

# Einsatz der MRT zur Knochenalterbestimmung im Rahmen medizinischer Fragestellungen

## Applicability of Magnetic Resonance Imaging for Bone Age Estimation in the Context of Medical Issues

### Autoren

Vera Diete<sup>1</sup>, Martin Wabitsch<sup>2</sup>, Christian Denzer<sup>2</sup>, Horst Jäger<sup>3</sup>, Elke Hauth<sup>3</sup>, Meinrad Beer<sup>1</sup>, Daniel Vogele<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Department for Diagnostic and Interventional Radiology, University Ulm Medical Centre, Ulm, Germany
- 2 Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, University Ulm Medical Centre, Ulm, Germany
- 3 Radiologische Praxis, Ulm, Germany

### Key words

bone age estimation, medical issues, greulich and pyle, hand MRI, imaging technique

eingereicht 29.06.2020

akzeptiert 01.11.2020

online publiziert 17.12.2020

### Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2021; 193: 692–700

DOI 10.1055/a-1313-7664

ISSN 1438-9029

© 2020, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. Daniel Vogele

Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Ulm Medical Centre, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Germany

Tel.: +49/7 31/6 10 04

daniel.vogele@uniklinik-ulm.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Ziel** Die Bestimmung des Knochenalters ist ein Verfahren zur Ermittlung des biologischen Alters und der strukturellen Reife. Überwiegend zum Einsatz kommt die Knochenalterbestimmung im Rahmen medizinischer Fragestellungen, z. B. bei endokrinologischen Erkrankungen oder Wachstumsstörungen. In der Regel werden hierzu konventionelle Röntgenaufnahmen der linken Hand verwendet. In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, inwieweit die MRT als strahlungsfreie Alternative zur Knochenalterbestimmung angewendet werden kann.

**Material und Methoden** Bei 50 Patienten (19 weiblich und 31 männlich) wurde zusätzlich zu den konventionellen Röntgenaufnahmen der linken Hand eine MRT mit einer T1-VIBE (n = 50) und einer T1-TSE (n = 34) durchgeführt. Das chronologische Durchschnittsalter lag bei 11,87 Jahren (5,08–17,50 Jahre). Die Knochenalterbestimmung erfolgte verbindet durch 2 erfahrene Untersucher (A und B) gemäß dem am weitesten verbreiteten Standard nach Greulich und Pyle. Die Korrelation zwischen den konventionellen Röntgenaufnahmen und den MRT-Untersuchungen wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson bestimmt. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Inter- und Intraobserver-Variabilität.

**Ergebnisse** Zwischen dem aus den MRT-Bilddaten bestimmten Knochenalter und den Ergebnissen der konventionellen Röntgenaufnahmen zeigte sich eine sehr gute Korrelation sowohl für die T1-VIBE mit  $r = 0,986$  als auch für die T1-TSE mit  $r = 0,982$ . Geschlechtsabhängige Unterschiede ergaben sich nicht. Die Übereinstimmung bei der Interobserver-Variabilität war mit  $r = 0,985$  (CR),  $0,966$  (T1-VIBE) und  $0,971$  (T1-TSE) ebenso wie die Intraobserver-Variabilität für Untersucher A (CR =  $0,994$ , T1-VIBE =  $0,995$ , T1-TSE =  $0,998$ ) beziehungsweise Untersucher B (CR =  $0,994$ , T1-VIBE =  $0,993$ , T1-TSE =  $0,994$ ) sehr gut.

**Schlussfolgerung** Die vorliegende Studie zeigt, dass die MRT der linken Hand zur Knochenalterbestimmung im Rahmen medizinischer Fragestellungen als mögliche strahlungsfreie Alternative zu den konventionellen Röntgenaufnahmen verwendet werden kann.

### Kernaussagen:

- MRT und Röntgen zeigen eine sehr gute Korrelation zur Knochenalterbestimmung bei medizinischen Fragestellungen.
- Bei kurzen Untersuchungszeiten zeigt die T1-VIBE leichte Vorteile gegenüber der T1-TSE.
- Bei beiden Untersuchern ergibt sich eine hohe intra- und interindividuelle Übereinstimmung.

### Zitierweise

- Diete V, Wabitsch M, Denzer C et al. Applicability of Magnetic Resonance Imaging for Bone Age Estimation in the Context of Medical Issues. Fortschr Röntgenstr 2021; 193: 692–700

## ABSTRACT

**Objective** The determination of bone age is a method for analyzing biological age and structural maturity. Bone age estimation is predominantly used in the context of medical issues, for example in endocrine diseases or growth disturbance. As a rule, conventional X-ray images of the left wrist and hand are used for this purpose. The aim of the present study is to investigate the extent to which MRI can be used as a radiation-free alternative for bone age assessment.

**Methods** In 50 patients, 19 females and 31 males, in addition to conventional left wrist and hand radiographs, MRI was performed with T1-VIBE (n = 50) and T1-TSE (n = 34). The average age was 11.87 years (5.08 to 17.50 years). Bone age assessment was performed by two experienced investigators blinded for chronological age according to the most widely used standard of Greulich and Pyle. This method relies on a subjective comparison of hand radiographs with gender-

specific reference images from Caucasian children and adolescents. In addition to interobserver and intraobserver variability, the correlation between conventional radiographs and MRI was determined using the Pearson correlation coefficient.

**Results** Between the bone age determined from the MRI data and the results of the conventional X-ray images, a very good correlation was found for both T1-VIBE with  $r = 0.986$  and T1-TSE with  $r = 0.982$ . Gender differences did not arise. The match for the interobserver variability was very good:  $r = 0.985$  (CR),  $0.966$  (T1-VIBE) and  $0.971$  (T1-TSE) as well as the match for the intraobserver variability for investigator A (CR = 0.994, T1-VIBE = 0.995, T1-TSE = 0.998) and for investigator B (CR = 0.994, T1-VIBE = 0.993, T1-TSE = 0.994).

**Conclusion** The present study shows that MRI of the left wrist and hand can be used as a possible radiation-free alternative to conventional X-ray imaging for bone age estimation in the context of medical issues.

