



Manual

BioAlder: Et verktøy for bruk av biologiske undersøkelser i aldersvurdering av enslige mindreårige asylsøkere

Avdeling for rettsmedisinske fag | Klinikk for laboratoriemedisin | Oslo universitetssykehus

Innholdsfortegnelse

1	Forord	3
2	Hva er nytt i versjon 1.3b av BioAlder?	4
3	Hovedbudskap	5
4	Introduksjon	6
4.1	Om verktøyet BioAlder	6
5	BioAlder i praktisk bruk	7
5.1	Resultatrapport fra verktøyet	7
5.2	Verktøyets muligheter og begrensninger.....	8
5.3	Brukeropplæring	9
6	Generelt om metoder for biologiske aldersundersøkelser	10
6.1	Aldersestimering basert på håndrøntgen	11
6.2	Aldersestimering basert på tannrøntgen	12
7	Studiene som inngår i BioAlder	13
7.1	Studier på håndskjelett	13
7.2	Studier på gradering av visdomstenner	15
7.3	Om regionale forskjeller	18
7.4	Situasjonen etter kunnskapsoppsummeringene.....	19
8	Statistisk modellering av data fra inkluderte studier	19
8.1	Hensikt.....	19
8.2	Studier som kan brukes til modellering.....	19
8.3	Modellering av individdata.....	23
8.4	Fra individdata til sannsynligheter	23
8.5	Fordeling av kronologisk alder gitt observert stadium	25
8.6	Kombinasjon av hånd og tann	25
9	Resultater som brukes i BioAlder	28
9.1	Oversikt over studier som brukes i BioAlder 1.3b.....	28
9.2	Valg av aldersspenn.....	29
10	Fremtiden til biologisk aldersestimering.....	31
10.1	Bildebaserte metoder.....	31
10.2	DNA-metylering.....	32
11	Referanser	33

1 Forord

Fra 2016 ble det nasjonale fagansvaret for biologiske aldersvurderinger av enslige mindreårige asylsøkere lagt til Område for rettsmedisinske fag ved Folkehelseinstituttet (nå Avdeling for rettsmedisinske fag ved Oslo universitetssykehus). I løpet av tiden som har gått har en prosjektgruppe blitt opprettet, og arbeidet med å løse oppgaven har blant annet innebåret kunnskapsoppsummeringer (1-5), internasjonale publikasjoner (6-9) og søk etter nye og bedre metoder.

En ekstern referansegruppe ble etablert desember 2016 med sitt første ordinære møte februar 2017. Gruppen har underveis fått anledning til å komme med generelle innspill til arbeidet vi har utført, og følgende organisasjoner er representert: NOAS, Redd Barna, Norsk psykologforening, Den norske tannlegeforening, Senter for medisinsk etikk (UiO), Norsk barnelegeforening og Norsk forening for pediatrik radiologi.

Denne manualen gir en presentasjon av verktøyet BioAlder og beskriver arbeidet med å bygge verktøyet som gir et estimert aldersintervall basert på røntgen av visdomstann (tredje molar) og håndskjelett (også angitt som hånd-håndrot eller kun hånd). Arbeidet er utført av arbeidsgruppe for aldersvurdering ved Avdeling for rettsmedisinske fag, Klinikk for laboratoriemedisin, OUS.

Vi takker Kunnskapssenteret for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet for samarbeidet om kunnskapsoppsummeringene og Thore Egeland (Norges miljø- og biovitenskapelige Universitet/OUS) og Torbjørn Wisløff (Universitetet i Oslo/Folkehelseinstituttet) for samarbeid om den matematiske modelleringen av data. Vi takker Jayakumar Jayaraman, Simon Camilleri, Rick R. van Rijn, Eugénia Cunha, Abdul Mueed Zafar, Bernhard Knell, Ivan Galić, Antoine Saadé, Sevcihan Yilmaz, Carolina Medina-Gomez, Sapna Hegde og Miriam Marrero for tilsendte datasett. Vi vil også takke Lil-Sofie Ording Müller for nyttige innspill i arbeidet med den oppdaterte manualen.

2 Hva er nytt i versjon 1.3b av BioAlder?

Det kommer jevnlig innspill til forbedringer av BioAlder. Blant disse finner vi ofte tilbakemeldinger om at manualen kan være lite tilgjengelig og for teknisk i enkelte deler. Dette er i større grad tatt hensyn til i denne versjonen av manualen. I tillegg er noen av de metodiske valgene vi har gjort utdypet mer i denne versjonen enn i tidligere versjoner av manualen.

- Enkelte deler av teksten er forenklet og mer tekniske deler er flyttet over i vedlegget.
- Flere av figurene er oppdatert og figurteksten er forenklet
- Det er gjort beregninger på ulike prior fordelinger. Dette er utdypet både i manualen og vedlegget.

3 Hovedbudskap

- Ingen av metodene som per i dag brukes til biologisk aldersvurdering kan avgjøre nøyaktig alderen til en person, og det er stor variasjon i hvordan metodene praktiseres og tolkes i ulike land.
- I dette dokumentet beskriver vi et verktøy for aldersestimering, BioAlder, som lager en automatisert prediksjon av kronologisk alder basert på resultater fra røntgen av visdomstann og håndskjelett.
- Verktøyet er et hjelpemiddel utviklet av OUS for UDI i deres aldersfastsettelse av unge asyløkere. Dette verktøyet er, så vidt oss bekjent, det første av sitt slag internasjonalt.
- Denne versjonen av BioAlder er basert på forskning fra 34 vitenskapelige publikasjoner og inkluderer data fra over 22 000 mennesker. Verktøyet vil bli oppdatert jevnlig med nye forskningsdata.
- Alle data modellen baseres på er hentet fra reelle observerte individer i ulike studier. En del av studiene har gruppert data, og har dermed ikke oppgitt data for hvert enkelt individ. Ettersom verktøyet bygges med individdata har vi brukt matematisk modellering for å kunne benytte oss av informasjonen fra disse studiene.
- Røntgenundersøkelsene som verktøyet er basert på viser en stor naturlig biologisk variasjon. BioAlder oppgir 75% og 95% prediksjonsintervall for kronologisk alder, noe som gjør denne variasjonen godt synlig for saksbehandlere som skal fastsette alderen.
- Tallmaterialet inkluderer studier gjort i 22 ulike land. Betydningen av regionale forskjeller er fremdeles uklar.
- Verktøyet er en midlertidig løsning. Vår fokus for fremtiden er en videreutvikling av molekylærbiologiske metoder for aldersestimering (DNA-metylering).

4 Introduksjon

Mindreårige asylsøkere som kommer alene til landet har rettigheter etter norsk lov og internasjonale retningslinjer og konvensjoner (10). Behandling av deres søknad skal gjøres på best mulig grunnlag slik at de blant annet får korrekte rettigheter utfra deres alder. I Norge er det Utlendingsdirektoratet (UDI) som fastsetter alder når det foreligger tvil om asylsøkerens alder. I de fleste land brukes biologiske metoder for vurdering av alder som en viktig informasjonskilde for aldersfastsettelsen (11, 12).

Metodene som per i dag brukes til biologisk aldersvurdering kan ikke angi en presis alder (1, 2). Den største begrensningen ligger i den naturlige biologiske variasjonen i utvikling av skjelett og tenner, som danner grunnlaget for analysemetodene som oftest brukes i aldersvurdering. Det finnes heller ingen vitenskapelig dokumenterte systemer for bruk av psykososial eller kognitiv testing for å predikere kronologisk alder (4).

4.1 Om verktøyet BioAlder

BioAlder er utviklet for å være et hjelpemiddel til bruk ved fastsettelse av alder for unge, enslige asylsøkere der det foreligger tvil. Verktøyet er bygget som en statistisk beregningsmodell basert på studier av utvikling av håndskjelett og nedre venstre visdomstann hos mer enn 22000 unge personer med kjent kronologisk alder. BioAlder anvendes ved at den enkelte asylsøkers utviklingsstadier vurderes på røntgenbilder av søkerens hånd og tenner, og sammenliknes med det statistiske grunnlaget i modellen. Modellen gir et estimat av søkerens kronologiske aldersspenn. Det er lagt vekt på at BioAlder skal fremstille usikkerheten på en lettfattelig måte.

BioAlder er utviklet som del av et oppdrag til Oslo universitetssykehus (OUS), Rettsmedisinske fag fra Helse- og omsorgsdepartementet. Oppdraget er regulert i en avtale mellom OUS og UDI. Verktøyet er utviklet av arbeidsgruppen for aldersvurdering ved Avdeling for rettsmedisinske fag, Klinikk for laboratoriemedisin, OUS. Gruppen har samarbeidet med Kunnskapssenteret for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet om kunnskapsoppsummeringer og med Thore Egeland (Norges miljø- og biovitenskapelige Universitet/OUS) og Torbjørn Wisløff (Universitetet i Oslo/Folkehelseinstituttet) om den matematiske modelleringen av data.

Verktøyet er basert på røntgen av håndskjelett og tenner, som også var komponenter i systemet som ble brukt i Norge før utviklingen av BioAlder. Her har man valgt ut de best dokumenterte metodene for å gradere utviklingen, samlet alle tilgjengelige vitenskapelige studier på disse graderingene og til slutt utført en matematisk modellering som gjør det mulig å kombinere resultatene fra henholdsvis hånd og tann. Et slikt system er så vidt oss bekjent det første av sitt slag.

BioAlder er optimalisert for vurdering av asylsaker hvor det er tvil om en person er under 18 år og det kan ikke uten videre anvendes i andre sammenhenger. I enhver modellering og utvikling av prediksjonsverktøy tas det enkelte skjønsmessige beslutninger. I arbeidet med dette verktøyet er de skjønsmessige beslutninger tatt primært med fokus på å forhindre at barn blir kategorisert som voksne og sekundært at voksne blir kategorisert som barn. Dette er grunnen til at verktøyet ikke er egnet til å anslå alder i andre sammenhenger (f.eks. «trafficking» eller straffesaker der spørsmålsstillingen kan være en litt annen enn for unge asylsøkere).

Det er publisert til sammen fire fagfellevurderte artikler under arbeidet: to omhandler BioAlder (8, 9) og to omhandler kunnskapsoppsummeringene på henholdsvis Greulich & Pyle atlasen (6) og Demirjians gradering av visdomstannen (7).

BioAlder vil bli oppdatert når nye vitenskapelige publikasjoner kommer og ulike versjoner av verktøyet vil kunne gi noe ulike svar for de samme utviklingsstadiene av henholdsvis håndskjelett og visdomstenner.

Verktøyet er den beste løsningen vi har funnet på oppdraget vi har blitt gitt på kort sikt, men må ses på som en midlertidig løsning. Vårt fokus for fremtiden er en videreutvikling av molekylærbiologiske metoder for aldersestimering (DNA-metylering). Se punkt 1.5.

5 BioAlder i praktisk bruk

Da kravene til informert frivillig samtykke ikke er oppfylt for aldersundersøkelser, blir det ikke innhentet samtykke fra individer som skal testes. Det blir derimot gitt anledning til å nekte å la seg undersøke. Personen skal også få anledning til å oppgi informasjon om eventuelle kroniske sykdommer, utviklingsforstyrrelser eller medisiner, da disse kan ha betydning for skjelettutviklingen og således påvirke resultatet fra BioAlder. Kjønn, estimert Greulich & Pyle skjelettalder og/eller estimert Demirjians gradering på nedre venstre visdomstann brukes til å generere en resultatrapport (Figur 1). Rapportene for alle de ulike stadietkombinasjonene overleveres UDI etter hver nye oppdatering av BioAlder.

5.1 Resultatrapport fra verktøyet

Rapporten som genereres består hovedsakelig av to deler; en innledning som beskriver hva resultatene er basert på, og en resultatdel som viser de ulike aktuelle resultatene fra verktøyet:

- 75% og 95% prediksjonsintervall for kronologisk alder, gitt de observerte stadier.
- Andel individer som er under henholdsvis 16, 17 og 18 år, gitt de observerte stadier.

De beregnede tallene fra verktøyet presenteres på følgende måte:

- Prediksjonsintervaller for kronologisk alder angis i hele år og måneder.
 - o Verdiene avrundes til nærmeste hele måned.
- Andelsverdier under 5% settes som «mindre enn 5%».
- Andelsverdier over 95% settes som «mer enn 95%».

Rapport for biologisk aldersvurdering - Gutter S19/G

BRUKES NÅR GRADERING AV BÅDE HÅND OG TANN ER TILGJENGELIG. Følgende resultater har fremkommet etter en matematisk modellering av forskningsdata. Forskningen har sammenstilt observerte utviklingsstadier med kjent kronologisk alder. Det totale antallet observasjoner av utviklingsstadier og kjent kronologisk alder benyttet i den matematiske modellen, er for gutter, 4700 for hånd og 7018 for tann. Modelleringen gir prediksjonsintervaller og andeler basert på de samlede observasjonene. Hvor representative de samlede observasjonene er for den enkelte asylsøker som skal vurderes er uklart og svarene fra dette verktøyet må brukes med forsiktighet. Mer detaljer om verktøyet finnes i Manual v1.3.

Kombinert Greulich & Pyle skjelettalder/Demirijans utviklingsstadium: 19/G

- Prediksjonsintervall: 75% av individene vil være mellom 17 år 11 mnd og 20 år 2 mnd.
- Prediksjonsintervall: 95% av individene vil være mellom 17 år 1 mnd og 20 år 5 mnd.
- Andel individer under 16 år: mindre enn 5%.
- Andel individer under 17 år: mindre enn 5%.
- Andel individer under 18 år: 14%.

Merk: Dette resultatet forutsetter at røntgen av hånd og tann ble utført med mindre enn 2 måneders mellomrom.

Delundersøkelser oppgis til orientering:

Observert Greulich & Pyle skjelettalder basert på røntgen av hånd: 19

- Prediksjonsintervall: 87,5% av individene vil være mer enn 17 år 6 mnd.
- Prediksjonsintervall: 97,5% av individene vil være mer enn 16 år 4 mnd.
- Andel individer under 16 år: mindre enn 5%.
- Andel individer under 17 år: 6.6%.
- Andel individer under 18 år: 23%.

Observert Demirijans utviklingsstadium basert på røntgen av nedre venstre visdomstann: G

- Prediksjonsintervall: 75% av individene vil være mellom 16 år 10 mnd og 20 år.
- Prediksjonsintervall: 95% av individene vil være mellom 15 år 7 mnd og 20 år 5 mnd.
- Andel individer under 16 år: mindre enn 5%.
- Andel individer under 17 år: 15%.
- Andel individer under 18 år: 35%.

Dette dokumentet ble beregnet med BioAlder v1.3. Verktøyet er et hjelpemiddel for fastsettelse av alder hos yngre asylsøkere i forvaltningen. Skal ikke uten videre brukes i andre sammenhenger.

Figur 1. Eksempel på resultatrapport fra BioAlder.

5.2 Verktøyets muligheter og begrensninger

Modellen som genererer resultatene er bygget på totalt 22941 individer (11718 gutter og 11223 jenter). Det er viktig å være klar over at estimatene for prediksjonsintervaller og andel under visse aldersgrenser er beregnet på data basert på individene inkludert i verktøyet (se tabell 7 og 8). Populasjonene som mange av de enslige, mindreårige asylsøkerne kommer fra er lite representert i verktøyets datagrunnlag. Foreliggende forskning gir ikke svar på i hvilken utstrekning faktorer som regional genetisk heterogenitet, ernæring og helsesituasjon påvirker utvikling av skjelett og tenner. Det kan dog ikke utelukkes at slike faktorer kan gi vesentlige utslag for enkelte populasjoner og individer (se seksjon 6.3). Verktøyet gir en beskrivelse av hva som er sannsynlig aldrer basert på den

inkluderte vitenskapelige litteraturen. Verktøyet gir med andre ord ikke et fasitsvar for enhver enslig, mindreårig asylsøker som blir vurdert.

Verktøyet er utviklet med data fra studier som har inkludert friske individer. Sykdom, medisinsk behandling og ernæringstilgang kan påvirke modningen av skjelettet. Hvor stor innflytelse eventuelle sykdommer eller tilstander har for det endelige resultatet er ikke systematisk kartlagt i tilgjengelige studier.

Dårlig ernæring og en del sykdommer vil påvirke modningen av skjelettet i negativ retning, noe som fører til at personen vil kunne vurderes som yngre enn sin kronologiske alder ved aldersestimering basert på håndrøntgen. Medisinske tilstander som kan føre til at modningen av skjelettet framskyndes kan potensielt føre til at en person vurderes som eldre enn sin kronologiske alder ved gradering av håndrøntgen. De hyppigste årsaker til det i den vestlige befolkningen er overvekt/fedme og bruk av enkelte medikamenter (13). En rekke sjeldne sykdommer kan også gi slike utslag. Disse er vanskelige å oppdage selv for legespesialister. Enkelte studier antyder at mindre enn 1 prosent av asylsøkere kan ha en tilstand/sykdom av betydning for biologisk aldersvurdering (14, 15). En styrke ved BioAlder er at det er basert på to uavhengige observasjoner (ett håndstadium og ett tannstadium) som påvirkes av ulike faktorer (16).

Ved tvil om hvorvidt en medisinsk tilstand kan ha påvirket resultatene av BioAlder anbefaler vi UDI å skaffe en vurdering fra en barnelege om mulighet for sykdom som kan framskynde modning av skjelettet. De største sprikene i retning av en akselerert skjelettutvikling (sammenlignet med tannutviklingen) ser vi i kombinasjonene gitt i Tabell 1.

Kjønn	Demirijians gradering	GP skjelettalder
Gutt	A	18
Gutt	A	19
Gutt	B	18
Gutt	B	19
Gutt	C	19
Jente	A	18
Jente	B	18

Tabell 1. Stadiekombinasjoner med de største sprikene som kan antyde akselerert skjelettutvikling

Rapportene som genereres av BioAlder for disse sjeldne kombinasjonene vil inneholde en anbefaling om at individet følges opp nærmere.

5.3 Brukeropplæring

Alle som skal bruke verktøyet til saksbehandling skal gjennomgå et opplæringskurs i regi av OUS. Kurset vil også være åpent for andre interesserte aktører. OUS vil organisere kurs for saksbehandlere etter behov. Kurset vil gi innsyn i metodene som brukes i biologisk aldersestimering, forskningsmetode og forståelse av de statistiske metoder som brukes i BioAlder, herunder begrensninger og eventuelle forbehold som er gjort i utviklingen av verktøyet..

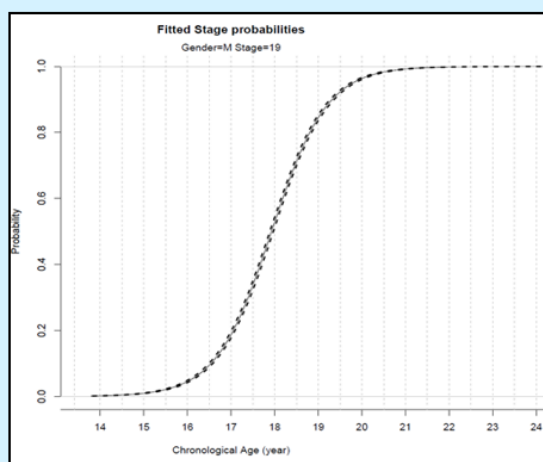
6 Generelt om metoder for biologiske aldersundersøkelser

Det er ulike metoder som ligger til grunn for forskjellige lands systemer for biologiske aldersundersøkelser (11, 12). I tillegg er det stor variasjon i hvordan de samme metodene utføres. Hvis man for eksempel ser på undersøkelser av tenner, finnes det en rekke forskjellige graderingsystemer (17). Mange kombinerer i tillegg flere graderingsystemer til et samlet estimat. Dette gjør at det er vanskelig å finne to europeiske land som utfører biologiske aldersvurderinger med det samme metodiske oppsettet.

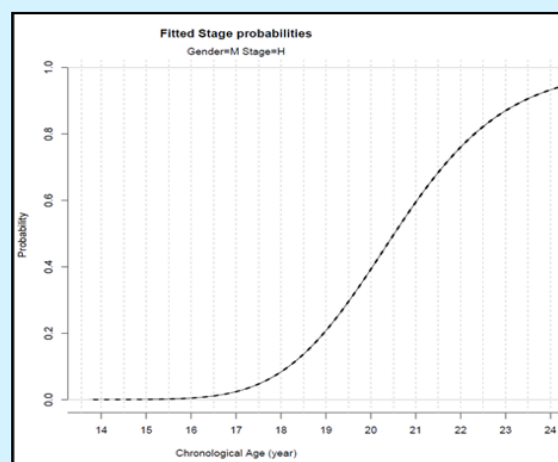
De vanligste metodene å legge til grunn er basert på å studere modning av skjelett og/eller tenner (11, 12), som oftest ved å utføre et røntgen bilde av hånd/håndrot, samt et panoramisk røntgenbilde av alle tenner (et ortopantomogram eller OPG). For de fleste unge asylsøkerne som blir testet er det kun visdomstenner som ikke er ferdig utviklet, og en gradering av disse er derfor mest utbredt.

Endestadieproblematikk

Utviklingen av håndskjelett og tenner tar slutt ved en viss alder der man sier at utviklingen har nådd sitt endestadie. For håndskjelettet er dette når alle vekstsoner er lukket og tegn på modning tar slutt. For tennene er det nådd når roten på visdomstannen er helt ferdig utviklet og lukket. Dette endestadiet vil vare resten av livet. Studiene i feltet viser at dette stadiet nås på sprikende aldre, og at variasjonen kan dreie seg om reelle biologiske forskjeller, men også svakheter i studiedesign (f. eks. aldersmimikering, Figur 7). For gutter ser endestadiene slik ut i dataene vi har tatt inn i verktøyet:



Endestadiet i GP atlaset for gutter er stadium 19 år



Endestadiet for Demirjians gradering er H, kurven over for gutter

I følge våre data, er punktet der sjansen for å være i endestadiet for skjelettutvikling er 50% rundt 18 år for gutter, mens tilsvarende alder for gradering av visdomstannen er rundt 21 år. For å kunne bruke dette stadiet i modellen vi har bygget er vi nødt til å sette en øvre alder. Slike antagelser er en nødvendighet for disse metodene og verktøyet vi har bygget. Begrunnelsen for valg av øvre alder har vi redegjort for i kapittel 7.2.

Figur 2. Endestadieproblematikk ved aldersestimering basert på modning av håndskjelett og tenner

Siden både hånd og visdomstann er ferdig utviklet sent i tenårene eller tidlig i tjuårene, er det vanskelig å avgjøre hvorvidt en person er over eller under atten år. Dette omtales i denne manualen som *endestadieproblematikk* og er nærmere forklart i Figur 2. Enkelte land utfører derfor også en

vurdering av ben som modner senere (11, 12). Her er særlig kragebeinet (clavicula) vanlig å avbilde. Til dette er det vanlig å anvende CT (computertomografi), men ettersom dette medfører mer stråling enn et vanlig røntgenbilde og kragebeinet ligger i et område nær kjertler og organer, er terskelen høyere for å utføre denne testen (14). Erfaringsgrunnlaget ved bruk av kragebeinet er også begrenset, særlig når det gjelder regionale forskjeller (3). I Sverige har man for eksempel valgt å satse på MR (magnetisk resonans) av kneet sammen med gradering av visdomstann for å kunne avgjøre hvorvidt en person er over eller under atten (18, 19).

Metoder basert på utvikling av skjelett og tenner har et felles underliggende problem i at variasjonen i den naturlige biologiske utviklingen er stor (1, 2). Dette vil ikke forsvinne selv om man forsker mer på metodene, ettersom variasjonen ligger i menneskets biologi. Utviklingen av håndskjelett og tenner er også preget av at de stopper sent i tenårene/tidlig i tjuårene (endestadieproblematikk, Figur 2), noe som gir store utfordringer når man skal lage en modell for å avgjøre hvorvidt en person er voksen eller barn. Visdomstenner har en senere utvikling, og dermed også et senere endestadium, enn hånd og er derfor bedre egnet som grunnlag i aldrene 17-19 år.

6.1 Aldersestimering basert på håndrøntgen

Når det er tatt et røntgenbilde av hånd og håndrot, kan man vurdere bildet opp mot et graderingssystem som sier noe om utvikling av skjelettet (skjelettalder). Det finnes flere slike graderingssystemer. Enkelte av disse, blant annet Greulich & Pyle-atlasen (GP-atlasen, Figur 3), fungerer ved at man skjønnsmessig finner bildet som ligner mest (20), mens andre er basert på at man scorer forhåndsdefinerte bein og deres utviklingsstadium og ender opp med en totalsum som gir et estimat av alder (gjelder blant annet Tanner og Whitehouse metodene kalt TW1, 2 og 3) (21, 22). Det mest brukte systemet, som det også finnes flest vitenskapelige publikasjoner på, er GP-atlasen. Dette er også det graderingssystemet for hånd/håndrot som vi anbefaler til bruk ved aldersvurderinger i Norge.

Greulich & Pyle-atlasen

«The Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist» ble første gang publisert i 1950 og er fremdeles en av de mest brukte referansenormene for å vurdere skjelettalder. Atlasen består av referansebilder for jenter og gutter separat, og strekker seg fra fødsel opp til 18 år for jenter og 19 år for gutter. Ved siden av hvert bilde står det angitt en skjelettalder og en beskrivelse av viktige endringer man kan observere for denne skjelettalderen. Metoden fungerer i praksis slik at den som vurderer røntgenbildet finner det bildet i atlasen som ligner mest.



Figur 3. Om Greulich & Pyle-atlasen. Graderingssystemet for utvikling av skjelett som er anbefalt brukt ved aldersvurderinger i Norge, er Greulich & Pyle-atlasen.

GP-atlasen ble opprinnelig utviklet for å avgjøre om et individ med en kjent kronologisk alder hadde en skjelettutvikling som falt innenfor normalområdet. Dette beskrives i to tabeller i atlasen som heter tabell V og tabell VI (20). Tabellene er bygget opp slik at de inkluderte individene først er gruppert etter kronologisk alder (for eksempel alle gutter 16 år) og resultatene for deres estimerte skjelettalder er oppgitt gruppevis med gjennomsnitt og standardavvik av skjelettalder. Disse resultatene er ikke

direkte overførbare til en situasjon der man ønsker å gjøre «det motsatte»: å estimere ukjent kronologisk alder basert på skjelettutviklingen. Man kan med andre ord ikke avlese en kronologisk alder direkte fra GP-atlasen.

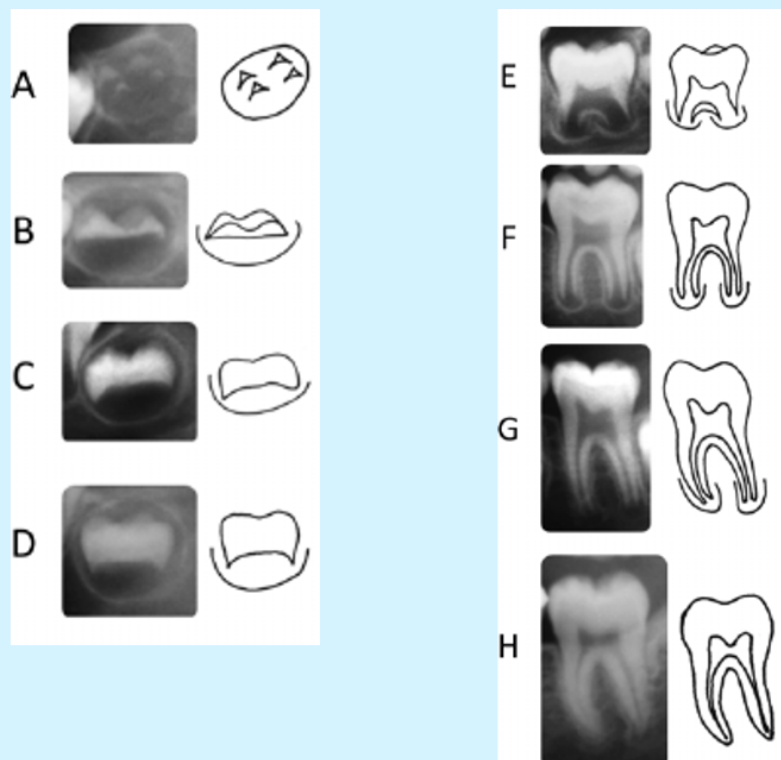
Det finnes en rekke studier som har undersøkt sammenhengen mellom utviklingsstadier av skjelett og kronologisk alder, disse omtales videre i del 6.1.

6.2 Alderestimering basert på tannrøntgen

Utvikling av tenner graderes ved hjelp av ulike systemer basert på tannmodning av krone og rot. De ulike graderingssystemene har ulike antall stadier og kan derfor ikke sammenlignes med hverandre. Eksempler på graderingssystemer er Demirjian (Figur 4), Goldstein og Tanner fra 1973 (8 stadier kalt A til H) (23) og Gleiser and Hunt fra 1955 (15 stadier) (24). Det finnes flere variasjoner av den sistnevnte, som for eksempel Moorrees et al, 1963 (14 stadier) (25), Haaviko et al, 1970 (12 stadier) (26), Kullmann et al, 1992 (7 stadier) (27) og Köhler et al, 1994 (10 stadier) (28).

Demirjians gradering av visdomstannen

Demirjians gradering av visdomstann har best vitenskapelig dokumentasjon og er derfor det graderingssystemet vi anbefaler til bruk i Norge. Vi har valgt å bruke venstre visdomstann i underkjeven (benevnes 38) siden denne har mest vitenskapelig dokumentasjon. Figuren nedenfor viser oversikt over Demirjians tannutviklings-stadier, som er delt inn i åtte, A-H, hvor de fire første er kronestadier og de fire siste er rotstadier. Metoden fungerer i praksis slik at man finner stadiet som best beskriver visdomstannen på røntgenbildet til individet som skal aldersvurderes.



Figur 4. Demirjians gradering av tenner (jeksler). Det er Demirjians gradering av tenner som inngår i BioAlder.

Det finnes en rekke studier som har studert sammenhengen mellom utviklingsstadier av visdomstenner og kronologisk alder, disse omtales mer i del 7.2.

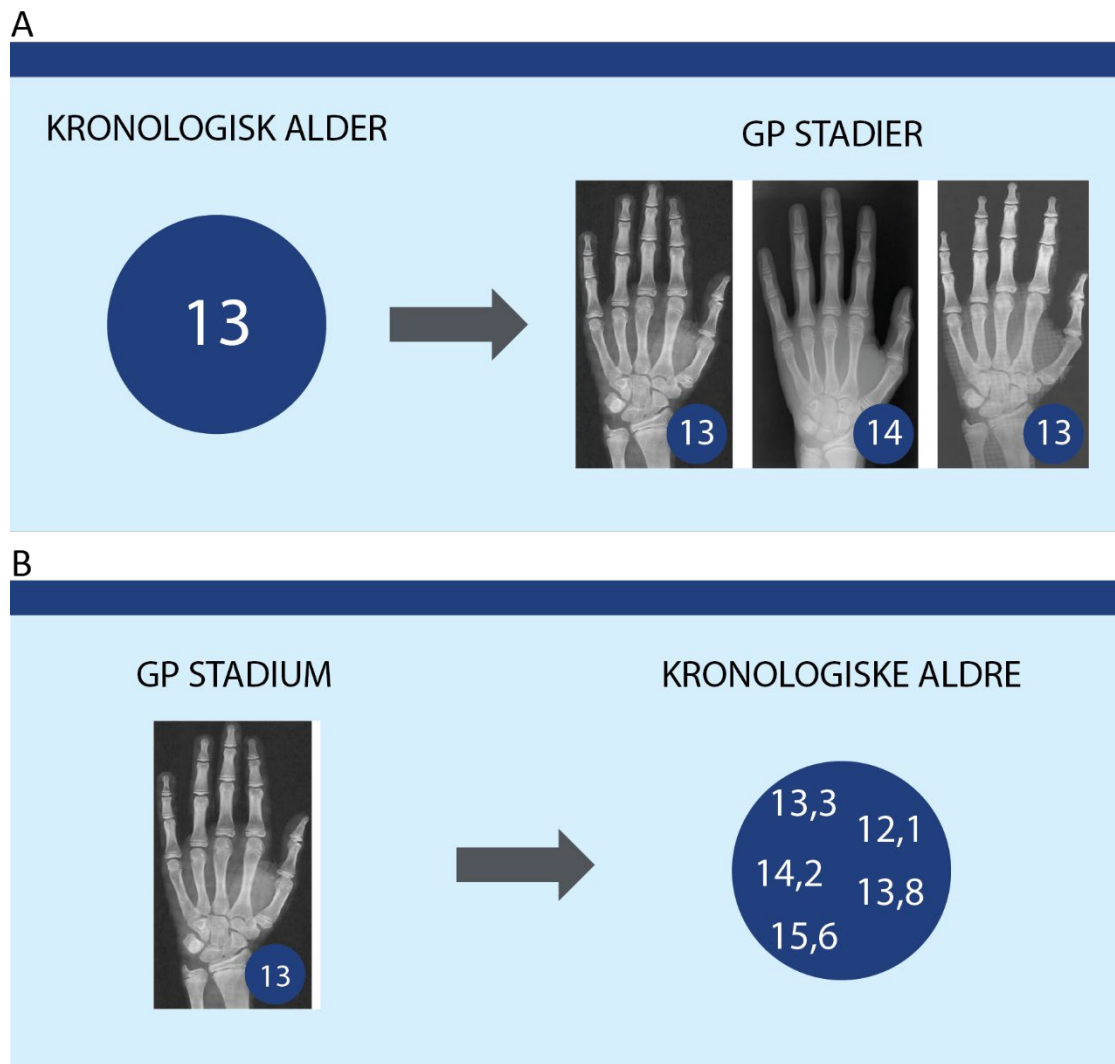
7 Studiene som inngår i BioAlder

Studiene som inngår i BioAlder baserer seg på Greulich & Pyle for skjelettutvikling av hånd, og Demirjians gradering av tenner. Metodene og studiene ble evaluert i hver sin kunnskapsoppsummering i perioden februar 2016 til mars 2017, skrevet i samarbeid med Folkehelseinstituttet (1, 2) r. Kunnskapsoppsummeringene resulterte i to internasjonale publikasjoner (6, 7). BioAlder og den statistiske metoden er også publisert i hver sin fagfelleverderte artikkel (8, 9).

7.1 Studier på håndskjelett

Studiene på dette området fremstiller vanligvis resultatene sine på én av to måter (Figur 5). Begge fremstillingene forutsetter en kjent kronologisk alder og en observert skjelettalder, eller GP-stadium. Studiene på området kan derfor hovedsakelig deles i to kategorier (Figur 5):

- A) **Studier som beskriver modning av skjelettet:** tar utgangspunkt i kronologisk alder og fremstiller gjennomsnitt og varians av skjelettalder (GP-stadier) for hvert alderstrinn samlet.
- B) **Studier som beskriver kronologisk alder:** tar utgangspunkt i skjelettalder (GP-stadium) og fremstiller gjennomsnitt og varians av kronologisk alder for alle individer i samme skjelettstadium samlet.



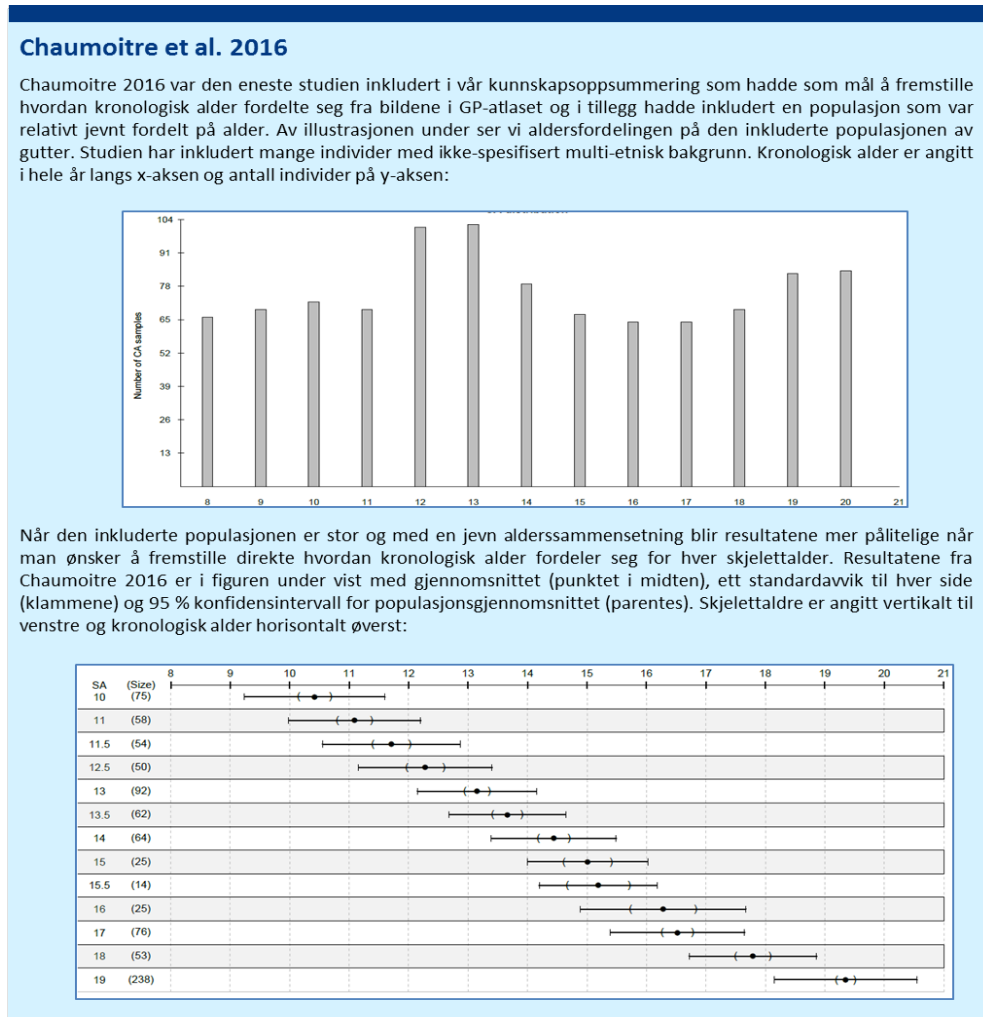
Figur 5. To ulike fremstillinger av resultater i artikler som ser på skjelettstadium sammenlignet med kronologisk alder. A) grupperer individer etter kronologisk alder og B) grupperer individer etter resultat av estimert skjelettalder.

De to fremstillingsmåtene har med andre ord to forskjellige utgangspunkt, der A grupperer individene etter kronologisk alder mens B grupperer dem etter resultatet av estimert skjelettalder før resultatene fremvises. Ettersom alle artikler oppgir resultater gruppevis med gjennomsnitt og standardavvik, er det ikke uten videre mulig å «regne seg tilbake» til en kronologisk alder for hvert individ i de studiene som beskriver skjelettalder. De to fremstillingene er ikke direkte sammenlignbare, og det ble i kunnskapsoppsummeringen derfor utført to separate analyser av artiklene som hadde de to ulike fremstillingsmåtene.

For artiklene med fremstilling A (15 stykker) ble det utført en meta-analyse. Hovedfunnet fra denne var at samsvaret mellom skjelettalder og kronologisk alder var relativt godt for moderne populasjoner, der forskjellen sjeldent var mer enn ett år på gruppenivå.

Det var kun fire artikler med fremstilling B. Av disse hadde tre av dem en inkludert populasjon som ikke var jevnt fordelt på alder, og når dataene fremstilles vil resultatene preges av det som kalles

aldersmimikering (se Figur 7). Vi sto dermed kun igjen med èn studie med fremstilling B (Chaumoitre 2016) som hadde mer pålitelige resultater. Denne studien er en relativt stor studie på en ikke-spesifisert multi-etnisk populasjon i Marseille (se Figur 6). Den er således en godt utført moderne studie på en populasjon av blandet etnisk opprinnelse.



Figur 6. Om studien Chaumoitre et al. 2016 (29). Denne studien er den eneste av de inkluderte med jevn fordeling av alder i testpopulasjonen.

7.2 Studier på gradering av visdomstenner

Vi fant totalt 21 relevante studier på gradering av visdomstenner der Demirjians gradering er benyttet, alle publisert etter 2005. De var fra 15 ulike land i alle verdensdeler unntatt Australia. Studiene presenterte gjennomsnittlig alder med standardavvik for deltakerne i hvert enkelt av utviklingsstadiene. Gjennomsnittlig kronologisk alder for de ulike tannutviklingsstadiene varierte mye fra studie til studie. I kunnskapsoppsummeringen fant vi at resultatene i høy grad var påvirket av hvilken aldersgruppe som var valgt og antall inkluderte individer i hver aldersgruppe. Denne skjevheten er tidligere beskrevet som aldersmimikering (se Figur 7) og dette fører til at gjennomsnittsalder og standardavvik for hvert stadium blir sterkt preget av hvordan studien har valgt ut antall deltakere i

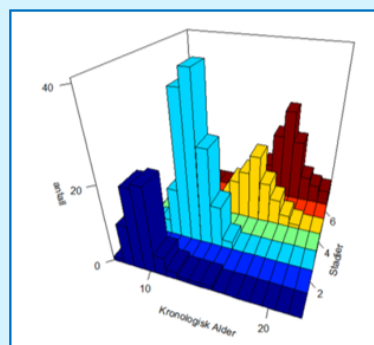
hver aldersgruppe og aldersspennet på deltakerne. Kun noen få av studiene var utført på en slik måte at de gir en god nok beskrivelse av metodens evne til å anslå alder. På grunn av ulikheten i studiedesign kunne vi ikke slå sammen studiene i en metaanalyse og derfor ikke konkludere om hvorvidt det finnes forskjeller i utvikling av visdomstener mellom populasjoner fra ulike regioner.

