



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	Hovedbudskap	3
3	Introduksjon	4
3.1	Om verktøyet BioAlder	4
4	BioAlder i praktisk bruk	5
4.1	Resultatrapport fra verktøyet	6
4.2	Verktøyets muligheter og begrensninger	7
4.3	Brukeropplæring	9
5	Generelt om metoder for biologiske aldersundersøkelser	9
5.1	Aldersestimering basert på håndrøntgen	11
5.2	Aldersestimering basert på tannrøntgen	12
6	Kunnskapsoppsummeringer	12
6.1	Greulich & Pyle-atlasen til aldersestimering	12
6.2	Aldersestimering basert på Demirjans gradering av visdomstenner	15
6.3	Om regionale forskjeller	17
6.3.1	Utvikling av håndskjelett	17
6.3.2	Utvikling av visdomstenner	17
6.3.3	Konklusjon	17
6.4	Situasjonen etter kunnskapsoppsummeringene	18
7	Statistisk modellering av data fra inkluderte studier	18
7.1	Hensikt	18
7.2	Studier som kan brukes til modellering	18
7.2.1	Type 1	20
7.2.2	Type 2	20
7.2.3	Type 3	21
7.2.4	Type 4	21
7.3	Modellering av individdata	21
7.3.1	Modellering av type 2-data	21
7.3.2	Modellering av type 3-data	22
7.3.3	Modellering av type 4-data	22
7.4	Fra individdata til sannsynligheter	24
7.5	Fordeling av kronologisk alder gitt observert stadium	25
7.6	Kombinasjon av hånd og tann	26
8	Resultater som brukes i BioAlder	28
8.1	Oversikt over studier som brukes i BioAlder	28
8.2	Valg av øvre aldersgrense	29
9	Fremtiden for biologisk aldersestimering	31
9.1	Bildebaserte metoder	31
9.2	DNA-metylering	31
10	Referanser	32

1 Forord

Fra 2016 ble det nasjonale ansvaret 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, 2) 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 beskriver arbeidet med å bygge verktøyet BioAlder for å estimere aldersintervall basert på røntgen av visdomstann (tredjemolar) 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:

- Liliana Bachs, (leder) ass. avdelingsleder, lege (PhD), OUS
- Øyvind Bleka, forsker/statistiker (PhD), OUS
- Pål Skage Dahlberg, forsker (MSc), OUS
- Veslemøy Rolseth, forsker (PhD), OUS
- Gerd-Jorunn Møller Delaveris, seksjonsleder, lege (PhD), OUS

Vi takker Kunnskapssenteret 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 og Antoine Saadé for tilsendte datasett.

I BioAlder versjon 1.2 så er datagrunnlaget utvidet (sammenlignet med versjon 1.1) og nye valg er tatt i lys av ny informasjon.

2 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 vestlige 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 asylsøkere. Dette verktøyet er så vidt oss bekjent det første av sitt slag internasjonalt.

- Denne versjonen av BioAlder er basert på forskning fra 23 vitenskapelige publikasjoner og inkluderer data fra over 17 000 mennesker. Verktøyet vil bli oppdatert jevnlig med nye forskningsdata.
- 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 17 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).

3 Introduksjon

Mindreårige asylsøkere som kommer alene til landet har rettigheter etter norsk lov og internasjonale retningslinjer og konvensjoner (3). 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 (4, 5).

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 er de analysemetodene som oftest brukes. Det finnes heller ingen vitenskapelig dokumenterte systemer for psykososial eller kognitiv testing som kan angi et godt estimat av kronologisk alder.

3.1 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 17000 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 inntil nylig. Det nye er at man har valgt ut de best dokumenterte metodene for å gradere utviklingen, samlet alle tilgjengelig 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.

Verktøyet er optimalisert for vurdering av alder til yngre asylsøkere og det kan ikke uten videre anvendes i andre sammenhenger. I enhver utvikling tas det enkelte skjønnsmessige beslutninger. I arbeidet med dette verktøyet er de skjønnsmessige beslutninger tatt med primært fokus 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» der spørsmålsstillingen er en litt annen enn for unge asylsøkere).

Den matematiske modellen som ligger i bunnen for verktøyet er publisert i et internasjonalt tidsskrift (6). Kunnskapsoppsummeringene av metoden Greulich & Pyle for håndskjelett og Demirjians gradering for visdomstenner, samt artikkelen “BioAlder: a tool for assessing chronological age based on two radiological methods” er sendt inn til fagfelleevaluering for internasjonal publisering.

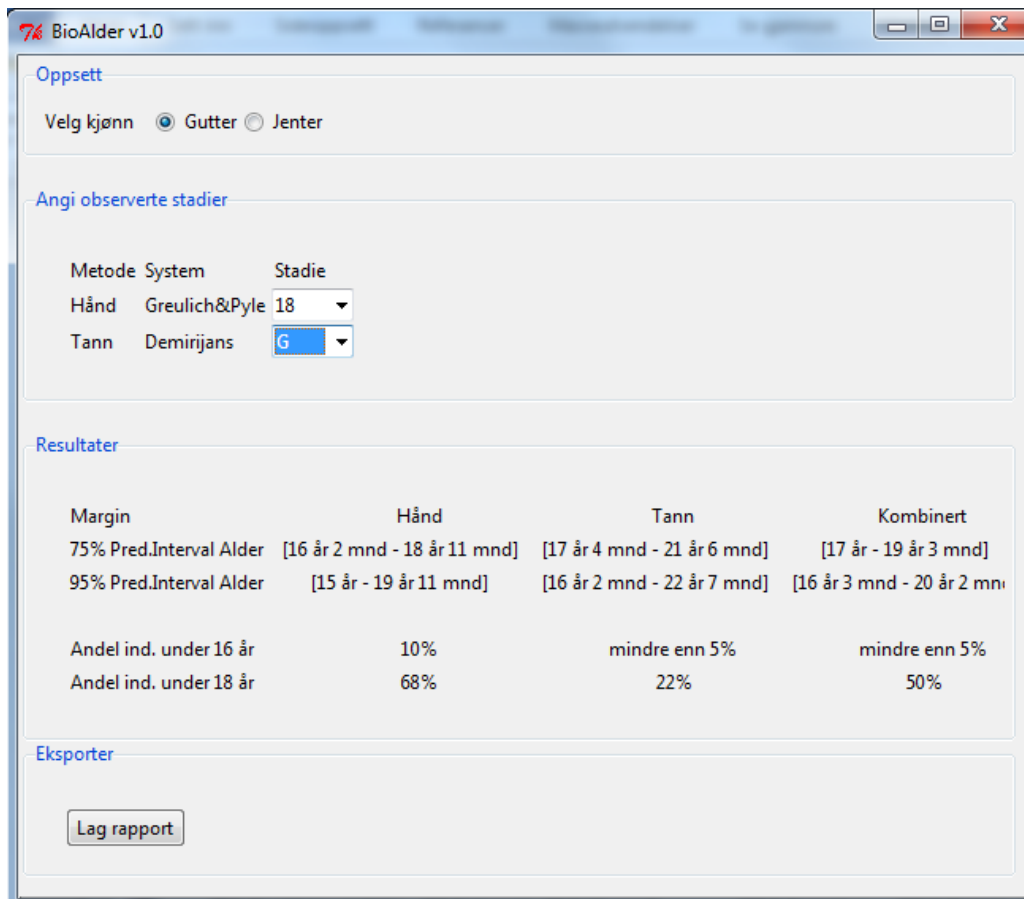
Verktøyet vil bli oppdatert når nye vitenskapelige publikasjoner kommer og ulike versjoner av verktøyet vil kunne gi noe ulike svar for de samme utviklingsstadiene av henholdsvis håndskjelett og visdomstenner.

Verktøyet er den beste løsningen vi har funnet på oppdraget vi har blitt gitt på kort sikt, men det 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.

4 BioAlder i praktisk bruk

Bruken av verktøyet forutsetter at det er innhentet et informert samtykke fra personen som vurderes, i tråd med gjeldende lover og regler. Personen skal også ha fått anledning til å oppgi eventuelle kroniske sykdommer, utviklingsforstyrrelser eller medisinerings.

Den grafiske fremstillingen av verktøyet har et enkelt og intuitivt brukergrensesnitt, der man legger inn tre ulike informasjonen: kjønn, estimert Greulich & Pyle skjelettalder og/eller estimert Demirjians gradering på nedre venstre visdomstann (se Figur 1). Hver kombinasjon av disse informasjonene genererer en rapport, og i første utgaven av verktøyet som overleveres UDI vil det kun bli overlevert en samling rapporter (i form av pdf-filer).



Figur 1. Skjermbilde av BioAlder v1.0.

Resultatet av analysen vises umiddelbart, og angis med 75% og 95% prediksjonsintervall for kronologisk alder, samt andel individer under 16 år, 17 år og 18 år (se figur 17 for mer informasjon). Som det fremkommer av bildet over, viser verktøyet estimater for hver metode samt for metodene i kombinasjon.

4.1 Resultatrapport fra verktøyet

Rapporten 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 observerte stadier).
- Andel individer som er under henholdsvis 16, 17 og 18 år (gitt 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, 3258 for hånd og 4082 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 v1.0.1.

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

- Prediksjonsintervall: 75% av individene vil være mellom 18 år 3 mnd og 21 år 3 mnd.
- Prediksjonsintervall: 95% av individene vil være mellom 17 år 4 mnd og 21 år 10 mnd.
- Andel individer under 16 år: mindre enn 5%.
- Andel individer under 18 år: 8.2%.

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 10 mnd.
- Prediksjonsintervall: 97,5% av individene vil være mer enn 16 år 7 mnd.
- Andel individer under 16 år: mindre enn 5%.
- Andel individer under 18 år: 15%.

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

- Prediksjonsintervall: 75% av individene vil være mellom 17 år 4 mnd og 21 år 5 mnd.
- Prediksjonsintervall: 95% av individene vil være mellom 16 år 2 mnd og 22 år 7 mnd.
- Andel individer under 16 år: mindre enn 5%.
- Andel individer under 18 år: 22%.

Dette dokumentet ble beregnet med BioAlder v1.0. Verktøyet er et hjelpemiddel for fastsettelse av alder hos yngre asylsøkere i forvaltningen. Skal ikke uten videre brukes i andre sammenhenger.

Figur 2. Eksempel på resultatrapport fra BioAlder v1.0.

4.2 Verktøyet muligheter og begrensninger

Modellen som genererer resultatene er bygget på totalt 17627 individer (8927 gutter og 8700 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 Tabell 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 alder 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 (7). 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 (8, 9). En styrke ved BioAlder er at det er basert på to uavhengige observasjoner (ett håndstadium og ett tannstadium) som påvirkes av ulike faktorer (10).

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 følgende kombinasjoner:

Kjønn	Demirijans gradering	GP skjelettalder
Gutter	A	18
Gutter	A	19
Gutter	B	18
Gutter	B	19
Gutter	C	19
Jenter	A	18
Jenter	B	18

Figur 3. Stadietkombinasjoner med de største sprikene som kan antyde akselerert skjelettutvikling.

Rapportene for disse kombinasjonene vil inneholde en anbefaling om at individet følges opp nærmere.

4.3 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 dagskurs for saksbehandlere etter behov. Kurset vil gi innsyn i metodene som brukes i biologisk aldersestimering, forskningsmetode, forståelse av de statistiske metoder som brukes i verktøyet og vil også ta opp praktiske sider av bruken.

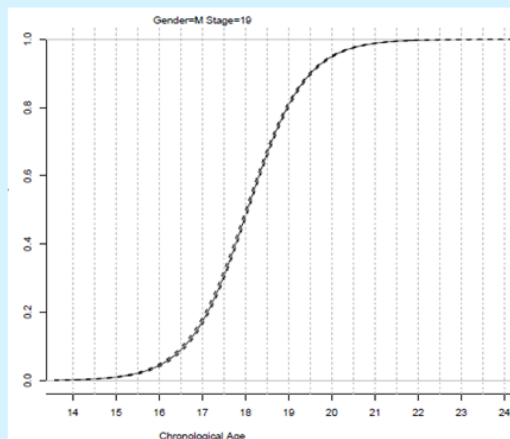
5 Generelt om metoder for biologiske aldersundersøkelser

Det er ulike metoder som ligger til grunn for forskjellige lands systemer for biologiske aldersundersøkelser (4, 5). I tillegg er det stor variasjon i hvordan samme type metode utføres. Hvis man for eksempel ser på undersøkelser av tenner, finnes det en rekke forskjellige graderingsystemer (11). Mange kombinerer i tillegg flere graderingsystemer til et samlet estimat. Det er derfor vanskelig å finne to europeiske land som utfører biologiske aldersvurderinger med det samme metodiske oppsettet.

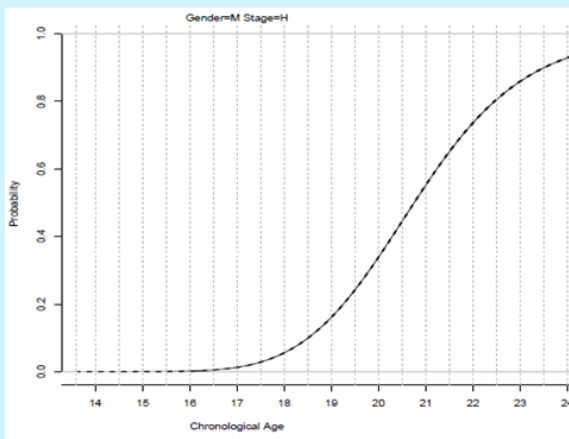
De vanligste metodene å legge til grunn er basert på å studere modning av skjelett og/eller tenner (4, 5). Når man gjør en vurdering av skjelettmodning er et røntgenbilde av hånd og håndrot det vanligste å utføre. Dersom man gjør en vurdering av tannutvikling er det vanlig å ta et panoramisk røntgenbilde av alle tenner (et såkalt 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.

Endepunksproblematikk

Utviklingen av håndskjelett og tenner tar slutt ved en viss alder der man sier at utviklingen har nådd sitt endepunkt. For håndskjelettet er dette når alle vekstsoner er lukket og tegn på modning tar slutt. For tennene er dette endepunktet nådd når roten på visdomstannen er helt ferdig utviklet og lukket. Dette såkalte endestadiet vil vare resten av livet, og begynner når stadiet før avtar. Studiene i feltet viser sprikende aldre for disse endepunktene, og denne variasjonen kan dreie seg om reelle biologiske forskjeller, men også svakheter i studiedesign (f eks aldersmimikering, se figur 10). 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 Demirjans gradering er H, kurven over for gutter

Hvis man betrakter skjelettalderen der sjansen for å være i endestadiet er 50% er dette ifølge våre data omtrent rundt 18 år for gutter, mens tilsvarende alder for Demirjans 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 4. Endepunksproblematikken 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. Enkelte land utfører derfor også en vurdering av ben som modner senere (4, 5). 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 (8). Erfaringsgrunnlaget på clavicula er også begrenset, særlig når det gjelder regionale forskjeller. Andre bein som modner sent finner man blant annet i kneet (distale femur eller proksimale tibia). I Sverige har man valgt å satse på MR (magnetisk resonans) av kneet for å kunne avgjøre hvorvidt en person er over eller under atten (12, 13). Forskningsdokumentasjonen er imidlertid svært begrenset, og modningsstadiene i kneet strekker seg over mange år (metoden har lav oppløsning) (14). MR er en teknologi som ikke innebærer skadelig ioniserende stråling, men instrumentene er svært kostbare og selve testen er tidkrevende og kompleks å utføre. Grunnet magnetfeltet fra MR kan det også være forbundet med risiko for personer med metall i kroppen.

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, 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 enn hånd og er derfor bedre egnet som grunnlag i aldrene 17-19 år.

5.1 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 fungerer ved at man skjønnsmessig finner bildet som ligner mest (dette gjelder blant annet Greulich & Pyle-atlaset) (15), 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) (16, 17). Det mest brukte systemet, som det også finnes flest vitenskapelige publikasjoner på, er Greulich & Pyle-atlaset (GP-atlaset). Dette er graderingssystemet for hånd vi anbefaler til bruk ved aldersvurderinger i Norge.

Greulich & Pyle-atlaset

«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. Atlaset 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 atlaset som ligner mest.



Figur 5. Om Greulich & Pyle-atlaset

GP-atlaset 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 atlaset som heter tabell V og tabell VI (15). 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 mean (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-atlaset.

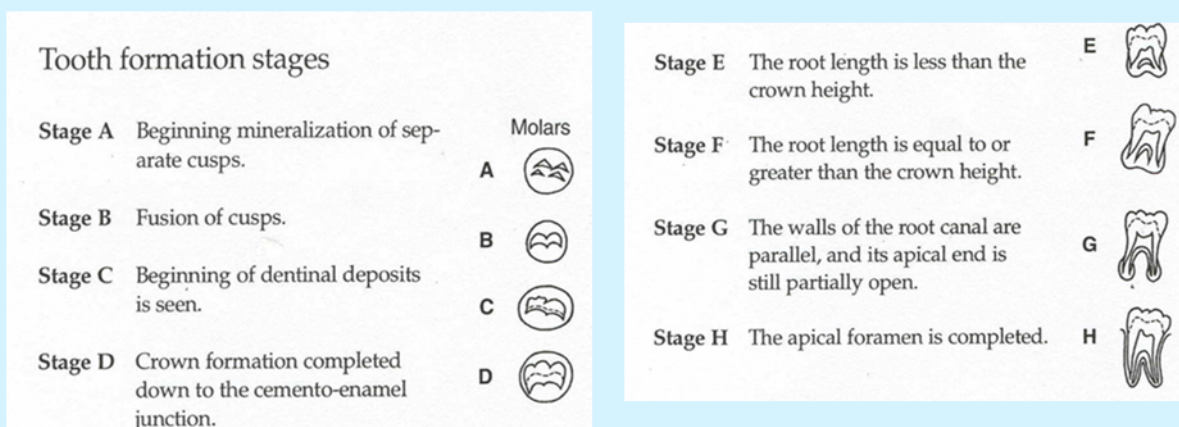
Det finnes en rekke studier som har studert sammenhengen mellom utviklingsstadier av skjelett og kronologisk alder, disse omtales videre i del 6.1.

5.2 Aldersestimering 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. Eksempler på graderingssystemer er Demirjian, Goldstein og Tanner fra 1973 (8 stadier kalt A til H) (18) og Gleiser and Hunt fra 1955 (15 stadier) (19). Det finnes flere variasjoner av den sistnevnte, som for eksempel Moorrees et al, 1963 (14 stadier) (20), Haaviko et al, 1970 (12 stadier) (21), Kullmann et al, 1992 (7 stadier) (22) og Köhler et al, 1994 (10 stadier) (23).

Demirjians gradering av visdomstannen

Demirjians gradering har best vitenskapelig dokumentasjon og er derfor valgt som graderingssystemet vi anbefaler til bruk i Norge for visdomstenner. Vi har valgt å bruke venstre visdomstann i underkjeven (benevnes 38) siden denne har mest vitenskapelig dokumentasjon. Figuren nedenfor viser oversikt over Demirjians tannutviklingsstadier, som er delt inn i åtte stadier, 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 6. Demirjians gradering av tenner (jeksler).

Det finnes en rekke studier som har studert sammenhengen mellom utviklingsstadier av visdomstenner og kronologisk alder, disse omtales mer i del 6.2.

6 Kunnskapsoppsummeringer

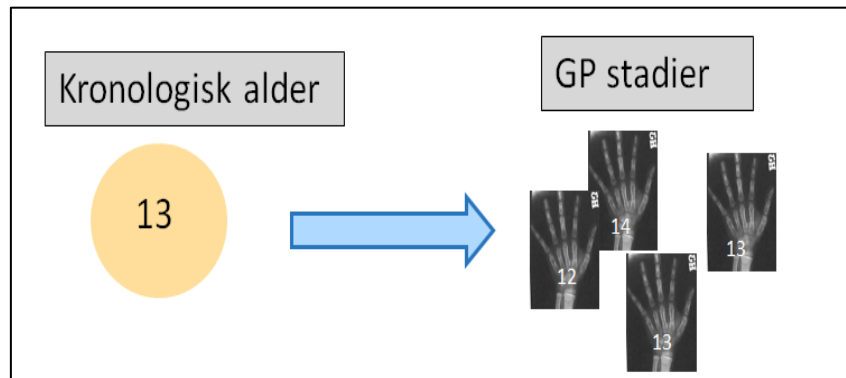
I samarbeid med Kunnskapsenteret for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet gjennomførte vi to kunnskapsoppsummeringer i perioden februar 2016 til mars 2017. Den ene omhandlet aldersestimering basert på håndrøntgen med Greulich & Pyle-atlasen, og den andre aldersestimering basert på Demirjians gradering av visdomstenner.

6.1 Greulich & Pyle-atlasen til aldersestimering

I mars 2017 ble det ferdigstilt en kunnskapsoppsummering om bruk av GP-atlasen til å estimere alder (1). Studiene på dette området fremstiller vanligvis resultatene sine på én av to måter. Begge

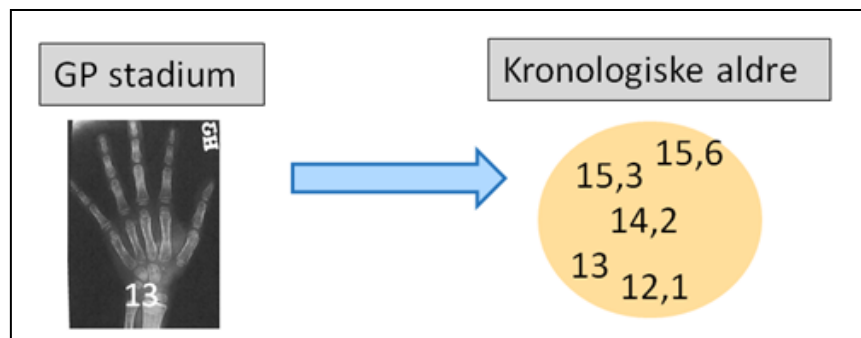
fremstillingene forutsetter en kjent kronologisk alder og en observert skjelettalder. Studiene på området kan derfor hovedsakelig deles i to kategorier:

- A) **Studier som beskriver modning av skjelettet:** tar utgangspunkt i kronologisk alder og fremstiller gjennomsnitt og varians av skjelettalder for hvert alderstrinn samlet.



Figur 7. Fremstilling A

- B) **Studier som beskriver kronologisk alder:** tar utgangspunkt i skjelettalder og fremstiller gjennomsnitt og varians av kronologisk alder for alle individer i samme skjelettstadium samlet.



Figur 8. Fremstilling B

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. Etersom 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.

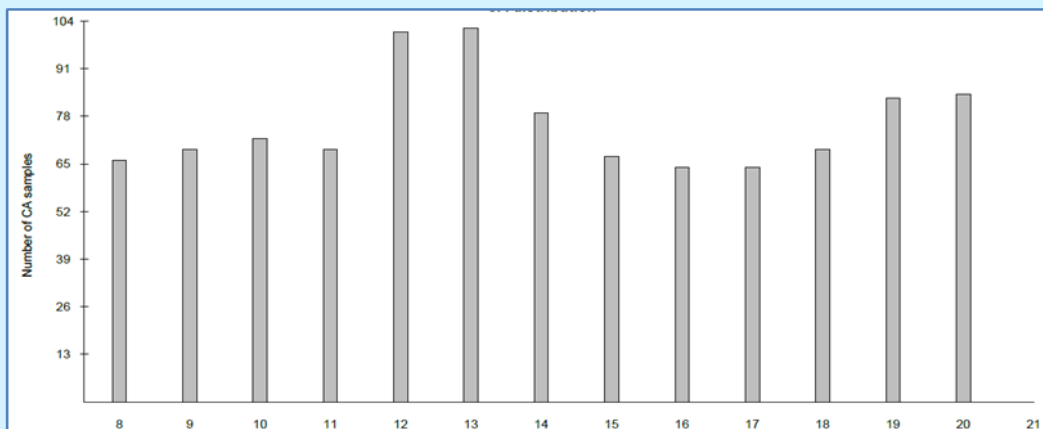
For artiklene med fremstilling A (15 stykker) ble det utført en meta-analyse. Hovedfunnene fra denne var at samsvaret mellom skjelettalder og kronologisk alder var relativt godt for moderne populasjoner (forskjellen var sjelden mer enn ett år på gruppenivå).

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 dette (et fenomen som kalles aldersmimikering, se

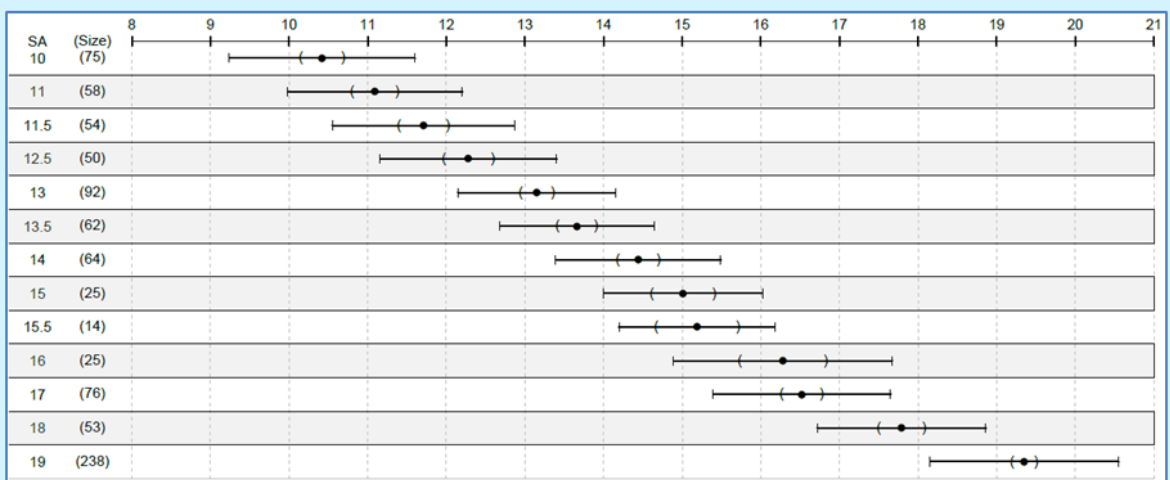
Figur 10). Vi sto dermed kun igjen med en studie med fremstilling B (Chaumoitre 2016) som hadde mer pålitelige resultater. Chaumoitre 2016 er en relativt stor studie på en ikke-spesifisert multi-etnisk populasjon i Marseille (se Figur 9). Den er således en godt utført moderne studie på en populasjon av blandet etnisk opprinnelse.

