



Technische Universität München



Fakultät für Medizin

**Intrauterine Wachstumsanalyse des fetalen Oberkiefers  
mittels Volumenultrashall und Erstellung einer  
pränatalen Wachstumskurve**

**Dr. med. Alexandra Viktoria Behr**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des

akademischen Grades einer

**Doktorin der Zahnheilkunde**

genehmigten Dissertation

**Vorsitzender:** Prof. Dr. Herbert Deppe

**Prüfer \*innen der Dissertation:**

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Denys J. Loeffelbein
2. Priv.-Doz. Dr. Katharina Storck

Die Dissertation wurde am 02.09.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.01.2022 angenommen.

**Meiner Familie**

## Abkürzungsverzeichnis

|             |                                     |
|-------------|-------------------------------------|
| 2D.....     | Zweidimensionalität                 |
| 3D.....     | Dreidimensionalität                 |
| 4D.....     | Vierdimensionalität                 |
| B-Mode..... | Brightness-Modus                    |
| ca.....     | circa                               |
| CT.....     | Computertomographie                 |
| EW.....     | Entwicklungswoche                   |
| GHz.....    | Gigahertz                           |
| GS.....     | Gaumenspalte                        |
| ICC.....    | Intraclass Korrelations-Koeffizient |
| kHz.....    | Kilohertz                           |
| KI.....     | Konfidenzintervall                  |
| lat.....    | lateinisch                          |
| LK.....     | Lippen-Kiefer-Spalte                |
| LKG.....    | Lippen-Kiefer-Gaumenspalte          |
| M-Mode..... | Motion-Modus                        |
| MD.....     | Messdistanz                         |
| MRT.....    | Magnetresonanztomographie           |
| NAM.....    | Nasoalveolar Molding                |
| PC.....     | Pearson's Correlation               |
| p.c.....    | post conceptionem                   |
| SD.....     | Standardabweichung                  |
| SSW.....    | Schwangerschaftswoche               |
| sog.....    | sogenannt                           |
| Tab.....    | Tabelle                             |
| u.a.....    | unter anderem                       |

v.a.....vor allem

VCI.....Volume-Contrast-Imaging

VRM.....Volume-Rendering-Modus

z.B.....zum Beispiel

z.T.....zum Teil

| <b><u>Inhaltsverzeichnis</u></b>                                   | <b><u>Seiten</u></b> |
|--|----------------------|
| <b>1. Einleitung</b>   | 7                    |
| 1.1. Historischer Hintergrund der Ultraschalldiagnostik            | 7                    |
| 1.2. Allgemeine Definition der pränatalen Ultraschalldiagnostik    | 8                    |
| 1.3. Thematischer Hintergrund der pränatalen Ultraschalldiagnostik | 8                    |
| 1.4. Fragestellung und Zielsetzungen                               | 10                   |
| <b>2. Anatomie und Embryologie</b>                                 | 11                   |
| 2.1. Anatomie des Oberkiefers und des Gaumens                      | 11                   |
| 2.2. Embryologie   | 11                   |
| 2.2.1. Entwicklung der Kiefer                                      | 12                   |
| 2.2.2. Entwicklung der Mundhöhle und des Gesichtes                 | 12                   |
| 2.2.3. Entwicklung des Gaumens                                     | 12                   |
| 2.3. Störungen in der Entwicklung                                  | 13                   |
| 2.3.1. LKG-Spalten   | 13                   |
| 2.3.2. Kraniosynostosen  | 14                   |
| 2.3.3. Atypische Spalten   | 14                   |
| 2.3.4. Faziale Dysostosen  | 14                   |
| 2.3.5. Kraniofaziale Syndrome                                      | 15                   |
| <b>3. Material und Methoden</b>                                    | 16                   |
| 3.1. Ultraschall   | 16                   |
| 3.1.1. Technischer Hintergrund                                     | 16                   |
| 3.1.2. Darstellungsmethoden  | 17                   |
| 3.1.2.1. Zweidimensionale Erfassung                                | 17                   |
| 3.1.2.2. Mehrdimensionale Erfassung                                | 17                   |
| 3.1.3. Ultraschall während der Schwangerschaft                     | 18                   |
| 3.2. Bedeutung von Wachstumskurven                                 | 18                   |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.3. Datenerhebung                                     | 19        |
| 3.3.1. Patientenrekrutierung und Untersuchungszeitraum | 19        |
| 3.3.2. Ultraschallanalyse und Aufnahmetechnik          | 19        |
| 3.3.3. Messpunkte und Messdistanzen                    | 22        |
| 3.3.4. Datenverarbeitung und Statistik                 | 24        |
| 3.3.5. Ethikvotum                                      | 25        |
| <b>4. Ergebnisse</b>                                   | <b>26</b> |
| 4.1. Messungen   | 26        |
| 4.1.1. Erste Messreihe                                 | 27        |
| 4.1.2. Zweite Messreihe                                | 28        |
| 4.1.3. Vergleich beider Messreihen                     | 28        |
| 4.2. Auswertungen                                      | 29        |
| 4.2.1. Korrelationsanalyse                             | 30        |
| 4.2.2. Wachstum des Oberkiefers                        | 30        |
| <b>5. Diskussion</b>                                   | <b>33</b> |
| <b>6. Zusammenfassung</b>                              | <b>44</b> |
| <b>7. Literaturverzeichnis</b>                         | <b>45</b> |
| <b>8. Summary</b>                                      | <b>69</b> |
| <b>9. Abbildungsverzeichnis</b>                        | <b>70</b> |
| <b>10. Tabellenverzeichnis</b>                         | <b>71</b> |
| <b>11. Publikationen</b>                               | <b>72</b> |
| <b>12. Danksagung</b>                                  | <b>73</b> |
| <b>13. Lebenslauf</b>                                  | <b>74</b> |

## **1. Einleitung**

### 1.1. Historischer Hintergrund der Ultraschalldiagnostik

Die historische Entwicklung der Ultraschalltechnik führte in allen medizinischen Disziplinen zu einem unentbehrlichen Werkzeug der alltäglichen Diagnostik. Die Entwicklung dieser Technik ist dabei vor allem auf die enge Zusammenarbeit von Medizinern, Physikern und Ingenieuren zurückzuführen und war die erste Darstellungsform von Körperstrukturen. Die physikalischen Grundlagen des Ultraschalls wurden durch die Gebrüder Curie mit der Entdeckung des Piezoelektrischen Effektes im späten neunzehnten Jahrhundert gelegt (Curie, 1882; Welkoborsky et al., 2013b). Der stetige Austausch von Medizinern in der Wissenschaft und medizintechnischen Firmen ließ die weitere Entwicklung zu modernen Verfahren in der Ultraschalldiagnostik zu, welche heutzutage für ein hohes Qualitätsniveau moderner und fortschrittlicher Medizin stehen (Adriaanse et al., 2016; Baum et al., 1958; Behm, 1921; Bom et al., 1971; Chilowsky et al., 1916; Curie, 1882; Dussik, 1942; Frentzel-Beyme, April 2005; Holmes et al., 1954; I. et al., 1958; Kossoff et al., 1972; Krause et al., 1967; Leksell, 1958; Ludwig et al., 1949; Millner et al., 1982; Pohlmann et al., 1939; Sokolov, 1935; Wild, J. , 1950; Wild, J. et al., 1952). Die Ultraschalltechnik konnte nahezu alle medizinischen Fachrichtungen für sich gewinnen. Technische Neuentwicklungen erweitern zudem stetig das diagnostische Spektrum. Zu aktuelleren Entwicklungen zählen unter anderem der 3D- Ultraschall und 4D-Ultraschall, Image Fusion mit MRT und CT-Bildern, Kontrastmittel-Ultraschall, Targeting Ultraschall und Molecular Imaging. Der 3D-Ultraschall ermöglicht die räumliche Darstellung von Körperstrukturen. Wird der 3D-Ultraschall um eine Dimension erweitert, spricht man von einem 4D-Ultraschall, also ein 3D-Ultraschall in Echtzeit. Dieser findet v.a. in der Echokardiographie Anwendung. Mit sog. Fusion Imaging mittels MRT/CT können durch die Bildfusion von verschiedenen bildgebenden Verfahren benigne und maligne Strukturen exakter detektiert, topographisch eingeordnet und charakterisiert werden, z.B. in der Urologie im Rahmen von Prostatabiopsien oder in der Detektion von Leber-und Nierenbefunden. Eine genaue Darstellung der Organdurchblutung kann mit Kontrastmittel-Ultraschall erfolgen. Der Targeting Ultraschall sowie das Molecular Imaging werden im Rahmen der Forschung zur Darstellung von zellulären und molekularen Prozessen

eingesetzt. (Adriaanse et al., 2016; Bae et al., 2018; Chaubal et al., 2016; Ermert, 2004; Frentzel-Beyme, April 2005; Gembruch et al., 2013b; Harvey et al., 2002; Lee et al., 2018; Loch et al., 1987; Rubenthaler et al., 2019; Siddiqui et al., 2015; Vasudeva et al., 2017; Welkoborsky et al., 2013a; Yeh et al., 2015; Zagzebski, 2012).

Auch in der Pränataldiagnostik hat der Ultraschall in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen (Kainer, 2002). Somit konnten die Anzahl von Komplikationen (z.B. Eileiterrupturen) durch rechtzeitige Interventionen in der Schwangerschaft deutlich reduziert werden (Alagbe et al., 2017; Reinar et al., 2008).

### 1.2. Allgemeine Definition der pränatalen Ultraschalldiagnostik

Die pränatale Untersuchung umfasst die gesamte vorgeburtliche Untersuchung eines Embryos (vierte Entwicklungswoche p.c.- neunte Entwicklungswoche) oder Föten (neunte EW p.c.- Geburt) auf fetale Erkrankungen, Fehlbildungen oder deren genetischer Disposition (Hojreh et al., 2015; Wieacker et al., 2010). Diagnostisch kommen dabei nicht-invasive und invasive Untersuchungsmöglichkeiten zum Einsatz. Die nicht-invasive Pränataldiagnostik beschreibt in erster Linie unterschiedliche Anwendungstechniken des Ultraschalls, u.a. der 2D-Ultraschall, der 3D-Ultraschall, die Duplexsonographie und biochemische Parameter. Die invasiven Maßnahmen beschreiben alle Entnahmemöglichkeiten von fetalen Zellen zur Chromosomenanalyse, z.B. durch ultraschallkontrollierte Punktionen von fetalen Gefäßen, fetalen Organen und auch der Nabelschnur (Kainer, 2002; Rohde et al., 2008).

### 1.3. Thematischer Hintergrund der pränatalen Ultraschalldiagnostik

Mit dem Ultraschallscreening werden mittlerweile 90% aller fetalen Fehlbildungen erkannt (Kainer, 2002; Stiller et al., 2001). Diese werden v.a. im Rahmen von Routineuntersuchungen festgestellt (Neilson, 1998). Gerade die Diagnostik kraniofazialer Fehlbildungen konnte durch eine genauere Darstellung abnormalen Wachstums fetaler anatomischer Gesichtsstrukturen, wie das Gesichtsprofil, die Augen, die Oberlippe und Knochenstrukturen verbessert werden



(Chaoui et al., 2006; Conner et al., 2014; Ghi et al., 2009; Maarse et al., 2010). Das Erkennen von fetalen Wachstumsstörungen erfolgt dabei orientierend an Normwerten.

In der Literatur wurden bereits verschiedene Untersuchungen zur Ermittlung von Referenzbereichen des Kiefer- und Gesichtswachstums und auch zur exakteren Darstellung von Knochenstrukturen vorgestellt. Neuschulz et al. beschrieben eine Möglichkeit, das Wachstum von Ober- und Unterkiefer anhand von erstellten Indizes zu beurteilen, um skelettale Fehlbildungen (z.B. Mikrognathien/Retrognathien) zu detektieren (Neuschulz et al., 2015), während Koo et al. für die Beurteilung des Ober- und Unterkiefers Winkelmessungen ermittelten (Koo et al., 2014). Für die Darstellung des Nasenknochens wurde die retronasale Dreiecksansicht („retronasal triangle view“) im Rahmen des Aneuploidiescreenings beschrieben (Adiego et al., 2014) und auch für die Visualisierung des Unterkiefers als potentielle Aufnahmetechnik diskutiert (Sepulveda et al., 2012). Ebenso erfolgten Längenmessungen des gesunden fetalen Oberkiefers von der 11<sup>+0</sup>- 26<sup>+0</sup> Schwangerschaftswoche (Hermann et al., 2015), der 11<sup>+0</sup>- 13<sup>+6</sup> SSW (Shyu et al., 2014) und auch mit der Erstellung eines Nomogramms von der 13<sup>+0</sup>- 40<sup>+0</sup> SSW (Goldstein et al., 2005). Die exakte Darstellung von Knochenstrukturen mit gleichzeitiger Beurteilung von Größe, Form und Ausdehnung ist für den Untersucher bei Artefaktbildung wie der Schallauslöschung oder Totalreflexion, herausfordernd. Dabei sind die Gesichtsknochen, insbesondere der Gaumen, im 3D-Ultraschall für Artefakte sehr anfällig (Casser et al., 1988; Gembruch et al., 2013a; Grechenig et al., 1998). Durch fortwährend modernere sonographische Bildgebungstechniken konnte die Darstellung stetig optimiert werden (Lin et al., 2013). So kann zum Beispiel durch den sogenannten skelettalen Oberflächenmodus („Maximum mode“) im 3D-Ultraschall die Abbildung des fetalen Oberkieferknochens detailgetreuer und exakter wiedergegeben werden. In diesem Darstellungsmodus werden Strukturen mit hoher Intensität (z.B. Knochen) dargestellt (Zheng et al., 2015). Gerade in der Evaluation von pränatalen Wachstumsprozessen, speziell in der Entwicklung von Kiefer- und Gesichtsknochen, ist dies von Nutzen (Gembruch et al., 2013a).

#### 1.4. Fragestellung und Zielsetzung

Trotz bereits wissenschaftlich diskutierter Normwerte hinsichtlich des Kieferwachstums, existieren derzeit keine standardisierten reproduzierbaren Landmarken des knöchernen Oberkiefers mit entsprechenden Wachstumskurven, welche aber für die Beurteilung von Wachstumsprozessen von Bedeutung sind.

Da gerade Fehlbildungen im kraniofazialen Bereich eine weltweite Herausforderung darstellen (Dworkin et al., 2016), ist es sinnvoll, Entwicklungen intrauterin vorzusehen, ultraschalldetektierte Leitstrukturen aufzusuchen, um werdende Eltern bestmöglich zu beraten, notwendige pränatale Behandlungsoptionen einschätzen zu können und postnatale Behandlungsstrategien optimal für das Neugeborene abzustimmen.

Diese Aspekte sollen durch Vermessungen des Oberkiefers mit Volumenultraschall evaluiert werden, um eine repräsentative Wachstumskurve des fetalen Oberkiefers zu erstellen. Diese soll als potentielle Grundlage und Referenz im fetalen Screening dienen, mit besonderem Augenmerk auf den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

## **2. Anatomie und Embryologie**

### **2.1. Anatomie des Oberkiefers und des Gaumens**

Der Oberkiefer (Maxilla) ist der zentrale Knochen des Gesichtsschädels (Viscerocranium) und fest mit dem Gehirnschädel (Neurocranium) verbunden. Als zweitgrößter Knochen des Mittelgesichtes ist er Bestandteil der Augenhöhle (Orbita), der Nasenhöhle (Cavitas nasi) und des Gaumens (Palatum). Er besteht aus einem Körper (Corpus maxillae) und vier Fortsätzen (Processus frontalis, Processus zygomaticus maxillae, Processus palatinus, Processus alveolaris) (Aumüller, 2007b, c). Der Gaumen besteht aus einem harten Gaumen (Palatum durum; vordere zwei Drittel) und einem weichen Gaumen (Palatum molle; hinteres Drittel). Er trennt die Mundhöhle von der Nasenhöhle und endet dorsal in der sog. Schlundenge (Isthmus Faucium). Der harte Gaumen wird vom Zwischenkieferknochen (Os incisivum), dem Oberkieferfortsatz „Processus palatinus“ und der horizontalen Platte des Gaumenbeins (Os palatinum) gebildet. Auf Höhe des dritten Molaren geht er in den weichen Gaumen über. Dieser besteht aus dem Gaumensegel (Velum palatinum) und endet dorsal in der Uvula (Aumüller, 2007c; Campbell, 2007).

### **2.2. Embryologie**

Grundlagen der Embryologie von Schädel-, Gesichts- und Kieferstrukturen können ein besseres Verständnis von Normvarianten der kraniofazialen Strukturen bis hin zu Fehlbildungen vermitteln. Daher sollen die wesentlichen Aspekte der Entwicklung im Folgenden dargestellt werden:

Eine bedeutende Rolle bei den Differenzierungs- und Wachstumsabläufen der Organe in der sog. Embryonalphase (4.-8. Woche) spielen die Zellen der Neuralleiste, spezialisierte multipotente Zelltypen (Green et al., 2015; Helms et al., 2005). Während dieser Phase findet ein Großteil der Gesichtsentwicklung statt (Howaldt et al., 2015a; Som et al., 2013).