Aldersmimikering

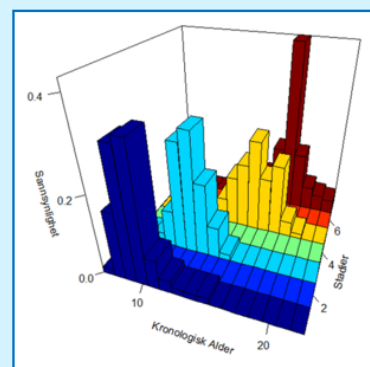
Litt forenklet kan en resultattabell fra studier innen tannutvikling se ut som dette. Her er hver kolonne ett tannstadium, og hver rad ulike kronologiske aldre. Tabellene viser hvor mange individer fra hvert hele kronologiske år som har blitt vurdert til de fire ulike tannstadiene. Vi kaller denne fremstillingen en «opptellingstabell».

	A	C	E	G
7	1	0	0	0
8	11	2	0	0
9	21	4	0	0
10	22	13	0	0
11	5	37	0	0
12	2	41	1	0
13	1	25	5	0
14	1	11	10	0
15	1	2	13	5
16	0	0	18	9
17	0	0	11	18
18	0	0	7	25
19	0	0	3	17
20	0	0	1	7
21	0	0	0	5
22	0	0	0	4

Resultatene fra en opptellingstabell kan også fremvises i et tredimensjonalt søylediagram der stadiene er markert med ulike farger. Høyden på søylene indikerer hvor mange individer av en viss kronologisk alder med et gitt tannstadium.

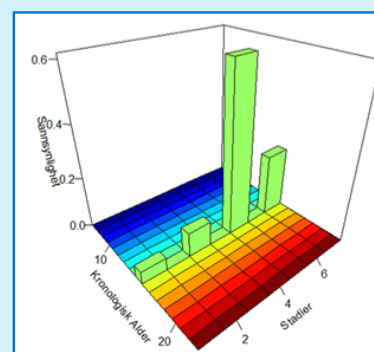


Effekten av aldersmimikering kan demonstreres ved å endre på antall inkluderte individer av en viss alder. Her har vi lagt til 30 individer med alder atten år. Da vil søylediagrammet endre seg for attenåringene. I diagrammet ser man at det gir et stort utslag for stadiene merket i gult og brunt. Dersom man publiserer slike resultater direkte, og angir gjennomsnitt og standardavvik for hvert stadium, ser man hvordan dataene «etterligner» eller «mimikerer» den inkluderte populasjonen. Derfor kalles denne skjevheten «aldersmimikering».



Hvordan løse problemet?

En måte å løse problemet som aldersmimikering lager, er å betrakte fordelingen av individer «andre veien». Altså at man ikke beskriver hvert stadium, men heller beskriver fordelingen av stadier innenfor hvert kronologiske år. Man ønsker da å se nærmere på fordelingen som er markert i grønt på illustrasjonen til høyre. Hvis man i tillegg sier at summen av søylene for hver kronologiske alder skal bli 1 til sammen (altså normaliserer), vil denne fremstillingen ikke bli utsatt for aldersmimikering.



Figur 7. Aldersmimikering i studier av biologisk aldersvurdering. Figuren forklarer konseptet aldersmimikering, der aldersfordelingen i studiepopulasjonen vil påvirke gjennomsnitt og standardavvik.

7.3 Om regionale forskjeller

7.3.1 Utvikling av håndskjelett

Kunnskapsoppsummeringen på håndrøntgen antyder at det kan finnes forskjeller på mer enn ett år mellom populasjoner fra ulike deler av verden, men at så store forskjeller er sjeldent (1). En studie som baserer seg på automatisert avlesning av håndrøntgenbilder (softwaren BoneXpert) viser tilsvarende (30), at det kan finnes opp til ett års forskjell i snitt for studier fra ulike deler av verden. Det er likevel uavklart hvorvidt disse variasjonene skyldes regionale genetiske forskjeller, om det dreier seg om variasjoner i for eksempel kosthold og miljø. Det er også mange populasjoner i verden som ikke er studert. Kartlegging av de regionale forskjellene ville ha blitt et svært omfattende prosjekt, og å kartlegge årsakene til forskjellene ville vært meget utfordrende, all den tid variasjonen skyldes mange og dels ukjente faktorer.

7.3.2 Utvikling av visdomstenner

Studematerialet innen tann (Demirjians gradering av visdomstannen) er begrenset ettersom de fleste studiene vi identifiserte i kunnskapsoppsummeringen vår (2) hadde en inkludert populasjon som var skjevt fordelt på alder, noe som førte til aldersmimikering (se Figur 7) og upålitelige resultater. Vi endte derfor opp med kun noen få studier vi kunne bruke.

Studiene Lee 2009 (31), Li 2012 (32) og Johan 2012 (33) er studier som i stor grad har et godt studiedesign og ikke er preget av aldersmimikering (Tabell 2). Man kan argumentere med at resultatene fra disse ikke er representative for andre regioner og folkegrupper. Samtidig ser man en like stor variasjon i resultater mellom disse studiene som man finner ved å sammenligne dem med en studie fra Botswana, som også har et pålitelig studiedesign (34). En godt utført studie av Liversidge et al. (35) viser små forskjeller i utvikling av tredjemolar mellom ulike populasjoner. De foreslår at bruk av statistiske analyser og datasett som unngår aldersmimikering, er viktigere enn populasjonsspesifikke datasett.

STUDIER, Land	Stadium F (gj.snitt)	SD	Stadium G (gj.snitt)	SD
Lee 2009, Korea	16,7	1,4	18,6	1,6
Li 2011, Sør Kina	18,0	2,5	19,2	2,2
Johan 2014, Malaysia	17,03	1,4	19,03	2,03
Cavric 2016, Botswana	16,60	1,56	18,30	1,57

Tabell 2. Tabellen viser gjennomsnittlig alder og standardavvik (SD) for Demirjians stadium F og G av tredje molar for fire studier med et godt studiedesign.

7.3.3 Konklusjon

Eventuelle regionale forskjeller i modning av skjelett og tenner kan ha ulike årsaker som arvelige faktorer (regional genetisk heterogenitet) eller ytre forhold (kosthold, klima, etc.). Mange studier peker på at slike regionale forskjeller finnes, både for modning av hender og tenner. Disse studiene har imidlertid ofte heterogenitet i studiedesign eller måten å oppgi resultater på, noe som gjør dem vanskelige å sammenligne for å skape seg et totalbilde. Aldersmimikering (se Figur 7) kan helt eller

delvis forklare de sprikende resultatene som har blitt tilskrevet regionale forskjeller. Hvor mye regionale forskjeller betyr for resultatet er derfor fortsatt uklart. Effekten av systematiske forskjeller i graderingene i de ulike studiene er kun delvis undersøkt.

7.4 Situasjonen etter kunnskapsoppsummeringene

En av målsetningene med kunnskapsoppsummeringene vi utførte var å skaffe oppdaterte data til å lage et nytt system for aldersvurderinger. Det var derfor nedslående at vi satt igjen med betydelig mindre anvendelige studier enn vi hadde forventet. På den annen side fikk vi innsikt i utfordringene i studiedesign, og det ga oss et godt utgangspunkt for å jobbe mot en løsning. Alle studiene oppga resultatene gruppevis, og mange av dem var preget av aldersmimikering (se Figur 7). For å kunne benytte oss av informasjonen som ligger i disse studiene, satte vi i gang et prosjekt som ved hjelp av statistisk modellering fremstiller data på en helt ny måte.

8 Statistisk modellering av data fra inkluderte studier

8.1 Hensikt

Hensikten med arbeidet vi har utført er å få et så komplett bilde som mulig av hva de ulike stadiene i Greulich & Pyle-atlasen og Demirjians gradering «forteller» oss om kronologisk alder. Det vanlige da er å beskrive hvordan kronologisk alder fordeler seg for hvert stadium. For å forstå eventuelle regionale forskjeller er vi avhengig av å inkludere studier fra ulike deler av verden. Jo flere observasjoner man kan få fra ulike geografiske regioner, desto bedre kan man anta at metoden vil være i stand til å estimere kronologisk alder for individer med ulik bakgrunn. For å bygge en modell for dette ønsket vi helst såkalte individdata: altså kronologisk alder og stadium for hvert enkelt individ i en studie. Ved bruk av data i et slikt format kan man unngå aldersmimikering. Vi har mottatt datasett med individdata fra forfattere vi har kontaktet direkte. I tillegg begynte vi å se på om en matematisk modellering kunne fremskaffe slike data fra de øvrige studiene der man kun har data på gruppenivå. Vi benyttet oss av studier vi hadde funnet gjennom arbeidet med kunnskapsoppsummeringene, samtidig som vi brukte PubMed for å identifisere helt nye publikasjoner.

Målet vårt var å si noe om hvordan kronologisk alder fordeler seg for gitte stadier, for deretter å angi et prediksjonsintervall for alder og en sannsynlighet for om et individ er under en gitt aldersgrense (for mer informasjon om dette, se Figur 13).

8.2 Studier som kan brukes til modellering

Studiene på hånd og tann består av grunndata (observasjoner) som er på det samme grunnleggende formatet: alle individer har en kjent kronologisk alder og et observert utviklingsstadium. Dette registreres for hvert individ i studien. Hvis vi for enkelthets skyld sier at det kun finnes fire stadier, nummerert med romertall I-IV, så kan et tenkt datasett på 20 individer se ut som i Tabell 3.

Individ	Kronologisk alder	Stadium
1	9,2	I
2	10,7	I
3	10,9	I
4	11,3	II
5	11,5	I
6	12,3	II
7	12,8	I
8	13,1	II
9	13,7	II
10	13,7	II
11	14,5	III
12	15,3	II
13	15,7	III
14	16,2	III
15	16,9	IV
16	17,5	IV
17	17,6	III
18	18,1	IV
19	18,6	IV
20	19,4	IV

Tabell 3. Eksempel på et tenkt datasett bestående av 20 individer fordelt på fire ulike stadier.

For Demirjians gradering av tenner finnes det kun åtte stadier, angitt med bokstavene A-H (23). For Greulich & Pale-atlasets anvendelse på håndskjelettet finnes det flere stadier (som regel ett stadium for hvert år og noen ganger også halvårige bilder), og hvert stadium er gitt en alder i år (20). Dette gjør at man kan gi individet en «skjelettalder» og dermed få et numerisk system både for kronologisk alder og skjelettalder. Dette står altså i motsetning til Demirjians gradering av tenner, der man bruker bokstaver for stadiene og dermed ikke har noen «tannalder».

Som beskrevet over oppgir studiene de samlede resultatene på forskjellig måte. De dataformatene vi kunne jobbe videre med er på til sammen fire formater (kalt Type 1-4, Figur 8).

Dataformater som er inkludert i BioAlder

- Type 1** Data på individbasert format
- Type 1b** Individdata hentet ut av punktplott fra publiserte studier
- Type 2** Opptellingstabell med antall individer for hvert stadium innen hvert hele år
- Type 3** Tabeller med informasjonen om gjennomsnitt og standardavvik av kronologisk alder for gitte stadier (skjelettalder eller tannstadium)
- Type 4** Tabeller med informasjonen om gjennomsnitt og standardavvik av kronologisk alder og skjelettalder innen hvert hele år

Figur 8. Dataformater for studiene inkludert i utviklingen av BioAlder.

8.2.1 Type 1 data

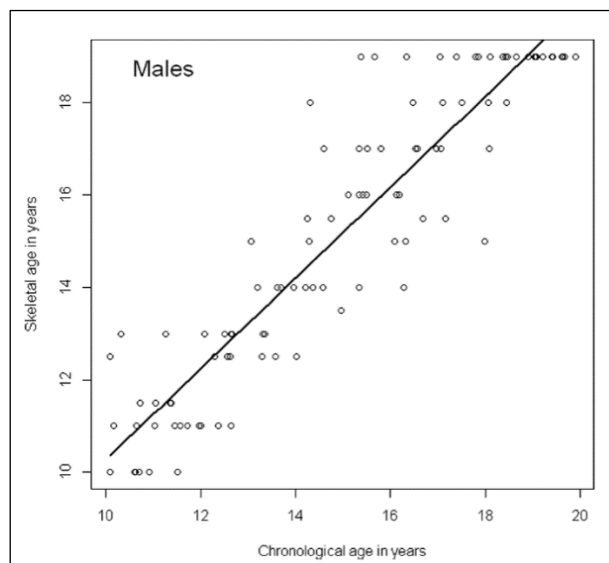
Type 1 data er det optimale dataformatet for bruk i BioAlder, der nøyaktig kronologisk alder og stadium er angitt for hvert enkelt individ. Dette er typisk en liste der dataene for hvert individ er gitt på de enkelte radene (Tabell 4).

Gender	Chronological age	GP stage
1	12	11,5
1	14,1	14
0	11	11
0	13	13
1	14,3	14
1	10,1	11
0	11,9	13
0	12,8	13
0	10	10
1	13,9	13,5
1	12,9	12,5

Tabell 4. Eksempel på type 1 data.

8.2.2 Type 1b data

I type 1b data er datapunkter for hvert enkeltindivid (kjent kronologisk alder og observert skjelettalder), hentet ut fra punktplott i studier der vi ikke har fått tilgang på Type 1 data fra tabell (Figur 9). For å trekke ut datapunktene har vi benyttet programvare som lokaliserer punktene i plottene. Utfordringen med denne type data er punkter som faller oppå hverandre, og som fører til at noen punkter ikke vil bli inkludert fordi de ikke oppdages av programvaren.



Figur 9. Eksempel på punktplott fra Zabet et al. 2015 (36).

8.2.3 Type 2 data

I dataformatet av Type 2 oppgis det hvor mange individer for hvert hele kronologiske år som har blitt vurdert til hvert stadium. Disse tabellene oppgir stadiene horisontalt på øverste rad og kronologisk alder vertikalt i venstre kolonne (Tabell 5). Utfordringen med denne typen data er at kronologisk alder kun er angitt i hele år.

Frequency of the Demirjian's stage of tooth 38.												
Age	Demirjian's stage								Total	Female	Total	
	Male				Total							
	A	B	C	D	E	F	G	H				
7	1								1	5	1	6
8	11	1	2						14	14		14
9	21	8	4						33	22	7	30
10	22	20	13	1					56	12	19	47
11	5	19	37	2					63	10	11	60
12	2	5	41	8	1				57	6	10	59
13	1	4	25	21	5	1			57	2	1	64
14	1		11	20	10	5			47	1	1	69
15	1		2	13	13	27	5		61	1	4	84
16		1		12	18	24	9		64	3	26	106
17				5	11	22	18		56	2	11	51
18			1	7	15	25	6		54	3	16	53
19				3	3	17	32		55	6	17	62
20					1	7	47		56	3	9	56
21						1	5		57	1	4	50
22							4		55		7	50
23											3	51
24												52
Total	65	58	135	83	69	99	90	187	786	73	50	964

Tabell 5. Eksempel på type 2 data.

8.2.4 Type 3 data

Studier med resultater på dette formatet tar utgangspunkt i en skjelettalder eller et tannstadium og fremstiller gjennomsnitt (mean) og standardavvik (SD) av kronologisk alder for alle individer i samme skjelettstadium eller tannstadium samlet (Tabell 6). Her kjenner vi dermed den nøyaktige skjelettalderen eller tannstadiet til hvert individ, men den kronologiske alderen er ikke individuelt angitt.

SA	Size	CA_mean	CA_SD
10	75	10.42	1.18
11	58	11.09	1.11
11.5	54	11.71	1.16
12.5	50	12.28	1.12

Tabell 6. Eksempel på type 3 data.

8.2.5 Type 4 data

Studier med resultater på dette formatet tar utgangspunkt i kronologisk alder og fremstiller gjennomsnitt (mean) og standardavvik (SD) av skjelettalder for hver gruppe av hele kronologiske år (Tabell 7). I tillegg oppgis korrelasjonen (Pearson) mellom skjelettaldrene og de kronologiske aldrene. Her kjenner vi verken skjelettalderen eller den kronologiske alderen for hvert individ. Denne typen data har vi kun for hånd.

Size	SA_mean	SA_sd	CA_mean	CA_sd	Corr
15	9.66	1.27	10.23	0.29	0.17
12	11.08	0.65	11.49	0.28	0.13
10	12.01	0.56	12.2	0.15	0.69
11	13.04	0.58	13.37	0.22	0.71
11	13.98	0.3	14.42	0.28	0.75

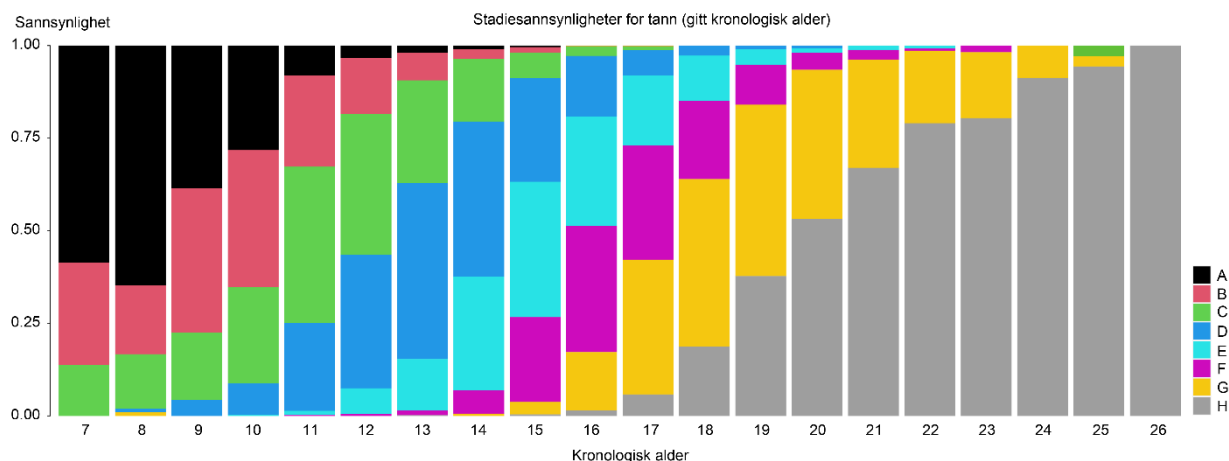
Tabell 7. Eksempel på type 4 data.

8.3 Modellering av individdata

For å kunne bruke de ulike typene data i BioAlder, var det nødvendig å bruke velkjente matematiske metoder for å modellere data som ikke var av type 1 eller 1b, slik at vi stod igjen med stadium og kronologisk alder for alle individene som skulle brukes. Modellering av individdata utdypes i vedleggets del A.4.

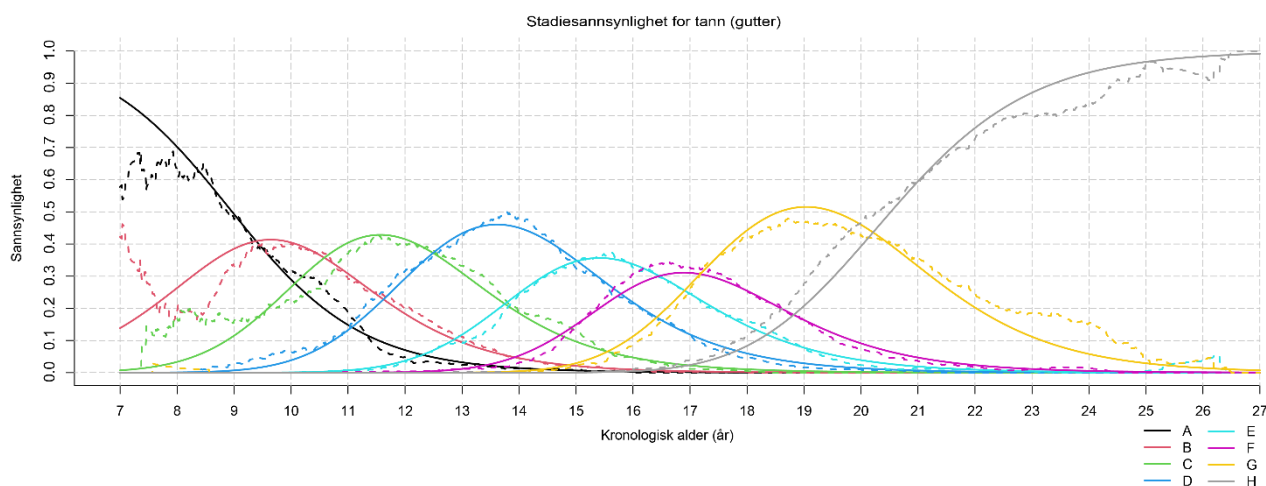
8.4 Fra individdata til sannsynligheter

Ved hjelp av individdata som vi har samlet inn og/eller generert fra gruppedata som beskrevet ovenfor, kan det bygges en fordeling av sannsynlighet for å være i de ulike stadiene for en gitt kronologisk alder (dette er også beskrevet i vedleggets del A.2). En måte å modellere dette på er å betrakte et alderssegment og se på hvor stor andel av individene som faller innenfor ulike stadier. I Figur 10 har vi vist en slik modellering med stadiene.



Figur 10. Andel av individene (gutter) med tanndata som inngår i BioAlder (i hele årsgrupper) som faller innenfor de ulike stadiene. Stadiene er angitt i ulike farger.

Med dette verktøyet ønsker vi å kunne angi alder med større presisjon enn kun hele år. For å oppnå det bruker vi en regresjonsmodell av typen transisjonsmodell (37). En slik modell vil gi en jevn funksjonstilpasning til dataene. En viktig antagelse for en slik type modell er at stadiene antas å komme i en ordnet rekkefølge når alder økes: Først kommer første stadiet, deretter det neste osv., og til slutt et endestadium som markerer det endelige stadiet i metodens system. Det spesielle med denne modellen er at den tar høyde for at «siste stadiet aldri tar slutt», det vil si at det er like sannsynlig å ha siste stadiet om du er 25 år eller 50 år (gitt at de andre stadiene er avsluttet). I Figur 11 ser vi et eksempel på en slik modell. Her ser vi at sannsynligheten for å være i et stadium er en funksjon av alder som er tilpasset dataene. For å kontrollere at denne modellen passer med dataene bør man sjekke at modellen stemmer overens med observasjonene direkte (se Figur 11 for eksempel). For mer informasjon om de resulterende modellene og modellvalidering for verktøyet, se del A.2 i vedlegget.



Figur 11. Figuren viser andel gutter som faller innenfor de ulike stadier for tann for gitt kronologisk alder når man betrakter et alderssegment innenfor 1 år og flytter segmentet fra 7 til 27 år.

8.5 Fordeling av kronologisk alder gitt observert stadium

Over har vi kun beskrevet stadiesannsynligheten for gitte kronologiske aldre. Den egentlige hensikten vår er å beskrive hvordan kronologisk alder fordeler seg for et gitt stadium. Altså, dersom et individ har et GP-stadium av håndskjelettet og/eller et Demirjian-stadium av visdomstannen, hva er da sannsynlig kronologisk alder for dette individet? Dette kan vi angi ved å bruke Bayes' formel til å beskrive aldersfordelingen for det stadium som er observert:

Aldersfordeling for stadium = Sannsynlighet for stadium (alder) * antatt aldersfordeling * konstant

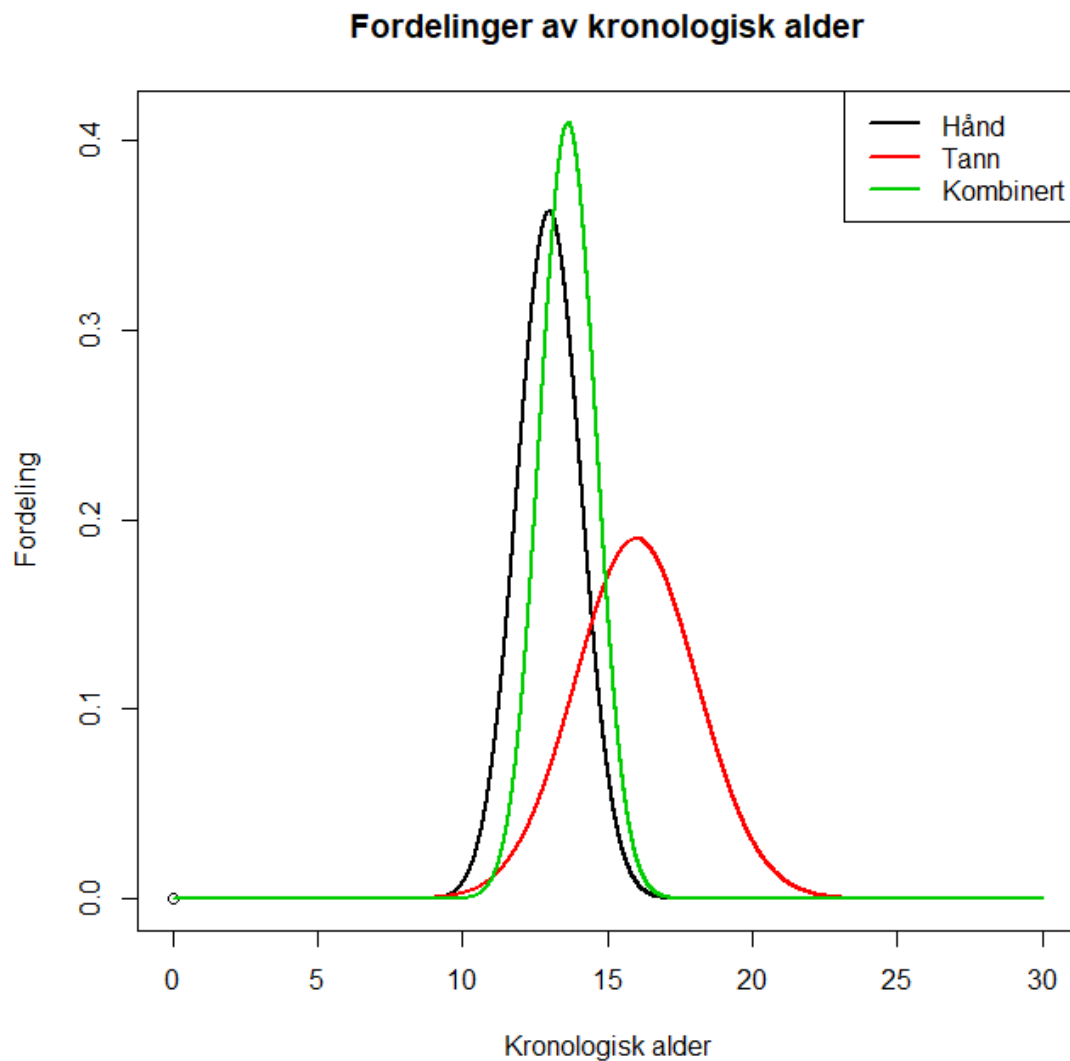
Bayes' formel, eller Bayes' teorem en mye brukt beregningsmetode som angir sannsynligheten for at noe inntreffer gitt en annen hendelse, for eksempel alder gitt observert stadium.

På denne måten kan vi fremstille de endelige resultatene for de to metodene. «Konstant» i formelen over er en tallverdi slik at arealet til aldersfordelingen for et gitt stadium er lik én. I verktøyet antar vi en jevn aldersfordeling. Mer om dette i avsnitt 9.2 i vedleggets del A.7.

8.6 Kombinasjon av hånd og tann

På grunn av den store biologiske variasjonen som gjør seg gjeldende i metodene er det ønskelig å kombinere håndstadiet og tannstadiet for et individ for å få et mer presist estimat for kronologisk alder. Det er vist at det ikke er sammenheng mellom feilestimering av alder ved hjelp av hånd og tann og man kan derfor anta at de to metodene er uavhengige (16). I praksis vil det si at man kan multiplisere fordelingene av kronologisk alder for de to metodene for å få en felles fordeling av kronologisk alder basert på et utviklingsstadium for tann og en skjellettalder for hånd kombinert (se Figur 12). Dette forutsetter selvsagt at røntgenbildene for disse to metodene er tatt på omtrent samme tid. Mer om dette i vedleggets del A.8.

Dersom de to utviklingene hadde vært avhengige av hverandre hadde situasjonen vært en helt annen. I seksjon **A.8.1** av vedlegget illustrerer vi hvor stor betydning en moderat avhengighet har å si for den kombinerte aldersfordelingen.



Figur 12. Figuren viser hvordan fordelingen av to metoder slås sammen dersom disse antas **uavhengig**. For hver gitte kronologiske alder multipliseres verdien av funksjonen for henholdsvis hånd og tann med hverandre, for deretter å normaliseres (arealet under hver av kurvene skal være én).

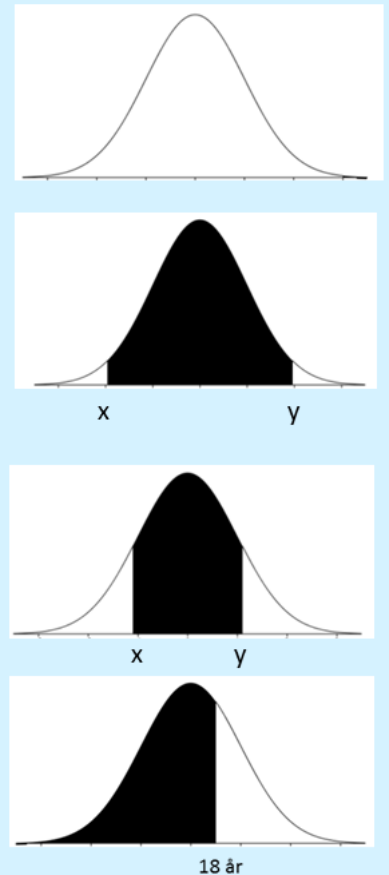
Om statistikken bak verktøyets fremstilling av resultatene

Resultatet i BioAlder er basert på fordelinger som beskriver spredningen av kronologisk alder for et gitt observert stadium. For eksempel kan dette være en normalfordeling der den mest sannsynlige alderen er midtpunktet (gjennomsnittet). Andre mer sannsynlige verdier vil ligge nærme dette midtpunktet og mer sjeldne verdier vil ligge langt fra midtpunktet.

Et 95% prediksjonsintervall $[x, y]$ for alder innebærer at dersom man hadde testet en populasjon som er representativ for den populasjonen verktøyet er utviklet på, forventer vi at alderen for 95 prosent av individene faller innenfor dette intervallet (altså være mellom x og y år). Til høyre er dette intervallet markert i sort. 2,5% av individene vil falle utenfor i det nedre hvite feltet (altså være under x år) og de resterende 2,5% utenfor i det øvre hvite feltet (altså være over y år).

Dersom man spesifiserer en lavere grad av sikkerhetsmargin, for eksempel 75%, vil prediksjonsintervallet bli smalere (se figuren til høyre). Ettersom kurven på fordelingen er buet, og man er interessert i arealet under kurven, er det tydelig at 75% intervallet er betydelig smalere enn 95% intervallet.

Hvis man skal angi hvor stor andel av individene som forventes å ligge under en gitt aldersgrense, f.eks. 18 år, så kan man betrakte arealet under fordelingen opp til denne gitte grensen. Dette kan illustreres som figuren til høyre.



Figur 13. Om statistikken bak verktøyets fremstilling av resultatene.

9 Resultater som brukes i BioAlder

9.1 Oversikt over studier som brukes i BioAlder 1.3b

Datagrunnlaget for hånd er basert på studiene gitt i Tabell 8.

Format	Referanse	Gutter	Jenter	Land	Aldersspenn
Type 1	Saadé 2017 (38)	115	129	Libanon	9-16
Type 1	Santos 2011 (39)	136	94	Portugal	12-20
Type 1	Van Rijn 2001 (40)	178	197	Nederland	9-20
Type 1	Zafar 2010 (41)	165	64	Pakistan	7-18
Type 1	Tise 2011 (42)	359	126	Italia	11-19
Type 1	Alcina 2018 (43)	312	293	Spania	7-19
Type 1	Yilmaz 2018 (44)	333	379	Tyrkia	10-15
Type 1b	Buken 2007 (45)	231	219	Tyrkia	11-19
Type 1b	Hackman 2013 (46)	145	0	Skottland	8-20
Type 1b	Haiter-Neto 2006 (47)	115	105	Brasil	7-15
Type 1b	Kim 2015 (48)	60	40	Sør-Korea	7-12
Type 1b	Paxton 2013 (49)	112	67	Australia	7-18
Type 1b	Schmidt 2007 (50)	172	0	Tyskland	8-18
Type 1b	Zabet 2015 (36)	98	87	Frankrike	10-19
Type 3	Chaumoitre 2016 (29)	886	673	Frankrike	7-20
Type 4	Bala 2010 (51)	59	59	India	10-14
Type 4	Cantekin 2012 (52)	259	351	Tyrkia	10-17
Type 4	Chiang 2005 (53)	141	70	Taiwan	10-17
Type 4	Griffith 2007 (54)	281	105	Kina	10-18
Type 4	Koc 2001 (55)	185	0	Tyrkia	10-17
Type 4	Mohammed 2015 (56)	270	270	India	10-18
Type 4	Nahid 2010 (57)	32	45	Iran	10-14
Type 4	Patel 2015 (58)	56	60	India	10-16
	Totalt	4700	3433		

Tabell 8. Alle studier på hånd som inngår i BioAlder. Studiene er oppgitt med dataformat, antall inkluderte individer, land og aldersspenn på den inkluderte populasjonen.

Datagrunnlaget for visdomstann er basert på studiene gitt i Tabell 9.

Format	Referanse	Gutter	Jenter	Land	Aldersspenn
Type 1	Cavric 2016 (34)	763	907	Botswana	7-23
Type 1	Malta datasett (59, 60)	553	650	Malta	8-24
Type 1	Saadé 2017 (38)	113	119	Libanon	9-16
Type 1	Jayaraman 2016 (61)	682	617	Kina	8-24
Type 1	Knell 2009 (62)	591	669	Sveits	15-22
Type 1	Hegde 2016 (63)	410	267	India	7-16
Type 1	Yilmaz 2018 (44)	70	92	Tyrkia	10-15
Type 2	Lee 2009 (31)	786	964	Sør-Korea	7-24
Type 2	Johan 2012 (33)	540	539	Malaysia	14-25
Type 2	Duangto 2017 (64)	872	983	Thailand	8-23
Type 2	Li 2012 (32)	648	760	Kina	7-23
Type 2	Liu 2018 (65)	963	1148	Kina	8-23
Type 2	Marrero-Ramos 2020 (66)	27	75	Spania	13-27
	Total	7018	7790		

Tabell 9. Alle studier på visdomstann som inngår i BioAlder. Studiene er oppgitt med dataformat, antall inkluderte individer, land og aldersspenn på den inkluderte populasjonen.

Alle referanser med dataformat type 1 er individdata vi har mottatt fra forfattere vi har henvendt oss til. Etter å ha kontaktet et titalls forfattere fikk vi tilgang til sju datasett for hånd og åtte for tann. Datasettene for hånd tilsvarer den inkluderte populasjonen i hver sin publiserte artikkel, og vi har derfor vist til artikkelen i Tabell 8. Noen av de individbaserte datasettene for tann tilsvarer ikke en enkelt publikasjon, derfor kaller vi disse referansene for «datasett» med tilhørende geografiske område i Tabell 9.

9.2 Valg av aldersspenn

Når vi benytter Bayes' formel for å predikere alder for et gitt stadium må det på forhånd gjøres en antagelse om aldersspenn av de individene som skal testes. Dette tilsvarer det samme som at en studie på forhånd må definere aldersområdet av individer som skal inkluderes i studien. Fordi vi heller ikke vet den reelle alderen for de som testes, antar vi at disse er jevnt fordelt mellom en øvre og en nedre definert alder. Dette medfører at det er teoretisk lik sannsynlighet for å være hvilken som helst av de definerte aldrene før testing. Disse antagelsene kalles for en «priori fordeling».

Vi har også testet hvordan andre valg av prior, for eksempel en normalfordeling om 17 år eller 18 år, hadde virket inn på prediksjonen, for å forsikre oss om at valget om jevn prior ikke har ugunstig effekt i prediksjonen. Dette er forklart nærmere i vedleggets del A.7.

Den nedre aldersgrensen er satt til 7 år for å skaffe til veie informasjon om alle tannstadier.

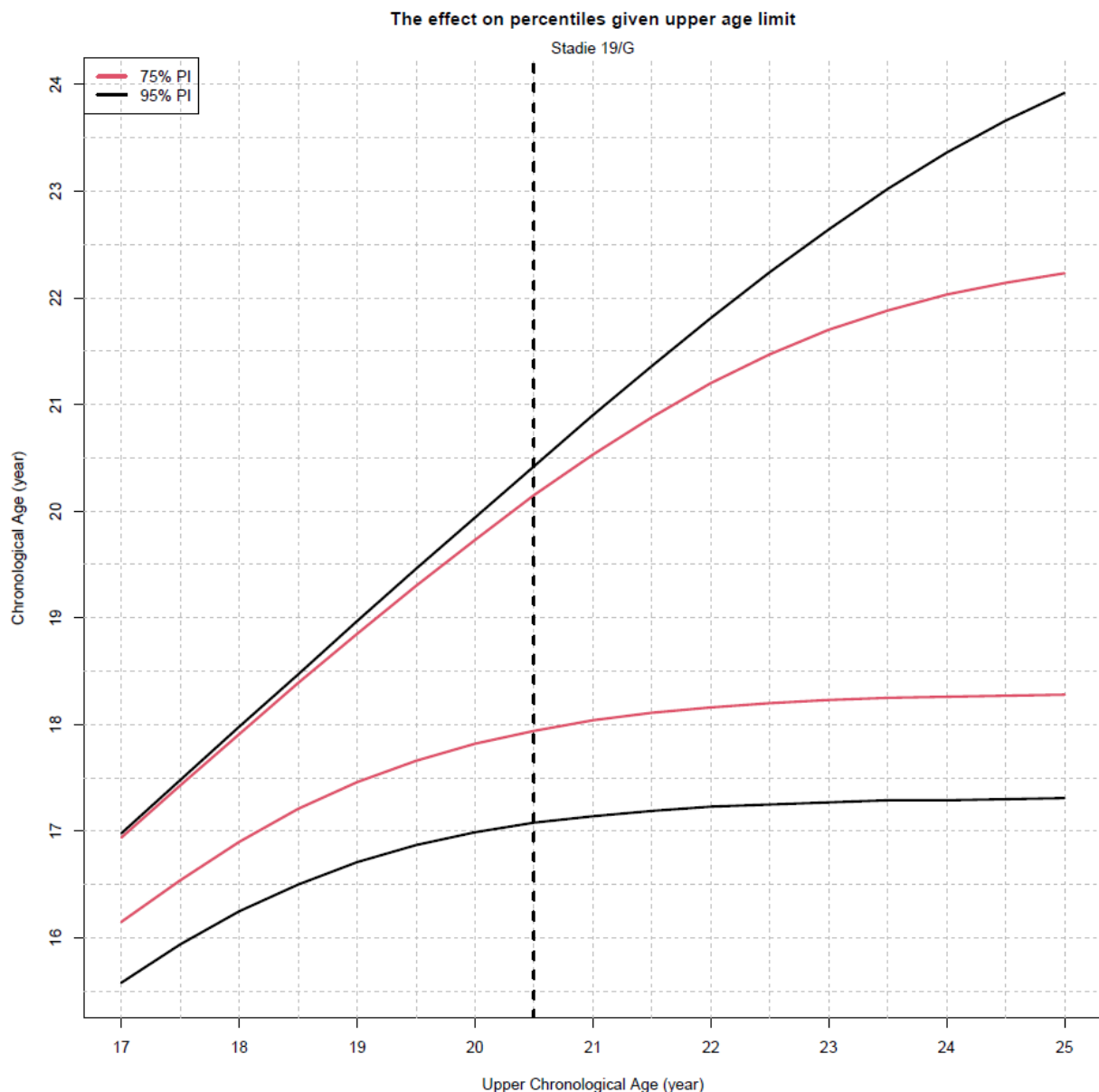
Spesifisering av den øvre aldersgrensen har en praktisk betydning for aldre rundt 18 år. 18-årsgrensen er spesielt viktig siden prioriteten for verktøyet er å redusere muligheten for at barn blir klassifisert som voksen, altså «type I»-feil.

Tabell 10 viser en oversikt over de øvre aldersgrensene for de ulike metodene og kjønn.

	Hånd	Tann	Kombinert
Gutter	20 år	20,5 år	20,5 år
Jenter	19 år	21 år	21 år

Tabell 10. Oversikt over definert øvre alder til den antatte aldersfordelingen for de ulike metodene og kjønn.

