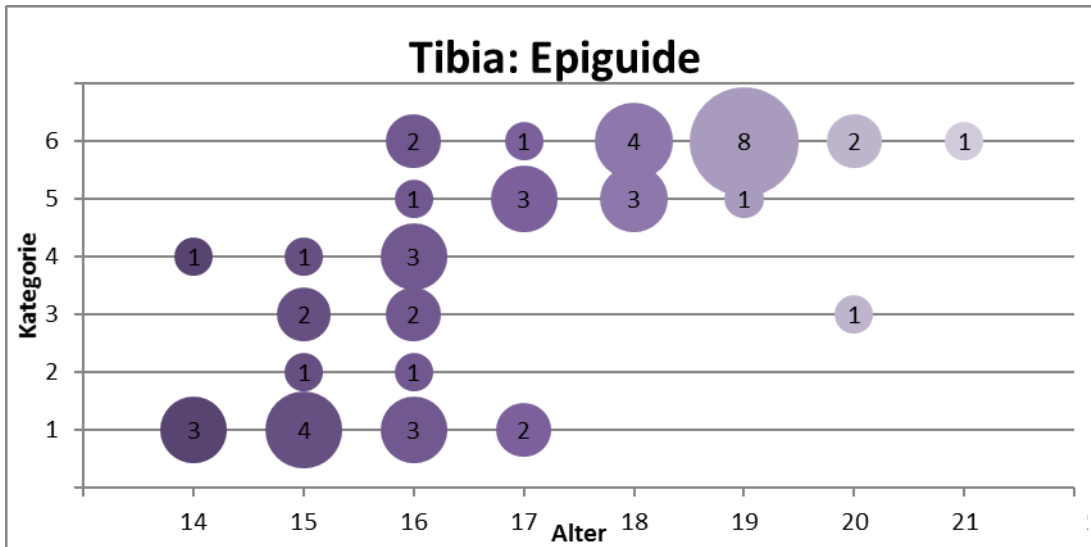


Abbildung 24: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter (Epiguide).

In Bezug auf die entscheidenden Altersgrenzen (16;18 Jahre) lassen sich bei der Einteilung nach Jopp folgende Schlüsse für die Tibia ziehen:

Ein Proband mit einer vollständig offenen Wachstumsfuge kann nicht älter als 17 Jahre sein und gilt damit als minderjährig. Die ersten vollständig geschlossenen Wachstumsfugen treten mit 16 Jahren auf. Ein Proband, der diesem Stadium zugeordnet, ist mindestens 16 Jahre alt (Abbildung 22).

Die gleichen Schlussfolgerungen gelten auch für den Epiguide, wobei hier die Stadien 1 und 6 beachtet werden müssen (Abbildung 24).

Die Zuhilfenahme der Einteilung nach Dedouit ermöglicht eine Erfassung der unter 16-Jährigen, da ein Proband im Stadium 1 höchstens 15 Jahre alt sein kann (siehe Abbildung 23).

3.3.2 Wachstumsfugenverschluss der Fibula

Die Fibula zeigt einen Verschluss der Wachstumsfuge zwischen dem 16. und 19. Lebensjahr. Hier zeigt der Verschlussprozess einen späteren Beginn und ein früheres Ende im Vergleich zur Tibia (3.3.1). Die somit geringere Varianz zeigt sich bei jenen Stadien, die dem Verschlussprozess zuzuordnen sind, welche für die Tibia in den Altersbereich zwischen 16 und 19 Jahren und für die Fibula zwischen 15 und 20 Jahren fallen. Probanden unter 16 Jahren weisen vollständig eine noch offene Wachstumsfuge auf (Jopp: 1; Dedouit: 1-3; Epiguide 1-2) (siehe Abbildung 25). Auch Proband Nr.100 (14,83 Jahre), der schon eine teilweise verschlossene Wachstumsfuge der Tibia aufwies, zeigt für die Fibula eine offene Wachstumsfuge auf. Der ältere Ausreißer in Nr. 6 (20 Jahre) ist auch in der Fibula sichtbar und zeigt mit 20 Jahren keinen Verschluss in diesem Knochen.

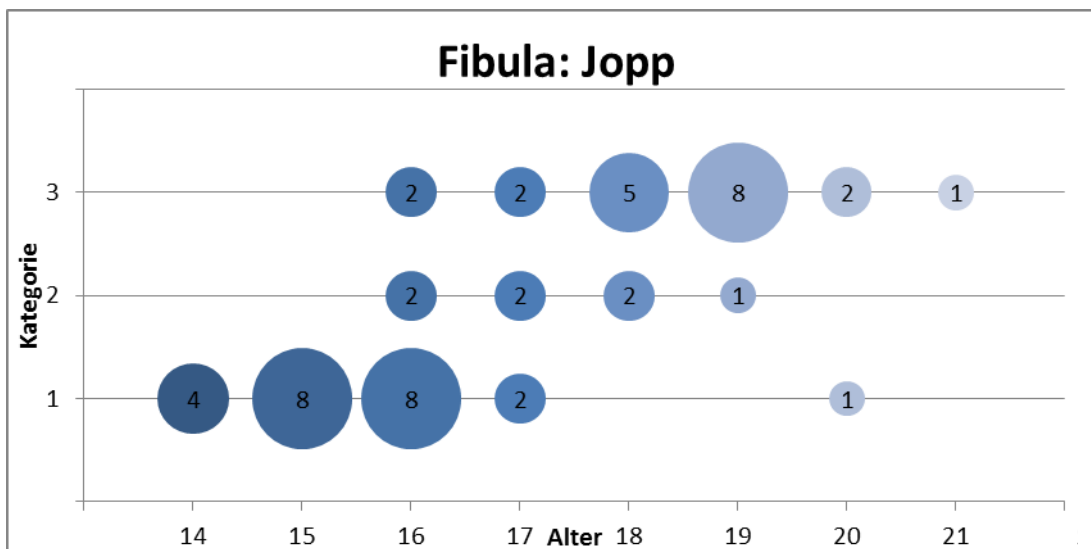


Abbildung 25: Verteilung der Kategorien der Fibula über das Alter (Einteilung nach Jopp).

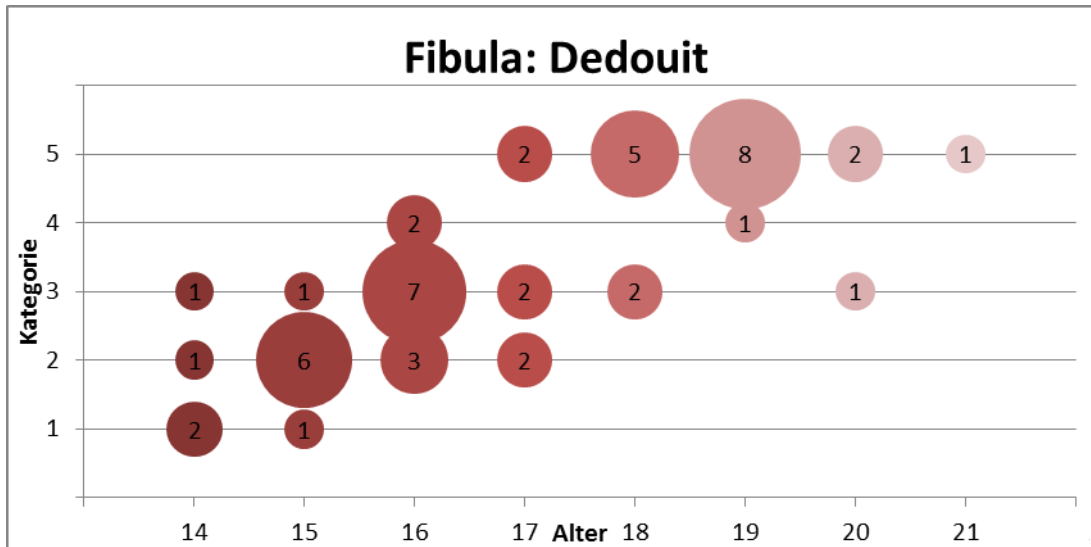


Abbildung 26: Verteilung der Kategorien der Fibula über das Alter (Einteilung nach Dedouit).

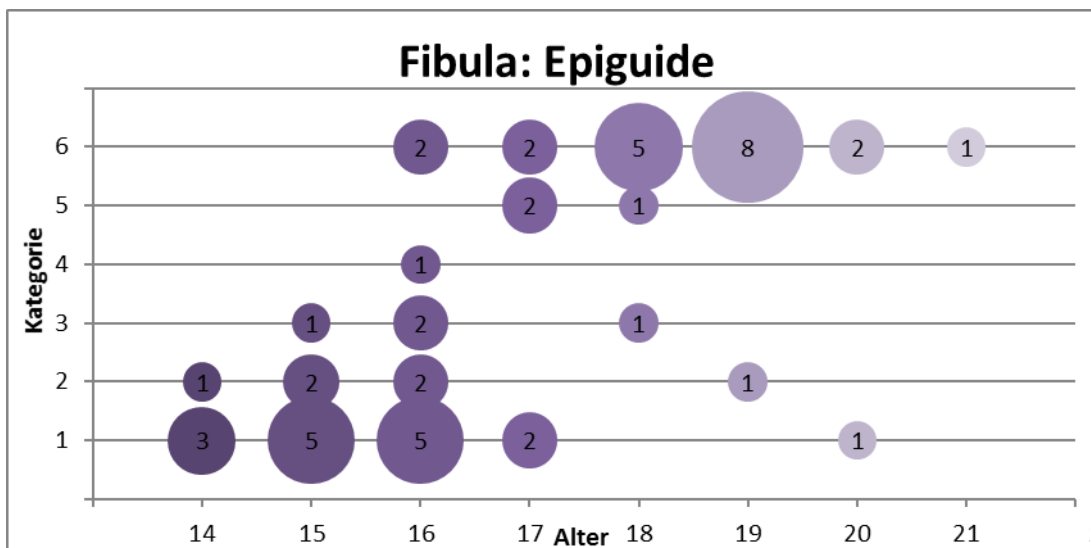


Abbildung 27: Verteilung der Kategorien der Fibula über das Alter (Einteilung nach Epiguide).

Auch hier lassen sich Aussagen über die Altersspanne, in der ein bestimmtes Stadium auftritt, treffen. Wie bei der Tibia sind erste vollständig verschlossene Wachstumsfugen ab dem 16. Lebensjahr zu beobachten (nach Jopp, Epiguide und Dedouit Abbildung 25-27). Nach der Auswertung nach Dedouit lässt sich festhalten, dass Probanden des Stadiums 1 nicht älter als 16 Jahre alt sein können. Nach dem Epiguide und Jopp ist eine ähnliche Aussage nicht zu treffen, da ein Proband (20 Jahre) eine noch vollständig offene Wachstumsfuge zeigt und somit einen Ausschluss nicht zulässt.

3.3.3 Wachstumsfugenverschluss des Femurs

Für das Femur zeigt sich eine leichte Verschiebung des Verschlusszeitpunktes hin zu älteren Altersklassen. Ohne Berücksichtigung einzelner Ausreißer lässt sich der Verschluss zwischen dem 16. und 18. Lebensjahr beobachten. Der spätere Ablauf des Wachstumsfugenverschlusses wird besonders an der einheitlicheren Verteilung der Probanden in die offenen Kategorien im jüngeren Alter (15 und 16 Jahre) deutlich. Im Vergleich zur Tibia sind nach Jopp mit 15 Jahren noch alle Probanden der offenen Kategorie (Femur) zugeordnet; bei der Tibia nur 75% der Probanden. Bei dem Alter von 16 Jahren wird dieses Phänomen deutlich, da hier für das Femur weiterhin acht Probanden dem Stadium 1 (Jopp) zugeordnet werden; bei der Tibia sind es nur vier Probanden. Auch sind in den älteren Altersklassen nun zwei Ausreißer zu erkennen. Der Proband Nr. 6 zeigt hier eine noch vollständig, sehr weite offene Wachstumsfuge (Epiguidie Alter 10 Jahre >1,5mm). Hinzu kommt Proband Nr. 57, der mit 19,16 Jahren auch eine weit offene Wachstumsfuge zeigt (siehe Anhang 9.1).

