

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,
Sozialpädiatrie)

**Ein neuer Ansatz zur automatisierten Analyse von
Kopf-und Gehirnumfang an MR-Datensätzen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Klischat, Jasmin, geb. Ehlen

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann

Tag der Disputation: 28.08.2024

In Erinnerung an Marie-Luise Hudelmaier (geb. Neugebauer) (20.11.1924)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Definition Kopfumfang	1
1.2 Messmethoden des Kopfumfangs	1
1.2.1 Pränatal: sonographische Messung	2
1.2.2 Postnatal: manuelle Maßband-Messung	3
1.2.3 Postnatal: dreidimensionale digitale Messmethoden	3
1.3 Vor- und Nachteile der manuellen Maßband-Messung	4
1.3.1 Vorteile	4
1.3.2 Nachteile	5
1.4 Klinische Anwendung und Bedeutung	6
1.4.1 Pädiatrische Vorsorgeuntersuchungen	6
1.4.2 Mikrozephalie	7
1.4.3 Makrozephalie	8
1.5 Intrakranielles Volumen	10
1.5.1 Definition	10
1.5.2 Messmethoden	10
1.5.3 Klinische Anwendung und Bedeutung	12
1.6 Magnetresonanztomographie	13
1.7 Ziele und Hypothesen der Arbeit	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Datensätze	16
2.2 Definitionen	17
2.3 Datenverarbeitung	19
2.3.1 Datenvorbereitung	19
2.3.2 Verarbeitung mittels Algorithmus	20
2.3.3 Statistische Auswertung	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Validität	25
3.1.1 Vergleich verschiedener Messvarianten	25
3.1.2 Goldstandard versus MRT-Algorithmus als Funktion des Alters	26
3.1.3 Sonographische Kopfumfangsformeln	27

3.2 Reliabilität.....	29
3.3 Plausibilität: Kopf-und Gehirnumfang.....	30
3.4 Intrakranielles Volumen.....	33
4 Diskussion	36
4.1 Validität.....	36
4.1.1 Vergleich verschiedener Messvarianten.....	36
4.1.2 Goldstandard versus MRT-Algorithmus als Funktion des Alters	38
4.1.3 Sonographische Kopfumfangsformeln	39
4.2 Reliabilität.....	41
4.3 Plausibilität: Kopf-und Gehirnumfang.....	43
4.4 Intrakranielles Volumen.....	45
4.5 Stärken und Limitationen der Studie	48
4.6 Mögliche Extensionen	49
4.7 Schlussfolgerung.....	50
5 Zusammenfassung	52
6 Literaturverzeichnis.....	54
7 Anhang	67
7.1 Beispielhafte Ergebnisdarstellung	67
7.2 Auflistung der Probanden-IDs.....	68
8 Erklärung zum Eigenanteil.....	72
9 Danksagung	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Referenz-Gehirn & Referenz-Kopf mit Markierung der Regions of interest (ROIs).	18
Abbildung 2: Referenzkopf Umfangsmessung (axiale Schnittebene).	22
Abbildung 3: Goldstandard (manuell gemessener Kopfumfang) versus MRT-Algorithmus als Funktion des Alters im Validierungsdatensatz (n=140).	27
Abbildung 4: Sonographische Kopfumfangsformeln als Funktion des Alters im Vergleich (n=140).	28
Abbildung 5: Test-Retest-Datensatz (jeweils 40 MR-Datensätze von 3 Probanden).	30
Abbildung 6: Kopf-und Gehirnumfang als Funktion des Alters.	31
Abbildung 7: Kopf-und Gehirnumfang als Funktion des Alters nach Geschlecht aufgeteilt.	33
Abbildung 8: Kopfumfang und intrakranielles Volumen (TIV) als Funktion des Alters.	34
Abbildung 9: Kopfumfang und intrakranielles Volumen (TIV) als Funktion des Alters nach Geschlecht aufgeteilt.	35
Abbildung 10: Beispielhafte Ergebnisdarstellung inklusive Kopfumfangsperzentile.....	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Zusammensetzung des Gesamtdatensatzes.	17
Tabelle 2: Test-Retest-Datensatz Charakteristika der Probanden.	17
Tabelle 3: Übersicht der verschiedenen sonographischen Kopfumfangsformeln.	19
Tabelle 4: Vergleich der drei Messvarianten - Ansatz ohne Anwendung eines Filters.	25
Tabelle 5: Vergleich der drei Messvarianten - Ansatz unter Anwendung des Savitzky-Golay-Filters.	25
Tabelle 6: Vergleich der fünf sonographischen Kopfumfangsformeln. Validierungsdatensatz (n=140).	28
Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Test-Retest-Datensatzes	29

Abkürzungsverzeichnis

BDP	Biparietaler Diameter (maximale Breite des Kopfes)
BESS	Benigne Erweiterung der externen Liquorräume im Säuglingsalter (benign enlargement of the subarachnoid spaces)
cm	Zentimeter
CMIND	Cincinnati MR Imaging of Neurodevelopment study
et al.	Und andere (lat. et alii, et aliae)
fCONN	1000 functional connectome study
HC	Kopfumfang (engl. head circumference)
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (engl. intraclass correlation coefficient)
IXI	Information eXtraction from Images study
LMIC	Lower and middle income country
MAD	Mittlere absolute Abweichung vom Median (engl. mean absolute deviation)
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NIH	US National Institutes of Health
OFD	Okzipitofrontaler Diameter (maximale Längsausdehnung des Kopfes)
RMS	Quadratisches Mittel (engl. root mean square)
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
T	Tesla (Einheit der magnetischen Feldstärke)
TIV	Intrakranielles Volumen (engl. total intracranial volume)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1 Einleitung

1.1 Definition Kopfumfang

Der Kopfumfang gilt als grundlegender biometrischer Parameter für das Gehirnwachstum sowohl im klinisch pädiatrischen Setting als auch in der Wissenschaft (Sullivan et al., 2014). Kopfumfangsmessungen sind von multidisziplinärem Interesse: für Pädiater, Entwicklungsneurologen, bei Therapieentscheidungen für Mundkiefergesichts-, plastische oder Neurochirurgen und auch für anthropologische Studien (Martini et al., 2018).

Interessanterweise durchläuft der Schädel seine größten strukturellen und geometrischen Veränderungen in den ersten zwei Lebensjahren (Martini et al., 2018). Dies reflektiert erhebliche Veränderungen des Schädelinhalts: Es kommt zur Verdopplung des intrakraniellen Volumens innerhalb der ersten sechs bis neun Lebensmonate und eine weitere Größenzunahme um 20% schließt sich in den darauffolgenden sechs Monaten an (Kamdar et al., 2009). Diese starken Veränderungen lassen sich darauf zurückführen, dass die postnatale Reifung des Gehirns bei Menschen verhältnismäßig lang ist (Neubauer and Hublin, 2012). Angefangen mit einem kleinen Gehirnvolumen bei der Geburt, nimmt das Volumen im Verlauf postnatal deutlich zu, was sich auch im Gewicht niederschlägt (Neubauer and Hublin, 2012). Auch die Form des Kopfes ändert sich: das Verhältnis zwischen biparietalem und okzipitofrontalem Diameter ändert sich vom Neugeborenen- bis ins Erwachsenenalter. Die kraniale Länge nimmt hierbei verhältnismäßig stärker zu als die kraniale Breite (Chae and Rhee, 1976, Nam et al., 2021).

1.2 Messmethoden des Kopfumfangs

Wenn von „Kopfumfang“ die Rede ist, ist in der Regel der maximale Kopfumfang im Sinne des okzipitofrontalen Umfangs gemeint. Die ersten Kopfumfangsmessungen bei Säuglingen wurden 1785 von Dr. Joseph Clarke, einem Arzt in Dublin, schriftlich festgehalten (Clarke, 1788). Er verwendete

damals ein lackiertes Leinen-Maßband, das die Vorteile mit sich brachte, dass das Material vor unterschiedlicher Luftfeuchtigkeit geschützt war und wenig bis gar keine Elastizität aufwies (Clarke, 1788). In den darauffolgenden Jahrhunderten entwickelte sich zunehmend das Bewusstsein dafür, dass die Kopfumfangsmessung bei Geburt eine wichtige Ausgangsgrundlage für die Evaluierung der weiteren kindlichen Entwicklung darstellte (Johnson and Engstrom, 2002). Der Arzt und Wissenschaftler Leslie G. Farkas arbeitete Zeit seines Lebens an der Entwicklung eines empirischen Systems für kraniofaziale Messungen und Festlegung bestimmter anatomischer Landmarken, beispielsweise auch für die Kopfumfangsmessung (Farkas, 1981). Im Folgenden werden die geläufigsten Messmethoden des Kopfumfangs dargestellt.

1.2.1 Pränatal: sonographische Messung

Eine pränatale Messmethode stellt die Sonographie dar. Die Kopfumfangsmessung in utero erfolgt üblicherweise in der transthalämischen Querschnittsebene unter Zuhilfenahme der Ellipsen-Funktion, die sich an der Außenkontur des Kraniums orientiert (Kaindl et al., 2019, Leibovitz et al., 2016).

Alternativ lässt sich der Kopfumfang aus den beiden Diametern des Kopfes bestimmen (Jeanty et al., 1984): Der biparietale Diameter (BPD) stellt die maximale Breite des Kopfes bzw. die kraniale Breite dar, der okzipitofrontale Diameter (OFD) die maximale Längsausdehnung bzw. kraniale Länge. Der BPD wird anhand des äußeren Echos der einen Seite und des inneren Echos der gegenüberliegenden Seite gemessen. Der OFD wird ausgehend von der Mitte der jeweiligen Echokonturen des Kraniums bestimmt (Chervenak et al., 1984, Leibovitz et al., 2016). Die beiden Parameter werden in eine Formel eingesetzt, die den Umfang einer so definierten Ellipse ausgibt. Es existieren verschiedene Formeln mit ähnlichem mathematischen Ansatz (Shields et al., 1987), auf die in Kapitel 2.2 noch eingegangen wird. Zwischen diesen beiden Methoden (Ellipsen-Funktion vs. Zwei-Diameter) bestehen nur minimale Unterschiede, sodass sich kein Vorteil einer Methode gegenüber der anderen zeigen ließ und beide für die klinische Praxis gleichermaßen geeignet sind (Napolitano et al., 2014).

1.2.2 Postnatal: manuelle Maßband-Messung

Die am weitesten verbreitete Methode stellt die manuelle Maßband-Messung dar. Der okzipitofrontale Kopfumfang wird ermittelt, indem das Maßband frontal supraorbital, auf Stirnhöhe und okzipital auf der Protuberantia occipitalis zu liegen kommt (Kaindl et al., 2019). Das Maßband sollte eng anliegen und Strukturen wie Haare und Haut leicht komprimieren (De Onis et al., 2004a). Konsens herrscht laut Kaindl et al. (2019) darüber, dass ein nicht-elastisches Maßband verwendet wird. Nicht-elastische Maßbänder weisen eine signifikant geringere Intra- und Interobserver-Variabilität auf (Thakkar et al., 2017). Ein Metall-Maßband mit automatischem Aufrollsystem wurde wegen seiner robusten und akkuraten Eigenschaften im Rahmen der WHO Multi-Center-Studie verwendet und empfohlen (De Onis et al., 2004a). Weitere Aspekte sind allerdings weniger standardisiert, hierauf wird weiter unten noch eingegangen.

1.2.3 Postnatal: dreidimensionale digitale Messmethoden

Eine vergleichsweise junge Methode zur Bestimmung des Kopfumfanges stellen dreidimensionale digitale Messmöglichkeiten dar. Hierbei sind zum einen Laser-Scanner-Systeme und zum anderen fotografische, dreidimensionale Kamera-Systeme zu nennen. Laser-Scanner-Systeme machen sich dreidimensionale Scans von Schädel- und Gesichtsoberfläche zunutze (Beaumont et al., 2017). Auch dreidimensional angeordnete Kamera-Systeme können je nach Anordnung der Kameras bis zu 360° und somit den gesamten Kopf einfangen (Heike et al., 2010).

Bei beiden Methoden tragen die Patienten beim Messvorgang eine Nylon-Mütze, um Artefakte aufgrund der Haare zu reduzieren. Insgesamt fallen die Kopfumfangswerte hierbei aufgrund der Haare und der Nylon-Mütze daher etwas größer aus im Vergleich zur Maßbandmethode (Beaumont et al., 2017, Schaaf et al., 2010). Hinzu kommt, dass insbesondere die Scanner-Systeme anfällig für Bewegungsartefakte sind, weswegen die Patientencompliance bei der Untersuchung eine große Rolle spielt; dies limitiert naturgemäß die Anwendbarkeit insbesondere im pädiatrischen Setting. Ein Vorteil der Methode ist die berührungslose Durchführung der Messung, sodass Hand-Scanner

beispielsweise auch bei schlafenden Säuglingen Anwendung finden können (Andrews et al., 2019). Die Präzision der individuellen Messung der Hand-Scanner ist allerdings für die klinische Nutzung noch nicht adäquat genug, sodass weitere Optimierungen der Technologie notwendig sind (Andrews et al., 2019).

1.3 Vor-und Nachteile der manuellen Maßband-Messung

1.3.1 Vorteile

Konsens besteht darin, dass aufgrund der einfachen, schnellen und kostengünstigen Möglichkeit, den Kopfumfang zu messen, diese Methode sinnvoll und hilfreich zur Abschätzung des Gehirnvolumens bei sich entwickelnden Kindern ist (Bartholomeusz et al., 2002, Harris, 2015). Die Messmethode kommt im Vergleich zu bildgebenden Verfahren ohne Strahlenbelastung und ohne Sedierung oder Anästhesie, wie sie bei Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen junger Kinder notwendig ist, aus. Außerdem ist sie schneller und weniger aufwändig als die Kamera- oder gar Laser-basierten Verfahren.

Koshy et al. (2021) betonen die Nützlichkeit der einfachen Kopfumfangsmessung im frühen Kindesalter in sogenannten LMIC Gebieten (LMIC = lower and middle income country). Es werden keine teuren Gerätschaften benötigt, wodurch eine flächendeckende Verfügbarkeit möglich ist. Kinder mit auffälligem Kopfumfang können somit schnell identifiziert werden (Koshy et al., 2021). Ebenso können in diesen Gebieten, in denen eine ausreichende Ernährung im frühen Kindesalter nicht immer gewährleistet ist, durch die Kopfumfangsmessung Rückschlüsse auf den Ernährungsstatus des Kindes gezogen werden (Maiti et al., 2012). Allerdings ist anzumerken, dass unter allen anthropometrischen Messungen (Gewicht, Körpergröße, BMI, Hautfaldendicke, Oberarmumfang) der Kopfumfang einen weniger sensitiven Indikator für den kurzzeitigen Ernährungszustand darstellt (Maiti et al., 2012). Dies deswegen, da dem Gehirnwachstum biologisch ein hoher Stellenwert zukommt, sodass auch in Zeiten von Mangelernährung das

normale Gehirnwachstum zumindest eine gewisse Zeit lang aufrechterhalten werden kann und erst spät abknickt (Maiti et al., 2012).

1.3.2 Nachteile

Mehrere Aspekte sind bei der Maßband-Messung problematisch. Zum einen gibt es keine konsentierten, standardisierten Richtlinien zur Messung des Kopfumfangs (Sullivan et al., 2014). Während beispielsweise die WHO in ihrem Messprotokoll das Anlegen des Maßbandes direkt oberhalb der Augenbrauen empfiehlt (De Onis et al., 2004b), weist Wright et al. (2011) darauf hin, dass diese Position nicht immer die größte okzipitofrontale Ausdehnung des Kopfes widerspiegelt. Dies zeigt sich beispielsweise in der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), die als anterioren Messort des Maßbandes die Stirnmitte angibt (Robert Koch-Institut, 2013). In den kraniofazialen anthropometrischen Arbeiten von Farkas wurde der Kopfumfang bestimmt, indem das Maßband durch die beiden anatomischen Landmarken Glabella und Opisthokranion verlief (Farkas, 1981, Farkas, 1994). Die Glabella ist allerdings definiert als prominentester Mittellinien-Punkt zwischen den Augenbrauen (Farkas, 1981) und liegt damit kaudaler als beispielsweise die Stirnmitte. Somit dürfte auch bei dieser Positionierung des Maßbandes nicht zwangsläufig die größte okzipitofrontale Ausdehnung des Kopfes erfasst werden.

Zum anderen wird die Messung durch individuelle Unterschiede bezüglich Kopfform, Haaren und Kooperation des zu Untersuchenden, sowie von Seiten des Untersuchers in Bezug auf den Messort und die Straffheit des angelegten Maßbandes erschwert (Sullivan et al., 2014).

Aufgrund dieser Unsicherheiten gibt es die Empfehlung, die Messung mehrmals hintereinander durchzuführen und daraus den Mittelwert zu bestimmen (Kaindl et al., 2019, Harris, 2015), um ein repräsentativeres Ergebnis zu erhalten. Bezüglich der Anzahl der Messwiederholungen gibt es keine Vorgaben, und auch nicht, ob aus diesen der Mittelwert oder der Maximalwert Anwendung findet. In der Literatur wird die Berechnung des Mittelwerts beispielsweise bei Sullivan et al. (2014) (aus zwei Messungen), im Rahmen der WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS) (Group and de Onis (2006) (aus zwei Messungen)

sowie bei Šimič Klarić et al. (2014) (aus drei Messungen) verwendet. Hsieh et al. (2016) nutzten hingegen den Maximalwert (aus zwei Messungen), Wright and Emond (2015) sowie Catena et al. (2019) den aus drei Messungen. Häufig findet allerdings die genaue praktische Vorgehensweise bei der Kopfumfangsmessung in Studien keine Erwähnung (Bartholomeusz et al., 2002, Bhushan and Paneth, 1991).

Ebenso gibt die ALSPAC-Studie (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) zu bedenken, dass in den meisten Fällen ein gemessener kleiner Kopfumfang auf Messfehler zurückzuführen ist (Wright and Emond, 2015). Ifflaender et al. (2013) thematisieren die mangelnde Aussagekraft des ermittelten Wertes: Die normale zweidimensionale Kopfumfangsmessung ist nicht in der Lage, Kopfdeformitäten, wie sie beispielsweise bei Frühgeborenen häufiger vorkommen, adäquat wiederzugeben, sodass Säuglinge mit gleichem Kopfumfang dennoch unterschiedliche Gehirn-Gesamtvolumina aufweisen können.

Darüber hinaus gibt es verschiedene Normwert-Kurven, die beim Auswerten des gemessenen Kopfumfanges Verwendung finden, sodass auch hier keine Einheitlichkeit vorherrscht (Kaindl et al., 2019). Außerdem sind die verschiedenen Normwert-Kurven nicht universell für alle Kinder einsetzbar. Die Standardkurven der WHO (World Health Organization, 2007) sind beispielsweise nicht für Kinder aus Industrieländern geeignet, da diese im Durchschnitt einen größeren Kopfumfang aufweisen (Baxter, 2011, Wright et al., 2011). Auch für bestimmte Patientengruppen (wie Kinder mit einer Trisomie 21 (Hoffmann, 2014)) oder für bestimmte Ethnien (Janssen et al., 2007) wurden bereits eigene Kurven erstellt, um eine solche Verfälschung zu vermeiden.

1.4 Klinische Anwendung und Bedeutung

1.4.1 Pädiatrische Vorsorgeuntersuchungen

Die Kopfumfangsmessung kommt bereits pränatal im Rahmen der sonographischen Untersuchung zur klinischen Anwendung. Der gemessene Kopfumfang fließt dabei in verschiedene Formeln zur fetalen Gewichtsschätzung

ein, zusammen mit anderen Parametern, wie beispielsweise dem Bauchumfang und der Femurlänge (Combs et al., 1993, Hadlock et al., 1984, Hadlock et al., 1985, Jordaan and Dunn, 1978, Ott et al., 1986, Scott et al., 1996).

Postnatal findet die manuelle Kopfumfangsmessung im Rahmen der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen statt. Die Empfehlungen hierzu variieren von Land zu Land. In Deutschland wird die Kopfumfangsmessung routinemäßig von der U2- bis zur U7-Untersuchung empfohlen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021). Die U2 soll kurz nach Geburt, die U7-Untersuchung sollte zwischen dem 21. und 24. Lebensmonat erfolgen. Die American Academy of Pediatrics empfiehlt die Kopfumfangsmessung als Routine-Untersuchung im Rahmen der vollständigen körperlichen Untersuchung zehnmalig innerhalb der ersten zwei Lebensjahre (Hagan, 2017). In Großbritannien hingegen wird die Routine-Messung lediglich unmittelbar nach der Geburt sowie nach acht Wochen empfohlen (The Child Health Support Group, 2005). In Norwegen wiederum wird die Kopfumfangsmessung im Rahmen der regulären, obligatorischen Untersuchungen im Gesundheitszentrum innerhalb des ersten Lebensjahres durchgeführt (Wiig et al., 2017).

Die erhobenen Kopfumfangswerte werden schließlich in alters- und geschlechtsadaptierte Wachstumskurven eingetragen und bilden bei regelmäßiger Eintragung einen Langzeitverlauf ab. Im deutschsprachigen Raum finden vor allem Perzentilenkurven Anwendung, während im angelsächsischen/anglo-amerikanischen Raum Standardabweichungen betrachtet werden. Perzentilenverschiebungen innerhalb des Normbereichs sind häufig und spiegeln hauptsächlich Messfehler wider. In der Studie von Wright and Emond (2015) kam es lediglich bei 0,5% zu einer fortwährenden Perzentilenverschiebung über den Normbereich hinaus.

1.4.2 Mikrozephalie

Eine einheitliche Definition sowohl auf internationaler als auch auf nationaler Ebene existiert bislang nicht. Im deutschsprachigen Raum wird eine Mikrozephalie als Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile definiert (Von der Hagen et al., 2014). Im angelsächsischen/angloamerikanischen Raum hingegen

liegt eine Mikrozephalie vor, sobald der Kopfumfang um mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts (-2SD) liegt, adaptiert an Alter, Geschlecht und Ethnizität (Von der Hagen et al., 2014, Harris, 2015). Diese Abweichung entspricht der 2,27. Perzentile. Darüber hinaus gibt es Autoren, die die Grenze erst bei drei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts (-3SD) ansetzen und wiederum andere, die die Mikrozephalie in zwei Schweregrade einteilen: Eine leichtere Form zwischen -2SD und -3SD und eine schwerere Form bei Kopfumfangsmessungen, die mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert abweichen (Kaindl et al., 2019).

Eine Mikrozephalie kann bereits bei der Geburt, im Sinne einer primären Mikrozephalie, oder postnatal, im Sinne einer sekundären Mikrozephalie, auftreten. Des Weiteren lässt sich die Mikrozephalie in eine proportionale und disproportionale Form unterteilen. Bei letzterer liegt eine isolierte Mikrozephalie vor, bei der Körperlänge und/oder Körpergewicht oberhalb der dritten Perzentile für Alter und Geschlecht liegen. Die Mikrozephalie geht mit einem reduzierten Gehirnvolumen einher und korreliert mit intellektuellen und/oder motorischen Einschränkungen (Von der Hagen et al., 2014). Die Ätiologie der Mikrozephalie ist sehr heterogen. Genetische Ursachen, darunter numerische chromosomale Aberrationen (z.B. Trisomien), monogenetische Syndrome mit autosomal dominanter (z.B. Cornelia de Lange Syndrom), autosomal rezessiver (z.B. Warburg Mikro Syndrom) oder x-chromosomaler (z.B. Rett Syndrom) Vererbung, spielen ebenso eine Rolle wie perinatale Gehirnverletzungen, intrauterine Infektionen und Teratogene (Von der Hagen et al., 2014, Woods, 2004). Da es sich um eine Normalverteilung handelt muss aber auch bei einigen Kindern mit sehr kleinem Kopf eine funktionell irrelevante Normvariante angenommen werden, so dass eine Mikrozephalie nicht zwingend eine intellektuelle Beeinträchtigung mit sich bringen muss.