Sannsynligheten for alder i de siste stadiene som BioAlder oppgir er delvis påvirket av hva den øvre aldersgrensen settes til. Se Figur 14 for et eksempel på hvordan ulike valg av den øvre aldersgrensen påvirker prediksjonsintervallene. For å håndtere dette problemet benytter Knell et al. (62) og Olze et al. (67) den alderen som gir 50% sannsynlighet for å være i det siste stadiet. Roberts et al. (68) og Lee et al. (31) foreslår å definere øvre aldersgrensen som den alderen der nest siste stadiet på tann slutter. Dette fører til at aldersfordelingene, med unntak av siste-stadiet, beskrives fullt ut. Valget av øvre aldersgrense for hånd har ikke mye påvirkning av «type I»-feilen (se Bleka et al. (9)). For håndmetoden velger vi derfor øvre aldersgrense som den alderen der nest siste stadiet slutter: 20 år for gutter og 19 år for jenter. Med tilsvarende strategi på tannmetoden får vi aldersgrensene 23/25 år for gutter/jenter, siden aldersfordelingene for stadium G har relativt lange haler. Når vi sammenlignet denne modellen med det sveitsiske- og det botswanske datasettet observerte vi en høy risiko for «type I»-feil for det siste stadiet (stadium H). For å redusere denne risikoen definerte vi istedenfor øvre aldersgrensen som den alderen der det er 50% sannsynlighet for å være i det siste stadiet. Denne definisjonen bruker vi både for tann alene og den kombinerte metoden, siden aldersfordelingen for den kombinerte metoden er veldig lik den for tann, for de siste stadiene. Basert på de tilpassede modellene for stadiesannsynlighetene, fikk vi for gutter 20,5 år for både tann og kombinert (avrundet til nærmeste halve år), mens for jenter fikk vi 21 år for både tann og kombinert. En naturlig konsekvens er at informasjon om aldre forbi den øvre aldersgrensen fjernes, noe som først og fremst påvirker aldersfordelingen for de siste stadiene. Denne effekten begrenses noe siden vi kun angir de lavere persentilene av prediksjonsintervallene (2,5% og 12,5%), og ikke hele fordelingen, for siste-stadiene. Mer om dette i vedleggets del B.5.



Figur 14. Fremstilling av hvordan prediksjonsintervallene (PI) varierer for skjelettalder 19 år kombinert med tannstadium G ved endret øvre alder i modellen. På X-aksen angis den øvre aldersgrensen som settes, og Y-aksen angir kronologisk alder. Ved en gitt øvre alder på X-aksen kan man lese av 75% (rødt) og 95% (sort) intervall for kronologisk alder ved hjelp av linjene og verdiene på Y-aksen.

10 Fremtiden til biologisk aldersestimering

10.1 Bildebaserte metoder

Biologisk variasjon og usikkerhet om hva regionale forskjeller betyr for estimering av alder ved hjelp av hånd og tannrøntgen gjør metodene upresise. Den naturlige biologiske variasjonen er en iboende utfordring med aldersestimering basert på skjelett- og tannutvikling, og kommer ikke til å endre seg

med mer forskning eller innføring av andre måter å gradere utviklingen på. Når det gjelder kartlegging av regionale forskjeller vil vi oppfordre til et samarbeid med forskere på dette feltet om å bruke alle dataene som allerede finnes. Vi håper at lanseringen av BioAlder, deltakelse på konferanser og internasjonale publikasjoner vil drive et slikt samarbeid fremover. Det er også ønskelig at det utføres studier av nye populasjoner.

10.2 DNA-metylering

Vi har gjort undersøkelser for å identifisere nye og bedre metoder for å estimere kronologisk alder hos barn og ungdom. Metoden som klart utpeker seg som mest lovende er DNA-metylering (Figur 15).

DNA-metylering forandres når alderen øker (69). Det er utviklet flere prediksjonsmodeller for å estimere kronologisk alder (69-73), men svært få er optimalisert for en ungdomspopulasjon. DNA-metylering ser ut til å ha mindre biologisk variasjon og bedre oppløsning enn skjelett- og tannmodning. DNA-metylering har dessuten ikke noe endestadium slik som modning av skjelett og tenner. En annen fordel med DNA-metylering er at den internasjonale forskningsaktiviteten på mange felt bidrar til raskt økende mengde kunnskap og åpent tilgjengelige data. Man trenger bare en liten mengde blod eller spytt for analysen, og dette gjør også metoden mer etisk forsvarlig i både forskning og praktisk bruk enn dagens radiologiske metoder. OUS har utarbeidet en prediksjonsmodell ved hjelp av DNA-metyleringsdata for en ungdomspopulasjon (74). For å validere modellen har vi samlet inn og analysert prøver fra ulike regioner i verden. Arbeidet pågår fremdeles.

DNA-metylering

- DNA-metylering endrer seg i takt med endret kronologisk alder.
- Det er utviklet flere prediksjonsmodeller for å estimere kronologisk alder, men få er optimalisert for en ungdomspopulasjon.
- Vi har gjort en pilotstudie basert på datasett fra forskningsdatabaser som omfatter ti ulike studier og 1000 individer i relevant aldersgruppe.
- Metoden ser ut til å ha en mindre variasjon enn de bildebaserte metodene som nå anvendes, og den har ikke noe endepunkt
- Vi trenger mer data fra ulike deler av verden, der variasjoner i arv og miljø gjør seg gjeldende. Dette vil kunne validere metoden på ulike populasjoner.



Figur 15. Om DNA-metylering. DNA-metylering endres i takt med kronologisk alder og kan potensielt brukes som en metode i aldersvurdering i fremtiden.

11 Referanser

1. Dahlberg PS MA, Ding KY, Bleka Æ, Straumann GH, Rolseth V, Skjerven-Martinsen M, Delaveris GJM, Vist GE. Samsvar mellom kronologisk alder og skjelettalder basert på Greulich og Pyle-atlasen for aldersestimering: en systematisk oversikt. www.fhi.no: Folkehelseinstituttet; 2017 03.2017. Contract No.: ISBN (elektronisk): 978-82-8082-822-4.
2. Rolseth V MA, Dahlberg PS, Ding KY, Bleka Ø, Skjerven-Martinsen M, Straumann GH, Delaveris GJM, Vist GE. Demirjians utviklingsstadier på visdomstenner for estimering av kronologisk alder: en systematisk oversikt. www.fhi.no Folkehelseinstituttet; 2017 03.2017.
3. Ding KY RV, Dahlberg PS, Mosdøl A, Straumann GH, Bleka Ø, Vist GE. Age estimation by ossification stages of the medial clavicular epiphysis: a systematic review. www.fhi.no: Folkehelseinstituttet; 2018. Contract No.: ISBN: 978-82-8082-949-8.
4. Ding KY MA, Straumann GH, Vist GE. Age estimation in adolescents and young adults by psychological assessment of maturity: a systematic review. www.fhi.no: Folkehelseinstituttet; 2018. Contract No.: ISBN: 978-82-8082-957-3.
5. Ding KY DP, Rolseth V, Mosdøl A, Straumann GH, Bleka Ø, Vist GE. Development stages of the knee and ankle by computed tomography and magnetic resonance imaging for estimation of chronological age. www.fhi.no: Folkehelseinstituttet; 2018. Contract No.: ISBN: 978-82-8082-947-4.
6. Dahlberg PS, Mosdøl A, Ding Y, Bleka Ø, Rolseth V, Straumann GH, et al. A systematic review of the agreement between chronological age and skeletal age based on the Greulich and Pyle atlas. *Eur Radiol.* 2019;29(6):2936-48.
7. Rolseth V, Mosdøl A, Dahlberg PS, Ding Y, Bleka Ø, Skjerven-Martinsen M, et al. Age assessment by Demirjian's development stages of the third molar: a systematic review. *European radiology.* 2019;29(5):2311-21.
8. Bleka Ø, Rolseth V, Dahlberg PS, Saadé A, Saadé M, Bachs L. BioAlder: a tool for assessing chronological age based on two radiological methods. *International journal of legal medicine.* 2019;133(4):1177-89.
9. Bleka O, Wisloff T, Dahlberg PS, Rolseth V, Egeland T. Advancing estimation of chronological age by utilizing available evidence based on two radiographical methods. *International journal of legal medicine.* 2018.
10. NOAS, Redd Barna. Over eller under 18? : Aldersvurdering av enslige mindreårige asylsøkere. 2016.
11. European Asylum Support Office. EASO Age assessment practice in Europe. Luxembourg; 2013.
12. European Asylum Support Office. EASO Age assessment practice in Europe. Luxembourg; 2018.
13. Vandewalle S, Taes Y, Fiers T, Van Helvoirt M, Debode P, Herregods N, et al. Sex steroids in relation to sexual and skeletal maturation in obese male adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2014;99(8):2977-85.
14. Schmeling A, Dettmeyer R, Rudolf E, Vieth V, Geserick G. Forensic Age Estimation: Methods, Certainty, and the Law. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2016;113(4):44-50.
15. Rudolf E, Kramer J, Gebauer A, Bednar A, Recsey Z, Zehetmayr J, et al. Standardized medical age assessment of refugees with questionable minority claim-a summary of 591 case studies. *International journal of legal medicine.* 2015;129(3):595-602.
16. Gelbrich B, Frerking C, Weiss S, Schwerdt S, Stellzig-Eisenhauer A, Tausche E, et al. Combining wrist age and third molars in forensic age estimation: how to calculate the joint age estimate and its error rate in age diagnostics. *Annals of human biology.* 2015;42(4):389-96.
17. Olze A, Bilang D, Schmidt S, Wernecke KD, Geserick G, Schmeling A. Validation of common classification systems for assessing the mineralization of third molars. *International journal of legal medicine.* 2005;119(1):22-6.
18. Rättsmedicinalverket. [Available from: <https://www.rmv.se/verksamheter/medicinska-aldersbedomningar/>].

19. Socialstyrelsen. Om magnetkamera vid bedömning av ålder – En studie av validiteten i radiologisk undersökning 2018 [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2018-5-21.pdf>.
20. Greulich W, Pyle S. Radiograph Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford, California, USA 1959.
21. Tanner J, Healy M, Goldstein H, Cameron N. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW3) Method. London, UK: WB Saunders, Harcourt Publishers Ltd; 2001.
22. Tanner J, Whitehouse R, Cameron N, Marshall W, Healy M, Goldstein H. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). 2nd ed. London, UK: Academic Press; 1983.
23. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Human Biology*. 1973;45(2):211-27.
24. Hunt EE, Jr., Gleiser I. The estimation of age and sex of preadolescent children from bones and teeth. *American journal of physical anthropology*. 1955;13(3):479-87.
25. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt EE, Jr. AGE VARIATION OF FORMATION STAGES FOR TEN PERMANENT TEETH. *Journal of dental research*. 1963;42:1490-502.
26. Haavikko K. The formation and the alveolar and clinical eruption of the permanent teeth. An orthopantomographic study. *Suomen Hammaslaakariseuran Toimituksia*. 1970;66(3):103-70.
27. Kullman L, Johanson G, Akesson L. Root development of the lower third molar and its relation to chronological age. *Swedish dental journal*. 1992;16(4):161-7.
28. Köhler S, Schmelzke R, Loitz C, Püschel K. Die entwicklung des weisheitszahnes als kriterium der lebensaltersbestimmung. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 1994;176(4):339-45.
29. Chaumoitre K, Saliba-Serre B, Adalian P, Signoli M, Leonetti G, Panuel M. Forensic use of the Greulich and Pyle atlas: prediction intervals and relevance. *Eur Radiol*. 2017;27(3):1032-43.
30. Thodberg HH, Savendahl L. Validation and reference values of automated bone age determination for four ethnicities. *Academic radiology*. 2010;17(11):1425-32.
31. Lee SH, Lee JY, Park HK, Kim YK. Development of third molars in Korean juveniles and adolescents. *Forensic Science International*. 2009;188(1):107-11.
32. Li G, Ren J, Zhao S, Liu Y, Li N, Wu W, et al. Dental age estimation from the developmental stage of the third molars in western Chinese population. *Forensic Science International*. 2012;219(1):158-64.
33. Johan NA, Khamis MF, Abdul Jamal NS, Ahmad B, Mahanani ES. The variability of lower third molar development in Northeast Malaysian population with application to age estimation. *Journal of Forensic Odonto-Stomatology*. 2012;30(1):45-54.
34. Cavric J, Vodanovic M, Marusic A, Galic I. Time of mineralization of permanent teeth in children and adolescents in Gaborone, Botswana. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft*. 2016;203:24-32.
35. Liversidge HM, Peariasamy K, Folayan MO, Adeniyi AO, Ngom PI, Mikami Y, et al. A radiographic study of the mandibular third molar root development in different ethnic groups. *The Journal of forensic odonto-stomatology*. 2017;2(35):97-108.
36. Zabet D, Rérolle C, Pucheux J, Telmon N, Saint-Martin P. Can the Greulich and Pyle method be used on French contemporary individuals? *International journal of legal medicine*. 2015;129(1):171-7.
37. Boldsen JL, Milner GR, Konigsberg LW, Wood JW. Transition analysis: a new method for estimating age from skeletons. *CAMBRIDGE STUDIES IN BIOLOGICAL AND EVOLUTIONARY ANTHROPOLOGY*. 2002:73-106.
38. Saade A, Baron P, Noujeim Z, Azar D. Dental and Skeletal Age Estimations in Lebanese Children: A Retrospective Cross-sectional Study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017;7(3):90-7.

39. Santos C, Ferreira M, Alves FC, Cunha E. Comparative study of Greulich and Pyle Atlas and Matusos 4.0 program for age estimation in a Portuguese sample. *Forensic Sci Int.* 2011;212(1-3):276.e1-7.
40. van Rijn RR, Lequin MH, Robben SG, Hop WC, van Kuijk C. Is the Greulich and Pyle atlas still valid for Dutch Caucasian children today? *Pediatric Radiology.* 2001;31(10):748-52.
41. Zafar AM, Nadeem N, Husen Y, Ahmad MN. An appraisal of Greulich-Pyle Atlas for skeletal age assessment in Pakistan. *JPMA - Journal of the Pakistan Medical Association.* 2010;60(7):552-5.
42. Tise M, Mazzarini L, Fabrizzi G, Ferrante L, Giorgetti R, Tagliabracci A. Applicability of Greulich and Pyle method for age assessment in forensic practice on an Italian sample. *International journal of legal medicine.* 2011;125(3):411-6.
43. Alcina M, Lucea A, Salicrú M, Turbón D. Reliability of the Greulich and Pyle method for chronological age estimation and age majority prediction in a Spanish sample. *International journal of legal medicine.* 2018;132(4):1139-49.
44. Günen Yılmaz S, Harorlı A, Kılıç M, Bayrakdar İ. Evaluation of the relationship between the Demirjian and Nolla methods and the pubertal growth spurt stage predicted by skeletal maturation indicators in Turkish children aged 10-15: investigation study. *Acta odontologica Scandinavica.* 2019;77(2):107-13.
45. Buken B, Safak AA, Yazici B, Buken E, Mayda AS. Is the assessment of bone age by the Greulich-Pyle method reliable at forensic age estimation for Turkish children? *Forensic Science International.* 2007;173(2):146-53.
46. Hackman L, Black S. The reliability of the Greulich and Pyle atlas when applied to a modern Scottish population. *J Forensic Sci.* 2013;58(1):114-9.
47. Haiter-Neto F, Kurita LM, Menezes AV, Casanova MS. Skeletal age assessment: a comparison of 3 methods. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics.* 2006;130(4):435.e15-20.
48. Kim JR, Lee YS, Yu J. Assessment of bone age in prepubertal healthy Korean children: comparison among the Korean standard bone age chart, Greulich-Pyle method, and Tanner-Whitehouse method. *Korean journal of radiology.* 2015;16(1):201-5.
49. Paxton ML, Lamont AC, Stillwell AP. The reliability of the Greulich-Pyle method in bone age determination among Australian children. *Journal of medical imaging and radiation oncology.* 2013;57(1):21-4.
50. Schmidt S, Koch B, Schulz R, Reisinger W, Schmeling A. Comparative analysis of the applicability of the skeletal age determination methods of Greulich-Pyle and Thiemann-Nitz for forensic age estimation in living subjects. *International journal of legal medicine.* 2007;121(4):293-6.
51. Bala M, Pathak A, Jain RL. Assessment of skeletal age using MP3 and hand-wrist radiographs and its correlation with dental and chronological ages in children. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2010;28(2):95-9.
52. Cantekin K, Celikoglu M, Miloglu O, Dane A, Erdem A. Bone age assessment: the applicability of the Greulich-Pyle method in eastern Turkish children. *Journal of Forensic Sciences.* 2012;57(3):679-82.
53. Chiang KH, Chou ASB, Yen PS, Ling CM, Lin CC, Lee CC, et al. The reliability of using Greulich-Pyle method to determine children's bone age in Taiwan. *Tzu Chi Medical Journal.* 2005;17(6):417-20+53.
54. Griffith JF, Cheng JCY, Wong E. Are western skeletal age standards applicable to the Hong Kong Chinese population? A comparison of the Greulich and Pyle method and the tanner and whitehouse method. *Hong Kong Medical Journal.* 2007;13(3 Supplement 3):28-32.
55. Koc A, Karaoglanoglu M, Erdogan M, Kosecik M, Cesur Y. Assessment of bone ages: is the Greulich-Pyle method sufficient for Turkish boys? *Pediatrics International.* 2001;43(6):662-5.
56. Mohammed RB, Rao DS, Goud AS, Sailaja S, Thetay AA, Gopalakrishnan M. Is Greulich and Pyle standards of skeletal maturation applicable for age estimation in South Indian Andhra children? *Journal of pharmacy and bioallied sciences.* 2015;7(3):218-25.

57. Nahid G, Abdorrahim A, Gharib SM, Anvar E. Assessment of bone age in Kurdish children in IRAN. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2010;26(1):36-9.
58. Patel PS, Chaudhary AR, Dudhia BB, Bhatia PV, Soni NC, Jani YV. Accuracy of two dental and one skeletal age estimation methods in 6-16 year old Gujarati children. *Journal of forensic dental sciences : JFDS*. 2015;7(1):18-27.
59. Alsaffar H, Elshehawi W, Roberts G, Lucas V, McDonald F, Camilleri S. Dental age estimation of children and adolescents: Validation of the Maltese Reference Data Set. *J Forensic Leg Med*. 2017;45:29-31.
60. Elshehawi W, Alsaffar H, Roberts G, Lucas V, McDonald F, Camilleri S. Dental age assessment of Maltese children and adolescents. Development of a reference dataset and comparison with a United Kingdom Caucasian reference dataset. *J Forensic Leg Med*. 2016;39:27-33.
61. Jayaraman J, Wong HM, King NM, Roberts GJ. Development of a Reference Data Set (RDS) for dental age estimation (DAE) and testing of this with a separate Validation Set (VS) in a southern Chinese population. *J Forensic Leg Med*. 2016;43:26-33.
62. Knell B, Ruhstaller P, Prieels F, Schmeling A. Dental age diagnostics by means of radiographical evaluation of the growth stages of lower wisdom teeth. *International journal of legal medicine*. 2009;123(6):465-9.
63. Hegde S, Patodia A, Dixit U. Staging of third molar development in relation to chronological age of 5-16 year old Indian children. *Forensic Sci Int*. 2016;269:63-9.
64. Duangto P, Iamaroon A, Prasitwattanaseree S, Mahakkanukrauh P, Janhom A. New models for age estimation and assessment of their accuracy using developing mandibular third molar teeth in a Thai population. *International journal of legal medicine*. 2017;131(2):559-68.
65. Liu Y, Geng K, Chu Y, Xu M, Zha L. Third molar mineralization in relation to chronologic age estimation of the Han in central southern China. *International journal of legal medicine*. 2018;132(5):1427-35.
66. Marrero-Ramos MD, López-Urquía L, Suárez-Soto A, Sánchez-Villegas A, Vicente-Barrero M. Estimation of the age of majority through radiographic evaluation of the third molar maturation degree. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2020;25(3):e359-e63.
67. Olze A, Pynn BR, Kraul V, Schulz R, Heinecke A, Pfeiffer H, et al. Studies on the chronology of third molar mineralization in First Nations people of Canada. *International Journal of Legal Medicine*. 2010;124(5):433-7.
68. Roberts GJ, McDonald F, Andiappan M, Lucas VS. Dental Age Estimation (DAE): Data management for tooth development stages including the third molar. Appropriate censoring of Stage H, the final stage of tooth development. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2015;36:177-84.
69. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome biology*. 2013;14(10):R115.
70. Bekaert B, Kamalandua A, Zapico SC, Van de Voorde W, Decorte R. Improved age determination of blood and teeth samples using a selected set of DNA methylation markers. *Epigenetics*. 2015;10(10):922-30.
71. Huang Y, Yan J, Hou J, Fu X, Li L, Hou Y. Developing a DNA methylation assay for human age prediction in blood and bloodstain. *Forensic science international Genetics*. 2015;17:129-36.
72. Yi SH, Xu LC, Mei K, Yang RZ, Huang DX. Isolation and identification of age-related DNA methylation markers for forensic age-prediction. *Forensic science international Genetics*. 2014;11:117-25.
73. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Molecular cell*. 2013;49(2):359-67.
74. Aanes H, Bleka Ø, Dahlberg PS, Carm KT, Lehtimäki T, Raitakari O, et al. A new blood based epigenetic age predictor for adolescents and young adults. *Scientific reports*. 2023;13(1):2303.

Vedlegg til BioAlder manual versjon 1.3b

Vedlegg til manual

BioAlder: Et verktøy for bruk av biologiske undersøkelser i
aldersvurdering av enslige mindreårige asylsøkere

Avdeling for rettsmedisinske fag | Klinikk for laboratoriemedisin | Oslo universitetssykehus

Innhold

A.	Statistisk modellering	3
A.1	Hensikt.....	3
A.2	Modellering av stadiesannsynlighetene.....	4
A.3	Kombinasjon av studier	7
A.4	Modellering av individdata.....	7
A.4.1	Modellering av type 2-data	8
A.4.2	Modellering av type 3-data	8
A.4.3	Modellering av type 4-data (se også vedleggets del A.4.2)	9
A.4.4	Modellering av tanndata (type 2).....	10
A.4.5	Modellering av hånddata (type 3 og 4)	10
A.5	Valgt modell for stadiesannsynlighetene i verktøyet.....	14
A.5.1	Oversikt over kandidatmodeller	14
A.5.2	Likelihoodfunksjonen	14
A.5.3	Modelltilpasning.....	15
A.5.4	Detaljer om hver enkelt transisjonsmodell	15
A.6	Modellvalidering.....	16
A.7	Fordeling av kronologisk alder gitt observert stadium	16
A.7.1	Hvordan snu tilbake til aldersfordelingen.	16
A.7.2	Beregnete resultater fra aldersfordelingen.....	17
A.7.3	Påvirkning av antatt aldersfordeling	18
A.7.4	Valg av resultater som følge av at dataene er genererte.....	20
A.7.5	Detaljer for å beregne resultatene som verktøyet bruker.	22
A.8	Modellering av stadiesannsynlighet for hånd og tann kombinert	22
B.	Resultater som brukes i verktøyet	25
B.1	Oversikt over studier som brukes i verktøyet.	25
B.2	Datagenerert variasjon for stadiesannsynlighetene	26
B.2.1	Oversiktsfigurer	26
B.2.2	Modellvalidering.....	34
B.3	Kredibilitetsintervall for stadiesannsynlighetene.....	35
B.3.1	Kredibilitetsintervall for ikke-parametrisk modell	35
B.3.2	Kredibilitetsintervall for parametrisk modell	35
B.3.3	Oversiktsfigurer	35
B.4	Valg av øvre aldersgrenser i verktøyet.....	38
B.4.1	Effekten av ulike øvre aldersgrenser.....	38
B.4.2	Endelige valg av øvre aldersgrenser i verktøyet.....	39
B.4.3	Oversiktsfigurer over effekten av antatt øvre alder.....	39
C.	Referanser	48

A. Statistisk modellering

A.1 Hensikt

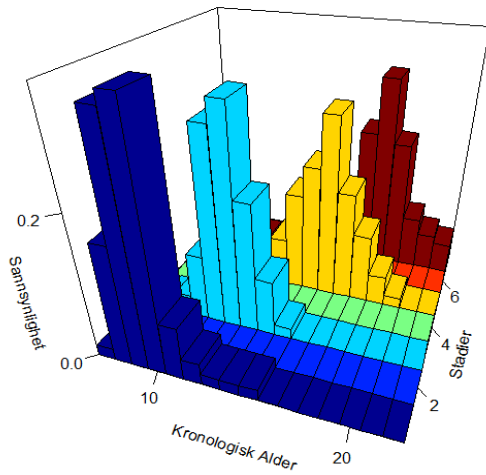
Hensikten med arbeidet vi har utført er å få et mest mulig komplett bilde av hva de ulike stadiene i Greulich og Pyle (GP) atlasen og Demirjians gradering av visdomstannen (nedre venstre) «forteller» oss om kronologisk alder. Det vanlige da er å beskrive hvordan kronologisk alder fordeler seg for hvert stadium. Med kronologisk alder mener vi tiden fra fødsel til røntgenbildet ble tatt, angitt f.eks. med antall dager. Stadiene fra GP atlasen kaller vi skjelettalder, mens stadiene for visdomstannen kaller vi tannstadier. For mer beskrivelse av stadiene se manualen.

For å forstå eventuelle regionale forskjeller er vi avhengig av å inkludere studier fra ulike deler av verden. Jo flere observasjoner man kan få fra ulike populasjoner og regioner, desto bedre kan man anta at metoden vil være i stand til å estimere kronologisk alder for individer med ulik bakgrunn.

Verktøyet BioAlder har som hensikt å beskrive hvordan kronologisk alder fordeler seg for gitte stadier for én av metodene hånd eller tann i tillegg til hånd og tann kombinert. Ut ifra denne fordelingen ønsker vi å beregne f.eks. 2,5% og 97,5% persentilene til fordelingen for å angi et 95% prediksjonsintervall for kronologisk alder, eller sannsynligheten for at kronologisk alder er under en gitt aldersgrense (f.eks. 18 år).

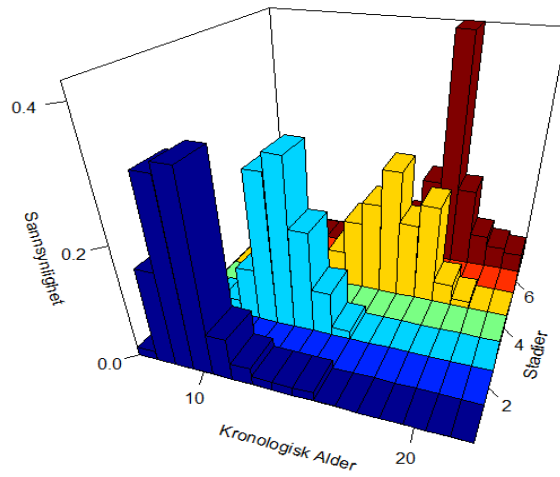
Mange studier fra litteraturen presenterer fordelingen av kronologisk alder for gitte stadier i form av et histogram eller lignende. Som tidligere nevnt kan en referansepopulasjon med skjev aldersfordeling medføre seleksjonsskjevheten aldersmimikering som kan påvirke resultatene i stor grad (se manualen for en beskrivelse av hva dette er). For å omgå dette er det derfor nødvendig å gå veien via et annet rammeverk: Å beskrive fordelingen av de ulike stadiene for gitt kronologisk alder. Dette hindrer effekten av aldersmimikering slik vi har beskrevet i manualen. **Figur 1** viser hvorfor dette kan være en fornuftig fremgangsmåte. Denne figuren illustrerer at fremstillingen som angir sannsynligheten for å være i ulike stadier (gitt alder) ikke blir påvirket av å fylle på med ekstra antall individer for en gitt alder. Dette er et viktig argument for hvorfor vi ønsker å bygge en sannsynlighetsfordeling for de ulike stadiene gitt kronologisk alder.

Fordeling av kronologisk alder gitt stadi



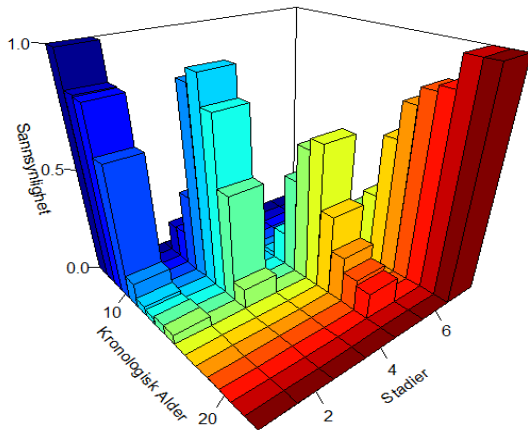
(a)

Fordeling av kronologisk alder gitt stadi



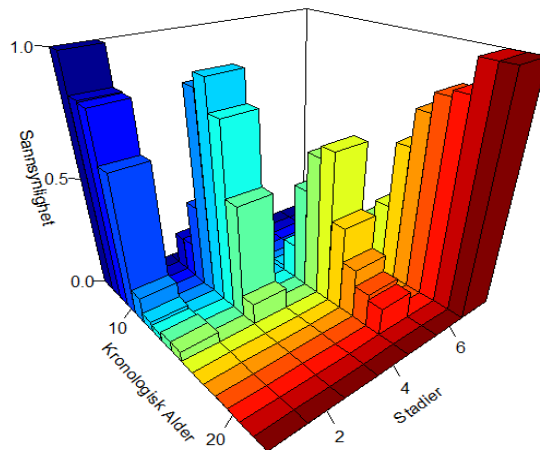
(b)

Stadiesannsynlighet gitt kronologisk alder



(c)

Stadiesannsynlighet gitt kronologisk alder



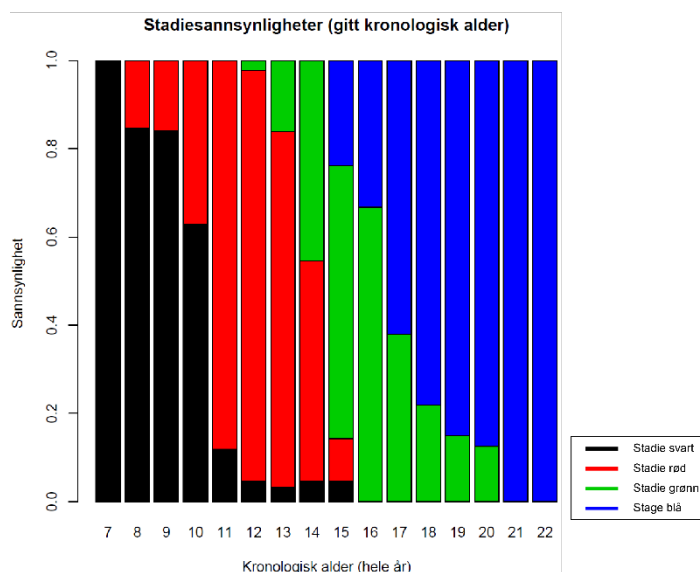
(d)

Figur 1: Figuren viser et 3D histogram som illustrerer hva som skjer når vi inkluderer 30 ekstra 18-åringer for to typer fremstillinger. Den ene horisontale aksene angir variabelen kronologisk alder, mens den andre horisontale aksene angir den kategoriske variabelen stadium («Stadier»). Figurene (a) og (b) viser fordelingen av kronologisk alder gitt stadiene, mens figurene (c) og (d) viser sannsynligheten for ulike stadier gitt kronologisk alder. Figurene (a) og (c) viser fordelingene før tretti 18-åringer er inkludert, mens figurene (b) og (d) viser effekten etter at tretti 18-åringer er inkludert.

A.2 Modellering av stadiesannsynlighetene

For å kunne bygge en sannsynlighetsfordeling for de ulike stadiene gitt kronologisk alder antar vi en regresjonsmodell på formen **Stadiesannsynlighet = funksjon av kronologisk alder**. Poenget med denne modellen er at vi for en gitt alder skal kunne si noe om muligheten for å være i ett av de definerte stadiene.

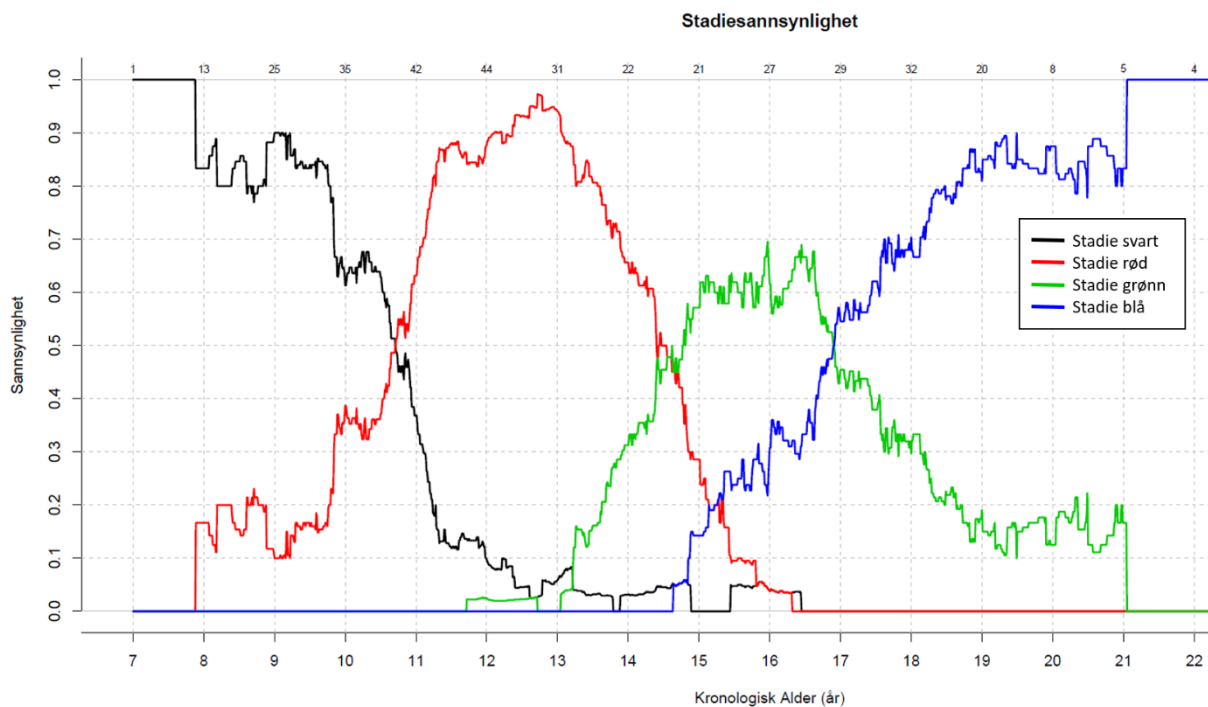
En måte å bruke data til å modellere denne sannsynligheten på, er betrakte et alderssegment (f.eks. alle mellom 10 og 11 år) og se på hvor mange som faller innenfor ulike stadier. **Figur 2** viser et eksempel der stadiesannsynlighetene estimeres til å være andel av individene som faller innenfor fire ulike stadier. Vi kaller en slik type modell for en ikke-parametrisk modell.



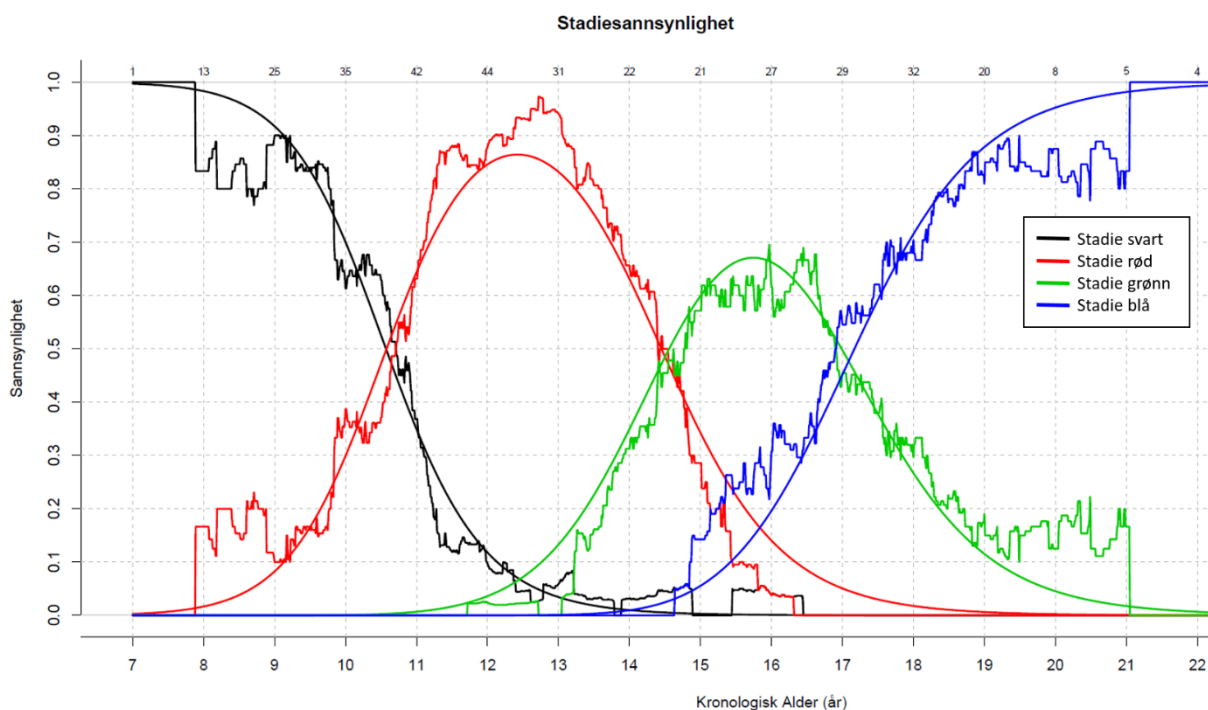
Figur 2: Figuren viser andel av individene (for gitte hele kronologiske aldrer) som faller innenfor de ulike stadiene. Høyden på søylen (for en gitt farge) angir andelen av individene som faller innenfor et gitt stadium (sort, rød, grønn eller blå). Vi kan tilpasse en sannsynlighetsmodell basert på disse andelene direkte.

En utfordring er at vi ønsker at kronologisk alder skal være kontinuerlig og ikke diskret. Vi betrakter derfor en regresjonsmodell som viser sannsynligheten for å være i et av de definerte stadiene for gitt numerisk alder (ikke bare hele år). Et eksempel på en slik modell vises i **Figur 3**. Verdien på y-aksen angir andelen som faller innenfor de ulike stadiene basert på alle individene som ligger innenfor $-0,5$ og $+0,5$ år i forhold til det gitte året på x-aksen. Her ser vi at kurvene er veldig ujevne og variable, noe som er en konsekvens av at andelene av individene som faller innenfor ulike stadier (for de helårlige alderssegmentene), varierer.

Et alternativ til å se på den direkte ikke-parametriske fremgangsmåten ved å betrakte andeler, er å anta en parametriske transisjonsmodell (1). En slik modell vil gi en jevn funksjonstilpasning til dataene. En viktig antagelse for en slik type modell er at stadiene antas å komme i en ordnet rekkefølge: Først kommer første stadiet, deretter det neste osv., og til slutt et endestadium som markerer det endelige stadiet i metodens system. Det spesielle med denne modellen som er basert på hånd- og tannutvikling er at den tar høyde for at «siste stadiet aldri tar slutt», det vil si at det er like sannsynlig å ha siste stadiet om du er 25 år eller 50 år (gitt at de andre stadiene er avsluttet). I **Figur 4** ser vi et eksempel på en slik transisjonsmodell. Her ser vi at sannsynligheten for å være i et stadium er en «glattet» funksjon av alder.



Figur 3: Figuren viser andel individer som faller innenfor de ulike stadiene for gitt kronologisk alder når man betrakter et alderssegment innenfor 1 år og flytter segmentet fra 8 til 21 år. Tallene over kurvene angir antall individer for de nærmeste (avrundede) hele år. F.eks. for alder 16 på x-aksen, betraktes alle individene med alder 15,5 til 16,5 år. Dette gjelder totalt 27 individer. Her har vi at 5% av disse individene faller i stadiene sort og rød, mens henholdsvis 30% og 60% av disse individene faller innenfor stadiene grønn og blå. Summen av disse andelenes er én.



Figur 4: Figuren viser de direkte observerte andelenes (ujevne kurver) sammen med stadiesannsynlighetene fra en tilpasset transisjonsmodell (glatte kurver).

For å sjekke at denne parametriske modellen passer med dataene bør man sjekke at transisjonsmodellen passer overens med andel individer som faller innenfor ulike stadier (sjekke at disse kurvene følger hverandre).

Det er verdt å merke seg at det ikke er opplagt at transisjonsmodellen er bedre enn den empiriske modellen til prediksjon av nye individer, men som en regel bør man ha en «enkel» beskrevet modell som samtidig beskriver den underliggende mekanismen til dataene. Dvs. at man tilpasser en modell med så få parametere som mulig, men fortsatt kunne forklare dataene. Transisjonsmodellen er en slik modell.

