

Aus der Klinik für Nephrologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss der Operation nach Nuss auf das vaskuläre System  
bei Patienten mit Pectus excavatum**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Sarah Christine Vornholt**

aus Riad (Saudi-Arabien)

Datum der Promotion: 09.09.2016

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Formelverzeichnis.....	6
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Thoraxdeformationen.....	9
1.1.1 <i>Pectus Excavatum</i> – Allgemeines und Daten.....	9
1.1.2 Physiologische Einschränkungen.....	11
1.2 Aktueller Stand der Ursachenforschung.....	11
1.2.1 Vor dem 19.Jahrhundert.....	11
1.2.2 19. Jahrhundert.....	12
1.2.3 20. Jahrhundert.....	13
1.2.4 21. Jahrhundert.....	16
1.2.5 Im Wandel der Zeit.....	17
Therapie.....	20
1.2.6 Therapieformen.....	20
1.2.7 Komplikationen.....	20
1.3 Vaskuläre Veränderungen.....	21
1.3.1 Aufbau der Arterienwand.....	21
1.3.2 Einflussfaktoren auf die Gefäßsteifigkeit.....	22
1.3.3 Pulswellengeschwindigkeit und Augmentations-Index.....	23
1.4 Ziel der Arbeit.....	25
2 Material und Methoden.....	26
2.1 Geräte und Software.....	26
2.1.1 Geräte.....	26
2.1.2 Software.....	26
2.2 Studienpopulation.....	26
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
2.3 Operationsverfahren nach Nuss.....	27
2.4 Messung der vaskulären Parameter.....	29

2.4.1	Applanationstonometrie .....	29
2.4.2	Messung mit dem SphygmoCor® .....	31
2.5	Statistik .....	32
2.5.1	Shapiro-Wilk-Test .....	33
2.5.2	t-Test für gepaarte Stichproben .....	34
2.5.3	Konfidenzintervall und p-Wert .....	35
3	Ergebnisse .....	36
3.1	Eigenschaften des Patientenkollektivs .....	36
3.2	Gefäßelastizitätsparameter in der Übersicht .....	37
3.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede der <i>PWV</i> .....	39
3.4	Betrachtung der <i>PWV</i> in verschiedenen Altersgruppen .....	40
3.5	Korrelation zwischen $AI_{75}$ und <i>PWV</i> .....	41
4	Diskussion .....	44
4.1	Studienpopulation .....	44
4.2	Studien zum Thema .....	44
4.3	Vaskuläre Parameter .....	45
4.3.1	Pulswellengeschwindigkeit .....	45
4.3.2	Augmentationsindex .....	46
4.3.3	Diastolischer und systolischer Blutdruck .....	47
4.4	Limitation der Studie .....	47
4.5	Schlussfolgerungen .....	48
5	Ausblick .....	49
	Anhang .....	50
	Literaturverzeichnis .....	52
	Danksagung .....	56
	Eidesstaatliche Versicherung .....	57
	Lebenslauf .....	58

## Abkürzungsverzeichnis

<i>AI75</i>	Augmentationsindex 75
<i>AP</i>	<i>Augmentation pressure</i> , Augmentationsdruck
<i>BMI</i>	<i>Body-Mass-Index</i>
<i>cAI</i>	<i>central Augmentation index</i> , zentraler Augmentationsindex
<i>cfPWV</i>	carotido-femorale Pulswellengeschwindigkeit
<i>FEV1</i>	<i>forced expiratory volume per second</i> , forciertes expiratorisches Volumen
<i>FVC</i>	<i>forced vital capacity</i> , forcierte Vitalkapazität
<i>PE</i>	<i>Pectus excavatum</i>
<i>PP</i>	<i>Pulse pressure</i> , Pulsdruck
<i>PWV</i>	<i>Pulse wave velocity</i> , Pulswellengeschwindigkeit

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1	Vergleich von <i>Pectus excavatum</i> und normalem Brustkorb .....	10
Abbildung 1-2	Vergleich mit und ohne Deformation .....	12
Abbildung 1-3	Diaphragma.....	13
Abbildung 1-4	Veränderung der Rippenknorpel .....	15
Abbildung 1-5	Degenerierter Chondrozyt .....	16
Abbildung 1-6	Zeitstrahl – Theorien im Wandel der Zeit.....	19
Abbildung 1-7	Aufbau der Arterienwand.....	22
Abbildung 1-8	Zentrale Blutdruckkurve.....	24
Abbildung 2-1	Operationstechnik nach Nuss.....	28
Abbildung 2-2	Prinzip der Applanationstonometrie.....	30
Abbildung 2-3	Aufbau des Sensors .....	31
Abbildung 3-1	Individueller Verlauf der <i>PWV</i> .....	39
Abbildung 3-2	Korrelation zwischen $AI_{75}$ und <i>PWV</i> vor OP .....	42
Abbildung 3-3	Korrelation zwischen $AI_{75}$ und <i>PWV</i> nach OP .....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1	kritische Grenzen $W_{\alpha}$ .....	33
Tabelle 3-1	Basisdaten der Studienpopulation .....	36
Tabelle 3-2	Gefäßelastizitätsparameter vor und nach Operation .....	37
Tabelle 3-3	Geschlechtsspezifische Differenzierung der Pulswellengeschwindigkeit	40
Tabelle 3-4	Altersabhängige Differenzierung der Pulswellengeschwindigkeit .....	41

## Formelverzeichnis

Formel 1-1	Berechnung des Augmentationsindex .....	23
Formel 2-1	Berechnung des Testwerts $W$ .....	34
Formel 2-2	Quadrat der Summe .....	34
Formel 2-3	Formel für Variable $b$ zur Berechnung des Testwerts .....	34
Formel 2-4	Formel Berechnung Prüfgröße $t$ für t-Test .....	35

## Zusammenfassung

Insbesondere als Kinder und Jugendliche, aber auch als Erwachsene, vergleichen wir uns stets mit dem „Normalen“. Weichen wir in starker Form von der Norm ab, kann dies mitunter zu psychischen Belastungen führen. Patienten mit der Diagnose *Pectus excavatum* (Trichterbrust), einer Thoraxdeformation, sind davon oft in besonderem Maße betroffen. Aber nicht nur psychische Belastungen sind ein Problem, sondern auch physiologische Beeinträchtigungen, die mit der Depression von Sternum und Rippen einhergehen. Hierzu gehören bei extremen Formen unter anderem Herz-Kreislauf-Probleme und ein vermindertes Lungenvolumen. Eine Linderung schafft in vielen Fällen nur die Operation, welche oft als rein kosmetischer Eingriff ohne physiologischen Nutzen verstanden wird. Durch die Deformation hervorgerufene physiologische Beeinträchtigungen können bisher meistens nur subjektiv erfasst werden – objektive Messmethoden können diese oft nicht bestätigen.

Um die physiologischen Veränderungen auf vaskulärer Ebene festhalten zu können, wurden mit Hilfe des SphygmoCor®, basierend auf dem Prinzip der Applanationstonometrie, die Pulswellengeschwindigkeit (*PWV*), der Augmentationsindex, peripherer und zentraler Blutdruck sowie Pulsdruck und Herzfrequenz der Patienten vor und nach der Operation erfasst. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die *PWV* durch die Operation nach Nuss bei Patienten von  $6,5 \pm 1,2$  m/s auf  $6,0 \pm 1,0$  m/s (p-Wert:  $0,026 < 0,05$ ) signifikant senken lies. Eine verminderte *PWV* ist mit einer höheren Gefäßelastizität assoziiert und folglich mit einer Verbesserung der arteriellen Windkesselfunktion und physiologischen Leistungssteigerung verbunden.

Die Messung der *PWV* bietet in diesem Zusammenhang einen Parameter, der es erlaubt, diese physiologischen Beeinträchtigungen und Veränderungen im normalen Bereich aufzuzeigen und die gefühlte subjektive Leistungssteigerung nach der Operation nach Nuss zu objektivieren. Auf Grund der nun nicht nur subjektiv gefühlten sondern auch mit Hilfe der *PWV* messbar nachgewiesenen physiologischen Leistungssteigerung der Patienten nach der Operation kann die Behauptung der operative Eingriff wäre rein kosmetischer Natur widerlegt werden.

## Abstract

For children and youths, but also adults, it is usual that they compare themselves to what is considered “normal” in society. Due to divergences from such a norm people often suffer emotional stress leading to mental disorders. Patients diagnosed with *Pectus excavatum* (funnel chest), a deformity of the chest, are especially affected by such stress. Not only emotional stress but also physiological restrictions caused by depression of sternum and rib cage are part of the condition. Depending on the severity it can also include cardiac and respiratory impairments, for example a reduced lung volume. Relief is in a lot of cases obtained by operation, which is mostly labeled to be only of cosmetic value without any physiological impact. Until now it is difficult to capture the physiological impairment subjectively felt by objective measurements.

In order to gather the required vascular parameters to show physiological changes caused by the modifications made during the operation following the so called Nuss procedure the SphygmoCor®, a device which is working based on the principle of applanation tonometry, was used. We captured data before and after the operation of each patient by measuring the pulse wave velocity, augmentation index, central and peripheral blood pressure, pulse pressure and heart rate. The results showed a significant reduction of pulse wave velocity from  $6.5 \pm 1.2$  m/s down to  $6.0 \pm 1.0$  m/s (p-value:  $0.026 < 0.05$ ). A reduced pulse wave velocity is closely related to a higher vascular elasticity and leads to an improved arterial Windkessel effect following an increased physical performance.

Measuring the pulse wave velocity means having an option to evaluate physiological improvements and to objectify subjectively felt physiological impairment. The results show that the operation following the Nuss procedure is not alone of cosmetic value but improves the patient’s physiology as proved by the reduced pulse wave velocity.

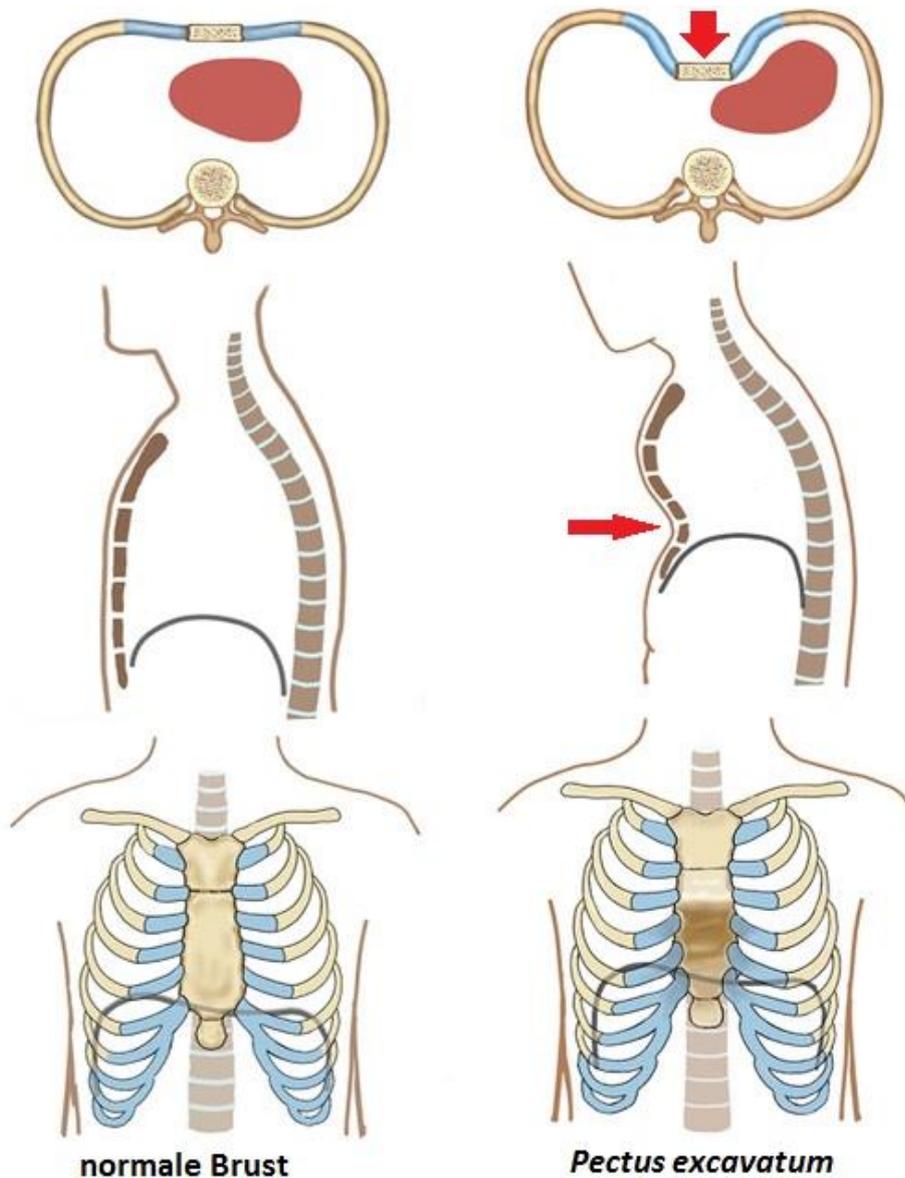
# 1 Einleitung

## 1.1 Thoraxdeformationen

Im Allgemeinen werden verschiedene Formen der Thoraxdeformation mit Fehlbildungen des knöchernen Thorax unterschieden. Namentlich gehören unter anderem die Trichterbrust (*Pectus excavatum*) und die Kielbrust (*Pectus carinum*) dazu. Bei der Kielbrust kommt es zu einer Protrusion des Sternums und der Rippen während bei der Trichterbrust das Gegenteil, eine Depression, vorliegt [1]. Für diese Studie wurden Patienten, die an einer Trichterbrust leiden, ausgewählt.

### 1.1.1 *Pectus Excavatum* – Allgemeines und Daten

Bei der lateinisch als *Pectus excavatum* bezeichneten Trichterbrust handelt es sich um die häufigste Brustkorbdeformität mit einer Inzidenz von 1:400 bis 1:1000 Geburten [2]. Die Ursache ist weitgehend unbekannt. Dabei kommt es zu einer Depression des Sternums und der Rippen (Abb. 1-1), die sowohl in einer symmetrischen als auch asymmetrischen Form (mit einer Dominanz zur rechten Seite) existiert [3]. Der Grad der Ausprägung wird unter anderem durch die Vermessung der Fläche, des Volumens oder der Tiefe der Höhlung unter Einsatz von Röntgen oder Schnittbildverfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) bestimmt. Die Quantifizierung ist insbesondere für die Bewertung der Behandlungserfolge von Bedeutung. Zur weiteren Vereinfachung wurden basierend auf den Daten der Quantifizierung verschiedene Indices eingeführt, z.B. der Haller-Schweregrad-Index [4]. Die Deformation manifestiert sich bereits im Kindesalter, kann sich jedoch auch zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln und bis zum Abschluss der Wachstumsphase zu einer zunehmend stärkeren Ausprägung führen. Bei Kindern fällt die Diagnose mitunter schwer, da sie oft auf Grund von Herz- und Lungenreserven asymptomatisch erscheinen und die Veränderung des Brustkorbs noch nicht stark ausgeprägt sein kann. Sie tritt etwa viermal häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf und es konnte eine familiäre Häufung beobachtet werden [2].



**Abbildung 1-1 Vergleich von *Pectus excavatum* und normalem Brustkorb**

Grafische Darstellung des Brustkorbs ohne und mit Deformation (*Pectus excavatum*) in Transversalebene (oben), Sagitalebene (mittig) und Frontalebene (unten) (modifiziert nach [5]).