Chaumoitre et al. 2016

Chaumoitre 2016 var den eneste studien inkludert i vår kunnskapsoppsummering som hadde som mål å fremstille hvordan kronologisk alder fordelte seg fra bildene i GP-atlasen og i tillegg hadde inkludert en populasjon som var relativt jevnt fordelt på alder. Av illustrasjonen under ser vi aldersfordelingen på den inkluderte populasjonen av gutter. Studien har inkludert mange individer med ikke-spesifisert multi-etnisk bakgrunn. Kronologisk alder er angitt i hele år langs x-aksen og antall individer på y-aksen:



Når den inkluderte populasjonen er stor og med en jevn alderssammensetning blir resultatene mer pålitelige når man ønsker å fremstille direkte hvordan kronologisk alder fordeler seg for hver skjelettalder. Resultatene fra Chaumoitre 2016 er i figuren under vist med gjennomsnittet (punktet i midten), ett standardavvik til hver side (klammene) og 95 % konfidensintervall for populasjonsgjennomsnittet (parentes). Skjelettaldre er angitt vertikalt til venstre og kronologisk alder horisontalt øverst:



Figur 9. Om studien Chaumoitre et al. 2016

6.2 Aldersestimering basert på Demirjians gradering av visdomstenner

I mars 2017 ble det også ferdigstilt en kunnskapsoppsummering på sammenhengen mellom kronologisk alder og Demirjians utviklingsstadier for visdomstenner (2). Vi fant 18 relevante studier, alle publisert etter 2005. De var fra 13 ulike land, fra 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. Vi fant 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

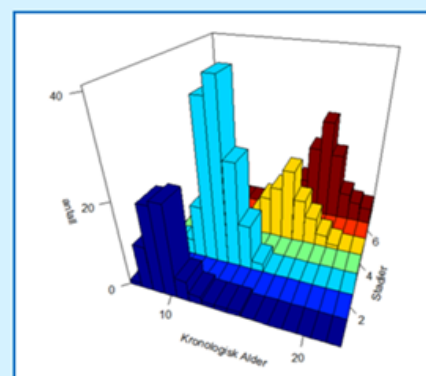
Figur 10) og dette fører til at gjennomsnittsalder og standardavvik for hvert stadium blir sterkt preget av hvordan studien har valgt ut antall deltakere i hver aldersgruppe og aldersspennet på deltakerne. Kun noen få av studiene var utført på en slik måte at de gir en god nok beskrivelse av metodens evne til å anslå alder. På grunn av skjevheten i studiedesign kunne vi ikke slå sammen studiene i en metaanalyse og vi kunne derfor ikke konkludere om hvorvidt det finnes forskjeller i utvikling av visdomstenner mellom populasjoner fra ulike regioner.

Aldersmimikering

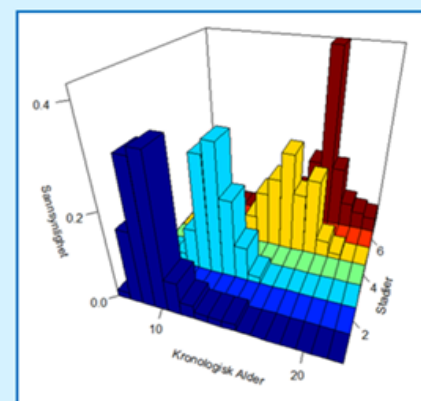
En type resultattabell fra studier innen tann kan litt forenklet se ut som til høyre. I denne tabellen er fire tannstadier angitt med bokstaver øverst, og horisontalt til venstre er de kronologiske aldre angitt. Selve tabellene viser da hvor mange individer fra hvert hele kronologiske år som har blitt vurdert til de fire tannstadiene. Vi kaller denne fremstillingen en «opptellingstabell»

Kronologisk alder	Stadier			
	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

Disse resultatene kan også fremvises i et tredimensjonalt søylediagram der stadiene er markert med ulike farger.

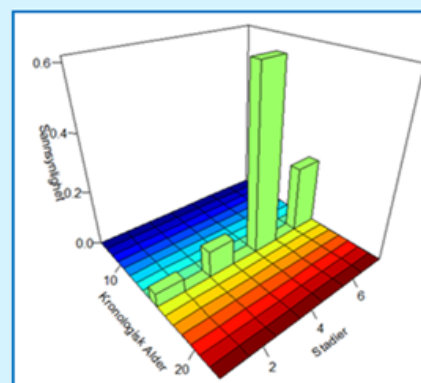


Man kan demonstrere effekten av aldersmimikering ved å endre på antall inkluderte individer av en viss alder. Hvis man legger til 30 individer med alder atten år vil søylediagrammet endre seg for attenåringene. I diagrammet ser man at det gir et stort utslag for stadiene merket i gult og brunt. Dersom 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 aldersmimikering på er å betrakte fordelingen av individer «andre veien». Altså at man ikke beskriver hvert stadium, men heller beskriver fordelingen basert på 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 til høyre skal bli 1 (altså normaliserer), så vil denne fremstillingen ikke bli utsatt for «aldersmimikering».



Figur 10. Aldersmimikering i studier av biologisk aldersvurdering

6.3 Om regionale forskjeller

6.3.1 Utvikling av håndskjelett

Kunnskapsoppsummeringen på håndrøntgen antyder at det kan finnes forskjeller på mer enn ett år for 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 (24), at det kan finnes opp til ett års forskjell i snitt for studier fra ulike deler av verden. Men det er uavklart hvorvidt disse variasjonene skyldes regionale genetiske forskjeller, eller om det dreier seg om variasjoner i for eksempel kosthold. Det er også mange populasjoner i verden som ikke er studert. Å kartlegge de regionale forskjellene ville ha krevd et svært omfattende prosjekt, og å kartlegge årsakene ville krevd et enda større prosjekt.

6.3.2 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 10) og upålitelige resultater. Vi endte derfor opp med kun noen få studier vi kunne bruke til modellbygging.

Studiene Lee 2009 (25), Li 2012 (26) og Johan 2012 (27) er studier som i stor grad har et godt studiedesign og ikke er preget av aldersmimikering. 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 med en studie fra Botswana som også har et pålitelig studiedesign (28). En nylig og godt utført studie av Liversidge et al. (29) viser små forskjeller i utvikling av tredjemolar mellom ulike populasjoner. De foreslår at bruk av referansedatasett som unngår aldersmimikering og statistiske analyser, 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 1. Tabellen viser oversikt over gjennomsnittlig alder for Demirjians stadium F og G for de tre studiene fra Kunnskapsoppsummeringen med et godt studiedesign i tillegg til en studie fra Botswana.

6.3.3 Konklusjon

Eventuelle regionale forskjeller i modning av skjelett og tenner kan ha ulike årsaker. Disse årsakene kan være arvelige faktorer (regional genetisk heterogenitet) eller ytre forhold (kosthold, klima, osv). Mange studier peker på at slike 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 10) kan helt eller delvis forklare de sprikende resultatene som har blitt tilskrevet regionale forskjeller. Hvor mye regionale forskjeller betyr for resultatet er således uklart.

6.4 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 nedstemmende 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 utgangspunkt for å jobbe mot en løsning. Alle studiene oppga resultatene gruppevis, og mange av dem var preget av aldersmimikering (se

Figur 10). 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.

7 Statistisk modellering av data fra inkluderte studier

7.1 Hensikt

Hensikten med arbeidet vi har utført er å få et mest mulig komplett bilde av hva de ulike stadiene i Greulich & Pyle-atlasen og Demirjians gradering av visdomstenner «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 såkalte individdata: altså kronologisk alder og stadium for hvert enkelt individ. Ved bruk av data i et slikt format kan man unngå aldersmimikering (se

Figur 10). 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 søkte da etter studier i søkeresultatet vårt fra de to kunnskapsoppsummeringene, i tillegg gjorde vi søk i Pubmed for å identifisere helt nye publikasjoner.

Målet vårt er å si noe om hvordan kronologisk alder fordeler seg for gitte stadier, 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 17).

7.2 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. For hvert individ registreres dette. 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 slik ut:

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 2. Eksempel på et tenkt datasett

For Demirjians gradering av tenner finnes det kun åtte stadier, angitt med bokstavene A-H (18). 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 (15). 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).

Dataformater vi har inkludert i verktøyet

Type 1 er data på individbasert format.

Type 2 er opptellingstabell med antall individer for hvert stadium innen hvert hele år.

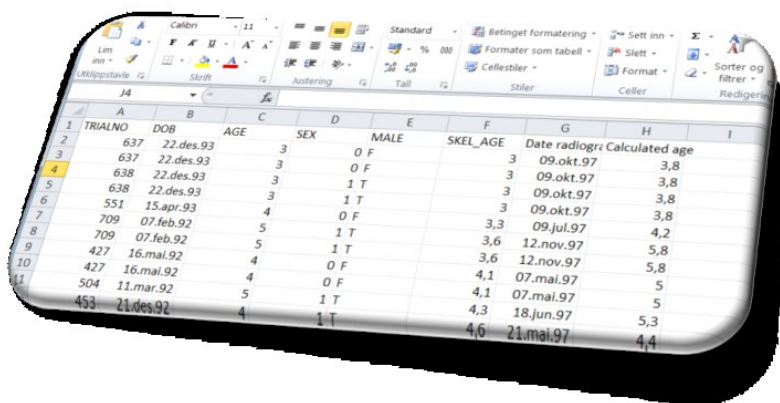
Type 3 er tabeller med informasjonen om gjennomsnitt og standardavvik av kronologisk alder for gitte stadier (skelettalder eller tannstadium).

Type 4 er tabeller med informasjonen om gjennomsnitt og standardavvik av kronologisk alder og skelettalder, innen hvert hele år.

Figur 11. Dataformater for studiene inkludert i verktøyet

7.2.1 Type 1

Dette er det optimale dataformatet 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 linjene.



	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	TRIALNO	DOB	AGE	SEX	MALE	SKEL_AGE	Date radiogr	Calculated age	
2	637	22.des.93	3		0 F	3	09.okt.97	3,8	
3	637	22.des.93	3		0 F	3	09.okt.97	3,8	
4	638	22.des.93	3		1 T	3	09.okt.97	3,8	
5	638	22.des.93	3		1 T	3	09.okt.97	3,8	
6	551	15.apr.93	4		0 F	3	09.okt.97	3,8	
7	709	07.feb.92	5		1 T	3,3	09.jul.97	4,2	
8	709	07.feb.92	5		1 T	3,6	12.nov.97	5,8	
9	427	16.mai.92	4		0 F	3,6	12.nov.97	5,8	
10	427	16.mai.92	4		0 F	4,1	07.mai.97	5	
11	504	11.mar.92	5		0 F	4,1	07.mai.97	5	
	453	21.des.92	4		1 T	4,3	18.jun.97	5,3	
						4,6	21.mai.97	4,4	

Tabell 3. Type 1 data

7.2.2 Type 2

I dette dataformatet 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.

Table 4
Frequency of the Demirjian's stage of tooth 38.

Age	Demirjian's stage																	
	Male								Total Female								Total	
	A	B	C	D	E	F	G	H	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	1					30		
10	22	20	13	1				56	12	19	16					47		
11	5	19	37	2				63	10	11	36	3				60		
12	2	5	41	8	1			57	6	10	33	10				59		
13	1	4	25	21	5	1		57	2	1	32	21	8			64		
14	1		11	20	10	5		47	1	1	10	31	21	4	1	69		
15	1		2	13	13	27	5	61	1		4	23	38	17	1	84		
16		1		12	18	24	9	64			3	26	33	36	8	106		
17				5	11	22	18	56		2	11	16	10	11	1	51		
18				1	7	15	25	6	54			3	16	13	17	4	53	
19					3	3	17	32	55				6	17	19	20	62	
20					1	1	7	47	56				3	9	13	31	56	
21						1	5	51	57				1	4	15	30	50	
22							4	51	55					1	7	42	50	
23															1	3	47	51
24																1	51	52
Total	65	58	135	83	69	99	90	187	786	73	50	137	128	142	112	96	226	964

Tabell 4. Type 2 data

Utfordringen med denne typen data er at kronologisk alder kun er angitt i hele år (dermed ikke tilstrekkelig nøyaktig).

7.2.3 Type 3

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.

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 5. Type 3 data

Her kjenner vi dermed den nøyaktige skjelettalderen (eller tannstadiet) til hvert individ, men den kronologiske alderen er ikke individuelt angitt.

7.2.4 Type 4

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. I tillegg oppgis korrelasjonen (Pearson) mellom skjelettaldrene og de kronologiske aldrene.

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 6. Type 4 data

Her kjenner vi verken skjelettalderen eller den kronologiske alderen for hvert individ.

7.3 Modellering av individdata

7.3.1 Modellering av type 2-data

Disse dataene 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 generer en kronologisk alder som kan ha hvilken som helst verdi innen dette alderssegmentet, med lik sannsynlighet.

7.3.2 Modellering av type 3-data

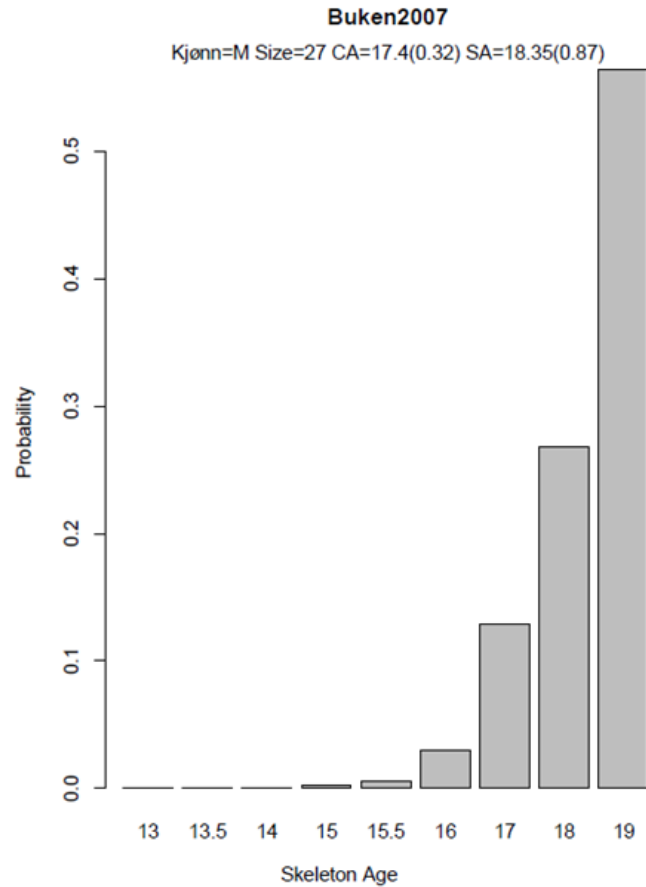
For studiene som oppgir resultatene på dette formatet manglet vi kun den kronologiske alderen, ettersom alle individer i samme gruppe har identisk skjelettalder (eller tannstadium). Hvert enkelt individ må tildeles en kronologisk alder. Det antas her at denne er normalfordelt, og dataene oppgir gjennomsnitt og standardavvik (i Tabell 5 angitt som CA_mean og CA_SD) som brukes til å angi kronologiske aldre for alle individer i hver av radene i tabellen.

7.3.3 Modellering av type 4-data

(se også vedleggets del A.4.2)

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.

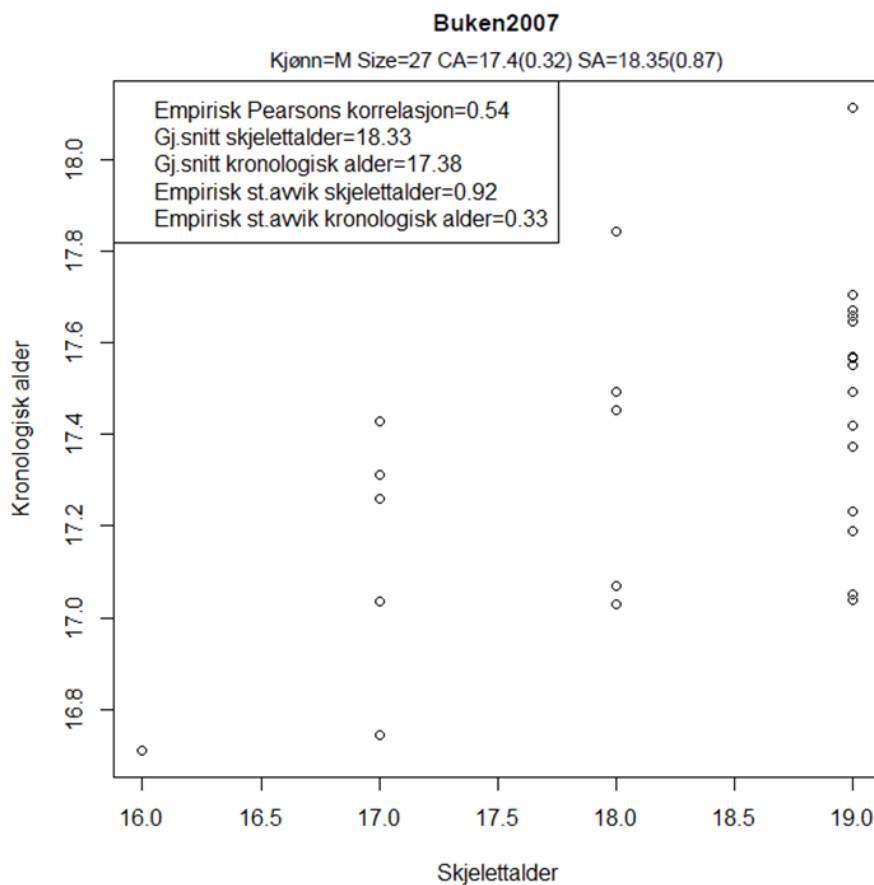
Dataene i Tabell 6 angir kun gjennomsnitt (SA mean) og standardavvik (SA sd) for skjelettalder, og disse brukes til å definere hvordan de diskrete stadiene fordeler seg:



Figur 12. 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 6 over som gjennomsnitt (CA mean) og standardavvik (CA sd), og vi antar at disse er normalfordelte. Ved å bruke korrelasjonsverdien fra Tabell 6 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).

Under er de angitte kronologiske aldre og skjelettaldrene for en rad i en studietabell (Buken 2007) (30) fremstilt som et punktdiagram:



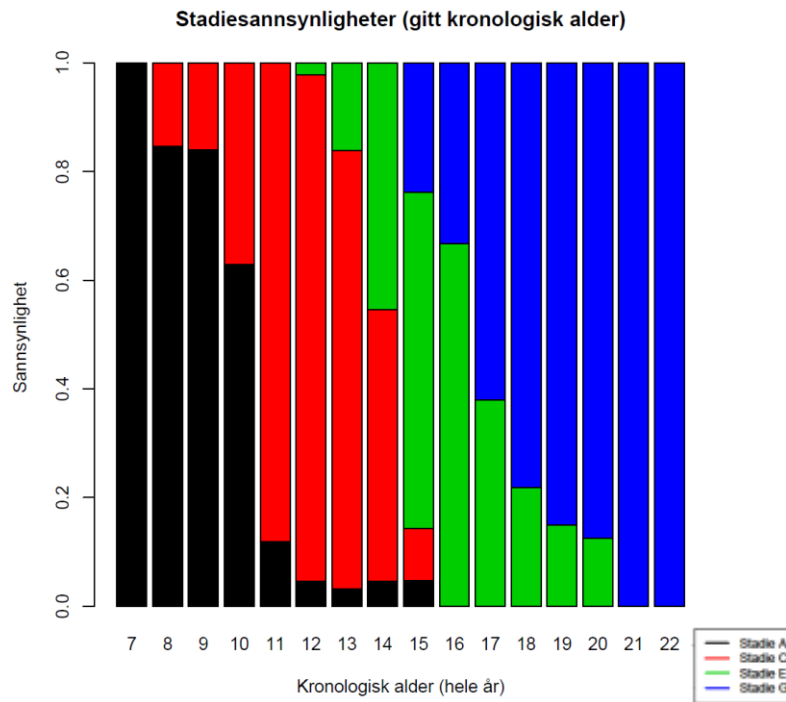
Figur 13. Eksempel på en generering av 27 tilfeldige individer for aldersgruppen gutter 17 år for Buken 2017.

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.

7.4 Fra individdata til sannsynligheter

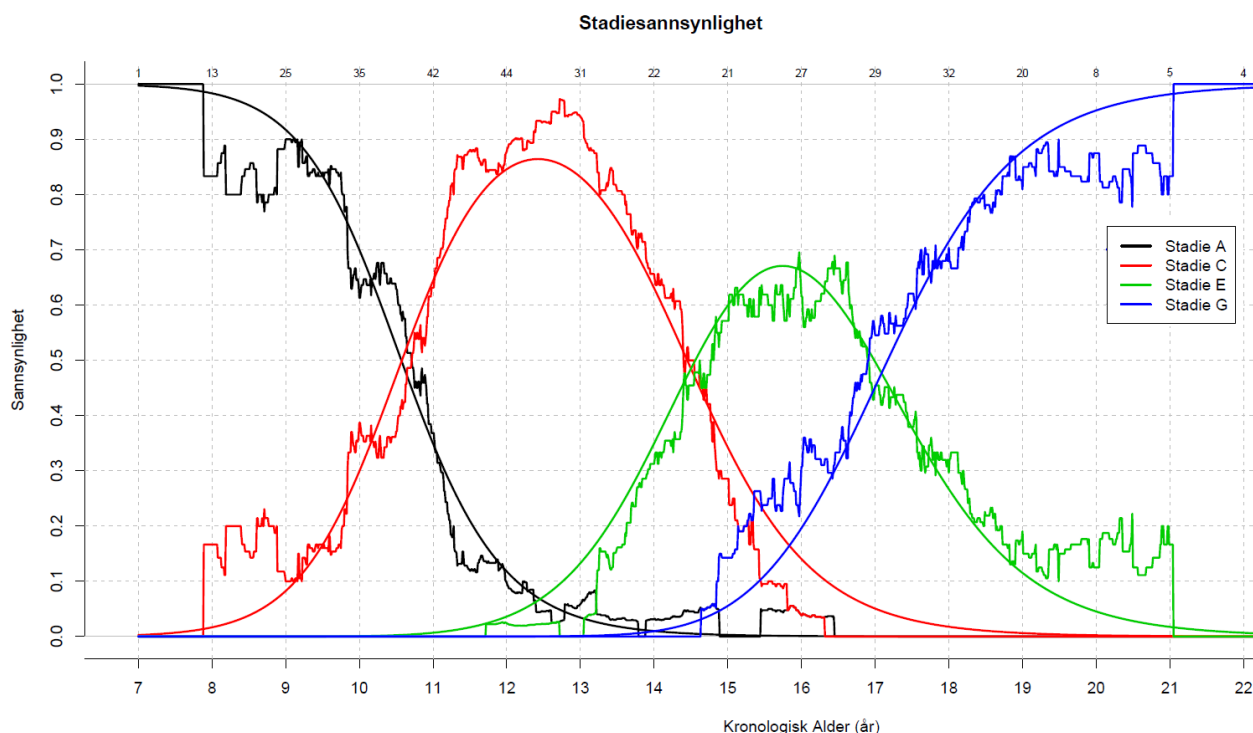
(se også vedleggets del A.2)

Ved hjelp av individdata som vi har samlet inn og/eller generert som beskrevet ovenfor, kan det bygges en fordeling av sannsynlighet for å være i de ulike stadiene for en gitt kronologisk alder. 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 14 har vi vist en slik modellering med fire stadier for enkelthets skyld.



Figur 14. Illustrerer andel av individene (i hele årsgrupper) som faller innen for de fire valgte stadiene. Stadiene er angitt i ulike farger.

Vi ønsker å kunne angi alder med større presisjon enn kun hele år. For å oppnå det bruker vi en regresjonsmodell av typen transisjonsmodell (31). 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 15 ser vi et eksempel på en slik modell. Her ser vi at sannsynligheten for å være i et stadium er en «glattet» funksjon av alder. For å kontrollere at denne modellen passer med dataene bør man sjekke at modellen stemmer overens med observasjonene direkte (se Figur 15 for eksempel). For mer informasjon om de resulterende modellene og modellvalidering for verktøyet, se del A.2 i vedlegget.



Figur 15. Figuren viser andel individer som faller innenfor de ulike stadier for gitt kronologisk alder når man betrakter et alderssegment innenfor 1 år og flytter segmentet fra 7 til 22 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 A og C, mens henholdsvis 30% og 60% av disse individene faller innenfor stadiene E og G. Summen av disse andelene er én.

7.5 Fordeling av kronologisk alder gitt observert stadium (se også vedleggets del A.7)

Over har vi kun betraktet beskrivelsen av stadiesannsynligheten for gitte kronologiske aldre. Men 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 beskrive ved å snu tilbake ved hjelp av Bayes' formel til at vi beskriver aldersfordelingen (gitt observert stadium):

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

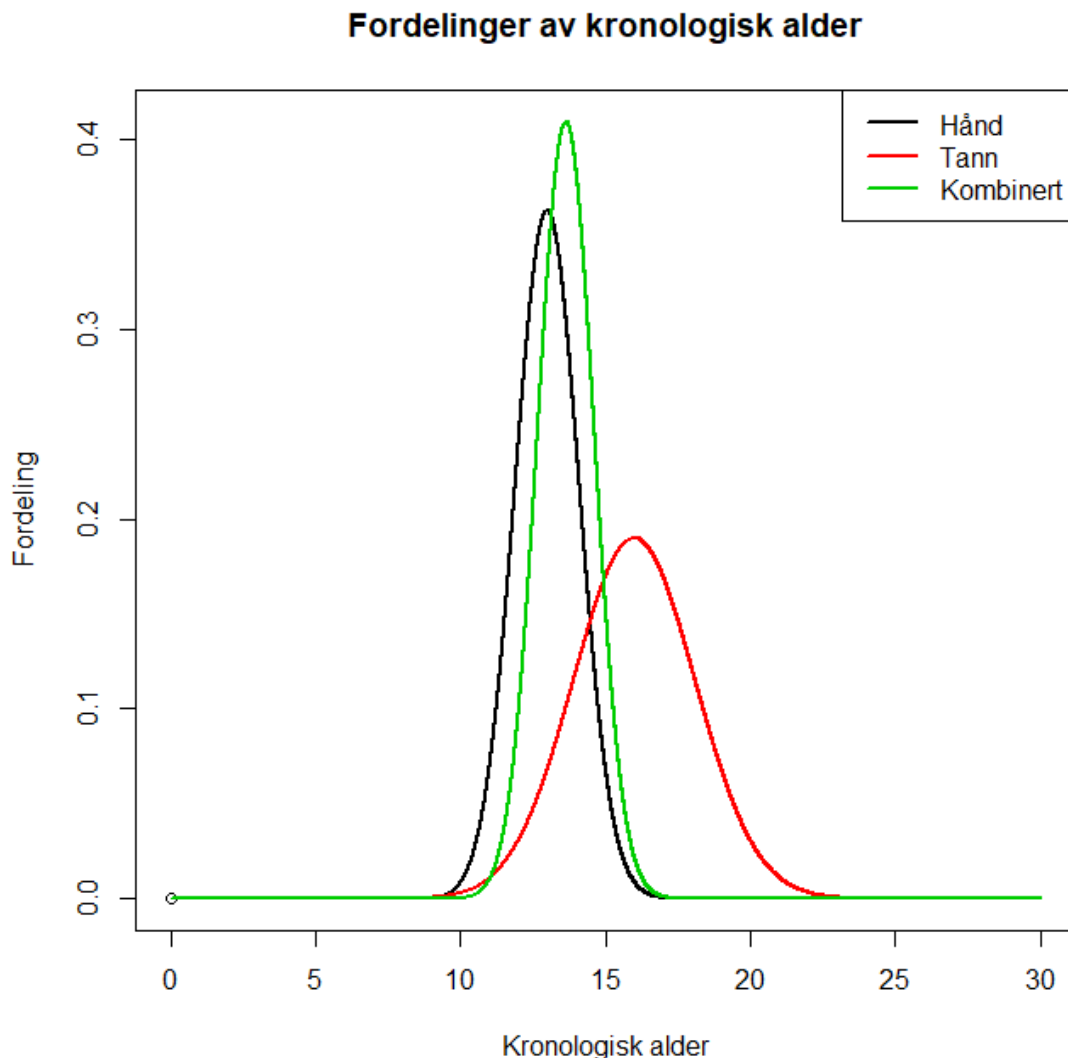
På denne måten kan vi fremstille de endelige resultatene for de to metodene. «Konstant» i formelen over er en tallverdi slik at arealet til aldersfordelingen for et gitt stadium er lik én. I verktøyet antar vi en jevn aldersfordeling.

