

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. H. Willital -

Erbgang und Begleiterscheinungen der familiären Trichterbrust

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Susanne Cullen geb. Durlach

aus Bad Gandersheim

Münster, 2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. H. Willital

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 2003

Eine Zusammenfassung dieser Arbeit wurde zur Veröffentlichung eingereicht:

Cullen S. Pattern of inheritance and clinical features of non-syndromic pectus excavatum.

Journal of Medical Genetics (eingereicht).

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie
Direktor: Professor Dr. med. G. H. Willital
Referent: Univ. Prof. Dr. med. G. H. Willital
Koreferent: Univ. Prof. Dr. med. R.M. Schaefer

Zusammenfassung

Erbgang und Begleiterscheinungen der familiären Trichterbrust

Cullen, Susanne

Die Trichterbrust - Pectus excavatum - ist die häufigste angeborene Brustdeformität und kommt in Deutschland mit einer Prävalenz von ca. 1% vor. Diese Störung ist mit mehreren Syndromen wie dem Marfan-Syndrom oder dem Ehlers-Danlos-Syndrom assoziiert. Gemeinsames Merkmal dieser Syndrome ist eine allgemeine Störung des Bindegewebes. In der Literatur wird anekdotisch berichtet, daß auch die nicht-syndromale Trichterbrust Merkmale einer generalisierten Bindegewebsstörung aufweist, und daß sie autosomal dominant vererbt wird. Jedoch existieren bisher in der Literatur diesbezüglich keine größeren systematischen Untersuchungen.

In einem einjährigen Beobachtungszeitraum wurden in der vorliegenden Studie 76 Jungen und 25 Mädchen mit Trichterbrust mit einem Durchschnittsalter von 15 Jahren erfaßt. Hiervon zeigten 45 eine positive Familienanamnese für Trichterbrust. Nach Ausschluß von drei Familien mit Marfan-Syndrom, sowie jeweils einer Familie mit dem Ehlers-Danlos- bzw. dem Larsson-Syndrom bestand also eine positive Familienanamnese bei nicht weniger als 42% der Kinder mit nicht-syndromaler Trichterbrust. Die Familien von 40 Trichterbrust-Kindern eigneten sich wegen einer nicht ausreichenden Zahl von Familienangehörigen sowie fehlender Kooperationsbereitschaft zur weiteren Untersuchung nicht, die verbleibenden fünf Familien wurden detailliert erfaßt.

Zur Feststellung einer allgemeinen Schwäche des Bindegewebes wurden folgende Merkmale untersucht: übermäßiges Längenwachstum, Myopie, Mißbildung der Zähne und des Kiefers, Hernien, Kyphoskoliose, Gelenklaxheit. Bei allen Familien zeigte sich eine auffällige und statistisch signifikante Häufung von Zeichen einer Bindegewebsschwäche sowohl bei den Trichterbrust-Index-Fällen als auch bei den anderen Familienmitgliedern mit Trichterbrust, nicht jedoch bei den Familienmitgliedern ohne Trichterbrust. Somit läßt sich durch diese Arbeit die These unterstützen, daß die Trichterbrust auf das Vorhandensein einer allgemeinen Störung des Bindegewebes hindeutet.

In der Regel waren in unseren Familien etwas mehr als die Hälfte der Kinder von betroffenen Eltern selbst betroffen. Wiederum zeigte in den meisten Fällen ein Elternteil betroffener Kinder selbst eine Trichterbrust oder Zeichen einer Bindegewebsschwäche. Von den 23 Familienmitgliedern mit Trichterbrust waren 18 männlich und 5 weiblich. Am ehesten ist dieses Muster mit einem autosomal-dominanten Erbgang mit verminderter Penetranz vereinbar.

Fazit

Auch die nicht-syndromale Trichterbrust ist eine familiäre, möglicherweise autosomal-dominant vererbte Stoffwechselstörung des Bindegewebes. Bei der Untersuchung solcher Kinder sollte eine detaillierte Familienanamnese erhoben und nach anderen Symptomen gezielt gefahndet werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 2003

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	DIE TRICHTERBRUST – DEFINITION UND GESCHICHTE.....	1
1.2	KLINIK DER TRICHTERBRUST.....	3
1.3	PATHOPHYSIOLOGIE DER TRICHTERBRUST.....	3
1.4	SYNDROME, DIE MIT EINER TRICHTERBRUST EINHERGEHEN.....	5
1.5	DIE TRICHTERBRUST ALS FAMILIÄRE ERKRANKUNG.....	6
1.6	FRAGESTELLUNG.....	9
2	PATIENTEN UND METHODEN.....	10
2.1	DESIGN DER STUDIE.....	10
2.2	ENTWURF DES FRAGEBOGENS.....	10
2.3	ERHEBUNG DER DATEN.....	11
2.4	AUSWERTUNG DER DATEN.....	11
3	ERGEBNISSE.....	13
3.1	BESCHREIBUNG DER FAMILIEN.....	13
3.2	VERZEICHNIS DER STAMMBÄUME.....	13
3.3	AUSWERTUNG DER MERKMALE.....	14
3.3.1	<i>Körpergröße der Personen mit Trichterbrust.....</i>	<i>14</i>
3.3.2	<i>Myopie.....</i>	<i>15</i>
3.3.3	<i>Mißbildungen der Zähne und des Kiefers.....</i>	<i>16</i>
3.3.4	<i>Hernien.....</i>	<i>17</i>
3.3.5	<i>Skoliose, Kyphose.....</i>	<i>17</i>
3.3.6	<i>Zeichen einer Gelenklaxheit.....</i>	<i>17</i>
3.4	VERERBUNGSMODUS.....	18
4	DISKUSSION.....	22
4.1	KLINISCHE BEFUNDE.....	23
4.2	GENETIK DER NICHT-SYNDROMALEN FAMILIÄREN TRICHTERBRUST.....	26
4.3	IMPLIKATIONEN FÜR DIE PRAXIS.....	28
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	29
6	DANKSAGUNG.....	60
7	LEBENS LAUF.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

