

Aus der Poliklinik für Kieferorthopädie

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Direktorin: Professor Dr. med. dent. Angelika Stellzig-Eisenhauer

**Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Speichel bei Säuglingen  
als  
Biomarker für das dreidimensionale Kopfwachstum  
im ersten Lebensjahr**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julian Hirschfeld

aus Mainberg

Mainberg, August 2021

Referent: Prof. Dr. med. dent. Philipp Meyer-Marcotty

Korreferent: Prof. Dr. med. Ralf-Ingo Ernestus

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2021

Der Promovend ist Zahnarzt

**Meiner lieben Familie  
in größter Dankbarkeit gewidmet**



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Biomarker des Knochenstoffwechsels zur Wachstumsdiagnostik.....	2
1.2	Die alkalische Phosphatase .....	3
1.2.1	Übersicht .....	3
1.2.2	Aktivität der alkalischen Phosphatase während der Wachstumsphase .....	4
1.2.3	Die alkalische Phosphatase im Speichel .....	5
1.3	Der Speichel .....	6
1.3.1	Produktion, Zusammensetzung und Bedeutung des Speichels.....	6
1.3.2	Gewinnung von Speichelproben .....	7
1.4	Der lagerungsbedingte Plagiocephalus .....	8
1.4.1	Wachstum und Entwicklung des Schädels .....	8
1.4.2	Asymmetrische Schädelanomalien .....	10
1.5	Ziel dieser Arbeit.....	13
2	Material und Methoden .....	14
2.1	Probanden .....	14
2.2	Datenakquisition .....	14
2.3	Gewinnung und Aufarbeitung der Speichelproben .....	15
2.4	Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase .....	18
2.5	Akquisition der 3D-Daten der Kopfoberfläche .....	20
2.5.1	Analyse der 3D-Daten: Virtuelle Registrierung .....	21
2.5.2	Analyse der 3D-Daten: kephalometrische Parameter.....	24
2.6	Parameter für die statistische Auswertung .....	27
2.7	Methodik der Messreihe .....	30
2.8	Statistische Methoden.....	34
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Allgemeine Daten .....	37
3.2	Messtermine .....	39
3.3	Reproduzierbarkeit der Messparameter .....	39
3.4	Alkalische Phosphatase .....	40
3.5	Kopfumfang.....	45
3.5.1	Geburtsparameter und Kopfumfang .....	47

3.5.2 Alter und Kopfumfang.....	47
3.5.3 Alkalische Phosphatase und Kopfumfang.....	50
3.6 Kopfbreite.....	53
3.6.1 Geburtsparameter und Kopfbreite .....	54
3.6.2 Alter und Kopfbreite.....	55
3.6.3 Alkalische Phosphatase-Aktivität und Kopfbreite .....	58
3.7 Kopflänge .....	61
3.7.1 Geburtsparameter und Kopflänge.....	62
3.7.2 Alter und Kopflänge .....	63
3.7.3 Alkalische Phosphatase-Aktivität und Kopflänge.....	66
3.8 Kopfvolumen.....	69
3.8.1 Geburtsparameter und Kopfvolumen .....	70
3.8.2 Alter und Kopfvolumen.....	71
3.8.3 Alkalische Phosphatase-Aktivität und Kopfvolumen .....	74
4 Diskussion .....	78
4.1 Diskussion der Methodik.....	78
4.2 Non-invasive 3D-Stereophotogrammetrie und non-invasive Bestimmung eines Biomarker des Knochenstoffwechsels im Säuglingsalter .....	80
4.3 Diskussion der Messergebnisse .....	82
5 Zusammenfassung .....	87
6 Literaturverzeichnis .....	89
7 Abkürzungsverzeichnis .....	99
8 Abbildungsverzeichnis .....	100
9 Tabellenverzeichnis .....	105
10 Anhang .....	107

## 1 Einleitung

Speichel ist ein Sekret, welches aus den Kopfspeicheldrüsen (Glandulae parotideae, Glandulae submandibulares und sublinguales) und mehreren kleinen Glandulae der Mundschleimhaut sezerniert wird [1]. Bislang sind zahlreiche Biomarker bei unterschiedlichen Patientengruppen aus Speichel analysiert worden [2-4]. In einer vorangegangenen Arbeit konnte bereits die alkalische Phosphatase bei Jugendlichen aus dem Speichel bestimmt und mit röntgenologischen Daten aus der kieferorthopädischen Therapie korreliert werden [5]. Somit könnte die Messung der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Speichel einen potenziellen non-invasiven Biomarker zur Bestimmung der Wachstumsschübe darstellen.

Bei Säuglingen im ersten Lebensjahr ist bislang noch keine Analyse des Speichels bekannt. Ob eine standardisierbare Methode zur Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Speichel von Säuglingen im ersten Lebensjahr entwickelt werden kann, soll anhand dieser Dissertation erstmals untersucht werden.

Ein weiterer Aspekt ist die Entwicklung von Wachstumsstörungen im ersten Lebensjahr. Das Kopfwachstum im ersten Lebensjahr unterliegt einer Dynamik in allen drei Dimensionen. Bedeutend ist dies u.a. für die Entwicklung von wachstumsbedingten Deformitäten. Seit der „*back to sleep campaign*“ im Jahre 1992 war ein signifikanter Anstieg des lagerungsbedingten Plagiocephalus zu verzeichnen [6]. Diese Zunahme entwickelte sich zeitgleich mit der Empfehlung „Kinder nicht mehr in Bauchlage schlafen zu lassen“ [7, 8], um den plötzlichen Kindstod zu vermeiden.

Der einseitige lagerungsbedingte Plagiocephalus ist die häufigste im Säuglingsalter auftretende Kopfdeformität [7, 8]. Mittlere und auch ausgeprägte Kopfdeformitäten können in der Regel, bei rechtzeitiger Erkennung und Therapiebeginn, mittels konservativer Therapie [9-11], bestehend aus Positionsbehandlung, physiotherapeutischer und/oder osteopathischer Therapie sowie gegebenenfalls einer Helmbehandlung, zufriedenstellend behandelt werden [12].

Die Analyse des Kopfwachstums ist non-invasiv mit einer 3D-Bildgebung möglich [13-16]. Es sollen longitudinal in regelmäßigen Intervallen Daten über das Wachstum mit Hilfe eines Scanners (3dMD®, Atlanta, GA, USA) erhoben werden.

## 1 Einleitung

Die Ergebnisse aus der Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase sowie der Analyse des 3D-Kopfwachstums im Speichel der Säuglinge können im Anschluss miteinander verglichen werden.

Es soll geprüft werden, ob longitudinal eine Assoziation zwischen Konzentrationsänderungen der alkalischen Phosphatase und Wachstumsveränderungen des Säuglingskopfes besteht. So könnten in Zukunft zwei potenzielle non-invasive Methoden etabliert werden, anhand derer das Kopfwachstum von Babys untersucht werden könnte.

### **1.1 Biomarker des Knochenstoffwechsels zur Wachstumsdiagnostik**

Im Fachbereich der Kieferorthopädie wurde in den vergangenen Jahren der richtige Behandlungszeitpunkt kontrovers diskutiert. Die Entscheidung des kieferorthopädischen Therapiezeitpunkts ist von der Wachstumsgeschwindigkeit des Patienten und der vorliegenden Anomalie, die gelegentlich im direkten Bezug zu den Funktionsstörungen im Bewegungsapparat steht, abhängig [17]. Deshalb ist die Kenntnis über Stand und Ablauf der skelettalen Entwicklung für die Planung der kieferorthopädischen Behandlung von enormer Wichtigkeit [17].

Bei der Anwendung radiologischer Methoden zur Wachstumsdiagnostik wird der Patient einer zellschädigenden Strahlenbelastung ausgesetzt. Zur Vermeidung dieser werden andere diagnostische Mittel erforscht [14,18,19]. Um zum Beispiel das Wachstum zu untersuchen, liegt es nahe, spezifische Enzyme, sogenannte Biomarker, heranzuziehen, welche eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel spielen. Der Knochen unterliegt einem ständigen Umbauprozess. Biomarker der Knochenformation sind beispielsweise die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP–Bone: bone-specific alkaline phosphatase), Osteocalcin (OCN: Dominantes nichtkollagenes Protein der Knochenmatrix) und Peptide des Prokollagens Typ 1. Biomarker der Knochenresorption sind Pyridinolin, Desoxypyridinolin und quervernetzte Telopeptide des Kollagen Typ 1 [20]. Dies ist eine kleine Auswahl aus der mittlerweile bekannten Menge der Biomarker des Knochenstoffwechsels. Alle oben genannten Parameter lassen sich im Blut und im Urin nachweisen.



## 1 Einleitung

Da jedoch die Blutentnahme als ein invasiver Eingriff anzusehen ist, der mit einer notwendigen Compliance bei kleinen Patienten verbunden ist, wären andere Maßnahmen wünschenswert, um Informationen über Stoffwechselfvorgänge abzuleiten.

In Studien der vergangenen Jahre wurde gezeigt, dass die alkalische Phosphatase im Speichel der Probanden nachweisbar ist, wie es in Kapitel 1.2 ausführlicher dargestellt wird. Ob die alkalische Phosphatase im Speichel eines Säuglings im Alter zwischen dem vierten und zehnten Lebensmonat als Biomarker für den Knochenstoffwechsel herangezogen werden kann, müssen weitere zukünftige Studien zeigen. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten.

## 1.2 Die alkalische Phosphatase

### 1.2.1 Übersicht

In den fünfziger Jahren des vorherigen Jahrhunderts konnte bereits die Beteiligung der alkalischen Phosphatasen am Knochenstoffwechsel wissenschaftlich nachgewiesen werden [21]. Der Knochen ist ein biologisch hochaktives Gewebe, dessen spezialisierte Zellen in ein komplexes Netzwerk von systemisch wirkenden Hormonen und lokalen Mediatoren eingebunden sind, deren Wirkmechanismen erst teilweise verstanden werden [22]. Nach heutigem Wissenstand ist bekannt, dass die alkalische Phosphatase eine Enzymklasse ist, welche eine Vielzahl von Reaktionen katalysiert. Dabei spielt die Übertragung von Phosphatgruppen sowie die Hydrolyse von Phosphatestern bei organischen Molekülen geringer molekularer Masse eine Rolle. Beim Menschen werden vier verschiedene Isoformen mit mehreren Untergruppen unterschieden, die jeweils von verschiedenen Genen codiert werden. Es wird zwischen gewebsunspezifischem sowie Keimzell-, Plazenta- und Dünndarm-Isoenzym der alkalischen Phosphatase unterschieden. Die alkalischen Phosphatasen sind, bis auf wenige Ausnahmen, homodimere Enzyme mit zwei Zinkionen und einem Magnesiumion in ihrem katalytischen Zentrum. Alkalische Phosphatasen katalysieren die Hydrolyse von Phosphorsäuremonoestern sowie Transphosphorylierungsreaktionen [23].

## 1 Einleitung

Die alkalische Phosphatase ist einer der meist verwendeten Knochenstoffwechselmarker. Durch sie bekommt man Aufschluss über den Umfang der Knochenneubildung. Sie wird bei einem gesunden Menschen zur einen Hälfte im Knochen und zur anderen in der Leber gebildet [24]. Eine diagnostische Rolle spielt sie auch bei Patienten mit Knochenmetastasen, wie z.B. beim Mammakarzinom, Prostatakarzinom und Lungenkarzinom, da diese häufig eine erhöhte Konzentration an knochenspezifischen Biomarkern im Blut vorweisen. Sie werden vermehrt zur Prognosestellung bei Patienten mit Knochenmetastasen eingesetzt, nicht aber für endgültige diagnostische Testverfahren verwendet. Somit gehören sie noch nicht zum klinischen Routineprogramm in der ossären Metastasendiagnostik [20]. Auch bei demenziellen Erkrankungen [25] sowie bei der Osteoporose, welche immer mehr an medizinischer und sozioökonomischer Bedeutung gewinnt, wird die alkalische Phosphatase als Biomarker bzw. diagnostisches Hilfsmittel im Hinblick auf den Knochenstoffwechsel herangezogen, um Erkenntnisse zur Pathogenese, Prävention und Therapieplanung zu gewinnen. Die laborchemische Bestimmung der alkalischen Phosphatase als Biomarker des Knochenstoffwechsels stellt somit ein non-invasives Verfahren dar, mit welchem der skelettale Status eines Patienten evaluiert werden kann [24].

### **1.2.2 Aktivität der alkalischen Phosphatase während der Wachstumsphase**

Durch mehrere Forschungsgruppen um Fleisher, Schiele und van Hoof wurde gezeigt, dass sich die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht stark unterscheidet [26-28]. Sie steigt während der pubertären Wachstumsphase an. Dieser Aktivitätsanstieg lässt sich bei Jungen ca. zwei bis vier Jahre später als beim weiblichen Geschlecht feststellen. Beim männlichen Geschlecht ist dieser Anstieg ausgeprägter. Hierbei spielt vor allem das Knochenisoenzym der alkalischen Phosphatase eine entscheidende Rolle [26–28].

Fleisher et al. untersuchten 1977 ein Kollektiv von 854 gesunden Schülern. Bei Kindern, die jünger als zehn Jahre waren, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Probanden festgestellt werden. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase war aber etwa viermal so hoch wie bei gesunden Erwachsenen. Der männliche Anteil des Kollektivs erfuhr einen Aktivitätsanstieg um bis zu 50%. Die

## 1 Einleitung

Aktivität erreichte ihr Maximum in einem Alter zwischen 13 und 14 Jahren. Die weiblichen Teilnehmer erreichten ihr Maximum zwar schon im Alter von elf bis zwölf Jahren, jedoch stieg die Aktivität geringer als beim männlichen Kollektiv an [26].

Schiele et al. publizierten 1983, dass die starken Änderungen der Aktivität der alkalischen Phosphatase zu Zeiten des pubertären Wachstumsschubs fast gänzlich durch das Knochenisoenzym zustande kommen. Es wurden bei 32329 Probanden die Aktivitäten der einzelnen Isoenzyme der alkalischen Phosphatase gesondert untersucht. So zeigte sich, dass die Aktivität des Leberisoenzyms bei Kindern und Erwachsenen annähernd gleich hoch war [27].

Van Hoof et al. 1990 untersuchten 1990 in einer etwas kleiner angelegten Studie 1383 Teilnehmer in einem Alter zwischen vier und 65 Jahren. Sie kamen zu einem ähnlichen Ergebnis wie die Arbeitsgruppen zuvor, dass das Knochenisoenzym die maßgebliche Rolle während des Wachstums spielt. Die höchste Aktivität im weiblichen Kollektiv zeigte sich im Alter zwischen neun und zehn Jahren, im männlichen drei bis vier Jahre später. Jungen wiesen dabei wieder einen stärkeren Anstieg und Abfall der Aktivität auf, zudem lag ihr Maximum der Aktivität auch höher. Jüngere Kinder der 1383 Probanden wiesen im Hinblick auf die Aktivität des Knochenisoenzyms keine geschlechterspezifischen Unterschiede auf [28].

Alle die unter 1.2.2 aufgeführten Forscher isolierten die Isoenzyme der alkalischen Phosphatase aus dem **Blut** ihrer Probanden.

### 1.2.3 Die alkalische Phosphatase im Speichel

Ob die alkalische Phosphatase im Speichel als diagnostischer Biomarker verwendet werden kann, wurde in verschiedenen Studien erforscht. Vijayaprasad et al. zeigten 2010, dass Kinder, die eine erhöhte Kariesaktivität aufwiesen, auch eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase im Speichel hatten [29]. Zwei Jahre später konnten Dabra et al. in einer weiteren indischen Forschungsgruppe nachweisen, dass die alkalische Phosphatase als Biomarker zur Bestimmung des parodontalen Schadens bei einer Parodontitis herangezogen werden kann [30]. Auch im Bereich der Kieferorthopädie wurden Untersuchungen durchgeführt. Da es bei einer kieferorthopädischen Zahnbewegung auch zu Knochenumbauprozessen kommt, hatten Flórez-Moreno et al.

## 1 Einleitung

die Konzentration der alkalischen Phosphatase im Speichel gemessen. In einer Pilotstudie stellten sie 2013 fest, dass die alkalische Phosphatase als Indikator im Speichel für Knochenumbauprozesse herangezogen werden kann, sobald die Zahnbewegungen abgeschlossen sind. Deoxypyridinolin eignet sich vornehmlich als Biomarker zu Beginn der orthodontischen Zahnbewegung [31]. Im Jahr 2014 bestimmten Ali et al. im Speichel postmenopausaler Frauen mit geringer Knochendichte die alkalische Phosphatase und Osteocalcin. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass beide Enzyme geeignet sind, um eine herabgesetzte Knochendichte bei postmenopausalen Frauen zu diagnostizieren [32].

Für die Fragestellung der vorliegenden Studie ist von Interesse, ob die alkalische Phosphatase im Speichel von vier bis zehn Monate alten Probanden als Indikator für den Knochenstoffwechsel herangezogen werden kann. Im ersten Lebensjahr wächst der Schädel eines Neugeborenen um 100% [33, 34]. Deshalb ist es von Interesse, ob dies mit einem Anstieg der alkalischen Phosphatase im Speichel einhergeht und ob man diesen Anstieg nachweisen kann. Grundlage hierfür waren Studien, die untersuchten, inwieweit die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum mit der im Speichel korreliert.

In einer Studie von Neto et al. wurden 2011 die Aktivitäten der alkalischen Phosphatase und anderer Enzyme des Serums im nicht angeregten Speichel auf Korrelation untersucht. Das untersuchte Kollektiv bestand aus 32 Kindern im Alter von eins bis 13 Jahren mit guter oraler und allgemeiner Gesundheit. Die Autoren gelangten zum Ergebnis, dass die Enzymaktivitäten im Serum höher waren als im nicht stimulierten Speichel. Die Aktivitäten der Enzyme im Serum korrelierten mit denjenigen im Speichel [35].

### **1.3 Der Speichel**

#### **1.3.1 Produktion, Zusammensetzung und Bedeutung des Speichels**

Der Speichel des Menschen wird über drei große, paarige Speicheldrüsen in die Mundhöhle sezerniert. Die Gll. parotidae sind ventrokaudal der Ohren lokalisiert. Sie geben ihr Sekret über den Stenon-Gang in die Cavitas ori ab, gegenüber den zweiten oberen Molaren. Die Gll. submandibulares liegen in der Mitte der Mandibula und dem M. hypoglossus auf. Die Gll. sublinguales liegen in den Foveae sublinguales dem M. mylohyoideus auf. Beide Drüsen münden über den Wharton-Gang in die Mundhöhle. Es

## 1 Einleitung

finden sich noch etliche kleine Speicheldrüsen in der Cavitas ori, z.B. an der Innenseite der Lippen, der Wangenschleimhaut und im weichen Gaumen.

Die Gl. parotis ist eine seröse Speicheldrüse. Sie sezerniert klaren, flüssigen Speichel. Die Gl. submandibularis und Gl. sublingualis hingegen sind gemischte Speicheldrüsen, wobei die Gl. submandibularis seromukös und die Gl. sublingualis mukoserös ist. Der Speichel der beiden Drüsen ist zähflüssiger und muzinreicher. Er hat nicht nur eine Schutzfunktion für die Zähne (Pufferkapazität, antibakteriellen Effekt, säubernde Wirkung, Calciumphosphatspeicher), sondern auch eine modulierende Wirkung für Geschmack und Verdauung.

Am Tag werden insgesamt zwischen 1 und 1,5 Liter Speichel sezerniert. Dabei stammt der Speichel zu 20% aus der Gl. parotidea, zu 65% aus der Gl. submandibularis und zu ca. 8% aus der Gl. sublingualis, der Rest stammt aus den kleinen Speicheldrüsen. Das Sekret besteht zu 99% aus Wasser und enthält eine Vielzahl an Elektrolyten, Immunglobulinen (IgA), Proteinen (Cystatine, Histatine), Enzymen (Amylase, alkalische Phosphatase), Muzinen, Harnstoff und Ammoniak. Der normale pH-Wert des Speichels liegt zwischen sechs und sieben. Die Fließraten des Speichels variieren zwischen unstimuliert 0,1 ml/min und stimuliert 7 ml/min. Speichel ist am initial isoton, wird aber bei seinem Weg durch das Drüsengangsystem hypoton [1, 36–38].

### 1.3.2 Gewinnung von Speichelproben

Menschlicher Speichel kann unstimuliert oder stimuliert gewonnen werden. Um den Speichelfluss zu stimulieren, können verschiedene Stimuli wie beispielsweise gustatorische oder mastikatorische Reize eingesetzt werden. Am häufigsten werden Paraffin-Wax, Gummibänder oder Zitronensäure verwendet (saure Drops). Mit Hilfe von pharmakologischen [39] und elektrischen [40] Hilfsmitteln kann Patienten mit einer Speichelunterproduktion geholfen werden. Im Gegensatz dazu wird unstimulierter Speichel direkt aus der Drüse oder als Gesamtspeichel gesammelt. Die Fließrate für unstimulierten Speichel hängt von verschiedenen Faktoren ab, wobei der wichtigste das Ausmaß an Hydratation ist. Wenn sich der Wasserhaushalt eines Menschen um 8% reduziert, kann das die Speichelfließrate um 100% reduzieren. Genauso können Hyperhydratation, Lichtexposition, Gerüche oder die Lagerung des Körpers die Fließrate

## 1 Einleitung

des Speichels beeinflussen [41]. Shannon fand heraus, dass die beste Körperhaltung bei der Gewinnung des Speichels die aufrecht sitzende ist, mit geradeaus gerichtetem Blick und geöffneten Augen. Außerdem sollten die Probanden zwei Stunden vor der Speichelentnahme nichts mehr essen, trinken und nicht rauchen. Die Speichelfließrate unterliegt circadianen Schwankungen in Bezug auf die Tageszeit und Jahreszeit [42, 43]. Dies sollte bei Langzeitstudien berücksichtigt werden. Zudem kann sich die Medikamenteneinnahme des Probanden auch auf die Speichelfließrate auswirken [41, 44].

Für die Gewinnung von unstimuliertem Speichel gibt es nach Navazesh et al. verschiedene Methoden [41]. Da in dieser Studie Speichel bei Säuglingen zur labordiagnostischen Aufarbeitung entnommen werden soll und sich bei diesen noch keine Methode vorrangig etabliert hat, folgt nun eine Übersicht der vier gängigsten Methoden, die sich zur Speichelgewinnung eignen.

**Drainagemethode:** Der Proband neigt den Kopf leicht nach vorne und lässt den Speichel über die Unterlippe in einen skalierten Messbecher abfließen. Der im Mund verbliebene Speichel wird am Ende des Versuchs auch in den Becher gespuckt [41].

**Spuckmethode:** Der Proband sammelt den Speichel im Mundboden und spuckt alle 60 Sekunden in einen Messbecher [41].

**Saugmethode:** Aus dem Mundboden des Probanden wird der Speichel mithilfe eines Speichelziehers gewonnen und in ein Teströhrchen überführt [41].

**Tupfermethode:** Es werden Tupfer, Schwämme oder Watterollen an den Ausführungsgängen der großen Speicheldrüsen platziert. Sie werden vor Einbringen und nach dem Herausholen aus der Mundhöhle gewogen [41].

## 1.4 Der lagerungsbedingte Plagiocephalus

### 1.4.1 Wachstum und Entwicklung des Schädels

Neben der Untersuchung der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Speichel stellt die longitudinale Untersuchung des Schädelwachstums bei gesunden Säuglingen einen Teil

## 1 Einleitung

dieser Arbeit dar. Aus diesem Grund wird in diesem Kapitel die Entwicklung des Schädels näher beschrieben.

Während der Schädelentwicklung wird die Schädelbasis aus der chondralen Matrix gebildet. Neuro- und Viszerokranium entstehen aus desmaler Knochenmatrix. Beide sind häutig über die Dura mater miteinander verbunden. Die funktionelle Matrix bildet Muskulatur und Gehirn. Bei der Entwicklung der Schädelbasis wandelt sich in der fünften bis sechsten Embryonalwoche (Carnegie Stadium 13) die mesenchymale Hülle aus dem axialen Kopfmesoderm in ein Blastem um. In der sechsten Embryonalwoche (Carnegie Stadium 17) reift das Blastem zum knorpeligen Chondrokranium aus, das in der siebten bis achten Embryonalwoche (Carnegie Stadien 18, 19, 20) durch enchondrale Ossifikation verknöchert. Zur selben Zeit wächst die Schädelbasis im Bereich der Synchrondrosen [33, 34, 45–47].

Abweichungen entstehen, wenn z.B. eine frühzeitige Verknöcherung der Schädelnähte eintritt. Beim Apert-Syndrom oder Crouzon-Syndrom ist die enchondrale Ossifikation der Schädelbasis gestört. Ursächlich für diese beiden Syndrome ist ein Gendefekt, welcher die Aktivität der Chondroblasten hemmt. Es wird davon ausgegangen, dass eine Mutation des *fibroblast growth factor receptor 2* (FGFR-2) schuld an diesem Schaden ist. Ihm wird eine entscheidende Rolle in der Skelettentwicklung zugerechnet. FGFR-2 wird vor allen an den Suturen (Schädelnähte) ausgebildet [48].

Die Schädelkalotte beginnt sich in der siebten bis achten Woche aus desmalen Mesenchymzellen zu entwickeln. Hier kommt es zu einem appositionellen Wachstum im Bereich der Suturen. Hierbei regeln auch die Gene diese Verknöcherung. Der hydrostatische Druck, welcher sich durch die Volumenzunahme des Gehirns auf das Neurokranium auswirkt, ist ein Bestandteil dieses Wachstumsprozesses [33, 34, 49].

Die während der Kindheit noch nicht verknöcherten Schädelnähte ermöglichen ein Verschieben der Schädelplatten im Geburtskanal und die rasche Größenzunahme der funktionellen Matrix. Das Gehirn verdoppelt sein Volumen in den ersten sechs bis sieben Lebensmonaten. Mit vier Jahren erlangt das Gehirn 80% und gegen Ende des achten Lebensjahres hat es 95% des Endvolumens erreicht. Nur die Frontalnaht, schließt sich am Ende des ersten Lebensjahres. Die physiologische Fusion der übrigen Suturen findet erst ab dem dritten Lebensjahrzehnt statt [33, 34].

### 1.4.2 Asymmetrische Schädelanomalien

Die Daten der gesunden Säuglinge liefern in besseres Verständnis für physiologische Wachstumsvorgänge. Es können Pathologien im Schädelwachstum besser verstanden werden, ggf. auch neue Therapieansätze oder die besten Therapiezeitpunkte erforscht werden. Deswegen werden in diesem Kapitel auch die verschiedenen Krankheitsentitäten der Schädelentwicklung aufgeführt. Die asymmetrischen Schädeldeformitäten und -anomalien können bi- oder unilateral auftreten. Die *single suture craniosynostosis* (SSC) sind Ergebnis der Fusion einer Schädelnaht. Entweder ist die metopische, sagittale, die rechte oder linke coronale oder lambdoide Suture betroffen [50]. Die posteriore Kopfdeformation kann durch eine prämatüre Lamdanahtynostose hervorgerufen werden oder durch modellierende Kräfte, die vor oder nach der Geburt von außen auf den Schädel des Kindes einwirken [34, 51, 52]. Letzteres wird in Fachkreisen „lagerungsbedingter Plagiocephalus“ (LP) genannt, im englischen Sprachraum *deformational plagiocephaly* (DP). Der lagerungsbedingte Plagiocephalus war in den letzten 20 Jahren immer wieder Gegenstand verschiedener Forschungsarbeiten [13, 52-57].

Im Jahr 1992 wurde in westlichen Ländern von der *American Association of Pediatrics* (AAP) die Schlaflage der Neugeborenen auf den Rücken propagiert, um den plötzlichen Kindstod (*sudden infant death syndrome* (SIDS)) [6] zu vermeiden.

Innerhalb von zwölf Jahren wurde das Auftreten des SIDS um 12% reduziert [53]. Es nahm jedoch das Auftreten des LP deutlich zu [54–56]. In den Jahren vor 1992 lag die Inzidenz noch bei 0,3% [58] und stieg nach Einführung der *back to sleep campaign* auf 3 bis 48% [53, 59–62]. Die Rückenlagerung allein wird jedoch nicht als prädisponierender Faktor für die Entstehung eines LP angesehen, wenn das Kind den Kopf frei bewegen kann [63, 64].

Der LP tritt im klinischen Alltag oft durch das *occipital bossing* in Erscheinung, was eine unilaterale okzipitale Abflachung darstellt und zu einer verstärkten Einziehung des Hinterkopfes der ipsilateralen Seite führt [52, 54, 59]. In Kombination können eine Vorwölbung der Stirn der betroffenen Seite sowie ein *ear shift* auftreten. Damit wird eine veränderte Ohrenachse in anterior-posteriorer Richtung bezeichnet [52, 54, 59, 64–71].



## 1 Einleitung

Der einseitige Lagerungsplagiocephalus ist laut Literatur die am häufigsten auftretende Deformität des Kopfes im Säuglingsalter [8, 54]. Bei Untersuchungen bezüglich der Inzidenz einer unilateralen asymmetrischen Schädelform bei Geburt zeigte sich in einer 2002 von Peitsch et al. veröffentlichten Studie, dass 13% der Neugeborenen betroffen waren. Bei Zwillingsgeburten war die Inzidenz einer Schädelasymmetrie mit 56% deutlich höher. Als Risikofaktoren für die intrauterine, geburtsbedingte Malformation des Schädels gaben sie den Einsatz einer Saugglocke, eine Zangengeburt oder eine von der Norm abweichende Geburtsposition an [72]. Eine länger andauernde Wehentätigkeit, Erstgebärende (Primipara) und das männliche Geschlecht spielen als Faktoren ebenfalls eine Rolle [72]. In einer im Jahr 2008 veröffentlichten Kohortenstudie von van Vlimmeren et al. wurden 380 Kinder untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei 23 von ihnen, also 6,1%, bereits bei Geburt eine Asymmetrie im Bereich des Schädels bestand [73].

In den ersten Wochen nach der Geburt entsteht der LP aus einer symmetrischen Kopfform heraus [61]. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass eine bei der Geburt bestehende Deformität des Kopfes in einen LP übergeht. Deswegen gibt es auch Übereinstimmungen bei den Risikofaktoren für die Entstehung beider Malformationsarten [60, 71-80].

Der Torticollis (Schiefhals) [81] sowie Muskelhypotonie und Anomalien der Halswirbelsäule werden auch mit der Entstehung eines LP in Verbindung gebracht [76, 82-84].

Für die posteriore Kopfdeformität kann zum einen die prämatüre Fusion der Lambdanaht oder zum anderen der LP verantwortlich sein [52]. Deswegen ist es sehr wichtig, zwischen diesen beiden Krankheitsentitäten zu unterscheiden, da für beide unterschiedliche Therapieansätze zur Verfügung stehen [85].

Der LP hat meist asymmetrische Begleiterscheinungen über den Kopf/Gesichtsschädel. Diese erstrecken sich von der vorderen bis zur hinteren Schädelgrube und bis in den Bereich des Viszerokraniums [85, 86]. Neben dem schon erwähnten *ear shift* kann auch eine Veränderung des Kiefergelenks auftreten [87-89]. Balan et al. stellten im Jahr 2008 in einer Studie fest, dass Probanden mit einem LP ein erhöhtes Risiko haben, an einer Störung der auditiven Verarbeitung und Wahrnehmung zu erkranken [90]. Darüber hinaus kann auch der LP die Mutter-Kind Beziehung beeinträchtigen, weil das Kind äußerlich nicht den Erwartungen der Eltern entspricht [90–93]. Kelley et al. zeigten dies,

## 1 Einleitung

indem sie Mütter Bilder von Frühchen mit und Frühchen ohne LP sowie reifgeborenen Kindern bewerten ließen. Das Ergebnis war, dass die Frühgeborenen mit LP als weniger schön betrachtet wurden [94].

Häufig wird die Schädelasymmetrie als ein rein kosmetisches Problem angesehen, jedoch existieren auch Berichte, die Entwicklungsverzögerungen mit Schädeldeformationen assoziieren [94–97]. Oftmals wird allerdings die Asymmetrie als eine Ausprägung der Entwicklungsverzögerung angesehen und nicht als deren Ursache [94, 95, 97].

Die Behandlung des LP ist zum richtigen Zeitpunkt rein konservativ durchführbar. Einige Autoren sehen eine vermehrte *tummy time* als präventiven Faktor. Hierbei wird das Kind täglich fünf Minuten auf dem Bauch gelagert [11, 73, 75]. *The Netherlands Centre of Preventive Child Health Care* hat Eltern darin unterrichtet, wie Kinder mit einer Schädelasymmetrie oder einer präferierten Liegeseite zu handhaben und zu positionieren sind. Wenn sich bei den Kindern keine Verbesserung zeigte, war die Physiotherapie der nächste Therapieschritt [73, 98]. Bei schweren Formen sollte jedoch eine funktionelle Steuerung des Wachstums im Bereich des Neurokraniums angestrebt werden. Hierbei kann eine individuell angepasste Kopforthese (syn. Helmtherapie) zum Einsatz kommen [99-101].

## 1.5 Ziel dieser Arbeit

Diese Studie hat die non-invasive Identifizierung von Biomarkern im Speichel zum Ziel, um Wachstumsvorgänge und die Wachstumsdynamik des Säuglingskopfes zu evaluieren. Ein Teil dieser Arbeit ist aus der Untersuchungsreihe zur Analyse der alkalischen Phosphatase im Speichel als Monitor für Wachstumsvorgänge entwickelt worden [5, 102]. Ein weiterer Teil der Untersuchungsreihe stellt die non-invasive Bestimmung der alkalischen Phosphatase und die Quantifizierung von dreidimensionaler Wachstumsdynamik des Kopfes innerhalb des ersten Lebensjahres dar. Übergeordnetes Ziel ist, die Morphologie des Säuglingskopfes während der hohen Wachstumsdynamik im ersten Lebensjahr zu quantifizieren und mittels Normparametern von Pathomorphologien zu differenzieren. Das Studiendesign ist rein deskriptiv und dient zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse.

Im Rahmen dieser Arbeit sind 3D-Daten des Säuglingskopfes generiert und als zusätzliches Spezifikum Daten über die Aktivität des Knochenstoffwechsels innerhalb des ersten Lebensjahres gewonnen worden.

Die Ziele waren:

- Generierung von standardisierten Speichelproben innerhalb des ersten Lebensjahres
- Isolation der alkalischen Phosphatase aus Speichelproben bei Säuglingen
- Definition von Normkurven der alkalischen Phosphatase im ersten Lebensjahr
- Akquisition von 3D-Wachstumsdaten des Säuglingskopfes
- Korrelation von 3D-Wachstumsdaten des Säuglingskopfes mit der Aktivität des allgemeinen Knochenstoffwechsels mittels alkalischer Phosphatase

Die Studie soll die 3D-Datenbank erweitern und einen detaillierten Verlauf über das 3D-Kopfwachstum im ersten Lebensjahr liefern. Zudem soll eine Methode für die standardisierte Generierung von Speichelproben bei Säuglingen etabliert werden. Zukünftig könnten so auf non-invasivem Weg die gewonnenen Biomarker Aufschluss über mögliche knöcherne Malformationen oder Entwicklungsstörungen geben. Es könnten Therapieansätze und -zeitpunkte zur Behandlung der verschiedenen Krankheitsentitäten des Schädels neu definiert werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

Für die vorliegende prospektive Untersuchung konnten insgesamt 40 Säuglinge (21 weiblich und 19 männlich) in gutem Allgemeinzustand mit einem Alter von vier Monaten  $\pm$  0,5 Monaten akquiriert werden.

Als Einschlusskriterien wurden folgende Punkte festgelegt:

- kaukasische Herkunft aller Säuglinge
- Körpergröße, Körpergewicht, Kopfumfang entsprechend eines zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche geborenen Säuglings
- klinisch unauffällige und physiologische Kopfform
- kein lagerungsbedingter Plagio-/Brachycephalus

Ausschlusskriterien waren:

- asymmetrische Kopfform
- allgemeine Erkrankungen, neurologische/motorische Auffälligkeiten
- Vorliegen von kongenitalen Anomalien
- Frühgeburten oder Spätgeburten

Die Studie wurde anhand eines festgelegten Behandlungsprotokolls durchgeführt. Die Eltern der Säuglinge wurden über den Behandlungsablauf und die Verwendung der Daten aufgeklärt. Anschließend unterzeichneten sie eine Einverständniserklärung (Anhang: Einverständniserklärung der Eltern). Ein positives Gutachten der Ethikkommission lag vor (Ethiknummer: 143/09).

### **2.2 Datenakquisition**

Die Probanden wurden ab dem vierten LM bis zum zehnten LM in äquidistanten Abständen von zwei Monaten in die Poliklinik für Kieferorthopädie der Uniklinik Würzburg einbestellt. Zur kontrollierten Generierung der Daten erfolgte bei jedem

## 2 Material und Methoden

Termin mit Hilfe der Saugmethode die Gewinnung von Speichelproben (siehe Kap. 1.3.2/2.3/2.4) sowie die Akquisition der 3D-Daten der Kopfoberfläche (siehe Kap. 2.5). Die Eltern der Probanden erhielten zum letzten Messtermin eine Aufwandsentschädigung von 100 Euro. Die Untersuchungszeitpunkte sind in Tab. 1 angegeben.

**Tab. 1: Prospektive Planung der Untersuchungszeitpunkte**

T1	4 LM $\pm$ 14 Tage
T2	6 LM $\pm$ 14 Tage
T3	8 LM $\pm$ 14 Tage
T4	10 LM $\pm$ 14 Tage

Die tatsächlichen Vorstellungstermine sind in Tab. 10 aufgeführt.

