

Aus der Poliklinik für Kieferorthopädie
(Prof. Dr. med. dent. P. Meyer-Marcotty)
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Prospektive Untersuchung des Schädelwachstums Frühgeborener von Geburt bis zum errechneten Geburtstermin

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Laura Jünemann

aus
Heiligenstadt

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. dent. P. Meyer-Marcotty

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. M. Sigler

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. dent. P. Meyer-Marcotty

Ko-Referent/in: PD Dr. med. S. Dreha-Kulaczewski

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 02.04.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Prospektive Untersuchung des Schädelwachstums Frühgeborener von Geburt bis zum errechneten Geburtstermin" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Dieks JK, **Jünemann L**, Hensel KO, Bergmann C, Schmidt S, Quast A, Horn S, Sigler M, Meyer-Marcotty P, Santander P (2022): Stereophotogrammetry can feasibly assess „physiological“ longitudinal three-dimensional head development of very preterm infants from birth to term. *Sci Rep* 12, 8940

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Bedeutung des Schädelwachstums in der Neonatologie.....	1
1.1.1 In Bezug auf die Größe.....	1
1.1.2 In Bezug auf die Form.....	2
1.2 Methoden der Kephalometrie – zweidimensional versus dreidimensional.....	2
1.3 Ziele der Untersuchung.....	4
2 Patienten und Methoden	5
2.1 Studienbeschreibung.....	5
2.1.1 Einschlusskriterien	5
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	5
2.1.3 Ablauf der Studie.....	6
2.2 Beschreibung des Untersuchungsablaufs	6
2.3 Akquisition der dreidimensionalen Daten.....	8
2.4 Kephalometrische Messwerte.....	11
2.5 Statistische Analysen.....	15
3 Ergebnisse.....	16
3.1 Deskription des Kollektivs.....	16
3.2 Analyse von Kopfumfang und -volumen.....	20
3.2.1 Manuell versus digital gemessener Kopfumfang.....	23
3.3 Analyse der Kopfform.....	24
3.3.1 Symmetrische Schädeldeformitäten.....	24
3.3.2 Asymmetrische Schädeldeformitäten.....	32
3.4 Zusammenhang zwischen den einzelnen Volumen- und Formparametern.....	34
3.5 Test-Retest-Reliabilität.....	36
4 Diskussion.....	37
4.1 Interpretation der Ergebnisse.....	37
4.1.1 Analyse von Kopfumfang und -volumen.....	37
4.1.2 Analyse der Kopfform.....	40
4.1.3 Zusammenhang zwischen den einzelnen Volumen- und Formparametern.....	41
4.1.4 Test-Retest-Reliabilität.....	42
4.2 Limitationen	42
4.2.1 Patientenkollektiv	42
4.2.2 Kephalometrische Messungen.....	43

4.3	Schlussfolgerungen und Ausblick	43
5	Zusammenfassung	45
6	Literaturverzeichnis	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sequenz der Einzelaufnahmen.....	6
Abbildung 2: Untersuchungssetting	8
Abbildung 3: Zusammenfügen der Einzelaufnahmen in MeshLab	9
Abbildung 4: Entfernen des Mützenknotens in ProPlan CMF 3.0.1.....	10
Abbildung 5: Digitales Entfernen der dreidimensionalen Applikationen auf der Nylon-Cap in 3-matic Version 15.0	10
Abbildung 6: Schließen der Löcher in der dreidimensionalen Oberfläche in MeshLab.....	11
Abbildung 7: Darstellung des Koordinatensystems.....	12
Abbildung 8: Kephalometrische Parameter	13
Abbildung 9: Longitudinaler Verlauf des Kopfumfangs und des kraniellen Volumens	23
Abbildung 10: Vergleich des manuell und digital gemessenen Kopfumfangs im Bland-Altman- Plot.....	24
Abbildung 11: Longitudinaler Verlauf des <i>Cranial index</i>	26
Abbildung 12: Schematische Darstellung der Kopfentwicklung und der Atemunterstützung..	32
Abbildung 13: Longitudinaler Verlauf des <i>Cranial vault asymmetry index</i>	34
Abbildung 14: Matrix-Scatter Plot der Korrelationen zwischen Volumen- und Formparametern	35
Abbildung 15: Kopf eines Frühgeborenen mit IVH III. ° mit intraparenchymatöser Blutung und Plagiozephalie.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der stereophotogrammetrisch anvisierten anatomischen Landmarken	7
Tabelle 2: Kephalometrische Parameter	14
Tabelle 3: Definition symmetrischer und asymmetrischer Schädeldeformitäten und Einteilung nach Schwere der Ausprägung gemäß Wilbrand et al. (2012) und Ifflaender et al. (2013)	14
Tabelle 4: Metrische demographische bzw. perinatale Merkmale des Kollektivs	17
Tabelle 5: Kategoriale demographische bzw. perinatale Merkmale des Patientenkollektivs.....	18
Tabelle 6: Neonatale Morbidität des Kollektivs	19
Tabelle 7: Details zur Dauer der Atemunterstützung bzw. Beatmung des Patientenkollektivs	20
Tabelle 8: Geschätzter Kopfumfang entsprechend des postmenstruellen Alters	21
Tabelle 9: Geschätztes kraniales Volumen entsprechend des postmenstruellen Alters.....	22
Tabelle 10: Geschätzter <i>Cranial index</i> entsprechend des chronologischen Alters	25
Tabelle 11: Geschätzter <i>Cranial index</i> entsprechend des postmenstruellen Alters	25
Tabelle 12: Häufigkeit des Auftretens von Dolichocephalie und Brachycephalie im Beobachtungszeitraum.....	27
Tabelle 13: Kategoriale Merkmale als potenzielle Risikofaktoren für schwere Dolichocephalie bei Entlassung	28
Tabelle 14: Metrische Merkmale als potenzielle Risikofaktoren für schwere Dolichocephalie bei Entlassung	29
Tabelle 15: Kategoriale Merkmale als potenzielle Risikofaktoren für moderate/schwere Dolichocephalie bei Entlassung	30
Tabelle 16: Metrische Merkmale als potenzielle Risikofaktoren für moderate/schwere Dolichocephalie bei Entlassung	31
Tabelle 17: Häufigkeit einer Plagiocephalie bei Entlassung entsprechend des chronologischen Alters.....	33
Tabelle 18: Häufigkeit einer Plagiocephalie bei Entlassung entsprechend des postmenstruellen Alters.....	33
Tabelle 19: Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizienten der Zusammenhänge zwischen kephalometrischen Parametern	35
Tabelle 20: Wiederholte Messungen an einem Modell durch einen Untersucher (n = 10)	36

Abkürzungsverzeichnis

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CI	<i>Cranial index</i>
CV	Kranielles Volumen
CVAI	<i>Cranial vault asymmetry index</i>
ET	Errechneter Geburtstermin
GA	Gestationsalter
IMV	<i>Intermittent mandatory ventilation</i>
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KU	Kopfumfang
nCPAP	<i>Nasal continuous positive airway pressure</i>
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
nHFT	<i>Nasal high flow therapy</i>
PMA	Postmenstruelles Alter
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	<i>Retinopathia praematurorum</i>
SSW	Schwangerschaftswochen

1 Einleitung

1.1 Bedeutung des Schädelwachstums in der Neonatologie

1.1.1 In Bezug auf die Größe

Der stetige Fortschritt in der neonatalen Versorgung ermöglichte eine drastische Verbesserung der Überlebenschancen unreifer Frühgeborener. Ein wichtiges Kriterium für die langfristige Prognose Frühgeborener nimmt die neurologische Entwicklung ein. Diese wird einerseits beeinflusst durch neurologische Begleiterkrankungen der Frühgeburtlichkeit wie die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und periventrikuläre Leukomalazie (PVL), aber im Wesentlichen determiniert durch das Hirnwachstum (Kapellou et al. 2006; Gui et al. 2019). Dieses zu überwachen ist besonders für das Hochrisikokollektiv der Frühgeborenen relevant, deren physiologische Entwicklung durch die zu frühe Exposition mit extrauterinen Einflüssen erheblich beeinträchtigt wird und das in einem sehr vulnerablen Zeitraum, in dem unter physiologischen Bedingungen intrauterin ein starkes Hirnwachstum stattfinden sollte (Clouchoux et al. 2012). So haben Frühgeborene auch ohne strukturelle Hirnläsion ein hohes Risiko für ein beeinträchtigtes Hirnwachstum (Ortinou und Neil 2015; Padilla et al. 2015; Bouyssi-Kobar et al. 2016).

Es gilt als wissenschaftlich anerkannt, dass eine Volumenzunahme des Gehirns zum Wachstum des Schädels führt (Moss und Young 1960; Richtsmeier und Flaherty 2013). Das Schädelwachstum kann also als Surrogatparameter genutzt werden, um das Hirnwachstum zu beurteilen (Burkhardt et al. 2019; Kawasaki et al. 2019).

So bildet sich das im Vergleich zu gesunden Neugeborenen häufig reduzierte Hirnvolumen Frühgeborener in einer hohen Prävalenz für Mikrozephalien ab (Cheong et al. 2008; Kuban et al. 2009; Maunu et al. 2009; Neubauer et al. 2013; Jaekel et al. 2019). Zahlreiche Studien belegen die Assoziation zwischen einer Mikrozephalie und einem ungünstigen neurologischen *Outcome* (Neubauer et al. 2013; Sicard et al. 2017; Jaekel et al. 2019; Medina-Alva et al. 2019; Hickey et al. 2021). Daten aus Metaanalysen heben besonders die ersten Lebenswochen zwischen Geburt und errechnetem Geburtstermin (ET) als eine Zeitspanne beträchtlichen Schädelwachstums hervor (Fenton et al. 2018). Sicard et al. (2017) untersuchten 4.046 Frühgeborene und stellten fest, dass bereits der Kopfumfang (KU) bei

Geburt und das Kopfwachstum in den ersten Lebenswochen mit dem neurologischen *Outcome* im korrigierten Lebensalter von zwei Jahren korreliert.

1.1.2 In Bezug auf die Form

Unter physiologischen Bedingungen ist der Fötus während der Schwangerschaft vor extrauterinen Einflüssen geschützt und der Schädel hat keinerlei Auflagefläche, da er von Fruchtwasser umgeben ist. Eine Frühgeburt hat zur Folge, dass der noch weiche Schädel der Schwerkraft ausgesetzt wird (McPherson und Kriewall 1980; Kriewall et al. 1981). Aufgrund der Hypotonie der Nackenmuskulatur fällt der Kopf unreifer Frühgeborener unter Einwirkung der Schwerkraft in Rückenlage zur Seite (Sweeney und Gutierrez 2002). Des Weiteren werden Frühgeborene bevorzugt in Bauchlage positioniert, um die respiratorische Situation zu verbessern (Rivas-Fernandez et al. 2016), was ebenfalls zu einem seitlichen Aufliegen des Kopfes führt. Die mit nasalem kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (nCPAP) unterstützten Kinder tragen eine enganliegende Kopfbedeckung zur Befestigung des *Atemdevice*. All diese Faktoren begünstigen potenziell eine kraniale Verformung, welche in einer hohen Prävalenz symmetrischer und asymmetrischer lagerungsbedingter Schädeldeformitäten bei Frühgeborenen resultiert (Ifflaender et al. 2013a; McCarty et al. 2017; Willis et al. 2019).

Diese Schädeldeformitäten scheinen ebenfalls in Zusammenhang mit dem neurologischen *Outcome* zu stehen, bisher ist die Datenlage dazu jedoch limitiert. So stellten Speltz et al. (2010), Collett et al. (2019) und Uchio et al. (2020) eine Korrelation zwischen einer Plagiozephalie und einem schlechteren neurokognitiven und motorischen *Outcome* fest. Die Dolichocephalie ist ebenfalls mit einer beeinträchtigten motorischen Entwicklung assoziiert (McCarty et al. 2017), ihr Zusammenhang mit der Neurokognition ist jedoch noch nicht hinreichend untersucht. Die Untersuchung von Risikofaktoren für lagerungsbedingte Schädeldeformitäten, um in Zukunft präventiv dagegen anzugehen, ist also von großer Bedeutung. Ebenfalls sollten bereits vorliegende Schädeldeformitäten verlässlich erkannt werden, um eine frühzeitige Intervention zu ermöglichen.

1.2 Methoden der Kephalometrie – zweidimensional versus dreidimensional

In der klinischen Routine wird der KU als zweidimensionaler (2D) Surrogatparameter für das Hirnvolumen verwendet und es existieren sogenannte Norm- oder Perzentilenkurven (Fenton und Kim 2013; Voigt et al. 2014; Fenton et al. 2018), die als Referenzwerte zur

Erkennung von Abweichungen dienen. Üblicherweise werden die Köpfe Frühgeborener ab der Geburt bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus in wöchentlichen Intervallen vermessen. Die Messmethode mittels Maßbands ist einfach, kostengünstig, nicht-invasiv und korreliert in gewissem Umfang mit dem Hirnvolumen (Bartholomeusz et al. 2002; Cheong et al. 2008). Studien zeigen jedoch, dass die Reliabilität von KU-Messungen untersucherabhängig ist (Ifft et al. 1990; Bhushan und Paneth 1991) und die Vorhersagekraft des KU für das Hirnvolumen bei Frühgeborenen durch ein niedriges Geburtsgewicht und das Vorliegen von lagerungsbedingten Schädeldeformitäten negativ beeinflusst werden kann (Kawasaki et al. 2019). So stellt sich das kraniale Volumen (CV) als dreidimensionaler (3D) Parameter geeigneter dar, um das Hirnvolumen abzuschätzen (Burkhardt et al. 2019). Bislang liegen jedoch kaum Daten für Referenzwerte des CV besonders für Frühgeborene in den ersten Lebenswochen vor (Vermeulen et al. 2021). Des Weiteren fehlt es bislang an einer einheitlichen Definition des CV (Ifflaender et al. 2013b; Burkhardt et al. 2019; Santander et al. 2020; Vermeulen et al. 2021).

Das alleinige Messen des KU ist außerdem nicht geeignet, um die bei Frühgeborenen mit hoher Prävalenz auftretenden lagerungsbedingten Schädeldeformitäten zu erkennen oder gar zu quantifizieren (Ifflaender et al. 2013a; McCarty et al. 2017). Einige Forschungsgruppen beschrieben die Nutzung eines Messzirkels zur Erkennung und Beschreibung von Schädeldeformitäten (Wilbrand et al. 2011; Willis et al. 2019; Wu et al. 2021). Diese Methode ist zwar nicht-invasiv und kostengünstig, eignet sich jedoch nicht zur Messung des CV.

Um das Kopfwachstum sowohl im Hinblick auf Volumen- als auch auf Formparameter zu beschreiben, braucht es 3D Methoden. Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt zwar die reliabelste Methode zur Bestimmung des Hirnvolumens dar (Wang et al. 2018), ist jedoch aufgrund langer Untersuchungszeit, notwendiger Sedierung und Platzierung im Untersuchungsgerät und hoher Kosten für den routinemäßigen Einsatz bei unreifen Frühgeborenen nicht geeignet. Die Strahlenbelastung schließt die Computertomographie (CT) als Alternative ebenfalls aus. Ifflaender et al. (2013a) und Vermeulen et al. (2021) nutzten einen Laser-Scanner zur Kephalometrie Frühgeborener. Dabei werden Laserstrahlen um die Schädeloberfläche der Frühgeborenen generiert, welche von Kameras aufgenommen und zu einem 3D Modell rekonstruiert werden. Anschließend erfolgt die manuelle Kennzeichnung der zur kephalometrischen Berechnung genutzten anatomischen Landmarken. Diese Methode zeigte eine gute Reliabilität, macht aber ebenfalls eine Platzierung der Frühgeborenen im Untersuchungsgerät erforderlich und kann im Fall einer

bei Frühgeborenen häufig notwendigen Beatmung oder Atemunterstützung nicht angewendet werden (Ifflaender et al. 2013b; Vermeulen et al. 2021).

Die 3D Stereophotogrammetrie stellt eine vielversprechende Methode zur Kephalometrie Frühgeborener dar. Santander et al. (2020) beschrieben die Übertragung der in der Kieferorthopädie zur Untersuchung älterer Säuglinge, wie z. B. bei Säuglingen mit Lippen-Kiefer-Gaumensegel-Spalten, bereits etablierten Methode in die Neonatologie und zeigten, dass sie auch für Frühgeborene vor Erreichen des ET geeignet ist. Die Stereophotogrammetrie ist nicht-invasiv, ist durch eine kurze Bildaufnahmezeit (< 1,5 ms) unanfällig für Störartefakte durch Bewegungen der Frühgeborenen, macht durch Verwendung einer handgehaltenen Kamera keine gesonderte Platzierung der Frühgeborenen in einem Untersuchungsgerät notwendig, eignet sich sowohl zur Bestimmung von Volumen- als auch von Formparametern und ist reliabel (Santander et al. 2020).

1.3 Ziele der Untersuchung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Schädelentwicklung Frühgeborener im Hinblick auf Volumen und Form mithilfe wöchentlicher 3D Aufnahmen zu erfassen. Dazu wird das lichtoptische Verfahren der Stereophotogrammetrie genutzt.

Es sollen erstmals longitudinal ermittelte Normkurven zum „physiologischen“ Verlauf des CV Frühgeborener zwischen Geburt und ET erstellt werden. Dabei soll außerdem die Korrelation zwischen KU und CV untersucht werden, um festzustellen, wie repräsentativ der 2D Surrogatparameter zur Einschätzung des CV ist. Ebenfalls sollen für eine Reliabilitätsüberprüfung der in der klinischen Routine gemessenen KU der manuell und der digital bestimmte KU verglichen werden.