7.6 Kombinasjon av hånd og tann

(se også vedleggets del A.8)

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 (10). 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 16). Dette forutsetter selvsagt at røntgenbildene for disse to metodene er tatt på omtrent samme tid.

I seksjon **A.8.1** av vedlegget illustrerer vi hvor stor betydning en moderat avhengighet har å si for den kombinerte aldersfordelingen.



Figur 16. 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).

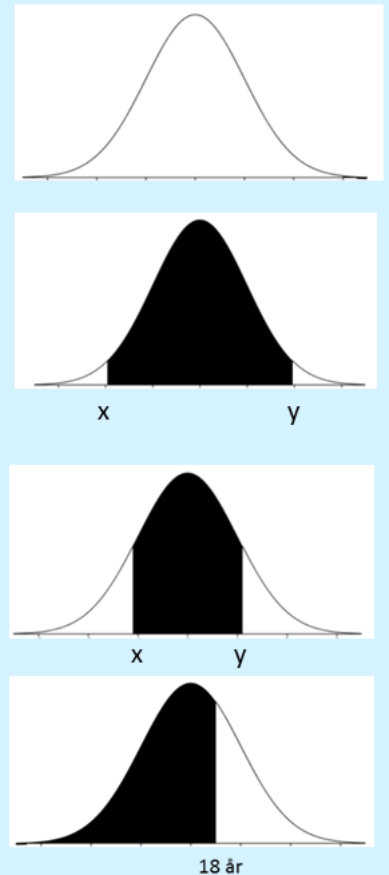
Om statistikken bak verktøyets fremstilling av resultatene

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 17. Om statistikken bak verktøyets fremstilling av resultatene.

8 Resultater som brukes i BioAlder

8.1 Oversikt over studier som brukes i BioAlder

Datagrunnlaget for hånd er basert på følgende studier:

Format	Referanse	Gutter	Jenter	Land	Aldersspenn
Type 1	Libanon datasett	115	129	Libanon	9-16
Type 1	Santos 2011	136	94	Portugal	12-20
Type 1	Van Rijn 2001	178	197	Nederland	9-20
Type 1	Zafar 2010	165	64	Pakistan	7-18
Type 1	Tise 2011	359	126	Italia	11-19
Type 3	Chaumoitre 2016	886	673	Frankrike	7-20
Type 4	Bala 2010	59	59	India	10-14
Type 4	Buken 2007	251	241	Tyrkia	11-19
Type 4	Cantekin 2012	259	351	Tyrkia	10-17
Type 4	Chiang 2005	141	70	Taiwan	10-17
Type 4	Griffith 2016	281	105	Kina	10-18
Type 4	Koc 2001	185	0	Tyrkia	10-17
Type 4	Mohammed 2015	270	270	India	10-18
Type 4	Nahid 2010	32	45	Iran	10-14
Type 4	Patel 2015	56	60	India	10-16
	Totalt	3373	2484		

Tabell 7. Alle studier på hånd som inngår i BioAlder er listet over, med dataformat, antall inkluderte individer, land og aldersspenn på den inkluderte populasjonen (30, 32-45).

Datagrunnlaget for visdomstann er basert på følgende studier:

Format	Referanse	Gutter	Jenter	Land	Aldersspenn
Type 1	Botswana datasett	768	915	Botswana	6-23
Type 1	Malta datasett	553	650	Malta	8-24
Type 1	Libanon datasett	113	119	Libanon	9-16
Type 1	South China datasett	682	617	Kina	8-24
Type 1	Swiss datasett	591	669	Sveits	15-22
Type 2	Lee 2009	786	964	Sør-Korea	7-24
Type 2	Johan 2012	540	539	Malaysia	14-25
Type 2	Duangto 2017	872	983	Thailand	8-23
Type 2	Li 2012	649	760	Kina	7-23
	Total	5554	6216		

Tabell 8. Alle studier på visdomstann som inngår i BioAlder er listet over, med dataformat, antall inkluderte individer, land og aldersspenn på den inkluderte populasjonen (25-27, 45, 46).

Alle referanser på format 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 fem datasett for hånd og fem for tann.

Datasettene for hånd tilsvarer den inkluderte populasjonen i hver sin publiserte artikkel, og vi har derfor vist til artikkelen i Tabell 7. 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 8.

8.2 Valg av øvre aldersgrense (se også vedleggets del B.5)

Når vi benytter Bayes' formel for å modellere alderssammensetning til et gitt stadium må det på forhånd antas et aldersområde/en fordeling for de individuelle punkter som inkluderes i modellen. Dette tilsvarer det samme som at en studie på forhånd må definere aldersområdet/fordelingen av individer som skal inkluderes i studien. For å unngå aldersmimikering antar vi at aldersfordeling prioren er jevnt fordelt (uniform). Dette medfører at det er lik sannsynlighet for å være noen av de definerte aldre før data er observert (á priori antagelse). Den nedre aldersgrensen er satt til 7 år, mens tabellen nedenfor viser en oversikt over de øvre aldersgrensene for de ulike metodene og kjønn:

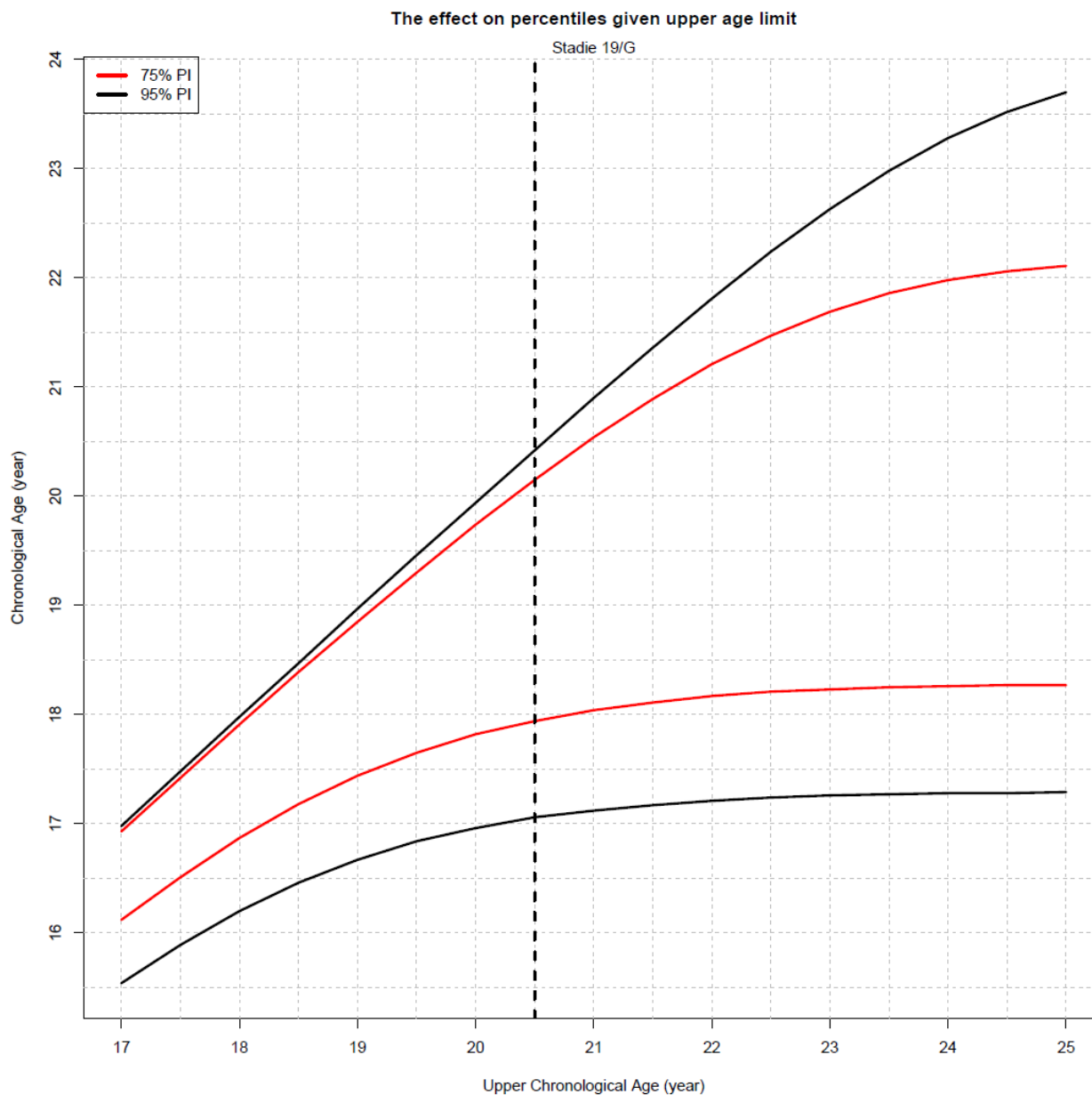
	Hånd	Tann	Kombinert
Gutter	20 år	20,5 år	20,5 år
Jenter	19 år	21 år	21 år

Tabell 9. Tabellen gir en oversikt over definert øvre alder til den antatte aldersfordelingen for de ulike metodene og kjønn.

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

Aldersfordelingen ved observasjon av siste stadiet (á posteriori fordelingen) er delvis påvirket av hva den øvre aldersgrensen settes til. Se figur 18 for et eksempel på hvordan ulike valg av den øvre aldersgrensen påvirker prediksjonsintervallene. For å håndtere dette problemet benytter Knell et al. (47) og Olze et al. (48) den alderen som gir 50% sannsynlighet for å være i det siste stadiet, uten å beskrive noen aldersvariasjon. Roberts et al. (49) og Lee et al. (25) 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. (6)). 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.



Figur 18. Figuren viser 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.

9 Fremtiden for biologisk aldersestimering

9.1 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.

9.2 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.

DNA-metylering forandres når alderen øker (50). Det er utviklet flere prediksjonsmodeller for å estimere kronologisk alder (50-54), 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 arbeider derfor med å lage en prediksjonsmodell ved hjelp av DNA-metyleringsdata for en ungdomspopulasjon.

DNA-metylering

- DNA-metylering endrer seg i takt med endret kronologisk alder.
- Det er utviklet flere prediksjonsmodeller for å estimere kronologisk alder, men ingen 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 19. DNA-metylering

10 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. NOAS, Redd Barna. Over eller under 18? : Aldersvurdering av enslige mindreårige asylsøkere. 2016.
4. European Asylum Support Office. EASO Age assessment practice in Europe. Luxembourg; 2013.
5. European Asylum Support Office. EASO Age assessment practice in Europe. Luxembourg; 2018.
6. Bleka O, Wisloff T, Dahlberg PS, Rolseth V, Egeland T. Advancing estimation of chronological age by utilizing available evidence based on two radiographical methods. *Int J Legal Med*. 2018.
7. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2977-85.
8. 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.
9. 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. *Int J Legal Med*. 2015;129(3):595-602.
10. 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.
11. Olze A, Bilang D, Schmidt S, Wernecke KD, Geserick G, Schmeling A. Validation of common classification systems for assessing the mineralization of third molars. *Int J Legal Med*. 2005;119(1):22-6.
12. Rättsmedicinalverket. [Available from: <https://www.rmv.se/verksamheter/medicinska-aldersbedomningar/>].
13. Socialstyrelsen. Om magnetkamera vid bedömning av ålder – En studie av validiteten i radiologisk undersökning 2018 [Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2018/2018-5-21/Sidor/default.aspx>].
14. Saint-Martin P, Rerolle C, Pucheux J, Dedouit F, Telmon N. Contribution of distal femur MRI to the determination of the 18-year limit in forensic age estimation. *Int J Legal Med*. 2015;129(3):619-20.
15. Greulich W, Pyle S. Radiograph Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford, California, USA1959.
16. 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.
17. 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.
18. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Human Biology*. 1973;45(2):211-27.
19. Hunt EE, Jr., Gleiser I. The estimation of age and sex of preadolescent children from bones and teeth. *Am J Phys Anthropol*. 1955;13(3):479-87.
20. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt EE, Jr. AGE VARIATION OF FORMATION STAGES FOR TEN PERMANENT TEETH. *J Dent Res*. 1963;42:1490-502.

21. 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.
22. Kullman L, Johanson G, Akesson L. Root development of the lower third molar and its relation to chronological age. Swed Dent J. 1992;16(4):161-7.
23. 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.
24. Thodberg HH, Savendahl L. Validation and reference values of automated bone age determination for four ethnicities. Acad Radiol. 2010;17(11):1425-32.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Santos C, Ferreira M, Alves FC, Cunha E. Comparative study of Greulich and Pyle Atlas and Maturus 4.0 program for age estimation in a Portuguese sample. Forensic Sci Int. 2011;212(1-3):276.e1-7.
33. 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.
34. 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.
35. 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. European Radiology. 2017;27(3):1032-43.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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. *Int J Legal Med*. 2017;131(2):559-68.
47. Knell B, Ruhstaller P, Prieels F, Schmeling A. Dental age diagnostics by means of radiographical evaluation of the growth stages of lower wisdom teeth. *Int J Legal Med*. 2009;123(6):465-9.
48. 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.
49. 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.
50. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115.
51. 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.
52. 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 Sci Int Genet*. 2015;17:129-36.
53. Yi SH, Xu LC, Mei K, Yang RZ, Huang DX. Isolation and identification of age-related DNA methylation markers for forensic age-prediction. *Forensic Sci Int Genet*. 2014;11:117-25.
54. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sadda S, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013;49(2):359-67.

Vedlegg til BioAlder manual versjon 1.2

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 tanndata (type 2)	8
A.4.2	Modellering av hånddata (type 3 og 4)	8
A.5	Valgt modell for stadiesannsynlighetene i verktøyet	12
A.5.1	Oversikt over kandidatmodeller	12
A.5.2	Likelihoodfunksjonen	13
A.5.3	Modelltilpasning	13
A.5.4	Detaljer om hver enkelt transisjonsmodell	14
A.6	Modellvalidering	14
A.7	Fordeling av kronologisk alder gitt observert stadium	15
A.7.1	Hvordan snu tilbake til aldersfordelingen	15
A.7.2	Beregnete resultater fra aldersfordelingen	16
A.7.3	Påvirkning av antatt aldersfordeling	17
A.7.4	Valg av resultater som følge av at dataene er genererte	18
A.7.5	Detaljer for å beregne resultatene som verktøyet bruker	19
A.8	Modellering av stadiesannsynlighet for hånd og tann kombinert	19
A.8.1	Den kombinerte aldersfordelingen ved moderat avhengighet	20
B.	Resultater som brukes i verktøyet	22
B.1	Oversikt over studier som brukes i verktøyet	22
B.2	Oversikt over modeller som brukes i verktøyet	23
B.3	Datagenerert variasjon for stadiesannsynlighetene	23
B.3.1	Oversiktsfigurer	23
B.3.2	Modellvalidering	32
B.4	Kredibilitetsintervall for stadiesannsynlighetene	32
B.4.1	Kredibilitetsintervall for ikke-parametrisk modell	32
B.4.2	Kredibilitetsintervall for parametrisk modell	32
B.4.3	Oversiktsfigurer	33
B.5	Valg av øvre aldersgrenser i verktøyet	35
B.5.1	Effekten av ulike øvre aldersgrenser	35
B.5.2	Endelige valg av øvre aldersgrenser i verktøyet	36
B.5.3	Oversiktsfigurer over effekten av antatt øvre alder	36
C.	Referanser	45

A. Statistisk modellering

A.1 Hensikt

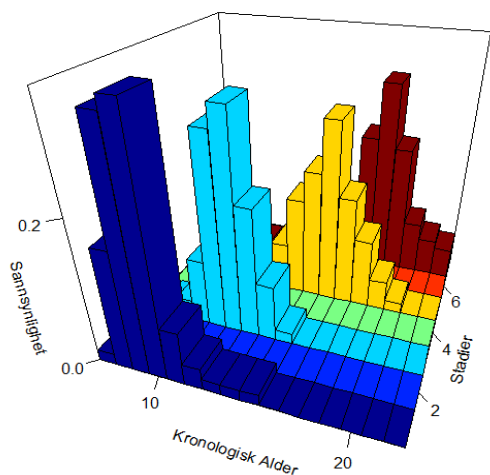
Hensikten med arbeidet vi har utført er å få et mest mulig komplett bilde av hva de ulike stadiene i Greulich og Pyle (GP) atlasen og Demirjans gradering av visdomstannen (nedre venstre) «forteller» oss om kronologisk alder. Det vanlige da er å beskrive hvordan kronologisk alder fordeler seg for hvert 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 ulike bakgrunner.

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).

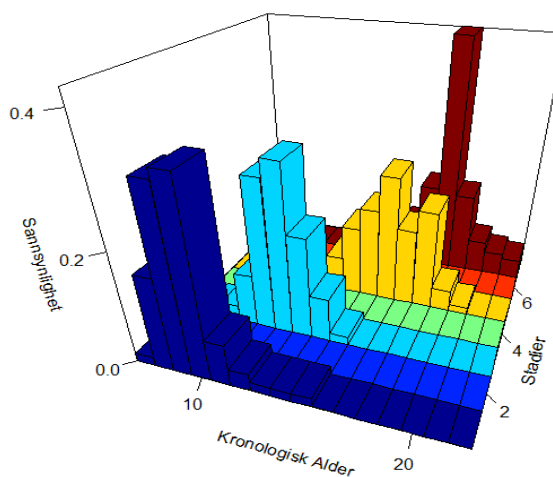
Mange studier fra litteraturen presenterer fordelingen av kronologisk alder for gitte stadier i form av et histogram eller lignende. Som tidligere nevnt kan en referansepopulasjon med skjev aldersfordeling medføre seleksjonsskjevheten aldersmimikering som kan påvirke resultatene i stor grad (se manualen 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 den i manualen. **Figur A1** 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 stadie



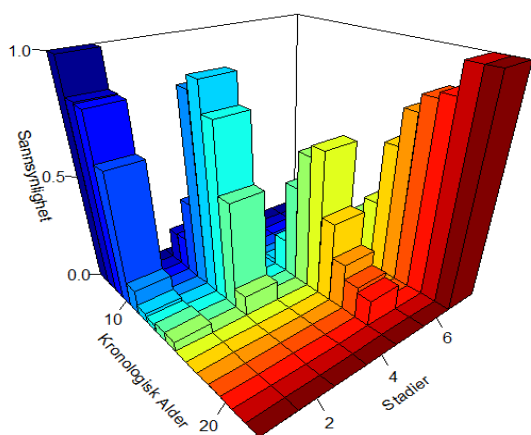
(a)

Fordeling av kronologisk alder gitt stadie



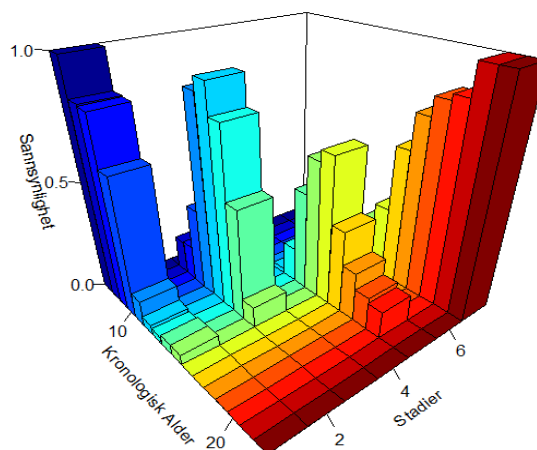
(b)

Stadiesannsynlighet gitt kronologisk alder



(c)

Stadiesannsynlighet gitt kronologisk alder



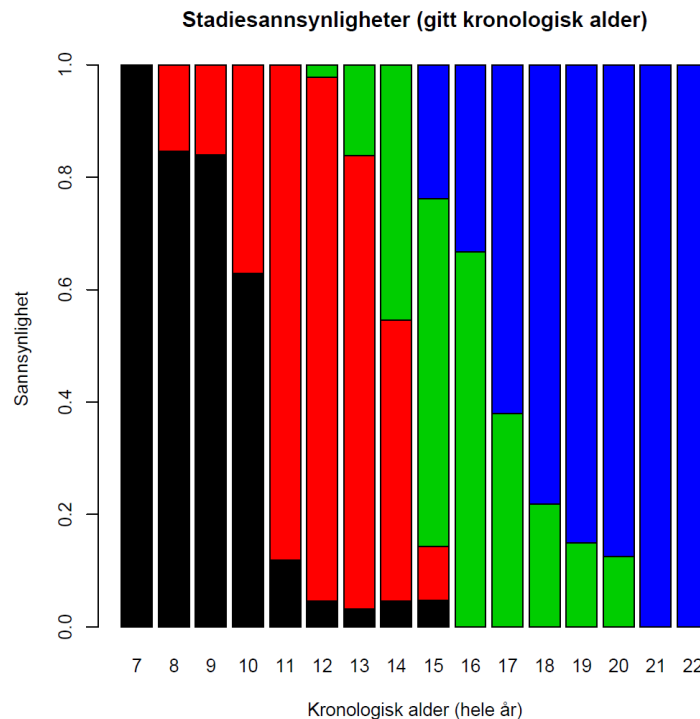
(d)

Figur A1: 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 stadiene («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.

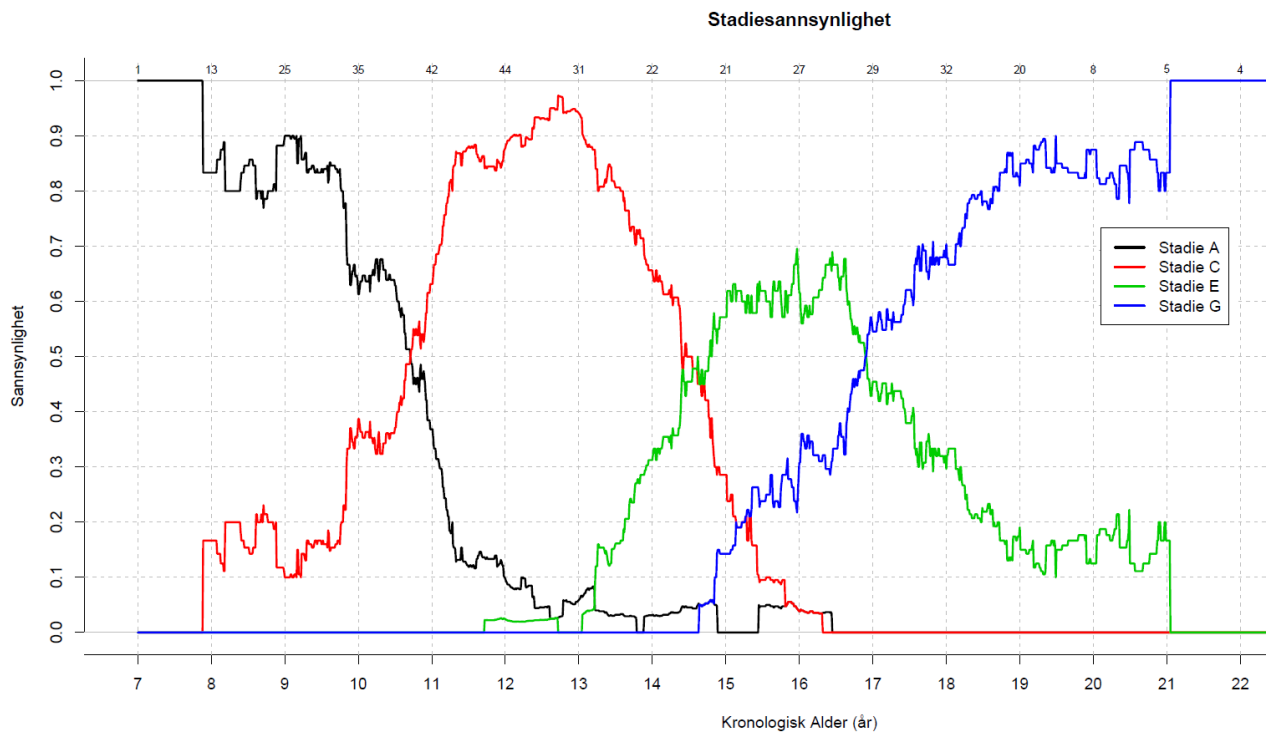
En måte å bruke data til å modellere denne sannsynligheten på, er betrakte et alderssegment (f.eks. alle mellom 10 og 11 år) og se på hvor mange som faller innenfor ulike stadier. **Figur A2** viser et eksempel der stadiesannsynlighetene estimeres til å være andel av individene som faller innenfor fire ulike stadier. Vi kaller en slik type modell for en ikke-parametrisk modell.



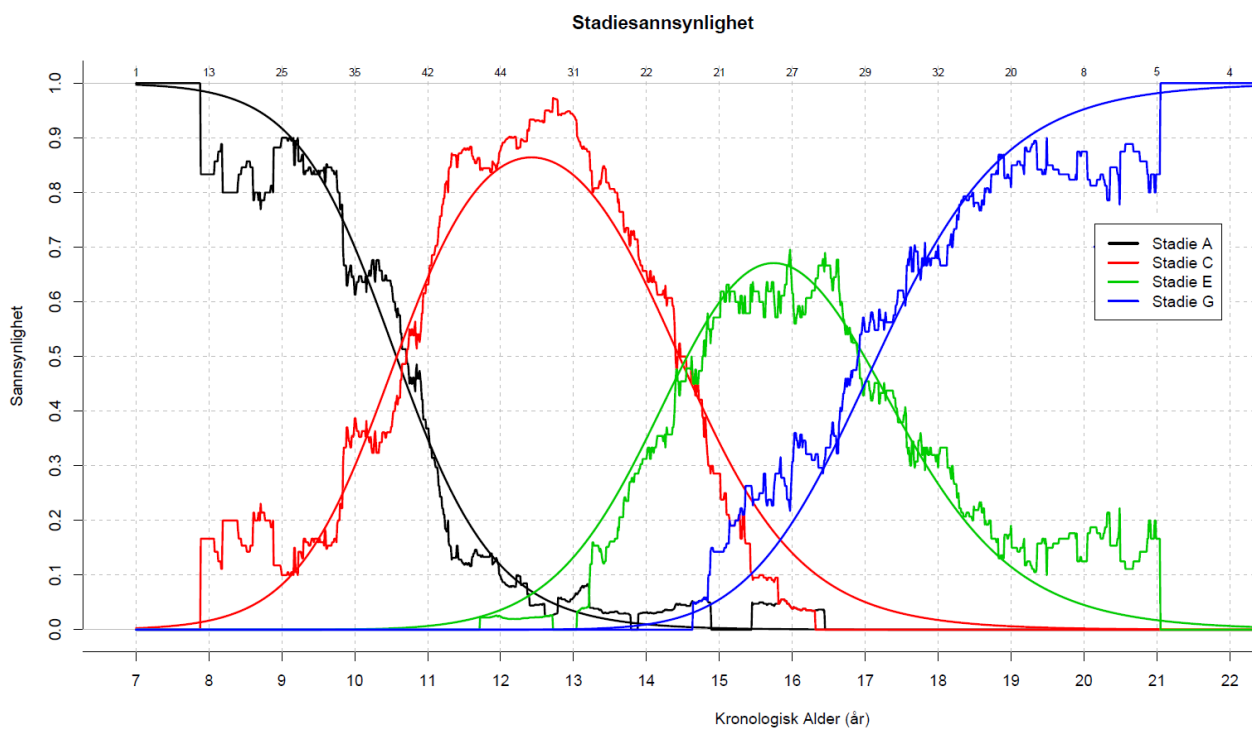
Figur A2: Figuren viser andel av individene (for gitte hele kronologiske aldrer) som faller innen for de ulike stadiene. Høyden på søylen (for en gitt farge) angir andelen av individene som faller innenfor et gitt stadie (sort, rød, grønn eller blå). Vi kan tilpasse en sannsynlighetsmodell basert på disse andelen 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 A3**. 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 andelen 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 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 A4** 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 A3: 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 A og C, mens henholdsvis 30% og 60% av disse individene faller innenfor stadiene E og G. Summen av disse andelene er én.