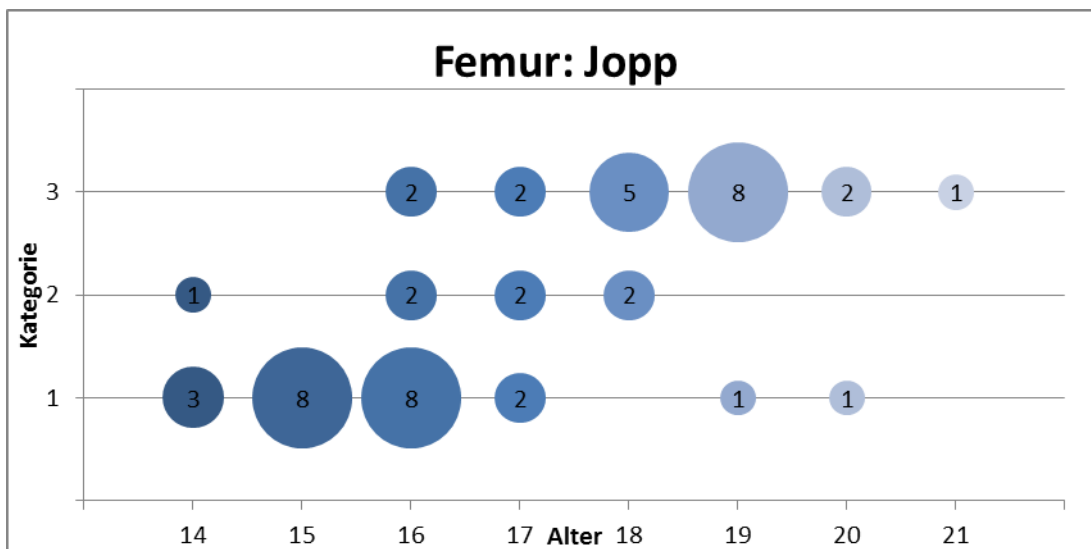


Abbildung 28: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter (Einteilung nach Jopp).

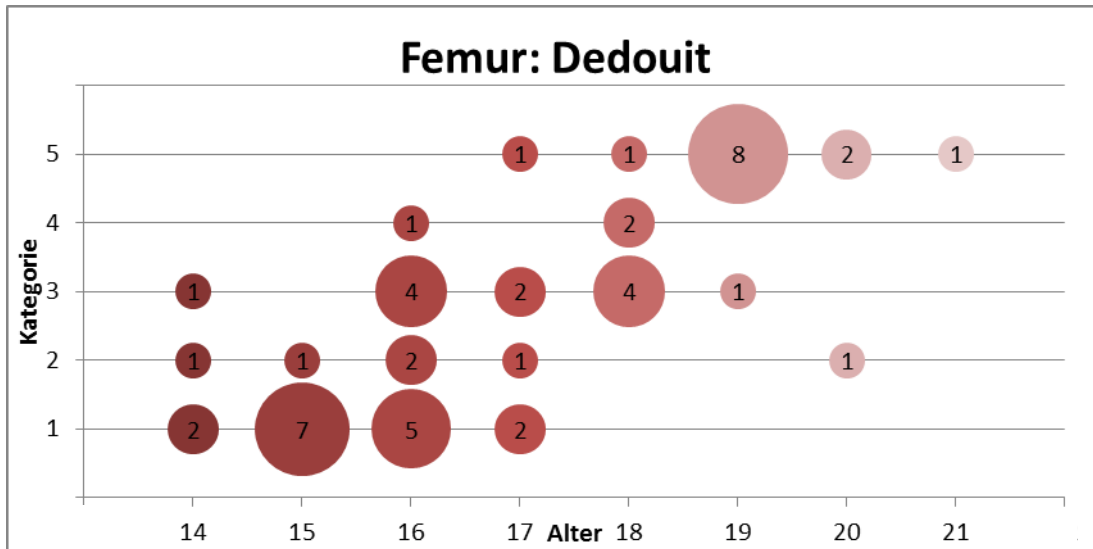


Abbildung 29: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter (Einteilung nach Dedouit).

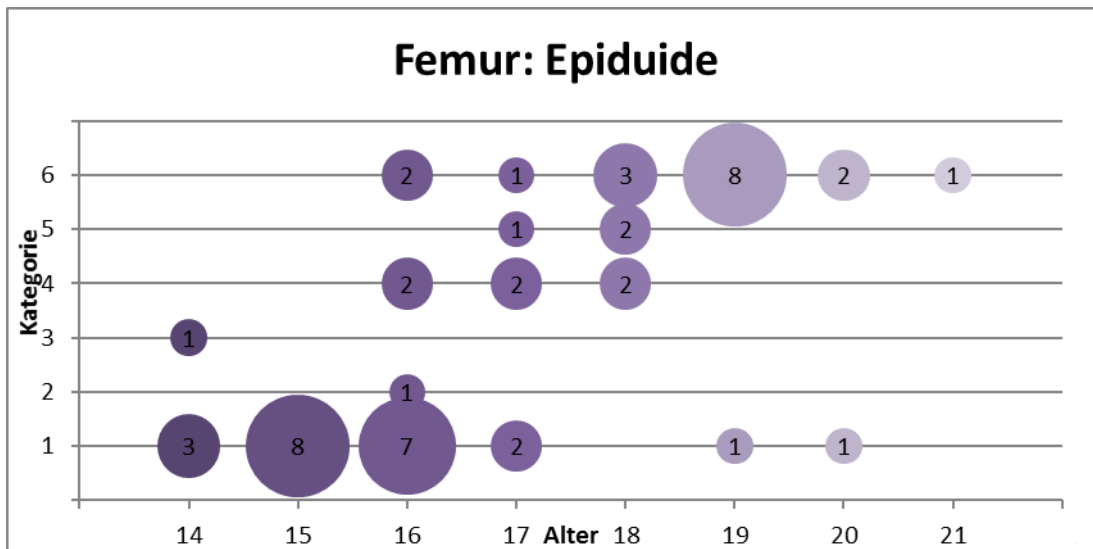


Abbildung 30: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter (Einteilung nach Epiguide).

Zu den Altersgrenzen 16 Jahre und 18 Jahre lässt sich schlussfolgern, dass ein Proband mit einer vollständig geschlossenen Wachstumsfuge (Jopp, Epiguide) mindestens 16 Jahre alt sein muss. Nach der Stadieneinteilung nach Dedouit kann ein Proband, der das erste Stadium aufweist, nicht älter als 17 Jahre alt sein.

3.4 Vergleich mit der Veröffentlichung von Dedouit et al.

Aus der Veröffentlichung von Dedouit et al. konnten die Daten extrahiert und nun mit den Ergebnissen aus dem vorliegenden Kollektiv verglichen werden.

Die Altersverteilung der Probanden zu den jeweiligen Altersklassen ist gut vergleichbar. In der vorliegenden Studie konnte eine größere Anzahl an Probanden eingeschlossen werden, wobei lediglich in den Randgruppen (14 und 21 Jahre) das Kollektiv weniger Probanden aufweist.

Tabelle 9: Altersverteilung der Probanden (Dedouit et al., 2012).

Alter	14	15	16	17	18	19	20	21	Summe
Probanden Dedouit	8	8	10	6	6	5	7	5	39
Probanden aktuell	4	8	12	6	7	9	3	1	50

Grundsätzlich wird bei der Auswertung der Daten von Dedouit et al. ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Alter und den zugewiesenen Stadien deutlich. Diese Daten zeigen einen graduellen Verschluss der Epiphysenfugen zwischen dem Alter 14 und 21. Hier ist der Verschlussprozess allerdings nicht auf wenige Jahre einzuschränken. Die Wachstumsfugen sind in den jüngeren Altersklassen eher offen und in den älteren zunehmend verschlossen. Der vollständige Verschluss der Wachstumsfuge wird im Zeitraum bis 21 Jahren bei Dedouit nicht abgebildet. In der vorliegenden Datengrundlage kann durchaus von einem Verschluss der Wachstumsfuge der Tibia ab 19 Jahren gesprochen werden (Ausnahme: Ausreißer vgl. 3.3.1). Zudem kann im Vergleich zur Analyse des Datenkollektivs der vorliegenden Studie hier nicht von einem Verschlusszeitraum zwischen dem 15. und 18. Lebensjahr gesprochen werden, da auch in den höheren Altersklassen durchaus schmale offene Fugen sichtbar sind (siehe Abbildung 31).

Bei der Begutachtung der extrahierten Daten ist besonders die geringe Streuung der Kategorien in den entsprechenden Altersklassen auffällig. Sowohl für die Tibia, als auch für das Femur sind pro Altersklasse höchstens drei verschiedene Stadien zu beobachten. In der Auswertung des Kollektivs aus dieser Studie wird eine deutlich größere Streuung deutlich. Dies wird besonders bei den 17-jährigen Probanden dieses Kollektivs beobachtet. Es zeigen sich für das Femur alle fünf Stadien (siehe Abbildung 29). Auch in den anderen Altersklassen sind, z.T. durch die Ausreißer, aber auch in den Stadien des Verschlussprozesses (siehe 3.3) deutlich mehr Stadien zu sehen.

Bei der genaueren Betrachtung der Verschlussstadien der Tibia fällt auf, dass kein Proband eine breite multilaminare Wachstumsfuge aufweist. Das steht im Gegensatz zu der Analyse des Datenkollektivs dieser Studie, bei dem drei Probanden im Alter von 14 und 15 Jahren diesem Stadium zugeordnet wurden. Ein weiterer Unterschied ist in den höheren Altersklassen zu finden, wobei im Alter von 19 und 20 Jahren eine breitere Streuung der Kategorien im Vergleich zum vorliegenden Datenkollektiv festzustellen ist. Eine weitere Besonderheit zeigt die Altersklasse von 18 Jahren. Hier ist im Vergleich zu vorherigen Altersklassen ein geringeres Verschlussstadium zu beobachten. Dies ist nicht physiologisch zu erklären und beruht vermutlich auf dem Einschluss von „Ausreißern“.

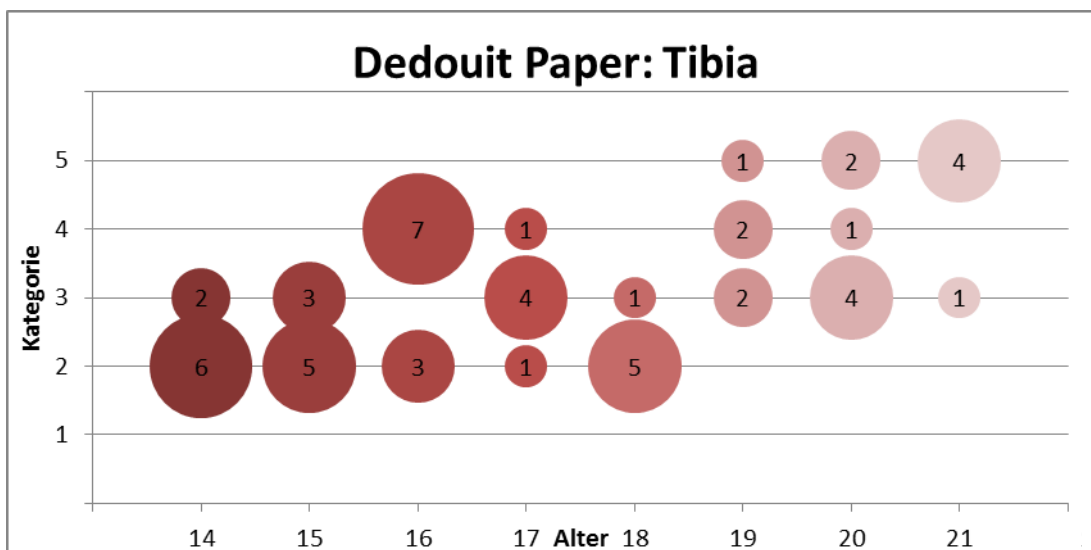


Abbildung 31: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter. Die Daten aus der Veröffentlichung von Dedouit *et al.* sind abgebildet.

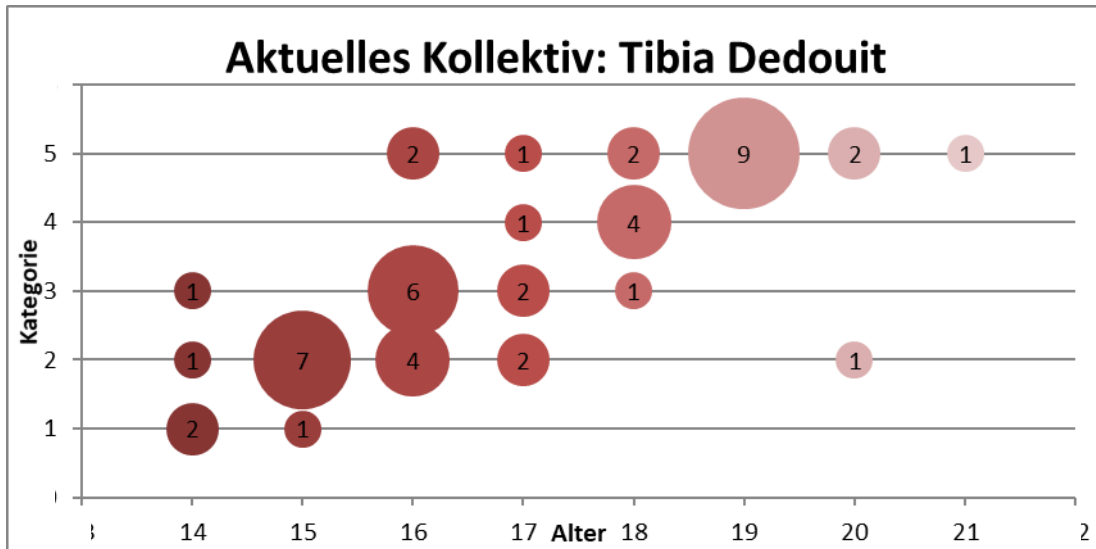


Abbildung 32: Verteilung der Kategorien der Tibia über das Alter. Die aktuell erhobene Datengrundlage ist abgebildet.