## Einleitung

Die Bestimmung des Skeletalters nimmt in der endokrinologischen und pädiatrischen Diagnostik seit Jahrzehnten einen hohen Stellenwert ein. Hierbei wird der enge Zusammenhang zwischen biologischen Reifungsprozessen und der Skelettentwicklung genutzt, welcher auf das biologische Alter von Kindern und Jugendlichen schließen lässt [1, 2]. Indikationen für eine Bestimmung des Skeletalters ergeben sich beispielsweise zur Endgrößenbestimmung bei klein- oder großwüchsigen Kindern, zur Diagnostik und Kontrolle von Hormonbehandlungen bei endokrinologischen Erkrankungen und bei Jugendlichen mit vorzeitiger oder verzögerter Pubertät (Pubertas praecox bzw. tarda) [3, 4].

Die Methode nach Greulich und Pyle (GP) ist die am häufigsten angewandte Methode zur Bestimmung des Knochenalters. In einer 2016 veröffentlichten Befragung nutzten 97 % der befragten Radiologen den GP-Atlas zur Knochenalterbestimmung für die Altersgruppe zwischen 3 und 18 Jahren [5]. Dieser Atlas mit Referenzbildern verschiedener Altersstufen für Mädchen und Jungen wurde im Jahr 1959 veröffentlicht [6]. Nach der GP-Methode wird ein konventionelles Röntgenbild der linken Hand und des Handgelenks angefertigt, welches mit den geschlechtsspezifischen Referenzbildern aus dem Atlas verglichen wird. Auch in der heutigen Zeit kann der GP-Atlas mit seinen Referenzbildern zur Knochenalterbestimmung verwendet werden [7]. Tanner und Whitehouse (TW) veröffentlichten 1962 ebenfalls eine Methode zur Bestimmung des Skeletalters anhand konventioneller Röntgenaufnahmen, deren überarbeitete Versionen (TW2 und TW3) noch heute genutzt werden [8]. Bei der TW-Methode werden verschiedene Knochen der Hand und des Handgelenks ihrer Reifung nach in Stadien eingeteilt. Nach einem Punktesystem wird aus den Stadien schließlich das Skeletalter berechnet [9]. Studien zum Vergleich der GP-Methode und der TW2-Methode kamen zu dem Schluss, dass die GP-Methode aufgrund der kürzeren Anwendungsdauer in der klinischen Praxis geeigneter sei [10].

Im Rahmen medizinischer Fragestellungen werden häufig Verlaufskontrollen, beispielsweise unter hormoneller Therapie, durchgeführt. Auch wenn die Dosis für eine einzelne Röntgenaufnahme gering ist, können im Verlauf kumulativ höhere Dosen entstehen. Aufgrund der insgesamt höheren Strahlenempfindlichkeit des kindlichen Gewebes ist ein restriktiver Umgang mit ionisierender Strahlung wichtig [11]. Als mögliche Alternative ohne den Einsatz ionisierender Strahlung wurde neben der Sonografie in den meisten Studien die MRT untersucht [12–15]. Ein separater MRT-Atlas mit Referenzbildern existiert nicht, weshalb die Autoren auf die Methode nach GP oder TW zurückgriffen.

In der vorliegenden prospektiven Studie soll untersucht werden, ob die MRT zur Bestimmung des Knochenalters mit der GP-Methode im Rahmen medizinischer Fragestellungen eine geeignete Alternative zu den konventionellen Röntgenbildern darstellt. Verglichen wurde hierzu das mit der jeweiligen Methode ermittelte Knochenalter. Außerdem soll untersucht werden, ob sich relevante Vor- oder Nachteile verschiedener MR-Sequenzen erkennen lassen und ob Unterschiede im Hinblick auf den zeitlichen Aufwand der Befundung bestehen.

## Material und Methoden

Die Zustimmung der lokalen Ethikkommission zur Studiendurchführung lag vor (Nr. 351/16). Die Eltern der Patienten wurden schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt und bekundeten ihr Einverständnis schriftlich.

## Patienten

Eingeschlossen wurden 50 Kinder und Jugendliche mit Wachstums- und/oder Entwicklungsstörungen z. B. im Rahmen endokrinologischer Erkrankungen. Voraussetzung war eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern zur Teilnahme. Ausschlusskriterien waren Voroperationen bzw. zurückliegende Frakturen an der Hand oder dem Handgelenk, Implantate an der oberen Extre-



► **Abb. 1** Aufnahmen eines Jungen im Alter von 7 Jahren und 9 Monaten. Dargestellt sind das konventionelle Carpogramm, die T1-VIBE und die T1-TSE. VIBE = Volumetric Interpolated Breathhold Examination; TSE = Turbo-Spin-Echo.

mität und allgemeine (relative) Kontraindikationen gegen eine MRT, wie z. B. Klaustrophobie. Es wurden 19 weibliche und 31 männliche Kinder untersucht, wobei die Altersspanne zwischen 5,08 und 17,50 Jahren lag. Das durchschnittliche chronologische Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 11,87 Jahre. Eine Sedierung der Kinder für die MRT-Untersuchung war in keinem der Fälle notwendig. Vor der Untersuchung wurden den Kindern und Jugendlichen sowie den Eltern der Untersuchungsablauf genau erklärt und etwaige Fragen beantwortet.

## Bildgebung

Die Patienten erhielten im Rahmen der Diagnostik/Verlaufskontrolle eine Knochenalterbestimmung mittels einer konventionellen Röntgenaufnahme der linken Hand. Zusätzlich wurde am gleichen Tag eine MRT-Untersuchung durchgeführt (► **Abb. 1, 2**).

Die Röntgenbilder der linken Hand wurden in einer Ebene in Anterior-posterior-Projektion (a. p.) an einem digitalen Röntgengerät (Samsung Electronics GC 70, Samsung Healthcare, Seoul, Südkorea) angefertigt (Röhrenspannung 50 kV, Röhrenstrom 1 mAs). Die MRT-Untersuchungen erfolgten an einem 3-Tesla-Scanner (MagnetomSkyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Die Untersuchung erfolgte in Bauchlage mit ausgestrecktem Arm. Die linke Hand wurde dabei in einer 16-Kanal-Handspule (Hand/Wrist 16, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) gelagert. Angefertigt wurden eine T1-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) und eine T1-gewichtete Volumetric-Interpolated-Breathhold-Examination-Sequenz (VIBE). Die Sequenzparameter sind in ► **Tab. 1** abgebildet.

Von allen 50 Kindern und Jugendlichen wurde eine T1-VIBE aufgenommen sowie zusätzlich von 34 Teilnehmern eine T1-TSE,

jeweils in koronarer Schnitfführung. Das Bildmaterial wurde zur Auswertung in einem picture-archiving and communication system (PACS) archiviert (IMPAX EE R20, Agfa Healthcare, Mortsel, Belgium).

