

# **Lasergestützte 3D-Anthropometrie – Von der Epidemiologie zur Genetik**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. rer. nat.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von: Andreas Kühnapfel (Master of Science)

Geburtsdatum / Geburtsort: 8. März 1989 (Oschatz)

angefertigt an: Universität Leipzig  
Medizinische Fakultät  
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)  
Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen (LIFE)

Betreuer: Prof. Dr. Markus Scholz

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 19.11.2019

# Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	3
1.1 Bedeutung der Anthropometrie.....	3
1.2 Klassische Messung und 3D-Körper-Scanner .....	3
1.3 Fragestellung der Arbeit.....	5
2. Validität, Reliabilität und Akzeptanz der automatisierten und klassischen Messung bei Erwachsenen und Kindern.....	7
3. Möglichkeit der Ableitung weiterer Größen aus dem 3D-Körper-Scan am Beispiel der Körperoberfläche .....	22
4. Genomweite Assoziationsanalyse bezüglich 3D-Körper-Scanner-Maßen .....	34
4.1 Warum noch eine GWAS zu Körpermaßen? .....	34
4.2 Welche Daten stehen zur Verfügung? .....	34
4.3 Vorbereitungen der GWAS.....	35
4.3.1 Fallzahl, Datenvollständigkeit und Ausreißer.....	35
4.3.2 Korrelation zwischen den Merkmalen .....	35
4.3.3 Hauptkomponentenanalyse .....	36
4.3.4 Partielle Kleinste-Quadrate-Methode (Diskriminanzanalyse).....	38
4.3.5 Cluster-Verfahren 1: k-Means-Clustering.....	39
4.3.6 Clusterverfahren 2: Hierarchische Cluster-Analyse.....	41
4.3.7 Vergleich.....	42
4.4 Was genau passiert bei einer GWAS? .....	43
4.4.1 Qualitätskontrolle.....	43
4.4.2 Imputation.....	44
4.4.3 Statistische Tests .....	44
4.5 Ergebnisse der GWAS.....	46
5. Zusammenfassung.....	50
Literaturverzeichnis.....	52
Abbildungsverzeichnis.....	56
Darstellung des eigenen Beitrags.....	57
Selbstständigkeitserklärung .....	59
Lebenslauf .....	60
Publikationen.....	63
Danksagung .....	64

# 1. Einführung

## 1.1 Bedeutung der Anthropometrie

Körpergröße und Körpergewicht, Taillenumfang und Hüftumfang oder die Längen der Extremitäten stellen wichtige Größen in der klinischen und epidemiologischen Forschung dar. Verwendet werden die genannten anthropometrischen Merkmale sowie deren Derivate sowohl als Zielgrößen als auch als Kovariablen. Für diese Körpermaße konnten bisher zahlreiche Assoziationen mit Gesundheitsrisiken, Morbidität und Mortalität beobachtet werden. Für typische Zivilisationserkrankungen wie Diabetes (Schulze et al. 2006) oder kardiovaskuläre Krankheiten (Huxley et al. 2010) aber auch für verschiedene neoplastische Erkrankungen (Pischon et al. 2008) konnte beispielsweise der Body Mass Index als Risikofaktor identifiziert werden.

Auch die Adipositas-Forschung bedient sich der Anthropometrie. Hier spielen neben dem Body Mass Index der Taillenumfang und der Hüftumfang eine wichtige Rolle. So dient das Verhältnis von Taillenumfang und Hüftumfang häufig zur Operationalisierung von abdominalem Fett, welches wiederum mit der koronaren Herzkrankheit in Verbindung steht (Rimm et al. 1995). Weiterhin wird nach wie vor nach einem geeigneten Körpermaß gesucht, um den Fettanteil und die Fettverteilung plausibel zu schätzen.

Anwendung finden anthropometrische Maße ebenfalls bei der Erfassung der Wachstumsdynamik von Kindern. Anhand der quantifizierten Merkmale kann im Vergleich mit Referenzkurven festgestellt werden, ob sich ein Kind angemessen entwickelt. In diesem Zusammenhang können die Körpermaße auch dazu verwendet werden, den Ernährungszustand verschiedener Kohorten zu beurteilen.

Weitere Anwendungen bilden die Zuordnung zu bestimmten ethnischen Gruppen, der Nachweis von Verwandtschaftsbeziehungen oder aber die rein deskriptive Beschreibung des menschlichen Körpers in der forensischen Medizin.

Außerhalb der Epidemiologie ist die Anthropometrie ein unverzichtbarer Bestandteil im Bereich des Arbeitsschutzes, der Bekleidungsindustrie und in der Archäologie.

## 1.2 Klassische Messung und 3D-Körper-Scanner

Üblicherweise verwendet man zur Vermessung des menschlichen Körpers Waage, Stadiometer und Maßband. Mit Hilfe dieser recht einfachen Mittel lassen sich anhand genau spezifizierter Referenzpunkte neben dem Gewicht diverse Längenmaße und Umfangmaße bestimmen. Diese als „klassisch“ deklarierte Messmethode beinhaltet die Vermessung von Körpergröße, Oberarmlänge, Oberarmumfang, Taillenumfang, Hüftumfang, Oberschenkellänge, Oberschenkelumfang und Wadenumfang. Dazu wurde in den in dieser Arbeit untersuchten Studien auf Geräte der Firma SECA (Hamburg, Deutschland) zurückgegriffen (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1: Körperwaage SECA 701, Stadiometer SECA 220 (wird an Waage montiert) und Maßband SECA 201 (von links nach rechts)**

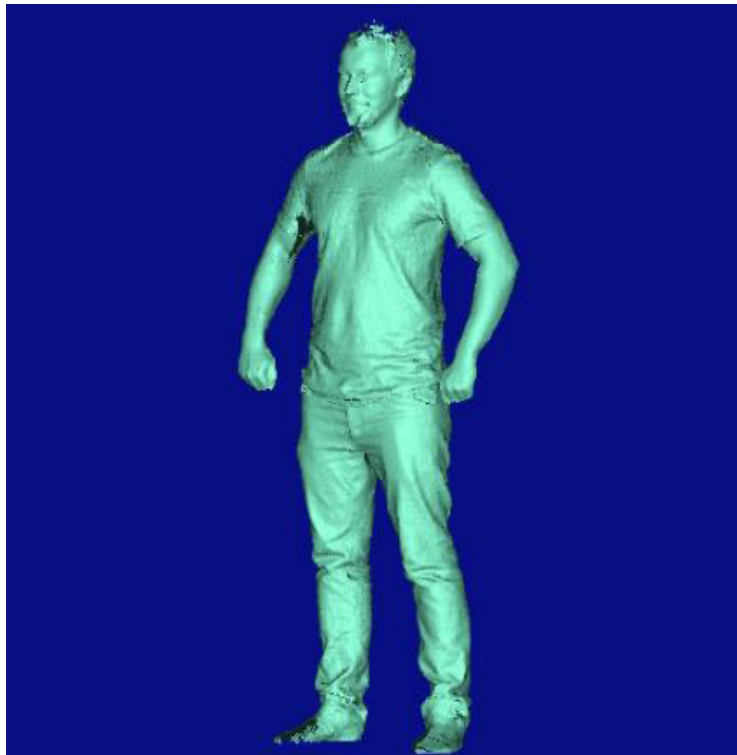
Für große Stichprobenumfänge und bei der Hinzunahme weiterer Maße der Länge und des Umfangs wächst der zeitliche und personelle Aufwand entsprechend schnell an. Eine Alternative zu der klassischen Messmethodik stellt in diesem Fall der laser-basierte Körper-Scanner dar. Für die hier vorliegenden Studien wurde dazu das ANTHROSCAN VITUS XXL SYSTEM, bestehend aus dem Körper-Scanner-Modell VITUS XXL (siehe Abbildung 2) mit der ANTHROSCAN BASIS-Software (Version 2.9.9b) der Firma Human Solutions (Kaiserslautern, Deutschland), verwendet.



**Abbildung 2: 3D-Körper-Scanner VITUS XXL mit Podest, integrierter Waage (SECA 635) und Kalibrierungskörper (orangefarbene Säule)**

Es handelt sich bei dem Körper-Scanner um eine etwa 250 Kilogramm schwere, kastenähnliche Konstruktion, die an ihren langen Kanten über vier Messsäulen verfügt, in denen jeweils zwei Laser-Scanner während eines Scan-Vorgangs einmal von oben nach unten komplett durchlaufen. Dieser Vorgang dauert ungefähr 10 Sekunden. Die Laser gehören der Klasse 1 an und stellen somit keine

Gefahr bei geöffneten Augen dar. Der Scan-Prozess erfolgt nach manueller Aktivierung automatisch nach Einnahme einer vorher festgelegten Scan-Position. Mittels optischer Triangulation wird von dem eingescannten Objekt eine Datenpunktwolke bestehend aus ungefähr 500.000 Scan-Punkten erzeugt und abgespeichert (siehe Abbildung 3). Die eigentliche Vermessung erfolgt anhand der Datenpunkte. Mögliche Referenzpunkte müssen nicht mehr von Hand gewählt werden. Zur Normung dient DIN EN ISO 20685. Standardmäßig werden über 150 verschiedene Körpermaße berechnet. Das Scan-Bild kann dauerhaft abgespeichert werden und steht damit für weitere Analysen und zur Bestimmung weiterer anthropometrischer Größen zur Verfügung. Eine (erneute) Anwesenheit des Probanden ist nicht erforderlich.



**Abbildung 3: 3D-Körper-Scan, wie er nach dem Scan-Vorgang zur Vermessung beziehungsweise für Analysen zur Verfügung steht. Das hier gezeigte Scan-Bild dient lediglich zur Illustration und entspricht nicht den Vorgaben zur Bekleidung und einzunehmenden Scan-Position.**

### 1.3 Fragestellung der Arbeit

Die klassisch gemessenen Merkmale Körpergröße, Taillenumfang, Body Mass Index und Taille-Hüfte-Verhältnis wurden in der Vergangenheit innerhalb großer Konsortien mit entsprechenden Fallzahlen bereits umfangreich untersucht. Den wohl bekanntesten Zusammenschluss stellt das „Genetic Investigation of Anthropometric Traits“-Konsortium, kurz GIANT, dar.

Mit dem 3D-Körper-Scanner lässt sich ohne Weiteres eine Vielzahl an Maßen bestimmen, für die kaum oder noch gar keine Forschungsergebnisse existieren. Genau hier knüpft die vorliegende kumulativ ausgelegte Arbeit an. Dabei soll konkret auf folgende Punkte eingegangen werden:

*(I) Vergleich automatische und manuelle Vermessung*

Zunächst soll die klassische Anthropometrie mit Maßband, Stadiometer und Waage mit der Vermessung über den 3D-Körper-Scanner hinsichtlich Validität, Reliabilität und Akzeptanz verglichen werden.

*(II) Erweiterung der Körpermaße*

Im Anschluss soll die Möglichkeit der Ableitung weiterer anthropometrischer Maße am Beispiel der Körperoberfläche untersucht werden.

*(III) Assoziationen zwischen Genom und Körpermaßen*

Schließlich soll als Weiterführung eine genomweite Assoziationsstudie bezüglich der vom 3D-Körper-Scanner generierten Maße erfolgen, welche als Ausgangspunkt für sich anschließende Analysen innerhalb großer Konsortien genutzt werden können.

Gemäß diesen zu untersuchenden Punkten gestaltet sich der weitere Aufbau der vorliegenden Arbeit. Auf die Publikation zu (I) wird als nächstes detailliert eingegangen und wichtige Ausgangspunkte, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen zusammengetragen. Eine ausführliche Zusammenfassung der veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeit zu (II) schließt sich dem an. Die Vorgehensweise und Darstellung einiger wichtiger Ergebnisse zu (III) erfolgt in einem ausführlicheren Umfang, da die Resultate der genomweiten Assoziationsanalysen zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht publiziert vorliegen.

## 2. Validität, Reliabilität und Akzeptanz der automatisierten und klassischen Messung bei Erwachsenen und Kindern

“Reliability of 3D laser-based anthropometry and comparison with classical anthropometry” (Kuehnappel et al. 2016)

Ziel dieser Untersuchung war die Etablierung der neuen Körper-Scanner-Technologie in epidemiologischen Studien. Dazu wurde der Fokus auf die drei Punkte Validität, Reliabilität und Akzeptanz gelegt. Zur Bewertung der Akzeptanz sollte festgestellt werden, wie gut die kontaktfreie 3D-Anthropometrie im Vergleich zur klassischen Anthropometrie, die einen direkten Patientenkontakt erfordert, abschneidet. In einem zweiten Schritt wurde die Übereinstimmung von Mehrfachmessungen untersucht. Wünschenswert ist hierbei, dass wiederholte Messungen an einem Probanden zu denselben Ergebnissen führen. Es wird zwischen Intra- und Inter-Beobachter-Reliabilität unterschieden. Im Rahmen der Validität wurde schließlich die Übereinstimmung von Maßen der 3D-Anthropometrie und entsprechender Maße der klassischen Anthropometrie analysiert. Neben diesen drei Hauptkriterien sollten wichtige Erkenntnisse über die praktische Durchführung der neuen Messprozedur der 3D-Anthropometrie erlangt werden.

Die Datengrundlage bildet eine Machbarkeitsstudie in Vorbereitung auf die Rekrutierung der LIFE-Adult-Studie (Loeffler et al. 2015). Die Machbarkeitsstudie umfasst 108 Probanden, bestehend aus 39 Männern und entsprechend 69 Frauen. Ein Drittel der Probanden wurde gemäß Body Mass Index (BMI) als adipös eingestuft. Die Probanden wurden zufällig auf insgesamt vier gleichgroße Studienarme aufgeteilt. In zwei der Studienarme wurden die Messdaten hinsichtlich Intra-Beobachter-Reliabilität beim Körper-Scanner und Inter-Beobachter-Reliabilität bei der klassischen Vermessung für zwei verschiedene Untersucher analysiert. Die anderen beiden Arme dienten umgekehrt zur Feststellung der Inter-Beobachter-Reliabilität bei der automatisierten Messung und der Intra-Beobachter-Reliabilität bei der klassischen Anthropometrie. Auch diese Vermessungen wurden von den zwei Untersuchern der ersten beiden Studienarme vorgenommen. Intra-Beobachter-Reliabilität beschreibt die Übereinstimmung der wiederholten Vermessung durch ein und denselben Untersucher, Inter-Beobachter-Reliabilität die Übereinstimmung der Mehrfachmessung durch verschiedene Untersucher. Um die dafür benötigten Messdaten zu generieren, wurden die Probanden mit jeder Messmethode je zweimal vermessen. Dabei ist zu erwähnen, dass die Umfangmaße im Rahmen der klassischen Anthropometrie generell dreimal gemessen und für weitergehende Analysen deren Mittelwert verwendet wurde. Die Messungen erfolgten hierbei gemäß der Standardvorgehensweise (Standard Operation Procedure, SOP) für die manuelle beziehungsweise automatisierte Messung bei Raumtemperatur, mit Minimalbekleidung (Unterwäsche), Badekappe und entsprechend weiterer Vorgaben zur Einnahme bestimmter Haltungen. Für detaillierte Haltungsvorgaben sei an dieser Stelle auf den Methodenteil der Publikation (Kuehnappel et al. 2016) verwiesen.

Vor den statistischen Analysen wurden für jedes Maß die einzelnen Messwerte hinsichtlich Ausreißer untersucht. Dazu wurde Grubbs Ausreißertest (Grubbs 1969) mit einem Signifikanzniveau von 1% verwendet. Dieses Vorgehen sollte vor allem dabei helfen, nicht korrekt bestimmte Maße über die Vermessung mittels Körper-Scanner ausfindig zu machen. Dabei wurden für insgesamt 12 verschiedene Maße der 3D-Anthropometrie 14 als Ausreißer einzuordnende Werte bestimmt und nach Prüfung aus dem Datensatz entfernt.

Zur Berechnung der Übereinstimmung der Messungen für Reliabilität und Validität wurde der sogenannte „Overall Concordance Correlation Coefficient“ (OCCC) (Barnhart et al. 2002) verwendet.

Dabei handelt es sich vom Prinzip her um den Korrelationskoeffizienten nach Pearson, also dem Quotienten der Kovarianz der beiden Messreihen und des Produkts der jeweiligen Standardabweichungen. Der Korrelationskoeffizient beschreibt jedoch lediglich die Stärke des linearen Zusammenhangs. Dabei können zwei Maße miteinander perfekt (positiv) korreliert sein, obwohl sie in ihren Werten nicht übereinstimmen. Die Übereinstimmung ist es jedoch, die erfasst werden soll. Dafür wird zusätzlich im Nenner auf die mittlere Abweichung zwischen den beiden Messreihen korrigiert.

Für die Untersuchung der Validität wurden die Mehrfachmessungen für jede der beiden Messvarianten für jeden Probanden gemittelt. Diese Werte wurden dann mit Hilfe des OCCC verglichen. Dabei ließ sich nicht für jedes Maß aus der klassischen Anthropometrie genau ein korrespondierendes Maß aus der 3D-Anthropometrie zuordnen. Falls sich kein passendes Äquivalent eindeutig zuordnen ließ, gab es zu jedem Maß aus der klassischen Anthropometrie entweder mehrere passende Maße aus der 3D-Anthropometrie oder gar kein korrespondierendes Maß des Körper-Scanners.

Da die einzunehmende Position bei der automatisierten Messung so gewählt wurde, dass alle Körperstellen von den Lasern detektierbar sind, kam es zu geringfügigen Abweichungen der gemessenen Körpermaße zwischen Körper-Scanner und der Vermessung mittels Maßband. Derartige Abweichungen wurden mittels Offset-Korrektur eliminiert und anschließend erneut die Übereinstimmung der Messergebnisse der beiden Messmethoden berechnet.

Vergleicht man zunächst die benötigte Zeit für den Messvorgang und die Akzeptanz zwischen den beiden Messmethoden, lassen sich nur marginale Unterschiede feststellen. Von der Einweisung der Probanden über die einzunehmende Position bis zur Dokumentation der Messergebnisse wurden bei der klassischen Anthropometrie im Mittel 3 Minuten und 6 Sekunden benötigt. Bei der Vermessung mit Hilfe des Körper-Scanners vergingen im Durchschnitt 4 Minuten und 5 Sekunden. Zur Quantifizierung der Akzeptanz wurde die Likert-Skala verwendet. Die beiden höchste Werte 5 und 4 auf der Likert-Skala drücken dabei eine hohe Zufriedenheit aus. Dies traf bei der klassischen Vermessung auf 86,5%, bei der automatisierten Messung auf 92,3% der Probanden zu.

Bei der klassischen Anthropometrie ergeben sich für die Intra-Beobachter-Reliabilitäten und Inter-Beobachter-Reliabilitäten sehr gute Werte. Der Median über die OCCCs der 9 Körpermaße für die Übereinstimmung der Messresultate bei Messung durch ein und denselben Beobachter („intra“) liegt bei 0,995. Die Konkordanz der Messergebnisse bei wiederholten Messungen durch jeweils verschiedene Beobachter („inter“) liegt im Median bei 0,992. Das Körpermaß mit der schlechtesten Übereinstimmung ist die Oberschenkellänge mit einem OCCC von 0,959 für die Intra-Beobachter-Reliabilität und 0,819 für die Inter-Beobachter-Reliabilität. Die Einzelergebnisse sind in Tabelle 2 der Veröffentlichung (Kuehnappel et al. 2016) dargestellt.

Für die 3D-Anthropometrie liegt der Median der OCCCs aller 154 untersuchten Körpermaße für die Intra-Beobachter-Reliabilitäten bei 0,954. Die geringste Übereinstimmung findet sich bei der Schulterbreite mit einem OCCC von 0,353. Der Median der OCCCs für die Inter-Beobachter-Reliabilitäten liegt bei 0,960. Der minimale OCCC von 0,458 wurde für die vordere Nackenhöhe berechnet. Entsprechende Übersichten mit den jeweils 5 besten und 5 schlechtesten Maßen für die Intra-Beobachter-Reliabilität und für die Inter-Beobachter-Reliabilität finden sich in den Tabellen 3 und 4 der Publikation (Kuehnappel et al. 2016).

Zur Überprüfung der Validität war es zunächst nötig, passende Paare von Körpermaßen aus der klassischen und der automatisierten Anthropometrie zu finden. Für Körpergröße, Körpergewicht, Oberarmlänge, Oberarmumfang, Oberschenkelumfang und Wadenumfang existiert pro Messtechnik genau eine Variante, welche zu der jeweils anderen äquivalent ist. Für Taillenumfang und Hüftumfang auf der Seite der klassischen Anthropometrie werden von der Körper-Scanner-Software



6 beziehungsweise 5 korrespondierende Maße angeboten. In diesem Fall wurde final das Maß mit der höchsten Übereinstimmung gemäß OCCC gewählt. Für die Oberschenkellänge existiert per se kein zuordenbares Maß aus der 3D-Anthropometrie. Um dieses Problem zu lösen, wurden 7 verschiedene Differenzen aus gegebenen Maßen bestimmt und als mögliche Äquivalente vorgeschlagen. Dazu sei auf Tabelle 1 aus der Veröffentlichung (Kuehnappel et al. 2016) verwiesen. Auch hier wurde das Derivat mit der höchsten Übereinstimmung am Ende als äquivalentes Maß gewählt.

Systematische Abweichungen zwischen den Messergebnissen aus der klassischen und der automatisierten Vermessung ließen sich durch konstante Verschiebung der Messergebnisse des Körper-Scanners beheben. Dafür wurde die mittlere Differenz der Messergebnisse aus klassischer Anthropometrie und 3D-Anthropometrie verwendet. Für die korrigierten Messwerte wurden nochmals die OCCCs bestimmt. Der Median über alle OCCCs liegt bei 0,986. Der minimale OCCC wird für die Oberarmlänge angenommen und beträgt 0,769. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse nach erfolgter Korrektur der Messwerte findet sich in Tabelle 5 der Publikation (Kuehnappel et al. 2016).

Zusätzlich wurden die Probanden gemäß BMI in „adipös“ beziehungsweise „nicht adipös“ aufgeteilt und jede Gruppe für sich separat hinsichtlich Reliabilität und Validität untersucht. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen „adipös“ und „nicht adipös“ festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die neue Messmethode über den Körper-Scanner eine Alternative darstellt, über welche sich bei hoher Akzeptanzrate und in vergleichbarer Zeit zur klassischen Anthropometrie ein Vielfaches an Maßen bestimmen lässt. Der reduzierte Kontakt zwischen Proband und Untersucher durch die genormte und computergesteuerte Vermessung sind dafür maßgeblich. Über die abgespeicherten Scan-Daten lassen sich auch im Nachhinein an jedem „virtuellen Zwilling“ beliebig viele weitere Maße bestimmen.


Die Intra-Beobachter-Reliabilitäten und Inter-Beobachter-Reliabilitäten sind vergleichbar. Dennoch ließen sich bei der 3D-Anthropometrie insgesamt 9 schwer zu bestimmende Maße identifizieren, welche bei Auswertungen stets genau inspiziert werden sollten. Dabei handelt es sich um vordere Nackenhöhe, Abstand Steiß zur Vertikalen (imaginäre vertikale Referenzebene im Scan-Bild), Oberkörperverdrehung, seitliche Oberkörperlänge, Schulterbreite, Schulterwinkel, vordere Oberkörperbreite, Achselhöhlenabstand und Abstand Taillenband zur hinteren oberen Hüfte.

Zur Untersuchung der Konkordanz konnte zu jedem Maß aus der klassischen Anthropometrie ein korrespondierendes Körpermaß aus der 3D-Anthropometrie gefunden beziehungsweise konstruiert werden. Damit bei der Vermessung über den Körper-Scanner Torso und Extremitäten eindeutig von der Software identifiziert werden konnten, musste für die automatisierte Vermessung eine spezielle Position mit leicht gespreizten Beinen und leicht abstehenden Armen eingenommen werden. Durch diese Stellung reduziert sich beispielsweise die Körpergröße. Dennoch lagen die berechneten Werte über denen der klassischen Vermessung mittels Stadiometer. Dies lässt vermuten, dass von der Software für jede Messung eine automatische Korrektur der Messwerte vorgenommen wird. Diese Messwertkorrektur wurde optimiert und darauf basierend die Konkordanzen über den OCCC bestimmt. Die Werte zur Übereinstimmung der Messungen zwischen beiden Messmethoden liegen dabei alle im guten bis sehr guten Bereich.

Die beschriebenen Analysen wurden im Rahmen der LIFE-Adult-Studie für Erwachsene vorgenommen. Analoge Fragestellungen ergeben sich jedoch auch für Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren. Dies wurde innerhalb der LIFE-Child-Studie (Poulain et al. 2017) näher untersucht. Für die statistischen Analysen wurde auf die Algorithmen der Erwachsenenstudie zurückgegriffen. Mit den gegebenen Messungen war es möglich, Analysen bezüglich Validität und Intra-Beobachter-Reliabilität für 473 Kinder aus der LIFE-Child-Studie vorzunehmen. Für die Intra-Beobachter-Reliabilität konnten vergleichbare Ergebnisse zur LIFE-Adult-Studie erzielt werden. Fast alle Maße des Körper-Scanners

konnten mit einer guten bis sehr guten Übereinstimmung zur klassischen Anthropometrie bestimmt werden. Jedoch gab es auch hier einige wenige Maße, welche im klinischen Alltag hinsichtlich korrekter Bestimmung zusätzlich kontrolliert werden sollten. Die ausführlichen Ergebnisse wurden im Zuge einer Koautorenschaft veröffentlicht (Glock et al. 2017).

# SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

## Reliability of 3D laser-based anthropometry and comparison with classical anthropometry

Andreas Kuehnapfel<sup>1,2</sup>, Peter Ahnert<sup>1,2</sup>, Markus Loeffler<sup>1,2</sup>, Anja Broda<sup>1,2</sup> & Markus Scholz<sup>1,2</sup>

Received: 16 October 2015

Accepted: 05 May 2016

Published: 26 May 2016

Anthropometric quantities are widely used in epidemiologic research as possible confounders, risk factors, or outcomes. 3D laser-based body scans (BS) allow evaluation of dozens of quantities in short time with minimal physical contact between observers and probands. The aim of this study was to compare BS with classical manual anthropometric (CA) assessments with respect to feasibility, reliability, and validity. We performed a study on 108 individuals with multiple measurements of BS and CA to estimate intra- and inter-rater reliabilities for both. We suggested BS equivalents of CA measurements and determined validity of BS considering CA the gold standard. Throughout the study, the overall concordance correlation coefficient (OCCC) was chosen as indicator of agreement. BS was slightly more time consuming but better accepted than CA. For CA, OCCCs for intra- and inter-rater reliability were greater than 0.8 for all nine quantities studied. For BS, 9 of 154 quantities showed reliabilities below 0.7. BS proxies for CA measurements showed good agreement (minimum OCCC > 0.77) after offset correction. Thigh length showed higher reliability in BS while upper arm length showed higher reliability in CA. Except for these issues, reliabilities of CA measurements and their BS equivalents were comparable.