Figur A4: Figuren viser de direkte observerte andelene (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 hvilken av disse to modellvariantene som er best egnet for 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 «outsiderstudier» 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 vi har inkludert i verktøyet

Type 1 er data på individbasert format.

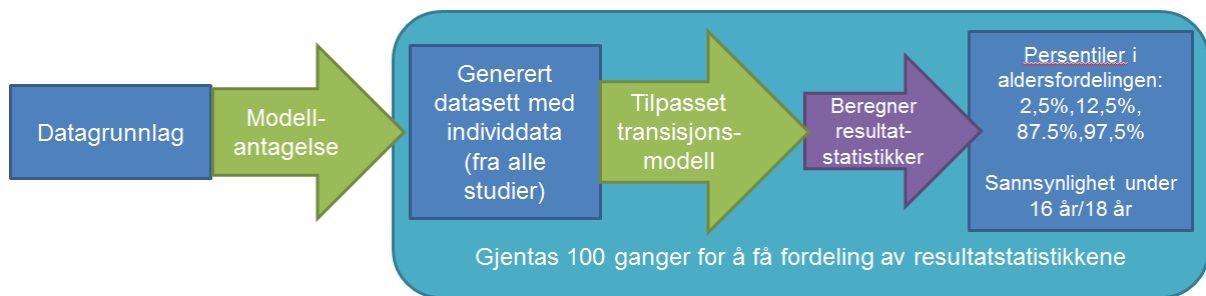
Type 2 er opptellingstabell med antall individer for hvert stadium innen hvert hele år.

Type 3 er tabeller med informasjonen om gjennomsnitt og standardavvik av kronologisk alder for gitte stadier (skjelettalder eller tannstadium).

Type 4 er 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 for de aller fleste 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 stadieutviklingen (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 A5: 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 A5**). 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 tanndata (type 2)

Som beskrevet i manualen er det fem datasett som oppgir fullstendig individdata for tann (type 1). Disse mottok vi fra andre forskningsmiljøer og har fått godkjenning til å bruke de. Fire studier (Johan 2002 (2), Lee 2009 (3), Li 2012 (4) og Duangto 2017 (5)) oppgir tabeller (type 2) som viser hvor mange individer innen et helt års alderssegment som faller innenfor ulike tannstadier. 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 generer en kronologisk alder som kan ha hvilken som helst verdi innen dette alderssegmentet, med lik sannsynlighet.

A.4.2 Modellering av hånddata (type 3 og 4)

Som tidligere nevnt i manualen så er dataformatet på hånd på tre ulike varianter: Individbasert (type 1), kronologisk aldersfordeling for observerte skjelettaldrer (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 A2**: 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 A2**, 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	17.45	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 A2: Tabellen viser et utsnitt av hvilken informasjon som er angitt for type 4 data (for studien Buken2007). 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).

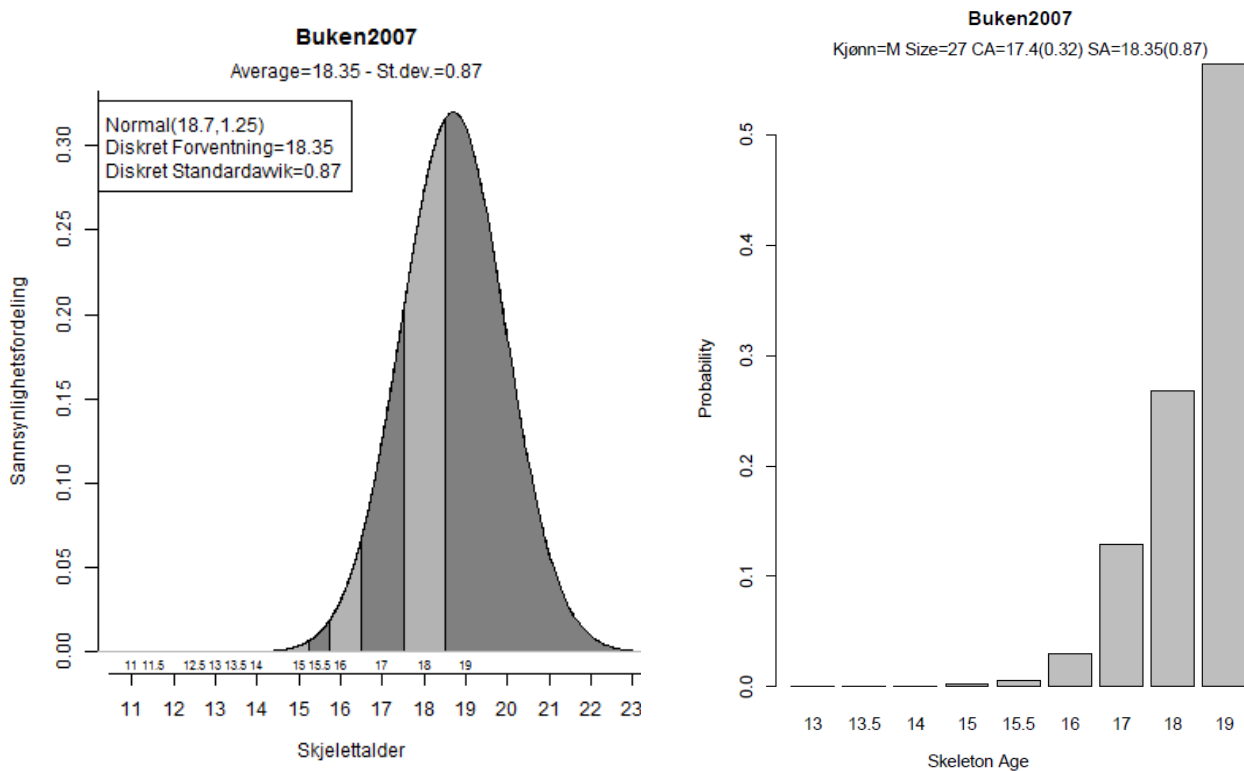
Steg 1: Modellantagelse for skjelettalder:

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 A3**). 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 A6** for en illustrasjon der rad 3 fra **Tabell A2** betraktes).

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	

Tabell A3: Tabellen viser de definerte skjelettaldrene (fra 5 år) fra Greulich & Pyle atlaset for begge kjønn.



Figur A6: 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(6) (alder 17 år).

A.4.2.1 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 skjelettaldren etter s , mens s^- er den definerte skjelettaldren før s (se **Tabell A3**). 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 A2**).

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

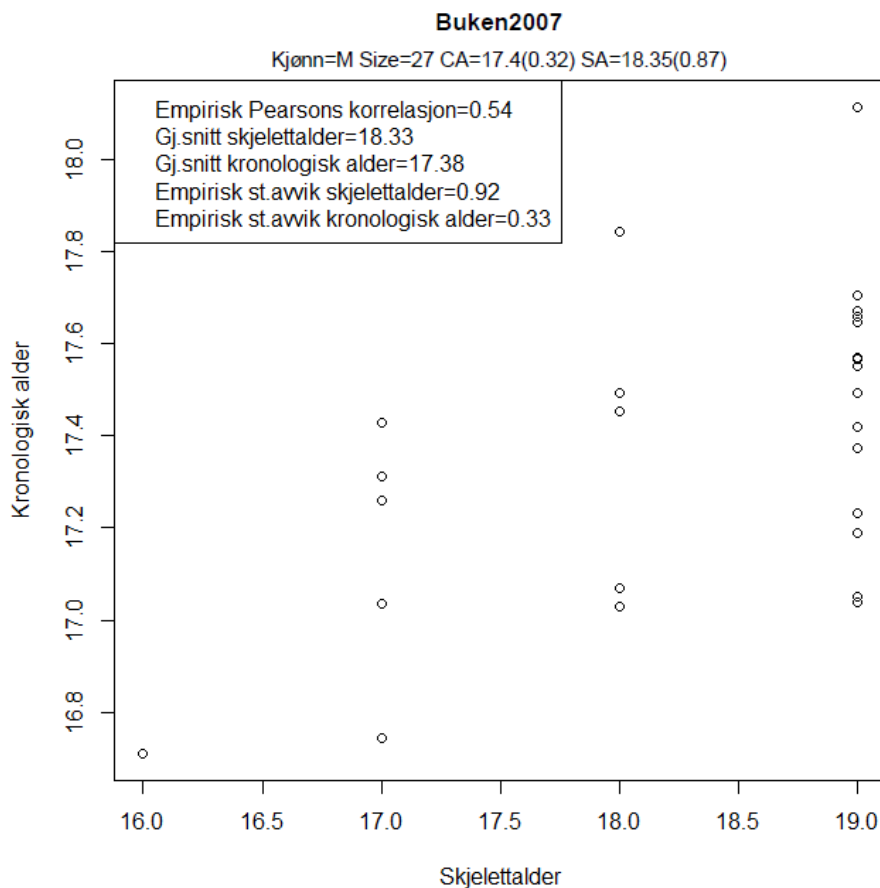
$$E[A|S = s] = CA_{mean} + \frac{CA_{sd}}{SA_{sd}} * Corr * (s - SA_{mean})$$

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

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 A2**). $Corr$ 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 A7**.

Steg 1-2 gjøres for hver rad i tabellen (se **Tabell A2**) 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.



Figur A7: Figuren viser et eksempel på en generering av 27 tilfeldige individer for aldersgruppen gutter 17 år for Buken 2007.

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 (7), 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. $probit(P(Y \leq j|\theta, x)) = \alpha_j + \beta * x^\lambda$

3) Continuation-ratio med logit-link

a. $logit(P(Y = j|Y \geq j, \theta, x)) = \alpha_j + \beta * x^\lambda$

4) Continuation-ratio med probit-link

a. $probit(P(Y = j|Y \geq j, \theta, x)) = \alpha_j + \beta * x^\lambda$

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 $logit(x) = \log(\frac{x}{1-x})$, 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 (8) 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

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

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

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

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 A4**). 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

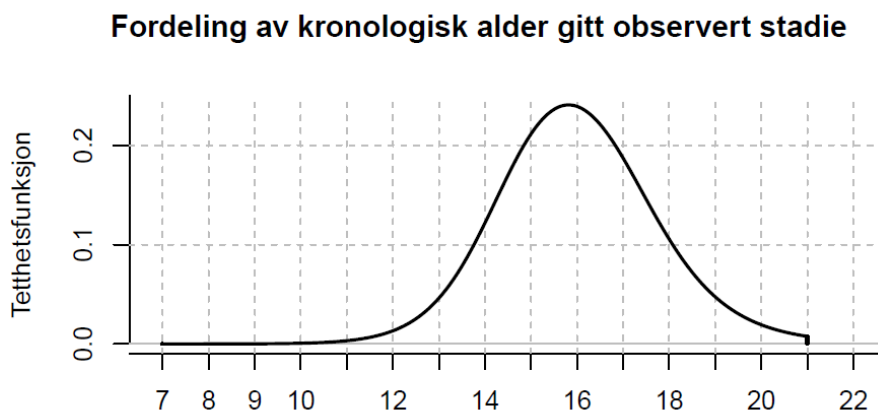
A.7.1 Hvordan snu tilbake til aldersfordelingen.

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 retttere 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 A8** 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 kuttes på 21 år siden dette er antatt øvre alder.



Figur A8: 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 $f(y) = P(Y = y|X = x) = P(X = x|Y = y) * P(Y = y) * konstant$

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

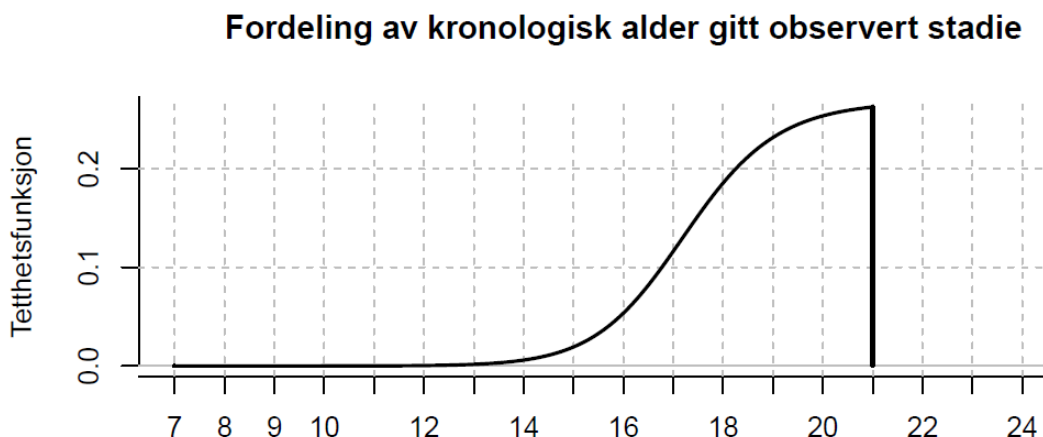
Oversikt over beregnede resultatstatistikker:

- 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

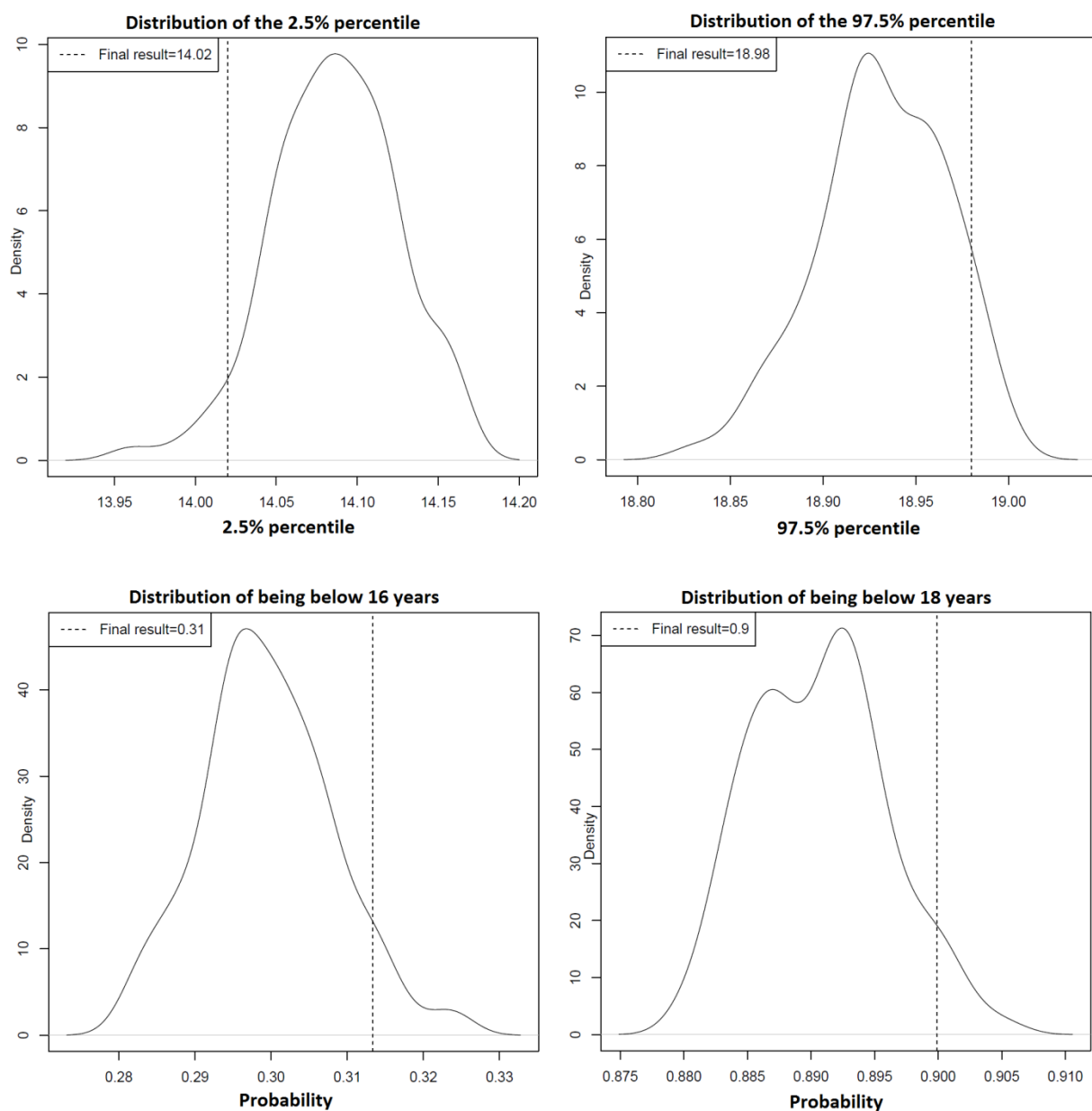
Som beskrevet i forrige seksjon så er fremgangsmåten for å beskrive aldersfordelingen for et gitt stadium følgende: Vi modellerer først stadiesannsynlighetene for ulike gitte aldrer, deretter anvendes Bayes' teorem, med en uniform fordeling som antatt aldersfordeling (prior), til å få aldersfordelingen 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 A9** 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 A9: 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.

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 A10** for en illustrasjon av disse fordelingene.



Figur A10: 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 resultatpersentilene 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 A10**). 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 A10**). Grunnlaget for disse valgene er at prediksjonsintervallet (f.eks. 2,5% og 97,5% persentilene) 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% persentilene 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 resultatstatistiktypene 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 default.

A.8 Modellering av stadiesannsynlighet for hånd og tann kombinert

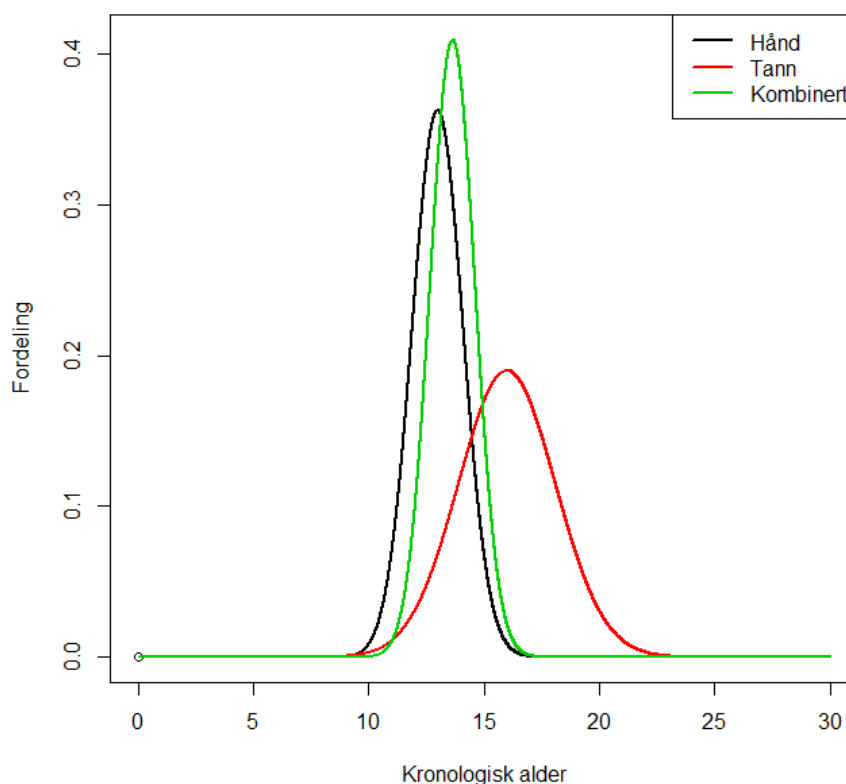
På grunn av den store biologiske variasjonen i metodene er det ønskelig å slå sammen flere metoder for å få et mer presist estimat. Gelbrich et.al. 2015 (9) viser til at det ikke er sammenheng mellom feilestimering av alder ved hjelp av hånd og tann for samme individ, og man kan derfor anta at de to 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. 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 A11 illustrerer fordelingen av kronologisk alder gitt informasjonen for en observert skjelettalder og tannstadium (kombinert).

Fordelinger av kronologisk alder



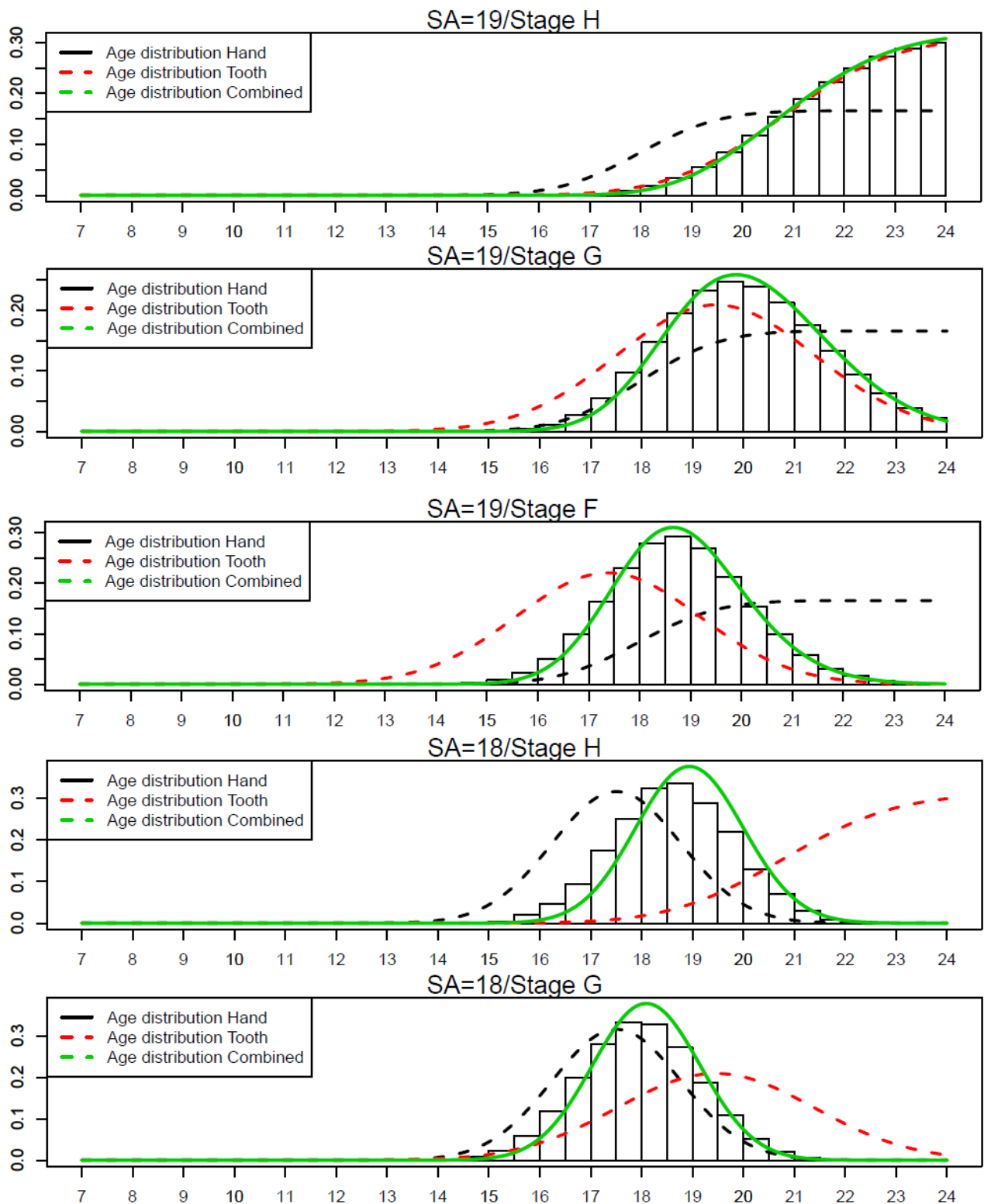
Figur A11: Figuren viser hvordan fordelingen av to metoder slås sammen dersom disse antas uavhengig for gitt kronologisk alder: For hver gitte kronologisk alder, multipliseres verdien av funksjonen for henholdsvis hånd og tann med hverandre, deretter normaliseres den multipliserte funksjonen til å ha areal én.

Den kombinerte aldersfordelingen ved moderat avhengighet

I denne seksjonen utførte vi et simuleringseksperiment for å se hvordan den kombinerte aldersfordelingen forandret 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 A12** for eksempler.



Figur A12: 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. 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	Libanon datasett	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 3	Chaumoitre 2016	886	673
Type 4	Bala 2010	59	59
Type 4	Buken 2007	251	241
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	3373	2484

Tannstudier

Format	Studie	Gutter	Jenter
Type 1	Botswana datasett	768	915
Type 1	Malta datasett	553	650
Type 1	Libanon datasett	113	119
Type 1	South China datasett	682	617
Type 1	Swiss datasett	591	669
Type 2	Lee 2009	786	964
Type 2	Johan 2012	540	539
Type 2	Duangto 2017	872	983
Type 2	Li 2012	649	760
Alle	Totalt	5554	6216

Tabell B1: Tabellene viser en oversikt over antall individer for ulike studier som ligger til grunn for resultatene i verktøyet. 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, **3373** og **2484** for hånd, og **5554** og **6216** for tann. Fra tabellen ser vi at studien Chaumoitre 2016 bidrar mest for hånd, og noen studier bidrar veldig lite

(Bala 2010, Nahid 2010 og Patel 2015), mens for tann bidrar alle studiene ganske mye (med unntak av Libanon-datasettet som bidrar mindre).

B.2 Oversikt over modeller som brukes i verktøyet.

Metode	Kjønn	Transformasjon alder	Modelltype	Linkfunksjon
Hånd	Gutter	$Alder^1$	Proportional-odds cumulative	logit
Hånd	Jenter	$Alder^1$	Proportional-odds cumulative	logit
Tann	Gutter	$Alder^{0.7}$	Continuation-ratio	probit
Tann	Jenter	$Alder^{0.7}$	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).

