

**Beurteilung von Stigmata und Problemen
der Knochenalterbestimmung bei Kindern
mit idiopathischem Kleinwuchs gegenüber
normalwüchsigen Kindern**

VIVIANE C. FREUND

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2007

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2007

© 2007 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Beurteilung von Stigmata und Problemen
der Knochenalterbestimmung bei Kindern
mit idiopathischem Kleinwuchs gegenüber
normalwüchsigen Kindern**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von

VIVIANE C. FREUND

aus Karlsruhe

Giessen 2007

Aus der Abteilung für Kinderradiologie
des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen
Leiter: Prof. Dr. med. G. Alzen

Gutachter: Prof. Dr. Alzen

Gutachterin: PD Dr. Wimmer-Röll

Tag der Disputation: 07. November 2007

Meinen Eltern

1. Einleitung	4
1.1 Die Hand im Röntgenbild	4
1.2 Idiopathischer Minderwuchs	4
1.3 Die Knochenalterbestimmung	5
1.3.1 Historische Entwicklung und aktueller Wissensstand	5
1.4 Besondere Merkmale im Röntgenbild der Hand	9
1.4.1 Die historische Entwicklung, der aktuelle Wissensstand und die jeweilige Zielsetzung	9
1.4.1.1 Die Pseudoepiphysen	9
1.4.1.2 Die Einkerbung im Os capitatum	15
1.4.1.3 Brachymesophalangie	16
1.4.1.4 Verkürzte Metakarpalknochen und die Metakarpaltangente	18
1.4.1.5 Die dissoziierte Handentwicklung	21
1.4.1.6 Die Lagebeziehung zwischen Ulna und Radius	22
1.4.1.7 Die Demineralisierung	24
2. Material und Methoden	27
2.1 Die Gruppen	27
2.1.1 Hauptgruppe	27
2.1.2 Vergleichsgruppe	28
2.2 Untersuchungsmethoden und der Untersuchungsgang	29
2.2.1 Die Knochenalterbestimmung	29
2.2.2 Die Merkmalsuntersuchung	32
2.3 Statistische Methoden	35
3. Ergebnisse	36
3.1 Knochenalterbestimmungen	36
3.1.1 Knochenalterbestimmung in der Hauptgruppe und in der Vergleichsgruppe	36
3.1.1.1 Die Hauptgruppe	36
3.1.1.2 Die Vergleichsgruppe	44
3.1.1.3 Zusammenhänge und Unterschiede zwischen Hauptgruppe und Vergleichsgruppe	48
3.1.2 Die Knochenalterbestimmung im Bezug auf das chronologische Lebensalter unter Berücksichtigung des Geschlechts	51

3.1.2.1	Die Hauptgruppe	51
3.1.2.2	Die Vergleichsgruppe	57
3.1.2.3	Die Haupt- und die Vergleichsgruppe.....	61
3.2	Die Untersuchung von besonderen Merkmalen im Handröntgenbild	61
3.2.1	Häufigkeitsverteilung der Merkmale	61
3.2.1.1	Die Merkmalsverteilung	61
3.2.1.2	Altersverteilung.....	64
3.2.1.3	Die Merkmalsverteilung nach einer Altersbereinigung.....	66
3.2.2	Die Auftretenshäufigkeit der Merkmale im Vergleich bei Jungen und Mädchen.....	72
3.2.2.1	Die Merkmalsverteilung bei Jungen und Mädchen in der Hauptgruppe.....	72
3.2.2.2	Die Merkmalsverteilung bei Jungen und Mädchen in der Vergleichsgruppe.....	74
3.2.2.3	Die Häufigkeitsverteilung in den unterschiedlichen Geschlechtern im Vergleich.....	75
3.2.3	Die Merkmale in den verschiedenen Altersgruppen	76
3.2.4	Die Merkmalsverteilung bei den Geschwisterpaaren in der Hauptgruppe.....	76
4.	Diskussion	80
4.1	Knochenalterbestimmung	80
4.1.1	Die Knochenalterbestimmung in der Hauptgruppe und in der Vergleichsgruppe.....	80
4.1.2	Die Knochenalterbestimmung im Bezug auf das chronologische Lebensalter unter Berücksichtigung des Geschlechts	87
4.2	Die Untersuchung besonderer Merkmale im Handröntgenbild	89
4.2.1	Die Häufigkeitsverteilung in der Hauptgruppe und in der Vergleichsgruppe.....	89
4.2.1.1	Die Pseudoepiphysen.....	90
4.2.1.2	Die Einkerbung im Os capitatum	93
4.2.1.3	Die Brachymesophalangie.....	94
4.2.1.4	Die verkürzten Metakarpalknochen und die Metakarpaltangente.....	96
4.2.1.5	Die dissoziierte Handentwicklung	98

4.2.1.6	Die Ulnavarianten	100
4.2.1.7	Die Demineralisation	100
4.2.2	Die Merkmalsverteilung bei Jungen und Mädchen	103
4.2.3	Die Merkmalsverteilung bei den Geschwisterpaaren in der Hauptgruppe	105
5.	Zusammenfassung	107
6.	Summary	111
7.	Literaturverzeichnis	114
8.	Lebenslauf	122
9.	Danksagung	124
10.	Erklärung	125

1. Einleitung

1.1 Die Hand im Röntgenbild

Von Anbeginn der diagnostischen Anwendung von Röntgenstrahlen spielt die Röntgenaufnahme der Hand vor allem in der Pädiatrie eine besondere Rolle. Zum einen im Bereich der Knochenalterbestimmung, bei dem die Beurteilung des Röntgenbildes der linken Hand das Standardverfahren ist. Zum anderen finden sich im Handröntgenbild individuelle Variationen, die sich in Form von Abweichungen von der Norm im Bereich der Phalangen, der Metakarpalknochen und der Handwurzelknochen zeigen. Diese können diagnostisch von Bedeutung sein.

Besonders interessant ist es unter diesen beiden Aspekten eine Gruppe von kleinwüchsigen Kindern im Vergleich zu einer Gruppe normalwüchsiger Kinder zu beurteilen. Hierdurch erhält man einerseits Informationen über die unterschiedlichen Gruppen, andererseits Informationen über ein Untersuchungsverfahren anhand dieser Gruppen.

1.2 Idiopathischer Minderwuchs

Bei der Gruppe der kleinwüchsiger Kinder handelt es sich genauer um Kinder mit einem primordialen Minderwuchs ohne Syndromcharakter beziehungsweise um *idiopathic short stature Kinder* (ISS). Bei diesen Fällen kann nach genauer differenzialdiagnostischer Diskussion und gezielter Untersuchung von einer solchen monosymptomatischen, auxologischen Extremvariante der Norm gesprochen werden [Stolecke 1971, 1982]. Hierbei finden sich in der Regel keine organischen Fehler, die Ätiologie ihres Minderwuchses ist weitgehend unbekannt, wobei genetische Ursachen angenommen werden [Horner et al. 1978, Rappaport 1983, Stolecke 1982, Schulte und Sprange 1993, Leschek et al 2004].

In dieser Gruppe finden sich Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, mit familiärem Minderwuchs sowie mit einer Kombination aus beidem. Die Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung sind die ‚klassischen Spätenwickler‘ [Ranke 2001], mit

einer verspäteten Pubertät und einem retardierten Knochenalter. Auch in der Familienanamnese finden sich häufig Fälle von verzögertem Wachstum und verzögerter Pubertät [Lanes, Lee, Plotnick et al. 1980, Sippell 1991, Sitzmann 2002]. Die definitive Diagnose kann nicht vor Einsetzen der Pubertät gestellt werden [Ranke 2001].

Beim familiären Minderwuchs weisen auch die übrigen Familienmitglieder kleinere Körpergrößen auf, wobei sowohl das Einsetzen der Pubertät als auch das Knochenalter nicht zwangsläufig verzögert sind [Lanes, Lee, Plotnick et al. 1980, Tanner 1983]. Am häufigsten findet sich in der Praxis jedoch eine Mischform aus beidem, da die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) oft mit einer familiär unterdurchschnittlichen Wachstumspotenz vorliegt [Sippell 1991, Niessen 1999]. Aufgrund der Tatsache, dass eine genaue Diagnose erst in der Pubertät möglich ist und auch dann sehr häufig Mischformen existieren, bietet es sich an, diese Subtypen unter dem Begriff der *idiopathic short stature*-Kinder zusammenzufassen.

Im Vergleich dazu wird eine Gruppe normalwüchsiger Kinder ohne Grunderkrankungen untersucht.

1.3 Die Knochenalterbestimmung

1.3.1 Historische Entwicklung und aktueller Wissensstand

Bereits 1907 untersuchte Pryor die Röntgenbilder der Hand und des Handgelenks bei Kindern. Seine Untersuchung bildete die erste signifikante, radiologische Studie über die Skelettreifung bei Kindern. Er entdeckte, dass die Skelettreifung normalerweise symmetrisch abläuft und das Skeletalter beim weiblichen Geschlecht vorgerückter ist als beim männlichen im selben chronologischen Alter. Darüber hinaus postulierte er, dass Variationen im Ossifikationsmuster erblich beeinflusst sind [Pryor 1907]. Der 1909 von Rotch entwickelte ‚*anatomic index*‘ war eine der ersten, aber noch unausgereiften Versuche eine Methode zur Knochenalterbestimmung zu entwickeln [Rotch 1909 nach Poznanski 1984]. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Bestimmung des Skeletalters, die auf verschiedenen Skelettregionen und

auf unterschiedlichen Beurteilungskriterien beruhen, entwickelt. Viele Methoden erwiesen sich im Verlauf jedoch als unbrauchbar, weil sie auf überholten Standards basierten oder die spezifischen Geschlechtsunterschiede nicht berücksichtigten.

Generell wäre die ideale Methode eine Untersuchung des Gesamtskeletts. Dies ist jedoch aus Strahlenschutzgründen nicht vertretbar. Es galt also eine bestimmte Skelettregion zur Skeletalterbestimmung zu finden. Hierbei ist es von Vorteil, dass in der Regel zwischen den einzelnen Skelettabschnitten eine sehr gute Übereinstimmung des Reifegrades besteht [Kemperdick 1990].

Eine Studie zeigte in der Skeletalterbestimmung bei 6 bis 15 Jahre alten Jungen und Mädchen zwischen Knie und Hand eine durchschnittliche Differenz von Null. Der Unterschied zwischen der Skeletalterbestimmung zwischen Knie und Hand war genauso groß wie die Unterschiede bei der wiederholten Bestimmung an der Hand [Roche 1970]. Die Hand als Ort der Skeletalterbestimmung bot sich aus verschiedenen weiteren Gründen an: Eine Röntgenaufnahme der Hand ist leicht und schnell in einer filmnahen und filmparallelen Lagerung durchführbar, was vor allem im Rahmen der Diagnostik bei Kindern entscheidend ist. Die Strahlenbelastung ist gering und somit auch eine Wiederholungsuntersuchung vertretbar. Zudem korrespondiert die Fusion der Epiphysenfugen der Hand mit dem Verschluss der übrigen Epiphysenfugen gut. Neben den kurzen Röhrenknochen und deren Epiphysenkernen liegen zusätzlich im Handwurzelbereich elf im Laufe der ersten zehn Lebensjahre auftretende Ossifikationszentren zusammen. Diese bieten in ihrem gegenseitigen Form-, Größen- und Differenzierungsverhältnis eine reich abgestufte diagnostische Unterlage [Schmid, Moll 1960, Garn, Rohmann, Silverman 1967, Darendeliler et al 2004, Haider-Neto et al 2006].

Die heute wohl am meisten verwendete Skeletalterbestimmung ist die Methode nach Greulich und Pyle. Aufbauend auf dem 1937 von Todd veröffentlichten Atlas der Skelettreifung [Todd 1937] entwickelten Greulich und Pyle den „Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist“ [Greulich, Pyle 1959] und später zusammen mit Waterhouse eine Kurzform mit einzelnen Standards für beide Geschlechter [Greulich, Pyle, Waterhouse 1971].

Zur Erstellung dieses Atlas wurden im Rahmen der Reasearch-Studie der *Bush-Foundation* von weißen Kindern aus Familien, die ökonomisch und bildungsmäßig etwas über dem Durchschnitt lagen, in Cleveland, USA, Handröntgenaufnahmen angefertigt. Alle teilnehmenden Kinder mussten gesund sein. Aus je 1000 Röntgenaufnahmen von Kindern des gleichen Geschlechts und Alters wurde dann ein für diesen Altersstandard besonders repräsentatives Bild ausgewählt. Dies geschah, in dem alle Bilder vom relativ niedrigsten zum höchsten altersentsprechenden Status sortiert wurden. Aus diesen wurde daraufhin das am meisten zentral gelegene Beispiel ausgewählt. Der Atlas von Greulich und Pyle zeigt 31 Standardbeispiele von Röntgenaufnahmen der linken Hand für Jungen und 29 für Mädchen. Zusätzlich sind zu jeder Röntgenabbildung die Charakteristika der wesentlichen Reifungsvorgänge gegenüber den nächst jüngeren Standards, sowie das individuelle Knochenalter jedes einzelnen dargestellten Knochenkerns aufgeführt. Der Vergleich der zu befundenen Röntgenaufnahme mit den Standardbeispielen ermöglicht die Festlegung des Knochenalters (siehe Kapitel 2.2.1).

Kemperdick berichtet bei dieser Methode von einem Intra beurteilungs-Fehler von durchschnittlich etwa 2 Monaten und von einem Inter beurteilungs-Fehler von durchschnittlich 3 Monaten zwischen zwei unterschiedlichen Betrachtern [Kemperdick 1990]. Andere Autoren fanden einen durchschnittlichen Inter beurteilungs-Unterschied von 0,1 - 0,34 Jahren [Acheson, Fowler, Fry et al. 1963; Demisch, Wartmann 1956; Koski, Haataja, Lappalainen 1961]. Einer weitere Studie in diesem Zusammenhang entstand unter Roche 1970, der die Einflussfaktoren auf die Knochenalterbestimmungen nach Greulich und Pyle genauer untersuchte. Er fand einen Inter beurteilungs-Fehler von 0,43 Jahren und stellte fest, dass der Inter beurteilungs-Fehler nur noch bei 0,23 Jahren liegt, wenn zwei Befunder zusammenarbeiten. Zusätzlich ermittelte er, dass die Reproduzierbarkeit der Knochenalterbestimmungen bei einer Gruppe von im Skeletalter retardierten Kindern nicht geringer ist, als bei nicht retardierten. Bei Kindern, bei denen hingegen einzelne Handknochen im Skeletalter weit auseinander lagen, wurde die Reproduzierbarkeit der Knochenalterwerte geringer. Die Qualität der Röntgenaufnahme hatte kaum einen Einfluss auf die Inter beurteilungs-Fehler [Roche, Davila, Pasternack, Walton 1970]. Besonders interessant ist die Miteinbeziehung von im Knochenalter retardierten Kindern in

der Untersuchung dieser Methode und Ihrer Zuverlässigkeit. Allerdings finden sich in dieser Studie keine genaueren Aussagen zu dem Ursprung der Knochenalterretardierung bei dem untersuchten Kollektiv. Ein verzögertes Knochenalter kann, wie oben erwähnt, im Rahmen einer ISS bei ansonsten gesunden Kindern auftreten, häufig aber ist es auch in Zusammenhang mit verschiedenen anderen Erkrankungen zu finden (Tab.1).

Tabelle 1: Erkrankungen/ Ursachen bei verzögertem Knochenalter (Poznanski 1984)

Endokrinologischen Erkrankungen: Addison, Cushing, Steroidtherapie, Hypothyreoidismus, Wachstumshormonmangel und andere Erkrankungen der Hypophyse, Hypogonadismus
Chromosom-Syndrome : Trisomie 21, Trisomie 18, X0, XXXXY, u. a.
Knochendysplasien
Kongenitalen Fehlbildungssyndromen
Angeborenen Herzerkrankungen
Juveniler Diabetes mellitus
Neurologischen Störungen
Nierenerkrankungen
Trennung von der Mutter
Chronischen Erkrankungen

Zielsetzung:

Die vorliegende Arbeit befasst sich näher mit der Methode der Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle. Durch die Bestimmung des Knochenalters durch mehrere, unabhängige Befunder bei einer Gruppe idiopathisch kleinwüchsiger Kinder (ISS) und bei einer Gruppe normalwüchsiger Kinder ergibt sich die Möglichkeit, neue Erkenntnisse über Interbeurteilungsunterschiede der befundenen Ärzten der Kinderradiologie des Universitätsklinikums Giessen und über eventuelle Unterschiede in der Knochenaltersbestimmung in den beiden untersuchten Kollektive zu erhalten. Zusätzlich bietet es sich an zu ermitteln, ob Interbeurteilungsunterschiede bei

der Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle vom chronologischen Alter oder vom Geschlecht der untersuchten Kinder beeinflusst werden.

1.4 Besondere Merkmale im Röntgenbild der Hand

1.4.1 Die historische Entwicklung, der aktuelle Wissensstand und die jeweilige Zielsetzung

1.4.1.1 Die Pseudoepiphysen

Epiphysen kommen normalerweise an den proximalen Enden der Phalangen und an den distalen Enden der Metakarpalia vor. Eine Ausnahme von dieser Regel scheint der Daumen zu sein, weil sich hier die normale Epiphyse am proximalen Ende des sogenannten ersten Metakarpalknochens findet. Diese Tatsache erklärt sich daraus, dass dieser Knochen entwicklungsgeschichtlich eher einer Grundphalange entspricht [Hasselwander 1921].

An den non-epiphysealen Enden der Metakarpalknochen und auch der Phalangen finden sich häufig im Röntgenbild Einkerbungen, die von schmalen aber abgrenzbaren kortikalen Einkerbungen bis zu tiefen Spalten durch den Cortex bis in die Spongiosa reichen können [Dreizen, Spirakis, Stone 1965]. Solche Einkerbungen zeigen sich während der Entwicklung von so genannten Pseudoepiphysen (Abb. 1) [Errol 1969; Snodgrasse, Dreizen, Parker, Spies 1955]. Sie entstehen, wenn in einem Teilgebiet der Knochenknorpelgrenze die Tätigkeit des knochenbildenden Gewebes nachlässt, während in einem anderen die Knochenproliferation stärker hervortritt. Hierdurch kommt es zur Bildung eines gestielten Sprosses, der tief in den Knorpel vorgetrieben wird und sich am Ende pilzartig verbreitert. Der Knorpel wird schließlich von Knochensubstanz ausgefüllt, so dass am Ende nur noch eine unvollständige Spalte die Abgrenzung zwischen Diaphyse und Pseudoepiphyse andeutet. Diese bleibt bis zum Schluß der allgemeinen Epiphysensynostose erhalten [Hasselwander 1938]. Siegert hat den Begriff der Pseudoepiphysen erweitert. Er beschrieb sie als völlig selbständig entstandene Knochenkerne in epiphysenfreiem Knorpel, die häufig noch vor der Bildung der normalen Epiphysenkerne entstehen, schnell wachsen und frühzeitig die knorpelige Epiphyse ossifizieren [Siegert 1935 nach

Weinert 1951, Siegert 1935]. Das histologische Bild der Pseudoepiphysen, verglichen mit der Histologie der Ossifikationsvorgänge an den epiphysenkernhaltigen und den epiphysenkernfreien Diaphysenenden, zeigt, dass es sich bei den Pseudoepiphysen um eine Mittelform zwischen diesen beiden Ossifikationsvorgängen handelt [Weinert 1951].

Phylogenetische Betrachtungen sind hierbei besonders interessant. So berichtete Schäfer über eine Studie von Freund, der an den Vorderflossen mehrerer junger Seekühe konstant überzählige Epiphysen an den proximalen Metakarpalen neben distalen Kernen fand [Freund 1904, Schäfer 1952, Stettner 1931]. Diese proximalen Kerne fanden sich bei den übrigen Säugern und beim Menschen nicht. Sie stellen bei Seekühen, Robben und Walen gewissermaßen Vorgänge aus der Embryonalzeit dar. Ihr Vorkommen ist an Skelettabschnitte zu beobachten, die ursprünglich an beiden Diaphysenenden der Röhrenknochen Kernanlagen aufweisen, jedoch später nur einen Kern zur Ausbildung kommen lassen. Nach Hasselwander sind demzufolge die Pseudoepiphysen als Rudimente von echten Epiphysen-Verknöcherungen anzusehen [Hasselwander 1910 nach Schäfer 1952].

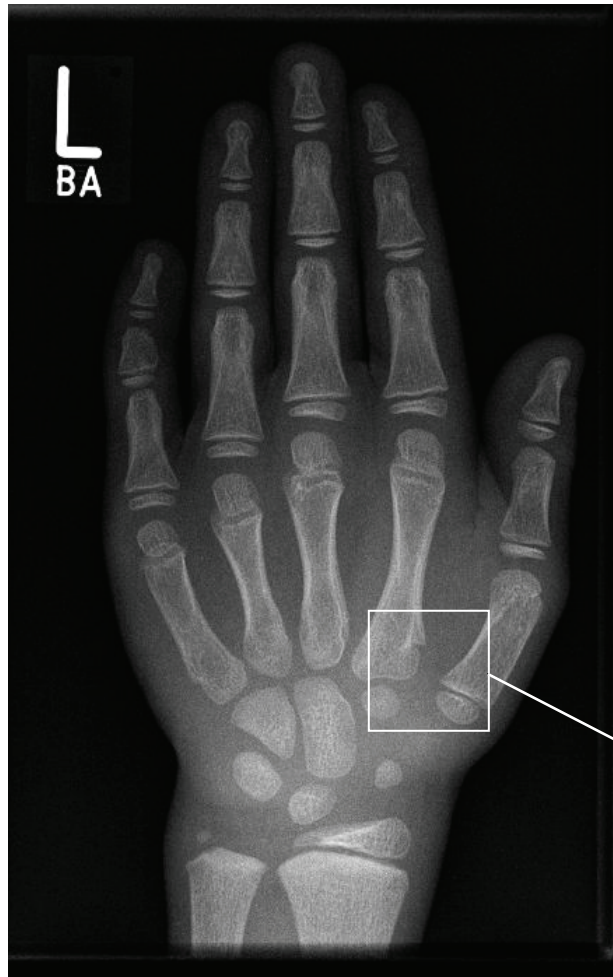


Abbildung 1: Handröntgenbild mit Fokussierung auf eine Pseudoepiphyse am proximalen Ende von Metakarpalknochen II.



Schäfer stellte in seinen Untersuchungen fest, dass die Pseudoepiphysen an beiden Händen symmetrisch angelegt vorkommen [Schäfer 1952]. Dies wurde wenige Jahre später von Snodgrasse, sowie von Lee und Garn bestätigt [Snodgrasse 1955; Lee und Garn 1967].

Seit der Prägung des Begriffes der Pseudoepiphyse von Uffelmann 1863, war dieses Phänomen Gegenstand großen Interesses und Thema zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten: Untersuchungen im Jahr 1884 von Welker, 1900 von Fitzner, sowie darauf folgend in den Jahren 1903, 1908 und 1910 durch Hasselwander, 1920 – 1924 und 1931 von Stettner und weitere Beiträge von Freeman, Fujiami, Grashey, Grumbach, Josephson, Pryor, Müller, Köhler und Siegert [Weinert 1951].

Im Vordergrund standen dabei die Fragen nach dem Vorkommen, ihrer klinischen Bedeutung für die Praxis und der Ätiologie von Pseudoepiphysen. Weiterhin Gegenstand der Untersuchungen war die Frage, ob und mit welchen Krankheiten oder Fehlbildungen die Bildung von Pseudoepiphysen assoziiert ist.

Weinert fand Pseudoepiphysenossifikationen bei zerebralen Störungen, körperlichen Missbildungen, endokrinen Störungen, körperlichen Unterentwicklungen bedingt durch Ernährungsstörungen, Krankheiten und Infekten sowie bei Leukämien. Darüber hinaus beschrieb er Pseudoepiphysen bei gesunden Kindern, die er als Ausdruck einer Entwicklungshemmung oder Störung des Wachstums durch unter anderem Infekte deutete und widerlegte damit Siegert, der zuvor ein Nichtauftreten von Pseudoepiphysen bei gesunden Kindern postuliert hatte [Siegert 1933 nach Schäfer 1952]. Schon Rochlin hatte vor ihm die Pseudoepiphyse als physiologische Variante am distalen Metakarpalknochen I und am proximalen Metakarpalknochen V vermutet und mit Wachstumshemmungen (wie infantilem Kleinwuchs, endokrinen Störungen und Hypogenitalismus) in Verbindung gebracht [Rochlin 1927]. Pseudoepiphysen wurden bei so genannten Differenzierungsgehemmten (55 %), womit in der Knochenentwicklung verzögerte Patienten gemeint sind, bei normal Differenzierten (33 %), aber auch bei einer geringen Anzahl von beschleunigt Differenzierten (12 %) gefunden [Stettner 1931]. Derselbe Autor teilte seine Fälle in eine belastete und unbelastete Gruppe auf. Als Belastung ergaben sich hier Entwicklungsstörungen aller Art, manche Konstitutions-Anomalien und innersekretorische Erkrankung.

Bei angeborenen Leiden, Enuresis, Knochenwachstumsstörungen, Missbildungen, bösartigen Tumoren und Blutkrankheiten, sowie im Zusammenhang mit innersekretorischen Erkrankungen vorwiegend bei Hypophysenanomalien, sind in zwei Drittel der Fälle Pseudoepiphysen gefunden worden [Stettner 1931].

Schäfer sah die Pseudoepiphysen als Störungen im Ossifikationsablauf. In seine Untersuchung wurden vor allem Kinder mit meist sehr erheblich gestörtem Gesundheitszustand miteinbezogen. So fand er ein gehäuftes Vorkommen von Pseudoepiphysen bei Kindern mit Myxödemen (wie auch Siegert), Dystrophia adiposogenitalis, Hypogenitalismus (wie Rochlin), Pupertas praecox (wie Stettner), Down-Syndrom (wie Siegert), Zoeliakie, Wachstumshemmungen, Rachitis, geistiger Unterentwicklung, Hochwuchs, Syndaktylie, Arachnodaktylie, kongenitale Vitien, Chondrodystrophie, Osteogenesis imperfecta, Mikrozephalus, Leukämien und Anämien. Er ging davon aus, dass im Vergleich die Anzahl der Pseudoepiphysen bei der gesunden Bevölkerung niedriger liegen. Hier zeigt

sich, dass in der Forschung schon früh versucht wurde, die Pseudoepiphysen mit verschiedensten Krankheitsbildern in Verbindung zu bringen, wobei in alle Richtungen geforscht wurde.

Nach heutigem Wissenstand finden sich vermehrt Pseudoepiphysen an Phalangen und Metakarpalen bei Brachydactylie C, bei Dysostosis cleidocranialis, beim Coffin-Lowry-Syndrom, bei der diastrophischen Dysplasie, beim Dyggve-Melchior-Clausen-Syndrom, beim Gordon-Syndrom, beim Hand-Fuß-Genital-Syndrom, bei der Dysplasia spondyloepiphysaria, beim Wolf Syndrom (4p-Syndrom), bei der Trisomie 9p, vorallem am zweiten Metacarpalknochen beim Cockayne-Syndrom, beim MMN-Syndrom, bei der Trisomie 21 sowie beim XXXXY-Syndrom [Poznanski 1984].

Bei dieser Suche nach Zusammenhängen zwischen dem vermehrten Auftreten von Pseudoepiphysen und Erkrankungen fällt immer wieder die Erwähnung von Wachstumsstörungen auf (Rochlin s. o., Weinert s. o., Stettner, Siegert). So spricht bereits 1916 Josefson von der Pseudoepiphyse als Stigma einer endokrinen Wachstumshemmung des Skelettsystems [Josefson 1916]. In den folgenden Jahren wurden weiter zahlreiche Studien zur Erforschung der Pseudoepiphysen durchgeführt. In diesem Zusammenhang seien die Untersuchungen von Snodgrasse erwähnt. In seiner Langzeitstudie zeigte er die typischen Entwicklungsstufen der Pseudoepiphyse und eine Assoziation mit Unterernährung, sowie einen möglichen Einfluss von mechanischen Faktoren auf deren Entstehung. In der noch im selben Jahr von ihm veröffentlichten Studie wies er vermehrte Pseudoepiphysen bei Kindern mit Ernährungsstörungen und bei Kindern mit retardiertem Knochenalter nach. Bei dem zu untersuchenden Kollektiv handelte es sich allerdings um Kinder mit einer Ernährungsstörung, bei denen lediglich Pathologien, die gewöhnlich mit einer Knochenanomalität einhergehen, ausgeschlossen wurden und bei denen dann das Knochenalter bestimmt wurde [Snodgrasse 1955].

Garn, Lee und Rohmann fanden zwar in ihrer Studie 1968 keinen Zusammenhang zwischen Statur/ Ernährungszustand und dem vermehrten Auftreten von Pseudoepiphysen, sie widerlegten jedoch nicht den Zusammenhang zur retardierten Knochenalterentwicklung [Lee, Garn und Rohmann 1968].

Dreizen vertiefte die zuvor von Snodgrasse bearbeitete Fragestellung, indem er bei einer Gruppe gesunder Kinder Pseudoepiphysen suchte und das Skeletalter bestimmte. Neben neuen Daten über die Inzidenz, die Lokalisation und die Vorkommensdauer des Stigmas kommt auch er zu der Aussage, dass diese signifikant häufiger bei im Knochenalter retardierten Kindern vorzufinden sind. Er bestätigte die Aussage, dass diese Kerben sensible Indikatoren für Störungen der Ossifikation sind [Dreizen, Spirakis, Stone 1965]. Levine fand bei einer Untersuchung mit weißen, schwarzen, farbigen und indischen Kindern aus Südafrika bei der Gruppe der weißen Mädchen im Gegensatz zu den weißen Jungen eine signifikante Erhöhung der Pseudoepiphysenzahl bei im Skeletalter retardierten (oder unterernährten) Kindern [Levine 1969].

Zielsetzung:

Generell sind viele Untersuchungen, die sich mit dem Vorkommen von Stigmata in der Handröntgenaufnahme beschäftigen in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts oder kurz danach durchgeführten worden. Hierbei ist häufig ein heterogenes Patientenkollektiv untersucht worden.

Aus diesen Vorerkenntnissen lag die Überlegung nahe, zu untersuchen, wie sich die Verteilung des Merkmals Pseudoepiphyse (und der anderen Stigmata (siehe unten)) bei einem homogenen Kollektiv von idiopathisch kleinwüchsigen Kindern im Gegensatz zu einer Vergleichsgruppe von normalwüchsigen Kindern in der heutigen Zeit darstellt.

Zusätzlich bot es sich bei der Untersuchung an, die Geschlechterverteilung in die Untersuchung mit einzubeziehen, da frühe Abhandlungen zu diesem Thema von einer Gleichverteilung der Pseudoepiphysen zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht ausgehen [Stettner 1931, Schäfer 1952]. Neuere Veröffentlichungen [Lee und Garn 1967] dagegen entdeckten teilweise ein häufigeres Vorkommen bei Mädchen, andere jedoch eine Häufung bei Jungen [Levine 1969].

Eine familiäre Häufung des Vorkommens von Pseudoepiphysen wird in der Literatur in vielen Fällen vermutet [Stettner 1931, Weinert 1951, Schäfer 1952, Snodgrasser 1955, Lee und Garn 1967, Poznanski 1984] und sollte in dieser Studie mit untersucht werden.

1.4.1.2 Die Einkerbung im Os capitatum

Die Größe, Gestalt und Lage der Handwurzelknochen zueinander ist individuell sehr verschieden. Die größte Variabilität zeigen dabei das Os scaphoid, das Os lunatum und das Os trapezium.

Das Os capitatum, der größte der Karpalknochen, fehlt extrem selten und kann eine Deformation beim Holt-Oram-Syndrom und beim Otopalatodigital-Syndrom zeigen [Poznanski 1984]. Sein Ossifikationskern tritt in den ersten Lebensmonaten auf. Häufig finden sich bei diesem Handwurzelknochen kleine Zysten oder Einkerbungen in den Knochen (im Folgenden Capitatumkerben genannt) (Abb. 2) [Schmidt, Freyschmidt 1989].



Abbildung 2: Handröntgenbild mit Fokussierung auf eine Capitatumkerbe. Mädchen, 12 Jahre.

In einer Studie mit 266 Kindern im Alter zwischen fünf und vierzehn Jahren der Abteilung für Ernährung und Metabolismus der Northwestern University, Birmingham, Alabama, USA, wurden diese Capitatumkerben genauer untersucht. Die Häufigkeit dieser Besonderheit im Handröntgenbild bei Kindern mit und ohne Ernährungsstörung wurde dokumentiert und das Skeletalter der Kinder bestimmt, um dieses in die Untersuchungsergebnisse mit einzubeziehen. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass die Kerben im Os capitatum sich signifikant häufiger bei Kindern mit Ernährungsstörungen zeigten. Auch konnte bei einer signifikant erhöhten Anzahl von Kindern mit Capitatumkerben eine Skeletalterretardierung festgestellt werden [Snodgrass et al. 1955].

Zielsetzung:

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung der Frage, ob eine Häufung von Capitatumkerben auch bei einem Kollektiv von kleinwüchsigen Kindern mit Skeletalterretardierungen auftritt. Weiterhin sollte der Frage nachgegangen werden, wie sich das Zahlenverhältnis in einer Gruppe mit normalwüchsigen, nicht retardierten Kindern im Vergleich dazu darstellt. Darüber hinaus sollte dargestellt werden, ob eines der Geschlechter signifikant häufiger von Capitatumkerben betroffen ist und wie die Verteilung innerhalb der Gruppe der idiopathisch kleinwüchsigen Kinder (ISS) bei Geschwistern ist.

1.4.1.3 Brachymesophalangie

Die Brachymesophalangie ist eine häufige, keimplasmatische Fehlbildung des Handskeletts. Diese Anomalie vererbt sich nach dem Mendel'schen Erbgang vermutlich autosomal rezessiv und zeigt sich darin, dass die Mittelphalange sich im Handröntgenbild gleichlang oder kürzer als die Endphalange des selben Strahls darstellt [Hertzog 1967; Drinkwater 1914, Moll 1960].

Die Verkürzung der mittleren Phalangen wurde von Bell als Brachydaktylie A beschrieben. Die Brachydaktylie A-1 bezeichnet eine Verkürzung aller Phalangen, wobei im Bereich des Daumens die proximale Phalange verkürzt ist. Mit dem Begriff der Brachydaktylie A-2 wird eine Verkürzung der mittleren

Phalange des Zeigefingers bezeichnet, während sich eine Brachydaktylie A-3 auf eine Anomalie des fünften Fingers bezieht (Abb. 3) [Bell 1951; Renton 1981]. Die Verkürzung des Mittelglieds tritt am häufigsten am fünften Metakarpale auf, gefolgt vom zweiten und vierten Metakarpalknochen. Am seltensten findet sie sich am Metakarpale III [Schmid, Moll 1960]. Die Länge der mittleren Phalange des fünften Fingers zeigt von allen Handknochen die größte Variabilität [Garn, Hertzog, Poznanski 1972].



Abbildung 3: Handröntgenbild mit Darstellung einer Brachymesophalangie. (→) Junge, 10 Jahre.

Bei der Inzidenz der Verkürzung der mittleren Phalange finden sich in der Literatur in unterschiedlichen Populationen unterschiedliche Häufigkeiten. Garn untersuchte die Häufigkeit in zehn verschiedenen Populationen und fand Vorkommenshäufigkeiten von 0,6 % bei Erwachsenen aus Ohio, USA, bis 5 % Kindern aus Hong Kong und Peru [Garn, Fels, Israel 1967]. Bei japanischen Kindern wurde bei 15 % der Jungen und 24,5% der Mädchen eine Brachymesophalangie der fünften Phalange gefunden [Sugiura, Tajima, Sugiura, Muramoto, Wu 1962].

Eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen, sowohl erworbene als auch angeborene, stehen im Verdacht, mit einer Verkürzung der mittleren Phalangen

einherzugehen. So ist eine Verkürzung einer oder mehrerer Phalangen aufgrund einer Arthritis, Infektion, einer Neoplasie oder eines Trauma entstehen. Innerhalb der großen Gruppe von Syndromen, für die eine Verbindung mit diesem Merkmal beschrieben wurde (Trisomie 9p, Trisomie 18, XXXXX, XXXXY, Silver-Syndrom und viele weitere) ist der Zusammenhang zur Trisomie 21 am besten erforscht [Greulich 1973]. Es zeigte sich, dass Kinder mit Down-Syndrom und einer Verkürzung der fünften Mittelphalange auch insgesamt kleiner waren als Kinder mit Down-Syndrom und normal großen Phalangen [Poznanski 1984]. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass auch bei gesunden Individuen bei einer Brachymesophalangie häufiger eine verminderte Körperhöhe festgestellt wurde. Garn, Nagy, Poznanski und McCann sahen in dieser Tatsache einen möglichen Selektionsvorteil bei der Adaption an schlechtere Ernährungsbedingungen. In ihrer Studie wird davon ausgegangen, dass kleinere Individuen einen geringeren Proteinverbrauch haben und damit unter den Bedingungen eines geringeren Proteinangebotes besser gedeihen [Garn, Nagy, Poznanski, McCann 1972].

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Skeletalterretardierung und Brachymesophalangie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [Snodgrass, Dreizen, Currie, Parker, Spies 1955].

Zielsetzung:

Der genaueren Untersuchung der in den obigen Studien dargestellten Zusammenhänge widmet sich diese Arbeit und untersuchte, wie es sich in einer Gruppe von idiopathisch kleinwüchsigen Kinder und einer normalwüchsigen Vergleichsgruppe mit der Auftretenshäufigkeit der Brachymesophalangie unter Berücksichtigung des Geschlechts und innerhalb von Geschwisterpaaren verhält.