### 2.3 Gewinnung und Aufarbeitung der Speichelproben

Die Methodik der Gewinnung und Aufarbeitung der Speichelproben orientierte sich an vorhergehenden Arbeiten aus der Poliklinik für Kieferorthopädie des Universitätsklinikums Würzburg bei jugendlichen/erwachsenen Probanden [5, 102]. Eine Anpassung speziell auf die Säuglinge in dieser Studie musste etabliert werden.

Den Säuglingen wurde mithilfe von steril verpackten Einmalspritzen der Firma Braun Speichelproben unter Anwendung der Saugmethode entnommen. Hierbei wird aus dem Mundboden oder dem Vestibulum des Säuglings der Speichel mithilfe eines Speichelziehers gewonnen und in ein Teströhrchen überführt [41]. Die Säuglinge waren dabei entspannt und befanden sich entweder auf dem Arm der Mutter oder saßen in dem Stuhl, der auch für die 3D-Aufnahme verwendet wurde (siehe Abb. 3). Der so aus dem Mundboden oder der vestibulären Umschlagfalte gewonnene Ruhespeichel wurde in ein Eppendorf-Tube überführt. Es mussten mindestens 150 Mikroliter Speichel gewonnen werden, da für die folgende photometrische Aufarbeitung der Speichelprobe 100 Mikroliter zentrifugierter Speichel benötigt werden [102]. Den Müttern der Probanden wurde vorab mitgeteilt, dass auf das Stillen oder im fortgeschrittenen Alter auf eine Nahrungsaufnahme mind. zwei Stunden vor Probenentnahme verzichtet werden muss. So konnte der Gehalt an alkalischer Phosphatase im Speichel möglichst unverfälscht bestimmt werden.

## 2 Material und Methoden

Direkt im Anschluss an die Termine wurden die Speichelproben photometrisch aufbereitet. War die direkte photometrische Aufbereitung der Proben nicht möglich, wurden sie in den Eppendorf-Tubes für max. 24 Stunden bei ca. 4 Grad im Kühlschrank gelagert.

Um die Speichelprobe photometrisch untersuchen zu können, mussten diese vorab gereinigt werden. Schwebstoffe und Fremdkörper würden zu einer Verfälschung des Messergebnisses führen. Es konnte bei den Säuglingen weitaus mehr als 150 Mikroliter Speichel gewonnen werden, so wurde ca. 1 ml möglichst klarer Speichel in ein weiteres ungebrauchtes Eppendorf-Tube überführt. Nach einminütigem Zentrifugieren in einer Eppendorf Zentrifuge setzten sich sedimentierende Speichelbestandteile am Boden des Tubes ab. Der an der Oberfläche befindliche klare Anteil des Speichels wurde erneut in ein Eppendorf-Tube pipettiert und zentrifugiert. Im Anschluss wurde, wie unter Kapitel 2.4 beschrieben, weiter vorgegangen.

### Chemikalien und Reagenzien

#### Bestimmung der Alkalischen Phosphatase:

- ❖ Alkaline Phosphatase-Fluid (5 + 1) DGKC (Firma Centronic GmbH)

#### Zusammensetzung Puffer:

- ❖ Diethanolamin (pH 10,6) 0,6 mol/l
- ❖  $MgCl_2$  0,4 mmol/l

#### Zusammensetzung Starter:

- ❖ p-Nitrophenylphosphat 7 mmol/l

#### Puffer/Lösungsmittel:

- ❖ PBS - Phosphate-Buffered Saline; pH 7,4 (Firma GIBCO®)

#### Zusammensetzung:

- ❖ Kaliumdihydrogenphosphat ( $KH_2PO_4$ ) 1,06 mmol/l
- ❖ Natriumchlorid 155,17 mmol/l
- ❖ Dinatriumhydrogenphosphat ( $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ ) 2,97 mmol/l

## 2 Material und Methoden

### Alkalische Phosphatase:

- ❖ Rekombinante humane Alkalische Phosphatase/ALPL (Firma R&D Systems®) 10 µg in HEPES, NaCl, MgCl<sub>2</sub> und ZnCl<sub>2</sub>

### Probenentnahme:

- ❖ Einmalspritzen der Firma Braun 2 oder 5 ml Fassungsvermögen
- ❖ Eppendorf-Tube 1,5 ml Fassungsvermögen

### Geräte:

- ❖ VersaMax® ELISA Microplate Reader (Firma Molecular Devices GmbH)
- ❖ Mikroplatten: F 96 Micro Well™ Platten Polystyrol transparent; Katalognummer: 167008 (Firma Fisher Scientific)
- ❖ Heraeus Megafuge 2.0R (Firma Heraeus Instruments GmbH)
- ❖ Eppendorf Zentrifuge 5415 D (Firma Eppendorf AG)

### Software:

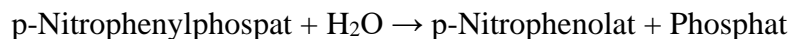
- ❖ Softmax Pro 4.3.1



**Abb. 1: Versuchsaufbau VersaMax®, Computer mit Softmax Pro Software und VersaMax ELISA Microplate Reader.**

## 2.4 Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wurde mit Hilfe eines photometrischen Gerätes bestimmt, der VersaMax® ELISA Microplate Reader (Firma Molecular Devices GmbH). Mit einer Pipette wurden 100 µl der ausreichend gereinigten Speichelproben (siehe Kapitel 2.3) mit dem Reagenz in Microtiterplatten überführt. Das Reagenz (Alkaline Phosphatase-Fluid (5 + 1) DGKC) besteht aus einem Puffer (Diethanolamin 0,6 mol/l, MgCl<sub>2</sub> 0,4 mmol/l) und einem Starter (p-Nitrophenylphosphat 7 mmol/l). Diese wurden vor der Messung nach Herstellerangaben im Verhältnis 5:1 gemischt. Bei diesem Testverfahren (Alkaline Phosphatase-Fluid (5 + 1) DGKC) wird p-Nitrophenylphosphat durch die alkalische Phosphatase zu p-Nitrophenolat gespalten. Die optische Dichte (OD) dieses Spaltprodukts liegt bei einer Wellenlänge von 405 nm (dem Absorptionsmaximum von p-Nitrophenolat). Diese Wellenlänge wird gemessen. Die Reaktionsgleichung dieser Spaltung lautet nach Herstellerangaben:



Nachdem die Proben in die Microtiterplatten überführt wurden, konnten im VersaMax® ELISA Microplate Reader diese in Tab. 2 aufgeführten Einstellungen gemessen werden.

**Tab. 2: Messeinstellungen für VersaMax® ELISA Microplate Reader**

<b>Temperatur</b>	37 °C
<b>Messintervall</b>	15 s
<b>Gesamtdauer der Messung</b>	90 min
<b>Mischen vor der ersten Messung</b>	10 s
<b>Wellenlänge</b>	405 nm
<b>Messmodus</b>	Kinetik

*Messparameter des VersaMax ELISA Microplate Reader.*

Der Photometer schickt Licht einer definierten Wellenlänge durch eine Testlösung und vergleicht die Intensität des eingestrahnten Lichtes ( $I_0$ ) mit der Intensität des austretenden Lichtes ( $I$ ). Als optische Dichte (OD), Extinktion (E) oder Absorption (A) wird der dekadische Logarithmus des Quotienten aus eingestrahelter und austretender Intensität bezeichnet:  $A = \log_{10} \frac{I_0}{I}$ . Lambert-Beer beschreibt in seinem Gesetz, dass die optische Dichte einer Lösung proportional zur molaren Konzentration des gemessenen Stoffes ist.



## 2 Material und Methoden

Die Veränderung der optischen Dichte ist folglich proportional der Veränderung der molaren Konzentration. Das Lambert-Beer'sche Gesetz lautet wie folgt [103]:

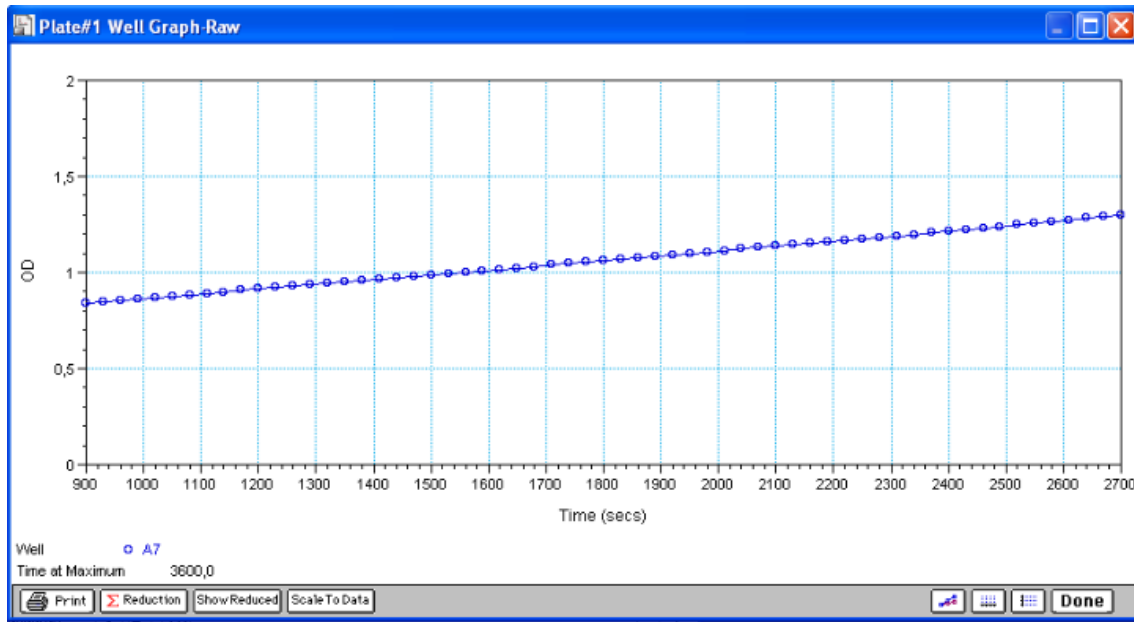
$$A = \epsilon * b * c$$

*A = Absorption (optische Dichte),  $\epsilon$  = molarer Absorptionskoeffizient, c = molare Konzentration, b = Weglänge*

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wird nach Döpfner wie folgt berechnet [102]:

$$\text{Aktivität} \frac{U}{l} = \frac{827}{30} \frac{U}{l} * \Delta OD \text{ nach } 30 \text{ min}$$

Die Messwerte für die Veränderung der optischen Dichte über die Zeit wurden aus dem Koordinatensystem, welche die Software Softmax Pro 4.3.1 erstellt hat, entnommen. Auf der x- Achse dieses Koordinatensystems waren die Zeitkoordinaten und auf der y- Achse die optische Dichte aufgetragen. Die optische Dichte wurde nach einer Zeit von 900 s (15 min) und 2700 s (45 min) dem Koordinatensystem entnommen. Nun konnte mit Hilfe der oben genannten Formel die Aktivität der AP berechnet werden.



**Abb. 2: Koordinatensystem für die Messreihe der alkalischen Phosphatase der Softmax Pro Software nach durchlaufener Messung: auf der x- Achse ist die Zeit in Sekunden und auf der y- Achse die optische Dichte abgebildet.**

Anschließend folgt ein Beispiel zur Berechnung der Aktivität der alkalischen Phosphatase:

$$\begin{aligned} \text{Aktivität } U/l &= \frac{827 \frac{U}{l}}{30} * (3,38 - 2,43) \\ &= 26,188 \frac{U}{l} \end{aligned}$$

### 2.5 Akquisition der 3D-Daten der Kopfoberfläche

Für die Akquisition der 3D-Daten der Kopfoberfläche wurde ein Scanner (3dMD®, Atlanta, GA, USA) speziell für Säuglinge eingesetzt. Auf Basis eines stereophotogrammetrischen Verfahrens wurde von jedem Probanden ein 3D-Datensatz ermittelt. Fünf zueinander synchronisierte Kameras (PODs) nahmen zur selben Zeit die Köpfe der Säuglinge auf. Die Messung erfolgte zirkulär innerhalb von 1,5 ms, ohne jegliche Berührung und komplett non-invasiv. Bewegungsartefakte der Säuglinge wurden

## 2 Material und Methoden

aufgrund der kurzen Aufnahmezeit vermieden. Nylonmützen verhinderten die Streuung des Lichts an den Haaren der Probanden, um die höchste Messgenauigkeit zu erzielen. Der speziell geformte Stuhl, auf dem die Probanden platziert waren, ermöglichte den Säuglingen, den Kopf in einer aufrechten Position zu halten. Zudem war er in der Vertikalen adjustierbar und somit für jedes Kind individuell einstellbar (siehe Abb. 3). Anschließend wurden die Datensätze auf einem mit dem Scanner verbundenen Computer gespeichert und in ein 3D-Bild konvertiert (siehe Kap. 2.5.1).



**Abb. 3: Nachgestellter Versuchsaufbau mit Puppe im Scanner (3dMD®, Atlanta, GA, USA) in der Poliklinik für Kieferorthopädie Universitätsklinikum Würzburg.**

### 2.5.1 Analyse der 3D-Daten: Virtuelle Registrierung

Nach Triangulation aller Einzelaufnahmen entstand ein virtuelles Abbild der Oberfläche des Säuglingskopfes. Die Daten wurden in ein 3D-Datenformat überführt (.stl), alle Bereiche unterhalb des Halses abgeschnitten, Fehler auf der Oberfläche bereinigt und Restlöcher der Oberfläche mit Hilfe einer Interpolation beseitigt.

Die metrische Analyse der Daten erfolgte mit der Software Cranioform Analytics® 4.0 (Cranioform®, Alpnach, Schweiz).

## 2 Material und Methoden

Mit Hilfe von vier reproduzierbaren Punkten auf der Oberfläche eines Säuglingsschädels, wurde ein dreidimensionales Koordinatensystem konfiguriert: Der rechte und der linke Traguspunkt (TrR, TrL), der Nasionpunkt (N) und der Subnasalpunkt (Sn) dienten dabei als Referenzpunkte. Die Definition des Koordinatensystems ist in vorangegangenen Arbeiten entwickelt und publiziert worden [13, 52, 57]. Im Folgenden ist eine kurze Beschreibung aufgeführt:

Zur Aufspannung eines reliablen Koordinatensystems wurden beide Traguspunkte verbunden, um den Ursprungspunkt (M) als Mittelpunkt der Verbindungsstrecke zu erhalten. Somit war der Ursprung im Bereich der Schädelbasis lokalisiert. Zusätzlich wurde der Punkt mit dem Nasionpunkt (N) verbunden. Aus dieser Verbindungsstrecke ergab sich die y-Achse des Koordinatensystems. Die x-Achse wurde mit Hilfe einer zusätzlichen Ebene berechnet. Diese Hilfsebene verlief durch die Punkte N, Sn und M. Die x-Achse wurde vom Normalvektor dieser Ebene gebildet. Der Normalvektor ging vom Punkt M aus. Da es sich um ein dreidimensionales Koordinatensystem handelte, war eine weitere Achse von Nöten, die z-Achse. Die z-Achse war ein Vektor. Er bildete einen rechten Winkel mit den beiden anderen Achsen und ging ebenfalls vom Punkt M aus. Folglich stellte der Punkt M den Mittelpunkt dieses Koordinatensystems dar.

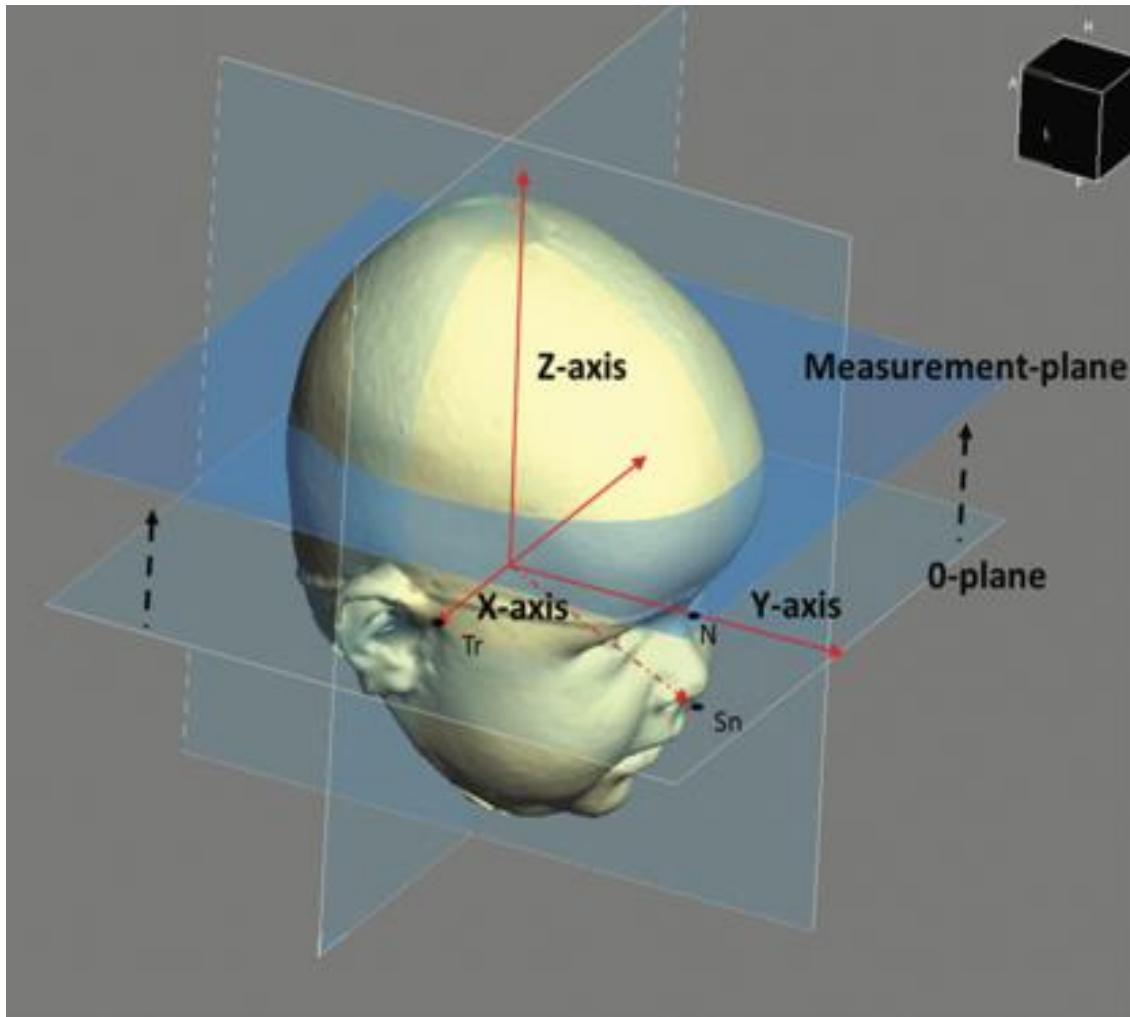
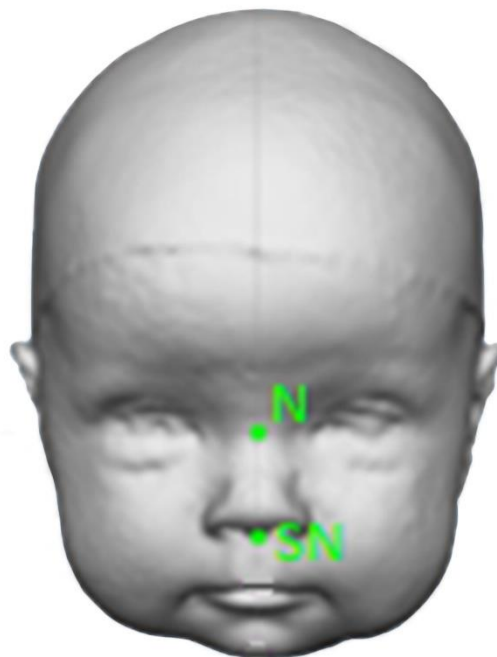


Abb. 4: Darstellung eines 3D-Säuglingsschädels in Relation zu der x-, y- und z-Achse; Die 0-Ebene ist die Grundebene, die alle drei Referenzpunkte beinhaltet: rechter und linker Traguspunkt und Nasion (Tr,Tl, N); Die Messebene (Measurement-Plane) ist die parallele Ebene zur 0-Ebene auf Höhe der größten hinteren occipitalen Schädel-Kurvatur. (Quelle: [57], Abdruck mit freundl. Genehmigung)

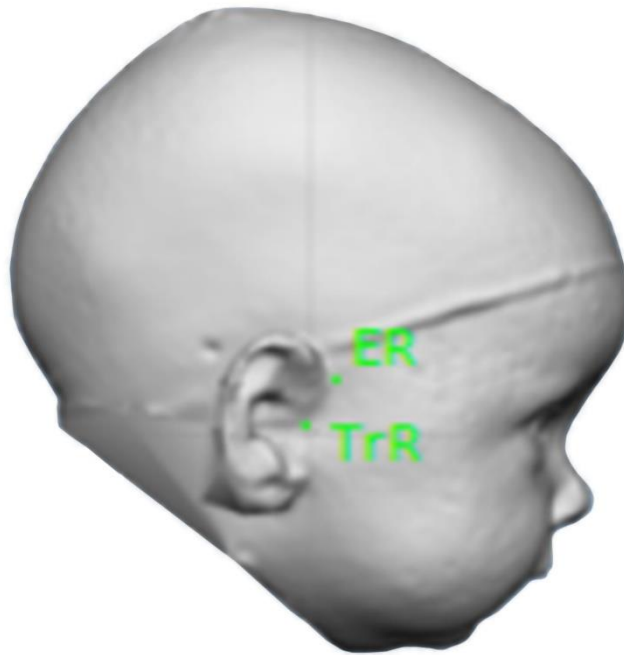
### 2.5.2 Analyse der 3D-Daten: kephalometrische Parameter

**Tab. 3: Kephalmetrische Parameter und deren Definition**

Messpunkte		Definition
<b>N</b>	Nasion	Der am weitesten dorsal gelegene Punkt auf der Weichteilkontur der Nasenwurzel in der Median-Sagittal-Ebene
<b>Sn</b>	Subnasale	Weichteilpunkt in der Median-Sagittal-Ebene, der den Übergang von der Oberlippe zur Columella markiert
<b>TrR/TrL</b>	Tragus	Der am weitesten anterior gelegene Punkt des äußeren Gehörgangs (bilateral)
<b>ER/EL</b>	Ohrenansatzpunkt	Der am weitesten kranial und anterior gelegene Ansatzpunkt der Ohrmuschel (bilateral)



**Abb. 5: Kephalmetrische Parameter am Säuglingskopf im Programm *Cranioform® Analytics 4.0* (Cranioform®, Alpnach, Schweiz), N = Nasion und SN = Subnasale, die Definition der Parameter siehe Tab. 3.**



**Abb. 6: Kephalometrische Parameter am Säuglingskopf im Programm Cranioform® Analytics 4.0 (Cranioform®, Alpnach, Schweiz), ER=Ohrenansatzpunkt rechts, TrR=Tragus rechts, Definition der Parameter siehe Tab. 3.**

Zur Analyse der 3D-Daten der Säuglingsköpfe wurden nach der Ausrichtung im Raum zwei Ebenen definiert: Die Grundebene (0-Ebene), welche die X-Y-Ebene (Horizontal-Ebene) des Koordinatensystems darstellte. Als zweite Ebene diente die Messebene (M-Ebene). Dies war eine zur Grundebene parallel verschobene Ebene auf Höhe der maximalen posterioren Auswölbung des Kopfes in der Okzipitalregion.

Die Köpfe wurden mit Hilfe der folgenden „wachstumsbezogenen Variablen“ und „symmetriebezogenen Variablen“ dreidimensional analysiert.

**Tab. 4: Definition der wachstumsbezogenen Variablen zur Vermessung der 3D-Datensätze**

Variable	Einheit	Definition
<b>Horizontale Zirkumferenz</b>	cm	horizontaler Kopfumfang, gemessen auf der Messebene
<b>Breite</b>	cm	Breite des Kopfes, gemessen auf der Messebene
<b>Länge</b>	cm	Länge des Kopfes, gemessen auf der Messebene
<b>CI- Index</b>	%	Verhältnis der Breite zur Länge des Kopfes auf der Messebene (Breiten-Längen-Verhältnis) $\frac{Breite}{Länge} * 100$
<b>Höhe</b>	cm	Länge der z-Achse vom Mittelpunkt M bis zum Schnittpunkt mit der Schädelkalotte
<b>Sagittale Zirkumferenz</b>	cm	Umfang des Kopfes über die Schädelkalotte auf der Sagittalebene, beginnend und endend auf Höhe der Grundebene
<b>Coronale Zirkumferenz</b>	cm	Umfang des Kopfes über die Schädelkalotte parallel zur Koronalebene vom Punkt ER bis zum Punkt EL

**Tab. 5: Definition der symmetriebezogenen Variablen auf der Messebene zur Vermessung der 3D-Datensätze**

Variable	Einheit	Definition
<b>30°-Diagonalen-Differenz</b>	cm	Differenz der Streckenlängen der beiden Diagonalen, die auf der Messebene liegen und in einen 30°-Winkel zur y-Achse stehen (30°Diagonale)
<b>Mod.-Diagonalen-Differenz</b>	cm	Auf der Messebene wird im Intervall von 15-80° zur y-Achse in 5°-Schritten die längste Diagonale gesucht (mod-Diagonale) und mit der Diagonale der Gegenseite beim selben Winkel verglichen - Differenz der Strecken dieser beiden Diagonalen



**Tab. 6: Definition der symmetriebezogenen Variablen mit Bezug zum Koordinatensystem zur Vermessung der 3D-Datensätze**

<b>Variable</b>	<b>Einheit</b>	<b>Definition</b>
<b>ACAI</b>	%	Anterior Cranial Asymmetrie Index - prozentuale Angabe, um wie viel der Größere der anterioren beiden Volumenquadranten (Q1 oder Q2) größer ist als der Volumenquadrant der Gegenseite
<b>PCAI</b>	%	Posterior Cranial Asymmetry Index - prozentuale Angabe, um wie viel der Größere der posterioren beiden Volumenquadranten (Q3 oder Q4) größer ist als der Volumenquadrant der Gegenseite
<b>sagittaler Ear-Offset</b>	cm	Verschiebung der Traguspunkte auf der Grundebene (Horizontalebene) in sagittaler Richtung im Vergleich zur Koronarebene
<b>vertikaler Ear-Offset</b>	cm	Verschiebung der beiden Traguspunkte auf der Koronarebene in vertikaler Richtung im Vergleich zur Grundebene

## 2.6 Parameter für die statistische Auswertung

**Tab. 7: Wachstumsbezogene Parameter**

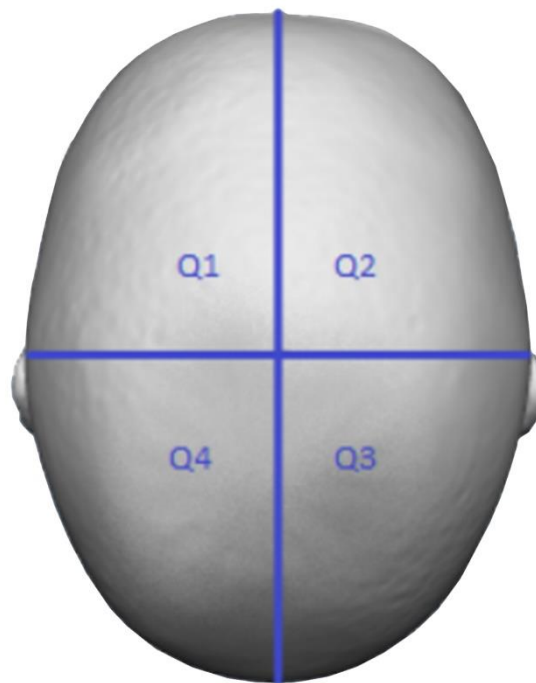
<b>Horizontale Zirkumferenz</b>	cm	horizontaler Kopfumfang, gemessen auf der Messebene
<b>Breite</b>	cm	Breite des Kopfes, gemessen auf der Messebene
<b>Länge</b>	cm	Länge des Kopfes, gemessen auf der Messebene

Zusätzlich wurde noch das Gesamtvolumen des Schädels als Analyseparameter hinzugenommen. Es wird aus den in Tab. 8 angegeben vier Volumenquadranten berechnet. In Abb. 7 werden die Volumenquadranten am Säuglingskopf dargestellt.

$$\text{Gesamtvolumen} = Q1 + Q2 + Q3 + Q4$$

**Tab. 8: Volumenquadranten**

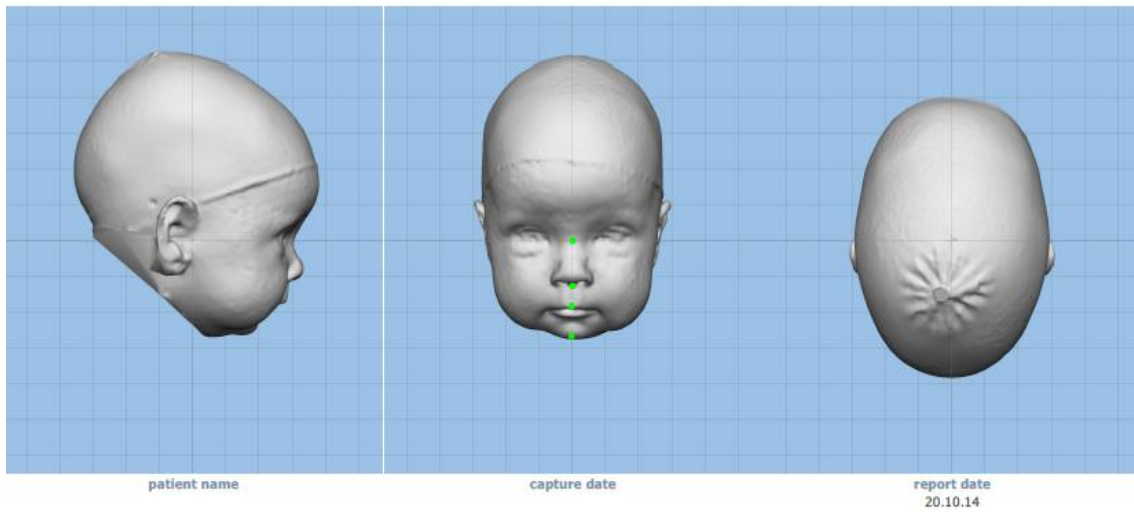
Q1	linker vorderer Volumenquadrant
Q2	rechter vorderer Volumenquadrant
Q3	rechter hinterer Volumenquadrant
Q4	linker hinterer Volumenquadrant



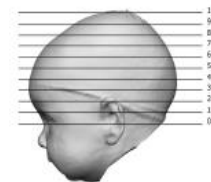
**Abb. 7: Volumenquadranten des Kopfes (Cranioform®, Alpnach, Schweiz).**

Die Auswahl der Parameter erfolgte aus der von der Software Cranioform Analytics® 4.0 (Cranioform®, Alpnach, Schweiz) generierten Datei. Es wurden immer die Parameter aus den Schichten zur statistischen Auswertung herangezogen, in denen die Zirkumferenz des Schädels am größten war (Schicht 3, 4 oder 5; Siehe dazu Abb. 8 und Abb. 9)

## 2 Material und Methoden



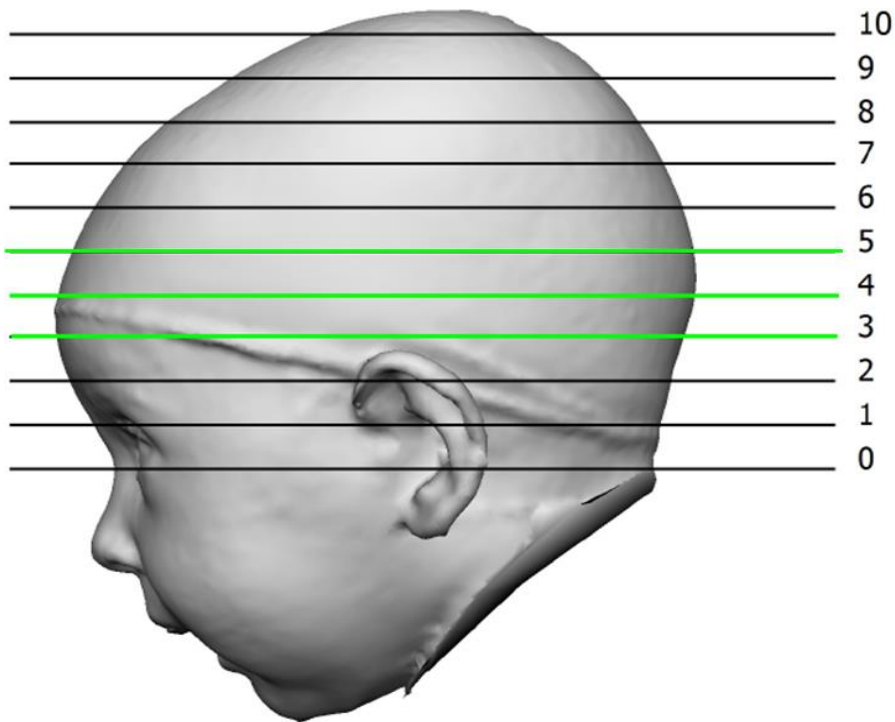
Slice	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Circumference	38,7	41,5	43,2	40,7	41,0	40,0	38,2	35,1	30,4	23,9	14,3
Width - right	4,8	5,2	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,1	4,5	3,6	1,6
Width - left	4,8	5,2	5,8	5,4	5,4	5,4	5,4	5,1	4,5	3,6	1,7
Width - total	9,6	10,4	11,2	10,8	10,8	10,8	10,8	10,2	9,0	7,2	3,3
Length - part 1	6,1	6,6	7,3	7,5	7,5	7,2	6,7	6,0	4,8	3,3	1,2
Length - part 2	5,6	6,1	6,7	7,1	7,2	7,1	6,7	6,2	5,5	4,6	3,0
Length - total	11,7	12,7	14,0	14,6	14,7	14,3	13,4	12,2	10,3	7,9	4,2
Cephalic Index	81,4	81,9	80,0	74,0	73,5	75,5	79,3	83,6	87,4	91,1	78,6
30° Diagonal A	11,1	12,4	13,1	13,5	13,6	13,3	12,6	11,4	9,8	7,5	4,1
30° Diagonal B	11,7	12,8	13,4	13,8	13,5	13,5	12,8	11,7	10,0	7,9	4,3
30° Diagonal Δ	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,4	0,2
30° CVAI	5,4	3,2	2,3	2,2	2,2	1,5	1,6	2,6	2,0	5,3	4,9
Diagonal mod A	11,2	12,5	13,8	14,5	14,6	14,2	13,4	12,1	10,2	7,6	4,0
At angle	-25,0	-25,0	-10,0	-10,0	-10,0	-10,0	-10,0	-10,0	-10,0	-20,0	-20,0
Diagonal mod B	11,7	12,8	14,0	14,6	14,6	14,2	13,4	12,2	10,3	8,0	4,6
At angle	25,0	25,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	20,0	20,0
Diagonal mod A'/B'	11,4	12,6	13,8	14,5	14,6	14,2	13,4	12,1	10,2	7,7	4,3



Diagonal mod Δ	0,5	0,3	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,4	0,6
CVAI mod	4,5	2,4	1,4	0,7	0,0	0,0	0,0	0,8	1,0	5,3	15,0
RSI	-7,0	-6,2	-5,6	-0,9	-1,7	-2,9	-2,7	-3,0	-3,7	-6,8	-7,1

	Value	Left	Right	Diff	Ratio	
Q1 Volume	248,3	N - Tr	7,7	7,8	-0,1	1,0
Q2 Volume	251,9	Sn - Tr	7,9	7,9	-0,1	1,0
Q3 Volume	241,5	Mid - Ex	5,9	5,8	0,0	1,0
Q4 Volume	250,2	Pg - Tr	7,9	7,8	0,0	1,0
ASR	0,986	CI - Tr	8,1	8,1	-0,0	1,0
PSR	0,965	CBW	9,6		-0,0	1,0
ACAI	1,5					
PCAI	3,6					
30° CVAI X-Z (Coronal)	0,5					
CVAI mod X-Z (Coronal)	0,1					
Diagonal mod A X-Z (left)	10,1					
At angle	10,0					
Diagonal mod B X-Z (right)	10,1					
At angle	-10,0					
Diagonal mod A'/B' X-Z	10,1					
At angle	-10,0					
Diagonal mod A Y-Z (ant)	9,8					
At angle	15,0					
Diagonal mod B Y-Z (post)	10,6					
At angle	-15,0					
Ear Offset	0,1					
V. Ear Offset	0,1					
Vertex Height	10,3					
CI xAxis	0,8					
CI Tr	0,6					
Cor. Circumference	23,8					
Sag. Circumference	29,9					
Mid - Sn	6,3					

Abb. 8: Cranioform Befundbogen als pdf.-Datei der Software Cranioform Analytics® 4.0 (Cranioform®, Alpnach, Schweiz).