Anthropometric quantities such as body height, weight, length of extremities, distances between body points, and body circumferences are routinely assessed in epidemiologic studies. For children these quantities are important for assessing growth kinetics as an indicator of proper development. In studies of adults the importance of anthropometric quantities results from observed associations with health risks, morbidity, and mortality. For example, body mass index (BMI) was identified as a risk factor for cardiovascular diseases<sup>1,2</sup>, diabetes<sup>3–5</sup>, and different neoplastic diseases<sup>6–8</sup>. Abdominal fat, often operationalised as waist to hip ratio (WHR), appears to be associated with coronary heart disease independently of percentage of total body fat<sup>9–11</sup>. In adiposity research anthropometric quantities are of particular importance for assessing obesity. There is some debate which anthropometric proxy may be best suited to estimate, for example, the amount of body fat and its distribution.

Considerable effort has been made to standardise measurements obtained by classical manual anthropometric assessments (CA) in epidemiologic research. These guidelines typically require time consuming standard operating procedures (SOPs) and well trained personnel. Only few anthropometric measurements can be obtained by this approach within an acceptable time frame. Obtaining these measurements by 3D laser-based body scans (BS) promises to be an attractive alternative<sup>12</sup>. In just a few seconds this technique generates a “virtual twin” of the surface of the proband allowing immediate assessment of many anthropometric quantities simultaneously. Moreover, physical contact between study technician and proband is minimal so that a higher degree of standardisation and acceptance by the proband could be expected.

To the best of our knowledge there is still a lack of research regarding reliability and validity of BS measurements in an epidemiologic setting. We addressed these questions in preparation for a large-scale population-based study. We determined agreement of multiple measurements as well as intra- and inter-rater reliabilities of BS and CA measurements. We aimed to map BS quantities to CA quantities by introducing suitable proxies and evaluated their validity. Moreover, reliabilities of CA- and corresponding BS-based anthropometric measurements were compared. Finally, we assessed the impact of obesity, i.e. we performed subgroup analysis of probands with and without obesity.

<sup>1</sup>LIFE Research Center for Civilization Diseases, University of Leipzig, Leipzig, Germany. <sup>2</sup>Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, University of Leipzig, Haertelstrasse 16-18, 04107 Leipzig, Germany. Correspondence and requests for materials should be addressed to A.K. (email: andreas.kuehnapfel@imise.uni-leipzig.de)

## Methods

**Study sample.** The study was performed as one of several feasibility studies in preparation for the LIFE-Adult study<sup>13</sup>. The population-based LIFE-Adult study aims at recruiting 10,000 adults from the city of Leipzig, Germany.

Anthropometric measurements were performed on 108 individuals collected by convenience sampling. The study sample comprised 39 males (36.1%) and 69 females (63.9%). 31.5% were younger than 60 years. A BMI less than 30 was observed for 65.7% of individuals.

**Ethics, consent and permissions.** Informed consent was obtained in writing form from all subjects before enrolment. The study protocol adheres to the principles laid out in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the University of Leipzig (263-2009-14122009).

**Study design.** Participants were each randomly assigned to one of four study arms. All assessments were performed by the same two observers according to study design and standard operating procedures (SOPs) for CA and BS (SOPs were in German and are available upon request). Both observers were trained and experienced in CA and BS procedures.

Arms 1 and 2 of the study were designed to assess intra-rater reliability of BS measurements and inter-rater reliability of CA measurements. Arms 3 and 4 were designed to determine inter-rater reliability for BS and intra-rater reliability for CA measurements. To avoid bias due to order effects, the sequence of measured features was shuffled for CA.

Paired BS and CA measurements were available for all study participants. CA measurements were considered the gold standard with which to compare BS measurements.

**Classical manual anthropometric assessment.** CA measurements were performed at room temperature of about 22 °C. Participants were asked to undress down to their underwear and stockings. If necessary, hair accessories and jewelry had to be removed.

Assessed quantities are *Body height*, *Body weight*, *Upper arm length*, *Upper arm girth*, *Waist girth*, *Hip girth*, *Thigh length*, *Thigh girth*, and *Calf girth*. Girth measurements were taken three times and averaged for further analyses. *Body weight* was determined with a body scale (model SECA 701, SECA, Germany), *Body height* with a stadiometer (SECA 220, SECA, Germany). Girth measurements were obtained using a tape measure (SECA 201, SECA, Germany).

Individuals were asked to assume different postures, namely standing and sitting: For standing posture, subjects were instructed to stand upright and stretched, heels kept close to each other and legs straightened, weight placed uniformly on both feet, and arms and hands hanging down loosely. For sitting posture, the pelvis had to be fully upright, the back straightened, thighs parallel to each other with lower legs forming a right angle with the horizontal seat, and hands resting loosely on the thighs. The sitting posture was required for determining the middle of the thigh as a landmark for thigh girth measurements.

**3D laser-based body scan.** For 3D laser-based body scans, the ANTHROSCAN VITUS XXL SYSTEM was used. It comprises the 3D Body Scanner VITUS XXL and ANTHROSCAN BASIS software (version 2.9.9.b, laser class 1 – safe with open eyes, Human Solutions, Kaiserslautern). Weight was determined with a body scale (SECA 635, SECA, Germany) integrated into the body scanner platform. Measurements were performed at room temperature of about 22 °C.

Participants were asked to undress down to underwear and stockings and to remove hair accessories and jewelry, if possible. For height measurements, individuals were asked to wear a tight-fitting bathing cap: Longer hair was required to be hidden under the bathing cap in a way not substantially changing the shape of the head. The 7<sup>th</sup> neck vertebra had to be exposed and ears had to be uncovered.

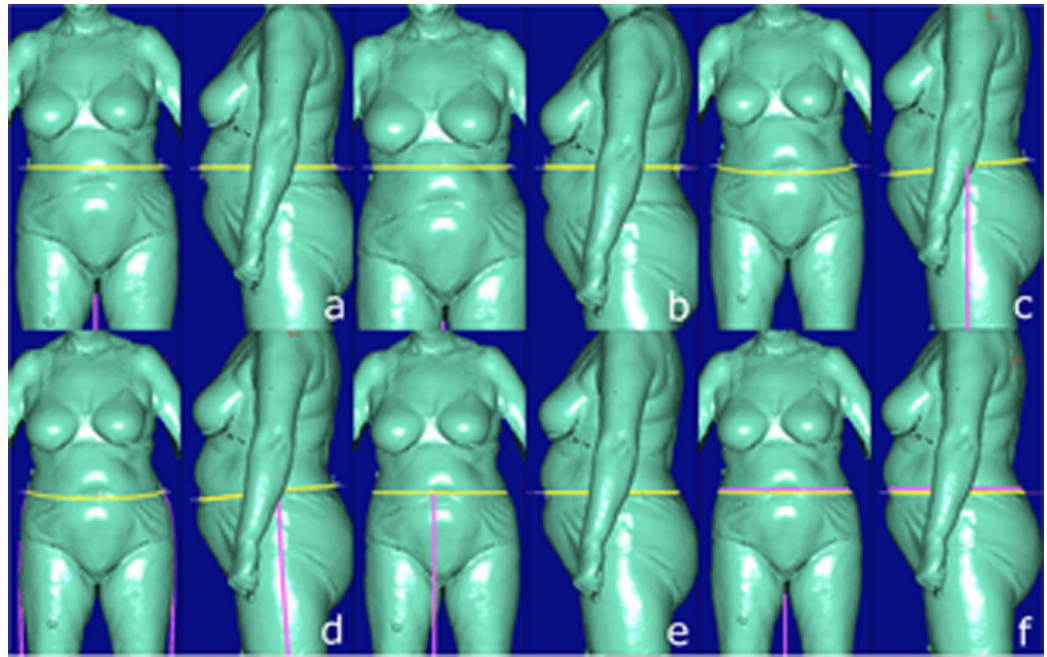
Participants were advised to step onto the scanner platform and set their feet shoulder-wide apart on marked areas with thighs not touching below the crotch, if possible, and weight distributed equally on both feet. Participants were further asked to assume an upright and relaxed posture, standing as naturally as possible with arms slightly spread and elbows slightly bent. They were asked to make fists, thumbs outside and pointing forward. Eyes were to be kept open while scanning, fixing a point on the wall at eye level, not following the laser beam. Between repeat measurements, subjects were asked to step off the scanner platform. Instructions for positioning on the scanner platform were repeated for each scan.

After CA and BS assessments, subjects were asked to evaluate both procedures in a short questionnaire.

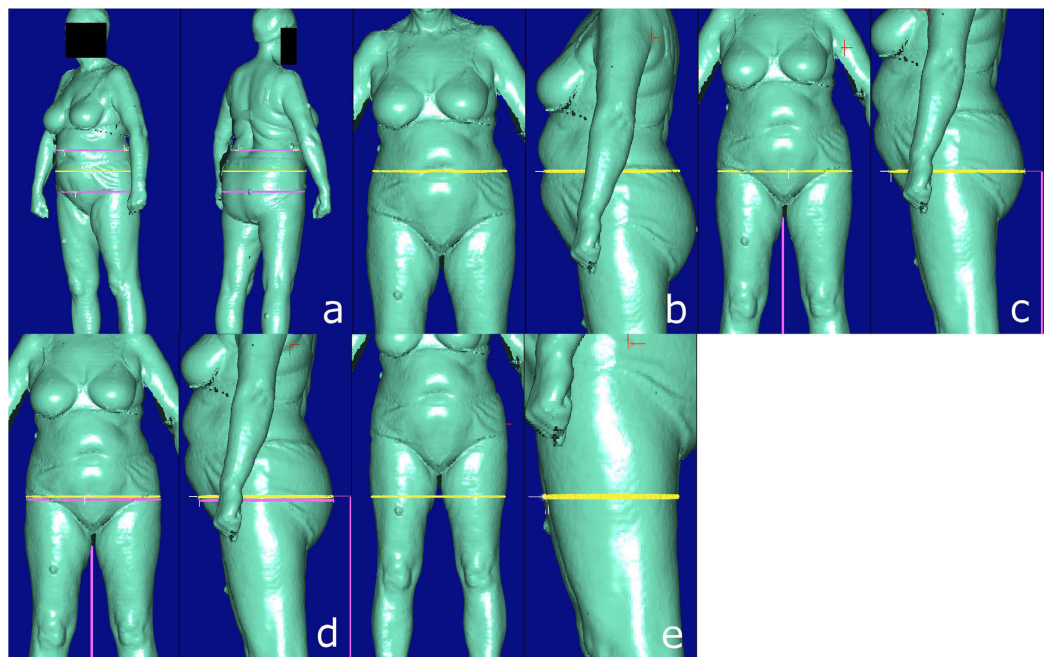
BS was evaluated in batch mode, using the software ScanWorX Anthroscan Professional (Version 2.9.9b) by Human Solutions. In the standard setting, 154 direct and indirect quantities were determined. “Indirect” refers to quantities given relative to predefined reference lines or planes, which are not part of the actual scan (i.e. distance to vertical).

As recommended by the manufacturer, results were visually inspected to verify correct identification of anatomical features and regions. In our experience, deviations were rare and mainly restricted to extreme builds.

**Mapping of classical and 3D anthropometry.** It is necessary to mention that the software ScanWorX Anthroscan Professional, and with it, the algorithms for calculating BS measurements are proprietary. Consequently, the software must be regarded as a black box and it was not obvious *per se* which BS quantity would be equivalent to which CA quantity. However, it was possible to propose a mapping on the basis of the names of BS quantities and their graphical representations in the software. For each of our CA quantities, except for *Thigh length*, we were able to find at least one putatively equivalent BS quantity. For CA quantities *Waist girth* and *Hip girth*, several BS quantities were likely candidates (Figs 1 and 2). Quantity *Thigh length* is most complicate: Here we proposed several derivatives of related BS quantities as putatively equivalents (Table 1).



**Figure 1.** Possible BS equivalents for CA quantity *Waist girth*. a = Waist girth, b = High waist girth, c = Waist band, d = 3D waist band, e = Belly circumference, f = Maximum belly circumference.



**Figure 2.** Possible BS equivalents for CA quantity *Hip girth*. a = Middle hip girth, b = High hip girth, c = Buttock girth, d = Hip girth, e = Hip/thigh girth.

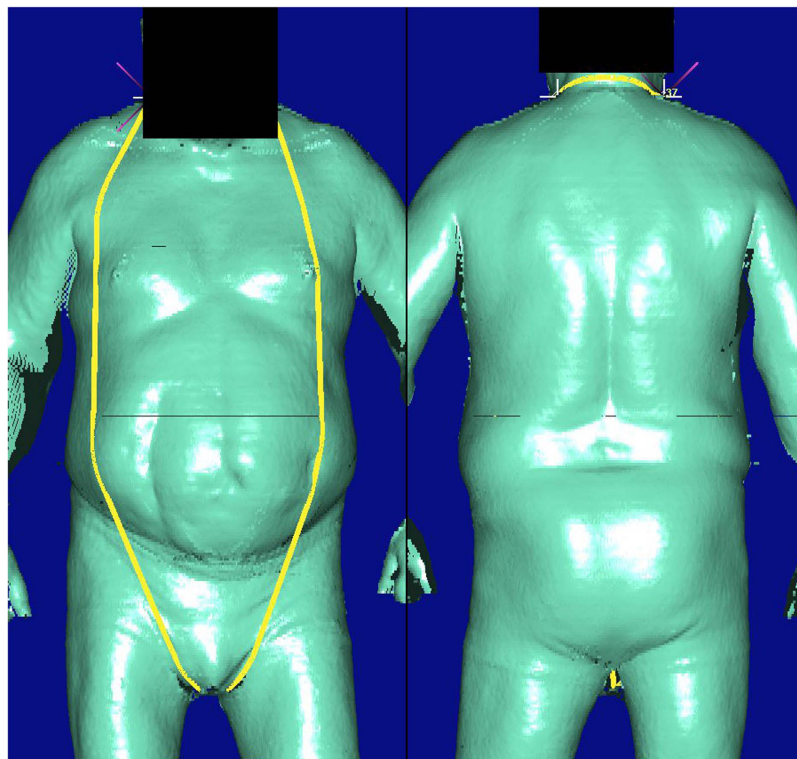
Considering CA the gold standard, validity of BS could only be assessed for measurements for which equivalent CA measurements were available. For quantities with ambiguities, namely *Thigh length*, *Waist girth* and *Hip girth* all possible candidates are analysed. Comparisons of concordances between CA measurements and corresponding BS candidates suggest best proxies.

**Statistical analysis.** Analyses were performed in order to address the following issues:

1. Feasibility of BS assessment in population-based epidemiologic studies, evaluated by time requirements and a Likert scale of proband satisfaction ranging from 1 (most unfavorable) to 5 (most favorable).

Term	Definition
TL1	Buttock height - Knee height
TL2	Hip height - Knee height
TL3	Crotch height - Knee height
TL4	Inseam length - Knee height
TL5	Side seam length - Knee height
TL6	$(TL1 + TL5)/2$
TL7	$(TL2 + TL5)/2$

**Table 1.** BS proxies of classically measured *Thigh length*.

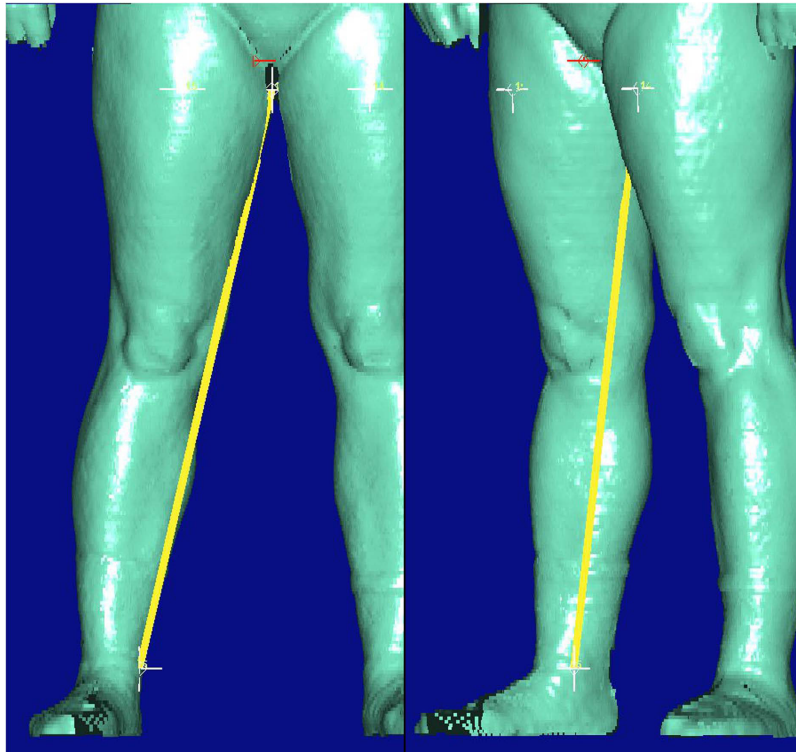


**Figure 3.** Detected outlier for BS quantity *Neck at base girth*. Lower neck circumference should be calculated here. Identified marker line is wrongly placed.

2. Intra-rater and inter-rater reliability of CA measurements.
3. Intra-rater and inter-rater reliability of BS measurements.
4. Comparison of intra- and inter-rater reliability between CA and BS measurements.
5. Mapping of CA and BS quantities and validity of proxies, i.e. the agreement between CA measurements and their best-corresponding BS counterparts. Determination of BS offsets in order to improve agreement.
6. Effect of obesity on validity of BS and intra- and inter-rater reliability of CA and BS.

Prior to statistical analyses, outliers of CA and BS measurements were removed using Grubbs' outlier test ( $\alpha = 1\%$ )<sup>14</sup>. We considered this as a part of preprocessing and epidemiologic quality control. In particular, we aimed to exclude measurements blatantly wrongly determined by the analysis software. Visual inspection of BS measurements is part of the SOP. We found that our cut-off for Grubbs' outlier test was suitable for elimination of grossly implausible measurements. A total of 14 individual measurements were detected as outliers and were removed. This corresponds to 0.08% of the entire 3D anthropometry data set. For 12 BS quantities, a single outlier was detected. One quantity (*Neck at base girth*) showed two outliers. A noteworthy influence of BS outliers on CA vs. BS concordance was observed only for the BS quantities *Inside leg ankle right* and *Neck at base girth*. Outliers observed for these two quantities showed clearly implausible values (Figs 3 and 4). Outlier statistics and reliability analyses with versus without removal are presented in Supplementary Tables S16 and S17.

To evaluate agreement of paired measurements, the overall concordance correlation coefficient (OCCC)<sup>15</sup> was calculated. OCCC equals one if and only if the means and variances of compared quantities are equal and their Pearson correlation is one. 95% confidence bounds for OCCCs were calculated by estimating jackknife standard errors of Fisher-transformed OCCCs in analogy to work by Efron<sup>16</sup>. OCCC was used to assess validity and



**Figure 4.** Detected outlier for BS quantity *Inside leg ankle right*. Not visible by plot but data show that marker line was measured twice.

intra- and inter-rater reliability. OCCCs were interpreted using the following classification, chosen on the basis of common statistical correlation classification<sup>17</sup>:

- OCCC  $\geq$  0.9: “excellent”
- $0.9 >$  OCCC  $\geq$  0.7: “good”
- $0.7 >$  OCCC  $\geq$  0.5: “moderate”
- $0.5 >$  OCCC: “low”

Although several BS quantities were likely analogs of CA quantities, suggested by name and/or graphical representation in the software, measurements were typically not in very good agreement, showing systematic biases. Therefore, offsets between BS and CA measurements were determined.

Scatter plots and Bland-Altman plots were used for illustration of results. Scatter plots showed agreement between BS and CA quantities without offset correction. Bland-Altman plots were used to illustrate validity without and with offset correction.

Due to the exploratory nature of our study, we did not perform corrections for multiple testing. Hence, reported significances must be considered “suggestive” but not “evidentiary”.

All analyses were implemented and performed using the statistical software environment R 3.1.0 (www.r-project.org).

## Results

**Feasibility.** For classical manual anthropometric assessment and 3D laser-based body scans, we compared duration of assessment, i.e. time from instruction of participants until documentation of results. Time needed for undressing and dressing was not considered. For the CA assessment we observed a range of durations from 1 to 8 min. Mean duration was 3.10 min with a standard deviation of 0.97 min. For the BS assessment we observed similar results with durations from 1 to 9 min. The mean duration for BS of 4.08 min (SD = 1.43 min) was higher than that for CA ( $p = 9.9 \times 10^{-16}$ , U-test).

For the evaluation of acceptance of anthropometric measurement procedures, participants were asked to fill out a short questionnaire. Satisfaction with anthropometric assessments was high, with 86.5% (CA) and 92.3% (BS) of participants choosing either 4 or 5 (most favorable) on our Likert scale. Anthropometric assessment by BS was significantly better accepted ( $p = 0.0029$ , Wilcoxon test).

**Concordance of CA measurements.** We first determined intra- and inter-rater reliabilities of CA measurements. Results are shown in Table 2 (also available as Supplementary Table S1 for intra-rater reliability and Supplementary Table S4 for inter-rater reliability, additionally with technical error of measurements (TEM)). Briefly, for intra-rater reliability, we observed a median OCCC over all CA quantities of 0.995 (IQR = 0.991–0.997). For inter-rater reliability we observed a median OCCC of 0.992 (IQR = 0.974–0.996). Lowest concordances were observed for *Thigh length* (OCCC = 0.959 for intra-rater and OCCC = 0.819 for inter-rater reliability). Here, the

Trait	Intra			Inter		
	OCCC	95%-CI of OCCC		OCCC	95%-CI of OCCC	
Body height	0.998	0.995	0.999	0.998	0.996	0.999
Body weight	1.000	1.000	1.000	0.999	0.999	0.999
Upper arm length	0.989	0.971	0.996	0.924	0.873	0.955
Upper arm girth	0.997	0.993	0.998	0.978	0.943	0.991
Waist girth	0.996	0.991	0.998	0.993	0.988	0.995
Hip girth	0.991	0.873	0.999	0.996	0.989	0.998
Thigh length	0.959	0.895	0.985	0.819	0.686	0.899
Thigh girth	0.994	0.991	0.996	0.974	0.935	0.989
Calf girth	0.995	0.991	0.997	0.992	0.983	0.996

**Table 2.** OCCCs and confidence intervals (CI) of intra- and inter-rater reliability of CA measurements.

Trait	OCCC	95%-CI of OCCC	
Calf girth	0.999	0.998	0.999
Neck height	0.998	0.997	0.999
Minimum leg girth	0.997	0.993	0.998
Body height	0.997	0.990	0.999
Scapula height	0.997	0.989	0.999
...	...	...	...
Distance waistband high hip back	0.683	0.462	0.825
Across front width	0.674	0.478	0.806
Shoulder angle	0.628	0.392	0.786
Side upper torso length	0.559	0.315	0.734
Shoulder width	0.353	0.035	0.605

**Table 3.** OCCCs and confidence intervals (CI) of intra-rater reliability of BS measurements (Best 5 vs. Worst 5, for complete overview see Supplementary Table S7).

Trait	OCCC	95%-CI of OCCC	
Calf girth	0.999	0.998	0.999
Buttock girth	0.999	0.997	0.999
Neck height	0.998	0.997	0.999
Body height	0.998	0.996	0.999
Scapula height	0.998	0.996	0.999
...	...	...	...
Upper torso torsion	0.695	0.540	0.805
Shoulder angle	0.651	0.451	0.788
Distance buttock to vertical	0.643	0.365	0.816
Shoulder width	0.548	0.128	0.801
Neck height front	0.458	-0.323	0.868

**Table 4.** OCCCs and confidence intervals (CI) of inter-rater reliability of BS measurements (Best 5 vs. Worst 5, for complete overview see Supplementary Table S10).

difficulty is to find required body marks for measurements (knee height, lower edge of the groin). Summarising these results, we observed excellent intra- and inter-rater reliability across all CA quantities with the exception of *Thigh length*. Intra-rater reliabilities did not differ significantly from inter-rater reliabilities ( $p = 0.3283$ , U-test).

Subgroups of obese ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) and non-obese ( $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ) participants were analysed separately for intra- and inter-rater reliability. Detailed results are shown in the supplement (Supplementary Tables S2, S3, S5 and S6). Intra-rater reliabilities did not differ from inter-rater reliabilities in the obese subgroup ( $p = 0.2681$ , U-test) nor in the non-obese subgroup ( $p = 0.1570$ , U-test). Intra-rater reliabilities did not differ significantly between obese and non-obese subjects ( $p = 0.2445$ , U-test). The same was observed for inter-rater reliabilities ( $p = 0.7124$ , U-test).

**Concordance of BS measurements.** Results for intra- and inter-rater reliabilities of BS assessments across all participants are shown in Tables 3 and 4. To illustrate the range of these two characteristics, five BS quantities with highest reliabilities and five with lowest reliabilities are shown. A complete table comprising results for all BS



Classical anthropometry	Body scanner	Uncorrected OCCC	Offset	OCCC	95%-CI of OCCC	
<i>Body height</i>	<i>Body height</i>	0.995	-0.61	0.997	0.996	0.998
<i>Body weight</i>	<i>Body weight</i>	1.000	-0.23	1.000	0.999	1.000
<i>Upper arm length</i>	<i>Upper arm length</i>	0.183	+5.73	0.769	0.680	0.835
<i>Upper arm girth</i>	<i>Upper arm girth</i>	0.720	+2.18	0.862	0.820	0.894
<i>Waist girth</i>	<i>Waist girth</i>	0.982	-1.51	0.987	0.981	0.991
	<i>High waist girth</i>	0.984	+1.09	0.986	0.980	0.991
	<i>Waist band</i>	0.924	-2.17	0.935	0.907	0.956
	<i>3D waist band</i>	0.924	-2.16	0.936	0.907	0.956
	<i>Belly circumference</i>	0.929	-4.39	0.973	0.961	0.981
<i>Hip girth</i>	<i>Maximum belly circumference</i>	0.894	-5.66	0.963	0.944	0.975
	<i>Middle hip girth</i>	0.910	-0.28	0.910	0.850	0.947
	<i>High hip girth</i>	0.832	+2.76	0.853	0.771	0.908
	<i>Buttock girth</i>	0.969	-2.14	0.986	0.979	0.990
	<i>Hip girth</i>	0.938	-3.19	0.976	0.964	0.984
<i>Thigh length</i>	<i>Hip/thigh girth</i>	0.510	+7.22	0.659	0.557	0.742
	<i>TL1</i>	0.311	+4.70	0.778	0.678	0.849
	<i>TL2</i>	0.156	+6.26	0.407	0.252	0.541
	<i>TL3</i>	0.031	+17.77	0.606	0.481	0.706
	<i>TL4</i>	0.035	+16.47	0.580	0.446	0.689
	<i>TL5</i>	0.079	-8.30	0.381	0.218	0.523
	<i>TL6</i>	0.542	-1.80	0.671	0.550	0.764
<i>TL7</i>	0.528	-1.02	0.565	0.409	0.689	
<i>Thigh girth</i>	<i>Thigh girth</i>	0.557	-6.30	0.928	0.894	0.951
<i>Calf girth</i>	<i>Calf girth</i>	0.984	-0.30	0.988	0.981	0.992

**Table 5. Comparison of CA measurements with corresponding BS measurements.** OCCCs and confidence intervals (CI) are shown.