Der Grad der Deformation variiert stark, was zur Folge hat, dass Formen mit rein kosmetischer Beeinträchtigung bis hin zu Formen mit ausgeprägter physiologischer Beeinträchtigung existieren. Dabei kann die Depression des Sternums und der Rippen unter anderem zu einem reduzierten Lungenvolumen und einer veränderten Position des Herzens führen [6, 7]. Fälle mit Mitralklappenprolaps und Ventrikelkompression werden ebenfalls in der Literatur geführt, sind jedoch seltener [8, 9]. Dies unterstreicht die Tatsache, dass es sich dabei nicht nur um ein rein kosmetisches Problem handelt.

Nicht zu vernachlässigen sind in diesem Zusammenhang die schon in Kindheit und Jugend verursachten psychischen Belastungen durch die Deformation und das veränderte Erscheinungsbild.

Darüber hinaus gibt es Anhaltspunkte, dass *Pectus excavatum* mit anderen Erkrankungen, unter anderem mit dem Marfan-Syndrom, dem Poland-Syndrom sowie dem fetalen Alkoholsyndrom, assoziiert ist [5, 10, 11].

### **1.1.2 Physiologische Einschränkungen**

Sogar bei schweren Deformationen des Brustkorbs können Herz und Lunge noch ein normales Wachstum sowie eine normale Entwicklung zeigen [12, 13]. Dennoch berichten Patienten von eingeschränkter Kondition und Ausdauer bei körperlichen Anstrengungen (67%), von häufigen Infektionen der Atemwege (32%) sowie von Brustschmerz (8%) und Asthma (7%) [6].

Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Studien, welche die subjektiv wahrgenommenen positiven Effekte auf die Leistungsfähigkeit der Patienten nach der Operation (nach Nuss) versuchen objektiv zu belegen [12]. Zu den physiologischen Hintergründen dieser bislang nur subjektiv wahrgenommenen Leistungssteigerung ist bisher wenig bekannt.

## **1.2 Aktueller Stand der Ursachenforschung**

### **1.2.1 Vor dem 19. Jahrhundert**

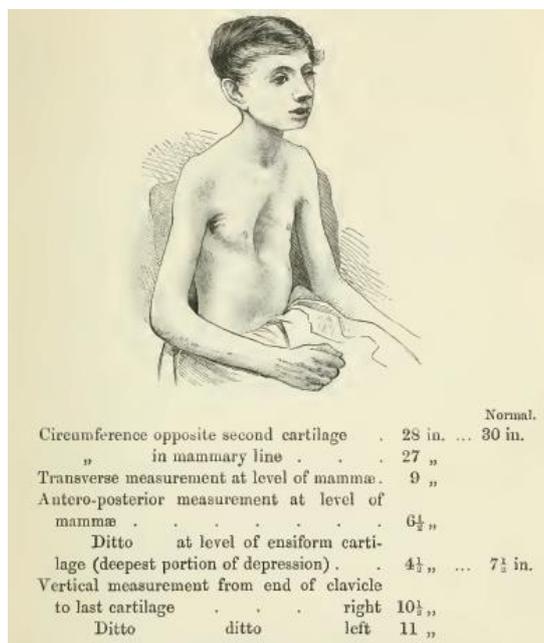
Schon seit der Antike existieren erste Aufzeichnungen zu *Pectus excavatum*. Johannes Schenck von Grafenberg sammelte bereits im 16. Jahrhundert Literatur zum Thema (*Observationum medicarum rariorum*). Seit dem 17. Jahrhundert existieren erste Hypothesen zu den Ursachen der Erkrankung. J. Bauhinus schilderte 1594 die klinischen Charakteristika bei einem Patienten, der an Dyspnoe und anfallartigen Husten litt, verursacht durch eine schwere Form des *Pectus excavatum* [14, 15]. Im

Jahr 1609 wurde von ihm zum ersten Mal ein durch die Stellung des Diaphragmas verursachter Hochdruck als mögliche Ursache angeführt [16].

### 1.2.2 19. Jahrhundert

Im 19. Jahrhundert und Anfang des 20. Jahrhundert erklärte man sich die Deformation durch einen Entwicklungsfehler, verursacht durch die unnormale Position des Embryos im Mutterleib, wodurch ein erhöhter intrauteriner Druck auf das Sternum ausgeübt wird [17].

C. Theodore Williams schilderte 1872 den Fall eines 17-jährigen Jungen mit Brustkorbdeformation, der sich auf Grund einer Pneumonie in Behandlung befand [18]. Um vergleichen zu können, wie stark die Abweichungen des Brustkorbs des erkrankten Jungen im Verhältnis zu einem Jungen gleichen Alters ohne Deformation sind, wurde bei beiden Maß genommen (Abb. 1-2).



**Abbildung 1-2 Vergleich mit und ohne Deformation**

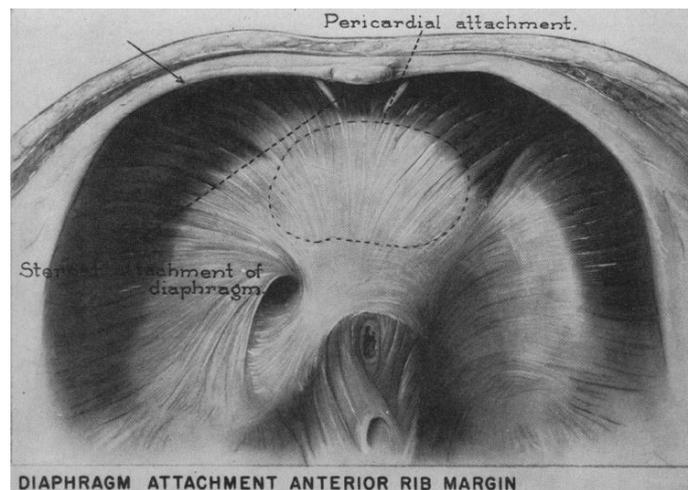
Die von T. Williams schriftlich festgehaltenen Brustkorb-Maße eines 17-jährigen Jungen mit Deformation sowie eines Jungen gleichen Alters ohne Deformation (nach [18]).

Williams konnte darüber hinaus feststellen, dass die Lage der Leber verändert war. Außerdem brachte er in Erfahrung, dass sowohl der Onkel, als auch der Großvater des Jungen ähnliche Veränderungen des Brustkorbs aufwiesen. Dies gab erste Hinweise auf eine erbliche Komponente [18].

Andere Theorien besagten, dass permanenter mechanischer Stress von außen (in Form einer extremen Haltung) oder Erkrankungen wie beispielsweise Syphilis oder Rachitis die Ursache darstellen [19].

### 1.2.3 20. Jahrhundert

A. Lincoln Brown beobachtete 1939 ein verdicktes *Ligamentum substernale*, das eine Retraktionskraft auf das Sternum ausübt (Abb. 1-3), was zu einer Depression des Sternums führt [20].



**Abbildung 1-3 Diaphragma**

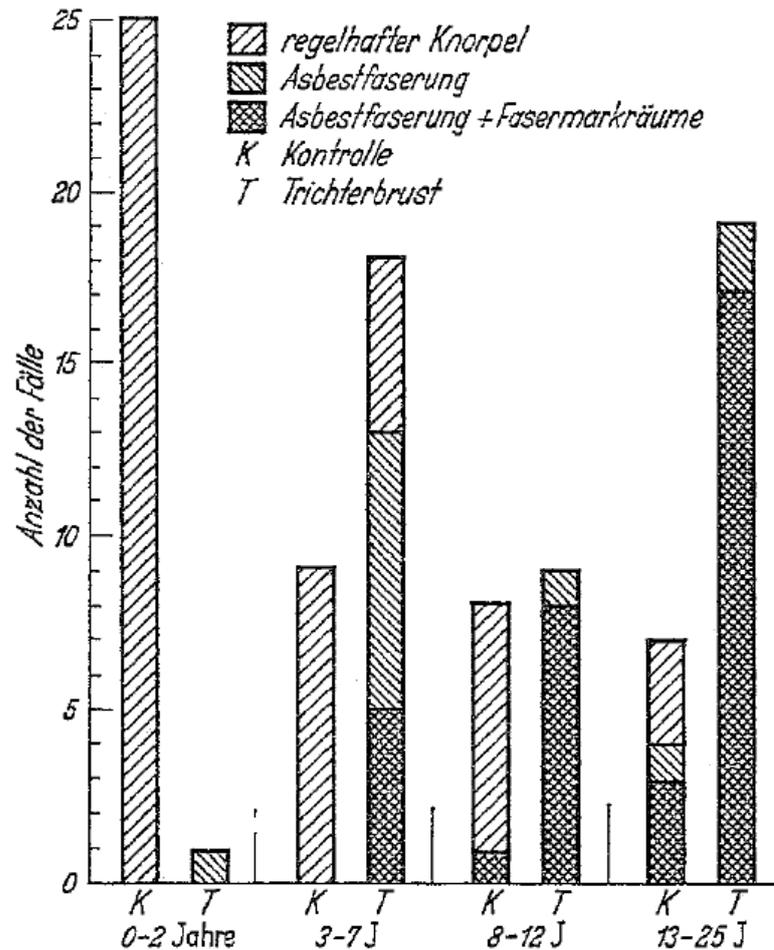
Abbildung mit Sicht von kranial auf ein Diaphragma und dessen sternalen Verankerung (modifiziert nach [21]).

1951 postulierte er weiterhin, dass die Ursache in einem neuromuskulären Ungleichgewicht liegt, bei welchem die anteroposterioren Muskelfasern überstimuliert werden [21].

1944 berichtet Richard H. Sweet über den Fall zweier Mädchen (Geschwister) und verwies darauf, dass er die Verdickung der Membran bzw. des *Ligamentum* in diesen Fällen nicht bestätigen konnte. Er vermutete eine Anomalie von Sternum und Rippenknorpeln sowie ein übermäßiges Wachstum der Knorpel [22].

Einige Jahre später, 1960, veröffentlichte Kenneth Mullard seine Erkenntnisse zur Ätiologie basierend auf 250 Fällen von Trichterbrust über den Verlauf von 6 Jahren. Er schlussfolgerte aus seinen Beobachtungen, dass die Ursache der Deformation nicht in der Fehlentwicklung des Diaphragmas, sondern viel wahrscheinlicher in einer Störung der Osteogenese und Chondrogenese liegt [23].

Durch die unterschiedlichen und widersprüchlichen Theorien angeregt, stellte H. Geisbe 1967 genauere Untersuchungen zu den biochemischen, morphologischen und physikalischen Hintergründen an. Hierfür sammelte er 47 Proben von 85 operierten Trichterbrustpatienten im Alter von 2 bis 25 Jahren sowie 49 Proben von skelettgesunden Vergleichsfällen. Seine Untersuchungen zeigten histologische Veränderungen der Knorpel in Form von einer sogenannten Asbestfaserung und Fasermarkräumen (Abb. 1-4) sowie gesteigerte Abbauprozesse des Knorpels und eine vorzeitige Alterung der Knorpel. Biochemisch gemessen wurden dabei die Aktivitäten der Enzyme Hexosaminidase, Glucuronidase und Carboxypeptidase, die eine entscheidende Rolle bei katabolen Stoffwechselprozessen des Knorpels und Knochens spielen [24].

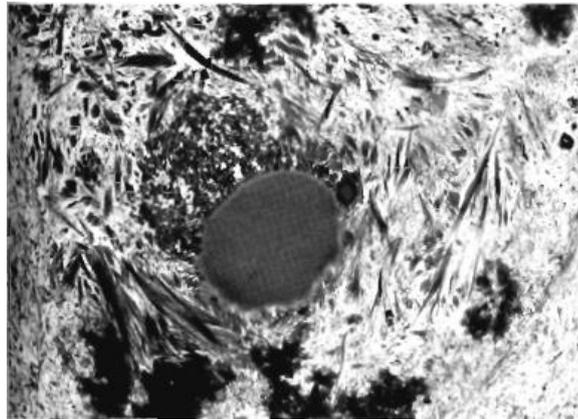


**Abbildung 1-4** Veränderung der Rippenknorpel

Diagramm mit Darstellung der veränderten Knorpelformen und Vergleich der Zusammensetzung der Knorpel zwischen Kontroll-Knorpelproben (K) und Knorpelproben von Patienten mit Trichterbrust (T). Die Untergruppen wurden eingeteilt in Gruppen mit Patienten im Alter von 0 bis 2 Jahren, 3 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren und 13 bis 25 Jahren (nach [24]).

Weitere biochemische Untersuchungen von Knorpelproben wurden 1968 von H. Kresse *et al.* durchgeführt. Es wurden 15 Proben von Patienten mit Trichterbrust im Alter von 4 bis 20 Jahren sowie einer Kontrollgruppe mit Probanden gleichen Alters entnommen und verglichen. Die Ergebnisse zeigten keinen Unterschied in der Konzentration des sauren Gesamt-Mucopolysaccharidgehalts, dafür einen um etwa 4,7% höheren Keratansulfatgehalt, einen um 50% erniedrigten Chondroitinsulfatgehalt und eine um 27-75% erhöhte Aktivität der Enzyme N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase,  $\beta$ -D-Glucuronidase sowie saurer Carboxypeptidase bei Probanden mit *Pectus excavatum* [25]. Die Ergebnisse gaben folglich Hinweise auf eine veränderte Knorpelzusammensetzung bei Patienten mit bestehender Deformation des Brustkorbs bei *Pectus excavatum*.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen aus dem Jahr 1986 von H. Rupprecht stützten die Ergebnisse. Von 71 Patienten und 43 Kontrollen gleichen Altersdurchschnitts wurden Knorpelproben entnommen. Es fanden sich degenerativ veränderte Chondrozyten mit besonders vielen Fettvakuolen und veränderte Fibrillen (Abb. 1-5).



**Abbildung 1-5 Degenerierter Chondrozyt**

Elektronenmikroskopische Aufnahme eines degenerierten Chondrozyten mit Fettvakuole (nach [26]).

Eine Spurenelementanalyse zeigte darüber hinaus einen verminderten Zinkspiegel (4,08-4,51  $\mu\text{g/g}$  vs. 8,23  $\mu\text{g/g}$ ) und erhöhte Werte von Calcium (538,1-545,8  $\mu\text{g/g}$  vs. 393,6  $\mu\text{g/g}$ ) und Magnesium (118,2-118,8  $\mu\text{g/g}$  vs. 98,8  $\mu\text{g/g}$ ) [26].

#### **1.2.4 21. Jahrhundert**

Mit Beginn des 21. Jahrhunderts und moderneren Untersuchungsmethoden wurde es Feng *et al.* möglich, die verminderten biomechanischen Eigenschaften der Rippenknorpel von Patienten mit Trichterbrust zu demonstrieren. Für die Untersuchungen wurden 38 Knorpelproben (6. Rippenknorpel) von Patienten im Alter von 3 bis 6 Jahren sowie weitere 28 Proben von einer Kontrollgruppe gleichen Alters entnommen. Zum Einsatz kam eine Material-Test-Maschine (Shimadzu AG-10TA). Die Knorpel zeigten erniedrigte Werte bei Messungen bezüglich Stress (in Form von Spannung oder Druck) und der Flexibilität im Vergleich zu Knorpeln einer Kontrollgruppe. Aus den Messungen der Studie ergaben sich im Detail für die Spannung bei den Patienten Werte von 1,52 MPa im Vergleich zu 2,27 MPa bei

Patienten der Kontrollgruppe, für den Druck 1,33 MPa im Vergleich zu 8,29 MPa und für die Flexibilität 4,13 MPa im Vergleich zu 7,64 MPa [27].

Auf Genebene konnten Fokin *et al.* bei der Untersuchung von 11 Patienten und 5 Kontrollen zeigen, dass 238 Gene verstärkt exprimiert und 52 vermindert exprimiert werden, bei welchen es sich teilweise um Gene des Kollagens oder des Kollagen-Stoffwechsels handelt. Besonders betroffen scheinen die Chromosomen 12, 2 und 6. Es wurden Genexpressionsstudien unter Verwendung von Microarrays durchgeführt [28].