Bei der Beurteilung des Verschlusses des Femurs fällt besonders die fünfte Kategorie ins Auge. Hier ist im gesamten Altersspektrum kein Proband diesem Stadium zuzuordnen. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu der Untersuchung des vorliegenden Datenkollektivs, wo ab dem 18. Lebensjahr die Mehrheit der Probanden eine vollständig geschlossene Wachstumsfuge (Stadium 5) aufweist. Der generelle Trend des Verschlusses von niedrigen zu hohen Verschlussstadien wird durchweg deutlich. Hier ist eine homogene Verteilung der Verschlussstadien von offen zu geschlossen sichtbar, wobei keine Ausreißer zu beobachten sind.

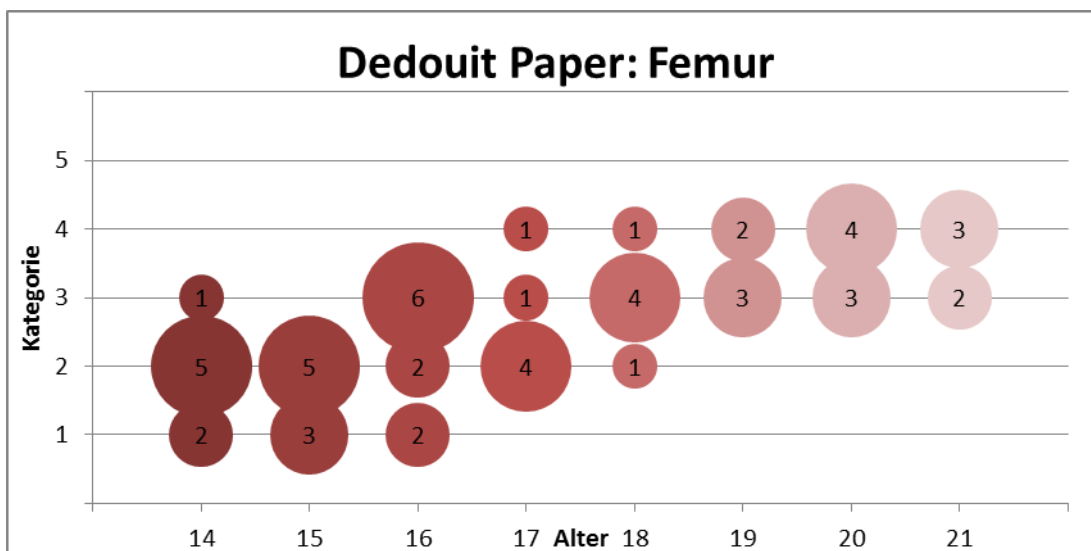


Abbildung 33: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter. Die Daten aus der Veröffentlichung von Dedouit et al. sind abgebildet.

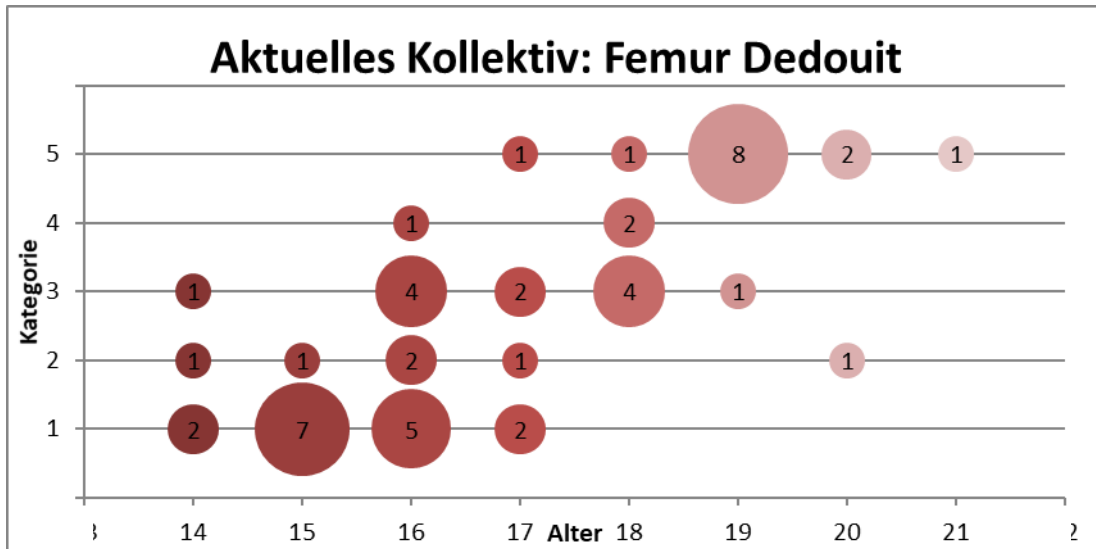


Abbildung 34: Verteilung der Kategorien des Femurs über das Alter. Die aktuell erhobene Datengrundlage ist abgebildet.

Diese unterschiedlichen Analysen zeigen, dass es unabdingbar ist die Methoden an einem einheitlichen Kollektiv zu vergleichen. Es wird deutlich, dass ansonsten ein differierendes Bild des Wachstumsfugenverschlusses entsteht.

3.5 Auswertung mit einer Support Vektor Machine (SVM)

Durch die Auswertung mit der SVM ist es möglich das Kollektiv automatisiert an der Altersgrenze 18 Jahre zu klassifizieren. Die Grundlage bilden die Daten über den Status der Wachstumsfugen der drei Knochen für jeden Probanden (siehe 2.5). Es wurde ein leave-one-out Verfahren durchgeführt.

Die Auswertung der SVM mit den verschiedenen Methoden zeigen insgesamt eine hohe Genauigkeit (0,86, bzw. 0,8). Dementsprechend ist die Fehlklassifikationswahrscheinlichkeit generell mit 0,14 bzw. 0,2 gering (Abbildung 35). Für alle Methoden lässt sich die gleiche Spezifität mit 0,85 erkennen, was die korrekte Einteilung der über 18-jährigen Probanden in diese Kategorie beschreibt. Bei der Sensitivität gibt es Unterschiede zwischen dem Epiguide (0,76) und Jopp, Dedouit (0,86). Die Sensitivität beschreibt die korrekte Erfassung der minderjährigen Probanden (unter 18 Jahre) (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Auswertung der SVM nach den verschiedenen Methoden

	Jopp	Dedouit	Epiguide
Genauigkeit	0,86	0,86	0,8
Fehlklassifikationswahrscheinlichkeit	0,14	0,14	0,2
Sensitivität	0,86	0,86	0,76
Spezifität	0,85	0,85	0,85

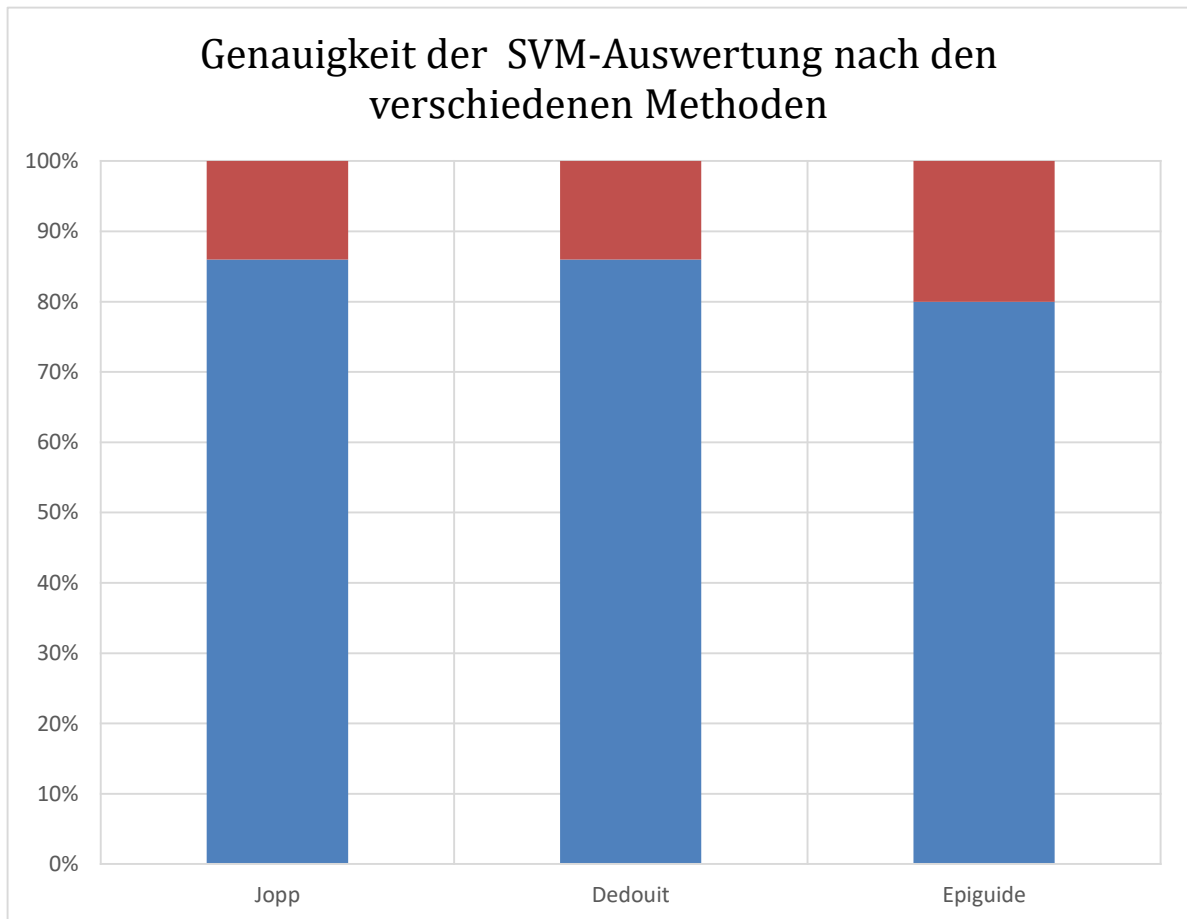


Abbildung 35: Genauigkeit der SVM-Auswertung an der Altersgrenze 18-Jahre nach den verschiedenen Methoden Jopp, Dedouit und Epiguide.

Die fehlklassifizierten Probanden werden nun genauer untersucht, um Gründe dieser falschen Einschätzung nachzuvollziehen. Generell konnte eine etwas bessere Klassifizierung der unter-18-Jährigen festgestellt werden (vgl. höhere Sensitivität), was in einer geringeren Anzahl der fälschlich über-18 klassifizierten Probanden deutlich wird (3 zu 4: Jopp und Dedouit; 3 zu 7: Epiguide).

Die Fehlklassifikation der Probanden in die Kategorie unter 18 Jahren zeigt einige Besonderheiten. Für alle Methoden lässt sich feststellen, dass einige fehlklassifizierte Probanden zwischen 16,88 und 17,05 Jahren eine geschlossene Wachstumsfuge zeigen (Proband Nr. 33,36,39,43; siehe Tabelle 11; Anhang 9.1). Durch die SVM können diese Probanden nicht richtig eingestuft werden, da durch die Hyperbenene Individuen mit einer geschlossenen Wachstumsfuge der höheren Kategorie zugeordnet werden (über 18 Jahre). Von diesen vier, in allen Methoden fehlklassifizierten Probanden, weisen drei gemäß des BMI's ein Übergewicht auf.

Durch den Epiguide konnten zu den vier bereits beschriebenen Probanden drei Weitere nicht richtig klassifiziert werden. Diese zeichnen sich durch einen nicht vollständigen, jedoch weit fortgeschrittenen Verschluss der Wachstumsfuge aus (Stadium 5: 75-100%; Stadium 4: 15-75%). Diese hohen Kategorien werden durch die SVM in die falsche Kategorie zugeordnet. Wenn die sieben Probanden, welche durch den Epiguide falsch klassifiziert wurden, betrachtet werden, fällt eine eher geringere Körperhöhe (sechs von sieben Probanden unter 180 cm) auf.