Die Kopfform der Frühgeborenen soll in Bezug auf symmetrische und asymmetrische lagerungsbedingte Schädeldeformitäten untersucht werden. Dabei soll der zeitliche Verlauf der kraniellen Verformung sowohl im Hinblick auf das chronologische als auch auf das postmenstruelle Alter (PMA) beobachtet und mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dolichocephalie ausfindig gemacht werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienbeschreibung

Die vorliegende Untersuchung ist eine monozentrische, prospektiv longitudinale Beobachtungsstudie. Sie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen positiv votiert (Antragsnummer: 19/2/18) und ist im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS, Studien-ID: DRKS00022938). Die Patientenrekrutierung erfolgte auf der neonatologischen Intensivstation der Klinik für pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie an der Universitätsmedizin Göttingen im Zeitraum von Februar bis September 2020. Die erste Einwilligung wurde am 20.02.2020 eingeholt. Die erste Untersuchung erfolgte am 21.02.2020 und die letzte Untersuchung am 08.12.2020.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden konsekutiv alle kleinen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter (GA) von <32 Schwangerschaftswochen (SSW) und/oder einem Geburtsgewicht von <1500 g. Die schriftliche Einwilligung der/des Erziehungsberechtigten nach umfassender Aufklärung war Voraussetzung für eine Studienteilnahme.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Generell nicht eingeschlossen wurden Frühgeborene, die palliativ versorgt wurden, angeborene neurologische Erkrankungen oder angeborene Kraniosynostosen aufwiesen. Auch Frühgeborene, bei denen absehbar deutlich vor Erreichen des ET eine frühzeitige Verlegung in eine andere Klinik zur heimatnahen Weiterbetreuung geplant war, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Für die einzelnen Messungen wurden ein schlechter klinischer Zustand oder Instabilität des Frühgeborenen (z. B. im Fall einer schweren Sepsis, einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) oder einer persistierenden fetalen Zirkulation (PFC)) als Ausschlusskriterien festgelegt. Abbruchkriterien für die Studienteilnahme eines individuellen Frühgeborenen waren eine Verschlechterung des klinischen Zustandes und der Widerruf der Einwilligungserklärung durch den/die Erziehungsberechtigten.

2.1.3 Ablauf der Studie

Die erste Untersuchung erfolgte frühestmöglich nach der Geburt und innerhalb der ersten zwei Lebenswochen, sofern der Zustand des Frühgeborenen klinisch stabil war. Danach wurden die Aufnahmen in wöchentlichen Intervallen bis zum ET durchgeführt. Alternativ erfolgte die letzte Aufnahme vor Erreichen des ET unmittelbar vor der Entlassung aus der stationären Versorgung bzw. vor der Verlegung in eine andere Klinik.

2.2 Beschreibung des Untersuchungsablaufs

Mithilfe der portablen Kamera Vectra H1 (Vectra HI, Canfield Imaging, Parsippany, NJ, USA), bestehend aus einem 3D Bildaufnahmesystem und einem Canon SLR Gehäuse (Canon, Krefeld, Deutschland), wurden zu jedem Termin mindestens zehn 3D Einzelaufnahmen der Kopfoberfläche nach dem von Santander et al. (2020) beschriebenen Protokoll angefertigt. Dabei wurden definierte Landmarken am Kopf des Frühgeborenen anvisiert, sodass die gesamte Kopfoberfläche erfasst wurde (Abbildung 1, Tabelle 1). Das Einhalten des korrekten Abstandes zwischen Kamera und Patient wurde durch Lichtpunkte gewährleistet, die sich bei Erreichen von exakt einem Meter Abstand übereinander lagern. Bei jedem Auslösen nimmt die Kamera zwei Bilder aus konstanten Winkeln auf, aus welchen eine 3D Oberfläche generiert wird. Durch die kurze Bildaufnahmezeit von $< 1,5$ ms ist die Methode für Störartefakte durch Bewegungen der Frühgeborenen unanfällig (Santander et al. 2020).

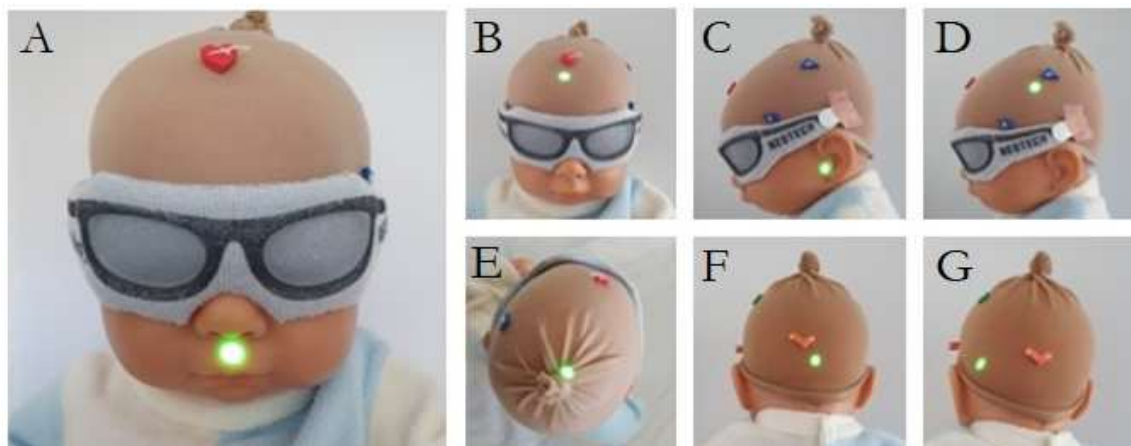


Abbildung 1: Sequenz der Einzelaufnahmen nach Santander et al. (2020): Der grüne Lichtpunkt markiert die anvisierte Landmarke (Tabelle 1): A) Gesicht frontal, Subnasalpunkt, B) *Regio frontalis* mittig, C) linker bzw. rechter Tragus, D) hochparietal links bzw. rechts, E) Scheitelpunkt, F) mittig occipital, G) niedrig parietal links bzw. rechts. Das Modell trägt eine Nylon-Mütze mit 3D Applikationen, welche die Rekonstruktion ermöglichen, und eine Phototherapie-Brille zum Schutz der Augen.

Tabelle 1: Übersicht der stereophotogrammetrisch anvisierten anatomischen Landmarken

Anatomische Landmarke	Definition
Subnasalpunkt	Am weitesten dorsal gelegener Punkt der nasolabialen Kurvatur
<i>Regio frontalis</i> mittig	Medial gelegener Punkt zwischen Margo supraorbitalis und Trichion
Tragus links bzw. rechts	Am weitesten anterior gelegener Punkt des äußeren Gehörgangs
Hochparietal links bzw. rechts	Punkt am seitlichen oberen Kopfbereich
Scheitelpunkt	Höchster Punkt des Kopfes
Occipital mittig	Medial gelegener Punkt am Hinterhaupt
Niedrig parietal links bzw. rechts	Punkt am seitlichen unteren Kopfbereich

Um die Schlaf- und Ruhephasen der Frühgeborenen nicht zu stören, wurden die Untersuchungen mit den Pflegeversorgungsrounden koordiniert. Während der Aufnahmen lagen die Frühgeborenen im Inkubator bzw. in ihren (Wärme-) Betten oder wurden auf dem Arm eines Elternteils gehalten (Abbildung 2). Zur Vermeidung von Artefakten durch Haare trugen die Frühgeborenen eine speziell angefertigte Nylon-Mütze mit 3D Applikationen, die die spätere Rekonstruktion der Aufnahmen ermöglichten. Durch eine Phototherapie-Brille Neoshades® (Kreienbaum Neoscience GmbH, Langenfeld Rheinland, Germany) wurden die Augen geschützt (Abbildung 1). Benötigten die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine nCPAP-Atemhilfe, wurde die nCPAP-Mütze kurzzeitig abgesetzt und das *Interface* manuell durch das Pflegepersonal auf die Nase des Kindes gehalten, um die Pausen von der Atemhilfe auf wenige Sekunden zu beschränken. Im Anschluss an die letzte Aufnahme bzw. nach Beendigung der Versorgungsrunde wurde die nCPAP-Atemhilfe wieder befestigt. Eine intratracheale Beatmung und *nasal high flow therapy* (nHFT) wurden während der Aufnahmen belassen und stellten keine Störfaktoren für die Aufnahmen dar.



Abbildung 2: Untersuchungssetting A) im Inkubator liegend, B) im (Wärme-) Bett liegend, C) auf dem Arm gehalten.

Aus der Patientenakte wurden die perinatalen Daten wie Geschlecht, GA bei Geburt, Mehrlingsstatus, Kindslage, Geburtsmodus, Vorliegen einer Asphyxie sowie Gewicht, Körperlänge und manuell gemessener KU bei Geburt erhoben. Zu jedem Untersuchungstermin wurden die routinemäßig bestimmten Körpermaße Gewicht, Länge und KU und das aktuelle PMA erfasst. Auch Details zur Art und Dauer der Atemunterstützung wurden gesammelt. Dabei wurde zwischen invasiver mechanischer Beatmung (IMV), nCPAP und nHFT unterschieden. Das Vorliegen neonataler Morbiditätskriterien wie moderate oder schwere bronchopulmonale Dysplasie (BPD) nach Walsh et al. (2004), nekrotisierende Enterokolitis (NEC) \geq II.° nach modifizierter Bell-Klassifikation (Bell et al. 1978; Walsh und Kliegman 1986), IVH \geq III. ° nach DEGUM (Deeg et al. 1999), *Retinopathia praematurorum* (ROP) \geq III. ° gemäß ICROP (Chiang et al. 2021), PVL und neonataler Infektion wurden überprüft. Zudem wurde erfasst, ob eine Operation oder eine medikamentöse oder operative Therapie eines persistierenden *Ductus arteriosus Botalli* durchgeführt und ob Surfactant bei Atemnotsyndrom oder postnatale Steroide bei BPD verabreicht

2.3 Akquisition der dreidimensionalen Daten

Die Rekonstruktion und Auswertung der 3D Daten erfolgten ebenso nach dem von Santander et al. (2020) beschriebenen Protokoll. Zu Beginn wurden die Einzelaufnahmen mithilfe des VECTRA Analysis Module (VAM) (Version 6.2.3 software, Canfield Scientific, NJ, USA) zugeschnitten. Dabei wurde zunächst der Bildanteil, der den Kopf des Frühgeborenen abbildet, mittels der Funktion *Box crop* ausgewählt. Anschließend wurden alle übrigen überflüssigen Bildanteile und Artefakte manuell markiert und entfernt und die Datei in ein 3D Format (stl) überführt.

Der nächste Schritt bestand aus dem Zusammenfügen der Einzelaufnahmen an den sich überlappenden Bildanteilen in MeshLab (Version 2016.12 software, Visual Computing Lab, ISTI-CNR, Pisa, Italien) (siehe Abbildung 3). Dabei erlaubten die an der Nylon-Cap angebrachten 3D Applikationen eine genaue Aneinanderlagerung. Die überlappenden Strukturen zweier Einzelaufnahmen wurden mittels der Funktion *Point based glueing* gekennzeichnet und aneinandergelagert. Dieser Schritt wurde für alle Einzelaufnahmen einer Aufnahmeserie wiederholt, bis sich ein 3D Modell des Kopfes ergab. Danach wurde die Funktion *Show bad arc* genutzt, um mangelhafte Oberflächenübereinstimmungen anzeigen zu lassen, welche durch Herausschneiden von Bildartefakten oder Reduktion der verwendeten Einzelaufnahmen optimiert wurden. Nachdem dieser Schritt zur Fehlerminimierung wiederholt durchgeführt wurde, wurden durch die Funktion *Screened poisson surface reconstruction* alle Bildanteile zur einer 3D Oberfläche verbunden.

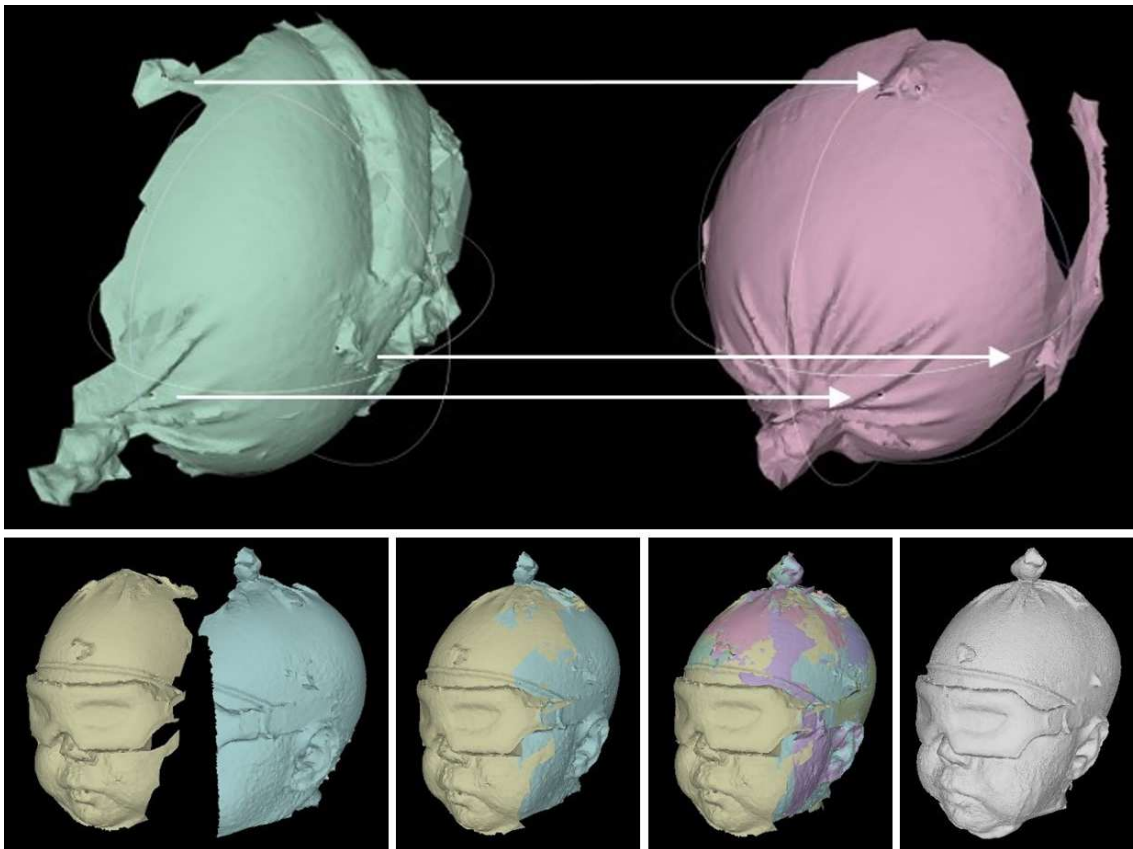


Abbildung 3: Zusammenfügen der Einzelaufnahmen in MeshLab und Verbinden zu einem 3D Modell. Oben: Die sich überlappenden Strukturen zweier Einzelaufnahmen sind anhand der auf der Nylon-Cap angebrachten 3D Applikationen erkennbar und werden gekennzeichnet. Unten: Wiederholung dieses Schrittes bis zur Aneinanderlagerung aller Einzelaufnahmen einer Aufnahmeserie und Verbinden zu einem 3D Modell.

Damit der Knoten der Nylon-Cap nicht zu Fehlberechnungen bei der Analyse der 3D Daten führt, wurde er mithilfe von ProPlan CMF 3.0.1 (Materialise, Leuven, Belgien) digital entfernt (Abbildung 4). Mittels der Funktion *Draw osteotomy plane* wurde eine Ebene zur Abtrennung des Mützenknotens eingezeichnet und dieser entfernt.

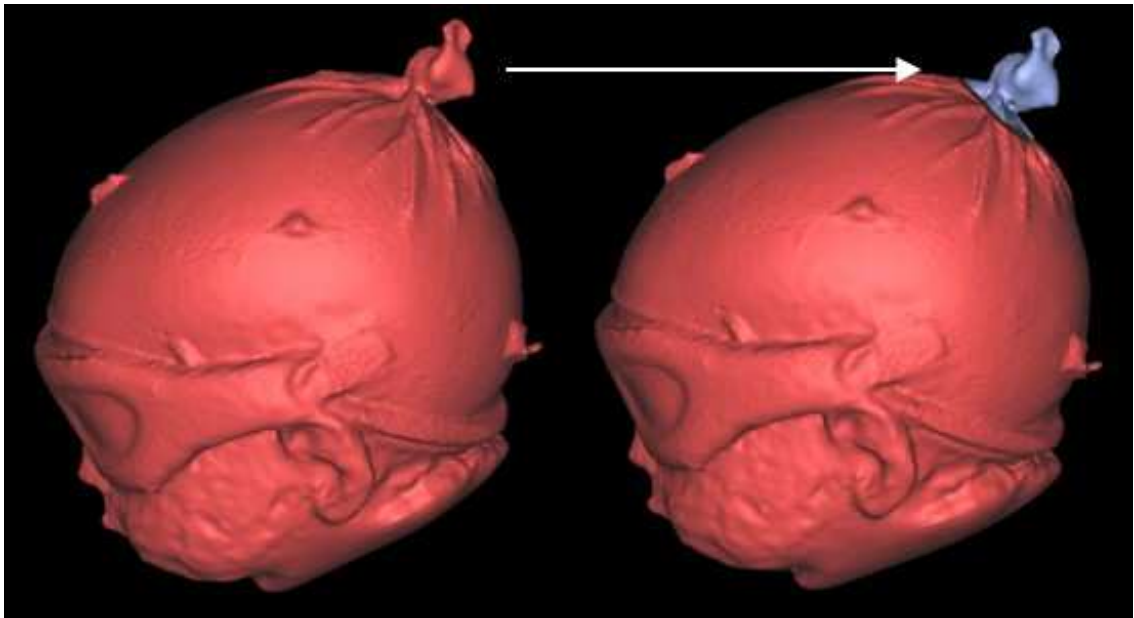


Abbildung 4: Entfernen des Mützenknotens in ProPlan CMF 3.0.1

In 3-matic Version 15.0 (Materialise, Leuven, Belgien) erfolgte das digitale Entfernen der auf der Nylon-Mütze befindlichen 3D Applikationen (Abbildung 5). Die 3D Applikationen wurden einzeln mittels der Funktion *Wave brush mark* markiert und gelöscht.