Eine weitere Studie von Nakaoka *et al.* von 2009 kommt zu dem Schluß, dass übermäßiges Knorpelwachstum eine Ursache für *Pectus excavatum* darstellt. An der Stelle der Depression müssen die Knorpel und Rippen länger sein, so die Hypothese. Um dies zu überprüfen, wurden die Längen der Rippen und Rippenknorpel von 24 Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 14 bis 30 Jahren mit einer asymmetrischen Ausprägung von *Pectus excavatum* untersucht. Zum Zeitpunkt der Studie waren die Teilnehmer nicht operiert. Man wählte CT-Aufnahmen um die Länge der 5. und 6. Rippe sowie der Rippenknorpel zu vermessen. Zusätzlich wurde als Form des Asymmetrie-Indexes der Winkel der Sternum-Rotation verzeichnet. Ein Winkel größer oder gleich  $21^\circ$  führte zur Zuweisung des Patienten zur Gruppe mit asymmetrischer Form der Trichterbrust [29].

Es konnte ermittelt werden, dass die rechte 5. Rippe und der Knorpel (seitens der Depression) signifikant kürzer waren als die der linken Seite der Patienten mit asymmetrischem *Pectus excavatum*. Ebenso war die 6. Rippe kürzer, nicht jedoch der Knorpel. Bei der Gruppe mit Patienten mit symmetrischer Form konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Das Ergebnis der Studie widerspricht der Hypothese, dass ein übermäßiges Wachstum Ursache ist, da die Messungen eine Verkürzung von Knorpel und Rippe aufweisen und keine Verlängerung im Sinne eines übermäßigen Knorpelwachstums [29].

### **1.2.5 Im Wandel der Zeit**

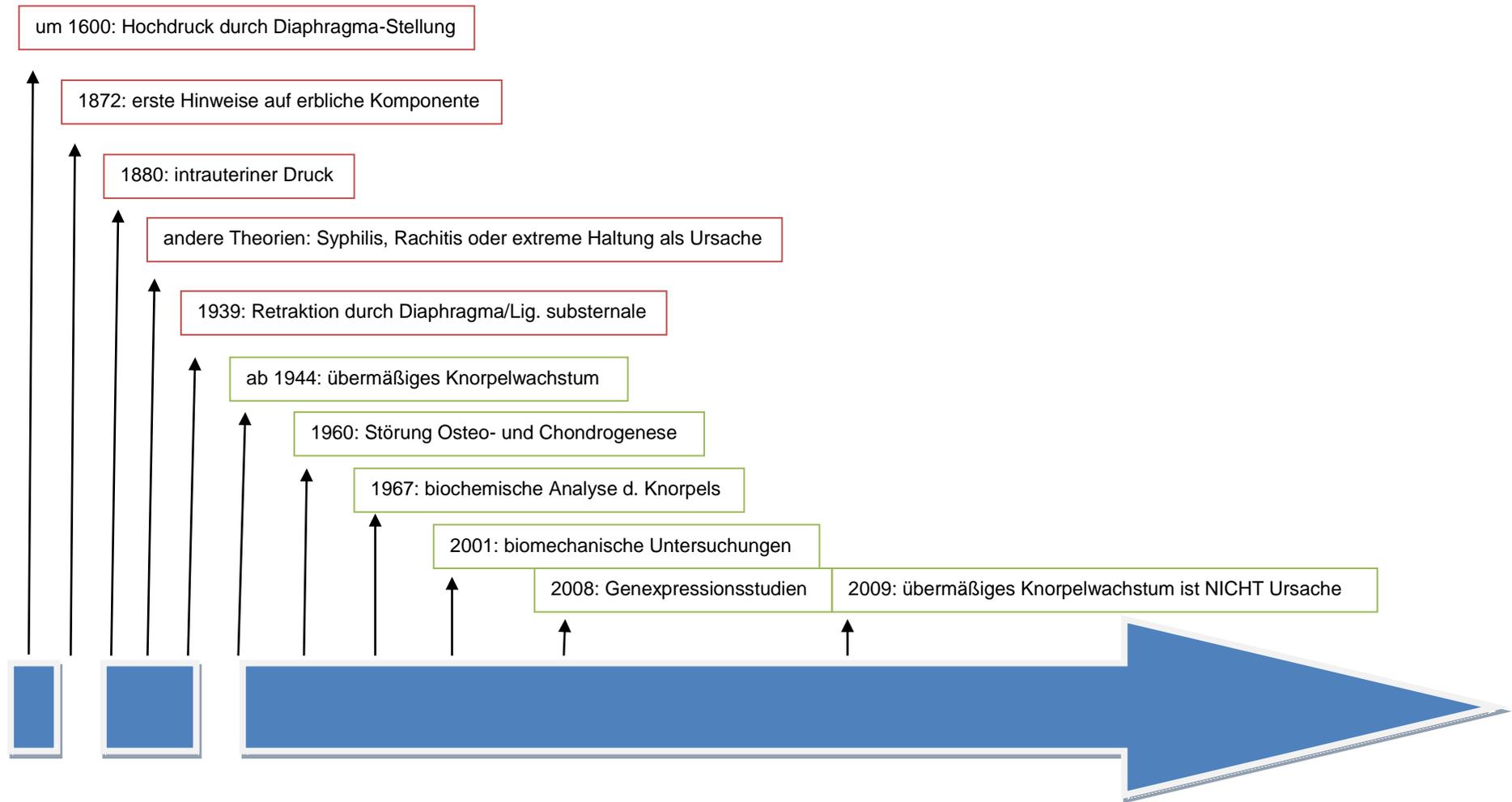
Zusammenfassend lässt sich zeigen, dass die Ursachenforschung dem Wandel der Zeit unterliegt und es momentan noch weiterer Forschung bedarf. Es existiert aktuell keine vollständige Erklärung für den Sachverhalt.

Vom 16. bis Mitte des 20. Jahrhundert vertrat man noch überwiegend die Meinung es handle sich um eine Deformation, die durch äußere Faktoren verursacht wird. Hochdruck durch die Stellung des Diaphragmas [16], mechanische Einwirkungen von außen, ein verdicktes Ligamentum substernale, eine Überstimulation bestimmter Muskelfasern [20, 21] oder die Erkrankung an Syphilis oder Rachitis sind dabei zu nennen [19].

Ab Mitte des 20. Jahrhunderts, einhergehend mit dem Fortschritt in der Entwicklung immer präziserer Untersuchungsverfahren, wurden erste biochemische Analysen möglich und man konnte feststellen, dass die Knorpelsubstanz selbst Veränderungen im Vergleich mit Kontrollproben aufweist. Somit wurde die Ursache der Deformation nun nicht mehr äußeren Faktoren sondern einer im Gewebe selbst liegenden Störung zugeschrieben. Biomechanische Untersuchungen konnten zeigen, dass sich die Eigenschaften des Knorpelgewebes bei Trichterbrust-Patienten bezüglich Spannung, Druck und Flexibilität unterscheiden [27]. Andere Studien führten zu dem Wissen, dass die erhöhte Aktivität bestimmter Enzyme, namentlich Hexosaminidase, Glucuronidase und Carboxypeptidase, die an katabolen Stoffwechselprozessen im Knorpel beteiligt sind, die Ursache einer vorzeitigen Alterung des Gewebes repräsentieren [25, 26]. Dies stellt auch heute eine noch geläufige Theorie dar.

Des Weiteren konnten mit histologischen Schnitten degenerative Veränderungen im Knorpel nachgewiesen werden [26]. Auf Genebene wurde es möglich beteiligte verstärkt und vermindert exprimierte Gene zu identifizieren [28].

Eine weitere, auch im 21. Jahrhundert noch geläufige und untersuchte These ist die des übermäßigen Knorpelwachstums. Bisher konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass ein übermäßiges Wachstum für die Thoraxdeformation verantwortlich ist [29, 30]. Diese Ergebnisse sind in Form eines Zeitstrahls in Abbildung 1-6 dargestellt.



**Abbildung 1-6 Zeitstrahl – Theorien im Wandel der Zeit**

In Form eines Zeitstrahls dargestellter Verlauf der Theorienbildung zur Ursache des Krankheitsbildes *Pectus excavatum*.

## Therapie

### 1.2.6 Therapieformen

Im 19. Jahrhundert wurde die Behandlung noch begrenzt auf frische Luft, Atemübungen und körperliche Betätigung. Bald darauf wurde jedoch deutlich, dass diese Maßnahmen als nicht ausreichend zu bewerten sind [31, 32].

Bei den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten lassen sich grundsätzlich die invasiven von den non-invasiven Konzepten abgrenzen.

Zu den bekanntesten invasiven Methoden zählen die Ravitch-Technik und das sogenannte Nuss-Prozedere. Die Ravitch-Technik wurde um 1950 von Mark Ravitch entwickelt und umfasst die Entfernung des Knorpels zwischen Rippen und Sternum sowie die neue Positionierung des Brustbeins und Fixierung mit und ohne Metallbügeln [33]. Das sogenannte Nuss-Prozedere geht auf eine 1998 von Donald Nuss geschilderte minimalinvasive Technik zurück, bei der ebenfalls unter Verwendung eines Metallstabs eine Korrektur vorgenommen wird (siehe auch Kapitel 2: Material und Methoden). Eine erst vor wenigen Jahren entwickelte Methode, das *magnetic mini-mover procedure* oder auch kurz 3MP, besteht darin, das Sternum mit Hilfe zweier Magnete aufzurichten. Dabei wird ein Magnet in den Körper eingebracht während der zweite Magnet von außen angelegt wird und die resultierende Kraft das Sternum anhebt [34].

Zu den erwähnten non-invasiven Methoden zählt die seit etwa 2002 angewandte Vakuum-Saugglocke [35]. Dabei wird mit Hilfe eines durch eine Pumpe erzeugten Vakuums an der Stelle der Depression das Sternum angehoben. Auch kosmetische Behandlungen oder Korsetts zählen zu den non-invasiven Methoden, stellen aber nur bei leichten Fällen ohne physiologische Beeinträchtigungen eine Alternative dar.

### 1.2.7 Komplikationen

Zu den selteneren, möglicherweise letal verlaufenden Komplikationen zählt unter anderem die Perforation des Herzens und anderer lebenswichtigen Strukturen während der Operation. Häufiger wurden hingegen schon Reaktionen auf Medikamente,

Pneumonien oder Perikarditis beobachtet. Die häufigste Komplikation stellt jedoch der Pneumothorax dar.

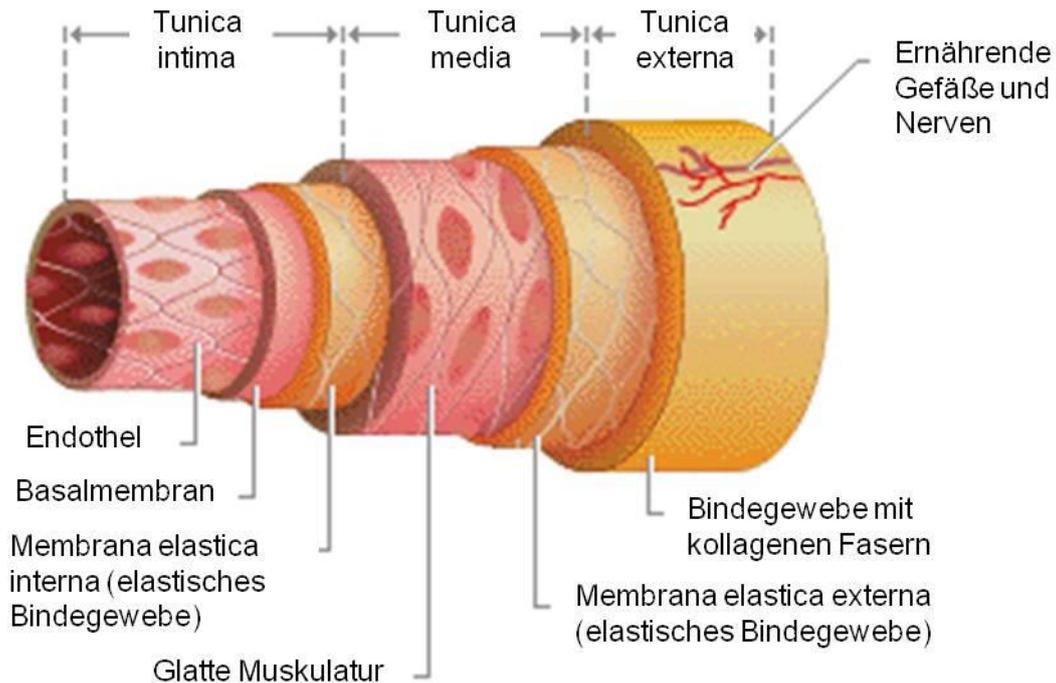
Bei den Spätfolgen sind insbesondere die Repositionierung des Metallbügels und eine Überkorrektur zu nennen [1].

### **1.3 Vaskuläre Veränderungen**

Bereits 1920 wurde vom Physiologen Otto Frank der Zusammenhang zwischen *PWV* und Gefäßsteifigkeit erkannt. Desweiteren ist die Verbesserung der Gefäßsteifigkeit ein direktes Korrelat für physiologische Leistungssteigerung. Diese beiden Ansätze werden bei der Studie vereint, weshalb die Grundlagen der Gefäßsteifigkeit und *PWV* sowie Einflussfaktoren auf diese nachfolgend näher betrachtet werden.

#### **1.3.1 Aufbau der Arterienwand**

Die Arterienwand setzt sich aus drei Schichten zusammen (Abb. 1-7), der *Tunica intima*, der *Tunica media* und der *Tunica adventitia* (kurz *Intima*, *Media* und *Adventitia* genannt) [36]. Die *Intima* besteht aus einer Endothelschicht, gefolgt von einem lockeren Bindegewebe sowie der *Membrana elastica interna*, die den Übergang zur *Media* darstellt. Glatte Gefäßmuskelzellen und elastische Faserlamellen sind Bestandteile der *Media*. Den Übergang zur *Tunica adventitia* bildet die *Membrana elastica externa*, bestehend aus Faserlamellen. Fibroblasten, Adipozyten, Makrophagen und Mastzellen sind Bestandteile der äußeren Schicht, der *Adventitia (Tunica externa)*. Gefäßnerven und Blutgefäße durchdringen diese.



**Abbildung 1-7 Aufbau der Arterienwand**

Die Arterienwand besteht aus drei Schichten: der *Tunica intima*, der *Tunica media* und der *Tunica Adventitia* (*Tunica externa*) (modifiziert nach [37]).

### 1.3.2 Einflussfaktoren auf die Gefäßsteifigkeit

Zu den Einflussfaktoren, die zu einer Versteifung der Gefäßwände führen, gehören sowohl Arteriosklerose als auch Atherosklerose. Während unter Arteriosklerose eine generelle Verhärtung und Verkalkung der Arterien zu verstehen ist, bezeichnet der Begriff Atherosklerose eine Veränderung der Intima durch Einlagerung sogenannter Plaques.

Auch das Altern, bei dem es zu einer Art Ermüdung des Elastins kommt, stellt einen Einflussfaktor auf die Gefäßsteifigkeit dar. Ursache hierfür ist die lange Halbwertszeit des Elastins, welche mit Brüchen und Frakturen und den Ersatz durch das relativ unelastische Kollagen verbunden ist [38].