## Knochenalterbestimmung

Zur Bestimmung des Skeletalters wurde die Methode nach Greulich und Pyle eingesetzt [6]. Dabei wurde das Bildmaterial mit den männlichen bzw. weiblichen standardisierten Referenzbildern aus dem GP-Atlas verglichen. Bestimmt wurde das Skeletalter der Kinder und Jugendlichen jeweils in 4 Regionen (Regions of Interest, ROIs): der distale Unterarm, die Carpalia, die Metacarpalia und die Phalangen. Analysiert wurden die Form und Größe der Knochenkerne sowie der Grad der Verknöcherung der Epiphysenfugen. Als errechnetes Knochenalter wurde das Mittel der Ergebnisse aus den 4 ROIs definiert. Bei den dargestellten Bildern im GP-Atlas handelt es sich um konventionelle Röntgenaufnahmen der linken Hand. Ein entsprechender Atlas für MRT-Bilder existiert nicht, weshalb auch die im Rahmen der Studie verwendeten MRT-Aufnahmen mittels des GP-Atlas nach der beschriebenen ROI-Methode ausgewertet wurden. Die Carpogramme und MRT-Untersuchungen wurden mit einem zeitlichen Abstand von 2 Wochen ausgewertet. Auch die verschiedenen MRT-Sequenzen wurden mit einem zeitlichen Abstand von 2 Wochen analysiert.

## Statistik

Die Daten wurden mittels IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corporation, Armonk, NY) ausgewertet. Die erhobenen Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Korrelationen der Ergebnisse der verschiedenen Modalitäten wurden mit-



► **Abb. 2** Aufnahmen eines Mädchens im Alter von 12 Jahren und 11 Monaten. Dargestellt sind das konventionelle Carpogramm, die T1-gewichtete VIBE und die T1-gewichtete TSE. VIBE = Volumetric Interpolated Breathhold Examination; TSE = Turbo-Spin-Echo

► **Tab. 1** Sequenzparameter zur Akquisition der MRT-Bilder.

	T1-VIBE	T1-TSE
Matrix	512 × 384	512 × 384
Voxelgröße	0,4 × 0,4 × 0,9 mm	0,4 × 0,4 × 2,0 mm
Field of view (FOV)	200 mm	200 mm
Schichtdicke	0,9 mm	2,0 mm
Repetitionszeit (TR)	14 ms	450 ms
Echozeit (TE)	5,94 ms	13 ms
Flipwinkel	15°	180°
Fettsättigung	spektral	keine
Aquisitionszeit	2:45 min	3:48 min

tels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson getestet. Die Interrater-Variabilität wurde mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Die Intrarater-Variabilität wurde ebenfalls mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Grafisch wurden die Ergebnisse mithilfe von Punktdiagrammen dargestellt. Hierbei wurde jeweils eine Ursprungs- und eine Anpassungslinie eingezeichnet. Zum Vergleich der Methoden untereinander sowie zur grafischen Darstellung der Interrater-Variabilität wurden Bland-Altman-Plots erstellt (Altman and Bland, 1983). Als Hilfslinien sind die mittlere Differenz der Ergebnisse sowie die Limits of Agreement (LoA), definiert als positive und negative 1,96-fache Standardabweichung (SD), aufgetragen.

## Ergebnisse

Die Kinder und Jugendlichen wurden durch Abschnitte von je 3 Jahren in 5 Altersgruppen eingeteilt. Die meisten der Teilnehmer (n = 41) waren zwischen 9,5 und 15,49 Jahre alt. Die absolute und relative Verteilung zeigt ► **Tab. 2**.

### Vergleich des ermittelten Skeletalters mittels konventionellem Carpogramm versus MRT

Nachdem sich zwischen den beiden Untersuchern keine wesentlichen Unterschiede zeigten (siehe Interrater-Variabilität), wurden die Ergebnisse für den Vergleich des errechneten Skeletalters mittels konventionellem Carpogramm versus MRT gemittelt. Es ergab sich eine Korrelation nach Pearson für die T1-VIBE von 0,986 und für die T1-TSE von 0,982 (► **Abb. 3A, B**). Zusätzlich wurde das Mittel der Ergebnisse aus beiden Sequenzen mit dem Mittel der konventionellen Carpogramme korreliert. Die Korrelation betrug hierbei 0,987 nach Pearson (► **Abb. 3C**).

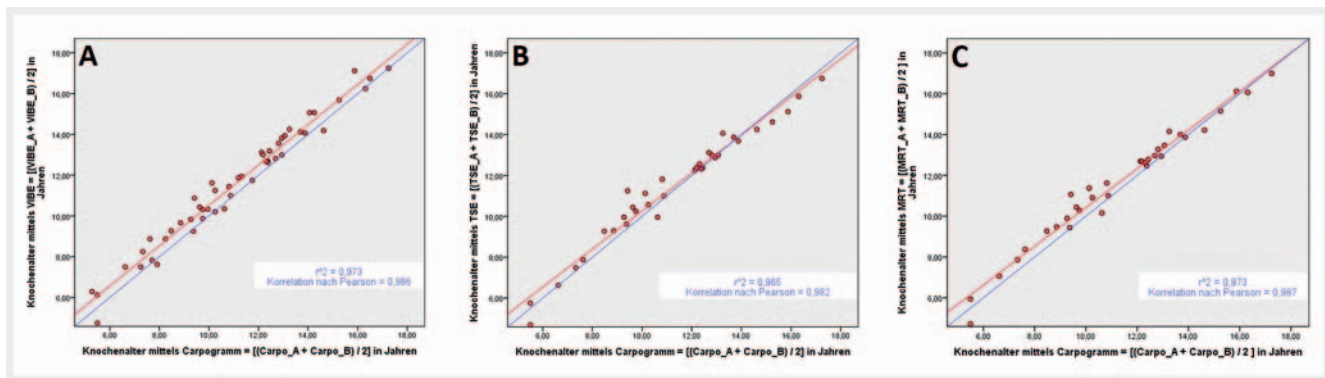
Die mittlere Differenz zwischen dem errechneten Skeletalter mittels konventionellem Carpogramm und dem errechneten Skeletalter mittels T1-VIBE betrug 0,51 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,492 Jahren. Das Skeletalter wurde mittels T1-VIBE durchschnittlich älter geschätzt als mittels konventionellem Carpogramm. Die mittlere Differenz zwischen dem errechneten Skeletalter mittels konventionellem Carpogramm und dem errechneten Skeletalter mittels T1-TSE betrug 0,18 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,566 Jahren. Jüngere Kinder wurden mittels T1-TSE älter geschätzt, während ältere Kinder mittels konventionellem Carpogramm älter geschätzt wurden. Grafisch wurden die Ergebnisse mittels konventionellem Carpogramm ver-



► **Tab. 2** Aufteilung der Kinder und Jugendlichen nach Altersgruppen.