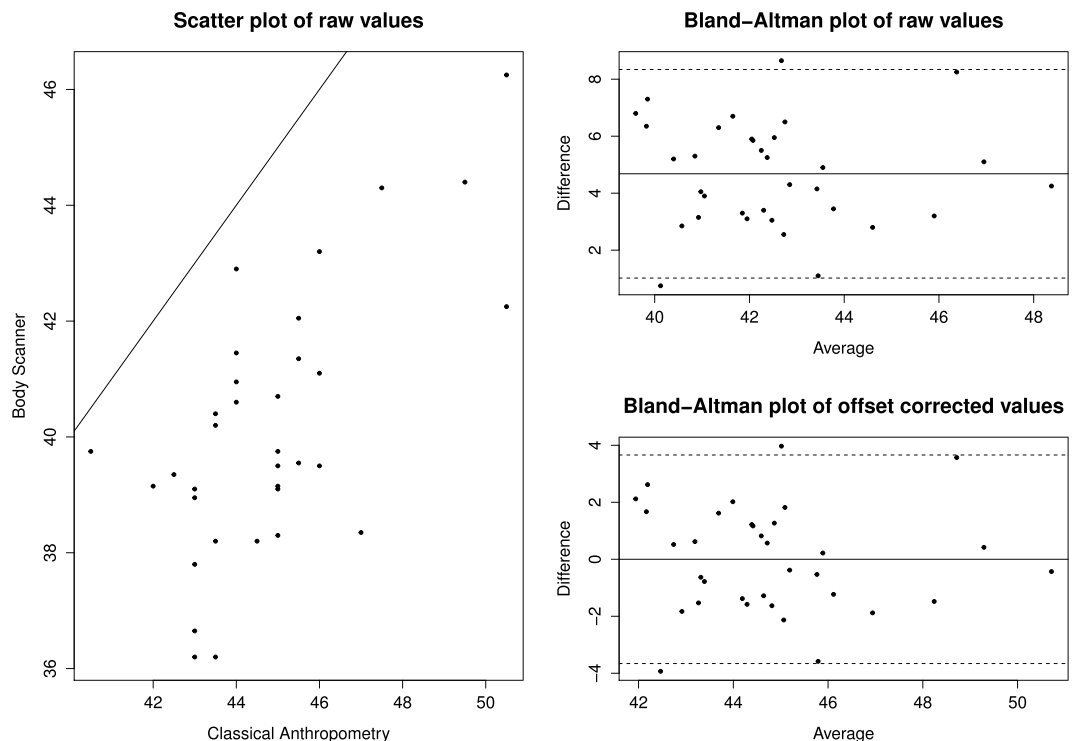
quantities and results of subgroup analyses for obese and non-obese participants can be found in the supplement (Supplementary Tables S7, S8, S9, S10, S11 and S12).

For intra-rater reliabilities, median OCCC across all BS quantities was 0.954 (IQR = 0.867–0.984). Minimum intra-rater reliability with an OCCC of 0.353 was observed for *Shoulder width*. A median OCCC of 0.960 (IQR = 0.904–0.988) was observed for inter-rater reliabilities, with a minimum OCCC of 0.458 for *Neck height front*. Intra-rater reliabilities of BS measurements did not differ significantly from inter-rater reliabilities ( $p = 0.2928$ , U-test). Most BS measurements showed excellent or good intra- and inter-rater reliabilities (for details see Supplementary Tables S7 and S10). Exceptions, with reliabilities below 0.7, were measurements of the shoulder (*Shoulder width*, *Shoulder angle*), breast (*Across front width*, *Width armpits*), and back (*Distance waist-band high hip back*). Measurements of these quantities should be used with caution. Still, a substantial number of additional length and girth quantities with at least good reliabilities are available for BS compared to CA.

In the subgroup of obese participants, slightly lower intra- and inter-rater reliabilities were observed than in the non-obese subgroup. For non-obese participants, 112 of 154 BS quantities gave excellent reliabilities. For obese participants, only 98 of 154 BS quantities fulfilled this criterion. Most remaining quantities showed good reliabilities. At the other end of the scale, in the non-obese subgroup 8 of 154 quantities showed moderate and low reliabilities while in the obese subgroup this held for 15 of 154 quantities. Comparing intra- with inter-rater reliability, no significant differences were observed in obese participants ( $p = 0.6225$ , U-test) nor in non-obese participants ( $p = 0.3070$ , U-test). Intra-rater reliability did not differ significantly between obese and non-obese participants ( $p = 0.4423$ , U-test). The same was observed for inter-rater reliability ( $p = 0.4753$ , U-test).

**Validity: Comparison of BS with CA measurements.** Validity of BS was assessed for putatively equivalent CA and BS measurements. A total of 24 such pairs involving nine CA quantities and 23 BS quantities were identified. Results are presented in Table 5. Concordance between CA and BS measurements was excellent for *Body height*, *Body weight*, *Waist girth*, *Hip girth*, and *Calf girth*. Concordance was good for *Upper arm girth*, moderate for *Thigh length* and *Thigh girth*, and low for *Upper arm length*.

Noticeable bias was observed between CA and BS measurements. This was adjusted for by introducing offsets. Offset corrected BS measurements were in excellent concordance with CA measurements except for *Upper arm length*, *Upper arm girth*, and *Thigh length*, which showed good concordance. The most ambiguous item was *Thigh length*: While raw values of *TL6* and *TL7* showed smallest offset and best OCCC with *Thigh length*, best OCCC after offset correction was observed for *TL1*. Therefore, we propose *TL1* + 4.7cm offset as best BS proxy for *Thigh length*. For *Waist girth*, almost all corresponding BS measurements showed excellent concordance, which further improved after offset correction. For *Hip girth*, three out of five corresponding BS measurements showed excellent, one good, and one moderate concordance. Concordance values slightly improved upon offset correction. We conclude that after offset correction at least one BS measurement with excellent or good concordance was



**Figure 5.** Comparison of CA quantity *Thigh length* with BS quantity *TLI*. Scatter plot before offset correction and Bland-Altman plots before and after offset correction. OCCC before offset correction = 0.311. Offset = +4.70 cm. OCCC after offset correction = 0.778.

identified for each CA measurement. As an example, we show concordance of *Thigh length* between CA and BS in a scatter plot of raw measurements, accompanied by Bland-Altman plots with and without offset correction (Fig. 5).

We analysed the statistical properties of the individual deviations of CA and BS measurements in more detail. This includes for example analysis of extremal values and standard deviations (Supplementary Tables S18, S19 and S20). Relative standard deviations of individual offsets, i.e. standard deviations of the quotients of individual offset and original BS measurement, were below 0.0583 for our best proxies and below 0.1613 when considering all equivalents.

Results for validity in obese and non-obese subgroups are also given in the supplement (Supplementary Tables S13 and S14). Using offset correction calculated on the basis of all individuals it turns out that OCCCs for the obese and non-obese subgroups were quite similar ( $p = 0.2768$ , U-test). Only small differences for *Upper arm length* and *Thigh length* were detected: In the non-obese subgroup validity was good whereas in the obese subgroup validity was moderate.

**Comparison of intra- and inter-rater reliabilities for CA and BS.** Intra- and inter-rater reliabilities of CA measurements were compared with those of their BS proxies identified above. Results are shown in Supplementary Table S15. When considering all participants, reliabilities of almost all measurements were excellent and comparable. Exceptions were *Upper arm length* and *Thigh length*. For *Upper arm length*, both, intra- and interrater-reliability of BS measurements were inferior. For *Thigh length*, only inter-rater-reliability of BS measurements was superior compared to corresponding CA measurements. In the subgroup of obese patients, this was even more pronounced: Intra-rater-reliability of CA measurements of *Thigh length* was again inferior to that of its BS proxy. Reliabilities of BS proxies for *Upper arm girth* and *Thigh girth right* were again inferior to those of respective CA measurements.

## Discussion

Anthropometric assessments are standard in most epidemiologic and clinical studies. Anthropometric traits serve as exposures, confounders, or outcomes for many research questions. Classical manual anthropometric assessment using tape measure, caliper, or stadiometer is well established. 3D laser-based body scans are an innovative approach promising higher numbers of features measured in a shorter time frame with better standardisation due to reduced contact of observer and proband, automated measurement protocols, and electronic data transfer into data bases.

Here, the 3D body scanner VITUS XXL by Human Solutions with analysis software ANTHROSCAN BASIS was studied, allowing to measure over 150 quantities within about 4 min. Additional quantities can be derived by further analyses of imaging data at a later time. The algorithms used in the software represent a “black box”. While this is not ideal in terms of reproducibility across several generations of software and comparability with other

BS systems, it is a typical challenge for using proprietary devices in epidemiologic studies. The ANTHROSCAN VITUS XXL SYSTEM complies with DIN EN ISO 20685 to ensure comparability within the realm of automated anthropometric measurements. Thus, predefined feature points determined by the software are based on existing standards.

Some efforts have been made to implement 3D anthropometry in epidemiologic practice. For example, Weinberg *et al.*<sup>18</sup> compared classical anthropometry of head quantities with two different 3D photogrammetry systems, namely “Genex” and “3dMD”. Jaeschke *et al.*<sup>19</sup> compared three quantities (height, waist circumference, and hip circumference) between CA and BS using the same system studied here. In Wells *et al.*<sup>20</sup>, a 3D photonic scanning system was studied on children. However, to the best of our knowledge, a comprehensive analysis of a large number of BS measurements including assessment of important epidemiologic indices such as compliance, reliability, and validity is not available so far. Therefore, in our study, we determined time requirements and acceptance of BS assessment. We mapped BS to CA measurements allowing assessment of agreement and necessary offset corrections. Reliability was determined for all BS measurements and was compared to reliability of corresponding CA measurements, where possible. Subgroup analyses were performed for obese and non-obese subjects since it has been suggested that reliability of body measurements is lower in obese subjects<sup>21</sup>.

On average, time required for CA was significantly lower than for BS, but the absolute difference of about 1 min was small. Although acceptance of both assessments was generally high, it was even more favorable for BS, probably due to less body contact between study personnel and probands.

Intra- and inter-rater reliabilities of CA measurements performed by trained personnel were generally excellent, with the exception of *Thigh length* in obese subjects. One difficulty with *Thigh length* was to find required body marks (knee height, lower edge of the groin). Also, participants were more uncomfortable with this particular procedure. Intra-rater reliabilities were marginally higher than inter-rater reliabilities. This is in agreement with other studies showing no differences<sup>22</sup> or slightly higher intra-rater reliabilities<sup>23–25</sup>. Slightly higher intra-rater reliabilities may be explained by slight differences in execution of SOPs by different examiners, by recall of measurement values during repeat measurements, or by presence of marks on the skin from previous measurements performed by the same observer.

For BS measurements, we observed a trend towards higher inter- compared to intra-rater reliability. A possible explanation may be that instructions by a new observer were followed with higher compliance. In general, intra- and inter-rater reliabilities of BS measurements were excellent, in accordance with Pepper *et al.*<sup>26</sup>. However, measurements of a few BS quantities showed only moderate reliability and should be discarded or considered with caution in epidemiologic research. This applies for *Neck height front*, *Distance buttock to vertical*, *Upper torso torsion*, *Side upper torso length*, *Shoulder width*, *Shoulder angle*, *Across front width*, *Width armpits*, and *Distance waistband high hip back*. Most of these quantities involve shoulders for which determination of appropriate landmarks on the body surface appears to be difficult for the software algorithm. This was corroborated by the observation that quantities involving shoulder points could often not be determined by the algorithm if subjects raised their elbows more than they were instructed to, resulting in shoulders “extended” by upper arms.

Reliability of these problematic BS measurements was further reduced in the subgroup of obese individuals. Here, reliability was generally lower than in the non-obese subgroup. In the obese subgroup, measurements of a few additional quantities should be discarded or considered with caution, namely *Distance buttock to vertical*, *Distance back in hip height to vertical*, and *Upper arm diameter*.

We comprehensively analysed our data to identify BS measurements which could serve as good proxies for our CA measurements. This is a non-trivial task due to ambiguities in definitions of BS and CA quantities. In addition, rules for calculation of BS quantities within the ScanWorX Anthroscan Professional software were not accessible. We considered 24 pairs of measurements putatively similar between BS and CA. BS measurements in best agreement with corresponding CA measurements were selected as proxies. For the CA quantity *Thigh length*, it was necessary to develop a new construct made up of BS quantities. Among seven possible constructs, we propose *TL1*, defined by the difference of BS *Buttock height* and *Knee height*, as the best proxy. We confirmed the findings of Jaeschke *et al.*<sup>19</sup> that BS *Waist girth* and *Buttock girth* are best proxies of waist girth and hip girth measured by CA, respectively.

Considering pairs of corresponding CA and BS measurements, we observed systematic differences, confirming the results of other authors<sup>19,27–30</sup> for body height, waist girth, and hip girth. Reasons may be measurement errors due to posture<sup>31</sup>, behavior of individuals during assessment, and differences in definitions of quantities (e.g. *Waist girth*). One example is *Body height*. While individuals were asked to keep their feet together for CA assessment, feet should be slightly apart for BS assessment. Although bathing caps are prescribed to avoid effects of hairstyle, *Body height* is slightly overestimated by BS.

Since systematic differences between CA and BS measurements were observed for all proxies, we proposed offset corrections to improve agreement. Offset correction resulted in considerable improvement of concordance. After offset correction, excellent or good BS proxies were found for all CA quantities considered. Offsets were calculated based on data from all participants. Using these offsets, OCCCs for the subgroup of obese subjects were generally somewhat worse than for the subgroup of non-obese subjects, especially for measurements of hip girth, upper arm length, and thigh length. However, we refrain from suggesting different offsets for obese and non-obese individuals for now since the resulting improvement in concordance is rather small in our study. We also have to acknowledge that other ways of correction e.g. via linear or non-linear regression analysis might be more appropriate (e.g. in relation to height or the measurement itself or even more complicate offset models including further covariables). In our study, this did not lead to a significant improvement (results not shown). However, this issue should be addressed in a larger cohort also including a higher percentage of extreme builds.

Reliabilities of CA measurements and corresponding BS measurements were similarly high. Larger deviations are discussed hereafter. *Upper arm length* measured by BS showed lower reliability, which might be caused by difficulties regarding automated detection of elbows and shoulders. In contrast, higher reliability for *Thigh length*

measured by BS may be a result of its definition by *Buttock height* and *Knee height* which both can be identified more precisely here. Lower BS reliabilities for *Upper arm girth* and *Thigh girth* in the obese subgroup might be caused by difficulties in determination of relevant reference points like shoulders, elbows, armpits, knees, or crotch by the BS algorithm.

Our study has several limitations: We analysed data from a convenience sample. In a representative population-based sample, acceptance of procedures may be somewhat lower. However, better acceptance of BS compared to CA would likely be conserved in a population-based setting. We considered CA the gold standard throughout our analyses. Hence, validity of BS measurements can only be evaluated for those quantities for which corresponding CA quantities were available. Sample size of our study was relatively small, limiting extensive subgroup analyses. Finally, SOPs, devices, and software may be different in other studies, potentially limiting transferability of our results. However, we believe that our study provides a first rationale for introducing the BS assessment in epidemiologic studies, potentially even as a replacement for the CA assessment.

Finally, we would like to provide some recommendations to improve BS assessments: According to our observations it is crucial to ensure correct posture of probands, especially regarding arms and legs. Regions under armpits and crotch should be visible with arms and legs slightly bent to improve elbow and knee detection. This should be emphasised in SOPs and staff training programs. For participants with physical particularities (deformities, amputations, or extreme adiposity) we recommend to examine their virtual twin for correct placement of measurements. Finally, in case of measurement outliers, the scan should be examined carefully to detect errors in the determination of reference points. Implausible measurements should be regarded missing values. Scans with too many missing values should be discarded completely.

## Conclusion

Assessment of anthropometric quantities by BS technology proved to be feasible in the setting of epidemiologic studies. BS was slightly more time consuming but better accepted than CA. With BS, many more measurements were obtained in the same amount of time than with CA. Reliability of BS measurements was generally excellent or good with a few exceptions which need to be considered with caution. We were able to define BS proxies for all CA measurements considered but with systematic differences requiring offset corrections. Generally, intra- and inter-rater reliabilities for CA and mapped BS measurements were comparable. Reliability was slightly reduced in the obese subgroup.

## References

- Huxley, R., Mendis, S., Zheleznyakov, E., Reddy, S. & Chan, J. Body mass index, waist circumference and waist: hip ratio as predictors of cardiovascular risk - a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* **64**(1), 16–22 (2010).
- Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* **373**(9669), 1083–1096 (2009).
- Schulze, M. B. *et al.* Comparison of anthropometric characteristics in predicting the incidence of type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam study. *Diabetes Care* **29**(8), 1921–1923 (2006).
- Meisinger, C., Doering, A., Thorand, B., Heier, M. & Loewel, H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr* **84**(3), 483–489 (2006).
- Vazquez, G., Duval, S., Jacobs, D. R. & Silventoinen, K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* **29**, 115–128 (2007).
- Pischoon, T., Noethlings, U. & Boeing, H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc* **67**(2), 128–145 (2008).
- Vainio, H. & Bianchini, F. *Weight control and physical activity* (IARC Press, Lyon, 2002).
- Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO-FAO Expert Consultation ; [Joint WHO-FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases, 2002, Geneva, Switzerland]* (World Health Organization, Geneva, 2003).
- Rimm, E. B. *et al.* Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* **141**(12), 1117–1127 (1995).
- Canoy, D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women. *Curr Opin Cardiol* **23**(6), 591–600 (2008).
- Lee, S. Y. & Gallagher, D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **11**(5), 566–572 (2008).
- Treleaven, P. & Wells, J. 3D Body Scanning and Healthcare Applications. *Computer* **40**(7), 28–34 (2007).
- Loeffler, M. *et al.* The LIFE-Adult-Study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. *BMC Public Health* **15**, 691 (2015).
- Grubbs, F. E. Procedures for detecting outlying observations in samples. *Technometrics* **11**(1), 1–21 (1969).
- Barnhart, H. X., Haber, M. & Song, J. Overall concordance correlation coefficient for evaluating agreement among multiple observers. *Biometrics* **58**(4), 1020–1027 (2002).
- Efron, B. Nonparametric estimates of standard error: the jackknife, the bootstrap and other methods. *Biometrika* **68**(3), 589–599 (1981).
- Dancey, C. P. & Reidy, J. *Statistics without maths for psychology*. 5th ed. (Prentice Hall/Pearson, Harlow, England, New York, 2011).
- Weinberg, S. M. *et al.* Anthropometric precision and accuracy of digital three-dimensional photogrammetry: comparing the Genex and 3dMD imaging systems with one another and with direct anthropometry. *J Craniofac Surg* **17**(3), 477–483 (2006).
- Jaeschke, L., Steinbrecher, A. & Pischoon, T. Measurement of waist and hip circumference with a body surface scanner: feasibility, validity, reliability, and correlations with markers of the metabolic syndrome. *PLOS ONE* **10**(3), e0119430 (2015).
- Wells, J. C. K. *et al.* Acceptability, Precision and Accuracy of 3D Photonic Scanning for Measurement of Body Shape in a Multi-Ethnic Sample of Children Aged 5–11 Years. The SLIC Study. *PLOS ONE* **10**(4), e0124193 (2015).
- Nordhamm, K. *et al.* Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables. *Int J Obesity* **24**(5), 652–657 (2000).
- Reliability of anthropometric measurements in the W. H. O. Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* **450**, 38–46 (2006).
- Stomfai, S. *et al.* Intra- and inter-observer reliability in anthropometric measurements in children. *Int J Obesity* **35** Suppl 1, S45–51 (2011).
- Nádas, J., Putz, Z., Kolev, G., Nagy, S. & Jermendy, G. Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monitor* **14**(1), CR15–18 (2008).

25. Moreno, L. A. *et al.* Harmonization of anthropometric measurements for a multicenter nutrition survey in Spanish adolescents. *Nutrition* **19**(6), 481–486 (2003).
26. Pepper, M. R. *et al.* Validation of a 3-dimensional laser body scanner for assessment of waist and hip circumference. *Journal of the American College of Nutrition* **29**(3), 179–188 (2010).
27. Han, H., Nam, Y. & Choi, K. Comparative analysis of 3D body scan measurements and manual measurements of size Korea adult females. *Int J Ind Ergonom* **40**, 530–540 (2010).
28. Choi, S. & Ashdown, S. P. 3D body scan analysis of dimensional change in lower body measurements for active body positions. *Text Res J* **81**(1), 81–93 (2010).
29. Heuberger, R., Domina, T. & MacGillivray, M. Body scanning as a new anthropometric measurement tool for health-risk assessment. *Int J Cons Stud* **0**, 070924015744003-??? (2007).
30. Wang, J. *et al.* Validation of a 3-dimensional photonic scanner for the measurement of body volumes, dimensions, and percentage body fat. *Am J Clin Nutr* **83**(4), 809–816 (2006).
31. Tomkinson, G. R. & Shaw, L. G. Quantification of the postural and technical errors in asymptomatic adults using direct 3D whole body scan measurements of standing posture. *Gait Posture* **37**(2), 172–177 (2013).

## Acknowledgements

We express our appreciation to all participants of the study. The study was funded by the Leipzig Research Center for Civilization Diseases (LIFE). LIFE is funded by means of the European Union, by the European Regional Development Fund (ERDF), the European Social Fund (ESF), and by means of the Free State of Saxony within the framework of the excellence initiative. We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the University of Leipzig within the program of Open Access Publishing.

## Author Contributions

A.B. designed and conducted the study, A.K. analysed data and drafted the manuscript, M.L. designed the study, M.S. designed the study, analysed data, and drafted the manuscript, P.A. designed the study, processed body scanner data, and proof-read the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Additional Information

**Supplementary information** accompanies this paper at <http://www.nature.com/srep>

**Competing financial interests:** The authors declare no competing financial interests.

**How to cite this article:** Kuehnappel, A. *et al.* Reliability of 3D laser-based anthropometry and comparison with classical anthropometry. *Sci. Rep.* **6**, 26672; doi: 10.1038/srep26672 (2016).



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

### 3. Möglichkeit der Ableitung weiterer Größen aus dem 3D-Körper-Scan am Beispiel der Körperoberfläche

“Body surface assessment with 3D laser-based anthropometry: reliability, validation, and improvement of empirical surface formulae” (Kuehnappel et al. 2017)

In dieser zweiten Arbeit ist der Fokus auf die Ableitung weiterer Maße aus der 3D-Anthropometrie gerichtet. Konkret geht es dabei um die Körperoberfläche, bei der es sich im Gegensatz zu den Längenmaßen und Umfangmaßen aus der Machbarkeitsstudie um ein zweidimensionales Konstrukt handelt. Bedeutung findet die Quantifizierung der Körperoberfläche in der Krebsmedizin bei der Dosierung von Zytostatika und Zytotoxika. Dabei wird vermutet, dass die Körperoberfläche mit der Oberfläche metabolisierender Organe korreliert ist (Pinkel 1958). Weiterhin hilft die Berechnung der Körperoberfläche bei der Beurteilung von Hautläsionen, zum Beispiel bei Verbrennungen.

Die Bestimmung der Körperoberfläche mittels klassischer Methoden ist aufwendig. Eine Möglichkeit ist die Bedeckung der Körperoberfläche mit geometrischen Objekten, deren Oberflächen sich leicht berechnen lassen und am Ende addiert werden (Shuter und Aslani 2000). Alternative Methoden sind komplexer und noch zeitaufwendiger. Aus diesem Grund wurden empirische Formeln aufgestellt, mit denen sich die Körperoberfläche approximieren lässt. Hier gehen die Körpergröße und das Körpergewicht als Einflussgrößen in die Formeln ein.

Im Gegensatz dazu ermöglicht die 3D-Anthropometrie eine direkte Möglichkeit der Bestimmung der Körperoberfläche auf Basis der erfassten Datenpunkte. Die 3D-Anthropometrie soll in diesem Kontext als Goldstandard angesehen und zur Validierung der empirischen Oberflächenformeln verwendet werden. Vorbereitend dazu wird zunächst die Reliabilität der Oberflächenberechnung mittels Körper-Scanner bestimmt. Im Anschluss erfolgen die Untersuchung der Übereinstimmung mit empirischen Formeln und eine Reparametrisierung der zugrundeliegenden (nichtlinearen) funktionalen Zusammenhänge.

In der LIFE-Erwachsenen-Studie wurden fast alle der 10.000 Probanden im Rahmen der klassischen Anthropometrie und der 3D-Anthropometrie vermessen. Die Oberflächenberechnung ist jedoch erst ab einer bestimmten Software-Version des Körper-Scanners möglich, welche zu Testzwecken einmalig für einen definierten Zeitraum zur Verfügung stand. Die Berechnung erfolgte anhand des abgespeicherten Scan-Bildes und musste manuell durchgeführt werden. Dementsprechend standen nur für 1.435 der 10.000 Probanden sowohl die Körpergröße und das Körpergewicht aus der klassischen Vermessung als auch die berechnete Körperoberfläche aus der automatisierten Vermessung zur Verfügung. Die Geschlechterverteilung betrug 687 Männer zu 748 Frauen. Mehr als jeder vierte Proband war als adipös einzustufen.

Zur Schätzung der Körperoberfläche wurden aus der Literatur die 18 am häufigsten verwendeten empirischen Formeln ausgewählt. Da die Algorithmen der Körper-Scanner-Software nicht frei zugänglich sind, wurde zu Vergleichszwecken für einzelne, zufällig ausgewählte Scan-Bilder die Körperoberfläche mit mathematischer Standard-Software (Mathematica) berechnet. Die Übereinstimmung dieser Resultate war sehr hoch.

Zur Reliabilitätsanalyse standen 126 Probanden mit je zwei Messungen zur Verfügung. Davon waren 79 Frauen und 47 Männer. Die Probanden wurden in zwei Gruppen zur Untersuchung der Intra-Beobachter-Reliabilität (N = 67) und Inter-Beobachter-Reliabilität (N = 59) aufgeteilt. Im Rahmen der Reliabilitätsanalysen konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Die OCCCs für die Intra-Beobachter-Reliabilität und Inter-Beobachter-Reliabilität der Berechnungen der Körperoberfläche liegen beide bei 0,998.