### 2.2.1. Entwicklung der Kiefer

Viele Strukturen der Kopfregion entwickeln sich aus den Schlundbögen (Kiemenbögen), den Schlundfurchen (Kiemenfurchen) und den Schlundtaschen (Kiemenspalte). Als Schlundtaschen werden die Aussackungen zwischen den Schlundbögen bezeichnet, welche sich zu unterschiedlichen Strukturen der Kopf- und Halsregion entwickeln (Adams et al., 2016).

In der vierten bis fünften Embryonalwoche bilden sich vier Schlundbögen aus, welche jeweils aus einer Arterie, einem Nerv, Muskelanlagen und Knorpel-elemente bestehen. Es erfolgt die Entwicklung zu Skelett-, Knorpel- und Muskelstrukturen des Gesichtes und des Halses. Der Ober- und Unterkiefer gehen dabei aus dem ersten Schlundbogen hervor. Kommt es im Rahmen der Entwicklung und Differenzierung des ersten Schlundbogens bereits zu Störungen, können Fehlbildungen der Kiefer, z.B. Unterkieferhypoplasien oder isolierte Gaumenspalten, auftreten (Adams et al., 2016; Aumüller, 2007a; Howaldt et al., 2015a).

### 2.2.2. Entwicklung der Mundhöhle und des Gesichtes

Die Entwicklung der Mundhöhle beginnt in der vierten Embryonalwoche mit der Ausbildung einer primitiven Mundbucht (Stomodeum). Die des Gesichtes erfolgt zwischen der siebten bis zur zehnten Embryonalwoche aus ursprünglich fünf Gesichtswülsten (Smarius et al., 2017). Dazu zählen zwei seitliche Oberkieferwülste, zwei Unterkieferwülste und ein unpaarer Stirnna-senwulst. Durch Wachstum, Teilung und Verschmelzung dieser Gesichtswülste entwickelt sich die Form eines Gesichtes (Adameyko et al., 2016; Aumüller, 2007a; Howaldt et al., 2015a).

### 2.2.3. Entwicklung des Gaumens

Nach Entwicklung des Gaumens ist die Nasenhöhle von der Mundhöhle abgegrenzt. Hierbei entwickeln sich aus den paarigen Oberkieferwülsten zwei Gaumenwülste und vereinen sich medial. Der Gaumen wird dabei aus dem primären Gaumen (medialer Gaumenfortsatz) und dem sekundären Gaumen (lateraler Gaumenfortsatz) gebildet. Der primäre Gaumen ist Teil des Zwischenkiefersegments, aus dem das Philtrum und der vordere Teil des Gaumens

hervorgehen. Der sekundäre Gaumen bildet den Hartgaumen und den Weichgaumen (Aumüller, 2007a; Burg et al., 2016; Howaldt et al., 2015a).

### 2.3. Störungen in der Entwicklung

Kraniofaziale Fehlbildungen machen 75 % aller menschlichen kongenitalen Entwicklungsstörungen aus und betreffen insgesamt 0,1 % - 0,3 % aller Neugeborenen (Cordero et al., 2011). Sie gehören daher zu den häufigsten dysontogenetischen Fehlbildungen bei Lebendgeburten (Prävalenz in den USA ca. 1:1600) (Fish, 2016; Goodwin et al., 2015; Liu, 2016; WHO et al., 2003). Diese Tatsache weist darauf hin, dass die Schädel-, -Gesichts und Kieferentwicklung, welche durch sehr komplexe Prozesse gesteuert wird, für auftretende Entwicklungsfehler während der Embryonalphase (4.-9. Woche p.c.) sehr anfällig ist (Howaldt et al., 2015a; Snider et al., 2014; Tolarova, 2016).

Kraniofaziale Fehlbildungen können sich phänotypisch entweder isoliert oder mit Syndromen assoziiert wie folgt präsentieren (Cohen, 2002; Twigg et al., 2015):

#### 2.3.1. LKG-Spalten

Die LKG-Spalten sind mit einer weltweiten Prävalenz von 1:600-800 die häufigste Gesichtsfehlbildung weltweit (Vyas et al., 2020). Das Risiko einer Lippen-Kieferspaltfehlbildung mit oder ohne Beteiligung des Gaumens liegt in der allgemeinen Bevölkerung bei 0,1%. Dabei besteht in der asiatischen Bevölkerung ein höheres Risiko mit zwei Fehlbildungen auf 1000 Neugeburten, in der kaukasischen Bevölkerung ein mittleres Risiko mit einer Fehlbildung auf 1000 Neugeburten und in der afrikanischen Bevölkerung mit 0,5 auf 1000 Neugeburten das niedrigste Risiko einer Lippen-Kiefer- oder LKG-Fehlbildung (Hausamen et al., 2012; Mossey et al., 2009; Walker et al., 2018). 70 % der LKG-Spalten und 50 % der isolierten Gaumenspalten sind nicht mit Syndromen assoziiert (Murray et al., 2013). Nonsyndromale Spaltfehlbildungen werden aufgrund von unterschiedlichen Entwicklungsursprüngen der betroffenen Strukturen in Lippenspalten (LS), Lippen-Kieferspalten (LK), Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKG) und isolierten Gaumenspalten (GS) klassifiziert (Mossey et al., 2009; Walker et al., 2018), wobei

die isolierten GS mit ca. 33% von allen oralen Spaltfehlbildungen die seltenste Spaltform ausmachen. Alle Spaltformen können einseitig oder beidseitig, komplett oder inkomplett, oder submukös auftreten. Die Kieferspalte ist die einzige Spaltform, welche nicht isoliert auftritt und sonographisch schwierig zu detektieren ist (Burg et al., 2016; Smarius et al., 2017).

### 2.3.2. Kraniosynostosen

Kraniosynostosen haben eine Prävalenz von 1:2000 – 1:2500 (Governale, 2015) und betreffen ca. 45% aller Neugeborenen mit steigender Tendenz (Binkiewicz-Glinska et al., 2016). Bei diesen Fehlbildungen kommt es aufgrund einer vorzeitigen Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte (Suturen) zu typischen Schädelverformungen (Safran et al., 2018). Der vorzeitige Verschluss der Sutura sagittalis ist mit 60% die häufigste Form (Thwin et al., 2015), wobei 8% der Kraniosynostosen mit Syndromen assoziiert sind (Governale, 2015).

### 2.3.3. Atypische Spalten

Gesichtsspalten sind seltene Entwicklungsfehlbildungen (Mishra et al., 2015). Klinisch hat sich die Einteilung nach Tessier allgemein bewährt. Diese ist rein deskriptiv nach morphologischen Kriterien erstellt und stützt sich auf klinisch-anatomischen Beobachtungen und chirurgischer Erfahrungswerte (Bello et al., 2019).

### 2.3.4. Faziale Dysostosen

Der Begriff „Dysostose“ beschreibt eine angeborene Störung der Knochenbildung und des Knochenwachstums. Je nach anatomischer Lokalisation der Knochenbildungsstörung können auch die Schädel- und Gesichtsknochen betroffen sein. Häufig treten sie auch im Rahmen von Syndromen auf. Zu nennen sind das Nager-Syndrom oder das Treacher-Collins-Syndrom. Klinisch bekannte Dysostosen sind z.B. die Dysostosis cleidocranialis, die Dysostosis mandibulofazialis und die Hemifaziale Mikrosomie (Dysostosis otomandibularis) (Howaldt et al., 2015b; Trainor et al., 2013; Zöller, 2010).

### 2.3.5. Kraniofaziale Syndrome

Sind Schädel-, Gesichts- und Gehirnfehlbildungen mit Fehlbildungen anderer Organe in unterschiedlichem Ausmaß assoziiert, spricht man von einem „Syndrom“. Zu den bekanntesten gehören: Pierre-Robin-Sequenz, Crouzon-Syndrom, Apert-Syndrom, Francheschetti-Treacher-Collins-Syndrom und Van der Woude. Diese treten regelmäßig mit Lippen-Kiefer- und/oder Gaumenspalten und/oder Kraniosynostosen kombiniert auf (Dixon et al., 2011; Leslie et al., 2013).

### **3. Material und Methoden**

#### 3.1. Ultraschall

##### 3.1.1. Technischer Hintergrund

Die Sonographie generiert aufgrund von unterschiedlichen Schalleitungseigenschaften Dichteunterschiede unterschiedlicher Gewebearten. Ultraschallwellen haben Frequenzen über 20 kHz (Carovac et al., 2011), die durch den Piezoelektrischen Effekt im Ultraschallkopf erzeugt und empfangen werden. Beim Piezoeffekt entstehen elektrische Ladungen an der Oberfläche von Festkörpern durch das Einwirken von mechanischem Druck (Yu et al., 2018). Die Erzeugung eines Ultraschallbildes hängt im Wesentlichen von der Echointensität und der Echogenität ab: Die Echointensität wird über die Laufzeitunterschiede der reflektierten Ultraschallwellen (Impuls-Echo-Prinzip) ermittelt und auf dem Monitor in verschiedenen Graustufen abgebildet (Ihnatsenka et al., 2010). Die Echogenität ist abhängig von der Dichte der zu untersuchenden Strukturen, der Eigenschaft Schallwellen zu reflektieren. Flüssigkeiten (z.B. Blut) zeigen eine geringe Echogenität. Sie senden wenig Echo an den Schallkopf zurück. Knochen oder Luft sind Medien mit einer hohen Echogenität (Carovac et al., 2011; Ihnatsenka et al., 2010). Schallwellen können diese Strukturen nur sehr gering passieren und werden in hohem Maße reflektiert. Der Schallkopf wandelt die wiederempfangenen Echos in elektrische Daten um, welche sowohl zur morphologischen Darstellung als auch zur Beurteilung von Bewegungen auf dem Bildschirm ausgewertet werden können. Werden nicht im Objekt befindliche Strukturen auf dem Bildschirm abgebildet, spricht man von Artefakten. Die Entstehungsursachen sollten dem Untersucher bekannt sein, um Fehldiagnosen zu vermeiden (Jenderka, 2013; Lutz, 2007b, c; Michels et al., 2012). Je nach Indikationsstellung werden unterschiedliche Darstellungsmethoden (engl.: modes) unterschieden (Carovac et al., 2011). Die in dieser Arbeit Relevanten sollen im Folgenden erklärt werden.



### 3.1.2. Darstellungsmethoden

#### 3.1.2.1. Zweidimensionale Erfassung

Die derzeit gängigste und häufigste Anwendung ist der 2D Echtzeitmodus (2D Realtime). Grundlage dieser Darstellung ist der B-Mode (B=brightness modulation) (Hangiandreou, 2003). Dabei kreuzt ein Messstrahl senkrecht zur Körperoberfläche. Die reflektierten Ultraschallwellen (Echos) werden dabei Bildpunkten zugeordnet, welche wiederum in Abhängigkeit der Echointensität einem bestimmten Grauwert bzw. einer Helligkeit zugeordnet werden können. An modernen Ultraschallgeräten sind ca. 256 verschiedene Grauwerte möglich (Ihnatsenka et al., 2010). Die Tiefe entsteht durch die unterschiedlichen Laufzeiten, die Breite durch die Kombination von vielen Bildreihen nebeneinander. Es resultiert ein zweidimensionales Schnittbild in Echtzeit, wobei die Schnittbilder aus einzelnen Linien zusammengesetzt sind. Mit dem M-Mode bzw. TM-Mode (Time-motion) kann ein bestimmter Bildausschnitt an einem bestimmten Ort zu einem bestimmten Zeitpunkt dargestellt werden (Abu-Zidan et al., 2011). Der M-Mode wird vor allem in der Echokardiographie zur Herzklappenuntersuchung eingesetzt (Chaoui et al., 2018; Lutz, 2007a; Strauss, 2008).

#### 3.1.2.2. Mehrdimensionale Erfassung

Zu der mehrdimensionalen Darstellung zählt der 3D- und der 4D-Ultraschall. Grundlagen derartiger Untersuchungen sind die Erfassung eines digitalen Volumendatensatzes (3D) (Carovac et al., 2011) bzw. einer Reihe von digitalen Volumendatensätzen (4D) (Sheiner et al., 2007). Der 3D-Ultraschall erfasst in einem definierten Akquisitionswinkel räumliche Standbilder durch die Aufnahme vieler B-Mode Bilder (ein Volumendatensatz). Der Akquisitionswinkel ist für die Qualität der Aufnahmen entscheidend (Merz et al., 2007). Der 4D Ultraschall nimmt in Echtzeit einzelne Volumina nacheinander auf und vermittelt so den Eindruck einer Live Untersuchung. Für die Generierung von 3D Bildern gibt es spezielle 3D Ultraschallköpfe (sog. Matrix-Schallköpfe) und ausgewählte Rechner mit einer 3D Matrix zur Bildverarbeitung und zur Visualisierung. Dadurch kann ein 3D Volumen ähnlich wie bei einer CT rekonstruiert werden und je nach Indikationsstellung eine unterschiedliche Darstellung der Schnittebenen mit z.T. exaktere

Orientierung verglichen mit 2D Ultraschall, ermöglichen (Berardi et al., 1997). Ein Surface Mode ermöglicht z.B. eine 3D-Darstellung einer Oberflächenstruktur, während der Inversion Mode eine echorreiche Darstellung von ursprünglich echoarmen Strukturen generiert (Chaoui et al., 2018; Lutz, 2007a; Strauss, 2008). Krakow et al. evaluierten den Vorteil einer (ergänzenden) 3D-Untersuchung zur Detektion skelettaler Dysplasien in der Pränataldiagnostik (Krakow et al., 2003).

### 3.1.3. Ultraschall während der Schwangerschaft

Die routinemäßige Kontrolle findet während der gesamten Schwangerschaft für jede schwangere Frau statt. In dieser Routineuntersuchung kann z.B. das Alter des Embryos über die Scheitel-Steiß-Länge (SSL) bestimmt werden (Salmoukas et al., 2016). Die Orientierung der ermittelten Werte erfolgt an Referenzwerten (Ouyang et al., 2020). Darüber hinaus können spezialisierte Screening-Ultraschalluntersuchungen parallel zu den Basisuntersuchungen wahrgenommen werden. Im Rahmen der Screeninguntersuchungen können durch eine detaillierte Darstellung der Organe, der Kopfstrukturen und der Extremitäten Zirkumferenzen, Längen und Durchmesserwerte sowie Durchblutungsverhältnisse bestimmt und mit Referenzwerten verglichen werden. Erkennungsraten schwerer Fehlbildungen von 40-45% sind beschrieben (Burger, 2017a, c; Gembruch et al., 2013a; Halle et al., 2018).

### 3.2. Bedeutung von Wachstumskurven

Wachstumskurven sind in der klinischen Anwendung wichtige Hilfsmittel zur Beurteilung des Wachstums von Kindern (Ziegler et al., 2007). Sie werden vor allem in der Pädiatrie und Gynäkologie während der kindlichen intrauterinen und postnatalen Entwicklung als Referenz verwendet, um Wachstums- und Entwicklungsstörungen rechtzeitig im zeitlichen Verlauf zu beurteilen (Group, 2006). Intrauterin führen Anomalien häufig zu Veränderungen, die die Körperlänge, das Gewicht, aber auch die Schädelentwicklung gleichermaßen betreffen. Die Kontrolle eines regelrechten Wachstums ist daher wichtig (Verburg et al., 2008) und im Gesichtsbereich nochmals komplizierter, da die Knochenstrukturen kleiner und schwieriger zu schallen sind als

z. B. Knochen der Extremitäten. Die Schädelmaße zählen aber zu den wichtigsten anthropometrischen Messgrößen, da der Gehirnschädel innerhalb der ersten fünf Lebensjahre 85% des postnatalen Wachstums erreicht hat. Das postnatale Kieferwachstum korreliert dabei eng mit dem Körperwachstum (Schmeil et al., 2004).

### 3.3. Datenerhebung

#### 3.3.1. Patientenrekrutierung und Untersuchungszeitraum

Die Datenakquirierung erfolgte während der routinemäßigen Trimester-Untersuchung an gesunden schwangeren Frauen mit gesunden Föten in einer spezialisierten gynäkologischen Gemeinschaftspraxis für pränatale Diagnostik. Da eine mehrmalige Untersuchung für die Patientinnen zu unzumutbarem Aufwand für die Schwangeren geführt hätte, wurde jede schwangere Frau einmal sonographisch untersucht. Die Erfassung der Messdaten erfolgte in zwei Messreihen an 42 ungeborenen Kindern in einem Entwicklungsstadium zwischen der 19. und 32. Schwangerschaftswoche, welches dem zweiten und dritten Trimenon entspricht. Alle Ultraschallaufnahmen und Messungen der beiden Messreihen wurden von einem Untersucher mit langjähriger klinischer Expertise erzielt. Voraussetzung für die Erhebung der Daten war die schriftliche Einwilligung der Patientinnen. In dieser wurde über die Datenerfassung während der Untersuchung sowie die anschließende Datenauswertung vollständig aufgeklärt.