In der Kategorie über 18 wurden insgesamt vier Probanden falsch eingestuft, wobei nach jeder Methode jeweils nur drei Probanden falsch erkannt wurden. Hier zeigt sich ein gemischtes Bild der Stadien, wobei jeweils niedrigere Stadien zu beobachten sind. Dies führt wiederum zu einer Fehlklassifikation durch die SVM. Zwei der vier Probanden weisen eine große Körperhöhe (Nr.6: 192cm; Nr. 14: 195 cm) auf.

Diese Beobachtungen bezüglich des BMI und der Körperhöhe werden in der Diskussion (siehe 4.5) eingehend analysiert und in den Kontext gestellt.

Tabelle 11: Stadien der fehlklassifizierten Probanden für die verschiedenen Methoden. Rot unterlegt sind diejenigen Probanden, welche nach der entsprechenden Methode falsch klassifiziert wurden. Des Weiteren ist die Körpergröße und der zugehörige BMI aufgelistet.

Nummer	Alter	Dedouit			Jopp			Epiguide			Fehlklassifikation	Körpergröße in cm	BMI
		Tib	Fib	Fem	Tib	Fib	Fem	Tib	Fib	Fem			
	unter 18												
21	16,24	3	3	3	2	2	2	5	4	4	Epiguide	176	Normal
23	17,05	3	3	3	2	2	2	5	5	4	Epiguide	174	Normal
37	17,06	3	3	2	2	2	2	5	5	4	Epiguide	178	Normal
33	17,1	5	5	5	3	3	3	6	6	6	Alle	174	Übergewichtig
36	17,05	4	5	3	2	3	3	5	6	5	Alle	183	Übergewichtig
39	16,93	5	4	4	3	3	3	6	6	6	Alle	167	Normal
43	16,88	5	4	3	3	3	3	6	6	6	Alle	174	Übergewichtig
	über 18												
26	18,01	3	3	3	2	2	2	5	3	4	Alle	181	Normal
6	20,11	2	3	2	2	1	1	3	1	1	Alle	192	Normal
27	18,05	4	3	3	3	2	2	5	5	4	Dedouit	175	Normal
14	19,02	5	4	3	2	2	1	5	2	1	Jopp; Epiguide	195	Normal

4 Diskussion

Die Diskussion gliedert sich, in Anlehnung an die Ziele der Arbeit, in fünf Teile (vgl. 1.4). Zunächst wird die visuelle Begutachtung des Wachstumsfugenverschlusses erläutert und Bezüge zur Altersbestimmung hergestellt. Darauf aufbauend können Schlussfolgerungen gezogen werden, welche einen Methodenvergleich ermöglichen. Ein zentrales Ziel, die Erstellung des Epiguides und die Analyse der Stärken und Schwächen werden nachfolgend untersucht. Im nächsten Kapitel werden die Interobserver-Reliabilität und die Ergebnisse der Konfidenz diskutiert und somit die Anwendbarkeit der Methoden miteinander verglichen. Anschließend folgt eine Analyse der Daten aus der Veröffentlichung von Dedouit.

Die Auswertung und Erklärung der SVM zur Klassifizierung an der Altersgrenze 18 Jahre schließen die Diskussion ab.

- 1. Visuelle Analyse des Wachstumfugenverschlusses und Bedeutung für die Altersbestimmung sowie ein Vergleich der Methoden aus der Literatur (Jopp, Dedouit)
- 2. Einordnung und Beurteilung des Epiguides
- 3. Diskussion der Interobserver-Reliabilität und der Konfidenz sowie deren Bedeutung für die Anwendbarkeit der Methoden
- 4. Vergleich der Daten aus der Veröffentlichung von Dedouit et al. mit den vorliegenden Datenkollektiv
- 5. Auswertung und Analyse der Klassifikation an der Altersgrenze 18 Jahre mittels SVM

4.1 Wachstumsfugenverschluss und Vergleich der bestehenden Methoden

Bei der Begutachtung des Wachstumsfugenverschlusses lässt sich, wie auch ähnlich in der Literatur beschrieben (15-18 Jahre) (Marzi, 2010, siehe 1.1.3), der Epiphysenfugenverschluss für die Tibia mit 15-20 Jahren feststellen. Die Fibula zeigt eine geringere Altersspanne für den Verschluss zwischen 16 und 19 Jahren. Hier ist ebenfalls zu beobachten, dass der Verschluss mit 16 Jahren später beginnt. Es ist festzustellen, dass entgegen der bisherigen Meinung der Verschlusszeitpunkt der Wachstumsfuge der Fibula nach vorliegender Datenlage eher zwischen dem des Femurs mit 16-18 Jahren und dem der Tibia mit 15 und 20 Jahren liegt. Für das Femur ist der Verschlusszeitpunkt in der Literatur mit 16-24 Jahren etwas später als für die Fibula und Tibia (beide 15-18 Jahre) beschrieben. Auch in den vorliegenden Daten spiegelt sich dieser Verschlusszeitraum mit 16 bis 18 Jahren wider. Dies wird besonders bei der Auswertung der Methode nach Dedouit deutlich, wobei eine Doppellamelle bis zum 18. Lebensjahr zu beobachten ist.

Diese ermittelten Bereiche des Verschlusses der Wachstumsfuge ermöglichen den Einsatz als neue Methode zur Altersbestimmung. Es wird untersucht, inwieweit es möglich ist Grenzstadien zuzuordnen. Hierbei soll festgelegt werden, dass ein Proband, welcher ein bestimmtes Stadium aufweist, in einer bestimmten Altersspanne liegt. Somit wäre eine Einordnung in ein Mindest- oder Maximalalter möglich.

Für die Methode nach Jopp gilt, dass Probanden mit einer geschlossenen Wachstumsfuge aller drei Knochen mindestens 16 Jahre alt sein müssen, denn unter diesem Alter sind keine geschlossenen Wachstumsfugen zu beobachten. Ist die Wachstumsfuge der Tibia noch vollständig offen, muss gemäß den vorliegenden Ergebnissen der Proband minderjährig (unter 18 Jahre) sein, da keine offenen Wachstumsfugen über diesem Alter auftreten. Durch die bereits erwähnten Ausreißer ist diese Aussage nicht für die Fibula oder das Femur zu treffen.

Für die Methode nach Dedouit lässt sich festhalten, dass Probanden, welche bei der Tibia oder dem Femur dem Stadium 5 zugeordnet wurden, mindestens 16 Jahre alt sein müssen. Dieses Stadium ist für die Fibula erst mit 17 Jahren zu beobachten. Zeigt die Wachstumsfuge der Tibia oder der Fibula eine Doppellamelle (Stadium 1), ist der Proband noch unter 16 Jahre alt. Ist diese Doppellamelle für das Femur erkenntlich, ist der Proband jünger als 18 Jahre. Festzuhalten ist jedoch, dass diese Aussagen für dieses Kollektiv zu treffen sind und für eine Extrapolation noch größere Auswertungen nötig sind.

Bei dem Vergleich der beiden Methoden zeigt sich, dass die Verwendung unterschiedlicher Grundlagen (MRT- Wichtungen) zur Auswertung und Beurteilung der Stadien durchaus zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen führt. Durch die Verwendung von T1-gewichteten Daten für die Methode nach Jopp und T2-gewichtete Daten nach Dedouit ist für einen Probanden ein unterschiedliches Stadium nach den beiden Methoden festzulegen. Hierdurch entsteht ein leicht verändertes Bild des Verschlusses, was ggf. eine unterschiedliche Altersbestimmung bzgl. der beiden Methoden zur Folge hat.

Generell kann festgehalten werden, dass bereits mit der Methode nach Jopp der Wachstumsfugenverschluss deutlich wird. Die drei gewählten Stadien zeigen deutlich den Zeitpunkt des Verschlusses und ermöglichen zudem die Festlegung von bestimmten Mindestaltern für ein Stadium der Wachstumsfuge. Somit ist eine Eingrenzung des Alters bereits mit dieser Methode und den drei gewählten Stadien möglich.

Der Unterschied zu Dedouit liegt vor allem in der genaueren Unterscheidung der Stadien, die eine offene Wachstumsfuge beschreiben. Bei Dedouit gibt es hierfür drei Stadien, wobei nach Jopp nur ein Stadium diesen Zustand beschreibt. Diese Unterscheidung schlüsselt die jüngeren Probanden genauer auf, führt aber dadurch nicht zu einer besseren Analyse. Es ist zu klären ob diese Unterscheidungen eine genauere Auftrennung der Probanden an der Altersgrenze von 16 Jahren ermöglicht.

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass sowohl mit der T₁-TSE Sequenz, als auch mit der T₂-STIR (fettgesättigten) Sequenz eine quantitative Beurteilung der Verschlussphase möglich ist. Die aufgetretenen Probleme der Anwendbarkeit werden in Kapitel 4.3 genauer erläutert.

4.2 Einordnung Epiguide

Bei der neuen Stadieneinteilung wurde versucht eine möglichst genaue Aussage über den Verschlussprozess der Wachstumsfuge zu treffen. Es wurden zwei Kategorien für den offenen Zustand und drei für den Verschlussprozess gewählt. Die Einführung einer Abstandsmessung soll die Annahme, dass die Breite der Reservezone die Proliferationspotenz der Wachstumsfuge darstellt, berücksichtigen (Lüllmann-Rauch, 2012). Der Verschlussprozess sollte durch die prozentualen Abgaben spezifiziert werden. Für das Femur ist nach eingehender Analyse ein unregelmäßiger Verschluss besonders im Bereich der Kondylen aufgefallen. Dies wurde in der Stadieneinteilung berücksichtigt. Die Intention war es, durch diese genauere Aufschlüsselung die physiologischen Verhältnisse besser abzubilden. In der Auswertung der Daten zeigt sich deutlich, dass dieses Vorhaben in dem vorhandenen Datenkollektiv umgesetzt werden konnte. Im Unterschied zu der Auswertung nach Jopp werden nun vor allem die jüngeren Altersklassen genauer aufgeteilt.

In Bezug auf die spezifische Altersgrenze (16 / 18 Jahre) konnten, wie auch bei den Methoden nach Dedouit und Jopp, Grenzstadien zur Altersbestimmung festgelegt werden. Ein Proband, welcher ein Stadium 1 der Tibia aufweist kann gemäß dem vorliegenden Datenkollektiv nicht älter als 17 Jahre sein. Vergleichend mit den bestehenden Einteilungen kann jedoch durch die zusätzlichen Stadien in dem vorliegenden Datenkollektiv nicht genauer unterschieden werden.

Durch die exaktere Unterteilung der offenen Wachstumsfuge und des Verschlussprozesses werden jedoch einige interessante Aspekte deutlich. Es ist zu beobachten, dass es anders als die Auswertung von Jopp vermuten lässt auch in höherem Alter noch Probanden gibt, die ein niedriges Stadium zeigen. Durch diese genauere Darstellung wird vermutlich der tatsächliche Verschluss genauer abgebildet. Dies hat zur Folge, dass bei einem Vergleich mit einer größeren Population in Bezug auf die Beurteilung des Alters eine bessere Datengrundlage und damit ein besseres Abbild der größeren Population gegeben ist. Ein weiterer Punkt ist die Möglichkeit der genaueren Unterteilung der jüngeren Probanden. Die Unterscheidung der offenen Wachstumsfuge in eine weit offene (>1,5mm) und eine durchgehend offene Wachstumsfuge bietet den Vorteil der genaueren Differenzierung der jüngeren Altersklassen. Für diese Abschätzung ist jedoch das Kollektiv mit 12 Probanden für die Altersklassen 14 und 15 recht klein. Eine deutlichere Aufsplitterung wäre mit der Ausweitung des Datenkollektivs gegeben.

4.3 Interobserver-Reliabilität und Konfidenz

Die Auswertungen der Interobserver-Reliabilität und der Konfidenz zeigen Unterschiede zu den Berechnungen, die in den ursprünglichen Veröffentlichungen beobachtet wurden. Der vorgestellte Kappa-Wert von Dedouit für die Tibia mit 0,96 und für das Femur mit 0,86 weisen eine deutliche Diskrepanz zu den hier ermittelten Werten von 0,34 (Tibia) und 0,41 (Femur) auf. Auch nach der Auswertung von Jopp et al. sind diese Probleme zu beobachten. Im Vergleich zum vorliegenden Wert von 0,62 (Tibia) wurde in der ursprünglichen Auswertung ein Wert von 0,9 erreicht (Jopp et al., 2010).

Unabhängig von der Art der Auswertung verdeutlichen diese Werte die Schwierigkeit einer exakten Auswertung der Epiphysenfuge und Bestimmung eines Stadiums. Vor dem Hintergrund der Altersbestimmung, welche enorme Konsequenzen für die jeweiligen Probanden mit sich führt, zeigt diese Untersuchung, dass eine durch einen Beobachter durchgeführte Bestimmung des Stadiums fahrlässig wäre. Es wird klar, dass bei einer Anwendung in breiterem Umfang mehrere Beobachter eine Bestimmung des Stadiums durchführen sollten.