1.4.1.4 Verkürzte Metakarpalknochen und die Metakarpaltangente

Bell definierte die Verkürzung der dritten, vierten und fünften Metakarpalknochen als Brachydaktylie E [Bell 1951]. Zur Zeit dieser Untersuchung war noch wenig über den Pseudohypoparathyreodismus und den

Pseudopseudoparathyreodismus bekannt und es ist zu vermuten, dass einige von Bell als Brachydaktylie E beschriebenen Fälle ihre Ursache darin hatten [Poznanski 1984]. Die Unterscheidung ist bis heute schwierig, wobei das Vorliegen einer geistigen Retardierung und einer Kalzifikation in Richtung eines Pseudohyoparathyreodismus deutet [Poznanski, Werder, Giedion 1977].

Eine Verkürzung des dritten, vierten und fünften Metakarpalknochens findet sich bei einer Reihe von angeborenen und erworbenen Erkrankungen. Sie ist unter anderem assoziiert mit dem Turner Syndrom, dem 5p-Syndrom, multiplen kartilaginären Exostosen, dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom, dem Biemond-Syndrom und mit multiplen epiphysealen Dysplasien. Außerdem finden sich erworbenen Verkürzungen dieser drei Metakarpalknochen bei Kindern mit Hypothyreose, mit Infektionen, mit juveniler rheumatoider Arthritis, mit Sichelzellenanämie und mit Zustand nach Trauma. Beim Larsen-Syndrom und beim Russell-Syndrom können auch andere Metakarpalknochen betroffen sein [Swischuk 1984, Poznanski 1984].

In späteren Studien wurde die Verkürzung der Metakarpalia III, IV und V zusätzlich mit verkürzten Gliedmaßen, sowie verkürzten Metatarsalknochen und Zapfenepiphysen in Verbindung gebracht [Riccardi, Homes 1974]. In anderen Fällen wurde das Auftreten von verkürzten Metakarpalknochen und Minderwuchs in Verbindung mit familiärem Bluthochdruck als möglicherweise neues Syndrom beschrieben [Bilginturan, Zileli, Karacadag 1973].

In einer Untersuchung von Tuomaala und Haapanen wird von Patienten mit Minderwuchs und verkürzten Fingern berichtet, wobei vor allem die dritten, vierten und fünften Metakarpalknochen betroffen waren. Zusätzlich fielen kleine Oberkiefer, prominente Unterkiefer, eine Dyspigmentation der Haut, sowie verschiedene ophthalmologische Auffälligkeiten auf [Tuomaala, Haapanen 1968]. Eine weitere zeitnahe Studie stellte wiederum eine Kombination von Glaukomen, Aortenstenose, Minderwuchs und verkürzten Metakarpalknochen III, IV und V fest [Pfeiffer, Weber 1974].

Besonders interessant ist die Untersuchung von Snodgrass, Dreizen et al., die den Zusammenhang von im Skeletalter retardierten Kindern und einer Verkürzung der Metakarpalknochen sowie von unterernährten Kindern und einer Verkürzung der Metakarpalknochen untersuchten und hierbei keinen

signifikanten Zusammenhang fanden [Snodgrasse, Dreizen, Currie, Parker, Spies 1955].

Um eine Verkürzung der Metakarpalknochen IV und V objektivierbar zu machen, ist die so genannte Metakarpaltangente (Abb. 4 A+B) entwickelt worden. Ursprünglich für die Diagnostik des Turner-Syndroms entwickelt, lässt sich durch Anlage einer Geraden an die Köpfe von Metakarpale IV und V und der Beurteilung ihres Verlaufs über (negatives Metakarpalzeichen) oder durch den dritten Metakarpalknochen (positives Metakarpalzeichen) die Größe der Knochen objektiv beurteilen [Swischuk 1984] (siehe Kapitel 2.2.2).



Abbildung 4 A: Das *negative* Metakarpalzeichen im Handröntgenbild: Eine Gerade an den Köpfen von Metakarpale IV und V verläuft *über* den dritten Metakarpalknochen.

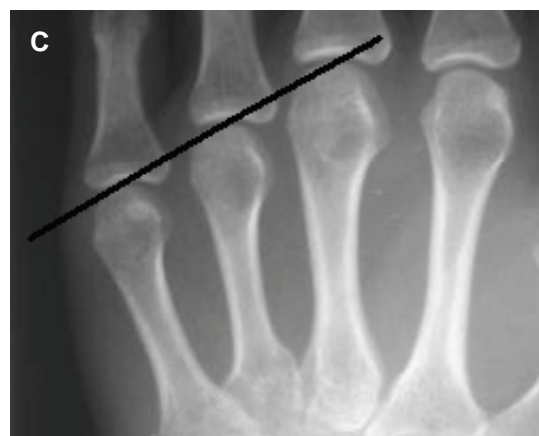
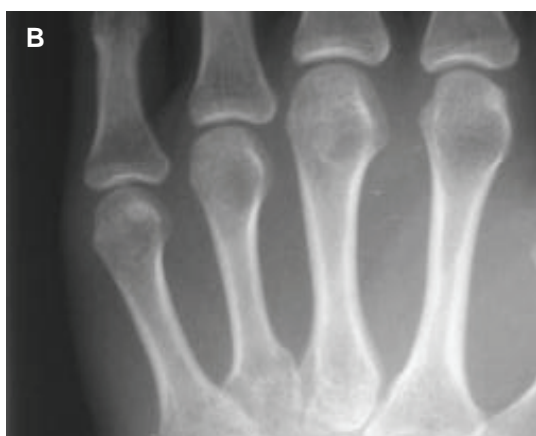


Abbildung 4 B + C: Das *positive* Metakarpalzeichen im Handröntgenbild: Eine Gerade an den Köpfen von Metakarpale IV und V verläuft durch den dritten Metakarpalknochen, bzw. berührt diesen.

Das Metakarpalzeichen wurde 1959 von Archibald, Finlay und De Vito erneut aufgegriffen. Bei einer Gruppe von Kindern aus einer Endokrinologischen Abteilung des Rockefeller Krankenhauses nutzten sie diese Methode für den relativen Größenvergleich der drei lateralen Metakarpalknochen [Archibald, Finlay und De Vito 1959, Bloom 1970]. Die Studie ging davon aus, dass das Vorkommen von Metakarpalzeichen in der Normalbevölkerung wesentlich seltener sei als bei den von ihnen untersuchten Patienten der Endokrinologie. Dies wurde Jahre später durch eine Studie an verunfallten Kindern, deren Hände geröntgt worden waren, widerlegt: Die Vorkommenshäufigkeit in der Normalbevölkerung stellte sich hier sogar als größer dar [Bloom 1970].

Zielsetzung:

Aufgrund der Ergebnisse der oben genannten Arbeiten wurden in der vorliegenden Untersuchung bei Handröntgenbildern von zwei verschiedenen Gruppen (ISS-Patienten und Vergleichsgruppe) die Verkürzung der Metakarpalknochen einerseits durch den erfahrenen Befunder ohne Hilfsmittel, andererseits durch das Anlegen der Metakarpaltangente mit untersucht. Hierbei wurde auch die Verteilung in den Geschlechtern und unter Geschwistern mitberücksichtigt.

1.4.1.5 Die dissoziierte Handentwicklung

Von einer dissoziierten Handentwicklung spricht man, wenn der Reifegrad der Handwurzelknochen und der übrigen Handknochen unterschiedlich ist. Die Entwicklung der Handwurzelknochen ist sehr viel variabler als die der tubulären Knochen. Dies liegt auch darin begründet, dass sie empfindlicher auf verschiedene Stimuli reagieren, die zu einem retardierten oder vorgerückten Knochenalter führen [Poznanski, Garn, Kuhns, Sandusky, 1971].

Eine dissoziierte Handentwicklung kann bei der Diagnose verschiedener Syndrome eine nützliche Hilfestellung sein. Bei der Pubertas praecox, beim Androgenitalen Syndrom, bei Wachstumshormon-Mangel, beim Larsen-Syndrom, beim Soto-Syndrom oder der Trisomie 18 kann sich ein im Verhältnis zu den Handwurzelknochen fortgeschrittenes Knochenalter bei den tubulären

Knochen der Hand finden. Die Handwurzelknochen sind beim Seckel-Syndrom, beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom, sowie beim Marshall- und beim Weaver-Syndrom im Knochenalter weiter entwickelt als die Phalangen. An diesen Beispielen zeigt sich, dass die dissoziierte Handentwicklung (disharmonic maturation of the hand) sowohl bei Erkrankungen mit einer generell retardierten, als auch bei Erkrankungen mit einer fortgeschrittenen Reifung vorkommt. Bei beiden genannten Gruppen sind teilweise die Handwurzelknochen und teilweise die tubulären Knochen in der Skelettreife weiterentwickelt als die anderen. Zusätzlich können auch lokale Faktoren die Reifung einzelner Knochen stören und verzögern. So können zum Beispiel chronische Infektionen, die rheumatoide Arthritis, Tumore oder Strahlentherapien die Knochenalterreifung infolge der Schädigung der Epiphysen herauszögern.

Bei Kindern, die mit ihrem gesamten Skeletalter über der 95. Perzentile lagen wurde bei 18,7 % eine vorgerückte Entwicklung der Handwurzelknochen im Vergleich zu den Phalangen und Metakarpalknochen beobachtet. Bei insgesamt in ihrer Entwicklung retardierten Kindern fand Poznanski bei 3,3 % der Patienten eine fortgeschrittene Entwicklung der Handwurzelknochen im Vergleich zur Entwicklungssituation der tubulären Knochen [Poznanski1984].

Zielsetzung:

Unter Berücksichtigung dieses Aspektes wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, wie häufig bei kleinwüchsigen Kindern insgesamt eine dissoziierte Entwicklung auftritt. Die Erfassung dieses Merkmals/Stigmas erfolgte, sowohl im Falle retardierter als auch von im Knochenalter vorgerückter Entwicklung der Handwurzelknochen im Vergleich zu den übrigen Handknochen.

Zusätzliche Untersuchungsaspekte stellten dabei die Vorkommenshäufigkeit dieses Stigmas bei den normalwüchsigen Kindern, sowie die Geschlechterverteilung innerhalb beider Gruppen und den Geschwistern dar.

1.4.1.6 Die Lagebeziehung zwischen Ulna und Radius

In den zu beurteilenden Röntgenaufnahmen zeigten sich zusätzlich anatomische Längenvarianten von Radius und Ulna, die als Ulnavariante bekannt sind. In den

meisten Fällen liegt eine *neutrale* Ulnavariante vor, hierbei überragt der Processus styloideus radii den Processus styloideus der Ulna um 9-12 mm. Im mittleren Bereich jedoch sind die Gelenkflächen von Radius und Ulna in gleicher Höhe. Als Varianten dieses Merkmals existieren die wesentlich seltener zu findenden Ulna-Minusvarianten und die Ulna-Plusvarianten. Bei der Ulna-Minusvariante (Abb.5A) endet die Ulna schon weiter proximal, bei der Ulna-Plusvariante (Abb.5B) weiter distal (siehe Kapitel 2.2.2)[Greenspan1993].



Abbildung 5 A: Handröntgenbild zur Darstellung einer Ulna-Minusvariante. Mädchen, 10 Jahre.

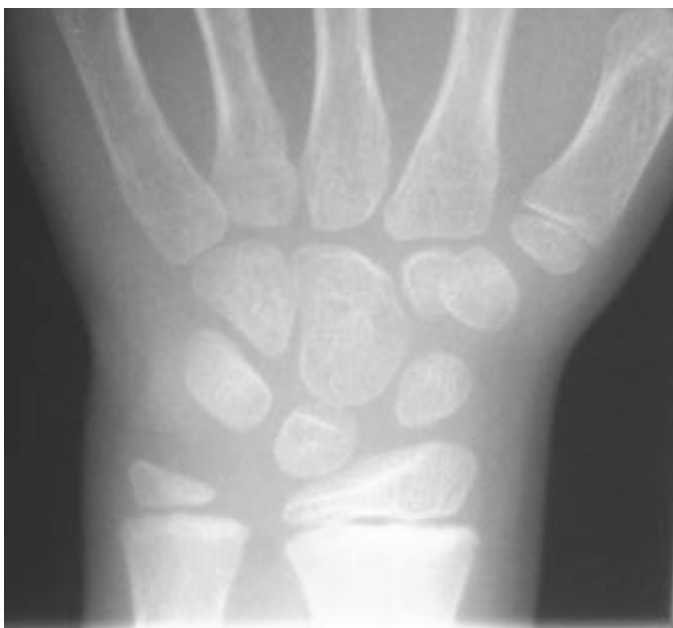


Abbildung 5 B: Handröntgenbild zur Darstellung einer Ulna-Plusvariante, Mädchen, 8 Jahre.

Diese Veränderungen können angeborene Varianten sein oder posttraumatisch entstehen. Im Extremfall kann diese Veränderung eine Abweichung der Hand im Sinne einer *Manus vara* oder *Manus valga* bewirken und zu einer Arthrose im distalen Radioulnargelenk, sowie gegebenenfalls sogar zu einer Lunatummalazie führen (Hultén-Variante) [Pschyrembel 1994]. Meistens jedoch sind diese Varianten asymptomatisch und werden bei der Befundung einer Röntgenaufnahme der Hand nebenbefundlich entdeckt.

Zielsetzung:

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen sollte das Vorkommen von Ulna-Minus- beziehungsweise Ulna-Plusvarianten dokumentiert werden. Dadurch sollte festgestellt werden, ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von zum Beispiel verkürzten Ellen und kleinwüchsigen Kindern im Vergleich zu normalwüchsigen Kindern gibt. Dabei wurden auch hier das Geschlecht und die Geschwisterschaft berücksichtigt.

1.4.1.7 Die Demineralisierung

Im Rahmen der Ossifikation ist die Mineralsalzablagerung in der Metaphyse eine festgelegte Phase. Pathologische Prozesse sind zumeist durch eine Kalkverarmung gekennzeichnet, seltener kommt es zu einer krankhaften Steigerung der Mineralisation [Schinz 1989].

Bei der Abnahme der Mineralisation handelt es sich entweder um Mineralisationsstörungen, bei denen die Mineralisation primär abnorm abläuft und es zur mangelhaften Verkalkung der neu aufgebauten *Tela ossea* kommt (Mineralisationsstörung im engeren Sinne) oder um Störungen, bei denen es zu Entkalkungsvorgängen kommt (sekundäre Mineralisationsstörungen) [Schmid, Moll 1960].

Eine Mineralisationsstörung der Knochen im Handröntgenbild (Abb. 6) findet sich bei verschiedenen Erkrankungen. Aus der Art der Dichteabnahme, ob umschrieben oder generalisiert, mit scharfen oder unscharfen Konturen, lassen sich Rückschlüsse auf die Ursache ziehen [Freyschmidt 1978]. So zeigen sich bei allen generalisierten Osteoporoseformen eine gleichmäßig verminderte

Knochendichte und eine Rarefizierung besonders der metaphysär gelegenen Spongiosa. Bei der Osteomalazie erscheint im Gegensatz dazu die Spongiosazeichnung verwaschen und mattglasartig. Eine weitere Erkrankung mit einer allgemeinen Dichteminderung ist der Hyperparathyreoidismus der mit einer unscharfen und aufgerauhten Außenkontur einhergeht [Schmidt, Freyschmidt 1989]. Dennoch finden sich Demineralisationen nicht ausschließlich infolge pathologischer Prozesse. Faktoren wie Alter, Ernährung und ethnische Herkunft haben ebenfalls ein Einfluß. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass bei weißen jungen Männern die Kortikalis dichter ist als bei schwarzen jungen Männern [Poznanski 1984]. In einer japanischen Studie wurden 1622 gesunde Kinder untersucht und dokumentiert, wie viele Jungen beziehungsweise Mädchen eine Mineralisationsstörung aufwiesen. Untersucht wurde hierbei das Os naviculare der Fußwurzelknochen. Es zeigte sich, dass 3,3 % der Jungen und 0,25 % der Mädchen eine irreguläre Mineralisation aufwiesen [Sugiura, Tajima, Sugiura, Muramoto, Wu 1962].



Abbildung 6: Handröntgenbild mit Darstellung einer Demineralisation. Mädchen, 11 Jahre.

Zielsetzung:

In Bezug auf das Merkmal der Demineralisation sollte in der vorliegenden Arbeit ermittelt werden, wie häufig innerhalb eines Kollektivs von normalwüchsigen

Kindern im Vergleich zu einem Kollektiv von kleinwüchsigen Kindern (Hauptgruppe) derartige Störungen vorkommen. Desweiteren sollte eine mögliche Geschlechterverteilung in beiden Gruppen, sowie die Verteilung unter Geschwistern der Hauptgruppe dargestellt werden und beschrieben werden, welches Alter gehäuft eine Demineralisation aufzeigt.

2. Material und Methoden

2.1 Die Gruppen

2.1.1 Hauptgruppe

Bei dem hier untersuchten Kollektiv handelt es sich um eine Gruppe von 257 Kindern im Alter von 26 bis 235 Monaten. Diese Kinder sind initial durch geringere Körperhöhe als ihre Altersgenossen aufgefallen und deshalb mit ihren Geschwistern in der Endokrinologie des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen zwischen 1996 und 2003 vorstellig geworden.

Hier ist durch verschiedene Untersuchungen sichergestellt worden, dass im zu untersuchenden Kollektiv kein Patient an einer chronisch entzündlichen Erkrankung (C-reaktives Protein, Blutbild, Blutsenkung), an einer Zöliakie (Gliadin und Endomysium-Antikörper), an einer Hepatopathie (Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase) oder einer Nephropathie (Kreatinin) leidet. Außerdem sind Dismorphien und chronische Erkrankungen sowie eine Hypothyreose (Freies Thyroxin, Thyreoideastimulierendes Hormon) und ein Wachstumshormonmangel (Insulin-like growth factor 1, Insulin-like growth factor binding protein 3) ausgeschlossen worden.

Bei den 108 Mädchen und 149 Jungen handelt es sich somit um idiopathisch minderwüchsige Kinder ohne Syndromcharakter. Stolecke spricht von „idiopathic short stature“ und grenzt damit diese Kinder von solchen mit Minderwuchsformen ab, bei denen der Minderwuchs Teil einer pathophysiologisch definierten, syndromhaften Entität ist [Stolecke 1984]. Diese Gruppe enthält damit Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, mit familiärem Minderwuchs oder einer Kombination von beidem (siehe Kapitel 1.2). Eine Retardierung des Knochenalters, die definiert ist als eine Verzögerung des Knochenalters um mindestens ein Jahr zum chronologischen Alter, liegt bei 82,5 % der ISS-Kinder vor.

Es handelt sich dabei um 111 Geschwisterpaare und 35 Einzelkinder aus 149 nicht blutsverwandten Familien. Alle sind kaukasischer Abstammung. Das

durchschnittliche Alter beträgt 11 Jahre (= 132,35 Monate). Von jedem dieser Kinder wurden Größe und Gewicht erfasst, sowie eine dorsovolare Röntgenaufnahme mit gespreizten Fingern unter Einschluss der Radius- und Ulnaepiphysen der linken Hand angefertigt. Aus dem Archiv der Kinderradiologie lagen in 160 Fällen frühere Handröntgenaufnahmen (ab 1996) dieser Kinder vor, die ebenfalls in die Studie miteinbezogen wurden. Daraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von insgesamt 417 Röntgenbildern.

2.1.2 Vergleichsgruppe

Um die Ergebnisse der oben beschriebenen Gruppe vergleichen zu können, wurde zusätzlich eine Kontrollgruppe untersucht. Diese bestand aus Kindern, bei denen ebenfalls im Zeitraum von 1996 bis 2004 eine Röntgenaufnahme der Hand angefertigt wurde. Die Indikation zur Röntgenaufnahme bestand jedoch ausschließlich aufgrund eines vorhergegangenen Unfalls (z.B. Stürze, Sportunfälle, Verkehrsunfälle). Bei diesen Kindern sind laut aller entsprechenden, in der Kinderradiologie je erfassten Befunde keine Vorerkrankungen bekannt gewesen und Untersuchungen zur Bestimmung des Knochenalters sind bei ihnen bis dahin noch nicht durchgeführt worden. Nach Ausschluß zweier Kinder wegen des Verdachtes einer bis dahin unerkannten Knochenkrankheit anhand der Unfallröntgenbilder lagen in der Vergleichsgruppe 115 Röntgenbilder von 60 Jungen und 55 Mädchen mit einem durchschnittlichen Alter von ein 85 Monaten vor. Alle Kinder waren nicht blutsverwandt.

Ein weiteres wichtiges Kriterium war, dass die ursprünglich zur Unfallbefundung angefertigten Röntgenaufnahmen auch für eine Skeletalterbestimmung geeignet waren. Bei verunfallten Kindern werden häufig nur einzelne Phalangen oder Metakarpalknochen oder fokussiert die Handwurzel geröntgt. Eingang in die vorliegenden Untersuchungen aber konnten aber nur Bilder finden, die eine vollständige Abbildung der Hand, unter Einschluss der Radius- und Ulnaepiphyse sowie der Phalangen aufwiesen.

In der demnach gebildeten Vergleichsgruppe wurden 57 linke und 58 recht Hände verwendet, die diese Bedingungen erfüllten. Rechte und linke Hände entwickeln sich in der Regel symmetrisch [Pryor 1907, Marjorie 1967].

2.2 Untersuchungsmethoden und der Untersuchungsgang

2.2.1 Die Knochenalterbestimmung

Alle 417 vorliegenden Röntgenbilder wurden verschlüsselt, indem Name, Geburtsdatum und Aufnahmedatum, sowie alle weiteren Informationen auf dem Bild (wie z.B. handschriftliche Knochenaltervermerke) abgeklebt wurden. Dem Betrachter waren nur die Verschlüsselungsnummer des einzelnen Bildes und das Geschlecht des jeweiligen Kindes bekannt. Auf dieselbe Weise sind auch die 115 Röntgenbilder der Patienten der Vergleichsgruppe verschlüsselt worden. Die Differenzierung zwischen Jungen und Mädchen ist bei der Skeletalterbestimmung wichtig, da die Skelettentwicklung bei Mädchen der von Jungen vorausgeht und auch das Wachstumsende bei ihnen etwa zwei Jahre früher eintritt. So endet das Wachstum durchschnittlich bei Mädchen mit 17,3 Jahren und bei Jungen mit 21,1 Jahren, wobei diese nach dem 18. Lebensjahr in der Regel nur noch ca. einen Zentimeter wachsen [Kemperdick 1990]

Von zwei Kinderradiologen wurde eine Knochenalterbestimmung der anonymisierten Röntgenbilder unabhängig von einander durchgeführt. Die Skeletalter wurde nach der Methode von Greulich und Pyle bestimmt [Greulich und Pyle 1959]. Der von Greulich und Pyle erstellte Atlas enthält Altersstandards der Skelettreifung der linken Hand von Kindern ab einem Alter von drei Monaten (31 Standardbeispiele für Jungen, 29 für Mädchen). Diese Altersstandards wurden jeweils aus einer großen Menge Röntgenaufnahmen von gesunden, weißen Kindern des gleichen Geschlechts und Alters ausgesucht (siehe Kap. 1.3.1). Zur Knochenalterbestimmung wurde zunächst die zu befundende Röntgenaufnahme mit dem Standardbeispiel des gleichen Geschlechts und des nächsten chronologischen Alters verglichen, dann mit dem nächst jüngeren und älteren Standardbild. Damit lässt sich durch Vergleich das Skeletalter im Einzelfall festlegen. Dies geschieht bei jungen Kindern vor allem anhand der Beurteilung des Vorhandenseins bestimmter Karpal- und Epiphyskerne. Im späteren Kindesalter wird die Form und Gestaltentwicklung der Kerne wichtig und mit Beginn der Pubertät dient der Grad der Fusion der Epiphysen mit dem Schaft als wichtiges Entscheidungskriterium [Tschäppeler 1996, Kemperdick 1990, Schmid und Moll 1960, Oppermann 2004]. Das

Schema der Handskelettentwicklung zeigt Abbildung 7, wobei hier noch das jeweilige Geschlecht berücksichtigt werden muss (Abb. 7).

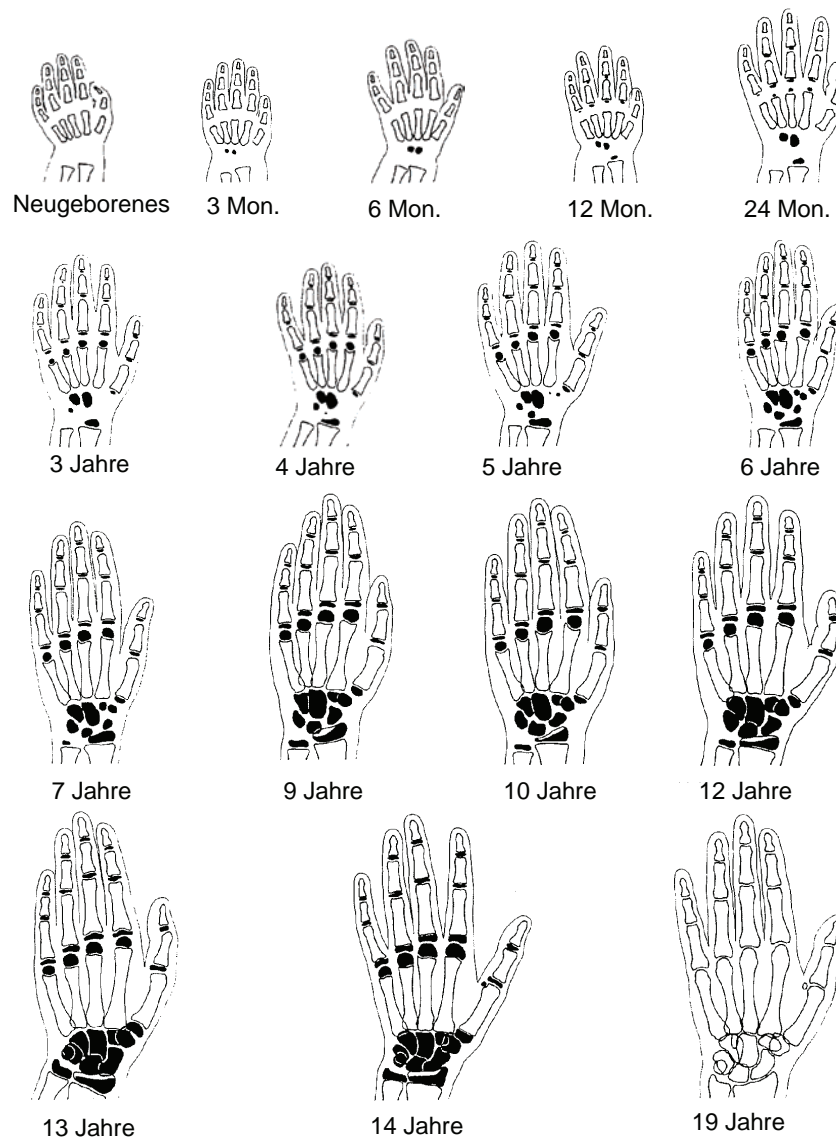


Abbildung 7: Schema der Handskelettentwicklung (schwarz: Karpalia und Epiphysenkerne), weiblich.

Bei der Befundung des Knochenalters wurde die ganze Hand einschließlich der Handwurzelknochen begutachtet. Einige Untersuchungen konnten zwar zeigen, dass ein Weglassen der Handwurzelknochen die Knochenalterbestimmung vereinfacht und diese nicht signifikant verändert [Roche et al. 1969, 1970; Johnston und Jahina 1965], da aber gerade die Handwurzelknochen sensibler auf äußere Einflüsse zu reagieren scheinen und da gerade diese Einflüsse bei

der Knochenalterbestimmung mitberücksichtigt werden sollten, empfiehlt es sich, alle Knochen mit einzubeziehen [Poznanski 1984].

In den meisten Fällen liegt pro Befunder für ein Bild ein Knochenalterwert vor.

Bei einer dissoziierten Entwicklung der Hand jedoch, wenn zwischen den einzelnen Knochen einer Hand Knochenaltervariationen existieren und somit nicht alle Knochen der Hand auf ein Skeletalter hinweisen, sondern die Handwurzelentwicklung ein anderes Knochenalter als die Phalangenentwicklung zeigt, wurden durch die befundenden Ärzte zum Teil zwei verschiedene Knochenalter für eine Röntgenaufnahme angegeben. In diesen Fällen wurde der Empfehlung der Fachliteratur [Poznanski 1984] folgend die Altersangabe der Phalangen verwendet.

In einigen wenigen Fällen (Hauptgruppe: 16 Bilder; Vergleichsgruppe: 6 Bilder) ergab sich die Situation, dass für ein Röntgenbild einerseits präzise Einzelbestimmungen für die Phalangen und die Handwurzelknochen vorlagen(, bei denen wie oben erwähnt der Phalangenwert im Vergleich verwendet wurde) und andererseits jedoch interpolierte Werte von unterschiedlichen Befundern vorlagen. Es stellte sich heraus, dass ein Vergleich eines interpolierten Wertes mit zwei Knochenaltern für Phalangen und Handwurzelknochen für ein Bild nicht möglich war, weshalb diese Bilder, um eine Ergebnisverfälschung zu vermeiden, aus dem Knochenaltervergleich herausgenommen wurden. In der Hauptgruppe lagen damit 401 Bilder von 253 Patienten vor, in der Vergleichsgruppe 109 Bilder von 109 Patienten.

Zusätzlich zu den Knochenalterbestimmungen der beiden Nachbefunder konnten bei der Gruppe der Kinder mit ISS die in den Befunden vorliegenden Knochenalterwerte zu den jeweiligen Bildern mit verglichen werden. Es handelt sich dabei um die Werte, die am Tag der Untersuchung in der Kinderklinik durch einen Facharzt für Radiologie bestimmt wurden. Ihm war im Gegensatz zu den anderen Befundern das chronologische Alter bekannt. So lagen für diese Gruppe drei unabhängig voneinander bestimmte Werte vor, für die Vergleichsgruppe zwei pro Bild.

2.2.2 Die Merkmalsuntersuchung

Anhand von Größe, Gewicht sowie dem Erhebungsdatum und dem Geburtsdatum der einzelnen Kinder wurden die Perzentilen sowie ihre internationale Einheit, die SDS-Werte (SD score) für die Größen und Gewichte der Hauptgruppe erhoben [Kromeyer-Hauschild 2001].

Zur Untersuchung der Stigmatahäufigkeit bei Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs (ISS-Kinder) wurden alle Kinder der Gesamtgruppe, deren Körperhöhe zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahme auf oder unter der 15. Perzentile liegt, verwendet. Von jedem Kind wurde ein Bild verwendet. Bei mehreren Bildern von einem Kind (in der Hauptgruppe) wurde eines zufällig ausgewählt. Das entsprach einer Gruppe von insgesamt 232 Kindern wovon 140 Jungen und 92 Mädchen waren. Genauer aufgeschlüsselt lagen hierbei 65 Kinder unter der 1. Perzentile, weitere 89 Kinder lagen auf der 1.-3. Perzentile, 17 Kinder lagen auf der 4.-5. Perzentile, 26 Kinder auf der 6.-10. Perzentile und 35 Kinder auf der 11.-15. Perzentile.

Desweiteren wurden die 115 Bilder der Vergleichsgruppe ebenfalls untersucht. Bei der Untersuchung auf Stigmata wurde jedes dieser Röntgenbilder im anonymisierten Zustand durch die beiden Befunder dahingehend begutachtet und Auffälligkeiten dokumentiert. Ein Merkmal wurde als vorhanden gewertet, sobald es durch einen der Untersucher diagnostiziert wurde.

Bei 102 Kindern in der Hauptgruppe wurden außerdem Verläufe beobachtet, die sich ergaben, da während des Behandlungszeitraumes im Verlauf weitere Aufnahmen der Hand durchgeführt worden waren. In der Vergleichsgruppe lagen keine Verläufe vor. Die Handaufnahmen wurden hinsichtlich des Alters, des Auftretens und des Verschwindens der Merkmale analysiert.

Weil einige Merkmale erst nach dem vierten Lebensjahr auftraten und in der Vergleichsgruppe 40 Kinder unter vier Jahren (48 Monate und jünger), in der Hauptgruppe jedoch nur drei Kinder unter vier Jahre alt waren, wurde auch die Häufigkeit der fokussierten Stigmata zusätzlich in beiden Gruppen auch ohne die Kinder unter vier Jahren untersucht. Hierdurch entstanden zwei Subgruppen von 229 Kindern aus der Hauptgruppe (Mittleres Alter: 133 Monate \pm 40 Monate,

Median:136 Monate) und 75 Kindern aus der Vergleichgruppe (mittleres Alter:115 Monate \pm 37 Monate, Median: 118).

Zu den dokumentierten Merkmalen zählen:

- Pseudoepiphysen / auffällige Kerben an den Metakarpalknochen

Hierbei wurden die non-epiphysialen Enden der Metakarpalknochen II (proximal), V (proximal) und I (distal) begutachtet und jeweils festgestellt, ob und wo genau Pseudoepiphysen vorliegen. Diese auch Extra-Epiphysenkerne genannten Merkmale treten dort als partielle oder durchgehende Fugen in Erscheinung [Tschöppler 1996] (Siehe Kap.1.4.1.1).

- Einkerbung im Os capitatum

Hierbei wurde festgelegt, ob eine ungewöhnliche Form des Os capitatum in Form einer Einkerbung vorliegt oder nicht. Oder, ob dies aufgrund des geringen Alters des Kindes noch nicht entscheidbar ist. Sein Ossifikationskern tritt im Mittelwert um den 3. Monat auf (0-6 Monat).

- Brachymesophalangie

Desweiteren wurden auch die mittleren Phalangen untersucht und dokumentiert, ob eine Verkürzung vorliegt oder nicht (siehe Kap. 1.4.1.3). Von Brachymesophalangie spricht man, wenn die Mittelphalange eines Fingers gleich lang oder kürzer als die Endphalange des betroffenen Fingers ist. Im Normalfall stellen die Längenverhältnisse sich wie folgt da: Mittelphalange : Endphalange im Verhältnis 1,6 : 1 an den Strahlen 2, 3, 4, sowie am 5. Strahl im Verhältnis 1,3 : 1 [Schmid und Moll 1960].

- Brachymetakarpie

Die Befunder entscheiden, ob ein oder mehrere Metakarpalia verkürzt wirken (siehe Kap.1.4.1.4).

- Metakarpaltangente

Zusätzlich ist bei jedem Bild die Metakarpaltangente (*metacarpal line*) angelegt worden. Dabei wird eine Tangente am Caput ossis metacarpalis IV und V

angelegt und überprüft, ob diese auch das Caput ossis metacarpale III schneidet; In diesem Fall spricht man vom positiven Metakarpalzeichen (*positive metacarpal sign*), das auf eine Verkürzung der Ossa metacarpalia IV und V hinweist [Leonard,1984] (siehe Abb. 8).

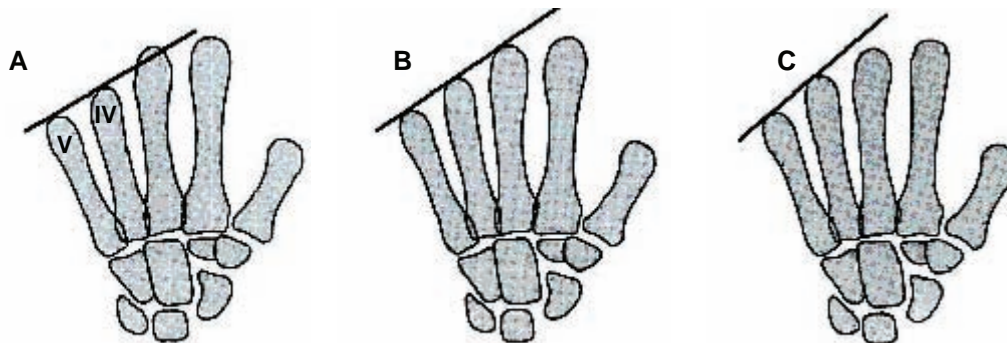


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Metakarpaltangente: Positives Metakarpalzeichen (A), Grenzfall (B), Negatives Metakarpalzeichen, Norm (C).

- Dissoziierte Handentwicklung

Als weiteres Merkmal wurde eine dissoziierte Entwicklung der Hand hinzugezogen, wenn sich bei der Knochenalterbestimmung herausstellte, dass die unterschiedlichen Knochen derselben Hand verschiedenen Entwicklungsstufen aufwiesen (siehe Kap. 2.2.1).

- Lagebeziehung zwischen Ulna und Radius

In aller Regel steht die Spitze des Processus styloideus radii 9 - 12 mm weiter distal als die Gelenkfläche der distalen Ulna. An der Artikulationsstelle mit dem Mondbein stehen die Gelenkflächen von Radius und Ulna hingegen auf gleicher Höhe. Man spricht von der neutralen Ulnavariante (siehe Abb. 9).

Davon unterschieden werden können die Ulna-Minusvariante und die Ulna-Plusvariante. Bei der Ulna-Minusvariante projiziert sich die Ulna proximal des distalen Radioulnagelenks. Hingegen bei der Ulna-Plusvariante steht die Gelenkfläche der Ulna mit dem Carpus 5 mm distal der Articulatio radioulnaris distalis (siehe Abb. 5 A und 5).