#### 3.3.2. Ultraschallanalyse und Aufnahmetechnik

Die Grundlage aller erzielten Ultraschallscans ist der sog. „multiplanar Modus“. Dieser ermöglicht eine dreidimensionale Visualisierung in verschiedenen Querschnittsebenen (Hangiandreou, 2003). Normalerweise werden Schnittbilder in orthogonaler Projektion aufgenommen. Die Volumenakquirierung ist dabei abhängig von dem Aufnahmewinkel, den der Untersucher während der Aufnahmen der Schnittebenen wählt. Mit einer geeigneten Volumensonde wird durch die von dem Untersucher festgelegte Volumenbox gescannt und zahlreiche zweidimensionale Schnittbilder erfasst (Jurgens et al., 2003). Durch die multiplane Bildgebung wird im definierten Untersuchungsbereich eine sehr genaue Lokalisation jedes anatomischen

Punktes in axialer, sagittaler und koronarer Schicht möglich (Huang et al., 2017). Die Möglichkeiten der digitalen Speicherung aller Volumina ermöglichte ein nachträgliches Wiederaufrufen aller Schnittbilder und dadurch auch die Durchführung einer zweiten Messreihe zu einem individuell gewählten Zeitpunkt. In der 3D Sonographie stellt die Ebene (x-Ebene; transversale Ebene) die ursprüngliche Schnittebene dar. Die Auflösung der x-Ebene ist qualitativ am besten. Aus den Daten der axialen Schicht werden die sagittale (z-Ebene) und die koronare Ebene (y-Ebene) rekonstruiert. Beide Ebenen zeigen aufgrund der digitalen Rekonstruktion eine qualitativ schlechtere Auflösung. Die genaue Festlegung einer für den Untersucher interessanten Region erfolgt dabei durch die Platzierung eines Referenzpunktes, welcher in den beiden anderen Schnittebenen gleichzeitig navigiert werden kann. Der Referenzpunkt ergibt sich aus der Schnittstelle aller drei Ebenen (Rotten et al., 2004a, b). Dieser wurde daher in dieser Studie in der axialen Schnittebene als Orientierungshilfe für die Längenmessungen auf halber Strecke der Verbindungslinie zwischen den beiden Tubera Maxillae gesetzt. Die Datenerhebung erfolgte nur aus der x-Ebene und der z-Ebene unter Ausschluss der y-Ebene. Dabei erfolgten die Messungen ohne den „Volume Contrast Imaging“ (VCI) Modus, um originäre Bildqualität aller Bildaufnahmen (Rohdaten) zu gewährleisten. Eine niedrigere Kontrastaufklärung wurde hierfür akzeptiert. Der VCI Modus ermöglicht eine qualitativ bessere Darstellung der digital rekonstruierten Schnittebenen, welche im Vergleich zur Aufnahmeebene von geringerer Qualität sind (Vegas, 2016). Anstelle des Nativbildes wird eine dünne Schicht ausgewählt, bei der aufgrund einer Artefakt-Eliminierung dadurch eine bessere Auflösung von tiefer liegenden oder gekrümmten Strukturen möglich ist. Im Rahmen der Ultraschallaufnahmen wurde für alle Patienten das GE Voluson™ E10 Ultraschallgerät (s. Abb. 1) und eine konvexe RM6C Sonde verwendet. Das GE Voluson™ E10 ist eines der leistungsfähigsten und fortschrittlichsten Geräte, die RM6C Sonde eine hochauflösende Volumensonde mit oszillierendem Matrix-Array (GE Healthcare GmbH, 2019). Die Volumenakquirierung erfolgte bei allen Aufnahmen mit einem Öffnungswinkel von 40°- 45°. Abweichungen der o.g. Winkeleinstellungen resultieren

nach Ihnatsenka et al. in einer schlechteren Abbildung von anatomischen Strukturen (Ihnatsenka et al., 2010).



**Abbildung 1:** Ultraschallgerät: GE Voluson™ E10

Bei den Messungen wurde eine Kategorisierung in „erfolgreich“ und „fehlerhaft“ vorgenommen. Weiterhin erfolgte eine Subkategorisierung der Kategorie „fehlerhaft“ in „ungenau“ und „nicht durchführbar“. Alle in der Kategorie „erfolgreich“ und Subkategorie „ungenau“ ermittelten Messwerte wurden in die Datenauswertung miteingeschlossen. Der Terminus „nicht durchführbar“ bezog sich dabei auf Messungen, die sich in der klinischen Anwendung als nicht reproduzierbar erwiesen haben, d.h. in der sonographischen Darstellung zeigten sich keine klaren abgrenzbaren anatomischen Strukturen. Daher wurden alle Messungen der Subkategorie „nicht durchführbar“ aus der Wertung herausgenommen.

Die im Folgenden aufgeführten Voraussetzungen an den Untersucher und Untersuchungsobjekte bildeten im Wesentlichen die Grundlage für ideale Messbedingungen:

- richtige Scantechnik
- qualitativ hochwertige technischen Ausstattung
- möglichst fehlerfreie Darstellung der zu untersuchenden Region
- exakte Identifikation der relevanten Strukturen
- geeignete Querschnittsebene
- minimale Bewegungsartefakte
- geringe Schattenbildung
- Körperproportionen der Patientinnen

### 3.3.3. Messpunkte und Messdistanzen

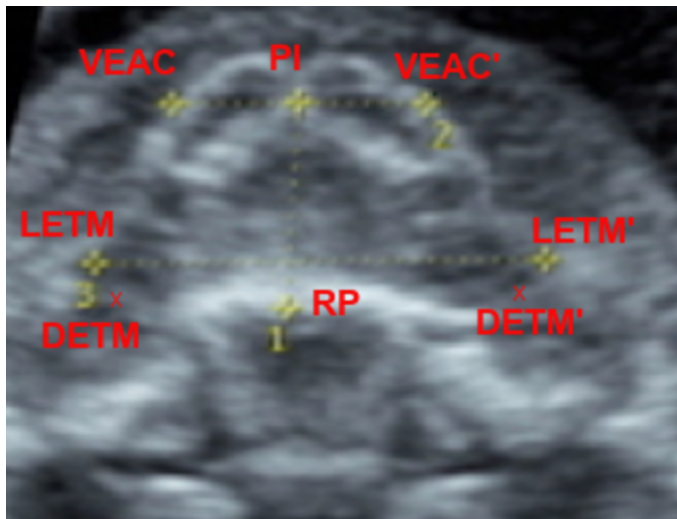
Folgende Landmarken dokumentierten die axiale Ebene:

- Papilla Incisiva (PI)
- Hinterkanten der Tubera Maxillae (DETM, DETM')
- Referenzpunkt (RP): *definiert als Punkt auf halber Strecke der Verbindungslinie zwischen den Hinterkanten der Tubera Maxillae (DETM-DETM')*
- Außenkanten der Alveoli (VEAC, VEAC'; auf Höhe der Papilla Incisiva)
- Außenkanten der Tubera Maxillae (LETM, LETM')

Folgende drei Messdistanzen wurden in der axialen Ebene durch die Landmarken bestimmt:

- Distanz 1 (MD\_1): Verbindung zwischen dem Referenzpunkt und der Papilla Incisiva (RP-PI)
- Distanz 2 (MD\_2): Verbindung zwischen den Außenkanten der Alveoli, auf halber Strecke die Papilla Incisiva kreuzend (VEAC-VEAC')
- Distanz 3 (MD\_3): Verbindung zwischen den Außenkanten der Tubera Maxillae (LETM-LETM').

Die Länge der Maxilla wurde durch die Messdistanz 1 (MD\_1) festgelegt. Die Breite der Maxilla resultierte aus der Messdistanz 2 (MD\_2) und Messdistanz 3 (MD\_3) (s. Abb. 2).



**Abbildung 2: Sonographischer Standardschnitt mit ausgewählten Landmarken auf dem Alveolarkamm und dem harten Gaumen.** Axiale Schnittebene (x-Ebene) des fetalen Gesichtes mit definierten Landmarken. Darstellung des Oberkieferknochens auf der Ebene des gesamten Hartgaumens.

Abkürzungen: PI: Papilla Incisiva; DETM: rechte Hinterkante des Tuber Maxillae; DETM': linke Hinterkante des Tuber Maxillae; RP: Referenzpunkt; VEAC: rechte Außenkante der Alveole; VEAC': linke Außenkante der Alveole; LETM: rechte Außenkante des Tuber Maxillae; LETM': linke Außenkante des Tuber Maxillae

Folgende Landmarken dokumentierten die sagittale Ebene:

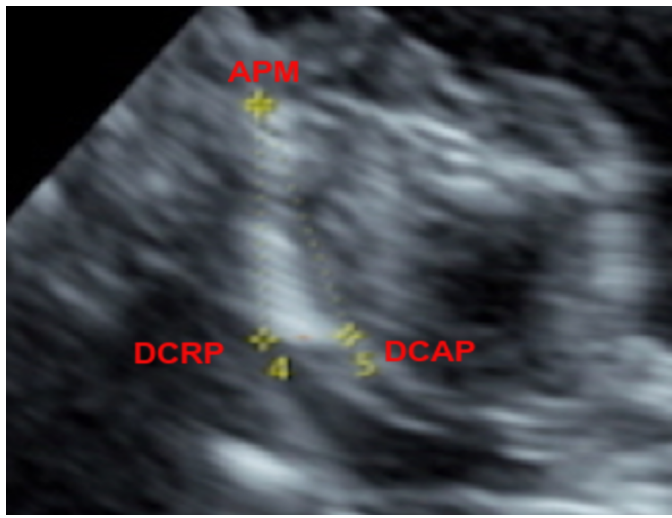
- Vorderkante Maxilla (APM)
- dorsocranialer Rand des Gaumens (DCRP)
- dorsocaudaler Rand des Gaumens (DCAP)

Die Oberkante der Maxilla wurde durch die Landmarken APM und DCRP definiert, die Unterkante der Maxilla durch die Landmarke DCAP.

Folgende zwei Messdistanzen wurden in der sagittalen Ebene durch die Landmarken bestimmt:

- Distanz 4 (MD\_4): Verbindung zwischen der Vorderkante der Maxilla und dem dorsocranialen Rand des Gaumens (APM-DCRP)
- Distanz 5 (MD\_5): Verbindung zwischen dem dorsocranialen Rand und dem dorsocaudalen Rand des Gaumens (APM-DCAP)

In dieser Schnittebene wurden durch die Messdistanzen 4 (MD\_4) und 5 (MD\_5) ebenfalls die Länge der Maxilla registriert (s. Abb. 3).



**Abbildung 3: Sonographischer Standardschnitt mit ausgewählten Landmarken im Bereich des Oberkiefers.** Sagittalschnitt (z-Ebene) des fetalen Gesichtes mit definierten Landmarken. Darstellung des Oberkieferknochens auf der Ebene der Oberlippe.

*Abkürzungen: APM: Vorderkante Maxilla; DCRP: dorsocranialer Rand des Gaumens; DCAP: dorsocaudaler Rand des Gaumens*

Um die Genauigkeit der Messungen so exakt wie möglich zu gewährleisten, sollte die Registrierung der ermittelten Positionen aller Landmarken in jedem Querschnitt reproduzierbar sein.

### 3.3.4. Datenverarbeitung und Statistik

Eine Korrelationsanalyse diente der Auswertung des Zusammenhanges zwischen den Schwangerschaftswochen und den erhobenen Daten. Die Stärke des Zusammenhanges wurde durch die Auswertung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Ein P-Wert von  $<0,05$  galt als statistisch signifikant.



Die intraobserver Variabilität wurde durch den „Intraclass Korrelations-Koeffizient“ (ICC) bestimmt. Die Auswertung erfolgte nach einem “two-way mixed single” Model nach ICC (3,1), entsprechend den Richtlinien nach Shrout and Fleiss (Shrout et al., 1979). Die Klassifikation nach Cohen’s d zeigte die Effektstärke der statistischen Ergebnisse und den Nachweis der praktischen Relevanz (Mukaka, 2012). Cohen’s d berechnet sich dabei aus den Mittelwertsunterschieden.

Aus den erhobenen Daten erfolgte die Kalkulation von Wachstumsraten in Prozent (%) und Wachstumsdifferenzen in Millimetern (mm) als Ausdruck der unterschiedlichen Wachstumsveränderung. Die Auswertung des statistischen Zusammenhanges der Wachstumsdifferenzen beider Messungen erfolgte mit dem t-Test. Ein P-Wert von  $p < 0,05$  galt als statistisch signifikant. Die Datenauswertung erfolgte mit IBM SPSS 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

#### 3.3.5. Ethikvotum

Für diese prospektive Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Technischen Universität München eine Beratung in ethischen und rechtlichen Fragen. Es wurde ein positives Votum mit der Nummer 474/5s gewährt. Alle Interaktionen mit den Patientinnen wurden mit schriftlichem Einverständnis durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

Von ursprünglich ausgewählten neunzehn Messpunkten und vierzehn Messdistanzen wurden insgesamt acht Messpunkte und fünf Messdistanzen an anatomischen Landmarken des harten Gaumens neu bestimmt. Für die Datenanalyse waren in der axialen Ebene fünf Messpunkte und drei Messdistanzen, in der sagittalen Ebene drei Messpunkte und zwei Messdistanzen festgelegt. Elf Messpunkte und neun Messdistanzen wurden aus den Messungen herausgenommen, welche zusätzlich noch anatomische Landmarken am Weichgewebe miteingeschlossen hätten. Die vollends ausgewählten Messpunkte repräsentierten ausschließlich anatomische Landmarken am knöchernen Gaumen.

### 4.1. Messungen

Es wurden insgesamt zwei Messreihen durchgeführt. Die erste Messreihe erfolgte direkt an den Volumenaufnahmen nach der Untersuchung. Die zweite Messreihe erfolgte aus den gespeicherten Datensets mit vier Wochen Zeitdifferenz. Die Auswertung des evaluierten ICC zeigte exzellente Übereinstimmung in allen Messpunkten zwischen den beiden Messreihen durch den Untersucher (s. Tab. 1).

| <b>Variablen</b> | <b>MD_1</b> | <b>MD_2</b> | <b>MD_3</b> | <b>MD_4</b> | <b>MD_5</b> |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>ICC [%]</b>   | 0,982       | 0,982       | 0,993       | 0,986       | 0,990       |
| <b>95%KI</b>     | 0,976-0,991 | 0,976-0,991 | 0,986-0,996 | 0,975-0,993 | 0,981-,995  |

**Tabelle 1:** Intrarater Korrelationsanalyse für die Landmarken MD\_1 – MD\_5 mit kalkulierten intrarater Korrelationskoeffizienten ICC (3,1) und dem 95% Konfidenzintervall. N=203

*Abkürzungen: MD\_1: Verbindung zwischen dem Referenzpunkt und der Papilla Incisiva; MD\_2: Verbindung zwischen den Außenkanten der Alveoli, auf halber Strecke die Papilla Incisiva kreuzend; MD\_3: Verbindung zwischen den Außenkanten der Tubera Maxillae, MD\_4: Verbindung zwischen der Vorderkante der Maxilla und dem dorsocranialen Rand des Gaumens; MD\_5: Verbindung zwischen dem dorsocranialen Rand und dem dorsocaudalen Rand des Gaumens*

#### 4.1.1. Erste Messreihe

Insgesamt wurden 210 Messwerte an 38 gesunden Frauen von 42 Föten zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der Schwangerschaftswochen 19<sup>+2</sup> – 31<sup>+4</sup> erhoben. Es wurden pro Föten jeweils fünf verschiedene Messungen anhand von festgelegten Referenzpunkten durchgeführt. Von den 38 Frauen hatten vier eine Zwillingsschwangerschaft. Die Geschlechterverteilung ergab insgesamt 20 männliche Föten und 22 weibliche Föten. Die Auswertung der Messungen erfolgte geschlechtsunabhängig. Betrachtet man die vier Zwillingsschwangerschaften separat, hatten die Zwillingspärchen pro Pärchen allesamt das gleiche Geschlecht (jeweils zwei männlich und weiblich). Die Auswertung ergab insgesamt 203 auswertbare Messungen, davon fielen 185 Messungen in die Kategorie „erfolgreich“, 25 Messungen in die Kategorie „fehlerhaft“. Von den 25 Messungen der Kategorie „fehlerhaft“ zeigten sich 18 Messungen in der Kategorie „ungenau“ und sieben Messungen in der Kategorie „nicht durchführbar“. Sechs Messungen der Kategorie „ungenau“ finden sich in der Messdistanz MD\_3, jeweils vier in den Messdistanzen MD\_4 und MD\_5 und jeweils zwei in den Messdistanzen MD\_1 und MD\_2. In alle Messdistanzen MD\_1 - MD\_5 fällt jeweils eine Messung der Kategorie „ungenau“ (insgesamt fünf Messungen) auf einen Fötus einer Zwillingsschwangerschaft. Von den sieben Messungen der Kategorie „nicht durchführbar“ beziehen sich jeweils zwei auf die Messdistanzen MD\_3 und MD\_5, die übrigen fünf verteilen sich jeweils auf die Messdistanzen MD\_1 - MD\_5 des anderen Zwillings der bereits erwähnten Zwillingsschwangerschaft. Von 42 Föten wurde ein Fötus von der Auswertung herausgenommen, da sich alle Messdistanzen als „nicht durchführbar“ bzw. reproduzierbar zeigten.