1.4.3 Makrozephalie

Eine Makrozephalie (auch Makrokranie) stellt ein relativ häufiges klinisches Bild dar und betrifft bis zu 5% der pädiatrischen Bevölkerung (Medina et al., 2001). Sie ist klinisch definiert als ein Kopfumfang, der größer als zwei

Standardabweichungen über dem Mittelwert (+2 SD) oder größer als die alters- und geschlechtsspezifische 97. Perzentile ist (Nellhaus, 1968). Die Ursachen für eine Makrozephalie sind sehr heterogen. Von einer Makrozephalie ist eine Megalenzephalie zu unterscheiden. Unter letzterer versteht man einen Zustand, bei dem Größe und Gewicht des Gehirns mehr als zwei Standardabweichungen über der Norm liegen (Sohn and Holzgreve, 2012). Während zwischen Mikrozephalie und Mikrenzephalie (ein besonders kleines Gehirn) ein enger Zusammenhang besteht, ist die Megalenzephalie hingegen nur eine mögliche Ursache für eine Makrozephalie (Accogli et al., 2022). Eine Makrozephalie geht also nicht zwangsläufig mit einem vergrößerten Gehirn einher.

Zwei häufige Gründe für eine Makrozephalie (Accogli et al., 2022) sind Liquorzirkulationsstörungen oder metabolische Erkrankungen. An Erkrankungen, die aufgrund einer Liquor-Expansion entstehen und typischerweise mit einer Makrozephalie einhergehen, sind die benigne Erweiterung der externen Liquorräume im Säuglingsalter (BESS, engl. benign enlargement of the subarachnoid spaces) sowie der Hydrozephalus zu nennen (Zahl et al., 2011, Breuning-Broers et al., 2014). Die metabolische Makrozephalie lässt sich wiederum in drei Hauptgruppen unterteilen: Störungen des Stoffwechsels organischer Säuren, lysosomale Speichererkrankungen sowie Leukenzephalopathien (Tan et al., 2018). Auf die metabolische Makrozephalie wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen.

Die BESS stellt die häufigste Ursache für eine Makrozephalie im Kindesalter mit einer geschätzten Inzidenz von 0,4 auf 1000 Lebendgeburten dar (Wiig et al., 2017). Sie ist unter weiteren Bezeichnungen bekannt, wie beispielsweise dem benignen externen Hydrozephalus. Eine Theorie zur Pathogenese besagt, dass unreife Arachnoidalzotten nicht im ausreichenden Maße in der Lage sind, den Liquor zu absorbieren (Zahl et al., 2011). In Folge dessen entwickelt sich das Hauptsymptom in den ersten Lebensmonaten: Der auffällig große Kopfumfang beziehungsweise eine besonders schnelle Zunahme des Kopfumfangs (definiert als Überschreiten von mindestens zwei Perzentilen). Diagnostisch sind folgende neurobildgebenden Merkmale charakteristisch: Ein erweiterter Subarachnoidalraum, insbesondere im Bereich des Frontallappens, eine

erweiterte frontale Interhemisphären-Fissur sowie normale oder moderat erweiterte Ventrikel (Maytal et al., 1987). Die Mehrheit der Kinder zeigen keine klinischen Zeichen oder Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks und sind physisch, neurologisch und in ihrer Entwicklung bei Folgeuntersuchungen unauffällig (Accogli et al., 2022). Die Erkrankung wird insgesamt als selbstlimitierend angesehen, mit einem schnellen Anstieg des Kopfumfangs um das Alter von 6 Monaten, einer Stabilisierung um das Alter von 18 Monaten und einem spontanen (relativen) Rückgang um das Alter von 3 Jahren (Zahl et al., 2019b). Ein Teil der Kinder und Jugendlichen, die eine BESS im Säuglingsalter zum Teil mit temporären Entwicklungsverzögerungen (sprachlich, grobmotorisch) aufwiesen, zeigen dennoch Probleme in ihrer Entwicklung, in sozialen wie auch kognitiven Fähigkeiten (Zahl et al., 2019a). Eine chirurgische oder temporär medikamentöse Therapie erfolgt aber insgesamt nur selten und wird üblicherweise auch nicht empfohlen (Zahl et al., 2011, Wiig et al., 2017).

1.5 Intrakranielles Volumen

1.5.1 Definition

Das intrakranielle Volumen (TIV, engl. total intracranial volume) besteht definitionsgemäß aus dem Gesamtgehirnvolumen und dem intrakraniellen Liquorvolumen (Courchesne et al., 2000). Das Gesamtgehirnvolumen wiederum setzt sich zusammen aus dem gesamten Hirnstamm, dem Infundibulum, der Hypophyse, dem Cerebellum sowie dem subkortikalen und cerebralen Parenchym. Das Liquorvolumen umfasst den Liquor in den Ventrikeln und im Subarachnoidalraum.

1.5.2 Messmethoden

Das intrakranielle Volumen konnte in Zeiten, in denen noch keine akkuraten bildgebenden Technologien wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung standen, anhand zweier Methoden abgeschätzt werden. Die erste Methode umfasst anthropometrische Messungen, deren Ergebnisse in eine Formel eingesetzt werden. Parameter, die in diese Formel einfließen, sind die maximale Kopflänge (L), die maximale

Kopfbreite (W) sowie die aurikuläre Höhe (H). Es existieren verschiedene Formeln, exemplarisch seien die von Sahin et al. (2007) genutzten Formeln genannt:

$$\text{Männer: } V = 0,337 \times L \times W \times H + 406,01 \text{ cm}^3$$

$$\text{Frauen: } V = 0,400 \times L \times W \times H + 206,60 \text{ cm}^3$$

Die zweite Methode bezieht sich auf Messungen bestimmter Parameter anhand von Röntgenbildern des Schädels. Dabei fließen folgende Parameter in eine Formel: Interne Länge (L), interne Höhe (H), Diameter von Bregma bis zur Fossa cranialis posterior (B) sowie die Weite (W). Ein weiteres Beispiel ist die von Bergerhoff aufgestellte Formel (Manjunath, 2002):

$$V = (L/2) \times (H + B/4) \times (W/2) \times 0,51 \times 8 \text{ cm}^3$$

Ebenso wie für den Kopfumfang gibt es auch für das intrakranielle Volumen die dreidimensionale Fotografie (Seeberger et al., 2016, Tu et al., 2020). Durch synchronisierte Kamerasysteme entsteht eine 360° Sicht. Die Methode zeichnet sich dadurch aus, dass sie ohne Strahlenbelastung und ohne Sedierung oder Anästhesie auskommt und zeitsparend, nichtinvasiv sowie nicht-ionisierend ist. Die Nachteile liegen in der aktuell noch geringeren Verfügbarkeit von dreidimensionaler Fotografie und der entsprechenden Ausstattung im Vergleich zu anderen Methoden.

Durch bildgebende Technologien sind mittlerweile akkuratere Bestimmungen möglich. Die beiden stereologischen Methoden Punktzählung und Planimetrie bedienen sich CT-Aufnahmen. Bei der Punktzählung werden dünne koronare Schichten (z.B. 10mm) auf Folie gedruckt und mit einem transparenten, quadratischen Rastergitter versehen. Die Fläche der Schicht und letztendlich das Volumen wird durch Einsetzen der verschiedenen Parameter (Schichtdicke, Abstand zwischen den Rasterpunkten, Anzahl der Rasterpunkte innerhalb des intrakraniellen Raums) in eine Formel bestimmt (Sahin et al., 2007). Bei der Planimetrie werden die inneren Grenzen des Schädels auf jeder CT-Schicht manuell eingezeichnet. Im nächsten Schritt kalkuliert eine Software automatisch die eingeschlossenen Pixel und bestimmt dadurch eine Fläche. Die Summe der

Flächen wird mit der Schichtdicke multipliziert und ergibt schließlich das intrakranielle Volumen (Sahin et al., 2007). Die Planimetrie stellt somit eine semiautomatisierte Methode dar, wie sie auch in anderen CT-oder MRT-Studien Anwendung findet (Kamdar et al., 2009, Caspi et al., 2020, Sgouros et al., 1999). Durch die Segmentierung von MR-Bildern in verschiedene Gewebeklassen (graue Substanz, weiße Substanz, Liquor und verschiedene Nicht-Hirn-Gewebeklassen) ist auch eine automatisierte Analyse möglich, da die resultierenden Gewebekarten eine Wahrscheinlichkeit für das entsprechende Gewebe darstellen. Hieraus ist wiederum in Kombination mit der räumlichen Auflösung auch eine automatisierte Volumenbestimmung möglich (Malone et al., 2015). Dies ist der Ansatz, der auch in dieser Studie genutzt wird.

1.5.3 Klinische Anwendung und Bedeutung

Das intrakranielle Volumen ermöglicht, Messungen des gesamten Gehirns oder regionaler Volumina in Bezug auf die Kopfgröße zu normalisieren (Whitwell et al., 2001). So lassen sich in Querschnittstudien interindividuelle Unterschiede reduzieren und in Längsschnittstudien kleine Unterschiede zwischen seriellen Bildern minimieren.

Im pädiatrischen Kontext spielt das intrakranielle Volumen eine Rolle bei der Evaluation des Outcomes nach einer chirurgischen Behandlung (zum Beispiel bei Kraniosynostosen) (Tu et al., 2020). Bisher werden allerdings bei Studien, die das intrakranielle Volumen von z.B. Patienten mit Kraniosynostose untersuchen, häufig als Referenzgruppe historische Populationsgruppen herangezogen, deren Validität unklar ist (Seeberger et al., 2016).

Ausgehend von der diskutierten Annahme, dass das intrakranielle Volumen im Erwachsenenalter konstant bleibt (Courchesne et al., 2000), könnte die intrakranielle Volumenbestimmung bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen einen zuverlässigen Anhaltspunkt für die prämorbidie Gehirngröße geben (Malone et al., 2015).

1.6 Magnetresonanztomographie

Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie fußt auf den Arbeiten zur magnetischen Kernresonanz von Felix Bloch sowie Edward Mills Purcell und dessen Team (Bloch, 1946, Purcell et al., 1946). Ab den 1970er Jahren trugen die Arbeiten von Peter Mansfield und Paul C. Lauterbur maßgeblich zur Weiterentwicklung der magnetischen Kernresonanz in Richtung bildgebender Methode bei (Mansfield, 1977, Lauterbur, 1973).

Die MRT beruht auf dem Phänomen, dass Atomkerne mit ungerader Summe aus Protonen und Neutronen einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Spin, aufweisen. Im menschlichen Körper kommt ein Element mit dieser Eigenschaft besonders häufig vor: Wasserstoff (^1H), das in großer Zahl gebunden an sowohl Wasser wie auch Fett vorliegt. Solche Atomkerne besitzen ein eigenes magnetisches Moment. Werden sie einem externen Magnetfeld ausgesetzt, werden sie von diesem beeinflusst.

Im alltäglichen Erdmagnetfeld weisen die Wasserstoffatome und deren Kerne keine geordnete Ausrichtung auf, sodass sich ihre magnetischen Momente gegenseitig aufheben. Wird hingegen ein stärkeres Magnetfeld angelegt, wie es im Rahmen einer MRT-Untersuchung der Fall ist (etwa 30.000-fache Erdmagnetfeldstärke bei einem MR-Tomographen mit 1,5 T Feldstärke), wird ein Teil der Wasserstoffkerne entlang der Feldlinien ausgerichtet. Man spricht von Längsmagnetisierung. Dies betrifft nur einen kleinen Teil der Wasserstoffkerne (10 ppm), was allerdings ausreichend für die Bildgebung ist. Die Wasserstoffkerne rotieren dabei in einer bestimmten Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz, die umso höher ausfällt, je stärker das angelegte Magnetfeld ist.

Wird nun ein temporärer elektromagnetischer Impuls orthogonal zur Längsachse des Magnetfelds eingesetzt mit einer Frequenz, die der Larmorfrequenz entspricht, kommt es zu folgenden Wechselwirkungen: Die Wasserstoffkerne, die bisher in Längsrichtung des Magnetfelds ausgerichtet waren (Längsmagnetisierung), werden Richtung Transversalebene ausgelenkt, sodass es zur Transversalmagnetisierung kommt. Dieser Vorgang ist nur durch die Aufnahme von Energie möglich. Sobald der elektromagnetische Impuls sistiert,

nehmen die Atomkerne wieder ihre Ausgangslage in longitudinaler Ausrichtung ein. Dabei wird ein Teil der zuvor aufgenommenen Energie an die Umgebung abgegeben, was mithilfe von Empfängerspulen (in denen eine elektrische Spannung induziert wird) detektiert werden kann. Anhand der Stärke des Signals lassen sich Rückschlüsse auf die Menge und Dichte der Protonen ziehen.

Die longitudinale Relaxationszeit (T1) reflektiert die langsam abnehmende Transversal- und gleichzeitig wieder zunehmende Längsmagnetisierung. Sie gibt Auskunft darüber, wie schnell die Spins nach einer Anregung wieder anregbar sind.

Die Transversal-oder Querrelaxationszeit (T2) reflektiert den Energieaustausch unter den Spins und gibt wieder, wie schnell das MR-Signal nach einer Anregung abklingt. Anzumerken ist, dass T1- und T2-Relaxation gleichzeitig und vollkommen unabhängig voneinander ablaufen. Durch geschickte Wahl von Parametern der Anregung (Zeit zwischen den Anregungen und Zeit bis zur Signalaufnahme) können unterschiedlich gewichtete MR-Bilder aufgenommen werden.

T1-gewichtete Bilder beispielsweise weisen einen hohen Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz auf und sind daher besonders gut für morphometrische Verfahren geeignet, insbesondere für die Bestimmung von Volumina (Gaser, 2005). Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Datensätze liegen ebenfalls in T1-Wichtung vor.

1.7 Ziele und Hypothesen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat die Entwicklung und Evaluation eines automatisierten Algorithmus zur Bestimmung von Kopf- und Gehirnumfang anhand von MRT-Daten gesunder Probanden zum Ziel. Der neuentwickelte Algorithmus soll unter folgenden Aspekten betrachtet werden:

1. Validität:

- a. Vergleich der Messmethodik: gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Verwendung des Mittelwerts, des Medians und

- des Maximalwerts aus mehreren Messungen? Erwartet wird angesichts vorheriger Arbeiten kein signifikanter Unterschied.
- b. Vergleich der Ergebnisse: die Ergebnisse der automatisierten Bestimmung des Kopfumfangs werden mit dem Goldstandard (manuelle Maßband-Messung) verglichen. Erwartet wird eine hohe Korrelation der beiden Ansätze.
 - c. Vergleich mit anderen Ansätzen: Die Anwendbarkeit der pränatal verwendeten, sonographischen Kopfumfangsformeln auf postnatale Probanden soll mit dem Goldstandard (manuelle Maßband-Messung) verglichen werden. Erwartet wird eine hohe Korrelation der verschiedenen Ansätze, aber ein abnehmender Zusammenhang mit zunehmendem Alter.
2. Reliabilität: Erwartet wird eine hohe Stabilität der erzielten Ergebnisse bei wiederholten Messungen.
 3. Plausibilität: Darstellung von Kopf-und Gehirnumfang als Funktion von Alter und Geschlecht.
 - a. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Kopf-und Gehirnumfang als Funktion des Alters. Erwartet wird ein höherer Zusammenhang in den ersten Lebensjahren im Vergleich zum Erwachsenenalter.
 - b. Es besteht ein signifikanter Unterschied der Kopf-und Gehirnumfangswerte zwischen männlichen und weiblichen Probanden.
 4. Darstellung von intrakraniellm Volumen und Kopfumfang als Funktion von Alter und Geschlecht.
 - a. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen intrakraniellm Volumen und Kopfumfang als Funktion des Alters.
 - b. Es besteht ein signifikanter Unterschied des intrakraniellen Volumens zwischen männlichen und weiblichen Probanden.

2 Material und Methoden

2.1 Datensätze

Für die Studie standen insgesamt T1-gewichtete 3D-Datensätze von 2013 gesunden Probanden zur Verfügung. Bei 140 Probanden lagen zusätzlich manuell ermittelte Kopfumfangswerte vor, sodass diese den Validierungsdatensatz als Teil des Gesamtdatensatzes darstellen. Außerdem wurde ein Test-Retest-Datensatz aus 120 Datensätzen von drei gesunden Probanden analysiert.

Der Gesamtdatensatz bestand aus vier Studien-Datensätzen, die in ihrer Gesamtheit ein breites Altersspektrum abdecken. Die Altersspanne reicht von 0 bis 1036 Monaten ($\hat{=}$ 86,3 Jahren), das mittlere Alter lag bei 324 ± 238 Monaten. Für die Altersgruppe der Säuglinge und Kinder wurden die Daten aus der „Study of normal brain development“ der US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) (Evans and Group, 2006) und aus der C-MIND-Studie (Cincinnati MR Imaging of Neurodevelopment study) (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2021) herangezogen. Für Erwachsene wurden Daten aus der fCON- (1000 functionalconnectome study) (fcon_1000, 2021) sowie der IXI-Studie (Information eXtraction from images study) (Biomedical Image Analysis Group, 2021) verwendet. Diese Datensätze sind alle entweder direkt oder nach Registrierung für wissenschaftliche Studien frei verfügbar. Eine detaillierte Auflistung der Probanden-IDs der vier Studien-Datensätze ist dem Anhang zu entnehmen.

Der Gesamtdatensatz umfasste initial 2081 Probanden. Datensätze mit fehlerhafter Segmentierung im Zuge der Datenvorbereitung (siehe Kapitel 2.3.1) wurden ausgeschlossen. Schließlich wurde mit einem Datensatz-Umfang von 2013 Probanden weiter gearbeitet.

Der Validierungsdatensatz ($n=140$, C-MIND-Studie) mit verfügbaren, manuell gemessenen Kopfumfangswerten weist eine Altersspanne von 0 bis 226 Monaten ($\hat{=}$ 18,8 Jahre) auf.

Eine vollständige Übersicht der Charakteristika der in den Studien eingeschlossenen Probanden findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der Zusammensetzung des Gesamtdatensatzes.

	n	Alter [Monate]	männlich/weiblich
Datensatz 1 (NIH)	464	114 ± 57 ; 3-223	230 / 234 (49,6 / 50,4%)
Datensatz 2 (C-MIND)	230	93 ± 58 ; 0-226	103 / 127 (44,8 / 55,2%)
Datensatz 3 (fCON)	770	333 ± 161 ; 96-1020	354 / 416 (46,0 / 54,0%)
Datensatz 4 (IXI)	549	585 ± 199 ; 240-1036	243 / 306 (44,3 / 55,7%)
Gesamt	2013	324 ± 238 ; 0-1036	931 / 1082 (46,2 / 53,8%)

Das Alter ist als Mittelwert ± Standardabweichung sowie Minimum-Maximum angegeben. NIH=National Institutes of Health; C-MIND=Cincinnati MR Imaging of Neurodevelopment study; fCON=1000 functionalconnectome study; IXI=Information eXtraction from images study.

Der Test-Retest-Datensatz besteht aus 120 Datensätzen, die von drei gesunden Probanden stammen, die jeweils 40 Messungen innerhalb eines Zeitraums von 31 Tagen erhielten (Maclaren et al., 2014b). Die Charakteristika dieser drei Probanden ist Tabelle 2 zu entnehmen. Auch dieser Datensatz steht online frei zugänglich zur Verfügung (Maclaren et al., 2014a).

Tabelle 2: Test-Retest-Datensatz Charakteristika der Probanden.

	Proband 1	Proband 2	Proband 3
Messungen n	40	40	40
Geschlecht	männlich	männlich	weiblich
Alter [Jahre]	26	31	30

Alle Daten liegen in anonymisierter Form vor und eine Rückverfolgbarkeit ist nicht gegeben. Daher ist eine Prüfung durch die Ethik-Kommission gemäß §15 Berufsordnung nicht erforderlich gewesen.

2.2 Definitionen

Für den okzipitofrontalen Umfang des Kopfes sind folgende anatomische Landmarken maßgeblich: Der maximal frontal gelegene Bereich (Glabella), supraorbital, auf Stirnhöhe, sowie der maximal okzipital gelegene Bereich, die Protuberantia occipitalis (Kaindl et al., 2019, De Onis et al., 2004b, Eichorn and Bayley, 1962). Diese Punkte wurden manuell an dem für die räumliche Normalisierung (siehe Kapitel 2.3.2) genutzten Referenzgehirn eingezeichnet. Für die Definition einer Ebene durch diese beiden Punkte wird ein dritter Punkt benötigt: Dieser befindet sich auf gleicher Höhe wie der frontale und okzipitale

Punkt, links oberhalb des Ohres. Auf diese Weise entsteht eine horizontale Ebene, wie sie beispielsweise von Farkas (1981) empfohlen wird. Um alle drei Punkte wurden automatisiert Volumina generiert mit einem Diameter von ± 5 Voxel in jeder Dimension, die sogenannten ROIs (region of interest); sie befinden sich am Referenzkopf auf Höhe der Schicht 47. Abbildung 1 stellt diese anatomischen Landmarken anhand des Referenzgehirns- bzw. -kopfes (Larroque, 2020) dar.

Für die Kopflänge, die den okzipitofrontalen Diameter darstellt, und die Kopfbreite, die den biparietalen Diameter darstellt, werden die jeweils gegenüberliegenden räumlichen Extrempunkte (vorne und hinten, links und rechts) bestimmt.

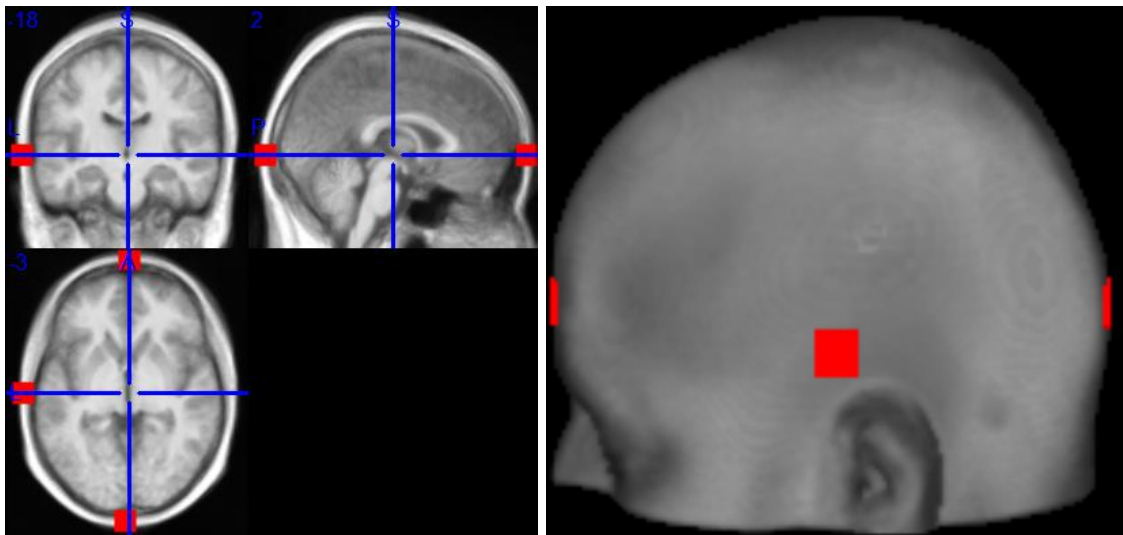


Abbildung 1: Referenz-Gehirn & Referenz-Kopf mit Markierung der Regions of interest (ROIs). Linke Abbildung: Referenz-Gehirn: drei ROIs: maximal frontal gelegener Bereich (Glabella), maximal okzipital gelegener Bereich (Protuberantia occipitalis), Bereich oberhalb des linken Ohres; links oben: koronare Schnittebene; rechts oben: sagittale Schnittebene; links unten: axiale Schnittebene; Rechte Abbildung: Referenz-Kopf (Seitenansicht links); ROIs als rote Quadrate dargestellt. Abbildung erstellt mit MRICron (Rorden, 2021).