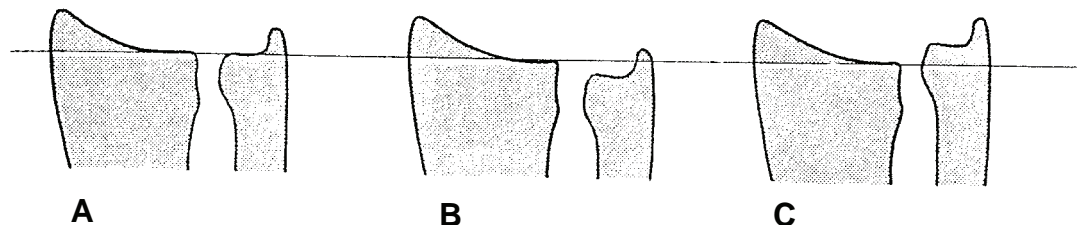


Abbildung 9: Graphische Darstellung einer neutralen Ulnavariante (A), Ulna-Minusvariante (B), Ulna-Plusvariante (C).

- Demineralisierung der Handknochen

Etwaige Mineralisationsstörungen wurden durch die Befunder zusätzlich festgehalten und ausgewertet. Sie fallen durch Strukturänderungen in Form einer Dichteminderung der Knochen und einer verdünnten Kompakta auf [Köhler 1989]. Bei der Untersuchung des Mineralisationsgrades spielen verschiedene Messwerte eine Rolle: Die Kompaktadicken beider Seiten, sowie die Relation von Knochengewebe zu Markgewebe. Sie ermöglichen die Errechnung der kombinierten Kompaktadicke (beide Kompaktaseiten) und des Kompaktaindexes (Dicke/Knochendurchmesser). Durch die Röntgenmorphometrie ist eine klare Feststellung von Mineralisationsstörungen möglich [Schinz 1989].

2.3 Statistische Methoden

Die Datenerfassung geschah mittels Microsoft EXCEL (XLS) und die statistische Auswertung mit SPSS für Windows Version 11.5. Zur deskriptiven Auswertung wurden neben den absoluten und relativen Häufigkeiten die statistischen Kenngrößen Mittelwert, Median und Standardabweichung bestimmt. In der Darstellung wurden Streudiagramme und Diagramme nach Bland-Altman genutzt, sowie mit XLS erstellte Balken-, Linien- und Kreisdiagramme.

Eine vergleichenden Auswertung wurde durch den Einsatz verschiedener statistischer Tests möglich: t-Test, Chi²-Test und Spearman- Rangtest. Zusätzlich ist eine Kovarianzanalyse zur Errechnung einer altersbereinigten Verteilung durchgeführt worden.

3. Ergebnisse

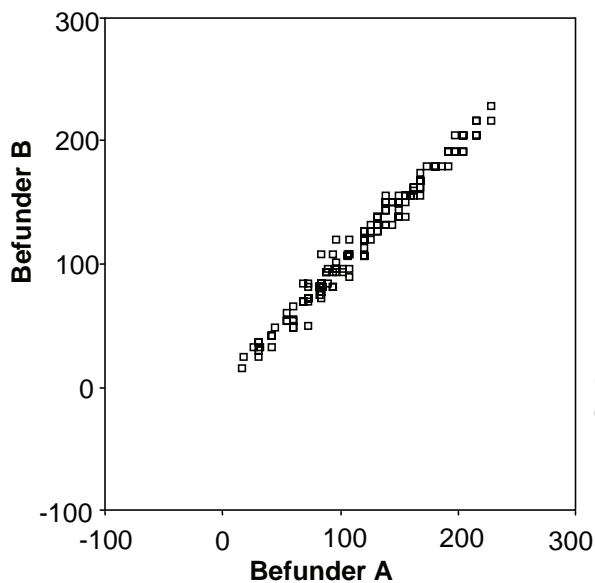
3.1 Knochenalterbestimmungen

3.1.1 Knochenalterbestimmung in der Hauptgruppe und in der Vergleichsgruppe

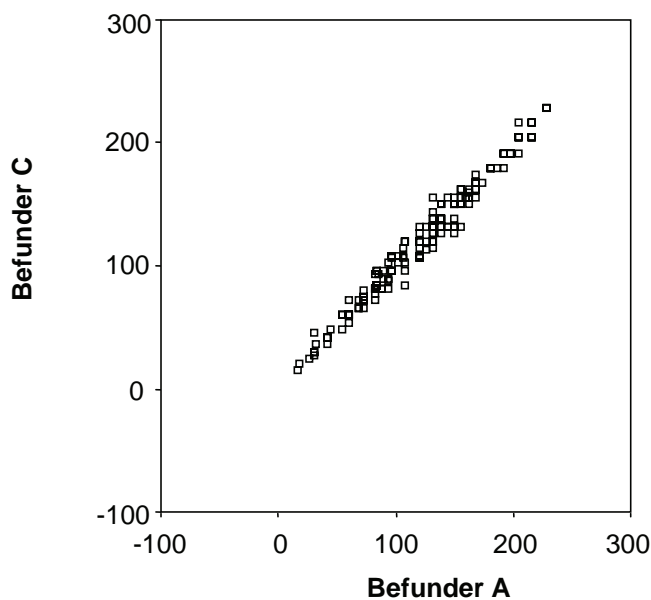
3.1.1.1 Die Hauptgruppe

Zur Bestimmung des Knochenalters lagen den befundenden Kinderradiologen (Befunder A und B) der Universitätsklinik Giessen in der Hauptgruppe insgesamt 401 anonymisierte Röntgenbilder vor. Diese setzten sich im Einzelnen aus den Bildern von 108 weiblichen sowie 145 männlichen Patienten zusammen. Desweiteren ist eine dritte Knochenalterbestimmung aus den jeweiligen Archivbefunden (befundender Arzt C) hinzugenommen worden, so dass für jedes Röntgenbild drei Knochenalterbestimmungen ermittelt worden sind. Alle an der vorliegenden Untersuchung beteiligten Ärzte ermittelten ihre Daten unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der Ergebnisse der weiteren Beteiligten zu dem jeweiligen Bild.

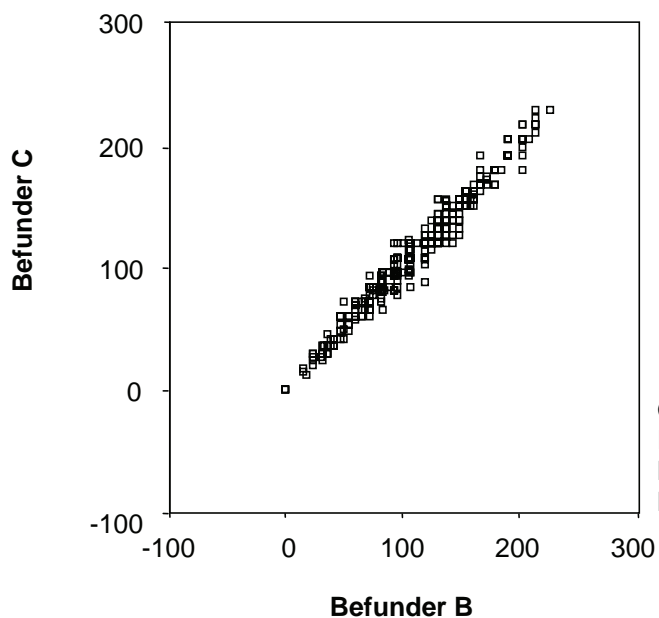
Trägt man die einzelnen absoluten Knochenalterbestimmungen von Befunder A und B (Graph. 1) bzw. von Befunder A und C (Graph. 2) oder von Befunder B und C (Graph. 3) gegeneinander auf, so repräsentiert jeder Punkt die Bestimmung von z.B. Befunder A und Befunder B. Wie der Graphik zu entnehmen, liegen die einzelnen Punkte in ihrer Gesamtheit unwesentlich von der Ideallinie entfernt und lassen den linearen Zusammenhang der ermittelten Werte deutlich erkennen. Bei vollkommener Konsistenz würden alle Messwertpaare genau auf der Winkelhalbierenden liegen.



Graphik 1: Graphische Darstellung der Knochenalterbestimmungen von Befunder A (x-Achse in Monaten) und Befunder B (y-Achse in Monaten).



Graphik 2: Graphische Darstellung der Knochenalterbestimmungen von Befunder A (x-Achse in Monaten) und Befunder C (y-Achse in Monaten).



Graphik 3: Graphische Darstellung der Knochenalterbestimmungen von Befunder B(x-Achse in Monaten) und Befunder C (y-Achse in Monaten).

Bei der Betrachtung der Knochenalterbestimmungen der befundenden Ärzte A und B zeigte sich, dass in 158 Fällen ein identisches Knochenalter von A und B festgelegt wurde. Dies entsprach 39,4 % der gesamten Gruppe. In einem Bereich zwischen ± 6 Monaten Abweichung lagen 133 Fälle (33,2 % der Gesamtgruppe) und im Bereich von ± 12 Monaten Abweichung fanden sich 80 Fälle (20 % der Gesamtgruppe) (Tab. 2). Somit zeigte sich nur in 2,2 % der Fälle die Bestimmung von Befunder A um mehr als 12 Monate geringer, als diejenige von Befunder B. In 5,2 % der Fälle war sie um 12 Monate höher als bei Befunder B. Ebenso lassen sich die Einschätzungen der Knochenalter von A und C, sowie B und C auf diese Art und Weise betrachten.

Vergleicht man nämlich die Befunde von A und C, so fällt auf, dass in 145 Fällen, d.h. in 36,1 %, eine gleiche Knochenalterbestimmung festgelegt wurde. Eine Abweichung der Werte um bis zu ± 6 Monaten fanden sich in 137 Fällen (34,2 %), um bis zu ± 12 Monaten in 91 Fällen (22,7 %) (Tab. 2).

In diesem Bereich wurden die diagnostizierten Knochenalter nur in 1,5 % der Fälle durch Befunder A mehr als 12 Monate geringer bestimmt als durch Befunder C. In 5,5 % der Fälle lag Befunder A um mehr als 12 Monate höher als der Befunder C.

In 169 Fällen und damit in 42,1 % aller betrachteten Bilder, legten Befunder B und C ein identisches Knochenalter fest. In absoluten Zahlen betrachtet, fanden sich somit bei diesen Befundern die meisten gleich bewerteten Bilder, gefolgt von der Einschätzungen von Befunder A und B, die sich nur in 11 Fällen weniger (158 Fälle) mit ihren Bestimmungen vollkommen entsprachen. Bei weiterer Auswertung der Differenzen zwischen Befunder B und C fand sich eine Abweichung von ± 6 Monaten in 122 Fällen (30,4 %) und von ± 12 Monaten in 86 Fällen (21,5 %) (Tab.2).

Es fiel auf, dass die Differenzen zwischen den jeweiligen Befundern (A zu B, A zu C, B zu C), nun wiederum miteinander verglichen, sehr ähnliche Werte ergaben. So zeigte sich z. B. im Abweichungsbereich ± 6 Monaten beim Vergleich aller Befunder jeweils miteinander immer ein ähnlicher Prozentsatz der Gesamtbilder - beim Vergleich A zu B bedeutete dies 33,2 %, beim Vergleich A zu C 34,2 % und beim Vergleich B zu C betrug die Abweichung der Befunder um ± 6 Monate 30,4 %. Dieser Trend bestätigte sich bei Betrachtung des doppelt so großen Abweichungsbereiches von ± 12 Monaten:

Ergebnisse

- A und B 20 %,
- A und C 22,7 %
- B und C 21,5 %

und des Abweichungsbereiches > -12 und > +12 Monate:

- A und B 2,2 % und 5,2 %
- A und C 1,5 % und 5,5 %
- B und C 3,0 % und 3,0 % (Tab.2)

Auch beim Vergleich der identischen Bestimmungen zeichnete sich dieser Trend ab (39,4 %; 36,1 %; 42,1 %).

Tabelle 2: Differenzwerte der Knochenalterbestimmung von den befundenden Ärzten A, B, C in Monaten und in Prozent (n= 401)

	keine Diff. abs.(%)	Diff. zw.-6 und +6 abs.(%)	Diff. zw -12 und +12 abs.(%)	Diff.> -12(%)	Diff > +12(%)
Differenz A-B	158 (39,4 %)	133 (33,2 %)	80 (20 %)	9 (2,2 %)	21 (5,2 %)
Differenz A-C	145 (36,1 %)	137 (34,2 %)	91 (22,7 %)	6 (1,5 %)	12 (3 %)
Differenz B-C	169 (42,1%)	122 (30,4 %)	86 (21,5 %)	22 (5,5 %)	12 (3 %)

Mit der Bestimmung des Mittelwertes und der Standardabweichung der absoluten Differenzwerte zwischen den jeweiligen Befunderpaaren (A zu B, A zu C, B zu C) ließ sich jeweils der Interbeurteilungs- Unterschied darstellen. Der Mittelwert der Differenzwerte betrug zwischen Befunder A und B 5,4 Monate, zwischen den Befundern A und C 5,7 Monate und war zwischen Befunder B und C mit 5,3 Monaten am geringsten (Tab. 3).

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der absoluten Differenzwerte zwischen den Befundern A und B, A und C, sowie B und C in Monaten

	Mittelwert der absoluten Differenzwerte	Standardabweichung
Differenz A-B	5,42	5,84
Differenz A-C	5,71	5,96
Differenz B-C	5,28	5,99

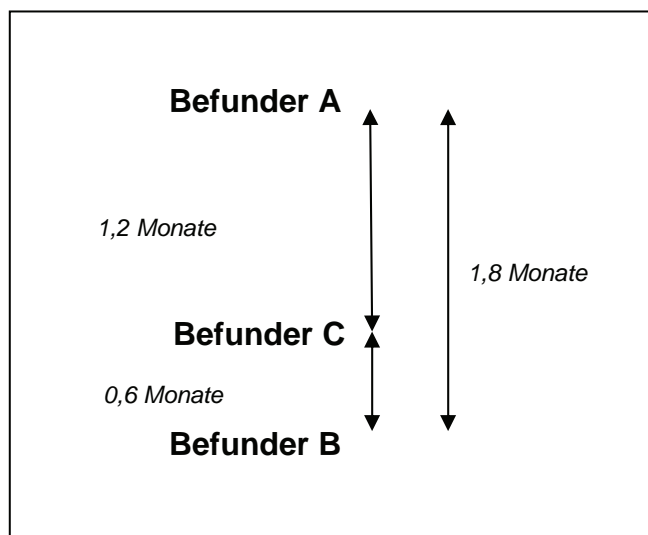
Der Mittelwert der Knochenalterbestimmung des befundenden Arztes A betrug 118,65 Monate, die Standardabweichung 49,3. Bei dem befundenden Arzt B betrug der Mittelwert 116,8 Monate mit einer Standardabweichung von 48,6, bei Befunder C 117,43 Monate mit einer Standardabweichung von 48,4. Auch hier

erkennt man deutlich, dass die Mittelwerte der Befunde der einzelnen Untersucher nah beieinander lagen.

Um die Ergebnisse genauer beurteilen zu können, sind nun die Differenzen der Mittelwerte und Standardabweichungen der Befunder ermittelt worden (Tab. 4). Unter Zuhilfenahme des t-Tests konnte damit eine Aussage über Zufälligkeit oder Systematik der Abweichungen gemacht werden. So schätzte Befunder B systematisch 1,8 Monate niedriger als Befunder A (signifikant mit $p < 0,001$). Im Vergleich zu Befunder C schätzte Befunder B im Trend um 0,6 Monate niedriger, was jedoch noch als im Zufallsbereich liegend angesehen werden kann (mit $p = 0,12$ nicht signifikant). Befunder A schließlich schätzte systematisch um 1,2 Monate höher als Befunder C ($p = 0,003$) (Tab.4) (Graph. 4).

Tabelle 4: t-Test-Daten

	Differenz der Mittelwerte	Standardabweichung	p-Wert
Differenz A-B	1,8	7,78	< 0,001
Differenz A-C	1,2	8,19	0,003
Differenz B-C	- 0,6	7,94	0,12



Graphik 4: Durchschnittliche Unterschiede in der Knochenalterbestimmung in der Hauptgruppe (n = 253).

Die Streuung in der Übereinstimmung zwischen den unterschiedlichen Befundern zeigte sich anschaulich, indem die 95 % -Intervalle errechnet wurden (Tab. 5). Die Streuung zwischen Befunder B und C war dagegen geringer ausgeprägt als zwischen Befunder A und C. So lagen bei Befunder B und C mit

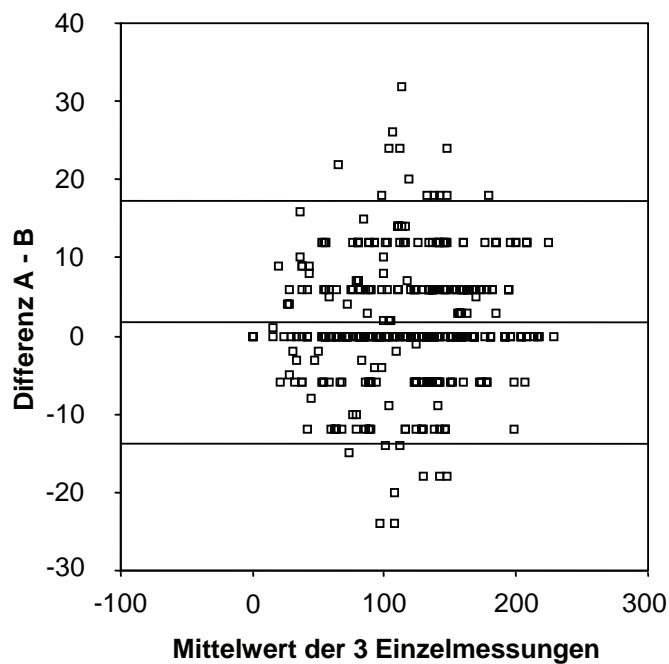
einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die Werte des Unterschieds im Befund zwischen +1,25 Jahren und – 1,3 Jahren, während bei den Befunden von A und C für 95 % der Werte die Unterschiede zwischen +1,4 Jahren und -1,25 Jahren lagen. Bei Befunder A und B zeigten sich 95 % der Differenzwerte zwischen +1,4 Jahren und -1 Jahr. Bei ihnen bestand somit die geringste Streuung.

Tabelle 5: Ober- und Untergrenze der 95 %- Intervalle in Jahren (bzw. Monaten)

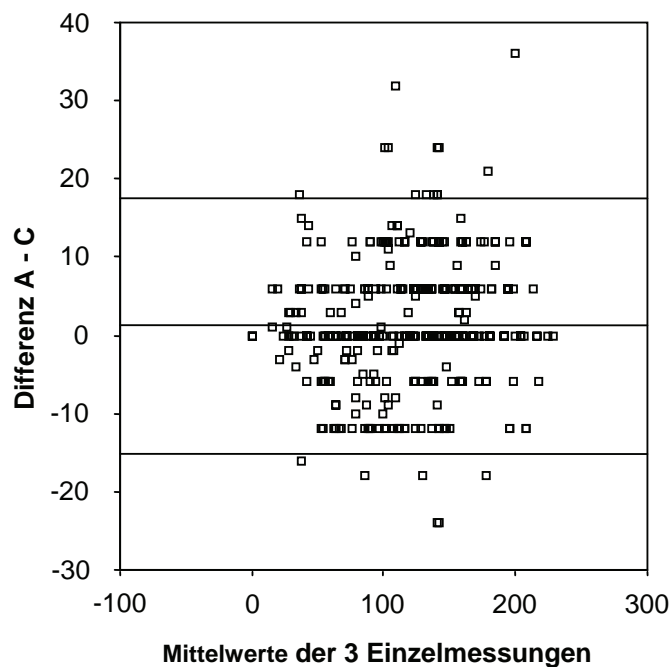
	95 %- Intervall Untergrenze in Jahren (Monate) Mittelwert - 2 * Standardabweichung	95 %- Intervall Obergrenze in Jahren (Monate) Mittelwert + 2 * Standardabweichung
Differenz A-B	- 1,08 (-13)	1,4 (17)
Differenz A-C	- 1,25 (-15)	1,4 (17)
Differenz B-C	- 1,3 (-16)	1,25 (15)

Sehr gut veranschaulichen lässt sich dieser Sachverhalt in der Darstellungsform nach Bland und Altman (Graph. 5, 6, 7). Hierbei stellt man die einzelnen Messwertdifferenzen zum Beispiel zwischen Befunder A und B (Graph. 5) in Abhängigkeit von gemittelten Messwerten aller drei Befunder (mean of all methods) als Punktwolke dar.

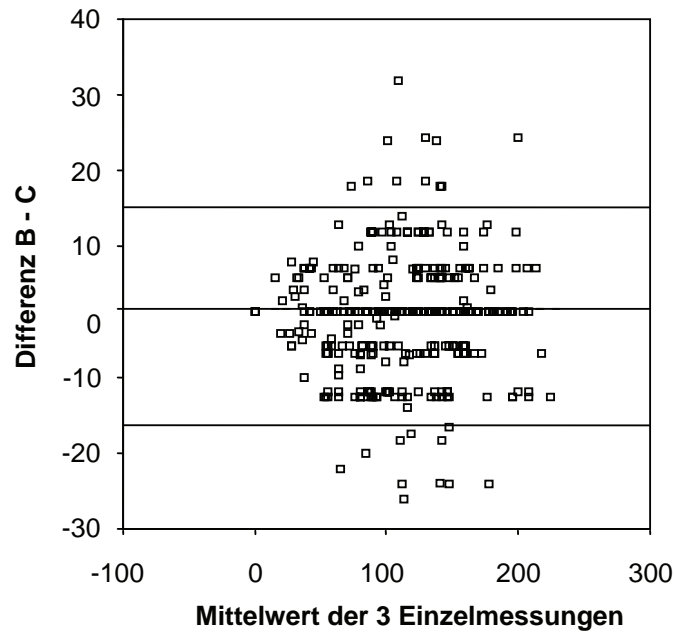
Die mittlere Differenz (MW) lag in diesem Fall (Graph. 5) bei 1,84. Mit Hilfe der Standardabweichung (SD) (7,78) erhält man darüber hinaus den Bereich $MW \pm 2 \times SD$ als den Bereich der zu erwartenden Inkonsistenz, in dem mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die Abweichungen der individuellen Messwerte liegen. Dies entsprach dem oben erwähnten 95 %-Intervall zwischen +1,4 Jahren und -1 Jahr. Auch für die anderen beiden Befunder ist diese Darstellungsform zur Veranschaulichung im Folgenden abgebildet (Graph. 6, 7). Es fiel auf, dass sich im Bereich der Mittelwerte bei etwa 100 Monaten (x-Achse) eine große Streubreite der Werte zeigt. Damit hat es den Anschein, als ob hier die einzelnen Maxima der Schätzungsdifferenzen am höchsten sind. Dieser Sachverhalt wird in Kapitel 3.1.2 genauer untersucht.



Graphik 5: Graphische Darstellung der Differenzen der Knochenalterbestimmungen zwischen Befunder A und B (x-Achse in Monaten) aufgetragen zu den Mittelwerten der drei Einzelmessungen (y-Achse in Monaten).



Graphik 6: Graphische Darstellung der Differenzen der Knochenalterbestimmungen zwischen Befunder A und C (x-Achse in Monaten) aufgetragen zu den Mittelwerten der drei Einzelmessungen (y-Achse in Monaten).



Graphik 7: Graphische Darstellung der Differenzen der Knochenalterbestimmungen zwischen Befunder B und C (x-Achse in Monaten) aufgetragen zu den Mittelwerten der drei Einzelmessungen (y-Achse in Monaten).

Auffallend häufig betragen die Differenzen zwischen den Befunden 6 oder 12 Monate (Tab. 6), während andere Differenzbeträge wesentlich seltener vorkamen. So machten zum Beispiel die Differenzbeträge +1, +2, +3, +4, +5 Monate zwischen den Befunden von Arzt A und B nur 4 % (16 Fälle) aus. Eine Differenz von +6 Monaten fand sich hingegen bei denselben Befunden viermal so oft (16,3 % entspricht 65 Fällen). Ähnliches zeigte sich auch im Bereich der höheren Differenzen: So erschienen die Differenzbeträge +7, +8, +9, +10, +11 zwischen A und B nur in 3 % (12 Fälle). Ein Unterschied von 12 Monaten bei denselben Personen lag in 11 % (44 Fällen) vor. Dieser Trend konnte sowohl im Bereich der „positiven“ als auch der „negativen“ Differenzen wieder gefunden werden. Er ist somit als unabhängig davon anzusehen, ob etwa Befunder B niedriger oder höher bestimmt hat- in jedem Fall häuften sich die Differenzen ± 6 und ± 12 . Die Betrachtung eines jeden Vergleichspaares wies auf diese Ergebnisse.

Dadurch zeigte sich, dass sehr häufig die Bestimmung in 6 oder 12 Monatsschritten vorgenommen wird. Dies lässt sich durch die Methode der Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle erklären, bei der die im

Atlas vorgegeben Beispielröntgenbilder häufig in drei oder sechs Monatsabständen aufeinander folgen (siehe Kap. 4.1.1).

Tabelle 6: Vorkommenshäufigkeit der Differenzwerte in Monaten

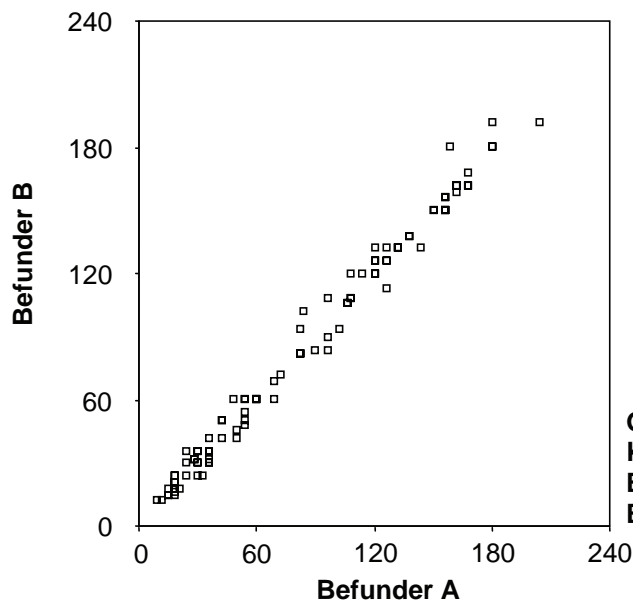
Differenzen	1 bis 5	6	7 bis 11	12	- 1 bis - 5	- 6	- 7 bis - 11	- 12
Vorkommenshäufigkeit bei Differenz A-B	16 (4%)	65 (16,3%)	12 (3 %)	44 (11%)	10 2,5%)	42 (10,5%)	5 (1,25%)	19 (4,75%)
Vorkommenshäufigkeit bei Differenz A-C	19 (4,74%)	66 (16,46%)	5 (1,25%)	39 (9,73%)	17 (4,25%)	35 (8,75%)	10 (2,5%)	37 (9,2%)
Vorkommenshäufigkeit bei Differenz B-C	14 (3,5%)	47 (11,72%)	9 (2,25%)	24 (6 %)	13 (3,25%)	48 (11,9%)	9 (2,25%)	45 (11,2%)

3.1.1.2 Die Vergleichsgruppe

In der Vergleichsgruppe wurden 109 Bilder von 56 gesunden Jungen und 53 gesunden Mädchen unter identischen Bedingungen ebenfalls durch die Ärzte A und B befundet. Auch hierbei waren alle Bilder anonymisiert worden, den Untersuchern war nur das Geschlecht bekannt. Zur Untersuchung kamen 55 linke und 54 rechte Hände.

Ein ursprünglicher Knochenalterbefund lag hier, im Gegensatz zur Hauptgruppe nicht vor, da die Indikation zur Röntgenaufnahme dieser Kinder zum Frakturausschluss nach Verletzungen gestellt worden war.

Die Ergebnisse der Knochenalterbestimmung von Befunder A und B lassen sich auch hier wiederum als Punktwolke in einem Koordinatenkreuz veranschaulichen. Da auch hier die Punkte, die jeweils ein Messwertpaar repräsentieren (x-Achse: Knochenalter bestimmt von Befunder A und y-Achse: Knochenalter bestimmt von Befunder B), nah an der gedachten Regressionsgerade lagen, ist schon hier die Stärke des Zusammenhangs zu sehen. Die positive Steigung zeigt die Gleichsinnigkeit der Merkmale (Graph. 8).



Graphik 8: Graphische Darstellung der Knochenalterbestimmung von Befunder A (x-Achse in Monaten) und Befunder B (y-Achse in Monaten).

Beim Vergleich der Bestimmungen zwischen Befunder A und B in der Vergleichsgruppe ist festzustellen, dass in 47,7 % der Fälle (= 52 Fälle) ein identisches Knochenalter festgelegt wurde. Im Differenzbereich von ± 6 Monaten lagen 38 Fälle (34,9 % aller Fälle). Im Bereich der Abweichungen von bis zu ± 12 Monate sind es weitere 16 Fälle, also 14,7 % aller Bilder (Tab. 7) festgestellt worden. Dies verdeutlicht, dass es nur in 3 Fällen (2,7 % aller Fälle) zu einer höheren Differenz zwischen den Bestimmungen kam.

Tabelle 7: Differenzwerte der Knochenalterbestimmung (Monate) zwischen den befundenden Ärzten A und B in absoluten Zahlen und in Prozent

Vorkommenshäufigkeit bei A - B	Differenz
52 (47,7%)	Keine Differenz
38 (34,9%)	zw. -6 und 6
16 (14,7%)	zw. -12 und 12
2 (1,8 %)	> -12
1 (0,9 %)	> +12

Der Mittelwert der absoluten Differenzwerte zwischen Befunder A und B betrug 3,7 Monate (mit einer Standardabweichung von 4,56). Dies beschreibt, wie weit die Bestimmungen der Befunder durchschnittlich in der Vergleichsgruppe auseinander lagen (durchschnittlicher Interbeurteilungsunterschied).

Betrachtet man die Bestimmungen der einzelnen Befunder und ermittelt die Mittelwerte davon, so ergab sich der Mittelwert der Knochenalterbestimmung bei Befunder A 85,13 mit einer Standardabweichung von 54,9, bei Befunder B fand

sich der Mittelwert 85,66 Monaten, mit einer Standardabweichung von 54,5. Die Mittelwerte dieser Bestimmungen wichen damit nur minimal von einander ab.

Analog der Hauptgruppe (s. o.) wurde nun auch in der Vergleichsgruppe zur besseren Beurteilung die Differenz dieser Mittelwerte der einzelnen Befunder und die entsprechende Standardabweichung ermittelt (Tab. 8). Dadurch ergaben sich ein Differenz-Mittelwert von -0,53 und eine Standardabweichung von 5,9. Durch die Durchführung des t-Tests für gepaarte Stichproben ließ sich nun folgende Feststellung treffen: Der befundende Arzt B schätzte im Durchschnitt einen halben Monat höher. Diese Abweichung war eher zufällig bedingt ($p=0,357$).

Tabelle 8: t-Test-Daten der Vergleichsgruppe

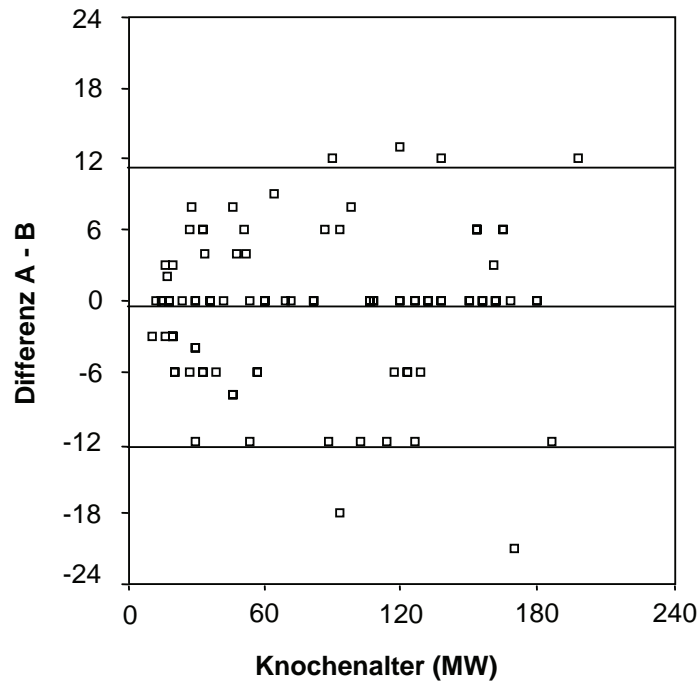
Differenz A-B	
-0,53	Mittelwert
5,9	Standardabweichung
0,357	p-Wert

Aus diesen Werten (Mittelwert und Standardabweichung) ließ sich nun desweiteren errechnen, dass 95 % der Differenzwerte in einem Intervall zwischen +11 Monaten und -1 Jahr lagen (Tab. 9).

Tabelle 9: Ober- und Untergrenze des 95 %-Intervalls in Jahren (bzw. Monaten)

	95 %- Intervall Untergrenze in Jahren (Monaten) Mittelwert - 2 × Standardabweichung	95 %- Intervall Obergrenze in Jahren (Monaten) Mittelwert + 2 × Standardabweichung
Differenz A-B	-1 (-12)	0,9 (11)

In der Darstellungsform nach Bland-Altman wird dieses Intervall veranschaulicht (Graph. 9). Alle Differenzwerte (y-Achse) sind gegen den Mittelwert der Knochenalterschätzungen (x-Achse) aufgetragen. Die mittlere Differenz ist bei -1/2 Monate als Gerade eingezeichnet. Zwischen den beiden äußeren Geraden befindet sich das Intervall



Graphik 9: Graphische Darstellung der Differenzen der Knochenalterbestimmungen zwischen den Befundern A und B (x-Achse in Monaten) aufgetragen zum Mittelwert der Einzelbestimmungen (y-Achse in Monaten) in der Vergleichsgruppe.

Die Häufung bestimmter Differenzwerte wie +12, +6, -6, -12 fand sich auch in der Vergleichsgruppe. So kam die Differenz -6 zwölf mal vor, die Differenzen -5, -4, -3, -2, -1, dagegen nur siebenmal; Die Differenz -12 ergab sich siebenmal, die Differenzen -7 oder -8 oder -9, oder -10 oder -11 insgesamt nur zweimal. Ähnlich verhielt es sich auch im positiven Bereich: Hier erschien die Differenz +6 zwölfmal, die Differenz +12 dreimal. In den dazwischen liegenden Bereichen waren die Werte seltener und nur in einem Fall um eine Differenz höher: Aus dem Bereich +1 bis +5 kamen sieben Werte und dem Bereich +7 bis +11 vier Werte (Tab. 10).

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Differenzwerte in der Vergleichsgruppe

Vorkommenshäufigkeit bei Differenz A-B	Differenzen (Monate)
7 (6,4 %)	1 bis 5
12 (11 %)	6
4 (3,7 %)	7 bis 11
3 (2,8 %)	12
7 (6,4 %)	- 1 bis - 5
12 (11 %)	- 6
2 (1,8 %)	- 7 bis - 11
7 (6,4 %)	- 12

3.1.1.3 Zusammenhänge und Unterschiede zwischen Hauptgruppe und Vergleichsgruppe

Nach der Betrachtung der obigen Ergebnisse in der Hauptgruppe und der Vergleichsgruppe, bot es sich nun an, die Ergebnisse im Vergleich darzustellen, um auf diesem Weg die Gemeinsamkeiten beziehungsweise Unterschiede zwischen ihnen hervorzuheben.

In den Überblick gebenden Graphiken 1-3 und 8 erkennt man eine annähernd ähnliche Struktur in der Verteilung der Werte. Es fiel ein leicht trichterförmiges Auseinanderweichen der Werte, d.h. also eine Vergrößerung der Differenzen mit zunehmendem Knochenalter Mittelwert auf. So ergaben sich zum Beispiel bei einem einjährigen Patienten seltener Schätzungsdifferenzen von mehreren Monaten als zum Beispiel bei einem zehnjährigen Patienten. Dies mag darin begründet liegen, dass der entsprechende Patient jünger und die Knochenalterbefundung damit eindeutiger zu stellen war (Kap. 4.1.2).

Bei der vergleichenden Betrachtung der prozentualen Verteilung der Differenzwerte fiel auf, dass in der Vergleichsgruppe für annähernd die Hälfte der Fälle (47,7 %) gleiche Werte bestimmt wurden. Dieselben Befunder (A und B) schätzen in der Hauptgruppe nur 39,4 % der Bilder identisch. Hierdurch zeigte sich, dass alle Befunder in der Hauptgruppe, unabhängig davon, welche miteinander verglichen wurden, weniger Bilder identisch (39,4 %; 36,1 %; 42,1 %) schätzen. Auch bei der Untersuchung der anderen Differenzbereiche fand sich dasselbe Ergebnis. Dieser in allen Bereichen zu erkennende Trend war

auch beim Vergleich der Differenzbereiche von -6 bis +6 Monate zu sehen: Während in der Hauptgruppe durchweg um 32 % (33,2 %, 34,2 %, 30,4 %) der Werte in diesem Bereich lagen, sammelten sich bei der Vergleichsgruppe annähernd 35 % (34,9 %) der Werte im selben Bereich (Tab. 11). Hierdurch veranschaulichte sich, dass bei den normalwüchsigen Kindern (Vergleichsgruppe) weniger hohe Differenzen zwischen den jeweiligen Befunden lagen als bei den kleinwüchsigen Kindern (Hauptgruppe).