Die geringste Anzahl an fehlerhaften Werten wurden bei allen 41 Föten für die Messdistanzen MD\_1 und MD\_2 registriert mit drei Werten der Kategorie „fehlerhaft“ in jedem Fall. Die höchste Anzahl an Werten aus der Kategorie „fehlerhaft“ wurde bei der Messdistanz MD\_3 erhoben mit insgesamt acht fehlerhaften Werten. Tabelle 2 zeigt die dazugehörige deskriptive Statistik (s. Tab 2).

| <b>Variablen</b> | <b><i>MD_1</i></b><br><b>(n=41)</b> | <b><i>MD_2</i></b><br><b>(n=41)</b> | <b><i>MD_3</i></b><br><b>(n=41)</b> | <b><i>MD_4</i></b><br><b>(n=41)</b> | <b><i>MD_5</i></b><br><b>(n=41)</b> |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Median</b>    | 2,62                                | 16,57                               | 24,12                               | 16,95                               | 17,57                               |
| <b>SD</b>        | 2,31                                | 2,80                                | 4,95                                | 2,68                                | 2,90                                |
| <b>Minimum</b>   | 10,30                               | 13,65                               | 19,30                               | 13,50                               | 14,60                               |
| <b>Maximum</b>   | 19,30                               | 24,65                               | 37,30                               | 23,65                               | 24,75                               |

**Tabelle 2:** Deskriptive Statistik aller Variablen: Median, Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum. N=205

#### 4.1.2. Zweite Messreihe

Insgesamt wurden in der zweiten Messreihe ebenfalls 210 Messwerte an 38 gesunden Frauen von 42 Föten (fünf Messungen pro Föten) erhoben. Die Anzahl der Zwillingsschwangerschaften sowie die Geschlechterverteilung der Föten entsprach denen der ersten Messreihe. Die Auswertung ergab insgesamt 203 Messungen aus der Kategorie „erfolgreich“ und sieben Messungen aus der Kategorie „fehlerhaft“. Von den sieben Messungen der Kategorie „fehlerhaft“ fallen eine Messung in die Kategorie „ungenau“ und sechs Messungen in die Kategorie „nicht durchführbar“. Die eine Messung der Kategorie „ungenau“ findet sich in der Messdistanz MD\_3 und deckt sich nicht mit einer einzigen ungenauen Messung aus der ersten Messreihe. Von den sechs Messungen der Kategorie „nicht durchführbar“ beziehen sich jeweils eine auf die Messdistanz MD\_3 aus einem axialen Scan (gleich wie in der ersten Messreihe), die übrigen vier verteilen sich jeweils auf alle Messdistanz MD\_1 - MD\_5 des Zwillings der bereits erwähnten Zwillingsschwangerschaft in der ersten Messreihe. Von 42 Föten wurde ein Fötus (gleich wie in der ersten Messreihe) von der Auswertung herausgenommen, da sich alle Messdistanzen der Kategorie „nicht durchführbar“ bzw. als nicht reproduzierbar zeigten. Tabelle 2 zeigt die dazugehörige deskriptive Statistik (s. Tab 2).

#### 4.1.3. Vergleich beider Messreihen

Alle der Kategorie „ungenau durchgeführt“ zugehörigen Werte der ersten Messreihe (18 Messungen) waren im zweiten Messdurchgang der Kategorie „erfolgreich durchgeführt“ zuzuordnen. Ein in der Auswertung als „nicht messbar“ kategorisierter Wert der Messdistanz MD\_5 der ersten Messreihe war in der zweiten Messreihe der Kategorie „erfolgreich durchgeführt“ zuzuordnen. Sechs in der Auswertung als „nicht messbar“ kategorisierbare Werte der ersten Messreihe waren auch in der zweiten Messreihe in den gleichen Messdistanzen derselben Föten der Kategorie „nicht messbar“ zuzuordnen. Darunter fallen fünf Messwerte sowohl in der ersten als auch in der zweiten Messreihe auf einen Föten einer Zwillingsschwangerschaft. Eine in der Auswertung als „erfolgreich durchgeführte“ Messung der Messdistanz MD\_3 in der ersten Messreihe war in der zweiten Messreihe der Kategorie „ungenau“ zuzuordnen.

#### 4.2. Auswertungen

Alle Werte sind Durchschnittsberechnungen beider Messreihen.

Messungen der Kategorie „ungenau“ resultierten bei problematischer Abgrenzung anatomischer Strukturen. Messungen der Kategorie „nicht durchführbar“ resultierten vor allem in früher oder fortgeschrittener Schwangerschaft. Der Ausdruck „früh“ bezieht sich dabei auf Schwangerschaftswochen zu Beginn des zweiten Trimenon und der Ausdruck „spät“ auf Schwangerschaftswochen zu Beginn des dritten Trimenon. Die Reproduzierbarkeit aller Landmarken war Voraussetzung für möglichst exakte Messungen während des Registrierungsprozesses in jeder Schnittebene.

#### 4.2.1. Korrelationsanalyse

Das longitudinale Wachstum (Längenwachstum) erzielte die höchsten Korrelationsergebnisse (MD\_1: 0,809; MD\_4: 0,841; MD\_5: 0,895). Dies zeigt sich auch in Cohen's d mit einer starken Effektstärke (MD\_1: 0,80; MD\_4: 0,85; MD\_5: 0,90). Sowohl longitudinale (Länge) als auch transversale (Breite) Korrelationen waren statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) (s.Tab 3). Ein Korrelationskoeffizient höher als 0,7 definiert eine starke Korrelation (Mukaka, 2012).

| Variablen | MD_1             | MD_2             | MD_3             | MD_4             | MD_5             | SSW              |
|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| MD_1 PC   | 1                | 0,589*<br><0,000 | 0,445*<br><0,002 | 0,921*<br><0,001 | 0,921*<br><0,000 | 0,807*<br><0,000 |
| MD_2 PC   | 0,589*<br><0,000 | 1                | 0,635*<br><0,000 | 0,673*<br><0,000 | 0,566*<br><0,000 | 0,756*<br><0,000 |
| MD_3 PC   | 0,445*<br><0,002 | 0,635*<br><0,000 | 1                | 0,527*<br><0,000 | 0,456*<br><0,001 | 0,540*<br><0,000 |

\*Korrelation ist statistisch signifikant mit  $p < 0,01$

**Tabelle 3:** Pearson's Korrelation zwischen den festgelegten Variablen und den SSW

#### 4.2.2. Wachstum des Oberkiefers

Während des Beobachtungszeitraumes erreichte die Maxilla in longitudinaler Richtung Werte im Bereich von 10,30 – 19,30 mm (MD\_1), 13,50 – 23,65 mm (MD\_4), 14,60 – 24,75 mm (MD\_5) und in transversaler Richtung Werte im Bereich von 13,65 – 24,65 mm (MD\_2), 19,30 – 34,30 mm (MD\_3) mit maximalen Werten von 10,30 – 24,75 mm für die vollständige Länge und von 13,65 – 34,30 mm für die vollständige Breite. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes betrug das volle Längenwachstum 9 mm für die MD\_1, 10,15 mm für die MD\_4 und 10,15 mm für die MD\_5. Das gesamte Breitenwachstum ergab 11,00 mm für die MD\_2 und 15,00 mm für die MD\_3. MD\_1 zeigte die größte Gesamtwachstumsrate.

Die durchschnittlichen Wachstumsraten zeigen untereinander keine signifikanten Unterschiede. Die ermittelten Wachstumsdifferenzen während des gesamten beobachteten Untersuchungszeitraumes waren statistisch signifikant (s. Tab. 4):

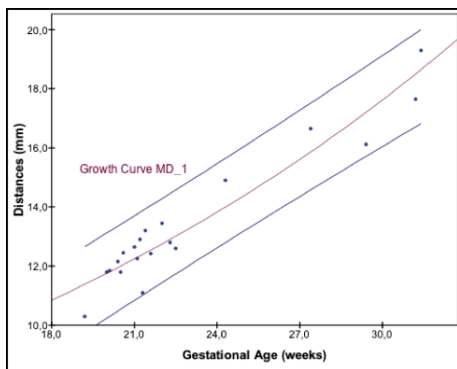
| <b>Variablen</b>        | <b>MD_1</b> | <b>MD_2</b> | <b>MD_3</b> | <b>MD_4</b> | <b>MD_5</b>  |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>Median [%] *</b>     | 3,34        | 1,25        | 0,18        | 1,94        | 2,76<br>844  |
| <b>Differenzen [mm]</b> | 9,00        | 11,00       | 15,00       | 10,15       | 10,15<br>845 |
| <b>Sig. *</b>           | .002        | .002        | .002        | .002        | .002<br>846  |

\*Wachstumsraten

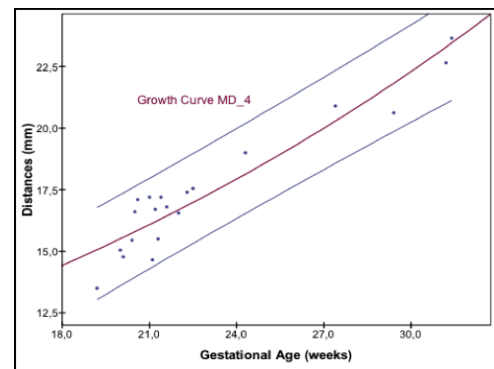
\*Signifikanz der kalkulierten Differenzen mit  $p < 0,05$

**Tabelle 4:** Durchschnittliche Wachstumsraten und Wachstumsdifferenzen während des Erhebungszeitraumes

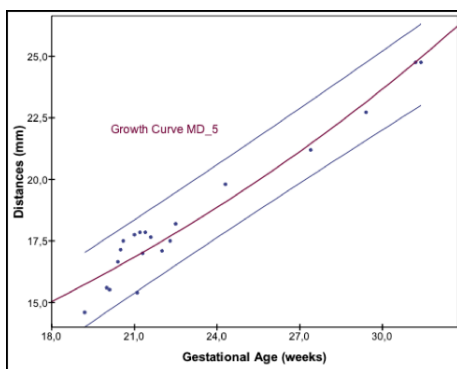
Die Abbildungen 4 A-E repräsentieren Wachstumskurven für alle ermittelten Parameter. Graphisch zeigen sich Tendenzen zu exponentiellem Wachstum (s. Abb. 4 A-E).



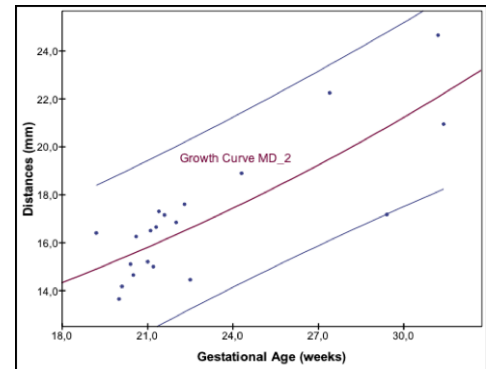
**Abbildung A:** Longitudinale Wachstumskurve



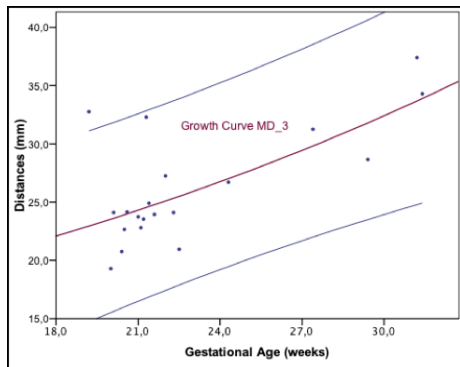
**Abbildung B:** Longitudinale Wachstumskurve



**Abbildung C:** Longitudinale Wachstumskurve



**Abbildung D:** Transversale Wachstumskurve



**Abbildung E:** Transversale Wachstumskurve

**Longitudinale (A-C) und transversale (D, E) Wachstumskurven:** Beziehung zwischen longitudinalen und transversalen Wachstumsdistanzen in Millimetern (mm) und Schwangerschaftsalter in Wochen. Zeichenerklärung: blaue Punkte: erhobene Daten (jeder Punkt entspricht eine Messung); Linie (lila): 95% Konfidenzintervall; Linie (rot): Wachstumskurven für eine longitudinale (A-C) und transversale (D, E) Entwicklung



## **5. Diskussion**

Die Analyse pränataler Oberkieferwachstumsprozesse mittels 3D-Ultraschall findet in der gegenwärtigen Literatur wenig Beachtung. Ebenso existieren keine repräsentativen Wachstumskurven des knöchernen Gaumens, die auf der Grundlage definierter reproduzierbarer Landmarken erstellt worden sind. Die in dieser Arbeit beschriebene prospektive Studie ist die Erste, welche pränatale Oberkieferwachstumsprozesse anhand von neu festgelegten knöchernen Landmarken mit Volumenultraschall aus Rohdaten dokumentiert und adäquat konzipierte Wachstumskurven präsentiert.

Abnormales Wachstum des Gesichtes, des Oberkiefers und des Unterkiefers bestehen bei einer Vielzahl von genetischen Erkrankungen und kraniofazialen Fehlbildungen. Diese Wachstumsstörungen können sich dabei phänotypisch in den unterschiedlichsten Ausprägungsgraden manifestieren. Dazu zählen die häufig auftretenden LKG-Spalten, aber auch seltenere Manifestationsformen, wie z.B. das Binder-Syndrom (nasomaxilläre Hypoplasie), das Apert-Syndrom, das Crouzon-Syndrom und das Pfeiffer-Syndrom (Chen et al., 2017; Drozdowski et al., 2017; Gopinath et al., 2017; Siminel et al., 2017; Torun et al., 2017). Kenntnisse von pränatalen Wachstumsprozessen sind deshalb sowohl für entwicklungsgeschichtliche als auch für wissenschaftliche Hintergründe von Interesse. Zusätzlich stehen neue Ultraschalltechniken mit hoher Sensitivität zur Verfügung, die über das Potential einer besseren pränatalen Detektion von fazialen Fehlbildungen verfügen (Dall'Asta et al., 2017; De Jong-Pleij et al., 2010; Picone et al., 2008). Da die bisher in der Literatur beschriebenen Wachstumsdaten des pränatalen (Ober)-Kieferwachstums begrenzt sind und weiterhin aus unterschiedlichen Aufnahmetechniken resultieren, ist ein Vergleich aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit schwer möglich (Campbell, 2007). Bei dieser bestehenden Problematik stellt die Reproduzierbarkeit daher in dieser Studie das wichtigste Gütekriterium. Mit einem festgesetzten Einfallswinkel beim Schallen von 40-45° konnte diese mit einer sehr großen Übereinstimmung beider Messreihen (intrarater Variabilität) eindrucklich dokumentiert werden. Desweiteren sind bisher definierte pränatale faziale Landmarken im Bereich knöcherner, knorpeliger und weichgewebiger Gesichtsstrukturen beschrieben. Zu erwähnen sind diesbezüglich z.B. die Nasenlöcher, das

Philtrum, cephalometrische Referenzpunkte sowie Bereiche des Alveolarkamms des Ober- und Unterkiefers (David et al., 2007; Goldstein et al., 1999; Gopinath et al., 2017; Koo et al., 2014; Thellier et al., 2017). Ein Vergleich wäre auch allein aufgrund der in der Literatur diskutierten Landmarken unterschiedlicher Gewebestrukturen wenig sinnvoll. Diese Studie soll daher bislang existierende Literatur des Oberkieferwachstums um klinisch sinnvolle und reproduzierbare neu definierte knöcherne pränatale faciale Landmarken aus ausschließlich originären Bildern ergänzen. Dies könnte zukünftigen Untersuchern die Durchführung einer standardisierten Untersuchung ohne die Kenntnisse spezieller Untersuchungstools, z.B. Volume-Rendering-Modus und damit verbundenen hohen Anschaffungskosten, ermöglichen (Gopinath et al., 2017; Koo et al., 2014).