Die Überprüfung bestehender empirischer Oberflächenformeln anhand der Körper-Scanner-Daten ergab ein sehr heterogenes Bild. Die Werte der Übereinstimmung gemäß OCCC zwischen der Vermessung und Berechnung über den Körper-Scanner und den empirischen Formeln reicht von 0,409 (Bardeen) bis 0,988 (Fujimoto & Watanabe). 15 der 18 untersuchten empirischen Oberflächenformeln erreichten OCCC-Werte über 0,9. Die nach dieser Bewertungsmethodik besten drei empirischen Formeln sind die nach Fujimoto & Watanabe (OCCC = 0,988), Shuter & Aslani (OCCC = 0,985) und Sendroy & Cecchini (OCCC = 0,981). Die am häufigsten zitierten Formeln nach DuBois & DuBois, Brody oder Mosteller zeigten ebenfalls sehr hohe Werte nach OCCC. Diese Formeln sind zum Teil schon seit Jahrzehnten in Verwendung. Dies zeigt auch, dass sich die Körperoberfläche als Funktion von Körpergröße und Körpergewicht sehr gut durch diese beiden eindimensionalen Maße annähern lässt. Eine ausführliche Auflistung der Ergebnisse der Untersuchung der Validität findet sich in Tabelle 1 der Publikation (Kuehnappel et al. 2017). Die Resultate wurden zusätzlich in Abbildung 1 der Veröffentlichung (Kuehnappel et al. 2017) visualisiert.

Die meisten empirischen Oberflächenformeln beruhen auf folgender Formelstruktur:

$$\text{Oberfläche [Quadratmeter]} = \beta_0 * \text{Größe [Zentimeter]}^{\beta_1} * \text{Gewicht [Kilogramm]}^{\beta_2}$$

Die entsprechenden Koeffizienten sollen mit den vorliegenden Daten neu geschätzt werden. Nach Durchführung der Reparametrisierung der Standardformel ergibt sich folgende Funktion zur Schätzung der Körperoberfläche:

$$\text{Oberfläche} = 0,0151 * \text{Größe}^{0,5751} * \text{Gewicht}^{0,4259}$$


Die reparametrisierte Formel zeigt, dass die Körpergröße einen etwas stärkeren Einfluss auf die Körperoberfläche hat als das Körpergewicht.

Weiterhin wurde festgestellt, dass die neu geschätzten Formeln über verschiedene BMI-Kategorien – auch für extreme Körpertypen mit hohem BMI – hervorragende Ergebnisse lieferten. Ähnliches konnte bei bestehenden Formeln beobachtet werden.

Die Formel nach Fujimoto & Watanabe wurde anhand einer asiatischen Kohorte geschätzt und lieferte für die hier untersuchte europäische Kohorte unter allen empirischen Oberflächenformeln die Ergebnisse mit den höchsten Übereinstimmungen mit der tatsächlichen Körperoberfläche. Insofern sind diese empirischen Oberflächenformeln auch als robust hinsichtlich der Ethnizität einzustufen.

Für die hier neu vorgeschlagenen Oberflächenformeln wurde auf eine vergleichbar große Kohorte zurückgegriffen. Außerdem wurde mit dem Körper-Scanner eine genormte, automatisierte und genaue Methode zur Bestimmung der tatsächlichen Körperoberfläche verwendet. Dementsprechend sind die neu offerierten Formeln als Verbesserung anzusehen, wenn auch die Verbesserungen bezüglich der Konkordanz zu den besten, hier betrachteten, empirischen Oberflächenformeln nur marginal sind.

# Body surface assessment with 3D laser-based anthropometry: reliability, validation, and improvement of empirical surface formulae

Andreas Kuehnäpfel<sup>1,2</sup>  · Peter Ahnert<sup>1,2</sup> · Markus Loeffler<sup>1,2</sup> · Markus Scholz<sup>1,2</sup>

Received: 17 August 2016 / Accepted: 21 December 2016 / Published online: 27 January 2017  
© The Author(s) 2017. This article is published with open access at Springerlink.com

## Abstract

**Purpose** Body surface area is a physiological quantity relevant for many medical applications. In clinical practice, it is determined by empirical formulae. 3D laser-based anthropometry provides an easy and effective way to measure body surface area but is not ubiquitously available. We used data from laser-based anthropometry from a population-based study to assess validity of published and commonly used empirical formulae.

**Methods** We performed a large population-based study on adults collecting classical anthropometric measurements and 3D body surface assessments ( $N=1435$ ). We determined reliability of the 3D body surface assessment and validity of 18 different empirical formulae proposed in the literature. The performance of these formulae is studied in subsets of sex and BMI. Finally, improvements of parameter settings of formulae and adjustments for sex and BMI were considered.

**Results** 3D body surface measurements show excellent intra- and inter-rater reliability of 0.998 (overall concordance correlation coefficient, OCCC was used as measure of agreement). Empirical formulae of Fujimoto and

Watanabe, Shuter and Aslani and Sendroy and Cecchini performed best with excellent concordance with OCCC  $> 0.949$  even in subgroups of sex and BMI. Re-parametrization of formulae and adjustment for sex and BMI slightly improved results.

**Conclusion** In adults, 3D laser-based body surface assessment is a reliable alternative to estimation by empirical formulae. However, there are empirical formulae showing excellent results even in subgroups of sex and BMI with only little room for improvement.

**Keywords** 3D body scanner · Anthropometry · Body surface area · Reliability · Validity

## Abbreviations

BMI Body mass index  
LIFE Leipzig Research Center for Civilization Diseases  
OCCC Overall concordance correlation coefficient

## Introduction

Body surface area is a physiological quantity relevant for many medical applications. First, it serves as a measure of standardization, e.g., for echocardiographic assessment or dosage of cytotoxic and cytostatic drugs in cancer therapy (Baker et al. 2002; Pinkel 1958). For the latter, it is believed that body surface area correlates with size and function of drug-metabolizing organs, but this is also criticized in the literature by others (Gurney 1996, 2002). Another important area is assessment of the severity of skin lesions, e.g., in case of burnings (Scarlsbrick and Morris 2013). The evolutionary development of body surface area/body weight ratio was investigated for different climate regions in several studies finding a positive correlation with temperature

Communicated by J.-R. Lacour.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00421-016-3525-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Andreas Kuehnäpfel  
andreas.kuehnäpfel@imise.uni-leipzig.de

<sup>1</sup> Leipzig Research Center for Civilization Diseases (LIFE),  
University of Leipzig, Leipzig, Germany

<sup>2</sup> Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology  
(IMISE), University of Leipzig, Leipzig, Germany



(Katzmarzyk and Leonard 1998; Roberts 1953; Ruff 1991, 1994; Wheeler 1984).

Due to the complex geometry of the human body, it is not easy to determine body surface area. Empirical formulae have been suggested for this purpose, e.g., DuBois and DuBois (1989), Haycock et al. (1978) and Mosteller (1987). The first proposed equation to estimate the surface of the human body was derived by Meeh (1879). His formula includes only body weight as the variable for prediction. Later on until today, almost all available and reliable formulae are based on non-linear functions of body height and body weight. Often used techniques to provide a data base for derivation of formulae were coating (Shuter and Aslani 2000), surface integration (e.g. Anderson 1985), and triangulation (Gehan and George 1970). Since these measurement techniques are demanding, there are typically small data sets. Thus, statistical inference of model parameters is limited, especially considering applicability to different groups of individuals, such as children, males, females, or extreme builds.

Laser-based 3D anthropometric assessments offer a way for easy and effective measurement of body surface area allowing collection of large data sets. By this procedure, probands are scanned with lasers from four directions. This results in a “virtual twin” generated by optical triangulation. The point cloud of the virtual twin can later be subjected to biometric analyses eventually resulting in a number of anthropometric measurements, including the body surface area. After determining the reliability of this assessment on the basis of a small study of repeated measurements (Loeffler et al. 2015; Kuehnappel et al. 2016), we analyzed a large data set of healthy adults collected in the framework of an epidemiologic study to verify available empirical formulae. Moreover, we re-estimate the parameters of empirical formulae for possible improvements. Finally, we studied the performance of the formulae for males and females separately and for different BMI categories.

## Methods

### Study

Data are available from the population-based LIFE-Adult study, which recruited 10,000 adults from the city of Leipzig, Germany. The aim of the study is to analyze lifestyle, environmental and molecular genetic risk factors of civilization diseases with emphasis on metabolic and cardiovascular disorders, depression and cognitive impairment. Details of the study can be found elsewhere (Loeffler et al. 2015). All subjects included in the study gave written informed consent. The study was approved by the

ethics committee of the Medical Faculty of the University of Leipzig (263-2009-14122009) and was performed adhering to the principles of the Declaration of Helsinki.

### Classical anthropometry and body surface area determined by formulae

Classical anthropometric assessments were performed for almost all LIFE participants allowing us to apply empirical formulae for body surface area. Anthropometric measurements of body height and body weight were performed at room temperature of about 22 °C. Body height was determined with a stadiometer (seca 220, seca, Hamburg, Germany), while body weight was ascertained with a body scale (seca 701, seca, Hamburg, Germany). Subjects were instructed to stand upright and stretched, heels kept close to each other and legs straightened. Weight had to be placed uniformly on both feet. Arms and hands hang down loose and had to be stretched.

We applied a total of 18 empirical formulae obtained from the literature to calculate the body surface area. Surface formulae are chosen due to their occurrence and citation in practical applications. Formulae typically require height, weight, or both of them (cf. Table 1).

### Body surface area determined by body scanner software

Almost all participants received 3D anthropometric scan. Bodyscanner measurements were performed at room temperature of about 22 °C. ANTHROSCAN VITUS XXL SYSTEM comprising 3D Body Scanner VITUS XXL with the ANTHROSCAN BASIS software (version 3.0.1, laser class 1—safe with open eyes, Human Solutions, Kaiserslautern, Germany) was used for 3D anthropometry.

Probands were required to wear only tightly fitting underpants, stockings, and bras (women). Underwear should not be of dark color not to disturb the laser scan. One-way underwear was available for this purpose if required. Exceptions were documented and considered during analysis by visual inspection of the 3D body scan. If necessary, hair accessories and jewelry should be removed if possible. For correct height measurement, individuals were asked to wear a tight fitting bathing cap. Longer hair was required to be hidden under the bathing cap without substantially changing the shape of the head. The seventh neck vertebra had to be exposed and ears had to be uncovered. Individuals were advised to set their feet shoulder-wide apart on the marked areas of the scanner platform. Thighs should not touch below the crotch, if possible. Weight should be distributed equally on both legs. Participants were asked to bring themselves in an upright and relaxed posture, standing as naturally as possible. Arms had

**Table 1** Body surface area equations for comparison with 3D body scans

Name of surface formula	Formula	Reference
Anderson	$0.0239 \times \text{height}^{0.417} \times \text{weight}^{0.517}$	Anderson (1985)
Bardeen	$0.000143 \times (2 \times 1000/\text{height} \times \text{weight} + 4 \times \text{height} \times (1000/\text{height} \times \text{weight})^{0.5})$	Bardeen (1920)
Boyd	$0.01787 \times \text{height}^{0.5} \times \text{weight}^{0.4838}$	Boyd (1935)
Brody	$0.02411 \times \text{height}^{0.4} \times \text{weight}^{0.53}$	Brody (1945)
DuBois and DuBois	$0.007184 \times \text{height}^{0.725} \times \text{weight}^{0.425}$	Du Bois and Du Bois (1989)
Fujimoto and Watanabe	$0.008883 \times \text{height}^{0.663} \times \text{weight}^{0.444}$	Fujimoto and Watanabe (1969)
Gehan and George	$0.0235 \times \text{height}^{0.42246} \times \text{weight}^{0.51456}$	Gehan and George (1970)
Haycock et al.	$0.024265 \times \text{height}^{0.3964} \times \text{weight}^{0.5378}$	Haycock et al. (1978)
Isaksson	$1 + (\text{height} - 160 + \text{weight})/100$	Isaksson (1958)
Livingston and Lee	$0.1173 \times \text{weight}^{0.6466}$	Livingston and Lee (2001)
Mosteller	$0.0167 \times \text{height}^{0.5} \times \text{weight}^{0.5}$	Mosteller (1987)
Reading and Freeman	$\text{height}^{0.5}/60 \times \text{weight}^{0.5}$	Reading and Freeman (2005)
Schlich et al.	Male: $0.000579479 \times \text{height}^{1.24} \times \text{weight}^{0.38}$ Female: $0.000975482 \times \text{height}^{1.08} \times \text{weight}^{0.46}$	Schlich et al. (2010)
Sendroy and Cecchini	$0.0097 \times (\text{height} + \text{weight}) - 0.545$	Sendroy and Cecchini (1954)
Shuter and Aslani	$0.00949 \times \text{height}^{0.655} \times \text{weight}^{0.441}$	Shuter and Aslani (2000)
Takahira	$0.007241 \times \text{height}^{0.725} \times \text{weight}^{0.425}$	Fujimoto and Watanabe (1969)
Tikuisis et al.	Male: $0.0128 \times \text{height}^{0.6} \times \text{weight}^{0.44}$ Female: $0.0147 \times \text{height}^{0.55} \times \text{weight}^{0.47}$	Tikuisis et al. (2001)
Wang and Hihara	$0.0168 \times \text{height}^{0.5} \times \text{weight}^{0.5}$	Wang and Hihara (2004)

Height in cm. Weight in kg. Resulting surface in m<sup>2</sup>

to be slightly spread, and elbows slightly bent. Individuals were asked to make fists, with thumbs outside, pointing forward. Eyes should be kept open while scanning, fixing a point on the wall at eye level, and not following the laser beam. Between repeated measurements, subjects were asked to step off the scanner. Instructions for positioning on the scanner platform were repeated for each scan.

The software automatically derives 154 anthropometric measures from each 3D scan. After scanning the proband, a virtual twin consisting of 500,000 data points on average is obtained by optical triangulation. The body scanner software automatically determines implemented anthropometric measurements on the basis of DIN EN ISO 20685 with the possibility to perform manual adjustments. A quality check is made by visual inspection of the scanning image. However, body surface area had to be calculated separately, since this routine was not implemented in the standard software. Software version (version 3.0.1) was used to determine the body surface area. Since batch analysis was not implemented, this step required manual upload of body scanner files which is time-consuming. Therefore, we determined body surface area for a consecutive subset of LIFE-Adult.

Regarding validation of the software, one has to acknowledge that the algorithm and the implemented source code are not available. Comparison of body scanner-derived body surface area and direct measurements of

the surface, e.g., using body coating, was not feasible and we are not aware of any published data with respect to that issue. However, we randomly compared body surface area obtained by the proprietary software with results from the standard mathematical software (Mathematica) resulting in highly similar values.

### Statistical analyses

For a total of 1435 participants, both classical and 3D derived surface areas are available. These data were used for verification of the empirical formula. Sex and BMI distribution of these 1435 individuals are similar to the entire study sample of LIFE-Adult.

In a separate data set of 126 subjects, two body scans were performed in the framework of a feasibility study (Kuehnappel et al. 2016) in preparation for the LIFE-Adult study. For each of them, body surface area was determined. These data were used to assess the reliability of the 3D-based body surface calculation. The study design (four study arms: two for intra- and inter-rater reliability of classical anthropometry and two for intra- and inter-rater reliability of laser-based anthropometry) allows calculating both intra- and inter-rater reliabilities. The term “intra-rater reliability” refers to the comparison of two measurements of those 67 participants for which the second measurement was taken by the same examiner. In contrast, “inter-rater

reliability” could be estimated on the basis of 59 participants that were the two measurements that were taken by two different examiners.

The following points were analyzed:

1. Intra-rater reliability and inter-rater reliability of body surface area calculated by the body scanner software. This analysis is performed on the basis of 126 participants with two measurements.
2. Evaluation of available existing body surface area formulae compared to body scanner calculations. Comparisons were performed separately for males and females as well as different categories of body mass index (BMI).
3. Re-parametrization of body surface area formulae considering subgroups of sex and BMI.

For BMI, we chose the following categories in accordance with the World Health Organization (WHO) (2000):

Underweight	BMI < 18.5
Normal weight	18.5 ≤ BMI < 25.0
Overweight	25.0 ≤ BMI < 30.0
Obesity	30.0 ≤ BMI

For subgroup analyses, we considered the three BMI categories: “normal weight”, “overweight”, and “obesity”. The BMI category “underweight” was omitted due to small sample size in our population-based study.

$$\text{Surface} = \beta_0 \times \text{Height}^{\beta_1} \times \text{Weight}^{\beta_2} \times \exp(\beta_3 \times \text{Sex}) \times \exp(\beta_4 \times \text{BMI}).$$

Prior to analysis, we checked for outliers by applying Grubbs outlier test (Grubbs 1969) with  $\alpha = 1\%$ . This was performed as part of general preprocessing and epidemiologic quality control of the data (see also (Kuehnappel et al. 2016) for details). Of note, no outliers were detected for the chosen significance level and for the measures considered here.

Agreement of repeated measurements of the 3D laser-based surface area and agreement of empirical formulae and corresponding 3D laser-based measurements were assessed by the overall concordance correlation coefficient (OCCC) (Barnhart et al. 2002). OCCC equals one if and only if the means and variances of the features are equal and the Pearson correlation is one. 95% confidence intervals were obtained by estimating jackknife standard errors of the Fisher-transformed OCCC according to Efron (Efron 1981). To evaluate the OCCC, we chose the following categories in accordance with common statistical correlation classification (Dancey and Reidy 2011):

OCCC ≥ 0.9: “excellent”.  
 0.9 > OCCC ≥ 0.7: “good”.  
 0.7 > OCCC ≥ 0.5: “moderate”.  
 0.5 > OCCC: “low”.

We also calculated relative bias and relative standard deviation of differences between formula-derived surface areas and 3D laser-based measurements. In detail, we determined the differences between formula-derived surface areas and estimated surface area by the body scanner. This difference is divided by the corresponding body scanner value to obtain relative differences. Then, means and standard deviations of these quantities are calculated.

The majority of empirical formulae can be traced back to a non-linear equation of the form

$$\text{Surface} = \beta_0 \times \text{height}^{\beta_1} \times \text{weight}^{\beta_2}$$

or even more simple forms, e.g., as implemented in the formula of *Livingston and Lee*, which only considers body weight. Here,  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ , and  $\beta_2$  are parameters of the equation requiring estimation. This type of equation can easily be transformed into a linear equation by applying the logarithm.

We re-estimated the parameters of this model on the basis of the 1435 LIFE-Adult individuals for which classical anthropometry and body scanner data are available in parallel. These were grouped by sex and BMI to derive formulae for the corresponding subgroups. We also propose a universal formula with adjustment for sex and BMI. In this case, the formula reads as follows:

Here, *Sex* is “1” if male and “0” if female.

All analyses were implemented and performed using the statistical software environment R 3.3.0 (<http://www.r-project.org>).

## Results

### Intra- and inter-rater reliability of body surface area assessment by 3D anthropometry

Reliability of 3D anthropometry was performed in a separate data set of 126 probands with repeated measurements.

On the basis of 67 individuals with two measurements of body surface area taken by the same investigator, we determined an excellent intra-rater OCCC of 0.998 [95% CI (0.997, 0.999)]. The absolute technical error of measurement (TEM) is 0.007 m<sup>2</sup>, while the relative TEM is 0.397%.

For 59 individuals with two assessments of body surface area performed by two different investigators, we also determined an excellent inter-rater OCCC of 0.998 [95% CI (0.997, 0.999)]. The absolute TEM is 0.007 m<sup>2</sup>, and the relative TEM is 0.394%.

**Validity of formulae for body surface area**

Descriptive statistics of our study population can be found in Table 2. With help of the 3D derived body surface area, we evaluated the performance of 18 empirical formulae. Considered formulae are presented in Table 1.

A complete overview of concordance results for the entire data set and all BMI scenarios is given in Table 3. OCCC for entire data set ranges from 0.409 (*Bardeen*) to 0.988 (*Fujimoto and Watanabe*). 15 out of 18 have OCCC values greater than 0.9. Best formulae are that of *Fujimoto and Watanabe* with an OCCC of 0.988 [95% CI (0.987, 0.990)] and that of *Shuter and Aslani* with an OCCC of 0.985 [95% CI (0.983, 0.986)], closely followed by the formula of *Sendroy and Cecchini* with an OCCC of 0.981 [95% CI (0.979, 0.982)]. Deviations from surface areas determined by body scanner are illustrated in Fig. 1. Here, we display the standard error and bias for each formula. Bland–Altman plots and corresponding mean differences and limits of agreement are provided in Supplementary Figs. 1 and 2. Statistics of the plots are provided in Supplementary Table 7. We observed a positive trend between average body surface area, and the difference of body scanner-derived and calculated body

The formula of *Bardeen* again showed worst results in all subgroup scenarios (maximum OCCC among subgroups is 0.390 in the subgroup of females). In the subgroup of obese individuals, the formula of *Livingston and Lee* also failed to achieve good agreement with an OCCC of 0.559 [95% CI (0.524, 0.593)]. The same applies for the formula of *Haycock et al.* in the subgroup of obese males with an OCCC of 0.675 [95% CI (0.630, 0.716)]. The other formulae yield excellent or good results for all subgroups considered.

**Re-estimated formulae for body surface area**

Using data of body height and body weight and the body surface area derived by 3D anthropometry, we re-parameterized the standard form of surface area formula provided in the “Methods”. We also derived subgroup-specific formulae for males and females and different BMI categories. Parameter estimates and standard errors for all scenarios can be found in Table 4. We propose the general formula:

$$\text{Surface} = 0.0151 \times \text{Height}^{0.5751} \times \text{Weight}^{0.4259},$$

resulting in an adjusted *R*<sup>2</sup> of 0.9812.

Parameter estimates for the subgroups of sex and BMI differ slightly with a general trend that  $\beta_1$  (i.e. the weight of *Height* in the surface formula) is becoming smaller and  $\beta_2$  (i.e. the weight of *Weight* in the surface formula) is becoming larger for higher BMI. There are also moderate sex differences between parameters. A general formula adjusting for these (significant) factors is

$$\text{Surface} = 0.0051 \times \text{Height}^{0.8516} \times \text{Weight}^{0.3262} \times \exp(-0.0120 \times \text{Sex}) \times \exp(0.0036 \times \text{BMI}),$$

resulting in an adjusted *R*<sup>2</sup> of 0.9839. The standard errors for parameter estimates are given by: SE ( $\hat{\beta}_0 = 0.0051$ )=0.0006, SE ( $\hat{\beta}_1 = 0.8516$ )=0.0338, SE ( $\hat{\beta}_2 = 0.3262$ )=0.0166, SE ( $\hat{\beta}_3 = -0.0120$ )=0.0009, and SE ( $\hat{\beta}_4 = 0.0036$ )=0.0006.

surface area for all empirical formulae, i.e., empirical formulae, tends to over-estimate body surface area for obese subjects but to under-estimate it for lean subjects. Repeating OCCC calculations for BMI (cf. Table 3) and sex subgroups (cf. Supplementary Tables 1, 2), we observed that either the formulae of *Fujimoto and Watanabe* or *Shuter and Aslani* achieves the highest OCCC values among the formulae.