For å kunne anvende en transisjonsmodell trenger vi opplysningene om kronologisk alder (helst på datoskala) og observert stadium for hvert enkeltindivid. Dessverre legger ikke studiene ut disse opplysningene. Det typiske er at disse er oppgitt på et «oppsummert» format: F.eks. gjennomsnitt og standardavvik av skjelettalder for grupper av individer innen ulike alderssegmenter, gjennomsnitt og standardavvik av kronologisk alder for gitte stadier/skjelettaldrer. En stor utfordring i denne metodeutviklingen har dermed vært å gjenskape opplysningene for hvert enkeltindivid, gjennom et ekstra lag med modellering. Dette er helt essensielt for å kunne kombinere individene fra de ulike studiene i én felles modell.

A.3 Kombinasjon av studier

I dette verktøyet antar vi at individene fra alle studier følger en felles parametriske transisjonsmodell (fellesmodellen), der parameterne til denne modellen er de samme over alle studier. Dette betyr at vi antar at individene fra disse studiene kommer fra samme populasjon og følger samme fordeling. Dette gjør så de eventuelle forskjellene mellom studiene «glattes over». Det som har noe å si for fellesmodellen er hvilke stadier som individer (med gitt alder) typisk sett har over alle studier totalt. Derfor vil en studie med et høyt antall individer med en viss type utvikling tilegnes mer vekt enn en studie med et lavt antall med en annen type utvikling. Dette medfører at potensielle «outsider-studier» med relativt få individer kan ha en annen aldersfordeling enn for fellesmodellen.

Se seksjon **A.5.1** for en oversikt over ulike transisjonsmodeller.

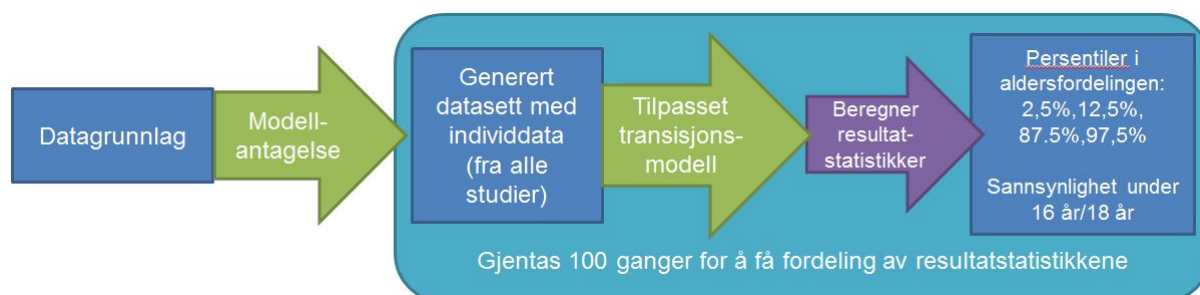
A.4 Modellering av individdata

Dataformater som er inkludert i BioAlder

Type 1	Data på individbasert format
Type 1b	Individdata hentet ut av punktplott fra publiserte studier
Type 2	Opptellingstabell med antall individer for hvert stadium innen hvert hele år
Type 3	Tabeller med informasjonen om gjennomsnitt og standardavvik av kronologisk alder for gitte stadier (skjelettalder eller tannstadium)
Type 4	Tabeller med informasjonen om gjennomsnitt og standardavvik av kronologisk alder og skjelettalder innen hvert hele år

Tabell A1: Figuren er hentet fra manualen og gir en oversikt over de ulike typer dataformatene som ulike aktuelle studier fra litteraturen har.

For å kunne tilpasse transisjonsmodeller må vi ha individdata med informasjon om stadium og kronologisk alder for alle individer i studiene som inkluderes i modellen. Som tidligere nevnt har vi ikke denne informasjonen mange av studiene. For å gjenskape denne informasjonen utfører vi derfor et ekstra trinn med modellering av individdata. Dette gjøres på litt forskjellig måte for hånd og tann siden de oppgir informasjonen om stadietutviklingen (for grupper av kronologiske aldrer) på hver sin måte. Felles for begge er at vi genererer et datasett bestående av individer med det samme antall observasjoner som står oppført i tabellene (gjelder for Type 2-4). En slik generering av et datasett utføres flere ganger for å se på usikkerheten ved at vi ikke kjenner hvert individs faktiske kronologiske alder og utviklingsstadium (tannstadium eller skjelettalder).



Figur 5: Figuren viser stegene fra datagrunnlaget, der vi basert på modellantagelser kan generere datasett med kun individdata (fra alle studier samlet). For hvert genererte datasett tilpasses først en modell for stadiesannsynlighet (transisjonsmodell), for deretter å beregne resultatene basert på denne modellen. Dette gjentas 100 ganger for å få en fordeling av alle resultatene.

Usikkerheten i at vi ikke kjenner den faktiske kronologiske alderen med tilhørende utviklingsstadium tas høyde for ved at vi repeterer genereringen av det fullstendige datasettet 100 ganger, og for hver gang tilpasses en transisjonsmodell som resultatstatistikkene (f.eks. sannsynligheten for at kronologisk alder er under 18 år, for et gitt observert stadium) baserer seg på (se **Figur 5**). Basert på disse 100 repeterte genereringene får vi en fordeling av de ulike resultatstatistikkene vi er interesserte i. I seksjon **A.7.4:** «Valg av resultater som følge av at dataene er genererte» forklarer vi videre hva vi gjør for å komme til de resultatene som verktøyet gir. Vi vil nå gi en beskrivelse av modellering av individdata.

A.4.1 Modellering av type 2-data

For type 2-data er alder oppgitt i hele år og man manglet kun nøyaktig kronologisk alder for hvert individ. For å gjenskape individdata for disse studiene antar vi at individene innen et gitt alderssegment (f.eks. 12 og 13 år) er uniformt fordelt i dette alderssegmentet. I praksis betyr dette at vi genererer en kronologisk alder som kan ha hvilken som helst verdi innen dette alderssegmentet, med lik sannsynlighet.

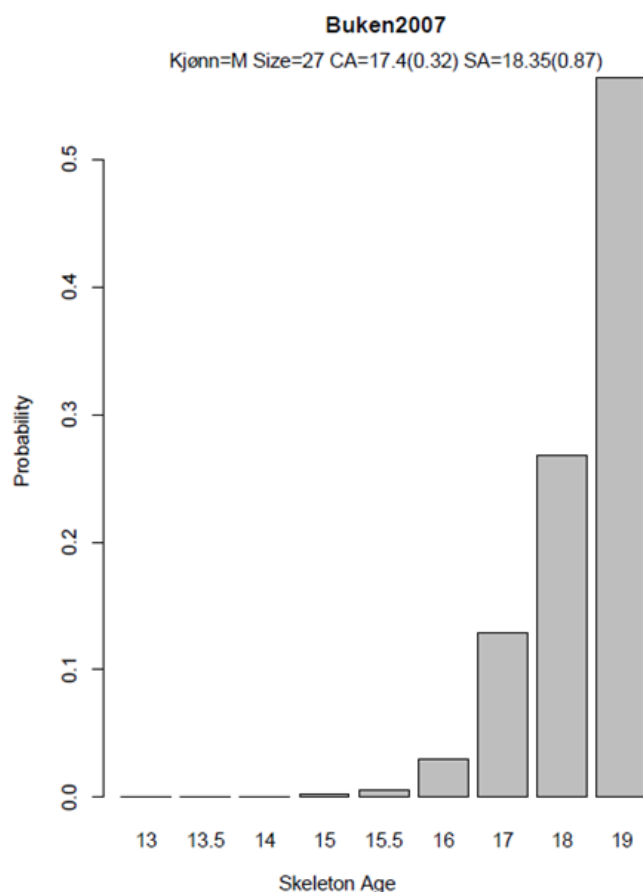
A.4.2 Modellering av type 3-data

For studiene som oppgir resultatene på dette formatet manglet vi kun den kronologiske alderen, ettersom alle individer i samme gruppe har identisk skjelettalder (eller tannstadium). Hvert enkelt individ må tildeles en kronologisk alder. Det antas her at denne er normalfordelt, og dataene oppgir gjennomsnitt og standardavvik (i Tabell 6 angitt som CA_mean og CA_SD) som brukes til å angi kronologiske aldre for alle individer i hver av radene i tabellen.

A.4.3 Modellering av type 4-data

For disse dataene har man verken kronologisk alder eller skjelettalder for det enkelte individ, kun gruppedata. Skjelettalder er det vi kaller diskrete stadier, noe som innebærer at det ikke finnes noen verdier mellom de ulike stadiene (enten er man i for eksempel 17 års stadiet eller i 18 års stadiet). Kronologisk alder er derimot en kontinuerlig skala hvor man kan være for eksempel 17,3 år eller 17,36 år.

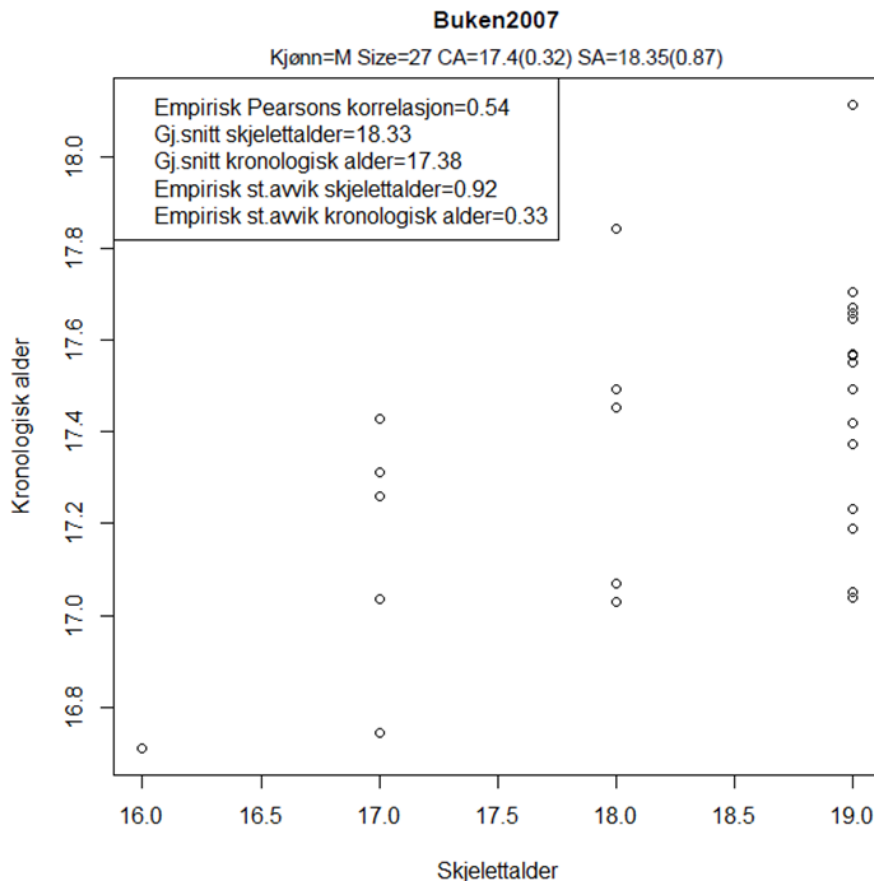
Dataene i Tabell 2 angir kun gjennomsnitt (SA mean) og standardavvik (SA sd) for skjelettalder, og disse brukes til å definere hvordan de diskrete stadiene fordeler seg slik at de kan fremstilles grafisk:



Figur 6. Eksempel på modellering av type 4 data.

Denne fordelingen av skjelettalder brukes videre til å angi skjelettalder for hvert individ. Disse individene må også gis en kronologisk alder. Disse dataene er gitt i Tabell 2 som gjennomsnitt (CA mean) og standardavvik (CA sd), og vi antar at disse er normalfordelte. Ved å bruke korrelasjonsverdien fra tabellen angir vi en kronologisk alder for hvert enkelt individ med utgangspunkt i verdien for individets angitte skjelettalder (se vedleggets del A.4.2 for mer informasjon).

I **Figur 7** er de angitte kronologiske aldre og skjelettaldrene for en rad i en studietabell (Buken 2007) (2) fremstilt som et punktdiagram.



Figur 7. Eksempel på en generering av 27 tilfeldige individer for aldersgruppen gutter 17 år for Buken 2007.

Ved å gå gjennom alle rader for alle studietabellene ender man opp med et datasett med informasjon om skjelettalder og kronologisk alder for hvert individ som studietabellene er basert på.

A.4.4 Modellering av tanndata (type 2)

Som beskrevet i manualen er det syv datasett som oppgir fullstendig individdata for tann (type 1). Disse mottok vi fra andre forskningsmiljøer og har fått godkjennelse til å bruke de. Seks studier oppgir tabeller (type 2) som viser hvor mange individer innen et helt års alderssegment som faller innenfor ulike tannstadier. For å gjenspeile individdata for disse studiene antar vi at individene innen et gitt alderssegment (f.eks. 12 og 13 år) er uniformt fordelt i dette alderssegmentet. I praksis betyr dette at vi generer en kronologisk alder som kan ha hvilken som helst verdi innen dette alderssegmentet, med lik sannsynlighet.

A.4.5 Modellering av hånddata (type 3 og 4)

Som tidligere nevnt i manualen så er dataformatet på hånd på fire ulike varianter: Individbasert (type 1), punktplott (type 1b), kronologisk aldersfordeling for observerte skjelettaldre (type 3) og fordeling av skjelettalder for segmenter av hele kronologiske år (type 4). For type 3 antar vi at kronologisk alder for individene fra studiene er normalfordelte for de gitte stadiene, med forventning og standardavvik som angitt direkte fra tabellene i artiklene.

For type 4 så er ingen informasjon om de faktiske skjelettaldrene og kronologiske aldrene per individ oppgitt. Vi må derfor gjøre ekstra modellantagelser for å gjenskape denne informasjonen. For å gjenta hva som står i manualen så angis data på type 4 som angitt i **Tabell 2**: Her er individene for en studie først gruppert etter kronologisk alder, og deretter er hele gruppens skjelettalder presentert som et gjennomsnitt og standardavvik. For å gjenskape skjelettaldrene og kronologisk alder for en gitt rad i **Tabell 2**, vil vi først tilpasse en modell for skjelettaldrene, og deretter anta en modell for kronologisk alder gitt skjelettalder. Dette gjør så vi kan utnytte at vi kjenner korrelasjonskoeffisienten (Pearson).

Study	Age	Size	SA mean	SA sd	CA mean	CA sd	Corr
Buken2007	15	28	16.39	1.56	15.5	0.3	0.027
Buken2007	16	32	17.46	1.19	16.49	0.28	0.438
Buken2007	17	27	18.35	0.87	17.4	0.32	0.459
Buken2007	18	18	18.44	1.19	18.47	0.29	0.238
Buken2007	19	23	18.95	0.2	19.43	0.29	0.296

Tabell 2: Tabellen viser et utsnitt av hvilken informasjon som er angitt for type 4 data (for studien Buken 2007). Informasjonen som angis er gjennomsnitt og standardavvik av både skjelettalder (SA_mean og SA_sd) og kronologisk alder (CA_mean og CA_sd) med Pearsons korrelasjonskoeffisient (Corr) for grupper av individer (av antall Size) segmentert på hele kronologiske år (Age).

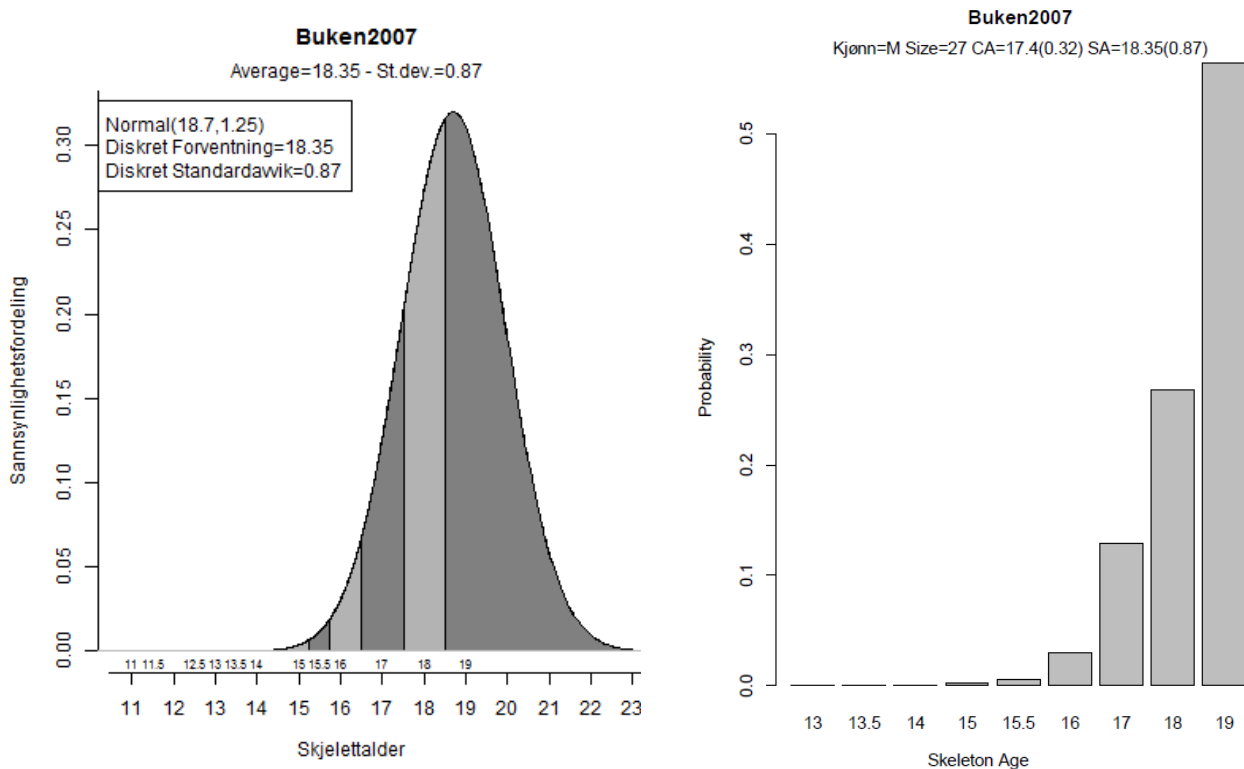
Steg 1: Modellantagelse for skjelettalder:

Merk at vi kjenner kun gjennomsnittet og standardavviket av den diskrete variabelen skjelettalder. Siden denne er diskret, tilpasser vi en diskret modell for denne, noe som gir en sannsynlighet for hvert av skjelettaldrene. Disse sannsynlighetene beregner vi ved å gjøre som følgende:

Vi antar en kontinuerlig normalfordeling til den «underliggende» fordelingen av skjelettalder (før diskretisering), antatt definert fra skjelettalder null år. Deretter betrakter vi alle diskrete skjelettaldrene som er definert i GP atlaset (se **Tabell 3**). Alle studiene graderer skjelettalder med utgangspunkt i dette atlaset. For å angi sannsynligheten til f.eks. det diskrete stadiet «17», beregnes arealet under normalfordelingen fra 16,5 til 17,5 år. Dette gjøres for alle de diskrete skjelettaldrene slik at en diskret modell for skjelettalder konstrueres. Vi tilpasser den diskrete modellen slik at forventningen og standardavviket til denne er lik det empiriske gjennomsnittet og standardavviket av skjelettalder for en gitt rad fra en studietabell (se **Figur 8** for en illustrasjon der rad 3 fra **Tabell 2** betraktes).

Tabell 3: Tabellen viser de definerte skjelettaldrene (fra 5 år) fra Greulich & Pyle atlaset for begge kjønn.

Gutter	5	6	7	8	9	10	11	11.5	12.5	13	13.5	14	15	15.5	16	17	18	19
Jenter	5	5.75	6+5/6	7+5/6	8+5/6	10	11	12		13	13.5	14	15		16	17	18	



Figur 8: Venstre plott viser hvordan en kontinuerlig «underliggende» normalfordeling av skjelettalder er tilpasset slik at den diskrete fordelingen av skjelettalder har samme forventning og standardavvik som oppgitt i tabellen. Høyre plott viser tilpasset sannsynlighetsmodell for skjelettaldrene. Eksemplet er hentet fra **Buken 2007(2) (alder 17 år)**.

A.4.5.1 Matematisk beskrivelse av modell for type 4

Modellen vi har beskrevet er en «kontinuerlig latent responsvariabel»: Her velger vi at de observerte diskrete skjelettaldrene egentlig er en kategorisert versjon av en uobservert (latent) kontinuerlig variabel X . Denne variabelen antar vi som normalfordelt med de ukjente parametrene forventning μ og standardavvik σ .

$$X \sim N(\mu, \sigma^2)$$

Deretter angis sannsynligheten for å observere skjelettalder s ved å bruke den kumulative fordelingen til X , F_X , der s^+ er den definerte skjelettalderen etter s , mens s^- er den definerte skjelettalderen før s (se **Tabell 3**). Intervallet vi betrakter for gitt skjelettalder s er $[\frac{s+s^-}{2}, \frac{s+s^+}{2}]$, noe som gir sannsynligheten:

$$P(S = s | \mu, \sigma) = F_X\left(\frac{s + s^+}{2}\right) - F_X\left(\frac{s + s^-}{2}\right)$$

Merk at $F_X\left(\frac{s+s^+}{2}\right) = 1$ for siste definerte skjelettalder og $F_X\left(\frac{s+s^-}{2}\right) = 0$ for første definerte skjelettalder. Vi tilpasser sannsynlighetsmodellen for de diskrete skjelettaldrene $P(S = s)$ ved å velge parametrene μ og σ slik at

$$E[S = s | \mu, \sigma] = \sum_s s * P(S = s | \mu, \sigma) = SA_{mean}$$

$$Var[S = s|\mu, \sigma] = \sum_s (s - SA_{mean})^2 * P(S = s|\mu, \sigma) = SA_{sd}^2$$

der SA_{mean} og SA_{sd} er empirisk gjennomsnitt og standardavvik for skjelettalder (basert på et gitt antall individer «Size») som står oppført i raden fra en studietabell (se **Tabell 2**).

Teknisk sett utføres valget av μ og σ ved å minimere funksjonen

$$f(\mu, \sigma) = (E[S = s|\mu, \sigma] - SA_{mean})^2 + (Var[S = s|\mu, \sigma] - SA_{sd}^2)^2.$$

Steg 2: Modellantagelse for kronologisk alder gitt skjelettalder.

Vi lar «s» være en generert skjelettalder for et individ fra Steg 1. Gitt en observert skjelettalder «s», antar vi at kronologisk alder er normalfordelt med forventning og varians som

$$E[A|S = s] = CA_{mean} + \frac{CA_{sd}}{SA_{sd}} * Corr * (s - SA_{mean})$$

$$Var[A|S = s] = (1 - Corr^2) * CA_{sd}^2$$

der CA_{mean} og CA_{sd} er empirisk gjennomsnitt og standardavvik for kronologisk alder (basert på et gitt antall individer «Size») som står oppført i raden fra en studietabell (se **Tabell 2**). $Corr$ er Pearsons korrelasjonskoeffisient mellom kronologisk alder og skjelettalder (basert på et gitt antall individer «Size» for tilsvarende rad).

Den underliggende antagelsen her er at skjelettalder og kronologisk alder er bivariat- normalfordelt. Dette betyr at korrelasjonen mellom skjelettalder og kronologisk alder er med å justere kronologisk alder opp dersom generert skjelettalder var høyere enn sin forventning (for positiv $Corr$), og reduserer variasjonen til kronologisk alder dersom $Corr$ er forskjellig fra null. En illustrasjon på en generering av individdata basert på **Steg 1-2** er gitt i **Figur 7**.

Steg 1-2 gjøres for hver rad i tabellen (se **Tabell 2**) med det antallet som står oppført i tabellen. Dette gir et komplett datasett med informasjon om skjelettalder og kronologisk alder for hvert individ. Basert på et slikt komplett datasett tilpasses en modell for å beskrive sannsynligheten for å være i et spesifikt stadium for en gitt alder.

A.5 Valgt modell for stadiesannsynlighetene i verktøyet

Boldsen et al. (2002) (1) beskriver to forskjellige typer transisjonsmodeller for å modellere ordnede diskrete variabler som respons i en regresjonsmodell. I verktøyet BioAlder antar vi flere slike kandidatmodeller for å modellere stadiesannsynlighetene som en funksjon av kronologisk alder. Selv om alle disse er svært like i form, ønsker vi allikevel at dataene forteller hvilken variant av modellene som passer best for ulike kjønn (gutter eller jenter) og metode (hånd eller tann). F.eks. kan man anta at variabelen for kronologisk alder er på log-skala (3), altså at man på forhånd har valgt seg en transformasjon av alder. I vår fremgangsmåte lar vi dataene avgjøre transformasjonen av kronologisk alder, $g(\text{alder}) = \text{alder}^p$ for $p = 0.1, 0.2, \dots, 1.0$. Dette gjør det mulig at stadiesannsynlighetene kan være usymmetrisk om kronologisk alder (slik som ved en log-transformasjon).

A.5.1 Oversikt over kandidatmodeller

Betrakt de ordnede stadiene $j = 1, \dots, J$, kronologisk alder x og parametrene $\theta = (\alpha_1, \dots, \alpha_{J-1}, \beta, \lambda)$. Vi antar at λ tar verdiene $0.1, 0.2, \dots, 1.0$. Ved å la Y være en diskret stokastisk variabel med stadiumutfallene $1, \dots, J$ som et individ med alder x kan være i, kan vi beskrive kandidatmodellene (1-4) som følgende for stadiene $j = 1, \dots, J - 1$:

- 1) Proportional-odds cumulative med logit-link
 - a. $\text{logit}(P(Y \leq j | \theta, x)) = \alpha_j + \beta * x^\lambda$
- 2) Proportional-odds cumulative med probit-link
 - a. $\text{probit}(P(Y \leq j | \theta, x)) = \alpha_j + \beta * x^\lambda$
- 3) Continuation-ratio med logit-link
 - a. $\text{logit}(P(Y = j | Y \geq j, \theta, x)) = \alpha_j + \beta * x^\lambda$
- 4) Continuation-ratio med probit-link
 - a. $\text{probit}(P(Y = j | Y \geq j, \theta, x)) = \alpha_j + \beta * x^\lambda$

For $j = J$ (siste stadiet) har vi $P(Y \leq J | \theta, x) = 1$ og $P(Y = J | Y \geq J, \theta, x) = 1$.

Linkfunksjonen $\text{logit}(x) = \log\left(\frac{x}{1-x}\right)$, mens linkfunksjonen probit er kumulativ standard normalfordeling.

A.5.2 Likelihoodfunksjonen

For å tilpasse disse modellene til dataene velges «maximum likelihood estimat» for de ukjente parametrene θ . Altså velges de slik at dataene er mest sannsynlig å observere. Disse finner vi ved å maksimere likelihoodfunksjonen (på log-skala)

$$L(\theta) = \prod_{j=1}^J \prod_{i=1}^{n_j} P(Y = j | \theta, x_{i,j})$$

der n_j antall individer innen stadium j og $x_{i,j}$ er kronologisk alder for individ i observert med stadium j . Likelihoodfunksjonen er altså et produkt over alle sannsynlighetene for at individene (med oppgitt alder) er i sine oppgitte stadier.

Tross i at variantene av transisjonsmodellene (1-4) er ganske like, har de forskjellige egenskaper som vil være nyttig å ta hensyn til: logit-funksjonen ser ut til å fungere bedre enn probit-funksjonen for de aller fleste tilfeller – et konkavt maksimum av likelihoodfunksjonen (på log-skala) er ikke alltid oppnåelig med probit-funksjonen.

Siden alle variantene av transisjonsmodellene (1-4) har like mange parametre velges den endelige modellen som gir best tilpasning til de observerte dataene. Dette måles med verdien til den maksimerte likelihoodfunksjonen. Siden de observerte dataene er genererte, velges den modellkandidaten som gir best modelltilpasning over de 100 genererte komplette datasettene. Denne modellen velges videre til å beregne stadiesannsynlighetene (for gitt alder) for hver av de 100 genererte komplette datasettene som resultatene fra verktøyet baserer seg på.

A.5.3 Modelltilpasning

Vi benytter R-pakken VGAM (4) med funksjonen **vglm** for å tilpasse modellene og **predict** for å beregne stadiesannsynlighetene gitt alder. Vi har også laget våre egne funksjoner i R som beregner likelihoodfunksjonen og stadiesannsynlighetene gitt alder, for alle kandidatmodellene numerisk. Ved å bruke optimaliseringsfunksjonen **nlm** kan vi få ut «hessematrisen» for videre å kunne beskrive den asymptotiske variasjonen i estimatorene til θ (kovariansen er den inverse av negativ hessematrise). Dette er svært nyttig om vi ønsker å beregne konfidensintervall for både modellparametrene, eller konfidensintervall for modellbaserte stadiesannsynligheter for en gitt alder.

A.5.4 Detaljer om hver enkelt transisjonsmodell

I seksjon **A.5.1** definerte vi modellene på formen $f(P(Y \leq j | \theta, x))$ og $f(P(Y = j | Y \geq j, \theta, x))$ der linkfunksjonen f var enten *logit* eller *probit*. Men for å beregne likelihoodfunksjonen trenger vi et uttrykk for stadiesannsynlighetene $P(Y = j | \theta, x)$. Vi beskriver nå denne matematisk for hver type modell:

A.5.4.1 Proportional-odds cumulative

$$P(Y = 1 | \theta, x) = f^{-1}(\alpha_1 + \beta * x^\lambda)$$

$$P(Y = j | \theta, x) = f^{-1}(\alpha_j + \beta * x^\lambda) - f^{-1}(\alpha_{j-1} + \beta * x^\lambda) \quad \text{for } j = 2, \dots, J - 1$$

$$P(Y = J | \theta, x) = 1 - f^{-1}(\alpha_{J-1} + \beta * x^\lambda) = 1 - \sum_{j=1}^{J-1} P(Y = j | \theta, x)$$

A.5.4.2 Continuation-ratio

$$P(Y = 1|\theta, x) = f^{-1}(\alpha_1 + \beta * x^\lambda)$$

$$P(Y = j|\theta, x) = f^{-1}(\alpha_j + \beta * x^\lambda) \prod_{l=1}^{j-1} [1 - f^{-1}(\alpha_{l-1} + \beta * x^\lambda)] \quad \text{for } j = 2, \dots, J - 1$$

$$P(Y = J|\theta, x) = 1 - \sum_{j=1}^{J-1} P(Y = 1|\theta, x)$$

A.6 Modellvalidering

Som tidligere nevnt i vedlegget så er det viktig at man sjekker den tilpassede parametriske modellen opp mot de faktiske observerte dataene for å se at den holder modellantagelsene (se **Figur 4**). Dette utføres ved å sammenligne den med dataene direkte (den ikke-parametriske modellen med ett års alderssegment) mot den tilpassede transisjonsmodellen (basert på alle dataene) som velges for det aktuelle datasettet. Dette vil være nyttig dokumentering for at den underliggende modellen som brukes til å angi usikkerheten av kronologisk alder (gitt observert stadium) følger datagrunnlaget. Denne sammenligningen utføres for alle stadiene for metodene hånd og tann for begge kjønn.

A.7 Fordeling av kronologisk alder gitt observert stadium

A.7.1 Hvordan snu tilbake til aldersfordelingen.

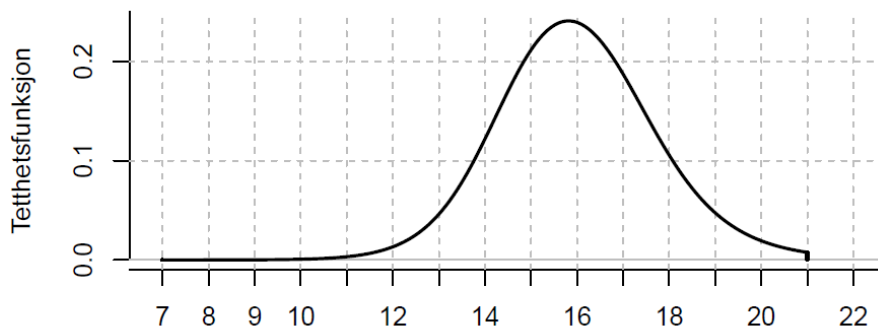
Hittil har vi kun betraktet beskrivelsen av stadiesannsynlighetene for gitte kronologiske aldre. Grunnen til at vi er interessert i denne er for å unngå aldersmimikering. Vår hensikt med verktøyet er å beskrive hvordan kronologisk alder fordeler seg for gitt observert stadium. For å finne denne fordeling anvender vi Bayes' teorem (se seksjon **A.7.1.1** for en matematisk beskrivelse) på følgende måte:

Aldersfordeling gitt stadium = stadiesannsynlighet (alder) * antatt aldersfordeling * konstant

der «konstant» er en tallverdi slik at arealet til posteriorfordelingen «Aldersfordeling gitt stadium» summeres til én. Altså består aldersfordelingen for et gitt stadium av to hoveddeler som multipliseres med hverandre: Sannsynligheten for stadium (en funksjon av alder) som vi tilpasser basert på en transisjonsmodell, og en antatt aldersfordeling (apriorifordelingen). Dette svarer til definisjonen av hvilke kronologiske aldrer (eller rettere sagt fordeling av denne) man velger at individene man inkluderer i en studie skal ha (dette forutsetter selvsagt at man ønsker å beskrive kronologisk alder for gitt observert stadium direkte).

I verktøyet antar vi at den antatte aldersfordelingen (apriorifordelingen) er jevnt fordelt (uniform) definert fra f.eks. 7 år til 21 år, med tanke på å unngå aldersmimikering. I **Figur 9** ser vi et eksempel på hvordan aldersfordelingen (posteriorfordelingen) for et gitt stadium påvirkes av hvordan man definerer antatt aldersfordeling. Her ser vi at aldersfordelingen for det gitte stadiet kuttet på 21 år siden dette er antatt øvre alder.

Fordeling av kronologisk alder gitt observert stadie



Figur 9: Figuren viser aldersfordelingen for et gitt stadium basert på Bayes' setning der aldersfordelingen er definert fra 7 til 21 år. x-aksen er kronologisk alder i år.

A.7.1.1 Bayes' teorem forklart matematisk

Betrakt de stokastiske variablene X og Y , og at utfallet av disse (x og y) er angitt med sannsynligheten $p(X = x, Y = y)$. Anta at vi har observert utfallet x . Regel for å beregne den betinget sannsynligheten for Y gitt observert x er gitt som

$$P(Y = y|X = x) = p(X = x, Y = y)/p(X = x)$$

Her er det verd å merke seg at $p(X = x)$ er en konstant som er slik at $P(Y = y|X = x)$ summeres til én, det eneste som varierer er variabelen y . Med denne regelen kan vi også vise at

$$p(X = x, Y = y) = p(X = x) * P(Y = y|X = x) = P(Y = y) * P(X = x|Y = y).$$

Dermed har vi også Bayes' teorem som en omformulering av denne:

$$P(Y = y|X = x) = P(X = x|Y = y) * P(Y = y) / P(X = x).$$

Fra dette har vi at posterior fordelingen blir kun avhengig av én variabel, y , altså

$$f(y) = P(Y = y|X = x) = P(X = x|Y = y) * P(Y = y) * \textit{konstant}$$

Dermed kan vi, ved å definere $P(X = x|Y = y)$ og $P(Y = y)$, beregne $P(Y = y|X = x)$.

A.7.2 Beregnede resultater fra aldersfordelingen

Målet vårt er å bruke den modelltilpassede aldersfordelingen som vi kommer frem til fra forrige seksjon til å angi aldersvariasjonen for et observert stadium. Som nevnt i manualen, velger vi å beskrive denne aldersvariasjonen som henholdsvis et 75% og et 95% prediksjonsintervall for alder. For å beskrive disse finner vi 2,5%, 12,5%, 87,5% og 97,5% persentilene til aldersfordelingen (for et gitt stadium). I tillegg er vi interessert i å angi en sannsynlighet for at alderen er under 16, 17 eller 18 år. Dette krever at vi beregner arealet under aldersfordelingen opp til henholdsvis 16, 17 og 18 år.

Oversikt over resultatstatistikker som verktøyet gir:

- 1) 2,5%, 12,5%, 87,5% og 97,5% persentilene til aldersfordelingen.
- 2) Arealet under kurven til aldersfordelingen opp til henholdsvis 16, 17 og 18 år. Dette gir sannsynlighetene for å være under henholdsvis 16, 17 og 18 år.

I neste avsnitt beskriver vi hvordan verktøyet beregner disse.

A.7.2.1 Formler for å beregne resultatstatistikene

Vi beregner $P(\text{Stadie} = j | \text{Alder} = a)$ for alder $a = 7.00, 7.01, 7.02, \dots, 26.99, 27.00$, altså med 0.01 i gridstørrelse. Deretter beregnes

$$P(\text{Alder} = a | \text{Stadie} = j) = P(\text{Stadie} = j | \text{Alder} = a) * C(u)$$

for $a = 7.00, 7.01, \dots, u - 0.01, u$ der u er øvre definert aldersgrense i hele år (f.eks. 21.00 år eller 23.00) og $C(u)$ er en konstant som avhenger av denne øvre definerte aldersgrensen:

$$C(u) = 0.01 * \sum_{i=7.00}^u P(\text{Stadie} = j | \text{Alder} = i)$$

som beregnes med enkel rektangel-approksimering for integralet.

Den kumulative fordelingen til aldersfordeling gitt stadium beregnes ved enkel summering:

$$P(\text{Alder} \leq a | \text{Stadie} = j) = \sum_{i=7.00}^a P(\text{Alder} = i | \text{Stadie} = j)$$

for $a = 7.00, 7.01, 7.02, \dots, 26.99, 27.00$.

Oversikt over beregnede resultatstatistikker:

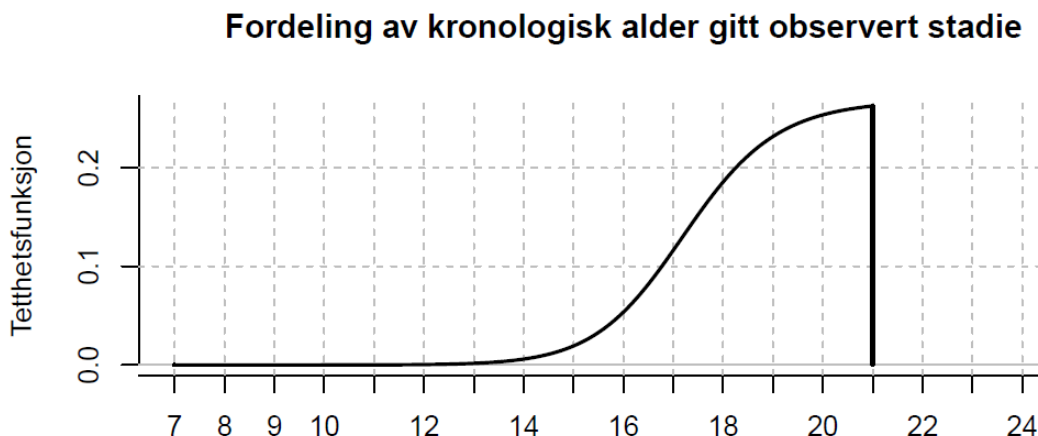
- 1) Sannsynligheten for alder under T år blir dermed $P(\text{Alder} \leq T | \text{Stadie} = j)$ direkte.
- 2) $q\%$ -persentil = $\text{argmax}_a P(\text{Alder} \leq a | \text{Stadie} = j) \leq q$

altså den høyeste alderen av $a = 7.00, 7.01, \dots, u$ der $P(\text{Alder} \leq a | \text{Stadie} = j) \leq q$.

A.7.3 Påvirkning av antatt aldersfordeling

Som beskrevet i forrige seksjon så er fremgangsmåten for å beskrive aldersfordelingen for et gitt stadium følgende: Vi modellerer først stadiesannsynlighetene for ulike gitte aldrer, deretter anvendes Bayes' teorem, med en uniform fordeling som antatt aldersfordeling (prior), til å få aldersfordelingen for et gitt stadium. En effekt som ikke kan unngås med denne fremgangsmåten, er at definisjonen av den øvre aldersgrense (men også nedre) til den antatte aldersfordelingen (prior) kan påvirke resultatene som verktøyet gir (i forskjellig grad for ulike grenser og stadier). Som et eksempel betrakter vi det siste stadiet for én av metodene der øvre aldersgrense er definert til 21 år. **Figur 10** viser hvordan aldersfordelingen for det siste stadiet plutselig stopper opp på alder 21 år. Dette er fordi vi har definert 21 år som en øvre alder i den antatte aldersfordelingen. Siden summen av aldersfordelingen alltid skal være én, vil både persentilene og sannsynlighetene for å være under henholdsvis 16, 17 og 18 år være

påvirket av hvor vi setter øvre definerte alder: Desto lavere øvre aldersgrense som defineres desto lavere vil persentilene til aldersfordelingen bli og høyere sannsynlighetene for å være under 16 og 18 år bli. En viktig del av manualen har vært å beskrive effekten på resultatene av å anta forskjellig øvre aldersgrenser, og argumentere for valget av den øvre aldersgrensen vi definerer.