Der Verzicht auf eine räumliche Darstellung der Schnittbilder mittels Volumen-Rendering Modus gewährleistete die Originalität der Bilddateien. Als mitunter wichtigster technischer Parameter erwies sich nach Einschätzung des ausführenden Untersuchers das Auflösungsvermögen des verwendeten Ultraschallgerätes GE Voluson™ E10. Sowohl das Auflösungsvermögen als auch eine geringe Artefaktbildung waren somit bildentscheidend und bildeten die Grundlage von erfolgreichen Scans. Dies konnte im Rahmen der Studie v.a. in der axialen und sagittalen Ebene realisiert werden. Aus diesem Grund wurde die Datenerhebung aus der frontalen Ebene ausgeschlossen. In der Literatur werden weiterhin mögliche Untersuchungstools zur pränatalen Diagnostik fetaler Strukturen diskutiert. Pugash et al. evaluierten den klinischen Nutzen sowohl von MRT und Ultraschall-Geräten pränatal in der Diagnostik von fetalen und extra-fetalen Strukturen. Das Ultraschall-Gerät zeigte sich dabei als das Mittel der Wahl im Rahmen der gesamten Screeningdiagnostik, im ersten Trimester und zur Beurteilung von kardiovaskulären Pathologien. Dennoch dürfen dem MRT nennenswerte Vorteile zugesprochen werden. Diese belaufen sich auf der Beurteilung von komplexen Syndromen, pulmonalen und zerebralen Pathologien sowie die Beurteilung von extrafetalen Strukturen (Pugash et al., 2008). Kuklisova-Murgasova et al. zeigten im Bereich der Neurosonographie, dass die Fusion von altersspezifischen MRT-Bildern mit 3D-Ultraschall-Bildern die Visualisierung der zerebralen Strukturen während der Ultraschall-Untersuchung potentiell verbessern kann

(Kuklisova-Murgasova et al., 2013). Der Gebrauch beider Bildgebungsmodalitäten könnte auch im Bereich der fazialen Strukturen zur Klärung von Gesichtspathologien oder bei eingeschränkter Beurteilung des fetalen Gesichtes eine zukünftige Anwendungsmöglichkeit darstellen. Beide Literaturbeispiele zeigen, dass sich die MRT Bildgebung bereits als sinnvoll ergänzendes Tool zur pränatalen Evaluation fetaler Strukturen bewährt hat. Dennoch bietet der Ultraschall bedeutende Vorteile, die die gegenwärtige häufige Anwendung im klinischen Alltag rechtfertigen. Diese beinhalten eine geeignete Kosten-Nutzeneffizienz, schnelle 3D-Rekonstruktionen und unmittelbare Verfügbarkeit (Llorens-Salvador et al., 2016). Weiterhin erfordert eine Ultraschalluntersuchung verglichen mit dem MRT weniger Untersuchungszeit und ist für das fetale Ohr nicht schädigend (Tee et al., 2016). Ultraschall stellt damit kein gesundheitliches Risiko für das ungeborene Kind dar (Abramowicz et al., 2012; Bor et al., 2016).

Im Rahmen der Datenerhebung konnten aber auch relevante technische und anatomische Limitationen dokumentiert werden. Der Erhebungszeitraum der Daten erfolgte aufgrund von technischen Einschränkungen im Rahmen einer Zeitspanne von der 19<sup>+2</sup> – 31<sup>+4</sup> SSW. Dies war erforderlich, da außerhalb dieses Messintervalls das Ausmaß von Schattenbildung, Artefaktbildung sowie unkalkulierbare fetale Bewegungen die Bildqualität negativ beeinträchtigt und damit die anatomischen Strukturen ungenau abgebildet hätten (Campbell, 2007; Duckelmann et al., 2010). Diese Problematik wird in der Messdistanz MD\_3 ersichtlich. Verglichen mit den Messdistanzen MD\_1, MD\_2, MD\_4 und MD\_5 entspricht der Maximalwert in der 31<sup>+4</sup> SSW nicht dem Endwert, sondern ist mit drei Millimetern Differenz kleiner. Bei allen anderen Messdistanzen entspricht der Maximalwert auch dem Endwert. Dennoch muss erwähnt werden, dass in bereits erwähnten Literaturquellen Oberkieferdimensionen in den in dieser Studie ausgeschlossenen Zeiträumen evaluiert und diskutiert wurden, z.B. Hermann et al. (11.-26. SSW) im Rendering Mode (Hermann et al., 2015), Chaoui et al. (11.-13. SSW) (Chaoui et al., 2015), Shyu et al. (11.-13+6. SSW) (Shyu et al., 2014) oder Panigassi et al. (11.-13. SSW) (Panigassi et al., 2013). Hermann et al. erstellten die Daten im Volume-Rendering-Modus, auf den, wie oben erwähnt, während der Datenakquirierung dieser Studie verzichtet wurde. Auch erfolgte bei Hermann et al. die Datenerhebung ohne definierten

Aufnahmewinkel. Der Aufnahmewinkel wurde in dieser Studie zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit auf 40-45° festgelegt. Chaoui et al., Syhu et al. und Panigassi et al. werteten die Daten ausschließlich im Mediansagittalschnitt aus. Die vorliegende Studie berücksichtigt noch zusätzlich die transversale Ebene mit neu definierten Landmarken und vervollständigt dadurch die gegenwärtige Literatur (Chaoui et al., 2015; Hermann et al., 2015; Panigassi et al., 2013; Shyu et al., 2014).

### Oberkieferwachstum

Die graphisch dargestellten Ergebnisse zeigen ein steiles, z.T. exponentielles Wachstumsmuster in allen gemessenen Distanzen. Die statistische Auswertung konnte hierfür eine positive Korrelation des Oberkieferwachstums in Bezug auf die Schwangerschaftswochen für alle Messdistanzen signifikant darstellen ( $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse decken sich auch mit bereits vorangegangenen Untersuchungen zur Evaluation des fetalen Kieferwachstums (Cicero et al., 2004; Otto et al., 1991; Shyu et al., 2014). Zu erwähnen ist weiterhin die Untersuchung von Roelfsema et al., der im 3D-Ultraschall eine signifikante schwangerschaftsassozierte Zunahme von verschiedenen kraniofazialen Parametern, insbesondere des Ober- und Unterkieferkörpers, registrierte (Roelfsema et al., 2006). Trotz alledem zeigte die Oberkieferbreite (MD\_3) weniger Korrelation als die Oberkieferlänge (Korrelation MD\_1:  $R^2 = 65.1\%$ ; Korrelation MD\_4:  $R^2 = 73.4\%$ ; Korrelation MD\_5  $R^2 = 59.9\%$ ). Diese Tatsache könnte durch vier Gründe erklärbar sein: Am wahrscheinlichsten begründet ist dies durch Artefakte, die die Messungen beeinträchtigt oder zu Messungenauigkeiten geführt haben. Dies betrifft v.a. die Abgrenzung der anatomischen Strukturen. Eine Untersuchung von Goncalves et al. konnte die Grenzen des 3D-Ultraschall, u.a. durch Artefaktbildung eindrücklich darstellen. Demnach können Artefakte bewegungsassoziert oder anatomisch bedingt auftreten (Goncalves, 2016). In dieser Studie könnte die Artefaktbildung auch innerhalb des fest eingestellten Untersuchungswinkels von 40-45° und der damit bestehenden Schwierigkeit der Volumenerfassung des sehr kleinen fetalen Oberkiefers bedingt sein.

Ein weiterer Grund kann die geringe Fallzahl ( $n=42$ ) darstellen, um die Gütekriterien der Validität und Reliabilität objektiv zu erfüllen. Die erhobenen Daten wurden dabei auch v.a. zwischen der 19<sup>+2</sup> und 34<sup>+4</sup> SSW erhoben. Es konnten daher in dieser Studie nur wenig auswertbare Volumenaufnahmen in fortgeschrittener Schwangerschaft erhoben werden. Da sich die Volumenaufnahmen in höheren SSW zunehmend schwierig zu erheben ließen, zeigte sich die Datenerhebung in den späten Wochen der Schwangerschaft zusammenhängend problematisch. Ein möglicher Lösungsvorschlag wäre die Evaluation einer standardisierten Untersuchungstechnik. Hierfür wären gegebenenfalls weitere Landmarken zu evaluieren, unter Berücksichtigung aller Schnittbildebene sowie die Verwendung spezieller Untersuchungstechniken.

Drittens, die Erfahrung des Untersuchers zeigte, dass die aktuelle Software der Ultraschallgeräte Schwachpunkte in der Erfassung von Krümmungen aufweist, wie sie anatomisch in Bereichen des Oberkiefers auftreten. Eine Optimierung dieser technischen Mängel könnte in zukünftigen Geräten zur exakteren Detektion von nicht linearen Strukturen beitragen. Schließlich kann das Defizit des transversalen Oberkieferwachstums durch den Einfluss von externen und internen Faktoren assoziiert sein. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass beide Ursachen unter bestimmten Umständen Wirkungspotenzial auf die Schwangerschaft und demnach auf fetales (Oberkiefer)-Wachstum haben können (Czekaj et al., 2002; Feldkamp et al., 2017; Hou et al., 2017; Kingsley et al., 2017; Mao et al., 2004; Ramya et al., 2017). Letztendlich fanden Feldkamp und Kollegen, dass sich das fetale Längenwachstum verhältnismäßig anfällig auf externe (z.B. Chemikalien) und interne Einflüsse (metabolischen Erkrankungen) zeigt (Feldkamp et al., 2017). Auch Untersuchungen von Trenouth et al. unterstützen die diskutierte These (Trenouth, 1991). Sie registrierten höhere Wachstumsraten für das faziale Längenwachstum verglichen mit dem Breitenwachstum. Insgesamt betrachtet scheint die Einschätzung longitudinaler Messungen zuverlässiger zu sein als die von transversalen Messungen. Diese Aussage wird sowohl durch Daten der Literatur, Ergebnisse dieser Studie als auch durch Werte von *Cohen's d* unterstützt. Siebert et al. beschrieben eine hierarchische pränatale Wachstumsentwicklung in der Gesichtsregion. Weiterhin beschrieben sie unabhängige

Wachstumsprozesse für jede Gesichtspartie (Nase, Oberlippe, Mundregion, Zunge). Beide Vorgänge stehen unter Kontrolle von verschiedenen Entwicklungsfaktoren mit stetig dynamischen Wachstumsveränderungen in der Transversalen und in der Sagittalen. Auch ist eine strengere Wachstumskontrolle in der Transversalen beschrieben (Siebert, 1986). Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen dieser Studie. Ergänzend zu dynamischen Veränderungen in Länge und Breite in allen Landmarken, zeigten die Auswertungen dieser Studie einen eher exponentiellen Wachstumscharakter mit intermittierenden Plateaus und absteigenden Anteilen sowohl im Längen-, als auch im Breitenwachstum.

Wie bereits oben beschrieben, existieren in der Literatur beinahe keine spezifischen Auswertungen und Referenzwerte über das Oberkieferwachstum. Dennoch gibt es eine Studie, die einen signifikanten schwangerschaftsassozierten Anstieg von unterschiedlichen kraniofazialen Parametern im 3D-Ultraschall während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft untersuchte. Die Parameter setzten sich aus folgenden Konstanten zusammen: maxilläre Korpuslänge, mandibuläre Korpuslänge, mittlere Gesichtstiefe, untere Gesichtshöhe, maxilläre Krümmung und mandibuläre Krümmung (Roelfsema et al., 2006). Vergleicht man unter Berücksichtigung der Theorie von Siebert et al. und Trenouth et al. MD\_4 und MD\_5 (entspricht der maxillären Korpuslänge) mit den Werten von Roelfsema et al., zeigt sich ein vorherrschender longitudinaler Wachstumsprozess. Diese Aussage deckt sich ebenso bei einem Vergleich der Landmarken MD\_4 und MD\_5 (für die Länge des Oberkiefers) mit den Daten von Siebert et al. und Trenouth et al. (Roelfsema et al., 2006; Siebert, 1986; Trenouth, 1991). Die Interpretation dieser Werte sollte dennoch mit Vorsicht erfolgen, da in dieser Studie die Landmarken für die Länge (MD\_1, MD\_4 und MD\_5) weniger Ausreißer zeigten als die Landmarken für die Breite (MD\_2 und MD\_3). Dies rührt wahrscheinlich daher, da ein Großteil der Messungen während der 20. und 22. SSW erhoben wurden und sich daher die Verteilung der Werte v.a. in diesem Zeitpunkt konzentriert. Die Datenerhebung während der 22. und 32. SSW erfasst dagegen weniger Werte. Letztendlich dienen die Daten vorerst orientierend und bedürfen nachträglicher Untersuchungen. Im Grunde kann die Verteilung bei geringer Fallzahl auch zufallsbedingt sein. Von daher dokumentieren die bisher erhobenen Daten der Oberkieferlänge

als Ergänzung zur bisherigen Literatur vorrangig einen Trend. Eine vollständig repräsentative Darstellung ist zum jetzigen Zeitpunkt daher noch nicht erreicht. Die größten Ausreißerwerte wurden im Bereich der MD\_3 registriert. Dies zeigt sich auch in der SD von 4,95 wieder, die verglichen mit den SD von MD\_1 (SD: 2, 31), MD\_2 (SD: 2, 80), MD\_4 (SD: 2, 68) und MD\_5 (SD: 2, 90) heraussticht. Erklärbar ist dies durch drei Gründe: Erstens, insbesondere durch technische Einschränkungen und dadurch erschwerten Messbedingungen im Rahmen der Volumenaufnahmen des Gaumens in der Transversalen. Aus anatomischen Gesichtspunkten betrachtet hat der harte Gaumen eine gebogene Grundform und kann während einer Volumenaufnahme Schwierigkeiten bereiten. Eine Volumenaufnahme, in der ein Erfassen dieser Morphologie überwiegend gelingt, ist die sagittale Ebene (Tutschek et al., 2017). Ein weiterer Grund kann ein überdurchschnittliches Wachstum des Kiefers speziell des Oberkiefers darstellen. Ein Erfassen eines zu groß entwickelten fetalen Knochens kann aus technischer Sicht problematisch sein. Letztendlich könnten geschlechtsspezifische Unterschiede ebenso die Entstehung von Ausreißerwerten begünstigen. Eine geschlechtsspezifische Datenerhebung wurde in dieser Studie nicht durchgeführt, von daher müsste der letzte Grund für eine objektive Wertung neu evaluiert werden. In der graphischen Darstellung ließen sich dynamische Veränderungen mit exponentiellem Charakter in allen fünf Messdistanzen festhalten. Dabei zeigten sich ebenso ansteigende und absteigende Elemente mit intermittierenden Plateaus. Berraquero et al. zeigte, dass pränatales Wachstum Schwankungen unterworfen ist. Seine Daten zeigen wechselhaftes fetales Wachstum. Die Datenakquirierung basierte auf Untersuchungen zu Wachstumsvorgängen im Bereich kondylärer Kiefergelenksstrukturen, die stetig zu- und abnehmenden Wachstumsentwicklungen unterworfen sind. Berraquero et al. führte dies unabhängig von mandibulären Wachstumsprozessen auf den reinen Einfluss von lokalen Wachstumsfaktoren zurück (Berraquero et al., 1995). Unter zusätzlicher Berücksichtigung von Artefakten könnte dies auch die dynamischen Komponenten in unseren Wachstumskurven erklären.

Burdi et al. beobachtete, dass die Entwicklung von Teilen der Mandibula (v.a. des aufsteigenden Unterkieferastes) vorzugsweise mit der Entwicklung des Massetermuskels verbunden ist

als mit der Unterkieferknochenentwicklung (Burdi et al., 1978). Obwohl sich unter den Landmarken die durchschnittlichen Wachstumsraten nicht statistisch signifikant zeigten, signalisierten dennoch die absoluten Wachstumsraten statistische Unterschiede. Dies könnte ein gleichmäßiges Wachstum in alle Richtungen demonstrieren und dokumentiert einen konstanten Wachstumsprozess.

Die Auswertung der Daten zeigt auch ein steiles Wachstum mit exponentiellem Wachstumscharakter mit zwei Wachstumsschüben und einer Plateauphase. Graphisch lässt sich dieser Wachstumscharakter als sigmoider Wachstumsprozess darstellen. Das Wachstum beginnt dabei in der 22. SSW, mit zwei Wachstumsschüben in der 22. und 26. SSW. Dazwischen befindet sich für ca. vier Wochen weniger schnelles Wachstum. Dieser zeigt sich graphisch als Plateauphase. Der zeitliche Abstand zwischen den Plateauphasen ( $t =$  vier Wochen) könnte im Rahmen von postnatalen Therapieansätzen relevant sein, insbesondere bei der Einschätzung eines sinnvollen Zeitintervalls einer Plattenerneuerung bei Frühgeborenen mit Gaumenspalten. Anhand der ermittelten Daten könnte z.B. bei Frühgeborenen eine Plattenerneuerung alle vier Wochen wirksam sein.