		Häufigkeit	Prozent	gültige Prozente	kumulierte Prozente
Gültig	1	2	4,0	4,0	4,0
	2	4	8,0	8,0	12,0
	3	22	44,0	44,0	56,0
	4	19	38,0	38,0	94,0
	5	3	6,0	6,0	100,0
	gesamt	50	100,0	100,0	

Altersgruppen: 1 = 4–6,49 Jahre; 2 = 6,5–9,49 Jahre; 3 = 9,5–12,49 Jahre; 4 = 12,5–15,49 Jahre; 5 = 15,5–18,5 Jahre



► **Abb. 3** Vergleich des durchschnittlich errechneten Skeletalters mittels konventionellem Carpogramm versus MRT-T1-VIBE **A**, konventionellem Carpogramm versus MRT-T1-TSE **B** und konventionellem Carpogramm versus Durchschnitt der MRT-Sequenzen **C**. Die Ergebnisse wurden jeweils gemittelt für Beobachter A und B. Eine Ursprungsgerade ist in blau eingezeichnet. Für Punkte über der Ursprungsgeraden übersteigt das errechnete Skeletalter mittels MRT das errechnete Skeletalter mittels konventionellem Carpogramm. Eine Anpassungslinie (rot) verdeutlicht den Trend der Werte.

sus T1-VIBE bzw. T1-TSE jeweils in Form eines Bland-Altman-Plots dargestellt (► **Abb. 4A, B**). Die Ergebnisse der beiden Beobachter wurden hierzu gemittelt. Bei der T1-VIBE kamen 95 % der Werte innerhalb der LoA zu liegen, was einer hinreichend symmetrischen Verteilung entspricht (► **Abb. 4A**). Bei der T1-TSE lagen alle Werte innerhalb der LoA (► **Abb. 4B**).

**Interrater-Variabilität**

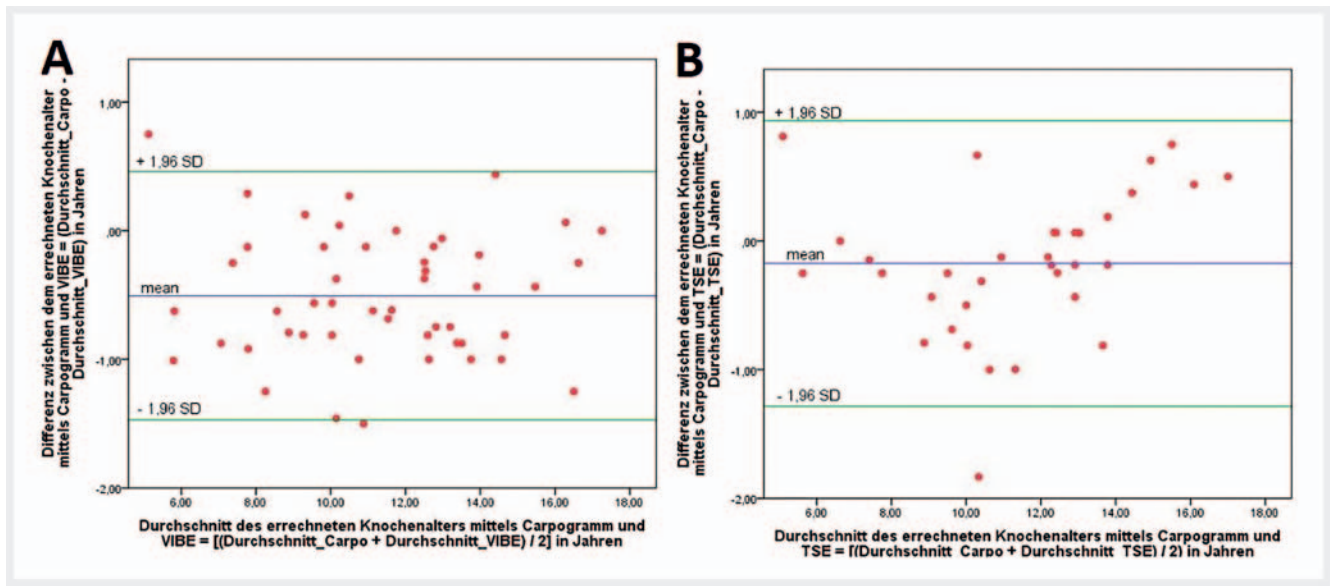
Die Ergebnisse der Skeletalterbestimmung beider Beobachter wurden mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman verglichen. Die Interrater-Korrelation war mit einem Spearman-Rho von 0,985 für die 50 Carpogramme, mit einem Spearman-Rho von 0,966 für die T1-VIBE und einem Spearman-Rho von 0,971 für die T1-TSE jeweils auf dem Niveau von 0,01 signifikant.

Grafisch wurde die Interrater-Variabilität jeweils mithilfe eines Bland-Altman-Plots dargestellt (► **Abb. 5**). Der Anteil der Werte, der innerhalb der LoA zu liegen kam, betrug 92 % bei den konventionellen Carpogrammen (► **Abb. 5A**), 98 % bei der T1-VIBE (► **Abb. 5B**) und 91 % bei der T1-TSE (► **Abb. 5C**). In allen Plots stellte sich eine hinreichend symmetrische Verteilung dar.