**Abb. 9: Wahl der Schicht für die analytische Auswertung mit der Software Cranioform Analytics® 4.0 (Cranioform®, Alpnach, Schweiz). Die grünen Linien veranschaulichen die Auswahl der Schicht.**

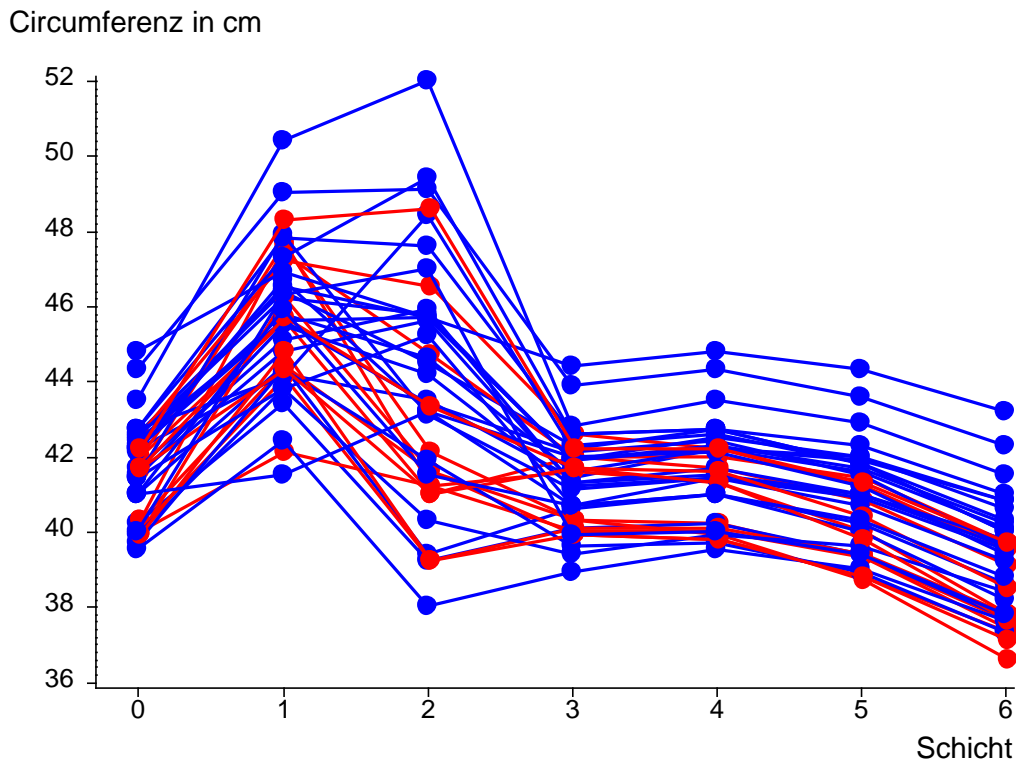
## 2.7 Methodik der Messreihe

Die vier Abbildungen 9 bis 12 stellen die Zirkumferenzen der kindlichen Schädel zu den vier Messterminen im Alter von ca. vier, sechs, acht, zehn Monaten dar. Jede Graphik zeigt die Zirkumferenzen in den Schichten null bis sechs, wobei jeder Punkt die Zirkumferenz eines Kindes darstellt. Die Punkte je eines Kindes sind durch einen Linienzug verbunden.

Die Zirkumferenz der Schichten 0 und 1 und meist auch 2 sind zwar formal gemessen, aber sehr variabel und nicht verwertbar, weil z.T. Hals und Kleidung mitgemessen wurden.

## 2 Material und Methoden

Erst ab Schicht 3 stabilisieren sich die Werte so, dass man die Schicht der größten Zirkumferenz ablesen kann. In den Graphiken sind die Gruppen nach Schicht der größten (verwertbaren) Zirkumferenz markiert, die für die weiteren Berechnungen verwendet wird.



**Abb. 10:** Auswahl der Schicht für den ersten Messtermin. Jeder Linienzug stellt die Circumferenzen eines Kindes beim ersten Messtermin dar. Die Linienzüge sind nach Position der größten Circumferenz markiert. ● = Maximum bei Schicht 3 (n = 13) ● = Maximum bei Schicht 4 (n = 27).

Circumferenz in cm

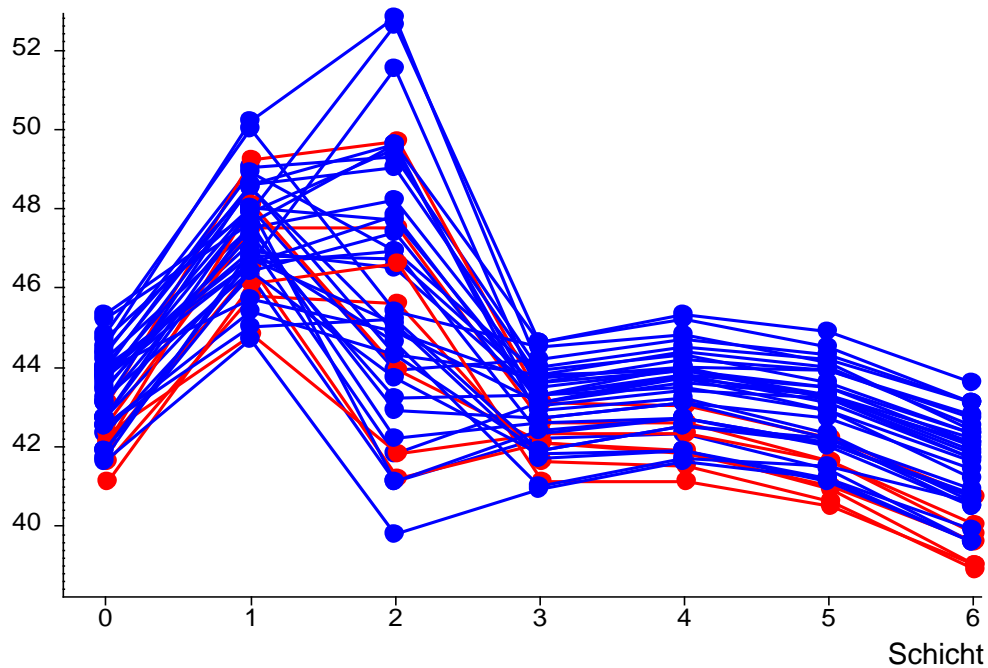


Abb. 11: Auswahl der für den zweiten Messtermin. Jeder Linienzug stellt die Circumferenzen eines Kindes beim zweiten Messtermin dar. Die Linienzüge sind nach Position der größten Circumferenz markiert. ● = Maximum bei Schicht 3 (n = 7) ● = Maximum bei Schicht 4 (n = 33).

Circumferenz in cm

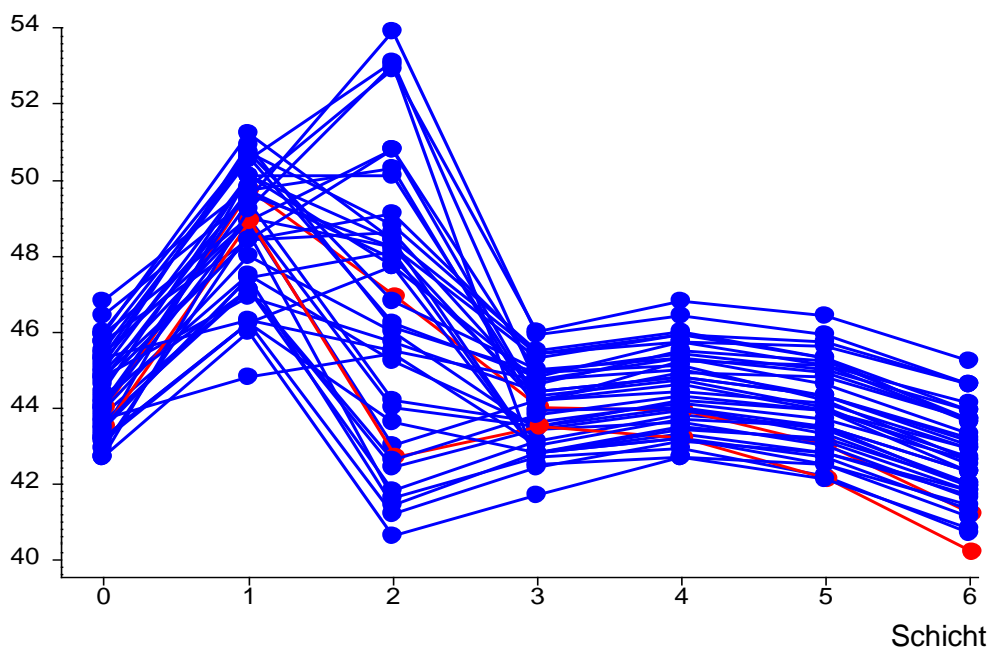
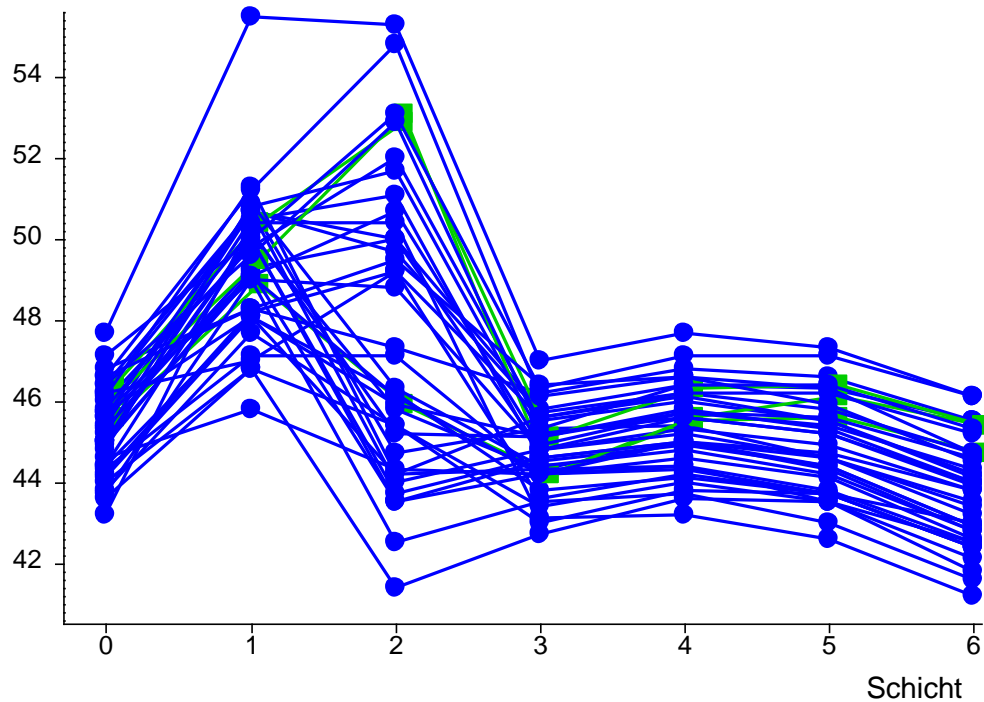


Abb. 12: Auswahl der Schicht für den dritten Messtermin. Jeder Linienzug stellt die Circumferenzen eines Kindes beim dritten Messtermin dar. Die Linienzüge sind nach Position der größten Circumferenz markiert. ● = Maximum bei Schicht 3 (n = 2) ● = Maximum bei Schicht 4 (n = 38).

Circumferenz in cm



**Abb. 13:** Auswahl der Schicht für den vierten Messtermin. Jeder Linienzug stellt die Circumferenzen eines Kindes beim vierten Messtermin dar. Die Linienzüge sind nach Position der größten Circumferenz markiert. ● = Maximum bei Schicht 4, (n = 36) ■ = Maximum bei Schicht 5 (n = 3). Bei Termin 4 fehlt die Messreihe eines Kindes, Maxima bei Schicht 3 kamen nicht mehr vor.

Mehr als die Hälfte der Kinder hatte den maximalen Umfang bei allen Messterminen in Schicht 4. Mit höherem Alter stieg die zu wählende Schicht (siehe Tab. 9).

**Tab. 9:** Konfiguration der Schichten zu den vier Messterminen

Auswahl der Schicht für Messtermin						
Termin 1	Termin 2	Termin 3	Termin 4	n	%	
3	3	3	4	2	5.0	
3	3	4	4	4	10.0	
3	4	4	4	7	17.5	
4	3	4	4	1	2.5	
4	4	4	-	1	2.5	
4	4	4	4	22	55.0	
4	4	4	5	3	7.5	

*Auswahl der Schicht mit der größten Circumferenz, n = 40, bei einem Kind fehlte die Messung zum letzten Termin, da dessen Familie nach Norwegen auswanderte.*

## 2.8 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser prospektiv/deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet:

Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wobei keine Gauß'sche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden muss.

Eine Korrelation beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Die Werte müssen mindestens eine Rangreihenfolge haben, wie z.B. Schweregrade. Diagnosen beispielsweise kann man nicht korrelieren.

Eine Korrelation hat als Ergebnis zwei Zahlen. Zunächst wird der Korrelationskoeffizient angegeben. Eine Zahl zwischen -1 und +1. +1 bedeutet eine ideale Korrelation. Je näher der Korrelationskoeffizient an +1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen. 0 besagt, dass keinerlei Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit. -1 ist eine ideale gegensinnige Korrelation.

Zu einer Korrelation gibt man als zweites einen p-Wert an, der besagt, ob überhaupt eine Beziehung vorhanden ist, ob sich der Koeffizient also signifikant von Null unterscheidet. Je mehr Patienten im Test sind, desto kleiner darf der Koeffizient sein, um noch signifikant zu sein.

Für die Korrelation zwischen zwei kontinuierlichen Messwerten wurde eine **SPEARMANSche Rangkorrelation** mit dem Korrelationskoeffizienten rho verwendet. Die SPEARMANSCHKE Korrelation verlangt keine Gaußverteilung und setzt nur voraus, dass keine oder fast keine Rangbindungen bestehen, d.h. dass die Messwerte kontinuierlich sind und keine Werte mehrfach vorkommen.

Die Besonderheit dieser Studie ist, dass für einen Probanden mehrere Messwert-Paare zu korrelieren waren, wie etwa der Zusammenhang des Alters mit der Kopfmaßen oder mit der alkalischen Phosphatase oder der Zusammenhang der alkalischen Phosphatase mit



## 2 Material und Methoden

den Kopfmessungen. Hierfür wurde ein multivariates Verfahren, die **serielle Regression nach JONES und BOADI-BOATENG** (1991) herangezogen. Das Verfahren kann auch auf den Vergleich der Korrelation zwischen mehreren Gruppen erweitert werden.

Da diese serielle Regression eine Gauß'sche Normalverteilung der Parameter voraussetzt, wurden die Werte durch eine geeignete Transformation an eine Gauß-Verteilung angenähert. Bei der Aktivität erfolgt dies mit der Quadratwurzel und bei den Werten der Kopfvolumen-Messung mit der Kubikwurzel.

Die serielle Regression liefert eine Tabelle der Regressionsgeraden mit dem Nulldurchgang  $\alpha$  und der Steigung  $\beta$  sowie eine Graphik. Die gemeinsame Regressionsgerade nach JONES und Boadi-Boateng sowie der 90%- und 97%-Vertrauensbereich sind in den Graphiken durch Linien gekennzeichnet.

Ein **Konfidenzintervall** wird berechnet, um die Güte eines Schätzwertes zu beurteilen. Der aus der Stichprobe ermittelte Schätzwert repräsentiert vermutlich nicht den tatsächlichen Wert der Grundgesamtheit, und es ist kaum zu erwarten, dass er damit exakt übereinstimmt. Man darf aber vermuten, dass der wahre Wert in der näheren Umgebung des Schätzwertes liegt. Durch ein **Konfidenzintervall** (CI oder Vertrauensbereich) wird dieser unscharfe Ausdruck „nähere Umgebung“ präzisiert, da er einen Hinweis auf die Genauigkeit des errechneten Ergebnisses liefert. Ein **68%-Konfidenzintervall** gibt den Bereich an, der mit 68% -iger Wahrscheinlichkeit den ermittelten Parameter überdeckt. In dieser Studie wurde ein 68%-Konfidenzintervall zur statistischen Auswertung herangezogen. Der Bereich von 68% wurde in Analogie zum 1-s-Bereich des Mittelwertes gewählt, weil der Bereich  $MW \pm ST$  bei normalverteilten Parametern 68% der Werte umfasst.

Anhand des Kopfumfanges beim ersten Messtermin würde dies bedeuten, dass ein Medianwert für den Kopfumfang von 41,6 cm für das untersuchte Kollektiv ermittelt wurde und ein 68%-Konfidenzintervall von 40 cm bis 42,5 cm für die Gesamtheit aller Säuglinge zu diesem Messtermin definiert wird. Ein Kopfumfang von 39 cm wäre also folglich zu klein und von 43 cm zu groß.

Der Methodenfehler für die Analyse der alkalischen Phosphatase und die 3D-Analyse wurde ermittelt. Hierbei wurden vom selben Auswerter (J. Hirschfeld) je zehn Datensätze beider Messreihen nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und zu zwei verschiedenen

## 2 Material und Methoden

Zeitpunkten mit einem Abstand von mehr als zwei Monaten erneut analysiert. Dahlberg hat 1940 eine Formel zur Methodenfehlerberechnung aufgestellt, mit Hilfe derer der Methodenfehler berechnet wurde (Abb. 14, Tab. 12, Tab. 13).

$d$  = Differenz zwischen den beiden Messungen

$n$  = Anzahl der untersuchten Probanden (in der Berechnung dieser Arbeit 10)

$$MF \text{ Dahlberg} = \sqrt{\frac{d^2}{2n}}$$

**Abb. 14:** Methodenfehlerberechnung nach Dahlberg 1940.

Zur Überprüfung auf eine Gauß'sche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Liliefors verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$$p < 0.05 \text{ mit } *, p < 0,01 \text{ mit } ** \text{ und } p < 0,001 \text{ mit } ***.$$

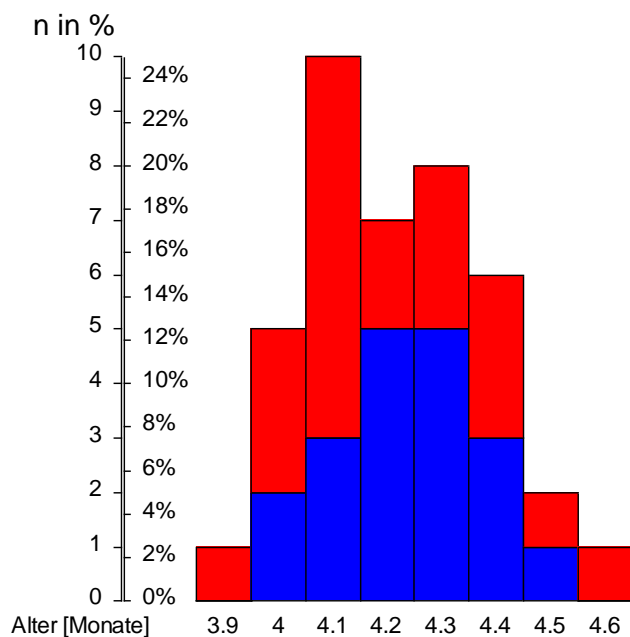
Die p-Werte in dieser deskriptiven Arbeit stellen *keine* Irrtumswahrscheinlichkeiten dar, da es sich nicht um eine geplante, prospektive Studie mit einer zu beweisenden Hypothese handelt, vielmehr dienen sie zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse.

Die Bezeichnung „signifikant“ wird im statistischen Kontext reserviert, um Testergebnisse mit p-Werten unter 0.05 zu beschreiben.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Daten

Diese Studie basiert auf den Daten von 40 Kindern (19 Kinder (48%) waren männlich und 21 (52%) weiblich im Alter von 3,8 bis 4,5 Monaten beim ersten Messtermin (Abb. 15).



**Abb. 15: Alter und Geschlecht der Patienten bei der ersten Messung. Jede Säule stellt den Anteil der Patienten in der genannten Altersgruppe, gemessen an der Gesamtzahl, dar und ist nach dem Geschlecht unterteilt, ■ = männlich, ■ = weiblich, n = 40.**

Die Säuglinge waren zu Beginn der Messreihe im Mittel 4,17 Monate alt. Die Standardabweichung betrug  $\pm 0,16$  Monate bei einem Altersmedian von 4,16 Monaten. Es konnte ein 68%-Konfidenzintervall von 4,01 bis 4,33 errechnet werden. Alle weiteren Werte bezüglich des Alters im Verlauf der Messreihe können Tab. 10 entnommen werden. Die Säuglinge waren bei der Geburt im Mittel 3233,23 g schwer und 51,03 cm lang. Durch die Angaben der Mütter lag von 33 Säuglingen die Länge und von 34 Säuglingen das Gewicht bei der Geburt vor (Tab. 10).

### 3 Ergebnisse

**Tab. 10: Alter, Geburtsgewicht, Länge bei Geburt**

	n	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
Alter 1. Messung	40	4,166	0,159	4,159	4,011	4,334	3,81	4,50
Alter 2. Messung	40	6,139	0,172	6,115	5,984	6,279	5,82	6,54
Alter 3. Messung	40	8,174	0,192	8,153	7,962	8,377	7,92	8,75
Alter 4. Messung	40	10,123	0,155	10,142	9,995	10,225	9,76	10,55
Geburtsgewicht	34	3233,235	562,085	3217,500	2761,781	3847,644	2080	4320
Länge bei Geburt	33	51,030	3,147	51,000	49,000	53,923	41	57

*CI = Konfidenzintervall*

Alle Probanden wurden zwischen der 36. und 43. Schwangerschaftswoche geboren, davon 84,8% der Säuglinge zwischen der 38. und 40. Schwangerschaftswoche. Der Geburtsmodus von 71,43% der Säuglinge war eine Spontangeburt (Tab. 11).

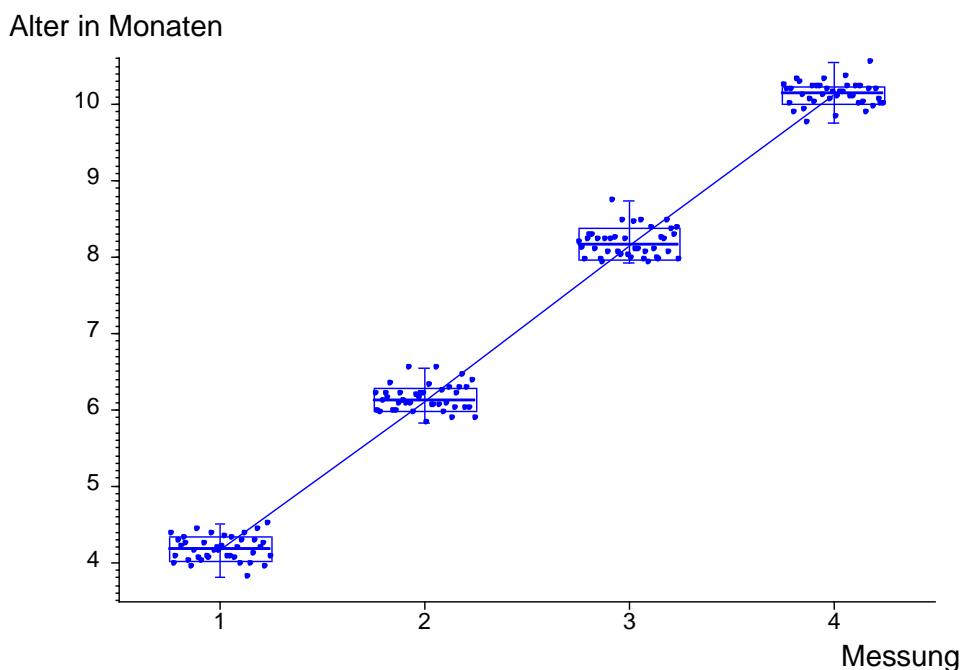
**Tab. 11: Schwangerschaftswoche und Geburtsmodus**

		n	%
SSW der Geburt	36	1	3,03
	38	9	27,27
	39	8	24,24
	40	11	33,33
	41	3	9,09
	43	1	3,03
	<i>fehlende Angabe</i>	7	–
Geburtsmodus	Spontangeburt	25	71,43
	Vakuumextraktion aus Beckenmitte	2	5,71
	Sekundäre Sektio	3	8,57
	Sektio ohne Angabe	3	8,57
	primäre Sektio	2	5,71
	<i>fehlende Angabe</i>	5	–

*Der Säugling in Tab. 11, der in der 36. SSW geboren wurde, entsprach beim ersten Messtermin hinsichtlich der Körpergröße, Körpergewicht und des Kopfumfanges einem Säugling, der in der 39. SSW geboren wurde.*

### 3.2 Messtermine

Die Messtermine lagen eng um das Alter von vier, sechs, acht bzw. zehn Monaten mit einer Streuung von fünf Tagen beim ersten Messtermin. Beim zweiten Messtermin ergab sich eine Streuung von 5,2 Tagen, beim dritten von 5,8 Tagen und beim vierten Messtermin von 4,7 Tagen. Insgesamt ließ sich ein regelmäßiges Intervall von zwei Monaten gut einhalten (Abb. 16).



**Abb. 16:** Alter zu den vier Messterminen dargestellt in einem Boxplot-Diagramm. Die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug  $n = 40$ . Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse ist das Alter in Monaten angegeben.

### 3.3 Reproduzierbarkeit der Messparameter

Die Methodenfehlerberechnung nach der in Kapitel 2.8 beschriebenen Methode zeigte, dass die wachstumsbezogenen 3D-Parameter, sowie die Aktivität der alkalischen Phosphatase gut reproduzierbar waren. Für alle Parameter der beiden Analysen konnte ein Methodenfehler berechnet werden, welcher für die klinische Auswertung keine Relevanz aufwies. Zunächst erscheint der Methodenfehler für das Kopfvolumen bedeutend höher,

### 3 Ergebnisse

als für die übrigen Messparameter, jedoch ist dieser Sachverhalt so zu erklären, dass das Kopfvolumen nicht der Gauß'schen Normalverteilung unterliegt und zu den übrigen Parametern in der dritten Potenz angegeben ist (Tab. 12, Tab. 13).

**Tab. 12. Methodenfehler nach Dahlberg für die wachstumsbezogenen Parameter**

	Einheit	Methodenfehler
Kopfumfang	cm	0,03
Kopfbreite	cm	0,02
Kopflänge	cm	0,02
Kopfvolumen	cm <sup>3</sup>	2,34

**Tab. 13. Methodenfehler nach Dahlberg für alkalische Phosphatase**

	Einheit	Methodenfehler
Optische Dichte	$\lambda$	0,16

#### 3.4 Alkalische Phosphatase

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Aktivitätsbestimmung der alkalischen Phosphatase und Änderungen während des beobachteten Zeitraums (Abb. 17) aufgeführt. Die Aktivität eines Enzyms beschreibt, wie viel Substrat in einem bestimmten Zeitraum umgesetzt wird. So wird die Reaktionsgeschwindigkeit einer katalysierten Reaktion widerspiegelt. Sie wird in der Einheit U/L angegeben [104, 105].

Die photometrische Bestimmung der Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase ergab beim ersten Messtermin im Mittel 15,33 U/L. Die Standardabweichung betrug  $\pm 12,12$  U/L bei einem Aktivitätsmedian von 10,92 U/L. Es konnte ein 68%-Konfidenzintervall von 4,22 bis 27,79 U/L errechnet werden. 1,90 U/L war die geringste, 51,55 U/L war die höchste Aktivität beim ersten Messtermin. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase nahm im Verlauf der vier Messtermine ab. Alle weiteren Werte der Aktivität der alkalischen Phosphatase können Tab. 14 entnommen werden. Es konnte aus technischen Gründen nicht zu jedem Termin die Aktivität der alkalischen Phosphatase bei allen 40 Probanden ermittelt werden.

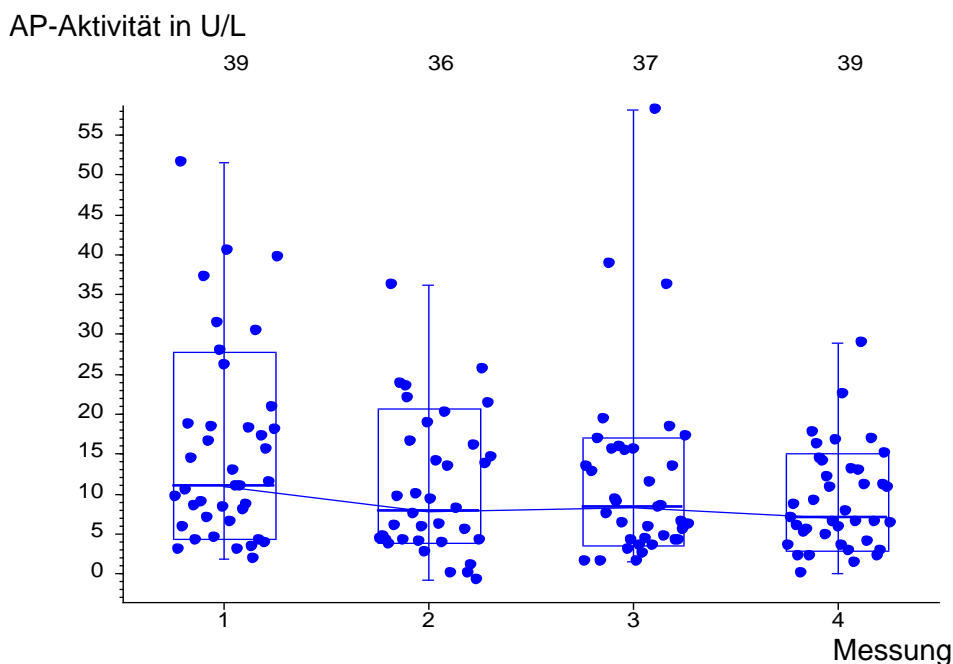
### 3 Ergebnisse

**Tab. 14: Aktivität zu den vier Messterminen**

AP	M	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
Aktivität U/L	1	39	15,328	12,117	10,916	4,223 27,795	1,9021	51,55
	2	36	10,645	8,756	7,746	3,745 20,614	-0,744	36,112
	3	37	11,602	11,561	8,242	3,446 16,955	1,5162	58,166
	4	39	9,065	6,307	6,892	2,884 15,085	0	28,945

CI = Konfidenzintervall, M = Messung Nr.

In Abb. 17 ist der Verlauf der Aktivität der alkalischen Phosphatase in einem Boxplot-Diagramm zu den vier Messterminen dargestellt. Die Schwankungen der Aktivität der alkalischen Phosphatase zu den einzelnen Messterminen sind zu erkennen. Anhand der Medianlinie ist die tendenzielle Reduktion der Aktivität der alkalischen Phosphatase erkennbar.

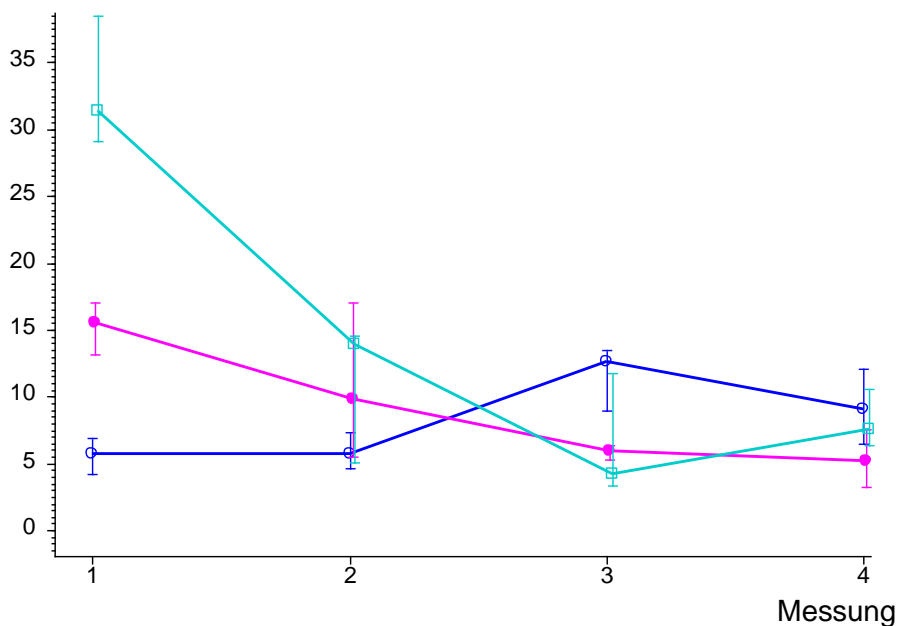


**Abb. 17: Verlauf der Aktivität der alkalischen Phosphatase dargestellt in einem Boxplot-Diagramm. Die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug n = 40. Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse ist die Aktivität in U/L angegeben.**

### 3 Ergebnisse

In Abb. 18 ist der Verlauf der Aktivität der alkalischen Phosphatase in den drei unterschiedlichen Aktivitätsgruppen (1,9-9,9 U/L, 10-19,9 U/L, 20-51,9 U/L), bezogen auf die erste Messung, dargestellt. Wenn die Aktivität am Anfang der Messung niedrig war, so ist die Aktivität am Ende der Messreihe tendenziell höher als bei den Probanden, bei denen die Aktivität zu Beginn der Messreihe hoch war.

Aktivität der AP U/L



**Abb. 18:** Anfangswerte und Verlauf der Aktivität der alkalischen Phosphatase dargestellt durch den Median mit seinem 68%-Konfidenzintervall, getrennt nach dem ersten gemessenen Wert der Aktivität der alkalischen Phosphatase, ○ = 1,9-9,9 U/L, ● = 10-19,9 U/L, □ = 20-51,9 U/L. Auf der x-Achse ist Messung 1 bis 4 und auf der y-Achse ist die Aktivität in U/L abgebildet.

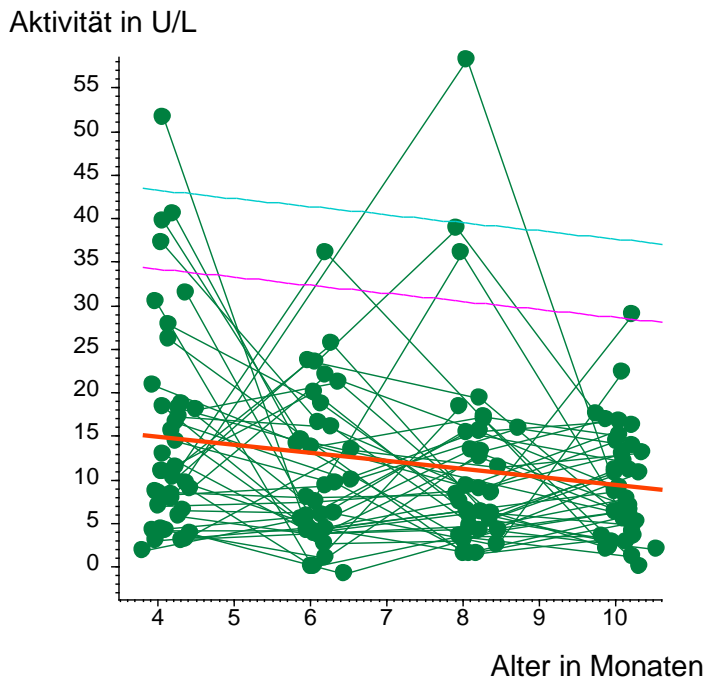
Im Altersbereich zwischen vier und zehn Monaten nahm die Aktivität der alkalischen Phosphatase signifikant ab. In diesem Abschnitt werden die exakten Altersangaben der Kinder verwendet, um den Verlauf der Aktivität der alkalischen Phosphatase zu quantifizieren.

Eine Darstellung der Aktivität der alkalischen Phosphatase zu den vier Messzeitpunkten mit linearen, untransformierten Achsen (Abb. 19) lässt starke Ausreißer der Aktivität der alkalischen Phosphatase erkennen. Auch ist die Veränderung zwischen Monat vier und sechs stärker als die zwischen Monat 8 und 10. Abb. 19 zeigt die Reduktion der Aktivität



### 3 Ergebnisse

der alkalischen Phosphatase über den beobachteten Zeitraum von sechs Monaten. In dieser Abbildung sind die Parameter der Regressionsgeraden zwar berechenbar, aber aufgrund der starken Abweichung von der Gaußschen Normalverteilung nicht gültig.



**Abb. 19:** Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem Alter bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und die Aktivität auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die weiteren Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.

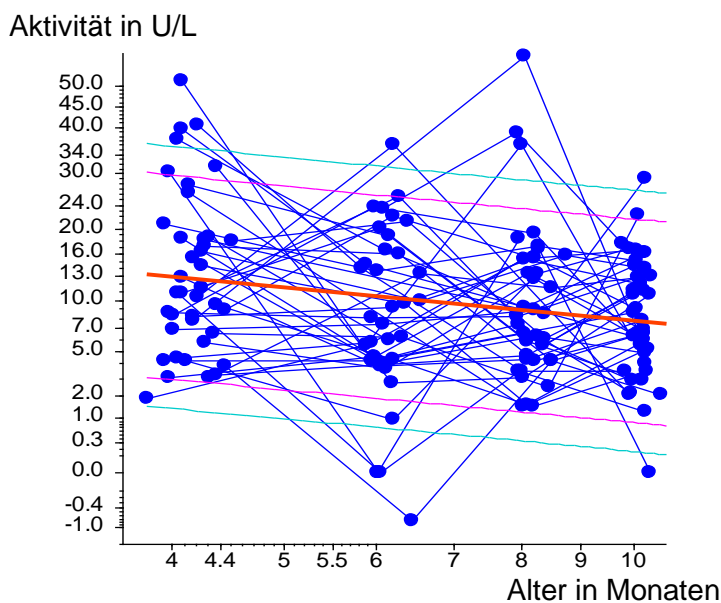
Die folgende Graphik (Abb. 20) und Formel sind mit transformierten Werten gerechnet, mit  $\log(\text{Alter})$  und  $\sqrt{\text{Aktivität}}$ , um die Werte einer Gaußverteilung anzunähern. Man erkennt die Transformation in Abb. 20 an den unterschiedlichen Abständen der Einteilungen.