**Table 2** Distribution of study participants with respect to sex and BMI group

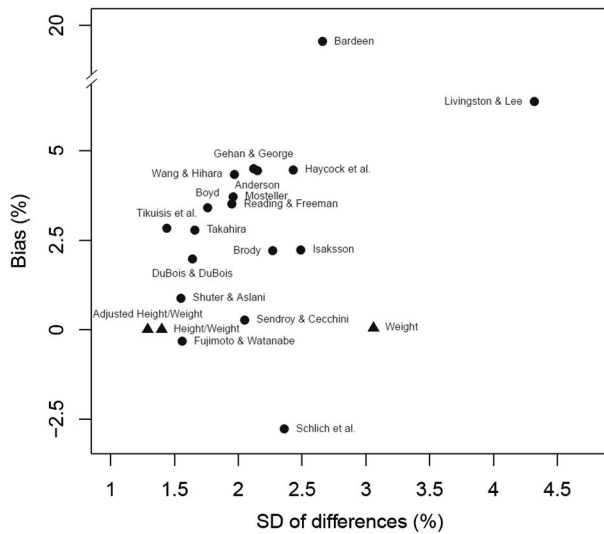
BMI group	Male			Female			Total		
	N	Age	Surface	N	Age	Surface	N	Age	Surface
Underweight	1	74	1.57 ± NA	6	40–57	1.54 ± 0.0834	7	40–74	1.54 ± 0.0770
Normal weight	154	25–78	1.83 ± 0.1176	248	25–77	1.65 ± 0.1126	402	25–78	1.72 ± 0.1437
Overweight	347	34–80	1.94 ± 0.1277	283	23–79	1.75 ± 0.1109	630	23–80	1.86 ± 0.1539
Obesity	185	31–77	2.09 ± 0.1552	211	33–78	1.93 ± 0.1609	396	31–78	2.00 ± 0.1774
Total	687	25–80	1.96 ± 0.1622	748	23–79	1.77 ± 0.1681	1435	23–80	1.86 ± 0.1907

Body scanner-derived surface given as mean ± standard deviation. Underweight individuals are excluded from subgroup analysis due to small sample size

**Table 3** OCCCs and confidence intervals for comparison of 3D body scanner and formulae

Formula	All			Normalweight			Overweight			Obesity		
	OCCC	Lower 95% CI	Upper 95% CI	OCCC	Lower 95% CI	Upper 95% CI	OCCC	Lower 95% CI	Upper 95% CI	OCCC	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Anderson	0.901	0.894	0.908	0.944	0.935	0.952	0.861	0.847	0.874	0.796	0.772	0.817
Bardeen	0.409	0.391	0.426	0.361	0.330	0.391	0.298	0.277	0.319	0.286	0.258	0.314
Boyd	0.936	0.931	0.941	0.958	0.950	0.964	0.906	0.895	0.915	0.875	0.859	0.890
Brody	0.955	0.952	0.959	0.984	0.981	0.987	0.949	0.943	0.955	0.883	0.868	0.897
DuBois and DuBois	0.969	0.967	0.972	0.965	0.959	0.970	0.950	0.944	0.955	0.959	0.952	0.965
Fujimoto and Watanabe	0.988	0.987	0.990	0.983	0.980	0.986	0.986	0.984	0.988	0.980	0.976	0.984
Gehan and George	0.900	0.893	0.907	0.942	0.932	0.950	0.859	0.845	0.872	0.796	0.772	0.818
Haycock et al.	0.896	0.889	0.903	0.953	0.945	0.960	0.861	0.847	0.874	0.775	0.750	0.798
Isaksson	0.954	0.949	0.958	0.936	0.922	0.948	0.937	0.929	0.944	0.928	0.918	0.937
Livingston and Lee	0.801	0.788	0.813	0.943	0.932	0.952	0.762	0.740	0.782	0.559	0.524	0.593
Mosteller	0.925	0.920	0.930	0.957	0.949	0.963	0.893	0.881	0.903	0.849	0.830	0.866
Reading and Freeman	0.931	0.926	0.936	0.962	0.955	0.967	0.902	0.891	0.911	0.858	0.840	0.874
Schlich et al.	0.946	0.941	0.950	0.937	0.927	0.946	0.933	0.925	0.941	0.911	0.895	0.925
Sendroy and Cecchini	0.981	0.979	0.982	0.980	0.976	0.983	0.975	0.972	0.977	0.968	0.963	0.972
Shuter and Aslani	0.985	0.983	0.986	0.987	0.984	0.989	0.977	0.973	0.980	0.974	0.969	0.978
Takahira	0.953	0.949	0.956	0.943	0.934	0.951	0.924	0.915	0.932	0.939	0.930	0.948
Tikuisis et al.	0.955	0.951	0.959	0.959	0.952	0.965	0.931	0.923	0.938	0.921	0.909	0.931
Wang and Hihara	0.907	0.901	0.913	0.938	0.929	0.947	0.866	0.852	0.878	0.821	0.799	0.840

Results of the entire data set and for all BMI scenarios



**Fig. 1** Accuracy of the 18 existing (dots) and 3 derived (triangles) formulae using 3D body scanner surface as reference. We present relative bias and relative standard deviation of the difference of the body scanner-derived surface areas and those derived by the empirical formulae

**Table 4** Parameter estimates and corresponding standard errors within subgroups of sex and BMI

	All	Male	Female
<b>All</b>			
$\hat{\beta}_0$ (SE)	0.0151 (0.0005)	0.0091 (0.0005)	0.0110 (0.0007)
$\hat{\beta}_1$ (SE)	0.5751 (0.0078)	0.6821 (0.0126)	0.6275 (0.0125)
$\hat{\beta}_2$ (SE)	0.4259 (0.0022)	0.4144 (0.0033)	0.4386 (0.0028)
<b>Normal weight</b>			
$\hat{\beta}_0$ (SE)	0.0110 (0.0009)	0.0070 (0.0011)	0.0105 (0.0011)
$\hat{\beta}_1$ (SE)	0.6538 (0.0218)	0.7645 (0.0410)	0.6455 (0.0260)
$\hat{\beta}_2$ (SE)	0.4069 (0.0085)	0.3777 (0.0172)	0.4292 (0.0098)
<b>Overweight</b>			
$\hat{\beta}_0$ (SE)	0.0137 (0.0010)	0.0091 (0.0009)	0.0105 (0.0014)
$\hat{\beta}_1$ (SE)	0.6030 (0.0221)	0.6770 (0.0277)	0.6494 (0.0352)
$\hat{\beta}_2$ (SE)	0.4153 (0.0100)	0.4214 (0.0123)	0.4230 (0.0147)
<b>Obesity</b>			
$\hat{\beta}_0$ (SE)	0.0211 (0.0017)	0.0126 (0.0016)	0.0122 (0.0017)
$\hat{\beta}_1$ (SE)	0.4784 (0.0200)	0.5852 (0.0302)	0.5922 (0.0323)
$\hat{\beta}_2$ (SE)	0.4618 (0.0079)	0.4528 (0.0103)	0.4568 (0.0102)

As a simple alternative, we finally like to propose a formula which is based on body weight alone:

$$\text{Surface} = 0.2021 \times \text{Weight}^{0.5079},$$

resulting in an adjusted  $R^2$  of 0.9106. The standard errors here are: SE ( $\hat{\beta}_0=0.2021$ )=0.0037 and SE ( $\hat{\beta}_1=0.5079$ )=0.0042.

For comparisons in-between new derived formulae, we chose the OCCC. The surface model with *Height* and *Weight* yields an OCCC of 0.990 [95% CI (0.989, 0.991)]. When using the extended model with adjustment by *Sex* and *BMI* one obtains an OCCC of 0.992 [95% CI (0.991, 0.993)]. The simple surface model with *Weight* as the only predictor yields an OCCC of 0.953 [95% CI (0.948, 0.957)]. For the entire data set, the surface formula with adjustment for *Sex* and *BMI* shows the best result of all formulae considered, but the difference to the non-adjusted formula is not significant (two-sided paired *t* test,  $p=0.8737$ ).

OCCC values of new surface formulae within subgroups are shown in Supplementary Tables 3, 4, and 5. We analyze, whether the subgroup-specific formulae provide any advantage compared to the general formula without adjustments. Indeed, subgroup-specific formulae yield higher OCCC throughout (cf. Supplementary Tables 3 to 5). The difference is significant for all comparisons except for the subgroup of males with normal weight (cf. Supplementary Table 6). On the other hand, the absolute differences are small in size reflected by the OCCCs of the general formula.

Finally, we also provide Bland–Altman plots for new formulae in Supplementary Figs. 3 and 4. The corresponding statistics are displayed in Supplementary Table 8. Almost zero correlation can be assumed for all new formulae.

## Discussion

Measurement of body surface area is important for several medical applications, e.g., drug dosage in cancer therapy and assessment of echocardiography or severity of skin lesions. A variety of formulae to calculate body surface area is available. Typically, body height and body weight are the only variables used when estimating surface area. 3D laser-based body scanning is a new method for precise measurement of body surface area. Instead of considering only two anthropometric measurements (body height and body weight), it uses a virtual twin consisting of about 500,000 datapoints determined by optical triangulation to estimate the surface. These detailed data allow a precise estimation of the body surface area. Although the technique is not available in general medical practice, it can be used to verify empirical formulae of body surface area as demonstrated in the present work.

3D body scanner VITUS XXL by Human Solutions with the analysis software ANTHROSCAN BASIS was used here. Of note, the software represents a “black box” and software version or devices may differ between studies. Comparability with other automated medical devices

for anthropometric measurements is guaranteed by the DIN EN ISO 20685.

Daniell et al. (2012) already analyzed the performance of empirical formulae in contrast to 3D laser-based surface area. They also used Body Scanner Vitus XXL (laser class 1—safe with open eyes, Human Solutions, Kaiserslautern, Germany) but with another software CySlice v.3.4 (Headus, Perth, Australia). Sample size was comparable to the number of individuals considered in the present work. The age spectrum was 18–30 years, while we considered a more comprehensive age spectrum of 23–80 years. Moreover, we analyzed the impact of sex and BMI on the performance of empirical formulae and aimed at improving them by considering these factors and re-estimating the original parameters of the formulae. In the framework of a small feasibility study of repeated measurements, we also determined the intra- and inter-rater reliability of 3D laser-based surface measurements with excellent results. In a former work of our group (Kuehnappel et al. 2016), we discovered that few 3D-derived anthropometric quantities are prone to measurement errors resulting in outliers. No such problems were detected for the body surface area studied here.

We performed a comprehensive analysis of the validity of existing formulae for surface estimation in our population-based cohort by comparing results with 3D body scans. Although there are numerous formulae estimating body surface area from body height and body weight, only three of them showed high validity even for the subgroups considered: *Fujimoto and Watanabe*, *Shuter and Aslani*, and *Sendroy and Cecchini*. Daniell et al. (2012) found that the formula of *Shuter and Aslani* performs best regarding accuracy and precision compared to the other formulae considered. The formula of *Fujimoto and Watanabe* was not considered there probably because it was developed for Asian populations. Interestingly, this formula also works very well for our population of Caucasian origin. Other formulae showed larger biases and variances with *Bardeen's* formula yielding lowest accuracy, probably caused by a less suitable formula structure. The formula of *Livingston and Lee* showed the lowest precision among all formulae. These results are in accordance with Daniell et al. (2012). The widely used formulae by *DuBois and DuBois*, *Brody* or *Mosteller* were also in excellent agreement with the body scanner-derived surface estimates in the entire population. However, they are outperformed by the above-mentioned formulae. All empirical surface formulae tend to have lower OCCC values in the subgroup of overweight or obese individuals, except for *DuBois and DuBois's*, *Isaksson's*, and *Takahira's* formula with no detectable trend across BMI subgroups. In line with this observation, all empirical formulae considered show lower accuracy for extreme body surface areas as detected by Bland–Altman plots. A positive correlation was observed between average

and difference of body scanner-derived and empirical body surface areas. This correlation was smallest for the empirical formulae of *Isaksson*, *Tikuisis et al.*, *Schlich et al.*, *Fujimoto and Watanabe*, *Shuter and Aslani*, *DuBois and DuBois*, *Takahira*, and *Sendroy and Cecchini*.

We used our large data set to re-parameterize body surface area formulae. For this purpose, we adopted the most frequently used formula structure calculating surface area via a power function of body height and body weight [e.g., (Schlich et al. 2010; Wang and Hihara 2004; Tikuisis et al. 2001)]. Due to their good performance, there was no reason to change the mathematical structure of the model. We estimated parameters for the entire data set and for subgroups of sex and BMI. An extended model with adjustment for sex and BMI as well as a simple model with body weight as the only predictor were also proposed. Comparing models by adjusted  $R^2$ , the model with adjustment for sex and BMI shows the best compromise between model complexity and fit considering the whole population.

We also re-parameterized the general surface formula for the subgroups considered. Differences of surface formulae of subgroups and the general surface formula were significant for all subgroups except for normal-weight males. Subgroup-specific formulae also outperform the adjusted surface formula in the subgroups of normal-weight individuals and the sex-specific BMI subgroups.

All new formulae show marginal negative correlation of average and difference regarding body scanner-derived surface area. The surface formula with adjustment for sex and BMI yielded the smallest correlation within all new derived formulae.

Regarding generalizability, we observed good agreement of empirical formulae with body scanner-derived surface area across sex and BMI subgroups indicating that the formulae are relatively robust with respect to extreme builds. This points towards general applicability of the formulae also to other ethnicities. The latter is also supported by the observation that the formula of *Fujimoto and Watanabe* shows excellent performance in our European population, although it was developed in an Asian population.

Our study has some limitations: although our sample size was relatively high, allocation number of the subgroup of males with normal weight was relatively small. The subgroup of underweight individuals was essentially not present in our population-based sample, where extreme builds are less frequent. Furthermore, body surface area by 3D body scanner was considered as valid assessment of body surface area throughout our analyses. Although the body scan provides a much higher degree of details, only parts of the body which are “visible” to the four lasers can be exactly mapped and measured. Finally, we derived formulae for surface estimation on the basis of one particular model structure.

## Conclusion

We observed an excellent reliability of 3D laser-based body surface assessments. Empirical formulae of body surface area proposed in the literature could be verified on the basis of a large population-based cohort. We could show that the formulae of Fujimoto and Watanabe, Shuter and Aslani, and Sendroy and Cecchini give excellent results even for the subgroups of sex and BMI considered here. Results could be refined by a modified formula, including sex and BMI subgroup as covariables but the improvement is of small extent.

**Acknowledgements** We express our appreciation to all participants of the study. The study was funded by the Leipzig Research Center for Civilization Diseases (LIFE). LIFE is funded by means of the European Union, by the European Regional Development Fund (ERDF), the European Social Fund (ESF), and by means of the Free State of Saxony within the framework of the excellence initiative.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## References

- Anderson E (1985) Development of statistical distributions or ranges of standard factors used in exposure assessments. Final report. Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development. US Environmental Protection Agency, Washington, D.C
- Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JHM, Grochow LB, Sparreboom A (2002) Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. *J Natl Cancer Inst* 94(24):1883–1888
- Bardeen C (1920) The height-weight index of build in relation to linear and volumetric proportions and surface-area of the body during post-natal development. *Contributions to embryology*. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington:485–554

- Barnhart HX, Haber M, Song J (2002) Overall concordance correlation coefficient for evaluating agreement among multiple observers. *Biometrics* 58(4):1020–1027
- Boyd E (1935) Growth of the surface area of the human body. University of Minnesota Press, Minneapolis
- Brody S (1945) Bioenergetics and growth. Reinhold Publishing Company, New York
- Dancey CP, Reidy J (2011) Statistics without maths for psychology, 5th edn. Prentice Hall/Pearson, Harlow
- Daniell N, Olds T, Tomkinson G (2012) Technical note: Criterion validity of whole body surface area equations: a comparison using 3D laser scanning. *Am J Phys Anthropol* 148(1):148–155. doi:10.1002/ajpa.22051
- Du Bois D, Du Bois EF (1989) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 5(5):303–311 (**discussion 312–313**)
- Efron B (1931) Nonparametric estimates of standard error: the jackknife, the bootstrap and other methods. *Biometrika* 68(3):589–599
- Fujimoto S, Watanabe T (1969) Studies on the body surface area of Japanese. *Acta Med Nagasaki* 14(1):1–13
- Gehan EA, George SL (1970) Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep. Part 1* 54(4):225–235
- Grubbs FE (1969) Procedures for detecting outlying observations in samples. *Technometrics* 11(1):1–21
- Gurney H (1996) Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 14(9):2590–2611
- Gurney H (2002) How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer* 86(8):1297–1302. doi:10.1038/sj.bjc.6600139
- Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH (1978) Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 93(1):62–66
- Isaksson B (1958) A simple formula for the mental arithmetic of the human body surface area. *Scand J Clin Lab Invest* 10(3):283–289
- Katzmarzyk PT, Leonard WR (1998) Climatic influences on human body size and proportions: ecological adaptations and secular trends. *Am J Phys Anthropol* 106(4):483–503. doi:10.1002/(SICI)1096-8644(199808)106:4<483:AID-AJPA4>3.0.CO;2-K
- Kuehnappel A, Ahnert P, Loeffler M, Broda A, Scholz M (2016) Reliability of 3D laser-based anthropometry and comparison with classical anthropometry. *Sci Rep* 6:26672. doi:10.1038/srep26672
- Livingston EH, Lee S (2001) Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281(3):E586–E591
- Loeffler M, Engel C, Ahnert P, Alfermann D, Arelin K, Baber R, Beutner F, Binder H, Brähler E, Burkhardt R, Ceglarek U, Enzenbach C, Fuchs M, Glaesmer H, Girlich F, Hagendorff A, Häntzsch M, Hegerl U, Henger S, Hensch T, Hinz A, Holzendorf V, Husser D, Kersting A, Kiel A, Kirsten T, Kratzsch J, Krohn K, Luck T, Melzer S, Netto J, Nüchter M, Raschpichler M, Rauscher FG, Riedel-Heller SG, Sander C, Scholz M, Schönknecht P, Schroeter ML, Simon J, Speer R, Stäker J, Stein R, Stöbel-Richter Y, Stumvoll M, Tarnok A, Teren A, Teupser D, Then FS, Tönjes A, Treudler R, Villringer A, Weissgerber A, Wiedemann P, Zachariae S, Wirkner K, Thiery J (2015) The LIFE-Adult-Study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. *BMC Public Health* 15:691. doi:10.1186/s12889-015-1983-z
- Meeh K (1879) Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers. *Z Biol* 15:425–458



- Mosteller RD (1987) Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317(17):1098. doi:[10.1056/NEJM198710223171717](https://doi.org/10.1056/NEJM198710223171717)
- Organization WH (2000) Obesity-preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO consultation. World Health Organization, Geneva
- Pinkel D (1958) The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 18(7):853–856
- Reading BD, Freeman B (2005) Simple formula for the surface area of the body and a simple model for anthropometry. *Clinical anatomy* (New York, N.Y.) 18(2):126–130. doi:[10.1002/ca.20047](https://doi.org/10.1002/ca.20047)
- Roberts DF (1953) Body weight, race and climate. *Am J Phys Anthropol* 11(4):533–558. doi:[10.1002/ajpa.1330110404](https://doi.org/10.1002/ajpa.1330110404)
- Ruff CB (1991) Climate and body shape in hominid evolution. *J Hum Evol* 21(2):81–105. doi:[10.1016/0047-2484\(91\)90001-C](https://doi.org/10.1016/0047-2484(91)90001-C)
- Ruff CB (1994) Morphological adaptation to climate in modern and fossil hominids. *Am J Phys Anthropol* 37(S19):65–107. doi:[10.1002/ajpa.1330370605](https://doi.org/10.1002/ajpa.1330370605)
- Scarlsbrick JJ, Morris S (2013) How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *Br J Dermatol* 169(2):260–265. doi:[10.1111/bjd.12403](https://doi.org/10.1111/bjd.12403)
- Schlich E, Schumm M, Schlich M (2010) 3D-Body-Scan als anthropometrisches Verfahren zur Bestimmung der spezifischen Körperoberfläche. *Ernährungs Umschau* 57(4):178–183
- Sendroy J JR, Cecchini LP (1954) Determination of human body surface area from height and weight. *J Appl Physiol* 7(1):1–12
- Shuter B, Aslani A (2000) Body surface area: Du Bois and Du Bois revisited. *Eur J Appl Physiol* 82(3):250–254. doi:[10.1007/s004210050679](https://doi.org/10.1007/s004210050679)
- Tikuisis P, Meunier P, Jubenville CE (2001) Human body surface area: measurement and prediction using three dimensional body scans. *Eur J Appl Physiol* 85(3–4):264–271. doi:[10.1007/s004210100484](https://doi.org/10.1007/s004210100484)
- Wang J, Hihara E (2004) Human body surface area: a theoretical approach. *Eur J Appl Physiol* 91(4):425–428. doi:[10.1007/s00421-003-1011-3](https://doi.org/10.1007/s00421-003-1011-3)
- Wheeler PE (1984) The evolution of bipedality and loss of functional body hair in hominids. *J Hum Evol* 13(1):91–98. doi:[10.1016/S0047-2484\(84\)80079-2](https://doi.org/10.1016/S0047-2484(84)80079-2)

## 4. Genomweite Assoziationsanalyse bezüglich 3D-Körper-Scanner-Maßen

### 4.1 Warum noch eine GWAS zu Körpermaßen?

Die Maße aus der klassischen Anthropometrie und deren Zusammenspiel mit der Genetik wurden bereits in großen Konsortien mit sehr hohen Fallzahlen im sechsstelligen bis gar siebenstelligen Bereich untersucht. Innerhalb des GIANT-Konsortiums zum Beispiel wurden genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zu Körpergröße (Wood et al. 2014), Body Mass Index (BMI) (Locke et al. 2015) und Taille (Shungin et al. 2015) beziehungsweise Taille-Hüfte-Verhältnis mit über 250.000, 340.000 beziehungsweise 225.000 genotypisierten Probanden durchgeführt.

Im Rahmen der 3D-Anthropometrie lassen sich unter Verwendung des Körper-Scanners innerhalb kurzer Zeit eine Vielzahl an Maßen reliabel und valide bestimmen (Kuehnappel et al. 2016). Dies wirft die Frage auf, ob diese detailliertere phänotypische Darstellung zu einem besseren Verständnis der Genetik der Körperentwicklung helfen kann. Dazu soll hier eine erste genomweite Assoziationsanalyse vorgenommen werden.

Die hier zur Verfügung stehenden Fallzahlen stellen zwar nur einen Bruchteil der Stichprobenumfänge aus aktuell publizierten Arbeiten zu Maßen der klassischen Anthropometrie dar, können aber dennoch ausreichen, um erste Hinweise auf neue Loci zu erlangen, welche in sich anschließenden Untersuchungen repliziert werden könnten oder dazu beitragen, dass bekannte genetische Effekte spezifischeren Phänotypen zugeordnet werden können.

Da die Ergebnisse dieser GWAS noch nicht publiziert sind, sollen das methodische Vorgehen und ausgewählte Resultate dieser Analyse im Folgenden ausführlicher dargestellt werden.

### 4.2 Welche Daten stehen zur Verfügung?

Datengrundlage für die genetische Analyse bildet wie bisher die LIFE-Adult-Studie (Loeffler et al. 2015). An dieser Stelle soll nun auch etwas näher auf diese Studie eingegangen werden. LIFE steht für „Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen“. Die Grundpopulation stellt hierbei die Leipziger Bevölkerung im Westen Sachsens mit ihren etwa 550.000 Einwohnern dar. Dabei interessieren typische Krankheiten in der Bevölkerung wie Depression, Diabetes, Allergien oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die Probanden wurden zufällig ausgewählt und per Brief eingeladen. Die 10.000 zufällig ausgewählten Probanden im Alter von 18 bis 79 Jahren wurden von August 2011 bis November 2014 hinsichtlich Prävalenzen, molekularer Marker für verhältnismäßig früh auftretende Krankheiten, genetischer Prädisposition und des Einflusses von Lebensstilfaktoren untersucht. Metabolische und vaskuläre Krankheiten, Herzfunktion, kognitive Beeinträchtigungen, Depression und Allergien standen dabei im Fokus. Dazu absolvierte jeder Proband ein Standardprogramm im Umfang von 5 bis 6 Stunden mit Interviews, Fragebögen, körperlichen Untersuchungen und Probenentnahmen. Die Daten wurden daraufhin in der LIFE-Forschungsdatenbank anonymisiert abgelegt und stehen seitdem für Analysevorhaben zur Verfügung. Genotypisierungsdaten zur Untersuchung der Assoziation zwischen Genotyp und Phänotyp liegen aktuell nach Qualitätskontrolle für 7.669 der 10.000 untersuchten Individuen vor.

## 4.3 Vorbereitungen der GWAS

Zunächst werden die vorliegenden Daten der 3D-Anthropometrie beschrieben. Im Fokus stehen dabei die Datenvollständigkeit und Ausreißerdetektion, die Korrelationsstruktur innerhalb der Daten und darauf aufbauend die Reduktion aller ermittelten Körpermaße auf einige wenige Maße beziehungsweise der Zusammenfassung aller ermittelten Körpermaße zu Gruppen von Maßen mit entsprechenden Repräsentantenmaßen.

### 4.3.1 Fallzahl, Datenvollständigkeit und Ausreißer

Von 10.149 Probanden wurden jeweils 155 Maße mittels 3D-Anthropometrie bestimmt. Bei diesen 1.573.095 Datenpunkten traten 18.813 Fehlwerte auf. Das entspricht 1,2% aller Werte oder im Schnitt 1,85 Fehlwerten pro Proband. Weiterhin wurden mit dem Grubbs Test (Grubbs 1969) über alle Körpermerkmale 1.477 Ausreißer ermittelt. Das sind 0,1% aller Datenpunkte beziehungsweise im Mittel 0,15 Ausreißer pro Proband. Das Signifikanzniveau für die Testentscheidung lag bei 1%. Tendenziell traten Fehlwerte und Ausreißer gehäuft bei einigen wenigen Probanden auf, sodass diese Zahlen weiter zu relativieren und auf Probanden mit besonderen Körpermerkmalen zu verorten sind. Beispielsweise weisen 398 Probanden jeweils 10 oder mehr Fehlwerte auf. Für 90 Probanden wurden jeweils 5 oder mehr Ausreißer detektiert.

### 4.3.2 Korrelation zwischen den Merkmalen

Bei der großen Anzahl an Körpermaßen, die über die 3D-Anthropometrie bestimmt wird, ist die Korrelationsstruktur zu beachten. Im Vergleich zur klassischen Anthropometrie stehen mit der automatisierten Messmethodik deutlich mehr physische Informationen zur Verfügung. Jedoch sind die determinierten Körpermaße nicht in ihrer Gesamtheit unabhängig voneinander. Zum Beispiel ist zu erwarten, dass Längenmaße mit der Körpergröße korrelieren. Um den Mehrwert der 3D-Anthropometrie genau einordnen zu können, wurde die Korrelation zwischen einzelnen Parametern der 3D-Anthropometrie, wie im Folgenden beschrieben, genauer untersucht.

Für einen ersten Überblick eignet sich ein Korrelations-Plot (siehe Abbildung 4). Wie erwartet, weisen sämtliche Längenmaße bezüglich bestimmter Punkte am Körper (unter anderem Kopf, Hals, Taille und Hüfte) sowie Armlängen und Beinlängen starke Korrelationen mit der Körpergröße auf. Zusammenhänge zwischen Umfangmaßen der Taille und Hüfte und auch der Arme und Beine sind ebenfalls in etwas abgeschwächter Form mit der Körpergröße korreliert. Auffallend und überraschend sind die relativ starken negativen Korrelationen zwischen Körpergröße und den Abständen zwischen Taillenhöhe und Hüfthöhe.

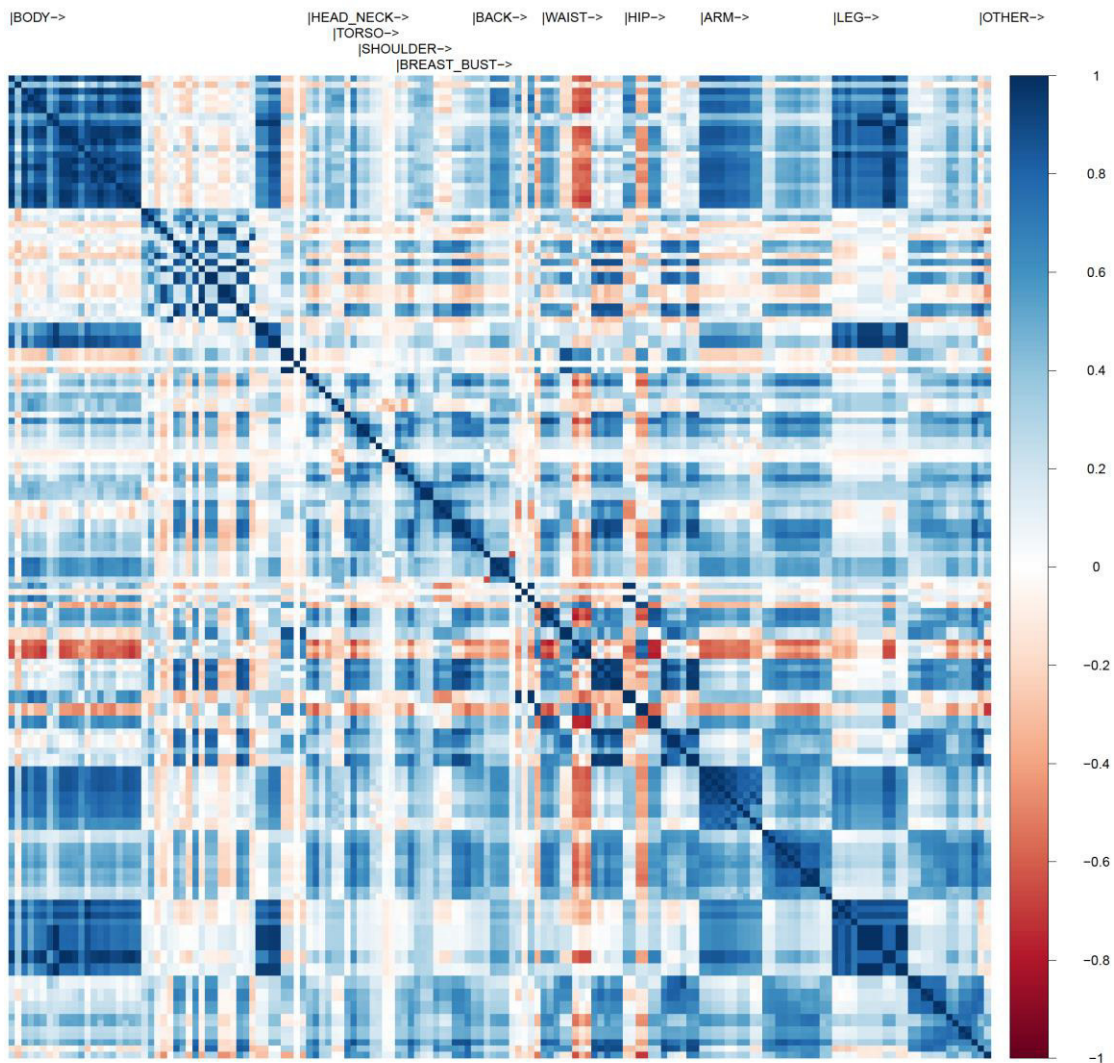


Abbildung 4: Korrelations-Plot. Sortierung gemäß Körperregionen: Gesamtkörper (inklusive Körpergröße, erste Spalte/Zeile), Kopf & Hals, Oberkörper, Schultern, Brust, Rücken, Taille, Hüfte, Arme, Beine und Sonstige. (Auf eine Beschriftung der einzelnen Körpermaße wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet)

Zur Komprimierung der Daten auf die wesentlichen Informationen gemäß der Korrelationsstruktur wurden vier verschiedene Verfahren angewandt: die Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA), die Diskriminanzanalyse der Partiellen Kleinst-Quadrate-Methode (Partial Least Squares – Discriminant Analysis, PLS-DA) bezüglich Geschlecht, Body-Mass-Index und Taille-Körpergröße-Verhältnis, das k-Means-Cluster-Verfahren (k-Means) und die Hierarchische Cluster-Analyse (Hierarchical Clustering, HC). Alle Verfahren sorgen auf unterschiedliche Weise für eine Dimensionsreduktion auf einige wenige Merkmale. Rauschen in den Daten lässt sich damit ebenfalls verringern. Weiterhin vereinfacht sich in der Komplexitätsgrad und die Darstellung der Daten.