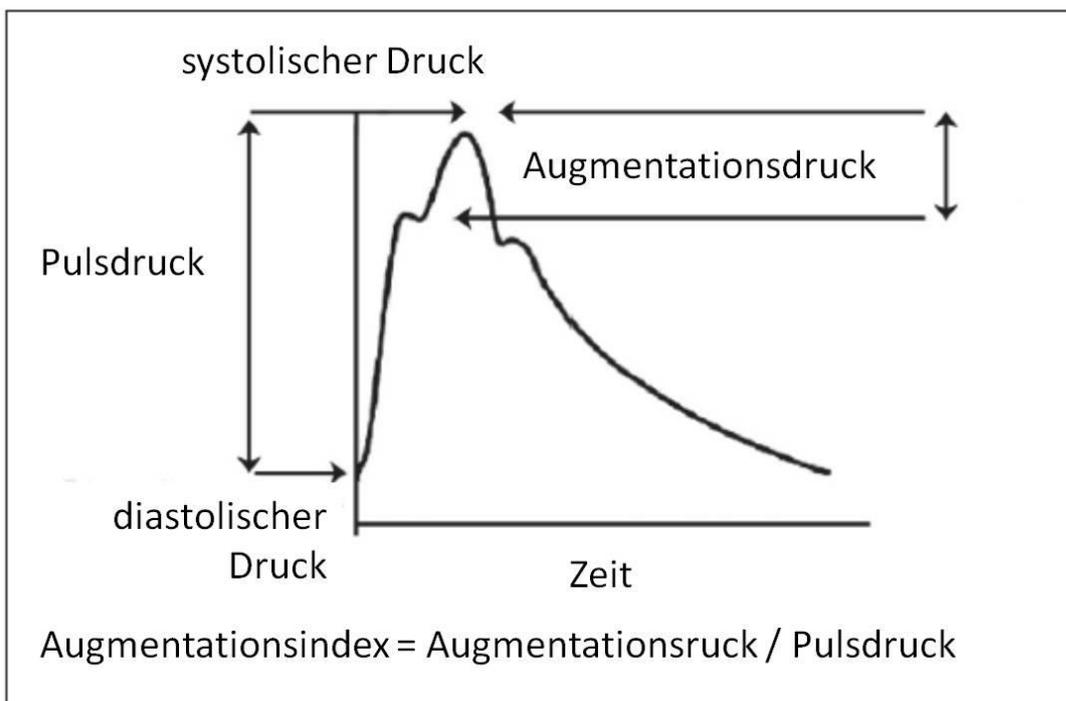
Weitere negative Faktoren stellen eine geringe körperliche Aktivität, Hypertonie, Nikotinkonsum, Diabetes und genetische Faktoren dar [39].

### 1.3.3 Pulswellengeschwindigkeit und Augmentations-Index

Durch die systolische Kontraktion und die linksventrikuläre Ejektion des Herzens wird eine Druckwelle erzeugt, die sich entlang des arteriellen Gefäßsystems ausbreitet. Dabei entsteht durch die elastischen Fasern in den Gefäßen eine Retraktionskraft, die die Umwandlung der potentiellen Energie in mechanische Energie zur Folge hat. Es entsteht ein gleichmäßiger Volumenstrom, welcher auch als Windkesselfunktion bezeichnet wird. Die Geschwindigkeit der Druckwelle wird als Pulswellengeschwindigkeit (eng. *pulse wave velocity*, *PWV*) bezeichnet. Sie steht mit der Dehnbarkeit der Arterien in inverser Beziehung, was bedeutet, dass die *PWV* mit zunehmender Dehnbarkeit der arteriellen Gefäße sinkt. Trifft die Pulswelle auf eine Widerstandsänderung, z.B. in Form einer Gefäßabzweigung oder Verjüngung, so nimmt ihre Geschwindigkeit zu [39]. Da es von zentral nach peripher zu einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit kommt und der Gefäßradius immer weiter abnimmt sowie Gefäßabzweigungen auftreten, kommt es zur Reflektion der Druckwelle und diese läuft retrograd zur Aorta ascendens zurück. Das Eintreffen der reflektierten Welle kann dabei an einer Drucksteigerung verzeichnet werden. Bei jungen Menschen, mit geringerer Gefäßsteifigkeit und niedriger *PWV* trifft die Druckwelle erst in der Diastole auf, wodurch sie den diastolischen Druck steigert. Bei älteren Menschen mit durch steife Gefäße erhöhter *PWV*, trifft sie hingegen bereits in der Systole auf. Das Eintreffen in der Systole führt zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks. Diese Druckerhöhung lässt sich auch an der Druckkurve (Abb. 1-8) ablesen und wird als Augmentationsdruck (Augmentation pressure, *AP*) bezeichnet. Der Augmentationsindex stellt dabei den Anteil an der Gesamtdifferenz zwischen systolischem und diastolischem Druck (Pulsdruck) dar. Folglich lässt sich der zentrale Augmentationsindex berechnen durch [39]:

$$cAI = \frac{AP}{PP}.$$

Formel 1-1      Berechnung des Augmentationsindex



**Abbildung 1-8 Zentrale Blutdruckkurve**

Grafische Darstellung der zentralen Blutdruckkurve (zeitlicher Verlauf) mit Pulsdruck, systolischem und diastolischem Druck sowie Augmentationsdruck und Augmentationsindex, welcher sich aus dem Quotienten von Augmentationsdruck und Pulsdruck ergibt (modifiziert nach [39]).

## 1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist es, den Effekt der Operation nach Nuss an Trichterbrust-Patienten auf physiologischer Ebene nachzuweisen und für die empfundene Leistungssteigerung der Patienten nach der Operation ein physiologisches Korrelat zu finden und zu analysieren.

Die Arbeit folgt der Hypothese, dass es nach der Operation und der in ihrer Folge veränderten Position der Rippen zu einer von außen reduzierten thorakalen Druckbelastung auf die thorakalen Gefäße kommt. Dies wiederum hat eine Reduzierung der Gefäßsteifigkeit zur Folge, die sich mit Hilfe bestimmter Gefäßelastizitätsparameter, namentlich der *PWV*, nachweisen lassen sollte. Die *PWV* würde folglich nach der Operation sinken, da die Gefäße an Elastizität gewinnen. Dies führt zu einer Verbesserung der arteriellen Windkesselfunktion und einem stabileren Kreislaufsystem, welches sich im Sinne einer gesteigerten Leistungsfähigkeit bei den Patienten bemerkbar machen kann.

Darüber hinaus soll die Veränderung weiterer Parameter wie beispielsweise des sogenannten Augmentationsindex, des Blutdrucks (peripher und zentral), des Pulsdrucks und der Herzfrequenz betrachtet werden.

Unterschiede zwischen verschiedenen Subgruppen wie Alter und Geschlecht sollen dabei ebenfalls untersucht werden.

Da die physiologischen Einschränkungen von Patienten mit *Pectus excavatum* meist nur in sehr schweren Fällen nachweisbar sind und bei physiologischen Untersuchungen meist Normwerte ermittelt werden, werden auch hier vor und nach Operation Werte bzw. Verbesserungen im Normalbereich erwartet. Die Untersuchungen könnten die oft als rein subjektiver und psychologischer Natur bewerteten Leistungseinschränkungen der Patienten wissenschaftlich belegen und in Zukunft Ansätze für adäquate Therapien des Krankheitsbilds auf physiologischer Ebene bieten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Geräte und Software

#### 2.1.1 Geräte

SphygmoCor® Cardiovascular Management System (CMV)	AtCor Medical, Sydney
Littmann Classic II S.E. Stethoskop	3M, Neuss
Boso clinicus Blutdruckmanschette	BOSCH + SOHN, Jungingen

#### 2.1.2 Software

Endnote X6	ISI Research Soft, Berkeley
SphygmoCor® CvMS Software	AtCor Medical, Sydney
MS Office 2007 Professional	Microsoft, Redmond
Prism 6.0	GraphPad Software, San Diego

### 2.2 Studienpopulation

Die *PWV* wurde vor und nach der Operation bei 45 Patienten, die einer Trichterbrust-Operation nach Nuss unterzogen wurden, bestimmt. Bei 10 dieser Patienten konnten aus verschiedenen Gründen (u.a. zeitliche oder organisatorische Probleme) nur Messungen vor oder nach der Operation durchgeführt werden und nur unvollständig Daten gewonnen werden. Diese wurden folglich nicht in die Studie eingeschlossen. Weitere 12 Patienten wurden auf Grund zutreffender, nachfolgend aufgeführter Ausschlusskriterien, nicht mit in die Studie aufgenommen. Insgesamt konnten 23 Patienten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen

werden. Im Falle einer Ablehnung der Messung durch den Patienten wurde dieser selbstverständlich nicht in die Studie aufgenommen.

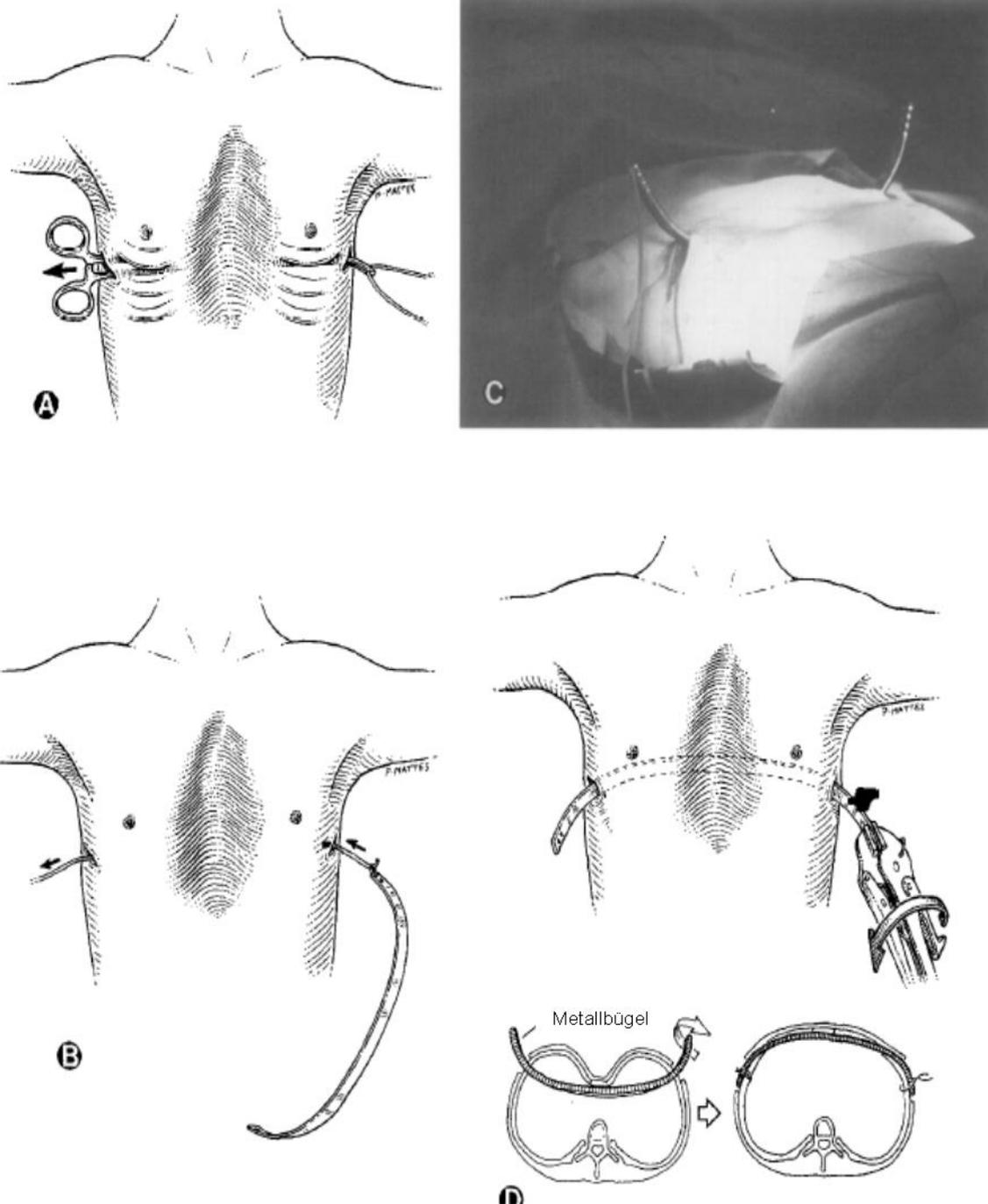
### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Zu den Einschlusskriterien zählten: ein Alter von mindestens 13 Jahren sowie eine bestehende Thoraxdeformation in Form einer Trichterbrust, die mittels Nuss-Operation korrigiert werden kann. Die Ausschlusskriterien waren: zusätzlich bestehende Deformationen (Skoliose), Marfan-Syndrom, Kielbrust oder Operationen zum Zwecke der Stabentfernung bzw. Reoperationen.

## **2.3 Operationsverfahren nach Nuss**

Nachfolgend soll zum besseren Verständnis die Operation nach Nuss erläutert werden, welche jedoch nicht von mir sondern von Dr. Ronald Lützenberg an der Charité Berlin Campus Benjamin Franklin durchgeführt wurde. Das 1998 von Donald Nuss beschriebene Prozedere stellt eine minimalinvasive Technik dar, bei der durch zwei zuvor gesetzte kleine Inzisionen lateral des Sternums ein oder mehrere Metallbügel unter das Brustbein implantiert werden. Die Bügel werden fixiert und verbleiben über mehrere Jahre im Thorax, wobei durch Druck und Stabilisation der Depression von Sternum und Rippen entgegengewirkt wird [40].

Das genaue Prozedere gestaltet sich wie nachfolgend beschrieben. Der Patient wird vor der Operation vermessen und die korrekte Länge und Stärke des Metallbügels wird bestimmt. Dieser Bügel wird, basierend auf der Erfahrung des Operateurs, in eine physiologische Form gebogen. Auf beiden Seiten des Brustkorbs werden nun Inzisionen zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie gesetzt. Unter Verwendung von Klemmen und Umbilical tape wird nun der Bügel mit der konvexen Seite Richtung Wirbelsäule zeigend, eingeführt (Abb. 2-1). Dann wird der Bügel mit Kraft so gedreht, dass die konvexe Seite die vordere Brustwand stützt und formt. Die genaue Position kann im weiteren Verlauf noch verbessert werden und es können falls nötig zusätzliche Metallbügel eingebracht werden.



**Abbildung 2-1 Operationstechnik nach Nuss**

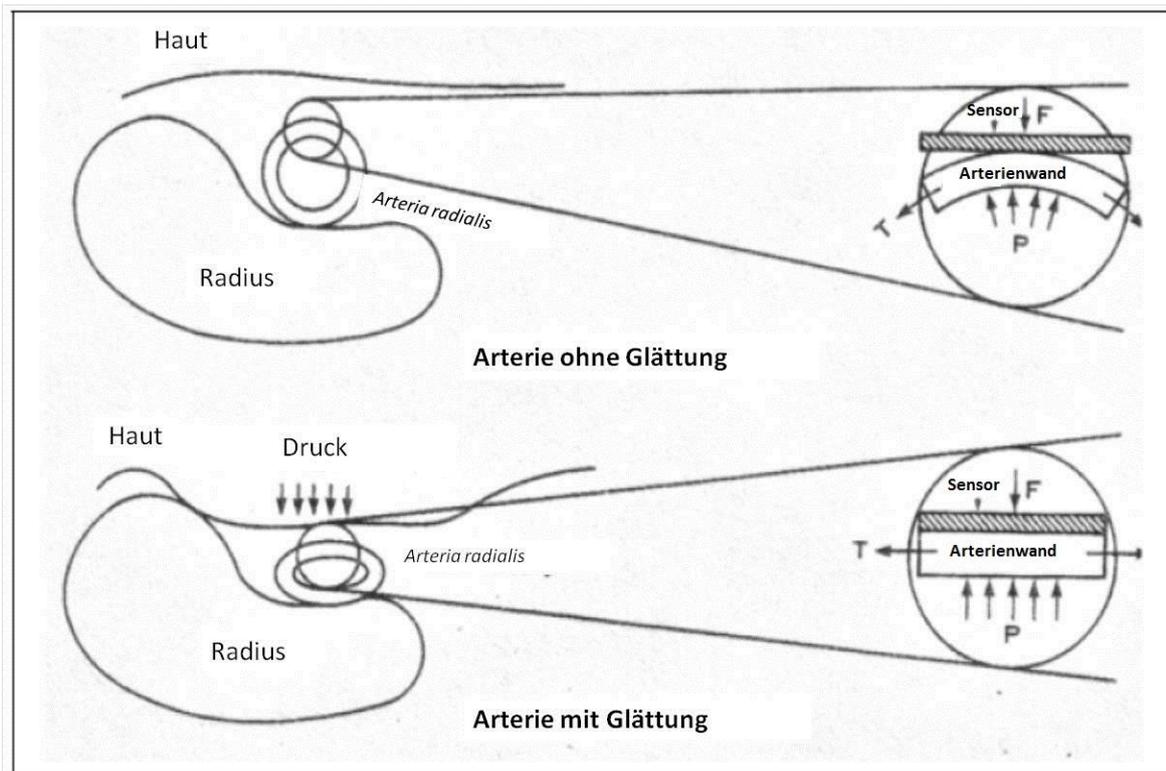
Darstellung der Operationstechnik nach Nuss mit (A) Schnittsetzung auf beiden Seiten des Brustkorbs, (B) Einführung des Bügels mit der konvexen Seite zur Wirbelsäule, (C) Anpassen des Metallbügels in Länge und Form sowie (D) Drehung des Bügels mit der konvexen Seite Richtung Sternum (nach [40]).