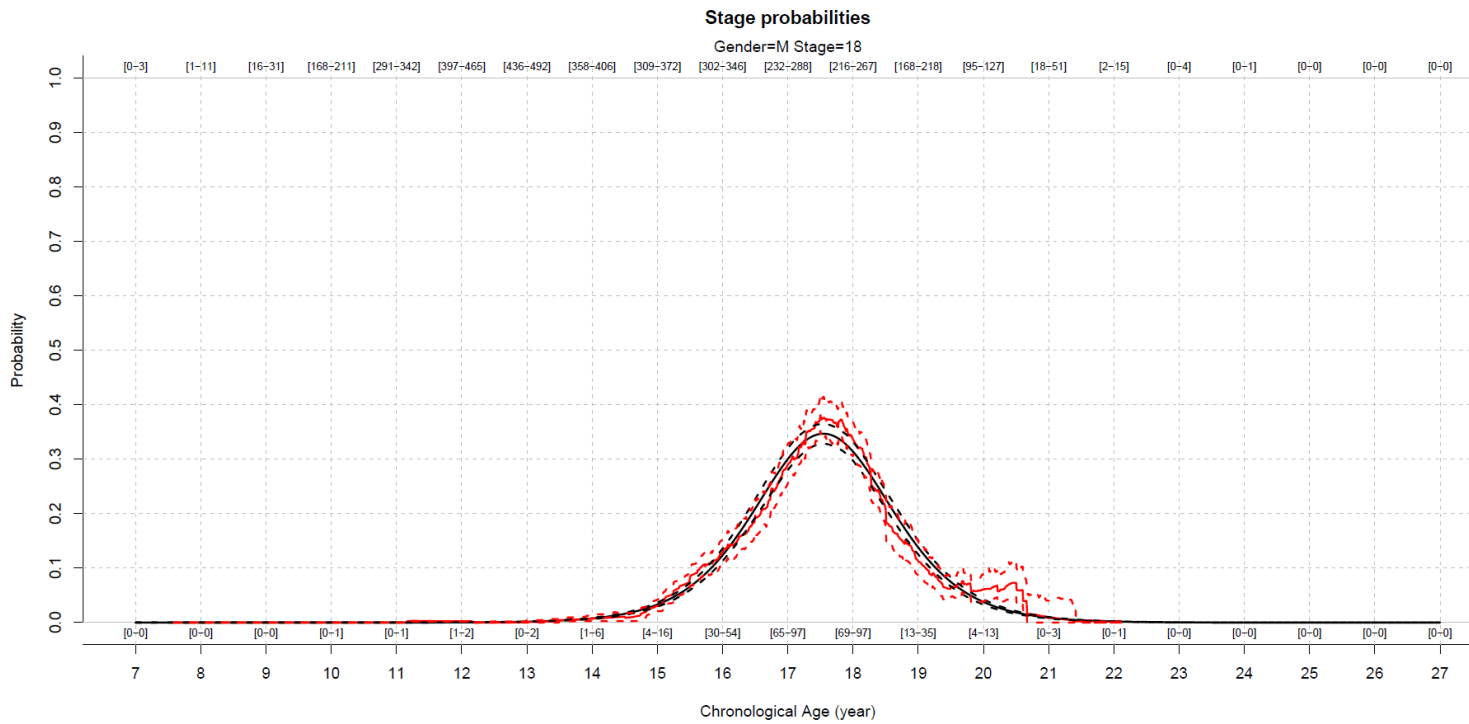
B.3 Datagenerert variasjon for stadiesannsynlighetene

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.

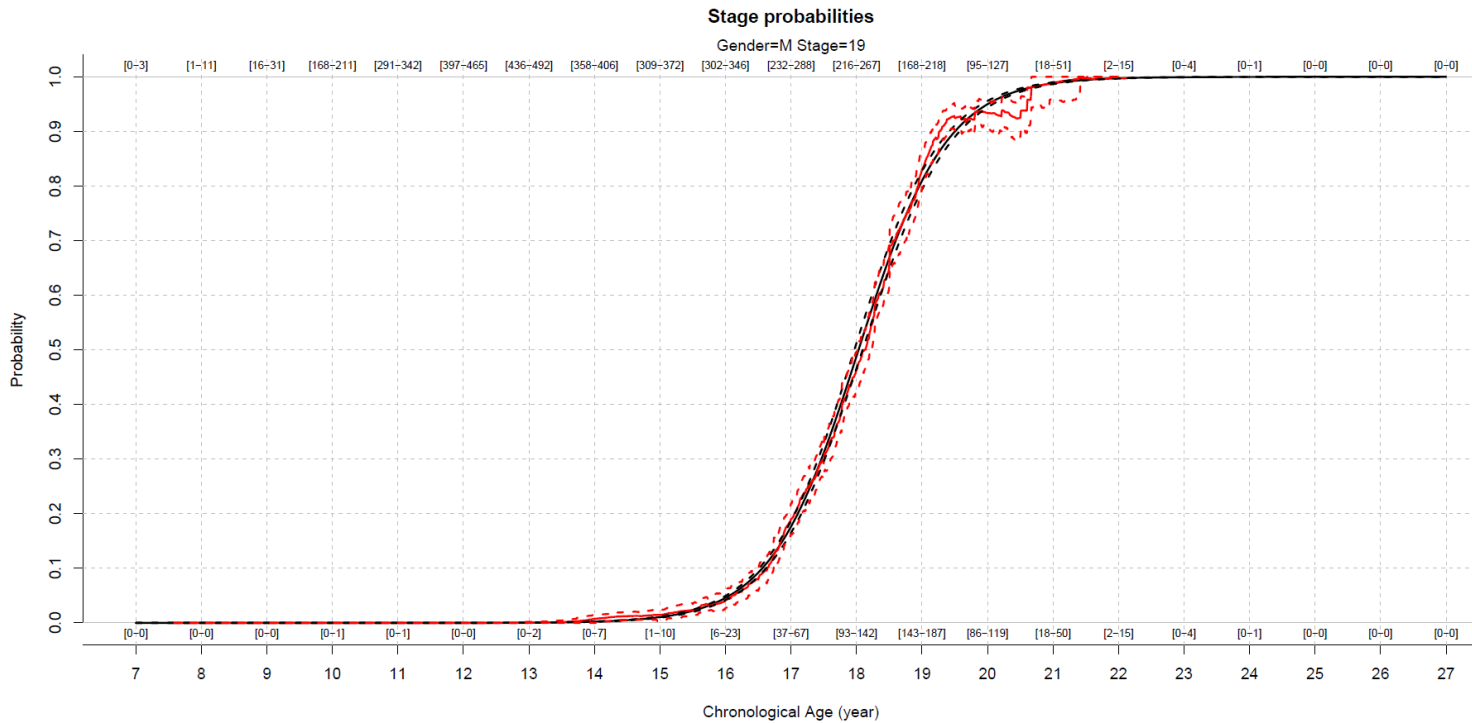
B.3.1 Oversiktsfigurer

Følgende figurer (**Figur B1-B16**) 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 stippet) og 95% (øvre stippet) 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.3.1.1 For gutter hånd

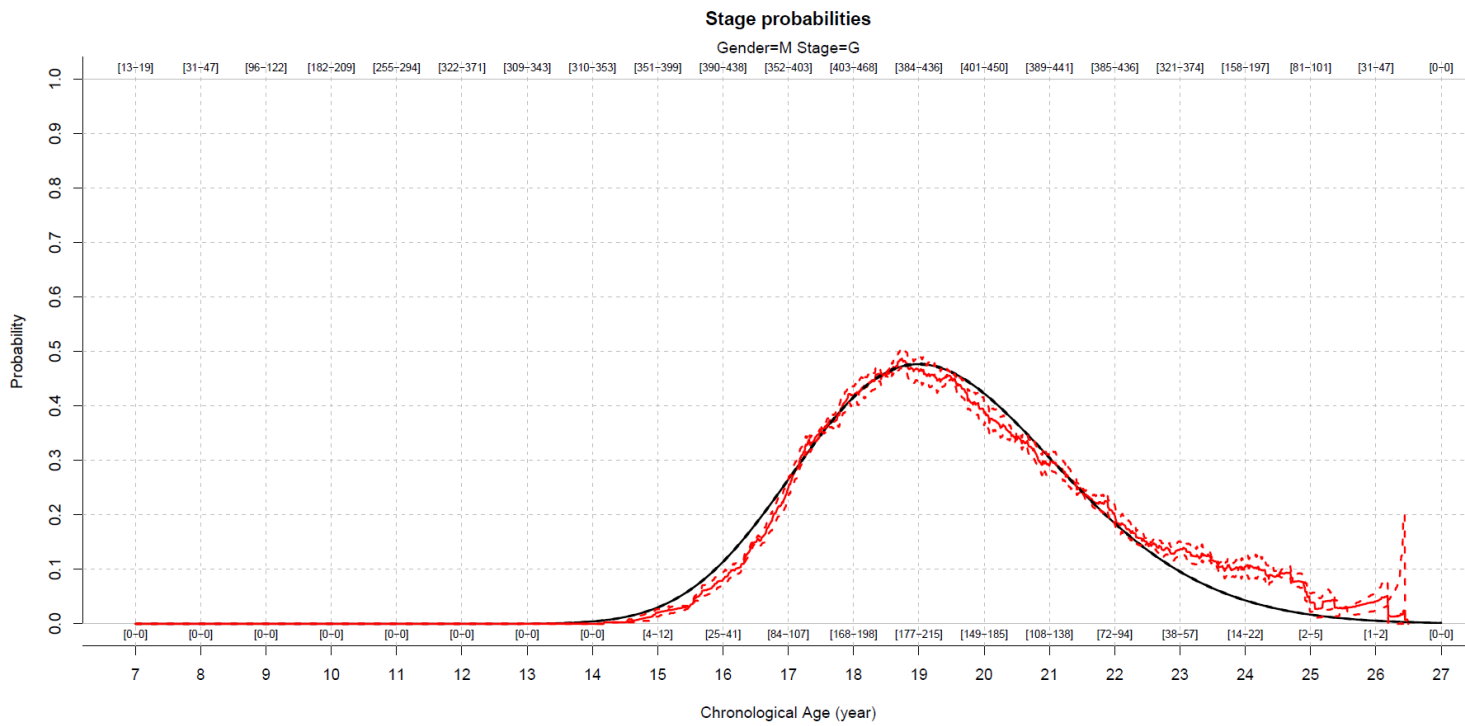


Figur B1: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 18 år for gitte kronologiske aldre.

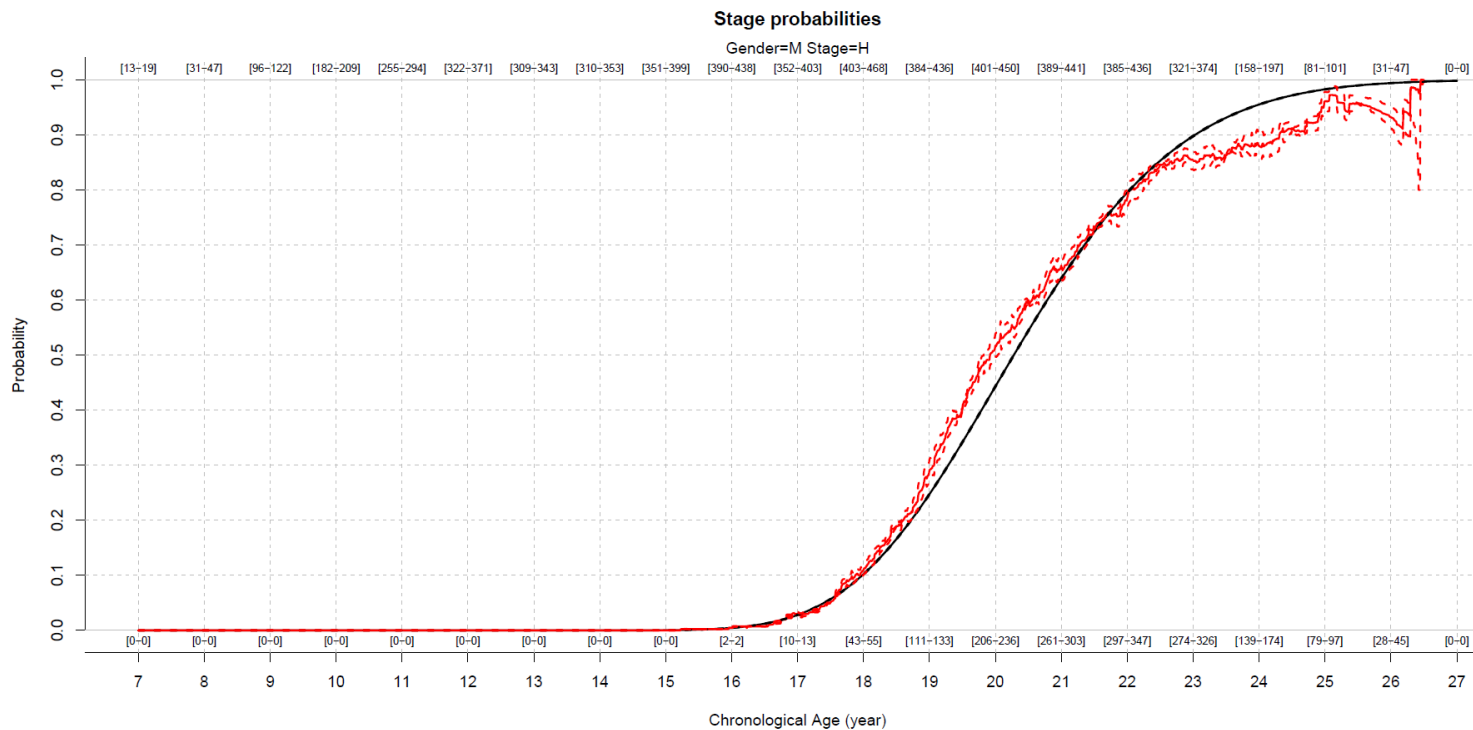


Figur B2: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 19 år for gitte kronologiske aldre.

B.3.1.2 For gutter tann

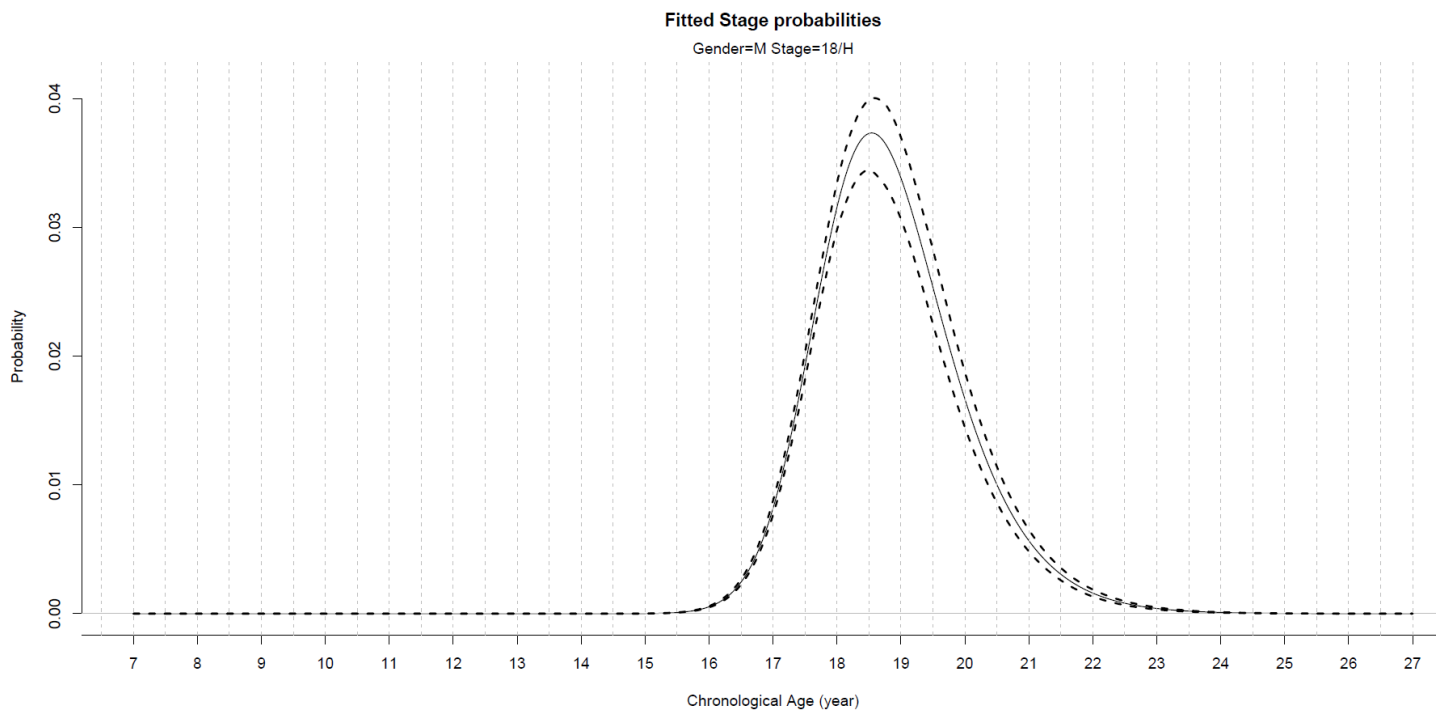


Figur B3: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med tannstadium G for gitte kronologiske aldre.

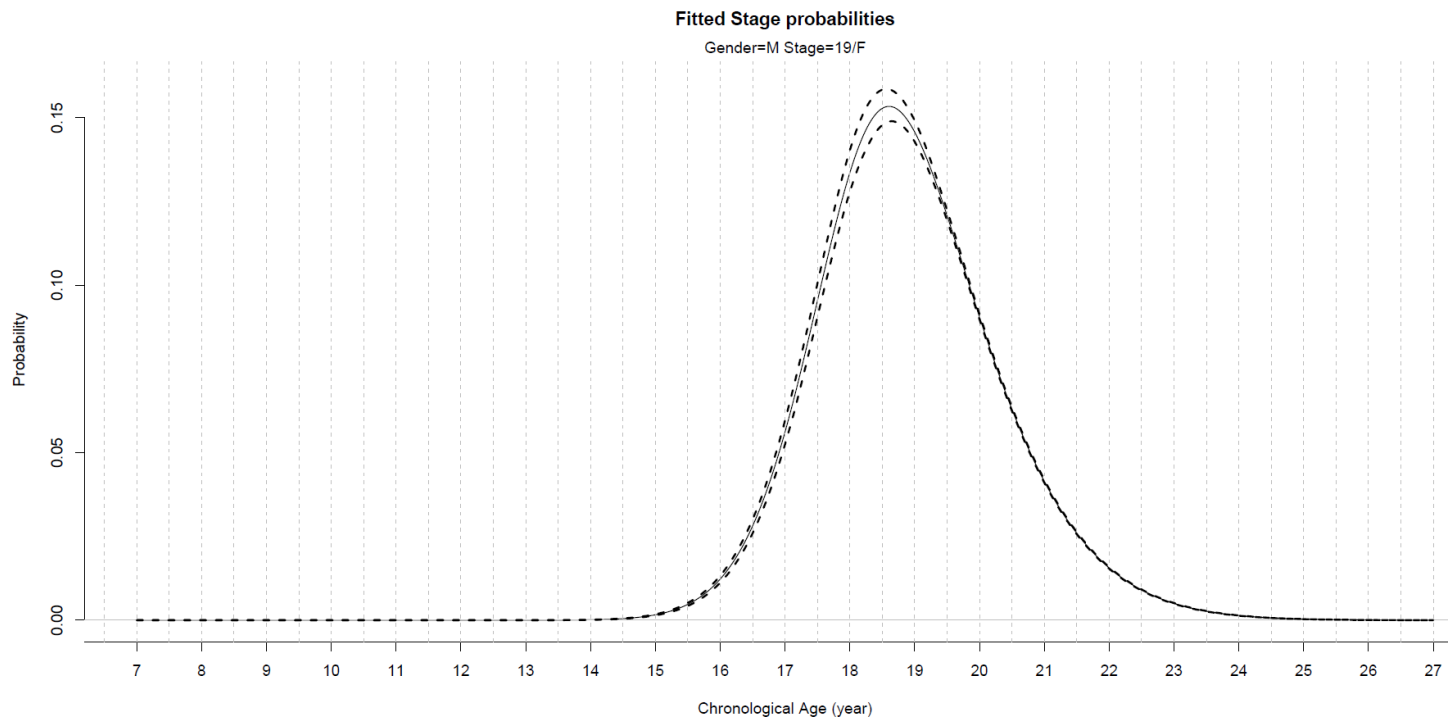


Figur B4: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med tannstadium H for gitte kronologiske aldre.

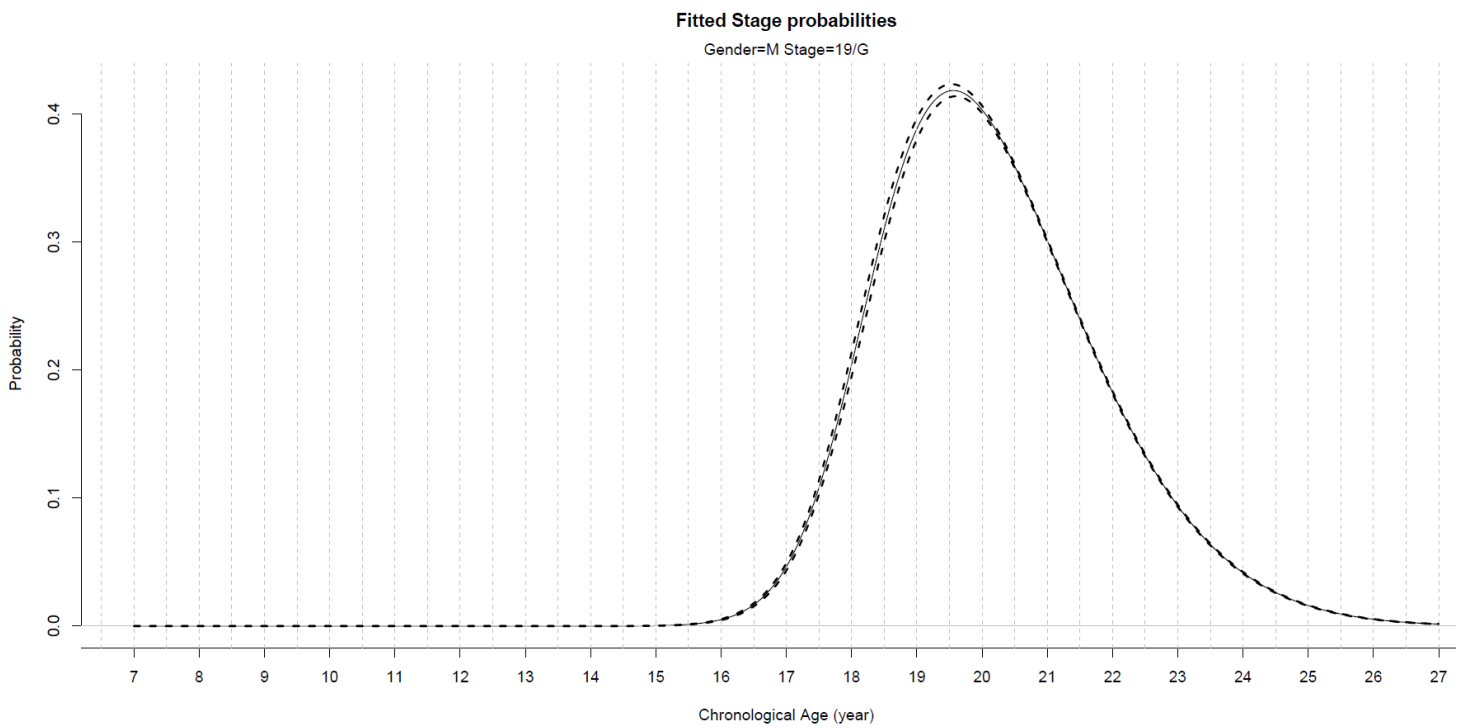
B.3.1.3 For gutter kombinert



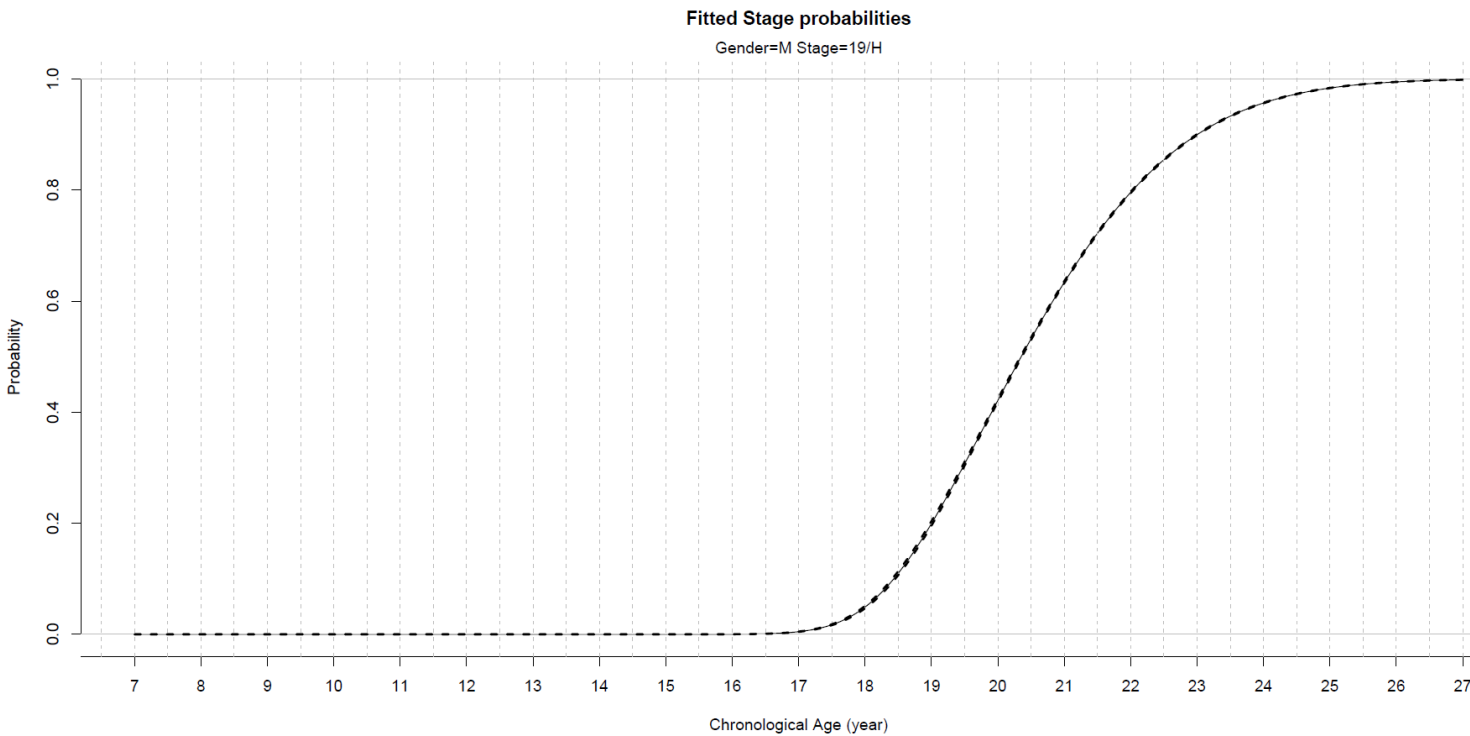
Figur B5: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skelettalder 18 år og tannstadium H for gitte kronologiske aldre.



Figur B6: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skelettalder 19 år og tannstadium F for gitte kronologiske aldre.