Aus der Literatur wurden eine Reihe von sonographischen Kopfumfangsformeln für die Überprüfung der Anwendbarkeit auf postnatale Probanden im Vergleich zum Goldstandard (manuelle Maßband-Messung) extrahiert und herangezogen (Tabelle 3):

Tabelle 3: Übersicht der verschiedenen sonographischen Kopfumfangsformeln.

(1)	$HC = 1,57 \times (BPD + OFD)$
(2)	$HC = \pi \times \sqrt{\frac{1}{2}(BPD^2 + OFD^2)}$
(3)	$HC = \pi \times \left[\frac{3}{2}(BPD + OFD) - \sqrt{\left(\frac{BPD}{2} + 3\frac{OFD}{2}\right)\left(3\frac{BPD}{2} + \frac{OFD}{2}\right)} \right]$
(4)	$HC = 1,62 \times (BPD + OFD)$
(5)	$HC = 2,324 \times \sqrt{(BPD^2 + OFD^2)}$

(1) Kurjak and Breyer (1976); (2) Rossavik and Deter (1984); (3) Birnholz (1984); (4) Salomon et al. (2011); (5) Merz and Wellek (1996).

2.3 Datenverarbeitung

Die SPM12-Software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) und dabei speziell die Toolbox CAT12 (Computational Anatomy Toolbox) (Gaser, 2021) auf Basis von Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) wurden für die Verarbeitung der MR-Datensätze genutzt. Abbildungen wurden mit MRICron (Rorden, 2021) erstellt.

2.3.1 Datenvorbereitung

Zunächst wurden die Daten auf ein Referenzgehirn koregistriert, um optimale Startvoraussetzungen für die späteren Datenverarbeitungsschritte zu haben. Die Koregistrierung bezeichnet die Änderung der Ausrichtung des zu untersuchenden Kopfes im Raum, sodass sie mit der des Referenzkopfes übereinstimmt. Hierbei wird die Bildgröße nicht verändert. Es kommen lediglich Verschiebungen und Rotationen zur Anwendung – eine sogenannte rigide oder starre Transformation (rigid body transformation) (Ashburner and Friston, 2007). Genutzt wurde hierfür der automatisierte Ansatz nach Larroque (2020).

Anschließend wurden die Bilder bei Bedarf manuell reorientiert. Insbesondere bei den Bildern junger Kinder ist eine Reorientierung häufig notwendig, da die Kopflage zum Teil auch nach der automatisierten Ausrichtung noch stark vom Referenzkopf abweicht. Bei Erwachsenen-Daten ist dies deutlich seltener der Fall. Außerdem wurden die Ergebnisse der Segmentierung (vertiefend behandelt in Kapitel 2.3.2) visuell beurteilt, um fehlerhaft segmentierte Bilder zu identifizieren. Diese wurden von der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen.

Als weiterer Schritt der Datenvorbereitung wurde die optimale Voxelgröße der Eingangsdaten bestimmt. Hierzu wurde das quadratische Mittel (RMS) der Ergebnisse des Validierungsdatensatzes bei verschiedenen Voxelgrößen mit dem Goldstandard verglichen. Die optimale Voxelgröße betrug 1,5 mm x 1,5 mm x 1,5 mm und wurde in allen anschließenden Schritten verwendet.

2.3.2 Verarbeitung mittels Algorithmus

Der Algorithmus wurde von Marko Wilke entwickelt und nutzt für die automatisierte Koregistrierung den Code von Stephen Karl Larroque (Larroque, 2020), der auf Basis des Codes von John Ashburner und Carlton Chu (Ashburner and Chu, 2008) entstanden ist.

Die einzelnen Schritte, die hierbei Anwendung finden, sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

Als erster Schritt erfolgt die Überprüfung, ob die erwartete (axiale) Orientierung der Bilder vorliegt. Ein temporäres Arbeitsbild wird erstellt, anhand dessen die Segmentierung durchgeführt wird. Die sogenannte „unified segmentation“ (Ashburner and Friston, 2005) vereint mehrere Schritte in einem Prozess: Transformation in einen Referenzraum (stereotaktische/räumliche Normalisierung), Gewebegruppen-Klassifikation (Segmentierung) sowie Bias-Korrektur.

Die stereotaktische Normalisierung beschreibt die Überführung des Bildes vom Nativraum in den Normalraum. Der Nativraum stellt das in der originalen Geometrie belassene Bild dar, während sich der Normalraum eines standardisierten Koordinatensystems als Referenzsystem bedient. Weit verbreitet ist ein Koordinatensystem, dessen Koordinatenursprung die anteriore Kommissur bildet (Evans et al., 1993). Ziel der räumlichen Normalisierung ist eine Anpassung der MRT-Daten an ein Referenzgehirn, um die interindividuelle anatomische Variabilität (individuelle Abmessungen, anatomische Variationen) zu reduzieren und damit Datensätze vergleichbar zu machen. Zu unterscheiden sind dabei die lineare und nicht-lineare Normalisierung, die im Rahmen der „unified segmentation“ miteinander kombiniert werden (Ashburner and Friston,

2005). Bei der linearen (affinen) Normalisierung betreffen die Anpassungen das gesamte Bild in gleicher Art und Weise. Um diese Anpassung zu erreichen, stehen vier mögliche lineare Transformationen zur Verfügung: Verschiebung, Rotation, Skalierung sowie Scherung. Die nicht-lineare Normalisierung hingegen verwendet lokale Verzerrungen (Deformierungen), um Bildunterschiede zwischen dem individuellen und dem Referenzgehirn noch weiter zu reduzieren (Gaser, 2016).

Die Segmentierung ermöglicht die Aufteilung in separate anatomische Gewebetypen: graue und weiße Substanz sowie Liquor und verschiedene „nicht-Gehirn“-Klassen. Mithilfe der Bildintensität lässt sich die Wahrscheinlichkeit dafür bestimmen, dass in einem Bildpunkt (Voxel) ein bestimmter Gewebetyp vorliegt. Zusätzlich wird mithilfe eines Bayes-Schätzers anatomisches Vorwissen über die räumliche Verteilung der Gewebetypen eingebracht, da beispielsweise der Schädelknochen Bildintensitäts-Werte aufweist, die vergleichbar mit der grauen Substanz sind (Gaser, 2005). Diese Informationen (Signalintensität und räumliche Lokalisierung) werden kombiniert, um eine robuste Klassifikation in jedem einzelnen Voxel zu erreichen. Die Segmentierung dient der Gewinnung der verschiedenen Gewebekarten (graue und weiße Substanz und Liquor); sie stellt somit die Voraussetzung dafür dar, Gewebevolumina zu bestimmen und weitere Parameter an der grauen Substanz zu ermitteln, wie beispielsweise den okzipitofrontalen Umfang des Gehirns.

Nach abgeschlossener Segmentierung liegt die graue Substanz im Nativraum vor. Die Denormalisierung der ROIs erfolgt in einem separaten Schritt. Daraufhin wird im Algorithmus als nächster Schritt das Schwellenwertverfahren von Otsu angewendet, um das T1-gewichtete Bild vom Hintergrund zu separieren. Hiermit wird erreicht, dass nur der Kopf, und nicht Artefakte im Bildhintergrund, für die Messung herangezogen werden.

Im nächsten Schritt erfolgt die automatisierte Kopfumfangsmessung. Hierfür wird eine allseits konvexe Hülle („imaginäre Schlinge“) um axiale Schnitte des Kopfes gelegt. Um das Verhalten eines Maßbandes zu imitieren, wird die Schlinge so gewählt, dass sie durchgehend konvex verläuft; dies wurde mittels der Matlab-

Funktion `bwconvhull` erreicht, die eine allseits konvexe Hülle um einen beliebig konfigurierten Gegenstand legt (MathWorks, 2011). So werden beispielsweise auch die Ohren miteinbezogen, ohne dass die genaue Kontur (mit konkaven Anteilen zwischen Kopf und Ohr) nachgezeichnet wird. Dies entspricht der Anwendung des Maßbandes in der Praxis. Abbildung 2 stellt diesen Sachverhalt grafisch dar.

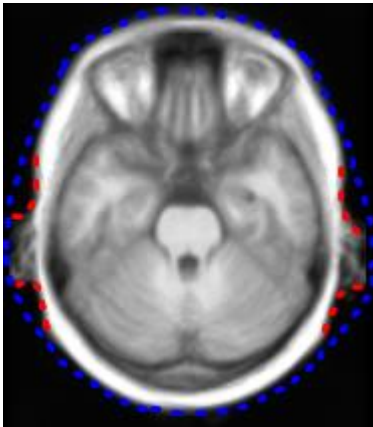


Abbildung 2: Referenzkopf Umfangsmessung (axiale Schnittebene). Blau gestrichelte Linie = Kopfumfang, Maßband-Messung imitierend durch ausschließlich konvexen Verlauf; rot gestrichelte Linie = konkave Anteile, die entstehen würden, wenn die Kontur des Kopfes exakt nachgezogen werden würde.

Um Positionierungsunterschiede auszugleichen, werden 40 Kippungen des Kopfes um jeweils $\pi/10$ simuliert und analysiert. Bei jedem Neigungsschritt wird der Kopf axial von kaudal nach kranial durchgescannt. Sobald in einer axialen Schicht alle drei ROIs (anteriore Stirn, Occiput und oberhalb des linken Ohres) angeschnitten sind, wird diese Schicht gespeichert, um in einem späteren Schritt die entsprechenden Parameter zu bestimmen. Die anderen axialen Schichten, in denen diese Bedingung nicht erfüllt wird, werden ignoriert. Auch dies dient der Reproduzierung des Vorgehens in der Praxis.

Schließlich wird die mittels `bwconvhull` erzeugte Kopfumfangslinie geglättet. Verwendet wird ein Savitzky-Golay-Filter, der erstmals 1964 von Abraham Savitzky und Marcel J.E. Golay beschrieben wurde (Savitzky and Golay, 1964). Dabei findet die Glättung eines jeden Datenpunktes unter Berücksichtigung dessen umgebender Punkte mit Hilfe eines lokalen Polynoms statt (Rinnan et al., 2009). Die Filterbreite beschreibt die Anzahl der Punkte (einschließlich des zu

glättenden Punktes in der Mitte), die durch das Polynom beschrieben werden. Die Filterbreite und der Grad des Polynoms werden vom Anwender gewählt (Rinnan et al., 2009). Im vorliegenden Algorithmus wurden eine Filterbreite von 27 und ein Polynomgrad von 2 gewählt. Mit diesem Ansatz wird eine harmonischere Kurve erreicht, da die initialen Koordinaten ja nur auf volle Voxelkoordinaten genau bestimmt werden können.

Zur Bestimmung von okzipitofrontalem und biparietalem Diameter - sowohl des Kopfes als auch des Gehirns - werden zunächst die räumlichen Extrempunkte identifiziert, also die am weitesten vorne, hinten, links, oder rechts liegenden Koordinaten. Die Abstände zwischen diesen wurden dann berechnet, wobei der Abstand zwischen dem hintersten und dem vordersten Punkt dem okzipitofrontalen und der Abstand zwischen dem linken und rechten Extrempunkt dem biparietalen Diameter entsprach. Beide Parameter wurden sowohl für den Kopf wie auch das Gehirn berechnet.

Der Algorithmus liefert daher die folgenden 6 Kerngrößen: Umfang, biparietaler Diameter sowie okzipitofrontaler Diameter, jeweils von Kopf und Gehirn, pro analysierter Schicht. Die Frage, welche dieser Werte in welcher Form kombiniert werden sollen, ist Gegenstand der Fragestellung 2 (Kapitel 1.7).

Abschließend werden die erhaltenen Ergebnisse grafisch dargestellt.

2.3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte überwiegend mit der Software Matlab R2021a und für einen Teilbereich (Bestimmung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC)) mit der Software SPSS Statistics 27 (IBM, Armonk, New York, USA), da hierfür keine passende Funktion in Matlab zur Verfügung stand.

Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ festgelegt. Zur Überprüfung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Test angewendet. Bei Verstoß gegen die Normalverteilung kam ein nicht-parametrischer Test, der Mann-Whitney-U-Test, zum Einsatz, ansonsten ein parametrischer T-Test. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Bei multiplen Vergleichen wurde die

Bonferroni-Korrektur verwendet, um die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art zu reduzieren.

Bei normalverteilten Daten wurden Pearson-Korrelationen berechnet, um den Zusammenhang zwischen kontinuierlichen Variablen zu untersuchen; die Spearman-Korrelation fand Anwendung bei nicht-normalverteilten Daten.

Der ICC wurde mit der Einstellung „two-way mixed“ und „absolute agreement“ nach der Empfehlung von Koo and Li (2016) berechnet, um die Test-Retest-Reliabilität zu untersuchen.

Für die Untersuchung der Reliabilität wurde der technische Messfehler (TEM, engl. technical error of measurement) nach der Empfehlung von Perini et al. (2005) bestimmt (Intrauntersucher TEM). Dabei wurde der TEM über alle 40 Messwiederholungen gemittelt und als absoluter wie auch relativer TEM angegeben. Ein relativer TEM gilt nach aktueller Literatur bis 1,0% für einen anthropometrisch erfahrenen Untersucher als akzeptabel (Norton and Olds, 1995, Perini et al., 2005).

Insgesamt zeigte der Algorithmus bei einigen wenigen MRT-Datensätzen ein nicht verwertbares Ergebnis. Diese nicht darstellbaren Werte bezogen sich allerdings nicht auf alle Parameter, sondern auf folgende drei: Kopfumfang sowie die davon abgeleiteten Parameter biparietaler und okzipitofrontaler Diameter des Kopfes. Die Parameter der grauen Substanz waren nicht betroffen. In die Korrelationsberechnungen flossen nur vollständige Wertepaare ein.

3 Ergebnisse

3.1 Validität

Zunächst wurde anhand des Validierungsdatensatzes (n=140) die Grundlage für weitere Betrachtungen und Berechnungen mit dem Gesamtdatensatz geschaffen.

3.1.1 Vergleich verschiedener Messvarianten

Beim Vergleich der drei Messvarianten (Mittelwert, Median, Maximalwert) wies die Variante, den maximalen Wert aus mehreren Messungen zu verwenden, eine geringere Streuung auf als die anderen Ansätze (Tabelle 4, Tabelle 5). Alle drei Messvarianten waren nicht normalverteilt. Für alle Variantenkombinationen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Mittelwert vs. Median; Mittelwert vs. Maximalwert; Median vs. Maximalwert; jeweils $p > 0,05$; p -Wert Bonferroni-korrigiert für drei Vergleiche, Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 4: Vergleich der drei Messvarianten - Ansatz ohne Anwendung eines Filters.

	Variante Mittelwert	Variante Median	Variante Maximalwert
Absoluter Mittelwert [cm]	1,234	1,236	1,237
Absoluter Median [cm]	0,762	0,776	0,857
MAD [%]	1,782	1,784	1,663
RMS [cm]	1,766	1,769	1,715
Spearman-Korrelation ρ	0,868	0,866	0,866
(p -Wert)	(<0,05)	(<0,05)	(<0,05)

Validierungsdatensatz (n=140). Differenz zwischen Goldstandard (manuell gemessener Kopfumfang) und MRT-Algorithmus. MAD = mittlere absolute Abweichung vom Mittelwert (engl. mean absolute deviation); RMS = quadratisches Mittel (engl. root mean square).

Tabelle 5: Vergleich der drei Messvarianten - Ansatz unter Anwendung des Savitzky-Golay-Filters.

	Variante Mittelwert	Variante Median	Variante Maximalwert
Absoluter Mittelwert [cm]	1,542	1,538	1,380
Absoluter Median [cm]	1,203	1,182	0,979
MAD [%]	1,968	1,971	1,900
RMS [cm]	2,060	2,056	1,897
Spearman-Korrelation ρ	0,873	0,872	0,872
(p -Wert)	(<0,05)	(<0,05)	(<0,05)

Validierungsdatensatz (n=140). Differenz zwischen Goldstandard (manuell gemessener Kopfumfang) und MRT-Algorithmus. MAD = mittlere absolute Abweichung vom Mittelwert (engl. mean absolute deviation); RMS = quadratisches Mittel (engl. root mean square).

Die Differenz zwischen Goldstandard (manuell gemessener Kopfumfang) und MRT-Algorithmus wurde gebildet. Beide Ansätze (Goldstandard und MRT-Algorithmus) zeigten eine sehr hohe Übereinstimmung und im Mittel lag die absolute Abweichung bei unter 2% (Tabelle 5). Durch Vergleich der Streuungswerte mit und ohne Filter (Tabelle 4, Tabelle 5) konnte ein Vorteil für die Verwendung des Savitzky-Golay-Filters identifiziert werden, sodass dieser auch für den Gesamtdatensatz Anwendung fand. Insgesamt wurde die Messvariante Maximalwert mit Savitzky-Golay-Filter als die Variante mit der geringsten Abweichung zum Goldstandard identifiziert, und somit auch im Weiteren für den Gesamtdatensatz verwendet.

3.1.2 Goldstandard versus MRT-Algorithmus als Funktion des Alters

Den Verlauf von Goldstandard (manuell gemessener Kopfumfang) und MRT-Algorithmus als Funktion des Alters stellt Abbildung 3 dar.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient von Goldstandard und Algorithmus lag bei 0,872 ($p < 0,05$) (Tabelle 5).

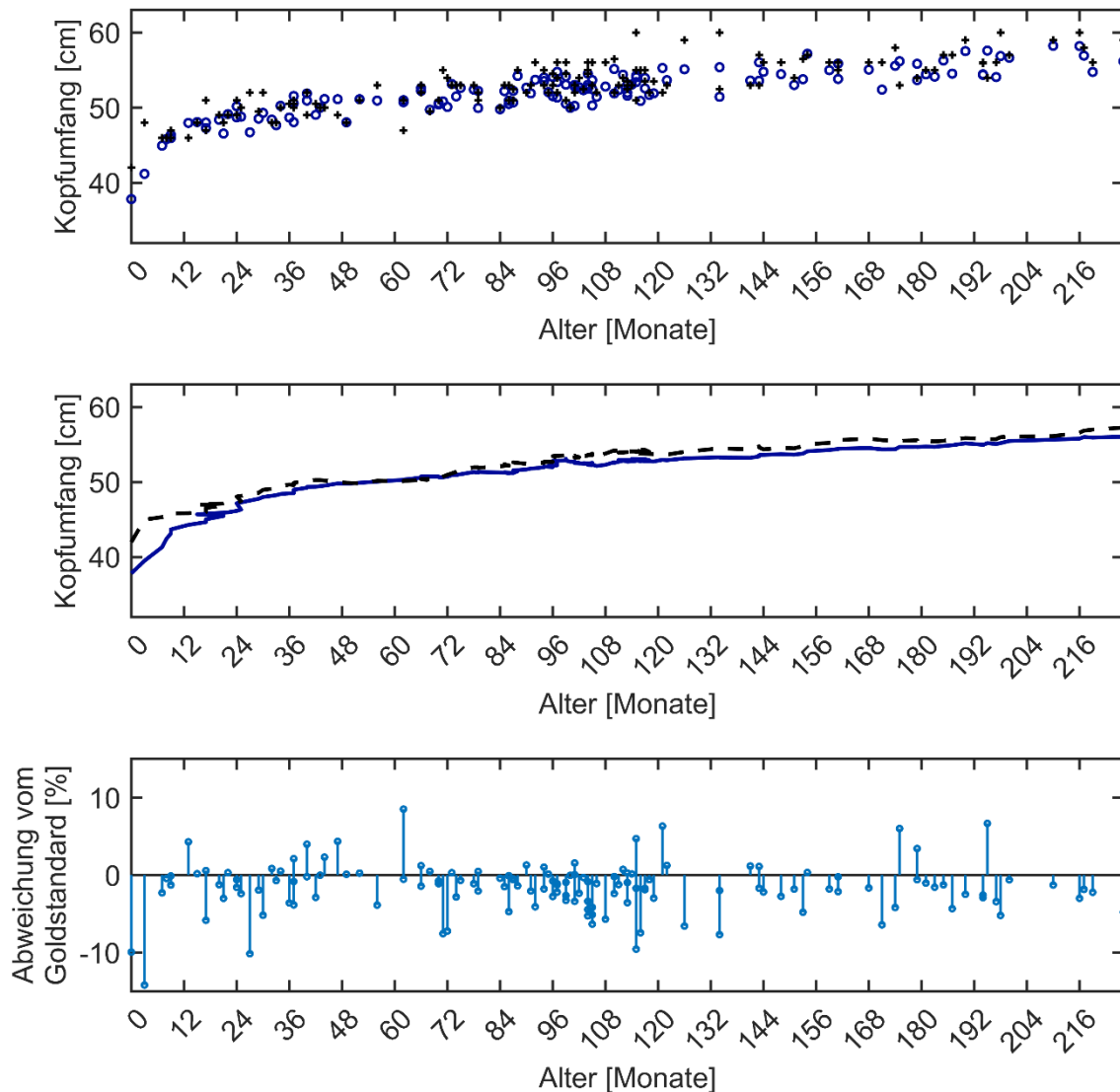


Abbildung 3: Goldstandard (manuell gemessener Kopfumfang) versus MRT-Algorithmus als Funktion des Alters im Validierungsdatensatz (n=140). In der oberen Grafik sind die Rohdaten dargestellt (hellblaue Ringe= MRT-Algorithmus; schwarze Kreuze= Goldstandard); In der mittleren Grafik ist die Verlaufstendenz durch einen simple-moving-average-Filter beschrieben (dunkelblaue Linie= MRT-Algorithmus; schwarze, gestrichelte Linie= Goldstandard); Filterbreite jeweils 15. In der unteren Grafik ist die Abweichung vom Goldstandard als Stem Plot dargestellt.

3.1.3 Sonographische Kopfumfangsformeln

Die grafische Darstellung der Kopfumfangswerte, die sich anhand der verschiedenen sonographischen Kopfumfangsformeln ergaben, ist als Funktion des Alters im Vergleich zum Goldstandard (manuell gemessener Kopfumfang) in Abbildung 4 dargestellt.