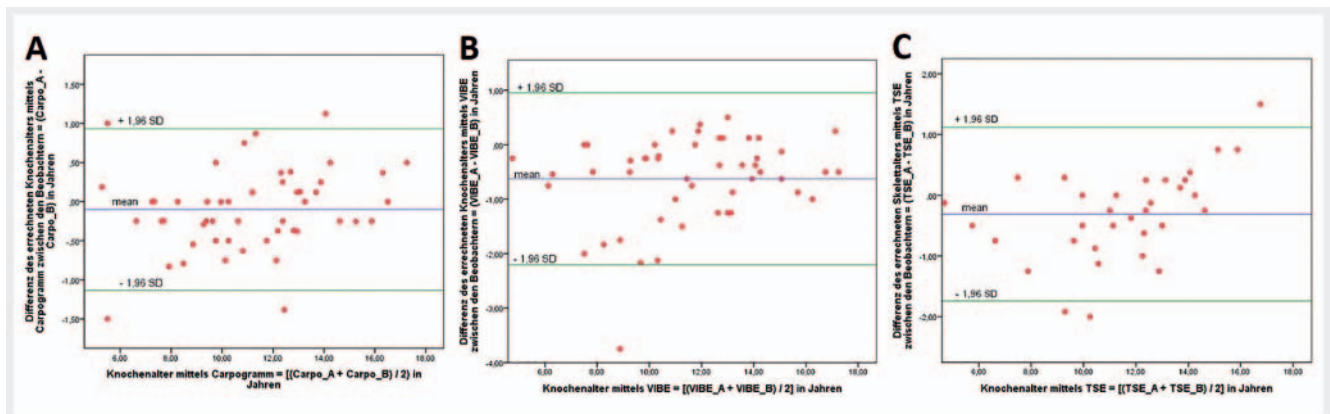
**Intrarater-Variabilität**

Beide Beobachter beurteilten jeweils 10 Untersuchungen (konventionelle Carpogramme, T1-VIBE und T1-TSE) nach 4 Wochen erneut. Hierbei wurden die Datensätze anonymisiert und verblindet bearbeitet, das chronologische Alter und das errechnete Skeletalter der ersten Beurteilung waren den Beobachtern nicht bekannt. Auf eine gleichmäßige Verteilung nach Alter und Geschlecht wurde geachtet. Beide Beobachter schätzten die Kinder und Jugendlichen bei der zweiten Auswertung im Schnitt um 0,04 Jahre (Beobachter A) bzw. um 0,11 Jahre (Beobachter B) jünger ein.

Für Beobachter A ergab sich eine gesamte Intrarater-Korrelation von 0,995 nach Pearson. Aufgeteilt nach den Untersuchungsarten ergaben sich Intrarater-Korrelationen mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,994 für die konventionellen Carpogramme, von 0,995 für die T1-VIBE und von 0,998 für die T1-TSE. Für Beobachter B ergab sich eine gesamte Intrarater-Korrelation von 0,988 nach Pearson. Aufgeteilt nach den Untersuchungsarten ergaben sich Intrarater-Korrelationen mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,994 für die konventionellen Carpogramme, von 0,993 für die T1-VIBE und von 0,994 für die T1-TSE. Alle Korrelationen waren auf dem Niveau von 0,01 signifikant.



► **Abb. 4** Bland-Altman-Plot zum Methodenvergleich der Skeletalterbestimmung mittels konventionellem Carpogramm und MRT-T1-VIBE **A** sowie konventionellem Carpogramm und T1-TSE **B**. Vergleich der Differenz der Ergebnisse durch die beiden Methoden mit dem Durchschnitt der Ergebnisse durch die beiden Methoden. Ergebnisse gemittelt für beide Beobachter. Als Hilfslinien wurden die mittlere Differenz zwischen den Ergebnissen (mean = -0,5010 Jahre bzw. -0,0858 Jahre) und die Limits of Agreement (LoA) als 1,96-fache Standardabweichung (SD = 0,474 Jahre bzw. 0,497 Jahre) nach oben und unten aufgetragen. 95 % (a) bzw. 100 % (b) der Werte liegen innerhalb der LoA. Die Verteilung der Daten ist hinreichend symmetrisch über allen Abschnitten.



► **Abb. 5** Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Interrater-Variabilität, konventionellen Carpogramme **A**, T1-VIBE **B** und T1-TSE **C**. Abhängigkeit der Differenz der errechneten Skeletalter durch Beobachter A und B vom Durchschnitt der errechneten Skeletalter durch Beobachter A und B. Als Hilfslinien wurden die mittlere Differenz zwischen den Schätzungen der beiden Beobachter (mean = -0,311 Jahre **A**, -0,101 Jahre **B** und -0,626 Jahre **C**) und die Limits of Agreement (LoA) als 1,96-fache Standardabweichung (SD = 0,729 Jahre **A**, 0,527 Jahre **B** und 0,806 Jahre **C**) nach oben und unten aufgetragen. 95 % der Werte liegen innerhalb der LoA. Die Verteilung der Daten ist hinreichend symmetrisch über allen Abschnitten. Interrater-Korrelation mit einem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,985 **A**, 0,966 **B** und 0,971 **C** auf dem Niveau von 0,01 signifikant.

## Zeitlicher Aufwand der Untersuchungszeit

Die Untersuchungszeit für ein konventionelles Carpogramm lag inklusive Instruktion der Kinder/Jugendlichen sowie der Eltern, Lagerung, Bildaufnahme und Nachbearbeitung bei durchschnittlich etwa 3 Minuten, die Dauer einer MRT-Untersuchung, ebenfalls inklusive Aufklärung, Lagerung, Bildakquisition und Nachbearbeitung, bei etwa 15 Minuten.

## Befundungszeit

Für beide Untersucher wurde bei jeweils 15 Auswertungen (konventionelle Carpogramme, T1-VIBE und T1-TSE) die benötigte Zeit zur Bestimmung des Knochenalters gemessen. Der mittlere Zeitaufwand für die Auswertung eines konventionellen Carpogramms lag bei 147 Sekunden für Beobachter A und 127 Sekunden für Beobachter B. Der maximale Zeitaufwand betrug dabei 191 Sekunden für Beobachter A bzw. 174 Sekunden für Beobachter B. Der mittlere Zeitaufwand für die Auswertung einer MRT-Sequenz lag bei

205 Sekunden für Beobachter A und 163 Sekunden für Beobachter B. Der maximale Zeitaufwand betrug dabei 252 Sekunden für Beobachter A bzw. 215 Sekunden für Beobachter B. Der minimale Zeitaufwand betrug 162 Sekunden für Beobachter A bzw. 135 Sekunden für Beobachter B. Somit betrug die Differenz des mittleren benötigten Zeitaufwands 58 Sekunden für Beobachter A und 36 Sekunden für Beobachter B.