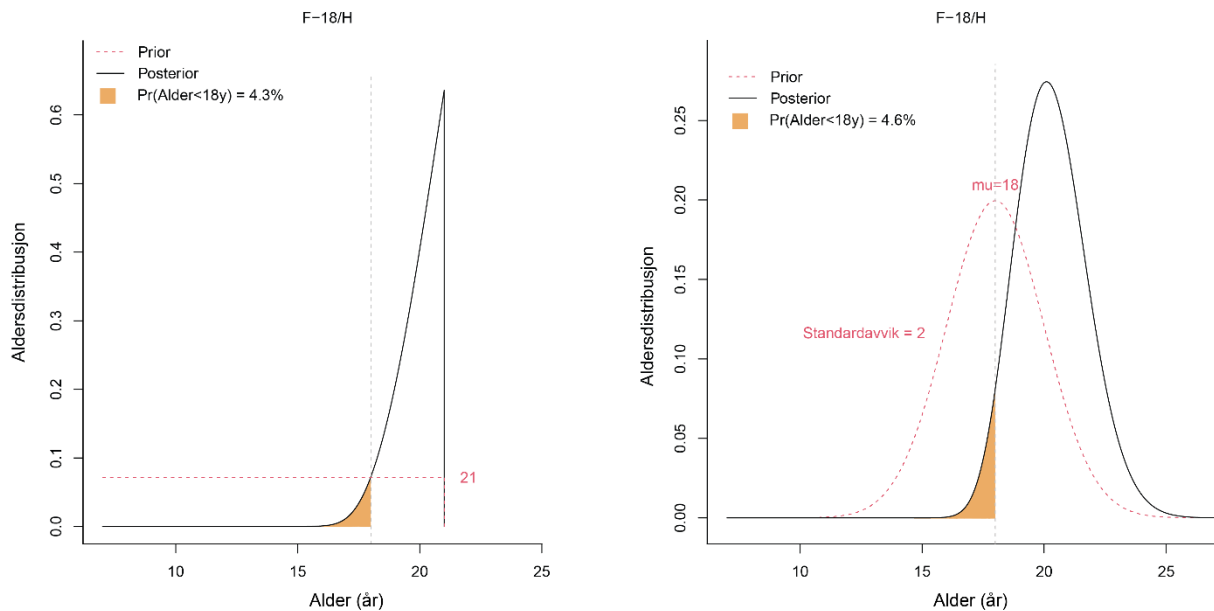


Figur 10: Figuren viser aldersfordelingen for et gitt stadium basert på Bayes' teorem der aldersfordelingen er definert fra 7 til 21 år. x-aksen er kronologisk alder i år.

Når man undersøker et fenomen har man ofte kunnskap om dette før man starter undersøkelsen. I Bayesiansk statistikk samles den kunnskapen i en a priori sannsynlighetsfordeling. Den sier altså noe om hva man tror utfallet kan være før man samler inn data. Her kan man for eksempel bruke data fra tidligere tann- og håndundersøkelser.

I BioAlder har man brukt en uniform a priori (**Figur 11**), det vil si at man anser det like sannsynlig at en person er 15 som 18 år, for eksempel. Aktuelle aldre er fra 7 til 20.5 for menn og 7 til 21 for kvinner (når begge metoder er inkludert). Man kan også argumentere for andre priors, og dette vil påvirke det predikerte aldersintervallet for hvert stadium, eller kombinasjon av stadier. Et alternativ vi har undersøkt er å bruke en normalfordelt a priori-fordeling (**Figur 11**), for eksempel med forventning 18 år og standardavvik på 2 år. Det har også blitt argumentert for at man kan tilpasse a priori fordelingen i hver sak, gitt annen informasjon i saken (5). For eksempel om det er andre omstendigheter i saken som taler for at personen er 21 år kan man sette forventningen til a priorien til 21 år (og med et standardavvik som gjenspeiler usikkerheten). Om a priori fordelingen blir satt med en forventning over 18 år vil dette i alle tilfeller gjøre at prediksjonsintervallet skyves oppover, og det blir mer sannsynlig at personen er over 18 år.

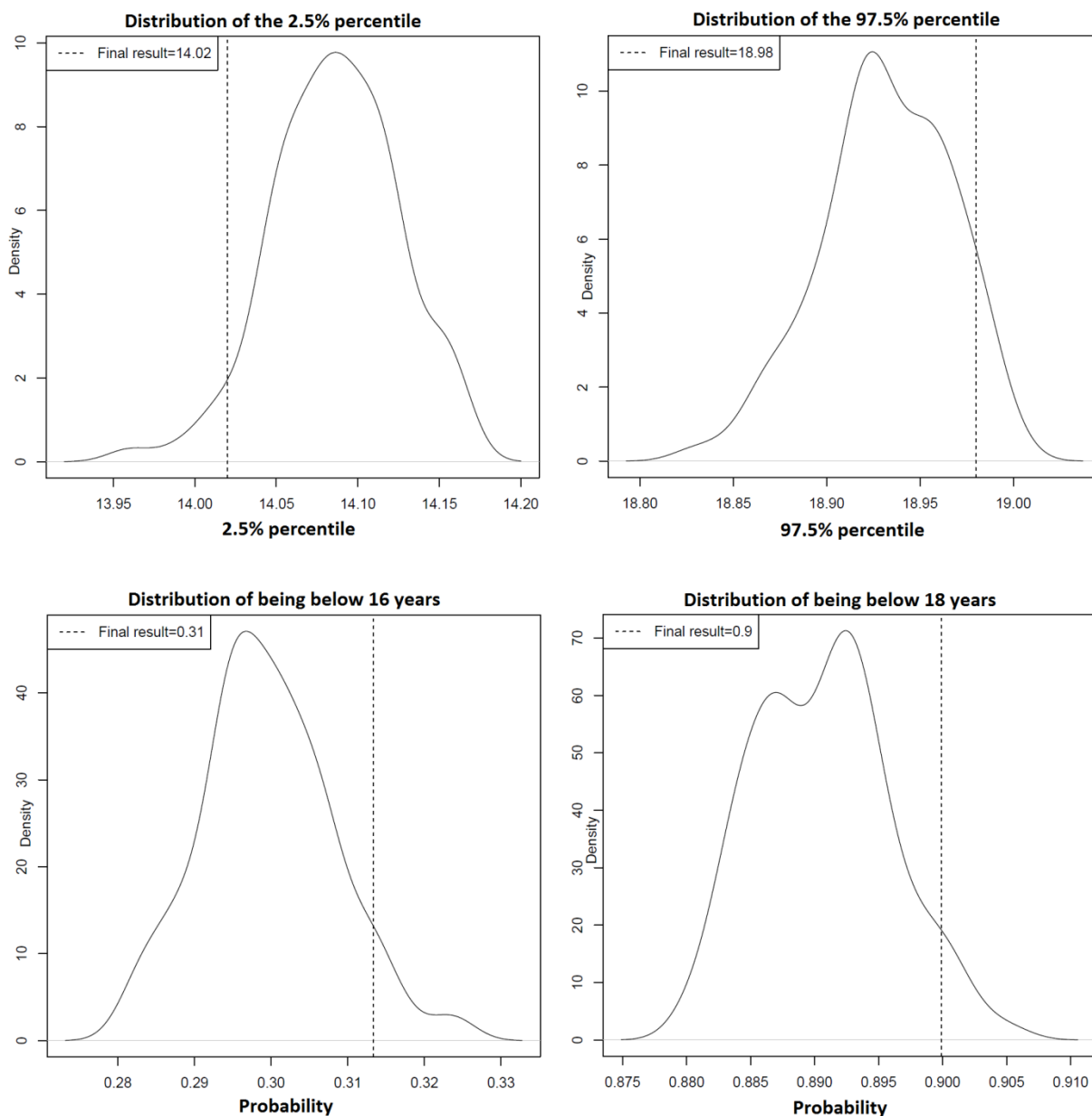
Den definerte a priori sannsynlighetsfordelingen vil også direkte påvirke positiv prediktiv verdi (PPV) for en to-utfallstest om et individ er over (eller under) 18 år. F.eks. vil en lavere definert a priori fordeling typisk gi en høyere PPV dersom man har en testpopulasjon som i hovedsak består av personer under 18 år, slik det nylig ble problematisert (6, 7). Det er imidlertid umulig å imøtekomme denne kritikken fullt ut, da alderssammensetningen vil variere over tid og alltid være ukjent. Den beste måten å sikre seg at man ikke får en lav PPV er at man kun tester personer der det er reell tvil om at personen er under 18 år.



Figur 11: Figuren viser to ulike plott der priori aldersfordelingen er uniform i det første plottet, slik som i BioAlder, og normalfordelt om 18 år med 2 i standardavvik i den siste plottet. Den anslagsvise andelen individer med siste stadiet som er under 18 vil være litt forskjellige i de to, hhv. 4,3% og 4,6%.

A.7.4 Valg av resultater som følge av at dataene er genererte

Som tidligere beskrevet i seksjon **A.4** så kjenner vi ikke den faktiske kronologiske alderen med tilhørende utviklingsstadium for hvert enkeltindivid for de fleste av studiene (individbaserte data). Fremgangsmåten vi har valgt for å utnytte informasjonen som finnes fra studiene (i form av tabeller), er å generere komplette datasett med ekstra modellantagelser for å gjenskape individbaserte data som disse studiene er basert på (som beskrevet i seksjon **A.4**). Ved å gå gjennom alle radene i tabellene fra studiene, genereres et komplett datasett (der også individbaserte data er inkludert). For et slikt (delvis) generert datasett beregnes «resultatstatistikkene» (percentiler til aldersfordelingen og arealet under aldersfordeling opp til henholdsvis 16, 17 og 18 år). Dette gjentar vi 100 ganger slik at hver av disse resultatstatistikkene får en fordeling. Se **Figur 12** for en illustrasjon av disse fordelingene.



Figur 12: Figuren viser fordelingen av henholdsvis 2,5% percentilen (øvre venstre plott) og 97,5% percentilen (øvre høyre plott) for kronologisk alder, og sannsynligheten under henholdsvis 16 år (nedre venstre plott) og 18 år (nedre høyre plott) over 100 genererte datasett for et observert stadium (skjelettalder 17 for gutter). De endelige resultatene velges som enten 5% eller 95% kvantilene over de 100 genererte resultatene.

For fordelingene av resultatpercentilene som er under 50% (disse er definert som 2,5% og 12,5%) bruker vi 5% kvantilen av de 100 resultatene som det endelige resultatet for verktøyet (se øvre venstre plott i **Figur 12**). For alle de andre resultatstatistikene (87,5% og 97,5% og sannsynlighetene under 16, 17 og 18 år) bruker vi 95% kvantilen av de 100 resultatene som det endelige resultatet (se øvre høyre og de to nedre plottene i **Figur 12**). Grunnlaget for disse valgene er at prediksjonsintervallet (f.eks. 2,5% og 97,5% percentilene) bør bli bredere fordi vi bør ta høyde for at vi ikke kjenner de faktiske individbaserte dataene. For sannsynlighetene under 16 og 18 år så brukes 95% percentilene for at sannsynlighetene ikke blir for lave.

Det er verdt å merke seg at «oppløsningen» på dataformatene (om de er type 2, 3, eller 4) som inkluderes og antall observasjoner er med på å avgjøre variasjonen til fordelingen av resultatstatistikene.

A.7.5 Detaljer for å beregne resultatene som verktøyet bruker.

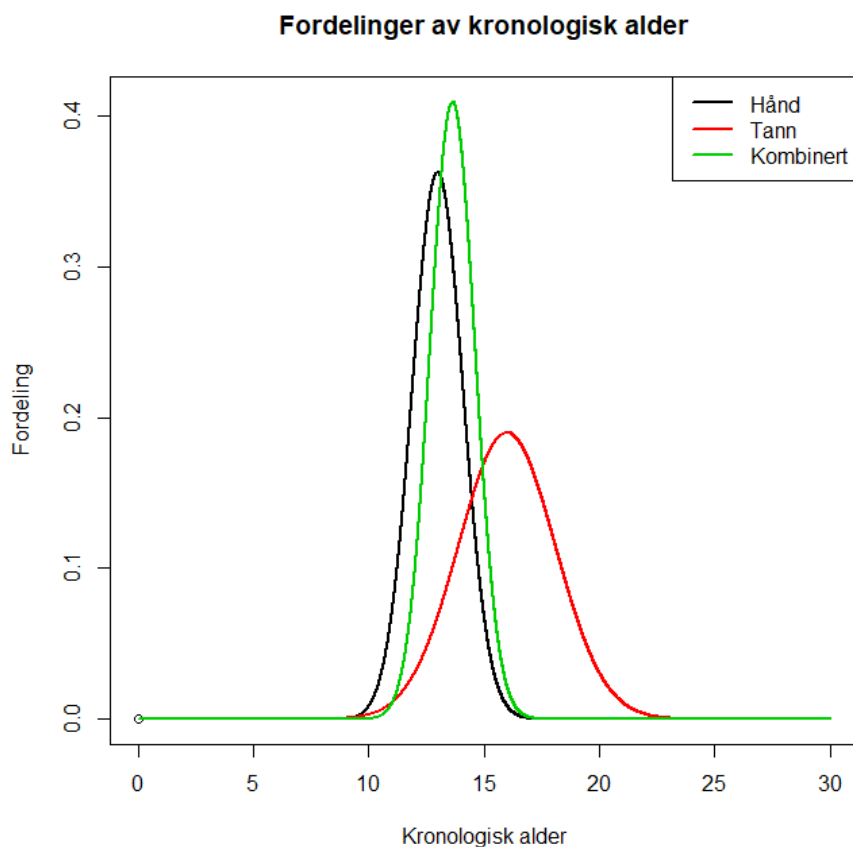
Fra de 100 komplette datasettene får vi 100 verdier for hver av resultatstatistikktypene som er definert under 1) og 2) angitt i seksjon **A.7.2**. Basert på disse tar vi enten 5% eller 95% kvantilen for disse slik som beskrevet i forrige seksjon ved bruk av funksjonen **quantile** i statistikkprogrammet R, der type kvantil angis som «Type 7» som er standard.

A.8 Modellering av stadiesannsynlighet for hånd og tann kombinert

På grunn av den store biologiske variasjonen i metodene er det ønskelig å slå sammen flere metoder for å få et mer presist estimat. Gelbrich et al. 2015 (8) viser til at det ikke er sammenheng mellom feilestimering av alder ved hjelp av hånd og tann for samme individ, og man kan derfor anta at de to metodene er uavhengige gitt kronologisk alder. Dette forutsetter selvsagt at røntgenbildene for hånd og tann er tatt omtrent samtidig for samme individ. I praksis vil det si at man kan multiplisere fordelingene av kronologisk alder for de to metodene for å få en felles fordeling av kronologisk alder basert på et utviklingsstadium for tann og en skjelettalder for hånd kombinert (**Figur 13**). For en gitt observert skjelettalder s og tannstadie t , får vi at modellen for kombinasjonen av dem kan skrives som

$$\begin{aligned} P(\text{skjelettalder} = s, \text{tannstadie} = t | \text{Alder} = a) \\ = P(\text{skjelettalder} = s | \text{Alder} = a) * P(\text{tannstadie} = t | \text{Alder} = a) \end{aligned}$$

Ved anvendelse av Bayes' teorem med definert aldersprior $P(\text{Alder} = a)$, har vi at $P(\text{Alder} = a | \text{skjelettalder} = s, \text{tannstadie} = t) \propto P(\text{skjelettalder} = s | \text{Alder} = a) * P(\text{tannstadie} = t | \text{Alder} = a) * P(\text{Alder} = a)$.



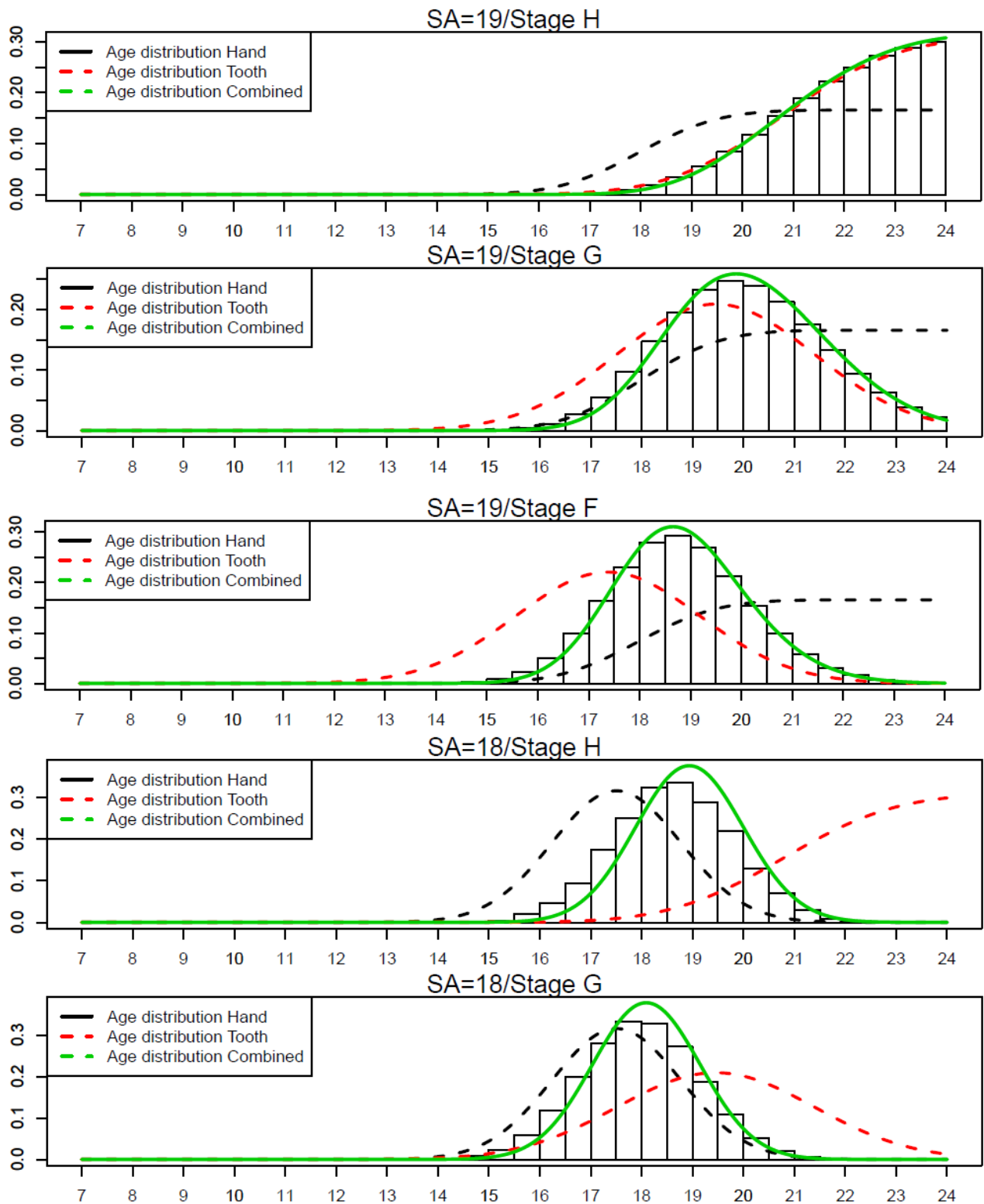
Figur 13: Figuren viser hvordan fordelingen av to metoder slås sammen dersom disse antas uavhengig for gitt kronologisk alder: For hver gitte kronologisk alder, multipliseres verdien av funksjonen for henholdsvis hånd og tann med hverandre, deretter normaliseres den multipliserte funksjonen til å ha areal én.

Den kombinerte aldersfordelingen ved moderat avhengighet

I denne seksjonen utfører vi et simuleringseksperiment for å se hvordan den kombinerte aldersfordelingen, for gutter, forandrer seg dersom det er en avhengighet på 0.3 i korrelasjon mellom de to metodene (gitt kronologisk alder). Vi antok en “proportional-odds cumulative” modell (med “probit link” funksjon) med parameterne $\alpha_1^H, \alpha_2^H, \dots, \alpha_{l-1}^H, \beta^H$ for hånd and parameterne $\alpha_1^T, \alpha_2^T, \dots, \alpha_{l-1}^T, \beta^T$ for tann, og $\lambda = 1$ for begge metoder. Parameterne ble tilpasset basert på dataene fra alle studiene, men kun fra første datagenerering:

Parameter	α_1	α_2	α_3	α_4	α_5	α_6	α_7	α_8	α_9	α_{10}	α_{11}	α_{12}	β
Hand (H)	8.23	9.03	9.66	10.31	10.77	11.21	11.9	12.28	12.52	13.07	13.8	14.56	-0.81
Tooth (T)	5.35	6.38	7.59	8.58	9.48	10.33	11.85						-0.57

Vi fant at det ikke var noen særlig forskjell for den kombinerte aldersfordelingen når det var en korrelasjon på 0.3 sammenlignet med null korrelasjon (uavhengighet). Den største forskjellen var når aldersfordelingen for hånd har mindre overlapp med aldersfordelingen for tann – for disse tilfellene vil den kombinerte aldersfordelingen justeres litt mot fordelingen for hånd. Se **Figur 14** for eksempler.



Figur 14: Figuren viser aldersfordelingen for noen varianter av den kombinerte metoden. X-aksen angir kronologisk alder (år), mens y-aksen angir fordelingen. Histogrammet ble laget basert på en simulering av 10 mill. individer fra en uniform fordeling mellom 7-24 år som igjen ble anvendt på «proportional-odds cumulative»-modellene, der den betingede avhengighet mellom de to metodene ble satt til 0.3 i korrelasjon.

B. Resultater som brukes i verktøyet

Dette kapittelet gir brukeren av verktøyet en grundig oversikt over alle elementene som ligger til grunn for de endelige resultatene som verktøyet viser. Kapittelet skal være en dokumentasjon for å underbygge de antagelsene som tas underveis for å komme frem til disse resultatene. En stor del av dette kapittelet vil også vise effekten av å gjøre ulike antagelser, f.eks. hvordan man tar høyde for at vi ikke kjenner den individbaserte informasjonen for mange av studiene, eller valget vi tar for å definere en øvre aldersgrense ved anvendelse av Bayes' teorem.

I første seksjon **B.1** gjør vi rede for hvilke data som resultatene er basert på. I neste seksjon **B.2** oppgir vi hvilken modelltype som vi fant ga best tilpasning for de ulike metodene for ulike kjønn. Seksjonene **B.3-B.5** er «effekt-seksjoner» der vi viser modellusikkerheten og effekten av å gjøre ulike antagelser. Deretter avsluttes kapittelet med seksjoner som beskriver våre endelige antagelser som legger grunnlaget for resultatene som verktøyet bruker.

B.1 Oversikt over studier som brukes i verktøyet.

Håndstudier

Format	Studie	Gutter	Jenter
Type 1	Saadé 2017	115	129
Type 1	Santos 2011	136	94
Type 1	Van Rijn 2001	178	197
Type 1	Zafar 2010	165	64
Type 1	Tise 2011	359	126
Type 1	Alcina 2018	312	293
Type 1	Yilmaz 2018	333	379
Type 1b	Buken 2007	231	219
Type 1b	Hackman 2013	145	0
Type 1b	Haiter-Neto 2006	115	105
Type 1b	Kim2015	60	40
Type 1b	Paxton2013	112	67
Type 1b	Schmidt2007	172	0
Type 1b	Zabet2015	98	87
Type 3	Chaumoitre 2016	886	673
Type 4	Bala 2010	59	59
Type 4	Cantekin 2012	259	351
Type 4	Chiang 2005	141	70
Type 4	Griffith 2007	281	105
Type 4	Koc 2001	185	0
Type 4	Mohammed 2015	270	270
Type 4	Nahid 2010	32	45
Type 4	Patel 2015	56	60
Alle	Totalt	4700	3433

Tannstudier

Format	Studie	Gutter	Jenter
Type 1	Cavric 2016	763	907
Type 1	Malta datasett	553	650
Type 1	Saadé 2017	113	119
Type 1	Jayaraman 2016	682	617
Type 1	Knell 2009	591	669
Type 1	Hedge 2016	410	267
Type 1	Yilmaz 2018	70	92
Type 2	Lee 2009	786	964
Type 2	Johan 2012	540	539
Type 2	Duangto 2017	872	983
Type 2	Li 2012	649	760
Type 2	Liu 2018	963	1148
Type 2	Marrero-Ramos 2020	27	75
Alle	Totalt	7018	7790

Tabell B1: Tabellene viser en oversikt over antall individer for ulike studier som ligger til grunn for resultatene i verktøyet (se referanselisten i manualen for mer informasjon). Dataformatet for den tilhørende studien angis i kolonnen «Format». Type 1 er data på individbasert format, type 2 er opptellingstabell med antall individer for hvert stadium innen hvert hele år, type 3

er tabeller med informasjonen om gjennomsnitt og standardavvik av kronologisk alder for gitte stadier (skjelettalder eller tannstadie), mens type 4 er tabeller med informasjonen om gjennomsnitt og standardavvik av henholdsvis kronologisk alder og skjelettalder innen hvert hele år.

Tabell B1 viser en oversikt over alle studier som ligger til grunn for resultatene i verktøyet. Her er det totale antallet henholdsvis for gutter og jenter, **4700** og **3433** for hånd, og **7018** og **7790** for tann.

Oversikt over modeller som brukes i verktøyet.

Metode	Kjønn	Transformasjon alder	Modelltype	Linkfunksjon
Hånd	Gutter	<i>Alder</i> ¹	Proportional-odds cumulative	logit
Hånd	Jenter	<i>Alder</i> ¹	Proportional-odds cumulative	logit
Tann	Gutter	<i>Alder</i> ^{0.8}	Continuation-ratio	logit
Tann	Jenter	<i>Alder</i> ^{0.6}	Continuation-ratio	probit

Tabell B2: Tabellen viser valgt modell for hver metode og hvert kjønn. Valgkriteriene for modellene er basert på et modellsøk som beskrevet i seksjon A.5.2. «Transformasjon alder» angir hvilken transformasjon som ble utført på variabelen kronologisk alder i regresjonsmodellen.

Tabell B2 gir en oversikt over de valgte parametriske modellene som ligger til grunn for resultatene i verktøyet. Her fant vi at stadiesannsynlighetene gitt kronologisk alder var tilnærmet symmetrisk om kronologisk alder for hånd, mens for tann får vi at denne har litt lengere haler for høyere kronologiske aldrer. Dette er viktig informasjon som vil tas høyde for i de endelige resultatene, siden det er disse fordelingene som ligger til grunn når man «snur» tilbake til å beskrive fordeling av kronologisk alder gitt et stadium (ved bruk av Bayes' teorem).

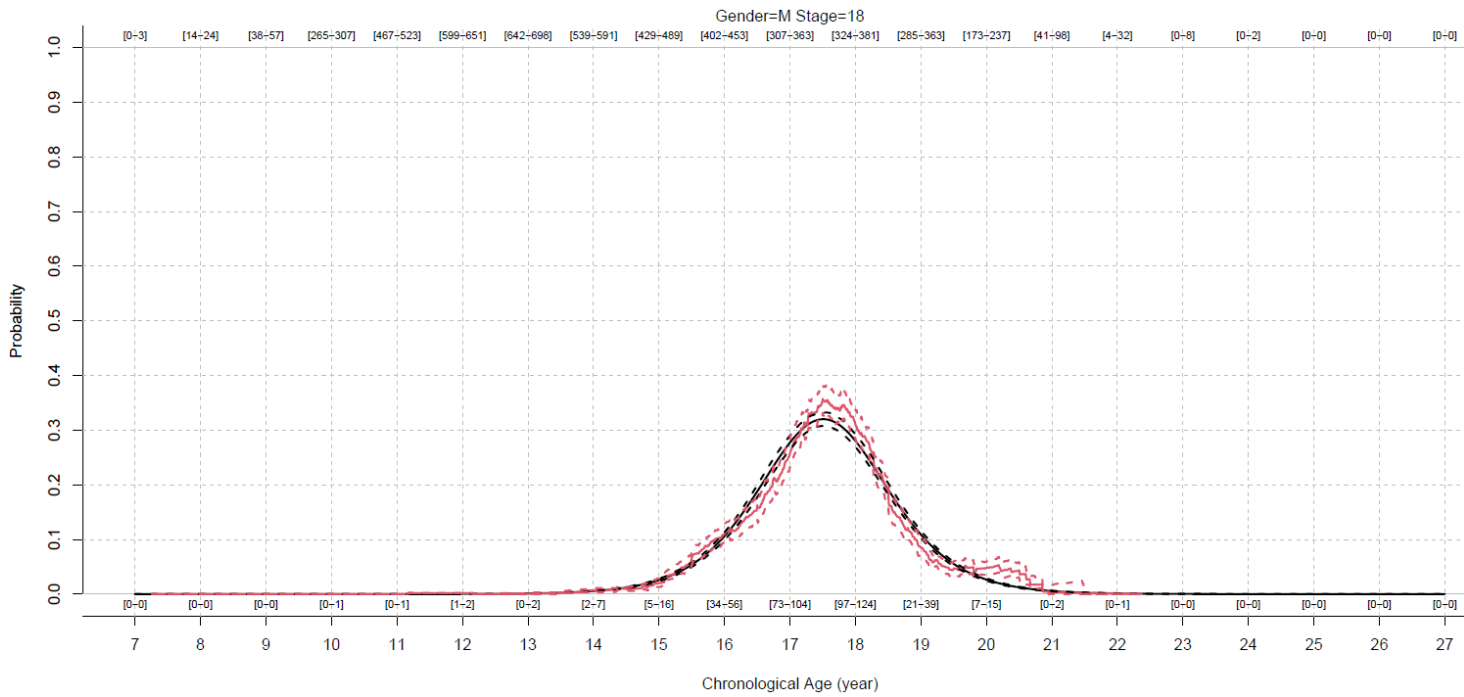
B.2 Datagenerert variasjon for stadiesannsynlighetene

I denne seksjonen viser vi effekten over den datagenererte variasjonen for kun de nest siste og de siste stadiene for alle metoder og begge kjønn. Dette er nyttig for å beskrive variabiliteten for de tilpassede stadiesannsynlighetene gjennom at vi ikke kjenner den individbaserte informasjonen.

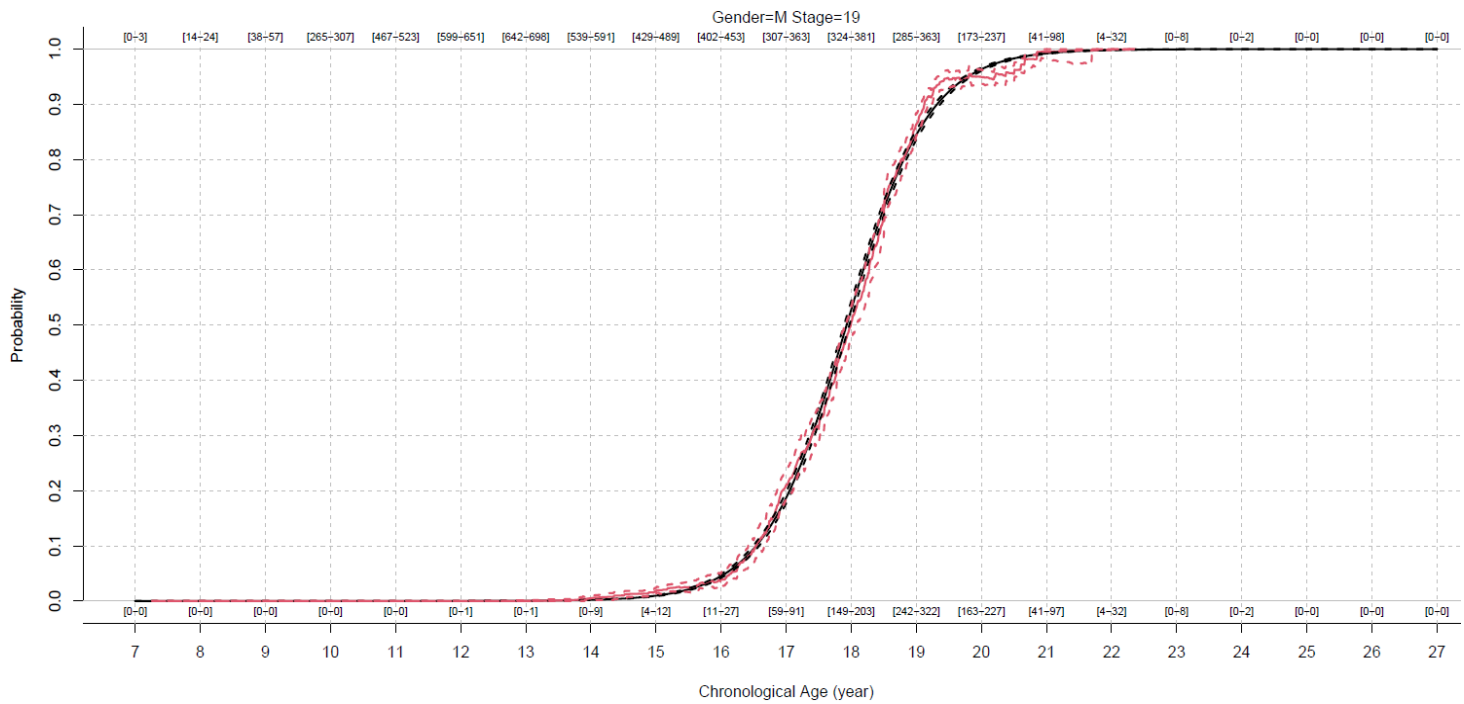
B.2.1 Oversiktsfigurer

Følgende figurer (**Figur 15-30**) i seksjon **B.3.1.1** og **B.3.1.2** (for gutter) og **B.3.1.4** og **B.3.1.5** (for jenter) viser gjennomsnitt (hellinje), 5% (nedre stiplet) og 95% (øvre stiplet) kvantilene for de tilpassede parametriske regresjonsmodellene for stadiesannsynlighetene (sort) og de ikke-parametriske sannsynlighetene (rød) over de 100 genererte datasettene. De tilpassede regresjonsmodellene er som opplistet i **Tabell B2**. De ikke-parametriske sannsynlighetene er andel individer i dataene (innen ett år sentrert rundt gitt kronologisk år) som havner innenfor de ulike stadiene. Tallene øverst i figurene gir det totale antallet med individer som havner innenfor et helt år (sentrert for hele gitte år), mens tallene nederst i figurene angir antall individer som havner innenfor det aktuelle stadiet som det betinges på. Disse tallene angis som det minste og høyeste observerte antall individer over alle de 100 genererte datasettene. For de kombinerte i seksjon **B.3.1.3** (gutter) og **B.3.1.6** (jenter) vises ikke andel individer siden vi ikke har disse.

B.2.1.1 For gutter hånd

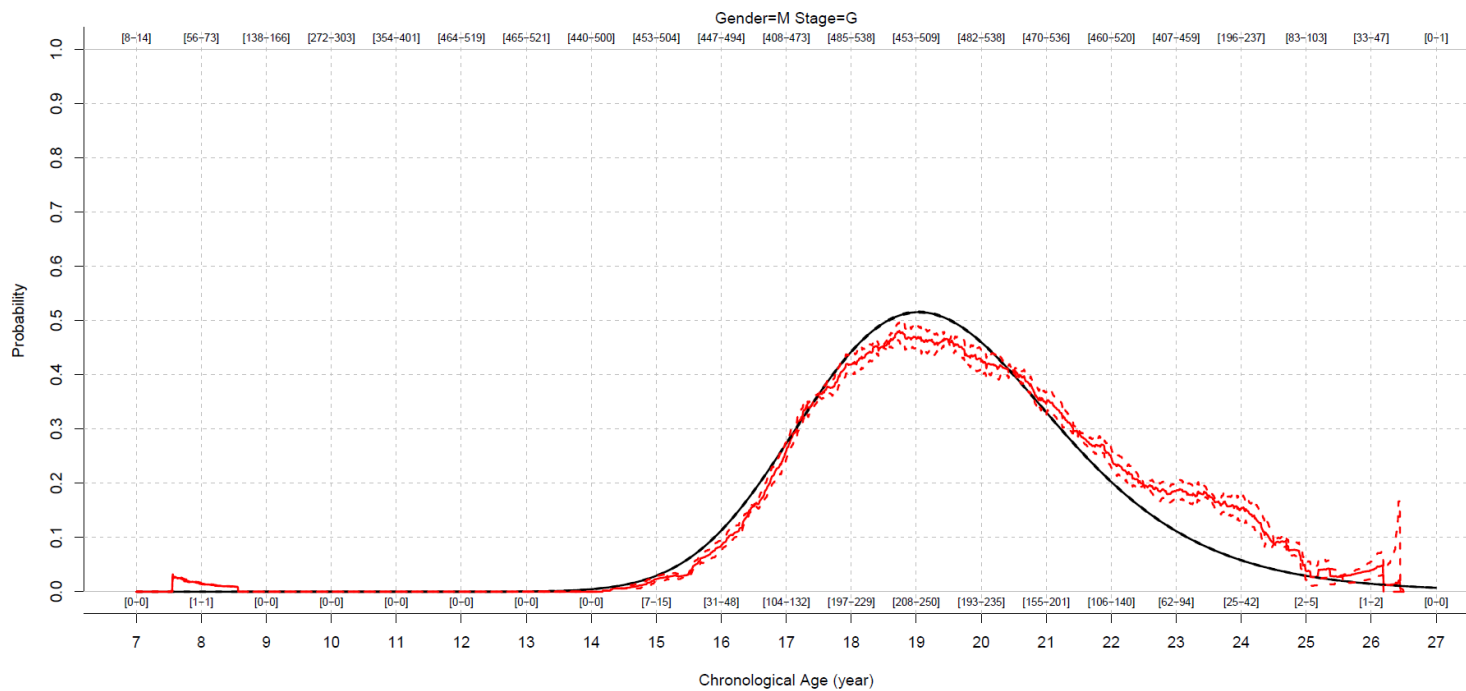


Figur 15: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 18 år for gitte kronologiske aldre.

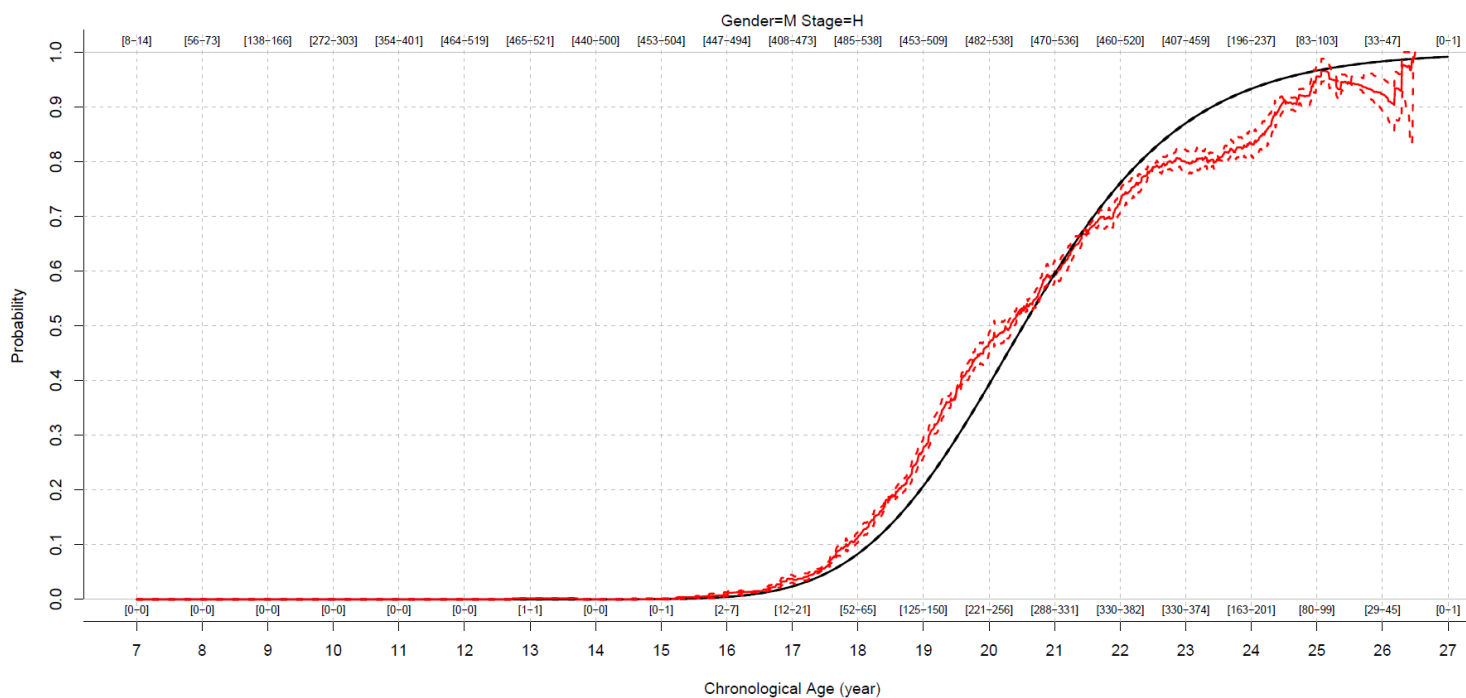


Figur 16: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 19 år for gitte kronologiske aldre.