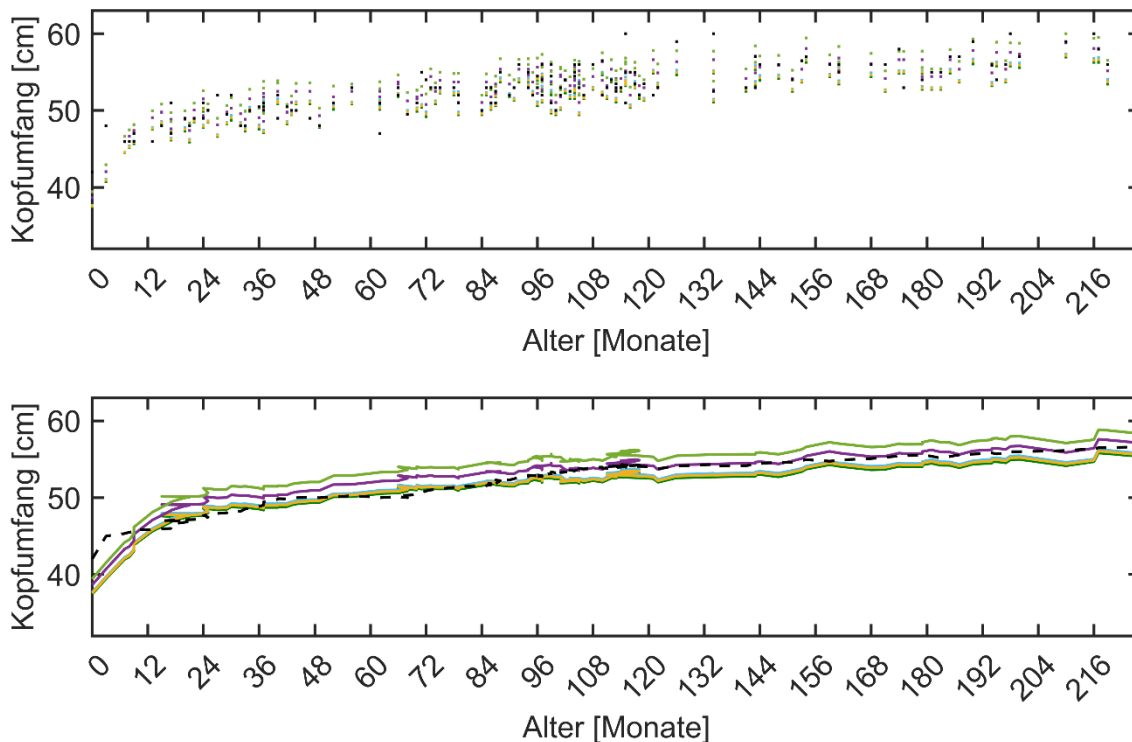


Abbildung 4: Sonographische Kopfumfangsformeln als Funktion des Alters im Vergleich (n=140). Vergleich der Formeln untereinander und gegenüber dem Goldstandard (manuelle Messung). In der oberen Grafik sind die Rohdaten dargestellt; In der unteren Grafik ist die Verlaufstendenz durch einen simple-moving-average-Filter beschrieben (Formel 1= dunkelgrüne Linie; Formel 2= türkisfarbene Linie; Formel 3= gelbe Linie; Formel 4= violette Linie; Formel 5= hellgrüne Linie; Goldstandard= gestrichelte, schwarze Linie). Filterbreite jeweils 20.

Die Ergebnisse, die sich anhand der sonographischen Kopfumfangsformeln ergaben, waren nicht normalverteilt. In Tabelle 6 sind die Messgenauigkeitsparameter, wie sie bereits in Kapitel 3.1.1 Anwendung fanden, für die fünf sonographischen Kopfumfangsformeln (Übersicht in Kapitel 2.2) dargestellt. Ausweislich dieser Ergebnisse war die Formel 4 diejenige mit der insgesamt geringsten Abweichung zum Goldstandard.

Tabelle 6: Vergleich der fünf sonographischen Kopfumfangsformeln. Validierungsdatensatz (n=140).

	Formel 1	Formel 2	Formel 3	Formel 4	Formel 5
Absoluter Mittelwert [cm]	1,783	1,539	1,647	1,292	1,794
Absoluter Median [cm]	1,542	1,168	1,342	0,996	1,645
MAD [%]	2,023	1,963	1,992	1,633	1,734
RMS [cm]	2,257	2,030	2,128	1,733	2,173
Spearman-Korrelation ρ	0,863	0,862	0,862	0,863	0,862
(p-Wert)	(<0,05)	(<0,05)	(<0,05)	(<0,05)	(<0,05)

Differenz zwischen Goldstandard (manuell gemessener Kopfumfang) und sonographischer Kopfumfangsformeln. MAD = mittlere absolute Abweichung vom Mittelwert (engl. mean absolute deviation); RMS = quadratisches Mittel (engl. root mean square).

3.2 Reliabilität

Zur Prüfung der Reliabilität des Algorithmus wurde der Test-Retest-Datensatz verwendet. Tabelle 7 stellt die deskriptive Statistik dar. Alle drei Probanden wiesen bei jeweils 40 Messungen eine Spannweite der Ergebnisse von maximal 1 cm auf. Die Standardabweichung lag bei allen Testdatensätzen bei maximal 0,2 cm.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Test-Retest-Datensatzes .

	Proband 1 (n=40)	Proband 2 (n=40)	Proband 3 (n=40)
Mittelwert [cm]	57,67	57,19	54,61
Standardabweichung [cm]	0,10	0,19	0,20
Median [cm]	57,68	57,16	54,57
Maximum [cm]	57,88	57,71	55,35
Minimum [cm]	57,41	56,90	54,35
Spannweite [cm]	0,47	0,81	1,00

Abbildung 5 stellt diese Ergebnisse grafisch dar.

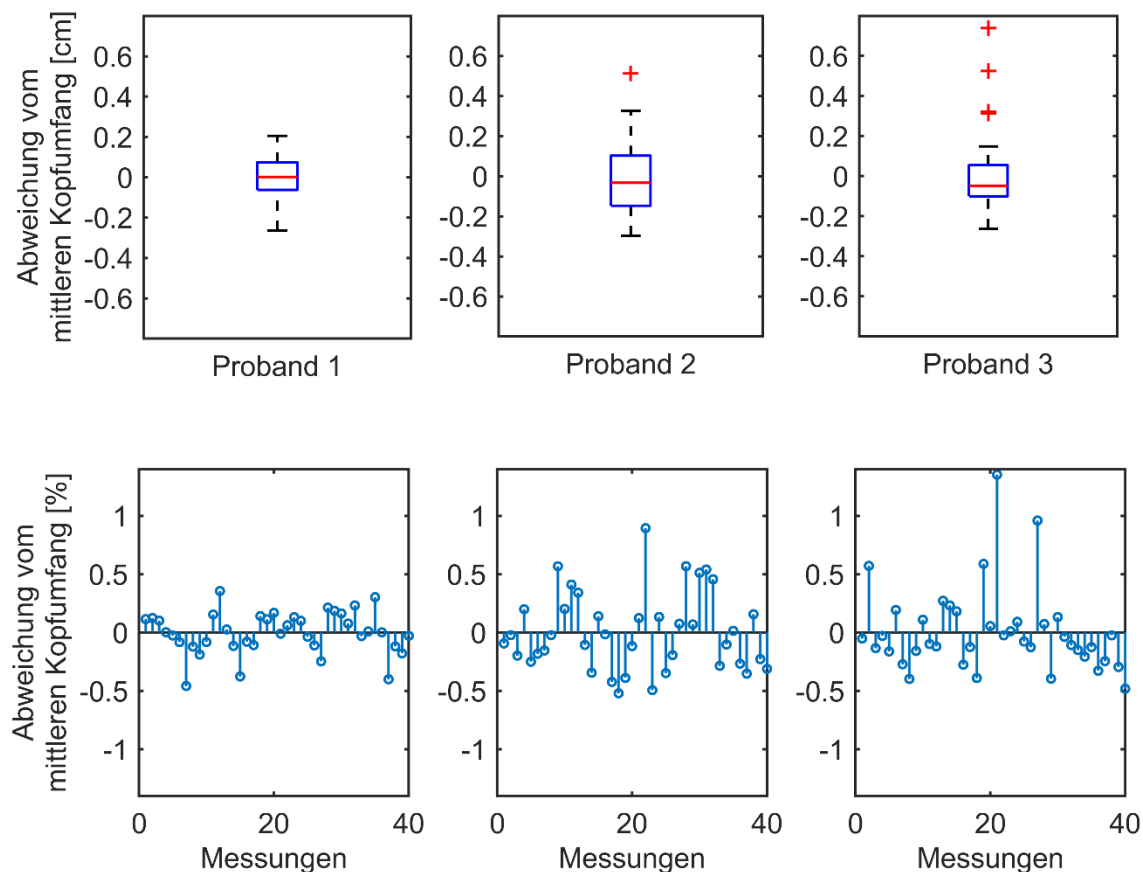


Abbildung 5: Test-Retest-Datensatz (jeweils 40 MR-Datensätze von 3 Probanden). In der oberen Reihe sind die Messdaten in Form von Box-Plots dargestellt, wobei der Mittelwert dem Wert 0 gleichgesetzt wurde. In der unteren Reihe ist die prozentuale Abweichung vom mittleren Kopfumfang als Stem Plot dargestellt.

Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) lag bei 0,99 (mit einem 95% - Konfidenzintervall = 0,96-1,00).

Der technische Messfehler (TEM) lag absolut bei 0,29 cm beziehungsweise relativ bei 0,52%, gemittelt über alle 40 Messwiederholungen, was im akzeptablen Bereich liegt.

3.3 Plausibilität: Kopf-und Gehirnumfang

Die Relation von Kopf-und Gehirnumfang als Funktion des Alters ist in Abbildung 6 dargestellt. Diese lässt Phasen mit unterschiedlichen Wachstumsraten erkennen. Besonders in den ersten Lebensmonaten kommt es zu einem gleichlaufend steilen Anstieg von Kopf- und Gehirnumfang. Die Gehirnumfangswerte erreichen bereits ein konstantes Niveau ab dem Alter von

ca. 12 Jahren ($\cong 144$ Monate), während die Kopfumfangswerte weiter zunehmen und erst ab dem Alter von ca. 22 Jahren ($\cong 260$ Monaten) ein Plateau bilden.

Die geclusterten Daten im Altersbereich um 240 Monate sind dadurch zu erklären, dass von manchen Probanden die Altersangabe nur in vollen Jahren (ohne Monatsangabe) zur Verfügung stand (Alter 216 Monate ($\cong 18$ Jahre) $n=35$; Alter 228 Monate ($\cong 19$ Jahre) $n=69$; Alter 240 Monate ($\cong 20$ Jahre) $n=108$).

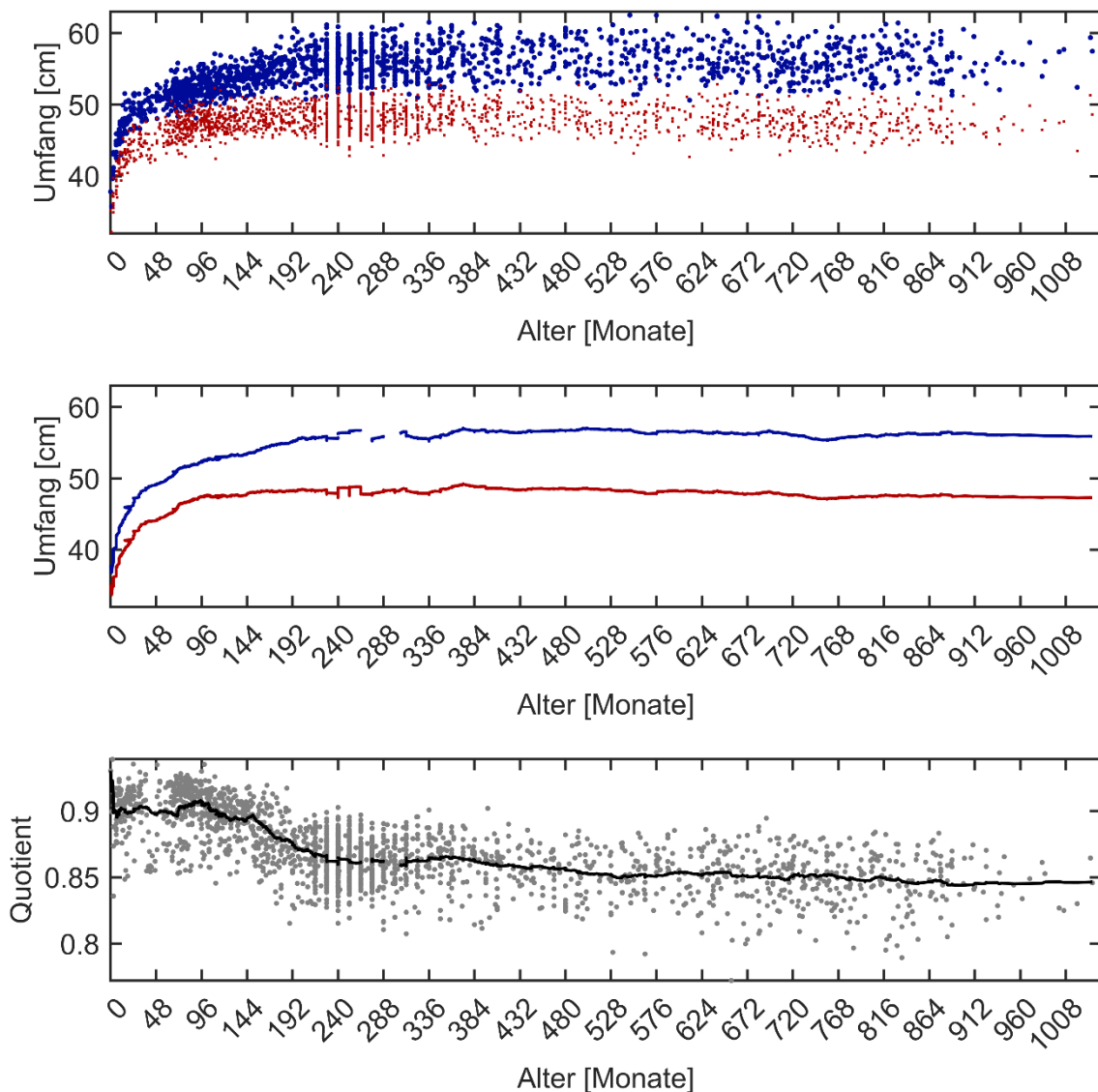


Abbildung 6: Kopf- und Gehirnumfang als Funktion des Alters. In der oberen Grafik sind die Rohdaten dargestellt (blaue Ringe= Kopfumfang; rote Kreuze= Gehirnumfang); In der mittleren Grafik ist der Trend durch einen simple-moving-average-Filter beschrieben (blaue Linie= Kopfumfang; rote Linie= Gehirnumfang); In der unteren Grafik sind die Rohdaten des Quotienten (Gehirnumfang / Kopfumfang) und der Trend durch den simple-moving-average-Filter dargestellt (graue Ringe= Rohdaten des Quotienten; schwarze Linie= gefilterter Quotient). Filterbreite jeweils 70. $n=2013$.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen Kopf- und Gehirnumfang lag für die Gesamtkohorte bei 0,796 ($p < 0,05$).

Die Relation von Kopf- und Gehirnumfang als Funktion des Alters aufgeteilt nach Geschlecht ist in Abbildung 7 dargestellt. Auch hier zeigt sich der starke Anstieg in den ersten Lebensmonaten, aber dann ab dem Alter von ca. 12 Jahren ein weiterer Anstieg des Kopfumfangs ohne relevanten weiteren Anstieg des Gehirnumfangs.

Es zeigte sich in der Gesamtkohorte sowohl für den Kopf- als auch den Gehirnumfang jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden ($p < 0,05$; Mann-Whitney-U-Test).

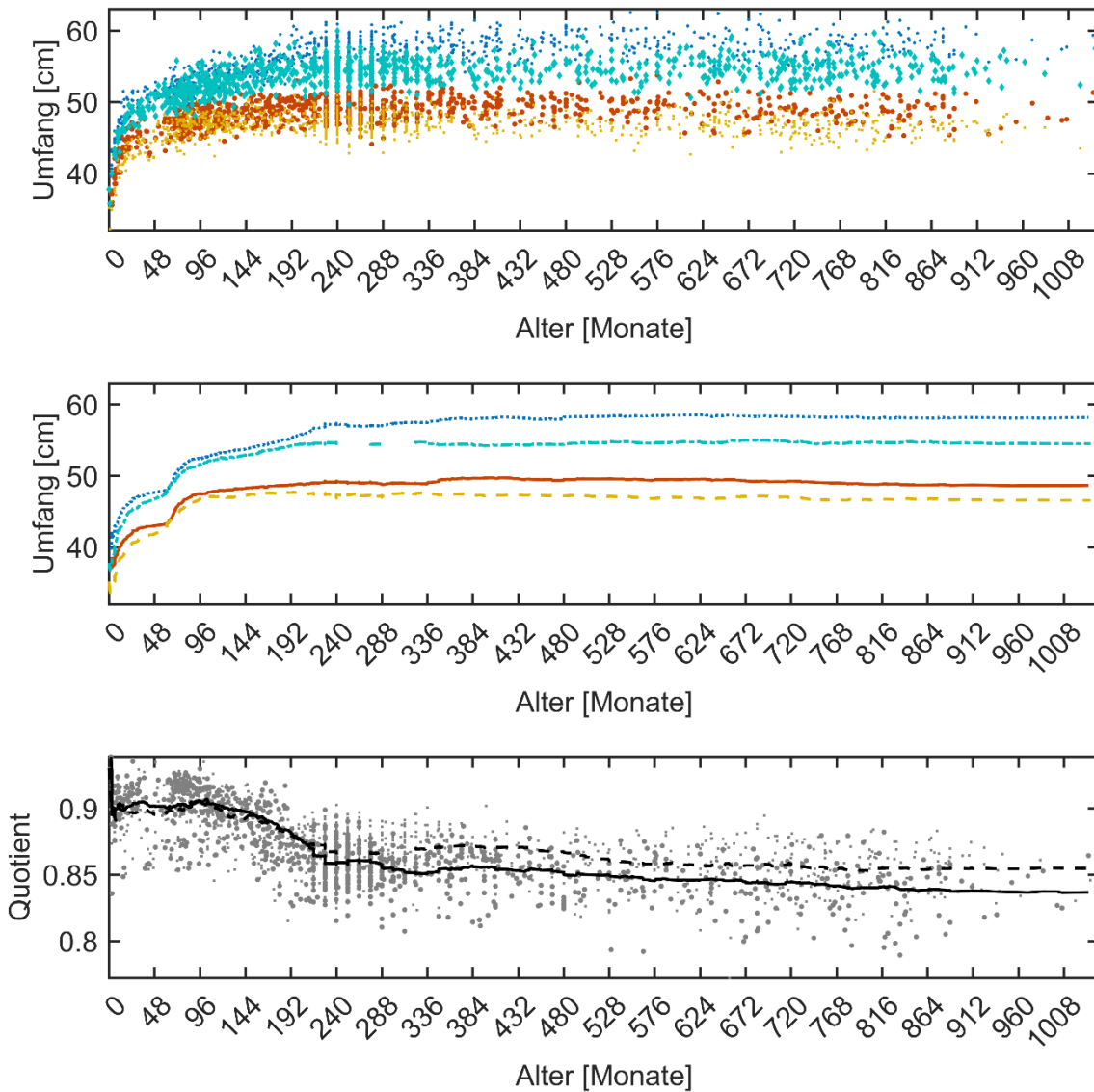


Abbildung 7: Kopf- und Gehirnumfang als Funktion des Alters nach Geschlecht aufgeteilt. In der oberen Grafik sind die Rohdaten dargestellt (blau=Kopfumfang männlich; türkis=Kopfumfang weiblich; orange=Gehirnumfang männlich; gelb=Gehirnumfang weiblich); In der mittleren Grafik ist die Verlaufstendenz durch einen simple-moving-average-Filter beschrieben (blaue, gepunktete Linie= gefilterter Kopfumfang männlich; türkisfarbene, gestrichelte Linie= gefilterter Kopfumfang weiblich; orangefarbene, durchgezogene Linie= gefilterter Gehirnumfang männlich; gelbe, gestrichelte Linie= gefilterter Gehirnumfang weiblich); In der unteren Grafik sind die Rohdaten des Quotienten (Gehirnumfang / Kopfumfang) und die Verlaufstendenz durch den simple-moving-average-Filter dargestellt (graue Ringe= Rohdaten des Quotienten; schwarze, durchgezogene Linie= männlich; schwarze, gestrichelte Linie = weiblich). Filterbreite jeweils 70. n=2013.

3.4 Intrakranielles Volumen

Die Relation von intrakraniellem Volumen und Kopfumfang als Funktion des Alters zeigt Abbildung 8. Ebenso wie der Gehirnumfang erreicht auch das intrakranielle Volumen bereits ein stabiles Plateau ab dem Alter von ca. 12 Jahren (± 144 Monate)

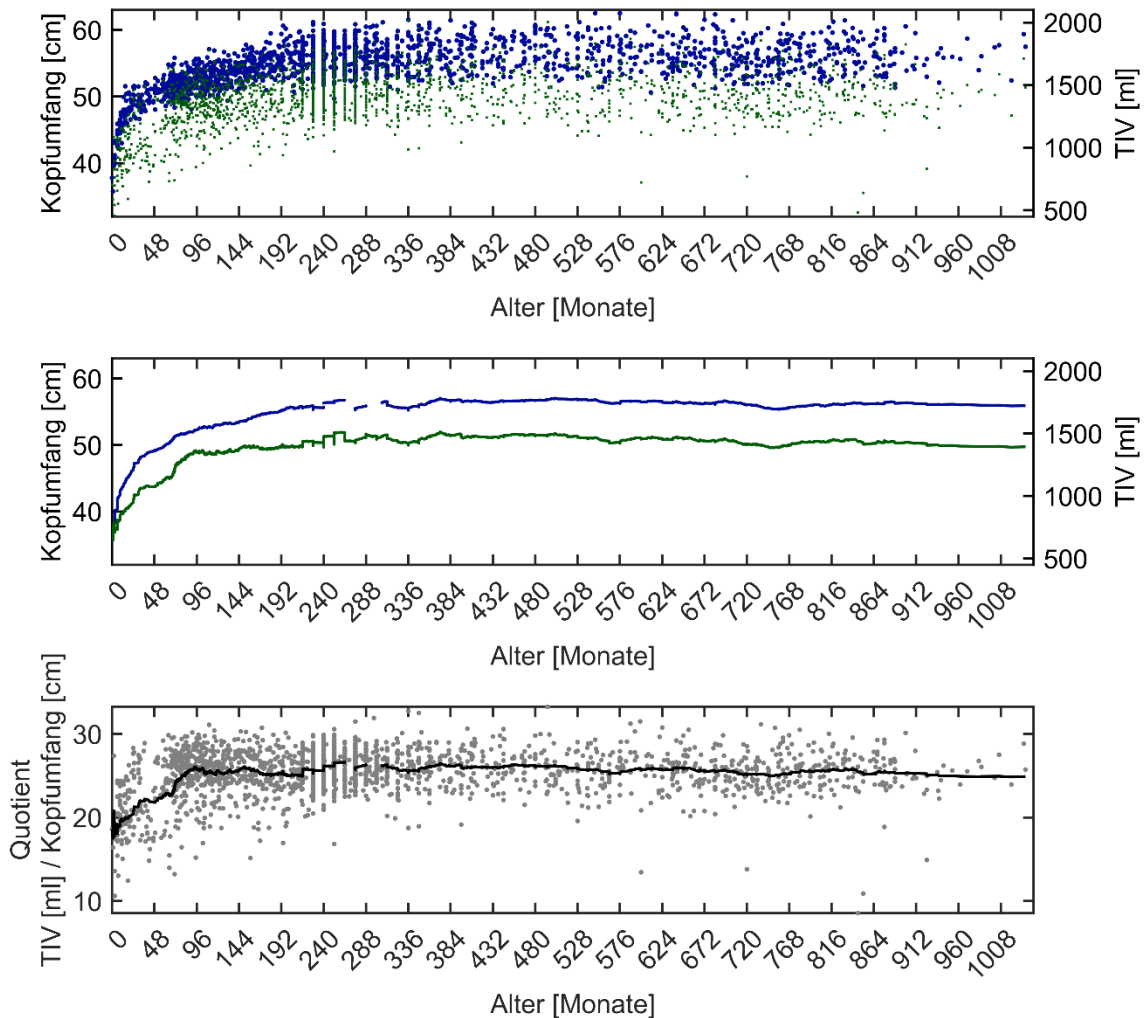


Abbildung 8: Kopfumfang und intrakranielles Volumen (TIV) als Funktion des Alters. In der oberen Grafik sind die Rohdaten dargestellt (dunkelblaue Ringe=Kopfumfang; dunkelgrüne Kreuze=TIV); In der mittleren Grafik ist die Verlaufstendenz durch einen simple-moving-average-Filter beschrieben (dunkelblaue Linie= gefilterter Kopfumfang; dunkelgrüne Linie= gefiltertes TIV); In der unteren Grafik sind die Rohdaten des Quotienten (TIV/Kopfumfang) und die Verlaufstendenz durch den simple-moving-average-Filter dargestellt (graue Ringe= Rohdaten des Quotienten; schwarze Linie= gefilterter Quotient). Filterbreite jeweils 70. n=2013.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen intrakraniellem Volumen und Kopfumfang lag für die Gesamtkohorte bei 0,760 ($p < 0,05$).