Ein anderes Verfahren ist die serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng, die eine Signifikanz der Steigung liefert. Über den festgelegten Zeitraum von vier bis zehn Monaten nahm die Aktivität der alkalischen Phosphatase vom ersten bis zum letzten Messtermin ab. Dies erkennt man an der rot markierten Regressionsgeraden in Abb. 20. In dieser Abbildung wurden im Vergleich zu Abb. 19 die x-Achse logarithmiert und die

### 3 Ergebnisse

y-Achse mit der Quadratwurzel transformiert. So erhielt man eine nach der Gaußschen Normalverteilung gültige Berechnung der Parameter der Regressionsgeraden. Die Regressionsgerade hatte eine Steigung von  $-2,00 \pm 0,83$ . Diese Steigung war signifikant mit einem  $p < 0,05$ . Die seitlichen Linien in dieser Graphik zeigen den 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Punkte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, waren im Vergleich zum Hauptkollektiv selten und sind als außerhalb der Norm einzustufen.

Für jedes der 40 Kinder wurde die individuelle Steigung  $\beta$  berechnet. Diese Steigung wurde zu anderen Parametern in Beziehung gesetzt. Dabei ergab sich, dass die Steigung mit der Schwangerschaftswoche, dem Gewicht und der Länge bei Geburt keine signifikante Korrelation zeigte. Je höher die Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung war, desto stärker nahm die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Verlauf der Messreihe ab. Dies konnte mit einem Korrelationskoeffizienten  $\rho = -0,8232$  und einem  $p < 0,001^{***}$  statistisch belegt werden.



**Abb. 20** Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem Alter bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und die Aktivität ist auf der y-Achse in U/L angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Aktivität) ist mit der Quadratwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist  $\alpha = 4,791 \pm 0,691$ ,  $\beta = -2,002 \pm 0,828$ ,  $p < 0,05^*$ .

### 3 Ergebnisse

Für jeden Probanden wurde durch die vier Messpunkte eine Regressionsgerade berechnet. Die mittleren Parameter dieser 40 Regressionsgeraden sind in Tab. 15 angegeben. Der Nulldurchgang ist diejenige  $\sqrt{\text{Aktivität}}$ , die man erhält, wenn der Parameter  $\log(\text{Alter})$  Null ist, also für das Alter von 1 Monat.  $\sqrt{\text{Aktivität}}$  wäre dann 4,874, die Aktivität folglich 23,756 U/L. Das Alter für den Wert a liegt außerhalb des Messbereichs und ist daher nicht als gültige Schätzung zu werten. Der Wert b aber besagt, dass innerhalb des Bereiches von ca. vier bis zehn Monaten die  $\sqrt{\text{Aktivität}}$  pro  $\log(\text{Monat})$  um 2 U/L abnimmt.

**Tab. 15: Mittlerer Verlauf der Aktivität mit dem Alter, transformierte Werte**

Aktivität	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
a Nulldurchgang	40	4,874	4,148	5,071	-0,023 9,087	-2,476	13,922
b Anstieg	40	-2,101	4,787	-2,074	-6,300 3,461	-12,75	6,2339

*Das Alter ist logarithmiert, die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert.*

$$\text{Aktivität in U/L} = (4,874 - 2,101 \times \log(\text{Alter in Monaten}))^2$$

**Formel 1: Für die Aktivität der alkalischen Phosphatase in Abhängigkeit des Alters.**

### 3.5 Kopfumfang

Die Köpfe der 40 Säuglinge wiesen zu Beginn der Messreihe im Mittel einen Umfang von 41,39 cm auf. Die Standardabweichung betrug  $\pm 1,05$  cm bei einem Median von 41,55 cm. Es konnte ein Konfidenzintervall von 40,02 cm bis 42,48 cm errechnet werden. Der Umfang des kleinsten Kopfes betrug 39,5 cm, der des größten 43,5 cm. Die mittlere Zunahme des Kopfumfanges über die sechsmonatige Messreihe betrug 3,95 cm. Die Zunahme des Kopfumfanges war im Zeitraum zwischen dem ersten und zweiten Messtermin größer als zwischen dem zweiten und dritten bzw. dritten und vierten Messtermin. Zum letzten Messtermin konnten nur 39 der 40 Probanden vermessen werden. Alle weiteren Werte bezüglich des Kopfumfanges zu den Messterminen sind in Tab. 16 aufgeführt.

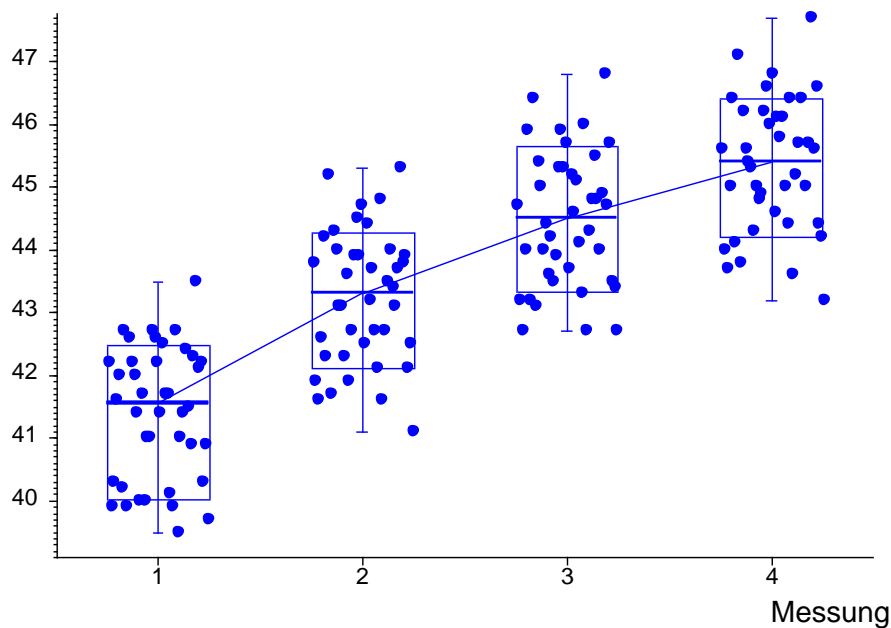
**Tab. 16: Kopfumfang zu den vier Messterminen**

Kopfumfang	M	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
cm	1	40	41,398	1,052	41,550	40,019 42,481	39,5	43,5
	2	40	43,235	1,063	43,300	42,100 44,281	41,1	45,3
	3	40	44,480	1,076	44,500	43,319 45,662	42,7	46,8
	4	39	45,346	1,061	45,400	44,203 46,400	43,2	47,7

CI = Konfidenzintervall, M = Messung Nr.

Abb. 21 zeigt den Verlauf des Kopfumfanges über sechs Monate in einem Boxplot-Diagramm. Anhand der Mediangeraden erkennt man die stärkere Zunahme des Kopfumfanges zwischen dem ersten und zweiten Messtermin. Die Gerade hat zwischen diesen beiden Messterminen einen steileren Anstieg als zwischen den übrigen Messterminen.

Kopfumfang in cm



**Abb. 21: Verlauf des Kopfumfanges dargestellt in einem Boxplot-Diagramm, die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug  $n = 40$ . Die Linie in den Boxen stellt den Median dar und die Whiskers markieren die Spanne. Auf der x-Achse sind Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse der Kopfumfang in cm angegeben.**

### 3.5.1 Geburtsparameter und Kopfumfang

Der Kopfumfang im vierten Lebensmonat korrelierte nicht mit der Schwangerschaftswoche bei der Geburt, wohl aber mit dem Geburtsgewicht und mit der Körperlänge bei der Geburt. Die statistische Aufarbeitung ergab eine Signifikanz für die Korrelation des Kopfumfanges mit dem Geburtsgewicht von  $p_{\tau} < 0,05$ . Die Körperlänge hinsichtlich des Kopfumfanges ergab eine Signifikanz von  $p_{\tau} < 0,01$  (Tab. 17).

**Tab. 17: Korrelation der Geburtsparameter mit dem Kopfumfang zum 1. Messtermin**

Korrelation mit dem Kopfumfang	n	tau	$p_{\tau}$
SSW	33	0,1249	$> 0,05$
Geburtsgewicht	34	0,2518	$< 0,05^*$
Länge bei Geburt	33	0,3392	$< 0,01^{**}$

Schon im Alter von vier Monaten war der Kopfumfang der Jungen größer als der der Mädchen. Dies konnte mit einer signifikanten Korrelation von  $p_U < 0,001$  bewiesen werden (Tab. 18).

**Tab. 18: Geschlecht und Kopfmaße im Alter von 4 Monaten**

	Geschlecht	n	MW	ST	$p_U$
Kopfumfang cm	Männlich	19	42,132	0,711	$< 0,001^{***}$
	Weiblich	21	40,733	0,853	

### 3.5.2 Alter und Kopfumfang

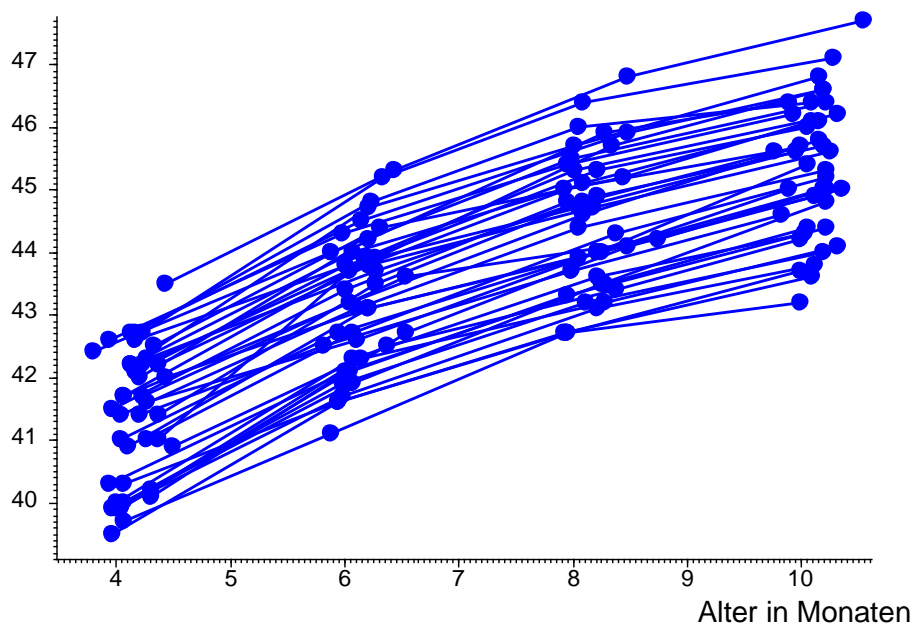
In Abb. 22 wird die Zunahme des Kopfumfanges mit zunehmendem Alter graphisch dargestellt. Sowohl das Alter auf der x-Achse als auch der Kopfumfang auf der y-Achse sind linear, also nicht transformiert. In dieser Abbildungsart sind die Linien für jeden einzelnen Probanden gebogen, die Zunahme des Kopfumfanges wird im Verlauf der Messreihe geringer. Für eine bessere Berechenbarkeit wurde das Alter in Abb. 23 logarithmiert und es konnte ein geradliniger Verlauf der Zunahme erreicht werden. Anschließend wurde eine Regressionsgerade ermittelt (Abb. 24), anhand derer abnorme Zunahmen des Kopfumfanges dargestellt werden können.

### 3 Ergebnisse

Wenn beispielsweise ein Säugling mit vier Monaten einen Kopfumfang von 41 cm aufweist und mit sechs Monaten einen Umfang von 46 cm, wäre dieser Anstieg nicht parallel zum Anstieg der Regressionsgeraden und würde somit von der in der Probandengruppe ermittelten Norm abweichen. Die Regressionsgerade hat ihren Nulldurchgang bei  $35,05 \pm 0,17$  cm. Dies stellt keinen reellen Wert für den Kopfumfang bei einem Monat ( $\log(1 \text{ Monat}) = 0$ ) dar, da er außerhalb des Altersbereiches von vier bis zehn Monaten liegt und extrapoliert wäre.

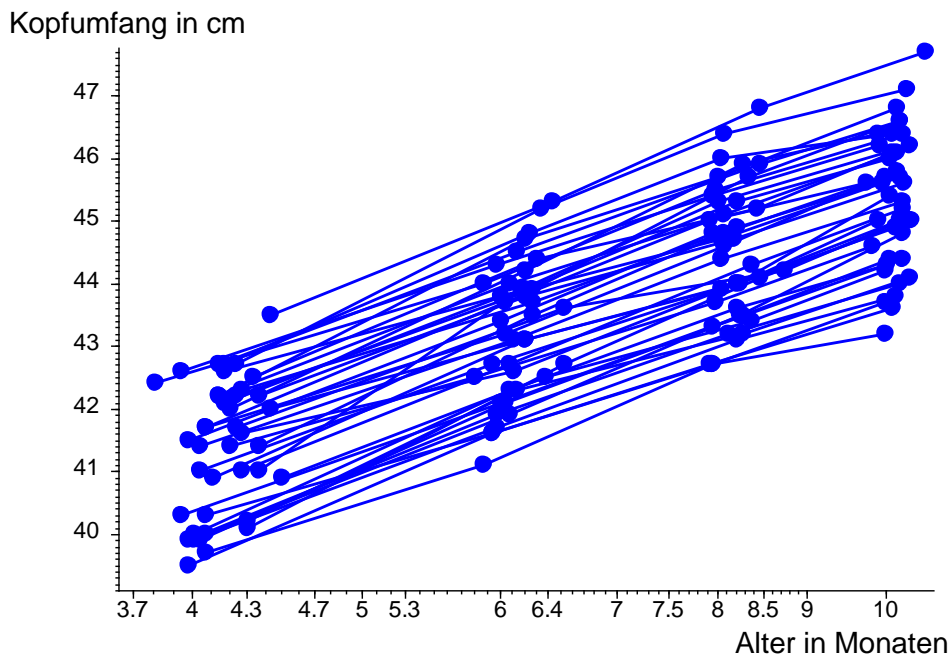
Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt  $10,28 \pm 0,19$ . Diese Steigung ist signifikant von Null verschieden, mit einem p von  $< 0,005$ . Die seitlichen Linien in dieser Graphik zeigen den 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Punkte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, sind im Vergleich zum Hauptkollektiv selten.

Kopfumfang in cm

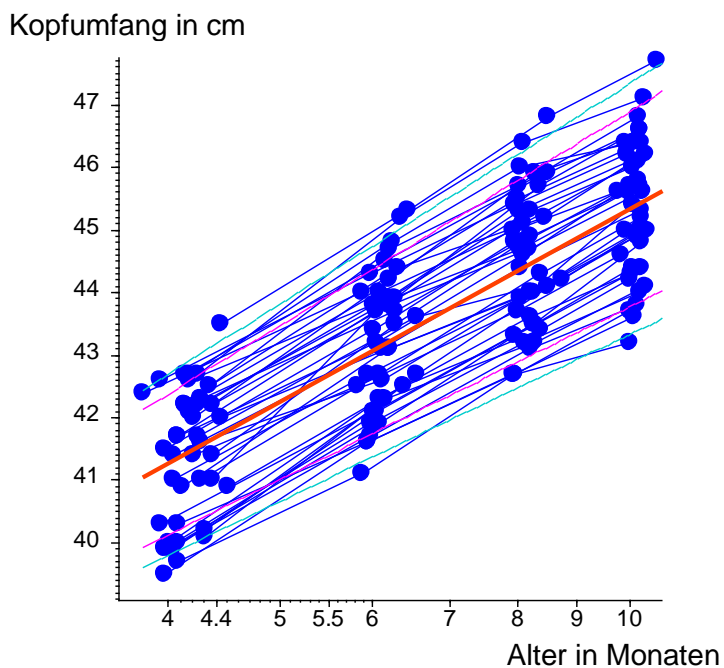


**Abb. 22: Die Zunahme des Kopfumfangs über den Messzeitraum. Die x-Achse zeigt das Alter in Monaten, die y-Achse den Kopfumfang in cm.**

### 3 Ergebnisse



**Abb. 23:** Die Zunahme des Kopfumfanges über den Messzeitraum. Die x-Achse ist in dieser Abbildung logarithmiert, um geradlinige Verläufe des Kopfumfanges zu erreichen.



**Abb. 24:** Die serielle Regression des Verlaufs des Kopfumfanges mit dem Alter bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist in Monaten auf der x-Achse und der Kopfumfang ist in cm auf der y-Achse angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Kopfumfang) ist linear. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 9%-Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist  $\alpha = 35,050 \pm 0,172$ ,  $\beta = 10,284 \pm 0,187$ ,  $p < 0,001^{***}$ .

### 3 Ergebnisse

Da die Verläufe des Kopfumfanges nach Transformation hinreichend linear sind, wurde für jedes Kind eine Regressionsgerade berechnet mit den Parametern  $a$  = Nulldurchgang und  $b$  = Anstieg. Die Mittelwerte dieser Parameter sind in Tab. 19 dargestellt. Der Nulldurchgang ist ein fiktiver Wert, welcher mittels Extrapolation errechnet wurde. Er stellt den Kopfumfang eines Kindes im Alter von einem Monat dar, denn Formel 1 (siehe nächste Seite) ergibt für  $\text{Alter} = 1$  den Faktor  $35 + 0$ . Dies ist aber ein rein errechneter Wert und wurde in dieser Studie nicht reell gemessen. Im Zeitraum vom vierten bis zum zehnten Lebensmonat beträgt der mittlere Anstieg  $10,29 \pm 1,293$  cm bei einem Median von 10,03 cm. Es konnte ein Konfidenzintervall von 9,09 cm und 11,70 cm errechnet werden. Der kleinste Anstieg lag bei 8,29 cm, der größte bei 13,99 cm.

**Tab. 19: Verlauf des Kopfumfanges mit dem Alter, transformierte Werte**

Kopfumfang	n	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
a	40	35,064	1,362	35,033	33,793	36,548	31,976	37,261
b	40	10,287	1,293	10,032	9,095	11,704	8,2927	13,997

*a* = Nulldurchgang, *b* = Anstieg. Die *x*-Achse (Alter) ist für die Berechnungen logarithmiert.

Die serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng ergibt ähnliche Parameter und einen signifikanten Anstieg (s. Legende zu Abb. 24).

$$\text{Kopfumfang in cm} = (35,050 + 10,284 \times \log(\text{Alter in Monaten}))$$

**Formel 2: Kopfumfang nach Alter.**

#### 3.5.3 Alkalische Phosphatase und Kopfumfang

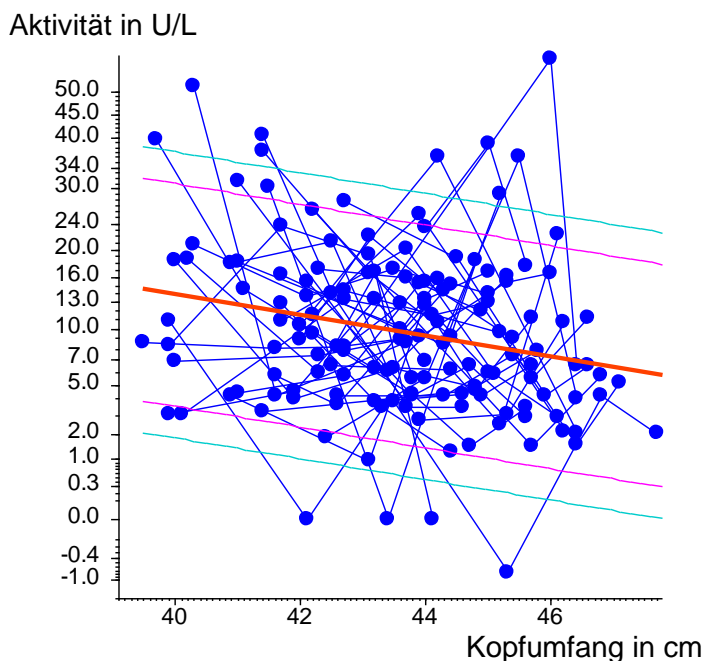
Eine Korrelation der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem Kopfumfang getrennt nach Messtermin ergab für keinen der vier Messtermine einen signifikanten Zusammenhang. Es gab für den dritten Messtermin eine nur knapp über der Schranke liegende Signifikanz von  $p > 0,05$  (Tab. 20).



**Tab. 20: Korrelation der Aktivität mit dem Kopfumfang**

Korrelation Aktivität und Kopfumfang	Messtermin	n	tau	$p_{\tau}$
	1	39	-0,1139	> 0,05
	2	36	0,0274	> 0,05
	3	37	-0,2121	> 0,05
	4	39	-0,0987	> 0,05

Abb. 25 zeigt die graphische Darstellung einer Regressionsgeraden für die alkalische Phosphatase in Bezug auf den Kopfumfang. Die Steigung der Regressionsgeraden war  $-0,172 \pm 0,69$ . Diese war signifikant mit einem  $p < 0,05$ . Die Aktivität der alkalischen Phosphatase nahm mit steigendem Kopfumfang ab. Die seitlichen Linien in dieser Graphik zeigen den 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Punkte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, sind im Vergleich zum Hauptkollektiv selten.

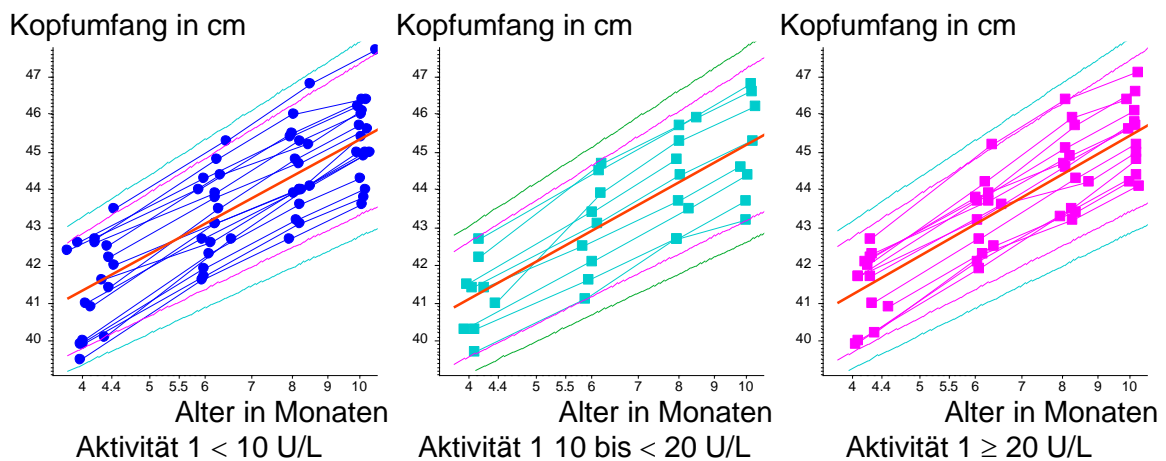


**Abb. 25: Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem Kopfumfang bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, der Kopfumfang ist in cm auf der x-Achse und die Aktivität ist auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Steigung der Regressionsgeraden ist  $\beta = -0,172 \pm 0,069$ ,  $p < 0,05^*$ .**

### 3 Ergebnisse

Für Abb. 26 wurden drei Aktivitätsgruppen gebildet. Die erste Gruppe mit einer Aktivität  $< 10$  U/L. Eine zweite Gruppe mit einer Aktivität von 10 bis  $< 20$  U/L. Eine dritte Gruppe mit einer Aktivität  $\geq 20$  U/L. Das Alter wurde auf der x-Achse logarithmiert, der Kopfumfang auf der y-Achse ist linear. So konnte die Zunahme des Kopfumfangs über die Zeit in den verschiedenen Aktivitätsgruppen dargestellt werden.

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang, dass bei niedriger Aktivität der alkalischen Phosphatase der Kopf auch weniger stark wuchs. Dies wird ersichtlich, da in den drei Gruppen keine signifikante Differenzierung des Anstiegs der Regressionsgeraden vorhanden war. Folglich konnte nicht bewiesen werden, dass der Kopf des Säuglings weniger stark wuchs, wenn die Aktivität der alkalischen Phosphatase am Anfang der Messreihe niedrig war.



**Abb. 26: Der Kopfumfang ist nach 3 Aktivitätsgruppen aufgeteilt. Die x-Achse zeigt das logarithmierte Alter in Monaten, die y-Achse den Kopfumfang in cm. Aktivität 1 ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Diese ist in der Einheit U/L angegeben.**

Tab. 21 stellt die Steigungen und Nulldurchgänge von Abb. 26 numerisch dar. Die Aktivitätsgruppe der Säuglinge mit einer Aktivität  $> 20$  U/L wurde als Basis herangezogen und konnte so mit den beiden anderen Gruppen verglichen werden.  $\alpha$  beschreibt den (extrapolierten) Umfang des Kopfes bei einem einen Monat alten Säugling. Dies stellt einen fiktiven, nicht reell gemessenen Wert dar.  $\beta$  ist die Steigung der Regressionsgeraden. Die Annahme, dass bei geringer Aktivität der alkalischen Phosphatase die Zunahme des Kopfumfangs auch geringer ist, war nicht zutreffend und konnte anhand dieser Tabelle nochmals gezeigt werden, da sich die Werte für  $\alpha$  und auch für  $\beta$  nicht signifikant unterscheiden.

**Tab. 21: Serielle Regression zum Vergleich der Aktivitätsgruppen.**

	Alpha	ST(alpha)	beta	ST(beta)	P
Basis					
Akt. 1 ab 20 U/L	34,868	0,329	10,326	0,459	< 0,001***
Vergleich mit Basis					
Akt. 1 <10 U/L	0,365	0,406	-0,218	0,566	> 0,05
Akt. 1 10 – 19,9 U/L	-0,017	0,428	0,250	0,596	> 0,05

*Akt.1 = Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert.*

### 3.6 Kopfbreite

Die Köpfe der 40 Säuglinge wiesen zu Beginn der Messreihe im Mittel eine Kopfbreite von 11,55 cm auf. Die Standardabweichung betrug  $\pm 0,58$  cm, bei einem Median von 11,70 cm. Es konnte ein Konfidenzintervall von 10,82 bis 12,00 cm errechnet werden. Die Breite des kleinsten Kopfes betrug 10,5 cm, die des größten 12,6 cm. Die mittlere Zunahme der Kopfbreite über die sechs Monate betrug 0,97 cm. Die Zunahme der Kopfbreite war im Zeitraum zwischen dem ersten und zweiten Messtermin größer als zwischen dem zweiten und dritten bzw. dritten und vierten Messtermin. Zum letzten Messtermin konnten nur 39 der 40 Probanden vermessen werden. Alle weiteren Werte bezüglich der Kopfbreite zu den Messterminen sind in Tab. 22 aufgeführt.

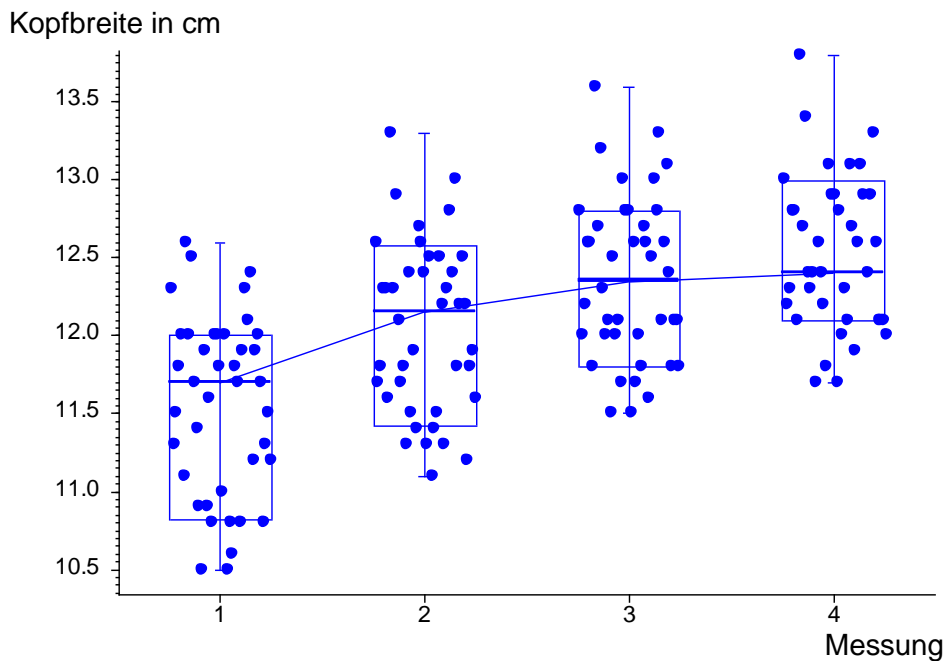
**Tab. 22: Kopfbreite zu den vier Messterminen**

<b>Kopfbreite</b>	M	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
cm	1	40	11,552	0,580	11,700	10,819 12,000	10,5	12,6
	2	40	12,052	0,550	12,150	11,419 12,581	11,1	13,3
	3	40	12,360	0,529	12,350	11,800 12,800	11,5	13,6
	4	39	12,526	0,493	12,400	12,100 12,997	11,7	13,8

*CI = Konfidenzintervall, M = Messung Nr.*

Abb. 27 zeigt den Verlauf der Kopfbreite über die sechs Monate in einem Boxplot-Diagramm. Anhand der Mediangeraden erkennt man die stärkere Zunahme der Kopfbreite zwischen dem ersten und zweiten Messtermin. Die Gerade hat zwischen diesen beiden Messterminen einen steileren Anstieg als zwischen den übrigen Messterminen.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 27:** Verlauf der Kopfbreite dargestellt in einem Boxplot-Diagramm. Die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug  $n = 40$ . Die Linie in den Boxen stellt den Median dar und die Whiskers markieren die Spanne. Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse ist die Kopfbreite in cm angegeben.

#### 3.6.1 Geburtsparameter und Kopfbreite

Die Kopfbreite im vierten Lebensmonat korrelierte weder mit der Schwangerschaftswoche und dem Geburtsgewicht noch mit der Körperlänge bei der Geburt. Die statistische Aufarbeitung ergab keine Signifikanz für die Korrelation der Kopfbreite mit dem Geburtsgewicht, es könnte höchstens angenommen werden, dass die Probanden, die bei der Geburt schwerer waren, auch einen breiteren Kopf besitzen  $p_{\tau} > 0,05$  (Tab. 23).

**Tab. 23:** Korrelation der Geburtsparameter mit der 1. Kopfbreite

Korrelation mit der Kopfbreite von	n	tau	$p_{\tau}$
SSW	33	0,0620	$> 0,05$
Geburtsgewicht	34	0,2249	$> 0,05$
Länge bei Geburt	33	0,0510	$> 0,05$

Die Kopfbreite hatte keine signifikante Korrelation mit dem Geschlecht der Probanden  $p > 0,05$  (Tab. 24).

**Tab. 24: Geschlecht und Kopfmaße im Alter von 4 Monaten**

	Geschlecht	n	MW	ST	p <sub>B</sub>
Kopfbreite in cm	Männlich	19	11,705	0,656	> 0,05
	Weiblich	21	11,414	0,475	

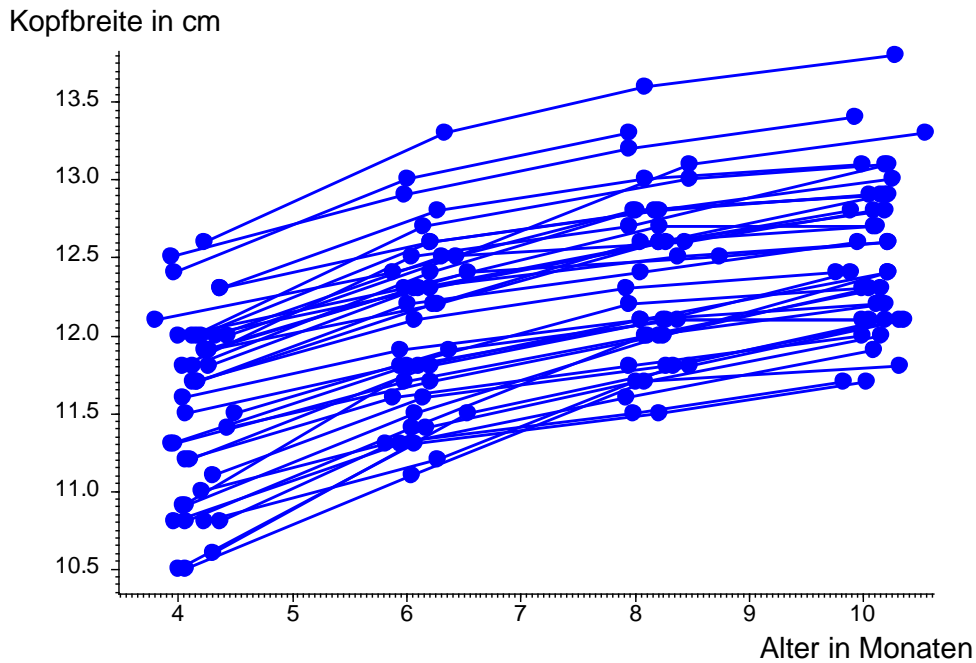
### 3.6.2 Alter und Kopfbreite

In Abb. 28 wird die Zunahme der Kopfbreite mit zunehmendem Alter graphisch dargestellt. Sowohl das Alter auf der x-Achse als auch die Kopfbreite auf der y-Achse sind linear, nicht transformiert. In dieser Abbildungsart sind die Linien für jeden einzelnen Probanden gebogen. Die Zunahme der Kopfbreite wird im Verlauf der Messreihe geringer. Für eine bessere Berechenbarkeit wurde das Alter in Abb. 29 logarithmiert und es konnte ein geradliniger Verlauf der Zunahme erreicht werden. Anschließend wurde eine Regressionsgerade ermittelt (Abb. 30), anhand derer abnorme Zunahmen der Kopfbreite dargestellt werden können.

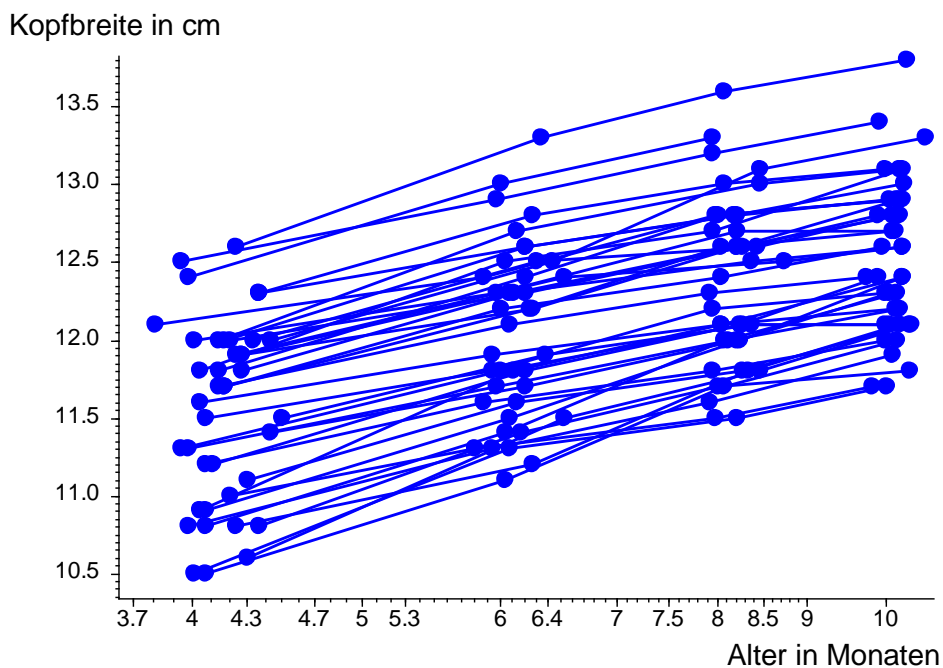
Wenn beispielsweise ein Kind mit vier Monaten eine Kopfbreite von 11 cm aufweist und mit 6 Monaten eine Breite von 13 cm, wäre dieser Anstieg nicht parallel zum Anstieg der Regressionsgeraden und würde somit von der in der Probandengruppe ermittelten Norm abweichen.

Die Regressionsgerade hat ihren Nulldurchgang bei  $9,96 \pm 0,12$  cm. Dies stellt keinen reellen Wert für die Kopfbreite bei einem Monat ( $\log(1 \text{ Monat}) = 0$ ) dar, da er außerhalb der Altersbereichs von vier bis zehn Monaten liegt und extrapoliert wäre. Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt  $2,59 \pm 0,15$ . Diese Steigung ist signifikant, mit einem p von  $< 0,001$ . Die seitlichen Linien in dieser Graphik zeigen den 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Punkte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, sind im Vergleich zum Hauptkollektiv selten.