### 4.3.3 Hauptkomponentenanalyse

Innerhalb einer PCA erfolgt die Reduzierung der Dimensionen, indem mathematisch gesehen eine Hauptachsentransformation durchgeführt wird. Die resultierenden Hauptkomponenten sind

Linearkombinationen der einzelnen Maße und entsprechen den Koordinatenachsen des neu berechneten Koordinatensystems. Gemäß dem Algorithmus sind die Hauptkomponenten der Stärke nach absteigend geordnet, wobei sich die Stärke über den Anteil der erklärten Varianz quantifizieren lässt. Abbildung 5 zeigt, dass bereits die ersten Hauptkomponenten den Großteil der Varianz erklären.

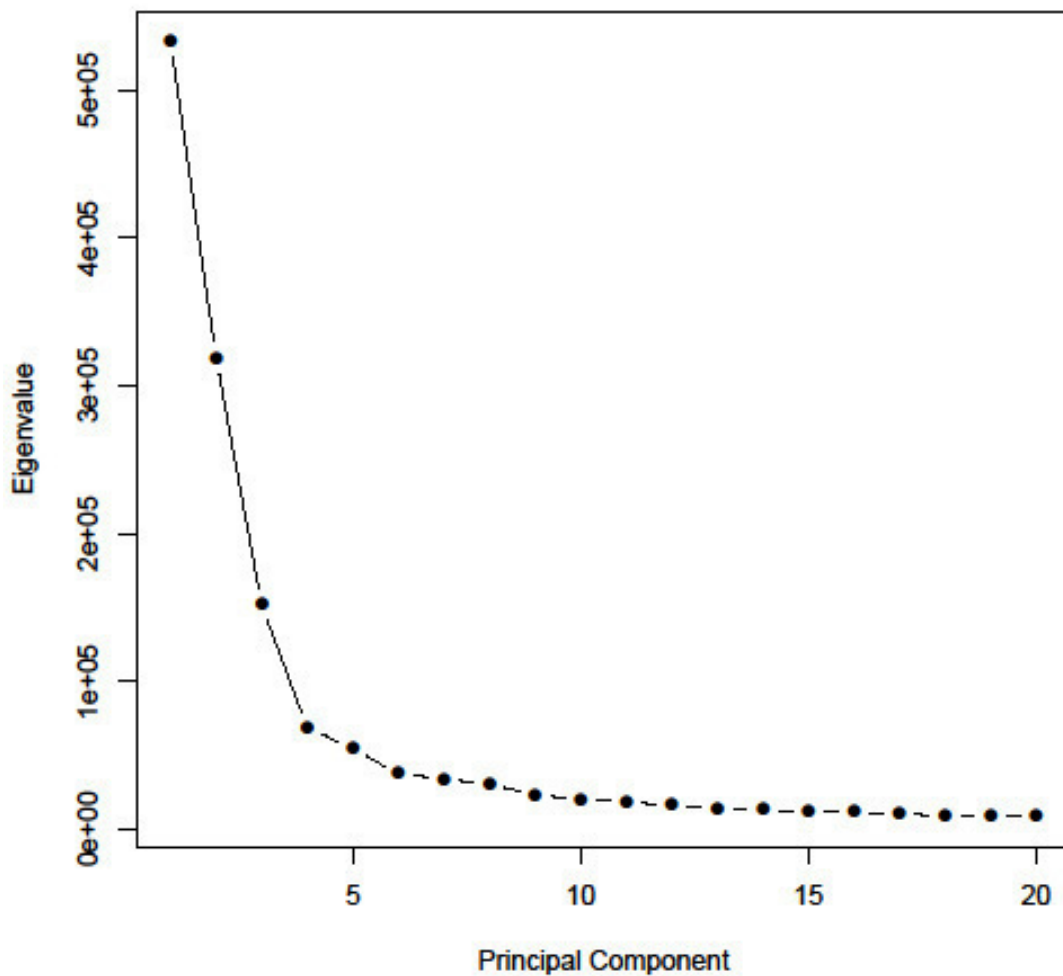


Abbildung 5: Scree-Plot der 20 stärksten Hauptkomponenten. Der „Elbow“ liegt bei der vierten Hauptkomponente.

Nach dem Kaiser-Kriterium (Guttman 1954) (alle Eigenwerte größer oder gleich Eins) würde man die ersten 140 Hauptkomponenten beibehalten. Gemessen am Anteil der erklärten Varianz liegt diese für die ersten 18 Hauptkomponenten erstmals über 90%. Mit Hilfe von Abbildung 5 sind nach „Elbow“-Kriterium (Cattell 1966) („Knickstelle“, ab der die Eigenwerte im Scree-Plot merklich schwächer abfallen) die ersten 3 Hauptkomponenten ausschlaggebend. Das bedeutet, dass sich die tatsächliche Dimension der Daten auf den dreidimensionalen Raum verringern lässt, ohne einen zu großen Informationsverlust zu erleiden. Die entsprechenden Linearkombinationen der Körpermaße erklären den Großteil der Varianz in dem Gesamtdatensatz. Dazu sind in Tabelle 1 für jede der ersten drei Hauptkomponenten die ersten zehn zugehörigen Körpermaße betragsmäßig absteigend entsprechend ihrer Ladungen aufgelistet.

**Tabelle 1: Körpermaße entsprechend der 10 (betragsmäßig) höchsten Ladungen für die 3 stärksten Hauptkomponenten**

1. Hauptkomponente	Ladung	2. Hauptkomponente	Ladung	3. Hauptkomponente	Ladung
Oberkörperumfang	-0,1233	Body Mass Index	-0,1487	Abstand Taillenband zur linken Steißhöhe	0,1931
Körpergewicht	-0,1196	Höhe mittlere Hüfte	-0,1403	Abstand Taillenband zur rechten Steißhöhe	0,1928
linke Armlänge bis zum hinteren Nacken	-0,1164	Abstand Brust zur Vertikalen	-0,1311	Abstand 3D-Taillenband zum rechten Schritt	0,1914
rechte Armlänge bis zum hinteren Nacken	-0,1163	Steißumfang	-0,1302	Abstand Taillenband zum Schritt	0,1912
Nackenhöhe	-0,1163	Abstand vorderes 3D-Taillenband zur Vertikalen	-0,1290	Abstand 3D-Taillenband zum linken Schritt	0,1912
Höhe Bauchumfang	-0,1140	Abstand vorderes Taillenband zur Vertikalen	-0,1290	Abstand Taillenband zum Steiß	0,1843
Höhe obere Taille	-0,1138	Abstand Bauch zur Vertikalen	-0,1280	Abstand Taillenband zum Knie	0,1803
Schrittlänge	-0,1134	oberer Hüftumfang	-0,1266	Abstand Taillenband zur seitlichen Taille	0,1721
Kniehöhe	-0,1132	Hüftumfang	-0,1262	Schrittlänge am Taillenband	0,1677
Steißhöhe	-0,1132	maximaler Bauchumfang	-0,1256	Schrittlänge am Taillenband	0,1677

Die in der klassischen Anthropometrie standardmäßig untersuchten Längenmaße und Umfangmaße beziehungsweise deren Derivate spielen auch hier wieder eine wichtige Rolle. Vor allem Körpermaße bezüglich der Taillenregion treten in den ersten nach Ladung geordneten Hauptkomponenten gehäuft auf.

Damit sind nicht allein reine Umfangmaße gemeint, sondern auch Relationen beziehungsweise Abstände zwischen diversen Maßen in dieser Körperregion. Dies könnte beispielsweise bei weiteren Analysen zur Fettverteilung von Bedeutung sein.

#### 4.3.4 Partielle Kleinste-Quadrate-Methode (Diskriminanzanalyse)

Neben der Dimensionsreduktion soll weiter untersucht werden, wie gut die Charakteristika Geschlecht, BMI und Taille-Körpergröße-Verhältnis (Waist-to-Height Ratio, WHtR) durch die übrigen Körpermaße erklärt werden. Ein Verfahren dafür aus dem Bereich des Überwachten Lernens ist die Partielle Kleinste-Quadrate-Methode. Da die Zielgrößen bezüglich der oben genannten Charakteristika kategoriale Variablen darstellen, führt man hier eine Diskriminanzanalyse (Brereton

und Lloyd 2014) durch. Mittels Regression wird versucht, die Gruppenzugehörigkeit, wie sie durch die bekannten Charakteristika gegeben ist, durch die übrigen Körpermaße zu bestimmen. Für den Grad der Übereinstimmung wird dann die geschätzte Gruppenzugehörigkeit mit der tatsächlichen Gruppenzugehörigkeit verglichen. Tabelle 2 zeigt die Übereinstimmungen für die genannten Merkmale.

**Tabelle 2: Übereinstimmung tatsächliches Geschlecht, BMI, WHtR mit den Vorhersagen durch die übrigen Körpermaße. BMI-Kategorie "Untergewicht" nicht enthalten, da nur 2 Probanden im Datensatz mit einem BMI < 18,5 vorhanden, welche zudem für diese Methode wegen Fehlwerten aus der Analyse herausgenommen wurden**

Geschlecht	BMI Normal- gewicht	BMI Über- gewicht	BMI Adipositas	WHtR Unter- gewicht	WHtR Normal- gewicht	WHtR Über- gewicht	WHtR Adipositas
99,88%	90,19%	86,51%	96,72%	93,92%	83,47%	74,31%	93,15%

Bemerkenswert ist hier, dass adipöse Probanden im Vergleich zu Probanden anderer BMI-Klassen beziehungsweise WHtR-Klassen durch die verbleibenden Körpermaße mit am besten identifiziert werden können. Zum besseren Verständnis sind in Tabelle 3 für die beiden Adipositas-Gruppen nach BMI und WHtR die Maße mit den 10 stärksten Ladungen aufgelistet.

**Tabelle 3: Körpermaße mit den 10 (betragsmäßig) höchsten Ladungen für Probanden mit Adipositas gemäß BMI und WHtR**

BMI – Adipositas	WHtR – Adipositas
Oberkörperbreite an der Taille	Oberkörperumfang
rechter Schulterwinkel	vordere Oberkörperbreite
Brusthöhe	Rechter Schulterwinkel
Abstand Taille zur hinteren oberen Hüfte	Schulterblatthöhe
Schulterblatthöhe	Abstand Nacken zur hinteren mittleren Taille
Abstand Taille zur rechten Steißhöhe	3D-Taillenband
Abstand Taille zur linken Steißhöhe	Abstand Taille zur linken Steißhöhe
Brustumfang	Brustabstand
Abstand Taillenband zur rechten Steißhöhe	maximaler Bauchumfang
Abstand Taillenband zur linken Steißhöhe	Steißumfang

Analog zur PCA wird auch hier deutlich, dass Abstände zwischen einzelnen Körpermaßen eine wichtige Rolle spielen.

#### 4.3.5 Cluster-Verfahren 1: k-Means-Clustering

Eine Möglichkeit, Gruppen von zusammengehörenden Maßen zu finden, ist die Verwendung entsprechender Cluster-Algorithmen. Hier gibt es im Wesentlichen zwei Varianten: Cluster-Algorithmen mit einer vorher festgelegten Anzahl an Clustern (Partitionierende Cluster-Verfahren) und Algorithmen, die keine Spezifizierung der Cluster-Zahl a priori benötigen (Hierarchische Cluster-Verfahren).

Eine sehr bekannte und weit verbreitete Methode stellt das sogenannte „k-Means-Clustering“ (Lloyd 1982) dar. Gemäß der spezifizierten Cluster-Zahl  $k$  werden zu Beginn  $k$  zufällige Cluster-Zentren festgelegt. Anschließend werden alle Datenpunkte dem nächstgelegenen Cluster-Zentrum und damit dem entsprechenden Cluster zugeordnet. Nun werden für jedes Cluster die Cluster-Zentren neu berechnet und die Datenpunkte neu zugeordnet. Diese Schritte wiederholen sich bis ein definiertes Konvergenzkriterium erfüllt ist. Dazu wurde hier der Anteil der erklärten Varianz gewählt. Dieser ergibt sich aus dem Quotienten der Quadratsumme der Abstände der Cluster bezüglich der Cluster-Zentren und der Quadratsumme der Abstände der einzelnen Datenpunkte bezüglich des Gesamtzentrums.

Anwendung dieses Verfahrens auf die Daten aus der Erwachsenenstudie in LIFE liefert als optimale Anzahl an Clustern  $k = 7$  (siehe Abbildung 6).

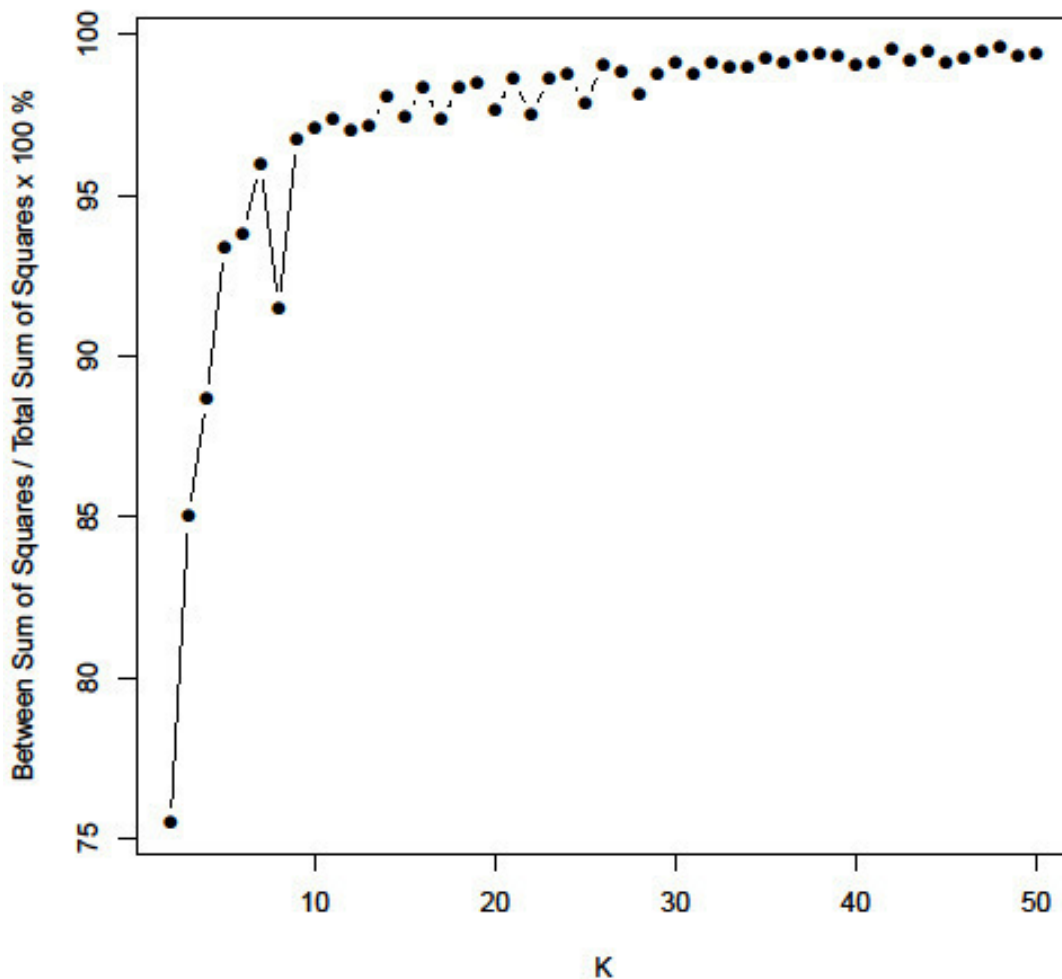


Abbildung 6: Dargestellt ist der Anteil der erklärten Varianz in Abhängigkeit von der Anzahl der Cluster. Der erste Datenpunkt entspricht 2 Clustern bei einer erklärten Varianz von etwa 75,5%. Der Anteil der erklärten Varianz steigt bis zu einer Anzahl von 7 Clustern auf ungefähr 96,5% und fällt bei dem Übergang zu 8 Clustern erstmals

Betrachtet man die einzelnen Cluster, lässt sich für jedes Cluster ein Repräsentantenmaß beziehungsweise ein Maß zur Beschreibung der Gruppe von zusammengehörigen Maßen erkennen.



Für die sieben berechneten Cluster gemäß des k-Means-Cluster-Algorithmus sind dies Schulterbreite (13 Cluster-Elemente), Armumfang (37 Cluster-Elemente), Armdurchmesser (8 Cluster-Elemente), Abstand Taillenband zur Taille (6 Cluster-Elemente), Höhe Taille (39 Cluster-Elemente), Beinumfang (36 Cluster-Elemente) und Schrittlänge (17 Cluster-Elemente). Auch hier wird wieder ersichtlich, dass Abstände zwischen Referenzpunkten zur Taille von Bedeutung sind. Weiterhin bestimmt erwartungsgemäß die Ausbildung des Torsos und der Extremitäten die Gestalt des menschlichen Körpers.

#### 4.3.6 Clusterverfahren 2: Hierarchische Cluster-Analyse

Eine alternative Möglichkeit zur Bestimmung der Cluster stellt die Hierarchische Cluster-Analyse (Johnson 1967) dar. Bei dieser Methode erfolgt keine Festlegung auf eine bestimmte Anzahl an Clustern. Vielmehr entstehen die Cluster durch Zusammenfügen (agglomerativ) beziehungsweise Aufteilen (divisiv) von Clustern. Die konkrete Methode der Hierarchischen Cluster-Analyse gehört demnach auch zu der Gruppe der Hierarchischen Cluster-Verfahren.

In der Praxis wird bei der Hierarchischen Cluster-Analyse aus Gründen der Effizienz so vorgegangen, dass jeder Datenpunkt zunächst sein eigenes Cluster bildet. Gemäß eines definierten Distanzmaßes werden die Cluster nun so lange zusammengeführt, bis alle Datenpunkte zu einem Cluster gehören. Mit Hilfe eines Dendrogramms (Murtagh 1984) lässt sich dann die optimale Anzahl an Clustern ablesen.

Ein Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass keine Kenntnis oder Entscheidung über die Anzahl der Cluster benötigt wird. Die Cluster-Zuweisung erfolgt hierarchisch. Dies hat jedoch den Nachteil, dass einmal zu einem Cluster gehörende Datenpunkte nicht mehr getrennt werden können.

Angewandt auf die Daten aus LIFE-Adult ergeben sich mit Complete-Linkage (maximaler Abstand zwischen den Datenpunkten zweier Cluster) als standardmäßig verwendetes Distanzmaß 9 Cluster (siehe Abbildung 7). Versucht man hier, jedes Cluster durch ein Repräsentantenmaß auszuzeichnen, so erhält man Körpergröße, Nackenhöhe, Schulterhöhe, Armumfang, Abstand Taillenband zur Taille, Höhe Taille, Taille-Hüfte-Verhältnis, Beinumfang und Schrittlänge.

Den bisherigen Ergebnissen folgend finden sich hier diverse Maße des Taillenbereiches, des Oberkörpers, der Extremitäten und auch die Körpergröße wieder.

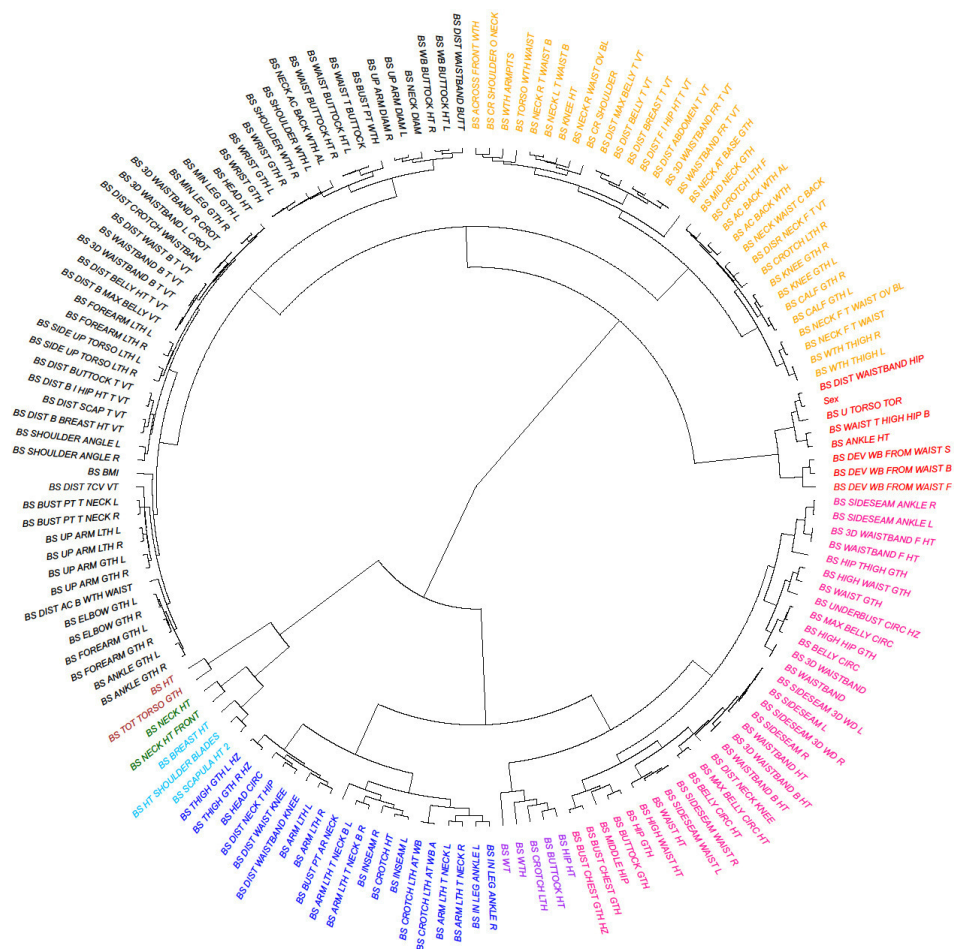


Abbildung 7: Dendrogramm (angeordnet als Kreis) zur Hierarchischen Cluster-Analyse mit Complete-Linkage. Die optimale Anzahl an Clustern liegt bei 9

### 4.3.7 Vergleich

Zur Reduktion der Anzahl der Maße der 3D-Anthropometrie beziehungsweise zur Aggregation dieser Maße zu einer überschaubaren Anzahl an Gruppen von Körpermaßen wurden vier verschiedene Verfahren angewandt. Die PCA versucht über die Korrelationsstruktur in den Daten die Körpermaße auf einige wenige Linearkombinationen der zur Verfügung stehenden Maße einzuschränken. Mittels PLS-DA wurde versucht, diejenigen Körpermaße ausfindig zu machen, welche den größten Einfluss bei der Unterscheidung zwischen den Probanden haben. Das k-Means-Cluster-Verfahren versucht, die Maße der 3D-Anthropometrie nach Vorgabe einer Anzahl von Clustern so zuzuordnen, dass die Varianz innerhalb der Cluster minimiert wird. Die Hierarchische Cluster-Analyse hingegen bildet – unabhängig von der Anzahl der Cluster – Gruppen von ähnlichen Körpermaßen.

Bei Reduzierung der jeweiligen Ergebnisse auf die klassischen (und davon abgeleitete) Körpermaße, ergibt sich die Gegenüberstellung gemäß Tabelle 4.

**Tabelle 4: Körpermaße der 3D-Anthropometrie mit dem jeweils größten, festgestellten Einfluss in den verwendeten Algorithmen zur Dimensionsreduktion (PCA, PLS-DA) beziehungsweise Cluster-Bildung (k-Means, HC)**

PCA	PLS-DA	k-Means	HC
Oberkörperumfang	Oberkörperbreite	Schulterbreite	Körpergröße
Armlänge	Oberkörperumfang	Armumfang	Schulterhöhe
Höhe Bauchumfang	Brusthöhe	Armdurchmesser	Armumfang
Bauchumfang	Brustumfang	Taillenband/Taille	Taillenband/Taille
Taillenhöhe	Taillenband	Schrittlänge	Schrittlänge
Hüftumfang	Bauchumfang	Beinumfang	Beinumfang
Schrittlänge			
Kniehöhe			

Körpermaße der Taillenregion sind in allen Methoden am stärksten vertreten. Für dimensionsreduzierende Methoden (PCA, PLS-DA) sind vor allem Maße des Oberkörpers ausschlaggebend, wohingegen für die Cluster-Algorithmen (k-Means, HC) vorwiegend Maße der Extremitäten in den Clustern dominieren.