## Diskussion

Um den Einsatz von Röntgen- oder CT-Untersuchungen zur Knochenalterbestimmung zu umgehen, wurden in einigen Studien alternative Methoden untersucht. In diesem Zusammenhang wurde neben der Sonografie und MRT der medialen Klavikula-Epiphyse auch die MRT des Kniegelenks untersucht [16–20]. Nichtsdestotrotz wurde in den meisten Studien die MRT der Hand als alternative Methode im Rahmen der Altersdiagnostik verwendet [21–23]. Hojreh et al. (Patienten  $n = 10$ , Probanden  $n = 50$ ) und Urschler et al. (Patienten  $n = 18$ ) untersuchten, inwieweit die MRT im direkten Vergleich zu den konventionellen Carpogrammen im Rahmen medizinischer Fragestellungen zur Knochenalterbestimmung verwendet werden kann [12, 24].

### Korrelation konventionelle Carpogramme und MRT

In der vorliegenden Studie wurde erstmals der Vergleich der MRT mit einem konventionellen Carpogramm anhand einer größeren Fallzahl ( $n = 50$ ) analysiert. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine sehr gute Korrelation hinsichtlich des ermittelten Knochenalters zwischen den konventionellen Carpogrammen und der MRT (T1-TSE: 0,976; T1-VIBE: 0,975). Das Alter der Kinder und Jugendlichen wurde bei beiden MRT-Sequenzen im Vergleich zu den konventionellen Carpogrammen im Durchschnitt überschätzt. Die mittlere Differenz lag für die T1-VIBE (0,51 Jahre) etwas höher als für die T1-TSE (0,18 Jahre). Alle Altersgruppen wurden mit der T1-VIBE älter geschätzt, wohingegen bei der T1-TSE ältere Kinder etwas jünger geschätzt wurden. Der Unterschied zwischen den beiden MRT-Sequenzen kommt möglicherweise durch den unterschiedlichen Bildeindruck der knöchernen Strukturen zustande. Innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls lagen 95 % der Werte für die T1-VIBE und 100 % der Werte für die T1-TSE.

Urschler et al. kamen in ihrer Studie mit 18 Patienten mit Wachstumsstörungen ebenfalls zu einer hochsignifikanten Korrelation (0,98) zwischen dem errechneten Skeletalter mittels der T1-VIBE und den konventionellen Carpogrammen. Hier lag das ermittelte Skeletalter mittels T1-VIBE unter dem der konventionellen Carpogramme mit einer mittleren Differenz von  $-0,25$  Jahren [12]. In der Studie von Hojreh et al. wurde das Knochenalter mit der T1-VIBE von einem Untersucher höher eingeschätzt mit einer mittleren Differenz von 0,175 Jahren, wobei sich bei einem zweiten Untersucher nur minimale Unterschiede zeigten (0,05) [24].

Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede bei der Knochenalterbestimmung zwischen den beiden Modalitäten könnte, wie bereits von Urschler et al. diskutiert, die 2-dimensionale Darstellung, insbesondere der Wachstumsfugen bei den konventionellen Carpogrammen, gegenüber der überlagerungsfreien, 3-dimensionalen Abbildung mittels der MRT sein. Einen weiteren Einfluss

könnte auch die zusätzliche Darstellung der knorpeligen und weichteiligen Strukturen mit der MRT haben, auch wenn diese bei der GP-Methode nicht direkt beachtet wurden [12].

### Inter- und Intrarater-Variabilität

Die Reproduzierbarkeit dieser guten Korrelation zeigte sich bei der Analyse der Interrater-Variabilität. Neben einer sehr guten Interrater-Variabilität für die Carpogramme (0,985) zeigte sich diese auch sehr gut für die T1-VIBE (0,966) und für die T1-TSE (0,971). Der Anteil der Werte, die innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls lagen, betrug 93 % für die konventionellen Carpogramme, 98 % für die T1-VIBE und 95 % für die T1-TSE. Anzumerken ist, dass in den meisten Studien die konventionelle GP-Methode mit der Auswahl des am besten passenden Standards verwendet wurde und es hier mehr exakte Übereinstimmungen zwischen verschiedenen Beobachtern gibt im Vergleich zu der in der vorliegenden Studie verwendeten ROI-Methode. Nichtsdestotrotz sind die vorliegenden Ergebnisse verglichen mit den Interrater-Korrelationen anderer Studien als gleich gut bis sehr gut anzusehen [21, 22, 24].

Auch für die Intrarater-Variabilität ergaben sich sowohl für Beobachter A ( $r = 0,995$ ), als auch für Beobachter B ( $r = 0,988$ ) sehr gute Korrelationen. Bei der Aufteilung nach den verschiedenen Methoden ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Die Ergebnisse zeigen, dass die Knochenalterbestimmung sowohl mittels konventionellen Carpogrammen als auch mittels MRT bei wiederholten Auswertungen und im Vergleich zwischen verschiedenen Untersuchern zuverlässig reproduziert werden kann.

### Unterschiede in den Sequenzen

Zudem wurde untersucht, ob Vor- bzw. Nachteile bei der Beurteilung mittels T1-VIBE und T1-TSE festzustellen sind. Die aktuelle Studienlage spricht sich hierbei für eine Verwendung der T1-VIBE aus, auch wenn die Sequenzen vergleichbare Ergebnisse zeigen [25]. Urschler et al. nahmen bei ihren Probanden jeweils 3 MRT-Sequenzen auf: T1-gewichtete 3D-VIBE, T1-gewichtete SE und T2-gewichtete GRE. Die Autoren entschieden sich aufgrund der besseren Darstellung der epiphysären Strukturen, die T1-VIBE zur Skeletalterbestimmung heranzuziehen [12]. Hojreh et al. nahmen 3 verschiedene Sequenzen (T1-gewichtete TIRM, T1-gewichtete 3D-VIBE-WE und T1-gewichtete SE) auf und ließen diese von 2 Radiologen hinsichtlich der Qualität und Zweckmäßigkeit zur Skeletalterbestimmung bewerten. Die Autoren entschieden sich für die T1-VIBE, wobei der Vorteil gegenüber den anderen Sequenzen besonders in der besseren Kontrastierung knorpeliger Anteile lag [24].