### 3 Ergebnisse

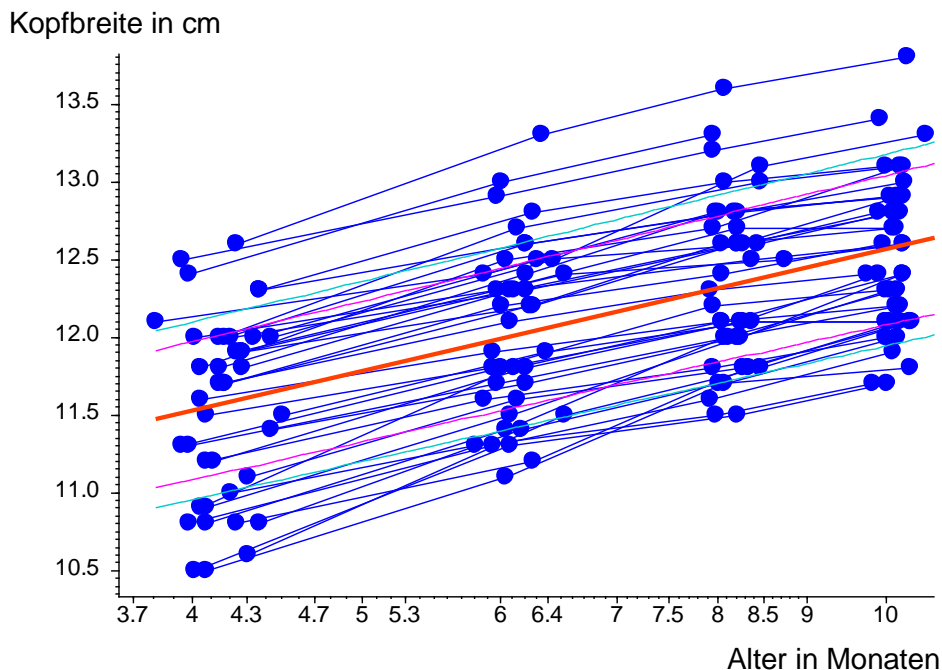


**Abb. 28:** Die Zunahme der Kopfbreite über den Messzeitraum. Die x-Achse zeigt das Alter in Monaten, die y-Achse die Kopfbreite in cm.



**Abb. 29:** Die Zunahme der Kopfbreite über den Messzeitraum. Die x-Achse ist in dieser Abbildung logarithmiert, um eine geradlinige Zunahme der Kopfbreite zu erreichen.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 30:** Die serielle Regression des Verlaufs der Kopfbreite mit dem Alter bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und die Kopfbreite auf der y-Achse in cm angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Kopfbreite) ist linear. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist  $\alpha = 9,965 \pm 0,125$ ,  $\beta = 2,595 \pm 0,153$ ,  $p < 0,001^{***}$ .

Da die Verläufe der Kopfbreite nach Transformation hinreichend linear sind, wurde wieder für jedes Kind eine Regressionsgerade berechnet mit den Parametern  $a =$  Nulldurchgang und  $b =$  Anstieg. Die Mittelwerte dieser Parameter sind in Tab. 25 dargestellt. Der Nulldurchgang ist ein fiktiver Wert, welcher mittels Extrapolation errechnet wurde. Er stellt die Kopfbreite eines Kindes im Alter von einem Monat dar, denn Formel 2 (siehe nächste Seite) ergibt für  $\text{Alter} = 1$  den Faktor  $35 + 0$ . Dies ist aber ein rein errechneter Wert und wurde in dieser Studie nicht reell gemessen. Im Zeitraum vom vierten bis zum zehnten Lebensmonat beträgt der mittlere Anstieg  $b = 2,60 \pm 0,68$  cm bei einem Median von 2,51 cm. Es konnte ein Konfidenzintervall von 1,90 cm und 3,44 cm errechnet werden. Der kleinste Anstieg lag bei 1,52 cm, der größte bei 3,90 cm.

**Tab. 25: Verlauf der Kopfbreite mit dem Alter, transformierte Werte**

Kopfbreite	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
a	40	9,964	0,852	10,142	8,870 10,779	8,1205	11,15
b	40	2,604	0,678	2,513	1,897 3,436	1,5252	3,9028

*a = Nulldurchgang, b = Anstieg. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert.*

Die serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng ergibt ähnliche Parameter und einen signifikanten Anstieg (s. Legende zu Abb. 30).

$$\text{Kopfbreite in cm} = (9,965 + 2,595 \times \log(\text{Alter in Monaten}))$$

### Formel 3: Kopfbreite nach Alter

### 3.6.3 Alkalische Phosphatase-Aktivität und Kopfbreite

Eine Korrelation der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit der Kopfbreite getrennt nach Messtermin ergab für keinen der vier Messtermine einen signifikanten Zusammenhang. Es gab für den vierten Messtermin eine nur knapp über der Schranke liegende Signifikanz von  $p > 0,05$  (Tab. 26).

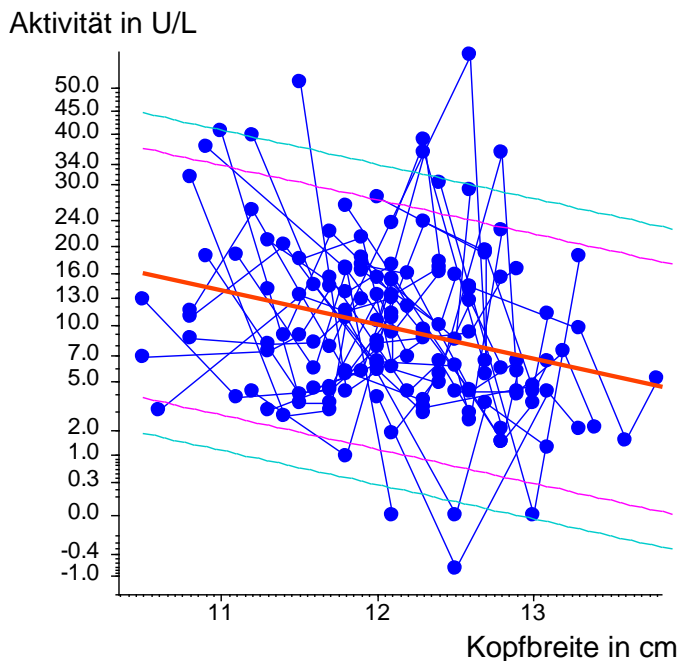
**Tab. 26: Korrelation der Aktivität mit Kopfbreite**

Korrelation Aktivität mit Kopfbreite	Messtermin	n	tau	$p_{\tau}$
	1	39	-0,1327	> 0,05
	2	36	-0,1053	> 0,05
	3	37	-0,0279	> 0,05
	4	39	-0,2128	> 0,05

Abb. 31 zeigt die graphische Darstellung einer Regressionsgeraden für die alkalische Phosphatase in Bezug auf den Kopfbreite. Die Steigung der Regressionsgeraden war  $-0,56 \pm 0,23$ . Diese war signifikant mit einem  $p < 0,05$ . Die Aktivität der alkalischen Phosphatase nimmt mit steigender Kopfbreite ab. Die seitlichen Linien in dieser Graphik zeigen den 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Punkte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, sind im Vergleich zum Hauptkollektiv selten.



### 3 Ergebnisse

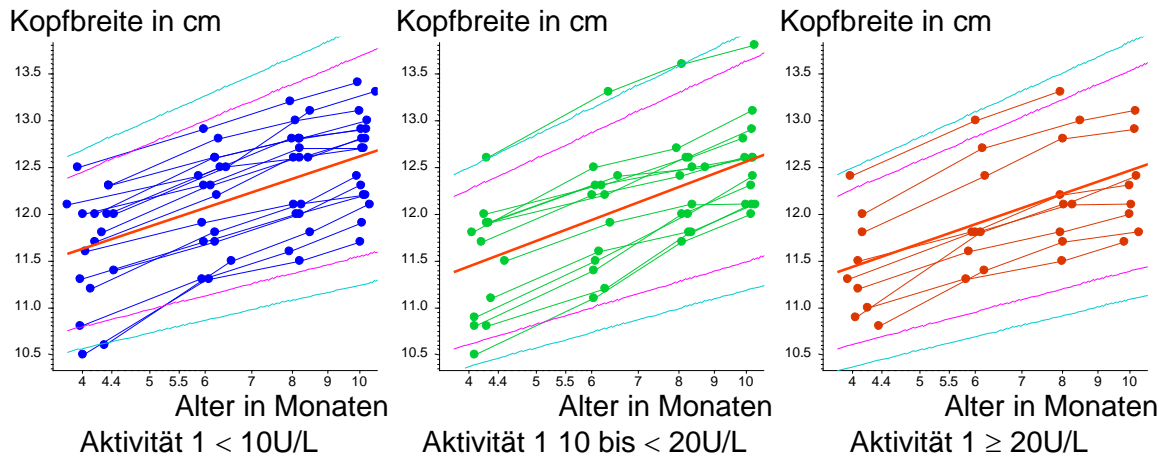


**Abb. 31:** Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit der Kopfbreite bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, die Kopfbreite ist auf der x-Achse und die Aktivität auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Steigung der Regressionsgeraden ist  $\beta = -0,564 \pm 0,233$ ,  $p < 0,05^*$ .

Für Abb. 32 wurden drei Aktivitätsgruppen gebildet. Die erste Gruppe mit einer Aktivität  $< 10$  U/L. Eine zweite Gruppe mit einer Aktivität von 10 bis  $< 20$  U/L. Eine dritte Gruppe mit einer Aktivität  $\geq 20$  U/L. Das Alter wurde auf der x-Achse logarithmiert, die Kopfbreite auf der y-Achse ist linear. So konnte die Zunahme der Kopfbreite über die Zeit in den verschiedenen Aktivitätsgruppen dargestellt werden.

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang, dass bei niedriger Aktivität der alkalischen Phosphatase der Kopf auch weniger stark wuchs. Dies wird ersichtlich, da in den drei Gruppen keine signifikante Differenzierung des Anstiegs der Regressionsgeraden vorhanden war. Folglich konnte nicht bewiesen werden, dass der Kopf des Säuglings weniger stark wuchs, wenn die Aktivität der alkalischen Phosphatase am Anfang der Messreihe niedrig war.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 32:** Die Kopfbreite ist nach 3 Aktivitätsgruppen aufgeteilt. Die x-Achse zeigt das logarithmierte Alter in Monaten, die y-Achse die Kopfbreite in cm. Aktivität 1 ist Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Diese ist in der Einheit U/L angegeben.

Tab. 27 stellt die Steigungen und Nulldurchgänge von Abb. 32 numerisch dar. Die Aktivitätsgruppe der Säuglinge mit einer Aktivität  $\geq 20$  U/L wurde als Basis herangezogen und konnte so mit den beiden anderen Gruppen verglichen werden.  $\alpha$  beschreibt die (extrapolierte) Breite des Kopfes bei einem einen Monat alten Säugling. Dies stellt einen fiktiven, nicht reell gemessenen Wert dar.  $\beta$  ist die Steigung der Regressionsgeraden. Die Annahme, dass bei geringer Aktivität der alkalischen Phosphatase die Zunahme der Kopfbreite auch geringer ist, war nicht zutreffend und konnte anhand Tab. 27 nochmals gezeigt werden, da sich die Werte für  $\alpha$  und auch für  $\beta$  nicht signifikant unterscheiden.

**Tab. 27: Serielle Regression zum Vergleich der Aktivitätsgruppen.**

	alpha	ST(alpha)	beta	ST(beta)	P
Basis					
Akt. 1 ab 20 U/L	9,880	0,188	2,580	0,244	< 0,001***
Vergleich mit Basis					
Akt. 1 < 10 U/L	0,247	0,232	-0,093	0,301	> 0,05
Akt. 1 10 – 19,9 U/L	-0,148	0,245	0,248	0,317	> 0,05

*Akt. 1 = Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert.*

### 3.7 Kopflänge

Die Köpfe der 40 Säuglinge wiesen zu Beginn der Messreihe im Mittel eine Länge von 14,42 cm auf. Die Standardabweichung betrug  $\pm 0,49$  cm bei einem Median von 14,40 cm. Es konnte ein Konfidenzintervall von 13,84 bis 14,80 cm errechnet werden. Die Länge des kleinsten Kopfes betrug 13,3 cm, die des größten 15,4 cm. Die mittlere Zunahme der Kopflänge über die sechs Monate betrug 1,52 cm. Die Zunahme der Kopflänge war im Zeitraum zwischen dem ersten und zweiten Messtermin größer als zwischen dem zweiten und dritten, bzw. dritten und vierten Messtermin. Zum letzten Messtermin konnten nur 39 der 40 Probanden vermessen werden, da eine Familie nach Norwegen auswanderte. Alle weiteren Werte bezüglich der Kopflänge zu den Messterminen sind in Tab. 28 aufgeführt.

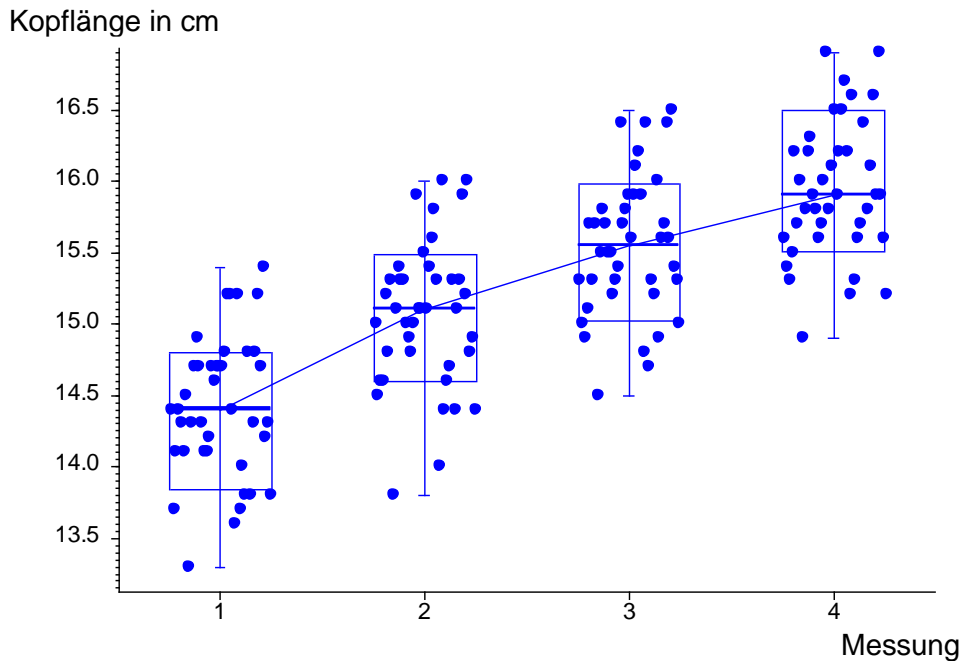
**Tab. 28: Kopflänge zu den vier Messterminen**

<b>Kopflänge</b>	M	n	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
cm	1	40	14,418	0,494	14,400	13,838	14,800	13,3	15,4
	2	40	15,060	0,511	15,100	14,600	15,481	13,8	16
	3	40	15,543	0,487	15,550	15,019	15,981	14,5	16,5
	4	39	15,936	0,481	15,900	15,503	16,497	14,9	16,9

*CI = Konfidenzintervall, M = Messung Nr.*

Abb. 33 zeigt den Verlauf der Kopflänge über die sechs Monate in einem Boxplot-Diagramm. Anhand der Mediangeraden erkennt man die stärkere Zunahme der Kopflänge zwischen dem ersten und zweiten Messtermin. Die Gerade hat zwischen diesen beiden Messterminen einen steileren Anstieg als zwischen den übrigen Messterminen.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 33:** Verlauf der Kopflänge dargestellt in einem Boxplot-Diagramm, die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug  $n = 40$ . Die Linie in den Boxen stellt den Median dar und die Whiskers markieren die Spanne. Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse die Kopflänge in cm angegeben.

#### 3.7.1 Geburtsparameter und Kopflänge

Die Kopflänge im vierten Lebensmonat korrelierte weder mit der Schwangerschaftswoche bei der Geburt noch mit dem Geburtsgewicht. Die Kopflänge korrelierte jedoch mit der Körperlänge bei der Geburt. Die statistische Aufarbeitung ergab eine Signifikanz für die Korrelation der Kopflänge mit der Körperlänge bei Geburt von  $p_{\tau} = 0,0020$  (Tab. 29).

**Tab. 29: Korrelation der Geburtsparameter mit der 1. Kopflänge**

Korrelation mit der Kopflänge von	n	Tau	$p_{\tau}$
SSW	33	0,0691	$> 0,05$
Geburtsgewicht	34	0,2098	$> 0,05$
Länge bei Geburt	33	0,3771	$< 0,005$ **

Die Kopflänge der vier Monate alten Jungen war signifikant länger als die der Mädchen  $p_L < 0,005$  (Tab. 30).

**Tab. 30: Geschlecht und Kopf-Maße im Alter von 4 Monaten**

	Geschlecht	n	MW	ST	p <sub>L</sub>
Kopflänge cm	Männlich	19	14,684	0,423	0,005**
	Weiblich	21	14,176	0,431	

### 3.7.2 Alter und Kopflänge

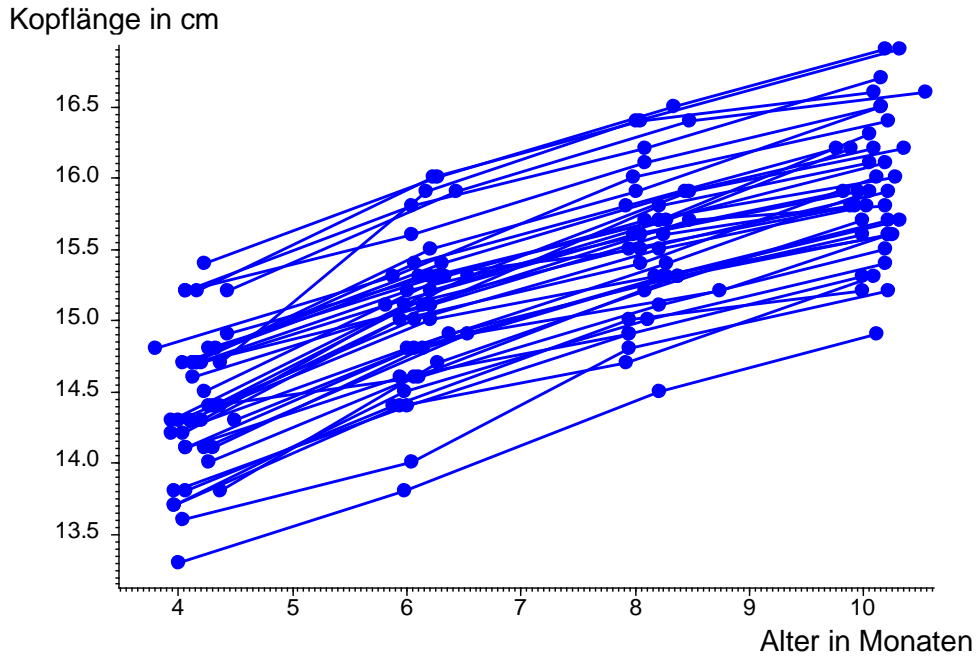
In Abb. 34 wird die Zunahme der Kopflänge mit zunehmendem Alter graphisch dargestellt. Sowohl das Alter auf der x-Achse als auch die Kopflänge auf der y-Achse sind linear, nicht transformiert. In dieser Abbildungsart sind die Linien für jeden einzelnen Probanden gebogen und nicht linear. Die Zunahme der Kopflänge wird im Verlauf der Messreihe geringer. Für eine bessere Berechenbarkeit wurde das Alter in Abb. 35 logarithmiert und es konnte ein geradliniger Verlauf der Zunahme erreicht werden. Anschließend wurde eine Regressionsgerade ermittelt (Abb. 36), anhand derer abnorme Zunahmen der Kopflänge dargestellt werden können.

Wenn beispielsweise ein Kind mit vier Monaten eine Kopflänge von 14,5 cm aufweist und mit sechs Monaten eine Länge von 16 cm, wäre dieser Anstieg nicht parallel zum Anstieg der Regressionsgeraden und würde somit von der in der Probandengruppe ermittelten Norm abweichen.

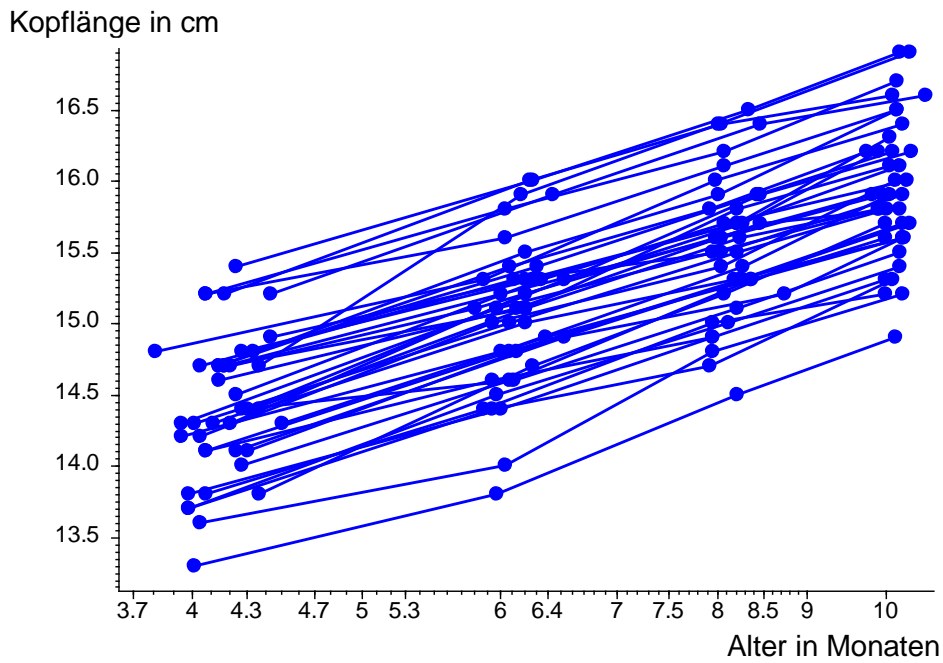
Die Regressionsgerade hat ihren Nulldurchgang bei  $11,99 \pm 0,08$  cm. Dies stellt keinen realen Wert für die Kopflänge bei einem Monat ( $\log(1 \text{ Monat}) = 0$ ) dar, da er außerhalb des Altersbereichs von vier bis zehn Monaten liegt und extrapoliert wäre.

Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt  $3,98 \pm 0,12$ . Diese Steigung ist signifikant, mit einem p von  $< 0,001$ . Die seitlichen Linien in dieser Graphik zeigen den 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Punkte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, sind im Vergleich zum Hauptkollektiv selten.

### 3 Ergebnisse

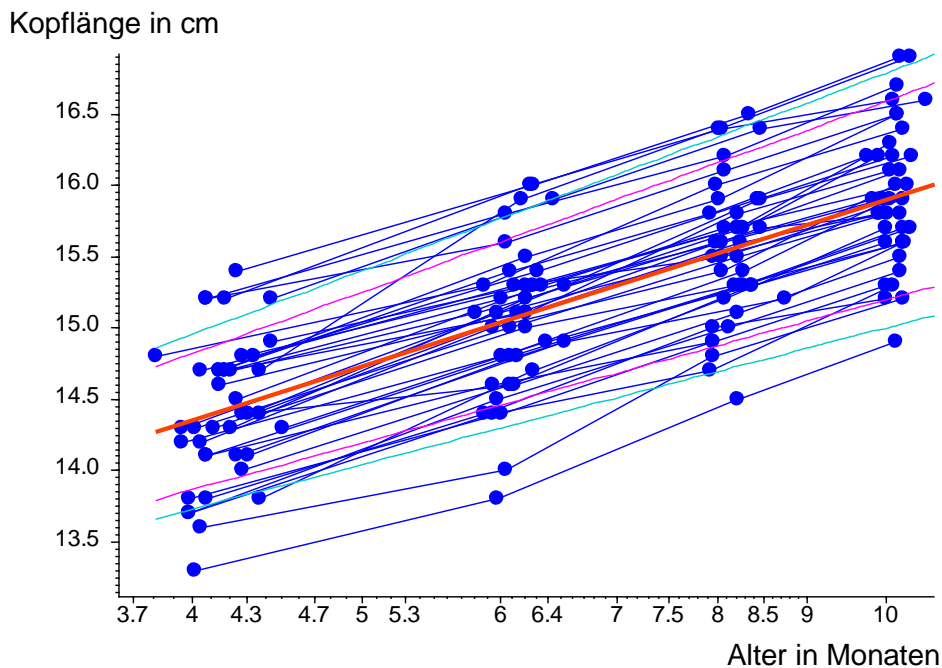


**Abb. 34:** Die Zunahme der Kopflänge über den Messzeitraum. Die x-Achse zeigt das Alter in Monaten und die y-Achse die Kopflänge in cm.



**Abb. 35:** Die Zunahme der Kopflänge über den Messzeitraum. Die x-Achse ist logarithmiert, um geradlinige Verläufe der Kopflänge zu erreichen.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 36:** Die serielle Regression des Verlaufs der Kopflänge mit dem Alter bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und die Kopflänge ist auf der y-Achse in cm angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Kopflänge) ist linear. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist  $\alpha = 11,999 \pm 0,081$ ,  $\beta = 3,895 \pm 0,121$ ,  $p < 0,001^{***}$ .

Da die Verläufe der Kopflänge nach Transformation hinreichend linear sind, wurde wieder für jedes Kind eine Regressionsgerade berechnet mit den Parametern  $a =$  Nulldurchgang und  $b =$  Anstieg. Die Mittelwerte dieser Parameter sind in Tab. 31 dargestellt. Der Nulldurchgang ist ein fiktiver Wert, welcher mittels Extrapolation errechnet wurde. Er stellt die Kopflänge eines Kindes im Alter von einem Monat dar, denn Formel 3 (siehe nächste Seite) ergibt für  $\text{Alter} = 1$  den Faktor  $35 + 0$ . Dies ist aber ein rein errechneter Wert und wurde in dieser Studie nicht reell gemessen. Im Zeitraum vom vierten bis zum zehnten Lebensmonat beträgt der mittlere Anstieg  $b$   $3,89 \pm 0,60$  cm bei einem Median von 3,81 cm. Es konnte ein Konfidenzintervall von 3,29 cm und 4,30 cm errechnet werden. Der kleinste Anstieg lag bei 2,87 cm, der größte bei 5,83 cm.

**Tab. 31: Verlauf der Kopflänge mit dem Alter, transformierte Werte**

Kopflänge	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
a	40	12,002	0,670	12,050	11,278 12,709	10,465	13,129
b	40	3,888	0,603	3,808	3,292 4,296	2,8689	5,8339

*a = Nulldurchgang, b = Anstieg. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert.*

Die serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng ergibt ähnliche Parameter und einen signifikanten Anstieg (s. Legende zu Abb. 36).

$$\text{Kopflänge in cm} = (11,999 + 3,895 \times \log(\text{Alter in Monaten}))$$

**Formel 4: Kopflänge nach Alter.**

### 3.7.3 Alkalische Phosphatase-Aktivität und Kopflänge

Eine Korrelation der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit der Kopflänge getrennt nach Messtermin ergab für keinen der vier Messtermine einen signifikanten Zusammenhang (Tab. 32).

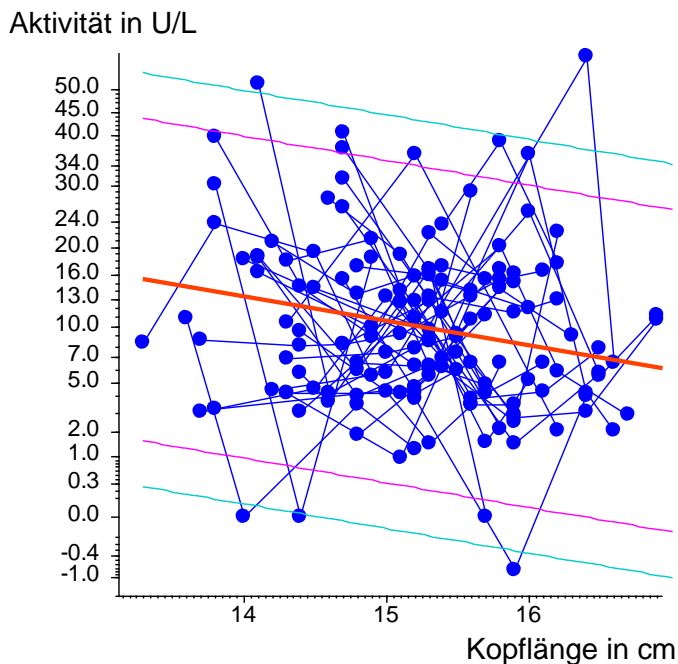
**Tab. 32: Korrelation der Aktivität mit Kopflänge**

Korrelation Aktivität und Kopflänge	Messtermin	n	tau	p <sub>τ</sub>
	1	39	-0,0447	> 0,05
	2	36	0,1362	> 0,05
	3	37	-0,1557	> 0,05
	4	39	0,0319	> 0,05

Abb. 37 zeigt die graphische Darstellung einer Regressionsgeraden für die alkalische Phosphatase in Bezug auf die Kopflänge. Die Steigung der Regressionsgeraden war  $-0,41 \pm 0,16$ . Diese war signifikant mit einem p von  $< 0,05$ . Die Aktivität auf der y-Achse ist für eine bessere Übersichtlichkeit mit der Quadratwurzel transformiert. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase nimmt mit steigender Kopflänge ab. Die seitlichen Linien in dieser Graphik zeigen den 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Punkte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, sind im Vergleich zum Hauptkollektiv selten.



### 3 Ergebnisse

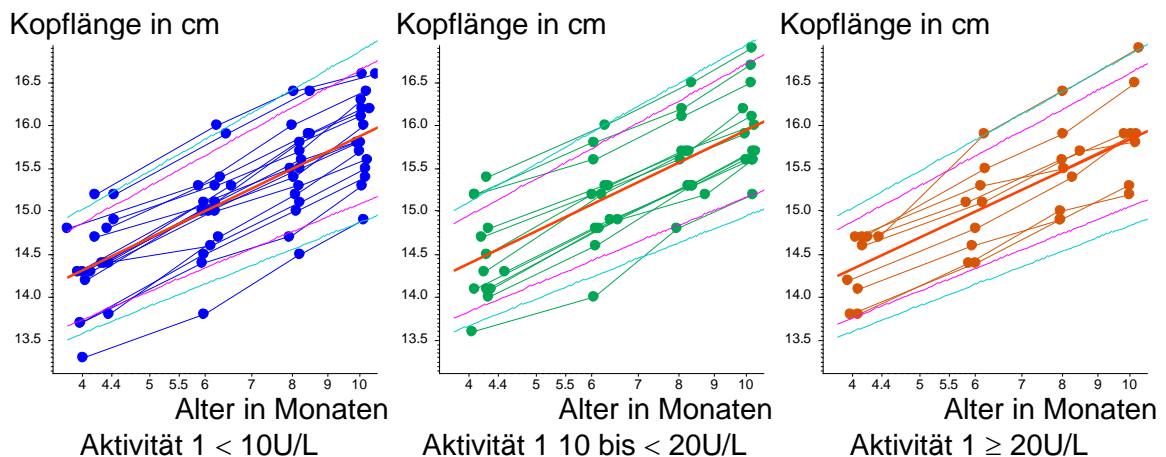


**Abb. 37:** Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit der Kopflänge bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, die Kopflänge ist auf der x-Achse in cm und die Aktivität der AP ist auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Steigung der Regressionsgeraden ist  $\beta = -0,407 \pm 0,161$ ,  $p < 0,05^*$ .

Für Abb. 38 wurden drei Aktivitätsgruppen gebildet. Die erste Gruppe mit einer Aktivität  $< 10$  U/L. Eine zweite Gruppe mit einer Aktivität von 10 bis  $< 20$  U/L. Eine dritte Gruppe mit einer Aktivität  $\geq 20$  U/L. Das Alter wurde auf der x-Achse logarithmiert, der Kopflänge auf der y-Achse ist linear. So konnte die Zunahme der Kopflänge über die Zeit in den verschiedenen Aktivitätsgruppen dargestellt werden.

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang, dass bei niedriger Aktivität der alkalischen Phosphatase der Kopf auch weniger stark wuchs. Dies wird ersichtlich, da in den drei Gruppen keine signifikante Differenzierung des Anstiegs der Regressionsgeraden vorhanden war. Folglich konnte nicht bewiesen werden, dass der Kopf des Säuglings weniger stark wuchs, wenn die Aktivität der alkalischen Phosphatase am Anfang der Messreihe niedrig war.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 38:** Die Kopflänge ist nach 3 Aktivitätsgruppen. Das x-Achse zeigt das logarithmierte Alter, die y-Achse die Kopflänge in cm angegeben. Aktivität 1 ist Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Diese ist in der Einheit U/L angegeben.

Tab. 33 stellt die Steigungen und Nulldurchgänge von Abb. 38 numerisch dar. Die Aktivitätsgruppe der Säuglinge mit einer Aktivität  $\geq 20$  U/L wurde als Basis herangezogen und konnte so mit den beiden anderen Gruppen verglichen werden.  $\alpha$  beschreibt die (extrapolierte) Länge des Kopfes bei einem einen Monat alten Säugling. Dies stellt einen fiktiven, nicht reell gemessenen Wert dar.  $\beta$  ist die Steigung der Regressionsgeraden. Die Annahme, dass bei geringer Aktivität der alkalischen Phosphatase die Zunahme der Kopflänge auch geringer ist, war nicht zutreffend und konnte anhand dieser Tabelle nochmals gezeigt werden, da sich die Werte für  $\alpha$  und auch für  $\beta$  nicht signifikant unterscheiden.

**Tab. 33:** Serielle Regression zum Vergleich der Aktivitätsgruppen.

	alpha	ST(alpha)	beta	ST(beta)	P
Basis					
Akt. 1 ab 20 U/L	12,034	0,165	3,799	0,241	<0,001***
Vergleich mit Basis					
Akt. 1 <10 U/L	-0,099	0,204	0,135	0,298	> 0,05
Akt. 1 10 – 19.9 U/L	0,016	0,215	0,092	0,314	> 0,05

*Akt. 1 = Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert.*

### 3.8 Kopfvolumen

Das Kopfvolumen (Länge  $\times$  Breite  $\times$  Höhe) muss mit der Kubikwurzel transformiert werden, um eine gleichmäßige Streuung und eine annähernde Gaußverteilung zu erreichen.

Die Köpfe der 40 Säuglinge wiesen zu Beginn der Messreihe im Mittel ein Volumen von  $1083,33 \text{ cm}^3$  auf. Die Standardabweichung betrug  $\pm 82,73 \text{ cm}^3$  bei einem Median von  $1089,90 \text{ cm}^3$ . Es konnte ein Konfidenzintervall von  $994,96$  bis  $1164,42 \text{ cm}^3$  errechnet werden. Das Volumen des kleinsten Kopfes betrug  $942,6 \text{ cm}^3$ , das des größten  $1273,5 \text{ cm}^3$ . Die mittlere Zunahme des Kopfvolumens über die sechs Monate betrug  $318,45 \text{ cm}^3$ . Die Zunahme des Kopfvolumens war im Zeitraum zwischen dem ersten und zweiten Messtermin größer als zwischen dem zweiten und dritten bzw. dritten und vierten Messtermin. Zum letzten Messtermin konnten nur 39 der 40 Probanden vermessen werden. Alle weiteren Werte bezüglich des Kopfvolumens zu den Messterminen sind in Tab. 34 aufgeführt.

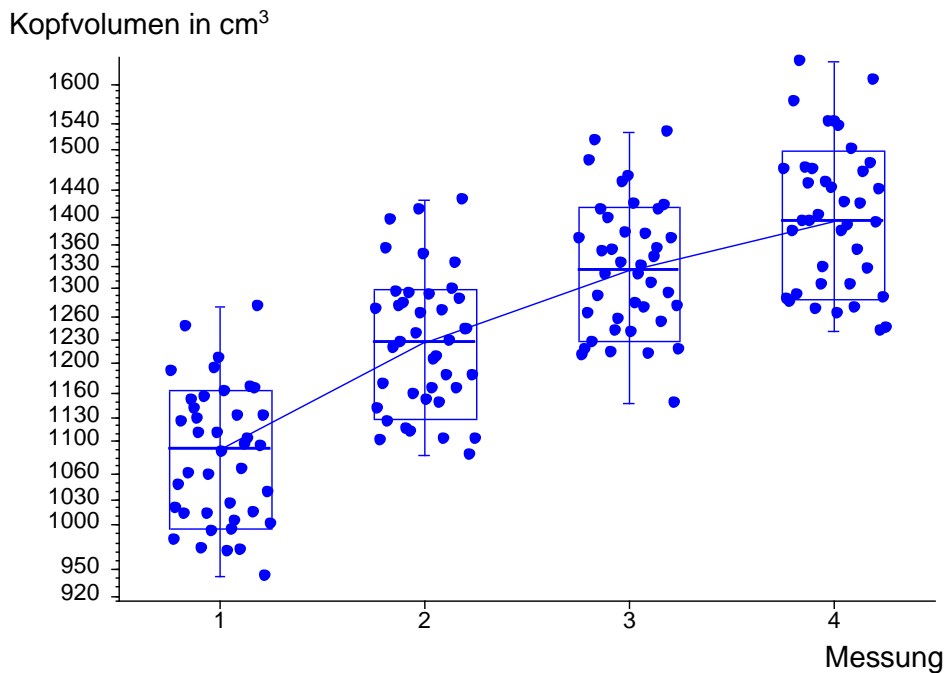
**Tab. 34: Volumen zu den vier Messterminen**

Volumen	M	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
$\text{cm}^3$	1	40	1083,330	82,730	1089,900	994,957 1164,425	942,6	1273,5
	2	40	1226,863	90,144	1226,000	1126,663 1296,981	1082,1	1423,6
	3	40	1326,375	91,251	1323,750	1228,013 1414,769	1146,6	1525,7
	4	39	1401,779	104,721	1393,500	1284,364 1498,290	1241,9	1636,7

*Volumen = Kopfvolumen. CI = Konfidenzintervall, M = Messung Nr; Kubikwurzel des Volumens der 40 Kinder berechnet, davon MW  $\pm$  ST errechnet und diese Werte rücktransformiert.*

Abb. 39 zeigt den Verlauf des Kopfvolumens über die sechs Monate in einem Boxplot-Diagramm. Anhand der Mediangeraden erkennt man die stärkere Zunahme des Kopfvolumens zwischen dem ersten und zweiten Messtermin. Die Gerade hat zwischen diesen beiden Messterminen einen steileren Anstieg als zwischen den übrigen Messterminen.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 39:** Verlauf des Kopfvolumens dargestellt in einem Boxplot-Diagramm, die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug  $n = 40$ . Die Linie in den Boxen stellt den Median dar und die Whiskers markieren die Spanne. Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse ist das Kopfvolumen in  $\text{cm}^3$  angegeben.