Bei dem Vergleich der Kappa-Werte für die verschiedenen Methoden fällt keine Systematik auf. Nach Jopp und dem Epiguide erreicht die Fibula jeweils den höchsten Wert. Nach Dedouit ist es das Femur, gefolgt von der Fibula. Dies ist eventuell mit dem vermehrten Auftreten der Doppellamelle für das Femur zu erklären. Der schlechteste Wert für alle Methoden wird jeweils von der Tibia erreicht, welche scheinbar schwierig einzuordnen ist.

Der Vergleich der Methoden zeigt für Jopp die besten Werte, gefolgt vom Epiguide und Dedouit mit einer mittelmäßigen Interobserver-Reliabilität. Hier ist zu beachten, dass eine höhere Anzahl an Stadien zu schlechteren Kappa-Werten führt (Powers, 2012). Somit sind die Werte für Dedouit und den Epiguide im Vergleich etwas besser anzusiedeln und insgesamt nicht direkt miteinander vergleichbar. Ein weiterer Punkt sind die Konsequenzen einer unterschiedlichen Zuordnung der Kategorien. Auch hierbei ist die Anzahl der verschiedenen Stadien maßgebend. Wenn bei der Methode nach Jopp ein unterschiedliches Stadium angegeben wird, führt dies direkt zu einer Abweichung in der Altersbestimmung. Wird anstelle eines Stadiums 2 ein Stadium 3 ermittelt, hat dies zur Folge, dass ein Proband als mindestens 16 Jahre alt angesehen wird. Kommt diese unterschiedliche Einteilung bei der Methode nach Dedouit oder des Epiguides vor, hat dies weniger Auswirkungen auf die Altersbestimmung, da sich hier die Stadien weniger stark unterscheiden und somit einen

geringeren Einfluss nehmen. Wenn eine SVM zur Hilfe genommen wird und anstelle des Stadium 5 (nach dem Epiguide) das Stadium 6 zugewiesen wird, führt dies weiterhin zur Einstufung des Probanden in die Kategorie älter als 18 Jahre. Diese Gesichtspunkte verdeutlichen, dass die Kappa-Werte der Interobserver-Reliabilität in den Kontext gestellt werden müssen. Die hohen Werte für den Epiguide zusammen mit dem Vorteil einer Stadieneinteilung, welche den Verschluss genauer aufschlüsseln zeigen hier die Vorteile der Methode auf.

Bei der Betrachtung der Konfidenz zeigt der Epiguide den besten Wert, gefolgt von der Methode nach Jopp und Dedouit. Hier sind die Unterschiede scheinbar geringer. Die Zuhilfenahme der Sicherheit, mit der eine Kategorie zugeordnet werden konnte, bietet den Vorteil einer Einschätzung, wie gut einem Medizinstudenten die Einordnung der Stadien fiel. Es wird deutlich, dass eine exakte Beschreibung sowie die eindeutige Definition der Stadien eine elementare Rolle spielen. Zudem erscheint es plausibel, dass die beobachteten anatomischen Besonderheiten durch die Einteilung erfasst wurden, was eine erleichterte Einteilung möglich macht. Für die Praxis hat dies zur Folge, dass durchgeführte Altersbestimmungen unter Kollegen diskutiert werden können und möglicherweise einvernehmlich entschieden werden kann.

Der Epiguide unterscheidet die Stadien des Femurs auf der einen und der Tibia/Fibula auf der anderen Seite. Es ist zu vermuten, dass die anders gewählten Stadien für das Femur eine eindeutigere Einteilung ermöglichen, was sich in dem insgesamt höchsten Konfidenz-Wert wiederfinden lässt. Auch dieser Aspekt zeigt die Bedeutung einer Unterscheidung in der Stadieneinteilung der verschiedenen Knochen auf.

Die beschriebenen Schwierigkeiten (vgl. 3.5) sind zum Teil der Herangehensweise der Einteilung in feste Stadien geschuldet und nicht zu verhindern. Bei der Abstandsmessung ist besonders die einheitliche Fensterung von Bedeutung. Dies wurde durch die automatisierte Erfassung der Grauwerte in Betracht gezogen. Ein weiteres Problem hierbei ist die standardisierte Erfassung derselben Messposition, welche nie ganz einheitlich sein kann. Auch die Messung an sich kann durch die Erfassung nur weniger Pixel einen unterschiedlichen Wert ergeben und damit zu einer Einordnung in ein anderes Stadium führen.

4.4 Vergleich mit Paper Dedouit et al.

Bei dem Vergleich mit den Daten von Dedouit et al. ist zunächst der ähnliche Trend des Verschlusses der Wachstumsfugen hervorzuheben. Auffallend sind drei deutliche Unterschiede zu dem vorliegenden Kollektiv. Zunächst ist eine geringere Streuung der Stadien zu beobachten. Des Weiteren lässt sich in den Daten von Dedouit kein Proband für das Femur dem Stadium fünf zuordnen, wobei in dem vorliegenden Kollektiv 13 Probanden in dieses Stadium fallen. Eine Möglichkeit der Erklärung dieses Phänomens bildet die zu Grunde liegende Population. Es ist durchaus möglich, dass es zwischen Probanden aus Frankreich und aus Deutschland Unterschiede im Zeitraum und der Variabilität des Wachstumsfugenverschlusses gibt. Ein weiterer Erklärungsansatz dieser Diskrepanzen könnte auf einer unterschiedlichen Auffassung der Stadien darstellen beruhen. Durch den Vergleich mit den Daten aus dem Paper von Dedouit et al. lassen sich nun auch die Ausreißer besser erklären. In Abschnitt 4.1 wurde beschrieben, dass Proband Nr. 6 für das Femur dem Stadium 2 zugeordnet wurde und damit eine Sonderstellung für diese Altersklasse einnimmt. Durch den Vergleich mit Dedouit ist nun zu erkennen, dass in diesem Kollektiv sogar vier Probanden diesem Stadium zugeordnet wurden und es somit durchaus als physiologisch zu betrachten ist.

Als drittes ist die Altersverteilung der Altersklasse 18 Jahre der Tibia ungewöhnlich und nicht nach physiologischen Veränderungen zu erklären. Dies könnte wie auch im vorliegenden Datenkollektiv durch Ausreißer begründet sein, welche durch einen physiologischen Prozess, zum Beispiel eine große Körperhöhe, ein längeres Offenbleiben der Wachstumsfuge zur Folge haben.

Diese Auswertungen zeigen, dass die Auswahl der Population einen erheblichen Faktor darstellt. Der hier zu beobachtende Unterschied zwischen deutschen und französischen Populationen steht in Einklang mit den beschriebenen ethnischen Unterschieden (vgl. 1.2). Im Hinblick auf Folgestudien ist demnach die Wahl der Population und die diesbezügliche Einteilung der Probanden essentiell.

4.5 Support Vektor Maschine an der Altersgrenze 18 Jahre

Die Durchführung der SVM bietet die Möglichkeit auf Basis der zugeteilten Stadien eine automatisierte Einteilung an der Altersgrenze 18 Jahre durchzuführen. Dieses Verfahren hat den Vorteil einer objektivierbaren Durchführung der Klassifizierung in älter, oder jünger als 18 Jahre auf Basis einer in einer bekannten Referenzpopulation gewonnenen Einteilung. Diese Ergebnisse stellen die übergeordnete Fragestellung dieser Studie dar, welches als primäres Ziel die Klassifizierung der Probanden an der rechtlich relevanten Altersgrenze von 18 Jahren hat.

Die gewonnenen Ergebnisse der SVM zeigen eine hohe Genauigkeit (0,86, bzw. 0,8) für die drei verschiedenen Methoden. Die Spezifität liegt für die Methoden nach Jopp, Dedouit und dem Epiguide mit 0,85 auf einem hohen Niveau. Zu beachten ist die unterschiedliche Sensitivität, welche die korrekte Klassifizierung der unter 18-Jährigen beschreibt. Für Jopp und Dedouit liegt dieser Wert bei 0,86, für den Epiguide bei nur 0,76. In der Rechtsprechung bezüglich der Frage nach Asyl gilt *in dubio pro reo*, was in diesem Zusammenhang eine höhere Sensitivität in den Vordergrund stellt. Dieser Wert ist für Jopp und Dedouit deutlich höher und beschreibt die Überlegenheit dieser Methoden gegenüber des Epiguides.

Die fehlklassifizierten Probanden in der Kategorie unter 18 Jahren zeigen zum Teil eine bereits geschlossene Wachstumsfuge auf (Proband Nr. 33,36,39,43 vgl. 3.5). Durch die SVM können diese Probanden nicht richtig eingestuft werden, da die Hyperebene Individuen mit einer geschlossenen Wachstumsfuge der höheren Kategorie zuordnet (über 18 Jahre). Durch die Verwendung des Verschlussgrades der drei Knochen als Parameter der SVM lassen diese Stadien keine andere Einteilung zu. Lediglich eine Ausweitung der Parameter (vgl. BMI) könnte Abhilfe schaffen. Hier ist hervorzuheben, dass 75% der fälschlicherweise in die jüngere Kategorie eingeordneten Probanden gemäß einem BMI (über 25) als übergewichtig gelten. Der Einfluss von Östrogenen auf den Wachstumsfugenverschluss wurde bereits in Kapitel 0 diskutiert. Der nachweislich höhere Serumspiegel von Östrogenen bei Übergewichtigen (Björntorp, 1997; Frisch, 1985; Schneider et al., 1979) kann ein Grund für einen vorzeitigen Ablauf des Wachstums, bzw. den vorzeitigen Verschluss der Wachstumsfuge darstellen. Die Beobachtung des relativ früheren Verschlusses der Wachstumsfuge bei einem übergewichtigen Probanden (BMI) sollte in Zukunft weiter eruiert werden.

Bei dem Epiguide fallen drei weitere falsch klassifizierte Probanden auf. Durch die genauere Unterscheidung des Status des Wachstumsfugenverschlusses ist es hier möglich, den weiter fortgeschrittenen Verschluss der Epiphysenfuge genau zu dokumentieren (Stadium 5: 75-

100% verschlossen). Diese höheren Stadien führen zu der Einordnung der Probanden in die Kategorie älter als 18 Jahre. Eine Ausweitung des Kollektivs könnte diese fehlerhafte Klassifikation vermeiden, indem ein genaueres Abbild der vorherrschenden Stadien an der Grenze 18 Jahre eine bessere Einteilung ermöglicht. Durch die andere Wahl der Kategorien sind diese Fehlklassifikationen nicht bei der Methode nach Jopp und Dedouit zu beobachten. Die genauere Unterscheidung (nach dem Epiguide) führt bei der Klassifikation zu einer fehlerhaften Einteilung in die Kategorie älter als 18 Jahre. Auffallend bei den Fehlklassifikationen des Epiguides ist die relativ gesehene geringe Körperhöhe, welche bei sechs der sieben Probanden unter 180 cm liegt. Auch diese Beobachtung macht deutlich, dass zu den bereits verwendeten Parametern, das Stadium des Wachstumsfugenverschlusses der drei Knochen noch weitere Parameter möglicherweise eine fehlerfreie Klassifikation ermöglichen.

In der Gruppe der über 18-Jährigen finden sich ebenfalls einige fehlklassifizierte Probanden. Diese weisen niedrige Stadien auf und werden somit in die jüngere Klasse eingestuft. Besonders auffällig sind hierbei zwei Probanden mit einer großen Körperhöhe, welche eine noch offene oder nur geringfügig geschlossene Epiphysenfuge zeigen. Auch bei diesen Beispielen wird deutlich, dass eine Zuhilfenahme der Körperhöhe als weiterer Parameter eine genauere Klassifikation ermöglichen könnte.

5 Fazit

Durch die Auswertung anhand eines einheitlichen Kollektivs kann erstmals die Altersbestimmung der Methoden nach Jopp und Dedouit sowie des Epiguides evaluiert und verglichen werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass es uns erstens möglich ist aufgrund der visuellen Begutachtung unter Benutzung extremer Stadien entsprechende rechtlich relevante Altersstufen zu unterscheiden. Zweitens ermöglicht uns die Benutzung einer SVM mit den Merkmalen der Stadien der drei Knochen eine Klassifizierung der Altersgrenze 18 Jahre. Dies ist als ersten Schritt zu werten, wobei weitere Analysen mit einem ausgeweiteten Datenkollektiv zwingend notwendig sind.

Aufgrund der visuellen Begutachtung kann geschlussfolgert werden, dass Probanden mit einer vollständig offenen Wachstumsfuge der Tibia bei der Auswertung bei Jopp / Epiguide nicht älter als 17 Jahre sein können und damit zum Beispiel als UMF gelten. Ist diese Wachstumsfuge vollständig geschlossen, kann geschlussfolgert werden, dass der Proband mindestens 16 Jahre alt ist. Auch für die Auswertung nach Dedouit ist diese Herangehensweise möglich. Hier können die letzten weit offenen Wachstumsfugen des Femurs mit 17 Jahren erkannt werden (UMF).