## **2.4 Messung der vaskulären Parameter**

Bei den Messungen zur Bestimmung der vaskulären Parameter wurde mit dem SphygmoCor® der Firma AtCor Medical gearbeitet. Das Gerät nutzt das Verfahren der Applanationstonometrie. Dieses Verfahren sowie der Ablauf der Messungen mit diesem Gerät werden nachfolgend näher erläutert.

### **2.4.1 Applanationstonometrie**

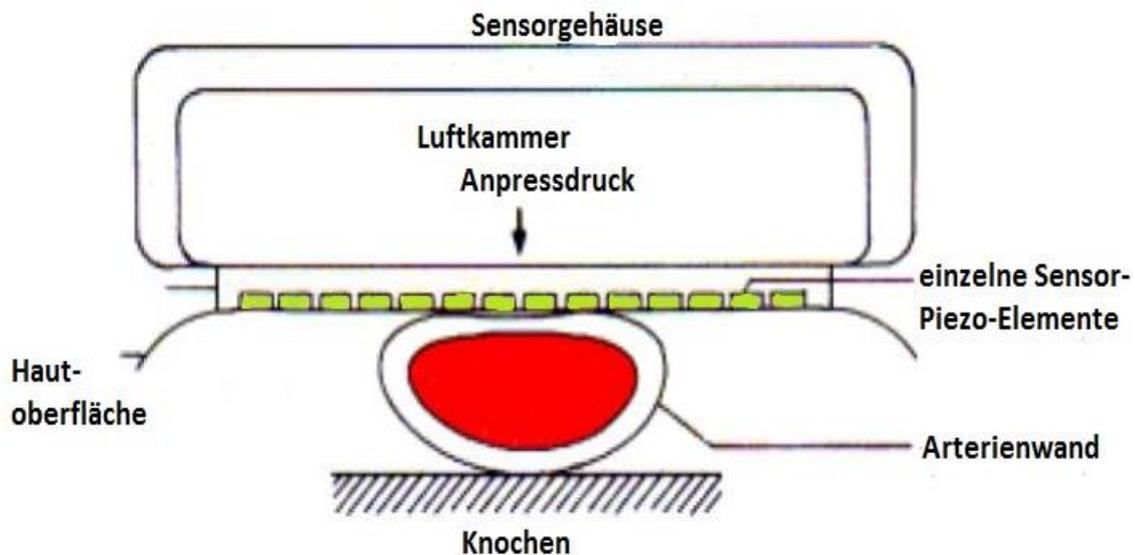
Das Prinzip der Tonometrie beruht auf der Messung des intraarteriellen Drucks und dessen Umwandlung in arterielle Druckkurven mit Hilfe eines Piezo-Elements als Druckumwandler. In den Sensor, der auf die Haut über der zu messenden Arterie aufgesetzt wird, ist dabei nicht nur das Piezo-Element eingebaut, sondern auch ein Luftkissen, welches bei ausgeübtem Druck für die teilweise Kompression der Arterie sorgt. Durch diese Kompression kommt es zu einer Glättung der Arterienoberfläche (was als Applanation bezeichnet wird), wodurch die vorherrschenden Kräfte senkrecht zur Fläche wirken (Abb. 2-2). Dies ermöglicht eine möglichst genaue Übertragung der Drücke über die Haut auf den Sensor [41, 42].



**Abbildung 2-2 Prinzip der Applanationstonometrie**

Abbildung der Kräftevektoren bei Messung ohne Glättung der Arterienoberfläche (oben im Bild) und mit Glättung der Arterienwand (unten im Bild), genannt Applanation (modifiziert nach [42]).

Damit die Arterie komprimiert werden kann, ist die Messung gegen eine unflexible Fläche nötig. Da dies bei der *Arteria radialis* durch den unter ihr verlaufenden distalen Radiusknochen gegeben ist, wird diese gerne zur Messung herangezogen. Um sicherzustellen, dass sich das Piezo-Element auch über der Arterie befindet, wurden dem Tonometer mehrere Piezo-Elemente eingesetzt [42] (Abb. 2-3).



**Abbildung 2-3 Aufbau des Sensors**

Schematische Darstellung des Sensors mit mehreren einzelnen Piezo-Elementen und Luftkammer, der mit leichtem Druck auf die Haut über der Arterie aufgesetzt wird. Unter der Arterie ist die unflexible Fläche in Form des Knochens verbildlicht (modifiziert nach [42]).

## 2.4.2 Messung mit dem SphygmoCor®

Zunächst erfolgte eine Blutdruckmessung entweder mit Stethoskop nach Riva-Rocci oder mit einem automatischen Blutdruckmessgerät. Die Messung der carotidofemorale Pulswellengeschwindigkeit (*cfPWV*) gilt als Goldstandard für die Bestimmung der Steifigkeit von arteriellen Gefäßen [43, 44]. Verwendet werden hierfür non-invasive Geräte mit hochempfindlichen Drucksensoren, die transkutan Druckkurven mittels Applanationstonometrie verzeichnen können. Gemessen werden dabei die Druckkurven der rechten *Arteria carotis communis* sowie der rechten *Arteria femoralis*. Unter Verwendung eines Maßbandes wurde der Abstand zwischen den Messpunkten bestimmt. Für unsere Studie wurde der SphygmoCor® der Firma AtCor Medical eingesetzt.

Zu Beginn der Messung wurden die Patienten gebeten, sich auf ein bereitgestelltes Bett zu legen und für einige Minuten ruhig liegen zu bleiben. Des Weiteren wurden die Patienten darauf hingewiesen sich während der Messungen möglichst wenig zu bewegen und wenn möglich nicht zu sprechen. Nachfolgend wurden die Elektroden für

eine Drei-Punkt-EKG-Ableitung aufgeklebt. Bei dem für die nachfolgenden Messungen nötigen Instrument handelt es sich um ein Mikromanometer als Teil des SphygmoCor®-Geräts, das mit der Hand geführt wird. Im weiteren Verlauf wurde die Haut des Patienten über der *Arteria radialis* mit der freien Hand straff gehalten und das Mikromanometer aufgesetzt. Auf dem Bildschirm des angeschlossenen Computers erscheint eine Druckkurve. War die Amplitude der Druckkurve zu schwach oder entstand keine gleichförmige Kurve, so wurde das Manometer erneut leicht über der *Arteria radialis* bewegt bzw. versetzt. Zur qualitativen Kontrolle zeigt der SphygmoCor® einen sogenannten Operator Index an, der laut Hersteller bei über 80% liegen sollte. Der Operator Index ist ein Indikator für die Reproduzierbarkeit der Messung und bezieht die Signalstärke des Pulses sowie Abweichungen der Pulswellenmessung (z.B. der Pulswellenhöhe) mit ein. War es nicht möglich einen Operator Index über 80 zu erhalten, wurden die Messungen wiederholt. Da für die Studie die *PWV* in den großen thorakalen Gefäßen von Interesse ist, wurden, wie bereits zuvor erwähnt, die rechte *Arteria carotis* und die rechte *Arteria femoralis* als Messpunkte gewählt. Als Gefäßlänge für weitere Berechnungen setzt das Gerät die vom Untersucher zuvor manuell ermittelte Länge zwischen diesen beiden Messpunkten ein. Darüber hinaus berechnet es automatisch aus allen Parametern die *PWV* und gibt zusätzlich eine Standardabweichung an. Die Messungen wurden mehrfach wiederholt und die Werte mit der niedrigsten Standardabweichung und dem besten Operator Index für die weitere Auswertung eingesetzt [44-46].

## 2.5 Statistik

Bei der Messung der *PWV* unter Verwendung des SphygmoCor®-Systems wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Von den ermittelten Werten wurden die Daten zur weiteren Analyse ausgewählt, die die geringsten vom Gerät ermittelte Standardabweichung aufwiesen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Prism 6.0. Um zu untersuchen, ob es sich um normalverteilte Parameter handelt, wurde der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt, der im Vergleich zu den üblichen Testverfahren, wie z.B. dem Kolmogorov-Smirnov-Test, eine höhere Güte (geringer  $\beta$ -Fehler) besitzt [47]. Es wurde ein t-Test für normalverteilte verbundene Stichproben (vor

und nach Operation) bzw. für normalverteilte nicht verbundene Stichproben (Geschlecht, Alter) gewählt, um statistisch signifikante Unterschiede nachzuweisen. Bei nicht normalverteilten Parametern wurde alternativ der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde dabei als statistisch signifikant angesehen.

### 2.5.1 Shapiro-Wilk-Test

Neben der eben erwähnten hohen Güte, eignet sich der Shapiro-Wilk-Test gut für kleine Stichproben.

Der Test beruht auf zwei Arten der Schätzung der Varianz. Die eine Form der Schätzung beruht auf der Stichprobenvarianz, die andere auf einer Regression im Quantile-Quantile-Plot. Liegt eine Normalverteilung vor so ergibt der Quotient näherungsweise den Wert 1, da die beiden Schätzungen nahe beinander liegen. Liegt der sogenannte Testwert  $W$  dabei unter einer kritischen Grenze  $W_\alpha$ , also  $W < W_\alpha$ , so wird die Normalverteilungshypothese abgelehnt. Die Grenzen für  $W_\alpha$  bei  $n$  zugehörigen Objekten und einem Konfidenzniveau von 95% (der p-Wert hier sollte dabei ausnahmsweise  $p > 0,05$  sein) sind nachfolgend tabellarisch (Tabelle 2-1) für einige Beispiele aufgeführt [48].

Tabelle 2-1 kritische Grenzen  $W_\alpha$

n	$W_\alpha$
5	0,762
10	0,842
15	0,881
20	0,905
25	0,918
30	0,927
50	0,947

Für die Berechnung des Testwerts  $W$  wird die nachfolgende Formel eingesetzt:

$$W = \frac{b^2}{S^2}.$$

**Formel 2-1**      **Berechnung des Testwerts  $W$**

Zur näheren Erläuterung hier nochmal die Definition der Variablen  $S$  und  $b$ . Das Quadrat der Summer ( $S^2$ ) berechnet sich dabei:

$$S^2 = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

**Formel 2-2**      **Quadrat der Summe**

wobei  $n$  der Anzahl der Objekte und  $x_1, x_2, \dots, x_n$  für Stichproben der Größe stehen. Die Berechnung von  $b$  gestaltet sich hingegen schwieriger durch:

$$b = \sum_{i=1}^k a_{n-i+1} (y_{n-i+1} - y_i).$$

**Formel 2-3**      **Formel für Variable  $b$  zur Berechnung des Testwerts**

Die aufsteigend sortierte Stichprobe wird in diesem Term durch  $y_1, y_2, \dots, y_n$  wiedergegeben und die Werte  $a_{n-i+1}$  sind einer Tabelle von Shapiro und Wilk zu entnehmen. Für den Fall, dass  $n$  gerade ist, lautet  $k = n/2$  und für den Fall, dass  $n$  ungerade ist, wird  $k = (n-1)/2$  berechnet, wobei der Median für den letzten Fall nicht mitgerechnet wird [48].

## 2.5.2 t-Test für gepaarte Stichproben

Da es bei unserer Studie um sogenannte gepaarte bzw. verbundene Stichproben handelt, also Stichproben durch Bildung von Paaren (hier: Gefäßelastizitätsparameter vor und nach Operation), ist eine kurze Darstellung des t-Tests für gepaarte Stichproben erforderlich.

Der t-Test für verbundene Stichproben setzt voraus, dass mindestens eine Intervallskala vorliegt, die Differenzen eine Normalverteilung aufweisen und die Stichproben tatsächlich abhängig sind.

Für diesen Fall errechnet sich die Prüfgröße  $t$  wie folgt:

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d/\sqrt{n}}.$$

**Formel 2-4**      **Formel Berechnung Prüfgröße  $t$  für t-Test**

Die empirische Standardabweichung der Differenzen  $d_i$  ( $= x_i - y_i$ ) wird dabei als  $s_d$  bezeichnet,  $n$  entspricht dem Umfang der Stichproben und  $\bar{d}$  dem Mittelwert der Differenzen  $d_i$  [49].

### 2.5.3 Konfidenzintervall und p-Wert

Das Konfidenzintervall wird auch als Vertrauensintervall oder Erwartungsbereich bezeichnet und umfasst den Bereich, in dem der Parameter mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit liegt. Enthält ein Konfidenzintervall den Parameter nicht, so entspricht die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Parameter nicht im Intervall liegt der sogenannten Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ . Die Wahrscheinlichkeit, dass das Intervall den Parameter umfasst liegt demnach bei  $1-\alpha$ . Häufig wird dabei die Irrtumswahrscheinlichkeit mit  $\alpha = 5\%$  bzw. die Konfidenzwahrscheinlichkeit auf  $1-\alpha = 95\%$  gewählt. Der oft angegebene p-Wert entspricht dabei der Irrtumswahrscheinlichkeit und bezeichnet somit den Wert, bei dem die Nullhypothese noch belegt/widerlegt werden kann.

Für eine Konfidenzwahrscheinlichkeit von 95%, liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 5% bzw. der p-Wert bei 0,05 und das Intervall enthält mit 95% Wahrscheinlichkeit den Parameter. [50, 51]

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs

Im Zuge der Studie wurden nicht nur Gefäßelastizitätsparameter untersucht, sondern weitere Charakteristika der Studienpopulation erfasst. Zu diesen Charakteristika gehört das Geschlecht, das Alter und der *Body-Mass-Index (BMI)* als Ausdruck des Ernährungsstatus. Diese wurden nachfolgend als Mittelwerte und Standardabweichung bei normalverteilten Parametern bzw. als Median und Interquartalsabstand bei nicht normalverteilten Parametern dargestellt (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1 Basisdaten der Studienpopulation

<b>Anzahl der Probanden</b>	<b>23</b>
<b>Weiblich [%]</b>	<b>8 (34,8%)</b>
<b>Männlich [%]</b>	<b>15 (65,2%)</b>
<b>Alter [Jahren]</b>	<b>25,9 ± 7,6</b>
<b>BMI [<math>\frac{kg}{m^2}</math>]</b>	<b>21,2 (23,5-19,6)</b>

Der Tabelle kann man entnehmen, dass insgesamt 23 Patienten eingeschlossen werden konnten, von denen 8 Patienten (34,8%) weiblich und 15 Patienten (65,2%) männlich sind. Der jüngste Patient, unter den in die Studie eingeschlossenen Patienten ist 14 Jahre alt, der Ältteste ist 46 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt liegt bei  $25,9 \pm 7,6$  Jahren, der Ernährungszustand in Form des *BMI* liegt bei durchschnittlich 21,2 (23,5-19,6)  $\frac{kg}{m^2}$ . Der höchste verzeichnete *BMI* lag bei  $56,2 \frac{kg}{m^2}$ , der Niedrigste bei  $17,8 \frac{kg}{m^2}$ .