Der Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen intrakraniellem Volumen und Alter bei erwachsenen Probanden (> 216 Monaten) lag bei $-0,038$ ($p > 0,05$) und konnte somit keinen signifikanten Zusammenhang zeigen.

Die Relation von intrakraniellem Volumen und Kopfumfang als Funktion des Alters aufgeteilt nach Geschlecht ist in Abbildung 9 dargestellt.

Es zeigte sich in der Gesamtkohorte für das intrakranielle Volumen ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden ($p < 0,05$; Mann-Whitney-U-Test).

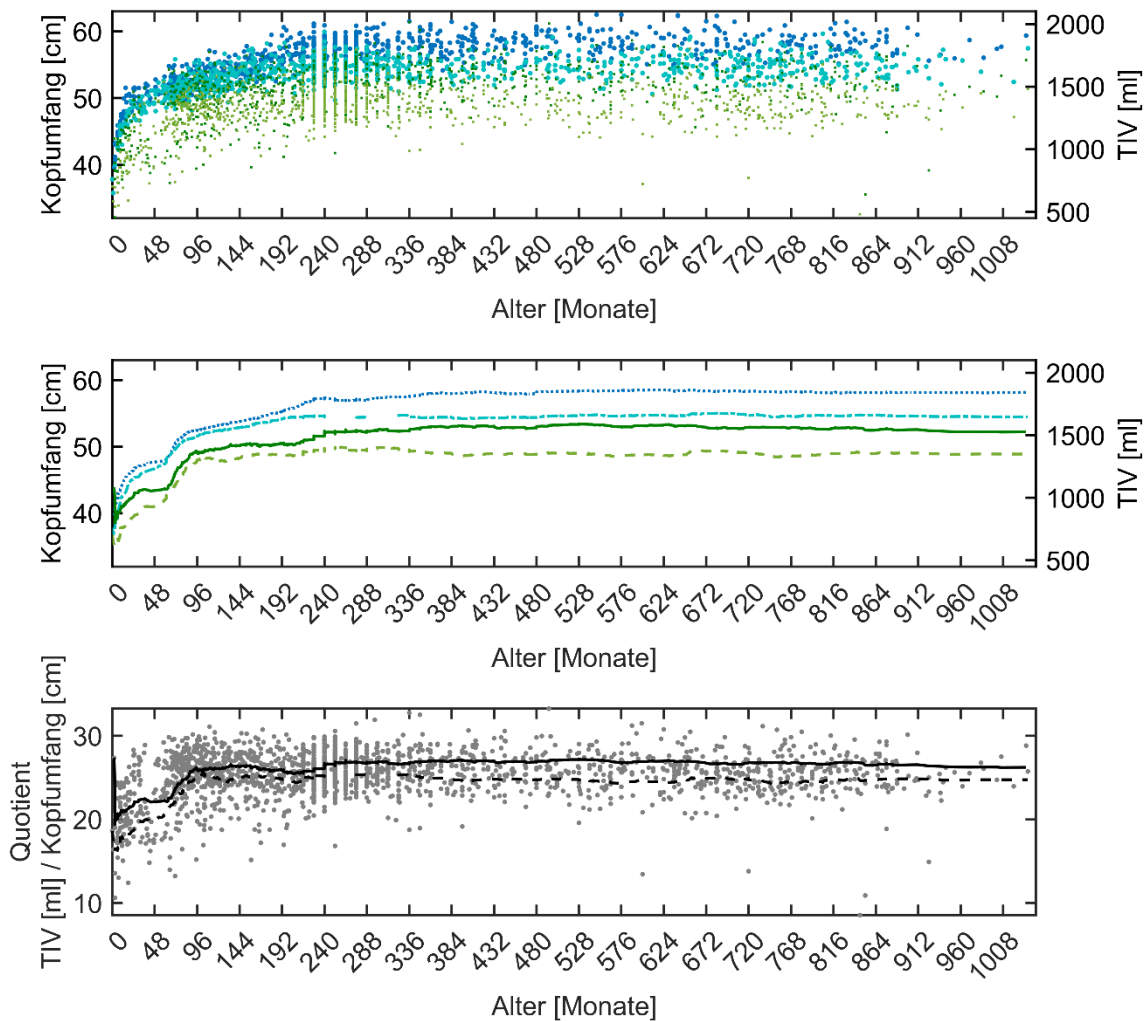


Abbildung 9: Kopfumfang und intrakranielles Volumen (TIV) als Funktion des Alters nach Geschlecht aufgeteilt. In der oberen Grafik sind die Rohdaten dargestellt (dunkelblau=Kopfumfang männlich; hellblau=Kopfumfang weiblich; dunkelgrün=TIV männlich; hellgrün=TIV weiblich); In der mittleren Grafik ist die Verlaufstendenz durch einen simple-moving-average-Filter beschrieben (dunkelblaue, gepunktete Linie=gefilterter Kopfumfang männlich; hellblaue, gestrichelpunktete Linie=gefilterter Kopfumfang weiblich; dunkelgrüne durchgezogene Linie=gefiltertes TIV männlich; hellgrüne, gestrichelte Linie=gefiltertes TIV weiblich); In der unteren Grafik sind die Rohdaten des Quotienten (TIV/Kopfumfang) und die Verlaufstendenz durch den simple-moving-average-Filter dargestellt (graue Ringe= Rohdaten des Quotienten; schwarze, durchgezogene Linie= männlich; schwarze, gestrichelte Linie = weiblich). Filterbreite jeweils 70. $n=2013$.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte einen neuen, automatisierten Ansatz zur Bestimmung des Kopfumfangs aus MRT-Datensätzen. Hierbei wurden die Validität (im Vergleich zum Goldstandard, der manuellen Messung), die Reliabilität (durch die Analyse mehrfacher Messungen) und die Anwendbarkeit verschiedener Berechnungsansätze (wie sie vorwiegend für sonographische Messungen angewendet werden) untersucht. Darüber hinaus wurde als neuer Parameter der Gehirnumfang berechnet, und alle erhobenen Daten wurden in einem großen Datensatz auf die Effekte von Alter und Geschlecht hin untersucht.

Die Ergebnisse werden im Folgenden detaillierter diskutiert.

4.1 Validität

Die Validität liefert Informationen darüber, ob eine Messmethode – in diesem Fall der Algorithmus – das misst, was er messen soll, und somit glaubwürdige Ergebnisse liefert (Hartig and Jude, 2012). Anhand eines Validierungsdatensatzes, der manuell gemessene Kopfumfangswerte von insgesamt 140 Probanden enthielt, wurde dieser Fragestellung nachgegangen. Hierzu wurden die Kopfumfangswerte des Algorithmus mit jenen des Goldstandards verglichen. Der Goldstandard ist hierbei der manuell gemessene Kopfumfang. Der Validierungsdatensatz umfasste Probanden im Alter von 0 bis 226 Monaten (\cong 18,8 Jahre).

4.1.1 Vergleich verschiedener Messvarianten

Zur Klärung der Fragestellung, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen der Verwendung des Mittelwerts, des Medians oder des Maximalwerts aus mehreren Messungen gibt, wurden eine Reihe von vorgeschlagenen Methoden untersucht und mittels Mann-Whitney-U-Tests geprüft.

Zunächst wurde die Frage geprüft, ob ein Mittelwert oder der Maximalwert mehrerer Messungen genutzt werden sollte. In der Literatur finden sich sowohl Studien, die methodisch den Mittelwert aus mehreren Messungen (Sullivan et al., 2014, Group and de Onis, 2006, Acer et al., 2007, Bradley et al., 2001, Xiao et

al., 2019, Wickett et al., 1994) verwendeten, als auch Studien, die den Maximalwert aus mehreren Messungen (Hshieh et al., 2016, Wright and Emond, 2015, Catena et al., 2019) nutzten.

Wright et al. (2017) beispielsweise gingen in ihrer Studie der Frage nach, ob verschiedene Messtechniken für eine systematische Differenz der Kopfgröße von nordeuropäischen Kindern verglichen mit dem WHO Standard verantwortlich sein könnten. Dabei wurde unter anderem auch die Messvariante (Mittel- vs. Maximalwert) untersucht. Die WHO empfiehlt, den Mittelwert zweier Messungen zu verwenden (De Onis et al., 2004b), während in Großbritannien und den USA der Maximalwert aus mehreren Messungen als Standard verwendet wird (Wright et al., 2017). Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Varianten „nur eine Messung“, „größter Wert aus zwei Messungen“ sowie „Mittelwert aus zwei oder drei Messungen“ gefunden werden (Wright et al., 2017). Dieser Befund deckt sich mit unseren Ergebnissen. Allerdings ist anzumerken, dass in vorliegender Arbeit für jede Messung 20 - 40 Messwerte generiert wurden, aus denen der Maximalwert bestimmt wurde, während es bei Wright et al. (2017) nur 2 - 3 Wiederholungen waren.

Darüber hinaus muss allerdings festgehalten werden, dass mehrere Aspekte der Messtechnik, die einzeln betrachtet zwar keinen signifikanten Unterschied ausmachen, in der Gesamtschau aber die Kopfumfangswerte variabler machen und damit deren Beurteilbarkeit und schließlich Vergleichbarkeit erschweren. Daher kann an dieser Stelle die Dringlichkeit einer einheitlichen Messtechnik, wie sie auch von Wright et al. (2017) gefordert wird, nur bestärkt werden.

Aus Tabelle 5 geht hervor, dass zwar keine der Varianten ein signifikant besseres Ergebnis zeigt als die anderen, dass aber eine geringere Streuung der Ergebnisse für die Variante des Maximalwerts vorliegt, was sich in vier von fünf Messgenauigkeits-Parametern widerspiegelt. Durch Vergleich der Streuungswerte mit und ohne Filter (Tabelle 4, Tabelle 5) konnte ein Vorteil für die Verwendung des Savitzky-Golay-Filters identifiziert werden, sodass dieser auch für den Gesamtdatensatz Anwendung fand. Insgesamt zeigt sich somit ein Muster, das die Verwendung des Maximalwertes nahelegt und mit Empfehlungen

für die Vorgehensweise bei der manuellen Messung (z.B. Wright and Emond (2015)) übereinstimmt. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Ansatz von „Maximalwert plus Filterung (Savitzky-Golay-Filter)“ als die Variante mit der geringsten Abweichung zum Goldstandard gewählt.

Beide Ansätze (Goldstandard und MRT-Algorithmus) zeigten eine sehr hohe Übereinstimmung, im Mittel lag die absolute Abweichung bei lediglich knapp 2% (Tabelle 5).

Abschließend lässt sich die eingangs gestellte Frage (1a) damit beantworten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Messvarianten gibt.

4.1.2 Goldstandard versus MRT-Algorithmus als Funktion des Alters

Es wurden die Ergebnisse der automatisierten Bestimmung des Kopfumfangs mit dem Goldstandard (manuelle Maßband-Messung) verglichen.

Den Verlauf von Goldstandard (manuell gemessener Kopfumfang) und MRT-Algorithmus als Funktion des Alters stellt Abbildung 3 dar. Der Spearman-Korrelationskoeffizient von Goldstandard und Algorithmus lag bei 0,872 und ist statistisch signifikant (Tabelle 5). Legt man die Bewertungsrichtlinien von Schober et al. (2018) zugrunde, kann die Korrelation als hoch (positiv) gewertet werden (0,40 - 0,69: moderate Korrelation; 0,70 - 0,89: hohe Korrelation; 0,90 - 1,00: sehr hohe Korrelation). Abbildung 3 unterstreicht die hohe Übereinstimmung beider Methoden grafisch. Dabei erscheinen zwei Werte bei der Abweichung vom Goldstandard ausreißerverdächtig (Alter 3 Monate: Goldstandard 48 cm, Algorithmus 41,19 cm; Alter 115 Monate: Goldstandard 60 cm, Algorithmus 54,27 cm) und lassen eine fehlerhafte manuelle Kopfumfangsmessung bzw. -dokumentation vermuten, da diese beiden Messwerte einer Kopfumfangsperzentile von jeweils > 99 entsprechen würden (Braegger et al., 2011, Robert Koch-Institut, 2013). Dies erscheint angesichts des hohen Grads an unvermeidbaren Messfehlern (Wright and Emond, 2015) wahrscheinlich.

Diese Ergebnisse demonstrieren in ihrer Gesamtheit daher die hohe Validität des Algorithmus im Vergleich zum Goldstandard. Die diesbezüglich eingangs aufgestellte Hypothese (1b) wurde somit bestätigt.

4.1.3 Sonographische Kopfumfangsformeln

Im Algorithmus selber wird der Kopfumfang aus der Länge der konvexen Hülle direkt berechnet, insbesondere in der Pränataldiagnostik sind aber unterschiedliche Ansätze bekannt, die einen Kopfumfang aus einfacher zu erhebenden Parametern schätzen, wie dem biparietalen und/oder dem fronto-okzipitalen Abstand (Jeanty et al., 1984). Diese Ansätze wurden hier ebenfalls untersucht. Mithilfe des Validierungsdatensatzes konnte die Anwendbarkeit von insgesamt fünf Kopfumfangsformeln (Tabelle 3) auf postnatale Probanden überprüft und mit dem Goldstandard verglichen werden.

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der sonographischen Kopfumfangsformeln untereinander (Abbildung 4). Dies war in Hinblick auf vorherige Arbeiten (Shields et al., 1987) sowie in Anbetracht der Tatsache, dass die Formeln einen ähnlichen mathematischen Ansatz nutzen, zu erwarten.

Des Weiteren zeigten sich durchgehend hohe (positive) Korrelationen (Tabelle 6) jeweils zwischen den sonographischen Kopfumfangsformeln und dem Goldstandard, basierend auf den Bewertungsrichtlinien von Schober et al. (2018) (0,70 - 0,89: hohe Korrelation; 0,90 - 1,00: sehr hohe Korrelation). Im Rahmen der Arbeit von Smyth et al. (2022) wurde die Kopfumfangsformel 1 im Vergleich zum Goldstandard untersucht und es zeigte sich ebenfalls eine hohe Korrelation. Gafner et al. (2020) ermittelten in ihrer Arbeit einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von $r=0,865$ zwischen pränataler sonographischer Kopfumfangsmessung (sowohl Verwendung der sonographischen Kopfumfangsformel 4 als auch der Ellipsen-Funktion des Sonographie-Gerätes) und der manuellen Messung bei Geburt. Dieser Wert liegt sehr nahe an den hier ermittelten Spearman-Korrelationskoeffizienten ($r=0,863$ und $r=0,862$, Tabelle 6). Hierbei ist anzumerken, dass sich unsere Korrelationskoeffizienten auf die gesamte Altersspanne des Validierungsdatensatzes beziehen und nicht nur auf den Zeitpunkt unmittelbar nach der Geburt, wie im Fall der Arbeit von Gafner et

al. (2020). Diese gute Anwendbarkeit der sonographischen Kopfumfangsformeln über das Neugeborenenalter hinaus ist in der Hinsicht überraschend, als dass sich das Verhältnis zwischen biparietalem und okzipitofrontalem Diameter vom Neugeborenen-bis ins Erwachsenenalter verändert. Dieses Verhältnis der beiden Parameter spiegelt der kraniale Index (CI) wider, der den prozentualen Anteil der kranialen Breite an der kranialen Länge darstellt. Ein Vergleich von CI-Werten koreanischer Kinder (Nam et al., 2021) mit CI-Werten koreanischer Erwachsener (Chae and Rhee, 1976) beschreibt den Trend, dass der kraniale Index mit zunehmendem Alter abnimmt, da die kraniale Länge zunimmt.

Die Ergebnisse der verschiedenen sonographischen Kopfumfangsformeln waren untereinander nicht signifikant unterschiedlich. Unter den fünf untersuchten Kopfumfangsformeln bevorzugten allerdings vier von fünf Messgenauigkeits-Parametern Formel 4 (Tabelle 6). Darüber hinaus wies Formel 4 in drei von fünf Messgenauigkeits-Parametern im Vergleich zum Algorithmus eine geringere Streubreite von Werten auf (absoluter Mittelwert, MAD, RMS) (Tabelle 5, Tabelle 6). Klinisch sind die beschriebenen sonographischen Kopfumfangsformeln zwar nicht in Verwendung für postnatale Personen, aber sie zeigen dennoch auf, dass auch im späteren Lebensalter der Kopfumfang mit Hilfe der beiden Diameter gut abgeschätzt werden kann.

Hierbei ist allerdings zwischen dem gesunden und dem pathologischen Setting zu differenzieren. Mit pathologischem Setting sind beispielsweise asymmetrische Kopfformen wie im Rahmen des lagerungsbedingten Plagiocephalus (Littlefield et al., 1999) oder Kraniosynostosen (Hashmi et al., 2019), durch eine frühzeitige Verknöcherung der Schädelnähte bedingt, gemeint. Der Plagiocephalus ist gekennzeichnet durch eine okzipitale Abflachung und eine kontralaterale okzipitale Vorwölbung sowie ein Hervortreten im Bereich der ipsilateralen Stirn, sodass die Parameter OFD und BPD alleinig den Kopfumfang nicht adäquat wiedergeben würden. Im gesunden Kollektiv scheinen die Kopfumfangsformeln, insbesondere Formel 4, äquivalent zum Algorithmus zu sein, da sie den Kopfumfang vereinfacht mittels der beiden Parameter darstellen. Im pathologischen Setting muss dies allerdings nicht mehr zutreffen, da hier nur wenige, das Gesamtsetting nicht zwingend reflektierende, Messwerte genutzt

werden. In diesem Fall ist die tatsächliche Kopfumfangsmessung, wie im Algorithmus genutzt, flexibler und weniger fehleranfällig.

Diese Ergebnisse demonstrieren in ihrer Gesamtheit daher die gute Übertragbarkeit der pränatal verwendeten, sonographischen Kopfumfangsformeln auf postnatale Probanden, insbesondere im gesunden Kollektiv, im Vergleich zum Goldstandard (wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass der Validierungsdatensatz, mit vorhandenen manuellen Kopfumfangsmessungen, nur das Alter bis 18 Jahre abdeckt). Die diesbezüglich eingangs aufgestellte Fragestellung (1c) kann daher damit beantwortet werden, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Goldstandard und den verschiedenen sonographischen Kopfumfangsformeln über das Neugeborenenalter hinaus gibt.

4.2 Reliabilität

Mit den in Abbildung 5 dargestellten Ergebnissen sollte die Reliabilität, also die Verlässlichkeit beziehungsweise Messgenauigkeit des Algorithmus bei mehrfacher Anwendung überprüft werden (Schermele-Engel and Werner, 2012). Hierfür stand ein Datensatz mit jeweils 40 MR-Untersuchungen von drei Probanden zur Verfügung (Maclaren et al., 2014a). Die hieran erhobenen Werte zeigten eine sehr hohe Übereinstimmung der erhaltenen Messwerte (Tabelle 7): So lagen ausweislich der Standardabweichung mehr als 2/3 der erhaltenen Messwerte in einem Korridor von 0,20 bis 0,40 cm um den Mittelwert (SD 0,10 - 0,20 cm). Angesichts der bekannt hohen interindividuellen Streubreite von manuellen Messungen des Kopfumfangs sind dies sehr niedrige Werte. Beispielsweise beschreiben Thakkar et al. (2017) in ihrer Arbeit mit 301 Kindern eine Intrauntersucher Variabilität von mindestens 0,5 cm in knapp 10% der Fällen sowie eine entsprechende Interobserver Variabilität in knapp 16% der Fällen. Bradley et al. (2001) führen bei wiederholter Messung eine Standardabweichung von 0,6 cm auf. Eine ähnliche Standardabweichung konnten Johnson et al. (1997) feststellen, wobei die Autoren explizit darauf hinweisen, dass die Messungen unter optimalen Bedingungen (von erfahrenen Neonatal-

Krankenschwestern, ohne Zeitdruck) erfolgten und damit nicht den klinischen Alltag widerspiegeln würden. Insgesamt liegen die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelten Standardabweichungen damit deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Werten für wiederholte manuelle Messungen.

Die hohe Verlässlichkeit der Messungen zeigte sich auch in dem sehr hohen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) von 0,99 (95%-Konfidenzintervall (CI): 0,96-1,00). Legt man die Bewertungsrichtlinien von Koo and Li (2016) für dieses Maß zugrunde, kann die Test-Retest Reliabilität als sehr hoch gewertet werden (>0,9: sehr hohe Reliabilität).

Zusätzlich zum ICC wurde der technische Messfehler (TEM) bestimmt, da dieser im Gegensatz zum ICC eine Verzerrung der Messungen berücksichtigt (Mueller and Martorell, 1988). Der relative TEM lag mit 0,52% im annehmbaren Bereich, basierend auf der Klassifikation von Perini et al. (2005), nach der ein relativer TEM bis 1,0% für einen anthropometrisch erfahrenen Untersucher als annehmbar gilt (Intrauntersucher TEM). Da der Algorithmus automatisiert arbeitet und in dem Sinn nicht auf menschliche Hilfe angewiesen ist, wurde er mit einem anthropometrisch erfahrenen Untersucher anstelle eines weniger erfahrenen Untersuchers gleichgesetzt. Dass diese fehlende menschliche Interaktion ein Vorteil ist, zeigt sich anhand der Arbeit von Rau et al. (2021): Die dort vorgestellte MRT-basierte Kopfumfangs-Bestimmung erfordert einen Neuroradiologen und zeigt einen Interuntersucher TEM von 1,0-1,6%. Auch wenn Intra- und Interuntersucher TEM nicht direkt miteinander vergleichbar sind, wird dennoch deutlich, dass die Reliabilität niedriger wird, sobald mehrere Untersucher involviert sind.

Diese Ergebnisse demonstrieren in ihrer Gesamtheit daher die sehr hohe Reliabilität des Algorithmus bei mehrfacher Anwendung. Die diesbezüglich eingangs aufgestellte Hypothese (2) wurde somit bestätigt.

4.3 Plausibilität: Kopf-und Gehirnumfang

Mithilfe des Gesamtdatensatzes, der 2013 Probanden umfasste, konnte der Kopf-und Gehirnumfang als Funktion des Alters und Geschlechts untersucht werden.

Die grafische Darstellung (Abbildung 6) der Kopf-und Gehirnumfangswerte als Funktion des Alters lässt drei Phasen mit unterschiedlichen Wachstumsraten erkennen. In der ersten Phase, die ungefähr die ersten 12 Lebensjahre ($\cong 144$ Monate) – mit besonders hoher Wachstumsrate in den ersten 36 Monaten – umfasst, kommt es zu einem steilen Anstieg von Kopf-und Gehirnumfang. In der darauffolgenden zweiten Phase fällt auf, dass der Kopfumfang weiter zunimmt, während der Gehirnumfang bereits ein Plateau anstrebt. Ab einem Alter von etwa 22 Jahren ($\cong 260$ Monaten) erreicht auch der Kopfumfang ein stabiles Niveau, was einer dritten Phase entspricht. Die drei Phasen scheinen durch unterschiedliche, treibende Kräfte bedingt zu sein. Carlson (2005) führt in seiner Übersichtsarbeit verschiedene Theorien über die zugrundeliegenden Mechanismen des Schädelwachstums auf. Ungeachtet der genauen Erklärungsansätze besteht ein klarer Konsens darüber, dass die Größenausdehnung des Gehirns die treibende Kraft für das Wachstum des Neurokraniums darstellt (Sgouros et al., 1999, Knutson et al., 2001, Ross and Williams, 2010). Das Neurokranium stellt den Anteil des Schädels dar, der das Gehirn umschließt. Diese enge Beziehung zwischen Gehirn- und Kopfwachstum spiegelt sich auch durch den hohen Quotienten aus Gehirn-und Kopfumfang in der ersten Phase wider (Abbildung 6).