B.2.1.2 For gutter tann

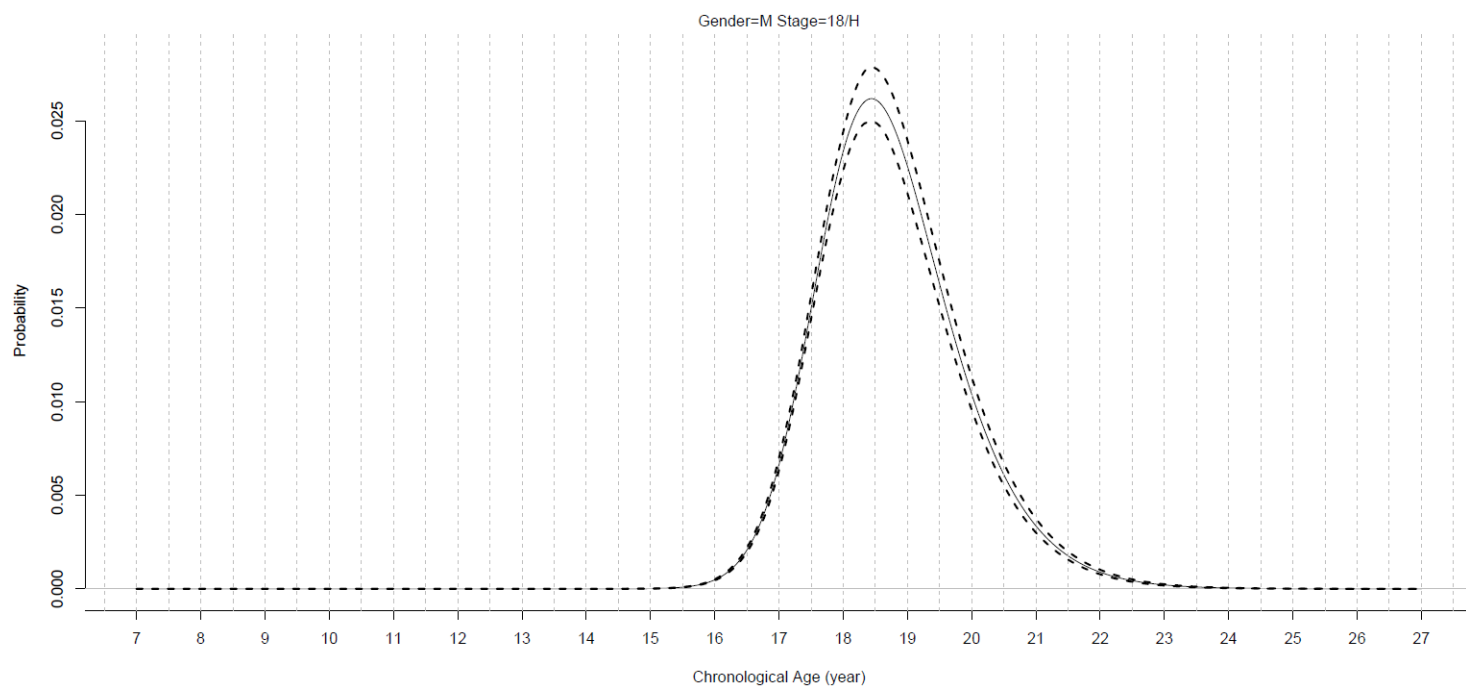


Figur 17: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med tannstadium G for gitte kronologiske aldre.

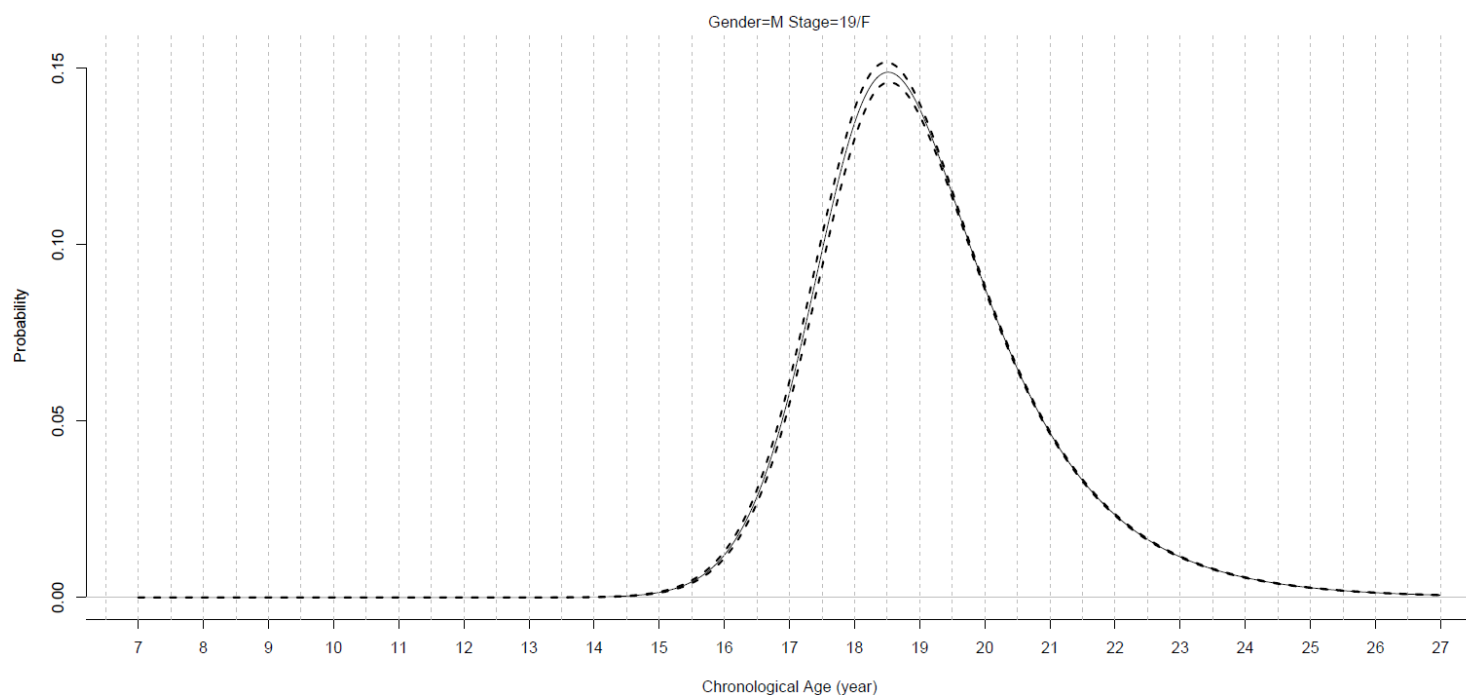


Figur 18: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med tannstadium H for gitte kronologiske aldre.

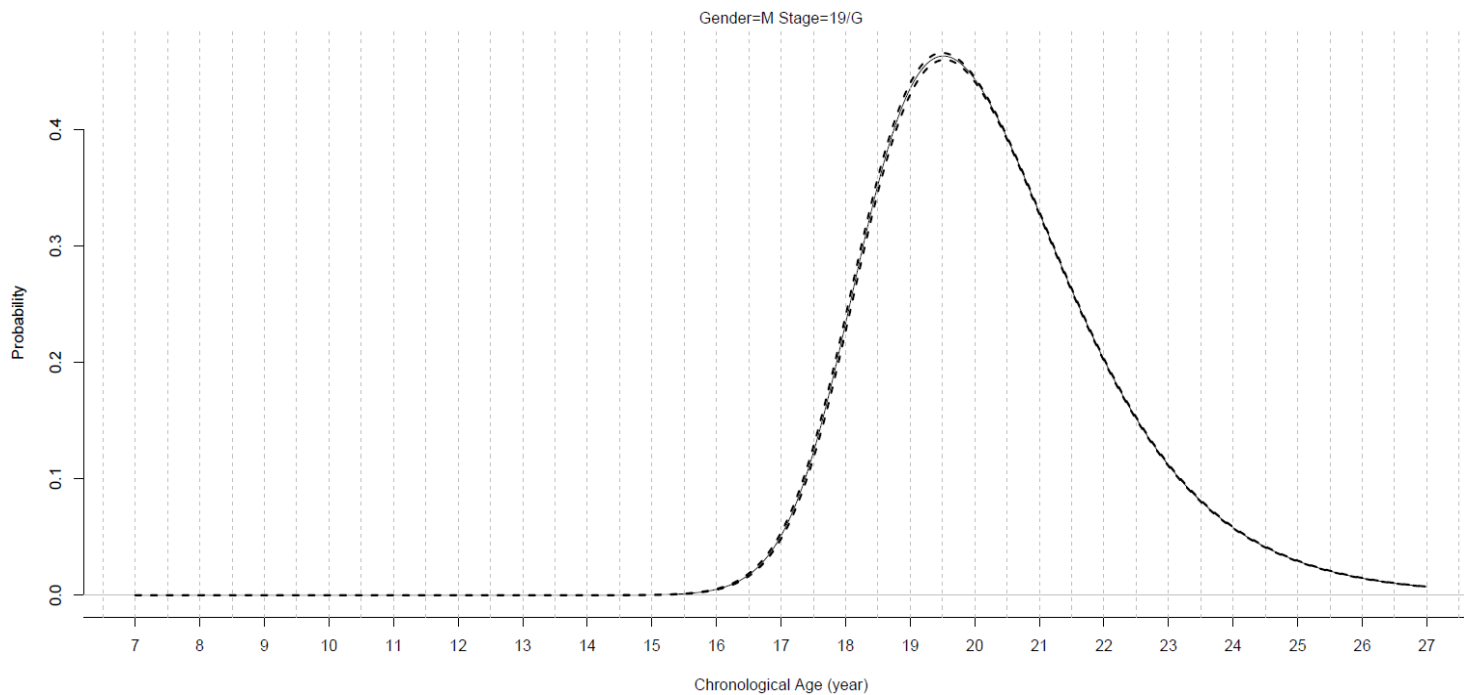
B.2.1.3 For gutter kombinert



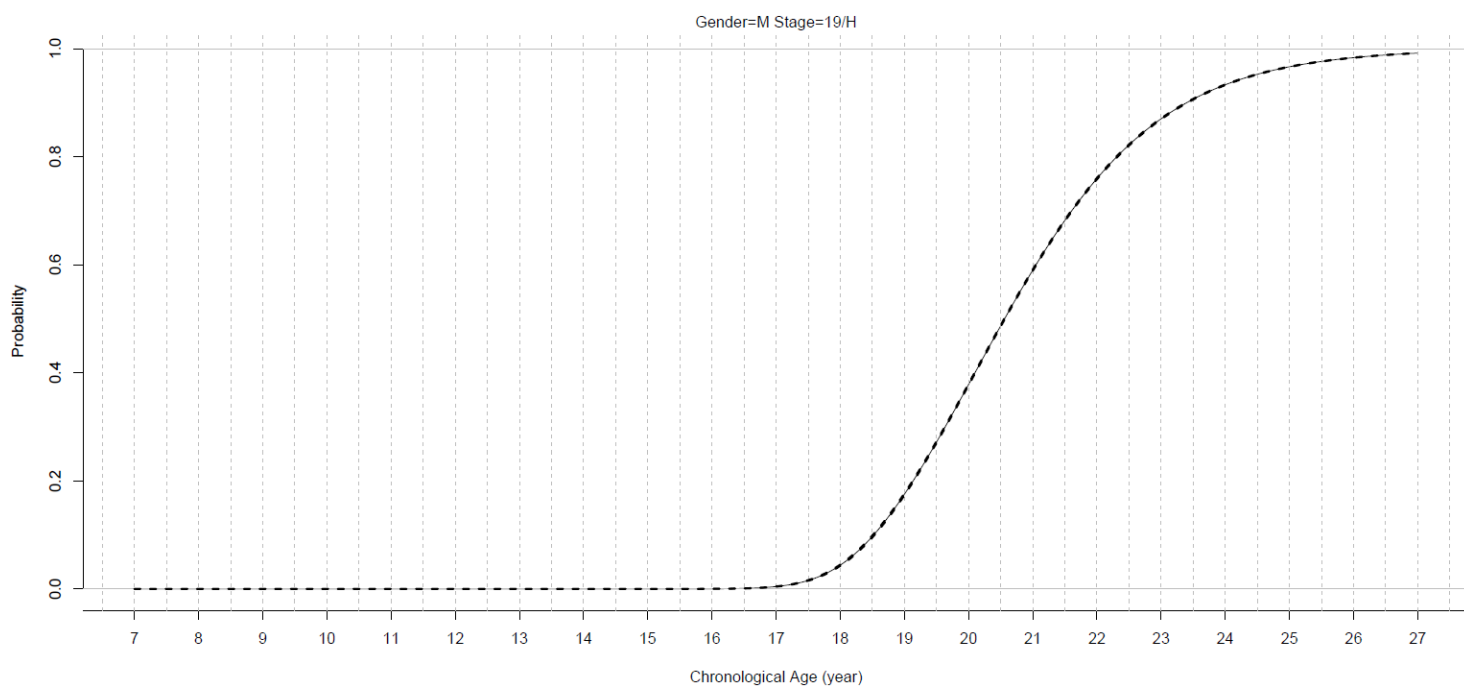
Figur 19: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 18 år og tannstadium H for gitte kronologiske aldre.



Figur 20: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 19 år og tannstadium F for gitte kronologiske aldre.

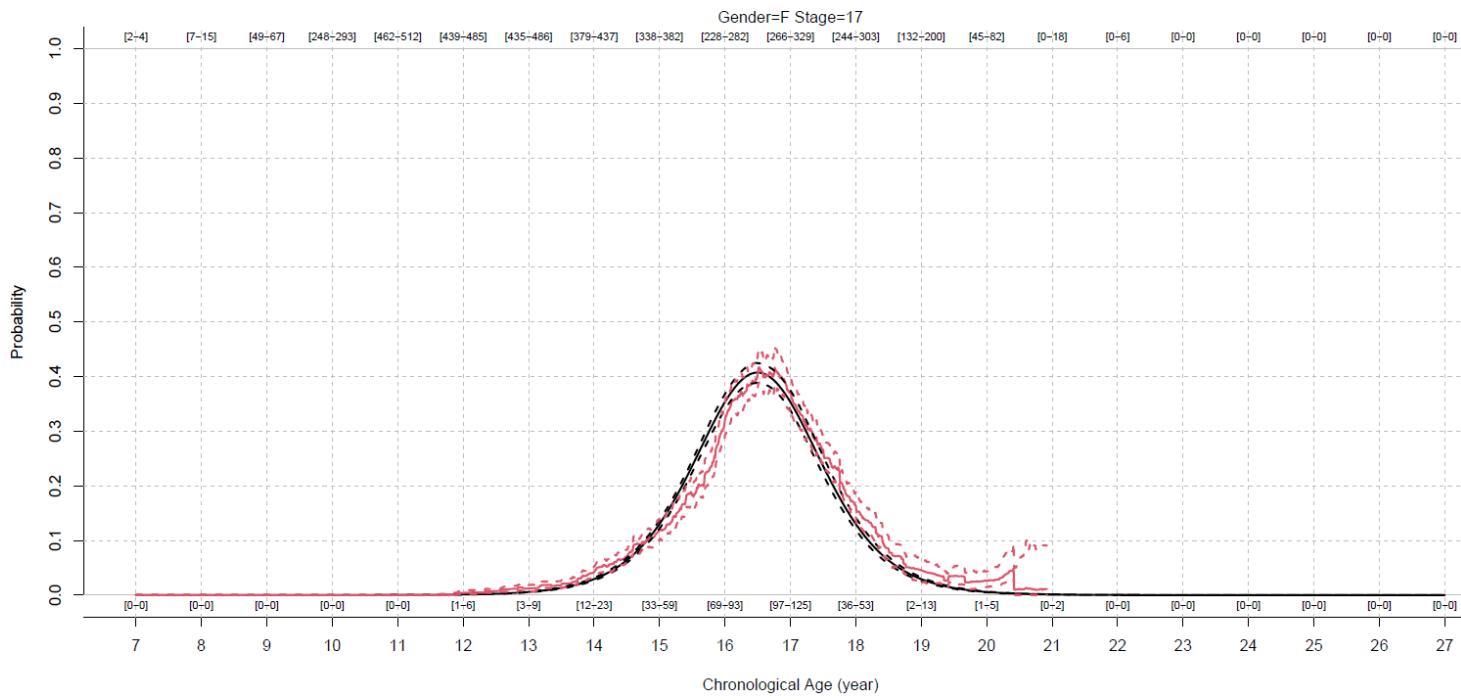


Figur 21: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 19 år og tannstadium G for gitte kronologiske aldre.

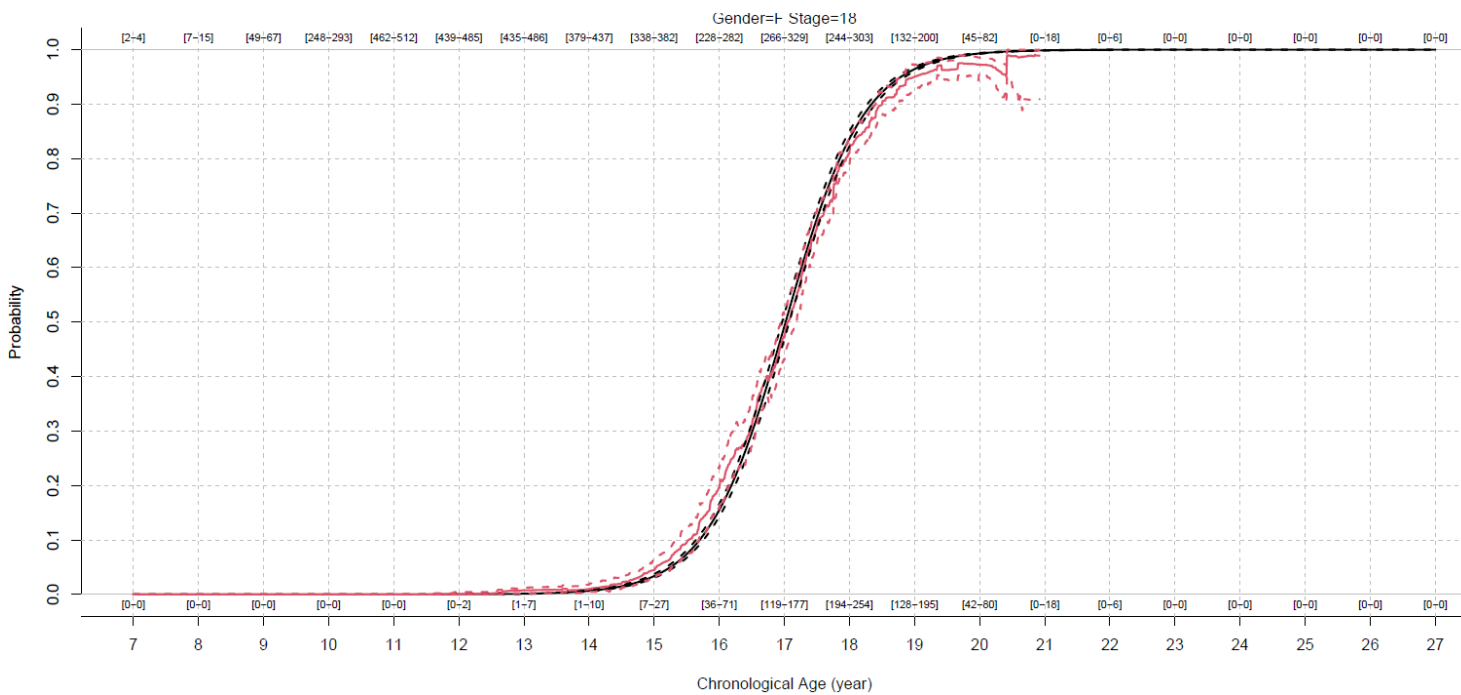


Figur 22: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 19 år og tannstadium H for gitte kronologiske aldre.

B.2.1.4 For jenter hånd

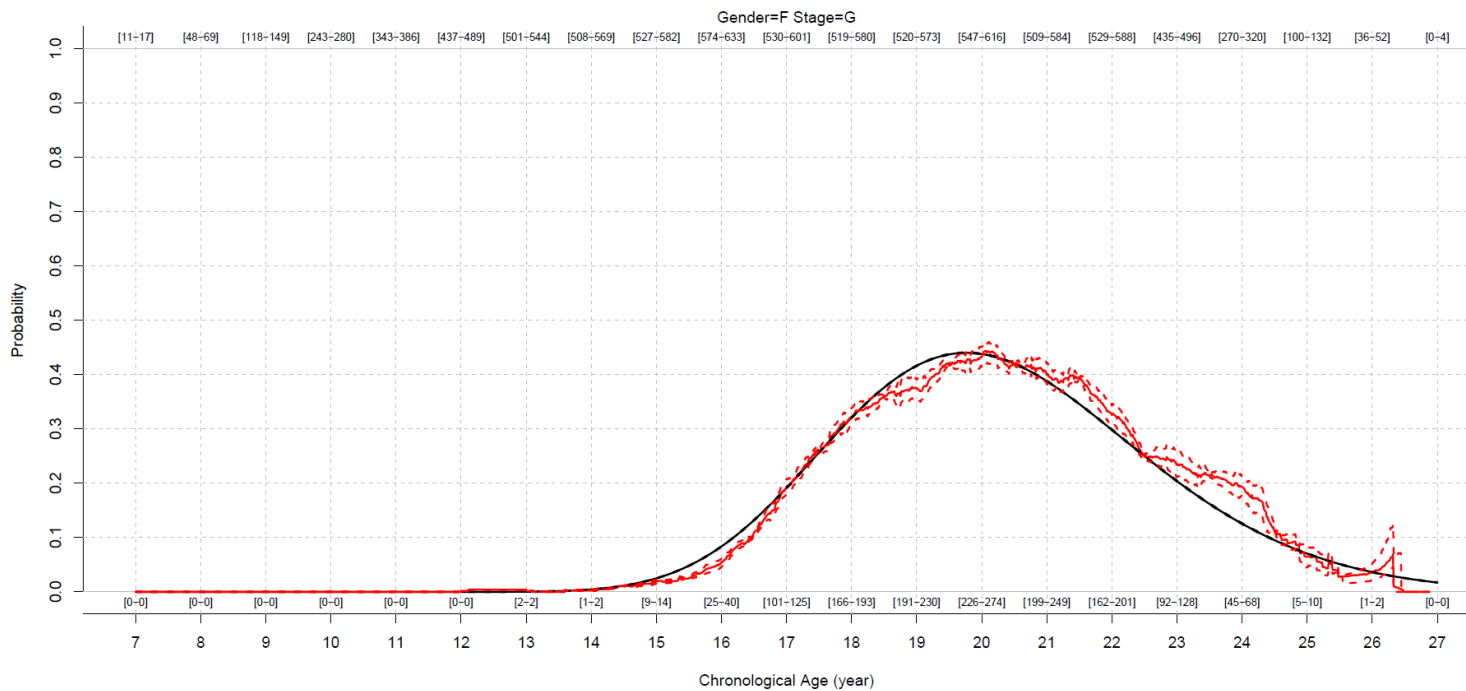


Figur 23: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skjelettalder 17 år for gitte kronologiske aldre.

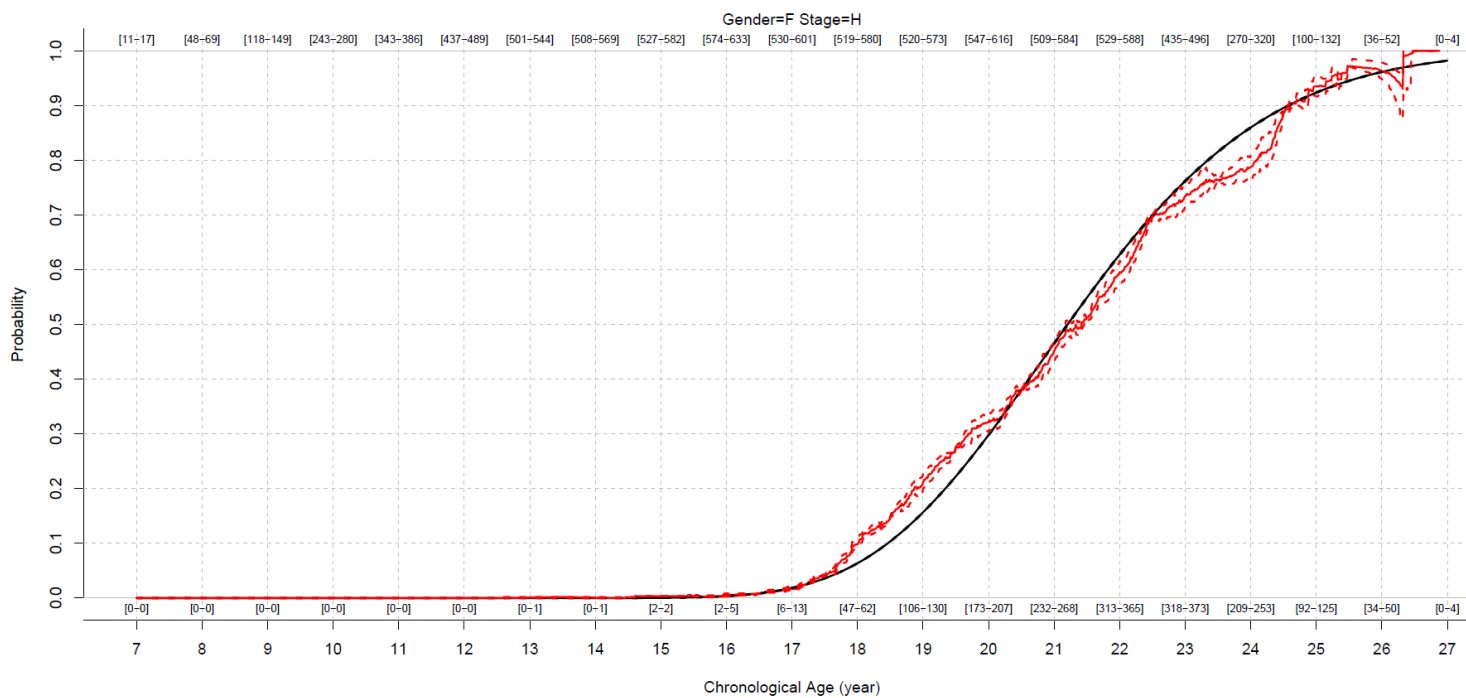


Figur 24: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skjelettalder 18 år for gitte kronologiske aldre.

B.2.1.5 For jenter tann

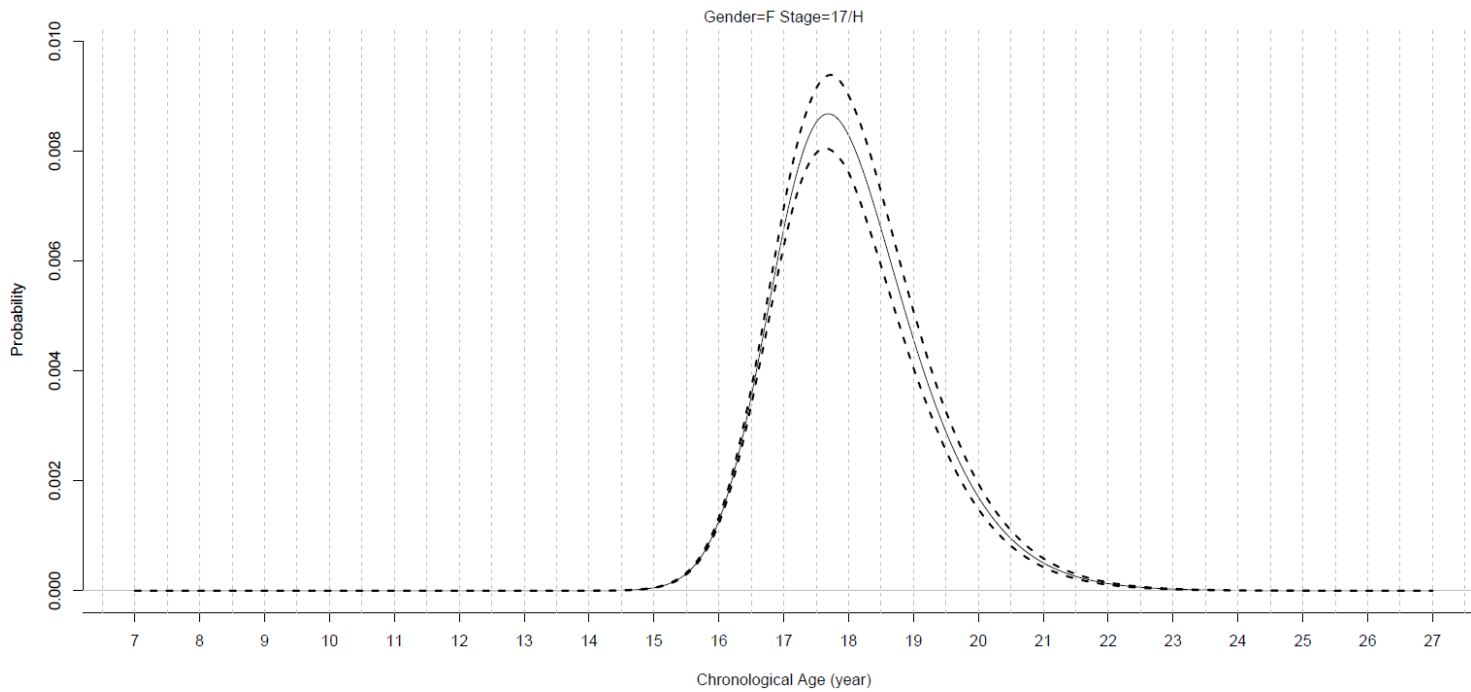


Figur 25: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med tannstadium G for gitte kronologiske aldre.

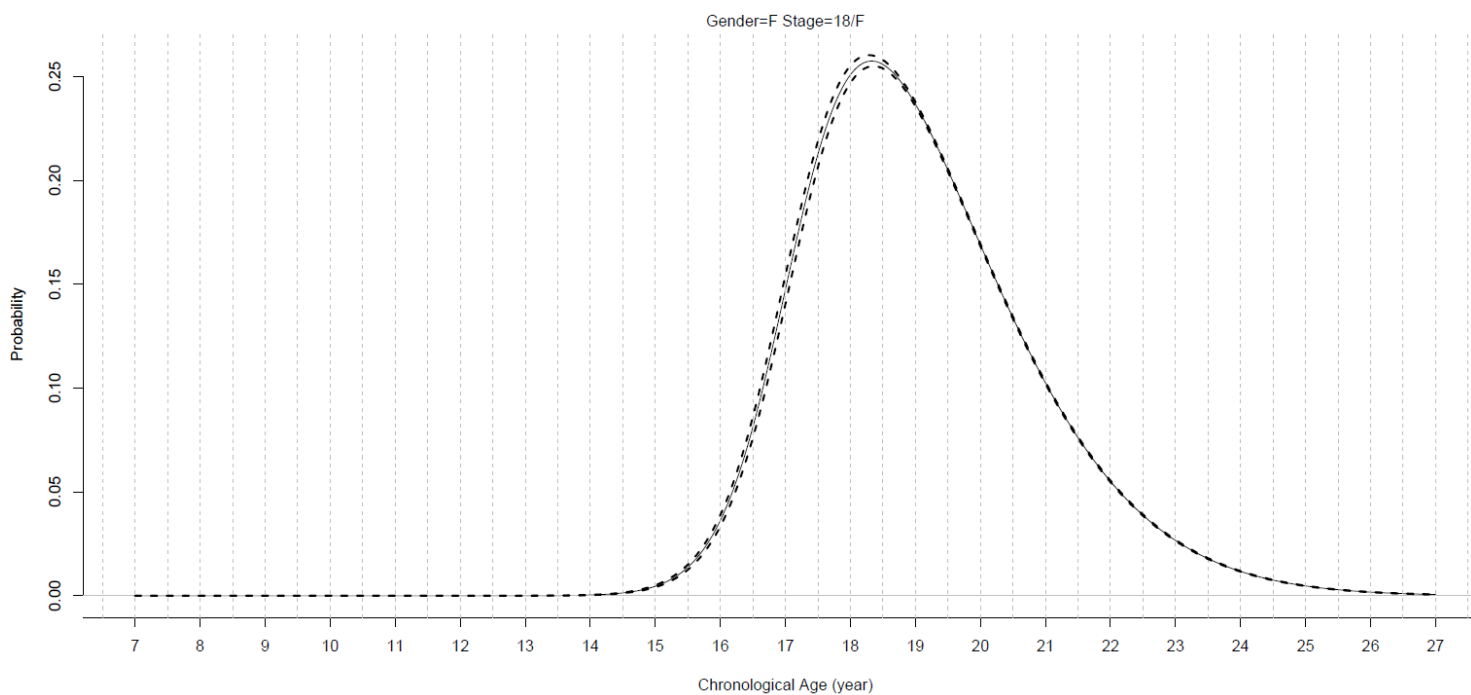


Figur 26: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med tannstadium H for gitte kronologiske aldre.

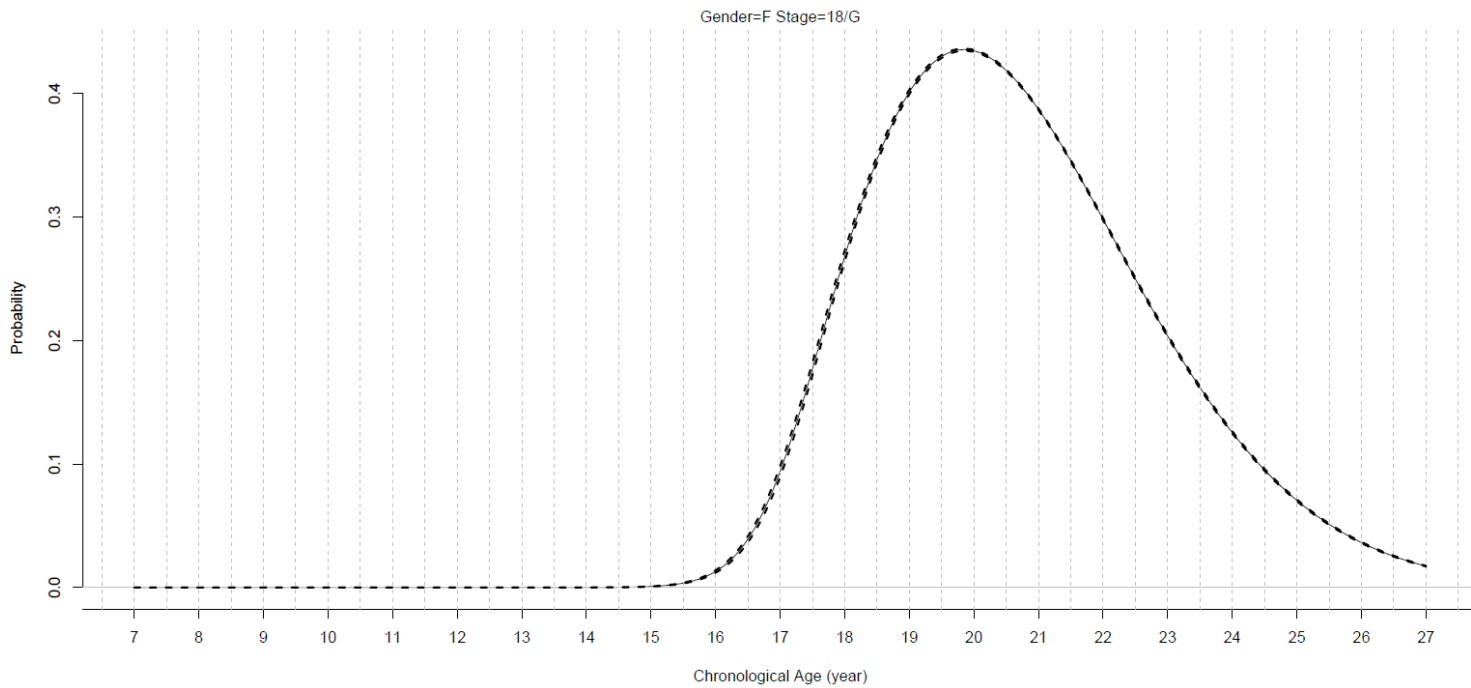
B.2.1.6 For jenter kombinert



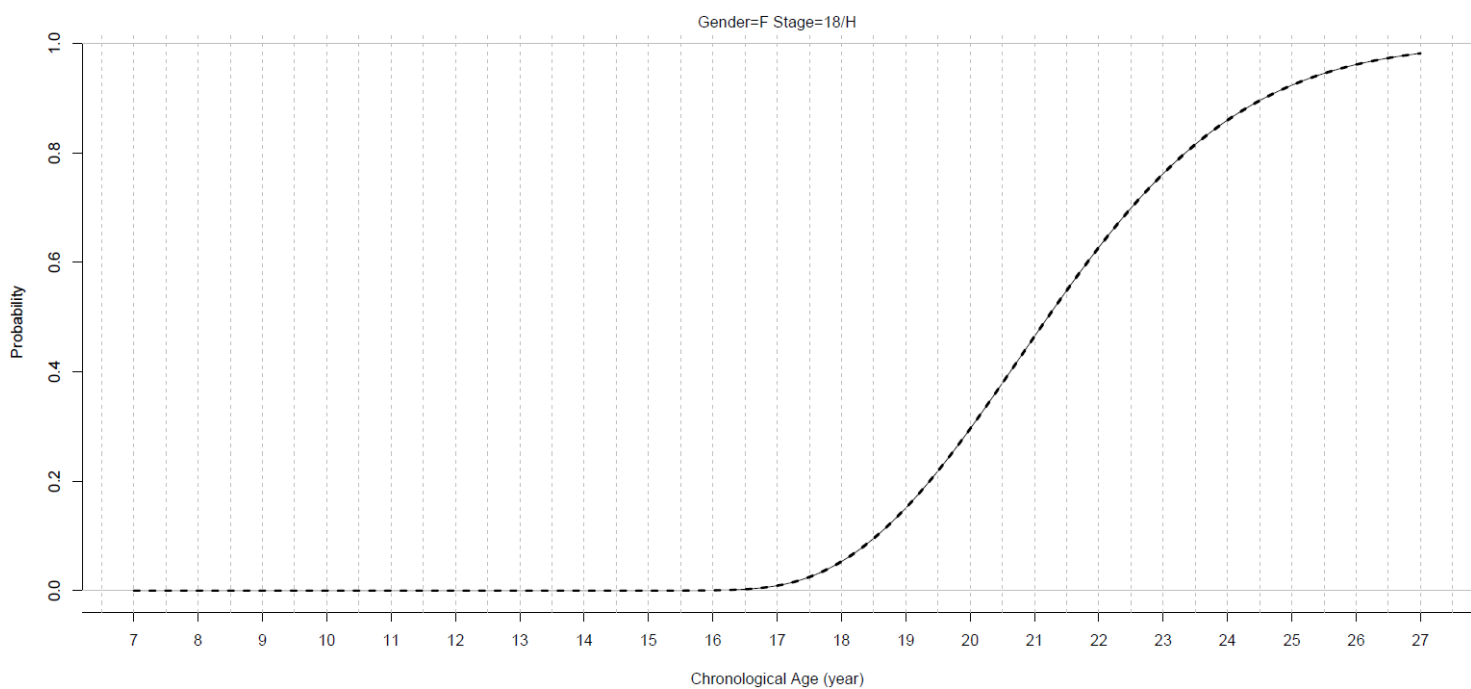
Figur 27: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skeletttalder 17 år og tannstadium H for gitte kronologiske aldre.



Figur 28: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skeletttalder 18 år og tannstadium F for gitte kronologiske aldre.



Figur 29: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skjelettalder 18 år og tannstadium G for gitte kronologiske aldre.



Figur 30: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skjelettalder 18 år og tannstadium H for gitte kronologiske aldre.

B.2.2 Modellvalidering

Figurene i seksjon **B.3.1** for hånd og tann er nyttige for modellvalidering siden de viser den tilpassede modellen mot de faktiske dataene. Her ser vi at modellen for stadiesannsynlighetene for G og H på

tann for gutter, og stadiesannsynlighetene for skjelettalder 17 år for jenter, avviker noe fra de observerte dataene. Siden estimeringen av stadiesannsynlighetene er basert på et begrenset antall individer, bør vi også ta høyde for dette med konfidensintervall for sannsynlighetene. Dette gjøres i seksjon **B.4**.

B.3 Kredibilitetsintervall for stadiesannsynlighetene

I denne seksjonen betrakter vi 95% kredibilitetsintervaller (Bayesiansk fremstilling av konfidensintervaller) for stadiesannsynlighetene (for hver gitte alder) for å ta høyde for at estimeringen av disse sannsynlighetene er basert på et begrenset antall individer.