Diese Studie präsentiert grundlegende Kenntnisse über das fetale Oberkieferwachstum. Kenntnisse über diese Thematik können für ein frühes und sicheres Erkennen von Oberkieferwachstumsstörungen relevant sein. Weiterhin präsentiert diese Studie eine Orientierung anhand von Referenzwachstumswerten. Unsere Daten vervollständigen weiterhin für den pränatalen Zeitraum aktuelle Untersuchungen zu postnatalem Wachstum von Bauer et al.. Sie registrierten eine postnatale dentoalveoläre Wachstumsverzögerung. Postnatal bezieht sich die Studie dabei auf die ersten Monate nach der Geburt (Bauer, Gull et al., 2017). Dies ist insbesondere interessant, da ein frühzeitiges Erkennen von palatinalen Wachstumsbehinderungen für die Diagnostik von LKG-Fehlbildungen aufgrund der hohen Inzidenzrate relevant ist. (Wojcicki et al., 2016).



## Anatomische und technische Limitationen

Ultraschall ist ein in der Regel komplikationsloses, günstiges Verfahren, welches bei entsprechender klinischer Expertise in vielen Fragestellungen sehr aussagekräftige Informationen über morphologische und dynamische Parameter erfassen kann (Huang et al., 2017). Aufgrund der ausbleibenden Strahlenbelastung und der schnellen Verfügbarkeit ist es gerade bei der Untersuchung von Schwangeren und Kindern sehr beliebt (Joshi et al., 2019; Llorens-Salvador et al., 2016). Dadurch kann bei einigen klinischen Befunden eine Untersuchung durch das CT oder MRT möglicherweise vermieden werden (Smiljkovic et al., 2019). Die 3D-Ultraschall-Untersuchung kann bei nicht eindeutigen Befunden die 2D-Echtzeituntersuchung sinnvoll komplettieren (Huang et al., 2017). Eingeschränkte Aussagekraft ergeben sich durch Bewegungsartefakte und unzureichende Lage des ungeborenen Kindes während der Untersuchung, konstitutionelle Faktoren, Schallbarrieren (Luft, Knochen) und Artefakte (Sites et al., 2010). Weiterhin bestehen z.T. immer noch Bedenken hinsichtlich einer Schädigung des Kindes durch akustische Schallphänomene, eine Gefährdung des Kindes durch mögliche Fruchtwassererhitzung und ultraschallbedingte Zerstörung von Zellen (Tee et al., 2016). Laut der amerikanischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, besteht keine Gefährdung für das Ungeborene. Dennoch sollte auch die Anwendung des Ultraschalls nach dem ALARA-Prinzip (as low as reasonably achievable) angewendet werden (Burger, 2017a, b; Fowlkes et al., 2008). Die Datenerhebung mittels 3D-Ultraschall konzentrierte sich, wie bereits erwähnt, auf den Zeitraum zwischen der 19<sup>+2</sup> und der 31<sup>+4</sup> SSW. Limitiert war das gewählte Zeitintervall aufgrund von technischen Einschränkungen wie Schallschattenbildung, Artefakten und unvorhergesehenen fetalen Bewegungen, die die Messungen negativ beeinflusst hätten (Duckelmann et al., 2010). Artefakte äußerten sich v.a. in Form von Bewegungsartefakten, die zum einen durch die Darmperistaltik, Atembewegungen der Schwangeren oder durch die Eigenbewegung des Fötus selbst verursacht werden können. Manchmal ist es aufgrund von ungünstigen Untersuchungsbedingungen schwierig, die Sonde ruhig zu halten, was ebenfalls die Entstehung von Bewegungsartefakten begünstigen kann und durch einen adäquaten Aufnahmewinkel ausgeglichen werden kann (Sites et al., 2010).

Weiterhin führt eine korrekte Untersuchungstechnik zu reduzierter Schattenbildung von den Binnenstrukturen (Sommerlad et al., 2010; Tutschek et al., 2017; Wilhelm et al., 2012). Auch eine falsche Positionierung des Schallkopfes ist eine weitere Ursache, die zu unbefriedigenden Aufnahmen mit Teilerfassung oder Nichterfassung der gewünschten Strukturen führen kann (Sites et al., 2010). Die Erfahrung des Untersuchers zeigte auch, dass bei steigenden Schwangerschaftswochen die Schattenbildung beträchtlich zunehmend ist. Dies ist ein Grund, weshalb die Messungen auf die 31. SSW begrenzt wurde. Das Ausmaß der Schattenbildung ist bei MD\_3 und seiner SD am ersichtlichsten. Ähnliche Probleme erfolgten auch während der Identifizierung der Landmarken OETM, AEM, DCRP und DCAP. Aus diesem Grund konnten 13 Messungen nicht ausgewertet werden. Ungenaue Messungen ergaben sich neben der Schattenbildung auch bei bestehenden Schwierigkeiten, relevante Strukturen anatomisch voneinander zu differenzieren. 3D-Ultraschall ist jedoch immer noch anfällig für Probleme, die auch bei dem 2D-Ultraschall auftreten. Dies betrifft hauptsächlich die Lage des Embryos (Goncalves et al., 2006). Desweiteren tendieren Knochen mit Weichgewebsüberzug zur Schattenbildung. Auch dieses Phänomen kann mit einem adäquaten Insonationswinkel ausgeglichen werden (Wilhelm et al., 2012). Unserer Erfahrung nach kann die sonographische Beurteilung bei dorsoposteriorer Position des Fötus am besten durchgeführt werden. Da die Erhebung und Beurteilung der Aufnahmen rein subjektive Kriterien darstellen, sind die Ergebnisse abhängig von der Erfahrung des Untersuchers (Goncalves, 2016). Neben der Evaluation von zusätzlich wertvollen Erkenntnissen in der sonographischen Wachstumsuntersuchung, sind zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen zur Bekräftigung der Ergebnisse sinnvoll. Auch, um eine Basis im Rahmen der pränatalen sonographischen Diagnostik und klinischer Forschung zu schaffen. Diese Studie zeigt reguläres pränatales Oberkieferwachstum, welches sich durch einen exponentiellen Anstieg bemerkbar macht, beginnend bei der 19. SSW. Unter einer standardisierten und reproduzierbaren Aufnahmemethode ist zwischen verschiedenen Untersuchern ein Vergleich möglich. Die angegebenen Daten fungieren als eine Art „Nachschlagewerk“ oder „Referenz“ für pränatale Wachstumserfassung. Frühere Untersuchungen des fetalen Oberkieferwachstums wurden durch neue definierte und nützliche Landmarken

erweitert und ergänzt. Die dargestellten Ergebnisse sind nützlich für klinische postnatale Anwendungsgebiete, die die gesamte Oberkieferentwicklung betreffen. Daher bietet diese Studie eine mögliche Grundlage für wissenschaftliche und klinische Anwendungen, v.a. für die prä-chirurgische LKG-Spaltbehandlung, da das Gaumenwachstum in dieser Zeit in engen Zeitintervallen klinisch kontrolliert wird. Gerade bei Frühgeborenen ist dies in der Behandlung relevant. Zu erwähnen ist hier das automatisierte Naso-Alveoläre-Molding (NAM), welches v.a. von entwicklungsmäßigen Wachstumsprozessen von Frühgeborenen abhängig ist. Dabei ist eine adäquate Einschätzung über den Zeitpunkt der abgeschlossenen Kieferentwicklung wichtig (Bauer, Gull et al., 2017; Bauer et al., 2018; Bauer, Schonberger et al., 2017). Die ermittelten Wachstumskurven können hilfreich sein, den Beginn für einen optimalen prä-chirurgischen Behandlungszeitpunkt von Frühgeborenen zu finden. Trotz einiger Diskrepanzen zeigen die Ergebnisse ein nachvollziehbares Abbild des Wachstums und bekräftigen auch die Zuverlässigkeit der ausgewählten Landmarken sowie den Nutzen für zukünftige Forschungstätigkeiten bzw. weitere Untersuchungen. Diese Studie zeigte aber auch die Limitationen der sonographischen Bildgebung. Dennoch konnte neben interessanten Einblicken in die ultraschalldetektierte Wachstumsbestimmung die Vorteile der dreidimensionalen Ultraschalltechnik eindrücklich präsentiert werden und die Relevanz für postnatale Therapieansätze herausgestellt werden.

## **6. Zusammenfassung**

Ziel dieser prospektiven Studie war die Untersuchung der normalen fetalen Oberkieferentwicklung mittels Volumenultraschall während der pränatalen Phase zur Erstellung einer repräsentativen Wachstumskurve. Die erhobenen Daten dienen als Grundlage für ein besseres Verständnis von Oberkieferwachstumsprozessen und eignen sich dabei als Referenzdatenbank. Hierfür wurden 210 3D Volumen mit einem modernen Ultraschallgerät (GE Voluson™ E10) von 38 gesunden Frauen (SSW: 19<sup>+2</sup> – 34<sup>+4</sup>) in zwei Messdurchgängen von einem sehr erfahrenen Untersucher aufgenommen. Die Oberkieferlänge- und -breite wurde sowohl in der axialen als auch in der sagittalen Ebene bestimmt. Hierfür erfolgte zu Beginn die Festlegung von konkret definierten reproduzierbaren Landmarken. Weiterhin erfolgte die Korrelation der ausgewerteten Daten mit den SSW und ein Vergleich mit bereits existierender Literatur. Die Ergebnisse zeigten ein steiles Wachstum mit exponentiellem Charakter und Plateauphasen im Abstand von vier Wochen zwischen der 22. und der 26. SSW. Dabei konnte für das Längenwachstum ein dominanterer Prozess registriert werden als für das Breitenwachstum. Beide Messreihen wurden von demselben Untersucher durchgeführt. Die intrarater Korrelation konnte eine nahezu perfekte Übereinstimmung der Messergebnisse demonstrieren (ICC > 0.8). Somit zeigten sich die definierten Landmarken als repräsentativ für zukünftige Untersuchungen, z.B. zur Detektion von Oberkieferanomalien oder auch des Mittelgesichtes. Auch können die Wachstumskurven in der Detektion von Fehlbildungen oder intrauterinen Wachstumsbehinderungen unter standardisierten Bedingungen nützlich sein und ebenso für Planungen von automatisierten postnatalen Behandlungskonzepten wie dem NAM.

## **7. Literaturverzeichnis**

Abramowicz, J. S., Kremkau, F. W., Merz, E. [Obstetrical ultrasound: can the fetus hear the wave and feel the heat?]. *Ultraschall Med*, 33, (2012) 215-217

Abu-Zidan, F. M., Hefny, A. F., Corr, P. Clinical ultrasound physics. *J Emerg Trauma Shock*, 4, (2011) 501-503

Adameyko, I., Fried, K. The Nervous System Orchestrates and Integrates Craniofacial Development: A Review. *Frontiers in Physiology*, 7, (2016)

Adams, A., Mankad, K., Offiah, C., Childs, L. Branchial cleft anomalies: a pictorial review of embryological development and spectrum of imaging findings. *Insights Imaging*, 7, (2016) 69-76

Adiego, B., Martinez-Ten, P., Illescas, T., Bermejo, C., Sepulveda, W. First-trimester assessment of nasal bone using retronasal triangle view: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43, (2014) 272-276

Adriaanse, B. M., van Vugt, J. M., Haak, M. C. Three- and four-dimensional ultrasound in fetal echocardiography: an up-to-date overview. *J Perinatol*, 36, (2016) 685-693

Alagbe, O. A., Adeniyi, T. O., Abayomi, O. A., Onifade, E. O. Interstitial ectopic pregnancy: a case report. *Pan Afr Med J*, 28, (2017) 135

Aumüller, G. Entwicklung des Kopfbereichs. Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spanel-Borowski, K., Wolff, W., Wurzinger, L. J., Zilch, H.-G. (Hrsg.), Duale Reihe Anatomie, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2007a, 1. Auflage, 968-976

Aumüller, G. Gesichtsschädel-Viszerocranium. Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spanel-Borowski, K., Wolff, W., Wurzinger, L. J., Zilch, H.-G. (Hrsg.), Duale Reihe Anatomie, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2007b, 1. Auflage, 956

Aumüller, G. Mundhöhle: Gaumen (Palatum). Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spanel-Borowski, K., Wolff, W., Wurzinger, L. J., Zilch, H.-G. (Hrsg.), Duale Reihe Anatomie, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2007c, 1. Auflage, 1005

Bae, H., Kim, S. S., Lee, S., Song, H., Lee, S., Koh, D., Kim, J. G., Jung, D. C. Development of a multi-channel NIRS-USG hybrid imaging system for detecting prostate cancer and improving the accuracy of imaging-based diagnosis: a phantom study. Ultrasonography, (2018)

Bauer, F. X., Gull, F. D., Roth, M., Ritschl, L. M., Rau, A., Gau, D., Gruber, M., Eblenkamp, M., Hilmer, B., Wolff, K. D., Loeffelbein, D. J. A prospective longitudinal study of postnatal dentoalveolar and palatal growth: The anatomical basis for CAD/CAM-assisted production of cleft-lip-palate feeding plates. Clin Anat, 30, (2017) 846-854

Bauer, F. X., Heinrich, V., Grill, F. D., Wolffe, F., Hedderich, D. M., Rau, A., Wolff, K. D., Ritschl, L. M., Loeffelbein, D. J. Establishment of a finite element model of a neonate's skull to evaluate the stress pattern distribution resulting during nasoalveolar molding therapy of cleft lip and palate patients. *J Craniomaxillofac Surg*, (2018)

Bauer, F. X., Schonberger, M., Gattinger, J., Eblenkamp, M., Wintermantel, E., Rau, A., Gull, F. D., Wolff, K. D., Loeffelbein, D. J. RapidNAM: generative manufacturing approach of nasoalveolar molding devices for presurgical cleft lip and palate treatment. *Biomed Tech (Berl)*, 62, (2017) 407-414

Baum, G., Greenwood, J. The application of ultrasonic locating techniques to ophthalmology. *Arch Ophthalmol*, 60, (1958)

Behm, A. Das Behm-Echolot. *J Ann Hydrogr*, 49, (1921) 241

Bello, S. A., Ibikari, A. B., Oketade, I., Balogun, S. A. Atypical Facial Clefts From Northcentral Nigeria, Review of 36 Cases. *Cleft Palate Craniofac J*, 56, (2019) 514-520

Berardi, J. C., Moulis, M., de Lanete, A., Godard, J., Eole-Picq, M. J. [3-dimensional (3D) echography in obstetrics. Advantages and limits]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 26, (1997) 520-524

Berraquero, R., Palacios, J., Gamallo, C., de la Rosa, P., Rodriguez, J. I. Prenatal growth of the human mandibular condylar cartilage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 108, (1995) 194-200

Binkiewicz-Glinska, A., Mianowska, A., Sokolow, M., Renska, A., Ruckeman-Dziurdzinska, K., Bakula, S., Kozłowska, E. Early diagnosis and treatment of children with skull deformations. The challenge of modern medicine. *Dev Period Med*, 20, (2016) 289-295

Bom, N., Lancee, C. R., Honkoop, J. Ultrasonic viewer for cross sectional analysis of moving cardiac structures. *Biomed Engin*, 6, (1971)

Bor, R., Fabian, A., Szepes, Z. Role of ultrasound in colorectal diseases. *World J Gastroenterol*, 22, (2016) 9477-9487

Burdi, A. R., Spyropoulos, M. N. Prenatal growth patterns of the human mandible and masseter muscle complex. *Am J Orthod*, 74, (1978) 380-387

Burg, M. L., Chai, Y., Yao, C. A., Magee, W., 3rd, Figueiredo, J. C. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate. *Front Physiol*, 7, (2016) 67

Burger, M. Basis-Ultraschall im ersten Drittel der Schwangerschaft (bis zur 14. Schwangerschaftswoche). Burger, M. (Hrsg.), *Unser Baby im Ultraschall: Ein Begleiter für werdende Eltern*, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2017a, 73-79

Burger, M. Hartnäckige Mythen über Ultraschall. Burger, M. (Hrsg.), *Unser Baby im Ultraschall: Ein Begleiter für werdende Eltern*, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2017b, 41-48

Burger, M. Ultraschall: ja oder nein– und wenn ja, bei wem? Burger, M. (Hrsg.), *Unser Baby im Ultraschall: Ein Begleiter für werdende Eltern*, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2017c, 33-40



Campbell, S. Prenatal ultrasound examination of the secondary palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, (2007) 124-127

Carovac, A., Smajlovic, F., Junuzovic, D. Application of ultrasound in medicine. *Acta Inform Med*, 19, (2011) 168-171

Casser, H. R., van Laack, W. Möglichkeiten und Grenzen der Ultraschalldiagnostik bei Muskel- und Sehnenverletzungen im Sport. Spintge R., R., D. (Hrsg.), *Schmerz und Sport.*, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1988, 1. Auflage, 13-25

Chaoui, R., Heling, K. S. Three-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 18, (2006) 192-202

Chaoui, R., Heling, K. S. Dreidimensionale Ultraschalldiagnostik in der Geburtshilfe. Gembruch, U., Hecher, K., Steiner, H. (Hrsg.), *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2018, 467-497

Chaoui, R., Orosz, G., Heling, K. S., Sarut-Lopez, A., Nicolaides, K. H. Maxillary gap at 11-13 weeks' gestation: marker of cleft lip and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46, (2015) 665-669