Die Theorie der funktionellen Matrix nach Moss besagt, dass sich verschiedene Komponenten durch lokale Veränderungen gegenseitig beeinflussen und schließlich zum Wachstum des Neurokraniums führen (Moss and Salentijn, 1969).

Zusätzlich sind weitere Faktoren zu nennen, die dazu beitragen, dass das Verhältnis zwischen Kopf-und Gehirnumfang im Vergleich zum frühen Kindesalter abnimmt: Die Schädeldicke nimmt zu (Bartholomeusz et al., 2002)

und weitere Gewebe, wie Muskeln, subkutanes Fettgewebe und Kopfhaut, tragen zur Kopfgröße, nicht aber zum Gehirnumfang bei (Friedman et al., 2000).

Für den Gehirnumfang existieren bislang keine Literaturdaten. Unsere Ergebnisse sind allerdings konsistent zu Untersuchungen des Gehirnvolumens: Das Gesamtgehirnvolumen nimmt zwar im Erwachsenenalter signifikant mit zunehmendem Alter ab (Ricard et al., 2010, Blatter et al., 1995), dennoch kommt es auch zu morphologischen Veränderungen (global wie auch regional) der Hirnrinde, des cerebralen Kortex, die den weitestgehend konstant bleibenden Gehirnumfang (Abbildung 6) erklären könnten: Die Hirnfurchen, die sogenannten Sulci, nehmen mit zunehmendem Alter an Weite zu und verlieren an Tiefe (Jin et al., 2018, Kochunov et al., 2005). Dies beeinflusst aber nicht den Gesamtumfang, der durch die Höhe der Gyri, nicht durch die Tiefe oder Breite der Sulci determiniert wird.

Es zeigte sich in der Gesamtkohorte sowohl für den Kopf-als auch den Gehirnumfang jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Für den Kopfumfang finden sich in der Literatur hierfür vielfache bestätigende Studien, und die daraus entstandenen Referenzperzentilen werden getrennt dargestellt für männliche und weibliche Kinder (Schienkiewitz et al., 2011, Roelants et al., 2009, Karvonen et al., 2012, Vickers and Stuart, 1943). Für den Gehirnumfang finden sich bezüglich der Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden Ergebnisse für das Gehirnvolumen (Ritchie et al., 2018, Group, 2012, Ricard et al., 2010, Blatter et al., 1995), die ebenfalls die hier gezeigten Ergebnisse unterstützen.

Insgesamt zeigte der Algorithmus bei 7 von 2013 MRT-Daten ein nicht verwertbares Ergebnis. Diese nicht-darstellbaren Werte bezogen sich allerdings nur auf den Kopfumfang sowie die davon abgeleiteten Parameter (biparietaler und okzipitofrontaler Durchmesser des Kopfes). Die Parameter der grauen Substanz waren nicht betroffen. Diese sehr geringe Fehlerrate von 0,35% ist am wahrscheinlichsten auf ein Versagen des Matlab-Algorithmus zurückzuführen, aufgrund von technischen Fehlern während der Datenanalyse. Die

Größenordnung der Fehlerrate und die plausiblen Ergebnisse, die der Algorithmus insgesamt generierte, ergeben ein konsistentes Gesamtbild.

Diese Ergebnisse demonstrieren in ihrer Gesamtheit daher die hohe Korrelation der Kopf- und Gehirnumfangswerte mit besonders hoher Korrelation in den ersten Lebensjahren und die insgesamt größeren Werte bei männlichen Probanden. Die diesbezüglich eingangs aufgestellten Hypothesen (3a, 3b) wurden somit bestätigt.

4.4 Intrakranielles Volumen

Mithilfe des Gesamtdatensatzes, der 2013 Probanden umfasste, konnte das intrakranielle Volumen als Funktion des Alters und Geschlechts untersucht werden. Das intrakranielle Volumen besteht definitionsgemäß aus dem Gesamtgehirnvolumen (graue und weiße Substanz) und dem intrakraniellen Liquorvolumen (Courchesne et al., 2000).

Die grafische Darstellung des intrakraniellen Volumens als Funktion des Alters (Abbildung 8) macht deutlich, dass dieses, ebenso wie der Kopfumfang, im frühen Erwachsenenalter ein Plateau erreicht bzw. bereits zu einem früheren Zeitpunkt, entsprechend der Entwicklung des Gehirnumfangs (Abbildung 6). Unterstützend zeigen die Ergebnisse der Spearman-Korrelation, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen intrakraniellem Volumen und Alter nach dem Erreichen des Erwachsenenalters (ab 18 Jahren bzw. 216 Monaten) gibt. Die Literaturlage bezüglich der Veränderungen des intrakraniellen Volumens in Abhängigkeit vom Alter ist allerdings inhomogen: Einige Autoren argumentieren, dass nachweisbare altersbezogene TIV-Veränderungen existieren, während in andere Studien das TIV während des Erwachsenenalters konstant bleibt. Die Erklärung für letzteren Effekt ist, dass es zwar eine Atrophie der grauen und weißen Substanz als Funktion des Alters gibt, dass diese aber zu einer gleichartigen Vermehrung von Liquor führt und dass daher die Gesamtsumme konstant bleiben muss. Für beide Positionen finden sich Querschnittsstudien in der Literatur. Für die erste Position zeigten beispielsweise DeCarli et al. (2005) eine TIV-Abnahme von 1,45 ml/Jahr (0,1%/Jahr) für Männer beziehungsweise

1,82 ml/Jahr (0,15%/Jahr) für Frauen bezogen auf das TIV im Alter von 44 Jahren bis ins 9. Lebensjahrzehnt. In einer weiteren Studie, in der das innere Schädelvolumen, das in etwa vergleichbar mit dem TIV ist, untersucht wurde, zeigte sich eine Abnahme ab dem fünften Lebensjahrzehnt (Fillmore et al., 2015). Im Gegensatz dazu konnten andere Querschnittsstudien keine altersabhängige Veränderung des TIVs darstellen: In der Arbeit von Courchesne et al. (2000) konnte keine statistisch signifikante Veränderung des intrakraniellen Volumens in der Altersspanne von 16 bis 80 Jahren festgestellt werden. Ebenso wenig zeigten sich TIV-Veränderungen zwischen jungen (20-25 Jahre) und älteren Erwachsenen (65-90 Jahre) (Buckner et al., 2004), in einer MRT-Kohorte im Alter von 15 bis 59 Jahren (Hasan et al., 2010) sowie in einer CT-Kohorte im Alter von 18 bis 95 Jahren (Ricard et al., 2010). Im Vergleich zu Querschnittstudien haben Längsschnittstudien den Vorteil, dass jeder Proband als seine eigene Normalisierungs-Basis fungiert und dadurch Generationseffekte beseitigt werden. In der Längsschnittstudie von Caspi et al. (2020) mit Studienteilnehmern zwischen 16 und 55 Jahren zeigte sich eine TIV-Abnahme ab dem vierten Lebensjahrzehnt (-0,09%/Jahr bzw. -1,2ml/Jahr im Alter von 55 Jahren). Die Autoren wendeten zusätzlich noch eine Querschnitts-Annäherung für die longitudinalen Messungen an. Dabei fielen die altersbezogenen Veränderungen in den longitudinalen Messungen geringer aus als in den Querschnitts-Annäherungen. Daraus schlossen Caspi et al. (2020), dass es unwahrscheinlich sei, dass diese altersbezogenen Veränderungen Studien mit struktureller Gehirn-Bildgebung, die anhand des intrakraniellen Volumens korrigiert werden, wesentlich beeinflussen. Die vorliegende Studie konnte somit vorangehende Querschnittstudien hinsichtlich des konstanten TIVs im Erwachsenenalter reproduzieren.

Die Zeitspanne bis zum Erreichen des Plateaus ist gekennzeichnet durch eine hohe Wachstumsrate (Abbildung 8). Das größte Wachstum des intrakraniellen Volumens findet innerhalb der ersten fünf Lebensjahre statt, sodass im Alter von 2 Jahren das intrakranielle Volumen bei 77% beziehungsweise im Alter von 5 Jahren bei 90% des Volumens, das bei Jugendlichen im Alter von 15 Jahren beobachtet wird, liegt (Sgouros et al., 1999). Insgesamt nimmt das intrakranielle

Volumen mit dem Gehirnvolumen bis zu einem bestimmten Alter zu, aber danach nicht mit zunehmendem Alter ab (Courchesne et al., 2000).

Die Korrelation zwischen intrakraniellem Volumen und Kopfumfang lag für die Gesamtkohorte bei 0,760. Legt man die Bewertungsrichtlinien von Schober et al. (2018) zugrunde, kann die Korrelation als hoch (positiv) gewertet werden (0,40 - 0,69: moderate Korrelation; 0,70 - 0,89: hohe Korrelation; 0,90 - 1,00: sehr hohe Korrelation). Diese Korrelation ist in ihrer Größenordnung vergleichbar mit diesbezüglichen Korrelationskoeffizienten in der Literatur. Hshieh et al. (2016) untersuchten 99 Patienten im höheren Lebensalter (≥ 70 Jahre) mittels MR - Bildgebung und zweierlei methodischer Ansätze: Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei 0,73 bzw. 0,69. In einer Postmortem-Studie konnte eine Korrelation von 0,64 zwischen Kopfumfang und intrakraniellem Volumen ermittelt werden (Friedman et al., 2000). Höhere Korrelationskoeffizienten zeigten sich in zwei älteren Studien, die sich der multiaxialen Radiographie und der Mackinnon-Formel (Mackinnon et al., 1956) zur Bestimmung des intrakraniellen Volumens bedienten: 0,98 (Bray et al., 1969) und 0,97 (Buda et al., 1975). Diese Korrelationen verdeutlichen zweierlei. Zum einen, dass bestimmte Gewebe zur Kopfgröße, nicht aber zum intrakraniellen Volumen beitragen (Friedman et al., 2000). Dazu zählen der Schädel, Sinus, Muskeln (Mm. frontalis, temporalis, occipitalis), subkutanes Fettgewebe und die Kopfhaut. Zum anderen verdeutlicht die Korrelation, dass sich anhand der Messung des Kopfumfangs das intrakranielle Volumen dennoch gut abschätzen lässt (Hshieh et al., 2016). Die Bestimmung des Kopfumfangs ist somit ein hilfreiches Tool, um auch bei älteren Menschen, einfach und schnell, ohne großen Aufwand (im Sinne von bildgebenden Verfahren), das intrakranielle Volumen einschätzen zu können. Über die Verteilung auf die verschiedenen Gewebeklassen kann damit aber naturgemäß keine Aussage gemacht werden.

Der Quotient aus intrakraniellem Volumen und Kopfumfang verdeutlicht, dass sich das Verhältnis dieser beiden Parameter zueinander nach dem Kleinkindalter nur unwesentlich verändert. Dies wird auch durch den weitestgehend parallelen Verlauf der gefilterten Wertekurven beider Parameter deutlich (Abbildung 8).

Der Quotient aus intrakraniellm Volumen und Kopfumfang unterteilt nach Geschlecht zeigt, dass es in der Gesamtkohorte einen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden gibt (Abbildung 9). Auch dieser Befund befindet sich in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien: Courchesne et al. (2000) konnten beispielsweise zeigen, dass das intrakranielle Volumen über die gesamte Altersspanne hinweg circa 10 % kleiner bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Probanden ist. In der von Sgouros et al. (1999) durchgeführten Studie wiesen männliche Kinder die ganze Kindheit hindurch höhere Werte auf als weibliche. Acer et al. (2007) stellten einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des intrakraniellen Volumens von Männern und Frauen fest. Die vorliegende Studie konnte den signifikanten Unterschied des intrakraniellen Volumens zwischen den Geschlechtern reproduzieren.

Diese Ergebnisse demonstrieren in ihrer Gesamtheit daher, dass das intrakranielle Volumen im frühen Erwachsenenalter ein Plateau erreicht, dass eine enge Beziehung zwischen den beiden Parametern, intrakraniellm Volumen und Kopfumfang, vorliegt und dass geschlechtsspezifische Unterschiede existieren. Die diesbezüglich eingangs aufgestellten Hypothesen (4a, 4b) wurden somit bestätigt.

4.5 Stärken und Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Stärken auf. Zum einen sind die hohe Probandenzahl und die große Altersspanne des Gesamtdatensatzes zu nennen. Zum anderen handelt es sich um multizentrische Datensätze. Durch letzteres ist das Biasrisiko, also das Risiko für systematische Verzerrungen, im Vergleich zu monozentrischen Studien geringer.

An Limitationen sind folgende Punkte zu nennen. Erstens der Charakter einer retrospektiven Studie bezüglich demographischer Angaben (manuell gemessener Kopfumfang). Dieser Studientyp erlaubt keine nachträgliche Überprüfung der klinischen Messungen und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass inkorrekte Angaben in die Analysen miteinbezogen werden (wie

oben im Falle der beiden wahrscheinlichen Ausreißer diskutiert). Zweitens sind im Rahmen dieser Studie nur gesunde Probanden untersucht worden. Dies kann als Limitation betrachtet werden oder als Beginn in einem schrittweisen Prozess, da in einer weiterführenden Arbeit die Validierung mit pathologischen Kopfumfangswerten und/oder –formen erfolgen könnte.

4.6 Mögliche Extensionen

Aufgrund der verfügbaren Daten in der Literatur (KIGGS-Studie, (Hölling et al., 2012)) kann bei Kenntnis von Alter und Geschlecht auch eine automatische Bestimmung der Perzentilen des Kopfumfangs erfolgen. Diese Funktionalität wurde mittlerweile implementiert, ein Beispiel findet sich im Anhang (S.67). Der hier vorgestellte Algorithmus kann potentiell dazu genutzt werden, die bereits vorhandenen Perzentilenkurven für den Kopfumfang um Perzentilenkurven für den Gehirnumfang zu ergänzen, was insbesondere bei Krankheitsbildern mit sich unterschiedlich entwickelnden Kurven (z.B. der benignen Erweiterung der äußeren Liquorräume im Säuglingsalter; (Marino et al., 2014, Zahl et al., 2011)) von großem klinischen Nutzen wäre. Hier könnte ein normaler Gehirnumfang trotz großen Kopfumfangs zur Sicherung der Diagnose und damit zur Vermeidung unnötiger weiterer Diagnostik oder Therapie beitragen.

Ebenso von klinischer Bedeutung ist das intrakranielle Volumen, für das ebenfalls Perzentilenkurven in verschiedenen klinischen Settings nützlich wären. Da das intrakranielle Volumen selbst bei Atrophie des Gehirns weitestgehend stabil bleibt, könnte dessen Messung bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen einen zuverlässigen Anhaltspunkt für die prämorbidie Gehirngröße geben (Acer et al., 2007, Ridgway et al., 2011). Im Säuglingsalter wären valide Referenzwerte zum Vergleich von Patienten mit Kraniosynostose gegenüber gesunden Kindern hilfreich (Seeberger et al., 2016) und würden Daten historischer Populationen ersetzen.

Eine Verfügbarmachung als freie Software analog zu früher entwickelten Algorithmen (Optimized Censoring Toolbox (Wilke and Baldeweg, 2019), LI

Toolbox (Wilke and Lidzba, 2007), Cerebromatic Toolbox (Wilke et al., 2017) etc.) wird angestrebt.

4.7 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte bei der Anwendung eines neuen Algorithmus zur automatisierten Bestimmung des Kopfumfangs im Vergleich zum Goldstandard (manuelle Messung) eine hohe Validität gezeigt werden. Beide Ansätze zeigten eine sehr hohe Übereinstimmung und im Mittel lag die absolute Abweichung bei lediglich knapp 2%.

Ebenso zeigte sich eine sehr hohe Reliabilität der Ergebnisse bei wiederholten Messungen. In der Analyse von Alterseffekten zeigt sich das Potential der Methode, da erstmalig Normwerte für das Verhältnis von Kopf- und Gehirnumfang erstellt werden können, die wie erwartet eine deutliche Abhängigkeit vom Alter und vom Geschlecht zeigen.

Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für die Interpretation von physiologischen wie auch pathologischen Veränderungen im Kindes- und Erwachsenenalter, zum Beispiel für die Einordnung einer Makrozephalie bei benigner Erweiterung der externen Liquorräume im Säuglingsalter (BESS).

Die besondere und zukunftssträchtige Stärke der Methodik liegt darin, dass weltweit sehr große MR-Datensätze dafür genutzt werden könnten, um mittels des hier vorgestellten automatisierten Ansatzes neue Erkenntnisse zu generieren. Hierzu seien nur beispielhaft drei aktuelle, öffentlich verfügbare Datensätze mit Gehirn-MR-Daten zu nennen: die Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Studie ($n = 11.874$) (Casey et al., 2018), das Human Connectome Project (HCP) ($n = 1.200$) (Van Essen et al., 2013) sowie die UK Biobank (UKB) ($n = 35.735$) (Sudlow et al., 2015). Solche großen Kollektive können mithilfe des hier vorgestellten Ansatzes als Basis für eine robuste Beschreibung der normalen Entwicklung dienen, die dann wiederum eine sensitive Detektion abnormaler Entwicklung erlaubt.

5 Zusammenfassung

Der Verlauf des Kopfumfanga gilt als grundlegender biometrischer Parameter für das Gehirnwachstum sowohl im klinisch pädiatrischen Setting als auch in der Wissenschaft und ist eng mit anderen Parametern assoziiert, wie dem intrakraniellen Volumen. Der Goldstandard der Kopfumfangsmessung, die manuelle Maßband-Messung, ist allerdings fehleranfällig. Hinzu kommt, dass sich das Wachstumsverhalten von Kopf und Gehirn im zeitlichen Verlauf unterscheidet und eine systematische Gegenüberstellung dieser beiden Parameter als Funktion des Alters bisher nicht existiert.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren die Entwicklung und Evaluation eines automatisierten Algorithmus zur Bestimmung von Kopf- und Gehirnumfang anhand von MRT-Daten. Der neuentwickelte Algorithmus sollte unter folgenden Aspekten untersucht werden: Zum einen die Validität, also die automatisierte Bestimmung des Kopfumfanga im Vergleich zum Goldstandard. Dabei wurde auch der bisher in der Literatur strittigen Fragestellung nachgegangen, ob es einen Unterschied gibt zwischen der Verwendung des Mittelwerts, des Medians und des Maximalwerts aus mehreren Messungen. Außerdem wurde die Anwendbarkeit der pränatal verwendeten, sonographischen Kopfumfangsformeln auf postnatale Probanden im Vergleich zum Goldstandard untersucht. Zum anderen wurde die Reliabilität des Algorithmus, also die Stabilität von wiederholten Messungen untersucht. Schließlich erfolgte die Analyse der drei Parameter Kopf- und Gehirnumfang sowie intrakranielles Volumen als Funktion von Alter und Geschlecht.

Für die Studie standen T1-gewichtete 3D-Datensätze von 2013 gesunden Probanden (zwischen 0 und 86 Jahren) aus vier verschiedenen Datenbanken zur Verfügung. Bei 140 Probanden lagen zusätzlich manuell ermittelte Kopfumfangswerte vor, sodass diese den Validierungsdatensatz als Teil des Gesamtdatensatzes darstellen. Außerdem wurde ein Test-Retest-Datensatz aus wiederholten Messungen von drei gesunden Probanden (je n=40) analysiert.

Der Algorithmus basiert in Teilen auf Routinen aus SPM12 (Wellcome Department, UCL London). Er läuft in Matlab (The Mathworks) und imitiert die

manuelle Kopfumfangsmessung, indem eine konvexe Hülle („imaginäre Schlinge“) um axiale Schnitte gelegt wird, die drei vordefinierte Referenzpunkte (Occiput, anteriore Stirn und oberhalb des linken Ohres) schneiden muss. Optional kann hier eine Filterung der Kurve erfolgen. Um Positionierungsunterschiede auszugleichen, werden 40 Kippungen des Kopfes simuliert und analysiert. Auf der Basis der eigenen Analysen wird dann aus allen Messungen der maximale Wert genommen. Zusätzlich erfolgt eine Segmentierung (die Separierung des Gehirns in verschiedene Gewebeklassen), wodurch analog zum Kopfumfang auch der zugehörige Gehirnumfang bestimmt werden kann. Neben den Umfangswerten wurden auch der Längs- (okzipitofrontaler Diameter) und Querdurchmesser (biparietaler Diameter) zum Einsetzen in die sonographischen Kopfumfangsformeln bestimmt.

Für den neuen Ansatz konnte in einer Subgruppe mit vorhandenen manuellen Messwerten (dem Goldstandard) eine hohe Validität festgestellt werden. Es zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Varianten, jedoch bevorzugten vier von fünf Messgenauigkeits-Parametern einen Ansatz von „Maximalwert plus Filterung“. Die zum Vergleich ebenfalls herangezogenen Bestimmungsmethoden aus der Sonographie-Literatur zeigten im Vergleich eine hohe Übereinstimmung mit dem Goldstandard. Der Algorithmus zeigte über multiple Messungen hinweg eine sehr hohe Reliabilität der Ergebnisse. Bei der Untersuchung von Gehirn- und Kopfumfang sowie intrakraniell Volumen als Funktion von Alter und Geschlecht zeigten sich für alle drei Parameter robuste Ergebnisse in Übereinstimmung mit der Literaturlage, mit jeweils einer Plateau-Bildung im Erwachsenen-Alter und jeweils geschlechtsspezifischen Unterschieden. Erstmals konnte eine systematische Gegenüberstellung der beiden Parameter Kopf- und Gehirnumfang als Funktion von Alter und Geschlecht erfolgen.

Zusammenfassend stellt der Algorithmus eine valide und reliable Methode zur automatisierten Bestimmung des Kopfumfanges dar und bietet vielversprechende neue Möglichkeiten durch die zusätzliche automatisierte Bestimmung auch des Gehirnumfanges.

6 Literaturverzeichnis

- Accogli, A., Geraldo, A. F., Piccolo, G., Riva, A., Scala, M., Balagura, G., Salpietro, V., Madaia, F., Maghnie, M. & Zara, F. 2022. Diagnostic approach to macrocephaly in children. *Frontiers in pediatrics*, 1534.
- Acer, N., Sahin, B., Bas, O., Ertekin, T. & Usanmaz, M. 2007. Comparison of three methods for the estimation of total intracranial volume: stereologic, planimetric, and anthropometric approaches. *Annals of plastic surgery*, 58, 48-53.
- Andrews, E. T., Ashton, J. J., Pearson, F., Beattie, R. M. & Johnson, M. J. 2019. Handheld 3D scanning as a minimally invasive measuring technique for neonatal anthropometry. *Clinical Nutrition ESPEN*, 33, 279-282.
- Ashburner, J. & Chu, C. 2008. *Automatic reorientation* [Online]. Available: <https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=SPM:d1f675f1.0810> [Accessed 21.08.2021].
- Ashburner, J. & Friston, K. J. 2005. Unified segmentation. *Neuroimage*, 26, 839-851.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. 2007. Rigid body registration. *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images*, 49-62.
- Bartholomeusz, H. H., Courchesne, E. & Karns, C. M. 2002. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics*, 33, 239-41.
- Baxter, P. 2011. Head size: WHOse growth charts? *Developmental medicine and child neurology*, 53, 3.
- Beaumont, C. A., Knoop, P. G., Borghi, A., Jeelani, N. O., Koudstaal, M. J., Schievano, S., Dunaway, D. J. & Rodriguez-Florez, N. 2017. Three-dimensional surface scanners compared with standard anthropometric measurements for head shape. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45, 921-927.
- Bhushan, V. & Paneth, N. 1991. The reliability of neonatal head circumference measurement. *Journal of clinical epidemiology*, 44, 1027-1035.
- Biomedical Image Analysis Group. 2021. *IXI - Information eXtraction from Images* (EPSRC GR/S21533/02) [Online]. Available: <http://biomedic.doc.ic.ac.uk/brain-development/index.php?n=Main.Datasets> [Accessed 09.07.2021].
- Birnholtz, J. C. 1984. On calculating the perimeter of an ellipse. *Journal of clinical ultrasound*, 12, 55-56.