Verzeichnis der Tabellen

TABELLE 1: VERERBTE SYNDROME ODER STOFFWECHSELSTÖRUNGEN, DIE MIT EINER TRICHTERBRUST EINHERGEHEN.	41
TABELLE 2: KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN.....	46
TABELLE 3: BINDEGEWEBSSTÖRUNGEN IN DEN TRICHTERBRUSTFAMILIEN.....	47

Verzeichnis der Abbildungen

ABBILDUNG 1: PROZEDUR ZUR IDENTIFIZIERUNG DER UNTERSUCHTEN FAMILIEN.....	48
ABBILDUNG 2: ERHEBUNGSBOGEN FÜR TRICHTERBRUST-UNTERSUCHUNG.....	48
ABBILDUNG 3: EINLEITUNG ZUR VERWENDUNG DES FRAGEBOGENS.	51
ABBILDUNG 4: STAMMBÄUME DER UNTERSUCHTEN FAMILIEN.....	54

Meiner Mutter gewidmet

1 Einleitung

1.1 *Die Trichterbrust – Definition und Geschichte*

Die Trichterbrust - Pectus excavatum - ist eine endogene Hemmungsmissbildung mit bogenförmiger Einziehung des kaudalen Teils des Brustbeins oder des Schwertfortsatzes in den Brustraum zwischen dem Centrum tendineum des Zwerchfells und der Thoraxvorderwand. Zur gleichen Krankheitsgruppe gehört auch die Kielbrust - Pectus carinatum (1). Die Trichterbrustdeformität ist mit 90% die häufigste angeborene Brustkorbdeformität. Die Angaben zur Inzidenz schwanken zwischen 0,03 und 3,5%. Erlangen, ein deutsches Zentrum in dem Trichterbrustkorrekturen durchgeführt werden, gibt die Inzidenz mit 0,85% an. Das männliche Geschlecht ist 2 bis 3 mal häufiger betroffen (2).

Die erste Beschreibung der Trichterbrustdeformität geht auf eine im Jahr 1594 veröffentlichte Beobachtung (Liber II, Observatio 264) von Johannes Bauhinus zurück (zitiert bei (3)), obwohl die erste ausführliche Kasuistik in der deutschsprachigen Literatur erst 1870 durch Eggel berichtet wurde (4). Der Begriff „Trichterbrust“ wurde 1882 durch W. Ebstein geprägt (5).

Die Trichterbrust ist selten bei der Geburt ausgeprägt, sondern entwickelt sich während der ersten Lebensjahre. Sie kann jedoch bis zur Pubertät auftreten, beziehungsweise kann sich bis zu diesem Alter verschlechtern (6). Diese Deformität hat nicht nur kosmetische Folgen, sondern kann durch Einengung des Mediastinalraumes zur Beeinträchtigung der Lungen- und

Herzfunktion führen. So kann es beispielsweise zu einer Komprimierung des Lungenhilus mit rezidivierenden Infekten des Respirationstraktes kommen (7-10). Durch Linksverlagerung des Herzens kommt es zu einer atypischen präkordialen Elektrodenlage im Elektrokardiogramm (11).

In einer ausführlichen Übersichtsarbeit von Meister wurde der Zusammenhang zwischen Trichterbrust und Vitium cordis eingehend beschrieben (11). Entgegen einer verbreiteten Meinung ist diese Assoziation eher selten: ein schwerer Herzfehler kommt nur bei etwa 2% aller Kinder mit Trichterbrust vor. Am wichtigsten unter den Herzvitien bei Trichterbrustpatienten ist der Mitralklappenprolaps. Unter einer Serie von 24 Patienten mit Mitralklappenprolaps fanden Salomon und Mitarbeiter 16 Personen mit Trichterbrust (12). Es ist sehr unwahrscheinlich, daß der Mitralklappenprolaps durch die Trichterbrust verursacht wird. Vielmehr ist anzunehmen, daß den Skelett- und Mitralklappenveränderungen eine gemeinsame übergeordnete Bindegewebsanomalie zugrunde liegt (13). In der Literatur wurde bisweilen kontrovers diskutiert, ob die Trichterbrust zur Beeinträchtigung der Herzfunktion führt. Nach Auswertung von 25 Publikationen, die Herzkatheteruntersuchungen bei 222 Trichterbrustpatienten beschrieben, kam Meister jedoch zu dem Schluß, daß die in der Literatur als „abnorm“ interpretierten Befunde „in den meisten Fällen...unsignifikant von den... Normalwerten abweichen“, womit „bei der Mehrzahl der Patienten die subjektiven Beschwerden, insbesondere die verminderte Belastungstoleranz, doch ohne objektiv faßbares Pendant bleibt“ (11). In seltenen Fällen kann jedoch die Trichterbrust direkte Auswirkungen