Tabelle 11: Verteilung der Differenzwerte (Monate) zwischen den einzelnen befundenden Ärzten in % in der Hauptgruppe (HG) und der Vergleichsgruppe (VG)

	Keine Differenz	Diff. zw. -6 und 6	Diff. zw. -12 und 12	Diff. > -12	Diff. > +12
Vorkommenshäufigkeit bei A-B (HG)	39,4%	33,2 %	20 %	2,2 %	5,2 %
Vorkommenshäufigkeit bei A-C (HG)	36,1%	34,2 %	22,7 %	1,5 %	5,5 %
Vorkommenshäufigkeit bei B-C (HG)	42,1%	30,4%	21,5 %	3 %	3 %
Vorkommenshäufigkeit bei A-B (VG)	47,7%	34,9 %	14,7 %	1,8 %	0,9 %

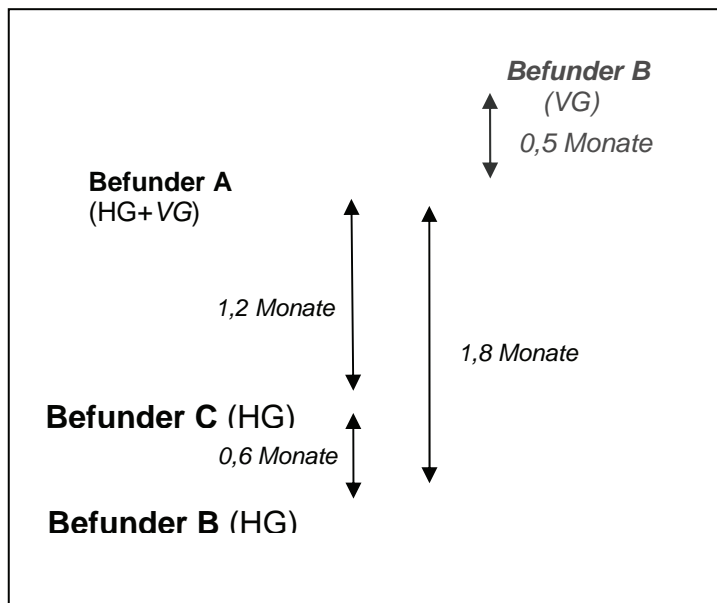
Der Vergleich der 95 % Konfidenzintervalle verdeutlicht, dass die Streuung in der Übereinstimmung bei der Vergleichsgruppe geringer war, als in der Hauptgruppe bei jedem Befundervergleich. So war in der Hauptgruppe die Streuung zwischen Befunder A und B am geringsten ausgeprägt. Hier lagen die Werte mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % zwischen +1,4 Jahren und -1 Jahr. In der Vergleichsgruppe lagen die Werte mit derselben Wahrscheinlichkeit nur zwischen 11 Monaten und -1 Jahr (Tab. 12).

Tabelle 12: Ober- und Untergrenzen der 95 %-Intervalle in Jahren (bzw. Monaten) in der Hauptgruppe und in der Vergleichsgruppe

	95 %- Intervall Untergrenze in Jahren (Monaten) Mittelwert – 2 × Standardabweichung	95 %- Intervall Obergrenze in Jahren (Monaten) Mittelwert + 2 × Standardabweichung
Differenz A-B	- 1,08 (-13)	1,4 (17)
Differenz A-C	- 1,25 (-15)	1,4 (17)
Differenz B-C	-1,3 (-16)	1,25 (15)
Differenz A-B (VG)	-1 (-12)	0,9 (11)

Beim Vergleich der Mittelwerte der absoluten Differenzen (dem durchschnittlichen Interbeurteilungsunterschied) zwischen den Befundern A und B in der Hauptgruppe (5,4 Monate) und der Vergleichsgruppe (3,7 Monate) wurde deutlich, dass bei den normalwüchsigen Kindern im Mittel die absoluten Differenzen um 1,7 Monate geringer waren. Dieser Unterschied war nicht ausschließlich zufällig bedingt ($p= 0,006$).

Dieses Bild zeichnete sich ebenfalls im Vergleich der Schätzungen mittels t-Test ab. Hierbei schätzte Befunder B bei der Knochenalterbestimmung in der Hauptgruppe durchschnittlich 1,8 Monate niedriger als Befunder A. In der Vergleichsgruppe schätzte der befundende Radiologe B dagegen nun nur um einen halben Monat höher als der Kollege A, was sich im zufälligen Bereich hielt (nicht signifikant mit $p= 0,357$).

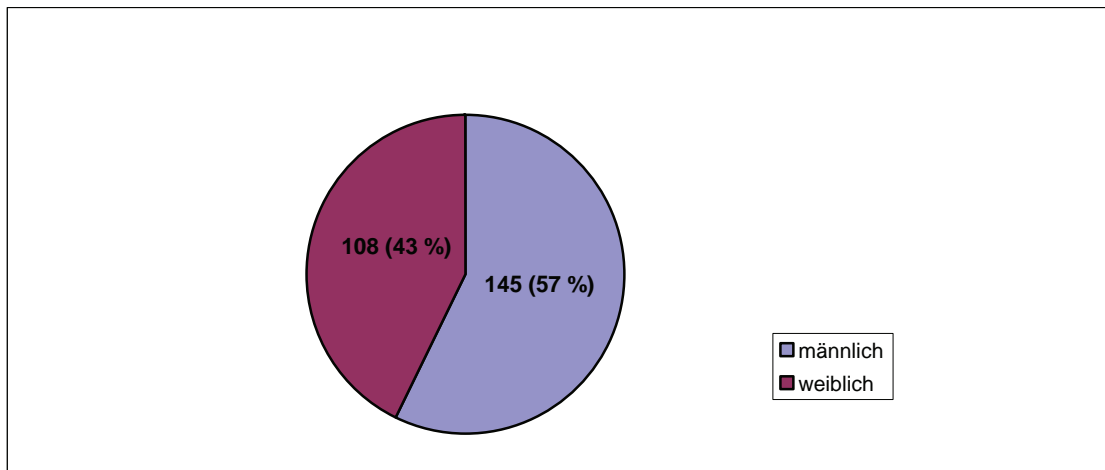


Graphik 10: Schematische Darstellung der durchschnittlichen Unterschiede in der Knochenalterbestimmung in der Hauptgruppe (HG)(n= 401) und der Vergleichsgruppe (VG)(n= 109).

3.1.2 Die Knochenalterbestimmung im Bezug auf das chronologische Lebensalter unter Berücksichtigung des Geschlechts

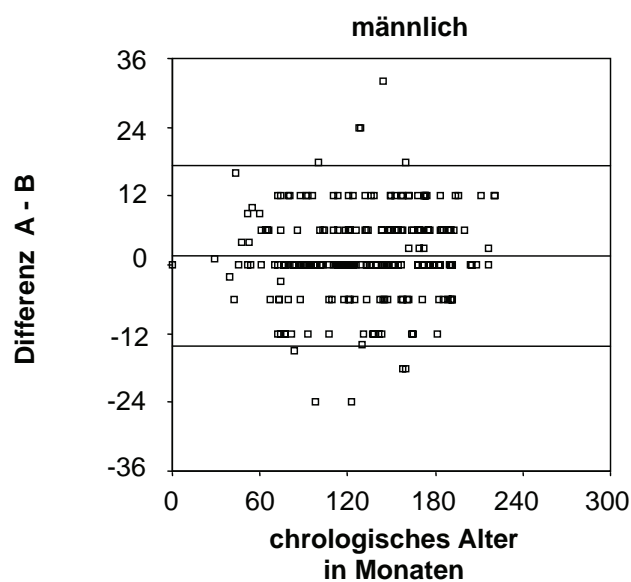
3.1.2.1 Die Hauptgruppe

Um zu ermitteln, ob sich eventuelle Differenzen der Knochenalterschätzungen in unterschiedlichen Altersstufen der Kinder systematisch veränderten, oder ob sich dabei geschlechtsspezifisch Unterschiede zeigten, musste zunächst die Geschlechterverteilung betrachtet werden. In der Hauptgruppe befanden sich 108 Mädchen (43%) und 145 Jungen (57%) (Graph. 11).

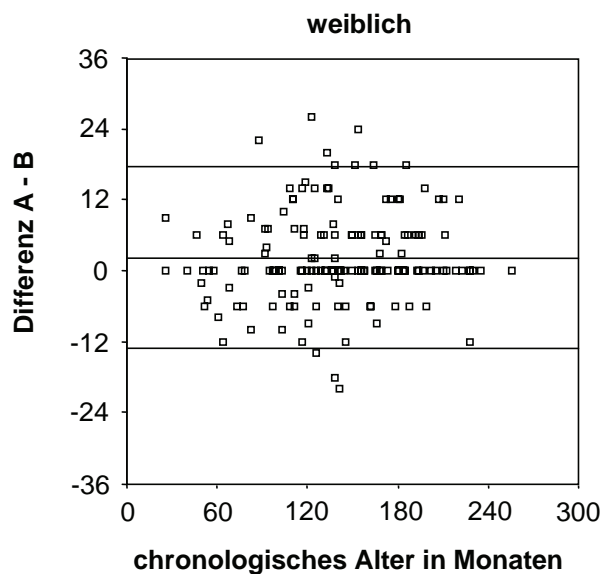


Graphik 11: Geschlechterverteilung in der Hauptgruppe (n= 253).

Trägt man in Diagrammen nach Bland-Altman die Differenzwerte von Befunder A und B zum realen Alter auf, so war im Bereich von 120 bis 140 Monaten eine stärkere Streuung der Differenzwerte zu erkennen- ähnliches zeigten schon die Graphiken 5, 6, 7. Dies ergab die Frage, ob in bestimmten Altersklassen die Differenzen systematisch weiter auseinander wichen oder nicht (Graph. 12 und 13).



Graphik 12: Graphische Darstellung der Verteilung der Differenzwerte zwischen A und B bezogen auf das chronologische Alter bei Jungen.



Graphik 13: Graphische Darstellung der Verteilung der Differenzwerte zwischen A und B bezogen auf das chronologische Alter bei Mädchen.

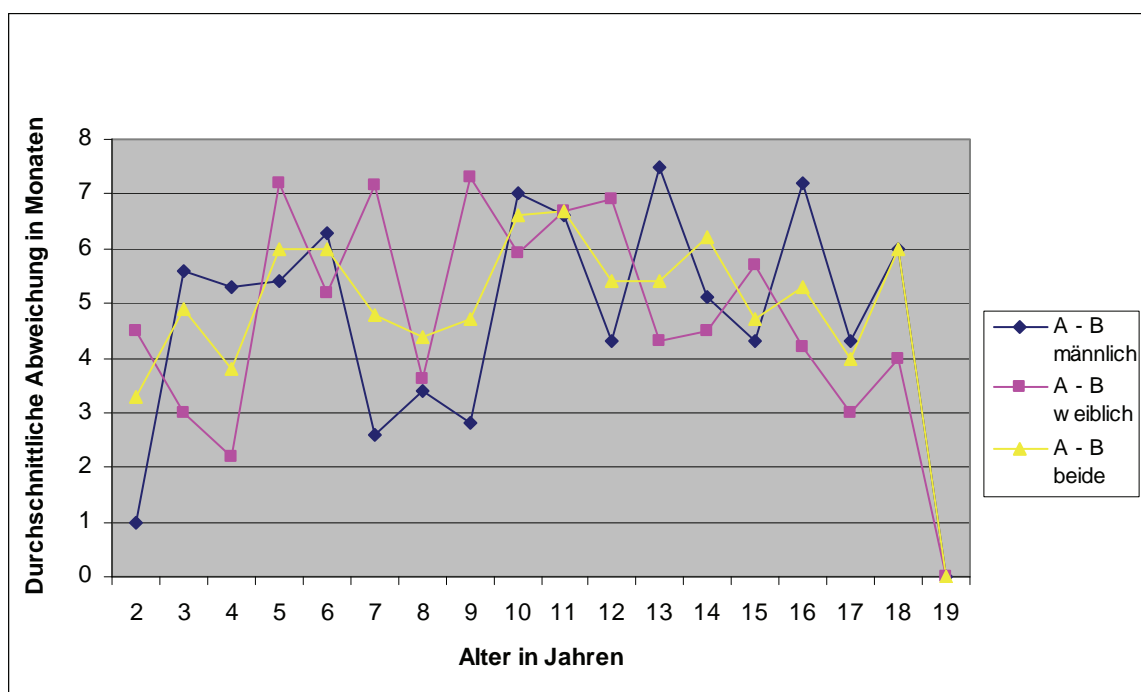
Um einen genaueren Eindruck der Verteilung der Differenzwerte zu bekommen sind für jede Altersklasse und jedes Geschlecht die durchschnittliche Abweichung berechnet worden. Dies geschah, indem alle Differenzwerte pro Altersklasse und Geschlecht zunächst addiert wurden, um anschließend durch die Anzahl dieser Differenzwerte geteilt zu werden. Durch diesen Schritt sind die Altersklassen von der Fallzahl unabhängig und damit untereinander vergleichbar geworden (Tab. 13).

Tabelle 13: Durchschnittliche Abweichung der Befunder untereinander in den verschiedenen Altersgruppen bei Jungen und Mädchen in Monaten

Alter Gruppengröße	A - B			A - C			B - C		
	männlich	weiblich	beide	männlich	weiblich	beide	männlich	weiblich	beide
2 Jahre (n= 3)	1	4,5	3,3	1	6	4,3	0	4,5	3
3 Jahre (n= 7)	5,6	3	4,9	5	0	3,6	2,6	3	2,7
4 Jahre (n= 12)	5,3	2,2	3,8	5,8	1,3	3,6	4	2,8	3,5
5 Jahre (n= 16)	5,4	7,2	6	3,7	4,8	4,1	5	6,2	5,4
6 Jahre (n= 26)	6,3	5,2	6	5,5	7,2	5,8	5,3	5,3	5,3
7 Jahre (n= 24)	2,6	7,16	4,8	3,5	2,8	3,3	5,5	8,6	6,3
8 Jahre (n= 29)	3,4	3,6	4,4	7,6	6,2	6,9	6,4	3,5	5
9 Jahre (n= 32)	2,8	7,3	4,7	7	5,3	7	7,2	6,9	7,1
10 Jahre (n= 41)	7	5,9	6,6	6,7	8,6	7,4	6	7,5	6,1
11 Jahre (n= 43)	6,6	6,7	6,7	4,8	7,3	7	5,5	6,6	7
12 Jahre (n= 33)	4,3	6,9	5,4	4,3	6,9	5,4	4	3,7	3,8
13 Jahre (n= 34)	7,5	4,3	5,4	5	4,8	4,7	6,4	0,8	4,6
14 Jahre (n= 33)	5,1	4,5	6,2	7,6	5,2	7,2	4,3	3	3,8
15 Jahre (n= 31)	4,3	5,7	4,7	5,4	7,2	6	4,5	6,3	5,1
16 Jahre (n= 14)	7,2	4,2	5,3	12	4,2	7	1,3	4,8	2,6
17 Jahre (n= 11)	4,3	3	4	10,5	7,8	8,5	4,8	0,5	3,3
18 Jahre (n= 8)	6	4	6	6	4	4,5	6	6	6
19 Jahre (n= 2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Anhand dieser Daten (Tab. 13) ist eine Darstellung möglich, die die Werte bereinigt von der Anzahl der Einzelfälle in der jeweiligen Altersgruppe zeigt. Die folgende Graphik (Graph. 14) leistet dies für die Differenzwerte von den Befundern A und B. Sie stellt die durchschnittliche Differenz für das Alter zwei bis 19 Jahre in Jahresschritten jeweils für weibliche und männlichen Patienten getrennt sowie die Werte beider Geschlechter zusammen dar. Die Graphik verdeutlicht, dass sich weder für das weibliche noch für das männliche Geschlecht ein kontinuierlicher Anstieg oder Abfall nachweisen ließ. Vielmehr ist

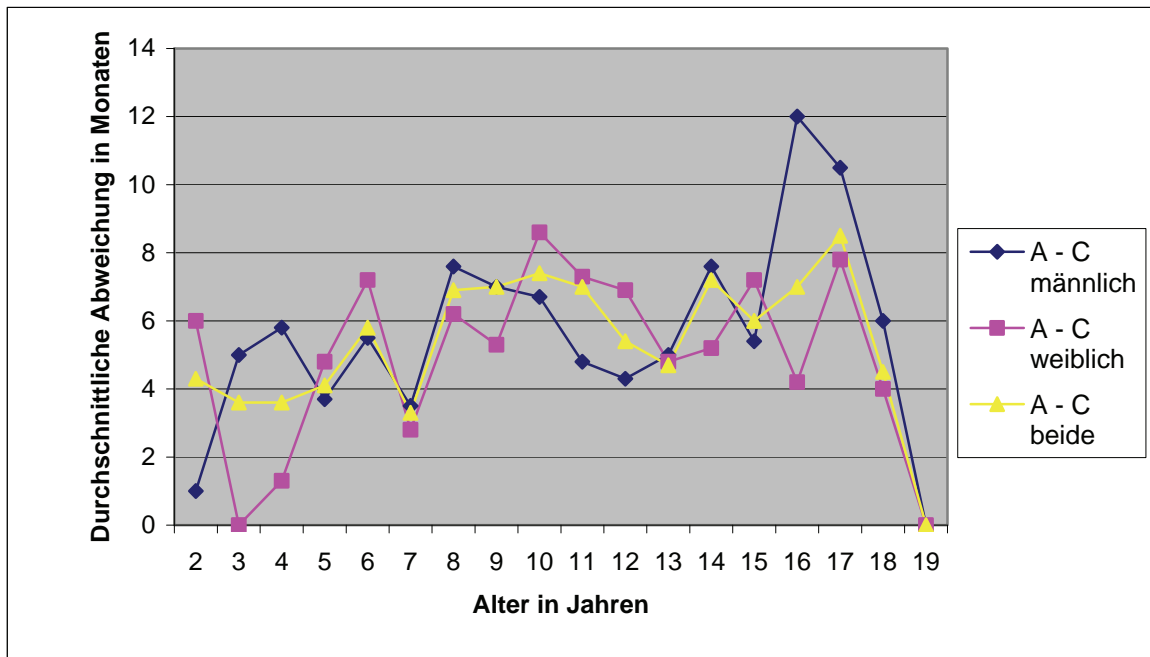
ein unregelmäßiges Auf und Ab der Kurve zu erkennen. So war bei den männlichen Patienten im Alter von 13 Jahren (7,5 Monate) eine Spitze zu erkennen, im Alter von 12 Jahren (4,3 Monate) und von 14 Jahren (5,1 Monate) hingegen kamen relativ niedrige Werte zur Darstellung. Auch die Analyse der zugehörigen Werte bei den Mädchen erbrachte diese Unregelmäßigkeit: Im Alter von 8 Jahren fanden sich sehr geringe Abweichungen der Schätzungen (3,6 Monate), während im Alter von 7 Jahren (7,2 Monate) und 9 Jahren (7,3 Monate) ungewöhnlich hohe Abweichungen zu verzeichnen waren. Dies deutete eher auf eine zufällige Verteilung hin und spricht gegen eine systematische Abhängigkeit zwischen dem realen Alter und den Differenzen.



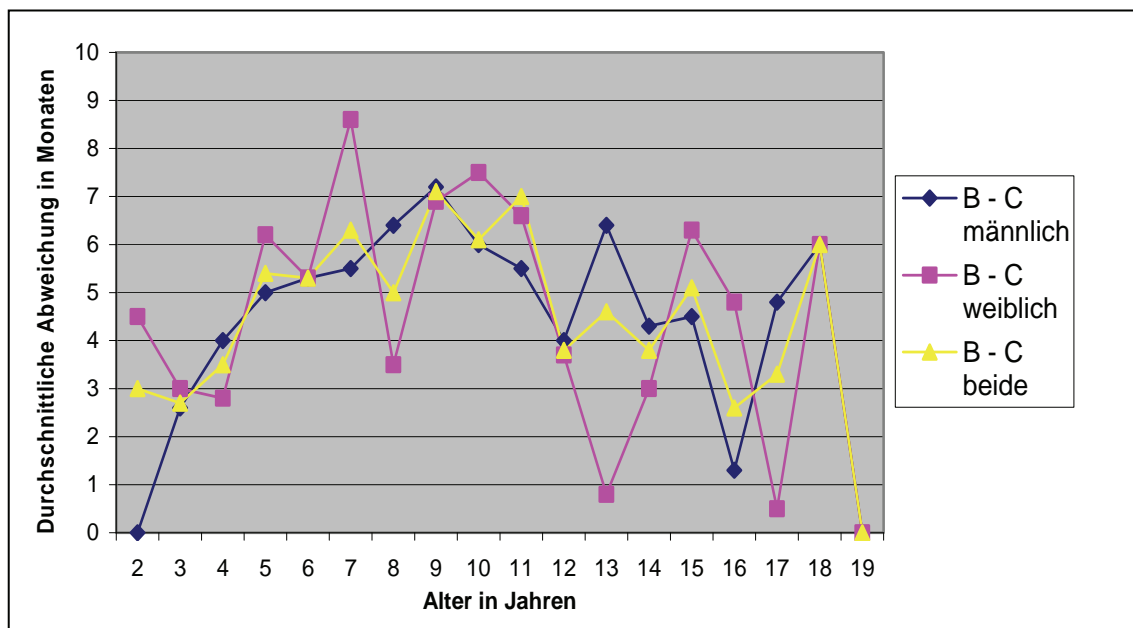
Graphik 14: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Abweichung von Befunder A und B unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter.

Die Tatsache, dass in dieser Graphik (Graph. 14) im Gegensatz zu vorherigen (Graph. 12 und 13) die Fallzahl herausgerechnet worden ist, zeigte, dass die höheren Abweichungen der Werte im Alter von z. B. 10 und 11 Jahren möglicherweise durch eine höhere Anzahl von Bildern zu erklären ist. In diesen Altersklassen lagen 41 bzw. 43 Bilder vor, während sich andere Altersklassen aus weniger Kindern zusammensetzten (9 Jahre: n= 32; 12 Jahre: n= 3; 4 Jahre: n= 12) (Tab. 13). In Konsequenz war die Wahrscheinlichkeit von höheren

Differenzen bei einer höheren Fallzahl auch vergrößert. Ähnlich stellten sich die graphischen Darstellungen der Differenzen A-C und B-C dar (Graph. 15 und 16).



Graphik 15: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Abweichung von Befunder A und C unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter.



Graphik 16: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Abweichung von Befunder B und C unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter.

Um diese Vermutung zu verifizieren, ist ein Spearman-Rang-Test durchgeführt worden, der die Korrelation zwischen der absoluten Differenz und dem realen Alter sowie dem Geschlecht überprüft. Die Mittelwerte bei Betrachtung der Differenzen zwischen den Befundern A und B für männliche und weibliche Patienten lagen dicht beieinander: Männliche Patienten 5,5 Monate, weibliche Patienten 5,4 Monate. Mit einem $p=0,3$ für die Korrelation zwischen realem Alter und absoluter Differenz für männliche Patienten zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Auch bei der Untersuchung der Stärke des Zusammenhangs mit dem Korrelationskoeffizient nach Spearman für das weibliche Geschlecht ergab sich, dass es sich um einen eher zufälligen Zusammenhang handelte ($p=0,3$).

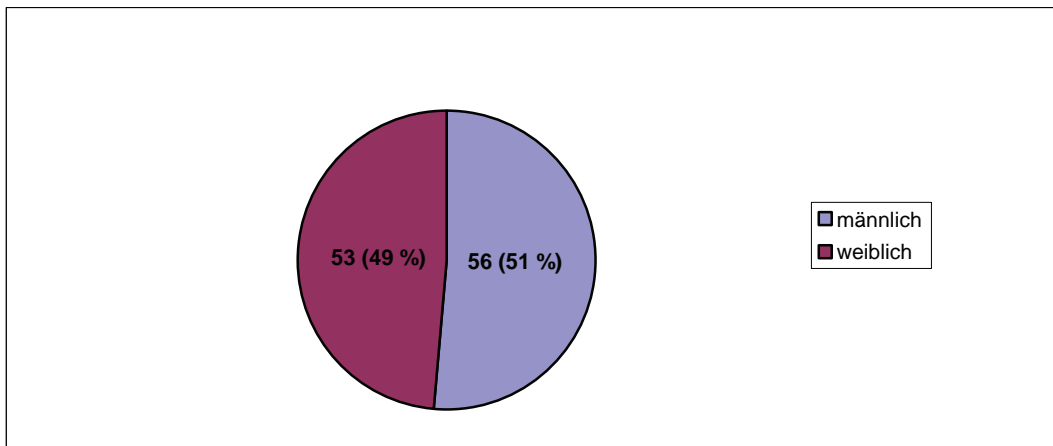
Resultierend lassen sich damit folgende Aussagen treffen:

Es ließ sich bestätigen, dass die Abweichungen zwischen den Knochenalterbestimmungen unabhängig vom Lebensalter und vom Geschlecht entstehen und sich hier keine Systematik erkennenbar ist. Desweiteren stellte sich heraus, dass die Differenz der Schätzungen absolut gesehen mit zunehmendem Alter weder größer noch kleiner wurden. Relativ zum Alter wurde die Differenz jedoch geringer, je älter das zu befundende Kind war. Wie zuvor vermutet schien die erhöhte Fallzahl die vermehrten höheren Differenzen in bestimmten Altersklassen mit zu begründen (siehe Kap. 4.1.2).

3.1.2.2 Die Vergleichsgruppe

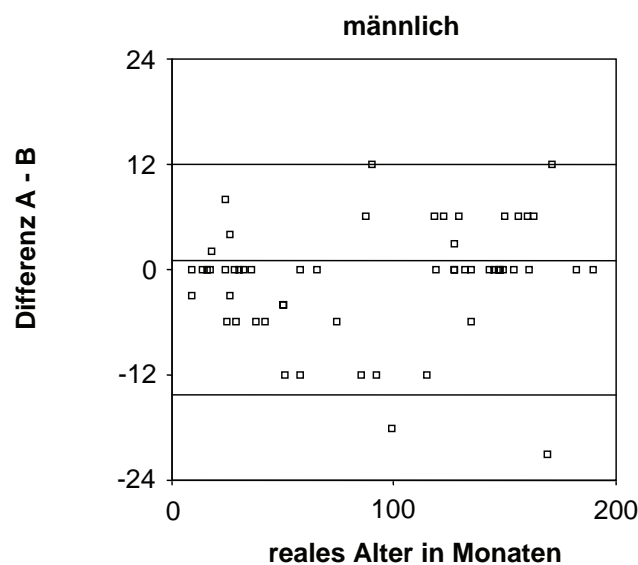
Auch in der Vergleichsgruppe wurde untersucht, ob die Differenzen der Knochenalterbestimmungen in einem bestimmten Alter in den verschiedenen Geschlechtern auffällig hohen Ausmaßes sind.

Die Geschlechterverteilung ist in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt (Graph. 17).

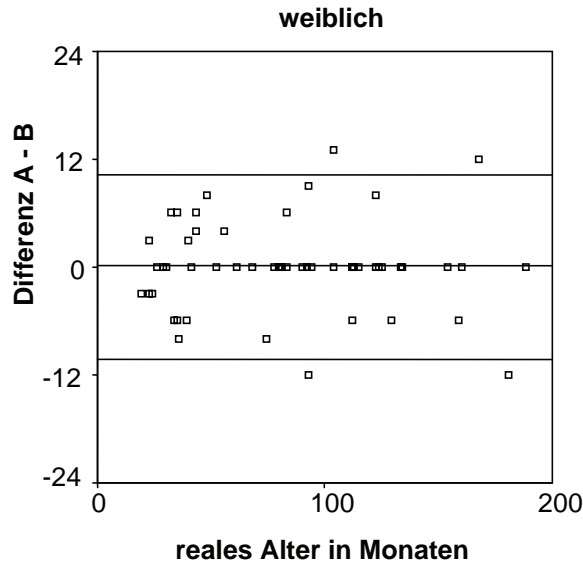


Graphik 17: Graphische Darstellung der Geschlechterverteilung in der Vergleichsgruppe (n= 109).

Zur weiteren Untersuchung sind die Daten auch hier in Diagrammen nach Bland-Altman verarbeitet worden (Graph.18 und 19). Die Differenzen der Befunder A und B zum realen Alter sind nach Geschlechtern getrennt aufgetragen.



Graphik 18: Graphische Darstellung der Verteilung der Differenzwerte zwischen Befunder A und B bezogen auf das chronologische Alter bei Jungen in der Vergleichsgruppe.



Graphik 19: Graphische Darstellung der Verteilung der Differenzwerte zwischen Befunder A und B bezogen auf das chronologische Alter bei Mädchen in der Vergleichsgruppe.

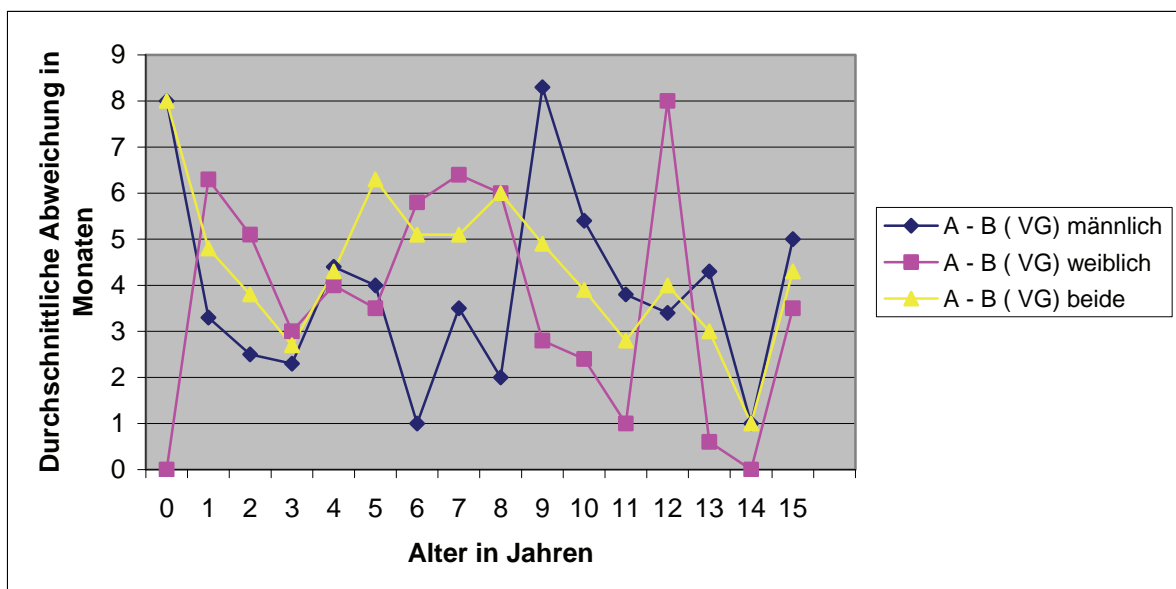
Der Vergleich der Mittelwerte der Differenzen verdeutlichte, dass die Werte beim weiblichen Geschlecht etwas dichter beieinander lagen (Mittelwert weiblich: 3,3 Monate) als beim männlichen (Mittelwerte männlich: 4,3 Monate). Nähere Untersuchungen aber zeigten, dass der Unterschied im zufälligen Bereich lag. Durch das Errechnen der durchschnittlichen Abweichungen in den verschiedenen Altersgruppen sind die Daten in der Anzahl bereinigt und damit direkt vergleichbar gemacht worden (Tab. 14).

Tabelle 14: Durchschnittliche Abweichung in den verschiedenen Altersgruppen bei Jungen und Mädchen in Monaten in der Vergleichsgruppe

	A - B (VG) männlich	A - B (VG) weiblich	A - B (VG) beide
0 Jahre (n= 2)	8	0	8
1 Jahr (n= 8)	3,3	6,3	4,8
2 Jahre (n= 17)	2,5	5,1	3,8
3 Jahre (n= 9)	2,3	3	2,7
4 Jahre (n= 7)	4,4	4	4,3
5 Jahre (n= 3)	4	3,5	6,3
6 Jahre (n= 7)	1	5,8	5,1
7 Jahre (n= 9)	3,5	6,4	5,1
8 Jahre (n= 3)	2	6	6
9 Jahre (n= 8)	8,3	2,8	4,9
10 Jahre (n= 10)	5,4	2,4	3,9
11 Jahre (n= 6)	3,8	1	2,8
12 Jahre (n= 8)	3,4	8	4
13 Jahre (n= 6)	4,3	0,6	3
14 Jahre (n= 2)	1	0	1
15 Jahre (n= 4)	5	3,5	4,3

Der Verlauf der durchschnittlichen Abweichungen ist in Graphik 20 dargestellt. Auch hier präsentierte sich ein unregelmäßiger Verlauf der Abweichungen, der keinen Trend erkennen ließ. So erbrachte die Analyse der Daten zwar bei den männlichen Patienten im Alter von 9 Jahren eine Erhöhung der Abweichungen (8,3 Monate), die aber durch sehr viel niedrigere Abweichungen im Alter von 8 Jahren (2 Monate) und 10 Jahren (5,4 Monate) keinen systematischen Anstieg darstellte.

Ähnlich verhielt es sich bei dem Verlauf der Kurve der weiblichen Patienten: Hier bildeten die Werte im Alter von 12 Jahren (Abweichung betrug 8 Monate) eine deutliche Spitze, während sich bei 11 (1 Monat) und 13 Jahren (0,6 Monate) sich jedoch genau das Gegenteil abbildete, so dass auch hier nicht von einem systematischen Trend gesprochen werden kann (Graph. 20).



Graphik 20: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Abweichung von Befunder A und B unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter in der Vergleichsgruppe.

Die Anwendung des Spearman-Rang-Tests bestätigte diese Ansicht: Sowohl beim männlichen Geschlecht ($p= 0,7$) als auch beim weiblichen Geschlecht ($p= 0,4$) bestand keine signifikante Korrelation zwischen chronologischem Alter und absoluter Schätzungsabweichung.

Resultierend kann auch hier gesagt werden: Befunder A und B schätzen unabhängig von Alter und Geschlecht abweichend von einander. Absolut

gesehen bestimmen sie über die Zeit gleich bleibend. Relativ zum Alter wurde der Unterschied in der Bestimmung damit jedoch kleiner.

3.1.2.3 Die Haupt- und die Vergleichsgruppe

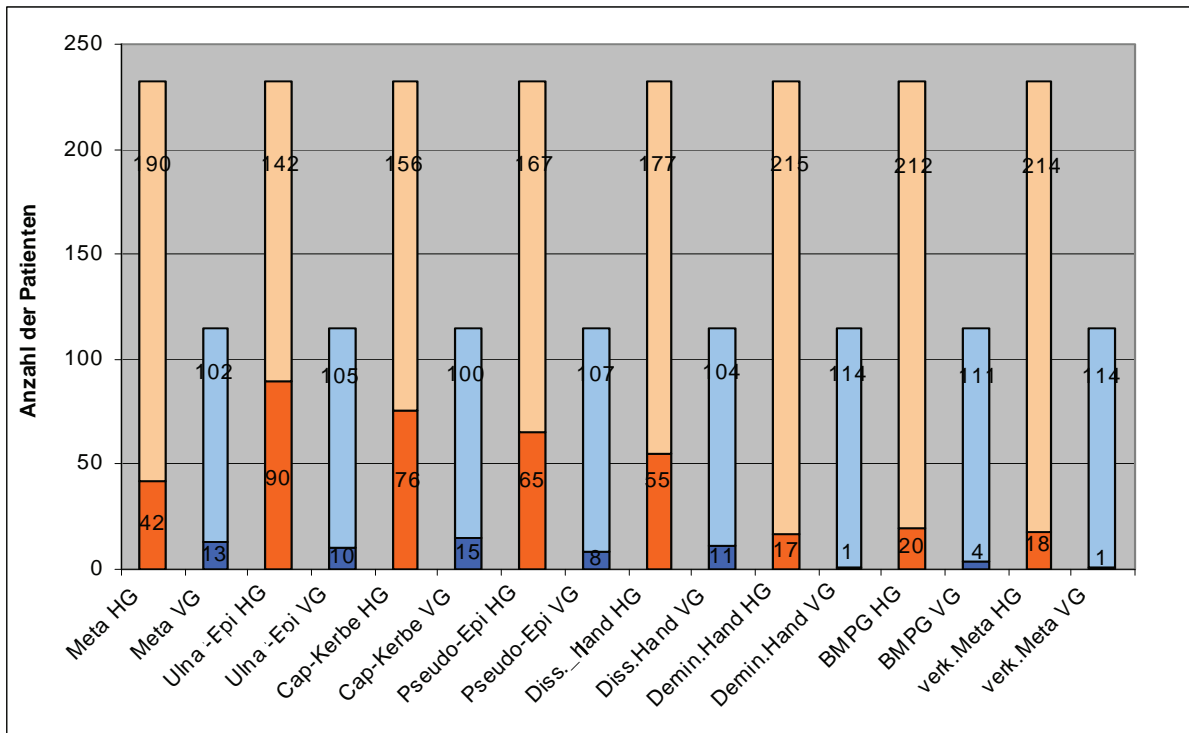
Wie in den Kapitel 3.1.2.1 und 3.1.2.2 beschrieben, zeigten sowohl Haupt- und als auch Vergleichsgruppe analoge Resultate in Bezug auf die jeweiligen Datenanalysen.