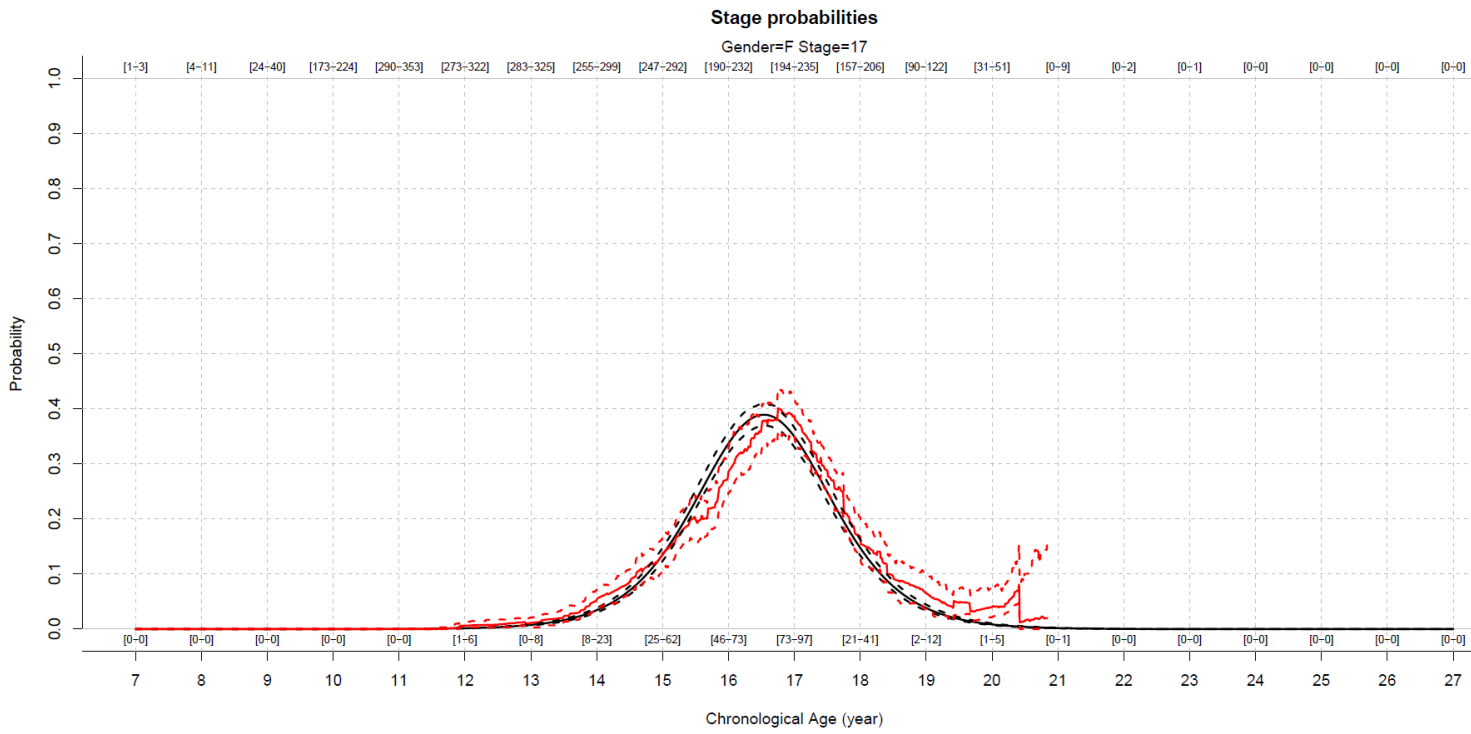


Figur B7: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 19 år og tannstadium G for gitte kronologiske aldre.

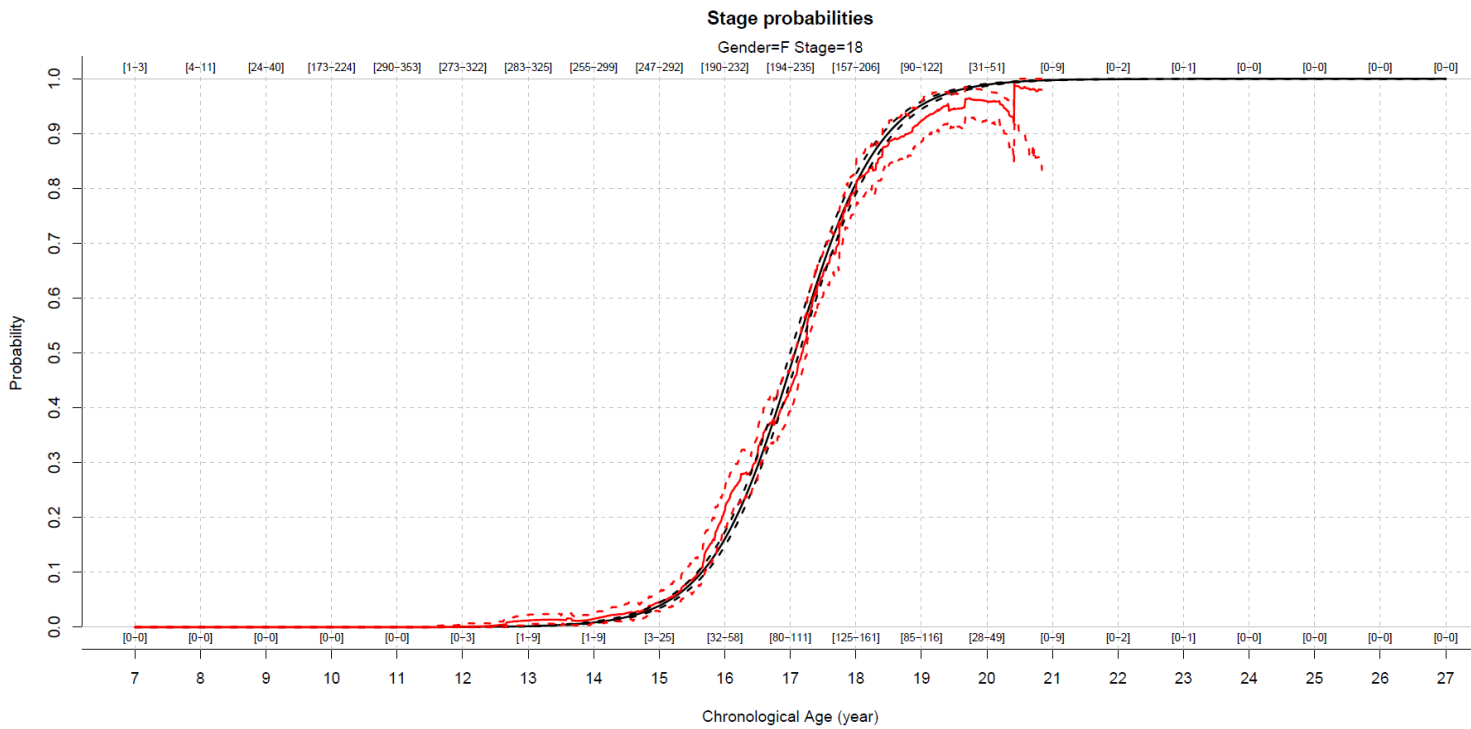


Figur B8: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med skjelettalder 19 år og tannstadium H for gitte kronologiske aldre.

B.3.1.4 For jenter hånd

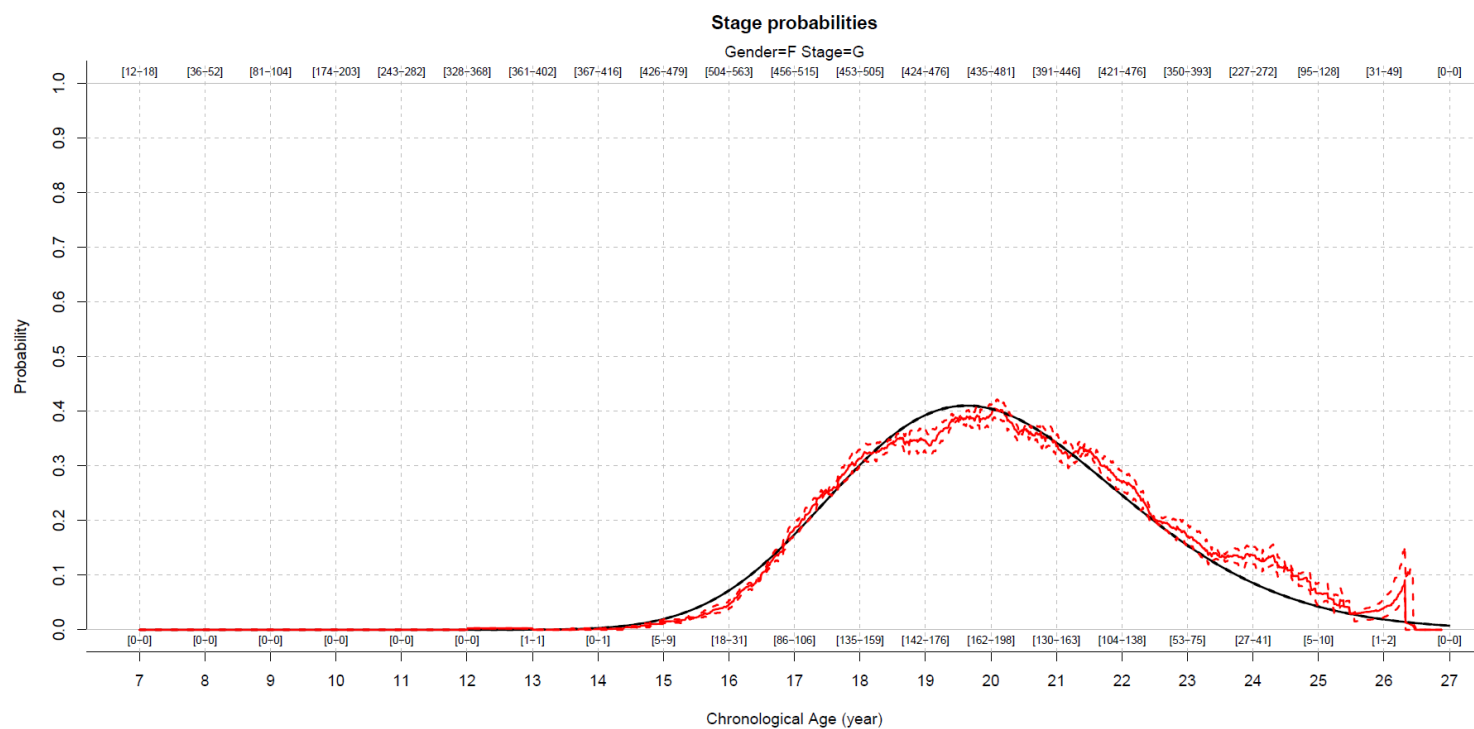


Figur B9: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skelettalder 17 år for gitte kronologiske aldre.

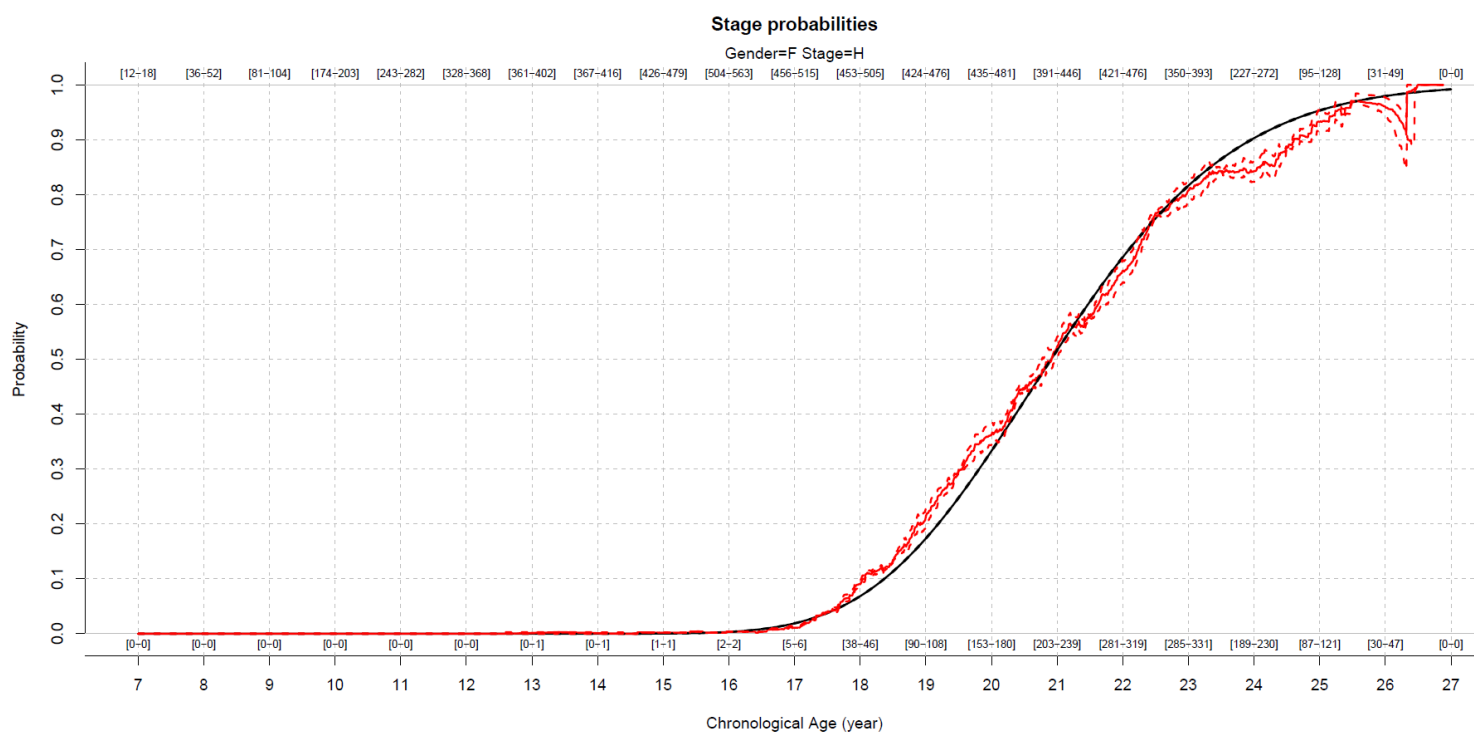


Figur B10: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skelettalder 18 år for gitte kronologiske aldre.

B.3.1.5 For jenter tann

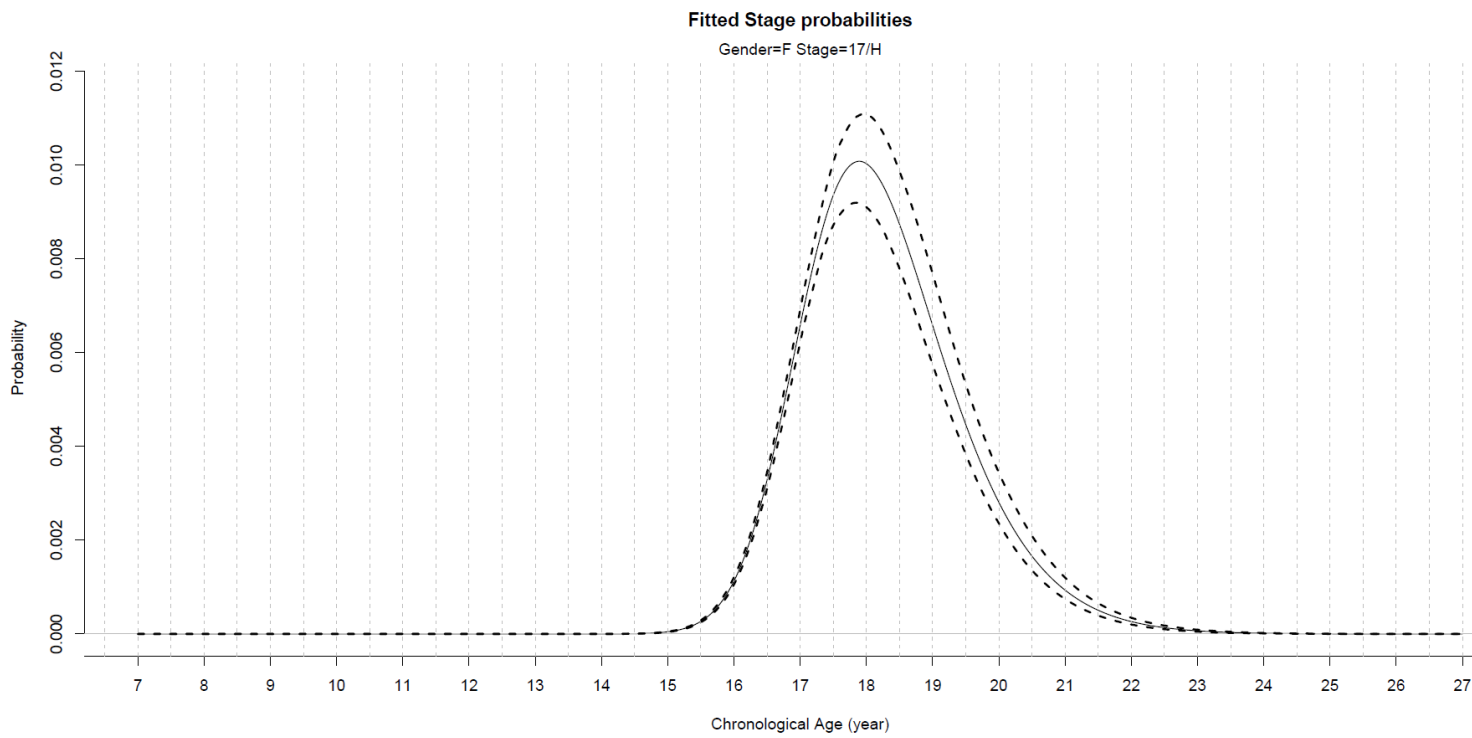


Figur B11: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med tannstadium G for gitte kronologiske aldre.

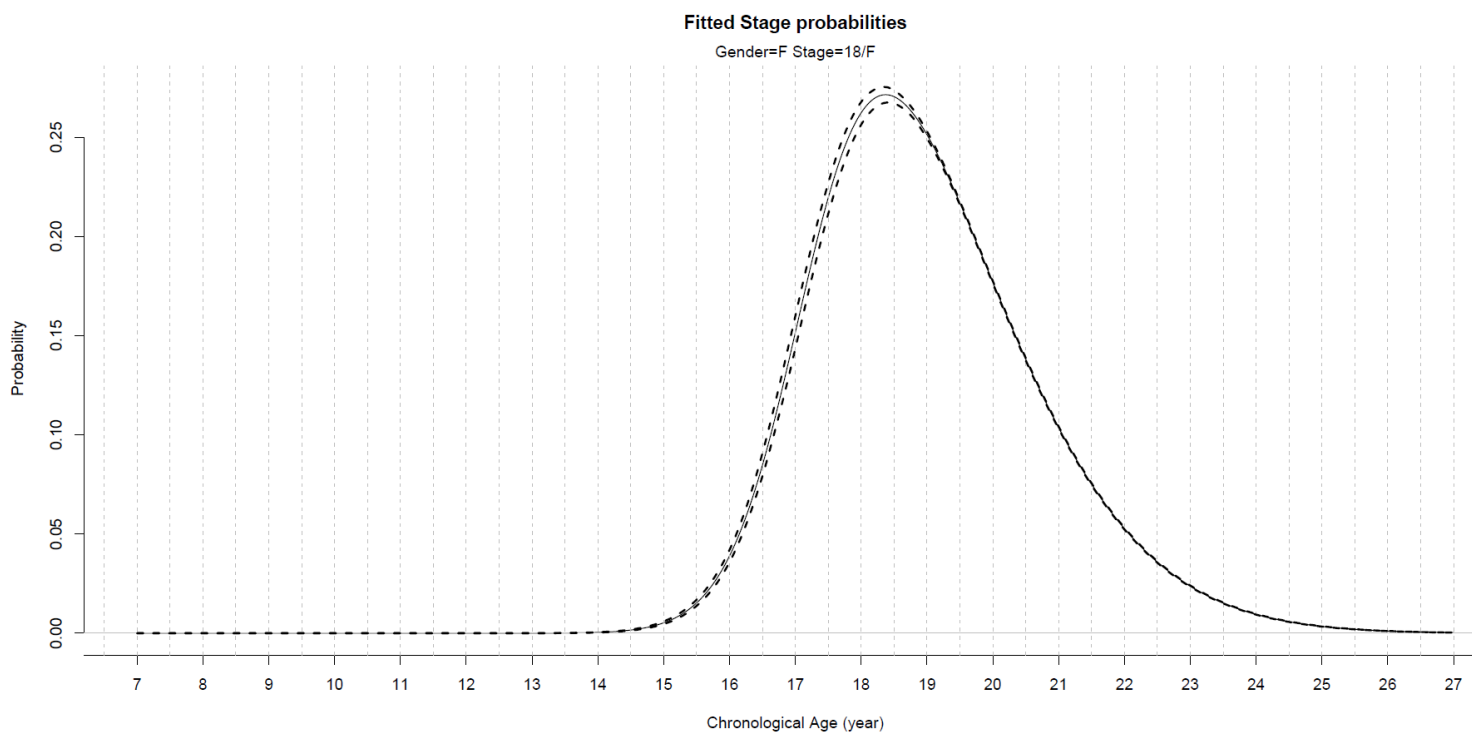


Figur B12: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med tannstadium H for gitte kronologiske aldre.

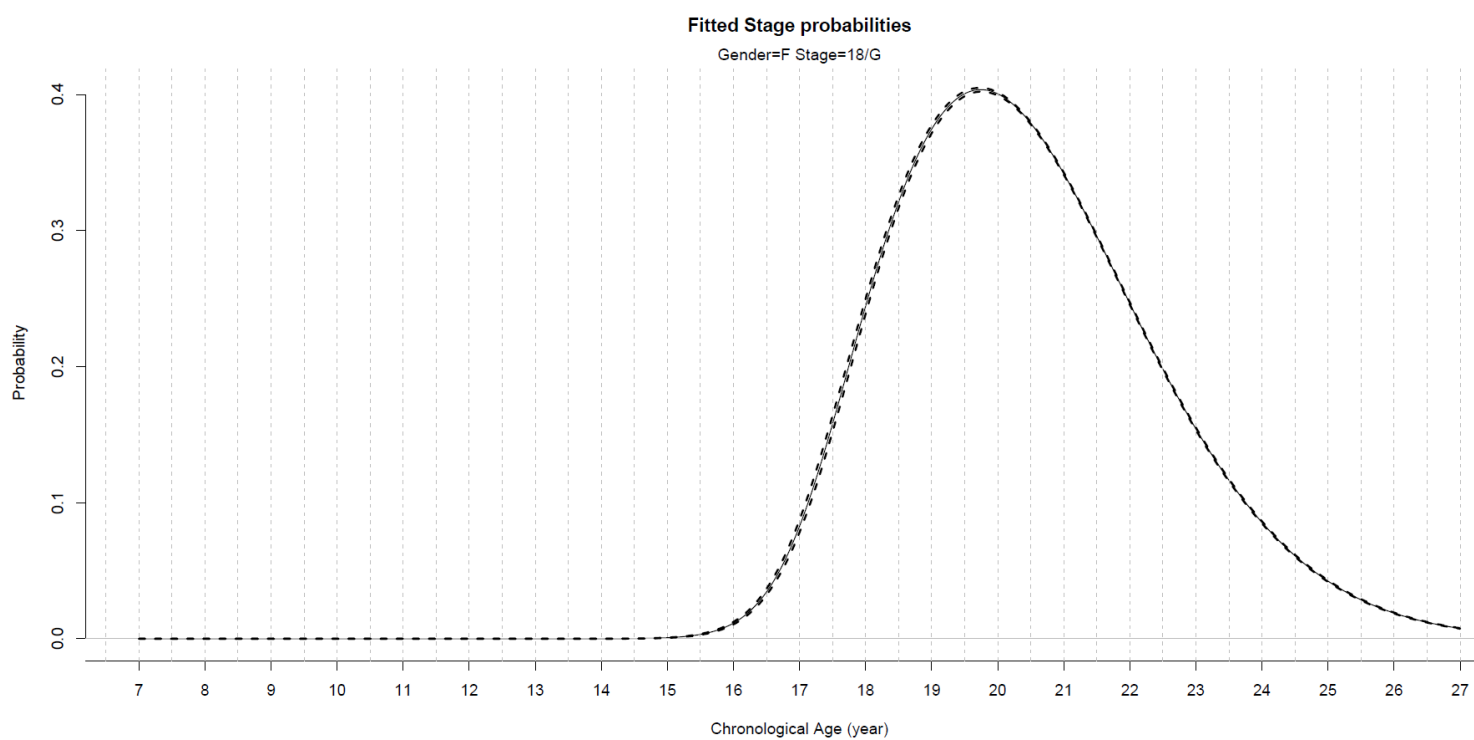
B.3.1.6 For jenter kombinert



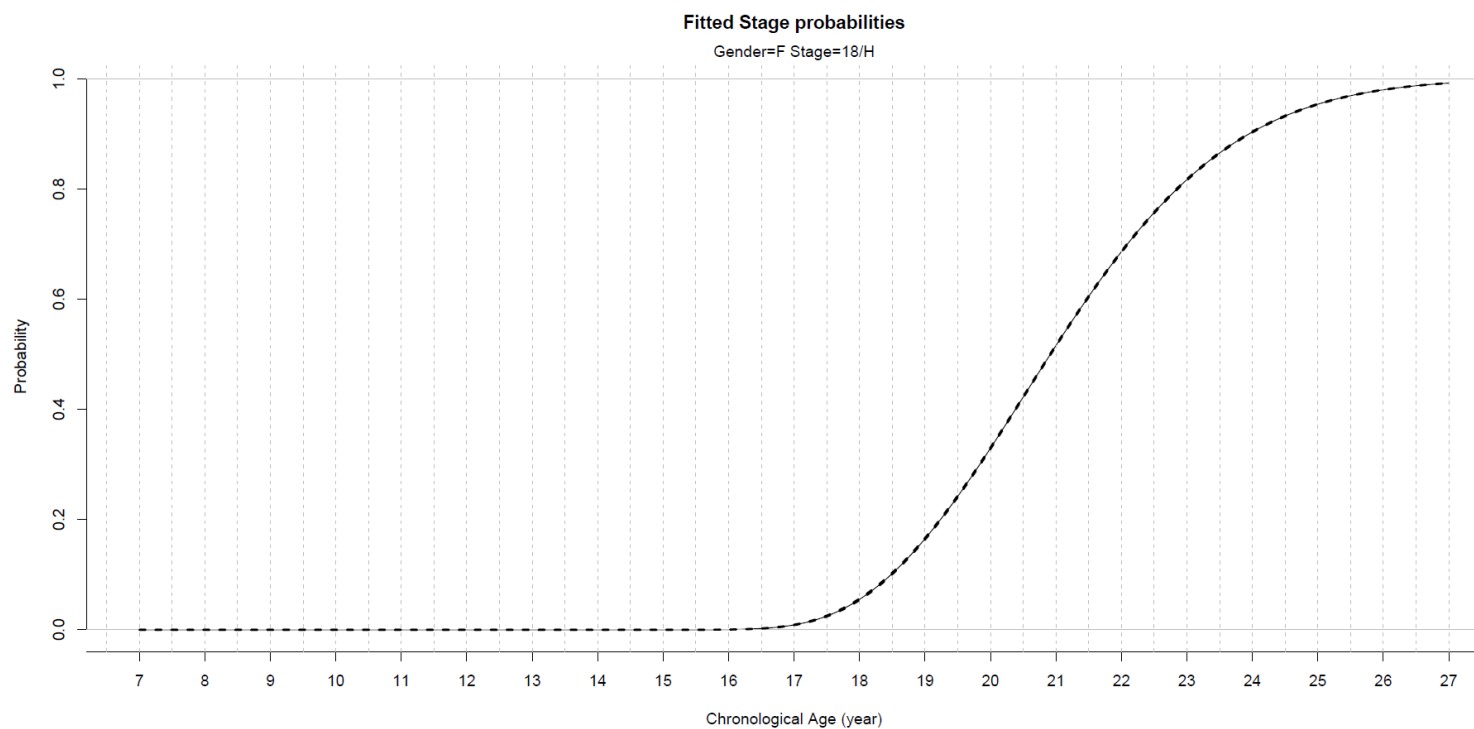
Figur B13: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skelettalder 17 år og tannstadium H for gitte kronologiske aldre.