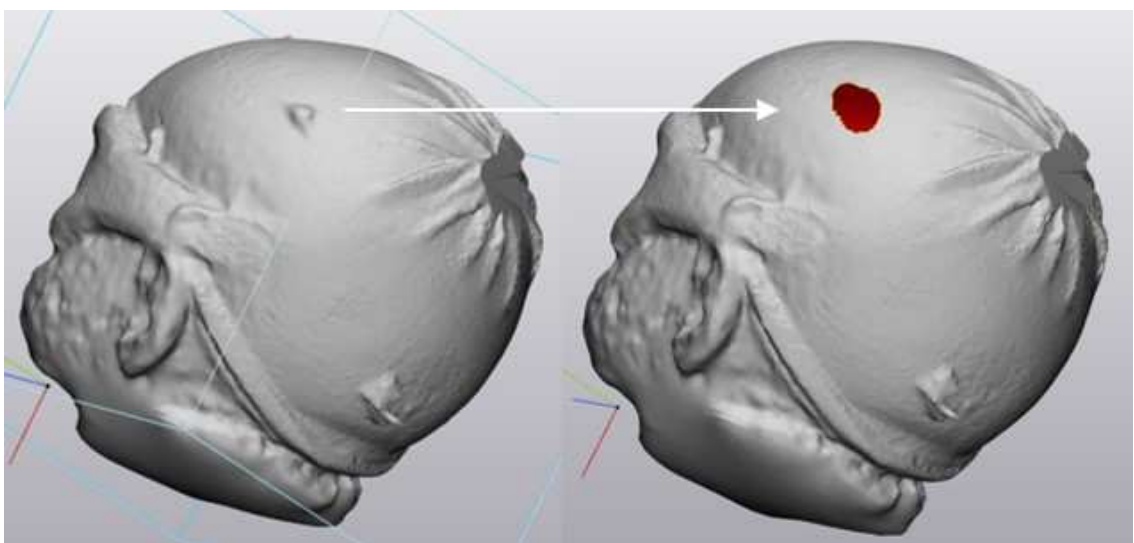


Abbildung 5: Digitales Entfernen der dreidimensionalen Applikationen auf der Nylon-Cap in 3-matic Version 15.0

Die dabei in der Oberfläche des 3D Modells entstandenen Löcher wurden in MeshLab durch das Anwenden der Filter *Remove faces from non manifold edges* sowie *Remove isolated pieces* und die Funktion *Close holes* geschlossen (Abbildung 6). Anschließend wurde mittels *Screened poisson surface reconstruction* erneut eine geschlossene 3D Oberfläche generiert, wodurch die Überführung der Datei in Cranioform 4.0 (Cranioform Analytics, Alpnach, Schweiz) gewährleistet wurde.

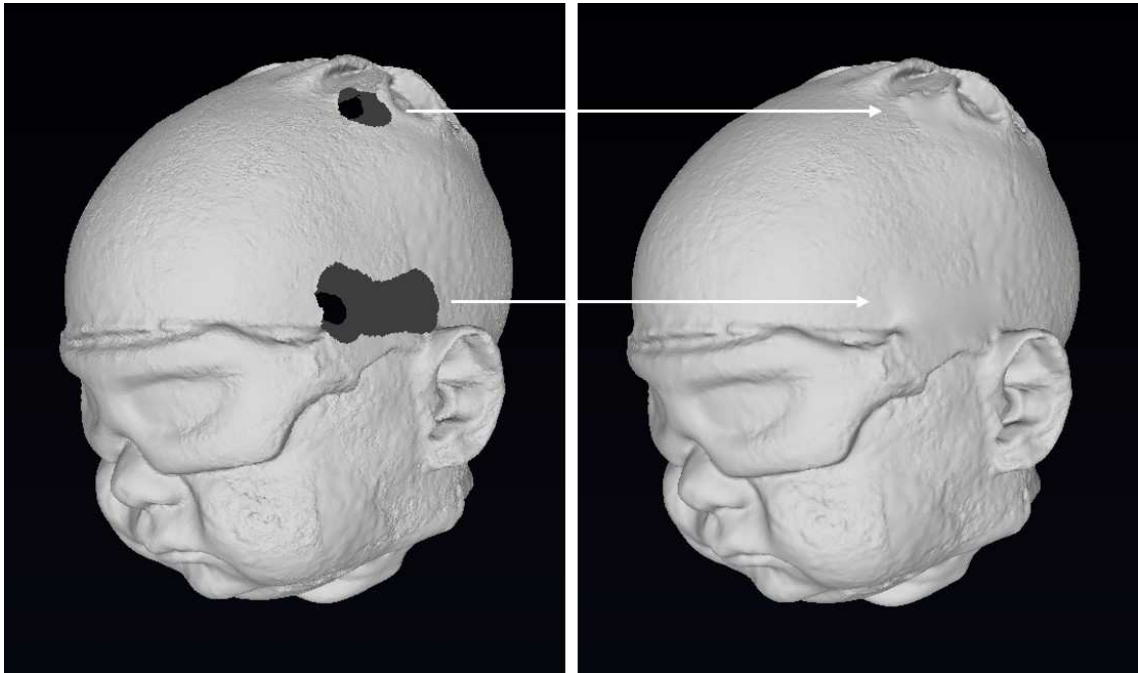


Abbildung 6: Schließen der Löcher in der dreidimensionalen Oberfläche in MeshLab durch das Anwenden von Filtern

Die Analyse der 3D Daten erfolgte mithilfe der Software Cranioform 4.0 (Cranioform, Alpnach, Schweiz), welche bei der Untersuchung von Schädeldeformitäten älterer Säuglinge im klinischen Alltag bereits etabliert ist. Die zur kephalometrischen Berechnung verwendeten anatomischen Landmarken wurden manuell gekennzeichnet. Da das Nasion, der am weitesten anterior gelegene Punkt der *Sutura nasofrontalis*, von der Phototherapie-Brille verdeckt wurde, wurde es analog zu dem von Santander et al. (2020) beschriebenen Procedere angepasst und als Nasion* bezeichnet (Abbildung 8). So konnten die für die Untersuchung verwendeten kephalometrischen Parameter bestimmt werden (Tabelle 2).

2.4 Kephalmetrische Messwerte

In Cranioform 4.0 (Cranioform, Alpnach, Schweiz) erfolgt die automatische Konstruktion eines Koordinatensystems (Abbildung 7). Den Mittelpunkt (M) des Koordinatensystems

bildet der Mittelpunkt zwischen dem linken und dem rechten Tragus. Die y-Achse verläuft durch M und Nasion*. Zur Definition der x-Achse wird eine Hilfsebene aus Nasion*, dem Subnasalpunkt und dem Mittelpunkt des Koordinatensystems gebildet. Der Normalvektor dieser Hilfsebene im Punkt M stellt die x-Achse dar. Die z-Achse verläuft senkrecht zu den beiden anderen Achsen. Basierend auf dem Koordinatensystem werden zwölf Ebenen angelegt. Die Grundebene ist definiert als eine Ebene durch Nasion*, den rechten und den linken Tragus. Parallel dazu setzt sich die Anordnung weiterer Ebenen entlang der z-Achse nach kranial fort. Die digitale Bestimmung der 2D Parameter wie dem KU erfolgt in der Ebene der maximalen anterior-posterioren Expansion (Messebene, ME; Abbildung 8). Als 3D Parameter wird das CV, definiert als Gesamtvolumen oberhalb der Grundebene, gemessen.

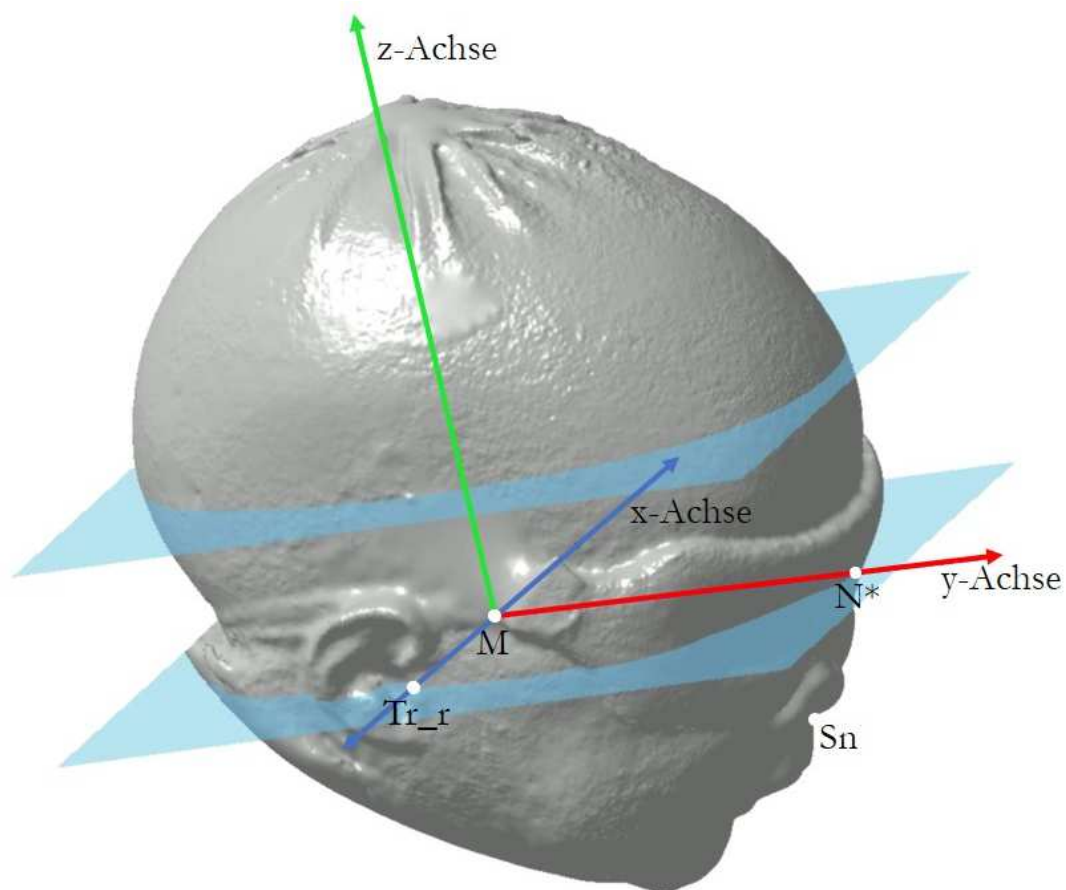


Abbildung 7: Darstellung des Koordinatensystems zur Bestimmung der kephalometrischen Parameter. Die y-Achse (rot) verläuft durch Nasion* (N*), welches anstelle des von der Phototherapie-Brille verdeckten Nasions verwendet wird, und durch den Mittelpunkt (M) der Geraden zwischen dem rechten und dem linken Tragus (Tr_r bzw. Tr_l). Die x-Achse (blau) ist der Normalvektor einer Hilfsebene aus den Punkten M, N* und dem Subnasalpunkt (Sn). Die z-Achse (grün) verläuft ebenfalls durch M und steht senkrecht zu den anderen Achsen. Basierend auf dem Koordinatensystem erfolgt die Anordnung von Ebenen nach kranial entlang der z-Achse.

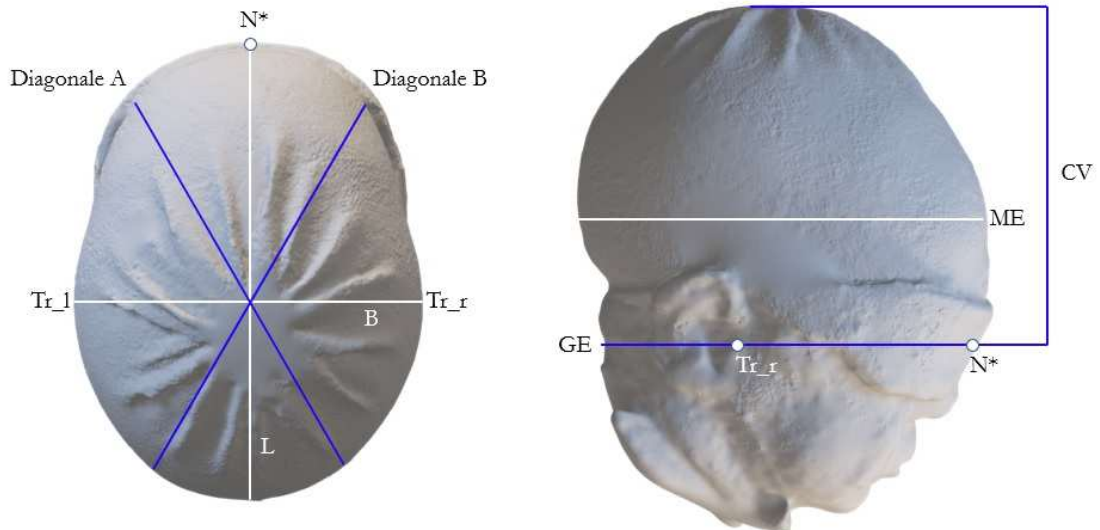


Abbildung 8: Kephalometrische Parameter mit Darstellung der Grundebene (GE) als Ebene durch den rechten und linken Tragus (Tr_r/l) und Nasion* (N^*), welches anstelle des von der Phototherapie-Brille verdeckten Nasions verwendet wird. Die Messebene (ME) bezeichnet die Ebene der maximalen anterior-posterioren Expansion, deren Zirkumferenz dem Kopfumfang entspricht. Das kraniale Volumen ist das Gesamtvolumen oberhalb der Grundebene (GE). Der *Cranial index* (CI) wird als Verhältnis der Kopfbreite (B) zur Kopflänge (L) auf Höhe der ME berechnet: $CI = \frac{\text{Schädelbreite}}{\text{Schädellänge}} \times 100$. Der *Cranial vault asymmetry index* (CVAI) ist die Längendifferenz der um 30° zur Median-Sagittalebene angulierten Diagonalen A und B dividiert durch die längere Diagonale: $CVAI = \frac{\text{Diagonale a} - \text{Diagonale b}}{\text{längere Diagonale}} \times 100$. Modifizierte Abbildung basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 06.07.2022.

Die Kopfform wird mithilfe der Parameter *Cranial index* (CI) und *Cranial vault asymmetry index* (CVAI) abgebildet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Kephalometrische Parameter

Kephalometrische Parameter	Definition
Digitaler Kopfumfang (KU)	Maximale Kopfzirkumferenz, gemessen auf der Messebene
Kranielles Volumen (CV); [m ³]	Gesamtes Kopfvolumen kranial der Grundebene
<i>Cranial index</i> (CI); [%]	Verhältnis von Kopfbreite im Vergleich zur Kopflänge auf Höhe der Messebene; $CI = \frac{\text{Schädelbreite}}{\text{Schädellänge}} \times 100$
<i>Cranial vault asymmetry index</i> (CVAI); [%]	Längendifferenz zweier 30 ° zur Median-Sagittalebene angulierten Diagonalen in Relation zur längeren Diagonale; $CVAI = \frac{\text{Diagonale a} - \text{Diagonale b}}{\text{längere Diagonale}} \times 100$
<i>Vertex height</i> [cm]	Länge der Entfernung vom Mittelpunkt der Grundebene bis zum höchsten Punkt des Kopfes

Schädeldeformitäten wurden gemäß Wilbrand et al. (2012) und Ifflaender et al. (2013) in milde, moderate und schwere Ausprägungen eingeteilt (Tabelle 3). Symmetrische Schädeldeformitäten können mithilfe des CI erfasst werden. Dolichocephalie beschreibt die vermehrte Kopflänge im Vergleich zur Kopfbreite und Brachycephalie die vermehrte Kopfbreite im Vergleich zur Kopflänge. Das Vorliegen einer Plagiocephalie, welche eine diagonale Asymmetrie des Schädels bedeutet, wurde mithilfe des CVAI festgestellt. Die Kopfhöhe wurde mittels *Vertex height* untersucht.

Tabelle 3: Definition symmetrischer und asymmetrischer Schädeldeformitäten und Einteilung nach Schwere der Ausprägung gemäß Wilbrand et al. (2012) und Ifflaender et al. (2013)

physiologisch	Symmetrie der Schädeldeformität			
		mild	moderat	schwer
<i>Cranial index</i> >25.-<75. Perzentile (77,6-85,5)	Dolichocephalie	<i>Cranial index</i> = 10.-25. Perzentile (74-77,5 %)	<i>Cranial index</i> = 3.-<10. Perzentile (70,3-<74 %)	<i>Cranial index</i> <3. Perzentile (<70,3 %)
	Brachycephalie	<i>Cranial index</i> = 75.-90. Perzentile (85,6-89,5 %)	<i>Cranial index</i> ≥90.-97. Perzentile (>89,5-94,2 %)	<i>Cranial index</i> >97. Perzentile (>94,2 %)
<i>Cranial vault asymmetry index</i> <75. Perzentile (<3,7 %)	Plagiocephalie	<i>Cranial vault asymmetry index</i> = 75.-90. Perzentile (3,7-5,3 %)	<i>Cranial vault asymmetry index</i> ≥90.-97. Perzentile (>5,3-7 %)	<i>Cranial vault asymmetry index</i> >97. Perzentile (>7 %)

2.5 Statistische Analysen

Die Erfassung der Daten erfolgte in Microsoft Excel Version 1906 (Redmond, WA, USA). Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Software Stata/IC 16.1 for Unix (StataCorp, College Station, TX, USA) durchgeführt.