#### 4.4 Was genau passiert bei einer GWAS?

Für die Durchführung einer GWAS bedarf es einer Vielzahl von Analyseschritten. Die Genotypisierung erfolgte in LIFE-Adult mittels der Microarray-Technologie Axiom Genome-Wide CEU 1 Array Plate (Affymetrix, Santa Clara, Kalifornien, USA) mit 587.352 Einzelnukleotidpolymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs). Das Calling erfolgte mittels der Software Affymetrix Power Tools (APT) (Version 1.20.6).

##### 4.4.1 Qualitätskontrolle

Zum Zeitpunkt der Analyse lagen gemäß der Anzahl der genotypisierten Probanden 8.048 CEL-Dateien vor.

Für diese wurden zunächst die Sample Dish-QC-Werte (Quality Control, Qualitätskontrolle, gefordert:  $\geq 0,82$ , gefiltert: 25, übrig: 8.023) berechnet und entsprechend gefiltert. Anschließend wurden Duplikate (Mehrfachmessungen, gefiltert: 132, übrig: 7.891) entfernt. Im Rahmen eines ersten Callings (Teilmenge mit 20.000 SNPs) wurde der Sample-Call-Rate-Filter (Anteil gültiger Werte pro Proband, gefordert:  $\geq 0,97$ , gefiltert: 91, übrig: 7.800) angewendet. Danach erfolgte die Untersuchung der Plattenassoziation (Weist ein SNP für eine Platte systematische Effekte auf?, gefordert:  $p \geq 10^{-7}$ , gefiltert: 0, übrig: 7.800).

Nach dem finalen Calling erfolgte die Qualitätskontrolle für alle 587.352 SNPs. Dafür wurden folgende Filter eingesetzt: SNP-Call-Rate (Anteil gültiger Werte pro SNP, gefordert:  $\geq 0,95$ ,  $\geq 0,998$  (für Top-SNPs)), FLD (Fisher's Linear Discriminant, Fishersche Diskriminanzfunktion, gefordert:  $\geq 3,6$ ), HetSO (Heterozygous Cluster Strength Offset, Heterozygoten-Cluster-Intensität, gefordert:  $\geq -0,1$ ), HomRO (Homozygote Ratio Offset, Homozygoten-Verhältnis, gefordert:  $\geq 0,6$  (für 1 Cluster),  $\geq 0,3$  (für 2 Cluster),  $\geq -0,9$  (für 3 Cluster)) und HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium, Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, gefordert:  $p \geq 10^{-6}$ ).

Daraufhin wurde erneut die Sample-Call-Rate bestimmt (gefiltert: 0, übrig: 7.800). Anschließend erfolgten die Überprüfung der Geschlechtszuordnung (gefiltert: 6, übrig: 7.794) und die

Verwandtschaftsanalyse (gefiltert: 10, übrig: 7.784). Nach der Hauptkomponentenanalyse (gefiltert: 37, übrig: 7.747) wurden in einem vorletzten Schritt die Kontrollen entfernt (gefiltert: 78, übrig: 7.669).

Schließlich erfolgte die finale Filterung der SNPs nach SNP-Call-Rate, FLD, HetSO, HomRO, MAF (Minor Allele Frequency, Häufigkeit des seltensten Allels, gefordert:  $> 0$ ), HWE und Plattenassoziation. Am Ende standen nach Qualitätskontrolle noch 541.977 SNPs zur Verfügung.

#### 4.4.2 Imputation

Eine Möglichkeit, die Teststärke der Assoziationsstudie zu erhöhen, stellt die Imputation dar. Anhand der Korrelationsstruktur des Genoms und der Referenzdatenbank „1000 Genomes Project“ (Auton et al. 2015) mit vollständig genotypisierten Individuen (HG19-Referenz-Panel) ließen sich Werte für nicht in der Studie gemessene SNPs schätzen. Mittels Imputation über die Software IMPUTE2 (Version 2.3.2) konnte der Datensatz auf 85.063.807 SNPs vergrößert werden. Damit sind die Daten für die eigentliche Assoziationsanalyse vorbereitet.

#### 4.4.3 Statistische Tests

Der Zusammenhang zwischen 3D-Phänotypen und SNPs wurde mittels linearer Regression unter Annahme eines additiven Modells, adjustiert auf das Geschlecht, untersucht. Als Zielgrößen wurden die 155 verwendeten Maße des 3D-Körper-Scanners betrachtet. Für die GWAS wurden alle SNPs mit einer MAF von 1% oder weniger entfernt. Der minimale, geforderte Info-Score für die Top-Liste liegt für jeden SNP bei 0,8. Jeder der verbleibenden SNPs wurde nun auf Assoziation untersucht, indem der Regressionskoeffizient zur SNP-Variable gegen Null getestet wurde. Entsprechend der großen Anzahl an SNPs und dem folgend der vielen durchzuführenden Tests auf ein und demselben Datensatz mussten die erhaltenen p-Werte noch adjustiert werden. p-Werte kleiner gleich  $5 \times 10^{-8}$  gelten gemäß Adjustierung als genomweit signifikant (Risch und Merikangas 1996).

Für die Durchführung einer GWAS steht innerhalb der Arbeitsgruppe „Genetische Statistik“ um Prof. Dr. Markus Scholz am Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig eine eigens in R (Ihaka und Gentleman 1996) programmierte GWAS-Pipeline zur Verfügung. Innerhalb dieser Pipeline ist eine Vielzahl an automatisierten Analyseschritten integriert. Abbildung 8 soll einen kurzen Überblick über die Analyse-Pipeline geben, wobei an dieser Stelle auf detailliertere Ausführungen verzichtet werden soll.

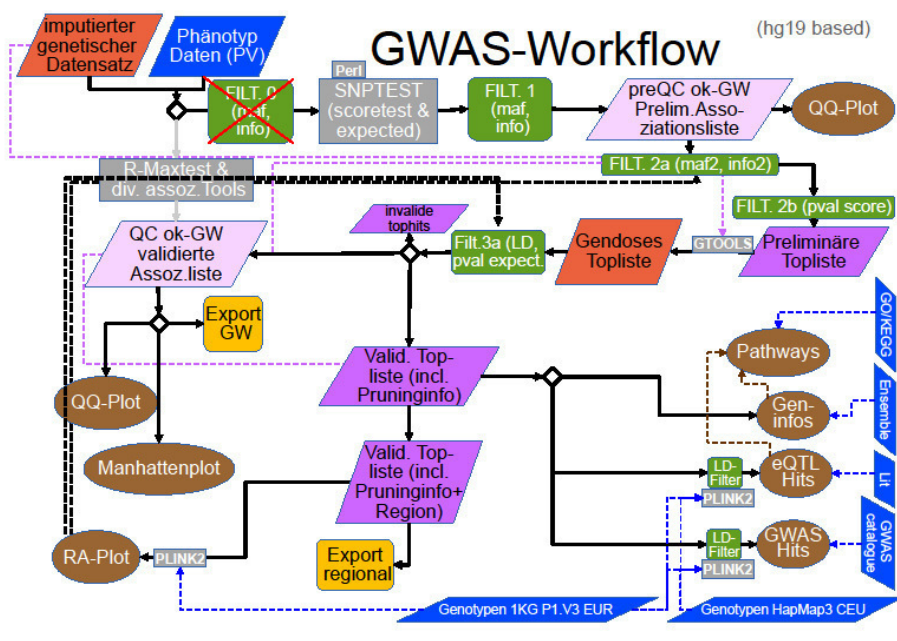


Abbildung 8: Ablaufplan einer GWAS nach Vorgabe der AG Genetische Statistik (Prof. Dr. Markus Scholz)

## 4.5 Ergebnisse der GWAS

Eine erste Übersicht der Resultate aus den genomweiten Assoziationstests ist durch Abbildung 9 gegeben.

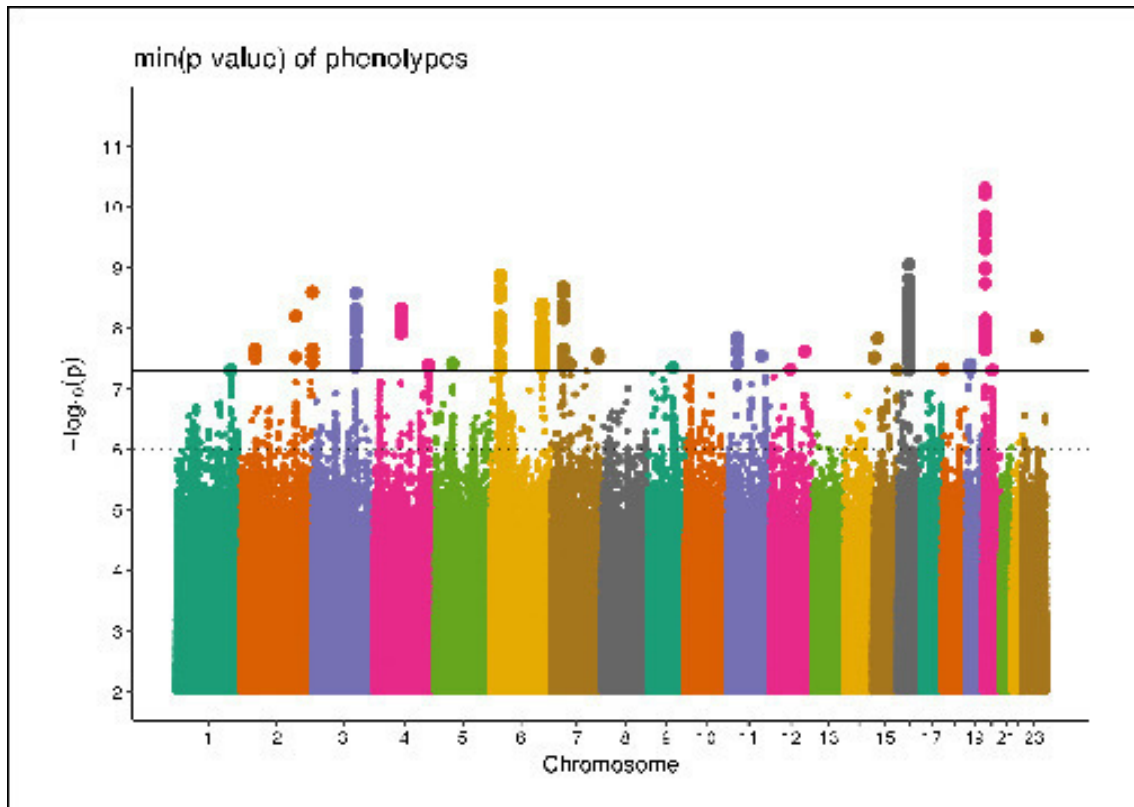


Abbildung 9: Manhattan-Plot. Dargestellt ist für jeden SNP der minimale p-Wert bezüglich aller Phänotypen. Die durchgezogene Linie entspricht genomweiter Signifikanz mit umgerechnet  $5 \times 10^{-8}$ . Die gepunktete Linie markiert mögliche Kandidaten-SNPs mit einer Signifikanz von mindestens  $1 \times 10^{-6}$ . Insgesamt konnten 310 signifikante SNPs determiniert werden. Davon sind 40 tag-SNPs an 27 verschiedenen Loci.

In einem nächsten Schritt erfolgt die Auswertung der Top-Liste. Hier sind alle auf Assoziation getesteten SNPs mit zahlreichen Informationen aufgelistet. Dazu gehören zum Beispiel zugehöriges Chromosom und Chromosomenposition, nächstgelegene Gene, bezugnehmende GWAS-Publikationen, Pathways verschiedener Ontologien (KEGG, Reactome, DOSE, GO) und kleinster p-Wert bezüglich aller untersuchten Phänotypen mit dem zugehörigen Phänotyp. Dabei schränkt man üblicherweise die Top-Liste ein. Gefiltert wird auf sogenannte „tag-SNPs“, welche in starkem LD mit umliegenden SNPs und diejenigen mit der stärksten Assoziation sind. Außerdem wird auf genomweit signifikante SNPs gefiltert, das heißt SNPs mit p-Werten kleiner oder gleich  $5 \times 10^{-8}$  betrachtet.

Assoziierte Phänotypen gemäß der durchgeführten GWAS sind Körpergröße, vordere Halshöhe, Oberkörperverdrehung, seitliche Oberkörperlänge, Schulterbreite, Schulterbreite (über Nacken), Brustumfang, Rückenbreite (Achsel), Höhe Bauchumfang, maximaler Bauchumfang, Hüfthöhe, Armlänge (bis Hals), Armlänge (bis Nacken), Oberarmlänge, Oberarmumfang, Oberarmdurchmesser, Kniehöhe, Knieumfang, Schrittlänge, Seitennaht (Taille), Knöchelumfang, Abstand Hals zum Knie, Abstand Taillenband zur Taille, Abstand Taillenband zum Steiß, Abstand Taille zur Hüfte/Oberschenkel, Abstand hintere Taille zur oberen Hüfte, Abstand Brust zur Vertikalen und Abstand Steiß zur Vertikalen.

Aus der Ergebnistabelle wird ebenfalls ersichtlich, ob es bereits Publikationen zu dem entsprechenden SNP gibt. Eigene Recherchen sind jedoch unerlässlich. Hierfür bieten sich verschiedene Plattformen an, zum Beispiel „Coremine“ oder „GeneCards“.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nur auf Assoziationen zu Körpermaßen der 3D-Anthropometrie eingegangen werden, für die es entsprechende äquivalente Maße in der klassischen Anthropometrie gibt. Ein entsprechender Ausschnitt der Ergebnisse findet sich in Tabelle 5.

**Tabelle5: SNP – Single Nucleotide Polymorphism (Einzelnukleotidpolymorphismus), Info – Informationsqualität imputierter SNPs gemäß IMPUTE2, Min – minores Allel, Maj – majores Allel, MAF – Minor Allele Frequency (minore Allelfrequenz),  $\beta$  – Beta-Koeffizient, SE – Standard Error (Standardfehler), ZBTB38 – Zinc Finger And BTB Domain Containing 38, SLC17A4 – Solute Carrier Family 17 Member 4, ATP10A – ATPase Phospholipid Transporting 10A (Putative)**

Merkmal/SNP	Chromosom/ Position	Gen	Info	Min/ Maj	MAF	$\beta$ (SE)	p
Körpergröße/ rs7624084	3/ 141093285	ZBTB38 (0 kb)	0,989	C/T	0,408	-0,705 (0,12)	2,66 x 10 <sup>-9</sup>
Oberarmlänge/ rs7749149	6/ 25781139	SLC17A4 (0 kb)	0,999	A/G	0,285	0,191 (0,03)	2,74 x 10 <sup>-8</sup>
Oberarmumfang/ rs8031559	15/ 25960346	ATP10A (0 kb)	0,957	C/T	0,273	-0,324 (0,06)	3,04 x 10 <sup>-8</sup>

Die Verteilungen der p-Werte für die drei Körpermaße Körpergröße ( $\lambda = 1,0349$ ), Oberarmlänge ( $\lambda = 1,0307$ ) und Oberarmumfang ( $\lambda = 1,0116$ ) deuten nicht auf eine Inflation der Teststatistiken hin. Somit kann davon ausgegangen werden, dass keine Stratifikation innerhalb der untersuchten Population vorliegt.

Regionale Assoziationssplots zu den in Tabelle 10 aufgeführten Loci sind in den Abbildungen 10-12 dargestellt.

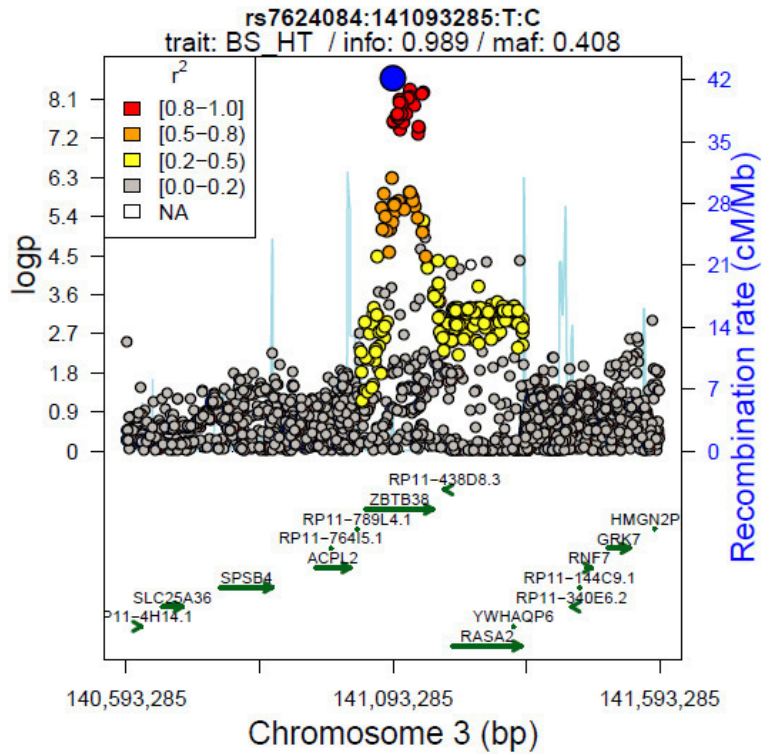


Abbildung 10: Regional Association-Plot für rs7624084 auf Chromosom 3 in ZBTB38 für Körpergröße

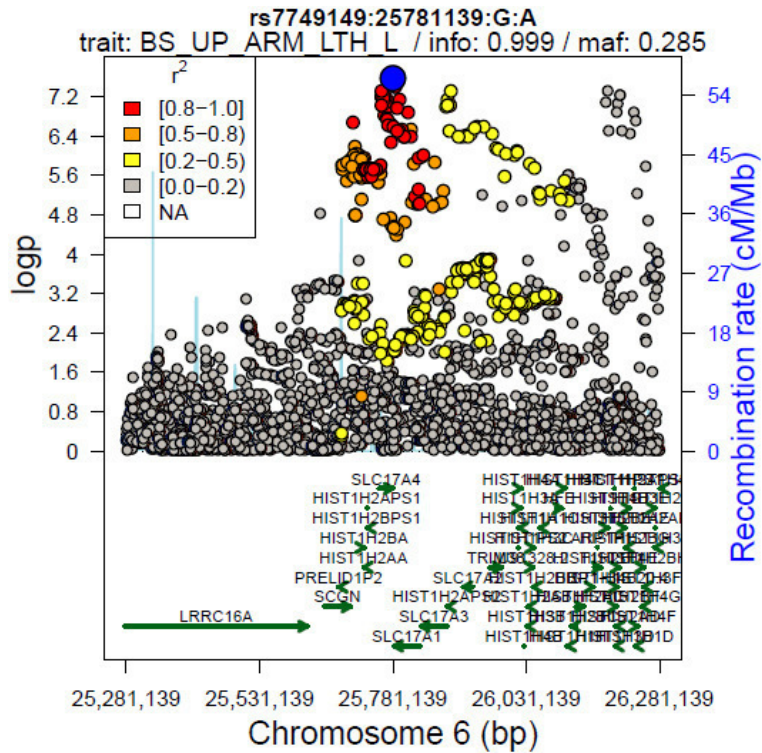


Abbildung 11: Regional Association-Plot für rs7749149 auf Chromosom 6 in SLC17A4 für Oberarmlänge



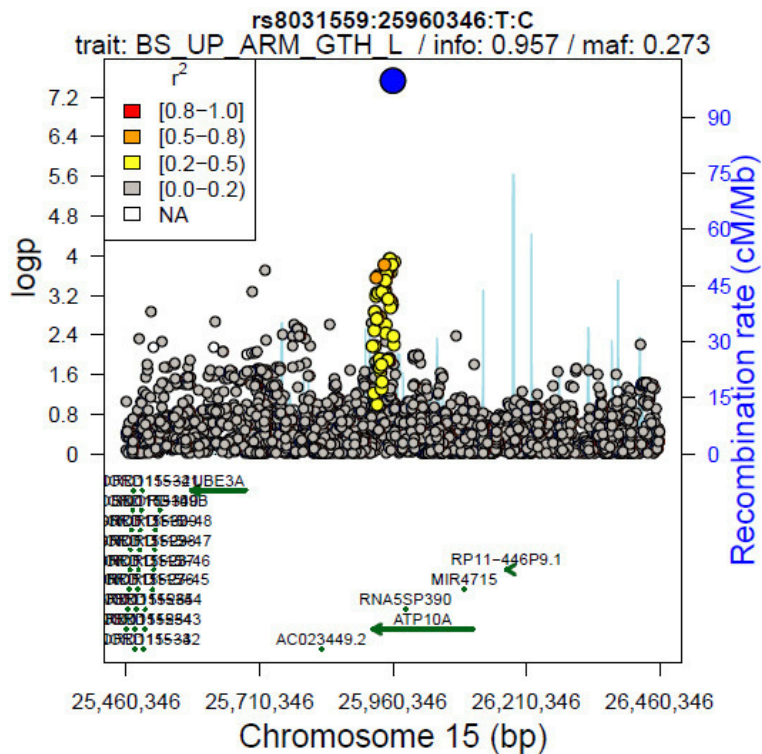


Abbildung 12: Regional Association-Plot für rs8031559 auf Chromosom 15 in ATP10A für Oberarmumfang

Bei ZBTB38 handelt es sich um ein bekanntes Gen zur Körpergröße (Weedon et al. 2008). Zusammenhänge zu Prostatakarzinom (Kote-Jarai et al. 2011), Brustkarzinom (Michailidou et al. 2017), Multiple Sklerose (Beecham et al. 2013), Morbus Crohn (Liu et al. 2015), Blutdruck (Surendran et al. 2016), Kurzsichtigkeit (Pickrell et al. 2016) und Prionkrankheiten (Mead et al. 2012) konnten ebenfalls nachgewiesen werden.

Für SLC17A4 wurden bereits Assoziationen zu Intima-Media-Dicke und Plaque (Bis et al. 2011), Lungenkarzinom (McKay et al. 2017), Blut-Metabolit-Spiegel (Shin et al. 2014), Autismus-Spektrum-Störung/Schizophrenie (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium 2017) und Neurofibrile Verwicklungen (Beecham et al. 2014) aufgezeigt.

Zu ATP10A existieren Hinweise bezüglich eines Zusammenhangs zu Angelman-Syndrom (Meguro et al. 2001), Herzhypertrophie (Parsa et al. 2011), Obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (Cade et al. 2016) und Insulinresistenz (Irvin et al. 2011).

Eine GWAS allein kann nur Hinweise auf mögliche Zusammenhänge geben. Solche „Kandidaten“ müssen durch Replikationen, also wiederholte Assoziationsanalysen in anderen Kohorten – gegebenenfalls dann auch nur mit den Kandidaten-SNPs aus der ersten GWAS – bestätigt werden. Erst dann kann von empirisch nachgewiesener Assoziation gesprochen werden. Zur Klärung der Richtung des Zusammenhangs bedarf es anschließend an Kausalitätsanalysen (Pearl 2009).

## 5. Zusammenfassung

In der Epidemiologie spielen Körpermaße eine wichtige Rolle als Indikatoren für häufig vorkommende Zivilisationskrankheiten wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes. Dabei fungieren die Körpermaße sowohl als Kovariablen als auch als Zielgrößen. Die Vermessung von Hand ist dabei als Goldstandard etabliert. In großen epidemiologischen Studien ist dies aufgrund des Aufwandes nur für wenige Maße möglich. Betrachtet werden häufig Körpergröße, Körpergewicht, Oberarmlänge, Oberarmumfang, Taillenumfang, Hüftumfang, Oberschenkellänge, Oberschenkelumfang und Wadenumfang. Für viele dieser Maße beziehungsweise davon abgeleiteter Größen existieren bereits genomweite Assoziationsstudien, wie zum Beispiel innerhalb des GIANT-Konsortiums zu Körpergröße (Wood et al. 2014), Body Mass Index (Locke et al. 2015) und Taille, Hüfte und Taille-Hüfte-Verhältnis (Shungin et al. 2015).

Ziel dieser Arbeit war es, die 3D-Anthropometrie über den Körper-Scanner als neue Messmethode zu etablieren. Dazu stand das ANTHROSCAN VITUS XXL SYSTEM, bestehend aus dem Körper-Scanner VITUS XXL und der Software ANTHROSCAN BASIS von dem Unternehmen Human Solutions zur Verfügung. Die Körper-Scanner-Software bestimmt gemäß DIN EN ISO 20685 standardmäßig über 150 Maße mit der Möglichkeit der Hinzunahme weiterer Körpermaße.

Das Hauptaugenmerk lag auf der Untersuchung der Messgenauigkeit der neuen Körper-Scanner-Methode. Dies beinhaltete zunächst die Analyse der Übereinstimmung von Mehrfachmessungen durch den Körper-Scanner. Dazu wurden sowohl Intra-Beobachter-Reliabilitäten als auch Inter-Beobachter-Reliabilitäten bestimmt. Zur Quantifizierung der Konkordanz wurde der Overall Concordance Correlation Coefficient verwendet. Diese Ergebnisse wurden mit denen aus der klassischen Anthropometrie verglichen. Für beide Messmethoden konnten dabei – bis auf wenige Ausnahmen für die 3D-Anthropometrie – sehr gute Ergebnisse ermittelt werden. Zu den Ausnahmen zählen vordere Nackenhöhe, Abstand Steiß zur Vertikalen (imaginäre vertikale Referenzebene im Scan-Bild), Oberkörperverdrehung, seitliche Oberkörperlänge, Schulterbreite, Schulterwinkel, vordere Oberkörperbreite, Achselhöhlenabstand und Abstand Taillenband zur hinteren oberen Hüfte.

Im Anschluss daran erfolgt die Untersuchung der Validität, das heißt der Vergleich der manuellen mit der automatisierten Messung. Dazu wurde zunächst zu jedem Körpermaß der klassischen Anthropometrie mindestens ein Körpermaß aus der 3D-Anthropometrie zugeordnet. Dies war bis auf die Oberschenkellänge für alle Maße möglich. Zur Bestimmung der Oberschenkellänge innerhalb der 3D-Anthropometrie wurden verschiedene Differenzen zweier passender verfügbarer Maße aus der Körper-Scanner-Software gebildet. Die Konkordanz wurde ebenfalls über den Overall Concordance Correlation Coefficient bestimmt. Im Rahmen dieser Untersuchung stellte sich heraus, dass teilweise starke systematische Abweichungen zwischen den Messungen aus der klassischen Anthropometrie und den Messungen aus der 3D-Anthropometrie vorlagen. Vermutlich erfolgten durch die für die Laser-Messung benötigte aber für die eigentliche Messung eher ungünstige Haltung automatische Anpassungen durch die Körper-Scanner-Software. Daraufhin wurde eine Korrektur der Messwerte der 3D-Anthropometrie vorgenommen, indem die Messungen um die mittlere Abweichung zwischen manueller und automatisierter Messung bereinigt wurden. Die resultierenden Übereinstimmungen liegen alle im guten bis sehr guten Bereich.