Figur B14: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skelettalder 18 år og tannstadium F for gitte kronologiske aldre.



Figur B15: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skjelettalder 18 år og tannstadium G for gitte kronologiske aldre.



Figur B16: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skjelettalder 18 år og tannstadium H for gitte kronologiske aldre.

B.3.2 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.4 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.4.1 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.4.2 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.

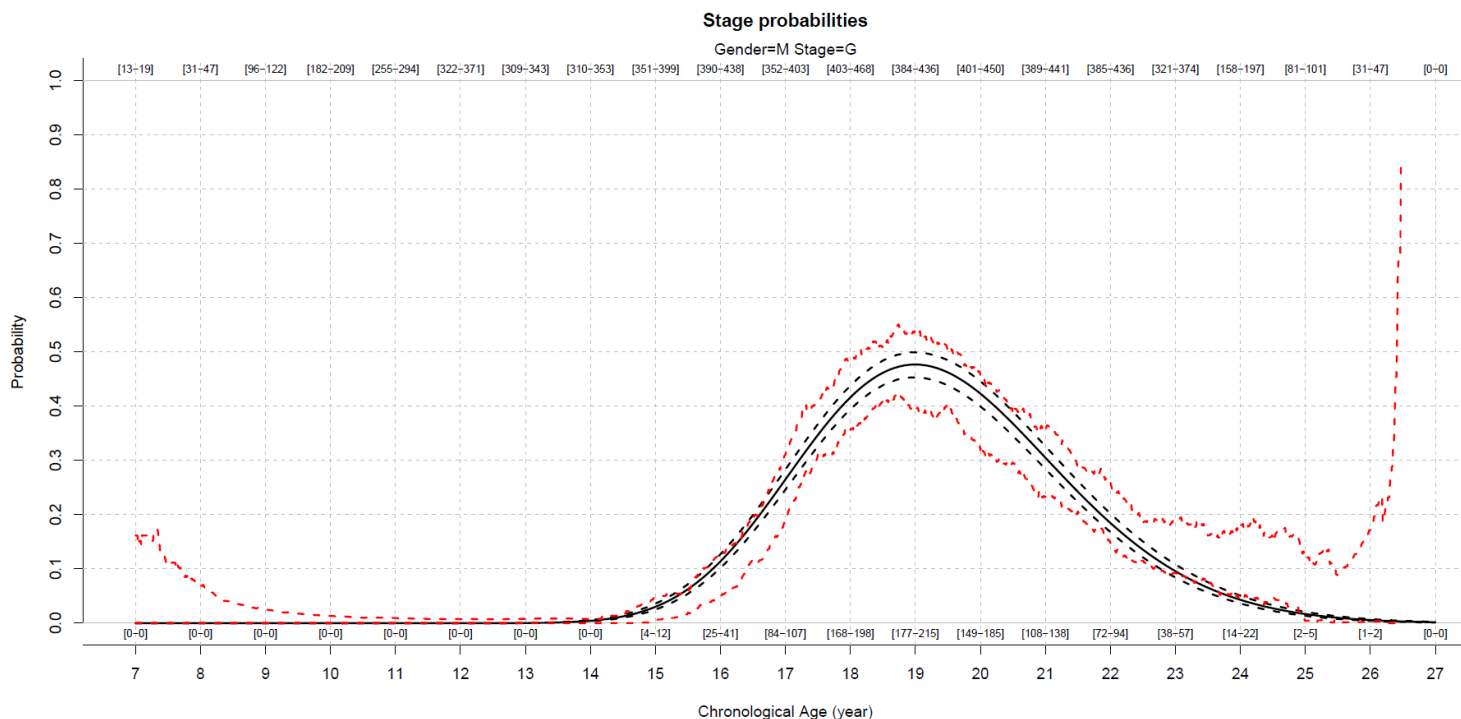
B.4.3 Oversiktsfigurer

Vi vil nå vise 95% kredibilitetsintervaller basert på ikke-parametrisk og parametriske 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.

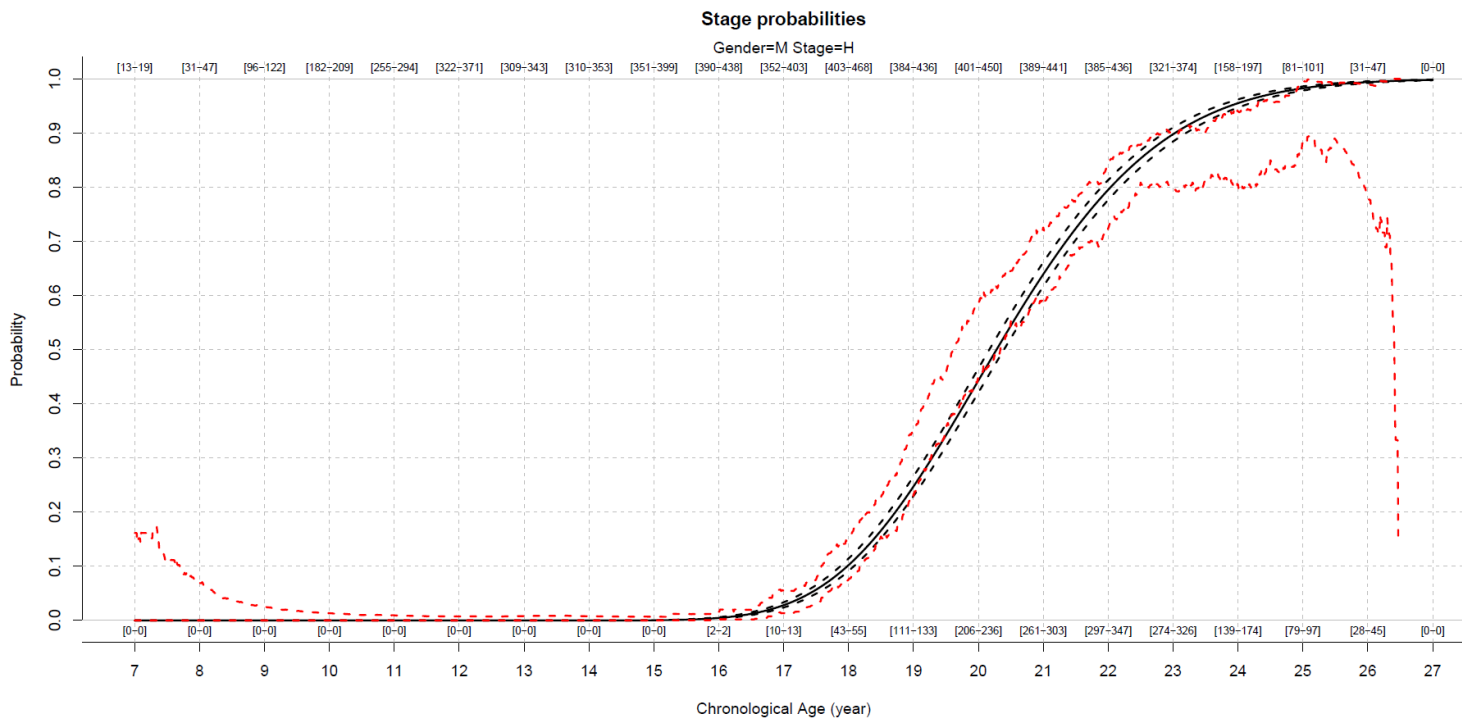
Følgende figurer nedenfor (**Figur B17-B19**) viser gjennomsnittet av de tilpassede parametriske regresjonsmodellene for stadiesannsynlighetene (sort), og 95% kredibilitetsintervaller for stadiesannsynlighetene for både den parametriske transisjonsmodellen (sort stiplet) og de ikke-parametriske sannsynlighetene (rød stiplet) over de 100 genererte datasettene.

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

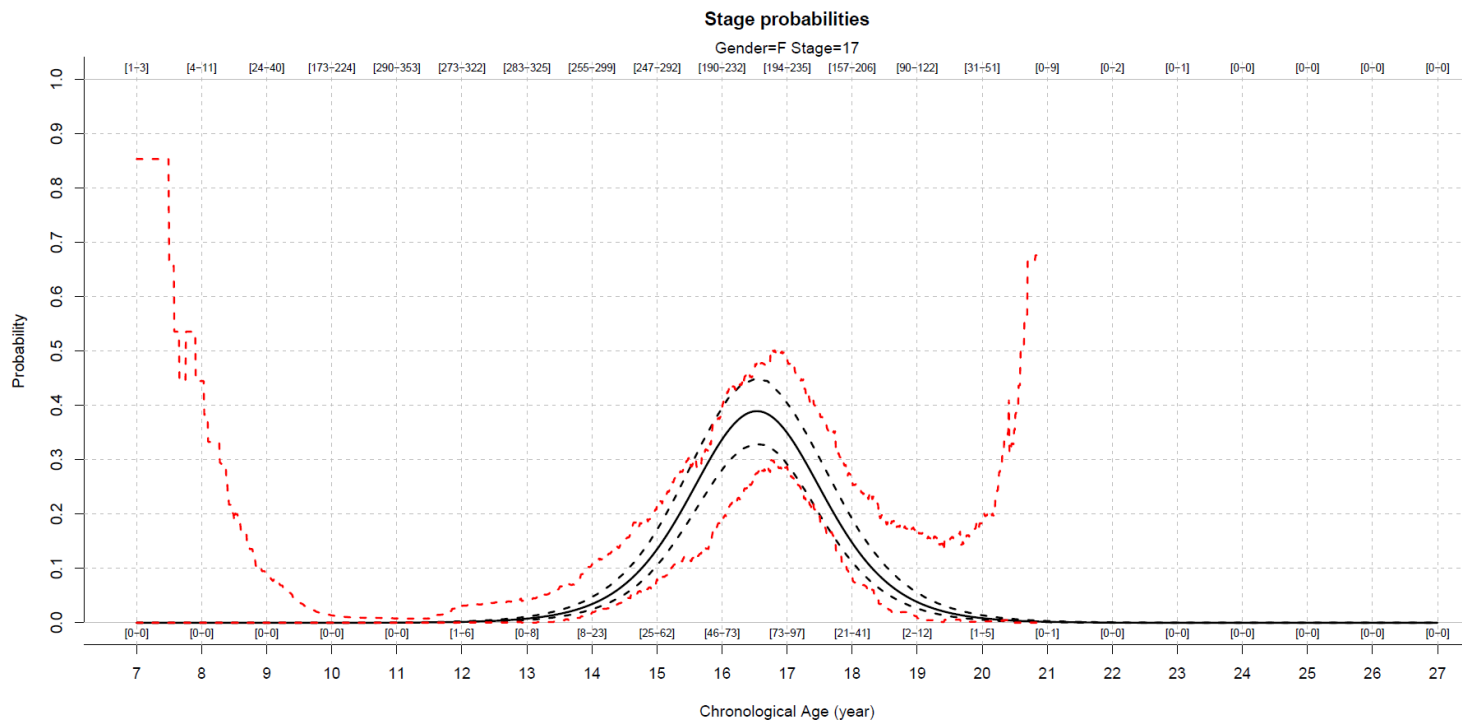
Merknad 2: Den gjennomsnittlige parametriske modellen ligger (nesten) alltid innenfor 95% kredibilitetsintervallene for sannsynlighetene basert på den ikke-parametriske modellen, noe som tyder på at modellantagelsen for den parametriske transisjonsmodellen holder.



Figur B17: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med tannstadium G for gitte kronologiske aldre.



Figur B18: Figuren viser stadiesannsynligheten for gutter med tannstadium H for gitte kronologiske aldre.



Figur B19: Figuren viser stadiesannsynligheten for jenter med skjelettalder 17 år for gitte kronologiske aldre.

B.5 Valg av øvre aldersgrenser i verktøyet.

B.5.1 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-åringer har endestadiet, som en yngre på f.eks. 25 år, forutsatt at ingen 25-åringer 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	0.09	0.07
Gutter	Tann	G	18	0.57	0.4	0.36	0.33	0.27	0.26
Gutter	Tann	H	18	0.31	0.13	0.09	0.07	0.03	0.02
Gutter	Komb.	19/F	18	0.48	0.34	0.31	0.29	0.27	0.27
Gutter	Komb.	19/G	18	0.32	0.17	0.14	0.12	0.09	0.08
Gutter	Komb.	18/H	18	0.41	0.29	0.27	0.26	0.25	0.25
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	0.54	0.35	0.3	0.27	0.2	0.19
Jenter	Tann	H	18	0.31	0.12	0.08	0.06	0.02	0.01
Jenter	Komb.	18/F	18	0.56	0.41	0.38	0.35	0.32	0.31
Jenter	Komb.	18/G	18	0.4	0.23	0.19	0.16	0.12	0.11
Jenter	Komb.	18/H	18	0.23	0.08	0.06	0.04	0.01	0.01
Gutter	Hånd	19	17	0.12	0.07	0.06	0.05	0.03	0.02
Gutter	Tann	G	17	0.25	0.18	0.16	0.14	0.12	0.11
Gutter	Tann	H	17	0.06	0.03	0.02	0.01	0.01	0
Gutter	Komb.	19/F	17	0.14	0.1	0.09	0.08	0.08	0.08
Gutter	Komb.	19/G	17	0.05	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01
Gutter	Komb.	18/H	17	0.06	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
Jenter	Hånd	18	17	0.22	0.15	0.13	0.11	0.07	0.06
Jenter	Tann	G	17	0.23	0.15	0.13	0.11	0.09	0.08
Jenter	Tann	H	17	0.07	0.03	0.02	0.01	0.01	0
Jenter	Komb.	18/F	17	0.19	0.14	0.13	0.12	0.11	0.11
Jenter	Komb.	18/G	17	0.09	0.05	0.04	0.04	0.03	0.02
Gutter	Tooth	G	16	0.08	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
Jenter	Hånd	18	16	0.06	0.04	0.04	0.03	0.02	0.02
Jenter	Tann	G	16	0.07	0.05	0.04	0.03	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.5.2 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 aldre 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

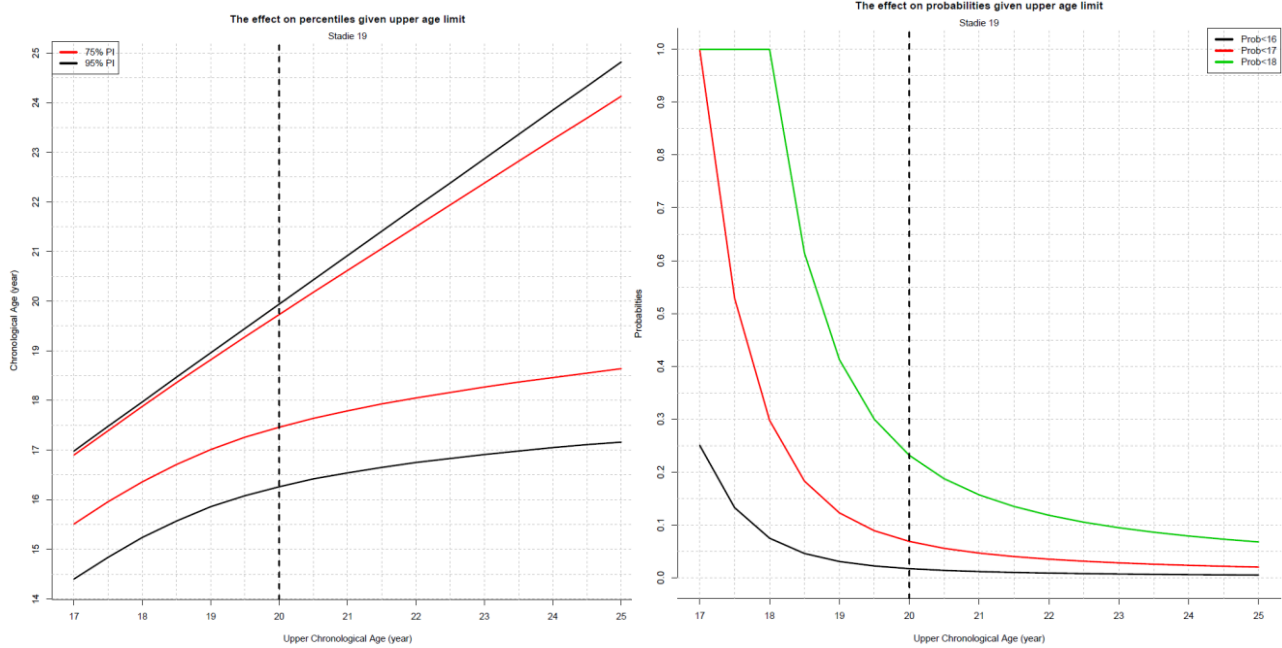
Tabell B4: Tabellen gir en oversikt over definert øvre alder til den antatte aldersfordelingen for de ulike metodene og kjønn, som brukes i verktøyet.

B.5.3 Oversiktsfigurer over effekten av antatt øvre alder

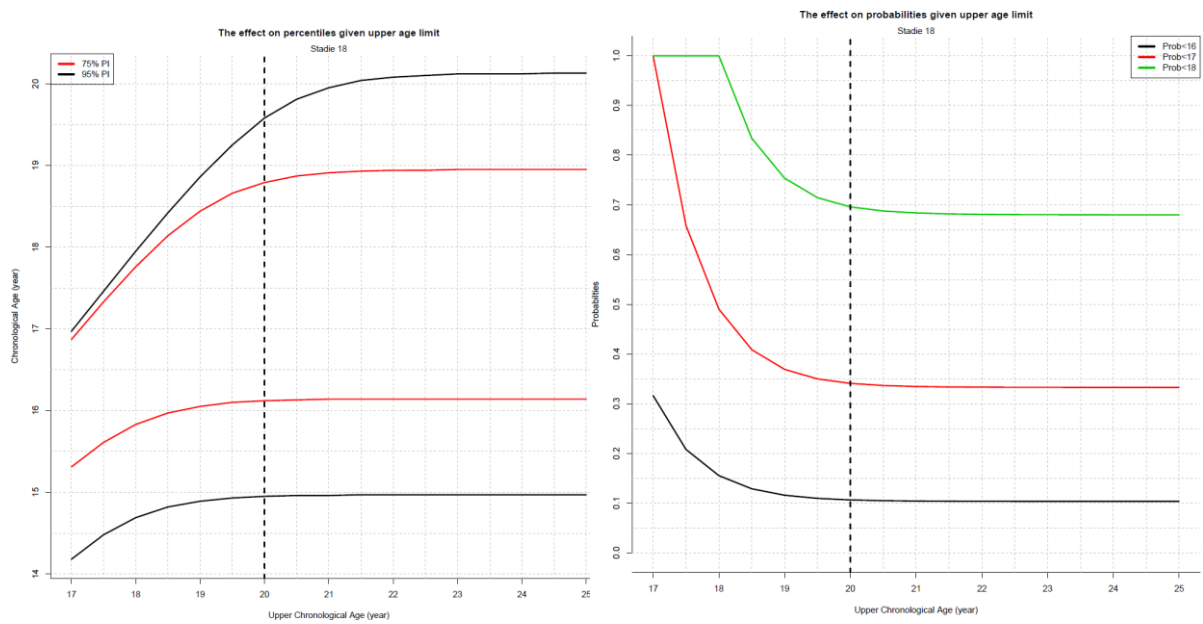
Følgende figurer (**Figur B20-B35**) i seksjonene **B.5.3.1-B.5.3.6** viser effekten av å anta forskjellige øvre aldre for å snu om tilbake til å beskrive fordelingen av kronologisk alder for gitte stadier.

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.5.3.1 Effekt for gutter Hånd skjelettalder 18 og 19 år

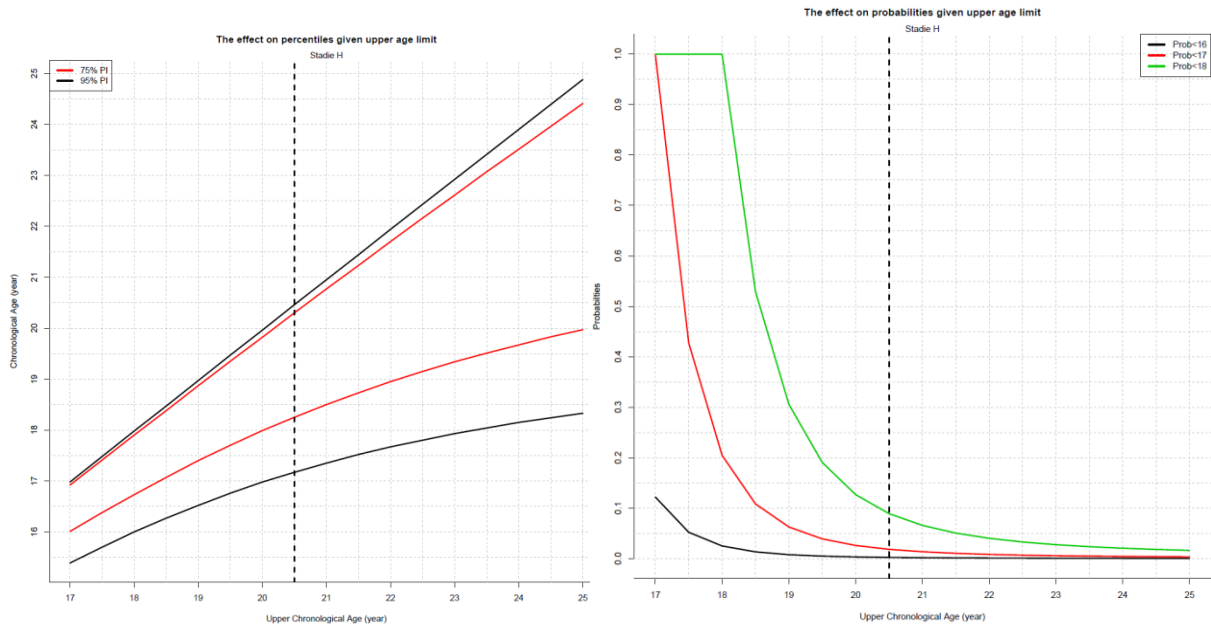


Figur B20: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med skjelettalder 19 år.

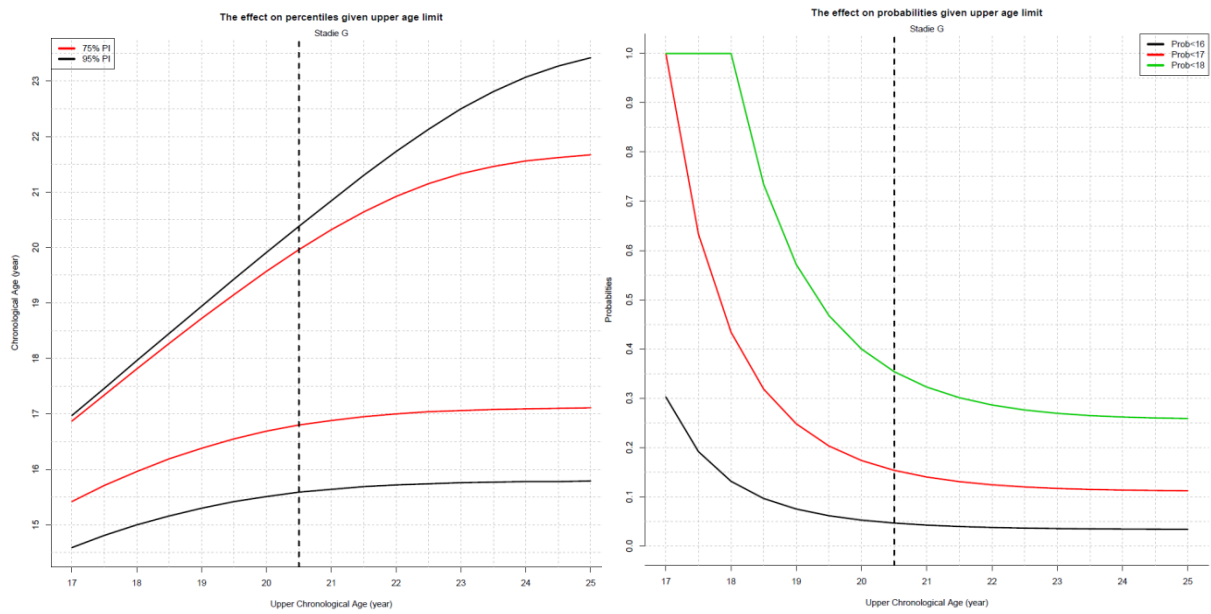


Figur B21: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med skjelettalder 18 år.

B.5.3.2 Effekt for gutter Tannstadiene G og H

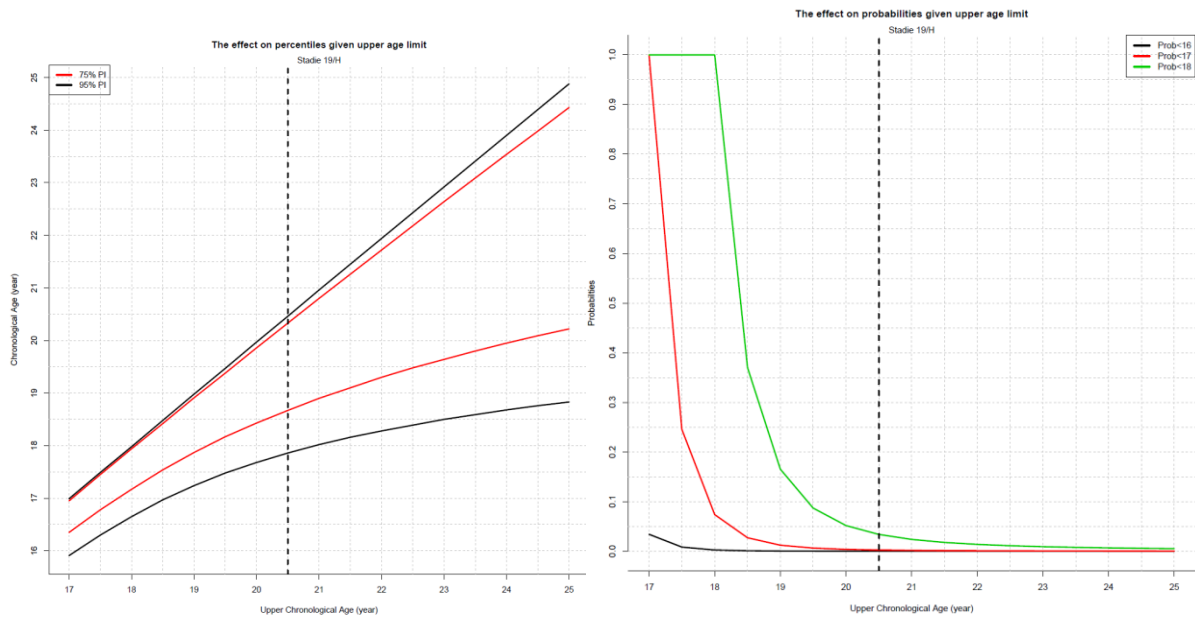


Figur B22: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med tannstadium H.