Der Vergleich des vorliegenden Datenkollektivs mit der Veröffentlichung von Dedouit *et al.*, 2012 zeigt die Bedeutung der Evaluation der verschiedenen Daten an einem einheitlichen, gemeinsamen Datenkollektiv. Die beobachteten Differenzen bezüglich der Verschlussgrade in den verschiedenen Altersklassen (siehe 3.4) machen die Notwendigkeit einer vergleichenden Analyse deutlich.

Bei der Klassifizierung per SVM zur Unterscheidung der Altersgrenze von 18 Jahren zeigt sich eine recht hohe Genauigkeit mit 86% (Jopp, Dedouit) bzw. 80% (Epiguide). Die Spezifität ist bei allen drei Methoden mit 85% auf einem hohen Niveau. Die höhere Sensitivität bei der Einteilung nach Jopp und Dedouit zeigt eine verbesserte Einteilung in die Klasse über 18 Jahre. Für die Altersbestimmung gilt *in dubio pro reo*, weswegen eine höhere Sensitivität als wichtiger angesehen wird.

Als Folge dessen kann der Schluss gezogen werden, dass die Stadieneinteilung nach Jopp zu bevorzugen ist. Ihre Vorteile bilden die gut zu bestimmenden Stadien (vgl. Inter-Observer-

Reliabilität) sowie die hohe Genauigkeit bei der Auswertung der SVM. Zu beachten ist jedoch, dass der Verschlussprozess durch den Epiguide und Dedouit genauer aufgeschlüsselt wird. Die Kombination aus hohen Werten für die Inter-Oberserver Reliabilität und Konfidenz sowie eine detaillierte Abbildung des physiologischen Wachstumsfugenverschlusses lassen den Epiguide in den Fokus rücken. Auch hierbei sind genauere Untersuchungen mit einem größeren Datenkollektiv, insbesondere der jüngeren Altersklassen zur Evaluierung notwendig.

6 Ausblick

Aktuell wird an der Identifikation von weiteren Parametern zur Ergänzung des Merkmalsraums der SVM gearbeitet, um den Bereich der unter 18-jährigen genauer klassifizieren zu können. Hier werden die Körperhöhe sowie das Körpergewicht (BMI) weiter untersucht.

Die Erstellung eines homogenen, großen und prospektiven Probandenkollektivs ist zurzeit in Bearbeitung. Dabei werden Probanden aller Altersklassen zu drei Zeitpunkten untersucht und somit ein genaues Bild des Wachstumsfugenverschlusses erstellt.

Parallel sollen die Erkenntnisse bezüglich einer geeigneten Einteilung der Stadien algorithmisch umgesetzt und somit eine computergestützte Bestimmung des Verschlussgrades zur Evaluation der Altersbestimmung an größeren Datenkollektiven ermöglicht werden. Dies scheint aufgrund der Auswertungen der Interobserver-Reliabilität als besonders wichtig. Eine automatisierte Erfassung der Epiphysenfuge mit einer darauffolgenden SMV könnte die Probleme der subjektiven Beurteilung der Epiphysenfugen beheben. Ein anderer Vorteil ist die automatisierte Erfassung der kompletten Wachstumsfuge. Hierbei gibt es keinen Informationsverlust, da alle MRT-Schichten zur Erstellung eines Abbildes genutzt werden (Übergang von 2D zu 3D). Auch die Dicke der Wachstumsfuge und dessen damit verbundener Proliferationspotenz werden dargestellt (0).

7 Zusammenfassung / Conclusion

Die Feststellung des Alters bei Personen ohne zuverlässig dokumentiertes Geburtsdatum steht momentan im Fokus der forensischen Forschung. Ein zentrales Problem sind die zum Teil veralteten und uneinheitlichen zugrundeliegenden Daten (Greulich und Pyle, 1959). Aktuell wird zudem zunehmend an röntgenfreien Methoden zur Altersbestimmung geforscht, wobei die Knochen des Knies in den Fokus gerückt sind (Dedouit et al., 2012; Jopp et al., 2010; Krämer et al., 2014b; Saint-Martin et al., 2014). Hierbei werden für jeden Probanden Stadien des Wachstumsfugenverschlusses auf der Grundlage von Knie-MRT Daten festgelegt und somit soll auf einer größeren Datengrundlage ein Alter, bzw. eine Altersspanne zugeordnet werden.

Das Ziel der Arbeit beinhaltet den Vergleich zweier bestehenden Methoden (Jopp, Dedouit) sowie die Erstellung einer neuen Einteilung des Epiphysenfugenverschlusses an einem einheitlichen Kollektiv. Zunächst erfolgte die Evaluation der bestehenden Methoden zur Differenzierung des Wachstumsfugenverschlusses. Aus diesen ersten Ergebnissen konnte nachfolgend unter Beachtung der Probleme der Analysen sowie auf der Basis der anatomischen und physiologischen Besonderheiten des Epiphysenfugeverschlusses der Epiguide konzipiert werden. Der Vergleich der Methoden (Jopp, Dedouit, Epiguide) erfolgte über die Erstellung einer Inter-Observer Reliabilität, der visuellen Auswertung der Stadien des Wachstumsfugenverschlusses und dessen Anwendbarkeit zur Altersbestimmung, sowie der Verwendung einer Support-Vector Maschine zur Bestimmung des Alters anhand einer Trennungsebene.

Die Inter-Observer Reliabilität überprüft die einheitliche Zuordnung der Stadien durch verschiedene Untersucher. Die Ergebnisse zeigen den höchsten Wert für die Methode nach Jopp, gefolgt vom Epiguide und einen eher niedrigeren Wert für die Methode nach Dedouit. Anzumerken ist hierbei, dass eine höhere Anzahl von Stadien (Jopp: 3; Dedouit: 5; Epiguide: 6) gezwungenermaßen eine niedrigere Inter-Observer-Reliabilität ergibt (vgl. 2.7). In Zusammenschau der Ergebnisse ist der Epiguide in dieser Hinsicht hervorzuheben (siehe 3.2).

Die Analyse der Stadienverteilung der zugrundeliegenden Population ermöglicht die Feststellung von Grenzstadien, nach denen ein Proband eine gewisse Altersgrenze nicht über- oder unterschreitet. Diese Grenzstadien konnten für alle drei Methoden festgestellt werden und ermöglichen somit die Altersbestimmung einer Person. Es muss jedoch bedacht werden, dass definitiv größere und gegebenenfalls den verschiedenen Ethnien zugeordnete Kollektive zur Überprüfung nötig sind (Gohlke und Woelfle, 2009; Mora et al., 2001; Onteli und Barlow, 1996).

Die Auswertung der Ergebnisse der Support-Vector Maschine, welche zu den lernbasierten Klassifikationsverfahren gehört, ergab für die Methoden nach Jopp und Dedouit eine Genauigkeit von 86% und für den Epiguide eine Genauigkeit von 80%.

Dieser Vergleich an einem einheitlichen Kollektiv gibt erstmals Aufschluss über die Genauigkeit und Anwendbarkeit der Verwendung des Wachstumsfugenverschlusses als Mittel zur Altersbestimmung. Im Allgemeinen wird deutlich, dass die Varianz der Stadieneinteilung groß und damit die exakte Zuordnung und das zugrundeliegende Kollektiv von immenser Bedeutung ist. Die genauere Abbildung des physiologischen Wachstumsfugenverschlusses stellt den Vorteil des Epiguides dar. Somit ist auch auf Grund der Bedeutung einer Altersbestimmung für den Probanden der neu entwickelte Epiguide und die bestehende Stadieneinteilung nach Jopp in den Fokus zu rücken. Es ist festzuhalten, dass für alle drei Methoden Grenzstadien bestimmt werden konnten, was eine erste Möglichkeit zur Altersbestimmung darstellt.

Conclusion

The determination of the age of people without a reliably documented date of birth is of current interest in forensic research. A central problem is the outdated and uneven distributed underlying data (Greulich and Pyle, 1959). Research is recently focussing on x-ray free methods, in which the bones of the knee are examined (Dedouit et al., 2012; Jopp et al., 2010; Krämer et al., 2014b; Saint-Martin et al., 2014). In these studies, Jopp and Dedouit determined stages of the closure of the growth plate for each person. Based on an underlying bigger data collective an age or an age range can be determined for each individual.

The aim of this study is to compare two existing methods of differentiating the closing process of the epiphysis (Jopp, Dedouit) and to develop a new classification. After first analysis of the existing methods, the Epiguide was conducted taking existing problems into account and focussing on the anatomy and on the physiology of the bones and the closure of the growth plate.

The comparison of the methods (Jopp, Dedouit, Epiguide) was obtained by creating an Inter-Observer Reliability, the visual analysis of the closure of the growth plate and its applicability to determine the age of a person, as well as the utilisation of a support-vector machine to obtain an age estimate. This comparison is based on an evenly distributed homogenous population.

The inter-observer reliability reviews the consistent assignment of the stages by different observers. The results show the highest value for Jopp's method, followed by the Epiguide and a rather low value for Dedouit's method. Nevertheless, it must be taken to consideration, that a higher number of stages (Jopp: 3, Dedouit: 5, Epiguide 6) necessarily leads to a lower inter-observer reliability.

The analysis of the results of the support-vector machine, which is a learning-based classification system, shows an accuracy of 86% for Jopp's and Dedouit's methods and an accuracy of 80% for the Epiguide.

The visual analysis shows the applicability in the process of age determination. Determining stages in which no person is older or younger than a specific age can be shown for all three methods and thus be used to assign an age to a person. It has to be taken into consideration that it is essential to base these important decisions on a bigger and homogenous underlying data collective (Gohlke and Woelfle, 2009; Mora et al., 2001; Onteli and Barlow, 1996).

In conclusion, this comparison on an evenly distributed and homogenous data-collective shows the accuracy and applicability of using the MRI-based stages on the growth plate of the knee to determine an age of a person. The new classification, the Epiguide, was conducted and showed promising results. It can be shown, that the variance of the stage assignment is large and the exact and correct classification is of importance. The exact display of the physiological closure of the growth plate is an advantage of the Epiguide, hereby the classification into the six stages is comparatively easy. In conclusion the Epiguide and the classification of Jopp are to be considered as the most applicable and to be focused on. The usage of stages in which a person is allocated a specific age or age range can be seen for all three methods, which highlights the possibility of using this classification for age determination.

8 Literaturverzeichnis

- Baurmann, T., 2007. Ultrastruktur und Biochemie der Epiphysenfuge. Diss. Uni München 1–63.
- Björntorp, P., 1997. Hormonal control of regional fat distribution. *Hum. Reprod.* 21–25.
- Böhm, a., Friese, E., Greil, H., Lüdecke, K., 2002. Körperliche Entwicklung und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen. Analyse von Daten aus ärztlichen Reihenuntersuchungen des öffentlichen Gesundheitsdiensts im Land Brandenburg. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 150, 48–57.
- Buckley, M.B., Clark, K.R., 2017. Forensic Age Estimation Using the Medial Clavicular Epiphysis: A Study Review. *Radiol. Technol.* 88, 482–498.
- Cameriere, R., Cingolani, M., Giuliadori, a., De Luca, S., Ferrante, L., 2012. Radiographic analysis of epiphyseal fusion at knee joint to assess likelihood of having attained 18 years of age. *Int. J. Legal Med.* 126, 889–899.
- Craig, J.G., Cody, D.D., van Holsbeeck, M., 2004. The distal femoral and proximal tibial growth plates: MR imaging, three-dimensional modeling and estimation of area and volume. *Skeletal Radiol.* 33, 337–344.
- Davies, D. a, Parsons, F.G., 1927. The Age Order of the Appearance and Union of the Normal Epiphyses as seen by X-rays. *J. Anat.* 62, 58–71.
- Dedouit, F., Auriol, J., Rousseau, H., Rougé, D., Crubézy, E., Telmon, N., 2012. Age assessment by magnetic resonance imaging of the knee: A preliminary study. *Forensic Sci. Int.* 217, 232.
- Demirjian, A., Goldstein, H., Tanner, J.M., 1973. A New system of Dental Age Assessment.
- Dvorak, J., George, J., Junge, A., Hodler, J., 2007. Age determination by magnetic resonance imaging of the wrist in adolescent male football players. *Br. J. Sports Med.* 41, 45–52.
- Frisch, R.E., 1985. Fatness, menarche, and female fertility. *Perspect. Biol. Med.* 28, 611–633.
- Geserick, G., Schmeling, A., 2011. Qualitätssicherung der Forensischen Altersdiagnostik bei lebenden Personen. *Rechtsmedizin* 21, 22–25.
- Gohlke, B., Woelfle, J., 2009. Growth and puberty in German children: is there still a positive secular trend? *Dtsch. Arztebl. Int.* 106, 377–382.
- Gonsior, M., Ramsthaler, F., Birngruber, C., Obert, M., Verhoff, M.A., 2016. The completely fused medial clavicular epiphysis in high-frequency ultrasound scans as a diagnostic criterion for forensic age estimations in the living. *Int. J. Legal Med.* 130, 1603–1613.
- Greulich, W., Pyle, S., 1959. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and