Darüber hinaus wurden die Parameter mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Daten der Prism-Analyse auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test) sind dem Anhang zu entnehmen. Bis auf den zentralen systolischen Blutdruck vor Operation sind alle Messwerte bei der bestehenden Kohorte normalverteilt (siehe Anhang). Blutdruckwerte folgen bei höherer n-Zahl für gewöhnlich einer Normalverteilung und stellen hier auf Grund der geringen n-Zahl eine Ausnahme dar.

### 3.2 Gefäßelastizitätsparameter in der Übersicht

Zusätzlich zu Basis-Daten wie Geschlecht, Alter und *BMI* wurden gefäßspezifische Parameter unter Verwendung des SphygmoCor® erfasst. Zu diesen zählte die Pulswellengeschwindigkeit, der Augmentations-Index normiert auf eine Herzfrequenz von  $75 \frac{1}{min}$ , der periphere systolische und diastolische Blutdruck sowie peripherer Pulsdruck, Herzfrequenz und zentraler systolischer Blutdruck. Die Werte sind als Mittelwerte (aus Daten aller gemessenen Patienten) mit Standardabweichung (normalverteilte Parameter) oder als Median mit Interquartilsabstand (nicht normalverteilte Parameter) aufgeführt (Tabelle 3-2). Zusätzlich wurde der p-Wert ermittelt, der Aufschluss über die Signifikanz der ermittelten Unterschiede vor und nach Operation geben soll.

Tabelle 3-2 Gefäßelastizitätsparameter vor und nach Operation

	vor Operation	nach Operation	p-Wert
<b>PWV [<math>\frac{m}{s}</math>]</b>	<b>6,5 ± 1,2</b>	<b>6,0 ± 1,0</b>	<b>0,026*</b>
<b>AI<sub>75</sub> [%]</b>	<b>-2,7 ± 14,1</b>	<b>-2,9 ± 15,7</b>	<b>0,890</b>
<b>peripherer systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	<b>128,0 ± 10,5</b>	<b>130,1 ± 7,8</b>	<b>0,263</b>
<b>Peripherer diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>	<b>75,6 ± 9,9</b>	<b>79,7 ± 7,7</b>	<b>0,014*</b>
<b>Peripherer Pulsdruck [mmHg]</b>	<b>52,4 ± 10,6</b>	<b>50,4 ± 7,6</b>	<b>0,309</b>
<b>Herzfrequenz [<math>\frac{1}{min}</math>]</b>	<b>66,0 ± 9,3</b>	<b>70,1 ± 10,5</b>	<b>0,124</b>
<b>Zentraler systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	<b>109 ± 10,2<sup>1</sup></b>	<b>111,6 ± 8,4</b>	<b>0,122</b>

<sup>1</sup> entsprechend Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung liegt beim zentralen systolischen Blutdruck vor Operation bei der bestehenden Kohorte keine Normalverteilung vor

Insgesamt lag der periphere systolische Blutdruck bei durchschnittlich  $128,0 \pm 10,5$  mmHg vor Operation und  $130,1 \pm 7,8$  mmHg nach der Operation. Der zugehörige p-Wert lag bei 0,263 - es waren keine signifikanten Unterschiede vor und nach Operation

festzustellen. Beim peripheren diastolischen Blutdruck hingegen kam es zu einer signifikanten Steigerung (p-Wert bei 0,014) von vor der Operation  $75,6 \pm 9,9$  mmHg auf  $79,7 \pm 7,7$  mmHg nach der Operation. Der zentrale systolische Blutdruck zeigte, ebenso wie der bereits analysierte periphere systolische Blutdruck, keine signifikanten Unterschiede vor und nach der Operation, der p-Wert lag bei 0,122. Die Werte vor der Operation lagen bei  $109 \pm 10,2$  mmHg und nach der Operation bei  $111,6 \pm 8,4$  mmHg. Ebenfalls ohne signifikante Unterschiede vor und nach der Operation und einem p-Wert von 0,890 stellt sich der Augmentationsindex 75 mit  $-2,7 \pm 14,1$  % auf  $-2,9 \pm 15,7$  % dar. Auch die Parameter peripherer Pulsdruck mit einem p-Wert von 0,309 und Herzfrequenz mit einem p-Wert von 0,124 zeigten keine signifikanten Unterschiede vor und nach der Operation. Der periphere Pulsdruck sank von  $52,4 \pm 10,6$  mmHg auf  $50,4 \pm 7,6$  mmHg, die Herzfrequenz stieg von  $66,0 \pm 9,3 \frac{1}{min}$  auf  $70,1 \pm 10,5 \frac{1}{min}$ . Die für unsere Studie wichtigste Größe, die *PWV*, liegt vor der Operation bei einem Wert von  $6,5 \pm 1,2 \frac{m}{s}$  und  $6,0 \pm 1,0 \frac{m}{s}$  nach der Operation. Sie erfährt damit eine Senkung von etwa  $0,5 \pm 1,1 \frac{m}{s}$ . Die Senkung der *PWV* stellt dabei eine signifikante Änderung bei einem p-Wert von 0,026 dar. Da mit Hilfe des Mittelwerts keine Aussage zum individuellen Verhalten der Pulswellengeschwindigkeit getroffen werden kann, ist nachfolgend der Verlauf der *PWV* bei allen 23 Patienten dargestellt (siehe Abbildung 3-1). Der Darstellung lässt sich entnehmen, dass die *PWV* bei 4 der 23 Patienten gestiegen und bei der überwiegenden Mehrzahl, bei 19 Patienten, gesunken ist.

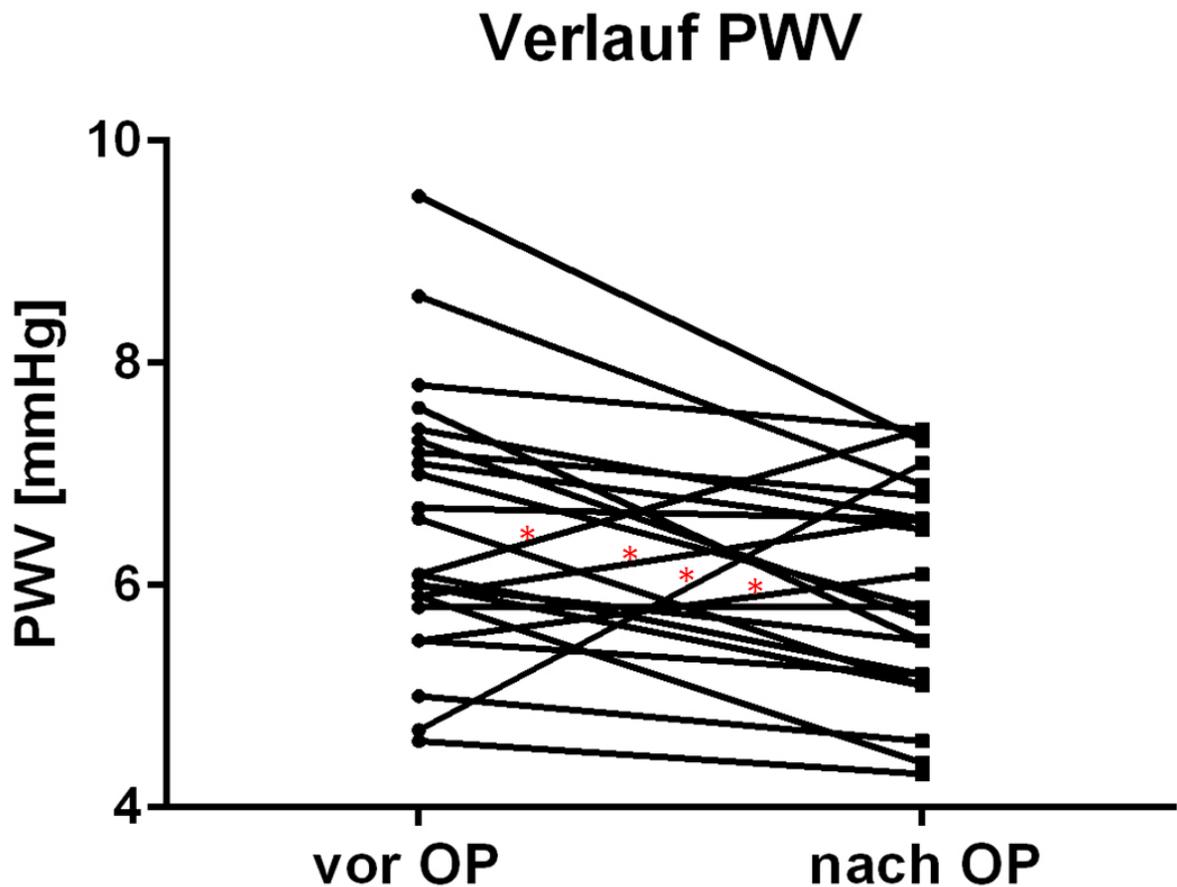


Abbildung 3-1 Individueller Verlauf der *PWV*

Die Abbildung zeigt den individuellen Verlauf der *PWV* vor und nach OP bei den 23 Patienten. Bei 4 Patienten ist die *PWV* entgegen den Erwartungen gestiegen (gekennzeichnet mit \*), bei 19 Patienten ist die *PWV* den Erwartungen entsprechend gesunken.

### 3.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der *PWV*

Da das Krankheitsbild des *Pectus excavatum* ein gehäuftes Vorkommen bei Männern im Vergleich zu Frauen aufweist (etwa viermal häufiger) und der Einfluss von geschlechtsspezifischen genetischen Komponenten nicht vollständig geklärt ist, bietet sich eine statistisch getrennte Betrachtung der *PWV* der Geschlechter an. Nachfolgend ist die *PWV* als Mittelwert mit Standardabweichung sowohl für die männlichen als auch weiblichen Patienten vor und nach der Operation tabellarisch dargestellt (Tabelle 3-3) ebenso die p-Werte.

**Tabelle 3-3 Geschlechtsspezifische Differenzierung der Pulswellengeschwindigkeit**

	<b><math>PWV \left[ \frac{m}{s} \right]</math> vor Operation</b>	<b><math>PWV \left[ \frac{m}{s} \right]</math> nach Operation</b>	<b>p-Wert (vor/nach)</b>
<b>Frauen</b>	<b><math>6,3 \pm 1,1</math></b>	<b><math>5,9 \pm 1,0</math></b>	<b>0,250</b>
<b>Männer</b>	<b><math>6,6 \pm 1,3</math></b>	<b><math>6,0 \pm 1,0</math></b>	<b>0,067</b>
<b>p-Wert (Frauen/Männer)</b>	<b>0,495</b>	<b>0,653</b>	

In den einzelnen Untergruppen lässt sich nach der Operation eine Senkung der *PWV* von  $6,3 \pm 1,1$  auf  $5,9 \pm 1,0$  bei den Frauen und von  $6,6 \pm 1,3$  auf  $6,0 \pm 1,0$  bei den Männern feststellen. Diese Unterschiede sind jedoch weder in der Gruppe der Frauen mit einem p-Wert von 0,250 noch in der Gruppe der Männer mit einem p-Wert von 0,067 signifikant. Von Interesse ist darüber hinaus ob die Unterschiede der *PWV* nicht nur innerhalb der Gruppe, sondern zwischen den Gruppen der Männern und der Frauen vor als auch nach OP signifikant sind. Auch zwischen diesen beiden Gruppen lassen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede erkennen und sowohl der p-Wert für den Vergleich vor Operation (0,495) als auch nach Operation (0,653) ist größer 0,05.

### **3.4 Betrachtung der *PWV* in verschiedenen Altersgruppen**

Vor dem Hintergrund der Überlegung, dass der Wachstumsprozess des menschlichen Körpers erst mit etwa 21 Jahren abgeschlossen ist und körperliche Wachstumsprozesse bzw. noch nicht endgültig entwickelte Strukturen im Gefäßsystem Einfluss auf die *PWV* nehmen könnten, wurden Untergruppen mit Patienten über und unter 21 Jahren gebildet und auf signifikante Unterschiede sowohl in den Gruppen als auch zwischen den Gruppen untersucht [52] (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4 Altersabhängige Differenzierung der Pulswellengeschwindigkeit

	$PWV \left[ \frac{m}{s} \right]$ vor Operation	$PWV \left[ \frac{m}{s} \right]$ nach Operation	p-Wert (vor/nach)
Alter < 21 Jahre	$6,1 \pm 1,0$	$5,9 \pm 0,9$	0,554
Alter > 21 Jahre	$6,8 \pm 1,3$	$6,0 \pm 1,0$	0,025*
p-Wert (<21 Jahre/ >21 Jahre)	0,178	0,699	

Innerhalb der Gruppe der Patienten unter 21 Jahren konnten bei einem p-Wert von 0,554 im Vergleich vor und nach der Operation keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Abb. 3-12). Die  $PWV$  vor OP beträgt in dieser Gruppe  $6,1 \pm 1,0 \frac{m}{s}$  bzw.  $5,9 \pm 0,9 \frac{m}{s}$  nach der Operation. In der Gruppe der Patienten über 21 Jahren konnten hingegen signifikante Unterschiede verzeichnet werden (p-Wert 0,025) (Abb. 3-13). Die  $PWV$  verringerte sich in dieser von ursprünglich durchschnittlich  $6,8 \pm 1,3 \frac{m}{s}$  auf  $6,0 \pm 1,0 \frac{m}{s}$ .

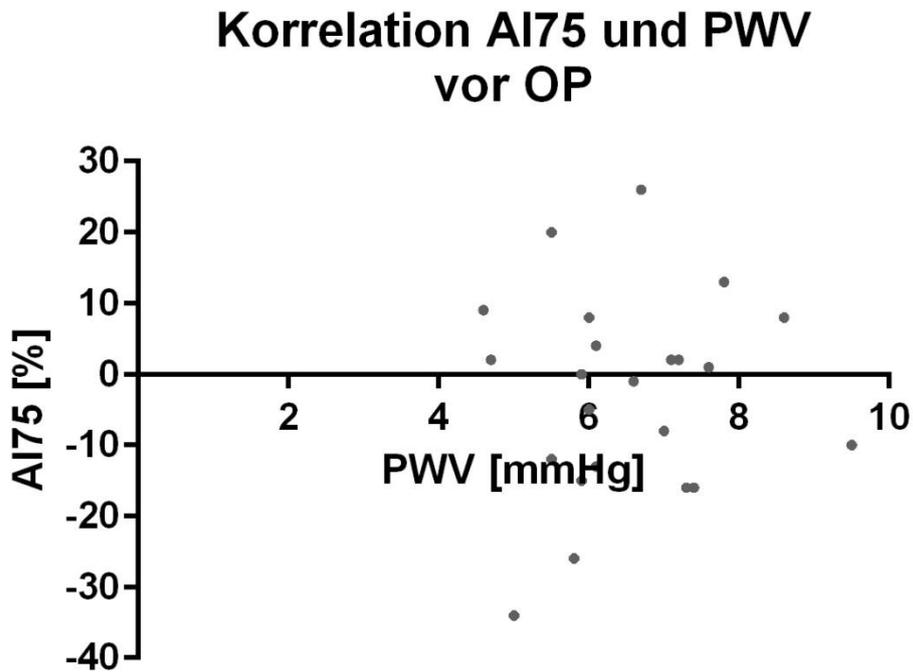
Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen konnten jedoch wiederum vor und nach Operation keine signifikanten Unterschiede verzeichnet werden und die p-Werte lagen nach dem t-Test für unverbundene Stichproben bei 0,178 vor der Operation und 0,699 nach der Operation deutlich außerhalb  $p < 0,05$ .