Metrische Variablen sind als Mittelwert (Mw) \pm Standardabweichung (Sd), sowie Minimum und Maximum; kategoriale Variablen als Häufigkeit (Anzahl, %) dargestellt.

Der Zusammenhang zwischen kephalometrischen Parametern und dem chronologischen Alter bzw. dem PMA wurde mittels polynomialer Regression geschätzt. Zum Vergleich der manuell und digital gemessenen KU wurde das Bland-Altman-Verfahren angewendet. Die Korrelation zwischen GA und KU sowie CV wurde mittels Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizient untersucht, ebenso die Korrelation zwischen KU, CV und Körpergewicht und CV bzw. CI und *Vertex height*. Zur Analyse von Zusammenhängen zwischen Dolichocephalie und metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Zusammenhänge zwischen Dolichocephalie und kategorialen Variablen wurden mittels exaktem Fisher-Test untersucht. Die Wahrscheinlichkeit für eine Dolichocephalie in Abhängigkeit der Variablen wurde mittels Odds-Ratio quantifiziert. Die Test-Retest-Reliabilität wurde mittels Variationskoeffizient und Spearman'schem Rangkorrelationskoeffizient analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskription des Kollektivs

Im Zeitraum der Patientenrekrutierung vom 20.02.2020 bis 09.09.2020 wurden insgesamt 363 Früh- und Neugeborene in der Neonatologie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt. Auf 45 Frühgeborene trafen die Einschlusskriterien zu, davon wurden 26 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen. Aufgrund von Restriktionen während des ersten Lockdowns der Corona-Pandemie konnten 16 der 45 Frühgeborenen, auf die die Einschlusskriterien zutrafen, nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die Erziehungsberechtigten von drei Frühgeborenen stimmten einer Studienteilnahme nicht zu. Insgesamt wurden 217 3D Aufnahmeserien generiert. Bei einem Zwillingsspaar konnten die geplanten Aufnahmen im PMA von 36 und 37 SSW aufgrund der Einschränkungen im Rahmen der Corona-Pandemie nicht erfolgen, sodass insgesamt vier geplante Aufnahmeserien nicht generiert werden konnten. Keine Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Vierzehn (53,8 %) Frühgeborene waren männlich und zwölf (46,2 %) weiblich. Das mittlere GA bei Geburt betrug 29,1 ($\pm 2,2$) SSW. Das mittlere Geburtsgewicht war 1289,4 ($\pm 427,7$) g. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung war das PMA des jüngsten Frühgeborenen 27;5 SSW und das geringste Gewicht betrug 805 g. Weitere Informationen zu den metrischen perinatalen Merkmalen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Metrische demographische bzw. perinatale Merkmale des Kollektivs

		n	Mw	Sd
Gestationsalter [Wochen]	weiblich	12	29,1	2,2
	männlich	14	29,3	1,6
	insgesamt	26	29,2	1,8
Gewicht [g]	weiblich	12	1273,8	427,7
	männlich	14	1302,9	261,2
	insgesamt	26	1289,4	340,9
Gewichtspersentile*	weiblich	12	50,7	22,1
	männlich	14	46,6	20,1
	insgesamt	26	48,5	20,7
Kopfumfang [cm; manuell]	weiblich	12	27,1	3,0
	männlich	14	27,7	1,6
	insgesamt	26	27,4	2,3
Apgar 5	weiblich	12	7.2	1.1
	männlich	14	7.9	1.0
	insgesamt	26	7.6	1.1
Apgar 10	weiblich	12	8.8	0.9
	männlich	14	9.0	1.2
	insgesamt	26	8.9	1.0
Nabelschnur-pH	weiblich	12	7.30	0.04
	männlich	14	7.36	0.05
	insgesamt	26	7.33	0.05
CRIB-Score	weiblich	7	3.3	3.3
	männlich	6	1.5	1.2
	insgesamt	13	2.5	2.6

n = Anzahl; Mw = Mittelwert; Sd = Standardabweichung; CRIB-Score = *Clinical Risk Index for Babies*, Score zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos Frühgeborener (The International Neonatal Network 1993).

* Gewichtspersentile nach Fenton und Kim (2013).

Der Geburtsmodus war bei 23 der Frühgeborenen (88,5 %) eine Sectio; drei der Frühgeborenen (11,5 %) wurden spontan geboren. Ein Mehrlingsstatus (maximal zwei Kinder) lag bei elf Frühgeborenen (42,3 %) vor. Bei 16 Frühgeborenen (64,0 %) erfolgte die Geburt aus Kopflage; neun Frühgeborene (36,0 %) wurden aus Beckenendlage (BEL) geboren. Die Ethnizität von 22 der Frühgeborenen (84,6 %) war europäisch; ein Frühgeborenes (3,8 %) war asiatischer/pazifischer, zwei Frühgeborene (7,7 %) afrikanischer und ein Frühgeborenes (3,8 %) arabischer Ethnizität. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der kategorialen perinatalen Merkmale.

Tabelle 5: Kategoriale demographische bzw. perinatale Merkmale des Patientenkollektivs

		weiblich (n = 12)	männlich (n = 14)	insgesamt (n = 26)
Geschlecht	weiblich			12 (46,2 %)
	männlich			14 (53,8 %)
Gewicht [g]	<1000	4 (33,3 %)	2 (14,3 %)	6 (23,1 %)
	1000-1500	5 (41,7 %)	9 (64,3 %)	14 (53,8 %)
	>1500	3 (25,0 %)	3 (21,4 %)	6 (23,1 %)
Mehrling	nein	7 (58,3 %)	8 (57,1 %)	15 (57,7 %)
	ja	5 (41,7 %)	6 (42,9 %)	11 (42,3 %)
Geburtsmodus	spontan	3 (25,0 %)	0 (0 %)	3 (11,5 %)
	Sectio	9 (75,0 %)	14 (100 %)	23 (88,5 %)
Geburtslage	Kopf	6 (50,0 %)	10 (76,9 %)	16 (64,0 %)
	Beckenendlage	6 (50,0 %)	3 (23,1 %)	9 (36,0 %)
Ethnizität	europäisch	9 (75,0 %)	13 (92,9 %)	22 (84,6 %)
	asiatisch/pazifisch	1 (8,3 %)	0 (0 %)	1 (3,8 %)
	afrikanisch	1 (8,3 %)	1 (7,1 %)	2 (7,7 %)
	arabisch	1 (8,3 %)	0 (0 %)	1 (3,8 %)

n = Anzahl.

Die neonatalen Morbiditätskriterien sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei keinem der Frühgeborenen wurde eine NEC oder eine PVL diagnostiziert. Bei einem Frühgeborenen (3,8 %) lag eine IVH III. ° mit intraparenchymatöser Blutung und bei einem weiteren Frühgeborenen (3,8 %) eine moderate BPD vor. Eine Therapie mit postnatalen Steroiden wurde bei einem Frühgeborenen (3,8 %) durchgeführt. An einer klinisch diagnostizierten oder mikrobiologisch nachgewiesenen neonatalen Infektion litten sechs Frühgeborene (23,1 %). Zwei Frühgeborene (7,7 %) entwickelten eine ROP \geq III. °. Bei fünf der Frühgeborenen (19,2 %) erfolgte im Laufe des späten (\geq 35 SSW) stationären Aufenthaltes eine Operation (Leistenhernie, Laser-Retinopexie, Halszystenexstirpation). Bei elf Frühgeborenen (42,3 %) wurde Surfactant appliziert und bei vier Frühgeborenen (15,4 %) erfolgte die medikamentöse Therapie eines PDA.

Tabelle 6: Neonatale Morbidität des Kollektivs

		weiblich (n = 12)	männlich (n = 14)	insgesamt (n = 26)
NEC	nein	12 (100 %)	14 (100 %)	26 (100 %)
ROP \geq III. °	nein	10 (83,3 %)	14 (100 %)	24 (92,3 %)
	ja	2 (16,7 %)	0 (0 %)	2 (7,7 %)
PVL	nein	12 (100 %)	14 (100 %)	26 (100 %)
BPD moderat/schwer	nein	12 (100 %)	13 (92,9 %)	25 (96,2 %)
	ja	0 (0 %)	1 (7,1 %)	1 (3,8 %)
IVH \geq III. °	nein	12 (100 %)	13 (92,9 %)	25 (96,2 %)
	ja	0 (0 %)	1 (7,1 %)	1 (3,8 %)
Infektion	nein	9 (75,0 %)	11 (78,6 %)	20 (76,9 %)
	ja	3 (25,0 %)	3 (21,4 %)	6 (23,1 %)
OP	nein	11 (91,7 %)	10 (71,4 %)	21 (80,8 %)
	ja	1 (8,3 %)	4 (28,6 %)	5 (19,2 %)
Surfactant	nein	6 (50,0 %)	9 (64,3 %)	15 (57,7 %)
	ja	6 (50,0 %)	5 (35,7 %)	11 (42,3 %)
Steroide	nein	11 (91,7 %)	14 (100 %)	25 (96,2 %)
	ja	1 (8,3 %)	0 (0 %)	1 (3,8 %)
PDA	nein	10 (83,3 %)	12 (85,7%)	22 (84,6 %)
	ja	2 (16,7 %)	2 (14,3%)	4 (15,4 %)

n = Anzahl; NEC = nekrotisierende Enterokolitis; ROP = *Retinopathia praematurorum*; PVL = periventriculäre Leukomalazie; BPD = bronchopulmonale Dysplasie; IVH = intraventriculäre Hämorrhagie; OP = Operation; PDA = persistierender *Ductus arteriosus* Botalli.

Alle der 26 in der Studie untersuchten Frühgeborenen erhielten eine Atemunterstützung, im Mittel für 34,8 (\pm 20,9) Tage. Eine intratracheale Beatmung erfolgte bei zehn (38,5 %) der Patienten. Die mittlere Dauer einer nHFT-Therapie war 18,2 (\pm 11,9) Tage, nCPAP-Atemunterstützung wurde durchschnittlich für 15,3 (\pm 12,7) Tage durchgeführt und eine IMV erfolgte im Mittel für 1,3 (\pm 2,9) Tage. Weitere Informationen zur Dauer der Atemunterstützung finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Details zur Dauer der Atemunterstützung bzw. Beatmung des Patientenkollektivs

		n	Mw	Sd
intratracheale Beatmung [Tage]	weiblich	12	2,0	4,0
	männlich	14	0,7	1,3
	insgesamt	26	1,3	2,9
nCPAP [Tage]	weiblich	12	18,3	15,2
	männlich	14	12,8	9,9
	insgesamt	26	15,3	12,7
nHFT [Tage]	weiblich	12	11,9	9,7
	männlich	14	23,5	11,3
	insgesamt	26	18,2	11,9
Atemunterstützung gesamt [Tage]	weiblich	12	32,2	25,4
	männlich	14	37,0	16,7
	insgesamt	26	34,8	20,9

n = Anzahl; Mw = Mittelwert; Sd = Standardabweichung; nCPAP = *nasal continuous positive airway pressure*; nHFT = *nasal high flow therapy*.

3.2 Analyse von Kopfumfang und -volumen

Der KU nahm im Beobachtungszeitraum sowohl bei Mädchen als auch Jungen stetig zu (Tabelle 8) – im PMA von 30 bis 35 SSW im Mittel um 1,0-1,1 (0,9-1,2) cm/Woche. Danach nahm die wöchentliche Zunahme des KU ab bis auf 0,6 (0,4-0,8) cm/Woche bei 40 SSW.

Tabelle 8: Geschätzter Kopfumfang entsprechend des postmenstruellen Alters

Postmenstruelles Alter [Wochen]	Geschätzter Kopfumfang [cm]; (95 %-Konfidenzintervall)		
	alle (n = 26)	weiblich (n = 12)	männlich (n = 14)
28	23,7 (23,2-24,2)	23,2 (22,5-23,9)	24,1 (23,5-24,8)
29	24,9 (24,5-25,4)	24,4 (23,8-25,1)	25,4 (24,7-26,0)
30	26,1 (25,7-26,6)	25,6 (25,0-26,2)	26,5 (25,9-27,1)
31	27,2 (26,8-27,7)	26,7 (26,1-27,4)	27,7 (27,1-28,2)
32	28,3 (27,9-28,8)	27,8 (27,2-28,5)	28,7 (28,2-29,3)
33	29,4 (29,0-29,8)	28,9 (28,3-29,5)	29,8 (29,2-30,4)
34	30,4 (30,0-30,8)	29,9 (29,3-30,5)	30,8 (30,2-31,4)
35	31,3 (30,9-31,8)	30,8 (30,2-31,5)	31,7 (31,2-32,3)
36	32,3 (31,8-32,7)	31,8 (31,1-32,4)	32,7 (32,1-33,2)
37	33,1 (32,7-33,5)	32,6 (32,0-33,2)	33,5 (33,0-34,1)
38	34,0 (33,5-34,4)	33,4 (32,8-34,1)	34,4 (33,8-34,9)
39	34,7 (34,3-35,2)	34,2 (33,6-34,9)	35,1 (34,6-35,7)
40	35,5 (35,0-35,9)	35,0 (34,3-35,6)	35,9 (35,3-36,5)

n = Anzahl; modifizierte Tabelle basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 25.07.2022.

Auch das CV nahm bei allen Frühgeborenen im gesamten Beobachtungszeitraum zu von einem mittleren CV von 244 (226-263) cm³ im PMA von 28 SSW bis 705 (688-721) cm³ bei 40 SSW PMA (Tabelle 9). Die wöchentliche Veränderung des CV nahm im PMA von 28 bis 40 SSW zu von 27 (20-35) cm³/Woche bis 45 (37-54) cm³/Woche. Der Verlauf des KU und des CV ist in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 9: Geschätztes kraniales Volumen entsprechend des postmenstruellen Alters

Postmenstruelles Alter [Wochen]	Geschätztes kraniales Volumen [cm ³]; (95 %-Konfidenzintervall)		
	alle (n = 26)	weiblich (n = 12)	männlich (n = 14)
28	244 (226-263)	225 (201-250)	260 (237-283)
29	277 (260-293)	258 (235-280)	292 (271-314)
30	310 (295-326)	291 (269-313)	326 (306-346)
31	345 (330-360)	326 (304-347)	360 (341-380)
32	380 (366-395)	361 (340-383)	396 (376-416)
33	417 (403-432)	398 (377-419)	433 (413-452)
34	455 (440-469)	436 (414-457)	471 (451-490)
35	494 (479-508)	475 (453-496)	509 (490-529)
36	534 (519-548)	515 (493-536)	549 (530-569)
37	575 (560-589)	556 (534-577)	591 (571-610)
38	617 (602-632)	598 (576-619)	633 (613-653)
39	660 (645-676)	641 (619-663)	676 (656-696)
40	705 (688-721)	685 (663-708)	720 (699-741)

n = Anzahl; modifizierte Tabelle basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 25.07.2022.

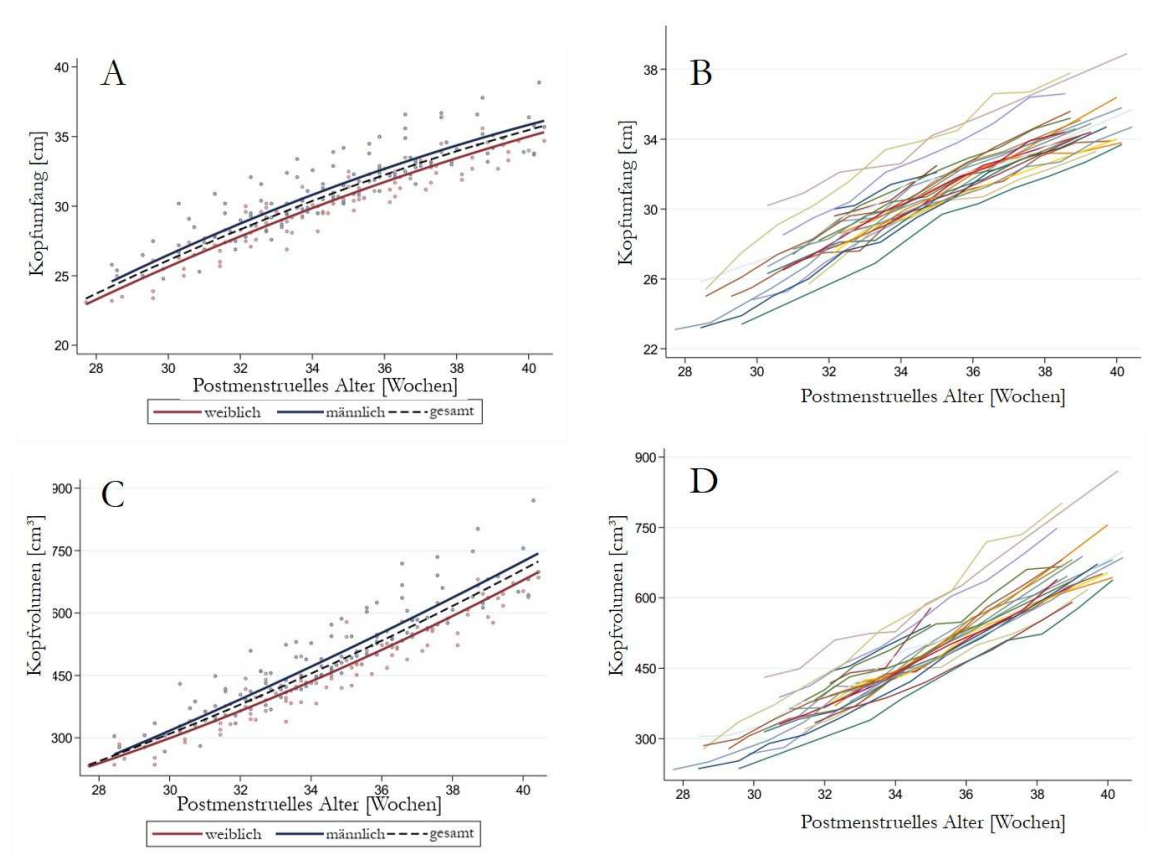


Abbildung 9: Longitudinaler Verlauf des Kopfumfanges und des kraniellen Volumens. A+C: mittels polynomialer Regression geschätzter Verlauf des Kopfumfanges bzw. des kraniellen Volumens aufgeschlüsselt in weibliche (rot), männliche (blau) und alle Frühgeborene (schwarz). B+D: Abbildung der einzelnen Verläufe des Kopfumfanges bzw. des kraniellen Volumens aller beobachteten Frühgeborenen. Modifizierte Abbildung basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 19.07.2022.