Die benötigte Zeit war bei beiden Messmethoden in etwa gleich, mit leichten Vorteilen bei der klassischen Vermessung von Hand. Bezüglich Akzeptanz schnitt die Vermessung mittels 3D-Anthropometrie marginal besser ab.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass der Körper-Scanner zur Bestimmung der Körpermaße eine reliable und valide Alternative zum Goldstandard mit händischer Vermessung darstellt. Lediglich einem kleinen Teil der Maße aus der automatisierten Messung sollte besondere Aufmerksamkeit gegeben werden, da deren Ermittlung durch schwer zu lokalisierende Referenzpunkte zum Teil ungenau erfolgt.

Darauf aufbauend wurde untersucht, wie gut sich aus den bestehenden Körper-Scanner-Maßen Derivate bilden lassen. Dies wurde am Beispiel der Körperoberfläche als zweidimensionales Objekt analysiert. Dabei erfolgten zunächst auch wieder Reliabilitätsuntersuchungen bezüglich Intra-Beobachter-Reliabilität und Inter-Beobachter-Reliabilität. Die berechneten Werte gemäß Overall Concordance Correlation Coefficient lagen beide im sehr guten Bereich.

Zur Bestimmung der Körperoberfläche werden im Alltag empirische Formeln zur Schätzung der Körperoberfläche über Körpergröße und Körpergewicht herangezogen. Dementsprechend wurde, unter der Annahme der validen Bestimmung der Körperoberfläche über den Körper-Scanner, diese tatsächliche Oberfläche mit der geschätzten Oberfläche aus den empirischen Formeln verglichen. Die Ergebnisse waren überraschend gut. Selbst Oberflächenformeln, die schon vor einigen Jahrzehnten aufgestellt wurden, lieferten gute Approximationen für die Körperoberfläche. Insgesamt hervorzuheben sind die Formeln nach Fujimoto & Watanabe, Shuter & Aslani und Sendroy & Cecchini.

Dennoch war es über Reparametrisierung mit den vorliegenden Daten möglich, eine Verbesserung der Oberflächenschätzung durch empirische Formeln mit Körpergröße und Körpergewicht zu erreichen. Entsprechende Formeln wurden entsprechend zur weiteren Anwendung vorgeschlagen.

Da die Bestimmung von Körpermaßen durch die händische Vermessung bisher nur auf einige wenige Maße beschränkt war, existieren folglich auch nur für diese Phänotypen Resultate aus genetischen Assoziationsanalysen. Dies betrifft vor allem die Körpergröße, den Body Mass Index und das Taille-Hüfte-Verhältnis. Durch Ermittlung von mehr als dem Zehnfachen der bisher üblichen Maße, können nun auch genomweite Assoziationsstudien bezüglich dieser Körpermaße durchgeführt werden. Dies erfolgte hier für die über 150 Körpermaße der knapp 7.500 vermessenen und genotypisierten LIFE-Adult-Probanden.

Zunächst wurden die Daten hinsichtlich ihrer Korrelationsstruktur analysiert. Jeder Proband lässt sich über die etwa 150 Maße charakterisieren, welche jedoch Korrelationen untereinander aufweisen. Dementsprechend war es erforderlich, diese Korrelationsstruktur zu untersuchen und gegebenenfalls eine Dimensionsreduktion beziehungsweise eine Einteilung in Gruppen von Körpermaßen vorzunehmen. Es zeigte sich, dass sich die knapp 150 Körpermaße in weniger als zehn Gruppen zusammenfassen lassen. Auf der Suche nach einem Referenzmaß für jede Gruppe fiel auf, dass bisher im Rahmen der klassischen Anthropometrie nicht betrachtete Maße eine beachtenswerte Rolle spielen. Dazu zählen Abstand Taillenband zur Taille, Höhe Taille, Schulterbreite aber auch Armumfang, Armdurchmesser, Beinumfang und beispielsweise Schrittlänge.

Im Rahmen der genomweiten Assoziationsanalyse wurden in dieser Arbeit einige ausgewählte Resultate derjenigen Körpermaße der 3D-Anthropometrie präsentiert, für welche es ein passendes Äquivalent in der klassischen Anthropometrie gibt. Dabei konnten genomweit signifikante Assoziationen für Körpergröße, Oberarmlänge und Oberarmumfang festgestellt werden. Eine Publikation mit den vollständigen Ergebnissen zu den untersuchten 3D-Körpermaßen wird folgen und könnte der Beginn für weitere Untersuchungen mit größerer Fallzahl zur Replikation sein beziehungsweise für Kausalitätsanalysen dienen.

## Literaturverzeichnis

- Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium (2017): Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. In: *Molecular autism* 8, S. 21. DOI: 10.1186/s13229-017-0137-9.
- Auton, Adam; Brooks, Lisa D.; Durbin, Richard M.; Garrison, Erik P.; Kang, Hyun Min; Korbel, Jan O. et al. (2015): A global reference for human genetic variation. In: *Nature* 526 (7571), S. 68–74. DOI: 10.1038/nature15393.
- Barnhart, Huiman X.; Haber, Michael; Song, Jingli (2002): Overall concordance correlation coefficient for evaluating agreement among multiple observers. In: *Biometrics* 58 (4), S. 1020–1027.
- Beecham, Ashley H.; Patsopoulos, Nikolaos A.; Xifara, Dionysia K.; Davis, Mary F.; Kempainen, Anu; Cotsapas, Chris et al. (2013): Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. In: *Nature genetics* 45 (11), S. 1353–1360. DOI: 10.1038/ng.2770.
- Beecham, Gary W.; Hamilton, Kara; Naj, Adam C.; Martin, Eden R.; Huentelman, Matt; Myers, Amanda J. et al. (2014): Genome-Wide Association Meta-analysis of Neuropathologic Features of Alzheimer's Disease and Related Dementias. In: *PLoS Genet* 10 (9), e1004606. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004606.
- Bis, Joshua C.; Kavousi, Maryam; Franceschini, Nora; Isaacs, Aaron; Abecasis, Gonçalo R.; Schminke, Ulf et al. (2011): Meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE consortium identifies common variants associated with carotid intima media thickness and plaque. In: *Nature genetics* 43 (10), S. 940–947. DOI: 10.1038/ng.920.
- Brereton, Richard G.; Lloyd, Gavin R. (2014): Partial least squares discriminant analysis. Taking the magic away. In: *J. Chemometrics* 28 (4), S. 213–225. DOI: 10.1002/cem.2609.
- Cade, Brian E.; Chen, Han; Stilp, Adrienne M.; Gleason, Kevin J.; Sofer, Tamar; Ancoli-Israel, Sonia et al. (2016): Genetic Associations with Obstructive Sleep Apnea Traits in Hispanic/Latino Americans. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 194 (7), S. 886–897. DOI: 10.1164/rccm.201512-2431OC.
- Cattell, R. B. (1966): The Scree Test For The Number Of Factors. In: *Multivariate behavioral research* 1 (2), S. 245–276. DOI: 10.1207/s15327906mbr0102\_10.
- Glock, Fabian; Vogel, Mandy; Naumann, Stephanie; Kuehnappel, Andreas; Scholz, Markus; Hiemisch, Andreas et al. (2017): Validity and intraobserver reliability of three-dimensional scanning compared with conventional anthropometry for children and adolescents from a population-based cohort study. In: *Pediatric research* 81 (5), S. 736–744. DOI: 10.1038/pr.2016.274.
- Grubbs, Frank E. (1969): Procedures for Detecting Outlying Observations in Samples. In: *Technometrics* 11 (1), S. 1–21. DOI: 10.1080/00401706.1969.10490657.
- Guttman, Louis (1954): Some necessary conditions for common-factor analysis. In: *Psychometrika* 19 (2), S. 149–161. DOI: 10.1007/BF02289162.
- Huxley, R.; Mendis, S.; Zheleznyakov, E.; Reddy, S.; Chan, J. (2010): Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. In: *European journal of clinical nutrition* 64 (1), S. 16–22. DOI: 10.1038/ejcn.2009.68.
- Ihaka, Ross; Gentleman, Robert (1996): R. A Language for Data Analysis and Graphics. In: *Journal of Computational and Graphical Statistics* 5 (3), S. 299. DOI: 10.2307/1390807.

- Irvin, Marguerite R.; Wineinger, Nathan E.; Rice, Treva K.; Pajewski, Nicholas M.; Kabagambe, Edmond K.; Gu, Charles C. et al. (2011): Genome-Wide Detection of Allele Specific Copy Number Variation Associated with Insulin Resistance in African Americans from the HyperGEN Study. In: *PLoS one* 6 (8), e24052. DOI: 10.1371/journal.pone.0024052.
- Johnson, Stephen C. (1967): Hierarchical clustering schemes. In: *Psychometrika* 32 (3), S. 241–254. DOI: 10.1007/BF02289588.
- Kote-Jarai, Zsofia; Olama, Ali Amin Al; Giles, Graham G.; Severi, Gianluca; Schleutker, Johanna; Weischer, Maren et al. (2011): Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. In: *Nature genetics* 43 (8), S. 785–791. DOI: 10.1038/ng.882.
- Kuehnappel, Andreas; Ahnert, Peter; Loeffler, Markus; Broda, Anja; Scholz, Markus (2016): Reliability of 3D laser-based anthropometry and comparison with classical anthropometry. In: *Scientific reports* 6, S. 26672. DOI: 10.1038/srep26672.
- Kuehnappel, Andreas; Ahnert, Peter; Loeffler, Markus; Scholz, Markus (2017): Body surface assessment with 3D laser-based anthropometry. Reliability, validation, and improvement of empirical surface formulae. In: *European journal of applied physiology* 117 (2), S. 371–380. DOI: 10.1007/s00421-016-3525-5.
- Liu, Jimmy Z.; van Sommeren, Suzanne; Huang, Hailiang; Ng, Siew C.; Alberts, Rudi; Takahashi, Atsushi et al. (2015): Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. In: *Nature genetics* 47 (9), S. 979–986. DOI: 10.1038/ng.3359.
- Lloyd, S. (1982): Least squares quantization in PCM. In: *IEEE Trans. Inform. Theory* 28 (2), S. 129–137. DOI: 10.1109/TIT.1982.1056489.
- Locke, Adam E.; Kahali, Bratati; Berndt, Sonja I.; Justice, Anne E.; Pers, Tune H.; Day, Felix R. et al. (2015): Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. In: *Nature* 518 (7538), S. 197–206. DOI: 10.1038/nature14177.
- Loeffler, Markus; Engel, Christoph; Ahnert, Peter; Alfermann, Dorothee; Arelin, Katrin; Baber, Ronny et al. (2015): The LIFE-Adult-Study. Objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. In: *BMC public health* 15, S. 691. DOI: 10.1186/s12889-015-1983-z.
- McKay, James D.; Hung, Rayjean J.; Han, Younghun; Zong, Xuchen; Carreras-Torres, Robert; Christiani, David C. et al. (2017): Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. In: *Nature genetics* 49 (7), S. 1126–1132. DOI: 10.1038/ng.3892.
- Mead, Simon; Uphill, James; Beck, John; Poulter, Mark; Campbell, Tracy; Lowe, Jessica et al. (2012): Genome-wide association study in multiple human prion diseases suggests genetic risk factors additional to PRNP. In: *Human molecular genetics* 21 (8), S. 1897–1906. DOI: 10.1093/hmg/ddr607.
- Meguro, M.; Kashiwagi, A.; Mitsuya, K.; Nakao, M.; Kondo, I.; Saitoh, S.; Oshimura, M. (2001): A novel maternally expressed gene, ATP10C, encodes a putative aminophospholipid translocase associated with Angelman syndrome. In: *Nature genetics* 28 (1), S. 19–20. DOI: 10.1038/88209.
- Michailidou, Kyriaki; Lindström, Sara; Dennis, Joe; Beesley, Jonathan; Hui, Shirley; Kar, Siddhartha et al. (2017): Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. In: *Nature* 551 (7678), S. 92–94. DOI: 10.1038/nature24284.

- Murtagh, Fionn (1984): Counting dendrograms. A survey. In: *Discrete Applied Mathematics* 7 (2), S. 191–199. DOI: 10.1016/0166-218X(84)90066-0.
- Parsa, Afshin; Chang, Yen-Pei C.; Kelly, Reagan J.; Corretti, Mary C.; Ryan, Kathleen A.; Robinson, Shawn W. et al. (2011): Hypertrophy-associated polymorphisms ascertained in a founder cohort applied to heart failure risk and mortality. In: *Clinical and translational science* 4 (1), S. 17–23. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2010.00251.x.
- Pearl, Judea (2009): Causal inference in statistics. An overview. In: *Statist. Surv.* 3 (0), S. 96–146. DOI: 10.1214/09-SS057.
- Pickrell, Joseph K.; Berisa, Tomaz; Liu, Jimmy Z.; Ségurel, Laure; Tung, Joyce Y.; Hinds, David A. (2016): Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. In: *Nature genetics* 48 (7), S. 709–717. DOI: 10.1038/ng.3570.
- Pinkel, D. (1958): The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. In: *Cancer research* 18 (7), S. 853–856.
- Pischon, Tobias; Nöthlings, Ute; Boeing, Heiner (2008): Obesity and cancer. In: *The Proceedings of the Nutrition Society* 67 (2), S. 128–145. DOI: 10.1017/S0029665108006976.
- Poulain, Tanja; Baber, Ronny; Vogel, Mandy; Pietzner, Diana; Kirsten, Toralf; Jurkutat, Anne et al. (2017): The LIFE Child study: a population-based perinatal and pediatric cohort in Germany. In: *European journal of epidemiology* 32 (2), S. 145–158. DOI: 10.1007/s10654-016-0216-9.
- Rimm, E. B.; Stampfer, M. J.; Giovannucci, E.; Ascherio, A.; Spiegelman, D.; Colditz, G. A.; Willett, W. C. (1995): Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. In: *American journal of epidemiology* 141 (12), S. 1117–1127.
- Risch, N.; Merikangas, K. (1996): The future of genetic studies of complex human diseases. In: *Science (New York, N.Y.)* 273 (5281), S. 1516–1517.
- Schulze, Matthias B.; Heidemann, Christin; Schienkiewitz, Anja; Bergmann, Manuela M.; Hoffmann, Kurt; Boeing, Heiner (2006): Comparison of anthropometric characteristics in predicting the incidence of type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam study. In: *Diabetes care* 29 (8), S. 1921–1923. DOI: 10.2337/dc06-0895.
- Shin, So-Youn; Fauman, Eric B.; Petersen, Ann-Kristin; Krumsiek, Jan; Santos, Rita; Huang, Jie et al. (2014): An atlas of genetic influences on human blood metabolites. In: *Nature genetics* 46 (6), S. 543–550. DOI: 10.1038/ng.2982.
- Shungin, Dmitry; Winkler, Thomas W.; Croteau-Chonka, Damien C.; Ferreira, Teresa; Locke, Adam E.; Mägi, Reedik et al. (2015): New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. In: *Nature* 518 (7538), S. 187–196. DOI: 10.1038/nature14132.
- Shuter, B.; Aslani, A. (2000): Body surface area: Du Bois and Du Bois revisited. In: *European journal of applied physiology* 82 (3), S. 250–254. DOI: 10.1007/s004210050679.
- Surendran, Praveen; Drenos, Fotios; Young, Robin; Warren, Helen; Cook, James P.; Manning, Alisa K. et al. (2016): Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. In: *Nature genetics* 48 (10), S. 1151–1161. DOI: 10.1038/ng.3654.
- Weedon, Michael N.; Lango, Hana; Lindgren, Cecilia M.; Wallace, Chris; Evans, David M.; Mangino, Massimo et al. (2008): Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. In: *Nature genetics* 40 (5), S. 575–583. DOI: 10.1038/ng.121.

Wood, Andrew R.; Esko, Tonu; Yang, Jian; Vedantam, Sailaja; Pers, Tune H.; Gustafsson, Stefan et al. (2014): Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. In: *Nature genetics* 46 (11), S. 1173–1186. DOI: 10.1038/ng.3097.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

<https://www.ajmedical.se/seca-701-class-iii>

<https://www.doccheckshop.de/Praxis/Diagnostikinstrumente/Personenlaengenmessgeraete/Seca-220-Messstab.html>

<https://www.doccheckshop.de/Praxis/Diagnostikinstrumente/Personenlaengenmessgeraete/Seca-201-Ma-band.html>

Abbildung 2:

<https://scientificservices.eu/id/item/959/optical-measurement-device---3d-body-scanner.html>



## Nachweis über Anteile der Co-Autoren

Andreas Kühnapfel

„Von lasergestützter 3D-Anthropometrie zur Genomweiten Assoziationsstudie: Was sagt uns die Genetik über unsere Körpermaße und damit assoziierte Krankheiten?“

---

## Nachweis über Anteile der Co-Autoren:

Titel: **Reliability of 3D laser-based anthropometry and comparison with classical anthropometry**

Journal: Scientific Reports

Autoren: Andreas Kuehnappel, Peter Ahnert, Markus Loeffler, Anja Broda, Markus Scholz

---

### Anteil Andreas Kuehnappel (Erstautor):

- Analyse und Verarbeitung der Daten
- Schreiben der Publikation

### Anteil Peter Ahnert (Autor 2):

- Studiendesign
- Verarbeitung der Bodyscanner-Daten
- Gegenlesen des Manuskriptes

### Anteil Markus Loeffler (Autor 3):

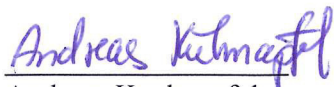
- Studiendesign

### Anteil Anja Broda (Autor 4):

- Studiendesign und -durchführung

### Anteil Markus Scholz (Letztautor):

- Studiendesign
- Analyse und Verarbeitung der Daten
- Schreiben der Publikation



Andreas Kuehnappel



Peter Ahnert



Markus Loeffler

Anja Broda



Markus Scholz

**Nachweis über Anteile der Co-Autoren**

**Andreas Kühnapfel**

„Von lasergestützter 3D-Anthropometrie zur Genomweiten Assoziationsstudie: Was sagt uns die Genetik über unsere Körpermaße und damit assoziierte Krankheiten?“

---

**Nachweis über Anteile der Co-Autoren:**

Titel: **Body surface assessment with 3D laser-based anthropometry: reliability, validation, and improvement of empirical surface formulae**

Journal: European Journal of Applied Physiology

Autoren: Andreas Kuehnapfel, Peter Ahnert, Markus Loeffler, Markus Scholz

---

Anteil Andreas Kuehnapfel (Erstautor):

- Analyse und Verarbeitung der Daten
- Schreiben der Publikation

Anteil Peter Ahnert (Autor 2):

- Studiendesign
- Verarbeitung der Bodyscanner-Daten
- Gegenlesen des Manuskriptes

Anteil Markus Loeffler (Autor 3):

- Studiendesign


Anteil Markus Scholz (Letztautor):

- Studiendesign
- Analyse und Verarbeitung der Daten
- Schreiben der Publikation

  
Andreas Kuehnapfel

  
Peter Ahnert

  
Markus Loeffler

  
Markus Scholz

## Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Datum: 12.10.2018

Unterschrift: 

# Lebenslauf

## Person

Name Andreas Kühnapfel  
Adresse Siedlung West 97  
04821 Brandis  
E-Mail kuehnappel.andreas@gmail.com  
Telefon 0 15 25 900 43 14  
Geburtstag (Geburtsort) 8.3.1989 (Oschatz)  
Familienstand ledig, Lebensgefährtin Isabell Hartmann  
Kinder Ben (26.2.2015) & Phil (7.11.2017)

## Schule

8/1999-7/2004 Pestalozzi-Gymnasium Oschatz  
(2004 geschlossen)  
8/2004-7/2007 Thomas-Mann-Gymnasium Oschatz  
Abitur: 1,8

## Zivildienst

9/2007-5/2008 Lebenshilfe e. V. Oschatz (Pflegehilfskraft)

## Arbeitsverhältnis

6/2008-7/2008 Lebenshilfe e. V. Oschatz (Pflegehilfskraft)

## **Studium**

10/2008-9/2011	Friedrich-Schiller-Universität Jena Studiengang: Mathematik Bachelorarbeit: „Degenerierte U- und V-Statistiken“ Bachelor of Science: 1,9
10/2011-9/2013	Friedrich-Schiller-Universität Jena Studiengang: Mathematik Masterarbeit: „Die bedingte Power in der Überlebenszeitanalyse“ Extern am Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Medizinische Fakultät, Universität Leipzig Master of Science: 1,5

## **Beruf**

10/2013-heute	Universität Leipzig Medizinische Fakultät Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) Arbeitsgruppe „Genetische Statistik und Systembiologie“ Prof. Dr. Markus Scholz Wissenschaftlicher Mitarbeiter
---------------	---

## **Lehre**

SS 2014	Übungsleiter „Grundbegriffe der medizinischen Biometrie und Epidemiologie“
SS 2015	Übungsleiter „Fachspezifische Schlüsselqualifikationen I: Prozesse im Sport statistisch analysieren und aufbereiten“
seit SS 2015	Statistische Beratung
WS 2015/2016	Übungsleiter/Dozent „Statistisches Lernen“
WS 2016/2017	Dozent/Übungsleiter „Statistisches Lernen“
WS 2017/2018	Dozent/Übungsleiter „Statistisches Lernen“

## **Fortbildungen / Weiterbildungen**

3/2014	“Genetic Association Course with Application to Analysis of Sequence and Genotype Data” Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin
6/2015	Vorlesung zur „Guten Wissenschaftlichen Praxis“ Universität Leipzig
6/2016	„Genderperspektiven in der Medizin – eine Bestandsaufnahme“ Universität Leipzig
9/2016	„Genderperspektiven in der Medizin – eine Zwischenbilanz“ Universität Leipzig
1/2017	„Genderperspektiven in der Medizin“ Universität Leipzig
3/2018	„Möglichkeiten der Drittmittelförderung“ Universität Leipzig
3/2018	„Hochschullehre professionell gestalten“ Universität Leipzig
3/2018	„Der Drittmittelantrag: So hilft die Verwaltung von der Idee bis zum Bewilligungsbescheid“ Universität Leipzig
4/2018	„Projektmanagement an Hochschulen“ Universität Leipzig
4/2018	„Drittmittelbewirtschaftung: Wie verwalte ich Projektmittel richtig“ Universität Leipzig
5/2018	GALAXY-Seminar Universität Leipzig

**Software-Kenntnisse** R, SPSS, Matlab

**Sprachen** Englisch (sehr gut)  
Französisch (Grundlagen)

## Publikationen

**Kuehnappel, Andreas;** Schwarzenberger, Fabian; Scholz, Markus. (2017). On the conditional power in survival time analysis considering cure fractions. *Int J Biostat* 13 (1).

**Kuehnappel, Andreas;** Ahnert, Peter; Loeffler, Markus; Scholz, Markus. (2017). Body surface assessment with 3D laser-based anthropometry: reliability, validation, and improvement of empirical surface formulae. *Eur J Appl Physiol* 117 (2), 371-380.

Glock, Fabian; Vogel, Mandy; Naumann, Stephanie; **Kuehnappel, Andreas;** Scholz, Markus; Hiemisch, Andreas; Kirsten, Toralf; Rieger, Kristin; Koerner, Antje; Loeffler, Markus; Kiess, Wieland. (2017). Validity and intraobserver reliability of three-dimensional scanning compared with conventional anthropometry for children and adolescents from a population-based cohort study. *Pediatr Res* 81 (5), 736-744.

**Kuehnappel, Andreas;** Ahnert, Peter; Loeffler, Markus; Broda, Anja; Scholz, Markus. (2016). Reliability of 3D laser-based anthropometry and comparison with classical anthropometry. *Sci Rep* 6:26672.

## Danksagung

Markus Scholz war es, der mir im Jahr 2013 die Tür zum Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) öffnete, als er meine Betreuungsanfrage zur Anfertigung meiner Masterarbeit entgegennahm. Im Verlauf der Anfertigung der Masterarbeit entschied ich mich, meine wissenschaftliche Ausbildung im Rahmen eines Promotionsvorhabens fortzusetzen. Dazu erhielt ich die Befürwortung und Unterstützung von Markus. Mit seiner Hilfe habe ich gelernt, was es bedeutet, professionell im Wissenschaftsbereich zu arbeiten. Dazu zählt auch die Anfertigung meiner ersten Publikationen in Zusammenarbeit mit ihm. Seine fachliche Expertise ist für mich eine unersetzliche Bereicherung. Dafür bin ich Markus wirklich sehr dankbar, da solch eine Unterstützung nicht selbstverständlich ist. Nicht zuletzt runden seine Nebentätigkeiten als Gehilfe von Weihnachtsmann und Osterhase und die Karte-Schokolade-Blumen-Geburtstags-Rituale das Gesamtgefüge in unserer Arbeitsgruppe ab.

Peter Ahnert als das zweite Zugpferd unserer Arbeitsgruppe möchte ich ebenfalls für seine Unterstützung danken. Peter hat wesentlich dazu beigetragen, dass ich mich zügig und umfassend in die praktischen Vorgänge der für meine Dissertation zugrundeliegenden Untersuchungen einarbeiten konnte. Durch Peter habe ich auch verstanden, dass Wissenschaft in der Praxis auch mehr ist als nur die sture Durchführung von Analysen. Vielmehr geht es um den Blick für das Ganze und eben auch ein Stück um Politik.

Ebenfalls wertschätze ich die sehr gute Zusammenarbeit in unserer Arbeitsgruppe. Durch kurze Wege ist es stets möglich, auftretende Probleme zeitnah zu diskutieren und zu klären. Danke an euch alle.

Weiterhin möchte ich der Gruppe um Kerstin Wirkner danken, ohne deren Hilfe es keine Datengrundlage für die Analysen in meiner Dissertation gegeben hätte. Dafür unverzichtbar sind natürlich auch die Teilnehmer der Erwachsenenstudie in LIFE, denen ich auf diesem Weg ebenfalls danken möchte.

Unseren ehemaligen Kollegen Fabian Schwarzenberger möchte ich ebenfalls erwähnen. Weniger für seine direkte Unterstützung für die vorliegende Arbeit. Vielmehr für seine Fähigkeit, andere mit seiner etwas unkonventionellen Art für jedes Thema zu begeistern. Seine Anwesenheit empfand ich persönlich als Bereicherung.

Nun bin ich bei den letzten Zeilen dieser Arbeit angelangt, die ich drei ganz besonderen Menschen in meinem Leben widmen möchte. Meiner Familie. Spatz, ich danke Dir, dass Du mich vor allem während der Zeit des Schreibens dieser Arbeit unterstützt und mir quasi jede Arbeit Zuhause abgenommen und Dich fast im Alleingang um unsere beiden Äffchen gekümmert hast. Ich bin froh, dass ich euch habe. Ich liebe euch 😊