### 3.5 Korrelation zwischen $AI_{75}$ und $PWV$

Sowohl  $PWV$  als auch  $AI_{75}$  sind Parameter der Gefäßelastizität. Da der Augmentationsindex unter anderem von der  $PWV$  abhängig ist, scheint die Untersuchung der Korrelation sinnvoll. Zu diesem Zweck werden  $AI_{75}$  und  $PWV$  sowohl vor als auch nach der Operation auf Korrelation untersucht.

Die Analyse ergab dabei für die Korrelation der beiden Größen vor Operation einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,09$ . Da der Koeffizient deutlich kleiner als  $r = 1$  bzw.

deutlich größer als  $r = -1$  ist und sich  $r = 0$  nähert, lässt sich folgern, dass kein linearer Zusammenhang zwischen beiden Größen besteht (Abb. 3-2).



**Abbildung 3-2** Korrelation zwischen AI<sub>75</sub> und PWV vor OP

Der Augmentationsindex 75 ist angegeben in Prozent, die Pulswellengeschwindigkeit in mmHg. Korrelation mit  $r^2 = 0,0082$  und  $r = 0,09$ .

Auch nach der Operation liegt ein Korrelationskoeffizient von  $r=0,24$  für Augmentationsindex und PWV vor. Es besteht nur ein geringer linearer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern (Abb. 3-3).

## Korrelation AI75 und PWV nach OP

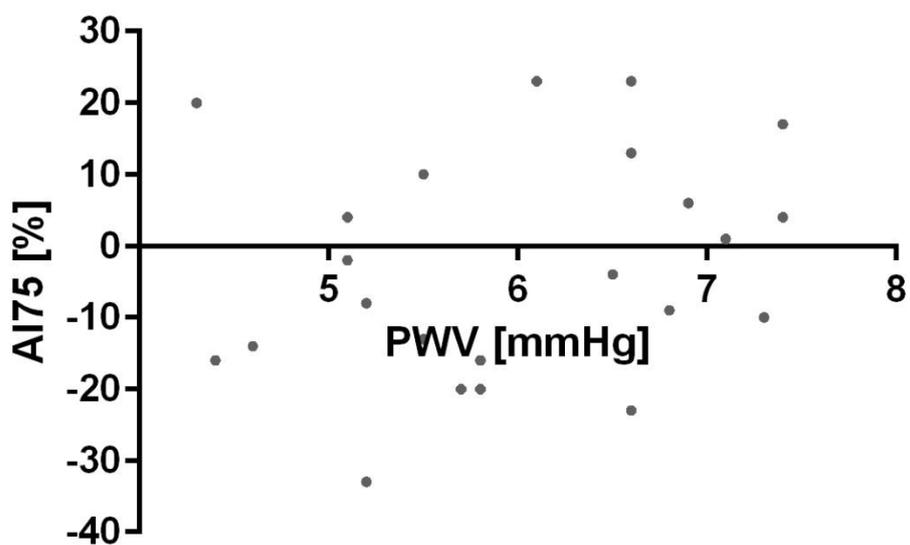


Abbildung 3-3 Korrelation zwischen AI<sub>75</sub> und PWV nach OP

Augmentationsindex 75 ist angegeben in Prozent, die Pulswellengeschwindigkeit in mmHg. Korrelation mit  $r^2 = 0,056$  und  $r = 0,24$ .

## 4 Diskussion

### 4.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation enthält 23 Patienten, von denen 8 weiblich und 15 männlich sind. Die untersuchte Kohorte spiegelt dabei wider, dass die Trichterbrust bis zu viermal häufiger in der Bevölkerung bei Männern als bei Frauen vertreten ist [2]. Der *Body-Mass-Index* der durchschnittlich bei  $21,2 \frac{kg}{m^2}$  liegt, zeigt den gesunden Ernährungszustand der Patienten. Übergewicht und ein schlechter Trainingszustand können Einfluss auf die Gefäßelastizität haben und somit zu einer veränderten *PWV* führen [53]. Drei der 23 Patienten hatten dabei einen *BMI* oberhalb der Grenze von  $25 \frac{kg}{m^2}$  für Normalgewicht ( $56,2 \frac{kg}{m^2}$ ,  $33,4 \frac{kg}{m^2}$ ,  $26,3 \frac{kg}{m^2}$ ). Der Patient mit einem *BMI* von  $56,2 \frac{kg}{m^2}$  (Adipositas Grad III nach WHO) zeigte nach Operation eine gesteigerte *PWV* statt der zu erwartenden Senkung. Die Vermutung liegt nahe, dass starkes Übergewicht (Adipositas Grad II und III) zu Abweichungen von der Norm bei den *PWV*-Messungen führt. Diese Aussage lässt sich aber auf Grund der geringen n-Zahl und da nur ein Patient mit starkem Übergewicht in die Studie eingeschlossen wurde nicht endgültig belegen.

### 4.2 Studien zum Thema

Momentan existieren keine Studien, die sich mit vaskulären Parametern bzw. speziell der *PWV* oder dem Augmentationsindex nach Nuss Operation bei Patienten mit *Pectus excavatum* beschäftigen (Stand: 20.04.2015). Es gibt jedoch eine Reihe von Studien, die sich mit z.B. Lungenfunktion, Lebensqualität oder Herzmorphologie nach Nuss Operation befassen [54-57].

In diesen Studien konnte anhand einer verbesserten Lungenfunktion durch gesteigerter *FVC* (forcierte Vitalkapazität) und *FEV1* (Einsekundenkapazität) nach Operation gezeigt werden, dass es sich nicht um eine rein kosmetische Operation handelt, was somit die gewonnenen Studien-Ergebnisse durch Pulswellenmessung stützt [56].

Untersuchungen zur Herzmorphologie konnten darüber hinaus zeigen, dass das Herz nach Operation in eine normale Herzposition und Herzform findet, die zuvor durch Suppression des Sternums nicht möglich war [55].

### **4.3 Vaskuläre Parameter**

#### **4.3.1 Pulswellengeschwindigkeit**

Der Normwert der aortalen *PWV* liegt bei jungen Patienten zwischen 4 bis 8 m/s. Das untersuchte Patientenkollektiv liegt mit durchschnittlich 6,5 m/s vor Operation und 6 m/s nach Operation in diesem Bereich. Es handelt sich also wie bereits anfänglich angenommen um Messungen im Normalbereich. Die *PWV* ist bei den Patienten nach der Operation signifikant erniedrigt. Dies bestätigt die anfängliche Theorie, dass es durch die Operation zu einer thorakalen Druckentlastung kommt, die zu einer Verringerung der Gefäßsteifigkeit und somit zu einer Verringerung der *PWV* führt. Ein Zusammenhang zwischen verbesserter Gefäßsteifigkeit, Windkesselfunktion und der physiologischen Leistungssteigerung ist ebenfalls belegt [58]. Zu erwähnen bleibt an dieser Stelle, dass bei 4 von 23 Patienten die *PWV* gestiegen und nicht wie erwartet gesunken ist. Dabei konnte anhand der Daten kein eindeutiger Zusammenhang mit *BMI*, Alter oder Geschlecht festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung könnte der Haller-Index als Maß für den operativen Erfolg im Sinne der Elevation des Sternums bieten. Dieser Index wurde jedoch nicht von allen Patienten standardmäßig vor und nach Operation bestimmt.

Die Tendenz zur Reduzierung der *PWV* nach Operation war auch in den geschlechtsspezifischen Untergruppen (Frauen/Männer) noch zu erkennen, bei diesen allerdings nicht mehr signifikant. Dies kann sich unter anderem auf die geringe Anzahl von Patienten in den einzelnen Untergruppen zurückführen lassen. Betrachtet man darüber hinaus ob zwischen der Gruppe der Männer und Frauen ein signifikanter Unterschied vor bzw. nach Operation besteht, so konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Da es bisher keine Studien zu geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Ausprägungen beim Krankheitsbild Trichterbrust gibt, lässt sich schwer einschätzen, ob es an einer zu kleinen Anzahl Patienten in den Untergruppen

liegt oder tatsächlich keine Unterschiede bestehen. Die Tatsache, dass jedoch statistisch mehr Männer als Frauen von der Deformation betroffen sind, deutet darauf hin, dass zumindest eine geschlechtsspezifische genetische Komponente vorliegt.

Eine weitere Unterteilung in Subgruppen wurde hinsichtlich des Alters unternommen. Als Grenze wurden 21 Jahre angesetzt, da sich gezeigt hat, dass in diesem Alter der menschliche Wachstumsprozess größten Teils abgeschlossen ist [52]. Alle Patienten unter und mit 21 Jahren wurden einer Gruppe und alle Patienten mit über 21 Jahren einer weiteren Gruppe zugeordnet. Schon das Setzen der Grenze bei 21 Jahren kann zu Abweichungen führen, da der Wachstumsprozess sehr individuell verläuft und schon früher abgeschlossen sein kann. In den Ergebnissen zeigt sich, dass innerhalb der Gruppe von Patienten unter 21 Jahren kein signifikanter Unterschied der *PWV* vor und nach Operation vorliegt. Der Vergleich der Gruppen weist auch keinen signifikanten Unterschied bezüglich der *PWV* auf. Nur die Gruppe der Patienten mit über 21 Jahren zeigen eine signifikante Reduzierung der *PWV* nach Operation. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass es unterschiedliche Theorien zur Ursache des *Pectus excavatum* gibt und die Frage warum die Deformation bei manchen Patienten angeboren und bei anderen die während oder sogar nach der Pubertät in Erscheinung tritt noch ungeklärt ist. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die bestehende Reduzierung bzw. fehlende Reduzierung der *PWV* in den beiden Untergruppen sein.

Zu erwähnen bleibt auch, dass der Grad der Ausprägung der Deformation sehr entscheidend für den Effekt der Operation ist. Bei nur schwacher Ausprägung und niedriger intrathorakaler Druckbelastung, sollte der Effekt der Operation auf die *PWV* vermindert sein. Es wurden jedoch keine Untersuchungen bezüglich des Grads der Deformation vorgenommen.

#### **4.3.2 Augmentationsindex**

Grundsätzlich lässt sich anhand der relativ niedrigen Werte und des durchschnittlichen Augmentationsindex von -2,7% vor und -2,9% nach Operation zeigen, dass es sich hier um junge Patienten mit guten Gefäßelastizitätsstatus handelt (siehe Referenzwerte von

AtCor Medical [59]). Die negativen Werte des AI zeigen, dass die retrograde Druckwelle erst während der Diastole eintrifft und nicht wie bei älteren Menschen mit steiferen Gefäßen schon während der Systole. Während man bei der *PWV* noch signifikante Unterschiede feststellen konnte, ist dies beim Augmentationsindex nicht der Fall. Da dieser aber von mehreren Faktoren wie Pulsdruck, Blutdruck sowie anderen Eigenschaften des arteriellen Systems abhängig ist, steht dies nicht im Widerspruch zu der signifikanten Änderung der *PWV*. Es lässt sich jedoch nicht ausschließen, dass diesen Werten ein Selektionsbias oder eine nicht ausreichend groß gewählte Studienpopulation zu Grunde liegt.

### **4.3.3 Diastolischer und systolischer Blutdruck**

Als optimaler diastolischer Blutdruck laut WHO wird ein Wert unter 80 mmHg angesehen bzw. ein Wert von unter 120 mmHg für den systolischen Blutdruck. Nach Operation konnte ein signifikanter Anstieg des diastolischen Blutdrucks von durchschnittlich  $75,6 \pm 9,9$  mmHg auf  $79,7 \pm 7,7$  mmHg verzeichnet werden, was durch postoperativen Stress verbunden mit erhöhter Adrenalin-Ausschüttung erklärt werden kann [60]. In diesem Zusammenhang müsste auch der systolische Blutdruck durch den postoperativen Stress steigen. Der Anstieg des systolischen Blutdrucks von  $128,0 \pm 10,5$  mmHg auf  $130,1 \pm 7,8$  mmHg ist tendenziell vorhanden, jedoch nicht signifikant. Eine Erhöhung der n-Zahl könnte zur Signifikanz des Anstiegs des systolischen Blutdrucks beitragen.

## **4.4 Limitation der Studie**

Anhand von Studien konnte gezeigt werden, dass die Messungen bzw. die Messwerte des SphygmoCor® reproduzierbar sind [61, 62]. Insbesondere der vom Gerät angegebene Operator Index und die ermittelte Standardabweichung der *PWV* geben Aufschluss über die Qualität der Messung und tragen damit zu reproduzierbaren Ergebnissen bei. Eine große Fehlerquelle scheint hingegen die Bestimmung der Gefäßlänge mit Maßband. Diese ist sowohl von der Person, die die Messung durchführt

als auch von der Lage des Patienten abhängig und kann um einige Zentimeter variieren.

Zusätzlich zu den Basis-Daten der Patienten wurde auch auf die Medikation der Patienten geachtet. Viele Patienten bekamen nach Operation zur Schmerzstillung Novalminsulfonsäure oder Morphin-Derivate. Der Einfluss dieser Medikamente auf die Gefäßsteifigkeit und somit auf die *PWV* ist wenig untersucht. Von Interesse wären in diesem Zusammenhang weitere Studien über den Einfluss von Schmerzmedikamenten auf die *PWV* (siehe Ausblick).

Grundsätzlich lässt sich nicht sagen, ob es sich bei der Verringerung der *PWV* nur um einen vorübergehenden Effekt nach Operation handelt und ob sich der Körper wieder in einer bestimmten Form adaptiert oder ob der Effekt von Dauer ist.

#### **4.5 Schlussfolgerungen**

Es konnte gezeigt werden, dass die *PWV* nach Operation nach Nuss signifikant sinkt und es zu einer hämodynamischen Beeinflussung kommt. Individuelle Parameter der Patienten, die in Einzelfällen zu einer gesteigerten *PWV* nach Operation führen, wurden bisher nicht identifiziert. Die Vermutung liegt jedoch nahe, dass ein Zusammenhang mit dem Operations-Erfolg besteht. Eine Bestimmung des Haller-Index vor und nach Operation könnte zur Verifizierung des Ansatzes dienen (siehe Ausblick). Die Messung der *PWV* könnte zukünftig zur Objektivierung des Operationserfolges der bisher oft als rein kosmetisch sinnvollen Operation nach Nuss herangezogen werden.

## 5 Ausblick

Im Sinne einer Follow-up-Studie sollten die Patienten nach einem längeren Zeitraum nochmal untersucht werden um zu überprüfen, ob sich die *PWV* (veränderte Hämodynamik) im Verlauf nochmals ändert, die Reduzierung der *PWV* von Dauer ist, sie möglicherweise weiter absinkt nach Heilung oder ob es sich nur um einen kurzfristigen Effekt nach Operation handelt. Weitere Parameter, namentlich der Elastizitätsindex, sollte untersucht und andere Geräte, z.B. boso-ABI-system 100 *PWV* oder VICORDER® von SMT medical, zur Validierung der bisher gewonnenen Ergebnisse und Parameter sollten eingesetzt werden. Die Erhöhung der n-Zahl der Patienten stellt dabei ein zusätzliches Ziel dar.

Von Interesse ist auch, ob der Grad der Depression bzw. der Elevation des Sternums durch Operation mit der Abnahme der *PWV* korreliert. Dazu würde es sich anbieten den Haller-Index vor und nach Operation standardmäßig zu bestimmen und mit den ermittelten individuellen *PWV*-Werten ins Verhältnis zu setzen.

Obwohl es sich bei *Pectus excavatum* um ein Krankheitsbild handelt, das bereits seit der Antike bekannt ist, ist es wenig erforscht. Auch heute noch existiert keine gültige Erklärung was Ursache der Deformation sein könnte. Es gibt jedoch viele Theorien und Studien, die sich teilweise gegenseitig widersprechen. In diesem Zusammenhang haben wir eine eigene Theorie entwickelt, die zur Ursachenforschung beitragen könnte und sich mit der Durchblutung des Knorpels befasst. Diese Theorie würden wir gerne zukünftig durch biochemische Testreihen an Knorpelproben verifizieren. Bestehende Theorien zu veränderten Knorpelzusammensetzungen oder Chondrozyten-Degenerationen könnten auf diese Weise ebenfalls erneut biochemisch und histologisch untersucht werden.