- Blatter, D. D., Bigler, E. D., Gale, S. D., Johnson, S. C., Anderson, C. V., Burnett, B. M., Parker, N., Kurth, S. & Horn, S. D. 1995. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *American journal of Neuroradiology*, 16, 241-251.
- Bloch, F. 1946. Nuclear induction. *Physical review*, 70, 460.
- Bradley, J. L., Brown, J. E. & Himes, J. H. 2001. Reliability and validity of parental measurements of infant size. *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association*, 13, 275-279.
- Braegger, C., Jenni, O., Konrad, D. & Molinari, L. 2011. Neue wachstumskurven für die Schweiz. *Paediatrica: Bulletin der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie= Bulletin de la Société Suisse de Pédiatrie*, 22, 9-11.
- Bray, P. F., Shields, W. D., Wolcott, G. J. & Madsen, J. A. 1969. Occipitofrontal head circumference—an accurate measure of intracranial volume. *The Journal of pediatrics*, 75, 303-305.
- Breuning-Broers, J. M., Deurloo, J. A., Gooskens, R. H. & Verkerk, P. H. 2014. At what age is hydrocephalus detected, and what is the role of head circumference measurements? *The European Journal of Public Health*, 24, 32-34.
- Buckner, R. L., Head, D., Parker, J., Fotenos, A. F., Marcus, D., Morris, J. C. & Snyder, A. Z. 2004. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage*, 23, 724-738.
- Buda, F. B., Reed, J. C. & Rabe, E. F. 1975. Skull volume in infants: Methodology, normal values, and application. *American journal of diseases of children*, 129, 1171-1174.
- Carlson, D. S. Theories of craniofacial growth in the postgenomic era. *Seminars in Orthodontics*, 2005. Elsevier, 172-183.
- Casey, B. J., Cannonier, T., Conley, M. I., Cohen, A. O., Barch, D. M., Heitzeg, M. M., Soules, M. E., Teslovich, T., Dellarco, D. V. & Garavan, H. 2018. The adolescent brain cognitive development (ABCD) study: imaging acquisition across 21 sites. *Developmental cognitive neuroscience*, 32, 43-54.
- Caspi, Y., Brouwer, R. M., Schnack, H. G., van de Nieuwenhuijzen, M. E., Cahn, W., Kahn, R. S., Niessen, W. J., van der Lugt, A. & Pol, H. H. 2020. Changes in the intracranial volume from early adulthood to the sixth decade of life: A longitudinal study. *NeuroImage*, 220, 116842.
- Catena, A., Martínez-Zaldívar, C., Diaz-Piedra, C., Torres-Espínola, F. J., Brandi, P., Pérez-García, M., Decsi, T., Koletzko, B. & Campoy, C. 2019. On the

- relationship between head circumference, brain size, prenatal long-chain PUFA/5-methyltetrahydrofolate supplementation and cognitive abilities during childhood. *British journal of nutrition*, 122, S40-S48.
- Chae, I. W. & Rhee, B. C. 1976. The cephalic index in Korean adult. *Journal of the Korean Radiological Society*, 12, 176-178.
- Chervenak, F. A., Jeanty, P., Cantraine, F., Chitkara, U., Venus, I., Berkowitz, R. L. & Hobbins, J. C. 1984. The diagnosis of fetal microcephaly. *American journal of obstetrics and gynecology*, 149, 512-517.
- Cincinnati Children's Hospital Medical Center. 2021. *Cincinnati MR Imaging of Neurodevelopment (C-MIND) study* [Online]. Available: <https://research.cchmc.org/c-mind/> [Accessed 10.07.2021].
- Clarke, J. 1788. Observations on some causes of the excess of the mortality of males above that of females. *The London medical journal*, 9, 179.
- Combs, C. A., Jaekle, R. K., Rosenn, B., Pope, M., Miodovnik, M. & Siddiqi, T. A. 1993. Sonographic estimation of fetal weight based on a model of fetal volume. *Obstetrics and gynecology*, 82, 365-370.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., Harwood, M., Hinds, S. & Press, G. A. 2000. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216, 672-682.
- De Onis, M., Garza, C., Victora, C. G., Onyango, A. W., Frongillo, E. A. & Martines, J. 2004a. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food and nutrition bulletin*, 25, S15-S26.
- De Onis, M., Onyango, A. W., Van den Broeck, J., Chumlea, W. C. & Martorell, R. 2004b. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food and nutrition bulletin*, 25, S27-S36.
- DeCarli, C., Massaro, J., Harvey, D., Hald, J., Tullberg, M., Au, R., Beiser, A., D'Agostino, R. & Wolf, P. A. 2005. Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. *Neurobiology of aging*, 26, 491-510.
- Eichorn, D. H. & Bayley, N. 1962. Growth in head circumference from birth through young adulthood. *Child Development*, 257-271.
- Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S., Brown, E. D., Kelly, R. L. & Peters, T. M. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. 1993 IEEE conference record nuclear science symposium and medical imaging conference, 1993. IEEE, 1813-1817.

- Evans, A. C. & Group, B. D. C. 2006. The NIH MRI study of normal brain development. *Neuroimage*, 30, 184-202.
- Farkas, L. 1981. *Anthropometry of the Head and Face in Medicine*, Elsevier Science Publishing Co.
- Farkas, L. G. 1994. *Anthropometry of the Head and Face*, New York, Raven Press.
- fcon_1000. 2021. *The 1000 Functional Connectomes Project resting-state fMRI repository* [Online]. Available: http://fcon_1000.projects.nitrc.org/index.html, [Accessed 09.07.2021].
- Fillmore, P. T., Phillips-Meek, M. C. & Richards, J. E. 2015. Age-specific MRI brain and head templates for healthy adults from 20 through 89 years of age. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 44.
- Friedman, L., Wiechers, I. R., Cerny, C. A., Schulz, S. C. & Buckley, P. 2000. If patients with schizophrenia have small brains, why don't they have small heads? *Schizophrenia research*, 42, 1-6.
- Gafner, M., Fried, S., Goshier, N., Jeddah, D., Sade, E. K., Barzilay, E., Mayer, A. & Katorza, E. 2020. Fetal Brain Biometry: Is there an Agreement among Ultrasound, MRI and the Measurements at Birth? *Eur J Radiol*, 133, 109369.
- Gaser, C. 2005. Morphometrie. In: WALTER, H. (ed.) *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Gaser, C. 2016. Structural MRI: Morphometry. *Neuroeconomics*. Springer.
- Gaser, C. 2021. *CAT12 Toolbox* [Online]. Available: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12/> [Accessed 16.06.2021].
- Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie)* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/richtlinien/15/> [Accessed 26.04.2022].
- Group, B. D. C. 2012. Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: the NIH MRI Study of Normal Brain Development. *Cerebral Cortex*, 22, 1-12.
- Group, W. M. G. R. S. & de Onis, M. 2006. Reliability of anthropometric measurements in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatrica*, 95, 38-46.

- Hadlock, F. P., Harrist, R., Carpenter, R. J., Deter, R. & Park, S. 1984. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*, 150, 535-540.
- Hadlock, F. P., Harrist, R., Sharman, R. S., Deter, R. L. & Park, S. K. 1985. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 151, 333-337.
- Hagan, J. S., JS; Duncan, PM 2017. Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents [pocket guide]. *American Academy of Pediatrics*.
- Harris, S. R. 2015. Measuring head circumference: update on infant microcephaly. *Canadian Family Physician*, 61, 680-684.
- Hartig, J. F., Andreas & Jude, N. 2012. Validität. In: MOOSBRUGGER, H. & KELAVA, A. (eds.) *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Hasan, K. M., Walimuni, I. S., Kramer, L. A. & Frye, R. E. 2010. Human brain atlas-based volumetry and relaxometry: application to healthy development and natural aging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64, 1382-1389.
- Hashmi, A., Cahill, G. L., Zaldana, M., Davis, G., Cronin, B. J., Brandel, M. G., Beletsky, A., Taj, R., Buckstaff, T. M. & Vinocur, D. 2019. Can head circumference be used as a proxy for intracranial volume in patients with craniosynostosis? *Annals of plastic surgery*, 82, S295-S300.
- Heike, C. L., Upson, K., Stuhau, E. & Weinberg, S. M. 2010. 3D digital stereophotogrammetry: a practical guide to facial image acquisition. *Head & face medicine*, 6, 1-11.
- Hoffmann, P. F. 2014. Wachstumsperzentilen für Kinder mit Down-Syndrom in Deutschland.
- Hölling, H., Schlack, R., Kamtsiuris, P., Butschalowsky, H., Schlaud, M. & Kurth, B.-M. 2012. Die KiGGS-Studie. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 55, 836-842.
- Hshieh, T. T., Fox, M. L., Kosar, C. M., Cavallari, M., Guttmann, C. R., Alsop, D., Marcantonio, E. R., Schmitt, E. M., Jones, R. N. & Inouye, S. K. 2016. Head circumference as a useful surrogate for intracranial volume in older adults. *Int Psychogeriatr*, 28, 157-62.
- Ifflaender, S., Rudiger, M., Koch, A. & Burkhardt, W. 2013. Three-dimensional digital capture of head size in neonates - a method evaluation. *PLoS One*, 8, e61274.

- Janssen, P. A., Thiessen, P., Klein, M. C., Whitfield, M. F., MacNab, Y. C. & Cullis-Kuhl, S. C. 2007. Standards for the measurement of birth weight, length and head circumference at term in neonates of European, Chinese and South Asian ancestry. *Open Medicine*, 1, e74.
- Jeanty, P., Cousaert, E., Hobbins, J., Tack, B., Bracken, M. & Cantraine, F. 1984. A longitudinal study of fetal head biometry. *American journal of perinatology*, 1, 118-128.
- Jin, K., Zhang, T., Shaw, M., Sachdev, P. & Cherbuin, N. 2018. Relationship between sulcal characteristics and brain aging. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 339.
- Johnson, T. S. & Engstrom, J. L. 2002. State of the science in measurement of infant size at birth. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 2, 150-158.
- Johnson, T. S., Engstrom, J. L. & Gelhar, D. K. 1997. Intra-and interexaminer reliability of anthropometric measurements of term infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 24, 497-505.
- Jordaan, H. & Dunn, L. 1978. A new method of evaluating fetal growth. *Obstetrics and Gynecology*, 51, 659-665.
- Kaindl, A. M., von der Hagen, M., Kaindl, A. M., Chaoui, R., Hahn, G., Hehr, U., Hennermann, J., Horn, D., Landwehr-Kenzel, S., Moog, U., Niller, H., von Bernuth, H., Rosenbaum, T., Thomale, U. & von der Hagen, M. 2019. S2k-Leitlinie Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie. *AWMF-Leitlinie*.
- Kamdar, M. R., Gomez, R. A. & Ascherman, J. A. 2009. Intracranial volumes in a large series of healthy children. *Plastic and reconstructive surgery*, 124, 2072-2075.
- Karvonen, M., Hannila, M.-L., Saari, A. & Dunkel, L. 2012. New Finnish reference for head circumference from birth to 7 years. *Annals of medicine*, 44, 369-374.
- Knutson, B., Momenan, R., Rawlings, R. R., Fong, G. W. & Hommer, D. 2001. Negative association of neuroticism with brain volume ratio in healthy humans. *Biological psychiatry*, 50, 685-690.
- Kochunov, P., Mangin, J. F., Coyle, T., Lancaster, J., Thompson, P., Riviere, D., Cointepas, Y., Régis, J., Schlosser, A. & Royall, D. R. 2005. Age-related morphology trends of cortical sulci. *Human brain mapping*, 26, 210-220.
- Koo, T. K. & Li, M. Y. 2016. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of chiropractic medicine*, 15, 155-163.
- Koshy, B., Srinivasan, M., Murugan, T. P., Bose, A., Christudoss, P., Mohan, V. R., John, S., Roshan, R. & Kang, G. 2021. Association between head

- circumference at two years and second and fifth year cognition. *BMC Pediatrics*, 21, 1-8.
- Kurjak, A. & Breyer, B. 1976. Estimation of fetal weight by ultrasonic abdominometry. *American journal of obstetrics and gynecology*, 125, 962-965.
- Larroque, S. K. 2020. *auto_acpc_reorient* : Cross-platform automatic AC-PC realignment/reorientation and coregistration robust to brain damage using SPM12 [Online]. Available: https://github.com/lrq3000/auto_acpc_reorient [Accessed 20.08.2021].
- Lauterbur, P. C. 1973. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 252, 190-191.
- Leibovitz, Z., Daniel-Spiegel, E., Malinger, G., Haratz, K., Tamarkin, M., Gindes, L., Schreiber, L., Ben-Sira, L., Lev, D. & Shapiro, I. 2016. Prediction of microcephaly at birth using three reference ranges for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47, 586-592.
- Littlefield, T. R., Kelly, K. M., Pomatto, J. K. & Beals, S. P. 1999. Multiple-birth infants at higher risk for development of deformational plagiocephaly. *Pediatrics*, 103, 565-569.
- Mackinnon, I. L., Kennedy, J. A. & Davis, T. V. 1956. The estimation of skull capacity from roentgenologic measurements. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*, 76, 303-310.
- Maclaren, J., Han, Z., B. Vos, S., Fischbein, N., Bammer, R. & Feng, X. 2014a. *Test-Retest Reliability of Brain Volume Measurements*. *figshare Collection*. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.929651> [Accessed 10.09.2021].
- Maclaren, J., Han, Z., Vos, S. B., Fischbein, N. & Bammer, R. 2014b. Reliability of brain volume measurements: a test-retest dataset. *Scientific data*, 1, 1-9.
- Maiti, S., Ali, K. M., Ghosh, D. & Paul, S. 2012. Assessment of head circumference among pre-school children of Midnapore town, West Bengal using WHO (2007) recommended cut-off points. *International journal of preventive medicine*, 3, 742.
- Malone, I. B., Leung, K. K., Clegg, S., Barnes, J., Whitwell, J. L., Ashburner, J., Fox, N. C. & Ridgway, G. R. 2015. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage*, 104, 366-372.

- Manjunath, K. 2002. Estimation of cranial volume-an overview of methodologies. *Journal of the Anatomical Society of India*, 51, 85-91.
- Mansfield, P. 1977. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 10, L55.
- Marino, M. A., Morabito, R., Vinci, S., Germanò, A., Briguglio, M., Alafaci, C., Mormina, E., Longo, M. & Granata, F. 2014. Benign external hydrocephalus in infants: a single centre experience and literature review. *The neuroradiology journal*, 27, 245-250.
- Martini, M., Klausning, A., Luchters, G., Heim, N. & Messing-Junger, M. 2018. Head circumference - a useful single parameter for skull volume development in cranial growth analysis? *Head Face Med*, 14, 3.
- MathWorks. 2011. *Funktion bwconvhull* [Online]. Available: <https://de.mathworks.com/help/images/ref/bwconvhull.html> [Accessed 03.09.2021].
- Maytal, J., Alvarez, L. A., Elkin, C. M. & Shinnar, S. 1987. External hydrocephalus: radiologic spectrum and differentiation from cerebral atrophy. *American journal of neuroradiology*, 8, 271-278.
- Medina, L. S., Frawley, K., Zurakowski, D., Buttros, D., DeGrauw, A. J. & Crone, K. R. 2001. Children with macrocrania: clinical and imaging predictors of disorders requiring surgery. *American journal of neuroradiology*, 22, 564-570.
- Merz, E. & Wellek, S. 1996. Das normale fetale Wachstumsprofil-ein einheitliches Modell zur Berechnung von Normkurven für die gängigen Kopf-und Abdomenparameter sowie die großen Extremitätenknochen. *Ultraschall in der Medizin*, 17, 153-162.
- Moss, M. L. & Salentijn, L. 1969. The capsular matrix. *American journal of orthodontics*, 56, 474-490.
- Mueller, W. H. & Martorell, R. 1988. Reliability and Accuracy of Measurement. In: LOHMAN, T. G., ROCHE, A. F. & MARTORELL, R. (eds.) *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, Illinois: Human kinetics books
- Nam, H., Han, N., Eom, M. J., Kook, M. & Kim, J. 2021. Cephalic Index of Korean Children With Normal Brain Development During the First 7 Years of Life Based on Computed Tomography. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 45, 141.
- Napolitano, R., Ohuma, E., Wanyonyi, S., Molloholli, M., Ash, S. & Papageorghiou, A. 2014. P 13.08: Should we use the "ellipse" or "two diameters" method to measure fetal head and abdominal circumferences? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44, 255-256.

- Nellhaus, G. 1968. Head circumference from birth to eighteen years: practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics*, 41, 106-114.
- Neubauer, S. & Hublin, J.-J. 2012. The evolution of human brain development. *Evolutionary Biology*, 39, 568-586.
- Norton, K. & Olds, T., editors 1995. *Antropometrica*, Argentina: Biosystem.
- Ott, W. J., Doyle, S. & Flamm, S. 1986. Accurate ultrasonic estimation of fetal weight. *American journal of perinatology*, 3, 193-197.
- Perini, T. A., de Oliveira, G. L., Ornellas, J. S. & de Oliveira, F. P. 2005. Technical error of measurement in anthropometry. *Rev Bras Med Esporte*, 11, 86-90.
- Purcell, E. M., Torrey, H. C. & Pound, R. V. 1946. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical review*, 69, 37.
- Rau, A., Demerath, T., Kremers, N., Eckenweiler, M., von der Warth, R. & Urbach, H. 2021. Measuring the Head Circumference on MRI in Children: an Interrater Study. *Clinical Neuroradiology*, 1-7.
- Ricard, A.-S., Desbarats, P., Laurentjoye, M., Montaudon, M., Caix, P., Dousset, V., Majoufre-Lefebvre, C. & Maureille, B. 2010. On two equations about brain volume, cranial capacity and age. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 32, 989-995.
- Ridgway, G. R., Barnes, J., Pepple, T. & Fox, N. 2011. Estimation of total intracranial volume-a comparison of methods.
- Rinnan, Å., Van Den Berg, F. & Engelsen, S. B. 2009. Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 28, 1201-1222.
- Ritchie, S. J., Cox, S. R., Shen, X., Lombardo, M. V., Reus, L. M., Alloza, C., Harris, M. A., Alderson, H. L., Hunter, S. & Neilson, E. 2018. Sex differences in the adult human brain: evidence from 5216 UK biobank participants. *Cerebral cortex*, 28, 2959-2975.
- Robert Koch-Institut 2013. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS).
- Roelants, M., Hauspie, R. & Hoppenbrouwers, K. 2009. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. *Annals of human biology*, 36, 680-694.
- Rorden, C. 2021. *MRICron* [Online]. Available: <https://www.nitrc.org/projects/mricron> [Accessed 22.05.2021].

- Ross, A. H. & Williams, S. E. 2010. Craniofacial growth, maturation, and change: teens to midadulthood. *Journal of Craniofacial Surgery*, 21, 458-461.
- Rossavik, I. K. & Deter, R. L. 1984. The effect of abdominal profile shape changes on the estimation of fetal weight. *Journal of clinical ultrasound*, 12, 57-59.
- Sahin, B., Acer, N., Sonmez, O., Emirzeoglu, M., Basaloglu, H., Uzun, A. & Bilgiç, S. 2007. Comparison of four methods for the estimation of intracranial volume: a gold standard study. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, 20, 766-773.
- Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Berghella, V., Bilardo, C., Hernandez-Andrade, E., Johnsen, S., Kalache, K., Leung, K. Y., Maling, G. & Munoz, H. 2011. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 37, 116-126.
- Savitzky, A. & Golay, M. J. 1964. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Analytical chemistry*, 36, 1627-1639.
- Schaaf, H., Pons-Kuehnemann, J., Malik, C., Streckbein, P., Preuss, M., Howaldt, H.-P. & Wilbrand, J.-F. 2010. Accuracy of three-dimensional photogrammetric images in non-synostotic cranial deformities. *Neuropediatrics*, 41, 24-29.
- Schermelleh-Engel, K. & Werner, C. S. 2012. Methoden der Reliabilitätsbestimmung. In: MOOSBRUGGER, H. & KELAVA, A. (eds.) *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Schienkiewitz, A., Schaffrath Rosario, A., Dortschy, R., Ellert, U. & Neuhauser, H. 2011. German head circumference references for infants, children and adolescents in comparison with currently used national and international references. *Acta Paediatrica*, 100, e28-e33.
- Schober, P., Boer, C. & Schwarte, L. A. 2018. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia & Analgesia*, 126, 1763-1768.
- Scott, F., Beeby, P., Abbott, J., Edelman, D. & Boogert, A. 1996. New formula for estimating fetal weight below 1000 g: comparison with existing formulas. *Journal of ultrasound in medicine*, 15, 669-672.
- Seeberger, R., Hoffmann, J., Freudlsperger, C., Berger, M., Bodem, J., Horn, D. & Engel, M. 2016. Intracranial volume (ICV) in isolated sagittal craniosynostosis measured by 3D photocephalometry: a new perspective on a controversial issue. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44, 626-631.

- Sgouros, S., Goldin, J. H., Hockley, A. D., Wake, M. J. & Natarajan, K. 1999. Intracranial volume change in childhood. *Journal of neurosurgery*, 91, 610-616.
- Shields, J. R., Medearis, A. L. & Bear, M. B. 1987. Fetal head and abdominal circumferences: ellipse calculations versus planimetry. *Journal of clinical ultrasound*, 15, 237-239.
- Šimič Klarić, A., Tomić Rajić, M. & Tesari Crnković, H. 2014. Timing of head circumference measurement in newborns. *Clinical pediatrics*, 53, 456-459.
- Smyth, A., Potts, J. E. & Sargent, M. A. 2022. Head circumference assessment on routine paediatric brain MRI. *Archives of Disease in Childhood*, 107, 621-622.
- Sohn, C. & Holzgreve, W. 2012. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*, Georg Thieme Verlag.
- Sudlow, C., Gallacher, J., Allen, N., Beral, V., Burton, P., Danesh, J., Downey, P., Elliott, P., Green, J. & Landray, M. 2015. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS medicine*, 12, e1001779.
- Sullivan, J. C., Tavassoli, T., Armstrong, K., Baron-Cohen, S. & Humphrey, A. 2014. Reliability of self, parental, and researcher measurements of head circumference. *Mol Autism*, 5, 2.
- Tan, A. P., Mankad, K., Gonçalves, F. G., Talenti, G. & Alexia, E. 2018. Macrocephaly: Solving the diagnostic dilemma. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 27, 197-217.
- Thakkar, P., Yagnik, K., Parmar, N., Das, R. & Thakkar, U. 2017. Observer Variability in Head Circumference Measurement Using Routine Versus Non-Stretchable Tapes in Children. *Journal of Nepal Paediatric Society*, 37.
- The Child Health Support Group. 2005. *Health for all children 4: Guidance on implementation in Scotland*. [Online]. Scottish Executive. Available: <https://www.gov.scot/publications/health-children-4-guidance-implementation-scotland-2005/pages/1/> [Accessed 19.04.2022].
- Tu, L., Porras, A. R., Enquobahrie, A., Buck, B., Graham, C., Tsering, M., Horvath, S., Keating, R., Oh, A. K. & Rogers, G. F. 2020. Automated measurement of intracranial volume using three-dimensional photography. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 146, 314e-323e.
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E., Yacoub, E., Ugurbil, K. & Consortium, W.-M. H. 2013. The WU-Minn human connectome project: an overview. *Neuroimage*, 80, 62-79.