3.2 Die Untersuchung von besonderen Merkmalen im Handröntgenbild

3.2.1 Häufigkeitsverteilung der Merkmale

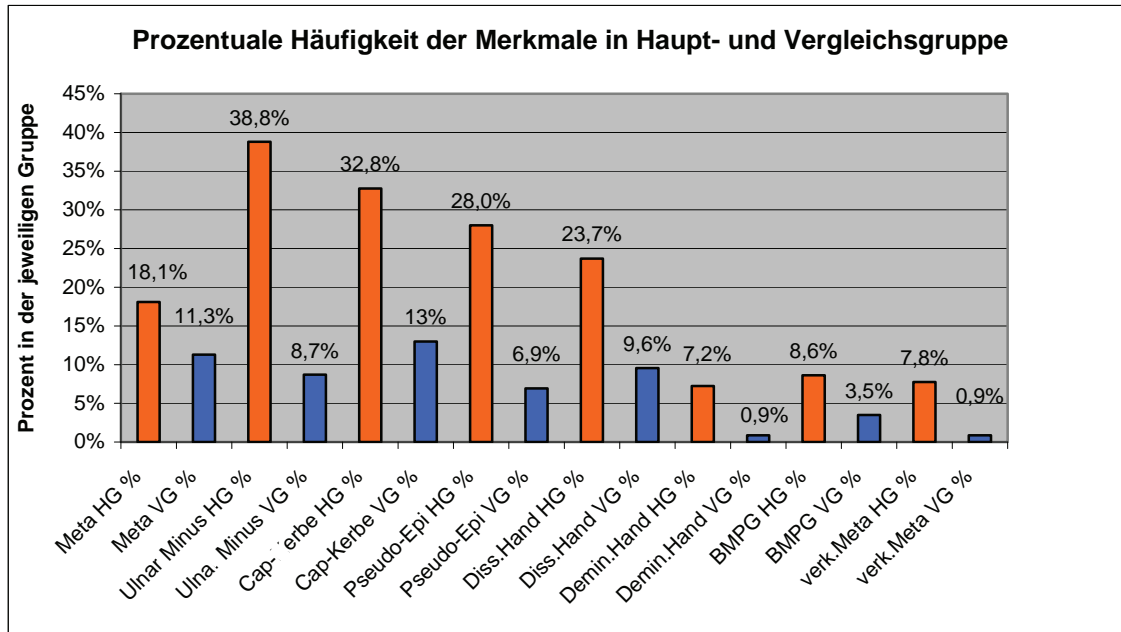
3.2.1.1 Die Merkmalsverteilung

In der Hauptgruppe wurden die Röntgenbilder der Hände von 232 Kindern auf die oben beschriebenen Stigmata untersucht. In der Vergleichsgruppe wurden mit 115 Bildern gleichermaßen verfahren. Durch die Darstellung der absoluten Zahlen betroffener Kinder bezogen auf die Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe konnte ein Eindruck entstehen, welche der zu untersuchenden Merkmale gehäuft auftraten (Graph. 21).



Graphik 21: Graphische Darstellung der absoluten Vorkommenshäufigkeiten der jeweiligen Merkmale in der Hauptgruppe HG (rot= Merkmal vorhanden / orange = Merkmal nicht vorhanden) und in der Vergleichsgruppe VG (blau= Merkmal vorhanden / hellblau= Merkmal nicht vorhanden).
 Meta = Metakarpaltangente, Ulna-Epi = Ulna-Minusvariante, Cap-Kerbe = Kerbe im Capitulum, Pseudo-Epi = Pseudoepiphyse oder prominent Kerbe, Diss. Hand = dissoziierte Handentwicklung, Demin. Hand = demineralisierte Hand, BMPG = Brachymesopthalgie, verk. Meta = verkürzte Metakarpalknochen.

Um die Vorkommenshäufigkeit in beiden Gruppen direkt vergleichen zu können, wurde berechnet, in wie viel Prozent der Fälle das Merkmal diagnostiziert worden ist. Im Balkendiagramm der Graphik 22 sind diese prozentualen Werte des jeweiligen Merkmals von Haupt und Vergleichsgruppe nebeneinander veranschaulicht.



Graphik 22: Graphische Darstellung der prozentualen Angabe der Vorkommenshäufigkeit der Merkmale in der Hauptgruppe HG (orange) und der Vergleichsgruppe VG (blau).

Meta = schneidende Metakarpaltangente; Ulna Minus = Ulna-Minusvariante; Cap-Kerbe = Kerbe im Capitulum, Pseudo-Epi = Pseudoepiphysen/ prominente Kerben; Diss. Hand = dissoziierte Handentwicklung, Demin. Hand = Demineralisierung der Hand; BMPG = Brachymesophalangie; verk. Meta = verkürzte Metakarpalknochen.

Anhand der Graphik 22 ist deutlich zu erkennen, dass jedes untersuchte Merkmal in der Hauptgruppe häufiger als in der Vergleichsgruppe vertreten war. Besonders auffällig trat dies zum Beispiel bei den Ulna-Minusvarianten in Erscheinung, die sich in den Daten der Hauptgruppe in 30 % mehr Fällen finden ließ als in der Vergleichsgruppe. Aber auch bei Betrachtung der detektierten Capitulumkerben (19,8 % mehr) und Pseudoepiphysen (21 % mehr) war ein deutlicher Anstieg innerhalb der Hauptgruppe zu verzeichnen (Tab. 15).

Der Vollständigkeit halber sind zusätzlich bei den Pseudoepiphysen auch die Lokalisationen festgehalten worden. In der Hauptgruppe fanden sich Pseudoepiphysen

- in 73,8 % (48 Fälle) am proximalen Ende des Metakarpalknochens II
- in 10,8% (7 Fälle) zusätzlich am distalen Ende des Metakarpalknochens I
- in 9,2 % (6 Fälle) nur am distalen Ende des Metakarpalknochens I
- in 4,6 % (3 Fälle) am proximalen Ende des Metakarpalknochens II und am proximalen Ende des Metakarpalknochens V und
- in einem weiteren Fall zusätzlich dazu am distalen Ende des Metakarpalknochens I.

In der Vergleichsgruppe wurden nur wenige Pseudoepiphysen gefunden. Der überwiegende Teil der hier detektierten Pseudoepiphysen (75 %) lag auch hier am proximalen Ende des Metakarpalknochens II. Die übrigen kamen an Metakarpale V proximal (12,5 %), sowie an beiden Stellen (12,5 %) vor.

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Merkmale in der Hauptgruppe (n= 232) und in der Vergleichsgruppe (n= 115) absolut und prozentual.

	Hauptgruppe vorhanden	Hauptgruppe prozentual vorhanden	Vergleichsgruppe vorhanden	Vergleichsgruppe prozentual vorhanden
Pseudoepiphyse /Kerbe	65	28%	8	6,9%
Capitatumkerbe	76	32,8%	15	13%
Brachymesophalangie	20	8,6%	4	3,5%
Kurze Metakarpalknochen	18	7,8%	1	0,9%
Metakarpaltangente	42	18,1%	13	11,3%
dissoziierte Handentwicklung	55	23,7%	8	9,6%
Ulna Minusvariante	90	38,8%	10	8,7%
Demineralisierte Hand	17	7,2%	1	0,9%

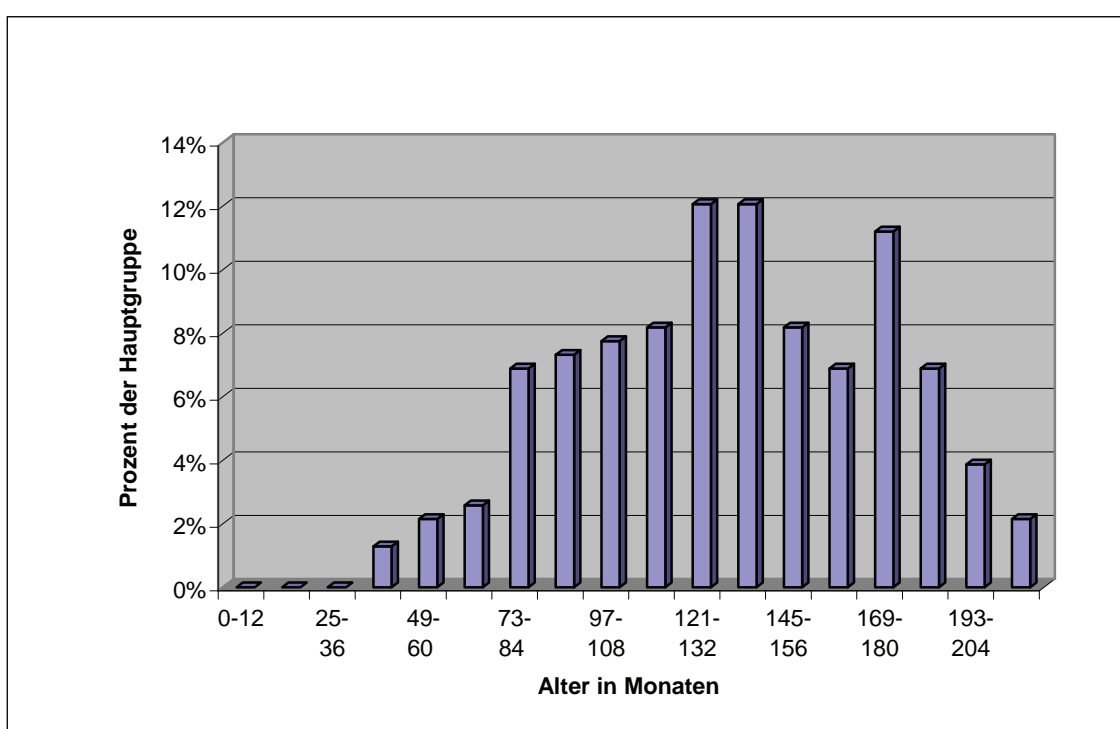
3.2.1.2 Altersverteilung

Bei der Analyse der Ergebnisse im Rahmen der Stigmauntersuchung muss der Altersverteilung in der Hauptgruppe und der Vergleichsgruppe Rechnung getragen werden.

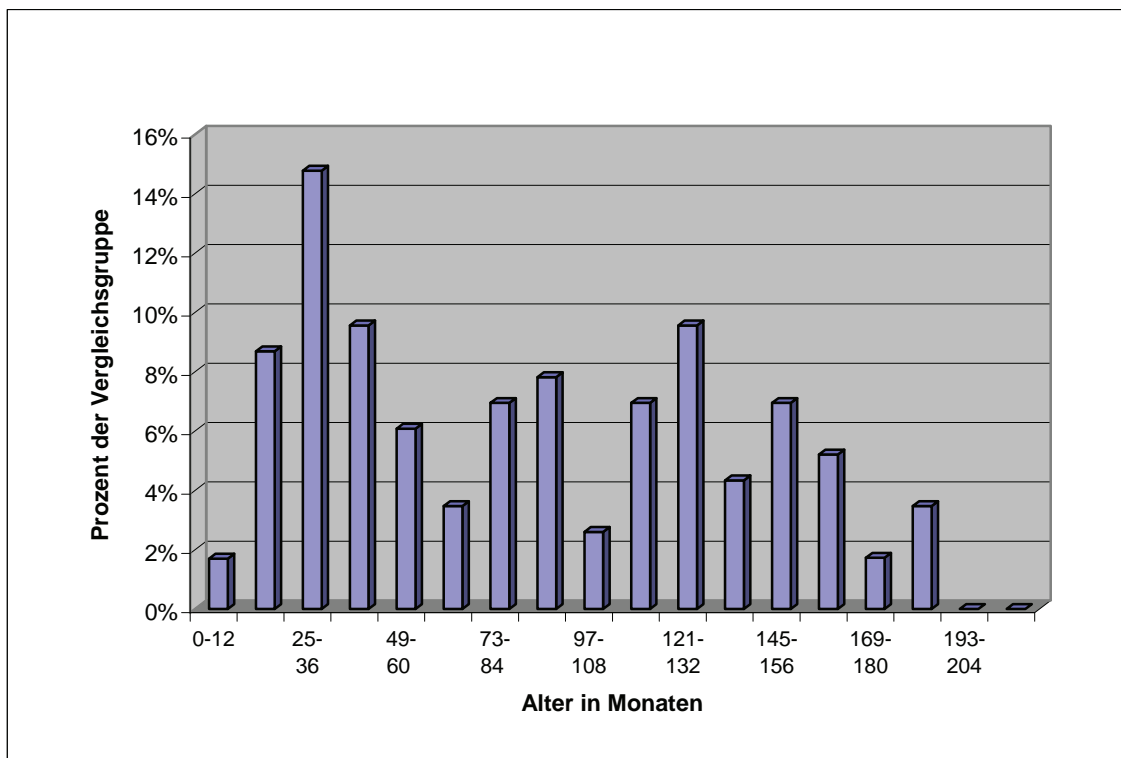
Bei den Kindern der Hauptgruppe betrug das durchschnittliche Alter 133,59 Monate, was 11 Jahren entsprach (Graph. 23). Der Median betrug 136 Monate und die Spannweite war zwischen dem Minimum von 42 Monate und einem Maximum von 218 Monaten angelegt. In der Vergleichsgruppe hingegen umfaßte das durchschnittliche Alter 85,56 Monate, was nur etwa sieben Jahren entsprach (Graph. 24). Hier lag der ermittelte Median bei 83 Monaten und die Spannweite zwischen einem Minimum von 9 Monaten und einem Maximum von 190 Monaten. Die ähnlichen Werte für Mittelwert und Median in beiden Gruppen

belegen, dass eine annähernd symmetrische Verteilung (eine gute Normalverteilung) vorlag.

Das geringere Alter der Kinder in der Vergleichsgruppe erklärte sich aus der Tatsache, dass zur Bildung dieser Gruppe verunfallte Kinder, bei denen ein Handröntgenbild angefertigt wurde, aus den Beständen des Archivs der Kinderradiologie zur Verfügung gestellt wurden. Generell sind es gerade die jüngeren Kinder, die sich derartige Unfälle mit Handverletzungen zuziehen. Desweiteren werden Jugendliche mit ähnlichen Verletzungen zum Teil in der allgemeinen Radiologie zur radiologischen Abklärung vorgestellt.



Graphik 23: Graphische Darstellung der Altersverteilung innerhalb der Hauptgruppe.



Graphik 24: Graphische Darstellung der Altersverteilung innerhalb der Vergleichsgruppe.

Aus der Feststellung einer unterschiedlichen Altersverteilung in beiden Gruppen ergab sich die Frage, inwieweit das unterschiedliche Alter der Patienten Einfluss auf die Stigmatahäufigkeit nimmt. Um diesen Unsicherheitsfaktor vollständig ausschließen zu können, ist eine Altersbereinigung durchgeführt worden, deren Ergebnisse im folgenden Kapitel dargestellt werden.

3.2.1.3 Die Merkmalsverteilung nach einer Altersbereinigung

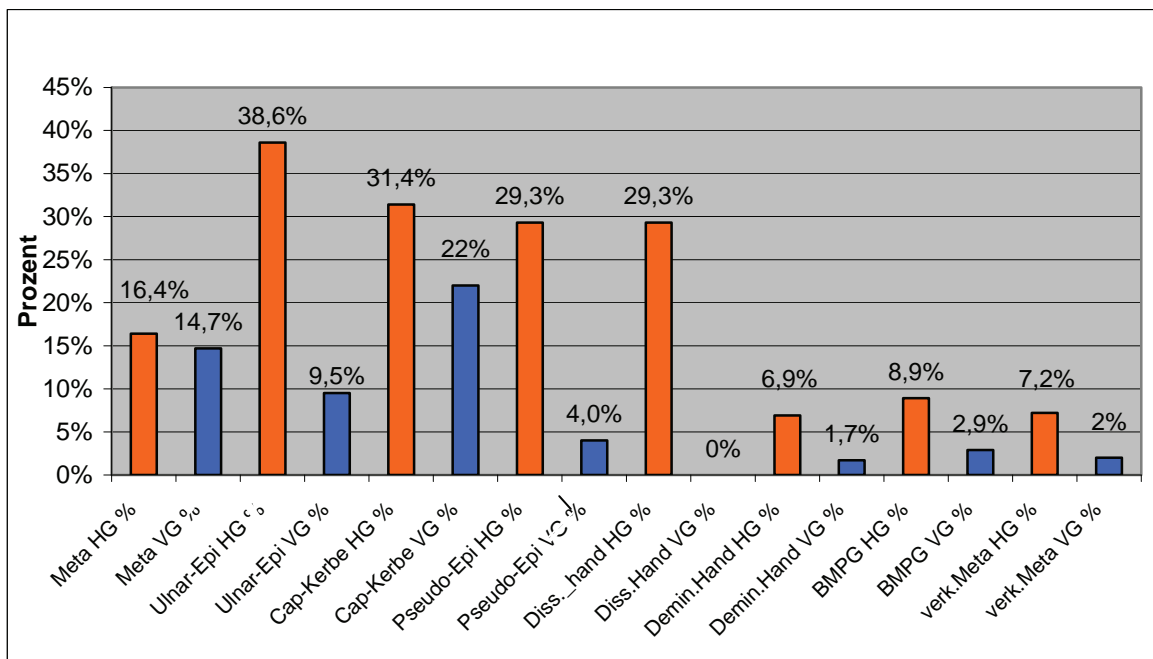
Bei beiden Gruppen ist eine Kovarianzanalyse durchgeführt worden. Hierbei fand ein rechnerischer Abgleich beider Gruppen auf ein gleiches fiktives Durchschnittsalter (118 Monate) statt. Auf diesem Wege konnten die Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen (Zielgröße) nun bereinigt um die Kovariate Alter ermittelt und dargestellt werden.

Auch nach der Analyse zeigte sich der schon in Kapitel 3.2.1.1 vermutete Trend bestätigt. Die untersuchten Stigmata konnten bei den idiopathisch minderwüchsigen Kindern häufiger als bei den Normalwüchsigen der Vergleichsgruppe diagnostiziert werden. Lediglich der Unterschied in der

Vorkommenshäufigkeit zwischen beiden Gruppen hat sich verändert. Ob es sich hierbei um eine zufällige oder überzufällige Häufigkeit handelte, wird im Folgenden ermittelt. Doch zuvor bot sich die Betrachtung der bereinigten Werte an. Hierbei zeigte sich, dass bei einigen der untersuchten Merkmale das vermehrte Auftreten in der Hauptgruppe noch deutlicher geworden ist. Pseudoepiphysen kamen bei 29 % der idiopathisch minderwüchsigen Kinder und nur bei 4 % der normalwüchsigen Kinder vor. Vor der Analyse schien ein Verhältnis von 28 % zu 6,7 % vorzuliegen. Der Abstand zwischen den Vorkommenshäufigkeiten in der Hauptgruppe und der Vergleichsgruppe hat sich somit von 21,3 % auf 25 % der Fälle mit dem Stigma Pseudoepiphyse in der Hauptgruppe vergrößert. Bei den Merkmalen ‚dissoziierte Handentwicklung‘ und ‚Brachymesophalangie‘ war nach der statistischen Bereinigung der Werte im Bezug auf das Alter ebenfalls eine Vergrößerung der Anzahl der Merkmalsträger in der Hauptgruppe im Vergleich zu denjenigen der Vergleichsgruppe zu beobachten (Graph. 25).

Wenig verändert zeigte sich das Verhältnis bei den Ulna-Epiphysen (Tab. 15, Tab. 16).

Bei der Begutachtung der Häufigkeit, mit der die Metakarpaltangente den dritten Metakarpalknochen schnitt (positives Metakarpalzeichen), war eine gegenläufige Veränderung der Häufigkeiten zu beobachten. Während vor der Analyse 18,1 % in der Hauptgruppe und 11,3 % in der Vergleichsgruppe jenes Merkmal aufwiesen, so hatte sich das Verhältnis nun auf 16,4 % zu 14,7 % verändert. Der Abstand war somit von fast 7% auf 2% gesunken. Auch bei der Betrachtung der Capitatumkerben fiel auf, dass sie in der Hauptgruppe zwar immer noch häufiger sind, aber nicht mehr in fast 20 %, sondern nunmehr in 9% der Fälle häufiger vorkamen.



Graphik 25: Häufigkeitsverteilung in der Hauptgruppe HG (orange) und der Vergleichsgruppe VG (blau) nach einer statistischen Altersbereinigung.

Meta = schneidende Metakarpaltangente; Ulna-Epi = Ulna-Minusvariante; Cap-Kerbe = Kerbe im Capitatum, Pseudo-Epi = Pseudoepiphysen/ prominente Kerben; Diss. Hand = dissoziierte Handentwicklung, Demin. Hand = Demineralisierung der Hand; BMPG = Brachymesophalangi; verk. Meta = verkürzte Metakarpalknochen.

Der in Tabelle 16 aufgeführte Alterseffekt-Wert, der der Signifikanz des realen Alters der Gruppen entspricht, verdeutlicht, welchen Stellenwert die Altersbereinigung bei der Begutachtung des jeweiligen Merkmals einnahm. Je höher er ist, desto geringer ist die Auswirkung des Altereffekts auf das entsprechende Merkmal gewesen (Tab. 16).

Die Ulna-Minusvarianten traten bei der Gruppe der idiopathisch minderwüchsigen Kinder (38,6 %) überzufällig häufiger als bei den normalwüchsigen Kindern auf. In deren Gruppe erschienen nur 9 % von diesem Stigma betroffen ($p < 0,001$). Auch für das Stigma ‚Pseudoepiphyse‘ zeigte sich, dass dieses systematisch häufiger bei den kleineren Kindern zu finden war ($p < 0,001$). Eine dissoziierte Handentwicklung konnte signifikant häufiger bei den Kindern der Hauptgruppe ermittelt werden ($p < 0,001$).

Es war ein deutlicher Trend dahingehend zu beobachten, dass die Demineralisierung der Knochen ($p = 0,066$) und auch die Brachymesophalangi ($p = 0,068$) bei den idiopathisch minderwüchsigen Kindern häufiger auftrat. Wobei hier zu berücksichtigen war, dass diese Merkmale absolut gesehen relativ selten vorkamen.

Ein in dieselbe Richtung deutender Trend zeichnete sich auch bei den Merkmalen ‚Capitatumkerbe‘ ($p= 0,107$) und ‚verkürzte Metakarpalknochen‘ ($p= 0,075$) ab. Allerdings fanden sich verkürzte Metakarpalknochen sowohl in der Haupt- als auch in der Vergleichsgruppe insgesamt recht selten (Tab. 16).

Nur bei dem Merkmal der schneidenden Metakarpaltangente war das Ergebnis mit einer Wahrscheinlichkeit $p= 0,705$ als statistisch nicht signifikant anzusehen. In diesem Fall konnte somit nicht von einem systematischen Zusammenhang ausgegangen werden. Die geringe Erhöhung der schneidenden Metakarpaltangenten in der Gruppe der kleineren Kinder wurde demnach als zufällig angenommen.

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Merkmale in der Hauptgruppe und der Vergleichsgruppe nach Altersbereinigung bei einem gleichen fiktiven Durchschnittsalter (118 Monate), p-Werte und Signifikanzwert des realen Alters (Alterseffekt ist umso niedriger je höher der Wert)

	Hauptgruppe	Vergleichsgruppe	p	Alterseffekt
Pseudoepiphyse /Kerbe	29,3%	4%	< 0,001	0,101
Capitatumkerbe	31,4%	22%	0,107	< 0,001
Brachy-mesophalangie	8,9%	2,9%	0,068	0,582
kurze Metakarpalknochen	7,2%	2%	0,075	0,198
Metakarpaltangente	16,4%	14,7%	0,705	0,019
dissoziierte Handentwicklung	29,3%	0%	< 0,001	< 0,001
Ulna-Minusvariante	38,6%	9,5%	< 0,001	0,649
demineralisierte Hand	6,9%	1,7%	0,66	0,339

In der Untergruppe der Haupt- und Vergleichsgruppe ohne die Kinder unter 4 Jahren waren die Häufigkeiten für das Auftreten der Stigmata etwas different (Tab. 17). Bei den Kindern unter 4 Jahren waren in der Hauptgruppe (3 Kinder < 4 Jahren) ein Kind mit Ulna-Minusvariante, Pseudoepiphyse und Brachymesophalangie und ein Kind mit dissoziierter Handentwicklung zu finden. In der Vergleichsgruppe von 40 Kindern unter 4 Jahren waren es insgesamt 14 Kinder, die eines der Stigmata aufwiesen (acht davon mit dissoziierter Knochenalter, jeweils zwei mit Pseudoepiphysen und Metakarpaletangente und je ein Patient mit Capitatumkerbe und Brachymesophalangie.

Tabelle 17: Merkmalshäufigkeiten in Anzahl und Prozent in der Hauptgruppe HG (n= 229, Capitatumkerbe* n= 222) und Vergleichsgruppe VG (n= 75) ohne die Kinder unter 49 Monaten

Merkmal	Anzahl HG (n= 229)	Prozent HG	Anzahl VG (n= 75)	Prozent VG
Pseudoepiphyse	63	27,5 %	6	8 %
Capitatumkerbe *	76	34,2 %	14	18,7 %
Brachymesophalangie	19	8,3 %	3	4 %
Verkürzte Metakarpalknochen	18	7,9 %	1	1,3 %
Positive Metakarpaltangente	42	18,3 %	11	14,7 %
Dissoziierte Handentwicklung	55	24 %	3	4 %
Ulna-Minusvariante	89	38,9 %	10	13,3 %
Demineralisation	17	7,4 %	1	1,3 %

Bei der Beobachtung der Verlaufsuntersuchungen (Kinder, von denen mehr als eine Aufnahme vorliegt) aus der Hauptgruppe wurden für die genannten Stigmata unterschiedliche Erscheinungsmuster beobachtet.

Es gab 43 Kinder mit Pseudoepiphysen, von denen mehrere Bilder (als Verlauf) vorlagen. Von diesen Fällen wiesen 22 in jedem Bild eine Pseudoepiphyse auf, bei 17 verschwand sie im Verlauf und bei zwei Kindern entstand sie im Verlauf (im Alter von 14 und 13 Jahren). Bei einem Kind war die Pseudoepiphyse anfangs nicht vorhanden, wurde dann auf der Röntgenaufnahme im Alter von 54 Monaten erstmals und im Verlauf auf zwei weiteren Bildern gesehen. Schließlich war das Merkmal auf dem Bild im Alter von 15 ½ Jahren wieder verschwunden. Im Mittel war die Pseudoepiphyse mit 108 bis 218 Monaten nicht mehr sichtbar, also im Alter von etwa zehn bis 18 Jahren.

Die Ulna-Minusvarianten waren bei 47 Patienten in Verläufen zu beobachten: Bei 30 Patienten war dieses Merkmal in jeder Röntgenaufnahme zu sehen, bei sechs Patienten entstanden sie im Verlauf und bei 11 Kindern verschwanden sie mit zunehmendem Alter (10 bis 18 Jahre).

Bei dem Stigma ‚dissoziierte Handentwicklung‘ waren bei 31 detektierbaren Verläufen zehn Kinder in jedem ihrer Bilder von diesem Merkmal betroffen. Bei 16 Kindern war im Verlauf ein Verschwinden (7 ½ bis 18 Jahre) festzustellen.

Bei weiteren acht Kindern war dagegen ein Auftreten zu sehen, während sich bei zwei Kindern sowohl ein Erscheinen (8 ½ Jahre, 8 Jahre) als später auch Verschwinden (11 Jahre, 12 ½ Jahre) dokumentieren ließ.

Die schneidende Metakarpaltangente war in 19 Fällen durch mehrere Röntgenaufnahmen derselben betroffenen Kinder zu verschiedenen Alterszeitpunkten beurteilbar: Sieben Kinder zeigten auf jedem Bild eine positives Metakarpalzeichen, während es bei sechs im Verlauf auftrat (5 ½ Jahre bis 15 Jahre) bei weiteren sechs dagegen im Verlauf verschwand (7 Jahre bis 17 Jahre).

Zur Untersuchung der kurzen Metakarpalknochen standen 17 Verläufe zur Verfügung. Davon waren bei einem Kind auf allen vorliegenden Bildern die Metakarpalknochen verkürzt, bei neun Kindern war das Merkmal auf späteren Bildern nicht mehr zu sehen. Auf Aufnahmen von sechs weiteren Patienten fand es sich nach Fehlen in den jüngeren Aufnahmen. Bei einem Patienten waren die verkürzten Metakarpalia mit elf Jahren noch nicht zu sehen, fielen dann im Alter von knapp 13 Jahren auf und waren in einer Aufnahme zum Alterszeitpunkt von 15 Jahren nicht mehr zu sehen.

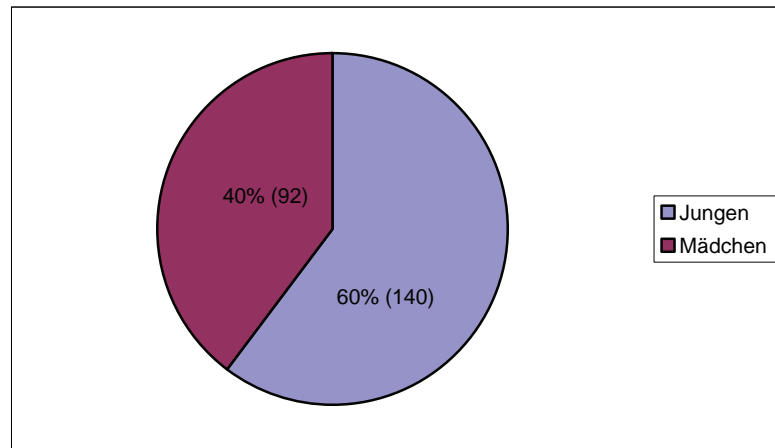
Das Merkmal Brachymesophalangie war in 17 Verläufen zu beobachten: Hierbei war es in drei Fällen immer zu sehen, in sieben Fällen entstand es im Verlauf, in fünf Fällen fehlte es auf späteren Bildern (7 bis 12 ½ Jahre). In zwei Fällen war es zwischenzeitlich (11 Jahre, 8 Jahre), auf einem Bild, nachweisbar.

Eine Demineralisation war in 15 Verläufen feststellbar, wobei bei drei Kindern alle Bilder dieses Merkmal zeigten. Bei weiteren drei verschwand es im Verlauf (13 bis 16 Jahre), bei vier Kindern erschien es in der Abfolge der vorliegenden Aufnahmen und bei fünf Kindern war die Demineralisation nur temporär zu sehen (2 x 8 Jahre, 11 Jahre, 12 Jahr, 13 Jahre).

Die Capitatumkerbe konnte bei 36 Kindern im Verlauf dargestellt werden. Bei allen Kindern war das Merkmal, sofern es schon erkennbar war, in jedem der vorliegenden Bild zu sehen.

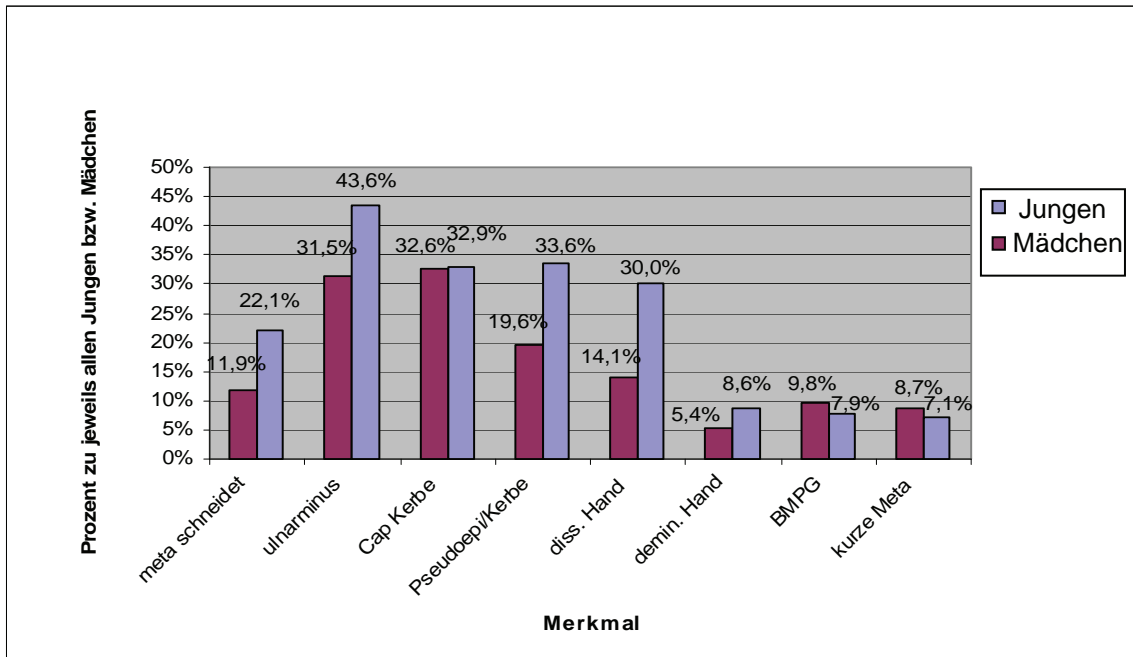
3.2.2 Die Auftretenshäufigkeit der Merkmale im Vergleich bei Jungen und Mädchen

3.2.2.1 Die Merkmalsverteilung bei Jungen und Mädchen in der Hauptgruppe



Graphik 26: Graphische Darstellung der Geschlechterverteilung innerhalb der Hauptgruppe.

Die Hauptgruppe setzte sich aus 140 Jungen und 92 Mädchen zusammen (Graph. 26). Im Folgenden soll die Häufigkeitsverteilung der Merkmale in Bezug auf das männliche und weibliche Geschlecht dargestellt werden. Dazu ist die absolute Zahl der Merkmalsträger, nach Geschlecht getrennt auf die Gesamtheit der Kinder dieses Geschlechts bezogen worden. Die so ermittelten Prozentzahlen geben einen Eindruck von der Vorkommenshäufigkeit der einzelnen Merkmale bei Jungen und Mädchen (Graph. 27).



Graphik 27: Graphische Darstellung der prozentualen Vorkommenshäufigkeit der Merkmale bei Jungen und Mädchen.

meta schneidet: schneidende Metakarpaltangente, ulnarinus: Ulna-Minusvariante, Cap Kerbe: Capitatumkerbe, diss. Hand: dissoziierte Handentwicklung, demin. Hand: demineralisierte Hand, BMPG: Brachymesophalangie, kurze Meta: verkürzte Metakarpalknochen.

Männliche Patienten in dieser Untersuchung wiesen häufiger schneidende Metakarpaltangenten (22,1%), häufiger Ulna-Minusvarianten (43,6%), mehr Pseudoepiphysen (33,6%) sowie eine größere Anzahl dissoziierter Handentwicklungen (30%) als Mädchen auf (Tab. 18).

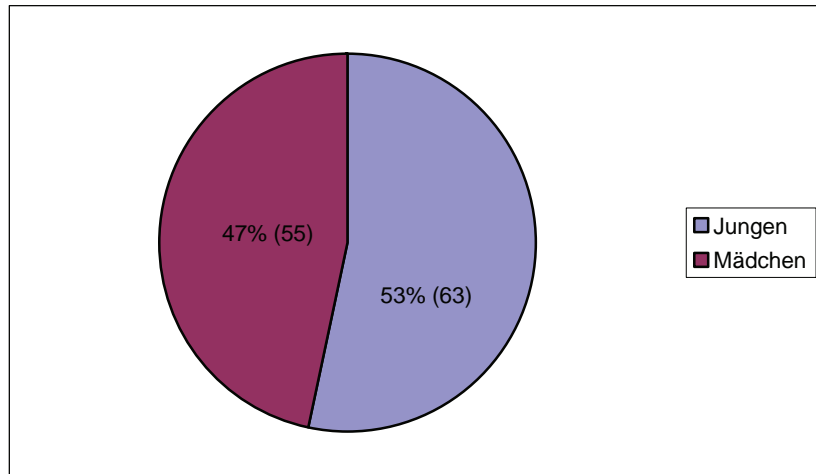
Tabelle 18: Vorkommenshäufigkeit der einzelnen Merkmale bei Jungen (n= 140) und Mädchen (n = 92) in der Hauptgruppe

	Mädchen		Jungen	
	Merkmalsträger	%	Merkmalsträger	%
Pseudoepiphyse	18	19,6	47	33,6
Capitatumkerbe	30	32,6	46	32,6
Brachymesophalangie	9	9,8	11	7,9
kurze Metakarpalia	8	8,7	10	7,1
Metatangente	11	11,9	31	22,1
dissoziierte Hand	13	14,1	42	30,0
Ulnavariante	29	31,5	61	43,6
demineralisierte Hand	5	5,4	12	8,6

Bei den übrigen Merkmalen war die Verteilung bei beiden Geschlechtern eher gleichmäßig.

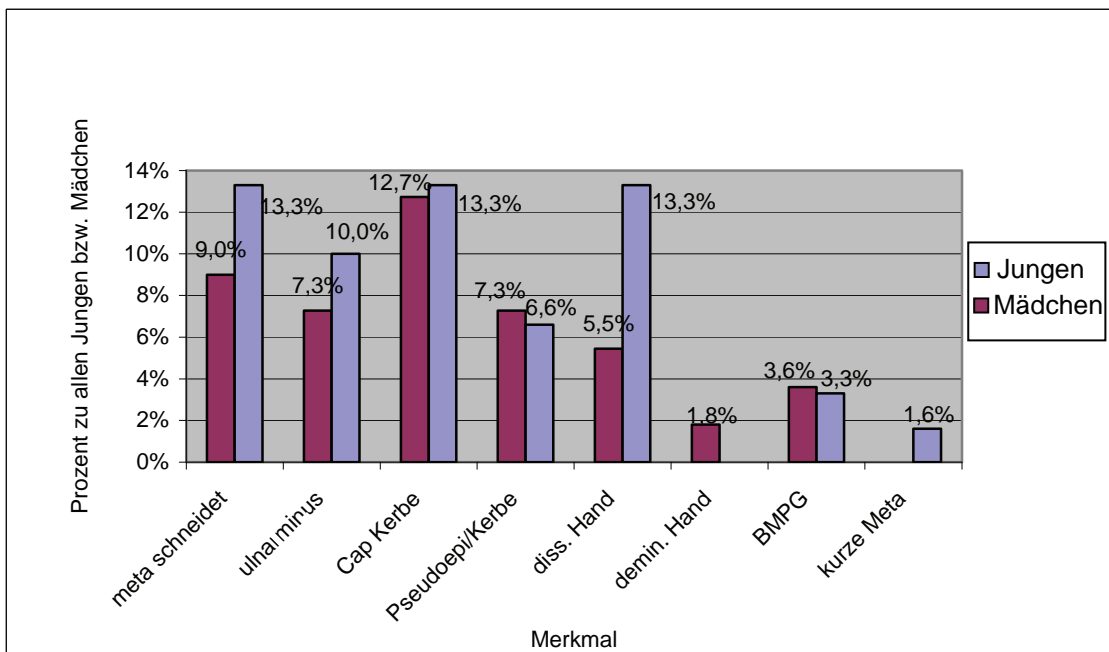
3.2.2.2 Die Merkmalsverteilung bei Jungen und Mädchen in der Vergleichsgruppe

Die Vergleichsgruppe setzte sich aus 63 Jungen und 55 Mädchen zusammen (Graph. 28).