- wrist. Stanford University Press, Stanford, California.
- Hefti, F., 2014. *Kinderorthopädie in der Praxis*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Ivanciuc, O., 2007. Applications of support vector machines in chemistry. *Rev. Comput. Chem.* 23, 291–400.
- Joachims, T., 2000. Estimating the Generalization Performance of a SVM efficiently. 17th Int. Conf. Mach. Learn. 431–438.
- Jopp, E., Schröder, I., Maas, R., Adam, G., Püschel, K., 2010. Proximale Tibiaepiphyse im Magnetresonanztomogramm: Neue Möglichkeit zur Altersbestimmung bei Lebenden? *Rechtsmedizin* 20, 464–468.
- Kauffmann, G., Sauer, R., Weber, W., 2011. *Radiologie Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*. Urban und Fischer.
- Krämer, J.A., Schmidt, S., Jürgens, K.U., Lentschig, M., Schmeling, A., Vieth, V., 2014a. The use of magnetic resonance imaging to examine ossification of the proximal tibial epiphysis for forensic age estimation in living individuals. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 10, 306–313.
- Krämer, J.A., Schmidt, S., Jürgens, K.U., Lentschig, M., Schmeling, A., Vieth, V., 2014b. Forensic age estimation in living individuals using 3.0T MRI of the distal femur. *Int. J. Legal Med.* 128, 509–514.
- Landis, J.R., Koch, G.G., 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159–174.
- Lockemann, U., Fuhrmann, A., Püschel, K., Schmeling, A., Geserick, G., 2004. Arbeitsgemeinschaft für forensische Altersdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin. Empfehlungen für die Altersdiagnostik bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen außerhalb des Strafverfahrens. *Rechtsmedizin* 14, 123–125.
- Lüllmann-Rauch, R., 2012. *Taschenlehrbuch Histologie*, Thieme.
- Marshall, W. a., Tanner, J.M., 1970. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch. Dis. Child.* 45, 13–23.
- Marzi, I., 2010. *Kindertraumatologie*, 2. Auflage. ed. Springer, Frankfurt am Main.
- Milz, S., Boszczyk, A., Putz, R., 2002. Entwicklung und funktionelle Struktur der Epiphysenfugen. *Orthopäde* 31, 835–840.
- Mora, S., Boechat, M.I., Pietka, E., Huang, H.K., Gilsanz, V., 2001. Skeletal age determinations in children of European and African descent: applicability of the Greulich and Pyle standards. *Pediatr. Res.* 50, 624–628.
- Nowotny, T., Eisenberg, W., Mohnike, K., 2014. Strittiges Alter – strittige Altersdiagnostik. *Dtsch. Arztebl.* 111.

- Onteli, F.K., Barlow, T.W., 1996. Bone age in Children of Diverse 1395–1398.
- Pai, D.R., Strouse, P.J., 2011. MRI of the Pediatric Knee. *Am. J. Roentgenol.* 196, 1019–1027.
- Powers, D.M.W., 2012. The problem with kappa. *Conf. Eur. Chapter Assoc. Comput. Linguist.* 345–355.
- Quirnbach, F., Ramsthaler, F., Verhoff, M. a., 2009. Evaluation of the ossification of the medial clavicular epiphysis with a digital ultrasonic system to determine the age threshold of 21 years. *Int. J. Legal Med.* 123, 241–245.
- Ranke, M.B., Harnack, G.A., Koletzko, B., 2013. *Wachstum, Entwicklung und Reife.* Springer-Lehrbuch.
- Reiser, M., Kuhn, F.-P., Debus, J., Bartenstein, P., 2017. *Radiologie.* Thieme, Stuttgart.
- Ritz-Timme, S., Kaatsch, H.J., Marré, B., Reisinger, W., Riepert, T., Rösing, F.W., Röttscher, K., Schmeling, A., Geserick, G., 2002. Empfehlungen für die altersdiagnostik bei Lebenden im Rentenverfahren. *Rechtsmedizin* 12, 193–194.
- Roche, A.F., 1968. Sex-associated differences in skeletal maturity. *Acta Anat. (Basel).* 71, 321–340.
- Rösing, F., Graw, M., Marré, B., 2005. Empfehlungen für die forensische Geschlechts- und Altersdiagnose am Skelett. *Springer, Rechtsmedizin* 1–12.
- Saint-Martin, P., Rérolle, C., Dedouit, F., Bouilleau, L., Rousseau, H., Rougé, D., Telmon, N., 2013. Age estimation by magnetic resonance imaging of the distal tibial epiphysis and the calcaneum. *Int. J. Legal Med.* 127, 1023–1030.
- Saint-Martin, P., Rérolle, C., Pucheux, J., Dedouit, F., Telmon, N., 2014. Contribution of distal femur MRI to the determination of the 18-year limit in forensic age estimation. *Int. J. Legal Med.* 129, 619–620.
- Sánchez, M.B., Codinha, S., García, A.M., Sánchez, J.A.S., 2017. Estimating legal age based on fusion of The proximal humeral epiphysis. *Int. J. Legal Med.* 131, 1133–1140.
- Säring, D., Auf der Mauer, M., Jopp, E., 2014. Klassifikation des Verschlussgrades der Epiphyse der proximalen Tibia zur Altersbestimmung. *Inform. aktuell Bildverarb.* pp 60–66.
- Schmeling, A., 2004. *Forensische Altersdiagnostik bei Lebenden im Strafverfahren.* Habilitationsschrift. Universitätsmedizin Berlin.
- Schmeling, A., Geserick, G., Tsokos, M., Dettmeyer, R., Rudolf, E., Püschel, K., 2014. Aktuelle Diskussionen zur Altersdiagnostik bei unbegleiteten minderjährigen Flüchtlingen. *Rechtsmedizin* 24, 475–479.
- Schmeling, A., Grundmann, C., Fuhrmann, A., Kaatsch, H.J., Knell, B., Ramsthaler, F., Reisinger, W., Riepert, T., Ritz-Timme, S., Rösing, F.W., Röttscher, K., Geserick, G.,

2008. Aktualisierte Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Forensische Altersdiagnostik für Altersschätzungen bei Lebenden im Strafverfahren. *Rechtsmedizin* 18, 451–453.
- Schmidt, S., Mühler, M., Schmeling, A., Reisinger, W., Schulz, R., 2007. Magnetic resonance imaging of the clavicular ossification. *Int. J. Legal Med.* 121, 321–324.
- Schmidt, S., Vieth, V., Timme, M., Dvorak, J., Schmeling, a., 2014. Examination of ossification of the distal radial epiphysis using magnetic resonance imaging. New insights for age estimation in young footballers in FIFA tournaments. *Sci. Justice* 55, 139–144.
- Schneider, G., Kirschner, M.A., Berkowitz, R., Ertel, N.H., 1979. Increased estrogen production in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48, 633–8.
- Schulz, R., Mühler, M., Mutze, S., Schmidt, S., Reisinger, W., Schmeling, A., 2005. Studies on the time frame for ossification of the medial epiphysis of the clavicle as revealed by CT scans. *Int. J. Legal Med.* 119, 142–145.
- Schulz, R., Zwiesigk, P., Schiborr, M., Schmidt, S., Schmeling, A., 2008. Ultrasound studies on the time course of clavicular ossification. *Int. J. Legal Med.* 122, 163–167.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., 2005. *Prometheus Lernatlas der Anatomie. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*: Stuttgart.
- Stier, B., Nikolaus, W., 2006. *Jugendmedizin Gesundheit und Gesellschaft*, 2. Auflage. ed. Springer, Butzbach.
- Tanner, J.M., 1981. Growth and maturation during adolescence. *Nutr. Rev.* 39, 43–55.
- Thapa, M.M., Iyer, R.S., Khanna, P.C., Chew, F.S., 2012. MRI of Pediatric Patients: Part 1, Normal and Abnormal Cartilage. *Am. J. Roentgenol.* 198, W450–W455.
- Vieth, V., Schulz, R., Brinkmeier, P., Dvorak, J., Schmeling, A., 2014. Age estimation in U-20 football players using 3.0 tesla MRI of the clavicle. *Forensic Sci. Int.* 241, 118–122.
- Weishaupt, D., Köchli, V.D., Marincek, B., 2014. *Wie funktioniert MRI? : Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer, Berlin [u.a.].
- Wittschieber, D., Ottow, C., Vieth, V., Küppers, M., Schulz, R., Hassu, J., Bajanowski, T., Püschel, K., Ramsthaler, F., Pfeiffer, H., Schmidt, S., Schmeling, A., 2014a. Projection radiography of the clavicle: still recommendable for forensic age diagnostics in living individuals? *Int. J. Legal Med.* 129, 187–193.
- Wittschieber, D., Schulz, R., Vieth, V., Küppers, M., Bajanowski, T., Ramsthaler, F., Püschel, K., Pfeiffer, H., Schmidt, S., Schmeling, A., 2014b. The value of sub-stages and thin slices for the assessment of the medial clavicular epiphysis: A prospective multi-center CT study. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 10, 163–169.
- Xi, H., Roche, a. F., 1990. Differences between the hand-wrist and the knee in assigned skeletal ages. *Am. J. Phys. Anthropol.* 83, 95–102.

9 Anhang

9.1 Rohdaten zur Auswertung

Proband #	Alter	Alter in Jahren	Tibia Dedouit	Fibula Dedouit	Femur Dedouit	Tibia Jopp	Fibula Jopp	Femur Jopp	Tibia Epiguide	Fibula Epiguide	Femur Epiguide
1	14,4	14	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	14,49	14	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	14,83	14	3	3	3	2	1	2	4	2	3
4	14,84	14	2	2	2	1	1	1	1	1	1
5	15,13	15	2	2	1	1	1	1	1	1	1
6	15,18	15	2	2	1	1	1	1	1	1	1
7	15,37	15	2	2	2	2	1	1	4	2	1
8	15,5	15	1	2	1	1	1	1	1	1	1
9	15,56	15	2	3	1	2	1	1	3	1	1
10	15,61	15	2	2	1	1	1	1	1	1	1
11	15,96	15	2	2	1	1	1	1	3	2	1
12	15,97	15	2	1	1	1	1	1	2	3	1
13	16,1	16	2	3	1	1	1	1	1	1	1
14	16,15	16	3	3	2	2	1	1	3	2	1
15	16,17	16	2	2	1	1	1	1	2	2	1
16	16,2	16	2	2	1	1	1	1	1	1	2
17	16,24	16	3	3	3	2	2	2	5	4	4
18	16,32	16	2	2	1	1	1	1	1	1	1
19	16,32	16	3	3	3	2	2	2	4	3	4
20	16,34	16	3	3	3	2	1	1	4	3	1

21	16,71	16	3	3	2	2	1	1	4	1	1
22	16,88	16	5	4	3	3	3	3	6	6	6
23	16,89	16	3	3	1	2	1	1	3	1	1
24	16,93	16	5	4	4	3	3	3	6	6	6
25	17,05	17	3	3	3	2	2	2	5	5	4
26	17,05	17	4	5	3	2	3	3	5	6	5
27	17,06	17	3	3	2	2	2	2	5	5	4
28	17,1	17	5	5	5	3	3	3	6	6	6
29	17,2	17	2	2	1	1	1	1	1	1	1
30	17,24	17	2	2	1	1	1	1	1	1	1
31	18,01	18	3	3	3	2	2	2	5	3	4
32	18,05	18	4	3	3	3	2	2	5	5	4
33	18,07	18	4	5	4	3	3	3	6	6	5
34	18,12	18	4	5	3	3	3	3	6	6	6
35	18,15	18	4	5	3	3	3	3	6	6	6
36	18,81	18	5	5	4	3	3	3	5	6	5
37	18,86	18	5	5	5	3	3	3	6	6	6
38	19,02	19	5	4	3	2	2	1	5	2	1
39	19,16	19	5	5	5	3	3	3	6	6	6
40	19,17	19	5	5	5	3	3	3	6	6	6
41	19,6	19	5	5	5	3	3	3	6	6	6
42	19,61	19	5	5	5	3	3	3	6	6	6
43	19,67	19	5	5	5	3	3	3	6	6	6
44	19,85	19	5	5	5	3	3	3	6	6	6
45	19,89	19	5	5	5	3	3	3	6	6	6
46	19,94	19	5	5	5	3	3	3	6	6	6
47	20,11	20	2	3	2	2	1	1	3	1	1

48	20,13	20	5	5	5	3	3	3	6	6	6
49	20,64	20	5	5	5	3	3	3	6	6	6
50	21	21	5	5	5	3	3	3	6	6	6

9.2 Erläuterungen zur Erstellung der Inter-Oberserver-Reliabilität für die Untersucher

Die Altersbestimmung in Deutschland ist ein sehr aktuelles Thema und Ihre Zahl hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Dies hängt mit der erhöhten Migration und der Entwicklung der Kinder und Jugendkriminalität zusammen. Nach heutigem Stand wird das Alter durch verschiedene Untersuchungen bestimmt. Dazu gehören strahlenbasierte Verfahren, wie das Röntgen der linken Hand, oder Gebissröntgen. Auf der anderen Seite steht zum Beispiel die körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung des sexuellen Reifezustandes.