Der Nutzen der zusätzlichen Information über die Entwicklung der knorpeligen Strukturen bei der Ermittlung des Skeletalters mithilfe des Atlas von Greulich und Pyle ist allerdings fraglich. Auf den konventionellen Carpogrammen, die im Atlas als Referenzbilder dienen, können knorpelige Strukturen nicht abgebildet werden. In der Folge muss die zusätzliche Information von den Beobachtern selbstständig interpretiert und gedanklich in die Entwicklungsabfolge integriert werden. Langfristig würde die Einführung eines auf MR-Sequenzen basierenden Atlas dieser Einschränkung Rechnung tragen. Insbesondere die Carpalia könnten in einem solchen Atlas von der frühen knorpeligen Entwicklung an beobachtet und in die Beurteilung integriert werden [23].

## Untersuchungszeit

Die Durchführung eines konventionellen Carpogramms ist im Vergleich zur MRT-Untersuchung deutlich kürzer. Diese Tatsache muss auch im Hinblick auf die Vergütungssituation beachtet werden. Die Beschränkung auf die Akquisition einer Sequenz und zukünftige Weiterentwicklungen mit kürzeren Akquisitionszeiten könnten den Unterschied bei der Untersuchungszeit zwischen den beiden Modalitäten verringern.

## Befundungszeit

Nach Horter et al. beträgt der mittlere erforderliche Zeitaufwand für die Auswertung einer konventionellen Röntgenaufnahme nach Greulich und Pyle 46,7 Sekunden mit einer Standardabweichung von 15,2 Sekunden [10]. Beobachter A benötigte durchschnittlich 147 Sekunden für die Auswertung eines konventionellen Carpogramms, Beobachter B benötigte durchschnittlich 127 Sekunden. Allerdings wurde in der vorliegenden Studie die ROI-Methode verwendet, wohingegen Horter et al. sich bei der GP-Methode für das am besten passende Referenzbild entschieden haben. Diese Tatsache könnte den Unterschied bei der Befundungszeit erklären. Mit einem mittleren erforderlichen Zeitaufwand von 205 Sekunden (Beobachter A) bzw. 163 Sekunden (Beobachter B) ist die Auswertung einer MRT-Sequenz zeitlich aufwendiger als die Auswertung einer konventionellen Röntgenaufnahme. Der notwendige zeitliche Aufwand zur Auswertung variiert zwischen den Untersuchern. Die Differenz des mittleren benötigten Zeitaufwands beträgt 58 Sekunden für Beobachter A und 36 Sekunden für Beobachter B. Der zeitliche Mehraufwand bei der Auswertung einer MRT-Aufnahme erklärt sich sicherlich auch durch die Anzahl der verschiedenen Schichten.

## Ausblick

In einigen Studien wurden Systeme mit künstlicher Intelligenz (KI) zur Auswertung konventioneller Carpogramme im Rahmen der Knochenalterbestimmung verwendet. Diese zeigten gute Ergebnisse im Vergleich zu den etablierten Methoden nach GP und TW [26–28]. Erste Studien haben sich bereits mit dem Einsatz von KI-Systemen zur Knochenalterbestimmung basierend auf der MRT der linken Hand oder des Kniegelenks beschäftigt [29–31]. Auch die Reduktion der Akquisitionszeiten für die MRT wurde bereits in ersten Studien untersucht [32, 33]. Für zukünftige Studien ergeben sich daraus vielversprechende Ansätze.

## Limitationen

Bei den vorliegenden Ergebnissen handelt es sich um eine unizentrische Studie. Zur Bestätigung der Ergebnisse sollte eine multizentrische Studie mit einer größeren Fallzahl angestrebt werden. Zudem wurde keine Analyse der ethnischen Herkunft der eingeschlossenen Patienten vorgenommen. Auch dieser Aspekt sollte in Folgestudien beachtet werden.

## Schlussfolgerung

Die MRT stellt eine zuverlässige Methode der Skeletalterbestimmung ohne den Einsatz ionisierender Strahlung dar. Die Ergebnisse können zu verschiedenen Zeitpunkten sowie von verschiedenen Beobachtern mit hoher Genauigkeit reproduziert werden. Der GP-Atlas kann zur Beurteilung von MRT-Bildern verwendet werden. Allerdings sollte die Entwicklung eines neuen, auf MR-Referenzbildern basierten Atlas forciert werden, um der zusätzlichen Information durch die Darstellung knorpeliger Strukturen in der MRT Rechnung zu tragen. Die verwendeten Sequenzen (T1-VIBE und T1-TSE) lieferten beide vergleichbar gute Ergebnisse. Vorteilhaft insbesondere im Hinblick auf einen MR-basierten Atlas ist die deutlichere Abgrenzung der knorpeligen Strukturen in der T1-VIBE.

### KLINISCHE RELEVANZ

- Die MRT stellt eine zuverlässige Methode zur Knochenalterbestimmung dar.
- Die T1-VIBE und die T1-TSE liefern dabei vergleichbare Ergebnisse mit leichten Vorteilen für die T1-VIBE.
- Die Ergebnisse können zu verschiedenen Zeitpunkten sowie von verschiedenen Beobachtern mit hoher Genauigkeit reproduziert werden.

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- [1] Ontell FK, Ivanovic M, Ablin DS et al. Bone age in children of diverse ethnicity. *Am J Roentgenol American journal of roentgenology* 1996; 167: 1395–1398. doi:10.2214/ajr.167.6.8956565
- [2] Szemraj A, Wojtaszek-Slominska A, Racka-Pilszak B. Is the cervical vertebral maturation (CVM) method effective enough to replace the hand-wrist maturation (HWM) method in determining skeletal maturation? – A systematic review. *European journal of radiology* 2018; 102: 125–128. doi:10.1016/j.ejrad.2018.03.012
- [3] Martin DD, Wit JM, Hochberg Z et al. The use of bone age in clinical practice – part 1. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 1–9. doi:10.1159/000329372
- [4] Martin DD, Wit JM, Hochberg Z et al. The use of bone age in clinical practice – part 2. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 10–16. doi:10.1159/000329374
- [5] Breen MA, Tsai A, Stamm A et al. Bone age assessment practices in infants and older children among Society for Pediatric Radiology members. *Pediatr Radiol* 2016; 46: 1269–1274. doi:10.1007/s00247-016-3618-7
- [6] Greulich W, Pyle S. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford University Press. 1959
- [7] Chaumoitre K, Saliba-Serre B, Adalian P et al. Forensic use of the Greulich and Pyle atlas: prediction intervals and relevance. *Eur Radiol* 2017; 27: 1032–1043. doi:10.1007/s00330-016-4466-4
- [8] Maggio A, Flavel A, Hart R et al. Skeletal age estimation in a contemporary Western Australian population using the Tanner-Whitehouse method. *Forensic Sci Int* 2016; 263: e1–e8. doi:10.1016/j.forsciint.2016.03.042