Graphik 28: Graphische Darstellung der Geschlechterverteilung in der Vergleichsgruppe.

Auch für die Vergleichsgruppe sind die prozentualen Häufigkeiten für Jungen und Mädchen graphisch (Graph. 29) zu einander dargestellt worden.



Graphik 29: Graphische Darstellung der prozentualen Vorkommenshäufigkeit der Merkmale bei Jungen und Mädchen.

meta schneidet: schneidende Metakarpaltangente, ulnaminus:Ulna-Minusvariante, Cap Kerbe: Capitatumkerbe, diss. Hand:dissoziierte Handentwicklung, demin. Hand:demineralisierte Hand, BMPG:Brachymesophalangie, kurze Met: verkürzte Metakarpalknochen.

Beim männlichen Geschlecht waren im Vergleich mehr Kinder zu finden, die eine schneidende Metakarpaltangente (13,3 %), eine Ulna-Minusvarianten (10 %) oder eine dissoziierte Handentwicklung (13,3 %) aufweisen. Bei den weiblichen Patienten diagnostizierten die befundenden Radiologen hier hingegen etwas häufiger Pseudoepiphysen (7,3 %).

Tabelle 19: Vorkommenshäufigkeit der einzelnen Merkmale bei Jungen (n= 63) und Mädchen (n= 47) in der Vergleichsgruppe

	Mädchen		Jungen	
	Merkmalsträger	%	Merkmalsträger	%
Pseudoepiphyse	4	7,3	4	6,6
Capitatumkerbe	7	12,7	8	13,3
Brachymesophalangie	2	3,6	2	3,3
kurze Metakarpalia	0	0,0	1	1,6
Metatangente	5	9,0	8	13,3
dissoziierte Hand	3	5,5	8	13,3
Ulnavariante	4	7,3	6	10,0
demineralisierte Hand	1	1,8	0	0,0

3.2.2.3 Die Häufigkeitsverteilung in den unterschiedlichen Geschlechtern im Vergleich

Bei den obigen Untersuchungen zeigte sich, dass sowohl in der Gruppe der idiopathisch minderwüchsigen Kinder als auch in der Gruppe der normalwüchsigen Kinder die Jungen häufiger schneidende Metakarpaltangenten, mehr Ulna-Minusvarianten und auch mehr dissoziierte Handentwicklungen aufwiesen. Wobei in der Hauptgruppe der Unterschied zum weiblichen Geschlecht deutlicher erschien:

- 10,2 % mehr Metatangenten (Vergleichsgruppe: 4,3 % mehr),
- 12,1 % mehr Ulna-Minusvarianten (Vergleichsgruppe: 2,7 % mehr) und
- 15,9 % mehr dissoziierte Handentwicklungen (Vergleichsgruppe: 7,8 % mehr)

In beiden Gruppen war die Verteilung der Capitatumkerben zwischen den Geschlechtern annähernd gleich. Bei den Brachymesophalangien lag die Anzahl der betroffenen weiblichen Patienten in beiden Gruppen geringfügig höher. In der Hauptgruppe wurden 14 % mehr Jungen als Mädchen mit Pseudoepiphysen

vorgefunden, während dasselbe Merkmal in der entsprechenden Vergleichsgruppe in 0,7 % der Fälle häufiger bei Mädchen diagnostiziert werden konnte.

Unterschiedlich waren ebenfalls die Verteilungen der Merkmale ‚kurze Metakarpalknochen‘ und ‚demineralisierte Hand‘. Hier waren die Mädchen in der Hauptgruppe häufiger als Merkmalsträger der kurzen Metakarpalknochen vertreten; In der Vergleichsgruppe war die Zahl der betroffenen Jungen höher. Das Stigma Demineralisierung zeigte eine genau entgegengesetzte Verteilung in beiden Gruppen.

3.2.3 Die Merkmale in den verschiedenen Altersgruppen

Die oben aufgezeigten Ergebnisse zeigten bei der Betrachtung der Verläufe, dass sich einige Merkmale nach Erstmanifestation in der frühen Kindheit durch die gesamte Kindheit und gegebenenfalls länger zeigen, während andere nur eine gewisse Zeit nachweisbar sind.

Eine Untersuchung der Häufigkeit des Vorkommens in den verschiedenen Altersgruppen erbrachte, dass sich im Alter von fünf Jahren sowohl in der Hauptgruppe als auch in der Vergleichsgruppe die häufigsten dissoziierten Handentwicklungen nachweisen ließen. So waren in der Hauptgruppe 66 % und in der Vergleichsgruppe 50 % aller 5jährigen betroffen.

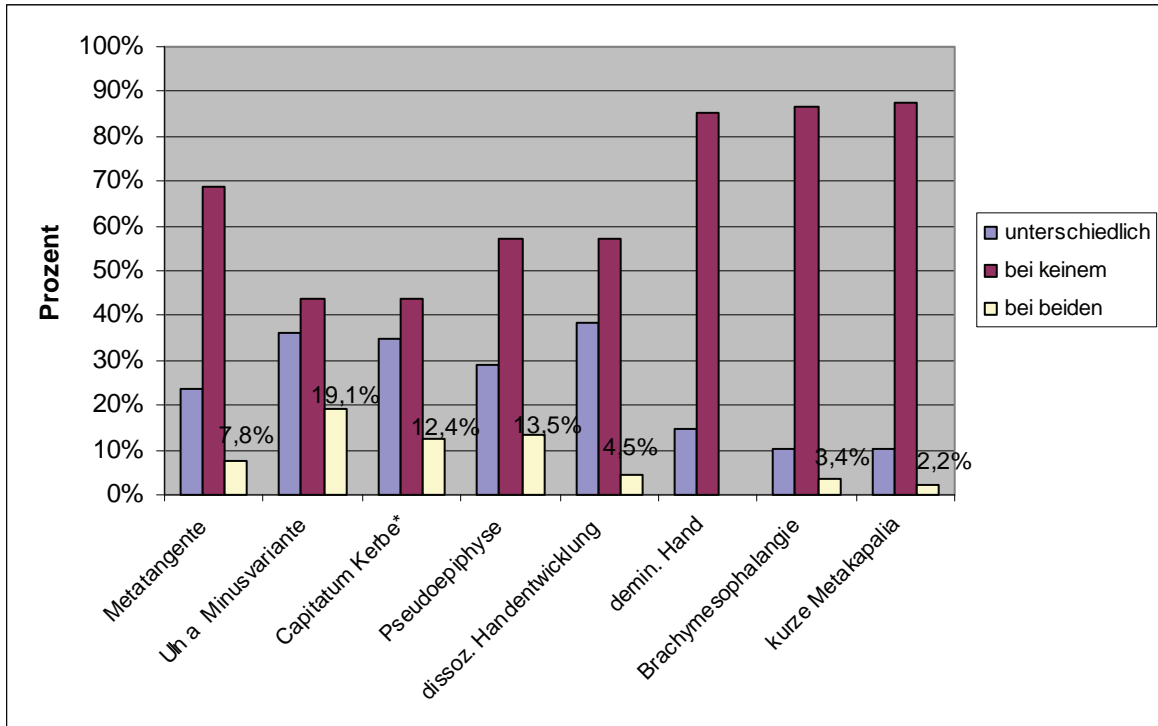
Das Merkmal ‚Demineralisierung‘ zeigte sich in der Hauptgruppe vor allem bei den 8jährigen (16,6 %) und in der Vergleichsgruppe bei den 9jährigen (12,5 %).

3.2.4 Die Merkmalsverteilung bei den Geschwisterpaaren in der Hauptgruppe

Die Hauptgruppe rekrutierte sich aus 178 Geschwisterkindern (89 Geschwisterpaaren) und 54 Einzelkindern. In Rahmen der Merkmalsbeobachtung ermöglichte dies eine Untersuchung, inwieweit Merkmale bei Geschwisterpaaren gehäuft vorkommen.

Dazu wurden zunächst die 89 Geschwisterpaare betrachtet. Die Ermittlung der jeweiligen Häufigkeiten für alle zu untersuchenden Merkmale ergab schließlich, bei wie vielen Geschwisterpaaren beide, einer oder keiner Merkmalsträger war.

Mit 19,1 % fanden sich bei den Ulna-Minusvarianten die meisten Geschwisterpaare, die beide das Merkmal aufwiesen. Aber auch bei den Pseudoepiphysen präsentierten in 13,5 % der Fälle die Geschwister beide das Stigma auf (Graph. 30).



Graphik 30: Graphische Darstellung der Merkmalsverteilung unter den Geschwisterpaaren (89 Paare mit insgesamt n= 178 Kindern).

Merkmal vorhanden bei nur einem Geschwisterkind (blau), Merkmal vorhanden bei keinem Geschwisterkind (rot), Merkmal vorhanden bei beiden Kinder (weißgelb) mit dazugehörigen Prozentzahlen. *Noch unerkennbare Capitulumkerben rausgerechnet.

Capitulumkerben wurden in 12,4 % bei beiden Geschwistern diagnostiziert. Schneidende Metakarpaltangenten fanden sich bei 7,8 % der Geschwister gemeinsam (Tab. 20).

Bei den übrigen Merkmalen schien eine gemeinsame Diagnose bei beiden Geschwisterteilen eher selten vorzukommen. Allerdings kamen gerade diese Merkmale an sich auch schon relativ selten im Gesamtkollektiv vor und sind deshalb bei zwei Geschwistern entsprechend seltener übereinstimmend zu finden.

Tabelle 20: Merkmalsverteilung in den 89 Geschwisterpaaren; unterschiedlich: Ein Geschwisterkind betroffen, eines nicht betroffen; bei keinem: Beide Geschwisterpaare nicht betroffen; bei beiden: Beide Geschwisterkinder betroffen

	unterschiedlich	bei beiden	bei keinem
Pseudoepiphyse	29,2 %	13,5 %	57,3 %
Capitatum-Kerbe*	34,8 %	12,4 %	43,8 %
Brachymesophalangie	10,1 %	3,4 %	86,5 %
kurze Metakapalia	10,1 %	2,2 %	87,6 %
Metatangente	23,6 %	7,8 %	68,5 %
dissoz. Handentwicklung	38,2 %	4,5 %	57,3 %
Ulna- Minusvariante	36,0 %	19,1%	43,8 %
Demineralisierte Hand	14,6 %	0,0 %	85,4 %

*bei den Capitatumkerben sind die noch nicht erkennbaren nicht berücksichtigt

Die absolute Anzahl der Merkmalhäufigkeit spielte auch hierbei eine wichtige Rolle und muss berücksichtigt werden.

Um die insgesamt Vorkommenshäufigkeit der jeweiligen Stigmata mit einbeziehen zu können, mussten die jeweiligen Merkmale (entweder bei beiden oder nur bei einem Geschwisterkind sowie bei den Einzelkindern vorkommend) auf die Gesamtmenge aller Merkmale der Hauptgruppe bezogen werden. Hieraus resultierten relative, vergleichbare Prozentwerte für jedes Merkmal (Tab. 21). Es wurde deutlich, dass die Ulna-Minusvariante gehäuft bei Geschwistern vorkam. Wir fanden sie in 37,7 % aller Merkmalsträger bei beiden Geschwistern- das heißt, mehr als ein Drittel aller Merkmalsträger waren verwandt. Im Fall der Ulna-Minusvariante waren darüber hinaus häufiger beide Geschwister betroffen als nur eines (35,5 %).

Auch die Pseudoepiphysen (37 %) und die schneidende Metakarpaltangente (33,3 %) traten häufig bei beiden Geschwistern auf. Analog lag die Verteilung des Stigmas ‚Brachymesophalangie‘ mit 30 % bei verwandten Kindern häufig vor.

Tabelle 21: Verteilung der Merkmale auf 1.Geschwisterpaare (beide betroffen), 2. Ein Kind eines Geschwisterpaares und 3.Einzelkinder; Absolut und prozentual

	Betroffene insgesamt	Betroffene in reiner Geschwistergruppe	Beide Geschwister (einzeln) betroffen	Betroffene Geschwisterpaare	Beide betroffene Geschwister bezogen auf alle Betroffenen	Ein Geschwisterkind betroffen	Ein betroffenes Geschwisterkind bezogen auf alle Betroffenen	Einzelkind betroffen	Betroffenes Einzelkind bezogen auf alle Betroffenen
PsEpi / Kerbe	65	50	24	12	37,0 %	26	40,0 %	15	23,0 %
Cap Kerbe	76	53	22	11	28,9 %	31	40,8 %	23	30,3 %
BMPG	20	15	6	3	30,0 %	9	45,0 %	5	25,0 %
kurze Meta	18	13	4	2	22,2 %	9	50,0 %	5	27,8 %
meta schneidet	42	35	14	7	33,3 %	21	50,0 %	7	16,6 %
diss.Hand	55	42	8	4	14,5 %	34	61,8 %	13	23,6 %
ulnaminus	90	66	34	17	37,7 %	32	35,5 %	24	26,6 %
demin. Hand	17	13	0	0	0,0 %	13	76,5 %	4	23,5 %

PsEpi: Pseudoepiphyse, meta schneidet: schneidende Metakarpaltangente, ulnaminus:Ulna-Minusvariante, Cap Kerbe: Capitatumkerbe, diss. Hand:dissoziierte Handentwicklung, demin. Hand:demineralisierte Hand, BMPG:Brachymesophalangie, kurze Meta: verkürzte Metakarpalknochen

4. Diskussion

4.1 Knochenalterbestimmung

4.1.1 Die Knochenalterbestimmung in der Hauptgruppe und in der Vergleichsgruppe

Im Gegensatz zum chronologischen Alter, das mit dem Lebensalter seit der Geburt festgelegt ist, kann das Knochenalter während der Entwicklung im Kindesalter davon abweichen. Das Knochenalter müsste eigentlich – wie das chronologische Alter – eine stetige Variable sein. In der Praxis jedoch findet die Bestimmung des Knochenalters statt, indem der Untersucher das Röntgenbild des Patienten mit Vorlagen aus einem Fach-Atlas vergleicht und das Atlasbild mit der größten Übereinstimmung wählt. Das Knochenalter dieses Beispielbildes wird dann als das Knochenalter des Patienten festgelegt. Dadurch können Ungenauigkeiten bei der Bestimmung entstehen. Denn das Bild der Hand des Patienten kann in Details vom Beispiel im Atlas abweichen. Der Untersucher muss dann das Knochenalter des Patienten so wählen, dass es derjenigen Aufnahme entspricht, die am besten in den Details der einzelnen Handknochen übereinstimmt. So sind Unterschiede in der Beurteilung zu erklären.

Bei der Untersuchung der Unterschiede zwischen den Knochenalterbestimmung auf der Grundlage des Atlases von Greulich und Pyle in einer Gruppe von ISS –Kindern und in einer Gruppe normalwüchsiger Kinder konnten zwischen den Befundern (A, B (und C)) die Mittelwerte der absoluten Differenzwerte untereinander bestimmt werden. Dieser Interbeurteilungs-Unterschied (in der Hauptgruppe zwischen A und B 5,4 Monate, zwischen A und C 5,7 Monate, zwischen B und C 5,3 Monate; in der Vergleichsgruppe zwischen A und B 3,7 Monate) (Tab. 3)) stellte sich als gering dar. Dies zeigt, dass mit dieser Methode im klinischen Alltag gut verwertbare und reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden können. Vorab sei erwähnt, dass bei der Betrachtung des Interbeurteilungs-Unterschieds ein kritischer Vergleich mit der Literatur möglich wird. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um einen durchschnittlichen Wert handelt. Für die Konsequenzen aus den Differenzen

(z.B. die Veränderung der prospektiven Endlänge) spielen die weiter unten besprochenen maximalen Differenzen eine wichtigere Rolle. Der von Kemperdick im Lehrbuch „Kinderradiologie-Bildgebende Diagnostik“ genannte Interbeurteilungsfehler von durchschnittlich 3 Monaten bei dieser Methode liegt geringfügig unter dem ermittelten Wert der hier untersuchten Vergleichsgruppe [Kemperdick 1990]. Andere Studien fanden einen Interbeurteilungsunterschied von 0,43 Jahren, der 5,6 Monaten entspricht. Damit kommen sie den Ergebnissen aus der Gruppe der ISS-Kinder in der vorliegenden Studie nahe, bleiben aber über der durchschnittlichen Differenz der Befunder in der Gruppe mit den normalwüchsigen Kindern [Roche 1970]. Dabei sollte jedoch die Tatsache bedacht werden, dass die Gruppe von Befundern, zwischen denen dieser durchschnittliche Unterschied in der Studie von Roche ermittelt wurde, nicht genauer definiert wurde: Unbeschrieben blieb der untersuchungsbeeinflussende Faktor, ob es sich beispielsweise um Klinikärzte, die in einem Team arbeiten oder um niedergelassene Radiologen handelte, oder darüber hinaus Befunder aus einer Klinik oder aus unterschiedlichen Regionen/Ländern miteinbezogen wurden. In der vorliegenden Studie arbeiteten die Befunder über einem mehrjährigen Zeitraum als Team in der Kinderradiologischen Abteilung der Universitätsklinik Giessen zusammen. Diese Tatsache ist insofern erwähnenswert, als dass es in einem Kollegium ggf. zum Erfahrungsaustausch und zu Lernprozessen bei der Knochenalterbestimmung unter den dort arbeitenden Befundern gekommen sein kann. Dementsprechend sieht Poznanski das Hauptproblem der Knochenalterbestimmung nach der Methode von Greulich und Pyle in der erforderlichen, beträchtlichen Subjektivität bei der Festlegung des Knochenalters. Gerade bei ungeübten Berufsanfängern kann der Inter- und Intra-beurteilungsfehler sehr hoch sein [Fritsch et al. 1996, Chi-Wen et al 2007]. Durch Schulung und Übung kann die Replizierbarkeit signifikant verbessert werden [Poznanski 1984]. Bei einem langjährig zusammen arbeitenden Team innerhalb einer Abteilung sind dafür gute Voraussetzungen gegeben. Roche konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass die von zwei Befundern gemeinsam erarbeiteten Knochenalterbestimmungen leichter reproduzierbar sind als separat durchgeführte Bestimmungen [Roche 1970]. In der vorliegenden Studie sind die Knochenalterbestimmungen einzeln und unabhängig von einander gemacht

worden. Dennoch handelte es sich bei den Befundern um ein im klinischen Alltag als Team von radiologischen Fachärzten arbeitendes Kollegium (s.o.). In diesem Zusammenhang könnte es sich als interessant herausstellen, eine Untersuchung anzuschließen, die den Unterschied der Interbeurteilungsfehler bei einzeln arbeitenden und in Kliniken arbeitenden Radiologen bei einer Einzelbestimmung des Knochenalters zu ermitteln.

In anderen Studien aus früheren Jahren finden sich durchschnittliche Unterschiede von 1,2 -4 Monaten zwischen den Knochenalterbestimmungen zweier unterschiedlicher Befunder [Acheson 1963, Demisch 1956, Koski 1961]. Diese sehr unterschiedlichen Interbeurteilungsfehler in den verschiedenen Studien verstärkten den Eindruck, dass hier eine Reihe von Zusatzfaktoren, wie einerseits das untersuchende (Erfahrung, Arbeitsplatz (siehe oben)) und andererseits das untersuchte Kollektiv (siehe unten) Einfluss auf die Bestimmungen nehmen. An dieser Stelle wird der Vergleich der Untersuchungen zwischen der Hauptgruppe und der Vergleichsgruppe interessant. In der Hauptgruppe mit kleinwüchsigen Kindern (ISS-Kindern) fanden sich viele Kinder, die aufgrund einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung ein retardiertes Knochenalter aufwiesen (siehe Kapitel 1.2) oder auch eine dissoziierte Handentwicklung (siehe Kapitel 3.2.1.1) zeigten. Diesen Faktoren muss in der Beurteilung der Unterschiede in der Knochenalterbestimmung Rechnung getragen werden. Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, dass in der Hauptgruppe die Schätzungsunterschiede zwischen den jeweils betrachteten Befunderpaaren prinzipiell sehr nah bei einander lagen (Tab. 2). So fanden sich zum Beispiel bei den Befunderpaaren zwischen den Knochenalter-Differenzwerte ± 6 Monaten 33,2 %, 34,2 %, 30,4 % aller Fälle. Damit lagen für eine sehr ähnliche Anzahl von Patienten (133, 137, 122 Fälle) die Differenzen zwischen den Schätzungen der jeweiligen Befunder im selben Bereich (± 6 Monate). Zwischen ± 6 Monaten lagen demnach unter Einbeziehung der identischen Bestimmungen 70,3 %, 72,6 % und 72,6 % aller Fälle. Deutlich wurde dieser Trend darin, dass alle Befunderpaare (A zu B, A zu C, B zu C) um etwa 40 % aller Fälle übereinstimmend bestimmt hatten (39,4 %, 36,1 %, 42,1 %). Interessant in diesem Zusammenhang war weiterhin, dass sich zwischen den beiden Befundern (A zu B) in der Vergleichsgruppe der Unterschied

zwischen den Knochenalterbestimmungen als geringer darstellte. So wurden 47,7 % der Fälle identisch bestimmt.

In dem Bereich einer Abweichung um ± 6 Monaten zwischen den Befunden lagen 34,9 % aller untersuchten Röntgenaufnahmen (Tab. 7 und 11). Hierbei sind somit sogar im Bereich ± 6 Monate einschließlich der identischen Bestimmungen 82,6 % aller Bilder zu finden. Bestätigt wurde dies durch den Vergleich der 95 % -Intervalle, bei denen sich in der Vergleichsgruppe eine Spannbreite der Schätzungsunterschiede von 11 Monaten bis (-) 1Jahr ergab. In der Hauptgruppe dagegen waren diese im Vergleich bei allen drei Untersucherpaaren immer größer (1,4 bis (-)1,08 Jahre; 1,4 bis (-)1,25 Jahre; 1,25 bis (-)1,3 Jahre) (Tab. 12) ausgefallen. Hierbei muss kritisch gesehen werden, dass die zum Teil hohen Knochenalterbestimmungs-Unterschiede für Aussagen über die prospektive Endlänge Konsequenzen haben. So macht eine Knochenalterbestimmungs-Differenz von 12 Monaten bei einem chronologisch 10 Jahre alten Jungen bei der prospektiven Endlänge bereits einen Unterschied von 4 cm aus (Bayley, Pinneau 1952). Bei der Betrachtung vor allem der vereinzelt sehr hohen Unterschiede zwischen den Befundern muss jedoch auch den Umständen bei der Bestimmung der Knochenalter in unserem Studienaufbau Rechnung getragen werden: Im Gegensatz zur Knochenalterbestimmung im klinischen Alltag wurden die Bestimmungen hier ohne Vorinformationen (chronol. Alter, Vorgeschichte, Körpergröße, Aufnahmedatum, klinische Begründung für die Knochenalterbestimmung u.s.w.) und ohne Vorbefunde des Patienten (nur das Geschlecht war bekannt) durchgeführt. Desweiteren wurden die Bestimmungen meist lange nach Dienstschluss und dann in großer Anzahl hintereinander durchgeführt. Diese Situation ist auch in Bezug auf den Konzentrationsgrad der befundenden Ärzte nicht mit den Bedingungen tagsüber bei der Begutachtung einzelner Bilder vergleichbar. Diesen erschwerten Arbeitsbedingungen ist daher sicherlich auch ein Einfluss auf die Resultate einzuräumen. Resultierend lässt sich festhalten, dass vermutlich neben optimalen Bedingungen und Informationen die Begutachtung durch mehrere Befunder und ggf. die Diskussion von uneindeutigen Fällen zu einer besseren Übereinstimmung der Resultate direkt führen kann. Langfristig sind enge Verlaufskontrollen und Einbeziehung von Voraufnahmen sicherlich entscheidende Faktoren für eine Minimierung des Intra-

und Interbeurteilungsunterschiedes. Es zeigt sich, dass auch bei der Knochenalterbestimmung die Diagnostik nie isoliert, sondern immer als Teil eines Kasus besteht.

Betrachtet man den Mittelwert jedes einzelnen Befunders, so fällt auf, dass die Befunder einzeln im Durchschnitt in der jeweiligen Gruppe sehr ähnlich bestimmt haben (HG: Befunder A:118,65 Monate, Befunder B:116,8 Monate, Befunder C: 117,43 Monate; VG: Befunder A:85,13 Monate, Befunder B:85,66 Monate). Der anhand dieser Werte durchgeführte t-Test für gepaarte Stichproben konnte ermitteln, dass im durchschnittlichen Unterschied in der Knochenalterbestimmung Befunder B in der Hauptgruppe systematisch 1,8 Monate höher, in der Vergleichsgruppe jedoch einen $\frac{1}{2}$ Monat niedriger als Befunder A schätzte (Graph. 10) - hierbei stellte sich jedoch heraus, dass dieser Unterschied keiner Systematik folgend und als zufällig zu betrachten war. Berücksichtigt werden muss hierbei zusätzlich, dass vor Befundung der Vergleichsgruppe zumindest einem Befunder die Ergebnisse aus der Hauptgruppenbestimmung bekannt waren und dass die Bestimmungen in unterschiedlichen Zeitphasen der Studie (Vergleichsgruppe aus organisatorischen Gründen etwa 6 Monate später) also nicht parallel abliefen.

Bei Betrachtung der absoluten Zahlen lässt sich zusammenfassend festhalten, dass die Differenzen in der Knochenalterbestimmung zwischen den Befundern A und B in der Hauptgruppe im Durchschnitt 5,4 Monate auseinander lagen, in der Vergleichsgruppe jedoch nur 3,7 Monate. Somit erschien die durchschnittliche Differenz in der Hauptgruppe um 1,7 Monate höher als in der Vergleichsgruppe (Kap. 3.1.1.3) zu liegen. Bedenkt man nun die oben erwähnten Tatsache, dass in der Hauptgruppe viele Kinder mit retardiertem Knochenalter und/oder dissoziierten Handentwicklungen vorkommen, so erlangt die in einer Studie von Roche getroffene Aussage auf dieser Grundlage eine besondere Attraktivität: Er ermittelte, dass die Reproduzierbarkeit, die durch die Methode der Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle bestimmten Ergebnisse durch eine dissoziierte Handentwicklung in den zu befundenden Handröntgenbildern verringert wird [Roche 1970]. Desweiteren stellte er fest, dass die Retardierung des Skelettalters für die Reproduzierbarkeit des Skelettalters keinen signifikanten Unterschied macht. Es ist nachvollziehbar, dass ein retardiertes Knochenalter, wenn alle Handknochen gleichermaßen retardiert sind

-die Hand also nicht dissoziiert ist- diese in ihrer Entwicklung prinzipiell für den Befunder die gleiche Situation in der Befundung darstellt, wie eine nicht retardierte, nicht dissoziierte Hand. Die Festlegung der Retardierung geschieht durch den Vergleich des Knochenalters mit dem chronologischen Alter. Beim Vorliegen einer dissoziierten Handentwicklung hingegen stellt sich die Situation wesentlich schwieriger dar. Hierbei finden sich an den verschiedenen Abschnitten der Hand oder Handknochen verschiedenen Entwicklungsstufen/Knochenalter. Es lässt sich somit annehmen, dass die aufgezeigten Unterschiede mit auf diese Tatsache zurückzuführen sind.

Damit konnte dargestellt werden, dass gerade auch bei der Knochenalterbestimmung von Kindern mit einer dissoziierten Handentwicklung, wie sie in der Gruppe der ISS-Kinder vorkommen, sich im Zweifelsfall die Beurteilung durch zwei Radiologen- wie es an einer Universitätsklinik möglich ist- anbietet.

Zusätzlich wurden während der Auswertung der Knochenalterbestimmung gehäuft Differenzwerte zwischen den Befunden von 6 oder 12 Monaten in beiden Gruppen ermittelt (Tab. 6). So fand sich in 16,3 % aller Fälle eine Differenz von +6 Monaten in der Hauptgruppe zwischen Befunder A und B. Differenzen zwischen 7 und 11 Monaten in derselben Gruppe fanden sich dagegen im Vergleich bei denselben Befundern nur in 3 %. Diese Auffälligkeit bestand durchweg bei allen Befunderpaaren und in allen Gruppen. Dies lässt sich durch die zur Knochenalterbestimmung verwendete Methode anhand des Atlases nach Greulich und Pyle erklären, in dem die vorgegebenen Beispielröntgenbilder häufig in drei oder sechs Monatsabständen aufeinander folgen. Denn die Knochenalterbestimmung der vorliegenden Untersuchung erfolgte durch den Vergleich mit den Beispielbildern (Kap. 2.2.1) des Atlas nach Greulich und Pyle. So kommt es schon durch diese Methode bedingt häufiger zur Festlegung eines im Bild vorliegenden Knochenalters, als einem dazwischen liegenden, weil man es hier mit Sicherheit in diesem Bereich zuordnen kann, die Zwischenbereiche hingegen sind ja nicht abgebildet.

Dies wirft die Frage nach der Methode auf. Die heute am meisten verwendete Knochenalterbestimmungsmethode nach Greulich und Pyle wurde im Laufe der Jahre seit ihrer Entwicklung 1959 immer wieder kritisiert und korrigiert. So

zeigte sich, dass die Standards, die an weißen Kindern aus den USA ermittelt wurden, nicht immer ohne Korrekturen auf andere Populationen übertragbar sind [Kemperdick 1990]. Afroamerikanische Jungen beispielsweise sind im Alter von 6-8 Jahren im Knochenalter um einige Monate weiter als weiße Jungen im selben Alter, im Alter von 16-17 Jahren verhält es sich entgegengesetzt [Poznanski1984]. Man geht davon aus, dass das Knochenalter nach der Methode von Greulich und Pyle für viele Bevölkerungsgruppen zu niedrig bestimmt wird [Chan, Chang, Hau 1961, Sproul, Peritz 1971, Roche 1974, 1975, Kemperdick 1990].

Tschäppeler nahm an, dass die heutige europäische Population um fünf bis acht Monate den Standardbeispielen von Greulich und Pyle voraus ist [Tschäppeler 1996]. Es wurde die Möglichkeit eines Ausgleichs für Jungen zwischen zwei und sechs Jahren von +5 Monaten und für Jungen zwischen sechs und zehn Jahren von sogar 7 Monaten in Erwägung gezogen [Kemperdick 1981, Kemperdick 1991]. Bei Mädchen sei nur ein Ausgleich von +8 Monaten bei den sechs bis 10jährigen empfehlenswert [Kemperdick 1991]. Schmid und Moll kritisierten in der Einleitung ihres 1960 veröffentlichten Atlases, dass der Atlas von Greulich und Pyle nur Durchschnittsbilder und keine physiologischen Varianten enthalte und sich desweiteren „die nicht klinische Einstellung der Autoren- sie sind Anatomen und Anthropologen- bemerkbar“ mache [Schmid und Moll 1960].

Doch gerade das Aufzeigen eines „Durchschnittsbildes“ ermöglicht die universelle Nutzung dieser Methode. Ungeachtet der beschriebenen Kritik konnte sich die Methode nach Greulich und Pyle -so wie sie auch in dieser Arbeit angewendet wurde- heute als das Standardverfahren zur Knochenalterbestimmung im klinischen Alltag etablieren. Bei der Betrachtung der zu Beginn dieses Abschnitts angesprochenen, sich häufig wiederholenden Schätzungsdifferenzen (z.B. +6 Monate) aufgrund der Abstände der Beispielbilder ergibt sich die Frage, wie genau Knochenalterbestimmungen sein können und müssen. Ein großer Vorteil der Methode ist ihre schnelle und gute Praktikabilität im Alltag. Eine Erweiterung des Atlases auf zum Beispiel Bilder von jedem Monat des chronologischen Alters würde zu Lasten der Einsetzbarkeit gehen. Dies nämlich würde einen erheblich höheren Aufwand, vor allem zeitlich gesehen, bedeuten. Denn nach der Methode von Greulich und Pyle kann

sich der Radiologe orientierend an den Beispielbildern als Ober- und Untergrenze ein Bild von der Hand in dem dazwischen liegenden Zeitraum bilden und dann gegebenenfalls auch dort das Knochenalter ansiedeln.

Prinzipiell erhebt die Knochenalterbestimmung nicht den Anspruch, einen genauen Wert zu präsentieren, der sich wie das chronologische Alter auf einen Tag festlegen lässt. Dennoch ist sie so präzise, dass sich daran im klinischen Alltag zuverlässige Aussagen über prospektive Endlängen machen lassen.

Die Tatsache, dass sich diese Methode über die Jahrzehnte durchsetzen konnte, bestätigt die klinische Einschätzung, dass sie einen sehr guten Mittelweg zwischen einerseits einfacher Praktikabilität im Alltag und andererseits guten, reproduzierbaren Ergebnissen darstellt.

4.1.2 Die Knochenalterbestimmung im Bezug auf das chronologische Lebensalter unter Berücksichtigung des Geschlechts

In der vorliegenden Arbeit ist weiterhin untersucht worden, inwieweit eine Abhängigkeit zwischen den Differenzen der Knochenalterbestimmung der jeweiligen Befunder und dem chronologischen Alter und dem Geschlecht der Kinder in der Hauptgruppe oder in der Vergleichsgruppe vorlag. Es konnte demonstriert werden, dass weder in der Hauptgruppe (Graph. 14, 15, 16) noch in der Vergleichsgruppe (Graph. 20) eine signifikante Korrelation zwischen absoluter Schätzungsabweichung und dem chronologischen Alter oder dem Geschlecht besteht. Dadurch ist ermittelt worden, dass die Befunder, unabhängig von Alter und Geschlecht, abweichend voneinander schätzten. Absolut gesehen werden die Differenzen mit zunehmendem chronologischem Alter zwischen den Befundern weder größer noch kleiner.

Durch diese Erkenntnisse kann eine Erweiterung der folgenden Aussage aus der Literatur gemacht werden: Es wurde bisher beschrieben, dass „der Grenzbereich des Normalen bei der Bestimmung des Knochenalters in den einzelnen Altersstufen mit zunehmendem Alter wächst“ [Kemperdick 1990, Tschäppeler 1996]. Auch Poznanski bestätigte, dass die Standardabweichungen der Variationen (in der Knochenalterbestimmung) mit dem chronologischen Alter und dem Geschlecht variierten [Poznanski 1984]. So ist es gut nachzuvollziehen,

dass bei der Knochenalterbestimmung durch eine große Gruppe von Befundern sich zum Beispiel im Falle eines einjährigen Kindes seltener unterschiedliche Schätzungen über mehrere Monate ergeben, als bei einem zehnjährigen Kind. Dies lässt sich bereits durch das junge chronologische Alter des Kindes und das damit eindeutiger zu bestimmende Knochenalter erklären.

Analysiert man nun statistisch die Unterschiede zwischen zwei einzelnen, individuellen Befundern in der Knochenalterbestimmung, (also nicht die Streubreite eines großen Kollektives von Befundern) in den verschiedenen chronologischen Altersstufen (in der vorliegenden Studie wurde jedes Lebensjahr einzeln verglichen), so lässt sich für diese konkreten Beispiele das Folgende zeigen: Bei den älteren Kindern, bei denen der Grenzbereich des Normalen der Knochenalterbestimmung nach der Literatur zwar größer wird, lagen die Befunder unserer Untersuchungen in ihren Differenzen doch immer ähnlich weit (wie bei den jüngeren Kindern) auseinander; Es war keine signifikante Erhöhung oder Erniedrigung der Differenzen zwischen den zwei Befundern nachweisbar. Demgemäß schätzten die befundenden Radiologen also trotz des größeren Schätzbereiches im Vergleich zueinander nicht systematisch schlechter oder besser in bestimmten (chronologischen) Altersgruppen. So ist der Bereich, in dem die Knochenalterbestimmungen lagen (durch ein großes Kollektiv verschiedenster Befunder festgelegt) zwar größer werdend, das einzelne Befunderpaar aber schätzte trotzdem im Unterschied nicht besser oder schlechter.

Resultierend lässt sich sagen: Die vorliegende Arbeit konnte mögliche „innere“ Faktoren, wie dissoziierte Handknochenentwicklung, Vorbefunde, Informationen zum vorliegende Röntgenbild (klinische Diagnose und Beweggründe zur Knochenalteranalyse, Körpergröße, Aufnahmedatum usw.) und „äußere“ Faktoren, wie Arbeitsbedingungen (Anzahl der zu befundenden Bilder, Zeitpunkt (Uhrzeit) der Bestimmung, in einem Klinikum oder einer Praxis), Zusammenarbeit und Erfahrung der Befunder, die Einfluß zu nehmen scheinen, aufzeigen. Darauf aufbauend bietet es sich an, Verbesserungsmöglichkeiten (mehrere Befunder vor allem bei dissoziierten Handentwicklungen; langfristige, enge Verlaufskontrollen; generelle Hinzuziehung von allen Vorbefunden und allen aktuellen Informationen zum Patienten (s.o.); Diskussion unklarer Befunde

mit erfahrenen Befundern; möglichst begrenzte Anzahl von Bilder und Pausen, um maximale Konzentrationsgrad zu erreichen, etc.) zur optimalen Anwendung (direkt und langfristig) zur Diskussion zu stellen.