3.2.1 Manuell versus digital gemessener Kopfumfang

Der Vergleich des manuell und des digital gemessenen KU ergab im Mittel eine Differenz von $-0,01$ ($\pm 0,73$) cm. Die *limits of agreement* (LOA) lagen im Bereich von $-1,43$ bis $1,41$ cm. In Abbildung 10 ist der Bland-Altman-Plot zum Vergleich des manuell und des digital gemessenen KU abgebildet. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman betrug $\rho = -0,281$ ($p < 0,001$). Je größer der Mittelwert der manuellen bzw. digitalen Messungen, umso häufiger zeigte sich eine negative Differenz.

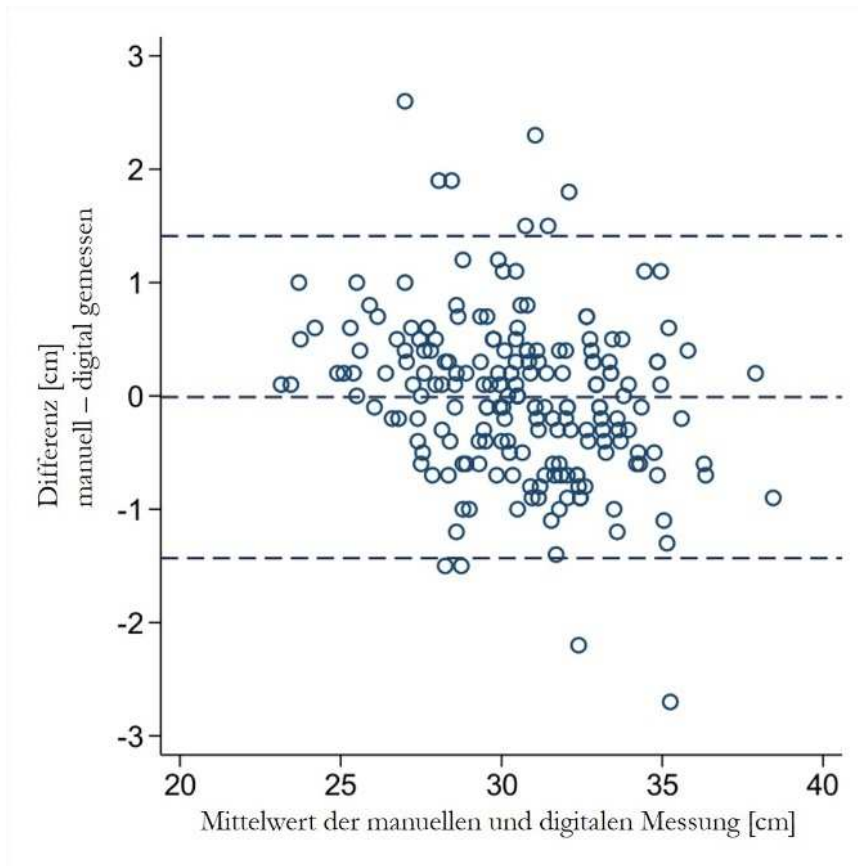


Abbildung 10: Vergleich des manuell und digital gemessenen Kopfumfangs im Bland-Altman-Plot. Modifizierte Abbildung basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 19.07.2022.

3.3 Analyse der Kopfform

3.3.1 Symmetrische Schädeldeformitäten

Der mittels polynomialer Regression geschätzte CI verringerte sich von 78,4 % im chronologischen Alter von zwei Wochen auf 70,9 % im Alter von zwölf Wochen (Tabelle 10). Der geschätzte CI mit einem PMA von 28 SSW betrug 85,0 %, bei 38 SSW betrug er 72,4 % (Tabelle 11).

Tabelle 10: Geschätzter *Cranial index* entsprechend des chronologischen Alters

chronologisches Alter [Wochen]	<i>Cranial index</i> [%]	95 %-Konfidenzintervall [%]
2	78,4	76,7-80,0
4	75,2	73,5-76,8
6	73,3	71,7-75,0
8	72,3	70,6-74,0
10	71,7	69,9-73,4
12	70,9	69,1-72,8

Schätzung mittels Polynom 3. Grades; modifizierte Tabelle basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 25.07.2022.

Tabelle 11: Geschätzter *Cranial index* entsprechend des postmenstruellen Alters

Postmenstruelles Alter [Wochen]	<i>Cranial index</i> [%]	95 %-Konfidenzintervall [%]
28	85,0	83,0-87,0
30	80,4	78,7-82,1
32	76,8	75,2-78,4
34	74,3	72,7-75,9
36	72,8	71,2-74,4
38	72,4	70,7-74,0

Schätzung mittels Polynom 2. Grades; modifizierte Tabelle basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 25.07.2022.

Bei 21 der beobachteten Frühgeborenen (80,8 %) trat im Verlauf bei einer oder mehreren Untersuchungen eine moderate oder schwere Dolichocephalie auf. Zum Zeitpunkt der Entlassung wiesen sechs Frühgeborene (23,1 %) einen normalen CI auf, vier (15,4 %) zeigten eine milde, neun (34,6 %) eine moderate und sieben (26,9 %) eine schwere Dolichocephalie. Eine Brachycephalie wurde bei drei Frühgeborenen (11,5 %) beobachtet. Bei allen drei Frühgeborenen trat die Brachycephalie in den ersten zwei Lebenswochen auf und alle drei entwickelten zum Ende des Beobachtungszeitraums eine Dolichocephalie. Abbildung 11 zeigt die Entwicklung des CI entsprechend des chronologischen Alters bzw. des PMA. Die

Häufigkeiten des Auftretens von Dolichocephalie und Brachycephalie sind in Tabelle 12 dargestellt.

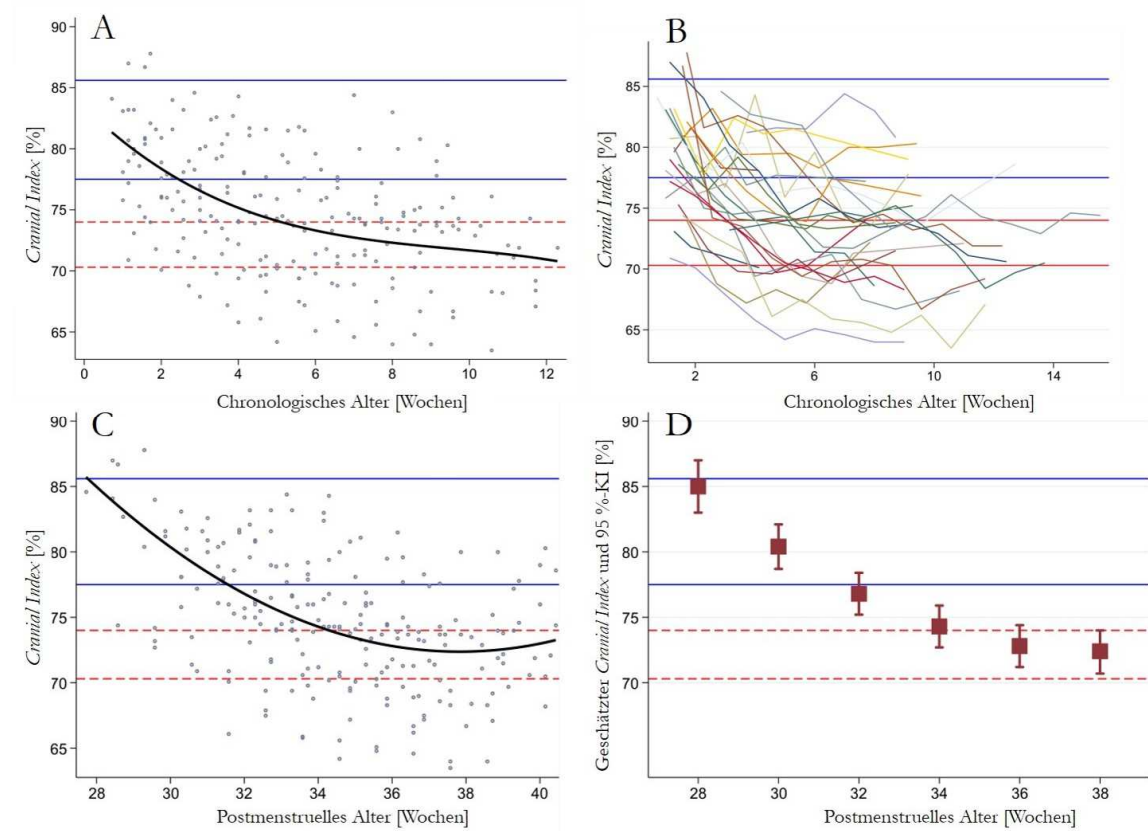


Abbildung 11: Longitudinaler Verlauf des *Cranial index*. Entsprechend des chronologischen Alters (A+B) und des postmenstruellen Alters (C+D). Scatter Plot und geschätzter *Cranial index* (schwarze Linie) mit polynomialer Regression 3. Grades (A) bzw. 2. Grades (C); individuelle Graphen für jedes Frühgeborene (B); mittels Polynom 2. Grades geschätzter mittlerer *Cranial index* und 95 %-Konfidenzintervall (D). Horizontale Linien markieren Einteilung in symmetrische Schädeldeformitäten gemäß Wilbrand et al. (2012) und Ifflaender et al. (2013) (Tabelle 3): oberhalb oberer blauer Linie: Brachycephalie (*Cranial index* $\geq 85,6$ %); zwischen blauen Linien: physiologischer *Cranial index* (*Cranial index* $>77,5$ - $<85,6$ %); zwischen unterer blauer und oberer roter Linie: milde Dolichocephalie (*Cranial index* 74 - $77,5$ %); zwischen roten Linien: moderate Dolichocephalie (*Cranial index* $70,3$ - <74 %); unterhalb unterer roter Linie: schwere Dolichocephalie (*Cranial index* $<70,3$ %). Modifizierte Abbildung basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 25.07.2022.

Tabelle 12: Häufigkeit des Auftretens von Dolichocephalie und Brachycephalie im Beobachtungszeitraum

Chronologisches Alter [Wochen]	Anzahl der Frühgeborenen (n)	Brachycephalie		Dolichocephalie		
		mild	normaler <i>Cranial index</i>	mild	moderat	schwer
<2	23	3 (13 %)	13 (56,5 %)	4 (17,4 %)	3 (13,0 %)	0 (0 %)
≥2	26	0 (0 %)	8 (30,8 %)	10 (38,5 %)	5 (19,2 %)	3 (11,5 %)
≥4	25	0 (0 %)	7 (28,0 %)	4 (16,0 %)	5 (20,0 %)	9 (36,0 %)
≥6	23	0 (0 %)	2 (8,7 %)	6 (26,1 %)	9 (39,1 %)	6 (26,1 %)
≥8	20	0 (0 %)	4 (20,0 %)	2 (10,0 %)	8 (40,0 %)	6 (30,0 %)
≥10	8	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)	3 (37,5 %)	4 (50,0 %)
≥12	5	0 (0 %)	1 (20,0 %)	0 (0 %)	3 (60,0 %)	1 (20,0 %)

n = Anzahl; CI = *Cranial index*. Berücksichtigt wurde der jeweils niedrigste CI im angegebenen Zeitraum; modifizierte Tabelle basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 25.07.2022.

Keiner der untersuchten möglichen Einflussfaktoren wies eine signifikante Korrelation mit der Entwicklung einer schweren Dolichocephalie bei Entlassung auf. Tabelle 13 zeigt die kategorialen Variablen in Bezug auf eine schwere Dolichocephalie bei Entlassung. In Tabelle 14 sind die als potenzielle Risikofaktoren untersuchten metrischen Merkmale für eine schwere Dolichocephalie bei Entlassung zusammengefasst.

Tabelle 13: Kategoriale Merkmale als potenzielle Risikofaktoren für schwere Dolichocephalie bei Entlassung

		n	Dolichocephalie		OR (95 %-KI)	p-Wert*
			nein	ja		
Geschlecht	weiblich	12	9 (75,0 %)	3 (25,0 %)	1,20 (0,20-7,14)	1,000
	männlich	14	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)		
Geburtsgewicht [g]	<1000	6	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	1,000	
	1000-1500	14	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)		
	>1500	6	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)		
Mehrling	nein	15	13 (86,7 %)	2 (13,3 %)	5,42 (0,68-43,32)	0,095
	ja	11	6 (54,5 %)	5 (45,5 %)		
Komplikationen**	nein	22	15 (68,2 %)	7 (31,8 %)	0,546	
	ja	4	4 (100 %)	0 (0 %)		
Infektion	nein	20	14 (70,0 %)	6 (30,0 %)	0,47 (0,04-5,23)	1,000
	ja	6	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)		

* p-Wert des exakten Fisher-Tests; ** eine oder mehrere der folgenden: Tod, moderate oder schwere bronchopulmonale Dysplasie, nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Hämorrhagie \geq III. °, *Retinopathia praematurorum* \geq III. °, periventrikuläre Leukomalazie. n = Anzahl; OR = Odds Ratio; 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall; modifizierte Tabelle basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 25.07.2022.

Tabelle 14: Metrische Merkmale als potenzielle Risikofaktoren für schwere Dolichocephalie bei Entlassung

	Dolichocephalie	n	Mw	Sd	p-Wert* OR (95 %-KI)
Gestationsalter [Wochen]	nein	19	29,3	2,0	0,339
	ja	7	28,9	1,4	0,90 (0,57-1,44)
Geburtsgewicht [kg]	nein	19	1,3	0,4	0,885
	ja	7	1,3	0,3	1,39 (0,11-17,62)
Gewicht [kg] bei Entlassung	nein	19	3,0	0,4	0,751
	ja	7	3,0	0,5	0,90 (0,12-6,90)
nCPAP [Tage] bei Entlassung	nein	19	17,8	14,1	0,270
	ja	7	8,7	2,8	0,95 (0,88-1,01)
Atemunterstützung gesamt [Tage] bei Entlassung	nein	19	36,0	23,0	0,908
	ja	7	31,6	14,4	0,99 (0,95-1,03)
intratrach. Beatmung [Tage] bei Beginn Dolichocephalie	nein	19	1,7	3,3	0,21
	ja	7	0,3	0,5	0,85 (0,63-1,14)
nHFT [Tage] bei Beginn Dolichocephalie	nein	19	16,5	11,6	0,163
	ja	7	22,6	12,8	1,04 (0,97-1,12)

* Mann-Whitney-U-Test; n= Anzahl; Mw = Mittelwert; Sd = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; 95 %-Konfidenzintervall; nCPAP = *nasal continuous positive airway pressure*; nHFT = *nasal high flow therapy*; modifizierte Tabelle basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 25.07.2022.

Tabelle 15 stellt die untersuchten kategorialen Variablen als mögliche Einflussfaktoren für eine moderate oder schwere Dolichocephalie bei Entlassung dar. Hier fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Die zu diesem Endpunkt als potenzielle Einflussfaktoren untersuchten metrischen Merkmale sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 15: Kategoriale Merkmale als potenzielle Risikofaktoren für moderate/schwere Dolichocephalie bei Entlassung

		n	Dolichocephalie		OR (95 %-KI)	p-Wert*
			nein	ja		
Geschlecht	weiblich	12	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)	0,67 (0,13-3,44)	0,701
	männlich	14	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)		
Geburtsgewicht [g]	<1000	6	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	2,08 (0,17-24,87)	1,000
	1000-1500	14	5 (35,7 %)	9 (64,3 %)		
	>1500	6	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)		
Mehrling	nein	15	8 (53,3 %)	7 (46,7 %)	5,14 (0,69-38,23)	0,109
	ja	11	2 (18,2 %)	9 (81,8 %)		
Komplikationen**	nein	22	9 (40,9 %)	13 (59,1 %)	2,08 (0,17-24,87)	1,000
	ja	4	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)		
Infektion	nein	20	6 (30,0 %)	14 (70,0 %)	0,21 (0,03-1,74)	0,163
	ja	6	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)		

* p-Wert des exakten Fisher-Tests, ** eine oder mehrere der folgenden: Tod, moderate oder schwere bronchopulmonale Dysplasie, nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Hämorrhagie \geq III. °, *Retinopathia praematurorum* \geq III. °, periventrikuläre Leukomalazie. n= Anzahl; OR = Odds Ratio; 95 %-Konfidenzintervall.