# Anhang

Anhang 1 Tabelle: Prüfung der Parameter vor Operation auf Normalverteilung

	peripherer syst. Blutdruck [mmHg]	peripherer diast. Blutdruck [mmHg]	Pulsdruck [mmHg]	Herzfrequenz [ $\frac{1}{min}$ ]	AI75 [%]	PWV [ $\frac{m}{s}$ ]	zentraler syst. Blutdruck [mmHg]
<b>Anzahl der Werte</b>	23	23	23	23	23	23	23
<b>Minimum</b>	111	59	31	46	-34	4,6	94
<b>25% Perzentil</b>	121	67	49	61	-13	5,8	104
<b>Median</b>	126	75	51	64	0	6,1	106
<b>75% Perzentil</b>	134	82	62	73	8	7,3	113
<b>Maximum</b>	153	94	73	83	26	9,5	136
<b>Mittelwert</b>	128	75,61	52,43	66,04	-2,652	6,517	109
<b>Std. Abweichung</b>	10,45	9,871	10,61	9,344	14,13	1,207	10,18
<b>Std. Fehler d. Mittelwerts</b>	2,178	2,058	2,212	1,948	2,947	0,2516	2,122
<b>Unter 95% Konfidenzintervall</b>	123,5	71,34	47,85	62	-8,763	5,996	104,6
<b>Über 95% Konfidenzintervall</b>	132,6	79,88	57,02	70,08	3,459	7,039	113,4
<b>Shapiro-Wilk-Test</b>							
<b>W</b>	0,9631	0,9728	0,9702	0,9463	0,9843	0,9638	0,9079
<b>P-Wert</b>	0,5293	0,7555	0,6945	0,2442	0,9645	0,5443	0,0368
<b>Test bestanden?(<math>\alpha=0.05</math>)</b>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Anhang 2 Tabelle: Prüfung der Parameter nach Operation auf Normalverteilung

	peripherer syst. Blutdruck [mmHg]	peripherer diast. Blutdruck [mmHg]	Pulsdruck [mmHg]	Herzfrequenz [ $\frac{1}{min}$ ]	AI75 [%]	PWV [ $\frac{m}{s}$ ]	zentraler syst. Blutdruck [mmHg]
<b>Anzahl der Werte</b>	23	23	23	23	23	23	23
<b>Minimum</b>	116	65	38	52	-33	4,3	94
<b>25% Perzentil</b>	124	75	45	66	-16	5,2	106
<b>Median</b>	128	79	50	67	-4	5,8	111
<b>75% Perzentil</b>	136	85	55	74	10	6,8	117
<b>Maximum</b>	143	91	70	98	23	7,4	135
<b>Mittelwert</b>	130,1	79,65	50,39	70,13	-2,913	5,978	111,6
<b>Std. Abweichung</b>	7,798	7,72	7,62	10,53	15,74	0,9672	8,398
<b>Std. Fehler d. Mittelwerts</b>	1,626	1,61	1,589	2,195	3,282	0,2017	1,751
<b>Unter 95% Konfidenz- intervall</b>	126,7	76,31	47,1	65,58	-9,719	5,56	107,9
<b>Über 95% Konfidenz- intervall</b>	133,5	82,99	53,69	74,68	3,893	6,396	115,2
<b>Shapiro-Wilk normality test</b>							
<b>W</b>	0,9488	0,9471	0,9601	0,9237	0,9665	0,9476	0,9543
<b>P-Wert</b>	0,2767	0,2541	0,4649	0,08	0,6067	0,261	0,3582
<b>Test bestanden?(<math>\alpha=0.05</math>)</b>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

## Literaturverzeichnis

1. Goretsky, M.J., et al., *Chest wall anomalies: pectus excavatum and pectus carinatum*. *Adolesc Med Clin*, 2004. **15**(3): p. 455-71.
2. Creswick, H.A., et al., *Family study of the inheritance of pectus excavatum*. *J Pediatr Surg*, 2006. **41**(10): p. 1699-703.
3. Park, H.J., et al., *The Nuss procedure for pectus excavatum: evolution of techniques and early results on 322 patients*. *Ann Thorac Surg*, 2004. **77**(1): p. 289-95.
4. Haller, J.A., Jr., S.S. Kramer, and S.A. Lietman, *Use of CT scans in selection of patients for pectus excavatum surgery: a preliminary report*. *J Pediatr Surg*, 1987. **22**(10): p. 904-6.
5. Fokin, A.A., et al., *Anatomical, histologic, and genetic characteristics of congenital chest wall deformities*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **21**(1): p. 44-57.
6. Fonkalsrud, E.W., J.C. Dunn, and J.B. Atkinson, *Repair of pectus excavatum deformities: 30 years of experience with 375 patients*. *Ann Surg*, 2000. **231**(3): p. 443-8.
7. Kubiak, R., et al., *Pulmonary function following completion of Minimally Invasive Repair for Pectus Excavatum (MIRPE)*. *Eur J Pediatr Surg*, 2007. **17**(4): p. 255-60.
8. Colombani, P.M., *Preoperative assessment of chest wall deformities*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **21**(1): p. 58-63.
9. Coln, E., J. Carrasco, and D. Coln, *Demonstrating relief of cardiac compression with the Nuss minimally invasive repair for pectus excavatum*. *J Pediatr Surg*, 2006. **41**(4): p. 683-6; discussion 683-6.
10. Jabbour, A., et al., *Profound pectus excavatum in Marfan's syndrome*. *Lancet*, 2012. **379**(9815): p. 557.
11. Rhee, D., et al., *Incidence of aortic root dilatation in pectus excavatum and its association with Marfan syndrome*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008. **162**(9): p. 882-5.
12. Haller, J.A., Jr. and G.M. Loughlin, *Cardiorespiratory function is significantly improved following corrective surgery for severe pectus excavatum. Proposed treatment guidelines*. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2000. **41**(1): p. 125-30.
13. Fonkalsrud, E.W. and J. Bustorff-Silva, *Repair of pectus excavatum and carinatum in adults*. *Am J Surg*, 1999. **177**(2): p. 121-4.
14. Bauhinus, J., *Observationum Medicarum*, 1600: Francfurti. p. 507.
15. Nuss, D. *History of Pectus Excavatum Treatment*. Available from: <http://www.chkd.org/Our-Services/Nuss-Procedure/History-of-Pectus-Excavatum-Treatment/>.
16. Bauhinus, J., *Observatio*, in *Ioannis Schenkii a Grafenberg, ed. Johannes Observatorium medicarum, rararum, novarum, admirabilium, et montrosarum, liber secundus* 1609, De partibus vitalibus, thorace contentis: Frankfurt. p. 322.
17. Langer and E. Zuckerkandel, *Untersuchungen über den mißbildeten Brustkorb des Herrn JW*. *Wiener med Zeit*, 1880. **49**: p. 515.
18. Williams, C.T., *Congenital malformation of the thorax: great depression of the sternum*. *Trans Path Soc*, 1872. **23**: p. 50-2.

19. Brochhausen, C., et al., *Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012. **14**(6): p. 801-6.
20. Brown, A.L., *Pectus excavatum (funnel chest)*. J Thorac Surg, 1940. **9**: p. 164-84.
21. Brown, A.L. and O. Cook, *Funnel chest (pectus excavatum) in infancy and adult life*. Calif Med, 1951. **74**(3): p. 174-8.
22. Sweet, R.H., *Pectus Excavatum: Report of Two Cases Successfully Operated Upon*. Ann Surg, 1944. **119**(6): p. 922-34.
23. Mullard, K., *Observations on the aetiology of pectus excavatum and other chest deformities, and a method of recording them*. Br J Surg, 1967. **54**(2): p. 115-20.
24. Geisbe, H., et al., [88. *Biochemical, morphological and physical as well as animal experimental studies on the pathogenesis of funnel chest*]. Langenbecks Arch Chir, 1967. **319**: p. 536-41.
25. Kresse, H., U. Stein, and E. Buddecke, [Biochemical studies on the pathogenesis of funnel chest (pectus excavatum)]. Z Klin Chem Klin Biochem, 1969. **7**(1): p. 45-50.
26. Rupprecht, H., et al., [Pathogenesis of chest wall abnormalities--electron microscopy studies and trace element analysis of rib cartilage]. Z Kinderchir, 1987. **42**(4): p. 228-9.
27. Feng, J., et al., *The biomechanical, morphologic, and histochemical properties of the costal cartilages in children with pectus excavatum*. J Pediatr Surg, 2001. **36**(12): p. 1770-6.
28. Fokin, A.A., et al., *Genetic analysis of connective tissue in patients with congenital thoracic abnormalities*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008. **7**: p. 56.
29. Nakaoka, T., et al., *Does overgrowth of costal cartilage cause pectus excavatum? A study on the lengths of ribs and costal cartilages in asymmetric patients*. J Pediatr Surg, 2009. **44**(7): p. 1333-6.
30. Nakaoka, T., et al., *Overgrowth of costal cartilage is not the etiology of pectus excavatum*. J Pediatr Surg, 2010. **45**(10): p. 2015-8.
31. Meade, R.H., *A history of thoracic surgery*. 1961, Springfield: IL
32. Sauerbruch, F., *Die Chirurgie der Brustorgane*. Vol. 1. 1920, Berlin: Springer.
33. Ravitch, M.M., *The Operative Treatment of Pectus Excavatum*. Ann Surg, 1949. **129**(4): p. 429-44.
34. Harrison, M.R., et al., *Magnetic Mini-Mover Procedure for pectus excavatum: I. Development, design, and simulations for feasibility and safety*. J Pediatr Surg, 2007. **42**(1): p. 81-5; discussion 85-6.
35. Haecker, F.M. and J. Mayr, *The vacuum bell for treatment of pectus excavatum: an alternative to surgical correction?* Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(4): p. 557-61.
36. Ougrinovskaia, A., R.S. Thompson, and M.R. Myerscough, *An ODE Model of Early Stages of Atherosclerosis: Mechanisms of the Inflammatory Response*. Bull Math Biol, 2010.
37. Microsoft, *Microsoft Encarta*, 2009.
38. Nilsson, P.M., *Early vascular aging (EVA): consequences and prevention*. Vasc Health Risk Manag, 2008. **4**(3): p. 547-52.
39. Weber, T., et al., *Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie*. Pathophysiologie,

- Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen.* J Hyperton, 2008. **12**(1): p. 7-13.
40. Nuss, D., et al., *A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum.* J Pediatr Surg, 1998. **33**(4): p. 545-52.
  41. Eckerle, J.S., *Tonometry, arterial,* in Webster JG, ed. *Encyclopedia of medical devices and instrumentation.* 1988, John Wiley & Sons: New York. p. 2770-6.
  42. Kemmotsu, O., et al., *Arterial tonometry for noninvasive, continuous blood pressure monitoring during anesthesia.* Anesthesiology, 1991. **75**(2): p. 333-40.
  43. Medical, A. [22.04.2015]; Available from: [http://www.atcormedical.com/sphygmocor\\_cvms.html](http://www.atcormedical.com/sphygmocor_cvms.html).
  44. Medical®, A., *SphygmoCor Operator's Manual,* 2008: Sydney Australia.
  45. Drzewiecki, G.M., J. Melbin, and A. Noordergraaf, *Arterial tonometry: review and analysis.* J Biomech, 1983. **16**(2): p. 141-52.
  46. Pressman, G.L. and P.M. Newgard, *A Transducer for the Continuous External Measurement of Arterial Blood Pressure.* IEEE Trans Biomed Eng, 1963. **10**: p. 73-81.
  47. Bredner, B. *Prüfung auf Normalverteilung.* [cited 2014 06.April]; Available from: <http://www.bb-sbl.de/tutorial/verteilungen/ueberpruefungnormalverteilung.html>.
  48. Lohninger, H. *Shapiro-Wilk-Test.* 2012 [cited 2014 06.April]; Available from: [http://www.statistics4u.info/fundstat\\_germ/ee\\_shapiro\\_wilk\\_test.html](http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/ee_shapiro_wilk_test.html).
  49. Pernerstorfer, G. *t-Test für abhängige Stichproben.* [cited 2014 06.April]; Available from: [http://www.mathe-online.at/materialien/georg.pernerstorfer/files/Kap3/t-test\\_abh.pdf](http://www.mathe-online.at/materialien/georg.pernerstorfer/files/Kap3/t-test_abh.pdf).
  50. Kregel, U., *Einführung in die Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik.* 8 ed. 2005: Vieweg.
  51. Hartung, J., *Statistik.* 2005: Oldenbourg Wissenschaftsverlag.
  52. Niewenweg, R., et al., *Adult height corrected for shrinking and secular trend.* Ann Hum Biol, 2003. **30**(5): p. 563-9.
  53. Liu, J.J., et al., *Obesity is a determinant of arterial stiffness independent of traditional risk factors in Asians with young-onset type 2 diabetes.* Atherosclerosis, 2014. **236**(2): p. 286-91.
  54. Kuru, P., et al., *Quality of life improves after minimally invasive repair of pectus excavatum.* Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2015. **23**(3): p. 302-7.
  55. Jeong, J.Y., et al., *Cardiac morphologic changes after the Nuss operation for correction of pectus excavatum.* Ann Thorac Surg, 2014. **97**(2): p. 474-8.
  56. Szydlik, S., et al., *An effect of Nuss Procedure on lung function among patients with pectus excavatum.* Pol Przegl Chir, 2013. **85**(1): p. 1-5.
  57. Tang, M., et al., *Improved cardiopulmonary exercise function after modified Nuss operation for pectus excavatum.* Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(5): p. 1063-7.
  58. Mac Ananey, O., et al., *Inverse Relationship Between Physical Activity, Adiposity and Arterial Stiffness in Healthy Middle-aged Subjects.* J Phys Act Health, 2015.
  59. Medical, A.; Available from: <http://www.atcormedical.com/pdf/TN8%20-%20Reference%20Values%20for%20SphygmoCor%20Px.pdf>.
  60. Halpern, N.A., *Today's strategies for treating postoperative hypertension. Immediate evaluation and targeted treatment are required.* J Crit Illn, 1995. **10**(7): p. 478-80, 483-90.
  61. Filipovsky, J., V. Svobodova, and L. Pecen, *Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects.* J Hypertens, 2000. **18**(8): p. 1033-40.

62. Wilkinson, I.B., et al., *Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis*. J Hypertens, 1998. **16**(12 Pt 2): p. 2079-84.

## **Danksagung**

Die Dissertation wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Markus van der Giet und Dr. Markus Tölle an der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin verfasst. Ihnen danke ich für die Möglichkeit an diesem interessanten Thema arbeiten zu können, die gute Betreuung und die angenehme Zeit in der Arbeitsgruppe.

Besonderer Dank gilt Dr. Ronald Lützenberg, der mich während der gesamten Zeit stets unterstützt hat und mir mit Rat zur Seite stand. Seiner Initiative und Idee verdanke ich die Möglichkeit dieser Doktorarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bedanken,

bei Dr. Mirjam Schuchardt, Fr. Christl Harsch-Gladisch und Dr. Wolfgang Weiß sowie

meinen Eltern Hans-Jürgen und Maria Schmid sowie meiner Schwester Nora Schmid und meinem Ehemann Florian Vornholt, die diese Arbeit ebenso ermöglicht haben.

## Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, **Sarah Christine Vornholt**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Einfluss der Operation nach Nuss auf das vaskuläre System bei Patienten mit Pectus excavatum“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 29.06.2015

---

Sarah Christine Vornholt

## **Lebenslauf**

**Sarah Christine Vornholt**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.