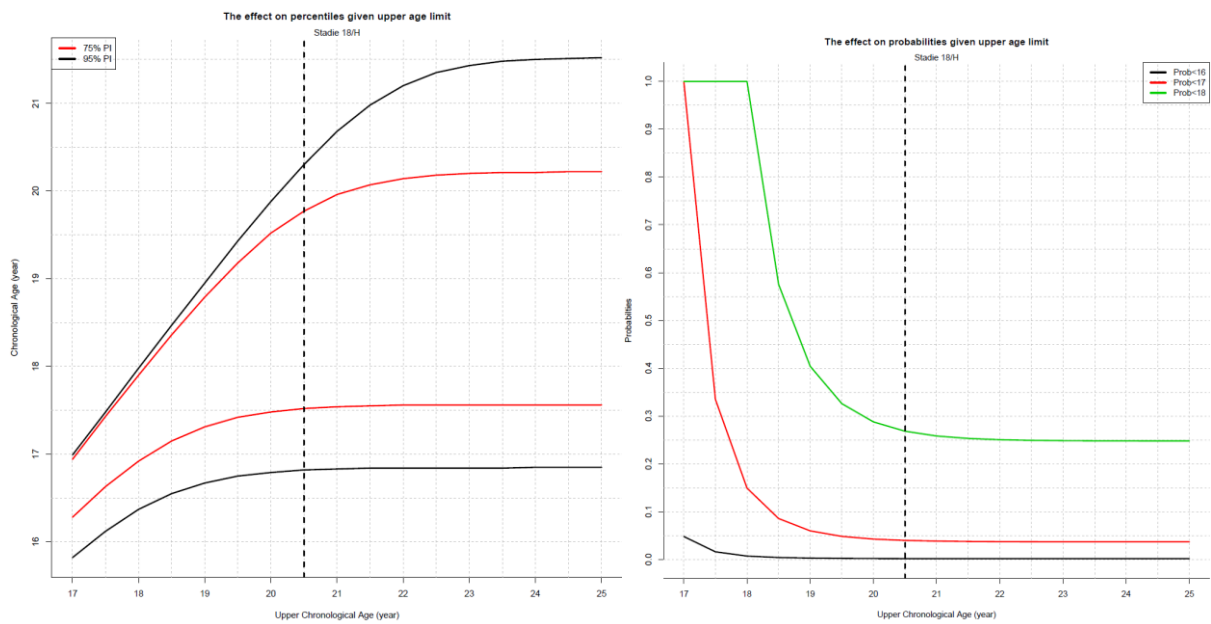


Figur B23: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med tannstadium G.

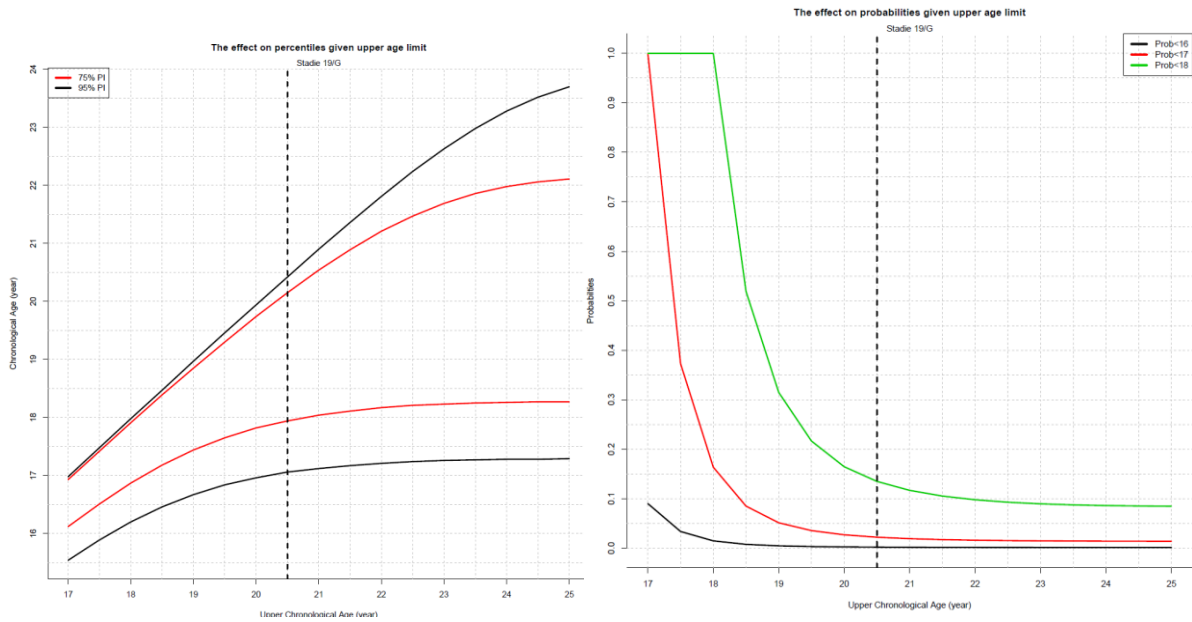
B.5.3.3 Effekt for gutter Kombinerte stadier 19/F, 19/G, 18/H og 19/H



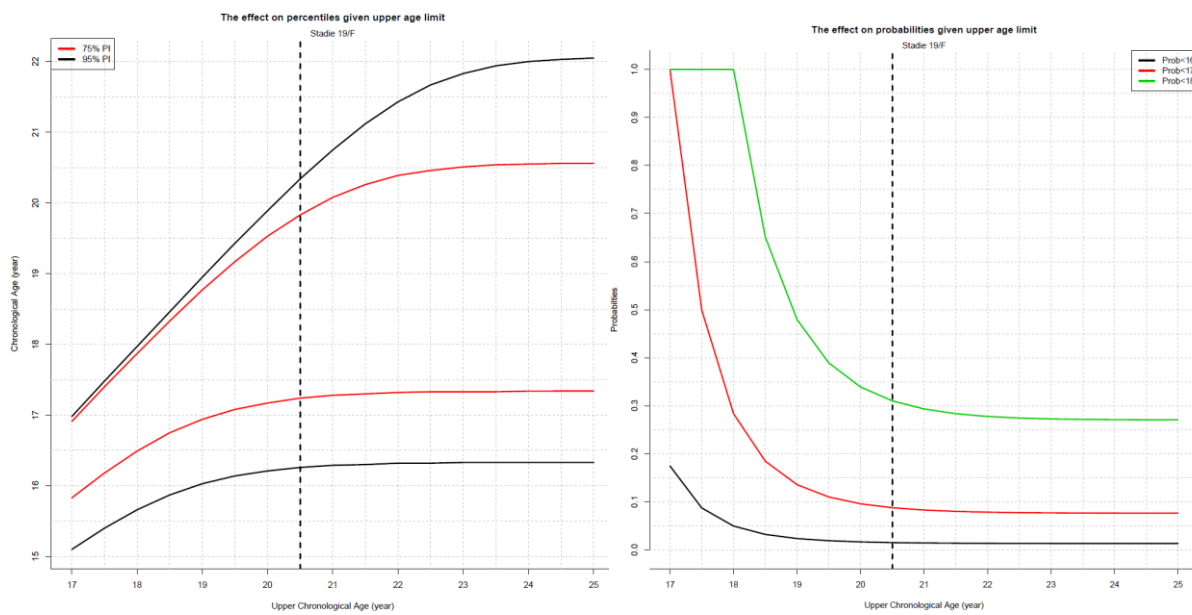
Figur B24: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med kombinasjonen skjelettalder 19 år og tannstadium H.



Figur B25: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med kombinasjonen skjelettalder 18 år og tannstadium H.

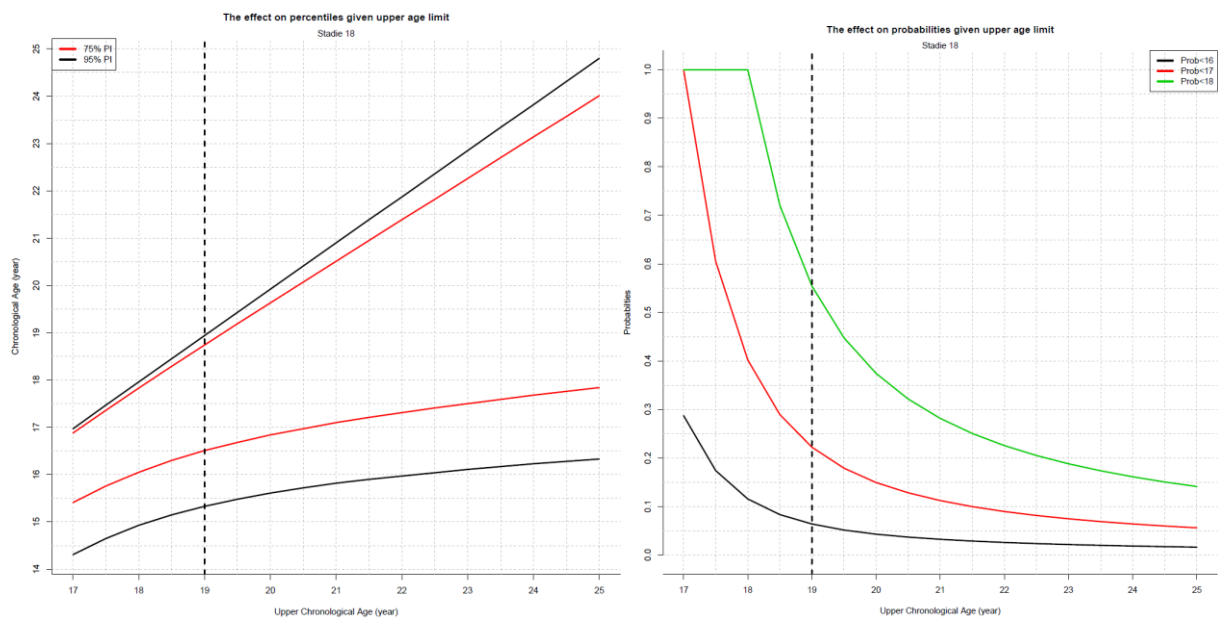


Figur B26: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med kombinasjonen skjelettalder 19 år og tannstadium G.

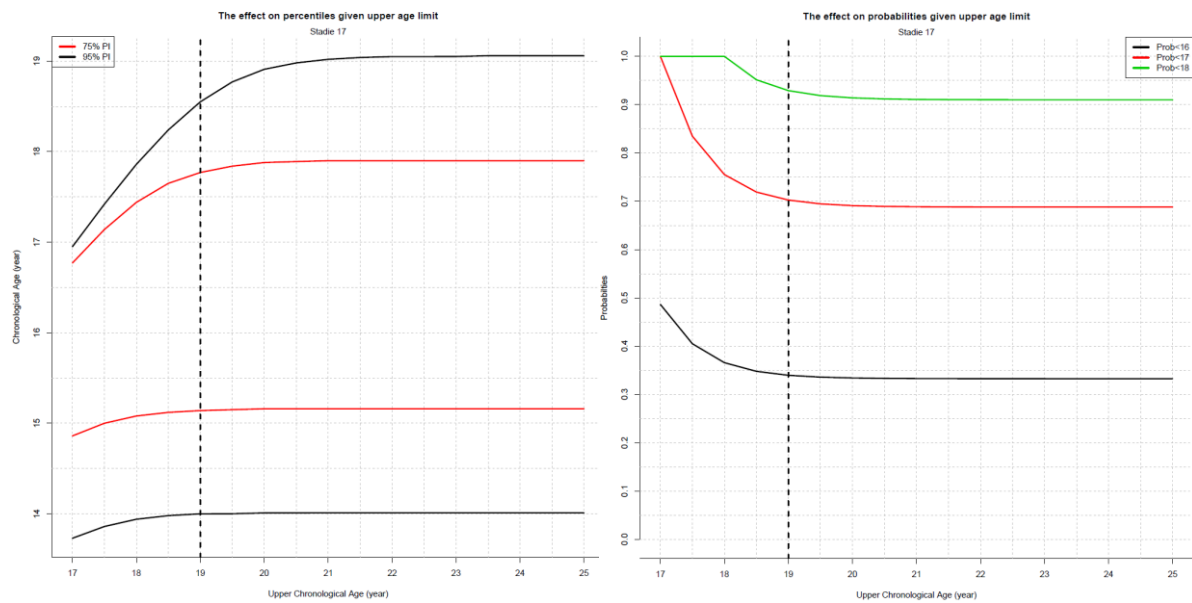


Figur B27: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for gutter med kombinasjonen skjelettalder 19 år og tannstadium F.

B.5.3.4 Effekt for jenter Hånd skjelettalder 17 og 18 år

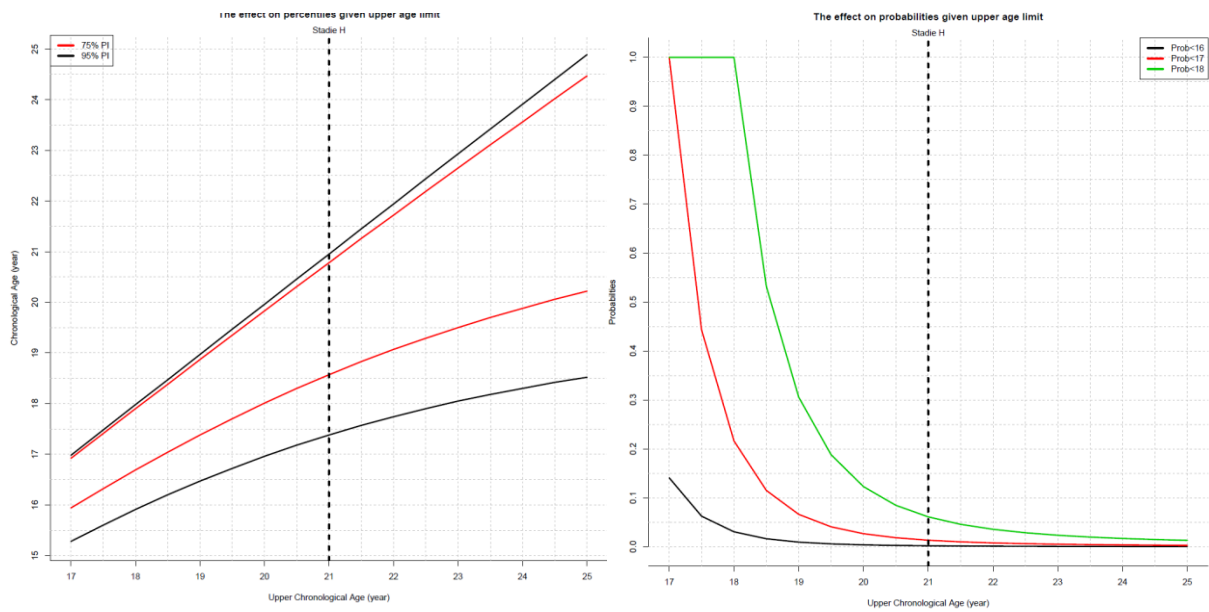


Figur B28: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med skjelettalder 18 år.

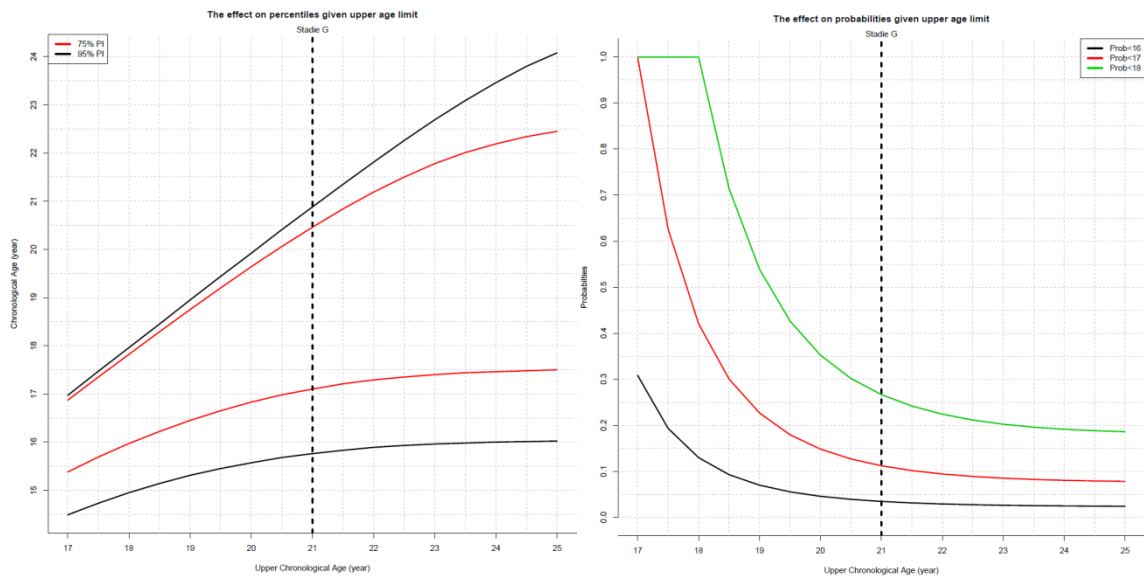


Figur B29: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med skjelettalder 17 år.

B.5.3.5 Effekt for jenter Tannstadiene G og H

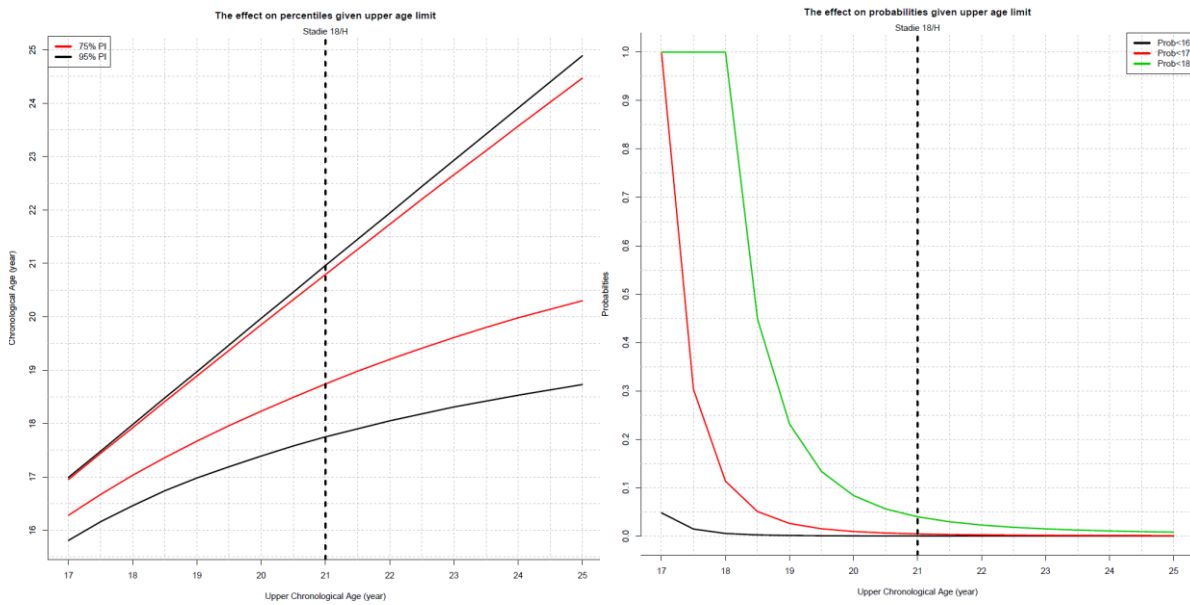


Figur B30: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med tannstadium H.

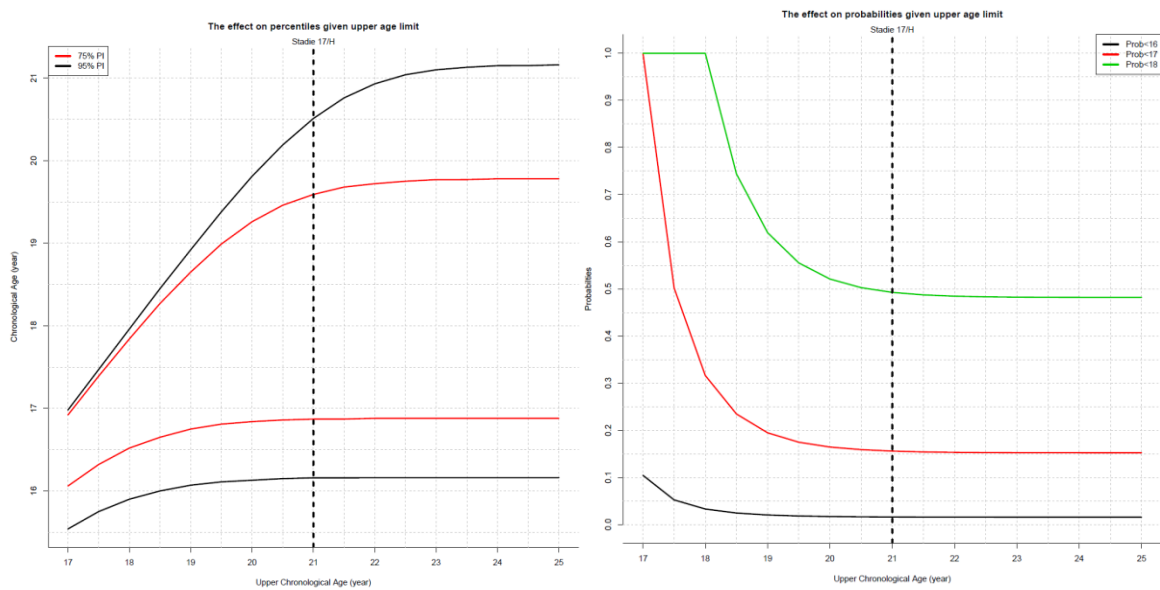


Figur B31: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med tannstadium G.

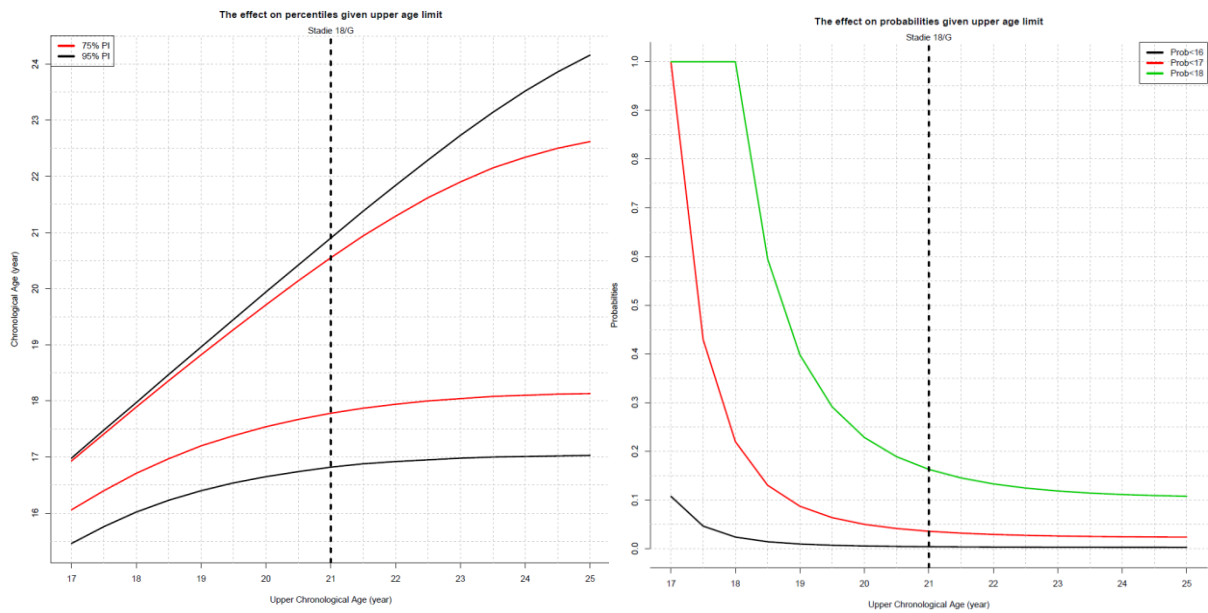
B.5.3.6 Effekt for Jenter Kombinerte stadier 18/F, 18/G, 17/H og 18/H



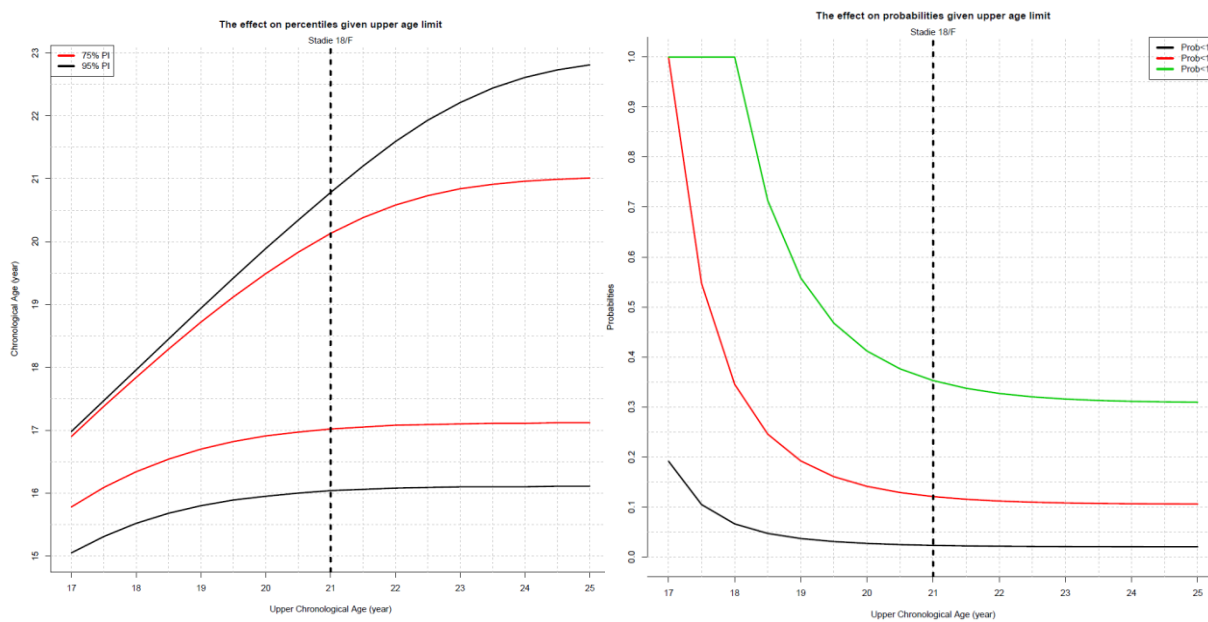
Figur B32: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med kombinasjonen skjelettalder 18 år og tannstadium H.



Figur B33: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med kombinasjonen skjelettalder 17 år og tannstadium H.



Figur B34: Figuren viser prediksjonsintervaller og sannsynligheter for jenter med kombinasjonen skjelettalder 18 år og tannstadium G.



Figur B35: 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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Yee TW. VGAM: Vector Generalized Linear and Additive Models 2017 [Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=VGAM>].
9. Gelbrich B, Frerking C, Weiss S, Schwardt 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.
10. 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. *European Radiology*. 2017;27(3):1032-43.