4.2 Die Untersuchung besonderer Merkmale im Handröntgenbild

4.2.1 Die Häufigkeitsverteilung in der Hauptgruppe und in der Vergleichsgruppe

Bei der Betrachtung der Kinder über vier Jahre (chronologisches Alter) in der Haupt- und Vergleichsgruppe zeigten sich Unterschiede in der Häufigkeit des Vorkommens der Merkmale zwischen den Kindern mit ISS und den etwa gleichalten Kindern, die nicht wegen eines ISS untersucht wurden, sondern zufällig wegen einer Verletzung in die Röntgenabteilung kamen. Die ausschließliche Betrachtung der Kinder über vier Jahre hatte eine deutliche Verkleinerung der Vergleichsgruppe zur Folge. Daher wurde dieser Weg der Alterskorrektur nicht primär beschritten, sondern es wurde eine Kovarianzanalyse mit dem gesamten Kollektiv aus Haupt- und Vergleichsgruppe durchgeführt, die eine Beobachtung der Merkmalshäufigkeiten bereinigt um die Kovariate ‚chronologisches Alter‘ ermöglicht. Hierbei fand ein rechnerischer Abgleich beider Gruppen auf ein fiktives Durchschnittsalter von 118 Monaten statt.

Bei der Untersuchung der Vorkommenshäufigkeit der einzelnen Merkmale ergab es sich auch nach dieser Altersbereinigung, dass alle Merkmale im prozentualen Auftreten in der Gruppe der ISS-Kinder häufiger auftraten, als in der Gruppe der normalwüchsigen Kinder. Bis auf das Merkmal Metakarpaltangente, dessen Erhöhung in der Hauptgruppe nur 1,7 % betrug und als zufällig angenommen werden kann ($p=0,705$), traten alle anderen Merkmale überzufällig häufiger oder zumindest im Trend statistisch nachgewiesen häufiger in der Hauptgruppe auf (Tab. 16).

4.2.1.1 Die Pseudoepiphysen

Pseudoepiphysen fanden sich bei den normalwüchsigen Kindern in 4 % der Fälle, in der Gruppe der ISS-Kinder bei 29,3 %. Demnach erschien das Merkmal Pseudoepiphysen systematisch häufiger bei den kleinwüchsigen Kindern ($p < 0,001$). Die Einzelfälle, in denen in der Hauptgruppe Verläufe verfolgt werden konnten, zeigten ein Auftreten schon im Alter von 52 Monaten, der Schluß der Pseudoepiphyse erfolgte hier im Alter zwischen zehn und 18 Jahren.

Schon 1955 konnte Snodgrasse eine Häufung von Pseudoepiphysen bei Kindern mit retardiertem Knochenalter zeigen [Snodgrasse 1955]

Ein Problem der meisten frühen Studien ist, dass eine Reihe von Einflussfaktoren auf das Knochenalter noch nicht hinreichend bekannt waren oder die entsprechenden diagnostischen Ausschlussverfahren noch nicht zur Verfügung standen. Aufgrund dieser Tatsache findet sich in diesen Studien häufig ein heterogenes Patientengut. In dem Beitrag „Zur röntgenologischen und klinischen Bedeutung der Pseudoepiphysenbildung am kindlichen Handskelett“ von Schäfer aus dem Jahre 1952 wird die Problematik deutlich. Er konnte aufzeigen, dass die Häufigkeit der Pseudoepiphysen bis dahin sehr unterschiedlichen festgelegt wurde: So fand Hasselwander in 6 %, Rochlin in 5 % und Stettner in 29 % ihrer Untersuchungen Pseudoepiphysen [Hasselwander 1910 und Stettner 1920 nach Schäfer 1952, Rochlin 1927]. Weinert diagnostizierte 1951 in einer Studie mit 3215 Röntgenbildern in 1769 Fällen eine oder mehrere Pseudoepiphysen, dies entsprach etwa 55 %. In 641 dieser 1796 Fälle wurde die dazugehörige Krankheitsgeschichte hinzugezogen und so eine Reihe von Erkrankungen (Rachitis, Colitis, Morbus Down u. a.) in Betracht gezogen, die in einem Zusammenhang mit der Pseudoepiphysenbildung stehen könnten. Hierbei wurde somit versucht, aus einem unselektierten Patientengut Rückschlüsse auf Zusammenhänge mit den Pseudoepiphysen zu ziehen.

In den folgenden Jahren begann man mit Longitudinalstudien, um die Entwicklung der Pseudoepiphysen und ihr Vorkommen und Verschwinden im Verlauf beobachten zu können [Dreizen 1965]. In einer Studie konnte dabei die von Snodgrasse getroffene Aussage über ein erhöhtes Vorkommen von Pseudoepiphysen bei retardiertem Knochenalter zehn Jahre später bestätigt

werden. Hierbei wurden 332 linke Hände von einem Zeitpunkt unmittelbar nach der Geburt bis ins frühe Erwachsenenalter hinein durch wiederholte Röntgenaufnahmen bewertet. Im Verlauf zeigten 78,1 % der Jungen und 72,4 % der Mädchen eine Metakarpalkerbe. Bei der Unterteilung der Kinder in Gruppen, in denen das Knochenalter vor oder hinter dem chronologischen Alter lag, fällt der Unterschied der Vorkommenshäufigkeit deutlich auf [Dreizen 1965]. Das signifikant häufigere Vorkommen von abnormen Kerben bei Kindern mit retardiertem Knochenalter stützt die Aussage aus weiteren vorangegangenen Untersuchungen, die zeigen konnten, dass Anomalien im Handskelett oft durch äußere Einflüsse beeinflusst sind, die zu einer Verlangsamung der Umwandlung von ursprünglich Knorpel zu Knochengewebe führen [Josefson 1916, Hasselwander 1921, Rochlin 1927, Stettner 1931, Weinert 1951, Snodgrasse et al. 1955]. Im Fall der in der vorliegenden Studie untersuchten ISS-Kinder traf dies zu: Es handelte sich hierbei um Kinder, deren Entwicklung retardiert ist, ohne dass allerdings eine organische Erkrankung vorlag. Damit konnte gezeigt werden, dass die obige Erklärung auch für diese Kinder, die einen Minderwuchs ohne pathophysiologisch definierte Entität aufwiesen, Gültigkeit hat. Schon bei der in diesem Fall vorliegenden, transversalen Studie konnte in der „Momentaufnahme“ ein deutlicher Unterschied zu normalwüchsigen Kindern gezeigt werden. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es denkbar ist, dass mit der zufälligen Auswahl des Bildes, an dem die Beurteilung auf das Vorliegen einer Pseudoepiphyse vorgenommen wurde, eines der Bilder eines Kindes beurteilt wurde, indem eine Pseudoepiphyse nicht mehr oder noch nicht zu sehen war. Ein solcher möglicher „Fehler“ lag aber gleichermaßen in der Vergleichsgruppe vor, die hier durch die Alterskorrekturen adaptiert wurde. Also ist möglicherweise die wirkliche Häufigkeit von Pseudoepiphysen etwas höher (in Haupt- und Vergleichsgruppe) als hier angegeben. Dieses Problem hat auch für die anderen Stigmata Gültigkeit, wobei die Capitatumkerbe nach den hier gemachten Verlaufsbeobachtungen nicht verschwindet.

In der Literatur konnten Lee et al. den Zusammenhang zwischen abnormen Kerben und Retardierung und die von Snodgrasse und anderen dafür gegebene Erklärung (siehe oben) zwar nicht entkräften [Lee, Garn, Rohmann 1968], sie sind aber der Meinung, dass bei nahezu 100 % aller gesunden Kinder im Verlauf eine Pseudoepiphyse zu finden sei. Weiterhin rühre die Theorie der

erhöhten Zahl der Pseudoepiphysen im retardierten Wachstum da her, dass sie schlichtweg länger zu sehen sei und deshalb entsprechend häufiger diagnostiziert würden [Lee und Garn 1967]. Dieses Argument allerdings hat wie die Autoren selbst einräumen- nur für Querschnittsstudien Gültigkeit. Eine andere Studie zu diesem Thema mit 1140 gesunden britischen Kindern, erklärte die in ihrer Untersuchung seltener gefundenen Pseudoepiphysen (an Metakarpale II: 14% der Jungen und 7% der Mädchen) damit, dass sie tiefere Einkerbungen als Lee und Garn als tatsächliche Pseudoepiphysen gewertet haben [de Iturriza und Tanner 1969]. Anhand dieses Beispiels sei an dieser Stelle angemerkt, dass bei der Diagnose von Stigmata im Handröntgenbild gerade in Grenzfällen durch den Befunder individuell entschieden werden muss, ob in dem einzelnen Fall schon von einem erwähnenswerten Befund ausgegangen werden kann oder nicht. Es liegt damit natürlich eine gewisse, wenn auch minimale Individualität in den Befunden. Diese Abweichungen in der Bewertung sind jedoch als natürlicher Fehler konstant und somit im Querschnitt der Beobachtungen als vernachlässigbar zu betrachten. Diese Umstände geben die tatsächliche Situation im klinischen Alltag wieder und diese Arbeit hatte es sich zum Ziel gemacht, eben diese Bedingungen zu untersuchen.

Levine untersuchte das Vorkommen von Pseudoepiphysen in den Metakarpalknochen und Phalangen in vier Populationen in Südafrika. Er fand bei den weißen, aus Europa stammenden Mädchen, die im Skeletalter retardiert sind, eine erhöhte Anzahl dieses Merkmals. Bei den weißen Jungen war diesbezüglich dagegen kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar. Er ermittelte weiterhin, dass gut ernährte Weiße häufiger Pseudoepiphysen aufwiesen als unterernährte Schwarze. Im Gegensatz zu den bisher in der Literatur getroffenen Aussagen schloss er (in der vom *National Nutrition Research Institute of the Council for Scientific and Industrial Research* betreuten Studie) daraus, dass es keinen Zusammenhang mit Unterernährung gebe [Levine 1969]. An dieser Stelle könnte es aufschlussreich sein, zu untersuchen, wie sich die Verteilung bei einer Gruppe unterernährter Weißer und gut ernährter Schwarzer darstellt.

Wieder andere Studien fanden hier deutliche Zusammenhänge [Snodgrass, Dreizen, Parker 1955]. Dabei stand die Suche nach Einflüssen, die auch eine Bedeutung im gehäuften Auftreten von Pseudoepiphysen haben könnten, im

Mittelpunkt. Die retardierte Entwicklung konnte in dieser Untersuchung als Einfluss auf das Auftreten des Stigmas angenommen werden. Inwieweit eine Beeinflussung der Häufigkeit durch eine möglicherweise aus Unterernährung resultierende retardierte Entwicklung oder inwieweit verschiedenen Rassen verschieden häufig betroffen sind, könnten wichtige Aspekte für weitere Untersuchungen sein.

Resultierend können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich bei ISS-Kindern, die im weitesten Sinne, gleich den untersuchten Kindern der älteren Studien (mit Unterernährung und wachstumstörenden Erkrankungen), eine Gedeihstörung haben, ein vermehrtes Auftreten von Pseudoepiphysen zu beobachten ist. Es hat demnach den Anschein, dass Pseudoepiphysen damit nicht ein rein genetisches Phänomen sind, sondern auch im Rahmen einer mangelhaften Wachstumsausschöpfung (Unterernährung, erworbene (sekundäre) Erkrankungen, ISS, etc.) und somit als multifaktorielles Geschehen betrachtet werden können.

In der hier vorliegenden Studie konnte sowohl für die Gruppe der ISS-Kinder als auch für die der normalwüchsigen Kontrollen die in der Literatur gemachte Aussage bezüglich der häufigsten Vorkommensorte der Pseudoepiphysen bestätigt werden: Pseudoepiphysen finden sich zumeist am proximalen Ende des II. Metakarpalknochens, gefolgt von den Vorkommen am distalen Ende des I. Metakarpalknochens und der Basis des V. Metakarpalknochens- [Dreizen 1965, Lee und Garn 1967, Poznanski 1984].

4.2.1.2 Die Einkerbung im Os capitatum

Die Zahlen der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass sich Einkerbungen im Os capitatum verhältnismäßig häufig finden lassen [Schmidt, Freyschmidt 1989]: Demnach konnte diese Diagnose in 15 der 115 Fälle der Vergleichsgruppe und darüber hinaus in 76 der insgesamt 232 Fälle der Hauptgruppe gefunden werden. Auch nach der hier durchgeführten Altersbereinigung zur besseren Vergleichbarkeit zeigten 31,4 % der ISS-Kinder und 22 % der Vergleichsgruppe dieses Merkmal. Damit war eine Tendenz dahingehend zu beobachten, dass die

Capitatumkerbe bei den idiopathisch kleinwüchsigen Kindern häufiger auftritt ($p=0,107$) als bei normalwüchsigen Kindern. In der Verlaufsbeobachtung, die für 36 Kinder der Hauptgruppe vorlag, war die Capitatumkerbe bei allen betroffenen Kindern in jedem Bild wieder zu finden. Es handelte sich also um ein Merkmal, das sich in der Kindheit und Jugend nicht zurückbildet, sondern durchgehend bestehen bleibt. Die frühesten Capitatumkerben wurden im Alter von 41 Monaten entdeckt.

Aus vorherigen Untersuchungen aus der Literatur lag der Verdacht nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen der Retardierung des Skeletalters und dem gehäuften Auftreten dieses Stigmas gibt. In einer 1955 durchgeführten Untersuchung mit 266 Kindern mit und ohne Vorliegen einer Ernährungsstörung wurden bei sieben Kindern der Gruppe mit Ernährungsstörungen und bei 15 Kindern ohne Ernährungsstörung eine Capitatumkerbe diagnostiziert. Von diesen 22 Kindern mit diesem Stigma erwiesen sich 20 Kinder als im Knochenalter retardiert [Snodgrass et al. 1955]. Obwohl es sich hier aufgrund der unterschiedlichen Ernährungssituationen um eine nicht heterogene Gruppe handelt, war somit bereits ein Trend für einen Zusammenhang zwischen Capitatumkerben und Skeletalterretardierung deutlich zu erkennen. Es gelang nun in der vorliegenden Arbeit in der Gruppe der kleinwüchsigen Kinder festzustellen, dass sich dieser Trend bestätigen lässt. Außerdem war ein vergleichsweise häufiges Vorkommen der Capitatumkerbe auch in der Normalbevölkerung nachzuweisen. Dieses lag aber unter der Vorkommenshäufigkeit in der Gruppe der ISS-Kinder – und damit unter derjenigen der retardierten Kinder.

4.2.1.3 Die Brachymesophalangie

Eine Brachymesophalangie im Handskelett wiesen in der Hauptgruppe 8,9 % aller Untersuchten auf, und waren damit häufiger als in der Vergleichsgruppe (2,9 %) betroffen. Auch hier war dieses gehäuftere Auftreten nicht mehr im Bereich des statistischen Zufalls angesiedelt, sondern formierte eine systematische Entwicklung ($p=0,068$) (Tab. 16).

Die Brachymesophalangie wurde in der vorliegenden Arbeit bei Kindern ab 29 Monaten beobachtet und bildete sich im Verlauf (bei 17 vorliegenden Verlaufspatienten) zwischen sieben bis 12 ½ Jahren zurück. Andererseits wurde in einigen Verlaufsbeobachtungen auch ein erstmaliges Auftreten erst im höheren Alter beobachtet. Hierzu ist anzumerken, dass es sich bei den hier gemachten Verlaufsbeobachtungen um Einzelfälle handelt. Anhand ihrer Daten konnten hier exemplarisch Verläufe von Stigmata gezeigt werden, aus denen jedoch keine allgemeine Gesetzmäßigkeit der Entstehungs- und Rückbildungszeitpunkte gezogen werden können.

Die Brachymesophalangie tritt bei verschiedenen Populationen in unterschiedlichen Häufigkeiten auf. So fand man bei japanischen Kindern eine verkürzte mittlere Phalange bei 21 % der untersuchten Kinder [Sugiura et al. 1962]. Bei indisch-stämmigen Kindern in Philadelphia zeigte sich dieses Merkmal in 12,5 % der Fälle, bei afroamerikanischen Kindern in Philadelphia in unter 1 % der Fälle und bei chinesischen Kindern in Philadelphia in 12,5 % der Fälle [Hertzog 1967]. Kindern aus Ecuador wiesen in 2,1 % der Fälle eine Brachymesophalangie auf [Garn, Fels, Israel 1967], weiße Kinder in Amerika (Ohio) in unter 1 % der Fälle [Garn, Rohmann, Guzman 1966 nach Hertzog 1967] und weiße Erwachsene aus Großbritannien und auch in Amerika ebenfalls in unter 1 % der Fälle [O'Brien, Bagby, Burch 1964 nach Hertzog 1967; Garn, Fels, Israel 1967]. Andere Autoren sahen bei amerikanischen, gesunden Kindern ein durchschnittliches Vorkommen von 2,1 % [Garn, Poznanski, Nagy, McCann 1972]. Hierbei wurde allerdings nur die Vorkommenshäufigkeit einer Verkürzung der fünften mittleren Phalange berücksichtigt. Zieht man nun alle mittleren Phalangen in die Beurteilung mit ein, so erschien, unter Berücksichtigung der Werte für gesunde Weiße, der für die Vergleichsgruppe ermittelte Wert realistisch. Bei der Betrachtung der Zusammenhänge in der Gruppe der im Wachstum retardierten ISS-Kindern fanden sich in der korrespondierenden Literatur eine Reihe von aufschlussreichen Voruntersuchungen: Snodgrass konnte bereits 1955 in seiner Untersuchung mit 266 Kindern in Alabama, USA, in der Gruppe mit Ernährungsstörung bei zehn Kindern (7 %) und in der Gruppe ohne Ernährungsstörung bei sieben Kinder (5,6 %) mit Brachymesophalangie V ermitteln. Bei diesen Kindern wurde jedoch kein vermehrt retardiertes Knochenalter festgestellt [Snodgrass, Dreizen, Currie, Parker, Spies 1955]. In

einer Gruppe mit Patienten, bei denen eine Brachymesophalangie V vorlag, konnte 1972 im Rahmen einer weiteren Studie eine signifikante Assoziation mit einer verminderten Körperhöhe beobachtet werden [Garn, Nagy, Poznanski, McCann 1972]. Das in der vorliegenden Arbeit ermittelte Ergebnis einer erhöhten Anzahl von verkürzten Phalangen in der untersuchten ISS-Kinder-Gruppe bestätigt diese Angaben und konnte damit den Zusammenhang auch für Kinder darstellen, die aufgrund eines idiopathischen Minderwuchses eine verringerte Körperhöhe aufweisen.

Bereits die Untersuchung einer Gruppe von Kindern mit unterschiedlichen Wachstumsstörungen wies schon in diese Richtung: Bei ihnen fanden sich vermehrt Kinder mit so genannten Zapfenepiphysen und einer Brachymesophalangie, als in der Vergleichsgruppe. Hierbei stand vor allem der Zusammenhang zum gleichzeitigen Auftreten von Zapfenepiphysen im Vordergrund [De Iturriza, Tanner 1969]. Auch das in der Literatur erwähnte gehäufte gemeinsame Auftreten von Brachymesophalangie und Pseudoepiphysen [Schmid, Moll 1960], sowie von Brachymesophalangie und einer Verkürzung des II. Metakarpalknochens [Garn, Nagy, Poznanski, McCann 1972] konnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für ISS-Kinder bestätigt werden, da auch diese Merkmale in der Hauptgruppe gehäuft auftraten.

4.2.1.4 Die verkürzten Metakarpalknochen und die Metakarpaltangente

In der Hauptgruppe zeigten 7,2 % der Kinder eine Verkürzung von einem oder mehreren Metakarpalknochen, während in der Vergleichsgruppe nur 2 % der untersuchten Kinder mit diesem Merkmal auffielen. Es zeichnete sich ein Trend ab, dass es sich dabei um eine systematische Häufung handelte ($p=0,075$). Das jüngste Kind, bei dem eine schneidende Metakarpaltangente festgestellt wurde, hatte ein Alter von 35 Monaten. Das Merkmal ‚verkürzter Metakarpalknochen‘ wurde erstmalig bei einem Kind im Alter von 84 Monaten diagnostiziert.

Die schneidende Metakarpaltangente (das positive Metakarpalzeichen) fand sich zwar in der Hauptgruppe häufiger (16,4 % zu 14,7 % in der Vergleichsgruppe), dieser Unterschied jedoch wurde von uns als eher zufällig kalkuliert ($p=0,705$). So ließ sich zunächst feststellen, dass die Verkürzung einzelner

Metakarpalknochen, die der Befunder auf der Grundlage seiner Erfahrung heraus bestimmt, seltener war als die Verkürzung von Metakarpale IV und V im Vergleich zu III, die mit Hilfe einer Tangente ermittelt wurde. Die Erklärung dafür war offensichtlich: Mit der Möglichkeit der Anlage einer Tangente können auch noch Abweichungen der Metakarpallängen im Millimeter-Bereich erfasst werden, die mit dem bloßen Auge nicht ermittelbar sind. Auch die Tatsache, dass die verkürzten Metakarpalknochen später erstmalig diagnostiziert wurden als ein positives Metakarpalzeichen festgelegt wurde, stützt diese These.

Zusätzlich gelangten wir zu der Erkenntnis, dass die schneidende Metakarpaltangente keine systematisch vorkommende Anomalie im Handskelett bei den ISS-Kindern ist.

In diesem Zusammenhang erwies sich eine 1959 mit 2594 Patienten der „child growth“ Studie der endokrinologischen Klinik der Rockefeller Klinikgruppe in den USA durchgeführte Untersuchung als besonders relevant. Man fand bei 12 % der männlichen und 13 % der weiblichen Teilnehmer ein positives Metakarpalzeichen und glaubte eine nützliche Methode in der Diagnosestellung der Gonadendysgenese gefunden zu haben. Der Anteil der verkürzten Metakarpalknochen IV und V in der Normalbevölkerung wurde wesentlich niedriger vermutet [Archibald, Finby, de Vito 1959]. Obwohl eine Verkürzung des Metakarpale IV bei Gonadendysgenese auch heute noch als typisch gilt [Tschäppeler 1996], wurde die Vermutung bezüglich der Prävalenz in der Normalbevölkerung 1970 widerlegt: Bloom untersuchte 1000 verunfallte, sonst gesunde Patienten und fand in 108 Fällen ein positives Metakarpalzeichen, bei 10 % der Männer und 13 % der Frauen [Bloom 1969]. Die hierbei für die Normalbevölkerung ermittelten Zahlen kommen der Vorkommenshäufigkeit in der Vergleichsgruppe sehr nah. An dieser Stelle sollte die Tatsache Erwähnung finden, dass beide Untersuchungen (die vorliegende und die von Bloom) sich auf Europäer beziehen und dadurch vergleichbar sind. Denn Metakarpalknochen untersuchter Afroamerikaner zum Beispiel erwiesen sich im direkten Vergleich als generell länger [Garn, Hertzog, Poznanski, Nagy 1972].

Daraus lässt sich schließen, dass das im Bereich des Zufälligen liegende höhere Auftreten schneidender Tangenten in der Gruppe der idiopathisch kleinwüchsigen Kinder hier nicht als ein typisches Merkmal anzusehen war. Schon bei der oben erwähnten Studie im Rahmen der Untersuchungen der

Patienten mit Gonadendysgenese sind vermutlich zum Teil minderwüchsige Patienten zum Beispiel mit Turner-Syndrom eingebunden worden und schon bei diesem Minderwuchs zeigte sich keine erhöhte Anzahl des Stigmas.

Dennoch fiel eine erhöhte Zahl von ein oder mehreren verkürzten Metakarpalknochen in der Hauptgruppe auf. Hierbei handelte es sich nun nicht mehr ausschließlich um eine Verkürzung der Metakarpalknochen IV und V im Vergleich zu III, sondern um eine Beurteilung jedes Metakarpalknochens einzeln, sowie im Vergleich zu den anderen. Darunter fielen demnach zum Beispiel auch eine isolierte Verkürzung von Metakarpale II oder IV oder eine generelle Verkürzung aller Metakarpalknochen. So fanden wir bei den ISS-Kindern keine prominente Erhöhung der Metakarpalknochenverkürzung in IV und V. Dennoch zeichnete sich ein Trend dahingehend ab, dass generell die Metakarpalknochen häufiger bei diesen Kindern Verkürzungen zeigen. So beschrieben Stanley et al. in ihrer Veröffentlichung, die in Tabellen die Standardlängen von Metakarpalknochen in verschiedenen Altersgruppen und Geschlechtern festlegte, dass sich bei Kindern mit einem „offensichtlich verzögerten Skeletalter (...) vor allem bei Minderwuchs (und) Entwicklungsverzögerungen“ eine Verwendung des Knochenalters statt nur des chronologischen Alters nützlich sein kann [Garn, Hertzog, Poznanski, Nagy 1972]. In den Tabellen stand ein niedrigeres Alter auch für eine geringere Größe der Metakarpalknochen. Das implizierte, dass die Autoren den in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Sachverhalt vermuteten: Es liegt ein klarer Trend dazu vor, dass die Metakarpalknochen bei in der Entwicklung retardierten Kindern eher verkürzt sind.

4.2.1.5 Die dissoziierte Handentwicklung

Die vorliegende Untersuchung konnte auch für das Merkmal, 'dissoziierte Handentwicklung' ein vermehrtes Vorkommen in der Gruppe der ISS-Kinder nachweisen. Diese Gruppe fiel durch 29,3 % aller Kinder mit einem unterschiedlichen Entwicklungsstand der Carpalia im Vergleich zu den übrigen Handknochen auf, so dass somit annähernd jedes dritte Kind betroffen war. In der Vergleichsgruppe betraf dies unter 1 % der Fälle, so dass wir ein

signifikantes, überzufällig häufigeres Auftreten bei Kindern mit idiopathischem Minderwuchs beschreiben konnten. Die 5jährigen Kinder waren in beiden Gruppen am häufigsten betroffen. Die dissoziierte Handentwicklung wurde schon ab einem Alter von 17 Monaten gefunden und auch in der Gruppe der unter 4jährigen wurde sie bei acht Kindern (von 40) in der Vergleichsgruppe diagnostiziert. Es ist ein Merkmal, dass schon früh in der Entwicklung auftritt. Sein Verschwinden wurde in der Verlaufsbeobachtung dieser Studie zwischen 7½ und 18 Jahren beobachtet.

Wie schon in Kapitel 1.4.1.5 anhand von Beispielen beschrieben, zeigen die Ossifikation der Carpalia und der Epiphysenkerne trotz der gleichen enchondralen Ossifikationsform und der Gesetzmäßigkeit der biologischen Ossifikationsdaten unter pathologischen Bedingungen nicht selten ein unterschiedliches Verhalten [Schmidt, Moll 1960]. Das leitete zu der Frage: Wie stellt sich die Situation bei gesunden, im Wachstum retardierten oder auch - vorgerückten Kindern da? Poznanski stellte dazu fest, dass bei den meisten im Knochenalter vorgerückten Kindern auch die Handwurzelknochen im Vergleich zu den tubulären Knochen weiterentwickelt sind. Bei einem retardierten Knochenalter hingegen sei das Gegenteil der Fall. So fand man bei den im Knochenalter vorgerückten Patienten 18,7 % der Kinder, bei denen die Carpalia in der Entwicklung weiter als die tubulären Knochen waren. Bei im Knochenalter retardierten Kindern fand sich diese Konstellation jedoch nur in 3,3 % der Fälle [Poznanski 1984]. Auf der Basis dieser Erkenntnisse der Literatur konfigurierte sich die weitere Überlegung, wie häufig bei einer Gruppe von idiopathisch kleinwüchsigen und damit häufig im Knochenalter retardierten Kindern *insgesamt* eine dissoziierte Handentwicklung zu finden sein könnte.

Hierbei sind nun nicht nur diejenigen Fälle berücksichtigt worden, in denen die Handwurzelknochen weiter entwickelt waren als die tubulären Knochen (wie oben), sondern alle Fälle, in denen eine wie auch immer geartete Diskrepanz zwischen dem Knochenalter der Carpalia und der übrigen Handknochen aufgetreten ist. Die oben erwähnten Ergebnisse erbrachten die Erkenntnis, dass man bei den idiopathisch kleinwüchsigen Kindern eine eindeutige Häufung der dissoziierten Entwicklung feststellen kann. Somit ließ sich der Verdacht bestätigen, dass eine retardierte Entwicklung mit einer unterschiedlich ausgeprägten Verzögerung im Bereich der Handwurzelknochen oder der

tubulären Knochen einhergehen kann. Dies wiederum lässt sich durch die Unabhängigkeit der jeweiligen Kerne (Carpalia- und Epiphysenkern) in der Entwicklung voneinander begründen.

4.2.1.6 Die Ulnavarianten

Es bot sich an, zusätzlich zu den hier getätigten Untersuchungen das Vorkommen von Ulna-Minus- und Ulna-Plusvarianten zu dokumentieren. Diesbezügliche Untersuchungen der Hauptgruppe zeigten bei 90 Kindern eine Ulna-Minusvariante, das entspricht einem Anteil 38,6 %. In der Vergleichsgruppe waren 9,5 % aller Kinder betroffen. Die Ulna-Plusvariante trat hingegen nur bei einem Kind in der Hauptgruppe und bei keinem in der Vergleichsgruppe auf und kann deshalb als vernachlässigbar angesehen werden. Deutlich ist jedoch der signifikante Unterschied bei den Ulna-Minusvarianten. Die Ulna-Minusvarianten waren das von allen hier untersuchten Stigmata am häufigsten in der Gruppe der idiopathisch kleinwüchsigen Kinder auftretende Merkmal. Das Stigma wurde ab einem Alter von 46 Monaten beobachtet und verschwand in der Verlaufsbeobachtung (47 Verläufe) im Alter von zehn bis 18 Jahren. Mit einem $p < 0,001$ tritt es überzufällig und statistisch hoch signifikant, systematisch häufiger in der Hauptgruppe auf.

ISS-Kinder weisen damit häufiger eine weiter proximal endende Ulna (Ulna-Minusvariante) auf. Auch diese häufig beobachtete Veränderung im Handröntgenbild bei ISS-Kindern passte zu den übrigen fast durchgehend häufiger auftretenden Merkmalen.

4.2.1.7 Die Demineralisation

Bei der Untersuchung der Handröntgenaufnahmen wurden vorliegende Mineralisationsstörungen in die Begutachtung miteinbezogen. Auch für dieses Merkmal konnte ein häufigeres Auftreten in der Hauptgruppe mit 6,9 % im Vergleich zur Gruppe der normalwüchsigen Kinder mit 1,7 % registriert werden

(Graph. 25). Die Demineralisationen traten gehäuft im Alter von acht Jahren (Hauptgruppe) und neun Jahren (Vergleichsgruppe) auf. In den Lebensjahren davor wurde dieses Stigma nicht gefunden: Es wurde erstmalig bei einem Kind im Alter von 98 Monaten (8 Jahren) beobachtet und verschwand bei den Verlaufsbeobachtungen im Alter zwischen 13 und 16 Jahren. Eine japanische Studie untersuchte die Häufigkeit der Mineralisationstörung bei 1622 gesunden Kindern anhand des Os naviculare [Sugiura et al 1962]. Trotz der Tatsache, dass man bei der Mineralisation des Knochens von Unterschieden je nach Herkunft ausgeht [Garn 1970 nach Poznanski 1984] fanden sich ähnliche Zahlen wie in der hier untersuchten Vergleichsgruppe mit gesunden, in Deutschland lebenden Kindern: 3,3 % der Jungen und 0,25 % der Mädchen wiesen in der japanischen Studie eine irreguläre Mineralisation auf.

Wie bei den meisten hier untersuchten Merkmalen spielen neben Krankheit und Abstammung viele weitere Faktoren auch gerade bei den Mineralisationsvorgängen eine Rolle. Die ersten beiden der genannten Einflussgrößen konnten sich in dieser Studie ausschalten lassen. Zu Faktoren, die die Ossifikation des Handskeletts beeinflussen (die Mineralsalzablagerung ist als eine Phase der Ossifikation anzusehen) zählen auch die Ernährung, die Konstitution, sowie das soziale Umfeld, indem das Kind aufwächst [Schmid und Moll 1960]. Eine Unterernährung während der gesamten Kindheit führt neben einer Retardierung der Entwicklung und einer erhöhten Anfälligkeit für Erkrankungen [Siegert 1935] schließlich sogar zu einem Nicht-Erreichen der genetischen Endkörpergröße. Bei Kindern die nur während eines vergleichsweise kurzen Zeitraums in nicht ausreichendem Maße ernährt sind, kann die Wachstumsverzögerung aufgeholt und die zu erwartende Endgröße erreicht werden [Marshall 1977]. Auch dieser Faktor konnte im untersuchten Kollektiv weitestgehend ausgeschlossen werden. Eine weitere in der Literatur immer wieder erwähneter Einflussgröße stellt der soziale Status [Tschäppeler 1996] dar. In Großbritannien lag die Größendifferenz bei einer Untersuchung von Marshall et al. zwischen Kindern aus gesellschaftlich höher stehenden Familien und Kindern aus Arbeiterfamilien bei durchschnittlich zwei Zentimeter, in der Adoleszenz sogar bei fast fünf Zentimeter. Die Gründe für diese sozioökonomischen Unterschiede sind kompliziert und zum Teil nicht komplett

verstanden. Es wird angenommen, dass hier genetische Faktoren, Ernährung und Bildungsstand der Erziehenden eine Rolle spielen [Marshall 1977].

Andere Autoren zählen psychosoziale Faktoren hinzu [Stolecke 1982]. Darüber hinaus konnte auch ein Zusammenhang zwischen retardiertem Knochenalter und Hypoxie, wie sie in höheren Lagen über Meeresniveau herrscht, dargestellt werden. Allerdings konnte bisher nicht erschöpfend ermittelt werden, ob Hypoxie oder oftmals koinzidente, härtere Lebensbedingungen (Kälte, gegebenenfalls schlechtere Ernährung) für eine verzögerte Entwicklung verantwortlich zu machen waren [Marshall 1977].

Zu den Psychosozialen Faktoren, die zu einer Wachstumshemmung führen können, zählt die emotionale Ablehnung, in deren Folge eine mehr oder weniger offensichtliche Vernachlässigung zu körperlichen oder seelischen Schäden führt. Eine zerrüttete oder fehlende Bindung zur unmittelbaren Bezugsperson, meist der Mutter, und der daraus resultierende Mangel emotionaler Zuwendung und physischer Nähe machen ein normales körperliches Gedeihen, eine altersgemäße Entfaltung der aktiv-spielerischen Erlebenssphäre und der emotionalen Resonanzen oft fast unmöglich [Stolecke 1982]. In einer Untersuchung von Waisenkindern kurz nach dem Ende des Zweiten Weltkriegs (1951) in Deutschland wurde festgestellt, dass der emotionale Stress dieser Kinder das Wachstum mehr hemmte, als die schließlich zunehmenden Essensrationen das Wachstum wieder beschleunigen konnten [Marshall 1977]. Diese Erkenntnisse belegen, welche Bedeutung diesem Bereich in der Beeinflussung der Entwicklung zukommt. So sind Kummer und negativ empfundene, schwere Emotionen als Ursachen für Wachstums- und Entwicklungsstörungen schon lange bekannt [Glanzmann 1942]. Erschwerend kommt bei der Untersuchung des psychosozialen Faktors jedoch hinzu, dass eine psychosoziale Deprivation häufig durch geordnete Lebensverhältnisse kaschiert werden kann und damit nur schwer erkannt wird.

Dies soll verdeutlichen, um einen wie vielseitig beeinflussbaren und beeinflussten Prozess es sich bei Veränderungen im Handskelett tatsächlich handelt und, dass auch diese Faktoren in die Überlegungen miteinbezogen werden müssen.

Es bestätigt sich damit die schon zuvor für die Entwicklung von Pseudoepiphysen formulierte Vorstellung, dass es sich bei den Stigmata nicht

um rein genetisch veranlagte Prozesse handelt. Vielmehr kann hierbei im Rahmen einer mangelnden Wachstumsausschöpfung (sei es durch Faktoren wie Krankheit, Unterernährung, soziale oder psychosoziale Probleme oder auch -wie hier gezeigt- bei ansonsten weitgehend unbeeinflussten ISS-Kinder) von einem zusätzlich äußerlich beeinflussten Geschehen ausgegangen werden.

Die fast durchgehende Häufung der Merkmale in der ISS -Gruppe, also in der Gruppe, in der eine retardierte Entwicklung stattfindet, unterstützt damit die These des multifaktoriellen Geschehens bei der Entwicklung von Stigmata. Unter weitgehendem Ausschluss von Krankheit und Unterernährung konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass bei einem ISS als Ursache einer Verzögerung des Wachstums eine Häufung der Stigma vorkommt. So scheint die Ursache bzw. die Ursachen der Verzögerung variabel, aber die Verzögerung an sich fördert die Bildung von Stigmata als äußeren Einfluss, neben einem sicherlich nicht unerheblichen Einfluß einer genetischen Prädisposition (Kap. 4.2.3).

Demnach bietet es sich bei der Beurteilung der Handröntgenbilder, wie sie bei Kindern mit einer Wachstumsverzögerung schon aufgrund der Knochenalterbestimmung meist vorgenommen wird, an, das Augenmerk auch auf diese genannten Merkmale zu richten. Im Gesamtverständnis wird damit klar, dass diese Stigmata bei einem im Wachstumsprozess retardierten Kind gegebenenfalls eher zu erwarten sind und prinzipiell nicht immer in Richtung eines pathologischen Vorgangs deuten müssen.