B.3.1 Kredibilitetsintervall for ikke-parametrisk modell

For den ikke-parametriske modellen benytter vi «Jeffreys Interval», der vi antar en beta-prior med shape-parametrene lik en halv. Basert på dette blir et 95% kredibilitetsintervall $[L, U]$ for sannsynlighet gitt alder a lik

$$\left[\text{Beta}_{2.5\%} \left(n_j(a) + \frac{1}{2}, n(a) - n_j(a) + \frac{1}{2} \right), \text{Beta}_{97.5\%} \left(n_j(a) + \frac{1}{2}, n(a) - n_j(a) + \frac{1}{2} \right) \right]$$

Der $n(a)$ og $n_j(a)$ er det totale antall individer henholdsvis over alle stadier og innenfor stadium j , innenfor alderssegmentet $[a - 0.5, a + 0.5]$. Spesialtilfeller: For $n_j(a) = 0, L = 0$. For $n_j(a) = n(a), U = 1$. For $n(a) = 0, L = 0, U = 1$.

B.3.2 Kredibilitetsintervall for parametrisk modell

For de tilhørende valgte parametriske modellene (se seksjon **B.2**) beregner vi 95% kredibilitetsintervall for sannsynlighet gitt alder a som

$$\left[P(\text{Stage} = j | a, \theta^*)_{2.5\%}, P(\text{Stage} = j | a, \theta^*)_{97.5\%} \right]$$

$$\theta^* \sim \text{MVN}(\theta^{\text{hat}}, -\text{Hessian}^{-1}(\theta^{\text{hat}}))$$

der MVN er multivariat normalfordeling (med forventning og kovariansmatrise som argument) og *Hessian* er andreordens derivasjonsmatrise til likelihoodfunksjonen (på log-skala). Vi generer 1000 tilfeldige sampler fra den multivariate normalfordelingen for å beregne kredibilitetsintervallet.

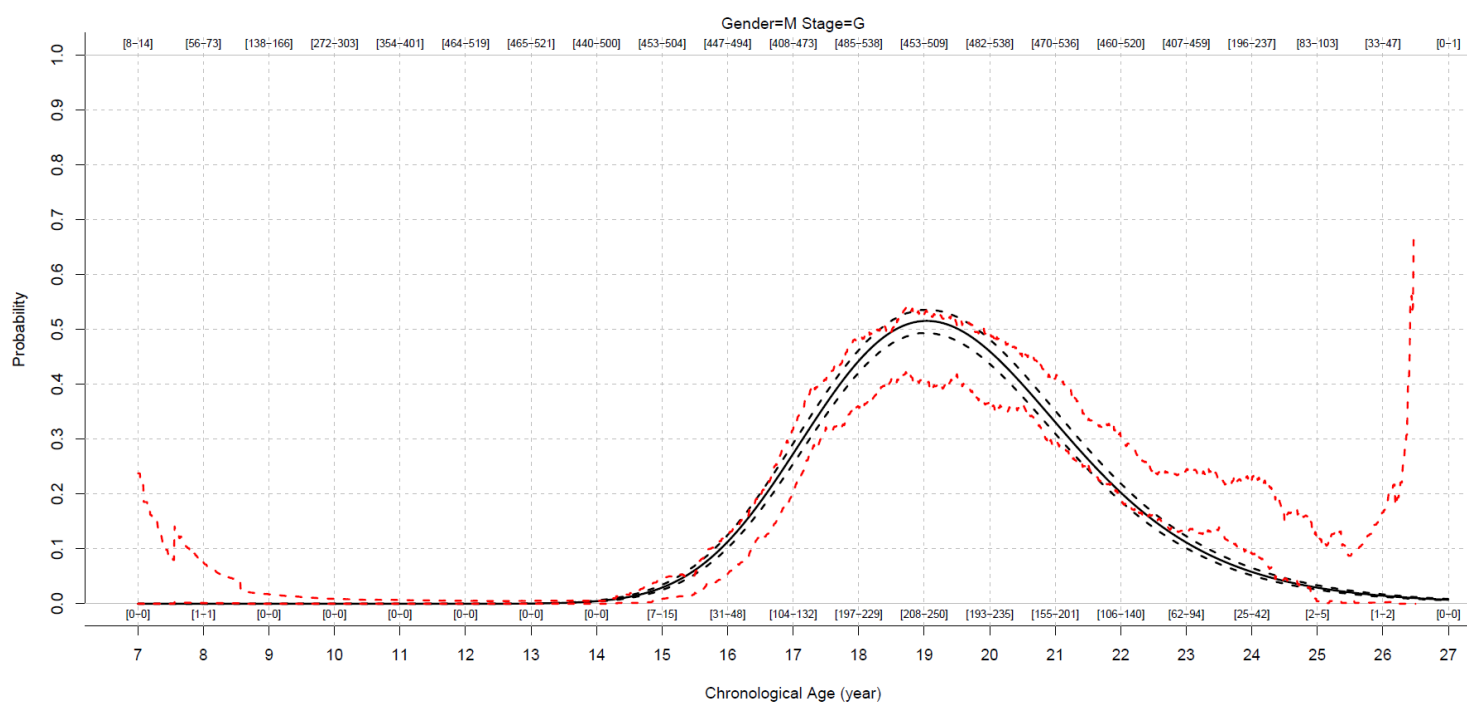
B.3.3 Oversiktsfigurer

Vi vil nå vise 95% kredibilitetsintervaller basert på ikke-parametrisk og parametrisk modell for tilfellene der vi var i tvil om modellantagelsen for de parametriske modellene holdt. Siden vi får ett kredibilitetsintervall $[L, U]$ for hvert genererte datasett velger vi 5% kvantilen av de nedre tersklene L , og 95% kvantilen av de øvre tersklene U , som de endelige verdiene til kredibilitetsintervallene.

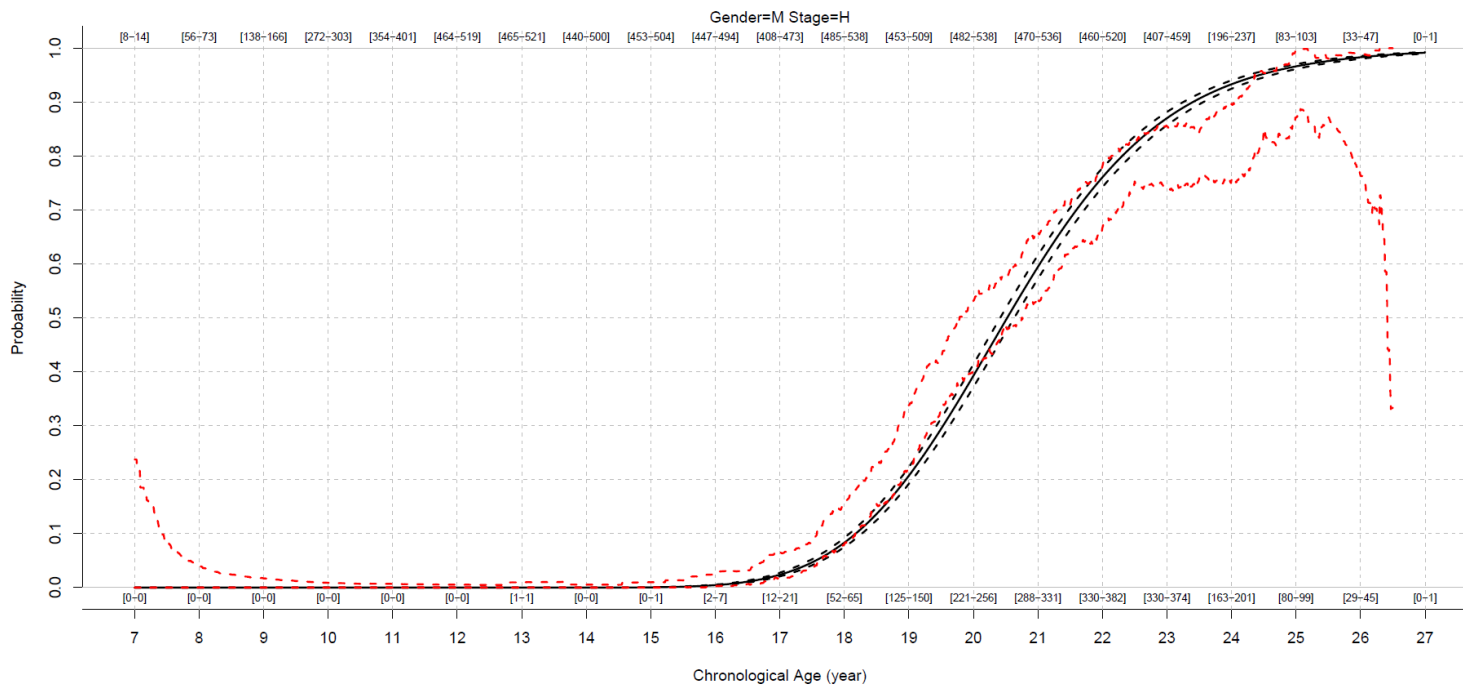
Følgende figurer nedenfor (**Figur 31-33**) viser gjennomsnittet av de tilpassede parametriske regresjonsmodellene for stadiesannsynlighetene (sort), og 95% kredibilitetsintervaller for stadiesannsynlighetene for både den parametriske transisjonsmodellen (sort stiplet) og de ikke-parametriske sannsynlighetene (rød stiplet) over de 100 genererte datasettene.

Merknad 1: Variabiliteten er mindre for sannsynlighetene basert på den parametriske transisjonsmodellen enn den ikke-parametriske modellen.

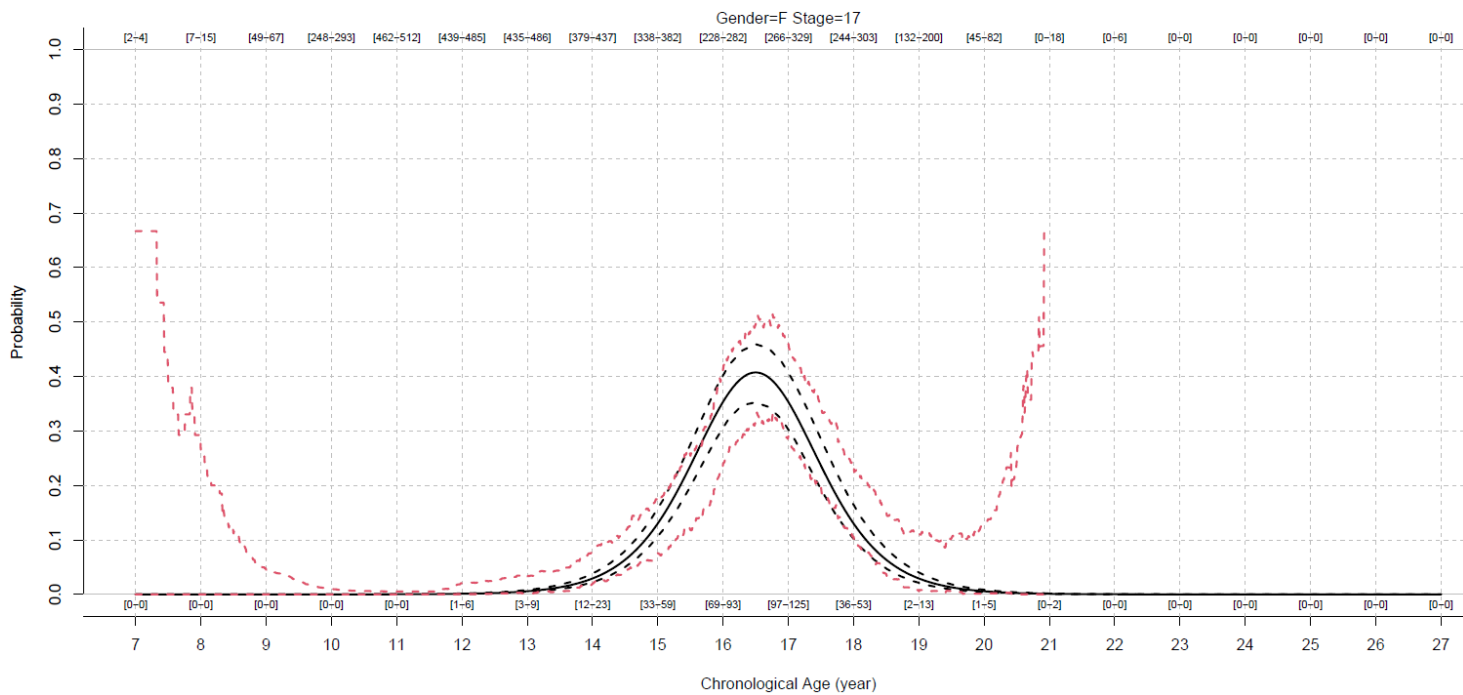
Merknad 2: Den gjennomsnittlige parametriske modellen ligger (nesten) alltid innenfor 95% kredibilitetsintervallene for sannsynlighetene basert på den ikke-parametriske modellen, noe som tyder på at modellantagelsen for den parametriske transisjonsmodellen holder.



Figur 31: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med tannstadium G for gitte kronologiske aldre.



Figur 32: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med tannstadium H for gitte kronologiske aldre.



Figur 33: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skelettalder 17 år for gitte kronologiske aldre.

B.4 Valg av øvre aldersgrenser i verktøyet.

B.4.1 Effekten av ulike øvre aldersgrenser

Både tenner og håndskjelettet har endestadier som varer livet ut. Eksempelvis betyr dette at det vil være lik sannsynlighet for at 50-åring har endestadiet, som en yngre på f.eks. 25 år, forutsatt at ingen 25-åring kan ha det nest siste stadiet. Dette gjør det veldig utfordrende å beskrive fordelingen av kronologisk alder for de stadiene som ikke «slutter», siden denne beskrivelsen vil være avhengig av hvilke aldre du inkluderer i studien din (se seksjon **A.7.3**). Hvor stor påvirkning den definerte alderen har på resultatene er helt avgjørende å kjenne til. I denne seksjonen undersøker vi derfor hvordan valget av ulike definerte aldersområder påvirker resultatene. **Tabell B3** viser en oversikt over de mest påvirkede resultatene når man endrer på den øvre definerte alderen. Se seksjonen **B.5.3** for en omfattende oversikt over hvordan definert øvre aldersgrense påvirker resultatene.

Kjønn	Metode	Stadium	Terskel	19 år	20 år	20.5 år	21 år	23 år	25 år
Gutter	Hånd	19	18	0.41	0.23	0.19	0.16	0.10	0.07
Gutter	Tann	G	18	0.56	0.39	0.35	0.32	0.26	0.25
Gutter	Tann	H	18	0.31	0.13	0.09	0.06	0.03	0.01
Gutter	Komb.	19/E	18	0.59	0.46	0.43	0.41	0.38	0.38
Gutter	Komb.	19/F	18	0.49	0.35	0.32	0.30	0.27	0.27
Gutter	Komb.	19/G	18	0.31	0.16	0.14	0.12	0.09	0.08
Gutter	Komb.	18/H	18	0.43	0.31	0.30	0.29	0.28	0.28
Gutter	Komb.	19/H	18	0.17	0.05	0.03	0.02	0.01	<0.01
Jenter	Hånd	18	18	0.55	0.37	0.32	0.28	0.19	0.14
Jenter	Tann	G	18	0.55	0.36	0.31	0.27	0.2	0.18
Jenter	Tann	H	18	0.32	0.13	0.09	0.07	0.02	0.01
Jenter	Komb.	18/F	18	0.56	0.41	0.38	0.35	0.31	0.31
Jenter	Komb.	18/G	18	0.41	0.23	0.19	0.17	0.12	0.10
Jenter	Komb.	18/H	18	0.24	0.09	0.06	0.04	0.02	0.01
Gutter	Hånd	19	17	0.12	0.07	0.05	0.05	0.03	0.02
Gutter	Tann	G	17	0.24	0.17	0.15	0.13	0.11	0.11
Gutter	Tann	H	17	0.07	0.03	0.02	0.01	0.01	<0.01
Gutter	Komb.	19/E	17	0.23	0.18	0.17	0.16	0.15	0.15
Gutter	Komb.	19/F	17	0.14	0.1	0.09	0.08	0.08	0.07
Gutter	Komb.	18/H	17	0.07	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
Jenter	Hånd	18	17	0.21	0.14	0.12	0.11	0.07	0.05
Jenter	Tann	G	17	0.24	0.16	0.14	0.12	0.09	0.08
Jenter	Tann	H	17	0.07	0.05	0.03	0.02	0.01	<0.01
Jenter	Komb.	18/F	17	0.19	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
Jenter	Komb.	18/G	17	0.09	0.05	0.04	0.04	0.03	0.02
Gutter	Tooth	G	16	0.07	0.05	0.04	0.04	0.03	0.03
Gutter	Komb.	19/E	16	0.06	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04
Jenter	Hånd	18	16	0.06	0.04	0.03	0.03	0.02	0.01
Jenter	Tann	G	16	0.08	0.05	0.04	0.04	0.03	0.02

Tabell B3: Tabellen viser en oversikt over tilfellene der sannsynligheten for å være under «Terskel» (16, 17 eller 18 år) er minst 1.5 ganger så høy dersom man setter øvre aldersgrense 19 år versus øvre aldersgrense 25 år (minst én av sannsynlighetene må også være minst 5%). Tallene med mørk grå bakgrunn angir de vi bruker i de endelige resultatene.

B.4.2 Endelige valg av øvre aldersgrenser i verktøyet.

I den forrige seksjonen så vi at den antatte øvre alderen til aldersfordelingen påvirker resultatene, og spesielt for det siste stadiet (se også seksjon **B.5.3** for en større oversikt). Dette er en stor utfordring siden verdien på den øvre alderen ikke bør være for lav, ettersom man da fjerner informasjonen om de kronologiske aldrene et stadium kan ha, men heller ikke for høyt ettersom dette kan redusere sannsynligheten for å være under f.eks. 18 år (noe som kan øke muligheten for at barn blir feilaktig angitt som voksen). Seksjon **8.2** i manualen beskriver motivasjonen for våre endelige valg for den øvre aldersgrensen for de ulike metodene og kjønn. Tabellen nedenfor viser en oversikt over de øvre aldersgrensene for de ulike metodene og kjønn:

	Hånd	Tann	Kombinert
Gutter	20 år	20,5 år	20,5 år
Jenter	19 år	21 år	21 år

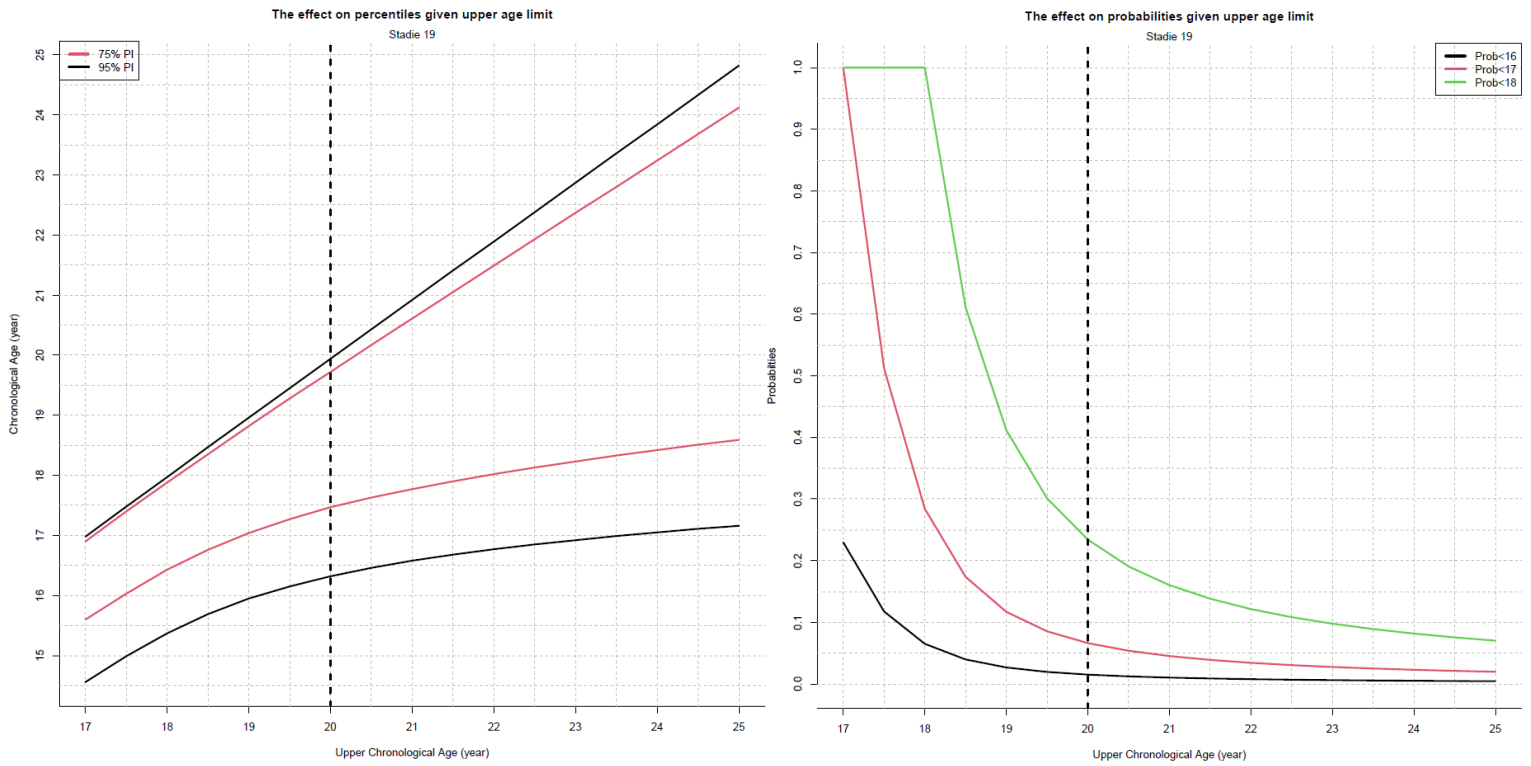
Tabell B4: Tabellen gir en oversikt over definert øvre alder til den antatte aldersfordelingen for de ulike metodene og kjønn, som brukes i verktøyet.

B.4.3 Oversiktsfigurer over effekten av antatt øvre alder

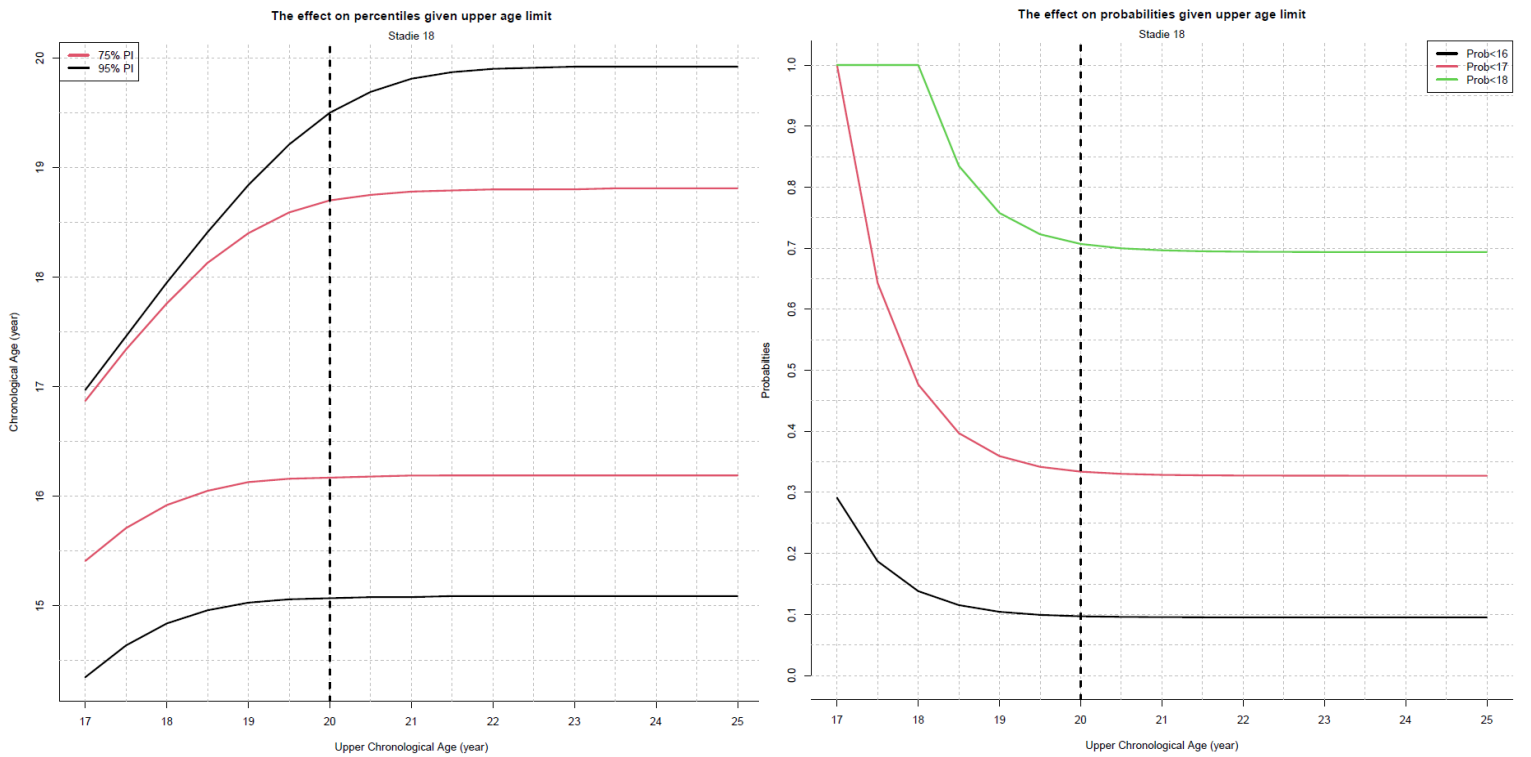
Følgende figurer (**Figur 34-49**) i seksjonene **B.5.3.1-B.5.3.6** viser effekten av å anta forskjellige øvre aldre for å snu om tilbake til å beskrive fordelingen av kronologisk alder for gitte stadier.

Figurene til venstre viser henholdsvis 75% (røde linjer) og 95% (sorte linjer) prediksjonsintervall for kronologisk alder for gitt observerte stadier, mens figurene til høyre viser sannsynlighetene for å være henholdsvis under 16 (røde linjer) og 18 år (sorte linjer) i kronologisk alder for gitte observerte stadier.

B.4.3.1 Effekt for gutter Hånd skjelettalder 18 og 19 år

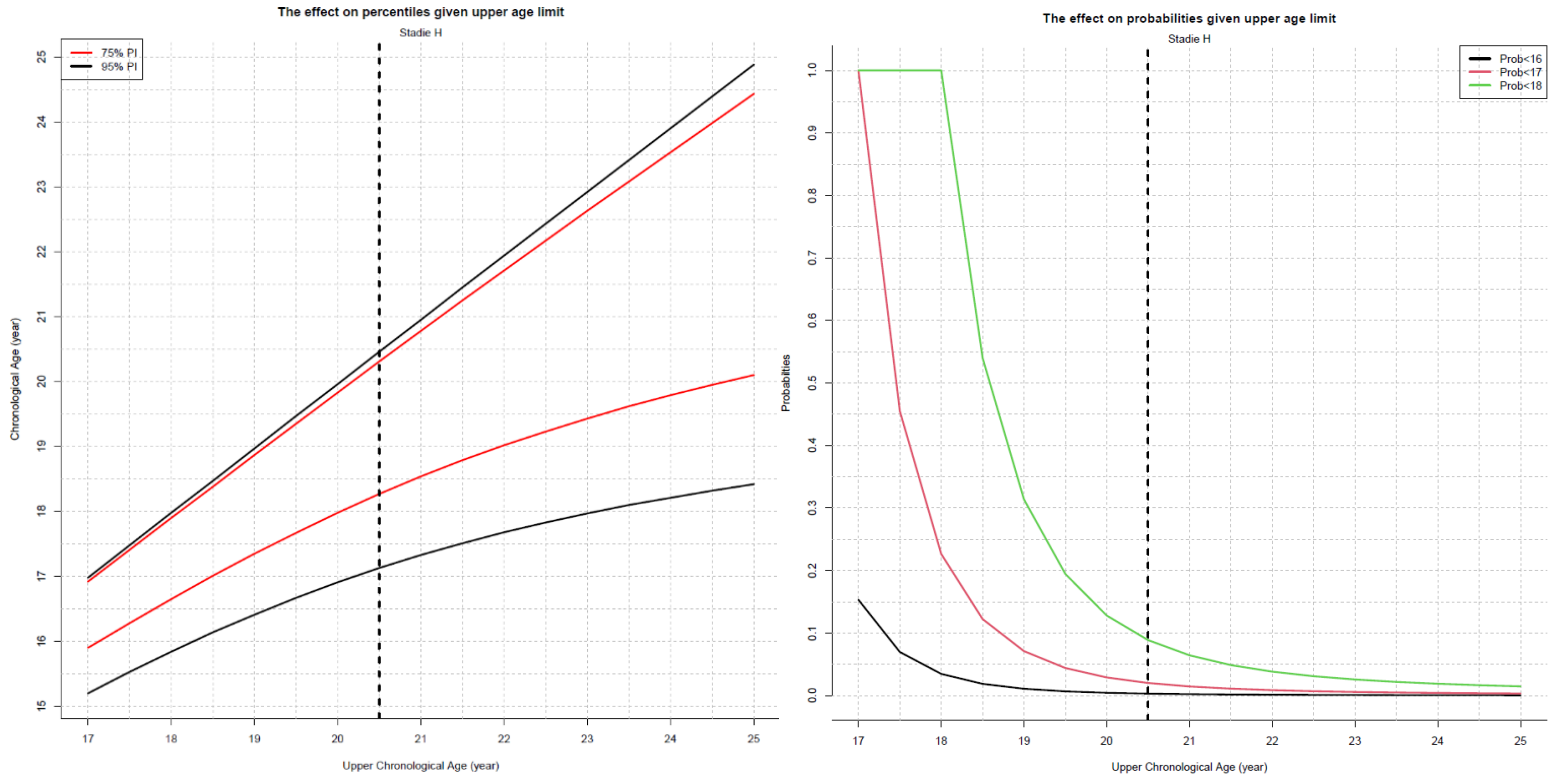


Figur 34: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med skjelettalder 19 år.

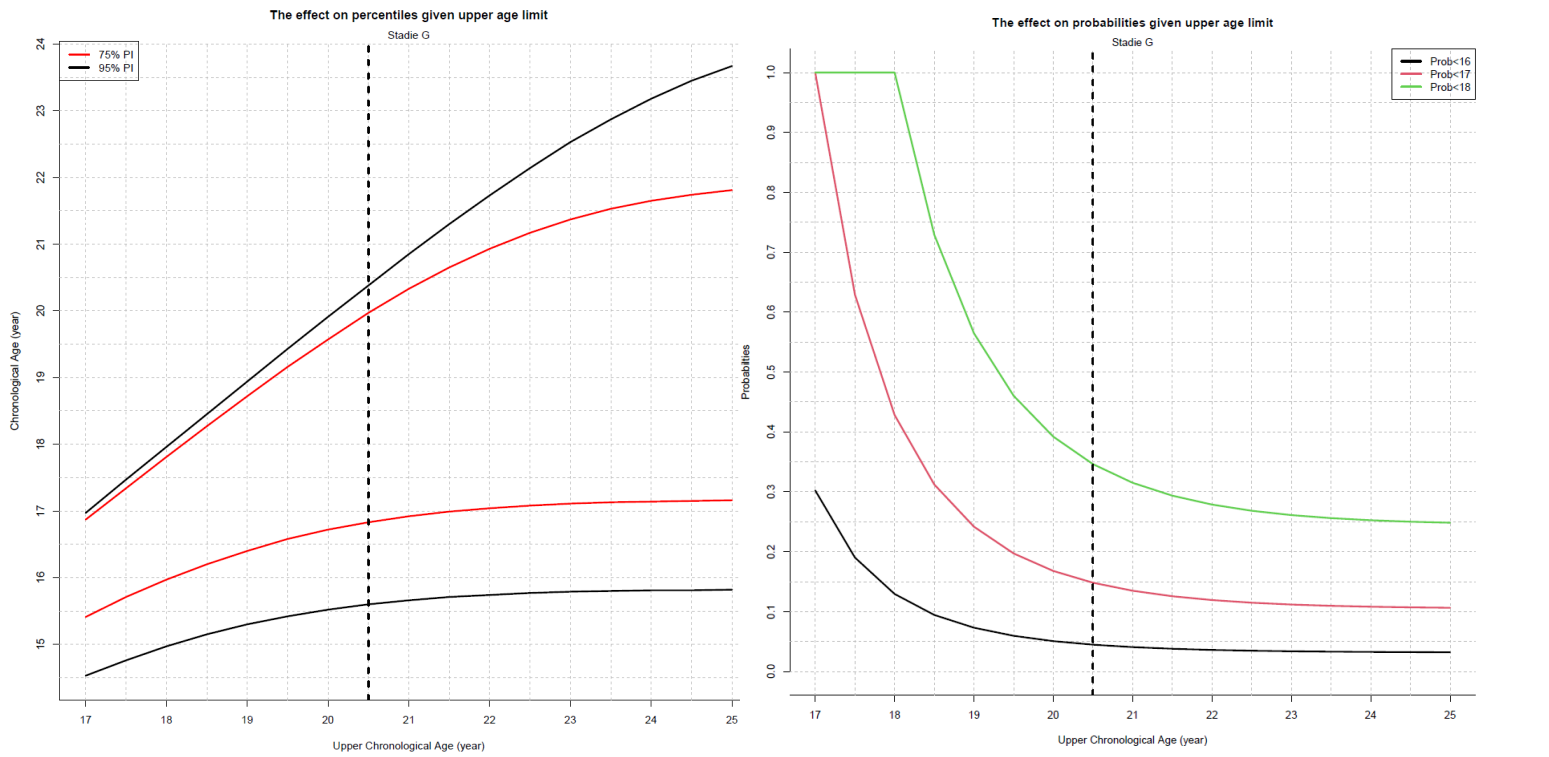


Figur 35: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med skjelettalder 18 år.

B.4.3.2 Effekt for gutter Tannstadiene G og H

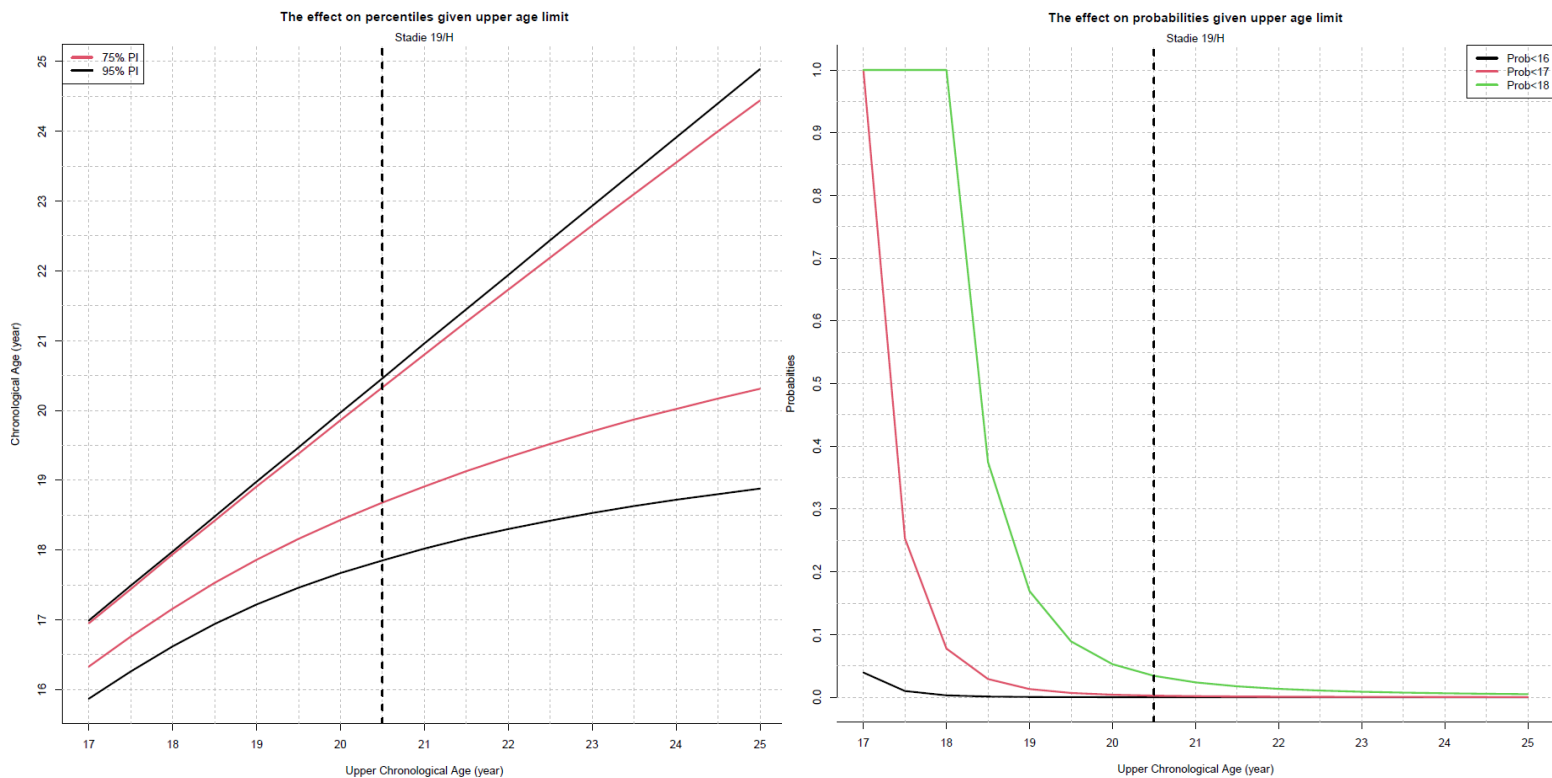


Figur 36: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med tannstadium H.

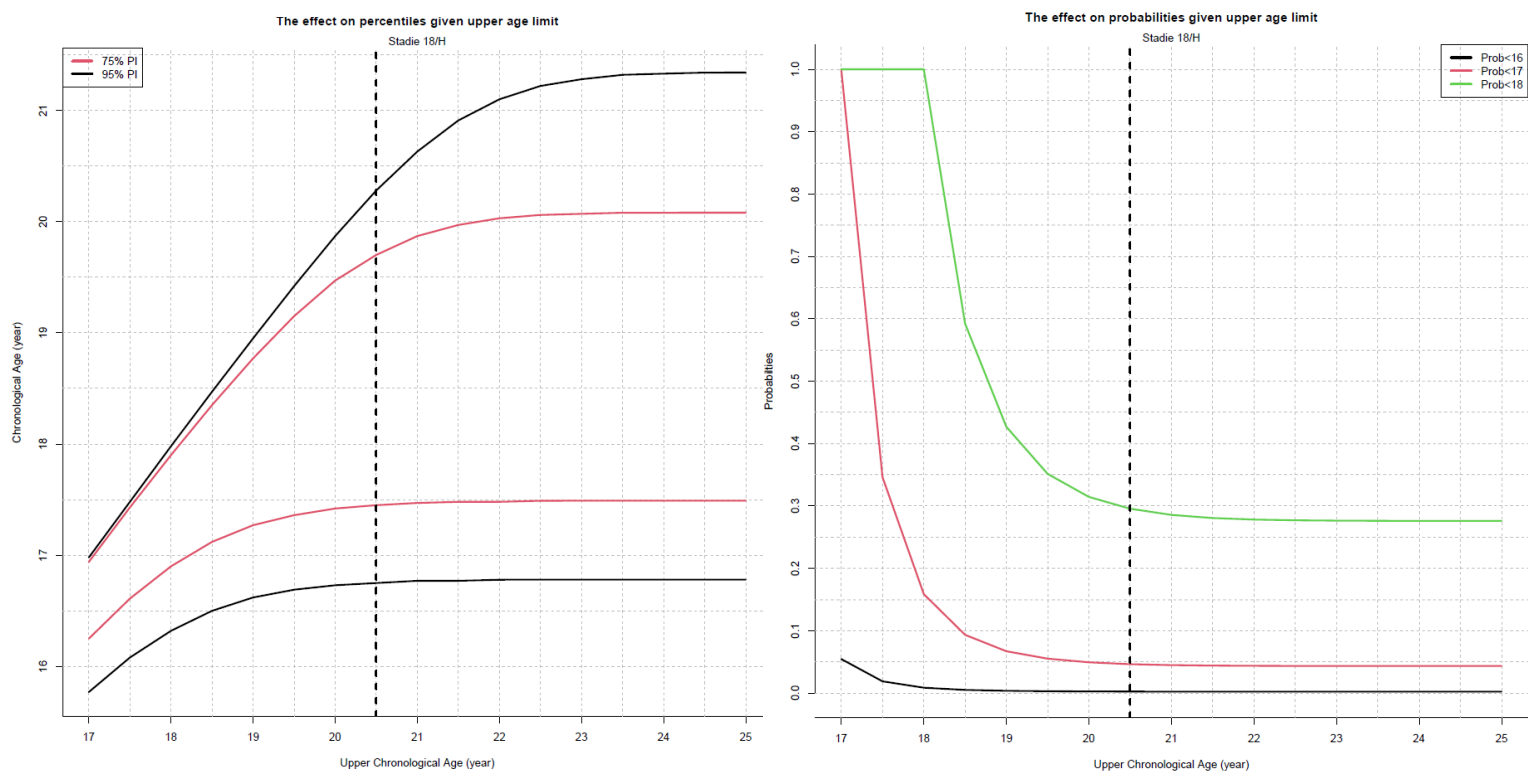


Figur 37: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med tannstadium G.