#### 3.8.1 Geburtsparameter und Kopfvolumen

Das Kopfvolumen im vierten Lebensmonat korrelierte weder mit der Schwangerschaftswoche bei der Geburt noch mit der Körperlänge bei der Geburt. Das Kopfvolumen korrelierte mit dem Geburtsgewicht. Die statistische Aufarbeitung ergab eine Signifikanz für die Korrelation des Kopfvolumens mit dem Geburtsgewicht von  $p_\tau = 0,026$  (Tab. 35).

**Tab. 35: Korrelation der Geburtsparameter mit dem 1. Volumen**

Korrelation mit des Kopfvolumens mit	n	tau	$p_\tau$
SSW	33	0,2246	$> 0,05$
Geburtsgewicht	34	0,2676	$< 0,05^*$
Länge bei Geburt	33	0,2128	$> 0,05$

Das Kopfvolumen der vier Monate alten Jungen war signifikant größer als das Volumen der Mädchen  $p_V < 0,001$  (Tab. 36).

**Tab. 36: Geschlecht und Kopfvolumen im Alter von 4 Monaten**

	Geschlecht	n	MW	ST	pv
Kopfvolumen in cm <sup>3</sup>	Männlich	19	1138,732	76,785	0,001***
	Weiblich	21	1033,205	49,859	

### 3.8.2 Alter und Kopfvolumen

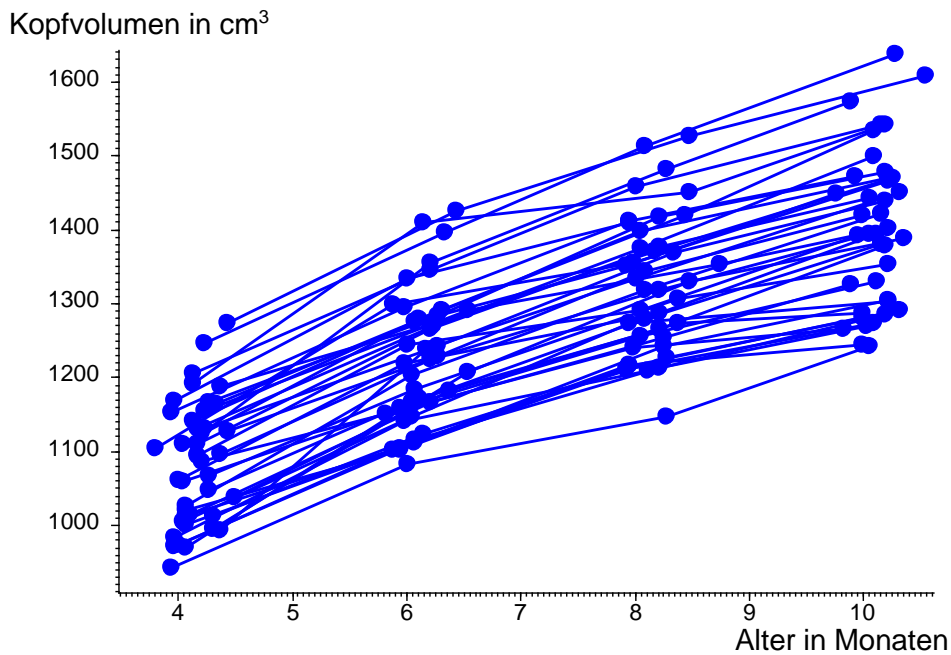
Abb. 40 stellt die Zunahme des Kopfvolumens mit zunehmendem Alter graphisch dar. Die Werte auf der y-Achse wurden mit der Kubikwurzel transformiert. In dieser Abbildung sind die Linien für jeden einzelnen Probanden gebogen und nicht linear. Die Zunahme des Kopfvolumens wird im Verlauf der Messreihe geringer. Für eine bessere Berechenbarkeit wurde das Alter in Abb. 41 logarithmiert und das Volumen mit der Kubikwurzel transformiert. Auf diese Weise konnte ein geradliniger Verlauf der Zunahme erreicht werden. Anschließend wurde eine Regressionsgerade ermittelt (Abb. 42), anhand derer abnorme Zunahmen des Kopfvolumens dargestellt werden können.

Wenn beispielsweise ein Kind mit vier Monaten ein Kopfvolumen von 1085 cm<sup>3</sup> aufweist und mit sechs Monaten ein Volumen von 1400 cm<sup>3</sup>, wäre dieser Anstieg nicht parallel zum Anstieg der Regressionsgeraden und würde somit von der in der Probandengruppe ermittelten Norm abweichen.

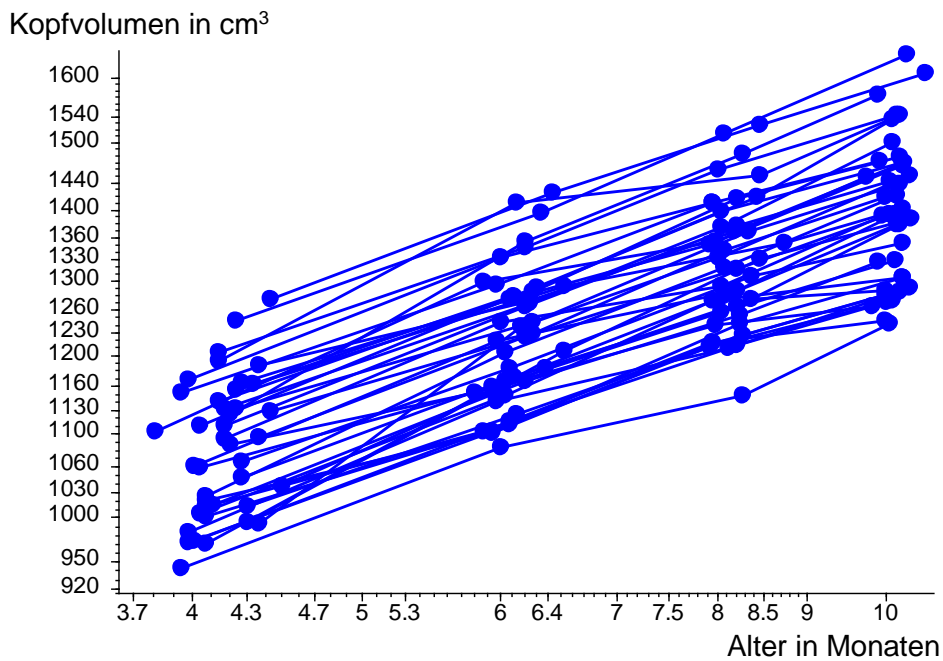
Die Regressionsgerade hat ihren Nulldurchgang bei  $8,78 \pm 0,05$  cm (transformierter Wert). Dies stellt keinen realen Wert für das Kopfvolumen bei einem Monat ( $\log(1 \text{ Monat}) = 0$ ) dar, da er außerhalb des Altersbereichs von vier bis zehn Monaten liegt und extrapoliert wäre.

Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt  $2,41 \pm 0,06$ . Dieser Anstieg ist signifikant, mit einem p von  $< 0,001$ . Die seitlichen Linien in dieser Graphik zeigen den 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Punkte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, sind im Vergleich zum Hauptkollektiv selten.

### 3 Ergebnisse

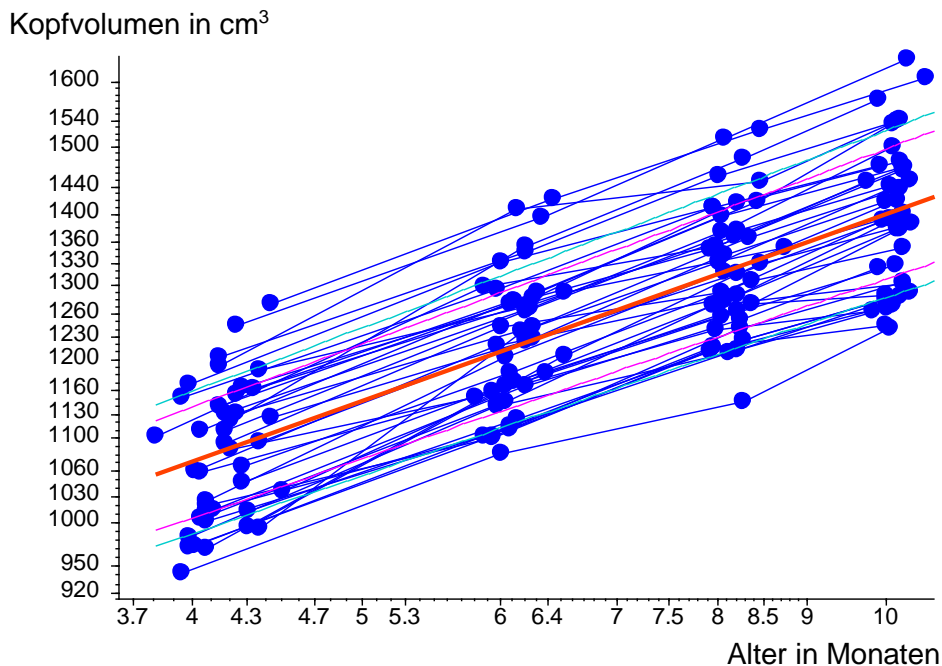


**Abb. 40:** Die Zunahme des Kopfvolumens über den Messzeitraum. Die x-Achse zeigt das Alter in Monaten, die y-Achse das Kopfvolumen in cm<sup>3</sup>.



**Abb. 41:** Die Zunahme des Kopfvolumens über den Messzeitraum. Die x-Achse ist logarithmiert, das Volumen ist mit der Kubikwurzel transformiert, um geradlinige Verläufe des Kopfvolumens zu erreichen.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 42:** Die serielle Regression des Verlaufs des Kopfvolumens mit dem Alter bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und das Kopfvolumen auf der y-Achse in  $\text{cm}^3$  angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Kopfvolumen) ist mit der Kubikwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist  $\alpha = 8,782 \pm 0,052$ ,  $\beta = 2,407 \pm 0,063$ ,  $p < 0,001^{***}$ .

Da die Verläufe der  $\sqrt[3]{}$  des Kopfvolumens nach Transformation der y-Achse hinreichend linear sind, wurde wieder für jedes Kind eine Regressionsgerade berechnet mit den Parametern  $a =$  Nulldurchgang und  $b =$  Anstieg. Die Mittelwerte dieser Parameter sind in Tab. 37 dargestellt. Der Nulldurchgang ist ein fiktiver Wert, welcher mittels Extrapolation errechnet wurde. Er stellt das Kopfvolumen eines Kindes im Alter von einem Monat dar, denn Formel 4 (siehe nächste Seite) ergibt für Alter = 1 den Faktor  $35 + 0$ . Dies ist aber ein rein errechneter Wert und wurde in dieser Studie nicht reell gemessen. Im Zeitraum vom vierten bis zum zehnten Lebensmonat beträgt der mittlere Anstieg  $b$   $2,40 \pm 0,38$  cm bei einem Median von 2,31 cm. Es konnte ein Konfidenzintervall von 2,14 cm und 2,66 cm errechnet werden. Der kleinste Anstieg lag bei 1,51 cm, der größte bei 3,55 cm.

**Tab. 37: Verlauf des Kopfvolumens mit dem Alter, transformierte Werte**

Kopfvolumen	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
a	40	8,785	0,364	8,781	8,512 9,167	7,7883	9,3773
b	40	2,404	0,383	2,313	2,144 2,658	1,5123	3,5471

*a = Nulldurchgang, b = Anstieg. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse ist mit der dritten Wurzel transformiert.*

Die serielle Regression nach Jones und Boadi-Boateng (s. Formel 5) ergibt ähnliche Parameter und einen signifikanten Anstieg (s. Legende zu Abb. 42).

$$\text{Kopfvolumen in cm}^3 = (8,782 + 2,407 \times \log(\text{Alter in Monaten}))^3$$

**Formel 5: Kopfvolumen nach Alter.**

### 3.8.3 Alkalische Phosphatase-Aktivität und Kopfvolumen

Eine Korrelation der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem Kopfvolumen getrennt nach dem Messtermin ergab für keinen der vier Messtermine einen signifikanten Zusammenhang. Es gab für den dritten Messtermin eine nur knapp über der Schranke liegende Signifikanz von  $p > 0,05$  (Tab. 38).

**Tab. 38: Korrelation der Aktivität mit dem Kopfvolumen**

Korrelation Aktivität mit Volumen	Messtermin	n	tau	$p_\tau$
	1	39	-0,0135	> 0,05
	2	36	0,0572	> 0,05
	3	37	-0,2212	> 0,05
	4	39	-0,1206	> 0,05

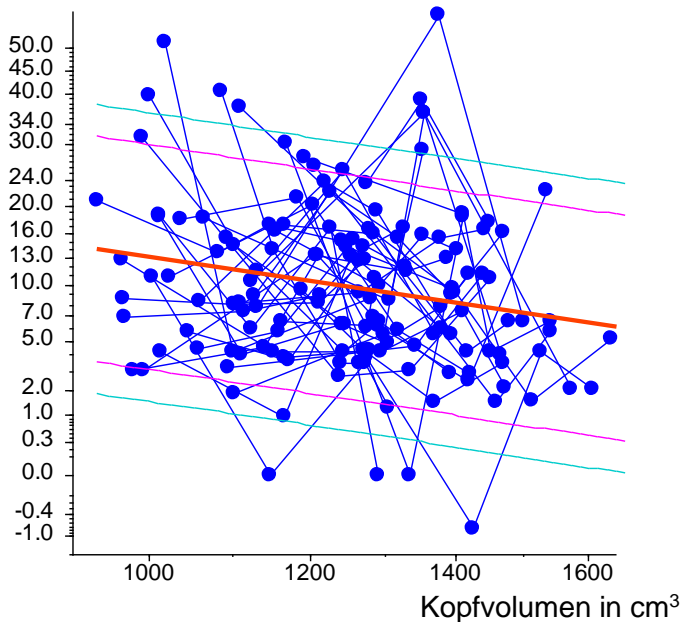
Abb. 43 zeigt die graphische Darstellung einer Regressionsgeraden für die alkalische Phosphatase in Bezug auf das Kopfvolumen. Die Steigung der Regressionsgeraden war  $-0,64 \pm 0,29$ . Diese war signifikant mit einem  $p$  von  $< 0,05$ . Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel und das Volumen mit der Kubikwurzel für eine bessere Übersichtlichkeit transformiert. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase nimmt mit steigendem Kopfvolumen ab. Die seitlichen Linien in dieser Graphik zeigen den



### 3 Ergebnisse

90%- und 97%-Vertrauensbereich. Punkte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, sind im Vergleich zum Hauptkollektiv selten.

Aktivität in U/L



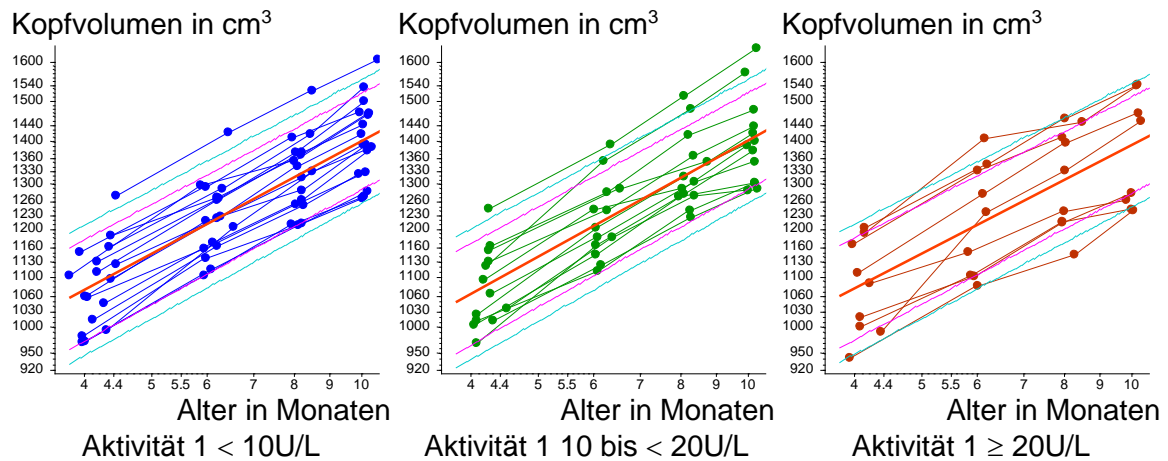
**Abb. 43:** Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem Kopfvolumen bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Kopfvolumen ist auf der x-Achse in  $\text{cm}^3$  und die Aktivität der AP ist auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert, das Volumen mit der Kubikwurzel. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Steigung der Regressionsgeraden ist  $\beta = -0,642 \pm 0,292$ ,  $p < 0,05^*$ .

Für Abb. 44 wurden drei Aktivitätsgruppen gebildet. Die erste Gruppe mit einer Aktivität  $< 10$  U/L. Eine zweite Gruppe mit einer Aktivität von 10 bis  $< 20$  U/L. Eine dritte Gruppe mit einer Aktivität  $\geq 20$  U/L. Das Alter wurde auf der x-Achse logarithmiert, der Kopfvolumen auf der y-Achse wurde mit der Kubikwurzel transformiert. So konnte die Zunahme des Kopfvolumens über die Zeit in den verschiedenen Aktivitätsgruppen dargestellt werden.

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang, dass bei niedriger Aktivität der alkalischen Phosphatase der Kopf auch weniger stark wuchs. Dies wird ersichtlich, da in den drei Gruppen keine signifikante Differenzierung des Anstiegs der Regressionsgeraden vorhanden war. Folglich konnte nicht bewiesen werden, dass der

### 3 Ergebnisse

Kopf des Säuglings weniger stark wuchs, wenn die Aktivität der alkalischen Phosphatase am Anfang der Messreihe niedrig war.



**Abb. 44:** Das Kopfvolumen nach 3 Aktivitätsgruppen aufgeteilt. Die x-Achse zeigt das logarithmierte Alter in Monaten, die y-Achse das Kopfvolumen in  $\text{cm}^3$ . Das Kopfvolumen ist mit der Kubikwurzel transformiert. Aktivität 1 ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Diese ist in der Einheit U/L angegeben.

Tab. 39 stellt die Steigungen und Nulldurchgänge von Abb. 44 numerisch dar. Die Aktivitätsgruppe der Säuglinge mit einer Aktivität  $\geq 20$  U/L wurde als Basis herangezogen und konnte so mit den beiden anderen Gruppen verglichen werden.  $\alpha$  beschreibt das (extrapolierte) Volumen des Kopfes bei einem einen Monat alten Säugling. Dies stellt einen fiktiven, nicht reell gemessenen Wert dar.  $\beta$  ist die Steigung der Regressionsgeraden. Die Annahme, dass bei geringer Aktivität der alkalischen Phosphatase die Zunahme des Kopfvolumens auch geringer ist, war nicht zutreffend und konnte anhand dieser Tabelle nochmals gezeigt werden, da sich die Werte für  $\alpha$  und auch für  $\beta$  nicht signifikant unterscheiden.

### 3 Ergebnisse

**Tab. 39: Serielle Regression zum Vergleich der Aktivitätsgruppen.**

	alpha	ST(alpha)	beta	ST(beta)	P
Basis					
Akt. 1 ab 20 U/L	8,850	0,118	2,316	0,095	<0,001***
Vergleich mit Basis					
Akt. 1 <10 U/L	-0,062	0,145	0,086	0,117	> 0,05
Akt. 1 10 – 19,9 U/L	-0,123	0,153	0,150	0,124	> 0,05

*Akt. 1 = Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Das Alter ist logarithmiert, das Volumen mit der Kubikwurzel transformiert.*

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik

Diese Studie baut auf einer im Jahr 2013 publizierten Arbeit von Kunz auf. Er befasste sich mit der Analyse der kraniofazialen Asymmetrie bei Patienten mit einem lagerungsbedingten Plagiocephalus und Helmtherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. In dieser drauf folgenden Studie sollten nun ausschließlich gesunde Probanden herangezogen werden, um die 3D-Datenbank zu vergrößern. Die Messergebnisse der gesunden Säuglinge können für den Vergleich zu Patienten mit kraniofazialen Asymmetrien als Standardwerte herangezogen werden. Deswegen wurde in der Einleitung Bezug auf Krankheitsentitäten im kraniofazialen Bereich genommen. Kunz analysierte zwei Messungen im Abstand von sechs Monaten [106]. In der aktuellen Untersuchungsreihe wurden im Abstand von zwei Monate neue Datensätze über einen Zeitraum von sechs Monaten erfasst. Zudem wurde den Probanden eine Speichelprobe entnommen, um die alkalische Phosphatase photometrisch zu bestimmen. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Speichel sollte mit den Parametern, die in der longitudinal durchgeführten Studie generiert wurden, verglichen werden. So sollte untersucht werden, ob die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Speichel mit der Größenzunahme des Kopfes der Probanden korreliert. Wenn dies der Fall ist, könnte so in Zukunft ein auf non-invasivem Weg gewonnener Biomarker Aufschluss über mögliche knöcherne Malformationen oder Entwicklungsstörungen geben.

Da ein Säuglingsschädel während der sechsmonatigen Messreihe sich in Größe, Form und Ausdehnung verändert, tritt auch eine Veränderung der Oberflächenpunkte des Säuglingsschädels ein. Dies macht eine Überlagerung zweier nicht zur selben Zeit aufgenommener stereophotogrammetrischer Bilder unmöglich. Zudem lassen diese sich auch nicht vergleichen. Bei einer longitudinalen Wachstumsanalyse ist es von enormer Bedeutung, verschiedene Aufnahmen zu überlagern oder miteinander zu vergleichen [13, 57, 106]. Hierfür wurde ein Analyseverfahren entwickelt, welches das Wachstum eines Säuglingsschädels berücksichtigt.

Ziel dieser Studie war, den Wachstumsverlauf eines Säuglings vom vierten bis zum zehnten Lebensmonat mit Hilfe zweier non-invasiver Methoden darzustellen. Eine Methode stellte die Stereophotogrammetrie dar, welche eine röntgenstrahlungsfreie

## 4 Diskussion

3D-Aufnahmetechnik ist. Die zweite Methode war die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Speichel der Säuglinge. Dieses Enzym sollte als Parameter für den Knochenstoffwechsel der Probanden gelten.

Das Probandengut dieses Kollektivs umfasste 40 Säuglinge, wobei 19 Kinder männlichen Geschlechts und 21 weiblichen Geschlechts waren. Jedoch wurde in dieser Studie die Verteilung der Geschlechter nicht weiter berücksichtigt, da die geschlechterspezifische Unterscheidung keinen signifikanten Vorteil für die Ergebnisse erbracht hat. Ein Säugling des Kollektivs wurde, nach Angabe Eltern, in der 36. SSW geboren, entsprach aber zum ersten Messtermin hinsichtlich der Körpergröße, des Körpergewichts und Kopfumfangs einem in der 39. SSW geborenen Säugling. Da seine Parameter (Kopfumfang, Körpergröße und Körpergewicht) dem Probandenkollektiv entsprachen, wurde er in die Messreihe mit einbezogen.

Es wurden im Vergleich zu Kunz vier Messtermine (T1, T2, T3, T4) angesetzt, um den physiologischen Wachstumsverlauf eines Säuglings noch detaillierter darstellen zu können [106]. Wie unter Abb. 16 zu sehen ist, wurden die Messungen in äquidistanten Zeitintervallen eingehalten. Die maximale Streuung bei den Messterminen betrug 5,8 Tage. Dies ermöglichte eine genaue Analyse der wachstumsbedingten Veränderungen und des Speichels. Die Messreihe wurde ab dem vierten Lebensmonat begonnen, da die Säuglinge ihren Schädel ab diesem Zeitpunkt selbständig halten können. Wünschenswert für zukünftige Studien wäre ein noch kürzerer Abstand zwischen den Messterminen, um den Wachstumsverlauf noch genauer verfolgen zu können. Der Speichel der Säuglinge wurde immer mit einer Einwegspritze der Firma Braun entnommen und in ein verschließbares Minireagenzröhrchen überführt. Diese Methode ist sehr empfehlenswert, da der Speichel so sehr gut aus dem Vestibulum und Mundboden extrahiert werden kann. So wurde weder der Speichelfluss der Säuglinge angeregt, noch stellte diese Methode eine Stresssituation für die Probanden dar. Ruhespeichel stellt sicher, dass die Aktivität der alkalischen Phosphatase unbeeinflusst bleibt [102] (Methode zur Speichelentnahme siehe Kap. 1.3.2).

## **4.2 Non-invasive 3D-Stereophotogrammetrie und non-invasive Bestimmung eines Biomarker des Knochenstoffwechsels im Säuglingsalter**

Während Pollack et al. in einer Studie, die sich mit der Diagnosestellung und Behandlung eines lagerungsbedingten Plagiocephalus beschäftigte, routinemäßig die CT Untersuchung des Säuglingsschädels anwandten [107], ist mittlerweile bekannt, dass die Erstellung von CTs des Schädels während des ersten Lebensjahres das Risiko erhöht, an einem strahleninduziertem Malignom zu erkranken [108]. Daher sollten bei einem LP keine CT Aufnahmen zur Diagnosefindung durchgeführt werden [109]. Die erheblichen Kosten für die CT Untersuchung und die oft notwendige Sedierung der Babys sind weitere Faktoren, die für eine Kontraindikation einer radiologischen Untersuchung beim LP sprechen [67, 109, 110].

Die non-invasive Stereophotogrammetrie kommt ohne ionisierende Strahlung aus und schafft es trotzdem eine hohe räumliche Auflösung bei gleichzeitig hoher Aufnahmegeschwindigkeit zu erreichen [103, 110].

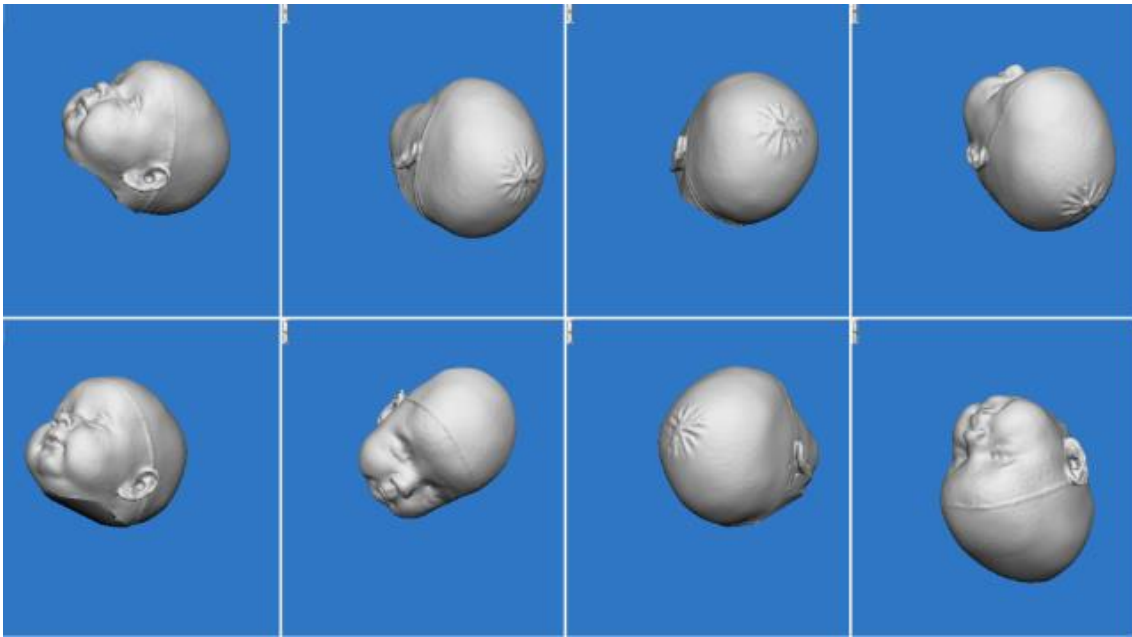
Da bei diesem Verfahren ein 3D-Bild der Kopfoberfläche erstellt wird (Abb. 45), ergibt sich bezüglich der Detailtreue und Datengenerierung ein Vorteil gegenüber einer 2D-Aufnahme [8]. Zudem ist eine Bestimmung des Schädelvolumens möglich [14, 103, 110]. Am Computer entsteht ein virtuelles Abbild des Schädels. An diesem können Landmarken gesetzt werden (siehe Abb. 5 und Abb. 6). Die Reproduzierbarkeit dieser Punkte ist signifikant höher als bei konventionellen anthropometrischen Verfahren, bei denen die Marker direkt am Patienten gesetzt werden [99, 111–115].

Die 3D-Stereophotogrammetrie bietet ein Verfahren für die non-invasive Erstellung eines virtuellen Abbilds des Säuglingsschädels (siehe Abb. 45 und Abb. 46).

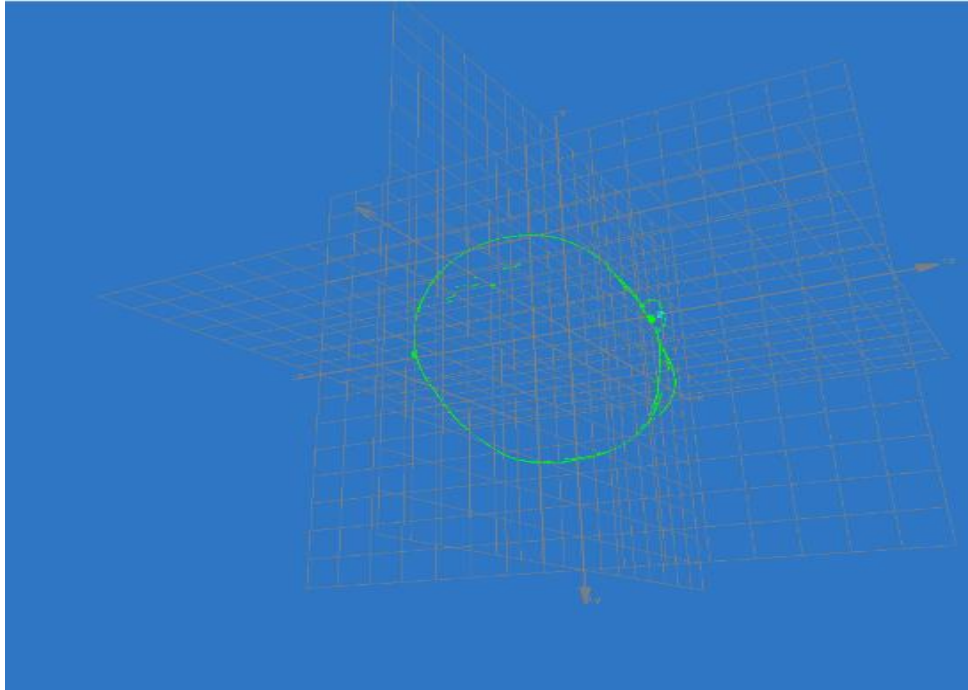
Gerade bei Säuglingen mit knöchernen Malformationen wäre es wünschenswert, nicht nur deren Ausmaß anhand dieser Bildgebung analysieren zu können, sondern auch bessere Erkenntnisse über Stoffwechselforgänge auf ossärer Ebene zu erlangen. Hierfür sollte in der vorliegenden Studie ein potentieller Biomarker erforscht werden. Bislang konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen der Aktivität der AP im **Serum** und der pubertären Wachstumsphase nachgewiesen werden [26–28, 116–119].

## 4 Diskussion

Bei diesen Studien musste den Probanden auf invasivem Weg Blut entnommen werden. Die Bestimmung der AP im Speichel bietet die Möglichkeit, dies auf non-invasivem Weg durchzuführen. Döpfner standardisierte im Jahr 2013 eine Methode zur Bestimmung der AP im Speichel bei Jugendlichen, welche in der aktuellen Studie auf Säuglinge übertragen wurde und klinisch Anwendung fand [102].



**Abb. 45: 3D-Darstellung eines Babykopfes aus verschiedenen Blickwinkeln im Softwareprogramm VAM (VAM, Weiss AG, Deutschland).**



**Abb. 46: Schädelumfang im 3D-Koordinatensystem im Softwareprogramm VAM (VAM, Weiss AG, Deutschland).**

### 4.3 Diskussion der Messergebnisse

Um die Aktivität der alkalischen Phosphatase darzustellen, wurden die Probanden in drei Gruppen unterteilt, und zwar anhand ihrer Aktivitätsniveaus am Anfang der Messreihe (1,9 - 9,9 U/L; 10 - 19,9 U/L; 20 - 51,9 U/L). So konnte der Verlauf der Aktivität der AP über die Zeit besser dargestellt werden. Auch für den Vergleich zwischen der AP und den wachstumsbezogenen Parametern war diese Gliederung übersichtlicher. Es zeigte sich, dass bei dem Anteil der Kinder, bei denen die Aktivität der alkalischen Phosphatase am Anfang der Versuchsreihe hoch war, diese bis zum Ende der Messreihe eher abnahm (Abb. 18). Bei den Probanden, bei denen die Aktivität der AP anfangs niedrig war, ließ sich eher ein leichter Anstieg verzeichnen. Diesbezüglich stellt sich die Frage, ob bei den Säuglingen mit hoher Aktivität am Anfang gerade ein Wachstumsschub stattgefunden hatte und dieser sich somit in einem hohen Aktivitätsniveau der alkalischen Phosphatase, aufgrund des hohen Knochenstoffwechsels, widerspiegelt. Dass die Aktivität über die Zeit abnimmt, ist so zu erklären. Die Säuglinge wachsen zwischen dem vierten und sechsten Lebensmonat prozentual mehr als zwischen dem sechsten und achten und auch



## 4 Diskussion

zwischen dem achten und zehnten Lebensmonat. Folglich scheint somit, je älter die Probanden werden, potenziell der Knochenstoffwechsel zu sinken. In der Konsequenz ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase geringer. Dies wird anhand der wachstumsbezogenen Parameter (Kopfumfang, Kopfbreite, Kopflänge, Kopfvolumen) deutlich, da die Zunahme der Parameter zwischen T1 und T2 meist um 50% höher ist als zwischen T2, T3 und T3, T4 (Tab. 16, Tab. 22, Tab. 28, Tab. 34).

Anhand der physiologischen Größenzunahme der Säuglinge war zu erwarten, dass die wachstumsbezogenen Parameter Kopfumfang, -breite, -länge und -volumen über die Zeit zunehmen. Jedoch gibt diese Studie mittels dieser Parameter Aufschluss, wie sich ein Säuglingsschädel über die Zeit von sechs Monaten verändert. Zur Geburt konnte gezeigt werden, dass der Kopfumfang sowohl mit der Körperlänge als auch mit dem Gewicht korreliert (Tab. 17). Die Kopfbreite sowie das Kopfvolumen korrelieren mit dem Geburtsgewicht (Tab. 23 und Tab. 35).

Die Kopflänge korreliert mit der Körperlänge bei der Geburt (Tab. 29). Somit konnte in diesem Kollektiv bestätigt werden, dass schwerere und größere Kinder bei Geburt auch einen deutlich größeren Kopf aufweisen. Die männlichen Säuglinge wiesen hinsichtlich der wachstumsbezogenen Parameter signifikant größere Messwerte auf (Tab. 18, Tab. 30, Tab. 36), lediglich die Kopfbreite ergab im geschlechterspezifischen Vergleich keinen signifikanten Unterschied (Tab. 24). Für jeden der vier wachstumsbezogenen Parameter wurde eine Regressionsgleichung erstellt.

Das Verhältnis von Gesamtknochenmasse und Kopfknochenmasse könnte der Grund dafür sein, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zunahme der wachstumsbezogenen Parameter und der AP gab. Der Kopf unterliegt im Vergleich zu den Extremitäten und Rumpfknochen der Leichtbauweise. Deshalb sind die Werte der AP im Speichel nicht signifikant messbar in Bezug auf den Knochenstoffwechsel des Kopfes.

Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass die Säuglinge nicht bei jeder der vier Messungen immer gleich entspannt auf dem Arm ihrer Mütter ausharrten. Einige Säuglinge weinten während der Probeentnahme, wiederum andere lutschten die Hand oder einzelne Finger. Folglich ist es fraglich, ob bei den Säuglingen unstimulierter Ruhespeichel entnommen werden konnte. Dies würde wieder zu einer Ungenauigkeit des

## 4 Diskussion

Messergebnisses führen, da sich unstimulierter Ruhespeichel am besten für die Analyse eignet [41].

Zu beachten ist auch, dass Schädelwachstum und Aktivität der alkalischen Phosphatase starken inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegen. Der vorliegenden Stichprobe könnte trotz einer durchaus akzeptablen Größe von 40 Probanden die statistische Power fehlen.