Tabelle 16: Metrische Merkmale als potenzielle Risikofaktoren für moderate/schwere Dolichocephalie bei Entlassung

	Dolichocephalie	n	Mw	Sd	p-Wert* OR (95 %-KI)
Gestationsalter [Wochen]	nein	10	29,3	2,0	0,476
	ja	16	29,1	1,6	0,96 (0,62-1,47)
Geburtsgewicht [kg]	nein	10	1,3	0,4	0,833
	ja	16	1,3	0,3	0,81 (0,08-8,22)
Gewicht [kg] bei Entlassung	nein	10	3,0	0,4	0,916
	ja	16	3,0	0,4	1,26 (0,20-8,13)
nCPAP [Tage] bei Entlassung	nein	10	17,6	12,0	0,118
	ja	16	13,9	13,3	0,98 (0,92-1,04)
Atemunterstützung gesamt [Tage] bei Entlassung	nein	10	36,1	21,8	0,673
	ja	16	34,0	20,9	1,00 (0,96-1,03)
intratracheale Beatmung [Tage] bei Beginn Dolichocephalie	nein	10	1,1	1,7	0,786
	ja	16	1,4	3,5	1,04 (0,79-1,37)
nHFT [Tage] bei Beginn Dolichocephalie	nein	10	17,4	14,5	0,771
	ja	16	18,6	10,5	1,01 (0,94-1,08)

* Mann-Whitney-U-Test, n = Anzahl; Mw = Mittelwert; Sd = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall; nCPAP = *nasal continuous positive airway pressure*; nHFT = *nasal high flow therapy*.

Abbildung 12 zeigt schematisch die longitudinale Kopfentwicklung. Ebenfalls dargestellt ist der Anteil der Frühgeborenen mit Atemunterstützung zum Zeitpunkt des jeweils abgebildeten PMA.

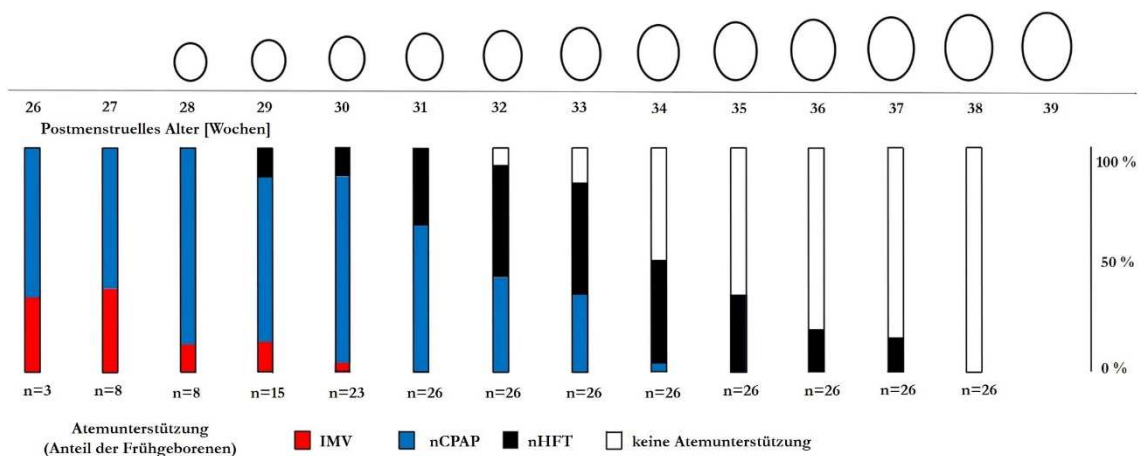


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Kopfformentwicklung und der Atemunterstützung mit maßstabsgerechter Abbildung des mittleren kraniellen Volumens und mittleren *Cranial index*. Unten: Anteil der Frühgeborenen mit Atemunterstützung, jeweils eingeteilt in IMV = *intermittent mandatory ventilation* (rot), nCPAP = *nasal continuous airway pressure* (blau), nHFT = *nasal high flow therapy* (schwarz) und ohne Atemunterstützung (weiß), zum Zeitpunkt des jeweils abgebildeten postmenstruellen Alters. Modifizierte Abbildung basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 25.07.2022.

3.3.2 Asymmetrische Schädeldeformitäten

Zum Zeitpunkt der Entlassung wiesen drei Frühgeborene (11,5 %) eine milde, ein Frühgeborenes (3,8 %) eine moderate und zwei Frühgeborene (7,7 %) eine schwere Plagiozephalie auf. Bei 20 Frühgeborenen (76,9 %) zeigte sich ein physiologischer CVAI bei Entlassung. Tabelle 17 zeigt die Häufigkeit einer Plagiozephalie in Abhängigkeit vom chronologischen Alter;

Tabelle 18 in Abhängigkeit vom PMA.

Tabelle 17: Häufigkeit einer Plagiozephalie bei Entlassung entsprechend des chronologischen Alters

chronologisches Alter bei Entlassung [Wochen]	Anzahl Kinder	<i>Cranial vault asymmetry index</i> normal	Plagiozephalie		
			mild	moderat	schwer
≥4	2	2 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
≥6	3	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
≥8	12	6 (50,0 %)	3 (25,0 %)	1 (8,3 %)	2 (16,7 %)
≥10	4	4 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
≥12	5	5 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
insgesamt	26	20 (76,9 %)	3 (11,5 %)	1 (3,8 %)	2 (7,7 %)

Tabelle 18: Häufigkeit einer Plagiozephalie bei Entlassung entsprechend des postmenstruellen Alters

Postmenstruelles Alter bei Entlassung [Wochen]	Anzahl Kinder	<i>Cranial vault asymmetry index</i> normal	Plagiozephalie		
			mild	moderat	schwer
34	3	2 (66,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (33,3 %)
36	1	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
38	22	18 (81,8 %)	2 (9,1 %)	1 (4,5 %)	1 (4,5 %)
insgesamt	26	20 (76,9 %)	3 (11,5 %)	1 (3,8 %)	2 (7,7 %)

Es zeigte sich keine deutliche Abhängigkeit zwischen CVAI und dem chronologischen Alter bzw. PMA. In Abbildung 13 ist der Verlauf des CVAI dargestellt.

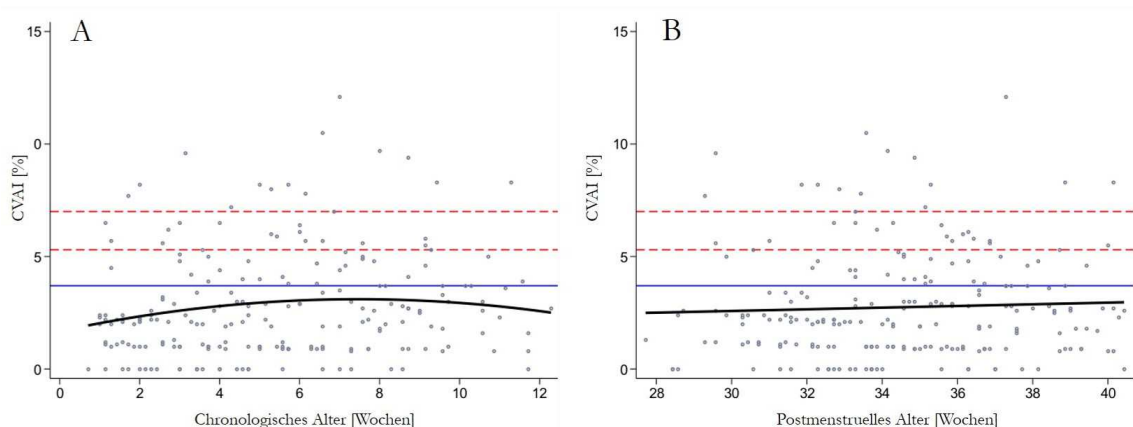


Abbildung 13: Longitudinaler Verlauf des *Cranial vault asymmetry index* entsprechend des chronologischen Alters (A) und des postmenstruellen Alters (B). Scatter Plot und geschätzter *Cranial vault asymmetry index* (schwarze Linie) mit polynomialer Regression 2. Grades (A) bzw. linearer Regression (B). Horizontale Linien markieren Einteilung in Schweregrade der Plagiozephalie gemäß Wilbrand et al. (2012) und Ifflaender et al. (2013) (Tabelle 3): oberhalb oberer roter Linie: schwere Plagiozephalie (*Cranial vault asymmetry index* >7 %); zwischen roten Linien: moderate Plagiozephalie (*Cranial vault asymmetry index* >5,3-7 %); zwischen unterer roter und blauer Linie: milde Plagiozephalie (*Cranial vault asymmetry index* 3,7-5,3 %); unterhalb blauer Linie: physiologischer *Cranial vault asymmetry index* (*Cranial vault asymmetry index* <3,7 %). Modifizierte Abbildung basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 27.07.2022.

3.4 Zusammenhang zwischen den einzelnen Volumen- und Formparametern

Zwischen dem Körpergewicht und dem KU fand sich ein Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizient von $r = 0,934$. Eine ähnliche Korrelation zeigten CV und Körpergewicht mit $r = 0,96$. Der Korrelationskoeffizient zwischen CV und KU betrug $r = 0,98$. Die Korrelationen zwischen KU, CV und Körpergewicht wurden nicht durch das Vorliegen einer moderaten oder schweren Dolichocephalie beeinflusst. Zwischen CI und *Vertex height* zeigte sich ein negativer Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,51$. Der Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern ist in Tabelle 19 und Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 19: Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizienten der Zusammenhänge zwischen kephalometrischen Parametern

	Kranielles Volumen und Kopfumfang	Kranielles Volumen und Gewicht	Kopfumfang und Gewicht	Kranielles Volumen und <i>Cranial index</i>	<i>Vertex height</i> und <i>Cranial</i> <i>index</i>
Alle Aufnahmen (n = 217)	0,981	0,962	0,934	-0,532	-0,512
keine/milde Dolichocephalie (n = 117)	0,982	0,966	0,935	-0,383	-0,363
moderate/schwere Dolichocephalie (n = 100)	0,977	0,942	0,916	-0,300	-0,251

n = Anzahl; modifizierte Tabelle basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 27.07.2022.

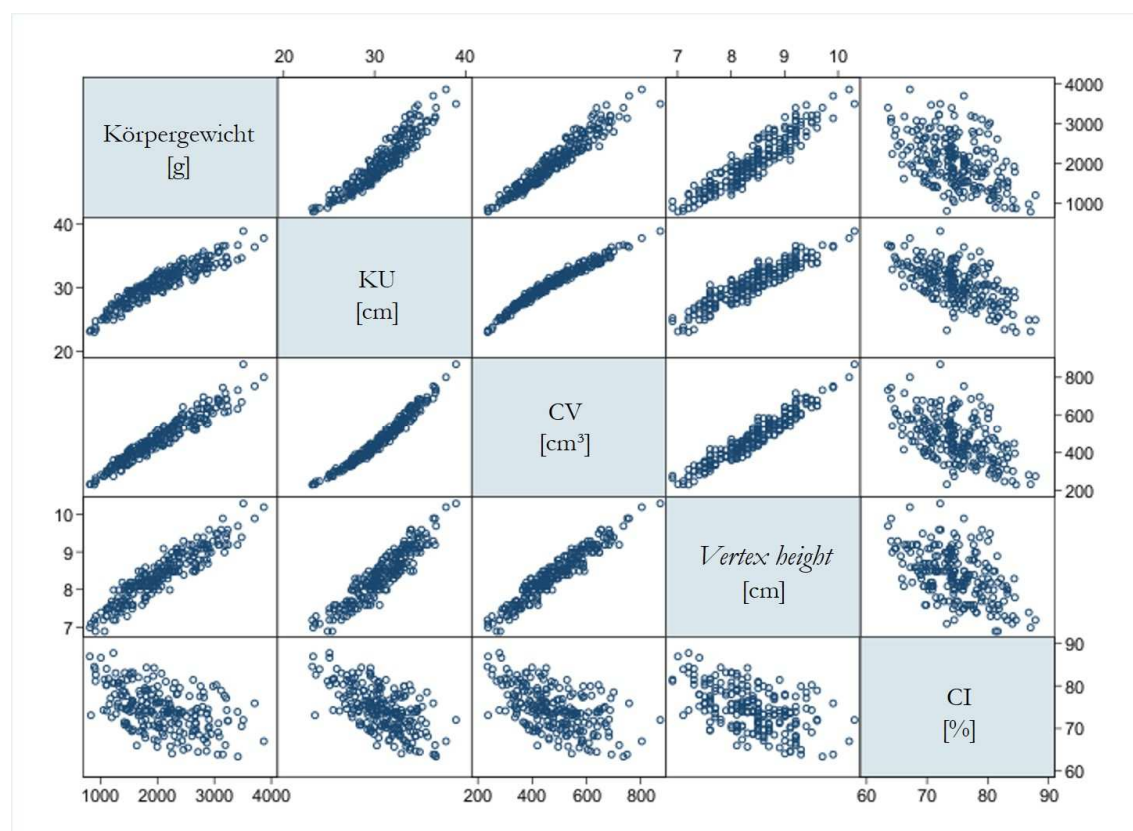


Abbildung 14: Matrix-Scatter Plot der Korrelationen zwischen Volumen- und Formparametern. KU = Kopfumfang; CV = Kraniales Volumen; CI = *Cranial index*; modifizierte Abbildung basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 27.07.2022.

3.5 Test-Retest-Reliabilität

Tabelle 20 zeigt das Minimum bzw. Maximum, den Mittelwert, die Standardabweichung, den Variationskoeffizienten, das 95 %-Konfidenzintervall und den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für die durch einen Untersucher an einem Modell mehrfach ($n = 10$) ermittelten kephalometrischen Parameter.

Tabelle 20: Wiederholte Messungen an einem Modell durch einen Untersucher ($n = 10$)

	Minimum- Maximum	Mw (Sd)	Variations- koeffizient	95 %-KI des Mw	Spearman-ρ, p- Wert
Kopfumfang [cm]	31,9-32,0	31,9 (0,0)	0,00	31,9-32,0	0,19, $p = 0,599$
<i>Cranial index</i> [%]	82,6-83,3	83,2 (0,3)	0,00	82,9-83,4	0,17, $p = 0,631$
<i>Vertex height</i> [cm]	7,9-8,1	8,0 (0,1)	0,01	8,0-8,1	-0,41, $p = 0,241$
<i>Cranial vault asymmetry index</i> [%]	1,0-1,9	1,4 (0,5)	0,34	1,0-1,7	0,71, $p = 0,021$
Kranielles Volumen [cm ³]	482,1-488,5	485,5 (2,1)	0,00	484,0-487,0	-0,73, $p = 0,016$

Mw = Mittelwert; Sd = Standardabweichung; 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall; modifizierte Tabelle basierend auf Dieks et al. (2022), Creative Commons CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, abgerufen am: 19.07.2022.

4 Diskussion

Die Bedeutung der 3D Schädelvermessung zur Kontrolle des Hirnwachstums ist seit Jahren bekannt (Bartholomeusz et al. 2002; Speltz et al. 2010; Burkhardt et al. 2019; Collett et al. 2019). Besonders für die Hochrisikogruppe der Frühgeborenen ist dies aufgrund häufigerer Ausbildung von Schädelanomalien und damit assoziiertem schlechteren neurokognitivem *Outcome* relevant (Cheong et al. 2008; Ifflaender et al. 2013b; Neubauer et al. 2013; Sicard et al. 2017; Gui et al. 2019; Jaekel et al. 2019; Kawasaki et al. 2019; Hickey et al. 2021). Die bisher in Studien verwendeten Methoden wie CT, MRT und Laser-Scanner sind aufgrund von Invasivität bzw. erforderlicher Lagerung der Frühgeborenen im Untersuchungsgerät, Untauglichkeit bei notwendiger Beatmung oder hohem Kostenaufwand nicht für die routinemäßige Kephalometrie unreifer Frühgeborener geeignet (Hahn et al. 1984; Ifflaender et al. 2013b; Gui et al. 2019; Kawasaki et al. 2019). Diese Studie bietet erstmals eine longitudinale Beobachtung des 3D Schädelwachstums Frühgeborener mit einem GA <32 SSW und/oder einem Geburtsgewicht <1500 g mittels nichtinvasiver Stereophotogrammetrie.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Analyse von Kopfumfang und -volumen

Die Mittelwerte der longitudinalen KU-Messungen lagen sowohl bei weiblichen als auch männlichen Frühgeborenen durchgehend zwischen der dritten und 97. Perzentile der durch Fenton und Kim (2013) ermittelten Normkurven. Im Einklang mit früheren Studien (Fenton et al. 2018) zeigte sich in den ersten Lebenswochen das schnellste Kopfwachstum; zum Ende des Beobachtungszeitraums nahm die wöchentliche Zunahme des KU ab.

Zwei Frühgeborene entwickelten im Beobachtungszeitraum eine Mikrozephalie, welche früheren Studien zufolge mit einem schlechteren neurokognitiven *Outcome* assoziiert ist (Neubauer et al. 2013; Sicard et al. 2017; Jaekel et al. 2019; Hickey et al. 2021). Bei einem der Frühgeborenen in der hier beschriebenen Studie lag eine IVH III. ° mit intraparenchymatöser Blutung nach DEGUM (Deeg et al. 1999) vor. Bei diesem Frühgeborenen trat zusätzlich eine schwere Plagiozephalie mit einem maximalen CVAI von 9,7 % bei 34;1 SSW PMA auf (Abbildung 15).