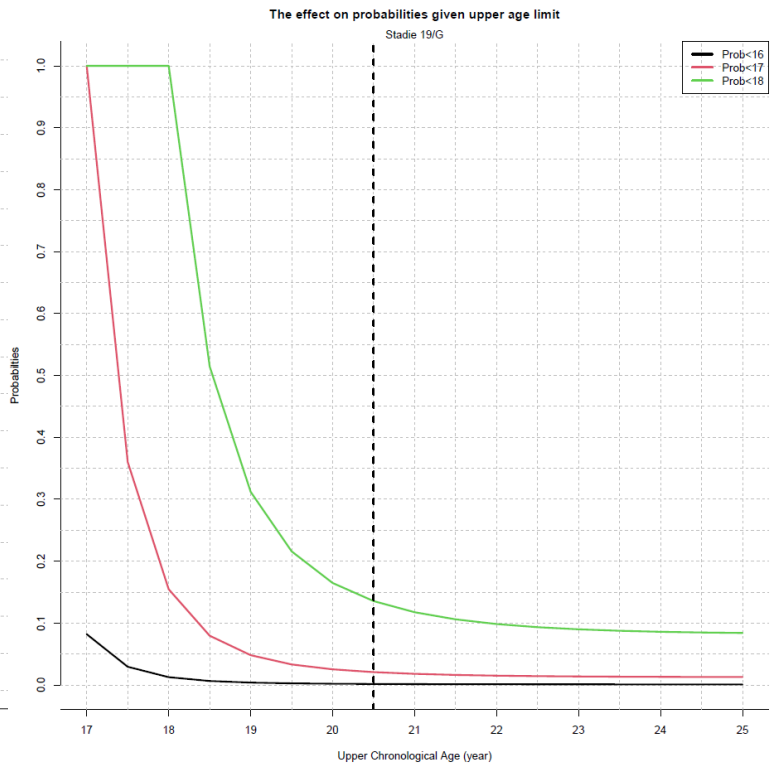
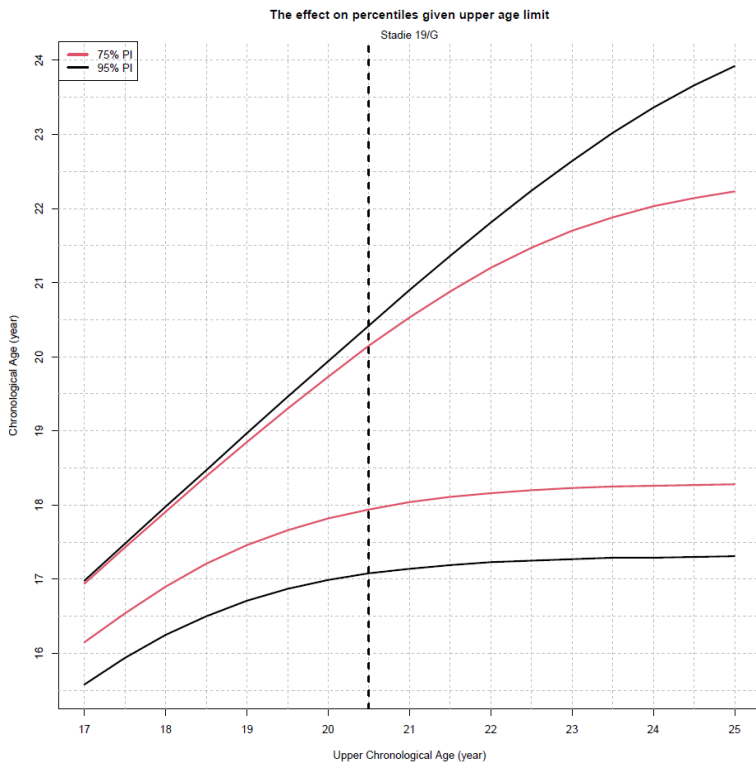
B.4.3.3 Effekt for gutter Kombinerte stadier 19/F, 19/G, 18/H og 19/H



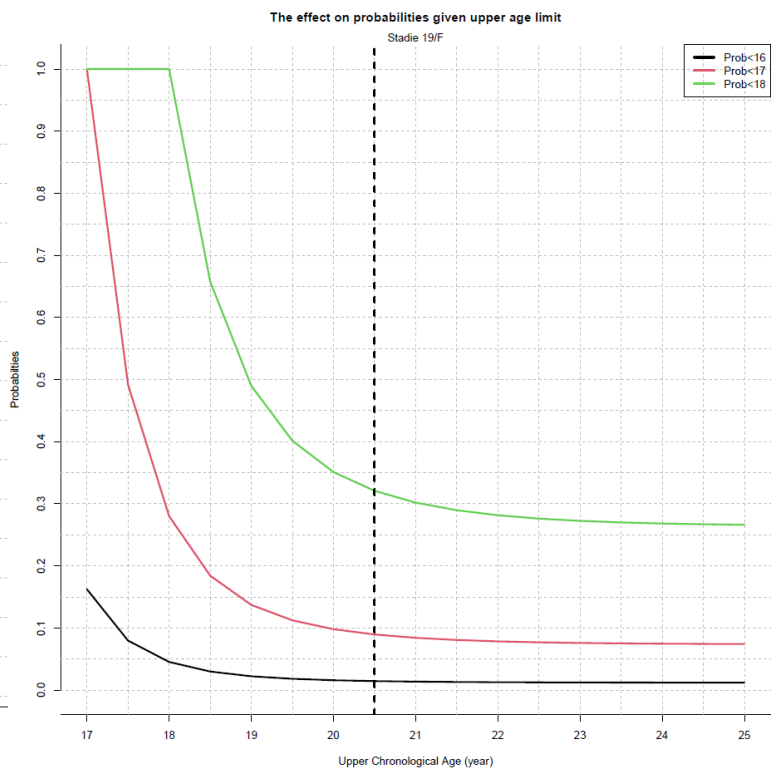
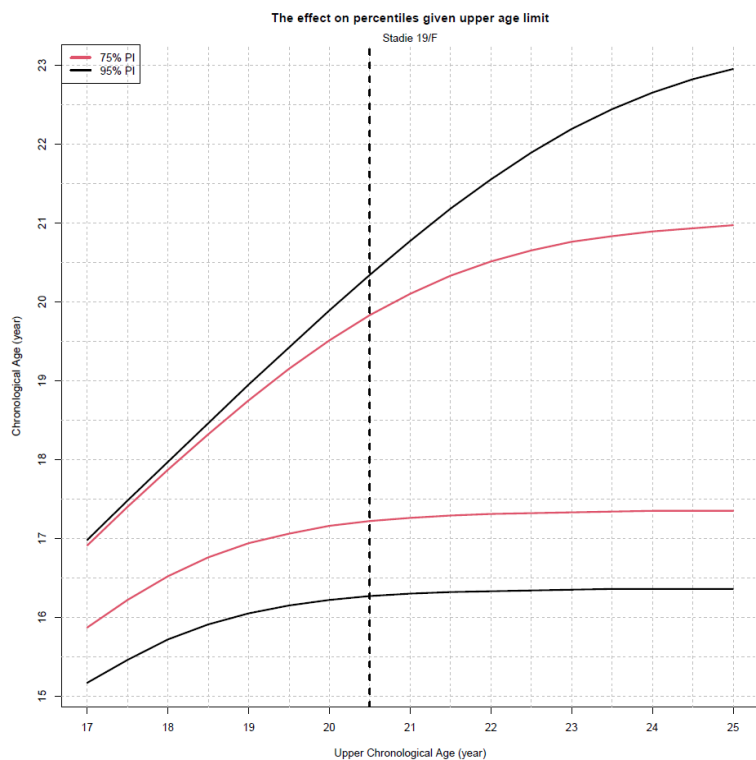
Figur 38: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med kombinasjonen skjelettalder 19 år og tannstadium H.



Figur 39: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med kombinasjonen skjelettalder 18 år og tannstadium H.

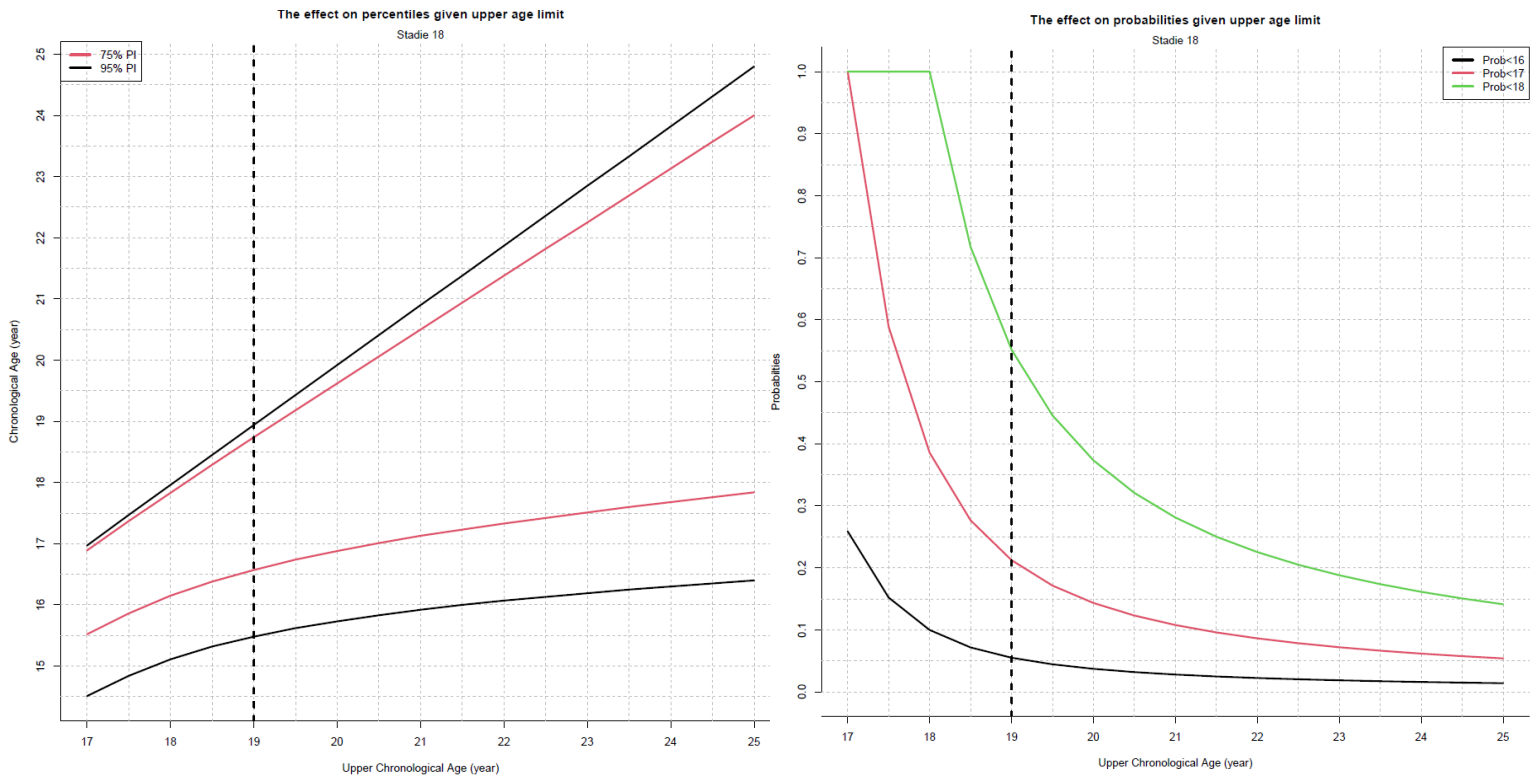


Figur 40: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med kombinasjonen skjelettalder 19 år og tannstadium G.

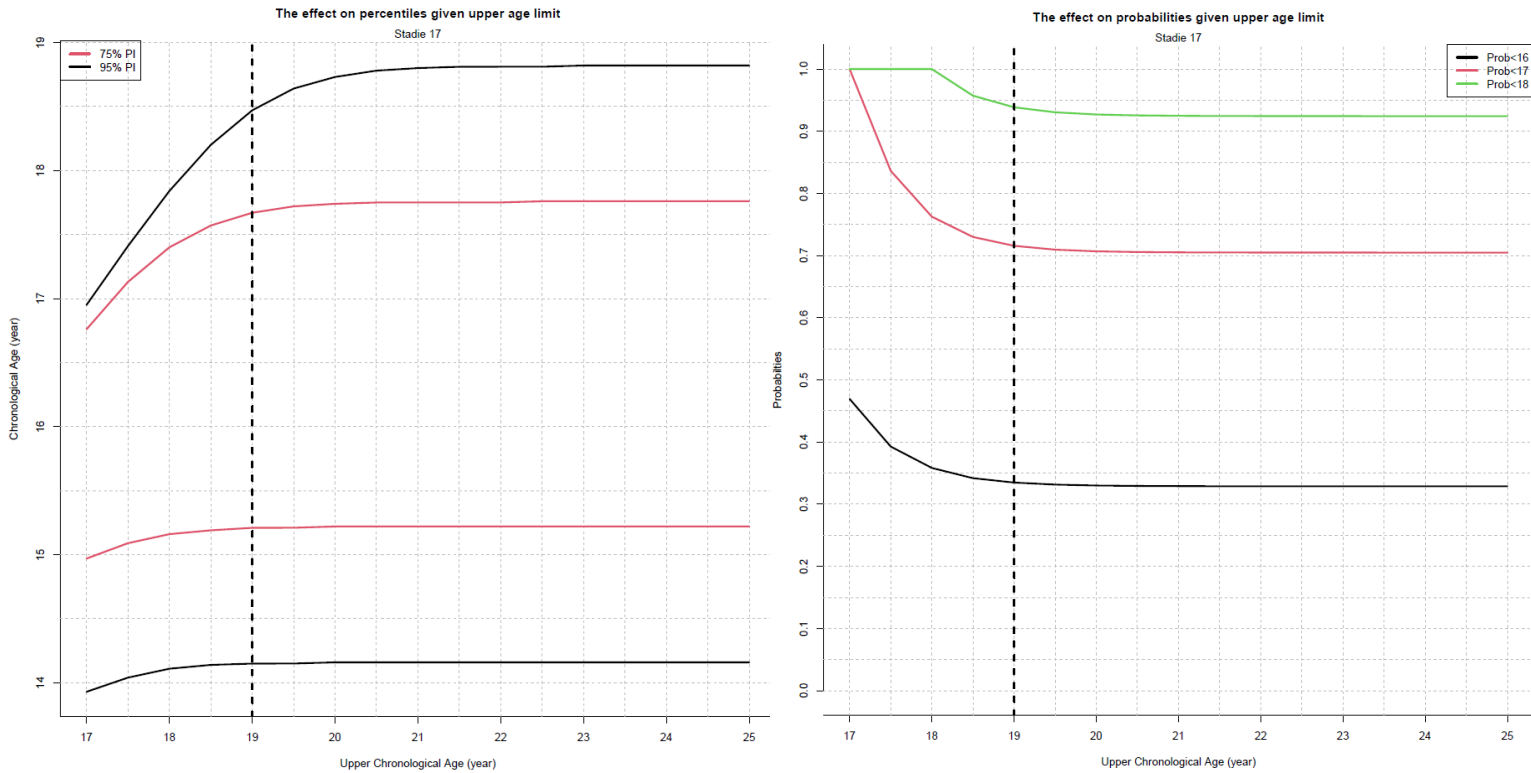


Figur 41: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med kombinasjonen skjelettalder 19 år og tannstadium F.

B.4.3.4 Effekt for jenter Hånd skjelettalder 17 og 18 år

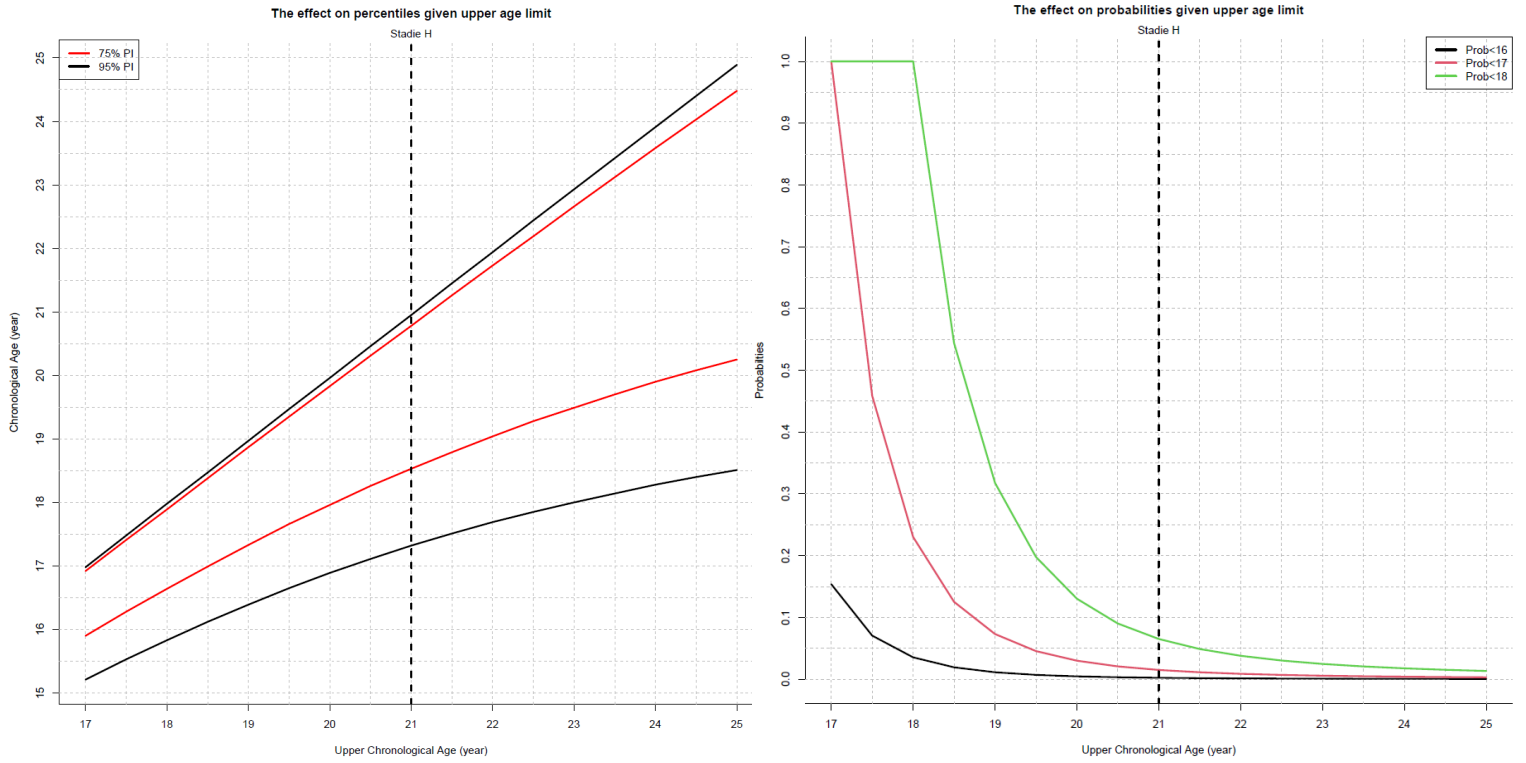


Figur 42: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med skjelettalder 18 år.

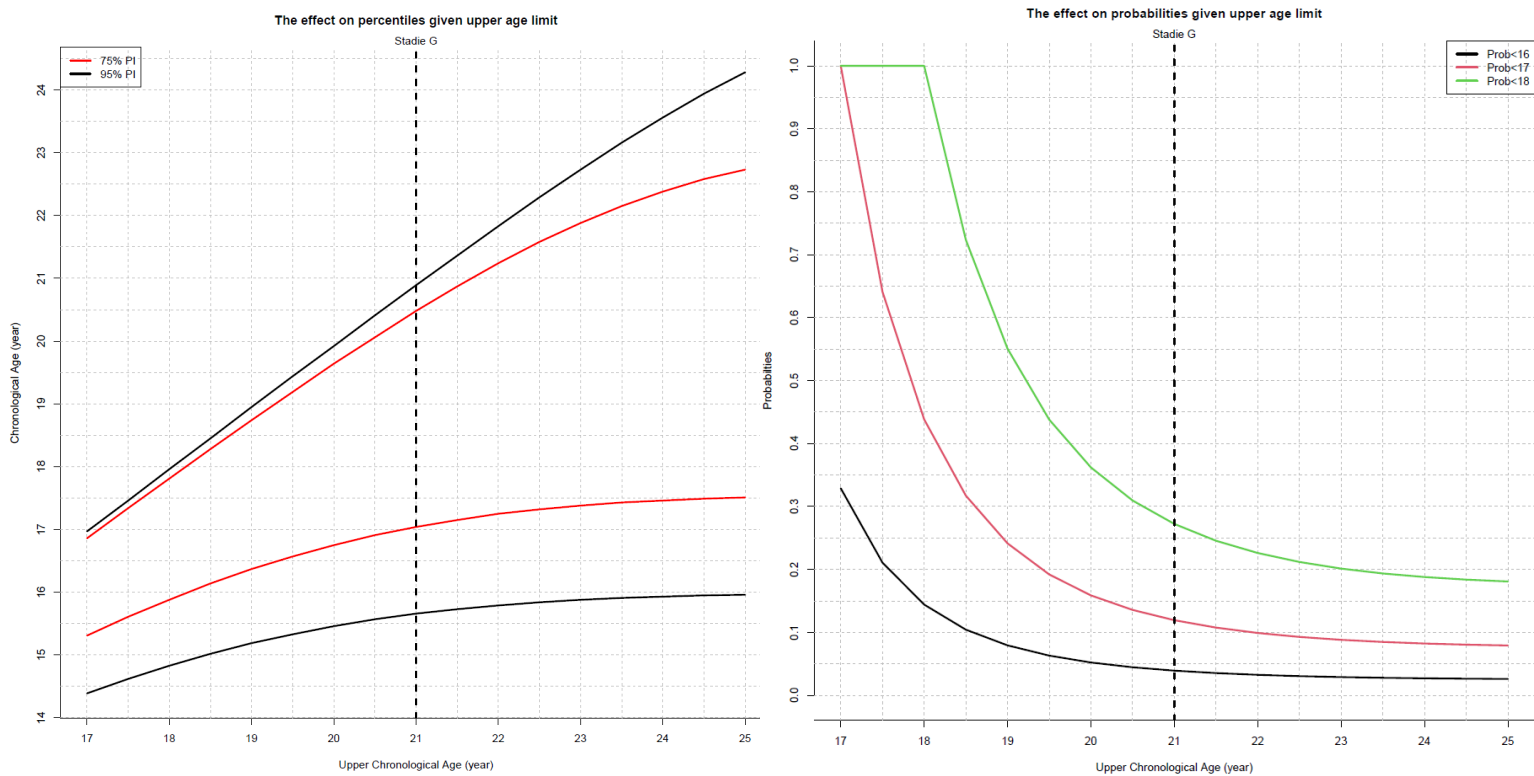


Figur 43: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med skjelettalder 17 år.

B.4.3.5 Effekt for jenter Tannstadiene G og H

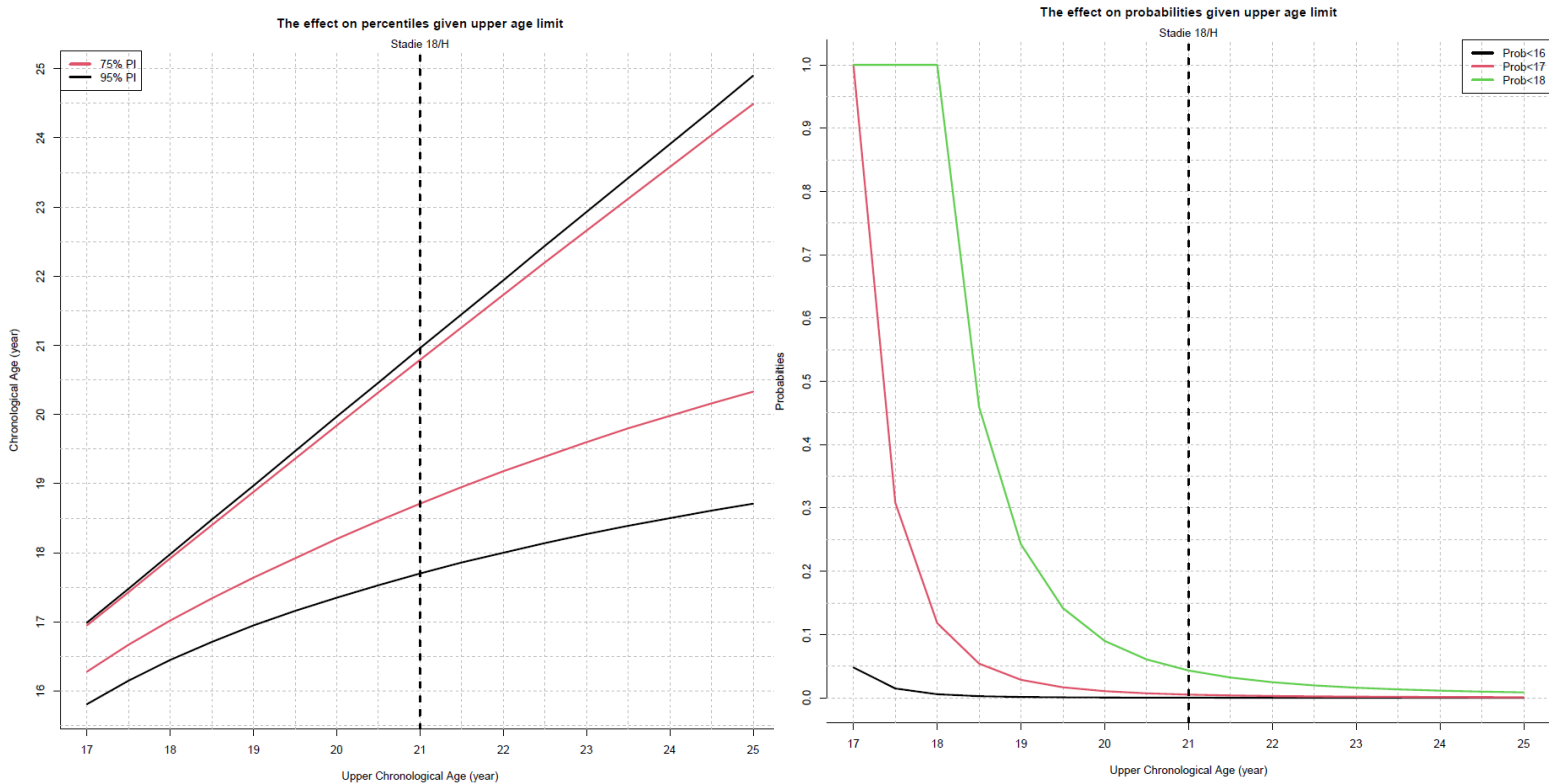


Figur 44: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med tannstadium H.

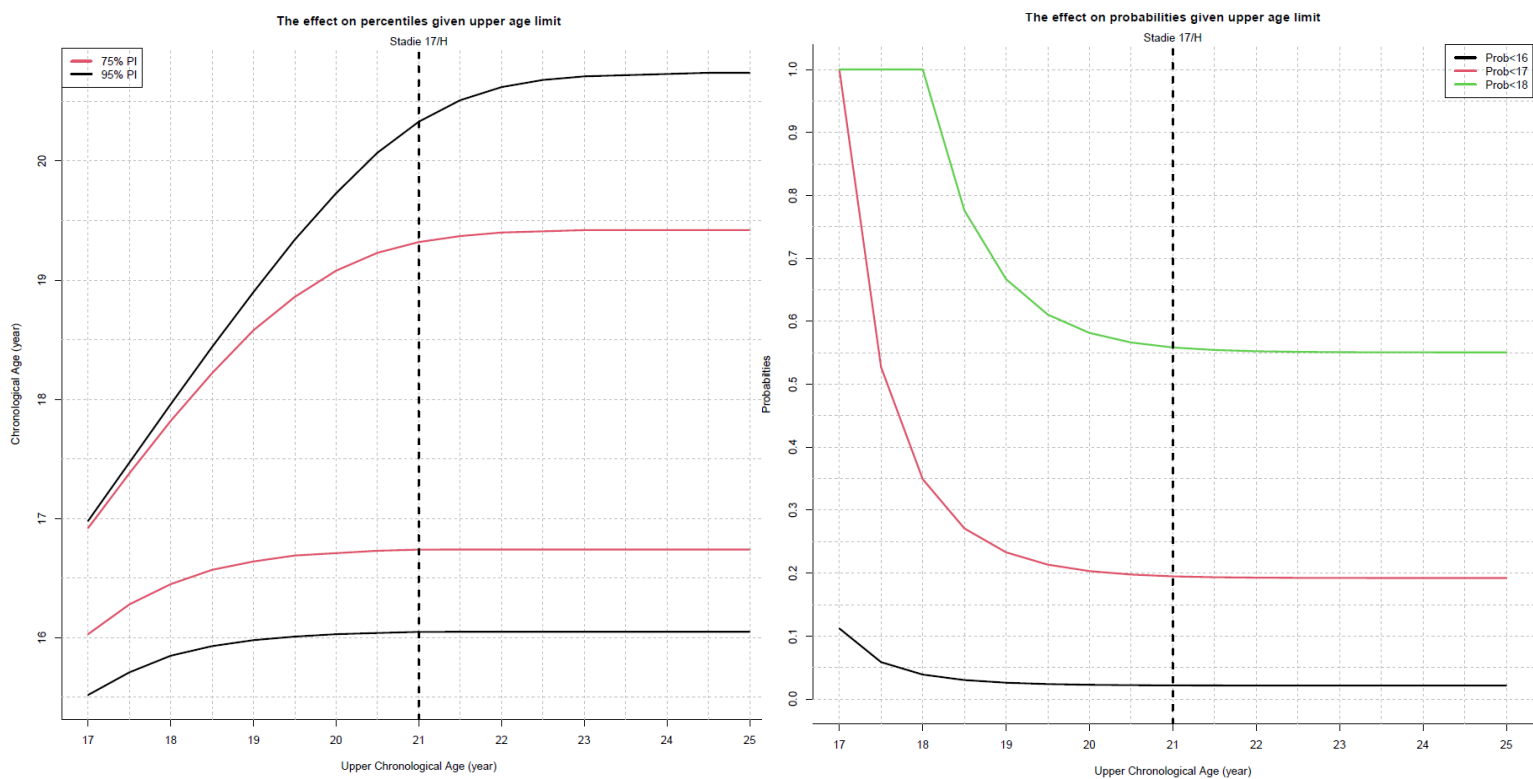


Figur 45: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med tannstadium G.

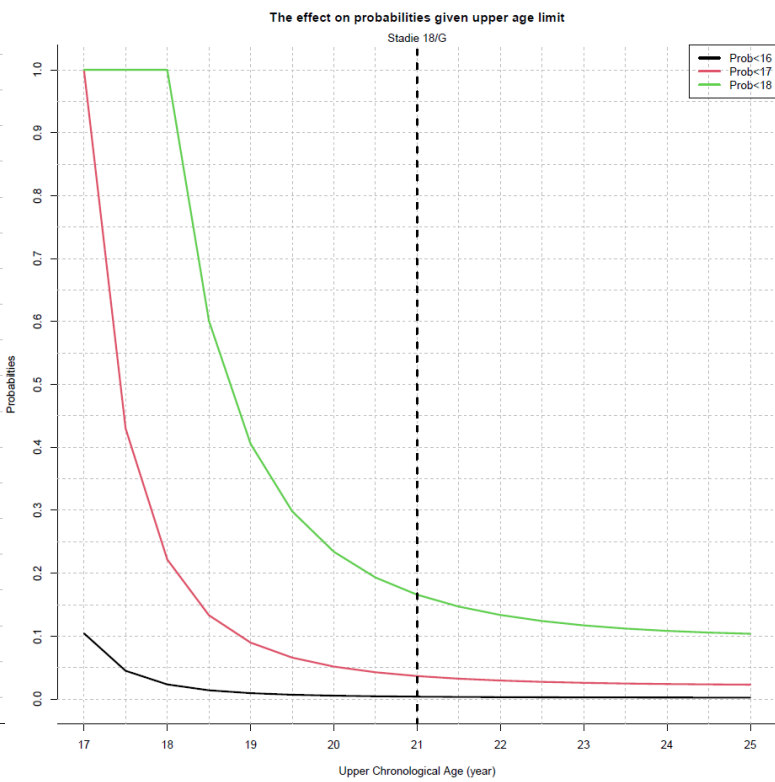
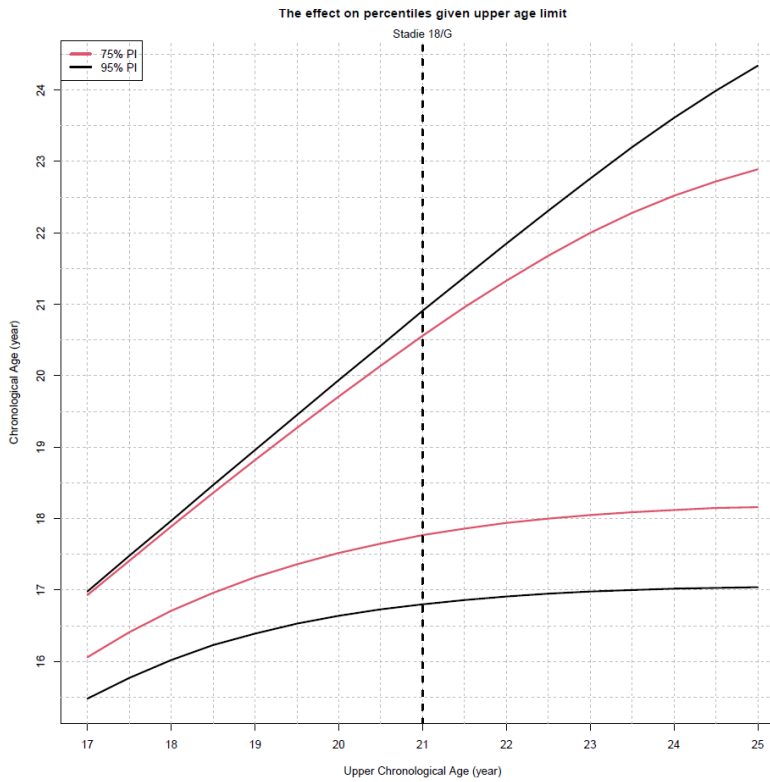
B.4.3.6 Effekt for Jenter Kombinerte stadier 18/F, 18/G, 17/H og 18/H



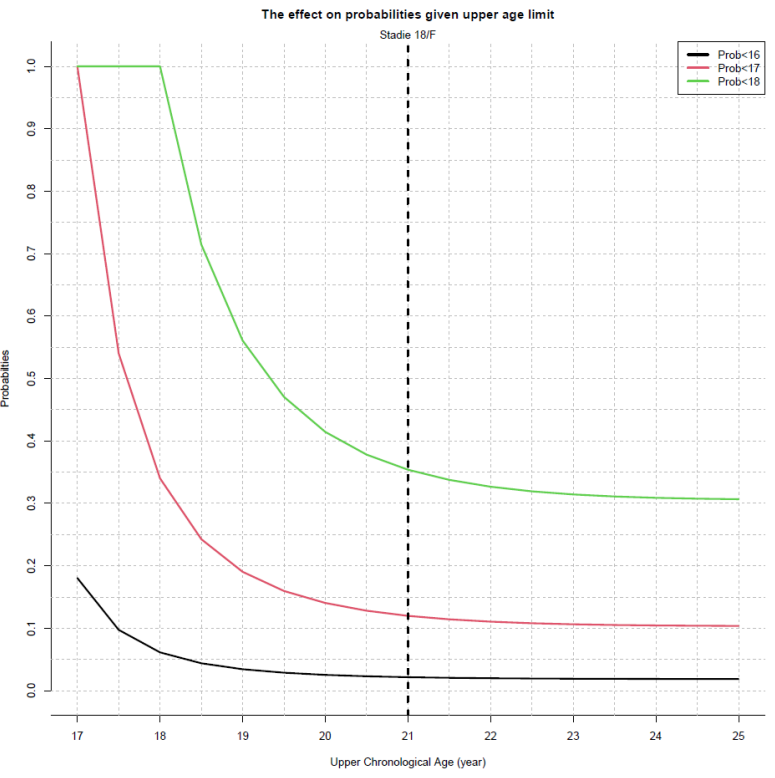
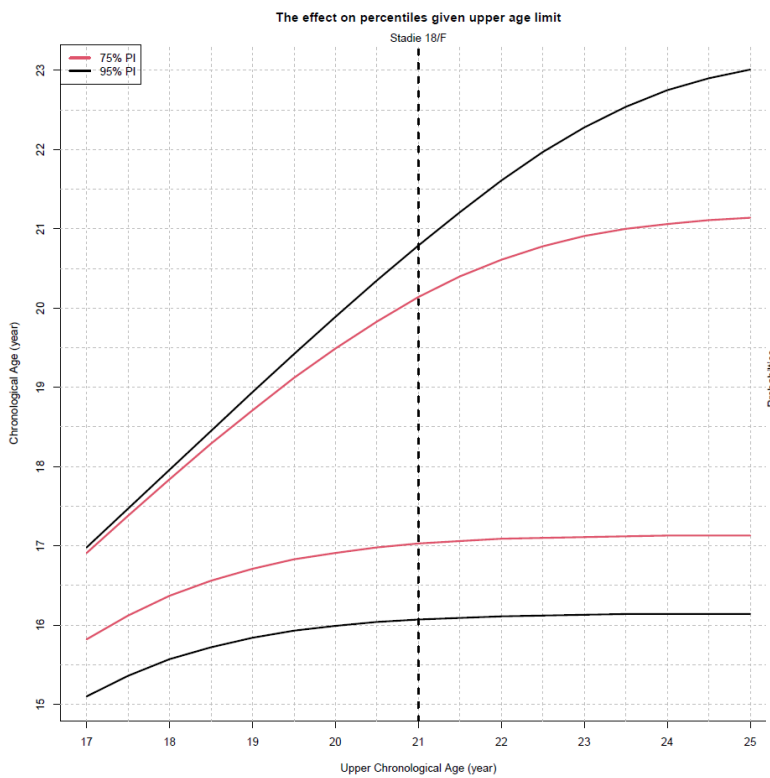
Figur 46: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med kombinasjonen skjelettalder 18 år og tannstadium H.



Figur 47: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med kombinasjonen skjelettalder 17 år og tannstadium H.



Figur 48: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med kombinasjonen skjelettalder 18 år og tannstadium G.



Figur 49: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med kombinasjonen skjelettalder 18 år og tannstadium F.

C. Referanser

1. Boldsen JL, Milner GR, Konigsberg LW, Wood JW. Transition analysis: a new method for estimating age from skeletons. *CAMBRIDGE STUDIES IN BIOLOGICAL AND EVOLUTIONARY ANTHROPOLOGY*. 2002;73-106.
2. Buken B, Safak AA, Yazici B, Buken E, Mayda AS. Is the assessment of bone age by the Greulich-Pyle method reliable at forensic age estimation for Turkish children? *Forensic Science International*. 2007;173(2):146-53.
3. Konigsberg LW, Herrmann NP, Wescott DJ, Kimmerle EH. Estimation and evidence in forensic anthropology: age-at-death. *Journal of forensic sciences*. 2008;53(3):541-57.
4. Yee TW. *VGAM: Vector Generalized Linear and Additive Models 2017* [Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=VGAM>].
5. Mostad P, Schmeling A, Tamsen F. Mathematically optimal decisions in forensic age assessment. *International journal of legal medicine*. 2022;136(3):765-76.
6. Aarseth S, Sund T, Müller LSO, Bring J. Feil i aldersvurderingen av unge asylsøkere. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*. 2022;142(11).
7. Bachs L, Bleka Ø, Aanes H, Rolseth V. Vi tar usikkerheten rundt biologisk aldersvurdering på alvor. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*. 2022;142(13).
8. Gelbrich B, Frerking C, Weiss S, Schwerdt S, Stellzig-Eisenhauer A, Tausche E, et al. Combining wrist age and third molars in forensic age estimation: how to calculate the joint age estimate and its error rate in age diagnostics. *Ann Hum Biol*. 2015;42(4):389-96.