4.2.2 Die Merkmalsverteilung bei Jungen und Mädchen

Es ist bekannt, dass Mädchen in der Ossifikation der Entwicklung von Jungen voraus liegen. Als Ursache hierfür sieht man die früher einsetzenden Pubertät bei Mädchen an. Während bei Mädchen mit etwa 11 Jahren von einer begonnenen Pubertät ausgegangen werden kann, ist dies bei Jungen erst mit 13 Jahren der Fall [Schmid, Moll 1960]. Diese Tatsache ist in besonderem Maße für die Knochenalterbestimmung von Interesse. Aber auch im Rahmen der Stigma-Untersuchung sollten die möglichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern betrachtet werden, um festzustellen, ob es ein geschlechtsspezifisches

häufigeres Auftreten einiger Merkmale gibt. In der Hauptgruppe der vorliegenden Arbeit fand sich bei den Jungen vermehrt das Merkmal ‚schneidende Metakarpaltangente‘ (22,1 %), häufiger Ulna-Minusvarianten (43,6 %), öfter dissoziierte Handentwicklungen (30 %), sowie eine höhere Anzahl von Pseudoepiphysen (33,6 %)(Tab. 18). Die übrigen Merkmale waren annähernd gleichmäßig verteilt. Interessant waren diesbezüglich Beobachtungen in der Vergleichsgruppe: Es konnte gezeigt werden, dass bei beiden Geschlechtern (mit Ausnahme des Stigmas ‚Pseudoepiphysen‘) dieselben Merkmale sowohl in der Hauptgruppe als auch der Vergleichsgruppe gehäuft auftraten. Auch wenn die Anzahl der Merkmale insgesamt in der Vergleichsgruppe geringer war (siehe oben). So konnten in der Vergleichsgruppe häufiger schneidende Metakarpaltangenten (13,3 %) bestimmt werden, mehr Ulna-Minusvarianten (10 %) und mehr dissoziierte Handentwicklungen (13,3 %) bei den Jungen aufgezeigt werden. Lediglich für das Stigma ‚Pseudoepiphyse‘ zeigten die Mädchen in der Vergleichsgruppe ein geringfügig häufigeres Auftreten (7,3 %) (Tab.19).

In ihrer Longitudinalstudie fanden auch Lee und Garn am II. Metakarpalknochen häufiger Pseudoepiphysen bei Mädchen als bei Jungen [Lee und Garn 1967]. Andererseits beschrieb Levine in einer Studie mit Kindern aus vier Populationen in Südafrika ein etwas häufigeres Vorkommen von Pseudoepiphysen bei Jungen. Sie erklärten sich diese Entdeckung durch die Tatsache, dass Pseudoepiphysen bei Mädchen aufgrund der schnelleren Skelettreifung und der früheren Pubertät schneller verschwinden als bei Jungen [Levine 1969].

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass demnach die Pseudoepiphysen bei Mädchen zu einem früheren Zeitpunkt ihrer Entwicklung nicht mehr zu sehen sind [Dreizen, Spirakis, Stone 1965], erklären sich die in dieser Arbeit beschriebenen Beobachtungen.

Bei Jungen traten von den betrachteten Merkmalen drei deutlich häufiger als bei den Mädchen in beiden Gruppen hervor. Wir fanden damit die in der Literatur beschriebene Tatsache, dass Jungen häufiger Skelettanomalien im Bereich der Hand zeigen als Mädchen [De Iturriza und Tanner 1969] bestätigt. Eine Begründung wird auch hierbei in der längeren Skelettreifezeit bei Jungen gesehen.

4.2.3 Die Merkmalsverteilung bei den Geschwisterpaaren in der Hauptgruppe

Da in der Hauptgruppe 89 Geschwisterpaare Berücksichtigung fanden, bot sich die Gelegenheit, eine mögliche familiäre Häufung der verschiedenen Merkmale in die Untersuchung mit einzubeziehen. Eine Häufung bei Geschwisterkindern zeigte sich bei den folgenden Merkmalen: Ulna-Minusvariante (37,7 %), Pseudoepiphysen (37 %), schneidende Metakarpaltangente (33,3 %) und Brachymesophalangie (30 %) (Tab.21).

Im Bezug auf die Pseudoepiphysen wurde schon früh ein gehäuftes familiäres Auftreten vermutet [Weinert 1951, Schäfer 1952, Snodgrasse et al 1955]. Lee und Garn postulierten, dass sich sogar die Tiefe der Pseudoepiphysen unter Geschwistern ähnele. Bei eineiigen Zwillingen sei sie zudem stärker ausgeprägt als bei zweieiigen [Lee, Garn 1967]. Die Zahl ihres untersuchten Patientenkollektivs war allerdings zu niedrig, um die Signifikanz dieses Ergebnisses zu bestätigen. Dennoch erscheint ein genetischer Zusammenhang nachvollziehbar, angesichts der Tatsache, dass eine vergleichbare Korrelation auch im Falle der ISS-Kinder hier bestätigt gefunden werden konnte.

Auch bei der Betrachtung der Brachymesophalangie konnte die in der Literatur bei gesunden Geschwistern festgestellte Häufung durch die Ergebnisse unserer Untersuchungen für ISS-Kinder bestätigt werden.

Man vermutet bei der Brachymesophalangie einen autosomal-rezessiven Erbgang [Hertzog 1967]. So konnte in einer Gruppe von gesunden, amerikanischen Kindern mit Brachymesophalangie V unter den Geschwistern eine erhöhte Inzidenz für dieses Merkmal im Gegensatz zu nicht-verwandter Normalbevölkerung nachgewiesen werden [Garn, Poznanski, Nagy, McCann 1972]. Bei nicht betroffenen Geschwisterkindern war auch die häufig mit einer Brachymesophalangie einhergehende, verringerte Körperhöhe nicht ausgeprägt [Garn, Nagy, Poznanski, McCann 1972]. Rückschließend könnte man demnach davon ausgehen, dass sofern beide Geschwisterkinder eine Brachymesophalangie aufweisen, die Wahrscheinlichkeit, dass beide auch eine geringere Körpergröße zeigen, höher ist. Hierzu wurden die in der Hauptgruppe untersuchten Geschwisterpaare in die Überlegung mit einbezogen. Bei diesen handelte es sich um in ihrer Körperhöhe verminderte Geschwisterkinder und

exakt diese Kinder zeigten eine gehäufte, unter Geschwistern auftretende Brachymesophalangie und erhärteten somit die angestellte Hypothese.

Ergänzend konnte auch die angenommene Häufung des Auftretens von positiven Metakarpalzeichen bei Geschwistern bestätigt werden. Eine familiäre Häufung der Verkürzung von Metakarpalknochen war aus der Literatur bekannt [Hoefnagel, Gerald 1966, Poznanski 1984] und ließ sich nun für die ISS-Geschwisterkinder ebenfalls durch das Anlegen der Metakarpaltangente, die auch minimale Verkürzung der Metakarpalknochen IV und V im Vergleich zu III objektivierbar macht, belegen.

Ebenso konnte die für die Ulna-Minusvarianten vermutete Häufung unter Geschwistern für idiopathisch minderwüchsige Kinder nachgewiesen werden.

Somit gibt diese Untersuchung einen Eindruck von der zuvor bereits erwähnten genetischen Disposition, die neben den äußeren Faktoren eine wichtige Rolle in der Ausprägung derartiger Stigmata zu spielen scheint. Es wäre sicherlich interessant die genaueren genetischen Zusammenhänge, die sich aus der aufgezeigten familiären Häufung verschiedener Merkmale bei ISS-Kindern darstellen lassen, zum Gegenstand weiterer Untersuchungen auf diesem Gebiet zu machen.

5. Zusammenfassung

Anhand eines Röntgenbildes der Hand eines Kindes lassen sich Knochenalterbestimmungen durchführen und verschiedene Merkmale (Stigmata) der einzelnen Handknochen beschreiben.

In der vorliegenden Arbeit sind diese beiden Aspekte an Handröntgenbildern einer Gruppe von insgesamt 257 Kindern mit idiopathischem Minderwuchs (Idiopathic short stature, ISS) und 115 normalwüchsigen Kindern untersucht worden.

Als ISS wird ein Minderwuchs ohne Syndromcharakter bezeichnet. Bei Patienten dieser Diagnose wurden endokrine Störungen, sowie chronische oder syndromale Erkrankungen ausgeschlossen.

Zur Untersuchung der Knochenalterbestimmung wurden 409 Röntgenbilder von 253 ISS-Kindern (Hauptgruppe, HG) und 109 Röntgenbilder der Vergleichsgruppe (VG) anonymisiert und durch zwei Radiologen (Befunder A und B) nach der Methode von Greulich und Pyle befundet.

In der Hauptgruppe lagen zusätzlich bereits Knochenalterbestimmungen aus dem Archiv vor (Befunder C), die in die Kalkulation miteinbezogen wurden. Ziel der Untersuchung war es, sowohl einen Interbeurteilungsunterschied als auch Unterschiede in den beiden Kollektiven unter Berücksichtigung des Geschlechts und des chronologischen Alters bei der Knochenalterbestimmung zu ermitteln.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung konnten zeigen, dass in der Gruppe der ISS-Kinder der durchschnittliche Interbeurteilungsunterschied im Mittelwert (5,4 Monate) höher war als in der Vergleichsgruppe (3,7 Monate). Dieser Unterschied bestätigte sich auch bei der Betrachtung des Intervalls, in dem 95 % der Differenzwerte zwischen den Befundern lagen. Dieses stellte sich für die Hauptgruppe (-1,08 Jahre bis +1,4 Jahr) größer als für die Vergleichsgruppe (-1 Jahr bis + 11 Monate) dar. Die höhere Anzahl der identischen Bestimmungen der Befunder A und B in der Vergleichsgruppe wies in dieselbe Richtung (HG: 39,4 %, VG: 47,7 %). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass in der Gruppe der ISS-Kinder viele Kinder mit dissoziierter Handentwicklung vertreten waren, bei denen sich der Interbeurteilungsunterschied bekanntlicherweise höher darstellt.

Betrachtet man den Mittelwert jedes einzelnen Befunders, so fällt auf, dass die Befunder einzeln im Durchschnitt in der jeweiligen Gruppe sehr ähnlich bestimmt haben (HG: Befunder A:118,65 Monate, Befunder B:116,8 Monate, Befunder C: 117,43 Monate; VG: Befunder A:85,13 Monate, Befunder B:85,66 Monate). Der anhand dieser Werte durchgeführte t-Test konnte darstellen, dass durchschnittlich die Befunde C systematisch 1,2 Monate niedriger lagen als die von Befunder A und tendenziell um 0,6 Monate höher als die des Untersuchers B. Befunder A hingegen bestimmte die Knochenalter in der Hauptgruppe systematisch im Durchschnitt um 1,8 Monate höher als Befunder B, während seine Einschätzungen in der Vergleichsgruppe im zufälligen Bereich um 0,5 Monate niedriger als diejenigen von Befunder B ausfielen.

In Bezug auf das Geschlecht und das chronologische Alter konnte ermittelt werden, dass die Differenzen zwischen den Knochenalterbestimmungen der einzelnen Befunder unabhängig von diesen beiden Faktoren entstanden und sich hier keine Systematik erkennen ließ.

Resultierend lässt sich insbesondere im Hinblick auf vereinzelt hohe Unterschiede in der Knochenalterbestimmung zusätzlich sagen, dass anhand dieses Studienaufbaues Einflüsse von *inneren* sowie *äußeren Faktoren* angenommen werden können. Diese könnten Auswirkungen auf die Ergebnisse der Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle haben. Innere Faktoren umfassen z. B. die dissoziierte Handentwicklungen, Vorbefunde, Informationen zum vorliegenden Röntgenbild (wie klinische Diagnose, Grund der Knochenalteranalyse, Körperhöhe, Aufnahmedatum u.a.), während als äußere Faktoren z.B. Arbeitsbedingungen (wie Anzahl der zu befundenden Bilder, Zeitpunkt und Ort der Bestimmung), oder auch die Zusammenarbeit der Befunder angenommen werden können.

Hieraus können Empfehlungen zur optimalen Nutzung der Methode diskutiert werden: Zum Beispiel: 1. Die Diskussion unklarer Befunde mit mehreren erfahrenen Befundern, vor allem bei dissoziierten Handentwicklungen. 2. Die möglichst begrenzte Anzahl von Bildern und ausreichende Pausen, um mit maximalem Konzentrationsgrad arbeiten zu können. 3. Ein generelles Vorliegen aller relevanten Vorbefunde und aktuellen klinisch wichtigen Informationen zum Patienten. 4. Langfristige und ggf. enge Verlaufskontrollen.

Desweiteren wurden 232 Handröntgenbilder von ISS-Kindern sowie 115 Röntgenbilder von Kindern der Vergleichsgruppe anonymisiert auf die Vorkommenshäufigkeit, die Geschlechterverteilung, die Verteilung unter Geschwistern (nur in der HG) und die Altersverteilung folgender Merkmale untersucht: 1.) Pseudoepiphysen, 2.) Einkerbungen im Os capitatum, 3.) Brachymesophalangien, 4.) verkürzte Metakarpalknochen, 5.) positives Metakarpalzeichen (schneidende Metakarpaltangente), 6.) dissoziierte Handentwicklungen, 7.) Ulna-Minusvarianten und 8.) Demineralisationen. Nach Alterskorrektur der gewonnenen Ergebnisse (durch Kovarianzanalyse und Berechnung ohne Kinder <4 Jahre) konnte der schon zuvor vermutete Trend bestätigt werden: Alle untersuchten Merkmale traten prozentual und überzufällig bzw. im Trend statistisch häufiger in der Gruppe der ISS-Kinder als in der Vergleichsgruppe auf. Einzig das Merkmal ‚schneidende Metakarpaltangente‘ war in der Hauptgruppe nicht signifikant erhöht.

Es lässt sich damit festhalten, dass bei Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs bei der Beurteilung der Handröntgenaufnahme neben der Knochenalterbestimmung auch dem Auftreten von derartigen Merkmalen Beachtung geschenkt werden sollte.

Eine Häufung einzelner, hier untersuchter Merkmale war bei anderen Ursachen für eine mangelnde Wachstumserschöpfung (z.B. Unterernährung, Krankheit, etc.) in der Literatur beschrieben. Die fast durchgehende Häufung der Stigmata auch bei ISS-Kindern lässt bei der Merkmalsentstehung somit an ein nicht ausschließlich genetisches, sondern multifaktoriell bedingtes, von außen beeinflusstes Geschehen denken, welches nicht zwingend in die Richtung eines pathologischen Vorganges deutet.

Bei Jungen beider Gruppen konnten deutlich häufiger schneidende Metakarpaltangenten (HG:22,1 % VG:13,3 %), Ulna-Minusvarianten (HG:43,6 % VG:10 %) und dissoziierte Handentwicklungen (HG:30 % VG:13,3 %) bestimmt werden. Diese Tatsache sahen wir mitbegründet in der grundsätzlich längeren Skelettreifezeit bei Jungen im Vergleich zur weiblichen ossären Entwicklung.

Eine Untersuchung der Altersverteilung des Merkmals ‚dissoziierte Handentwicklung‘ ergab eine Häufung bei den 5-jährigen, eine Demineralisation fand sich vermehrt bei den 8- und 9-jährigen Kindern.

Unter den Geschwisterkindern in der ISS-Gruppe fiel eine Häufung der Ulna-Minusvarianten (37,7 % der Merkmalsträger sind verwandt), der Pseudoepiphysen (37 % der Merkmalsträger sind verwandt), der schneidenden Metakarpaltangenten (33,3 % der Merkmalsträger sind verwandt) und der Brachymesophalangie (30 % der Merkmalsträger sind verwandt) auf. Es lassen sich damit wie oben bereits erwähnt auch familiäre, genetische Zusammenhänge bei den Merkmalen unter den Geschwistern in der Gruppe der ISS-Kinder annehmen.

6. Summary

By means of a child's hand radiography an assessment can be performed of the skeletal age and the description of different stigmata. These two aspects were analysed in this investigation by examining the x-ray photographs of 257 children with an idiopathic short stature (ISS) in comparison to images of 115 children of normal growth. ISS is a kind of dwarfism without the characteristics of a syndrome. ISS-patients have no endocrine, chronic or syndromal diseases. To calculate skeletal age by method of Greulich-Pyle, 409 randomized roentgenograms of 253 ISS-patients of a main group (MG) and 109 photographs of a group of control (CG) were anonymized and determined by two radiologists (observer A and B). The MG consisted of additional skeletal age assessments from the archive (observer C) which were included in the calculation.

The aim of the study was to determine both the Inter-observer-difference and the difference concerning assessment of skeletal age with regards to gender and chronological ages of analyzed children inside the two main collectives. The result of this study showed the mean Inter-observer-difference in a group of ISS-children to be 5.4 months higher in average than in comparison to controls (3.7 months). This difference was confirmed by the data from the observers, lying at an interval that included 95 % of all differential values. This interval turned out to be higher (-1.08 years up to +1.4 years) in the MG than it was detected for CG (-1 year of age up to + 11 months). The higher amount of identically detected values from observer A and B within CG conveyed a similar impression: MG: 39.4 %, CG: 47.7 %. This mentioned difference may appear due to fact that within the MG many of the children showed a 'disharmonic maturation of the hand'. As commonly known, this particular situation is affected with a statistically higher Inter-observer-difference. Considering the mean of each observer, it appears as if every radiologist found averaged in a quite similar manner in the different groups of examination (MG: observer A: 118.65 months / observer B: 116.8 months / observer C: 117.43 months, CG: observer A: 85.13 months, observer B: 85.66 months). For these data, the t-test determined that observer C detected the skeletal ages to be 1.2 months less than observer A but 0.6 months higher than detections of observer B. However the skeletal-age identifications of observer A in the MG were systematically as much as 1.8 months higher than

those of observer B. Identifications of A regarding the CG distributed randomly 0.5 months lower than those of observer B. With reference to the gender and chronological ages of examined children this study identifies the differences of each observer between definitions of skeletal ages concerning these two aspects as independent and without systematic distribution. As a result in terms of isolated high differences in skeletal age identifications, inner and outer influencing factors can be appointed.

Identifying skeletal ages by the Greulich-Pyle method shows that both inner and outer factors can have explicit influence/effects on the results. Inner factors include e.g. dissociated development of the hand, recent diagnosis, reason of skeletal age identification, body height, date of clinical admittance, etc. In contrast outer factors include e.g. collaboration of assessing radiologist, working conditions (number of assessing x-ray photographs, time and place of identification, etc.). Hence recommendations for optimal use of this certain method of identification can be discussed:

- i) discussing of indistinct identifications of skeletal age with many expert/practised radiologists
- ii) limited number of x-ray-photographs and adequate numbers of breaks during the findings in order to guarantee maximum concentration
- iii) preferably complete availability of all relevant recent and present diagnoses of the patient
- iiii) long-term course-controls, if needed at close quarters

Furthermore, 232 x-rays of the hands from ISS-patients and 115 images of children from CG were analysed to determine the incidence, distribution in gender, distribution among brothers and sisters in the MG, and the distribution of age of the following stigmata:

- 1) pseudoepiphyses, 2) capitate notch, 3) brachymesophalangia, 4) shortening of metacarpals, 5) (positive) metacarpal sign, 6) disharmonic maturation of the hand, 7) ulna-minus-variants, 8) demineralization.

Following a statistical correction of age, via an analysis of covariance and a computation without children of less than 4 years of age, the results confirmed the assumed trend: All investigated parameters/stigmata appeared statistically in percentage and more than incidentally respectively tendentially more frequent in

the group of ISS-children. 'Metacarpal sign' was the only parameter detected that was not significantly increased in MG, compared to CG.

In conclusion this study demonstrated the necessity of both the identification of skeletal age and the assessment of suchlike stigmata for children suffering from ISS while finding a radiograph of the hand. An accumulation of single parameters examined in this study has been reported about concerning *lacks of growth potentials* (e.g. malnutrition, illness, etc.) in many studies before. An almost continuous accumulation of stigmata with ISS-patients' x-rays within this study does not construe that the development of stigmata is exclusively genetic or pathological but suggests that the process is influenced externally , too.

The assessment of metacarpal signs of boys' x-rays of both groups clearly showed a greater incidence: (MG:22.1 % vs. CG:13.3 %), ulna-minus-variants (MG:43.6 % vs. CG:10 %) and disharmonic maturation of the hand (MG:30 % vs. CG:13.3 %). We assume this is due to a physiologically prolonged adolescence of skeleton compared with ossary development of girls. A disharmonic maturation of the hand was cumulatively detected on x-rays of children aged 5 years, signs of demineralization could be diagnosed notably within the group of children aging 8 and 9 years. Among siblings of ISS-group, there was a distinct accumulation of the stigma of ulna-minus-variants (37.7 % of all were akin), pseudoepiphyses (37 % of all were akin), metacarpal sign (33.3 % of all were akin) and brachymesophalangia (30 % of all were akin). Hence, as mentioned above familiar, genetic coherences concerning the incidence of stigmas affecting brothers and sisters in the ISS-group can be assumed to be responsible for the development of stigmata.

7. Literaturverzeichnis

Acheson R M, Fowler G, Fry E I, Janes M, Koski P, Urbano P, Van der Werff Ten Bosch J J (1963)
Studies in the reliability of assessing skeletal maturity from x-rays, Part 1
Greulich-Pyle Atlas
Hum. Biol. 35:317

Archibald R M, Finby N, De Vito F (1959)
Beitrag ohne Titel
J. Clin. Endocr. Metab. 19:1312

Bayley N, Pinneau S (1952)
Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with Greulich-Pyle hand standards
J. Pediatr. 40:423

Bell J (1951)
On hereditary digital anomalies. Part I. On brachydactyly and symphalangism
Treas. Hum. Inherit.5:1-31

Bilginturan N, Zileli S, Karacadag S, Pinar T (1973)
Hereditary brachydactyly associated with hypertension
J. Med. Genet. 10:253

Bloom R A (1970)
The metacarpal sign
Br. J. Radiol.43:133-135

Chan S T, Chang K S F, Hsu F K (1961)
Growth and skeletal maturation of chinese children in hong kong
Am. J.Phys. Anthropol. 19:289

Chi-Wen H, Tai-Lang J, Yi-Hong C, Chui-Mei T (2007)
Computerized geometric features of carpal bone for bone age estimation
Chin. Med. J. 120(9): 767-770

Darendeliler F, Ranke M B, Bakker B, Lindberg A, Cowell C T, Albertsson-Wikland K, Reiter E O, Price D A (2004)
Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age:Analysis of data from KIGS (Pfizer international growth database)
Horm. Res. 63: 40-47

De Iturriza J R, Tanner J M (1969)
Cone-shaped epiphyses and other minor anomalies in the hands of normal british children
J. Pediatr. 75:265-272

Demisch A, Wartmann P (1956)
Calcification of the mandibular third molar and its relation to skeletal and chronological age in children
Child Develop. 27:459

- Dornblüth O** , Zink C, Hildebrandt H (1998)
Psyhyrembel klinisches Wörterbuch 258.Aufl.
Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York
- Dreizen S**, Spirakis C N, Stone R E (1965)
The distribution and disposition of anomalous notches in the non-epiphyseal ends of human metacarpal shafts
Am. J. Phys. Anthrop.23:181-188
- Drinkwater H** (1913/14)
Minor-brachydactyly
J. Genet.2: 217
- Freund** (1904)
Über Pseudoepiphysen
Z. Morph. u. Anthrop. 8
- Freyschmidt J** (1978)
Skelett Röntgendiagnostik
In: Radiologie, Hundeshagen H (Hrsg)
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York S.210
- Frisch H**, Riedl SW, Waldhör T (1996)
Computer-aided estimation of skeletal age and comparison with bone age evaluations by the method of Greulich-Pyle and Tanner-Whitehouse
Pediatr. Radiol. 26: 226-231
- Garn S M**, Fels S L, Israel H (1967)
Brachymesophalangia of digit five in ten populations
Am. J. Phys. Anthrop.27:205-210
- Garn S M**, Hertzog K P, Poznanski A K Nagy J M (1972)
Metacarpophalangeal length in the evaluation of skeletal malformation
Radiology 105:375-381
- Garn S M**, Nagy J M, Poznanski A K, McCann M B (1972)
Size reduction associated with brachymesophalangia-5: A possible selective advantage
Am. J. Phys. Anthrop. 37:267-270
- Garn S M**, Poznanski A K, Nagy J M, Mc Cann M B (1972)
Independence of brachymesophalangia -5 from brachymesophalangia-5 with cone mid-5
Am. J. Phys. Anthrop. 36:295-298
- Garn S M**, Rohmann C G, Silverman F N (1967)
Radiographic standards for postnatal ossification and tooth calcification
Med Rad Photo 43, 2:45-66
- Garn S M**, Rohmann C G, Guzman M A (1966)
Malnutrition and skeletal development in pre-school Child
In: Pre-school child malnutrition.
National Academy of Sciences-National Research Council, Washington, D. C., S.43- 62

Glanzmann E (1942)

Pathologie des Wachstums und der Entwicklung
In: Lehrbuch der Kinderheilkunde 2.Aufl.
Springer-Verlag Berlin S.639-645

Greenspan A (1993)

Obere Gliedmaße II: Distaler Unterarm, Handgelenk und Hand
In: Greenspan Skelettradiologie: Orthopädie, Traumatologie, Rheumatologie, Onkologie 2.Aufl.
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim

Greulich W, Pyle S (1959)

Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist
Stanford Univ.-Press, Stanford California

Greulich W (1973)

A comparison of the dysplastic middle phalanx of the fifth finger in mentally normal caucasians, mongoloids and negroes with that of individuals of the same racial groups who have down's syndrome

Am. J. Roentgenol. 118:259-281

Haider-Neto F, Kurita L M, Menezes A V, Casanova M S (2006)

Skeletal age assessment: A comparison of 3 methods
Am. J. Orthod Dentofacial Ortho 130:435e15-435.e20

Hasselwander A (1921)

Über die individuelle Häufung von Variationserscheinungen am Extremitätenskelett

Verhandl. d. anat. Gesellsch. 30:199

Hasselwander A (1938)

Handbuch der Anatomie des Kindes Vol.2
Peter-Wetzel- Heiderich, Verlag Bergmann, München

Hertzog K P (1967)

Shortened fifth medial phalanges
Am. J. Phys. Anthropol. 27:113-118

Hoefnagel D, Gerald P S (1966)

Hereditary brachydactyly
Ann. Hum. Genet. 29: 377

Horner J M, Thorsson A V, Hintz R L (1978)

Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: An aid to diagnosis

Pediatrics 62 (4):529-534

Johnston F E, Jahina S B (1965)

The contribution of the carpal bones to the assessment of skeletal age
Am. J. Phys. Anthropol., 23:349-354

Josefson A (1916)

Die Pseudoepiphysen ein Stigma der endokrinen Hemmung des Skelettenwachstums

Fortschr. Geb. Röntgenstr. 24:266

Kemperdick H (1981)

Skeletalter-Bestimmung bei Kindern mit normalem und abweichendem Wachstumsverlauf
Fortschr. Med. 5:152-160

Kemperdick H (1990)

Skelettentwicklung (Wachstum, Reifung des Skeletts, Knochenalter- und Endgrößenbestimmung)
In: Schuster W (Hrsg.): Kinderradiologie Bildgebende Diagnostik 2.Auflage
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York S.47-57

Koski K, Haataja J, Lappalainen M (1961)

Skeletal development of hand and wrist in finnish children
Am J Phys Anthropol 19:379

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß H C, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller J M, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J, (2001)

Percentiles of body mass index in children and adolescents evaluated from different regional German studies.
Monatsschr Kinderheilkd 149(8): 807-818

Lanes R, Lee P A, Plotnick L P (1980)

Erblicher Minderwuchs - Sind konstitutionelle Wachstumsverzögerung und familiärer unterschiedliche Konditionen?
Annales Nestlé 41/3: 47

Lee M M C, Garn S M (1967)

Pseudoepiphyses or notches in the non-epiphyseal end of metacarpal bones in healthy children
Anat. Rec. 159: 263-272

Lee M M C, Garn S M, Rohmann C G (1968)

Relation of metacarpal notching to Stature and maturational status of normal children
Invest. Radiol. 3: 96-102

Leschek E W, Rose S R, Yanoyski J A, Troendle J F, Quigley C A, Chipman J J, Crowe B J, Ross J L, Cassorla F G, Blum W F, Cutler G B, Baron J (2004)

Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial
J. Clin. Endocrinol. Metab. 89(7): 3140-3148

Levine E (1969)

Notches in the non-epiphyseal ends of the metacarpals and phalanges in children of four south african populations
Am. J. Phys. Anthropol. 36: 407-416

Lissner , Fink (1990)

Diagnostik der Knochen und des Bewegungsapparates bei Kindern
In: Lissner (Hrsg.) Radiologie II
Enke Reihe Verlag , S.547-551

Marshall W A (1977)

Interaction of heredity and environment

In: Human growth and its disorders, Marshall W A

Academic press London, New York, San Francisco S.118-122

Niessen K (1999)

Wachstumsstörungen

In: Niessen K (Hrsg.) Pädiatrie 5.Aufl.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart S.228-230

O'Brien W M, Bagby G F, Burch T A (1964)

A genetic study of brachymesophalangia of the fifth fingers in 1083 Pima Indians

(Unveröffentlichtes Manuskript)

Oppermann H C (2004)

Röntgen: Die Bestimmung des Skeletalters

Kind & Radiologie 1: 6-7

Pfeiffer R A, Weber U (1974)

Kongenitales Glaukom, Brachymetapodie, Debilität und Aortenstenose bei 2 nicht verwandten Kindern. Ein neues Syndrom?

Klin. Pädiat. 186:148-153

Poznanski A K, Garn S M, Kuhns L R, Sandusky S T (1971)

Dysharmonic maturation of the hand in the congenital malformation syndromes

Am. J. Phys. Anthrop. 35:417-432

Poznanski A K (1984)

Skeletal Maturation

In: Poznanski A (Hrsg.): The hand in the radiologic 2.Edition

W.B. Saunders Company, Philadelphia London Toronto S.69-75

Poznanski A K, Werder E A, Giedion A (1977)

The pattern of shortening of the bones of the hand in PHP and PPHP- A comparison with brachydactyly E, Turner syndrome, and acrodysostosis

Radiology 123:707-718

Pryor J W (1907)

The hereditary nature of variation in the ossification of bones.

Anat. Rec.1:84-88

Ranke M B (2001)

Wachstumsstörungen (ohne Skelettdysplasie)

In: Lentze Schaub Schulte Spranger (Hrsg): Pädiatrie: Grundlagen und Praxis

Springer-Verlag Berlin Heidelberg S.537-539

Rappaport R (1983)

Behandlung von Wachstumsverzögerungen

Annales Nestlé, 41/3:16-31

Renton P, Hallett J P (1981)

Abnormal metacarpal heads in brachymesophalangy-Report of a case and review of the literature

J.Hand. Surg. 6:545-549

Riccardi V M, Holmes L B (1974)

Brachydactyly, type E: Hereditary shortening of digits, metacarpals, metatarsals, and long bones

J. Pediatr. 84:251-254

Roche A F, Davila G H, Pasternack B A, Walton M J (1970 June)

Some factors influencing the replicability of assessments of skeletal maturity (Greulich-Pyle)

Am. J. Phys. Anthrop. ,109:299-306

Roche A F, and Johnson J M (1969)

A comparison between methods of calculating skeletal age (Greulich-Pyle)

Am. J. Phys. Anthrop. ,30:221-230

Roche A F, Roberts J, Hamill P V V (1974)

National Center for Health Statistics: Skeletal maturity of children 6-11 years. Vital and Health Statistics.

Health Resources Administration, Washington, U.S. Government Printing office

Roche A F, Roberts J, Hamill P V V (1975)

National Center for Health Statistics: Skeletal maturity of children 6-11 years:

Racial, geographic area and socioeconomic differentials, United States. Vital and Health Statistics.

Health Resources Administration, Washington, U.S. Government Printing office

Rochlin D G (1927)

Über die Pseudoepiphysen und deren Bedeutung in der Endokrinologie

Ztschr. f. d. Ges. Anat. 82:354

Schäfer H (1952)

Zur röntgenologischen und klinischen Bedeutung der Pseudoepiphysenbildung am kindlichen Handskelett

Kinderärztliche Praxis 20:77-86

Schinz H R (1989)

Qualitative und quantitative radiologische Analyse des Knochens

In: Dihlmann W, Frommhold W (Hrsg): Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, Band 6, 7. Aufl.,

Thieme Verlag Stuttgart, New York S.156-159

Schmid F, Moll H (1960)

Atlas der normalen und pathologischen Handskelettentwicklung

Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg

Schmidt H, Freyschmidt J (1989)

Arm

In: Köhler, Zimmer (Hrsg): Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbild des Skeletts, 13. Auflage

Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York S.20-21, S.32, S76, S101, S.149

Schulte, Spranger (1993)

Kleinwuchs

In: Lehrbuch der Kinderheilkunde 27. Auflage

Gustav Fischer Verlag S.273-279

Siegert F (1935)

Atlas der normalen Ossifikation der menschlichen Hand
Georg Thieme Verlag, Leipzig

Sippel W G (1991)

Störungen des Wachstums und der Entwicklung
In: Betke Künzer Schaub (Hrsg): Lehrbuch der Kinderheilkunde 6.Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York S.219-220

Sitzmann F C (2002)

Normvarianten: Familiärer Minderwuchs, Konstituionelle
Entwicklungsverzögerung
In: Duale Reihe Pädiatrie 2.Auflage
Thieme Verlag Stuttgart, New York S.226

Snodgrasse R M, Dreizen S, Parker G S, Spies T D (1955)

Serial sequential development of anomalous metacarpal and phalangeal
ossification centers in the human hand
Growth 19:307-322

Snodgrasse R M, Dreizen S, Currie C, Parker G S, Spies T (1955)

The association between anomalous ossification centers in the hand skeleton,
nutritional status and rate of
skeletal maturation in children five to fourteen years of age
Am. J. Röntgenol. 74: 1037-1047

Sproul A , Peritz E (1971)

Assessment of skeletal age in short and tall children
Am. J. Phys. Anthropol. 35:433-440

Stettner E (1931)

Ossifikationsstudien am Handskelet II: Über Pseudoepiphysen des Handskelets
Z. Kinderheilkd. 51:459

Stolecke H (1971)

Minderwuchs im Kindesalter
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 48,96 Jg: 1885-1892

Stolecke H (1982)

Physiologie des Längenwachstums
In: Stolecke H (Hrsg.): Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters 3.Aufl.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg NewYork, S.295-304

Sugiura Y, Tajima Y, Sugiura I, Muramoto K, Der Wu W (1962)

Roentgenologic study on the skeletal variant in the hand and foot observed
among shizuoka school children
Jap. J. Human Genetics 7 (2):67-77

Swischuk L E (1984)

Bones and soft tissues
In: Swischuk L E (Hrsg.): Differential Diagnosis in pediatric radiology
Williams & Wilkins Baltimore/London S.247-250

Tanner J M (1983)

Auxologische Methoden zur Differentialdiagnose des Minderwuchses
Annales Nestlé 41/3:1-15

Thiemann H, Nitz I (1991)

Röntgenatlas der normalen Hand im Kindesalter 2.Aufl.

Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York

Todd T W (1937)

Atlas of skeletal maturation Part 1: Hand

Mosby, St.Louis

Tschäppeler H (1996)

Pädiatrische Radiologie

In: Fuchs W (Hrsg.): Radiologie

Verlag Hans-Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, S.678- 679

Tuomaala P, Haapanen E (1968)

Three siblings with similar anomalies in the eyes, bones and skin

Acta ophtalmol 46:365-372

Weinert P (1951)

Ein Beitrag zur Frage der Pseudoepiphysen

Anat. Anz.99:1-18

Wilkins L (1950)

The relation of extrinsic, genetic and endocrine factors to growth and development

Dwarfism

In: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence

Charles C Thomas, Springfield Illinois USA, S. 3-9,S. 25-29, S. 119-12

8. Lebenslauf

Viviane Christine Freund

Nationalität: Deutsch
Familienstand: ledig
Geburtstag: 18.09.1978
Geburtsort: Karlsruhe
Konfession: Evangelisch

Ausbildung:

08/1985 - 06/1989 Albert-Schweitzer-Grundschule, Schwerte
08/1989 - 06/1998 Friedrich-Bährens-Gymnasium, Schwerte
08/1998 - 03/1999 Otto-von-Guericke Universität,
Studium der Humanmedizin, Magdeburg
03/1999 - 06/2006 Justus- Liebig- Universität,
Studium der Humanmedizin, Giessen
08/2006 -12/2006 Assistenzärztin, Dermatologie
Bethesda Krankenhaus, Freudenberg
seit 12/2006 Assistenzärztin, Zentrum für Dermatologie und
Andrologie, Universitätsklinikum Giessen

Abschlüsse und Examen:

1998 Hochschulreife, Abitur
2001 Vorärztliche Prüfung, Physikum
2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
1. Staatsexamen
2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
2. Staatsexamen

2006

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
3. Staatsexamen, Approbation zur Ärztin

9. Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. G. Alzen für die Überlassung des Themas, die freundliche, allzeit hilfsbereite Betreuung und die Anregungen bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn PD Dr. med. L. Berthold danke ich für die Unterstützung bei der Ausarbeitung meiner Arbeit und die vielen nützlichen Hinweise.

Herrn W. Pabst danke ich für die sehr gute statistische Betreuung und wünsche ihm weiterhin gute und sichere Reise.

Ich möchte mich an dieser Stelle von ganzem Herzen bei Philipp Stieger bedanken, der mir über die ganze Zeit stets eine treue und liebevolle Unterstützung war und ist.

Meinen Eltern danke ich für ihre stete Unterstützung und die Erkenntnis, dass man alles schaffen kann.

Ich bin glücklich, weil ich weiß, dass mein Vater sich sehr mit mir freuen würde.

10. Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus -Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5216-1



9 783835 195216 4