Die mittlere Aktivität der alkalischen Phosphatase lag in dieser Studie bei  $11,66 \pm 9,68$  U/L. Eine von Stumpf im Jahr 2015 veröffentlichte Studie konnte eine mittlere Aktivität von  $35,87 \pm 30,33$  U/L nachweisen. Er untersuchte jedoch ein deutlich älteres Kollektiv im Alter von  $15,1 \pm 4,1$  Jahren [5]. Jedoch konnte Stumpf auch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der alkalischen Phosphatase und den untersuchten Parametern zeigen. Eine Erklärung bezüglich der Aktivitätsunterschiede der alkalischen Phosphatase beider Studien zu geben, ist derzeit nur bedingt möglich. Es gibt noch keine weiteren Referenzwerte der alkalischen Phosphatase, da diese Studie die erste ist, die bei Säuglingen die Aktivität der alkalischen Phosphatase nachweist. In anderen Studien der vergangenen Jahre ist auch eine Streuung der Werte für die Aktivität der AP im Serum nachgewiesen worden. Arndt und Gessner beschrieben im Jahr 2013 ebenfalls eine Streuung der Werte (Tab. 40) [120]. Deswegen ist eine Schwankungsbreite der Werte im Speichel ebenfalls zu erwarten [5].

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft sind mehrere Isoformen des Enzyms im menschlichen Organismus nachweisbar. Im menschlichen Serum stellt das knochenspezifische Enzym den Hauptbestandteil dar [121]. Lebererkrankungen, Osteopathien, Nierenerkrankungen und bösartige Tumoren gehen mit einer veränderten Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum einher. Deswegen ist die AP ein wichtiger diagnostischer Parameter im klinischen Alltag [120]. Die Serumentnahme löst jedoch beim Patienten psychischen Stress aus. Deshalb ist die Suche nach einem non-invasivem Biomarker in anderen Körperflüssigkeiten von hohem wissenschaftlichem Interesse. Der Nachweis von Hormonen wie Cortisol oder Östrogen im Speichel ist mittlerweile möglich. So wird zur Verlaufskontrolle des Cushing Syndroms die Cortisolkonzentration im Speichel laborseitig diagnostiziert. Der Hypercortisolismus, der mit dieser Erkrankung einhergeht, kann so auf non-invasivem Weg kontrolliert werden [122].

## 4 Diskussion

Sridharan et al. untersuchten im Jahr 2017 Kinder mit einem unbehandelten Typ 1 Diabetes mellitus [123]. Das Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob eine parodontale Erkrankung mit Hilfe der AP im Speichel nachzuweisen ist. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die an Diabetes mellitus erkrankten Kinder eine signifikante Korrelation zwischen einer Erhöhung der AP im Speichel und erhöhten parodontalen Entzündungsparametern zeigten. Pelligrini et al. konnten im Jahr 2006 im Rattenmodell die signifikante Korrelation der AP im Speichel und Serum nachweisen [124]. Im menschlichen Organismus gelang es sowohl Pelligrini et al. dann im Jahr 2012 als auch Neto et al. im Jahr 2011 diese Korrelation nachzuweisen [35, 125].

**Tab. 40: Referenzbereiche Alkalische Phosphatase im Serum (Arndt und Gessner, 2013)**

Klientel	Alter	Norm
Frauen	13 - 17 Jahre	<187 U/L
	>18 Jahre	35-104 U/L
Männer	13-17 Jahre	<390 U/L
	>18 Jahre	40- 129 U/L
Kinder	bis 1 Tag	<250 U/L
	2-5 Tage	<231 U/L
	6 Tage - 6 Monate	<449 U/L
	7 - 12 Monate	<462 U/L
	1 - 3 Jahre	<281 U/L
	4 - 6 Jahre	<269 U/L
	7 - 12 Jahre	<300 U/L

Die Hypothese, dass die wachstumsbezogenen Parameter über die Zeit der Messreihe mit den drei unterschiedlichen Aktivitätsgruppen der alkalischen Phosphatase korrelieren, konnte nicht mit einer Signifikanz belegt werden. Es konnte nicht bewiesen werden, dass bei hoher Aktivität der alkalischen Phosphatase zu Anfang der Messungen auch der Kopf vergleichsweise stark wächst. Eine Erklärung hierfür wäre, dass die Messintervalle im zweimonatigen Abstand zu groß gewählt waren und auch nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, wann genau ein Säugling einen Wachstumsschub durchlebt. Eine weitere Überlegung wäre, die Speichelproben über einen Zeitraum von  $\pm 7$  Tagen um den vierten Lebensmonat herum zu extrahieren und photometrisch aufzuarbeiten. Über eine höhere Frequenz der Untersuchungen und einen längeren Zeitraum der Speichelgewinnung könnten mess- und entwicklungsbedingte Schwankungen besser abgebildet und so

## 4 Diskussion

weitaus detaillierte Aussagen über die Enzymaktivität im Zusammenhang mit dem Schädelwachstum getroffen werden.

Trotz der oben genannten Kritikpunkte konnte dargestellt werden, wie die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Speichel von Säuglingen nachgewiesen werden kann und wie sich diese im Verlauf der Messreihe verändert. Auf Basis der vorliegenden Erkenntnisse könnten zukünftige Studien zu einem besseren Verständnis der Physiologie des Schädelwachstums im ersten Lebensjahr und somit zur weiteren Therapieoptimierung der Krankheitsentitäten des Schädels beitragen.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte eine non-invasive Methode entwickelt werden, um knöcherne Stoffwechselfvorgänge longitudinal bei Säuglingen darstellen zu können. Die Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Speichel eines wachsenden Säuglings könnte eine solche Methode darstellen. Döpfner etablierte 2013 eine Methode, um die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Speichel bei Jugendlichen nachzuweisen [102]; bei Säuglingen ist bislang keine Speichelanalyse mit diesem Ziel beschrieben worden. Zusätzlich sollte die Aktivität des spezifischen Biomarkers der morphologischen Veränderung des Säuglingskopfes im ersten Lebensjahr gegenübergestellt werden.

Es wurden 40 Säuglinge (19 männlich, 21 weiblich) ohne auffällige Kopfdeformitäten zu vier Zeitpunkten untersucht (T1: 4 Monate  $\pm$  14 Tage; T2: 6 Monate  $\pm$  14 Tage; T3: 8 Monate  $\pm$  14 Tage; T4: 10 Monate  $\pm$  14 Tage). An jedem Messtermin wurde ein 3D-Scan des Kopfes angefertigt und zeitgleich eine Speichelprobe entnommen. Die virtuellen Datensätze konnten mit Hilfe der Software Cranioform Analytics 4,0 <sup>®</sup> der Firma Cranioform (Alpnach, Schweiz) analysiert werden. Die Aufarbeitung der Speichelproben erfolgte photometrisch mittels des VersaMax<sup>®</sup> Elisa Microplate Reader der Firma Molecular Devices GmbH. Dieses zusätzliche non-invasive Testverfahren sollte die alkalische Phosphatase (AP) als einen Biomarker des Knochenstoffwechsels im Speichel untersuchen und so einen zusätzlichen Parameter generieren, anhand dessen auch Rückschlüsse auf knöcherne Wachstumsprozesse der Säuglinge gezogen werden können.

Es konnte in vorangegangenen Untersuchungen anhand der 3D-Oberflächendaten die physiologische Kopfform und Entwicklung von Säuglingen einer Kontrollgruppe sowie von Säuglingen mit lagebedingtem Plagio-/Brachycephalus analysiert werden [13, 52, 57, 106].

Diese 3D-Datenbank sollte einerseits durch diese Studie vergrößert, andererseits durch die Verringerung der Messabstände präzisiert werden. Die detaillierte Bestimmung des 3D- Kopfwachstums anhand zweimonatiger Datengenerierung wurde 2018 von Wachter et al. publiziert und war ein Teil dieser Forschungsarbeit [126, 127]. Zusätzlich sollte während des Beobachtungszeitraumes ein Biomarker zur Wachstumsanalyse generiert werden.

## 5 Zusammenfassung

Es konnte die Aktivität der AP im Speichel nachgewiesen werden. Eine Korrelation der Aktivität mit den wachstumsbezogenen Parametern der Kontrollgruppe ergab keine Signifikanz. Die Erweiterung der 3D-Datenbank und der Nachweis der Aktivität der AP im Speichel der Probanden sollte einerseits einen weiteren Beitrag dazu leisten, die non-invasive Bildgebung in der Diagnostik sowie Langzeitkontrolle des Kopfwachstums bei Säuglingen zu etablieren. Andererseits sollte versucht werden, einen auf non-invasivem Weg gewonnen Biomarker als diagnostischen Parameter heranzuziehen.

Weitere Untersuchungen sind hierfür notwendig, um zukünftig, ggf. über Speichelanalysen, Aussagen über Wachstumsaktivität und -dynamik im Säuglingsalter treffen zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] A. Benninghoff, D. Drenckhahn, and J. Waschke, "Speicheldrüsen." *Taschenbuch der Anatomie*, vol. **1**, p. 237-240, Elsevier Urban und Fischer, 2008.
- [2] J. Pullwer, S. Stern, B. Gerber, F. Stahl, and D. U. Richter, "Biomarker Detektion im Speichel-Eine Pilotstudie." *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, vol. **80**, no. 10, p. P344, 2020.
- [3] E. Avallone *et al.*, "Otolin-1: Ein möglicher Biomarker für Innenohrkrankheiten." *Laryngo-Rhino-Otologie*, vol. **97**, no. S 02, p. 10428, 2018.
- [4] E. P. De Jong, H. Xie, G. Osonogo, M. D. Stone, X-B. Chen, J. A. Kooren *et al.*, "Quantitative proteomics reveals myosin and actin as promising saliva biomarkers for distinguishing pre-malignant and malignant oral lesions." *PLoS One*, vol. **5**, no. 6, p. e11148, 2010.
- [5] T. Stumpf, "Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Speichel als mögliche Alternative zur radiologischen Wachstumsbestimmung bei Knaben." Dissertation, Poliklinik für Kieferorthopädie Universitätsklinikum Würzburg, 2015
- [6] "American Academy of Pediatrics AAP task force on infant positioning and SIDS: positioning and SIDS." *Pediatrics*, vol. **89**, no. 6 Pt 1, pp. 1120–1126, Jun. 1992.
- [7] L. C. Argenta, L. R. David, J. A. Wilson and W.O. Bell, " An increase in infant cranial deformity with supine sleeping position." *J. Craniofac. Surg.*, vol. **7**, no. 1, pp 5-11, Jan. 1996.
- [8] L. H. Plank, B. Giavedoni, J. R. Lombardo, M. D. Geil, and A. Reisner, "Comparison of infant head shape changes in deformational plagiocephaly following treatment with a cranial remolding orthosis using a noninvasive laser shape digitizer." *J. Craniofac. Surg.*, vol. **17**, no. 6, pp. 1084–1091, Nov. 2006.
- [9] S. Kluba, W. Kraut, B. Calgeer, S. Reinert, and M. Krimmel, "Treatment of positional plagiocephaly – helmet or no helmet?" *J. Cranio-Maxillofacial Surg.*, vol. **42**, no. 5, pp. 683–688, Jul. 2014.
- [10] R. M. van Wijk, L. A. van Vlimmeren, C. G. M. Groothuis-Oudshoorn, C. P. B. Van der Ploeg, M. J. Ijzerman, and M. M. Boere-Boonekamp. "Helmet therapy in infants with positional skull deformation: randomised controlled trial." *BMJ*, vol. **348**, p. g2741, Jan. 2014.
- [11] J. M. Graham *et al.*, "Management of deformational plagiocephaly: Repositioning versus orthotic therapy." *J. Pediatr.*, vol. **146**, no. 2, pp. 258–262, Feb. 2005.
- [12] O. P. Gautschi, B. Rilliet, K. Schaller, and B. Jenny, "Lagebedingter Plagiocephalus im Säuglingsalter: Diagnose und Behandlung." *Praxis*, vol. **102**, no. 25, pp. 1537–42, 2013.

- [13] P. Meyer-Marcotty, H. Böhm, C. Linz, F. Kunz, N. Keil, A. Stellzig-Eisenhauer and T. Schweitzer, “Head orthosis therapy in infants with unilateral positional plagiocephaly: an interdisciplinary approach to broadening the range of orthodontic treatment.” *J. Orofac. Orthop.*, vol. **73**, no. 2, pp. 151–165, Apr. 2012.
- [14] J. Hartmann, P. Meyer-Marcotty, M. Benz, G. Häusler, and A. Stellzig-Eisenhauer, “Reliability of a method for computing facial symmetry plane and degree of asymmetry based on 3D-data.” *J. Orofac. Orthop.*, vol. **68**, no. 6, pp. 477–490, 2007.
- [15] T. Kobayashi, K. Ueda, K. Honma, H. Sasakura, K. Hanada, and T. Nakajima, “Three-dimensional analysis of facial morphology before and after orthognathic surgery.” *J. Craniomaxillofac. Surg.*, vol. **18**, no. 2, pp. 68–73, Feb. 1990.
- [16] S. M. Weinberg, S. Naidoo, D. P. Govier, R. A. Martin, A. A. Kane, and M. L. Marazita, “Anthropometric precision and accuracy of digital three-dimensional photogrammetry: comparing the Genex and 3dMD imaging systems with one another and with direct anthropometry.” *J. Craniofac. Surg.*, vol. **17**, no. 3, pp. 477–483, 2006.
- [17] A. Köneke, C. Jagst, and M. Adam, “Wachstumsabhängiger Beginn kieferorthopädischer Behandlungen.” *Man. Medizin*, vol. **52**, no. 5, pp. 402–410, 2014.
- [18] M. Bondy and B. L. Ligon, “Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review.” *J. Neurooncol.*, vol. **29**, no. 3, pp. 197–205, Sep. 1996.
- [19] D. J. Brenner and E. J. Hall, “Computed tomography--an increasing source of radiation exposure.” *N. Engl. J. Med.*, vol. **357**, no. 22, pp. 2277–2284, Nov. 2007.
- [20] K. Jung and M. Lein, “Biomarker des Knochenstoffwechsels in Serum und Urin bei ossären Metastasen.” *Knochenmetastasen*, pp. 49–68, 2014.
- [21] G. Majno and C. Rouiller, “Die alkalische Phosphatase in der Biologie des Knochengewebes.” *Virchows Arch. für Pathol. Anat. und Physiol. und für Klin. Medizin*, vol. **321**, no. 1, pp. 1–61, 1951.
- [22] B. Schmolke, “Labordiagnostik der Osteoporose.” *Der Orthopäde*, vol. **30**, no. 7, pp. 425–436, 2001.
- [23] J. L. Millán, "Mammalian alkaline phosphatases: from biology to applications in medicine and biotechnology." *John Wiley & Sons*, 2006.
- [24] M. J. Seibel, “Biochemical markers of bone turnover part I: biochemistry and variability.” *Clin. Biochem. Rev. Assoc. Clin. Biochem.*, vol. **26**, no. 4, p. 97, 2005.
- [25] R. Perneczky and P. Alexopoulos, “Labordiagnostik.” *Demenzen in Theorie und Praxis*, Springer, pp. 375–388, 2011.
- [26] G. A. Fleisher, E. S. Eickelberg, and L. R. Elveback “Alkaline phosphatase activity in the plasma of children and adolescents.” *Clin. Chem.*, vol. **23**, no. 3, pp. 469–472, 1977.



- [27] F. Schiele, J. Henny, J. Hitz, C. Petitcherc, R. Gueguen, and G. Siest, "Total bone and liver alkaline phosphatases in plasma: biological variations and reference limits." *Clin. Chem.*, vol. **29**, no. 4, pp. 634–641, 1983.
- [28] V. O. Van Hoof, M. F. Hoylaerts, H. Geryl, M. Van Mullem, L. G. Lepoutre, and M. E. De Broe, "Age and sex distribution of alkaline phosphatase isoenzymes by agarose electrophoresis." *Clin. Chem.*, vol. **36**, no. 6, pp. 875–878, 1990.
- [29] K. E. Vijayaprasad, K. S. Ravichandra, A. Vasa, and S. Suzan, "Relation of salivary calcium, phosphorus and alkaline phosphatase with the incidence of dental caries in children." *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.*, vol. **28**, no. 3, p. 156, 2010.
- [30] S. Dabra and P. Singh, "Evaluating the levels of salivary alkaline and acid phosphatase activities as biochemical markers for periodontal disease: A case series." *Dent. Res. J. (Isfahan)*, vol. **9**, no. 1, p. 41, 2012.
- [31] G. A. Flórez-Moreno, L. M. Marín-Restrepo, D. M. Isaza-Guzmán, and S. I. Tobón-Aroyave, "Screening for salivary levels of deoxypyridinoline and bone-specific alkaline phosphatase during orthodontic tooth movement: a pilot study." *Eur. J. Orthod.*, vol. **35**, no. 3, pp. 361–368, 2013.
- [32] M. R. Ali, T. F. Zaidan, and F. I. Gorial, "Validity of osteocalcin and alkaline phosphatase biomarkers in postmenopausal women with low bone mineral density." *Chem. Mater. Res.*, vol. **6**, no. 3, pp. 13–19, 2014.
- [33] T. Schweitzer, H. Böhm, P. Meyer-Marcotty, H. Collmann, R.-I. Ernestus, and J. Krauß, "Avoiding CT scans in children with single-suture craniosynostosis." *Child's Nerv. Syst.*, vol. **28**, no. 7, pp. 1077–1082, 2012.
- [34] J. Krauß and T. Schweitzer, "Pädiatrische Neurochirurgie." *Pädiatrie*, vol. **4**, pp. 921–934, Springer Verlag, 2013.
- [35] N. A. Neto AHC, Sasaki KT, "Protein phosphatase activities in the serum and saliva of healthy children." *RPG Rev. Pós-Gr.*, vol. **18**, no. 2, pp. 90–95, 2011.
- [36] S. P. Humphrey and R. T. Williamson, "A review of saliva: normal composition, flow, and function." *J. Prosthet. Dent.*, vol. **85**, no. 2, pp. 162–169, 2001.
- [37] G. Seifert, "Physiologie der Speichelsekretion." *Oralpathologie der Speicheldrüsen*, vol. **2**, p. 46, Springer Verlag, 2013.
- [38] F. J. Dowd, "Saliva and dental caries." *Dent. Clin. North Am.*, vol. **43**, no. 4, pp. 579–597, 1999.
- [39] P. C. Fox, P. F. van der Ven, B. J. Baum, and I. D. Mandel, "Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction." *Oral Surgery, oral Med., oral Pathol.*, vol. **61**, no. 3, pp. 243–248, 1986.
- [40] M. Steller, L. Chou, and T. E. Daniels, "Electrical stimulation of salivary flow in patients with Sjögren's syndrome." *J. Dent. Res.*, vol. **67**, no. 10, pp. 1334–1337, 1988.
- [41] M. Navazesh, "Methods for collecting saliva." *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. **694**, no. 1, pp. 72–77, 1993.

- [42] I. L. Shannon, "Climatological effects on human parotid gland function." *Arch. Oral Biol.*, vol. **11**, no. 4, pp. 451–453, 1966.
- [43] C. Dawes, "Rhythms in salivary flow rate and composition." *Int. J. Chronobiol.*, vol. **2**, no. 3, pp. 253–279, 1973.
- [44] B. J. Baum, "Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups." *J. Dent. Res.*, vol. **60**, no. 7, pp. 1292–1296, 1981.
- [45] N. Ulfig, "Kurzlehrbuch Embryologie." vol. **2**, p. 61, Thieme Verlag, 2009.
- [46] M. Muenke, W. Kress, H. Collmann, and B. Solomon, "Craniosynostoses: molecular genetics, principles of diagnosis and treatment." *Karger Medical and Scientific Publishers*, vol. **19**, 2011.
- [47] J. R. Siewert and H.-H. Horch, "Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie." *Basiswissen Chirurgie*, vol. **1**, pp. 119-137, Springer, 2007.
- [48] Rutland, P., et al., "Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes." *Nature genetics*, vol. **9**(2): p. 173-176, 1995.
- [49] U. D. A. Müller-Richter, T. Schweitzer, P. Meyer-Marcotty, U. Klammert, A. C. Kübler, and H. Böhm, "Behandlung angeborener komplexer Dysgnathien." *Der MKG-Chirurg*, vol. **4**, no. 3, pp. 189–205, 2011.
- [50] K. A. Kapp-Simon, M. L. Speltz, M. L. Cunningham, P. K. Patel, and T. Tomita, "Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review." *Child's Nerv. Syst.*, vol. **23**, no. 3, pp. 269–281, 2007.
- [51] T. Grimm and W. Kress, "Zur Genetik der Kraniosynostosen." *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. **34**, no. 5, p. 477, 1996.
- [52] C. Linz *et al.*, "Occipital plagiocephaly: unilateral lambdoid synostosis versus positional plagiocephaly." *Arch. Dis. Child.*, vol. **100**, no. 2, pp. 152–157, Oct. 2014.
- [53] C. A. Paris, R. Remler, and J. R. Daling, "Risk factors for sudden infant death syndrome: changes associated with sleep position recommendations." *J. Pediatr.*, vol. **139**, no. 6, pp. 771–777, Dec. 2001.
- [54] A. A. Kane, L. E. Mitchell, K. P. Craven, and J. L. Marsh, "Observations on a Recent Increase in Plagiocephaly Without Synostosis." *Pediatrics*, vol. **97**, no. 6, pp. 877–885, Jun. 1996.
- [55] T. R. Littlefield, N. M. Saba, and K. M. Kelly, "On the current incidence of deformational plagiocephaly: an estimation based on prospective registration at a single center." *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. **11**, no. 4, pp. 301–304, Dec. 2004.
- [56] A. E. Turk, J. G. McCarthy, C. H. Thorne, and J. H. Wisoff, "The 'back to sleep campaign' and deformational plagiocephaly: is there cause for concern?" *J. Craniofac. Surg.*, vol. **7**, no. 1, pp. 12–18, Jan. 1996.
- [57] P. Meyer-Marcotty, H. Böhm, C. Linz, J. Kochel, C. Blecher, N. Keil, A. Stellzig-Eisenhauer, T. Schweitzer, "Spectrum of positional deformities – Is there a real difference between plagiocephaly and brachycephaly?" *J. Cranio-Maxillofacial Surg.*, vol. **42**, no. 6, pp. 1010–1016, Sep. 2014.

- [58] P. M. Dunn, "Congenital postural deformities: perinatal associations." *Proc. R. Soc. Med.*, vol. **65**, no. 8, pp. 735–738, Aug. 1972.
- [59] J. B. Mulliken, D. L. Vander Woude, M. Hansen, R. A. LaBrie, and R. M. Scott, "Analysis of posterior plagiocephaly: deformational versus synostotic." *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. **103**, no. 2, pp. 371–380, Feb. 1999.
- [60] L. A. van Vlimmeren, Y. van der Graaf, M. M. Boere-Boonekamp, M. P. L'Hoir, P. J. M. Helders, and R. H. H. Engelbert, "Risk factors for deformational plagiocephaly at birth and at 7 weeks of age: a prospective cohort study." *Pediatrics*, vol. **119**, no. 2, pp. e408-418, Mar. 2007.
- [61] B. L. Hutchison, L. A. D. Hutchison, J. M. D. Thompson, and E. A. Mitchell, "Plagiocephaly and brachycephaly in the first two years of life: a prospective cohort study." *Pediatrics*, vol. **114**, no. 4, pp. 970–980, Oct. 2004.
- [62] J. Persing, H. James, J. Swanson, and J. Kattwinkel, "Prevention and management of positional skull deformities in infants. American Academy of Pediatrics Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Plastic Surgery and Section on Neurological Surgery." *Pediatrics*, vol. **112**, no. 1 Pt 1, pp. 199–202, Jul. 2003.
- [63] E. Pikler, "Some contributions to the study of the gross motor development of children." *J. Genet. Psychol.*, vol. **113**, no. 1st Half, pp. 27–39, Sep. 1968.
- [64] A. Cavalier *et al.*, "Prevention of deformational plagiocephaly in neonates." *Early Hum. Dev.*, vol. **87**, no. 8, pp. 537–543, Aug. 2011.
- [65] T. R. Littlefield, K. M. Kelly, J. K. Pomatto, and S. P. Beals, "Multiple-birth infants at higher risk for development of deformational plagiocephaly: II. Is one twin at greater risk?" *Pediatrics*, vol. **109**, no. 1, pp. 19–25, Jan. 2002.
- [66] M. DeGrazia, D. Giambanco, G. Hamn, A. Ditzel, L. Tucker, and K. Gauvreau, "Prevention of deformational plagiocephaly in hospitalized infants using a new orthotic device." *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.*, vol. **44**, no. 1, pp. 28–41, Jan. 2015.
- [67] L. Pogliani, C. Mameli, V. Fabiano, and G. V. Zuccotti, "Positional plagiocephaly: what the pediatrician needs to know. A review." *Childs. Nerv. Syst.*, vol. **27**, no. 11, pp. 1867–76, Nov. 2011.
- [68] J. K. Bredenkamp, L. A. Hoover, G. S. Berke, and A. Shaw, "Congenital muscular torticollis: a spectrum of disease." *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. **116**, no. 2, pp. 212–216, Feb. 1990.
- [69] S. J. Knight, V. A. Anderson, M. M. Spencer-Smith, A. C. Da Costa, "Neurodevelopment outcomes in infants and children with single suture craniosynostosis: a systematic review." *Developmental Neuropsychology*, vol. **39**, no. 3, pp. 159-186, Apr. 2014.
- [70] P. Mortenson, P. Steinbok, and D. Smith, "Deformational plagiocephaly and orthotic treatment: indications and limitations." *Child's. Nerv. Syst.*, vol. **28**, no. 9, pp. 1407–1412, Sep. 2012.

- [71] T. R. Littlefield *et al.*, “Treatment of craniofacial asymmetry with dynamic orthotic cranioplasty.” *J. Craniofac. Surg.*, vol. **9**, no. 1, pp. 11–17; discussion 18–19, Jan. 1998.
- [72] W. K. Peitsch, C. H. Keefer, R. A. LaBrie, and J. B. Mulliken, “Incidence of cranial asymmetry in healthy newborns.” *Pediatrics*, vol. **110**, no. 6, p. e72, Dec. 2002.
- [73] L. A. van Vlimmeren, Y. van der Graaf, M. M. Boere-Boonekamp, M. P. L’Hoir, P. J. M. Helders, and R. H. H. Engelbert, “Effect of pediatric physical therapy on deformational plagiocephaly in children with positional preference: a randomized controlled trial.” *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. **162**, no. 8, pp. 712–718, Aug. 2008.
- [74] S. K. Clarren, D. W. Smith, and J. W. Hanson, “Helmet treatment for plagiocephaly and congenital muscular torticollis.” *J. Pediatr.*, vol. **94**, no. 1, pp. 43–46, Jan. 1979.
- [75] B. L. Hutchison, J. M. D. Thompson, and E. A. Mitchell, “Determinants of nonsynostotic plagiocephaly: a case-control study.” *Pediatrics*, vol. **112**, no. 4, p. e316, Oct. 2003.
- [76] S. K. Clarren, “Plagiocephaly and torticollis: etiology, natural history, and helmet treatment.” *J. Pediatr.*, vol. **98**, no. 1, pp. 92–95, Jan. 1981.
- [77] E. A. Fowler, D. B. Becker, T. K. Pilgram, M. Noetzel, J. Epstein, and A. A. Kane, “Neurologic findings in infants with deformational plagiocephaly.” *J. Child Neurol.*, vol. **23**, no. 7, pp. 742–747, Jul. 2008.
- [78] A. B. Lipira *et al.*, “Helmet versus active repositioning for plagiocephaly: a three-dimensional analysis.” *Pediatrics*, vol. **126**, no. 4, pp. e936–945, Oct. 2010.
- [79] C. M. McKinney, M. L. Cunningham, V. L. Holt, B. Leroux, and J. R. Starr, “A case-control study of infant, maternal and perinatal characteristics associated with deformational plagiocephaly.” *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, vol. **23**, no. 4, pp. 332–345, Jul. 2009.
- [80] H. L. Rekate, “Occipital plagiocephaly: a critical review of the literature.” *J. Neurosurg.*, vol. **89**, no. 1, pp. 24–30, Jul. 1998.
- [81] E. Isigkeit, “Untersuchungen über die Heredität orthopädischer Leiden. III. Der angeborene Schiefhals.” *Arch. Orthop. Unfallchir.*, vol. **30**, no. 1, pp. 459–494, Dec. 1931.
- [82] L. A. van Vlimmeren, P. J. M. Helders, L. N. A. van Adrichem, and R. H. H. Engelbert, “Torticollis and plagiocephaly in infancy: therapeutic strategies.” *Pediatr. Rehabil.*, vol. **9**, no. 1, pp. 40–46, Jan. 2006.
- [83] M. M. Boere-Boonekamp and L. T. van der Linden-Kuiper LT, “Positional preference: prevalence in infants and follow-up after two years.” *Pediatrics*, vol. **107**, no. 2, pp. 339–343, Mar. 2001.
- [84] D. J. David and R. M. Menard, “Occipital plagiocephaly.” *Br. J. Plast. Surg.*, vol. **53**, no. 5, pp. 367–377, Jul. 2000.

- [85] Y. Liu, N. Kadlub, R. da Silva Freitas, J. A. Persing, C. Duncan, and J. H. Shin, “The misdiagnosis of craniosynostosis as deformational plagiocephaly.” *J. Craniofac. Surg.*, vol. **19**, no. 1, pp. 132–136, Jan. 2008.
- [86] D. J. Netherway *et al.*, “Three-dimensional computed tomography cephalometry of plagiocephaly: asymmetry and shape analysis.” *Cleft Palate. Craniofac. J.*, vol. **43**, no. 2, pp. 201–210, Mar. 2006.
- [87] L. J. Lo, J. L. Marsh, T. K. Pilgram, and M. W. Vannier, “Plagiocephaly: differential diagnosis based on endocranial morphology.” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. **97**, no. 2, pp. 282–291, Mar. 1996.
- [88] L. Argenta, L. David, and J. Thompson, “Clinical classification of positional plagiocephaly.” *J. Craniofac. Surg.*, vol. **15**, no. 3, pp. 368–372, May 2004.
- [89] D. St John, J. B. Mulliken, L. B. Kaban, and B. L. Padwa, “Anthropometric analysis of mandibular asymmetry in infants with deformational posterior plagiocephaly.” *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. **60**, no. 8, pp. 873–877, Aug. 2002.
- [90] P. Balan, E. Kushnerenko, P. Sahlin, M. Huotilainen, R. Näätänen, and J. Hukki, “Auditory ERPs reveal brain dysfunction in infants with plagiocephaly.” *J. Craniofac. Surg.*, vol. **13**, no. 4, pp. 520–525; discussion 526, Jul. 2002.
- [91] A. E. Bialocerkowski, S. L. Vladusic, and S. M. Howell, “Conservative interventions for positional plagiocephaly: a systematic review.” *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. **47**, no. 8, pp. 563–570, Aug. 2005.
- [92] B. Collett, D. Breiger, D. King, M. Cunningham, and M. Speltz, “Neurodevelopmental implications of ‘deformational’ plagiocephaly.” *J. Dev. Behav. Pediatr.*, vol. **26**, no. 5, pp. 379–389, Oct. 2005.
- [93] R. I. Miller and S. K. Clarren, “Long-term developmental outcomes in patients with deformational plagiocephaly.” *Pediatrics*, vol. **105**, no. 2, p. e26, Feb. 2000.
- [94] M. L. Kelley, T. L. Vannostrand, C. L. Shiflett, and J. S. L. Chan, “Maternal perceptions of and sensitivity toward very low birthweight infants with and without postnatal headmolding.” *Infant Ment. Health J.*, vol. **17**, no. 4, pp. 358–374, 1996.
- [95] B. R. Collett, K. E. Gray, J. R. Starr, C. L. Heike, M. L. Cunningham, and M. L. Speltz, “Development at age 36 months in children with deformational plagiocephaly.” *Pediatrics*, vol. **131**, no. 1, pp. e109–e115, Dec. 2012.
- [96] E. Kennedy, A. Majnemer, J.-P. Farmer, R. G. Barr, and R. W. Platt, “Motor development of infants with positional plagiocephaly.” *Phys. Occup. Ther. Pediatr.*, vol. **29**, no. 3, pp. 222–235, Jan. 2009.
- [97] R. K. Kordestani, S. Patel, D. E. Bard, R. Gurwitch, and J. Panchal, “Neurodevelopmental delays in children with deformational plagiocephaly.” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. **117**, no. 1, pp. 207–218; discussion 219–220, Jan. 2006.
- [98] B. L. Hutchison, A. W. Stewart, and E. A. Mitchell, “Characteristics, head shape measurements and developmental delay in 287 consecutive infants attending a plagiocephaly clinic.” *Acta Paediatr.*, vol. **98**, no. 9, pp. 1494–1499, Sep. 2009.

- [99] R. M. van Wijk, L. A. van Vlimmeren, C. G. M. Groothuis-Oudshoorn, C. P. B. Van der Ploeg, M. J. Ijzerman, and M. M. Boere-Boonekamp, "Helmet therapy in infants with positional skull deformation: randomised controlled trial." *BMJ*, vol. **348**, p. g2741, Jan. 2014.
- [100] A. B. Lipira *et al.*, "Helmet versus active repositioning for plagiocephaly: a three-dimensional analysis." *Pediatrics*, vol. **126**, no. 4, pp. e936-945, Oct. 2010.
- [101] H. Schaaf, C. Y. Malik, P. Streckbein, J. Pons-Kuehnemann, H.-P. Howaldt, and J.-F. Wilbrand, "Three-dimensional photographic analysis of outcome after helmet treatment of a nonsynostotic cranial deformity." *J. Craniofac. Surg.*, vol. **21**, no. 6, pp. 1677–1682, Nov. 2010.
- [102] D. J. O. Döpfner, "Entwicklung und Standardisierung einer Methode zur Bestimmung der Alkalischen Phosphatase in Sulkusflüssigkeit oder Speichel." Dissertation, Poliklinik für Kieferorthopädie Universitätsklinikum Würzburg, 2013.
- [103] D. C. Harris, "Grundlagen der Spektralphotometrie." in *Lehrbuch der Quantitativen Analyse*, vol. **8**, pp. 443–471, Springer, 2014.
- [104] J. Rassow, K. Hauser, R. Netzker, R. Deutzmann, "Enzyme als Katalysatoren der biochemischen Reaktion." *Duale Reihe Biochemie*, vol. **2**, p. 25-26, Thieme Verlag, 2006
- [105] J. Hallbach, "Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg : mit Hämatologie und Hämostaseologie." *175 Tabellen*, vol. **2**, p. 147, Thieme, 2006.
- [106] F. Kunz, "Analyse der kraniofazialen Asymmetrie bei Patienten mit Lagerungsplagiozephalus und Helmtherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe: Longitudinale Untersuchung." Dissertation, Poliklinik für Kieferorthopädie Universitätsklinikum Würzburg, 2013.
- [107] I. F. Pollack, H. W. Losken, and P. Fasick, "Diagnosis and management of posterior plagiocephaly." *Pediatrics*, vol. **99**, no. 2, pp. 180–185, Feb. 1997.
- [108] M. Bondy and B. L. Ligon, "Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review." *J. Neurooncol.*, vol. **29**, no. 3, pp. 197–205, Sep. 1996.
- [109] D. J. Brenner and E. J. Hall, "Computed tomography-an increasing source of radiation exposure." *N. Engl. J. Med.*, vol. **357**, no. 22, pp. 2277–2284, Nov. 2007.
- [110] B. P. Loveday and T. B. de Chalain, "Active counterpositioning or orthotic device to treat positional plagiocephaly?" *J. Craniofac. Surg.*, vol. **12**, no. 4, pp. 308–313, Jul. 2001.
- [111] T. Kobayashi, K. Ueda, K. Honma, H. Sasakura, K. Hanada, and T. Nakajima, "Three-dimensional analysis of facial morphology before and after orthognathic surgery." *J. Craniomaxillofac. Surg.*, vol. **18**, no. 2, pp. 68–73, Feb. 1990.
- [112] S. M. Weinberg, S. Naidoo, D. P. Govier, R. A. Martin, A. A. Kane, and M. L. Marazita, "Anthropometric precision and accuracy of digital three-dimensional photogrammetry: comparing the Genex and 3dMD imaging systems with one another and with direct anthropometry." *J. Craniofac. Surg.*, vol. **17**, no. 3, pp. 477–483, 2006.