- [9] Alshamrani K, Offiah AC. Applicability of two commonly used bone age assessment methods to twenty-first century UK children. *Eur Radiol* 2020; 30: 504–513. doi:10.1007/s00330-019-06300-x
- [10] Horter MJ, Friesen S, Wacker S et al. [Determination of skeletal age: comparison of the methods of Greulich and Pyle and Tanner and Whitehouse]. *Orthopade* 2012; 41: 966–976. doi:10.1007/s00132-012-1983-y
- [11] Alzen G, Benz-Bohm G. Radiation protection in pediatric radiology. *Deutsches Arzteblatt international* 2011; 108: 407–414. doi:10.3238/arztebl.2011.0407
- [12] Urschler M, Krauskopf A, Witek T et al. Applicability of Greulich-Pyle and Tanner-Whitehouse grading methods to MRI when assessing hand bone age in forensic age estimation: A pilot study. *Forensic Sci Int* 2016; 266: 281–288. doi:10.1016/j.forsciint.2016.06.016
- [13] Schmidt S, Schiborr M, Pfeiffer H et al. Age dependence of epiphyseal ossification of the distal radius in ultrasound diagnostics. *Int J Legal Med* 2013; 127: 831–838. doi:10.1007/s00414-013-0871-2
- [14] Mentzel HJ, Vilser C, Eulenstein M et al. Assessment of skeletal age at the wrist in children with a new ultrasound device. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 429–433. doi:10.1007/s00247-004-1385-3
- [15] George J, Nagendran J, Azmi K. Comparison study of growth plate fusion using MRI versus plain radiographs as used in age determination for exclusion of overaged football players. *Br J Sports Med* 2012; 46: 273–278. doi:10.1136/bjsm.2010.074948
- [16] Schmidt S, Ottow C, Pfeiffer H et al. Magnetic resonance imaging-based evaluation of ossification of the medial clavicular epiphysis in forensic age assessment. *Int J Legal Med* 2017; 131: 1665–1673. doi:10.1007/s00414-017-1676-5
- [17] Benito M, Munoz A, Beltran I et al. Assessment of adulthood in the living Spanish population based on ossification of the medial clavicle epiphysis using ultrasound methods. *Forensic Sci Int* 2018; 284: 161–166. doi:10.1016/j.forsciint.2018.01.007
- [18] Ottow C, Schulz R, Pfeiffer H et al. Forensic age estimation by magnetic resonance imaging of the knee: the definite relevance in bony fusion of the distal femoral- and the proximal tibial epiphyses using closest-to-bone T1 TSE sequence. *Eur Radiol* 2017; 27: 5041–5048. doi:10.1007/s00330-017-4880-2
- [19] Schmidt S, Henke CA, Wittschieber D et al. Optimising magnetic resonance imaging-based evaluation of the ossification of the medial clavicular epiphysis: a multi-centre study. *Int J Legal Med* 2016; 130: 1615–1621. doi:10.1007/s00414-016-1442-0
- [20] Schulz R, Schiborr M, Pfeiffer H et al. Sonographic assessment of the ossification of the medial clavicular epiphysis in 616 individuals. *Forensic Sci Med Pathol* 2013; 9: 351–357. doi:10.1007/s12024-013-9440-8
- [21] Terada Y, Kono S, Tamada D et al. Skeletal age assessment in children using an open compact MRI system. *Magn Reson Med* 2013; 69: 1697–1702. doi:10.1002/mrm.24439
- [22] Serinelli S, Panebianco V, Martino M et al. Accuracy of MRI skeletal age estimation for subjects 12–19. Potential use for subjects of unknown age. *Int J Legal Med* 2015; 129: 609–617. doi:10.1007/s00414-015-1161-y
- [23] Tomei E, Sartori A, Nissman D et al. Value of MRI of the hand and the wrist in evaluation of bone age: preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 1198–1205. doi:10.1002/jmri.24286
- [24] Hojreh A, Gamper J, Schmook MT et al. Hand MRI and the Greulich-Pyle atlas in skeletal age estimation in adolescents. *Skeletal Radiol* 2018; 47: 963–971. doi:10.1007/s00256-017-2867-3
- [25] De Tobel J, Hillewig E, de Haas MB et al. Forensic age estimation based on T1 SE and VIBE wrist MRI: do a one-fits-all staging technique and age estimation model apply? *Eur Radiol* 2019; 29: 2924–2935. doi:10.1007/s00330-018-5944-7
- [26] Thodberg HH, van Rijn RR, Jenni OG et al. Automated determination of bone age from hand X-rays at the end of puberty and its applicability for age estimation. *Int J Legal Med* 2017; 131: 771–780. doi:10.1007/s00414-016-1471-8
- [27] Booz C, Yel I, Wichmann JL et al. Artificial intelligence in bone age assessment: accuracy and efficiency of a novel fully automated algorithm compared to the Greulich-Pyle method. *Eur Radiol Exp* 2020; 4: 6. doi:10.1186/s41747-019-0139-9
- [28] Nusken E, Imschinetzki D, Nusken KD et al. Automated Greulich-Pyle bone age determination in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1173–1179
- [29] Stern D, Ebner T, Bischof H et al. Fully automatic bone age estimation from left hand MR images. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2014; 17: 220–227. doi:10.1007/978-3-319-10470-6\_28
- [30] Urschler M, Grassegger S, Stern D. What automated age estimation of hand and wrist MRI data tells us about skeletal maturation in male adolescents. *Ann Hum Biol* 2015; 42: 358–367. doi:10.3109/03014460.2015.1043945
- [31] Prove PL, Jopp-van Well E, Stanczus B et al. Automated segmentation of the knee for age assessment in 3D MR images using convolutional neural networks. *Int J Legal Med* 2019; 133: 1191–1205. doi:10.1007/s00414-018-1953-y
- [32] Neumayer B, Lesch A, Thaler F et al. The four-minute approach revisited: accelerating MRI-based multi-factorial age estimation. *Int J Legal Med* 2020; 134: 1475–1485. doi:10.1007/s00414-019-02231-w
- [33] Neumayer B, Schloegl M, Payer C et al. Reducing acquisition time for MRI-based forensic age estimation. *Sci Rep* 2018; 8: 2063. doi:10.1038/s41598-018-20475-1