- Vickers, V. S. & Stuart, H. C. 1943. Anthropometry in the pediatrician's office. Norms for selected body measurements based on studies of children of North European stock. *Journal of Pediatrics*, 22, 155-170.
- Von der Hagen, M., Pivarcsi, M., Liebe, J., Von Bernuth, H., Didonato, N., Hennermann, J. B., Bührer, C., Wiczorek, D. & Kaindl, A. M. 2014. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56, 732-741.
- Whitwell, J. L., Crum, W. R., Watt, H. C. & Fox, N. C. 2001. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *American journal of neuroradiology*, 22, 1483-1489.
- Wickett, J. C., Vernon, P. A. & Lee, D. H. 1994. In vivo brain size, head perimeter, and intelligence in a sample of healthy adult females. *Personality and individual differences*, 16, 831-838.
- Wiig, U. S., Zahl, S. M., Egge, A., Helseth, E. & Wester, K. 2017. Epidemiology of benign external hydrocephalus in Norway—a population-based study. *Pediatric Neurology*, 73, 36-41.
- Wilke, M., Altaye, M., Holland, S. K. & The CMIND Authorship Consortium. 2017. *CerebroMatic Toolbox* [Online]. Available: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/kinderklinik/kinderheilkunde-iii/forschung-iii/software> [Accessed 03.09.2021].
- Wilke, M. & Baldeweg, T. 2019. *Optimized Censoring Toolbox* [Online]. Available: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/kinderklinik/kinderheilkunde-iii/forschung-iii/software> [Accessed 03.09.2021].
- Wilke, M. & Lidzba, K. 2007. *LI-Toolbox* [Online]. Available: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/kinderklinik/kinderheilkunde-iii/forschung-iii/software> [Accessed 03.09.2021].
- Woods, C. G. 2004. Human microcephaly. *Current opinion in neurobiology*, 14, 112-117.
- World Health Organization 2007. *WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development*, World Health Organization.

- Wright, C. M., Bremner, M., Lip, S. & Symonds, J. D. 2017. Does measurement technique explain the mismatch between European head size and WHO charts? *Archives of disease in childhood*, 102, 639-643.
- Wright, C. M. & Emond, A. 2015. Head growth and neurocognitive outcomes. *Pediatrics*, 135, e1393-e1398.
- Wright, C. M., Inskip, H. M., Godfrey, K., Williams, A. F. & Ong, K. K. 2011. Monitoring head size and growth using the new UK-WHO growth standard. *Archives of disease in childhood*, 96, 386-388.
- Xiao, W.-Q., Zhang, L.-F., He, J.-R., Shen, S.-Y., Funk, A. L., Lu, J.-H., Wei, X.-L., Yu, J., Yang, L. & Li, F. 2019. Comparison of the INTERGROWTH-21st standard and a new reference for head circumference at birth among newborns in southern China. *Pediatric research*, 86, 529-536.
- Zahl, S. M., Egge, A., Helseth, E., Skarbø, A.-B. & Wester, K. 2019a. Quality of life and physician-reported developmental, cognitive, and social problems in children with benign external hydrocephalus—long-term follow-up. *Child's Nervous System*, 35, 245-250.
- Zahl, S. M., Egge, A., Helseth, E. & Wester, K. 2011. Benign external hydrocephalus: a review, with emphasis on management. *Neurosurgical review*, 34, 417-432.
- Zahl, S. M., Egge, A., Helseth, E. & Wester, K. 2019b. Clinical, radiological, and demographic details of benign external hydrocephalus: a population-based study. *Pediatric neurology*, 96, 53-57.

7 Anhang

7.1 Beispielhafte Ergebnisdarstellung

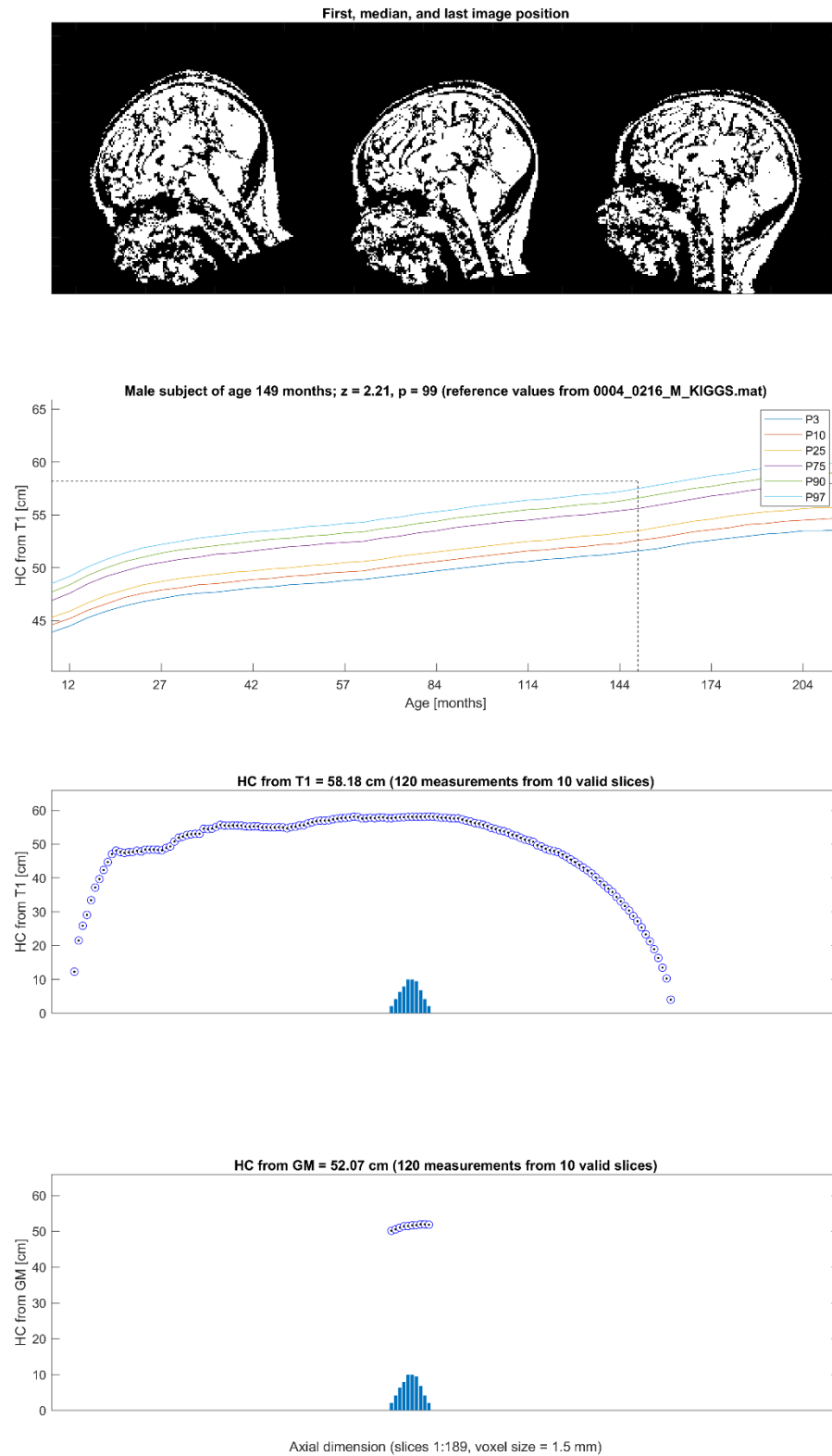


Abbildung 10: Beispielhafte Ergebnisdarstellung inklusive Kopfumfangsperzentile. Erste Reihe: Bild-Positionierung beim ersten, mittleren und letzten Kippungsschritt, jeweils im Sagittalschnitt; Zweite Reihe: Beispiel-Proband mit einem Alter von 149 Monaten: Kopfumfang im Bereich der 99. Perzentile, entsprechend einem $z=2,21$, (dargestellt sind die Perzentilen 3, 10, 25 sowie 75, 90 und 97); Dritte Reihe: Darstellung der gemessenen Umfänge des T1-Datensatzes (Kreise, über alle 189 Schichten) sowie die Identifikation der 10 Schichten, die alle 3 ROIs schneiden („valide Schichten“; Säulen); hieraus ergibt sich der Kopfumfang von 58,18 cm. Vierte Reihe: Darstellung der gemessenen Umfänge der grauen Substanz (Kreise) über nur die Schichten, die bereits als valide Schichten identifiziert wurden (Säulen); hieraus ergibt sich der Umfang von 52,07 cm. Voxelgröße 1,5 mm. HC=head circumference; GM=gray matter.

7.2 Auflistung der Probanden-IDs

Detaillierte Auflistung der Probanden-IDs der vier Studien-Datensätze

Datensatz 1: NIH „Study of normal brain development“ (NIH, Bethesda, MD, USA), URL: https://www.bic.mni.mcgill.ca/nihpd_info/info2/index.html, Probanden mit folgenden IDs wurden verwendet:

1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1153, 1154, 1155, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1211, 1213, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1257, 1258, 1259, 1260, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1294, 1295, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1329, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1346, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1410, 1411, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1435, 1437, 1438, 1439, 1441, 1443, 1444, 1445, 1447, 1448, 1450, 1452, 1453, 1454, 1455, 1459, 1462, 1463, 1464, 1465, 1469, 1471, 1472, 1473, 1478, 1479, 1483, 1485, 1487, 1488, 1490, 1491, 1494, 1499, 1501, 1504, 1505, 1506, 1511, 1513, 1515, 1519, 1521, 1522, 1525, 1528, 1531, 1533, 1534, 1542, 1543, 1551, 1552, 1553, 1555.

Datensatz 2: C-MIND Studie (Cincinnati MR Imaging of NeuroDevelopment), URL: <https://research.cchmc.org/c-mind/>, Probanden mit folgenden IDs wurden verwendet:

00F001_C, 00F007_C, 00F011_C, 00F012_C, 00F015_C, 00F020_C, 00F036_C, 00F037_C, 00M002_U, 00M002_C, 00M016_C, 00M018_C, 00M034_C, 00M042_C, 00M048_C, 00M050_C, 00M055_C, 00M065_C, 01F011_C, 01F014_C, 01F015_C, 01F020_C, 01F032_C, 01F033_C, 01F036_C, 01F037_C, 01F038_C, 01F043_C, 01M001_C, 01M002_U, 01M005_C, 01M008_C, 01M014_C, 01M029_C, 01M035_C, 02F003_C, 02F011_C, 02F016_C, 02F021_C, 02F022_C, 02F023_C, 02F028_C, 02F031_C, 02F035_C, 02F043_C, 01F044_C, 02M005_U,

02M015_C, 02M018_C, 02M021_C, 02M022_C, 03F001_C, 03F003_C, 03F011_C, 03F017_C, 03F023_C, 03F025_C, 03F026_C, 03F033_C, 03F034_C, 03M001_C, 03M005_C, 03M011_C, 03M017_C, 03M019_C, 03M033_C, 03M034_C, 03M035_C, 04F001_C, 04F007_C, 04F018_C, 04F019_C, 04F022_C, 04M002_C, 04M005_C, 05F002_C, 05F003_C, 05F006_C, 05F012_C, 05F015_C, 05F016_C, 05F017_C, 05M001_C, 05M002_C, 05M003_C, 05M004_C, 06F003_C, 06F004_C, 06F010_C, 06F014_C, 06F015_C, 06F016_C, 06M002_C, 06M007_C, 06M008_C, 06M011_C, 06M014_C, 06M018_C, 07F001_C, 07F002_U, 07F002_C, 07F003_C, 07F004_C, 07F010_C, 07F012_C, 07F003_U, 07M002_U, 07M003_C, 07M005_C, 07M005_U, 07M006_U, 07M007_U, 07M008_C, 07M008_U, 07M009_C, 07M010_C, 07M014_C, 07M017_C, 08F002_U, 08F003_C, 08F004_C, 08F005_C, 08F005_U, 08F006_C, 08F006_U, 08F007_U, 08F008_C, 08F008_U, 08F009_U, 08F010_C, 08F010_U, 08F013_C, 08F014_C, 08F015_C, 08F016_C, 08F017_C, 08F019_C, 08F020_C, 08F021_C, 08M002_U, 08M002_C, 08M003_U, 08M004_U, 08M008_C, 08M010_C, 08M011_C, 08M012_C, 08M017_C, 09F002_C, 09F002_U, 09F004_U, 09F005_U, 09F006_U, 09F007_U, 09F009_C, 09F009_U, 09F010_U, 09F012_C, 09F017_C, 09M001_U, 09M002_U, 09M003_U, 09M004_C, 09M004_U, 09M005_U, 09M005_C, 09M007_C, 09M013_C, 09M014_C, 09M021_C, 10F001_C, 10F002_C, 10F005_C, 10F006_C, 10M002_C, 10M004_C, 11F004_C, 11F007_C, 11F008_C, 11M001_C, 11M002_C, 11M005_C, 11M007_C, 12F001_C, 12F004_C, 12F005_C, 12F007_C, 12M002_C, 12M003_C, 12M007_C, 12M008_C, 13F003_C, 13F004_C, 13F005_C, 13F007_C, 13M001_C, 13M003_C, 13M004_C, 13M015_C, 13M018_C, 14F001_C, 14F002_C, 14F003_C, 14F006_C, 14F009_C, 14M006_C, 14M012_C, 14M014_C, 15F001_C, 15F002_C, 15M005_C, 15M013_C, 15M015_C, 15M022_C, 16F005_C, 16F007_C, 16M002_C, 16M007_C, 16M010_C, 16M014_C, 17F002_C, 17F004_C, 17M003_C, 17M004_C, 17M010_C, 18F002_C, 18F004_C, 18F011_C, 18F012_C, 18M001_C.

Datensatz 3: fCONN-Studie (1000 Functional Connectomes Project),

URL: http://www.nitrc.org/ir/app/action/ProjectDownloadAction/project/fcon_100, Probanden mit folgenden IDs wurden verwendet:

aus Ann Arbor : 00306, 04111, 04619, 07921, 11043, 13636, 13959, 15846, 16960, 18546, 18698, 20317, 26099, 28433, 30250, 30421, 33437, 34781, 38614, 39635, 39923, 42616, 43409, 45569, 45660, 46727, 47191, 47659, 49687, 51248, 53269, 53959, 56028, 56686, 57025, 59573, 62819, 64831, 64969, 70106, 72215, 73812, 75922, 78151, 82334, 85257, 86367, 90950, 96621, 97518, 98007, 99692; aus Atlanta: 00354, 00368, 06870, 07145, 15817, 18219, 18702, 24972, 26938, 32093, 49816, 53122, 55652, 58250, 59806, 60499, 61442, 61902, 71337, 72096, 72971, 75153, 76280, 81596, 86323, 91049; aus Baltimore: 17017, 19738, 23750, 23927, 29158, 30072, 31837, 37548, 52358, 54257, 54329, 73823, 76160, 77572, 80221, 81887, 85922, 86414, 90658, 90893, 91622, 94042, 96234; aus Bangor: 00031, 01903, 03557, 04097, 14388, 27519, 36736, 46870, 48632, 61418, 61908, 63767, 66585, 68050, 73082, 77520, 81464, 82625, 87568, 91556; aus Beijing: 00440, 01018, 01244, 02403, 04050, 04191, 05267, 06880, 06899, 07144, 07716, 07717, 08001, 08251, 08455, 08816, 08992, 10186, 10277, 10869, 10973, 11072, 11344, 12220, 14238, 15441, 16091, 16943, 17093, 17159, 17315, 17586, 17603, 17642, 17688, 18326, 18758, 18960, 19642, 19974, 20127, 20246, 20765, 20948, 21115, 22201, 22595, 22661, 22715, 22890, 26713, 28206, 28403, 28698, 28792, 28801, 28907, 28965, 29590, 29785, 30272, 30310, 30556, 30616, 30988, 31058, 31729, 32517, 32587, 33747, 33943, 33991, 34895, 34943, 35309, 35776, 35806, 36580, 36942, 37602, 38602, 39725, 40037, 40427, 41170, 41621, 42512, 42555, 42843, 43290, 44573, 45552, 46058, 46259, 46541, 48501, 48563, 48676, 49782, 50498, 50873, 50972, 50985, 51015, 51586, 52044, 52259, 53572, 53998, 54890, 55301, 55541, 55736, 55856, 56136, 56659, 56703, 56757, 58029, 58332, 58614, 59347, 59448, 61961, 62083, 62438, 62843, 62966, 64923, 65467, 65659, 66158, 66528, 66781, 66889, 67435, 67844, 68012, 68597, 69518, 69696, 71693, 72654, 72678, 73098, 73245, 73279, 73421, 74386, 74587, 75878, 76377, 77440, 80163, 80551, 80569, 80927, 81062, 81074, 82352, 82426, 82714, 82826, 82980, 83430, 83624, 83728, 85030, 85543, 85818, 86114, 87089, 87776, 88306, 88947, 89088, 89238, 89592, 89742, 89941, 91145, 91399, 91952, 92430, 92490, 92544, 92602, 92799, 92859, 93689, 93856, 94536, 95575, 95755, 96163, 97442, 98353, 98617; aus Berlin: 06204, 06716, 12855, 18913, 23506, 27536, 27711, 27797, 28092, 33248, 38279, 40143, 47066, 47791, 49134, 54976, 57028, 67166, 75506, 77281, 85681, 86111, 91116, 91966, 95068, 97162; aus Cambridge: 00156, 00294, 01361, 02591, 02953, 04187, 04270, 04491, 04665, 05306, 05453, 06037, 06272, 06987, 07413, 07798, 07902, 08204, 08588, 08723, 08947, 09015, 09397, 09633, 10268, 10619, 11388, 12346, 13093,

13187, 13216, 13902, 14183, 14194, 14278, 15172, 15258, 15432, 15905, 16122, 16390, 16846, 17584, 17737, 17772, 18295, 18449, 19717, 20389, 20543, 20563, 21755, 23780, 23869, 24670, 24757, 25044, 25058, 25099, 26348, 27065, 27230, 27613, 27796, 29044, 29425, 29800, 31522, 34586, 34741, 35430, 35512, 37374, 39053, 39065, 39142, 39737, 40635, 41567, 41773, 41814, 42146, 42253, 43304, 43358, 45344, 45354, 45604, 47162, 47231, 47278, 47498, 49259, 49998, 50272, 50454, 50953, 51050, 51172, 51512, 51671, 52036, 52300, 52442, 53059, 53107, 53193, 53296, 53615, 54846, 55114, 55660, 55874, 57221, 58360, 58470, 58682, 58874, 59434, 59729, 60578, 60797, 61185, 61209, 61436, 61753, 62383, 62424, 62732, 62908, 63412, 63661, 64308, 64985, 65373, 65682, 66351, 67117, 68101, 68425, 69287, 69315, 69397, 71849, 72068, 73317, 73399, 73477, 76631, 76745, 77337, 77435, 77598, 77989, 78547, 78552, 78614, 80557, 81289, 81524, 81562, 82113, 82213, 82435, 83409, 83683, 84064, 84256, 84504, 84845, 86115, 86637, 87846, 88445, 88464, 88853, 89107, 89435, 89894, 90059, 90674, 90681, 90699, 92288, 92393, 92440, 93269, 93488, 93609, 94304, 95187, 95644, 95959, 98528, 98624, 99085, 99330, 99462; aus Cleveland: 02480, 07835, 12330, 13495, 17946, 18011, 18566, 19005, 20003, 22736, 22935, 26557, 28596, 34189, 46075, 46739, 47482, 50092, 58811, 61868, 64706, 65858, 67936, 75398, 76139, 80263, 82518, 85091, 92232, 97844, 99664; aus ICBM: 00448, 05208, 10582, 16607, 26183, 28808, 32549, 35262, 40217, 44077, 49215, 55114, 59914, 68850, 77431, 85442, 94945, 98802, aus Leiden: 01553, 01787, 04484, 08518, 09796, 10481, 12255, 13537, 18456, 19281, 28473, 30943, 36743, 38454, 39335, 40907, 52853, 52922, 56299, 57187, 58194, 64642, 66131, 68050, 72247, 86034, 87320, 92061, 93194, 97690, 99856; aus Milwaukee: 00917, 09931, 14692, 16666, 17004, 17987, 18955, 21350, 23607, 24237, 28782, 30157, 36386, 39259, 44912, 45019, 45852, 46312, 49975, 50771, 51182, 53971, 55176, 56084, 56108, 56333, 56582, 58677, 58967, 59359, 61779, 63196, 64463, 67948, 73547, 75919, 76042, 76378, 77073, 84314, 87784, 87910, 91468, 93170, 98971, 99479; aus München: 09035, 26223, 26670, 28697, 28902, 31272, 36052, 50162, 64202, 66933, 70942, 72095, 74607, 81737, 96591, 96752, aus Newark: 32580, 36023, 41006, 43517, 49705, 53422, 54933, 55760, 58526, 59397, 59799, 62985, 71042, 71743, 76647, 78225, 86204; aus New York: 01912, 02503, 03951, 04856, 05208, 07578, 08595, 09539, 10011, 10582, 12486, 13384, 14299, 14465, 15213, 15758, 16607, 17078, 17109, 18638, 19579, 20676, 20691, 20732, 21212, 22349, 22608, 23844, 24528, 26267, 27123, 28795, 28808, 29216, 29353, 29935, 30247, 30623, 30860, 31554, 33062, 33581, 35262, 37864, 38088, 41546, 44395, 44979, 45217, 46856, 47087, 47633, 48803, 48830, 50559, 51309, 51677, 53461, 53710, 54828, 56734, 59796, 63915, 69779, 73035, 77203, 77903, 84371.

Datensatz 4: IXI-Studie (Information eXtraction from images study) (Imperial College, London, UK), URL: <http://biomedic.doc.ic.ac.uk/brain-development/index.php?n=Main.Datasets>, Probanden mit folgenden IDs wurden verwendet:

002, 012, 014, 015, 016, 017, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 045, 046, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 083, 084, 085, 086, 087, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 148, 150, 151, 153, 154, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 204, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 216, 217, 218, 219, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 282, 284, 285, 286, 288, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 334, 335, 336, 338, 342, 344, 348, 350, 351, 353, 354, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 375, 376, 377, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 467, 468, 469, 470, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490,

491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 510, 511, 512, 515, 516, 517, 518, 519, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 541, 542, 543, 544, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 565, 566, 567, 568, 569, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 582, 584, 585, 586, 587, 588, 591, 592, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 603, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 616, 618, 619, 621, 622, 625, 626, 627, 629, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 639, 640, 641, 642, 644, 646, 648, 651, 652, 653, 662.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik (Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie) unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. M. Wilke durchgeführt.

Marko Wilke war verantwortlich für die initiale Konzeption der Studie, das Studiendesign, die Bereitstellung von Mitteln und der Datensätze.

Er entwickelte den Algorithmus und betreute die Analyse der Daten und die Interpretation der Ergebnisse.

Jasmin Klischat war verantwortlich für die Generierung der Ergebnisse, die Durchführung der statistischen Analysen, die Literaturrecherche, die Interpretation der Ergebnisse sowie das Verfassen der vorliegenden Arbeit.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.12.2023

Jasmin Klischat

9 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere:

- meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Marko Wilke, für die Möglichkeit, dieses interessante Thema zu bearbeiten und für die Geduld, Unterstützung und viele Zeit, die er beim Betreuen der Analysen, beim Beantworten meiner Fragen sowie vor und während meines Kongressvortrags gezeigt hat
- Dorothea Anger und Angelina Gresser für das sorgfältige Korrekturlesen meiner Doktorarbeit
- meinem Mann Johannes Klischat, der mir immer den Rücken freigehalten und mich die ganzen Jahre über unterstützt hat
- und meinen Eltern für die Unterstützung während meines Studiums und darüber hinaus.