- [113] I. Atmosukarto *et al.*, “Three-dimensional head shape quantification for infants with and without deformational plagiocephaly.” *Cleft Palate-Craniofacial J.*, vol. **47**, no. 4, pp. 368–377, 2010.
- [114] D. R. McKay *et al.*, “Measuring cranial vault volume with three-dimensional photography: a method of measurement comparable to the gold standard.” *J. Craniofac. Surg.*, vol. **21**, no. 5, pp. 1419–1422, 2010.
- [115] P. A. Mortenson and P. Steinbok, “Quantifying positional plagiocephaly: reliability and validity of anthropometric measurements.” *J. Craniofac. Surg.*, vol. **17**, no. 3, pp. 413–419, 2006.
- [116] M. H. Cheng, A. I. Lipsey, V. Blanco, H. T. Wong, and S. H. Spiro, “Microchemical analysis for 13 constituents of plasma from healthy children.” *Clin. Chem.*, vol. **25**, no. 5, pp. 692–698, 1979.
- [117] A. G. Cherian and J. G. Hill, “Age dependence of serum enzymatic activities (alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, and creatine kinase) in healthy children and adolescents.” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. **70**, no. 5, pp. 783–789, 1978.
- [118] J. M. Round, S. Butcher, and R. Steele, “Changes in plasma inorganic phosphorus and alkaline phosphatase activity during the adolescent growth spurt.” *Ann. Hum. Biol.*, vol. **6**, no. 2, pp. 129–136, 1979.
- [119] H. Tobiume *et al.*, “Serum bone alkaline phosphatase isoenzyme levels in normal children and children with growth hormone (gh) deficiency: a potential marker for bone formation and response to gh therapy 1.” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. **82**, no. 7, pp. 2056–2061, 1997.
- [120] A. Gressner and T. Arndt, “Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.” vol. **2**, pp. 757-823, Springer, 2013.
- [121] G. Halwachs-Baumann, “Hämatologische Labordiagnostik.” *Labormedizin Klin.*, vol. **2**, pp. 207-270, Springer, 2011.
- [122] M. Gröschl, “Current status of salivary hormone analysis.” *Clin. Chem.*, vol. **54**, no. 11, pp. 1759–1769, 2008.
- [123] S. Sridharan, P. Sravani, A. Satyanarayan, K. Kiran, and V. Shetty, “Salivary alkaline phosphatase as a noninvasive marker for periodontal disease in children with uncontrolled type 1 diabetes mellitus.” *J. Clin. Pediatr. Dent.*, vol. **41**, no. 1, 2017.
- [124] G. Pellegrini, M. G. Chaves, J. Somoza, S. Friedman, and S. N. Zeni, “Bone remodeling markers in saliva as compared to serum in rats.” *Med. Aires*, vol. **66**, no. 3, pp. 245–248, 2006.
- [125] G. G. Pellegrini *et al.*, “Salivary bone turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women: Daily and seasonal rhythm.” *Clin. Oral Investig.*, vol. **16**, no. 2, pp. 651–657, 2012.
- [126] B. Wachter, “Longitudinale Wachstumsanalyse des Säuglingskopfes innerhalb der ersten zehn Lebensmonate auf Basis dreidimensionaler stereophotogrammetrischer Daten.” Dissertation, Poliklinik für Kieferorthopädie Universitätsklinikum Würzburg, 2018.

## 6 Literaturverzeichnis

- [127] P. Meyer-Marcotty, F. Kunz, T. Schweitzer, B. Wachter, H. Böhm, N. Waßmuth, C. Linz , “Cranial growth in infants— A longitudinal three-dimensional analysis of the first months of life.” *J. Cranio-Maxillofacial Surg.*, vol. **46**, no. 6, pp. 987–993, 2018.



## 7 Abkürzungsverzeichnis

Ci	Konfidenzintervall
Gl	Glandula
Gll	Glandulae
M.	Musculus
MW	Mittelwert
LM	Lebensmonat
Nr.	Nummer
bzw.	beziehungsweise
ggf.	gegebenenfalls
d.h.	das heißt
syn.	synonym
pU	p aus dem U-Test nach Mann und Whitney für den Kopfumfang
pB	p aus dem U-Test nach Mann und Whitney für die Kopfbreite
pL	p aus dem U-Test nach Mann und Whitney für die Kopflänge
pV	p aus dem U-Test nach Mann und Whitney für das Kopfvolumen
ST	Standardabweichung
ms	Millisekunden
nm	Nanometer
min	Minute
s	Sekunde
°C	Grad Celsius
OD	optische Dichte
AP	alkalische Phosphatase
LP	lagerungsbedingter Plagiocephalus
Tab	Tabelle
stl	Stereolitographie
CT	Computertomographie

Weitere SI-Einheiten, deren Symbol sowie Zeichen und Kürzel aus chemischen und mathematischen Formeln bekannt sind, werden in diesem Abkürzungsverzeichnis nicht aufgeführt.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Versuchsaufbau VersaMax®, Computer mit Softmax Pro Software und VersaMax ELISA Microplate Reader. ....	17
Abb. 2: Koordinatensystem für die Messreihe der alkalischen Phosphatase der Softmax Pro Software nach durchlaufener Messung: auf der x- Achse ist die Zeit in Sekunden und auf der y- Achse die optische Dichte abgebildet. ....	20
Abb. 3: Nachgestellter Versuchsaufbau mit Puppe im 3dMD Scanner in der Poliklinik für Kieferorthopädie Universitätsklinikum Würzburg. ....	21
Abb. 4: Darstellung eines 3D-Säuglingsschädels in Relation zu der x-, y- und z-Achse; Die 0-Ebene ist die Grundebene die alle drei Referenzpunkte beinhaltet, rechter und linker Traguspunkt und Nasion (Tr,Tl, N); Die Messebene (Measurement-Plane) ist die parallele Ebene zur 0-Ebene auf Höhe der größten hinteren occipitalen Schädel-Kurvatur. (Quelle: [57], Abdruck mit freundl. Genehmigung) .....	23
Abb. 5: Kephalometrische Parameter am Säuglingskopf im Programm <i>Cranioform® Analytics 4.0</i> (Cranioform®, Alpnach, Schweiz), N = Nasion und SN = Subnasale, die Definition der Parameter siehe Tab. 3. ....	24
Abb. 6: Kephalometrische Parameter am Säuglingskopf im Programm <i>Cranioform® Analytics 4.0</i> (Cranioform®, Alpnach, Schweiz), ER=Ohrenansatzpunkt rechts, TrR=Tragus rechts , Definition der Parameter siehe Tab. 3. ....	25
Abb. 7: Volumenquadranten des Kopfes (Cranioform®, Alpnach, Schweiz). ....	28
Abb. 8: Cranioform Befundbogen als pdf.-Datei der Software <i>Cranioform Analytics® 4.0</i> (Cranioform®, Alpnach, Schweiz). ....	29
Abb. 9: Wahl der Schicht für die analytische Auswertung mit der Software <i>Cranioform Analytics® 4.0</i> (Cranioform®, Alpnach, Schweiz). Die grünen Linien veranschaulichen die Auswahl der Schicht. ....	30
Abb. 10: Auswahl der Schicht für den ersten Messtermin. Jeder Linienzug stellt die Circumferenzen eines Kindes beim ersten Messtermin dar. Die Linienzüge sind nach Position der größten Circumferenz markiert. ● = Maximum bei Schicht 3 (n = 13) ● = Maximum bei Schicht 4 (n = 27). ....	31
Abb. 11: Auswahl der für den zweiten Messtermin. Jeder Linienzug stellt die Circumferenzen eines Kindes beim zweiten Messtermin dar. Die Linienzüge sind nach Position der größten Circumferenz markiert. ● = Maximum bei Schicht 3 (n = 7) ● = Maximum bei Schicht 4 (n = 33) . ....	32
Abb. 12: Auswahl der Schicht für den dritten Messtermin. Jeder Linienzug stellt die Circumferenzen eines Kindes beim dritten Messtermin dar. Die Linienzüge sind nach Position der größten Circumferenz markiert. ● = Maximum bei Schicht 3 (n = 2) ● = Maximum bei Schicht 4 (n = 38). ....	32
Abb. 13: Auswahl der Schicht für den vierten Messtermin. Jeder Linienzug stellt die Circumferenzen eines Kindes beim vierten Messtermin dar. Die Linienzüge sind nach Position der größten Circumferenz markiert. ● = Maximum bei Schicht 4, (n = 36) ■ = Maximum bei Schicht 5 (n = 3). Bei Termin 4 fehlt die Messreihe eines Kindes, Maxima bei Schicht 3 kamen nicht mehr vor. ....	33

Abb. 14: Methodenfehlerberechnung nach Dahlberg 1940.....	36
Abb. 15: Alter und Geschlecht der Patienten bei der ersten Messung. Jede Säule stellt Anzahl und Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe (vollendete Lebensjahre) dar und ist nach Geschlecht unterteilt, ■ = männlich, ■ = weiblich, n = 40. ....	37
Abb. 16: Alter zu den vier Messterminen dargestellt in einem Boxplot-Diagramm. Die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug n = 40. Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse ist das Alter in Monaten angegeben. ....	39
Abb. 17: Verlauf der Aktivität der alkalischen Phosphatase dargestellt in einem Boxplot-Diagramm. Die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug n = 40. Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse ist die Aktivität in U/L angegeben. ....	41
Abb. 18: Anfangswerte und Verlauf der Aktivität der alkalischen Phosphatase dargestellt durch den Median mit seinem 68%-Konfidenzintervall, getrennt nach dem ersten gemessenen Wert der Aktivität der alkalischen Phosphatase, ○ = 1,9-9,9 U/L, ● = 10-19,9 U/L, □ = 20-51,9 U/L. Auf der x-Achse ist Messung 1 bis 4 und auf der y-Achse ist die Aktivität in U/L abgebildet. ....	42
Abb. 19: Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem Alter bei n = 40 Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und die Aktivität auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die weiteren Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.....	43
Abb.20 Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem Alter bei n = 40 Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und die Aktivität ist auf der y-Achse in U/L angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Aktivität) ist mit der Quadratwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist $\alpha = 4,791 \pm 0,691$ , $\beta = -2,002 \pm 0,828$ , $p < 0,05^*$ .....	44
Abb. 21: Verlauf des Kopfumfanges dargestellt in einem Boxplot-Diagramm, die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug n = 40. Die Linie in den Boxen stellt den Median dar und die Whiskers markieren die Spanne. Auf der x-Achse sind Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse der Kopfumfang in cm angegeben. ....	46
Abb. 22: Die Zunahme des Kopfumfanges über den Messzeitraum. Die x-Achse zeigt das Alter in Monaten, die y-Achse den Kopfumfang in cm.....	48
Abb. 23: Die Zunahme des Kopfumfanges über den Messzeitraum. Die x-Achse ist in dieser Abbildung logarithmiert, um geradlinige Verläufe des Kopfumfanges zu erreichen. ....	49
Abb. 24: Die serielle Regression des Verlaufs des Kopfumfanges mit dem Alter bei n = 40 Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist in Monaten auf der x-Achse und der Kopfumfang ist in cm auf der y-Achse angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Kopfumfang) ist linear. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade	

nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-  
Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist  $\alpha = 35,050 \pm 0,172$ ,  $\beta = 10,284 \pm 0,187$ ,  $p < 0,001^{***}$ ..... 49

Abb. 25: Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem Kopfumfang bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, der Kopfumfang ist in cm auf der x-Achse und die Aktivität ist auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Steigung der Regressionsgeraden ist  $\beta = -0,172 \pm 0,069$ ,  $p < 0,05^*$ ..... 51

Abb. 26: Der Kopfumfang ist nach 3 Aktivitätsgruppen aufgeteilt. Die x-Achse zeigt das logarithmierte Alter in Monaten, die y-Achse den Kopfumfang in cm. Aktivität 1 ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Diese ist in der Einheit U/L angegeben..... 52

Abb. 27: Verlauf der Kopfbreite dargestellt in einem Boxplot-Diagramm. Die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug  $n = 40$ . Die Linie in den Boxen stellt den Median dar und die Whiskers markieren die Spanne. Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse ist die Kopfbreite in cm angegeben..... 54

Abb. 28: Die Zunahme der Kopfbreite über den Messzeitraum. Die x-Achse zeigt das Alter in Monaten, die y-Achse die Kopfbreite in cm. .... 56

Abb. 29: Die Zunahme der Kopfbreite über den Messzeitraum. Die x-Achse ist in dieser Abbildung logarithmiert, um eine geradlinige Zunahme der Kopfbreite zu erreichen. .... 56

Abb. 30: Die serielle Regression des Verlaufs der Kopfbreite mit dem Alter bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und die Kopfbreite auf der y-Achse in cm angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Kopfbreite) ist linear. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist  $\alpha = 9,965 \pm 0,125$ ,  $\beta = 2,595 \pm 0,153$ ,  $p < 0,001^{***}$ ..... 57

Abb. 31: Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit der Kopfbreite bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, die Kopfbreite ist auf der x-Achse und die Aktivität auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Steigung der Regressionsgeraden ist  $\beta = -0,564 \pm 0,233$ ,  $p < 0,05^*$ ..... 59

Abb. 32: Die Kopfbreite ist nach 3 Aktivitätsgruppen aufgeteilt. Die x-Achse zeigt das logarithmierte Alter in Monaten, die y-Achse die Kopfbreite in cm. Aktivität 1 ist Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Diese ist in der Einheit U/L angegeben. .... 60

- Abb. 33: Verlauf der Kopflänge dargestellt in einem Boxplot-Diagramm, die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug  $n = 40$ . Die Linie in den Boxen stellt den Median dar und die Whiskers markieren die Spanne. Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse die Kopflänge in cm angegeben. .... 62
- Abb. 34: Die Zunahme der Kopflänge über den Messzeitraum. Die x-Achse zeigt das Alter in Monaten und die y-Achse die Kopflänge in cm. .... 64
- Abb. 35: Die Zunahme der Kopflänge über den Messzeitraum. Die x-Achse ist logarithmiert, um geradlinige Verläufe der Kopflänge zu erreichen. .... 64
- Abb. 36: Die serielle Regression des Verlaufs der Kopflänge mit dem Alter bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und die Kopflänge ist auf der y-Achse in cm angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Kopflänge) ist linear. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist  $\alpha = 11,999 \pm 0,081$ ,  $\beta = 3,895 \pm 0,121$ ,  $p < 0,001$ \*\*\*. .... 65
- Abb. 37: Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit der Kopflänge bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, die Kopflänge ist auf der x-Achse in cm und die Aktivität der AP ist auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Steigung der Regressionsgeraden ist  $\beta = -0,407 \pm 0,161$ ,  $p < 0,05$ \*. .... 67
- Abb. 38: Die Kopflänge ist nach 3 Aktivitätsgruppen. Das x-Achse zeigt das logarithmierte Alter, die y-Achse die Kopflänge in cm angegeben. Aktivität 1 ist Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Diese ist in der Einheit U/L angegeben. .... 68
- Abb. 39: Verlauf des Kopfvolumens dargestellt in einem Boxplot-Diagramm, die Boxen umfassen 68% der Werte. Die Probandenanzahl betrug  $n = 40$ . Die Linie in den Boxen stellt den Median dar und die Whiskers markieren die Spanne. Auf der x-Achse sind die Messungen 1 bis 4 und auf der y-Achse ist das Kopfvolumen in  $\text{cm}^3$  angegeben. .... 70
- Abb. 40: Die Zunahme des Kopfvolumens über den Messzeitraum. Die x-Achse zeigt das Alter in Monaten, die y-Achse das Kopfvolumen in  $\text{cm}^3$ . .... 72
- Abb. 41: Die Zunahme des Kopfvolumens über den Messzeitraum. Die x-Achse ist logarithmiert, das Volumen ist mit der Kubikwurzel transformiert, um geradlinige Verläufe des Kopfvolumens zu erreichen. .... 72
- Abb. 42: Die serielle Regression des Verlaufs des Kopfvolumens mit dem Alter bei  $n = 40$  Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Alter ist auf der x-Achse in Monaten und das Kopfvolumen auf der y-Achse in  $\text{cm}^3$  angegeben. Die x-Achse (Alter) ist logarithmiert, die y-Achse (Kopfvolumen) ist mit der Kubikwurzel transformiert. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Regressionsgerade ist  $\alpha = 8,782 \pm 0,052$ ,  $\beta = 2,407 \pm 0,063$ ,  $p < 0,001$ \*\*\*. .... 73

Abb. 43: Die serielle Regression des Verlaufs der Aktivität der alkalischen Posphatase mit dem Kopfvolumen bei n = 40 Patienten. Jeder Punkt stellt eine Messung dar, das Kopfvolumen ist auf der x-Achse in cm und die Aktivität der AP ist auf der y-Achse in U/L angegeben. Die Aktivität ist mit der Quadratwurzel transformiert, das Volumen mit der Kubikwurzel. Die Punkte je eines Kindes sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich. Die Steigung der Regressionsgeraden ist  $\beta = -0,642 \pm 0,292$ ,  $p < 0,05^*$ . ..... 75

Abb. 44: Das Kopfvolumen nach 3 Aktivitätsgruppen aufgeteilt. Die x-Achse zeigt das logarithmierte Alter in Monaten, die y-Achse das Kopfvolumen in cm. Das Kopfvolumen ist mit der Kubikwurzel transformiert. Aktivität 1 ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase bei der ersten Messung im Alter von 4 Monaten. Diese ist in der Einheit U/L angegeben. .... 76

Abb. 45: 3D-Darstellung eines Babykopfes aus verschiedenen Blickwinkeln im Softwareprogramm VAM (VAM, Weiss AG, Deutschland). ..... 81

Abb. 46: Schädelumfang im 3D-Koordinatensystem im Softwareprogramm VAM (VAM, Weiss AG, Deutschland)..... 82

## 9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Prospektive Planung der Untersuchungszeitpunkte .....	15
Tab. 2: Messeinstellungen für VersaMax® ELISA Microplate Reader .....	18
Tab. 3: Kephalometrische Parameter und deren Definition .....	24
Tab. 4: Definition der wachstumsbezogenen Variablen zur Vermessung der 3D-Datensätze.....	26
Tab. 5: Definition der symmetriebezogenen Variablen auf der Messebene zur Vermessung der 3D-Datensätze .....	26
Tab. 6: Definition der symmetriebezogenen Variablen mit Bezug zum Koordinatensystem zur Vermessung der 3D-Datensätze .....	27
Tab. 7: Wachstumsbezogene Parameter.....	27
Tab. 8: Volumenquadranten .....	28
Tab. 9: Konfiguration der Schichten zu den vier Messterminen.....	33
Tab. 10: Alter, Geburtsgewicht, Länge bei Geburt .....	38
Tab. 11: Schwangerschaftswoche und Geburtsmodus .....	38
Tab. 12. Methodenfehler nach Dahlberg für die wachstumsbezogenen Parameter .....	40
Tab. 13. Methodenfehler nach Dahlberg für Alkalische Phosphatase .....	40
Tab. 14: Aktivität zu den vier Messterminen .....	41
Tab. 15: Mittlerer Verlauf der Aktivität mit dem Alter, transformierte Werte .....	45
Tab. 16: Kopfumfang zu den vier Messterminen .....	46
Tab. 17: Korrelation der Geburtsparameter mit dem Kopfumfang zum 1. Messtermin	47
Tab. 18: Geschlecht und Kopfmaße im Alter von 4 Monaten .....	47
Tab. 19: Verlauf des Kopfumfanges mit dem Alter, transformierte Werte.....	50
Tab. 20: Korrelation der Aktivität mit dem Kopfumfang .....	51
Tab. 21: Serielle Regression zum Vergleich der Aktivitätsgruppen. ....	53
Tab. 22: Kopfbreite zu den vier Messterminen .....	53
Tab. 23: Korrelation der Geburtsparameter mit der 1. Kopfbreite.....	54
Tab. 24: Geschlecht und Kopfmaße im Alter von 4 Monaten .....	55
Tab. 25: Verlauf der Kopfbreite mit dem Alter, transformierte Werte .....	58
Tab. 26: Korrelation der Aktivität mit Kopfbreite .....	58
Tab. 27: Serielle Regression zum Vergleich der Aktivitätsgruppen. ....	60
Tab. 28: Kopflänge zu den vier Messterminen.....	61
Tab. 29: Korrelation der Geburtsparameter mit der 1. Kopflänge .....	62
Tab. 30: Geschlecht und Kopf-Maße im Alter von 4 Monaten.....	63

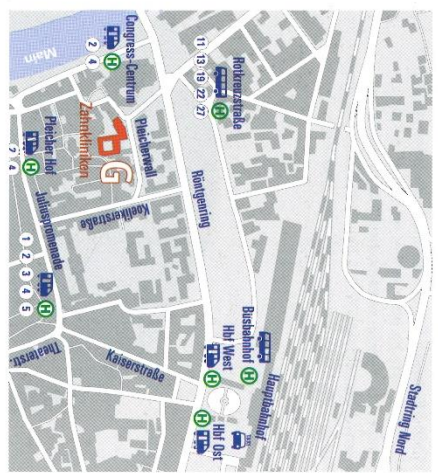
## 9 Tabellenverzeichnis

Tab. 31: Verlauf der Kopflänge mit dem Alter, transformierte Werte.....	66
Tab. 32: Korrelation der Aktivität mit Kopflänge.....	66
Tab. 33: Serielle Regression zum Vergleich der Aktivitätsgruppen. ....	68
Tab. 34: Volumen zu den vier Messterminen.....	69
Tab. 35: Korrelation der Geburtsparameter mit dem 1. Volumen.....	70
Tab. 36: Geschlecht und Kopfvolumen im Alter von 4 Monaten .....	71
Tab. 37: Verlauf des Kopfvolumens mit dem Alter, transformierte Werte.....	74
Tab. 38: Korrelation der Aktivität mit dem Kopfvolumen.....	74
Tab. 39: Serielle Regression zum Vergleich der Aktivitätsgruppen. ....	77
Tab. 40: Referenzbereiche Alkalische Phosphatase im Serum (Arndt und Gessner, 2013).....	85



# 10 Anhang

## Anreise



Weitere Informationen zur Anreise und zu Parkmöglichkeiten im Internet: [www.mkg-uk-wuerzburg.de/wo-wir-sind](http://www.mkg-uk-wuerzburg.de/wo-wir-sind)

## Organisatorisches

### Kontakt

Frau Sandra Habel, Medizinische Fachangestellte  
Cranio Faciales Centrum Würzburg  
Poliklinik für Kieferorthopädie  
Telefon 0931 / 201-74862  
E-Mail Habel\_S@klinik.uni-wuerzburg.de

### Ort

Cranio Faciales Centrum  
Universitätsklinik Würzburg/Zahnklinik  
Poliklinik für Kieferorthopädie  
Pleicherwall 2  
97070 Würzburg

**Sollten Sie noch weitere Fragen haben, können Sie sich jederzeit direkt an uns wenden.**

**Oberarzt Dr. med. Tilmann Schweitzer**  
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
Schweitzer\_T@klinik.uni-wuerzburg.de

**Oberarzt Dr. med. Dr. med. dent. Hartmut Böhm**  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und  
Plastische Gesichtschirurgie  
Boehm\_H@klinik.uni-wuerzburg.de

**Oberarzt Priv. Doz. Dr. med. dent. Philipp Meyer-Marcotty**  
Zahn-, Mund- und Kieferklinik,  
Poliklinik für Kieferorthopädie  
Meyer\_P1@klinik.uni-wuerzburg.de

**Dr. med. Christian Linz**  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und  
plastische Gesichtschirurgie  
Linz\_c@klinik.uni-wuerzburg.de

Gestaltung:  design@smi.uni-wuerzburg.de



Universitätsklinikum Würzburg



Anhang 1: Vorderseite des Flyers des CFCW für die Probandenakquise

**Unser Anliegen**

**Liebe Eltern,**

seit vielen Jahren betreuen und behandeln wir an unserem Zentrum Säuglinge mit Schädelasymmetrien. Die Diagnostik und Therapie kann jedoch nur weiterentwickelt werden, wenn das natürliche Wachstum des Kopfes gesunder Kinder analysiert wird.

Die Werte des natürlichen Wachstums des Kopfes sollen uns helfen, offene Fragen bei der Diagnostik und Therapie von Kindern mit Schädeldehnstörungen zu beantworten, um betroffenen Familien noch besser helfen zu können.

Deshalb möchten wir bei Ihrem Kind im Alter von 4-12 Monaten die Form und die Wachstumsentwicklung des Schädels vermessen. Die Vermessung dauert nur wenige Sekunden und findet in regelmäßigen Abständen von 4 Wochen innerhalb des ersten Lebensjahres über den Zeitraum von 8 Monaten statt.

Für Ihre Mitarbeit würden wir uns gerne nach Abschluss der Untersuchungen mit einer kleinen Aufwandsentschädigung von 100 Euro sowie mit einer CD mit der 3D-Aufnahme Ihres Kindes bedanken.



v.l.n.r.: Dr. Dr. Hartmut Böhm, Frau Sandra Hebel, Dr. Timmann Schweitzer, Dr. Christian Lenz, Priv. Doz. Dr. Philipp Meyer-Marcotty

**3D-Photographie und Untersuchung**

**Verfahren**

Zur Vermessung steht uns heute die sogenannte 3D-Stereophotogrammetrie zur Verfügung.

Bei diesem Verfahren werden die Kinder in einem Aufnahmevorgang aus fünf unterschiedlichen Richtungen gleichzeitig fotografiert. Dabei handelt es sich um eine völlig normale Fotografie ohne jegliche Strahlenbelastung. Die gesamte Aufnahme dauert deutlich weniger als eine Sekunde. Ein Computer errechnet dann ein dreidimensionales Abbild des Kopfes Ihres Kindes (siehe Abbildung).

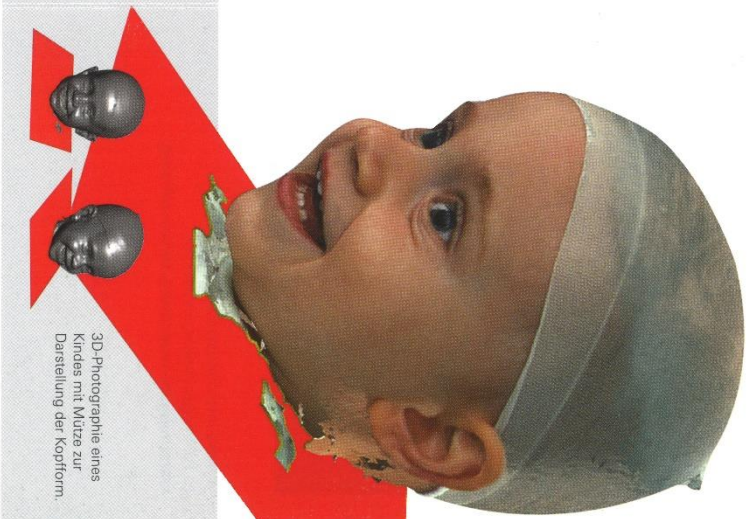
Zusätzlich möchten wir zu Beurteilung der Wachstumsvorgänge eine Speichelprobe entnehmen. Diese wird im Anschluss an die 3D-Photographie durchgeführt. Dabei wird einfach eine kleine Menge Speichel in einem Röhrchen gesammelt.



3D-Diagnostik-System, Aufnahmezeit: < 1,5ms, Aufnahmeabstand: 360°

**Terminvereinbarung**

Wenn Sie dieses Projekt unterstützen möchten und Ihr Kind 4 Monate alt oder jünger ist, bitten wir Sie, Kontakt zu unseren Mitarbeitern, Frau B. Wachter/ Herrn J. Hirschfeld (0931 / 201-74862) aufzunehmen. Auf Ihre Terminwünsche gehen wir gerne ein.



3D-Photographie eines Kindes mit Mütze zur Darstellung der Kopfform.

Anhang 2: Rückseite des Flyers des CFCW für die Probandenakquise

**Patienteninformation/ Einverständniserklärung**  
(3D-Stereophotogrammetrie)

**Liebe Eltern,**

wir möchten Sie und Ihr Kind bitten an unserer Untersuchung

**Dreidimensionale stereophotogrammetrische Diagnostik des Schädels und Verlaufsanalyse bei Kindern mit Lagerungsplagiozephalus oder Sagittalnahtsynostose unter Berücksichtigung der psychomotorischen Entwicklung.**

**Etablierung und 3-D-Evaluierung eines non-invasiven dynamischen Behandlungsverfahrens mittels individuell angepasster Kopforthese.**

teilzunehmen.

An unserem Zentrum werden seit vielen Jahren Kinder mit Formveränderungen des Schädels betreut und behandelt.

Wir möchten bei Ihrem Kind die Form und die Wachstumsentwicklung des Schädels objektiv erfassen.

Die Resultate sollen uns helfen, noch offene Fragen bei der Therapie von Kindern mit Schädeldefektbildungen zu beantworten und betroffene Familien noch besser beraten zu können.

Zur Vermessung des Schädels steht uns heute die sog. „3D-Stereophotogrammetrie“ zu Verfügung.

Bei diesem völlig unbedenklichen Verfahren werden die Kinder in einem Aufnahmevergange aus verschiedenen Richtungen fotografiert. Die Aufnahme selbst dauert deutlich weniger als eine Sekunde. Ein Computer errechnet dann ein dreidimensionales Abbild des Kopfes Ihres Kindes.

Dieses Verfahren ist mit einer normalen Fotografie zu vergleichen; es tritt keine Strahlenbelastung auf.

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Sie können die Untersuchung jederzeit abbrechen. Es entstehen keinerlei Nachteile für Sie, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen.

Alle Daten werden nur zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet und werden unter einer Code-Nummer gespeichert, wenn keine Löschung der Daten gewünscht wird. Die persönlichen Daten werden anonymisiert und nicht weitergegeben. Ein Widerruf des Einverständnisses kann jederzeit ohne Angabe von Gründen erfolgen.

Bei Unklarheiten oder Fragen wenden Sie sich bitte an die verantwortlichen Ärzte.

**OA Priv.-Doz. Dr. med. Tilman Schweitzer**

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie,  
Sektion für pädiatrische Neurochirurgie  
Tel.: 0931/201 24844

**OA Dr. med. Dr. med. dent.**

**Hartmut Böhm**

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und  
Plastische Gesichtschirurgie  
Tel.: 0931/201 72940

**Assistenzarzt**

**Dr. F. Kunz**

Poliklinik für Kieferorthopädie  
Tel.: 0931/ 201 73326

**Assistenzarzt**

**Dr. med. dent. Dr. med. Christian Linz**

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie  
Tel.: 0931/201 74200

**Einverständniserklärung**

Ich bin darüber informiert worden, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist, und ich jederzeit aus der Untersuchung ausscheiden kann, ohne dass mir persönliche Nachteile entstehen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten meines/unseres Kindes ausschließlich zu Forschungszwecken und Behandlungszwecken gespeichert werden. Im Falle einer Helmtherapie erkläre ich mich einverstanden, dass die Daten meines Kindes (Name, Geburtsdatum und 3D-Scan) zur Helmfertigung an Fa. Cranio e.K. weitergegeben werden dürfen.

Würzburg, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Erziehungsberechtigten

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes



## Cranio Faziales Centrum Würzburg

**Patientenaufnahme:**
**Datum:** \_\_\_\_\_

**Name, Vorname:** \_\_\_\_\_

**Geb. Dat.:** \_\_\_\_\_

**Name der Eltern:** \_\_\_\_\_

**Telefon:** \_\_\_\_\_

**Adresse:** \_\_\_\_\_

**Email:** \_\_\_\_\_

**Versicherung:** \_\_\_\_\_

Überweisender Arzt/Kinderarzt (bitte Anschrift angeben): \_\_\_\_\_

**Art der Geburt:** Kaiserschnitt aus med. Indikation/ Wunschkaiserschnitt / Spontangeburt / Zange / Saugglocke/ Einzel- oder Mehrlingsgeburt (Bitte markieren)

Gab es Geburtskomplikationen?- wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

Geburtsgröße: \_\_\_\_\_ Kopfumfang: \_\_\_\_\_

Geburtslage: \_\_\_\_\_ Geburtsgewicht: \_\_\_\_\_ Alter der Mutter bei Geburt: \_\_\_\_\_

Entbindung (SSW): \_\_\_\_\_ Apgar-Wert : \_\_\_\_\_ Anzahl der Schwangerschaften inkl. dieser : \_\_\_\_\_ Anzahl der Geburten inkl. dieser: \_\_\_\_\_

Wie lange lag Ihr Kind nach der Geburt im Krankenhaus: \_\_\_\_\_ davon auf Intensivstation: \_\_\_\_\_

Gab es seit Geburt längere Krankenhausaufenthalte ihres Kindes: \_\_\_\_\_

Wann wurde die Deformität erstmalig festgestellt: \_\_\_\_\_

Wann ärztlich diagnostiziert: \_\_\_\_\_

Welche Seite ist betroffen: \_\_\_\_\_

Bevorzugte Seite der Kopfdrehung im Schlaf: \_\_\_\_\_

Von welcher Seite wurde/wird Ihr Kind gefüttert : ( rechts/links/frontal) \_\_\_\_\_

Wie lange wurde/wird ihr Kind gestillt: \_\_\_\_\_

Händigkeit der Mutter (rechts/links): \_\_\_\_\_ Händigkeit des Vaters (rechts/links): (bitte markieren) \_\_\_\_\_

Wer füttert (bitte die Verteilung in % angeben, zB: 80% Mutter---20% Vater)

**Mutter :**        %

**Vater :**        %

Wurden Umlagerungsversuche durchgeführt? \_\_\_\_\_

Wurde Krankengymnastik verordnet? Wenn ja, bei wem, wie oft, seit wann und voraussichtlich wie lange noch: \_\_\_\_\_

Sonstige Maßnahmen und Therapieformen? Wenn ja, welche, bei wem, wie oft und seit wann: \_\_\_\_\_

Wie würden Sie die Deformität beschreiben (bitte ankreuzen):

 Leicht

 Mittel

 schwer

Sonstige Besonderheiten wie z.B.

• Erkrankungen? \_\_\_\_\_

• Bisherige Entwicklung? \_\_\_\_\_

Wie ist die Fremdwahrnehmung bezüglich Ihres Kindes? (Wurden Sie von Anderen bezüglich der Deformität angesprochen?) \_\_\_\_\_

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Philipp Meyer-Marcotty bedanken sowohl für die Vergabe des Themas meiner Dissertation und das mir dadurch entgegengebrachte Vertrauen als auch für die Übernahme des Referates auch nach seinem Amtsantritt als Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie der Universitätsmedizin Göttingen.

Danken möchte ich des Weiteren Prof. Dr. Ralf-Ingo Ernestus für die Übernahme des Korreferates.

Bei Frau Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer bedanke ich mich herzlich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Materialien in der Poliklinik für Kieferorthopädie Würzburg.

Für die tatkräftige Unterstützung auf dem Fachgebiet der alkalischen Phosphatase möchte ich Herrn Prof. Dr. Martin Eigenthaler danken.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem Team des Craniofacialen Centrums Würzburg. Herrn Priv.-Doz. Dr. Tilmann Schweitzer, Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Christian Linz, Herrn OA Dr. Dr. Hartmut Böhm, Herrn Dr. Felix Kunz sowie Frau Habel.

Herrn Dr. Dr. Christian Linz und Herrn Dr. Felix Kunz bin ich für die Unterstützung bei der Generierung der Datensätze und die fachliche Anregung sehr dankbar.

Bei Frau Habel bedanke ich mich für die wertvolle Unterstützung jeglicher Art. Sie ermöglichte die Koordinierung der Patiententermine sowie den reibungslosen Ablauf der Scans und stand bei der Probandenakquise tatkräftig zur Seite.

Für sämtliche Ratschläge zur allgemeinen Herangehensweise bei der Anfertigung einer wissenschaftlichen Arbeit sowie für das kritische Hinterfragen der ermittelten Ergebnisse möchte ich Frau Dr. Imme Haubitz danken.

Frau Stuis-Pfeuffer danke ich für die organisatorische Unterstützung sowie für Ihre freundliche Hilfsbereitschaft in jeglicher Hinsicht.

Für die EDV-Unterstützung danke ich Herrn Zoran Miskovic.

Meiner Familie sowie meiner Frau Leonie danke ich ganz besonders für die moralische Unterstützung, die liebevolle Motivation, die aufbauenden Worte, die offenen Ohren, die häufige Nachsicht und Geduld während der gesamten Zeit.

Bei meiner Studienkollegin Babara Wachter bedanke ich mich für die nette und unkomplizierte Zusammenarbeit während der letzten Jahre.

# Lebenslauf

## Angaben zur Person:

Vor- und Zuname:	Julian Hirschfeld
Geburtstag:	16.01.1986
Geburtsort:	Schweinfurt
Wohnort:	97453, Mainberg, Eckling 75 1/3
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet
Eltern:	Klaus Hirschfeld (Sales Manager) Petra Hirschfeld (Diätassistentin)
Geschwister:	Jannis Hirschfeld (Zahnarzt)

## Schulausbildung:

09/1992 - 07/1996	Schiller - Schule Schweinfurt
09/1996 - 07/1997	Auen - Schule Schweinfurt
09/1997 - 06/2006	Konrad - Celtis Gymnasium Schweinfurt
	Abschluss: Abitur

## Berufsausbildung:

01/2008 - 03/2009	Ausbildung zum Zahntechniker bei PC Dental in Schweinfurt
-------------------	---

## Akademische Ausbildung:

04/2009 - 06/2014	Studium der Zahnmedizin an der Julius - Maximilians - Universität Würzburg
-------------------	--

## Berufliche Tätigkeit:

08/2014 - 11/ 2014	Vorbereitungsassistent an der Zahnklinik Würzburg in der Abteilung für zahnärztliche Prothetik Würzburg
12/ 2014 - 4/2015	Vorbereitungsassistent in der zahnärztlichen Praxis Klaus Fuchs Saal an der Saale
05/ 2015 - 09/2017	Vorbereitungsassistent im zahnärztlichen Zentrum Dres. Riedel in Elfershausen
09/2017 - 12/2017	Vorbereitungsassistent in der Praxis Dr. Johannes Faust in Schweinfurt
02.01. 2018	Übernahme der Praxis Dr. Johannes Faust in Schweinfurt

**Besondere Kenntnisse:**

Fremdsprachen:

Englisch (Schulkenntnisse)  
Französisch (Schulkenntnisse)

IT-Kenntnisse

MS-Office (Excel, Word, Powerpoint)

**Praktika:**

zweimonatiges Praktikum auf der Intensivstation des St. Josef Krankenhaus in Schweinfurt  
einmonatiges Praktikum auf der urologischen Station der Missioklinik in Würzburg  
zweimonatiges Praktikum in der Zahnarzt Praxis von Frau Dr. Eva Faustmann in Schweinfurt  
zweimonatiges Praktikum in der Praxis und Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische  
Gesichtschirurgie Dres. Dr. Reuther in Schweinfurt

Mainberg, den 11.08.2021

Julian Hirschfeld