Chaubal, N., Joshi, M., Bam, A., Chaubal, R. Contrast-Enhanced Ultrasound of Focal Liver Lesions. *Semin Roentgenol*, 51, (2016) 334-357

Chen, C. P., Lin, S. P., Liu, Y. P., Chern, S. R., Chen, S. W., Lai, S. T., Wang, W. Pfeiffer syndrome with FGFR2 C342R mutation presenting extreme proptosis, craniosynostosis, hearing loss, ventriculomegaly, broad great toes and thumbs, maxillary hypoplasia, and laryngomalacia. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 56, (2017) 412-414

Chilowsky, C., Langevin, M. P. Procédés et appareils pour la production de signaux sous-marins dirigés et pour la localisation à distance d'obstacles sous-marins. J French patent, 502913, (1916)

Cicero, S., Curcio, P., Rembouskos, G., Sonek, J., Nicolaidis, K. H. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24, (2004) 19-22

Cohen, M. M., Jr. Malformations of the craniofacial region: evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. *Am J Med Genet*, 115, (2002) 245-268

Conner, S. N., Longman, R. E., Cahill, A. G. The role of ultrasound in the diagnosis of fetal genetic syndromes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 28, (2014) 417-428

Cordero, D. R., Brugmann, S., Chu, Y., Bajpai, R., Jame, M., Helms, J. A. CRANIAL NEURAL CREST CELLS ON THE MOVE: THEIR ROLES IN CRANIOFACIAL DEVELOPMENT. *American journal of medical genetics. Part A*, 155, (2011) 270-279

Curie, J., Curie, P. . Phénomènes électriques des cristaux hémihédres à faces inclinées. *Phys. Theor. Appl.*, 1, (1882) 245-251

Czekaj, P., Palasz, A., Lebda-Wyborny, T., Nowaczyk-Dura, G., Karczewska, W., Florek, E., Kaminski, M. Morphological changes in lungs, placenta, liver and kidneys of pregnant rats exposed to cigarette smoke. *Int Arch Occup Environ Health*, 75 Suppl, (2002) S27-35

Dall'Asta, A., Schievano, S., Bruse, J. L., Paramasivam, G., Kaihura, C. T., Dunaway, D., Lees, C. C. Quantitative analysis of fetal facial morphology using 3D ultrasound and statistical shape modeling: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol*, 217, (2017) 76 e71-76 e78

David, A. L., Turnbull, C., Scott, R., Freeman, J., Bilardo, C. M., van Maarle, M., Chitty, L. S. Diagnosis of Apert syndrome in the second-trimester using 2D and 3D ultrasound. *Prenat Diagn*, 27, (2007) 629-632

De Jong-Pleij, E. A., Ribbert, L. S., Tromp, E., Bilardo, C. M. Three-dimensional multiplanar ultrasound is a valuable tool in the study of the fetal profile in the second trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, (2010) 195-200

Dixon, M. J., Marazita, M. L., Beaty, T. H., Murray, J. C. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*, 12, (2011) 167-178

Drozdowski, P.-H., Latkowski, I., Zachara, M.-G., Wojcicki, P. Binder syndrome: Clinical findings and surgical treatment of 18 patients at the Department of Plastic Surgery in Polanica Zdroj. *Adv Clin Exp Med*, 26, (2017) 427-437

Duckelmann, A. M., Kalache, K. D. Three-dimensional ultrasound in evaluating the fetus. *Prenat Diagn*, 30, (2010) 631-638

Dussik, K. T. Über die Möglichkeit, hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwerten. *Z Ges Neurol Psychiat*, 174, (1942) 153-168

Dworkin, S., Boglev, Y., Owens, H., Goldie, S. J. The Role of Sonic Hedgehog in Craniofacial Patterning, Morphogenesis and Cranial Neural Crest Survival. *J. Dev. Biol*, 4, (2016) 24

Ermert, H. Welche Fortschritte sind in den nächsten Jahren zu erwarten? *Pressetext, DLT Hannover 2004*, (2004)

Feldkamp, M. L., Carey, J. C., Byrne, J. L. B., Krikov, S., Botto, L. D. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*, 357, (2017) j2249

Fish, J. L. Developmental mechanisms underlying variation in craniofacial disease and evolution. *Developmental Biology*, 415, (2016) 188-197

Fowlkes, J. B., Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine. American Institute of Ultrasound in Medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: executive summary. *J Ultrasound Med*, 27, (2008) 503-515

Frentzel-Beyme, B. Vom Echolot zur Farbdopplersonographie. *Radiologe*, 45, (April 2005) pp. 363-370

GE Healthcare GmbH. (2019). Matrix Sonden: RM6C. (<https://www.ge-ultraschall.com/voluson-e10/>) Stand: 20.12.2021

Gembruch, U., Hecher, K., Steiner, H. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Heling, K. S., Lebek, H. (Hrsg.), Gesicht und Hals, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2013a, 1. Auflage, 130-153

Gembruch, U., Hecher, K., Steiner, H. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Chaoui, R., Heling, S. (Hrsg.), Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2013b, 1. Auflage, 780-783

Ghi, T., Arcangeli, T., Radico, D., Cavallotti, D., Contro, E., Pelusi, G. Three-dimensional sonographic imaging of fetal bilateral cleft lip and palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34, (2009) 119-120

Goldstein, I., Jakobi, P., Tamir, A., Goldstick, O. Nomogram of the fetal alveolar ridge: a possible screening tool for the detection of primary cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 14, (1999) 333-337

Goldstein, I., Reiss, A., Rajamim, B. S., Tamir, A. Nomogram of maxillary bone length in normal pregnancies. *J Ultrasound Med*, 24, (2005) 1229-1233

Goncalves, L. F. Three-dimensional ultrasound of the fetus: how does it help? *Pediatr Radiol*, 46, (2016) 177-189

Goncalves, L. F., Nien, J. K., Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Lee, W., Swope, B., Soto, E., Treadwell, M. C., Romero, R. What does 2-dimensional imaging add to 3- and 4-dimensional obstetric ultrasonography? *J Ultrasound Med*, 25, (2006) 691-699

Goodwin, A. F., Kim, R., Bush, J. O., Klein, O. D. Chapter Seventeen - From Bench to Bedside and Back: Improving Diagnosis and Treatment of Craniofacial Malformations Utilizing Animal Models. Chai, Y. (Hrsg.), *Current Topics in Developmental Biology*: Academic Press, 2015, Vol. 115,459-492

Gopinath, V. K., Samsudin, A. R., Noor, S., Sharab, H. Y. M. Facial profile and maxillary arch dimensions in unilateral cleft lip and palate children in the mixed dentition stage. *Eur J Dent*, 11, (2017) 76-82

Governale, L. S. Craniosynostosis. *Pediatr Neurol*, 53, (2015) 394-401

Grechenig, W., Clement, H. G., Fellingner, M., Seggl, W. Scope and limitations of ultrasonography in the documentation of fractures--an experimental study. *Arch Orthop Trauma Surg*, 117, (1998) 368-371

Green, S. A., Simoes-Costa, M., Bronner, M. E. Evolution of vertebrates: a view from the crest. *Nature*, 520, (2015) 474-482

Group, W. H. O. M. G. R. S. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*, 450, (2006) 76-85

Halle, K. F., Fjose, M., Kristjansdottir, H., Bjornsdottir, A., Getz, L., Tomasdottir, M. O., Sigurdsson, J. A. Use of pregnancy ultrasound before the 19th week scan: an analytical study based on the Icelandic Childbirth and Health Cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*, 18, (2018) 512

Hangiandreou, N. J. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. *Radiographics*, 23, (2003) 1019-1033

Harvey, C. J., Pilcher, J. M., Eckersley, R. J., Blomley, M. J. K., Cosgrove, D. O. Advances in Ultrasound. *Clinical Radiology*, 57, (2002) 157-177

Hausamen, J.-E., Machtens, E., Reuther, J., Eufinger, H., Kübler, A., Schliephake, H. Fehlbildungen. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Anatomie und Klassifikation. Hausamen, J.-E. (Hrsg.), *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Operationslehre und -atlas*: Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2012, 4. Auflage, 310-312

Helms, J. A., Cordero, D., Tapadia, M. D. New insights into craniofacial morphogenesis. *Development*, 132, (2005) 851

Hermann, N. V., Darvann, T. A., Sundberg, K., Kreiborg, S., Joergensen, C. Maxillary length in 11- to 26-week-old normal fetuses studied by 3D ultrasound. *Prenat Diagn*, 35, (2015) 571-576

Hojreh, A., Prosch, H., Karanikas, G., Homolka, P., Trattnig, S. J. D. R. Schutz des ungeborenen Lebens bei diagnostischen und interventionellen radiologischen VerfahrenProtection of the unborn child in diagnostic and interventional radiological procedures. 55, (2015) 663-672

Holmes, J. H., Howry, D. H., Posakony, G. J. Ultrasonic visualization of soft tissue structures in the body. Trans Am Clin Climatol Assoc, 66, (1954)

Hou, C. C., Zhu, J. Q. Nanoparticles and female reproductive system: how do nanoparticles affect oogenesis and embryonic development. Oncotarget, (2017)

Howaldt, H.-P., Schmelzeisen, R. Fehlbildungen. Howaldt, H.-P. (Hrsg.), Einführung in die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Köln, Deutscher Zahnärzte Verlag, 2015a, 2. Auflage, 284-290

Howaldt, H.-P., Schmelzeisen, R. Fehlbildungen: Hemifaziale Mikrosomie. Howaldt, H.-P., Schmelzeisen, R. (Hrsg.), Einführung in die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Köln, Deutscher Zahnärzte Verlag, 2015b, 315-315

Huang, Q., Zeng, Z. A Review on Real-Time 3D Ultrasound Imaging Technology. Biomed Res Int, 2017, (2017) 6027029

I., D., J., M. V., G., B. T. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. Lancet, 1188, (1958)

Ihnatsenka, B., Boezaart, A. P. Ultrasound: Basic understanding and learning the language. Int J Shoulder Surg, 4, (2010) 55-62

Jenderka, K. V. Ausbreitung von Ultraschall im Gewebe und Verfahren der Ultraschallbildgebung. *Der Radiologe*, 53, (2013) 1137-1150

Joshi, P., Vasishta, A., Gupta, M. Ultrasound of the pediatric chest. *Br J Radiol*, 92, (2019) 20190058

Jurgens, J., Chaoui, R. Three-dimensional multiplanar time-motion ultrasound or anatomical M-mode of the fetal heart: a new technique in fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, (2003) 119-123

Kainer, F. Praenataldiagnostik: Verantwortliche ärztliche Tätigkeit im Grenzbereich Franz Kainer. *Dtsch Arztebl International*, 99, (2002)

Kingsley, S. L., Kelsey, K. T., Butler, R., Chen, A., Eliot, M. N., Romano, M. E., Houseman, A., Koestler, D. C., Lanphear, B. P., Yolton, K., Braun, J. M. Maternal serum PFOA concentration and DNA methylation in cord blood: A pilot study. *Environ Res*, 158, (2017) 174-178

Koo, F. H., Wang, P. H., Wang, H. I., Wu, Y. C., Juang, C. M., Chen, Y. J., Chang, C. M., Horng, H. C., Chen, C. Y., Tsai, Y. C., Yang, M. J., Yen, M. S., Chao, K. C. Measurement of fetal maxillary and mandibular angles for first-trimester prenatal screening among Taiwanese women. *J Chin Med Assoc*, 77, (2014) 430-432

Kossoff, G., Garrett, W. Ultrasonic film echoscopy for placental localization. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*, 12, (1972)

Krakow, D., Williams, J., 3rd, Poehl, M., Rimoin, D. L., Platt, L. D. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, (2003) 467-472



Krause, W., Soldner, R. Ultraschallschnittbildverfahren (B-Scan) mit hoher Bildfrequenz für medizinische Diagnostik. . Elektromedica, 35, (1967)

Kuklisova-Murgasova, M., Cifor, A., Napolitano, R., Papageorghiou, A., Quaghebeur, G., Rutherford, M. A., Hajnal, J. V., Noble, J. A., Schnabel, J. A. Registration of 3D fetal neurosonography and MRI. Med Image Anal, 17, (2013) 1137-1150

Lee, M. W., Lim, H. K., Rhim, H., Cha, D. I., Kang, T. W., Song, K. D., Min, J. H., Gwak, G. Y., Kim, S., Lu, D. S. K. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Small (1-2 cm) Hepatocellular Carcinomas Inconspicuous on B-Mode Ultrasonographic Imaging: Usefulness of Combined Fusion Imaging with MRI and Contrast-Enhanced Ultrasonography. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, (2018) 7926923

Leksell, L. Echoencephalography II, midline echo from the pineal body as an index of pineal displacement. . Acta Chir Scand, 115, (1958)

Leslie, E. J., Marazita, M. L. Genetics of cleft lip and cleft palate. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 163C, (2013) 246-258

Lin, T.-H., Chung, C.-H., Shih, J.-C., Lin, C.-H., Lee, C.-N., Su, Y.-N. Prenatal diagnosis of proximal femoral focal deficiency: A case report and literature review. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 52, (2013) 267-269

Liu, K. J. Animal models of craniofacial anomalies. Developmental Biology, 415, (2016) 169-170

Llorens-Salvador, R., Moreno-Flores, A. The ABCs of transfontanellar ultrasound and more. Radiologia, 58 Suppl 2, (2016) 129-141

Loch, T., Gouge, J., Bertermann, H. Rechnergestützte Realtime-Farb-Sonographie zur objektiven Bildanalyse. *Ultraschall Klin Prax*, 2, (1987) 242–244

Ludwig, G. D., W., S. F. Considerations underlying the use of ultrasound to detect gallstones and foreign bodies in tissue. Projekt NM004–001. Naval Medical Research Institute, 4, (1949)

Lutz, H. T. Gerätetechnik. Lutz, H. T. (Hrsg.), *Ultraschallfibel Innere Medizin*, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2007a, 9-32

Lutz, H. T. *Ultraschallfibel Innere Medizin Physikalische Grundlagen* Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2007b, 3. Auflage, 1-7

Lutz, H. T. *Ultraschallfibel Innere Medizin Gerätetechnik*, Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2007c, 3. Auflage, 8-26

Maarse, W., Berge, S. J., Pistorius, L., van Barneveld, T., Kon, M., Breugem, C., Mink van der Molen, A. B. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, (2010) 495-502

Mao, J. J., Nah, H. D. Growth and development: hereditary and mechanical modulations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 125, (2004) 676-689

Merz, E., Benoit, B., Blaas, H. G., Baba, K., Kratochwil, A., Nelson, T., Pretorius, D., Jurkovic, D., Chang, F. M., Lee, A., Group, I. D. F. Standardization of three-dimensional images in obstetrics and gynecology: consensus statement. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, (2007) 697-703

Michels, G., Jaspers, N. Sonographie-organ-und leitsymptomorientiert. Michels, G.,Jaspers, N. (Hrsg.), Allgemeine Sonographie: Technische und physikalische Grundlagen, Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2012, 1. Auflage, 2-6

Millner, R., Richter, K., Lange, P. An ultrasonic spectroscopy equipment for tissue investigations. Paper 23.08 on world congress on medical physics and biomedical engineering. Hamburg 1982. (1982)

Mishra, S., Sabhlok, S., Panda, P. K., Khatri, I. Management of Midline Facial Clefts. J Maxillofac Oral Surg, 14, (2015) 883-890

Mossey, P. A., Little, J., Munger, R. G., Dixon, M. J., Shaw, W. C. Cleft lip and palate. Lancet, 374, (2009) 1773-1785

Mukaka, M. M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. Malawi Med J, 24, (2012) 69-71

Murray, J. C., Marazita, M. L. Chapter 143 - Clefting, Dental, and Craniofacial Syndromes Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition), Oxford: Academic Press, 2013, 1-8

Neilson, J. P. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 4, (1998)

Neuschulz, J., Wilhelm, L., Christ, H., Braumann, B. Prenatal indices for mandibular retrognathia/micrognathia. J Orofac Orthop, 76, (2015) 30-40

Otto, C., Platt, L. D. The fetal mandible measurement: an objective determination of fetal jaw size. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1, (1991) 12-17

Ouyang, Y., Qin, J., Lin, G., Xiang, S., Li, X. Reference intervals of gestational sac, yolk sac, embryonic length, embryonic heart rate at 6-10 weeks after in vitro fertilization-embryo transfer. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20, (2020) 533

Panigassi, A. P., Araujo Junior, E., Nardoza, L. M., Moron, A. F., Pares, D. B. Fetal frontomaxillary facial angle between 11 and 13 + 6 weeks of gestation in a Brazilian population: influence of different races. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26, (2013) 1116-1120

Picone, O., Levallant, J. M., Hirt, R., Frydman, R., Boulvain, M., Senat, M. V. Correlation between referral ultrasound with suspected foetal anomalies and autopsy examination in two prenatal diagnosis centres. Impact of the routine use of 3D/4D scan. *Prenat Diagn*, 28, (2008) 191-196