Um strahlenbedingte Schäden zu vermeiden wird nach neuen Methoden zur Altersbestimmung geforscht. Hier gibt es bereits einige Arbeiten, die sich mit MRT-Daten zum Knie auseinandersetzen. Das Ziel dieser Studien ist es über den Zeitpunkt des Wachstumsfugenverschlusses, eventuell unter Berücksichtigung der verschiedenen Knochen eine Angabe über das Alter treffen zu können.

In unserem Projekt geht es darum die verschiedenen methodischen Ansätze in einem Kollektiv zu evaluieren. Hierbei werden für den gleichen Datensatz beide Methoden angewandt und anschließend mit einer speziellen Software (Support Vektor Maschine) zu überprüfen.

Einteilung nach Jopp et. al 2010

Bei der Arbeit von Jopp et. al werden T1 gewichtete Bilder verwendet. Dies führt zu signalstarkem Knochen (hell) und einer Signalarmen Epiphysenfuge (dunkel).

Kategorie I

Epiphyse und Diaphyse liegen genau übereinander. Die Fuge (Knorpelband/“epiphyseal plate“) zeigt sich über die gesamte Breite der Wachstumsfuge/Physe als hypointenses Band zwischen der Metaphyse und der Epiphyse (offene Fuge).

Kategorie II

Das Knorpelband wird teilweise von Knochen ersetzt. Die Ausreifung beginnt im zentralen Fugenbereich und schreitet zu den Rändern hin fort. Am medialen und lateralen Rand ist die knorpelige Fuge noch zu erkennen. Das Knorpelband wird schmaler und hyperintenser (zentral geschlossene Fuge).

Kategorie III

Epiphyse und Diaphyse sind knöchern verbunden. Die Wachstumsfuge ist teilweise als dünner dunkler Streifen sichtbar (Epiphysennarbe; geschlossene Fuge).

Die Beurteilung des Reifezustands der Wachstumsfugen wurde unabhängig voneinander von 2 Radiologen ohne Kenntnis von Alter und Wachstumsrate der einzelnen Probanden durchgeführt. Der Verknöcherungsgrad der Fugen sollte mithilfe der 3 Kategorien in offen, zentral geschlossen oder geschlossen eingestuft werden



Abb. 1 MRT T₁-TSE-Seuenz (aus Jopp *et al.*) **a** Kategorie I: *Pfeil* offene Wachstumsfuge, **b** Kategorie II: *Pfeil* zentral geschlossene Wachstumsfuge, **c** Kategorie III: *Pfeil* geschlossene Wachstumsfuge

Bitte tragen Sie die jeweiligen Kategorien für die drei verschiedenen Knochen in die Tabelle ein. Für die Kategorien 1-3 wird der Score 1-3 eingetragen. Beachten Sie bitte auch, dass Sie zu jedem Bild eine Konfidenz (1/0) angeben. Diese beschreibt, wie sicher Sie sich bei der Beurteilung waren. Dabei ist der Wert 1: sicher, der Wert 0: unsicher.

Einteilung nach Dedouit et. al 2010

Bei der Arbeit von Dedouit et. al werden T2 gewichtete Bilder verwendet. Dies führt zu signalarmen Knochen (dunkel) und einer signalstarken Epiphysenfuge (hell).

- Stage I:

continuous horizontal cartilage signal intensity present between the metaphysis and the epiphysis, stripe-like, with a thickness greater than 1.5 mm and a **multilaminar appearance** (Abb 2a). The multilaminar appearance was seen as decreased signal intensity in the upper layer, increased signal intensity in the middle layer, and decreased signal intensity in the lower layer.

- Stage II:

continuous horizontal linear cartilage signal intensity present between the metaphysis and the epiphysis, with **a thickness greater than 1.5 mm**, with increased signal intensity but without a multilaminar appearance (Abb 2b).

- Stage III:

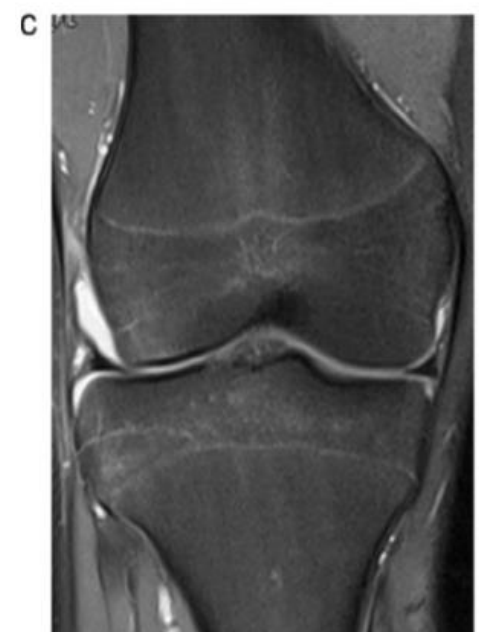
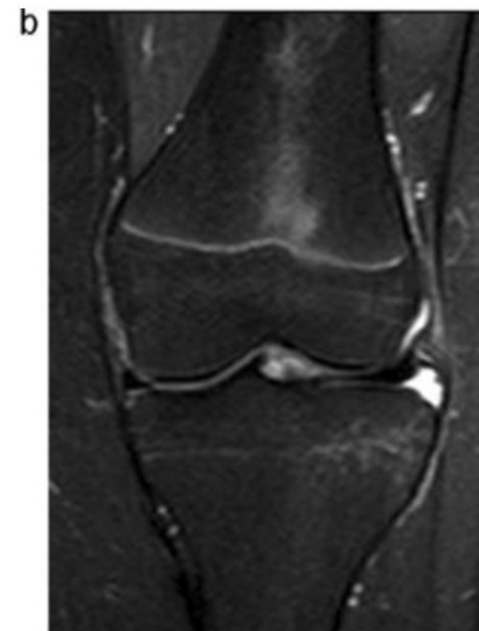
continuous horizontal linear cartilage signal intensity present between the metaphysis and the epiphysis, with **a thickness less than 1.5 mm**, with increased signal intensity (Abb 2c).

- Stage IV:

discontinuous horizontal linear cartilage signal intensity present between the metaphysis and the epiphysis, with a thickness less than 1.5 mm, with discontinuous increased signal intensity (Abb 2d).

- Stage V:

no increased signal intensity between the metaphysis and the epiphysis (Abb 2e).



Kategorie 1:

Große offene Fuge zwischen Metaphyse und Epiphyse erkennbar ($>1,5\text{mm}$). Man kann zwei Lamellen (im Sinne einer Signalverstärkung) unterscheiden.

Kategorie 2:

Große offene Fuge ($>1,5\text{mm}$). Nur eine Lamelle erkennbar.

Kategorie 3:

Kontinuierliche Lamelle ($<1,5\text{mm}$).

Kategorie 4:

Diskontinuierliche Lamelle erkennbar.

Kategorie 5:

Keine Lamelle erkennbar. Keine Signalverstärkung zwischen Metaphyse und Epiphyse sichtbar.

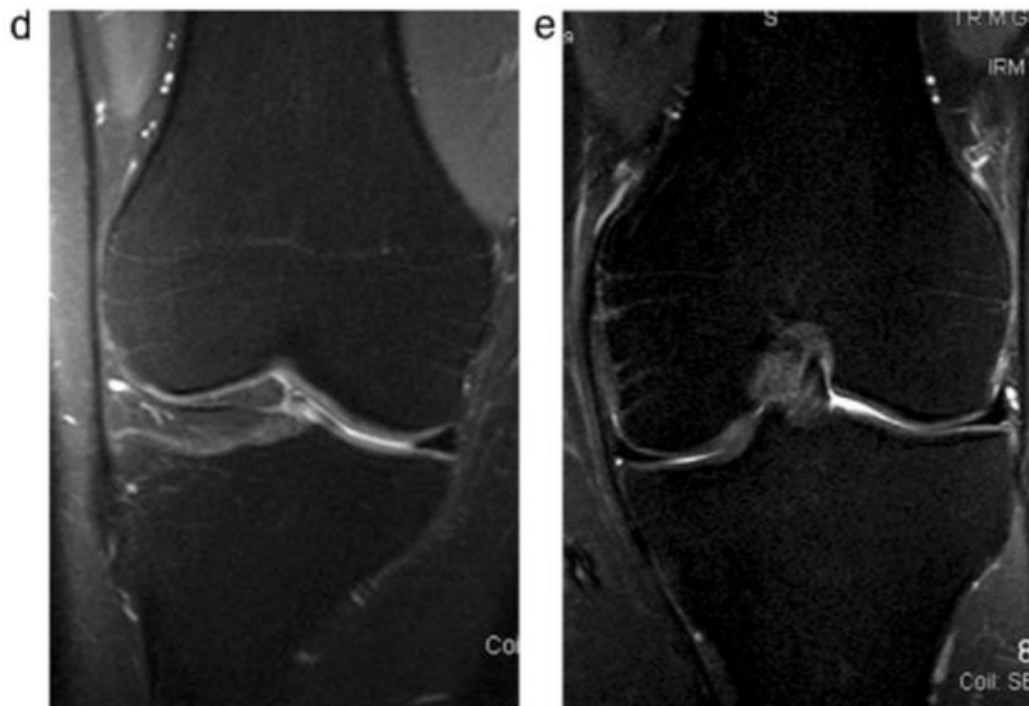


Abb. 2 **a** Kategorie I: offene Wachstumsfuge mit 2 Lamellen, **b** Kategorie II offene Wachstumsfuge ($>1,5\text{mm}$), **c** Kategorie III: offene Wachstumsfuge ($<1,5\text{mm}$), **d** diskontinuierliche Lamelle **e** keine Lamelle erkennbar

Arbeitspfad MeVisLab

Der Arbeitspfad „Epiphysenverschluss“ sowie die Bilddateien befinden sich im privaten Ordner.

Sobald der Pfad geöffnet wurde findet sich folgendes Bild (Abb3). Es beginnt mit dem auswählen der Bilddatei über „LoadImage“. Anschließend muss ein mittlerer Bereich des Knochens, z.B. Schicht 11-13 der Tibia ausgewählt werden. Aus diesem Bereich wird der Mittelwert der Grauwerte als Center/Level für die Bewertung automatisch gewählt. Durch dieses Verfahren wird für jedes Bild eine zu der Bildqualität passende Fensterung angepasst. Die Width/Window wurde auf einen fixen Wert festgelegt.

Es besteht die Möglichkeit, dass diese automatisierte Erfassung eines Center-Wertes ein schlechtes Bild liefert. Wenn dies der Fall sein sollte sind im SoCalculator andere Werte (B-D) vorgeschlagen. Es kann individuell entschieden werden, ob dieser Weg gewählt werden muss.

9.3 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei allen Beteiligten des Instituts für Computational Neuroscience bedanken meine Arbeit hier anzufertigen zu dürfen, insbesondere Prof. Dr. Dennis Säring und Prof. Dr. Claus Hilgetag. Viele Gespräche und Hinweise mit den Insitutsmitgliedern haben mir auf dem Weg zur Dissertation geholfen.

Ganz besonderer Dank gilt dem Team der medizinischen Bildverarbeitung, Prof. Dr. Dennis Säring und Markus auf der Mauer und Andere. Jederzeit konnte ich mit Problemen oder neuen Ergebnissen den weiteren Weg der Arbeit besprechen. Auch auf dem zwischenzeitlichen Kongress der GMDS konnte ich auf Ihre Unterstützung bauen. Vielen Dank dafür.

Zudem möchte ich mich bei allen anderen Beteiligten, seien es Korrekturleser, Freunde oder sonstige Hilfen, bedanken. Besonderer Dank gilt meiner Familie, meine Eltern Dirk und Ulrike, die mich auf meinem gesamten Lebensweg mit allen Entscheidungen unterstützt und beraten haben sowie meiner großen Schwester Jasmin, die mir immer eine große Stütze und Hilfe bei vielerlei Fragen war. Vielen Dank! Eure Hilfe und Geduld trugen zu nicht unerheblichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit bei.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Ben Erik Sören Stanczus