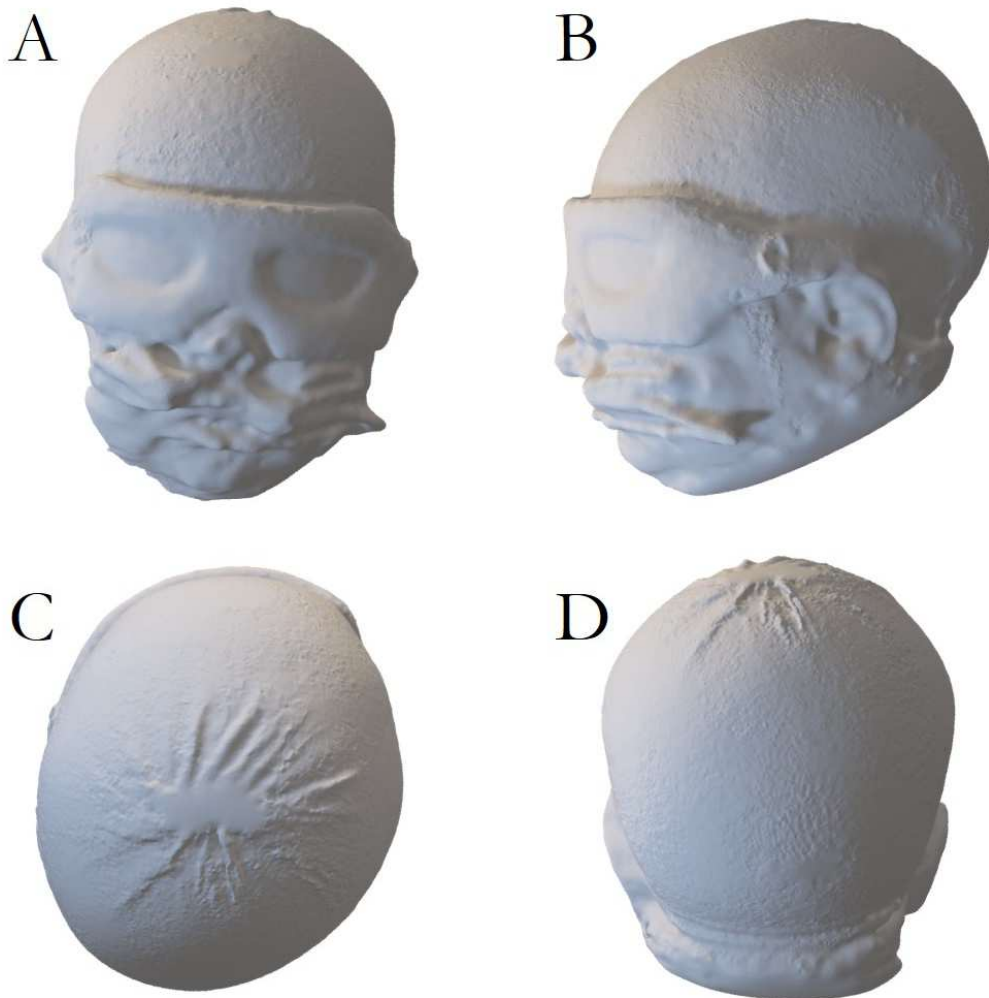


Abbildung 15: Kopf eines Frühgeborenen mit IVH III. ° mit intraparenchymatöser Blutung und Plagiozephalie mit einem *Cranial vault asymmetry index* von 9,7 %. Ansicht von A) frontal, B) lateral, C) kranial und D) occipital.

Die Assoziation zwischen einer intrazerebralen Blutung bei Frühgeborenen und der Entwicklung einer moderaten oder schweren Plagiozephalie zeigt sich auch in den Daten von Ifflaender et al. (2013a). Eine Dolichocephalie trat bei dem hier beschriebenen Frühgeborenen nicht auf (minimaler CI 80,8 %). Das Frühgeborene wurde nicht von der Studie ausgeschlossen, da es weder zur Entwicklung einer posthämorrhagischen Ventrikulomegalie noch eines Hydrozephalus kam und eine IVH als häufige Komplikation der Frühgeburtlichkeit nicht als primäres Ausschlusskriterium festgelegt wurde.

Für 2D Parameter existieren auch für Frühgeborene in der Zeit zwischen Geburt und ET Normkurven aus Metaanalysen (Fenton und Kim 2013; Voigt et al. 2014; Fenton et al. 2018),

die in der klinischen Routine als Referenzwerte zur Erkennung von Abweichungen dienen. Für 3D Parameter sind für den Zeitraum bis zum ET bislang nur limitierte Daten vorhanden. So veröffentlichten Vermeulen et al. (2021) Normkurven für das CV in Frühgeborenen zwischen 34 und 42 SSW PMA. Die von Vermeulen et al. (2021) verwendete Definition des CV unterscheidet sich jedoch deutlich von der in dieser Arbeit verwendeten (Ifflaender et al. 2013b): Als Grundebene wird eine Ebene durch den rechten und linken Tragus und das Sellion definiert. Parallel dazu werden, ähnlich wie in der hier vorliegenden Studie, zwölf Ebenen angeordnet. Für die Berechnung des CV werden lediglich die Ebenen zwei bis acht verwendet. So wird eine Überschätzung des CV zwar abgewendet, indem die Weichteilstrukturen von Ohren und Gesicht nicht in die Messung einbezogen werden, das CV wird aber unterschätzt, da nicht das komplette Neurokranium vermessen wird (Ifflaender et al. 2013b). In ihrer Studie zur Einschätzung des Hirnvolumens durch Messung des CV mittels Laser-Scanner zeigten Burkhardt et al. (2019), dass sich die Definition des CV als Gesamtvolumen des Kopfes oberhalb der Ebene aus rechtem und linkem Tragus und Sellion zur Einschätzung des Hirnvolumens eignet. Das Sellion ist der am weitesten posterior gelegene Punkt der frontonasalen Weichteilkontur in der Medianlinie. Die eigentlich knöcherne Landmarke Nasion hingegen beschreibt den am weitesten anterior gelegene Punkt der *Sutura nasofrontalis*. In der Analyse von Weichteilaufnahmen wird diese Landmarke auf die Weichteilstrukturen, bzw. im Fall dieser Arbeit auf die Phototherapie-Brille projiziert. In einer von Bahşi et al. (2021) durchgeführten Studie lagen die Landmarken Sellion und Nasion in mehr als der Hälfte der untersuchten Schädel an derselben Stelle. Damit unterscheidet sich die von Burkhardt et al. (2019) verwendeten Definition des CV nur geringfügig von der in der hier beschriebenen Arbeit angewendeten Definition. Die Unterschiede in der Definition des CV verhindern einen direkten Vergleich der gemessenen CV und verdeutlichen die Notwendigkeit für eine einheitliche Definition und groß angelegte Studien zur Schaffung einer Referenzdatenbank. Die hier beschriebene Studie liefert erste Daten zum longitudinalen „physiologischen“ Verlauf des CV Frühgeborener bereits <32 SSW PMA.

Der Vergleich zwischen manuell und digital gemessenem KU ergab geringe Unterschiede. Es zeigte sich, dass je kleiner der Mittelwert der beiden Messungen war, umso häufiger war der manuelle größer als der digitale Messwert. Eine mögliche Erklärung ist die besondere Schwierigkeit der manuellen KU-Messung sehr unreifer Frühgeborener, welche entsprechend des *Minimal handling*-Prinzips möglichst schnell und unter möglichst geringer Irritation der Frühgeborenen erfolgen muss, sodass es zur Überschätzung des KU kommen kann. Außerdem ist es möglich, dass bei tatsächlich größerem KU bei manueller Messung

die Ebene der maximalen anterior-posterioren Expansion verfehlt wird und so die manuelle Messung einen kleineren Wert ergibt ist als die digitale. Diese These wird unterstützt durch die Ergebnisse von Burkhardt et al. (2019), welche bei KU-Messungen an Frühgeborenen im späteren Säuglingsalter ebenfalls Abweichungen zwischen manuell und digital mittels 3D Laser-Scanner bestimmtem KU feststellten. Größere KU zeigten ebenfalls größere Abweichungen zugunsten der digital ermittelten Werte (Burkhardt et al. 2019).

4.1.2 Analyse der Kopfform

Die hier verwendete Einteilung der symmetrischen und asymmetrischen Schädeldeformitäten in Schweregrade stützt sich auf zuvor publizierte Daten (Wilbrand et al. 2012; Ifflaender et al. 2013a). Wilbrand et al. (2012) untersuchten 125 gesunde Kinder der Altersgruppe 0-3 Monate; Ifflaender et al. (2013a) untersuchten 195 Früh- und Neugeborene am ET. Die Übertragbarkeit dieser Daten auf Frühgeborene vor dem ET ist also eingeschränkt, sodass die hier beschriebene Studie erste Referenzwerte für dieses im Hinblick auf das PMA doch jüngere Patientenkollektiv bietet.

4.1.2.1 Symmetrische Schädeldeformitäten

In dem hier untersuchten Kollektiv trat eine Dolichocephalie bei einem Großteil der Frühgeborenen auf. Dies deckt sich mit früheren Studien, welche im Zeitraum zwischen Geburt und ET ebenfalls das häufige Auftreten einer Dolichocephalie bei Frühgeborenen feststellten (Ifflaender et al. 2014; McCarty et al. 2017; Willis et al. 2019).

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigen einen im Verlauf des Beobachtungszeitraums abnehmenden CI bis zum Nadir bei etwa 38 SSW PMA. Willis et al. (2019), welche ein ähnliches Patientenkollektiv mittels Zirkelmessungen untersuchten, berichteten hingegen von einem durchgehend im Bereich der Dolichocephalie liegenden CI bis zur Entlassung. Eine weiterführende Analyse über den ET hinaus wäre nötig, um die Frage zu klären, zu welchem Zeitpunkt tatsächlich eine relevante Änderung der Kopfform bei ehemaligen Frühgeborenen eintritt, von denen bekannt ist, dass die Dolichocephalie im späteren Säuglingsalter weniger eine Rolle spielt als die Plagiocephalie (Ifflaender et al. 2014). McCarty et al. (2017) stellten eine Assoziation zwischen einer Dolichocephalie bei Frühgeborenen zwischen 32 und 34 SSW PMA und einer Beeinträchtigung der motorischen Entwicklung fest. Der Zusammenhang zwischen einer Dolichocephalie und dem neurokognitiven *Outcome* ist noch nicht hinreichend untersucht. Für das hier beschriebene Studienkollektiv stehen im korrigierten Lebensalter von zwei Jahren

entwicklungsneurologische Verlaufsuntersuchungen bevor, deren Ergebnisse eine vielversprechende Möglichkeit zum Erkenntnisgewinn zu dieser Fragestellung darstellen.

Analog zu den Ergebnissen von McCarty et al. (2017) konnten in dieser Studie keine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dolichocephalie identifiziert werden. Auch die Gesamtbeatmungsdauer oder die Gesamtdauer einer CPAP-Atemunterstützung wiesen entgegen einer Untersuchung von Ifflaender et al. (2013a) keine statistisch signifikante Korrelation mit einer moderaten oder schweren Dolichocephalie auf. Die geringe Anzahl der untersuchten Frühgeborenen kann die Ergebnisse beeinflusst haben.

Nur vereinzelte Frühgeborene präsentierten zu Beginn des Beobachtungszeitraums eine Brachycephalie. Bei Entlassung bzw. ET wurde bei keinem Kind eine Brachycephalie festgestellt. Dies stimmt mit den Ergebnissen bisheriger Studien überein (Ifflaender et al. 2014; Willis et al. 2019; Santander et al. 2021).

4.1.2.2 Asymmetrische Schädeldeformitäten

In dem analysierten Beobachtungszeitraum traten nur vereinzelt Plagiozephalien auf. Auch war kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf des CVAI und dem chronologischen Alter bzw. PMA erkennbar. Dies ist kohärent mit den Ergebnissen von Ifflaender et al. (2014), welche das gehäufte Auftreten von Plagiozephalien im späteren Säuglingsalter beobachteten.

4.1.3 Zusammenhang zwischen den einzelnen Volumen- und Formparametern

Analog zu den Ergebnissen von Santander et al. (2021) fand sich eine gute Korrelation von KU und CV, welche nicht durch das Vorliegen einer moderaten oder schweren Dolichocephalie beeinflusst wurde. Ifflaender et al. (2013b) stellten jedoch fest, dass ein geringes PMA die Korrelation von KU und CV negativ beeinflusst. Dies ist möglicherweise durch die geringere Schädelgröße der Patienten und die damit verbundenen größeren prozentualen Schwankungen der Messungen erklärt.

Die *Vertex height* korrelierte negativ mit dem CI, was die These unterstützt, dass die bei unreifen Frühgeborenen vorrangige Lagerung des Kopfes auf der Seite durch eine Begrenzung des Breitenwachstums des Schädels zu einem vermehrten Längen- und Höhenwachstum führt. Da dieser Parameter ohne die Verfügbarkeit von 3D Methoden in der klinischen Routine nicht bestimmbar ist, lagen bislang noch keine Daten zur *Vertex height* bei Frühgeborenen vor dem ET vor. Diese Studie liefert erste Referenzwerte.

4.1.4 Test-Retest-Reliabilität

Insgesamt ergab sich für die Messungen eine gute Intrarater-Reliabilität. Der CVAI wies verglichen mit den anderen gemessenen Parametern analog zu den Ergebnissen der Methodenevaluation von Santander et al. (2020) stärkere Abweichungen auf. Dieser Parameter basiert auf 30° zur y-Achse angulierten Diagonalen. Einer der definierenden Punkte der y-Achse ist die Landmarke Nasion, die sowohl in der hier vorliegenden Studie als auch in der von Santander et al. (2020) durchgeführten Methodenevaluation aufgrund Verdeckung durch die Phototherapie-Brille durch Nasion* ersetzt werden musste. Dadurch kann es durch mögliche Ungenauigkeiten beim Setzen der Landmarke aufgrund Verrutschens der Phototherapie-Brille zu einer Kippung der y-Achse gekommen sein, was konsekutiv zu einer Kippung der 30° Diagonalen und somit Abweichungen des CVAI führen würde.

4.2 Limitationen

4.2.1 Patientenkollektiv

Durch die festgelegten Einschlusskriterien wurde in dieser Studie das Hochrisikokollektiv der sehr unreifen Frühgeborenen untersucht. Aufgrund dieses speziellen Patientenkollektivs und der in der Neonatologie noch neuen Methode der 3D Stereophotogrammetrie ist das untersuchte Kollektiv mit 26 Frühgeborenen zwar klein, jedoch aufgrund der besonderen klinischen Konstellation aussagekräftig.

Mit Ausnahme des durch die Einschränkungen während der Corona-Pandemie bedingten Rekrutierungsstopps erfolgte die Patientenrekrutierung fortlaufend, um eine Stichprobenverzerrung zu vermeiden. Rückblickend zeigte sich in diesem Patientenkollektiv jedoch eine vergleichsweise geringe Morbidität, welche die Ergebnisse und insbesondere die Analyse möglicher Risikofaktoren für eine Dolichocephalie beeinflusst haben könnte.

Außerdem wurden in dieser Studie Frühgeborene unterschiedlicher Ethnizität untersucht. Aufgrund des kleinen Studienkollektivs wurde bei der Erstellung der Normkurven nicht nach der Ethnizität differenziert. Dies bildet zwar das Patientenkollektiv an deutschen Universitätskliniken ab, mögliche Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit und Kopfform zwischen Bevölkerungsgruppen sollten aber bei der Verwendung der Normkurven als Referenz berücksichtigt werden.

In dem hier beschriebenen Studiendesign wurde keine Kontrollgruppe herangezogen, da für Frühgeborene zwischen Geburt und ET aufgrund der unphysiologisch frühen Entwicklung extrauterin kein geeignetes Vergleichskollektiv existiert. Bouyssi-Kobar et al. (2016) verglichen in ihrer Studie zur Untersuchung der Hirnentwicklung Frühgeborene mit Föten *in utero*. Dies war durch die Verwendung der MRT möglich, welche auch eine intrauterine Darstellung erlaubt. Diese Technologie eignet sich vor allem zur Beurteilung der Weichteile, weniger gut jedoch zur 3D Vermessung der Schädelknochen. Des Weiteren ist eine MRT für die routinemäßige, serielle Kephalometrie unreifer Frühgeborener aufgrund notwendiger Platzierung im Untersuchungsgerät, langer Untersuchungsdauer, notwendiger Sedierung und hoher Kosten ungeeignet.

4.2.2 Kephalometrische Messungen

Aufgrund der Neuheit der Methode erfolgte die Rekonstruktion der Einzelaufnahmen zu einem 3D Modell und das Setzen der anatomischen Referenzpunkte für die kephalometrische Auswertung manuell. Dadurch ergab sich ein großer Zeitaufwand (Santander et al. 2020), sodass es einer technologischen Weiterentwicklung bedarf, bevor die Methode für die klinische Routine geeignet ist.

Die kephalometrische Auswertung erfolgte nur durch einen Untersucher, weshalb keine Untersuchung der Interrater-Reliabilität erfolgte. Die Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität zeigte jedoch eine gute Übereinstimmung der gemessenen Parameter.

Da der anatomische Referenzpunkt Nasion durch die Phototherapie-Brille verdeckt wurde, wurde er analog zu dem von Santander et al. (2020) etablierten Protokoll durch den Punkt Nasion* ersetzt. Da ein mögliches Verrutschen der Phototherapie-Brille während der Aufnahmen nicht ausgeschlossen werden kann, könnte es hierdurch zu Messungenauigkeiten gekommen sein.