Pohlmann, R. v., Richter, R., Parow, E. Über die Ausbreitung und Absorption des Ultraschalls im menschlichen Gewebe und seine therapeutische Wirkung an Ischias und Plexusneuralgie. *Dtsch Med Wochenschr*, 65, (1939) 251-254

Pugash, D., Brugger, P. C., Bettelheim, D., Prayer, D. Prenatal ultrasound and fetal MRI: the comparative value of each modality in prenatal diagnosis. *Eur J Radiol*, 68, (2008) 214-226

Ramya, S., Shyamasundar, S., Bay, B. H., Dheen, S. T. Maternal Diabetes Alters Expression of MicroRNAs that Regulate Genes Critical for Neural Tube Development. *Front Mol Neurosci*, 10, (2017) 237

Reinar, L. M., Smedslund, G., Fretheim, A., Hofmann, B., Thurmer, H. Routine Ultrasound in Pregnancy Routine Ultrasound in Pregnancy, Oslo, Norway, 2008

Roelfsema, N. M., Hop, W. C., Wladimiroff, J. W. Three-dimensional sonographic determination of normal fetal mandibular and maxillary size during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28, (2006) 950-957

Rohde, A., Woopen, C., Gembruch, U. Entwicklungen in der Pränataldiagnostik Verändertes Erleben der Schwangerschaft und Auswirkungen bei pathologischem fetalen Befund. *ZfF–Zeitschrift für Familienforschung/Journal of Family Research*, 20, (2008)

Rotten, D., Levailant, J. M. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 1. A systematic analysis of the normal face. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23, (2004a) 224-231

Rotten, D., Levailant, J. M. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24, (2004b) 402-411

Rubenthaler, J., Wilson, S., Clevert, D. A. Multislice computed tomography/contrast-enhanced ultrasound image fusion as a tool for evaluating unclear renal cysts. *Ultrasonography*, 38, (2019) 181-187

Safran, T., Viezel-Mathieu, A., Beland, B., Azzi, A. J., Galli, R., Gilardino, M. The State of Technology in Craniosynostosis. *J Craniofac Surg*, (2018)

Salmoukas, C., Kundu, S., Soergel, P., Hillemanns, P., von Kaisenberg, C., Staboulidou, I. Background Knowledge and Attitude of Pregnant Women towards Ultrasound Screening at 20-23 Weeks Gestation. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 220, (2016) 16-20

Schmeil, F., Hirschfelder, U. *Kieferorthopädische Zahntechnik Klinische Praxis*, München, Verl. Neuer Merkur, 2004, 1. Auflage, 20-27

Sepulveda, W., Wong, A. E., Vinals, F., Andreeva, E., Adzehova, N., Martinez-Ten, P. Absent mandibular gap in the retronasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39, (2012) 152-156

Sheiner, E., Hackmon, R., Shoham-Vardi, I., Pombar, X., Hussey, M. J., Strassner, H. T., Abramowicz, J. S. A comparison between acoustic output indices in 2D and 3D/4D ultrasound in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, (2007) 326-328

Shrout, P. E., Fleiss, J. L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*, 86, (1979) 420-428

Shyu, I. L., Yang, M. J., Wang, H. I., Wang, P. H., Chang, C. M., Juang, C. M., Chen, Y. J., Horng, H. C., Chen, C. C., Tseng, J. Y., Sung, P. L., Yen, M. S., Chen, C. Y., Chao, K. C. Fetal maxillary and mandibular length in normal pregnancies from 11 weeks' to 13(+6) weeks' gestation: a Taiwanese study. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 53, (2014) 53-56

Siddiqui, M. M., Rais-Bahrami, S., Turkbey, B., George, A. K., Rothwax, J., Shakir, N., Okoro, C., Raskolnikov, D., Parnes, H. L., Linehan, W. M., Merino, M. J., Simon, R. M., Choyke, P. L., Wood, B. J., Pinto, P. A. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*, 313, (2015) 390-397

Siebert, J. R. Prenatal growth of the median face. *Am J Med Genet*, 25, (1986) 369-379

Siminel, M. A., NeamTu, C. O., DiTescu, D., ForTofoiu, M. C., Comanescu, A. C., Novac, M. B., NeamTu, S. D., Gluhovschi, A. Apert syndrome - clinical case. *Rom J Morphol Embryol*, 58, (2017) 277-280

Sites, B. D., Brull, R., Chan, V. W., Spence, B. C., Gallagher, J., Beach, M. L., Sites, V. R., Abbas, S., Hartman, G. S. Artifacts and pitfall errors associated with ultrasound-guided regional anesthesia: Part II: A pictorial approach to understanding and avoidance. *Reg Anesth Pain Med*, 35, (2010) S81-92

Smarius, B., Loozen, C., Manten, W., Bekker, M., Pistorius, L., Breugem, C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World J Methodol*, 7, (2017) 93-100

Smiljkovic, M., Renaud, C., Tapiero, B., Lamarre, V., Kakkar, F. Head ultrasound, CT or MRI? The choice of neuroimaging in the assessment of infants with congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pediatr*, 19, (2019) 180

Snider, T. N., Mishina, Y. Cranial Neural Crest Cell Contribution to Craniofacial Formation, Pathology, and Future Directions in Tissue Engineering. *Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews*, 102, (2014) 324-332

Sokolov, S. J. *Ultraschallmethoden zur Bestimmung interner Fehler in Metallgegenständen. Werk-Stoffprüfung mit Ultraschall* Springer, Berlin (1966) *Zawodskaja Laboratorija*, 4, (1935) 527

Som, P. M., Naidich, T. P. Illustrated Review of the Embryology and Development of the Facial Region, Part 1: Early Face and Lateral Nasal Cavities. *American Journal of Neuroradiology*, 34, (2013) 2233-2240

Sommerlad, M., Patel, N., Vijayalakshmi, B., Morris, P., Hall, P., Ahmad, T., Campbell, S., Lees, C. Detection of lip, alveolar ridge and hard palate abnormalities using two-dimensional ultrasound enhanced with the three-dimensional reverse-face view. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36, (2010) 596-600

Stiller, R., Huch, R., Huch, A., Zimmermann, R. Quality of Praenatal Diagnostic Ultrasound - Comparison of Sonographically Detected Foetal Anomalies with Diagnostic Findings Verified Post-Partum in Switzerland. *Ultraschall in Med*, 22, (2001) 225-230

Strauss, A. 3D-Ultraschall: Technik und Anwendungsmöglichkeiten. Strauss, A. (Hrsg.), *Ultraschallpraxis: Geburtshilfe und Gynäkologie*, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2008, 15-18

Tee, L. M., Kan, E. Y., Cheung, J. C., Leung, W. C. Magnetic resonance imaging of the fetal brain. *Hong Kong Med J*, 22, (2016) 270-278

Thellier, E., Levailant, J. M., Roume, J., Quarello, E., Bault, J. P. Cornelia de Lange syndrome: specific features for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49, (2017) 668-670

Thwin, M., Schultz, T. J., Anderson, P. J. Morphological, functional and neurological outcomes of craniectomy versus cranial vault remodeling for isolated nonsyndromic synostosis of the sagittal suture: a systematic review. *JBH Database System Rev Implement Rep*, 13, (2015) 309-368



Tolarova, M. M. Global health issues related to cleft lip and palate: Prevention and treatment need to team together. *Indian Journal of Dental Research*, 27, (2016) 455-456

Torun, G. S., Akbulut, A. Crouzon syndrome with multiple supernumerary teeth. *Niger J Clin Pract*, 20, (2017) 261-263

Trainor, P. A., Andrews, B. T. Facial dysostoses: Etiology, pathogenesis and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 163C, (2013) 283-294

Trenouth, M. J. Relative growth of the human fetal skull in width, length and height. *Arch Oral Biol*, 36, (1991) 451-456

Tutschek, B., Blaas, H. K., Abramowicz, J., Baba, K., Deng, J., Lee, W., Merz, E., Platt, L., Pretorius, D., Timor-Tritsch, I., Gindes, L., for the, I. D. S. I. G. Three-dimensional ultrasound imaging of the fetal skull and face. *Ultrasound Obstet Gynecol*, (2017)

Twigg, S. R. F., Wilkie, A. O. M. New insights into craniofacial malformations. *Human Molecular Genetics*, 24, (2015) R50-R59

Vasudeva, V. S., Abd-El-Barr, M., Pompeu, Y. A., Karhade, A., Groff, M. W., Lu, Y. Use of Intraoperative Ultrasound During Spinal Surgery. *Global Spine J*, 7, (2017) 648-656

Vegas, A. Three-dimensional transesophageal echocardiography: Principles and clinical applications. *Ann Card Anaesth*, 19, (2016) S35-S43

Verburg, B. O., Steegers, E. A., De Ridder, M., Snijders, R. J., Smith, E., Hofman, A., Moll, H. A., Jaddoe, V. W., Witteman, J. C. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31, (2008) 388-396

Vyas, T., Gupta, P., Kumar, S., Gupta, R., Gupta, T., Singh, H. P. Cleft of lip and palate: A review. *J Family Med Prim Care*, 9, (2020) 2621-2625

Walker, N. J., Podda, S. *Cleft Lip StatPearls*, Treasure Island (FL), 2018

Welkoborsky, H. J., Jecker, P., Maurer, J., Mann, W. J. *Ultraschalldiagnostik Kopf – Hals Ausblick: neue Entwicklungen der Ultraschalldiagnostik*, Welkoborsky, H. J., Jecker, P., Maurer, J., Mann, W. J. (Hrsg.), Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2013a, 1. Auflage, 141-143

Welkoborsky, H. J., Jecker, P., Maurer, J., Mann, W. J. *Ultraschalldiagnostik Kopf-Hals*.

Welkoborsky, H. J., Jecker, P., Maurer, J., Mann, W. J. (Hrsg.), Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2013b, 1. Auflage, 13-15

WHO, WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies, Mossey, P. A., Catilla, E. E., WHO Human Genetics Programme, WHO Meeting on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies. (2003). *Global registry and database on craniofacial anomalies: Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies / Main editors: P. Mossey, E. Catilla. Craniofacial anomalies and associated birth defects.* (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42840/1/9241591102.pdf>) Stand: 20.12.2021

Wieacker, P., Steinhard, J. *Praenataldiagnostik genetischer Erkrankungen. Dtsch Arztebl International*, 107, (2010) 857-862

Wild, J. The use of ultrasonic pulses for the measurement of biologic tissue and the detection of tissue density changes. *Surgery*, 27, (1950)

Wild, J., Reid, J. M. Further pilot echographic studies on the histologic structure of tumors of the living intact human breast. *Am J Pathol*, 28, (1952)

Wilhelm, L., Braumann, B. [Sonographic evaluation of fetal clefts of the lip, alveolus and palate]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 216, (2012) 63-72

Wojcicki, P., Kozlik, M. J., Wojcicka, K. Genetic Factors in Selected Complex Congenital Malformations with Cleft Defect. *Adv Clin Exp Med*, 25, (2016) 977-987

Yeh, J. S., Sennoga, C. A., McConnell, E., Eckersley, R., Tang, M. X., Nourshargh, S., Seddon, J. M., Haskard, D. O., Nihoyannopoulos, P. A Targeting Microbubble for Ultrasound Molecular Imaging. *PLoS One*, 10, (2015) e0129681

Yu, Y., Wang, X. Piezotronics in Photo-Electrochemistry. *Adv Mater*, 30, (2018) e1800154

Zagzebski, J. WE-G-211-03: Development of Ultrasound Imaging Equipment. *Med Phys*, 39, (2012) 3964

Zheng, L. P., Gong, L. L., Guo, F. C., Chang, H. B., Liu, G. H. Application research on three-dimensional ultrasonic skeletal imaging mode in detecting fetal upper jaw bone. *Int J Clin Exp Med*, 8, (2015) 12219-12225

Ziegler, E. E., Nelson, S. E. Die neuen Wachstumsstandards der WHO. *Annales Nestlé (Deutsche Ausg.)*, 65, (2007) 111-117

Zöller, J. E. Angeborene, erworbene und ätiologisch unklare Knochenerkrankungen.  
Schwenzer, N., Ehrenfeld, M. (Hrsg.), Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Stuttgart, Georg Thieme  
Verlag, 2010, 169

## **8. Summary**

The aim of this prospective study was to investigate normal fetal maxillary development with volume ultrasound during the prenatal phase, for a better estimation of maxillary growth processes. 210 3D volumes were obtained in two measurement series from 38 healthy women (gestational age: 19<sup>+2</sup> – 34<sup>+4</sup> weeks) using a GE Voluson™ E10 ultrasound system. Maxillary length and width were determined in the axial and sagittal planes. Clearly defined, reproducible landmarks were used for measurement. The results were correlated with gestational age and compared previously reported studies. Total maxillary length ranged from 10.30 to 24.75 mm, total maxillary width from 13.65 to 37.30 mm in an observation period during the second trimester, with high reproducibility for all landmarks. All evaluation results showed steep growth with exponential character. Length growth was determined to be more dominant than width growth. Both measurement rounds were performed by one highly experienced investigator. Intra-rater correlation was evaluated to be almost perfect (ICC (3) >0,8). This study presents measurements of physiological fetal maxillary development. The defined landmarks proved to be representative for further investigations. Therefore, this study serves as a baseline for a better understanding of fetal maxillary growth processes and may be useful for standardizing detection of malformations or intrauterin growth restrictions. Furthermore, it fills the gap in the existing literature on postnatal maxillary growth. The presented results are valuable for all postnatal clinical applications concerning maxillary or intraoral development.

## **9. Abbildungsverzeichnis**

## **Seiten**

|                  |  |    |
|------------------|--|----|
| Abbildung 1:     | <i>Ultraschallgerät: GE Voluson <sup>TM</sup> E10</i>  | 21 |
| Abbildung 2:     | <i>Axiale Schnittebene (x-Ebene)</i>                   | 23 |
| Abbildung 3:     | <i>Sagittale Schnittebene (z-Ebene)</i>                | 24 |
| Abbildung 4 A-D: | Wachstumskurven longitudinal (A-C) und transversal (D) | 31 |
| Abbildung 4 E:   | Wachstumskurve transversal (E)                         | 32 |

## **10. Tabellenverzeichnis**

## **Seiten**

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tabelle 1: | Intrarater Korrelationsanalyse          | 26 |
| Tabelle 2: | Deskriptive Statistik                   | 28 |
| Tabelle 3: | Pearsons's Korrelation                  | 30 |
| Tabelle 4: | Wachstumsraten und Wachstumsdifferenzen | 31 |

## **11. Publikation**

**Prenatal intrauterine maxillary development - An evaluation with three-dimensional ultrasound.** Grill FD, Behr AV, Rau A, Ritschl LM, Roth M, Bauer FX, Wolff KD, Esser T, Loeffelbein DJJ Craniomaxillofac Surg. 2019 Jul;47(7):1077-1082. doi: 10.1016/j.jcms.2019.01.029. Epub 2019 Jan 30.



## **12. Danksagung**

Ein erster Dank geht an Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff, der mir somit die Möglichkeit gegeben hat, an diesem spannenden Projekt mitzuwirken. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Privatdozenten Dr. med. Dr. med. dent. Denys John Loeffelbein, der mir dieses spannende Promotionsthema überlassen hat. Durch ihn hatte ich nicht nur die Möglichkeit tiefere Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten zu gewinnen, sondern konnte mir auch über meine Dissertationsthematik hinaus wertvolle und zeitgemäße Kenntnisse in diesem hochspeziellen Forschungsgebiet aneignen.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Florian Dieter Grill bedanken, der mich während meiner gesamten Promotionsarbeit erstklassig betreute. Sein außerordentliches Engagement und sein unermesslicher Einsatz, mich mit wertvollem und sachdienlichem Feedback und stets konstruktiver Kritik zu begleiten, machten es mir möglich, meine Dissertation mit aufrichtiger Freude fertigzustellen.

Ein großer Dank geht weiterhin an Herrn Dr. med. Tilman Esser, der mit unermüdlichem Einsatz die Datenakquirierung durchführte und so die Realisierung des Studienkonzeptes ermöglichen konnte. Durch die Bereitstellung seiner Praxisräumlichkeiten, seines Ultraschallgerätes und wertvoller Unterstützung bei der Patientenakquirierung konnten die Volumenaufnahmen im alltäglichen Routineablauf erhoben werden.

Ein weiterer Dank geht an alle Teilnehmerinnen und Mitwirkenden, ohne die das Projekt nicht umsetzbar gewesen wäre.

Ich bedanke mich weiterhin bei Frau Dr. Sonja Grill für wertvollen Rat und konstruktiver Hilfestellung im Rahmen der statistischen Auswertung.

Mein innigster Dank geht an meine Eltern, die mir in dieser Arbeit wie auch in meinem bisherigen Lebensweg immer beratend und uneingeschränkt zur Seite stehen.