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Studie beschreibt das „physiologische“ longitudinale Kopfwachstum Frühgeborener zwischen Geburt und ET sowohl im Hinblick auf Volumen- als auch auf Formparameter. Durch die Korrelation des bislang als Goldstandard verwendeten Surrogatparameters KU mit dem CV und die gute Übereinstimmung zwischen manuell und digital gemessenem KU kann die Reliabilität des manuell gemessenen KU zur Beobachtung des Kopf- bzw. Hirnwachstums in der klinischen Routine analog zu früheren Studien

(Bartholomeusz et al. 2002; Cheong et al. 2008) bestätigt werden. Burkhardt et al. (2019) zeigten allerdings, dass das CV in Bezug auf das Hirnvolumen eine bessere Vorhersagekraft hat. Die durch zahlreiche Untersuchungen bestätigte Assoziation des Hirn- bzw. Kopfwachstums mit dem neurologischen *Outcome* (Neubauer et al. 2013; Sicard et al. 2017; Gui et al. 2019; Jaekel et al. 2019; Hickey et al. 2021) zeigt, dass besonders für das Hochrisikokollektiv der Frühgeborenen eine verlässliche Überwachung des Hirn- bzw. Kopfwachstums gegeben sein muss.

Die 3D Stereophotogrammetrie zeigte sich sowohl sicher als auch geeignet für die Kephalometrie bereits sehr unreifer Frühgeborener. Mithilfe einer technologischen Weiterentwicklung könnte durch automatisierte Rekonstruktion der Einzelaufnahmen zum 3D Modell der Zeitaufwand erheblich minimiert und die Methode konsekutiv auch in der klinischen Routine eingesetzt werden.

Die bisherige Datenlage für das „physiologische“ CV bei Frühgeborenen vor dem ET war limitiert (Vermeulen et al. 2021). Die durch diese Studie ermittelten Normkurven für den longitudinalen Verlauf des CV bieten erste Referenzwerte für diesen frühen Beobachtungszeitraum, die zur Erkennung von Anomalien – insbesondere der klinisch relevanten Mikrozephalie – eingesetzt werden können. Es sind jedoch weitere, größer angelegte Studien zur Schaffung einer Referenzdatenbank und eine einheitliche Definition des CV erforderlich.

Das bereits zuvor beobachtete häufige Auftreten einer Dolichocephalie bei Frühgeborenen (Ifflaender et al. 2013a; Ifflaender et al. 2014; McCarty et al. 2017; Willis et al. 2019) zeigte sich auch in der hier vorliegenden Untersuchung. Bei der Analyse der Assoziation von Schädeldeformitäten und neurologischem *Outcome* fokussierten sich bisherige Studien auf die Plagiozephalie (Speltz et al. 2010; Collett et al. 2019; Uchio et al. 2020). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit für zukünftige Studien zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten bzw. der Schwere einer Dolichocephalie noch vor Erreichen des ET und dem neurologischen *Outcome*. Mithilfe der Ergebnisse der entwicklungsneurologischen Verlaufsuntersuchungen, die in Kürze für das hier beschriebene Studienkollektiv bevorstehen, kann diese Assoziation untersucht und damit diese Wissenslücke geschlossen werden.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschreibt erstmals den „physiologischen“ longitudinalen Verlauf des Schädelwachstums Frühgeborener, die mit einem Gestationsalter <32 Schwangerschaftswochen und/oder einem Geburtsgewicht <1500 g geboren wurden, von Geburt bis zum errechneten Geburtstermin. Das Schädelwachstum sowohl in Bezug auf die Größe als auch in Bezug auf die Form zu überwachen ist besonders für das Hochrisikokollektiv der Frühgeborenen relevant, da sie eine erhöhte Prävalenz für Anomalien aufweisen und diese in Zusammenhang mit dem neurologischen *Outcome* stehen. Ziel dieser Arbeit war es, die Größenzunahme des Kopfes mittels zwei- und dreidimensionaler Parameter zu quantifizieren und diese zu vergleichen. Außerdem sollten lagerungsbedingte symmetrische und asymmetrische Schädeldeformitäten erkannt, ihr longitudinaler Verlauf analysiert und auf mögliche Einflussfaktoren überprüft werden. Es wurde die Methode der dreidimensionalen Stereophotogrammetrie verwendet, welche im Unterschied zu anderen dreidimensionalen Methoden der Kephalometrie sowohl nicht-invasiv ist, als auch eine schonende Untersuchung im Inkubator, Wärmebett oder auf dem Arm der Eltern ermöglicht.

Das Patientenkollektiv bestand aus 26 – 12 weiblichen und 14 männlichen Frühgeborenen. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung war das postmenstruelle Alter des jüngsten Frühgeborenen 27;5 Schwangerschaftswochen und das geringste Gewicht betrug 805 g Die Stereophotogrammetrie war sicher und geeignet für derart unreife Frühgeborene. Es konnten Normkurven für die „physiologische“ Entwicklung des kraniellen Volumens erstellt werden und eine hohe Korrelation zwischen dem kraniellen Volumen und dem in der klinischen Routine als zweidimensionaler Surrogatparameter verwendeten Kopfumfang festgestellt werden. Im Vergleich zwischen manuell und digital ermitteltem Kopfumfang zeigte sich jedoch, dass bei manueller Vermessung kleine Köpfe oft größer und größere Köpfe oft kleiner gemessen werden, sodass insbesondere bei unreifen Frühgeborenen die Ermittlung des kraniellen Volumens zur Beurteilung des Hirnwachstums einen Vorteil bieten kann.

In Bezug auf die Kopfform zeigte sich bei 80,8 % der untersuchten Frühgeborenen im Verlauf eine moderate oder schwere Dolichocephalie. Diese symmetrische Schädeldeformität nahm mit chronologischem und postmenstruellem Alter der Frühgeborenen zu und erreichte ihre maximale Ausprägung kurz vor Erreichen des errechneten Geburtstermins. Eine Brachycephalie trat nur bei drei Frühgeborenen innerhalb der ersten zwei Lebenswochen auf und entwickelte sich innerhalb des

Beobachtungszeitraums ebenfalls zu einer Dolichocephalie. In dieser Studie zeigte keines der als mögliche Risikofaktoren untersuchten Merkmale eine statistisch signifikante Korrelation mit der Entwicklung einer Dolichocephalie. Nur einzelne Frühgeborene zeigten eine Plagiozephalie während des Beobachtungszeitraums. Diese asymmetrische Schädeldeformität entwickelt sich häufig erst im späteren Säuglingsalter.

Insgesamt präsentierte sich die dreidimensionale Stereophotogrammetrie als eine vielversprechende Methode zur Kephalometrie auch sehr unreifer Frühgeborener. Unter Voraussetzung einer technologischen Weiterentwicklung zur Minimierung des Zeitaufwandes durch automatisierte Rekonstruktion des dreidimensionalen Modells ist der Einsatz in der klinischen Routine möglich.

6 Literaturverzeichnis

- Bahşi I, Orhan M, Kervancıoğlu P (2021): The Confusion of Determining the Landmark in the Craniofacial Soft Tissue Analyzes: Nasion or Sellion? *J Craniofac Surg* 32, e602-603
- Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns C (2002): Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics* 33, 239–41
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T (1978): Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 187, 1–7
- Bhushan V, Paneth N (1991): The reliability of neonatal head circumference measurement. *J Clin Epidemiol* 44, 1027–1035
- Bouyssi-Kobar M, du Plessis AJ, McCarter R, Brossard-Racine M, Murnick J, Tinkleman L, Robertson RL, Limperopoulos C (2016): Third Trimester Brain Growth in Preterm Infants Compared With In Utero Healthy Fetuses. *Pediatrics* 138, e20161640
- Burkhardt W, Schneider D, Hahn G, Konstantelos D, Maas HG, Rüdiger M (2019): Non-invasive estimation of brain-volume in infants. *Early Hum Dev* 132, 52–57
- Cheong JLY, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, Bear MJ, Inder TE, Doyle LW (2008): Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 121, e1534-1540
- Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, Binenbaum G, Blair M, Peter Campbell J, Capone A, et al. (2021): International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology* 128, e51–e68
- Clouchoux C, Guizard N, Evans AC, du Plessis AJ, Limperopoulos C (2012): Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 206, 173.e1–8
- Collett B, Wallace E, Kartin D, Cunningham M, Speltz M (2019): Cognitive Outcomes and Positional Plagiocephaly. *Pediatrics* 143, e20182373
- Deeg KH, Staudt F, von Rohden L (1999): Classification of intracranial hemorrhage in premature infants. *Ultraschall Med* 20, 165–170
- Dieks JK, Jünemann L, Hensel KO, Bergmann C, Schmidt S, Quast A, Horn S, Sigler M, Meyer-Marcotty P, Santander P (2022): Stereophotogrammetry can feasibly assess „physiological“ longitudinal three-dimensional head development of very preterm infants from birth to term. *Sci Rep* 12, 8940
- Fenton TR, Kim JH (2013): A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 13, 59
- Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, Ehrenkranz RA, Senterre T (2018): An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants-Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr* 196, 77–83
- Gui L, Loukas S, Lazeyras F, Hüppi P, Meskaldji D, Borradori Tolsa C (2019): Longitudinal study of neonatal brain tissue volumes in preterm infants and their ability to predict neurodevelopmental outcome. *Neuroimage* 185, 728–741

- Hahn FJ, Chu WK, Cheung JY (1984): CT measurements of cranial growth: normal subjects. *AJR Am J Roentgenol* 142, 1253–1255
- Hickey L, Burnett A, Spittle A, Roberts G, Anderson P, Lee K, Doyle L, Cheong J (2021): Extreme prematurity, growth and neurodevelopment at 8 years: a cohort study. *Arch Dis Child* 106, 160–166
- Ifflaender S, Rüdiger M, Konstantelos D, Wahls K, Burkhardt W (2013a): Prevalence of head deformities in preterm infants at term equivalent age. *Early Hum Dev* 89, 1041–1047
- Ifflaender S, Rüdiger M, Koch A, Burkhardt W (2013b): Three-Dimensional Digital Capture of Head Size in Neonates – A Method Evaluation. *PLoS One* 8, e61274
- Ifflaender S, Rüdiger M, Konstantelos D, Lange U, Burkhardt W (2014): Individual course of cranial symmetry and proportion in preterm infants up to 6 months of corrected age. *Early Hum Dev* 90, 511–515
- Ifft D, Engstrom J, Meier P, Kavanaugh K, Yousef C (1990): Reliability of head circumference measurements for preterm infants. *Neonatal Netw* 8, 41–6
- Jaekel J, Sorg C, Baeuml J, Bartmann P, Wolke D (2019): Head Growth and Intelligence from Birth to Adulthood in Very Preterm and Term Born Individuals. *J Int Neuropsychol Soc* 25, 1253–9
- Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, Dyet L, Saeed N, Stark J, Maalouf E, Duggan P, Ajayi-Obe M, Hajnal J, et al. (2006): Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med* 3, e265
- Kawasaki Y, Yoshida T, Matsui M, Hiraiwa A, Inomata S, Tamura K, Makimoto M, Oishi K (2019): Clinical Factors That Affect the Relationship between Head Circumference and Brain Volume in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Neuroimaging* 29, 104–110
- Kriewall TJ, McPherson GK, Tsai AC (1981): Bending properties and ash content of fetal cranial bone. *J Biomech* 14, 73–79
- Kuban KCK, Allred EN, O’Shea TM, Paneth N, Westra S, Miller C, Rosman NP, Leviton A (2009): Developmental correlates of head circumference at birth and two years in a cohort of extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 155, 344-349.e1–3
- Maunu J, Parkkola R, Rikalainen H, Lehtonen L, Haataja L, Lapinleimu H, PIPARI Group (2009): Brain and ventricles in very low birth weight infants at term: a comparison among head circumference, ultrasound, and magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 123, 617–626
- McCarty DB, Peat JR, Malcolm WF, Smith PB, Fisher K, Goldstein RF (2017): Dolichocephaly in Preterm Infants: Prevalence, Risk Factors, and Early Motor Outcomes. *Am J Perinatol* 34, 372–378
- McPherson GK, Kriewall TJ (1980): The elastic modulus of fetal cranial bone: a first step towards an understanding of the biomechanics of fetal head molding. *J Biomech* 13, 9–16
- Medina-Alva P, Duque KR, Zea-Vera A, Bellomo S, Cárcamo C, Guillen-Pinto D, Rivas M, Tori A, Zegarra J, Cam L, et al. (2019): Combined predictors of neurodevelopment in very low birth weight preterm infants. *Early Hum Dev* 130, 109–115
- Moss ML, Young RW (1960): A functional approach to craniology. *Am J Phys Anthropol* 18, 281–292

- Neubauer V, Griesmaier E, Pehböck-Walser N, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U (2013): Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome. *Acta Paediatr* 102, 883–888
- Ortinau C, Neil J (2015): The neuroanatomy of prematurity: normal brain development and the impact of preterm birth. *Clin Anat* 28, 168–183
- Padilla N, Alexandrou G, Blennow M, Lagercrantz H, Ådén U (2015): Brain Growth Gains and Losses in Extremely Preterm Infants at Term. *Cereb Cortex* 25, 1897–1905
- Richtsmeier J, Flaherty K (2013): Hand in glove: brain and skull in development and dysmorphogenesis. *Acta Neuropathol* 125
- Rivas-Fernandez M, Roqué I Figuls M, Diez-Izquierdo A, Escribano J, Balaguer A (2016): Infant position in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 11, CD003668
- Santander P, Quast A, Hubbert J, Horn S, Meyer-Marcotty P, Küster H, Dieks JK (2020): Three-dimensional head shape acquisition in preterm infants - Translating an orthodontic imaging procedure into neonatal care. *Early Hum Dev* 140, 104908
- Santander P, Quast A, Hubbert J, Juenemann I, Horn S, Hensel KO, Meyer-Marcotty P, Dieks JK (2021): Stereophotogrammetric head shape assessment in neonates is feasible and can identify distinct differences between term-born and very preterm infants at term equivalent age. *Sci Rep* 11, 21155
- Sicard M, Nusinovici S, Hanf M, Muller J, Guellec I, Ancel P, Gascoin G, Rozé J, Flamant C (2017): Fetal and Postnatal Head Circumference Growth: Synergetic Factors for Neurodevelopmental Outcome at 2 Years of Age for Preterm Infants. *Neonatology* 112, 122–129
- Speltz ML, Collett BR, Stott-Miller M, Starr JR, Heike C, Wolfram-Aduan AM, King D, Cunningham ML (2010): Case-control study of neurodevelopment in deformational plagiocephaly. *Pediatrics* 125, e537-542
- Sweeney JK, Gutierrez T (2002): Musculoskeletal implications of preterm infant positioning in the NICU. *J Perinat Neonatal Nurs* 16, 58–70
- The International Neonatal Network (1993): The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *The Lancet* 342, 193–198
- Uchio Y, Shima N, Nakamura K, Ikai T, Nitta O (2020): Effects of continued positioning pillow use until a corrected age of six months on cranial deformation and neurodevelopment in preterm infants: A prospective case-control study. *Early Hum Dev* 148, 105137
- Vermeulen MJ, Burkhardt W, Fritze A, Roelants J, Mense L, Willemsen S, Rüdiger M (2021): Reference Charts for Neonatal Cranial Volume Based on 3D Laser Scanning to Monitor Head Growth. *Front Pediatr* 9, 654112
- Voigt M, Rochow N, Schneider KTM, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, Wittwer-Backofen U, Straube S, Olbertz D (2014): New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol* 218, 210–217
- Walsh MC, Kliegman RM (1986): Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 33, 179–201

- Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, et al. (2004): Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 114, 1305–1311
- Wang S, Fan P, Xiong D, Yang P, Zheng J, Zhao D (2018): Assessment of neonatal brain volume and growth at different postmenstrual ages by conventional MRI. *Medicine (Baltimore)* 97, e11633
- Wilbrand JF, Wilbrand M, Pons-Kuehnemann J, Blecher JC, Christophis P, Howaldt HP, Schaaf H (2011): Value and reliability of anthropometric measurements of cranial deformity in early childhood. *J Craniomaxillofac Surg* 39, 24–29
- Wilbrand JF, Schmidtberg K, Bierther U, Streckbein P, Pons-Kuehnemann J, Christophis P, Hahn A, Schaaf H, Howaldt HP (2012): Clinical classification of infant nonsynostotic cranial deformity. *J Pediatr* 161, 1120–1125
- Willis S, Hsiao R, Holland RA, Lee K, Pitetti K (2019): Measuring for nonsynostotic head deformities in preterm infants during NICU management: A pilot study. *Early Hum Dev* 131, 56–62
- Wu ZF, Fan QL, Ming L, Yang W, Lv KL, Chang Q, Li WZ, Wang CJ, Pan QM, He L, et al. (2021): A comparative study between traditional head measurement and structured light three-dimensional scanning when measuring infant head shape. *Transl Pediatr* 10, 2897–2906

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. dent. Philipp Meyer-Marcotty, Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie der Universitätsmedizin Göttingen, für die freundliche Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas und die hervorragende Betreuung bedanken.

Herrn Prof. Dr. Matthias Sigler danke ich ganz herzlich für die wissenschaftliche Zweitbetreuung und die fachliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Jana-Katharina Dieks und Frau Dr. Petra Maria Santander Martinez für die ausgezeichnete und sehr engagierte Anleitung und Betreuung.

Danken möchte ich außerdem der Poliklinik für Kieferorthopädie und der Klinik für pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie der Universitätsmedizin Göttingen für die gute Kooperation, die diese Arbeit ermöglicht hat.