auf das Herz haben. So ist ein Fall von Myokardischämie durch Kompression der rechten Koronararterie bei einer 56-jährigen Frau mit Trichterbrust beschrieben worden (14).

1.2 Klinik der Trichterbrust

Aufgrund der unterschiedlichen äußeren Erscheinungsformen wird von Willital folgende Einteilung der Trichterbrustdeformität getroffen (15-17):

Typ Ia: Symmetrisch gebaute Trichterbrust bei sonst normal konfiguriertem Thorax (mit etwa 70% häufigste Form)

Typ Ib: Asymmetrisch konfigurierte Trichterbrust bei sonst normal konfiguriertem Thorax

Typ IIa: Symmetrisch gebaute Trichterbrust bei allgemein flachem Thorax

Typ IIb: Asymmetrisch konfigurierte Trichterbrust bei allgemein flachem Thorax

1.3 Pathophysiologie der Trichterbrust

Trotz großer Fortschritte in der Embryologie und im Verständnis der Organogenese ist zur Genese der Trichterbrustdeformität überraschend wenig bekannt. Mehrere Hypothesen sind aufgestellt worden. Von angeborenen Ursachen wurden vorgeschlagen eine Fehllage des Foeten im Uterus mit Druck auf den unteren Sternalbereich durch Knie, Ferse oder Kinn bei gleichzeitigem Mangel an Fruchtwasser (18), ein übertriebenes Längenwachstum des Corpus sterni (19), eine Hemmungsmißbildung des Brustbeins (20) oder eine allgemeine Störung des Bindegewebsstoffwechsels (6). Auch erworbene Ursachen sind postuliert worden, wie ein verlangsamtes Wachstum des Sternums, eine rachitische Genese, und sogar, daß die Trichterbrust entweder eine Berufskrankheit bei Schustern und Töpfern sei (19) oder als Folge einer Tonsillenhypertrophie durch Obstruktion der oberen Atemwege auftreten kann (21). Die

Vielfalt der postulierten Ätiologien der Trichterbrust wird bei Meister ausführlich beschrieben (11).

Aus heutiger Sicht muß vermutet werden, daß die Trichterbrust Ausdruck einer vererbten allgemeinen Schwäche des Bindegewebes ist. Hierfür sprechen nicht nur neuere Erkenntnisse zum Bindegewebsstoffwechsel (6,22-25), sondern auch die enge Verbindung der Trichterbrust zum Körperhabitus und die häufige Kombination der Trichterbrust mit Fehlbildungen der Wirbelsäule und/oder anderen Anomalien, wie zum Beispiel Mitralklappenprolaps, Pulmonalagenesie, Hüft dysplasie, Hüftluxation, Schädelmißbildung, Epilepsie oder einer Vielzahl vererbter Syndrome (siehe Absatz 1.4 auf Seite 5) (11,26,27).

In mehreren Dissertationen aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie der Universität Münster wurde in den letzten Jahren unter der Leitung von Prof. G. Willital und Professor R.R. Lehmann mittels biochemischer, histologischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen die Beschaffenheit des Trichterbrustknorpels untersucht. Hierbei fanden sich deutliche Strukturveränderungen, die auf Störungen im netzartigen Aufbau des Knorpels zurückzuführen sind. Ein biochemisches Korrelat der morphologischen Veränderungen stellte das Vorhandensein eines abnormen Vorläufermoleküls des Typ II Kollagens, das sogenannte pN-Kollagen-II-Molekül dar (28). Ferner zeigten sich große Ansammlungen von Partikeln in der Interzellularsubstanz in der Nähe der peri-chondrozytischen Knorpelhöfe, bei denen es sich möglicherweise um pathologische Proteoglykane handelt (29). Darüber hinaus ergaben biochemische Untersuchungen, daß die

normale Bindung zwischen den Bindegewebsproteinen Aggrekan und *cartilage matrix protein* (CMP/Matrilin-1) im Trichterbrustknorpel aufgehoben ist (30). Ausgehend von früheren Befunden von Rupprecht, daß die Zinkkonzentration im Trichterbrustknorpel deutlich herabgesetzt ist (24), spekulierte die Autorin letzterer Studie, daß ein Enzym, welches Aggrekan und *cartilage matrix protein* kovalent miteinander verknüpft, von Zink abhängig und daher bei Trichterbrustpatienten defizient ist. Zusammenfassend unterstützen also auch diese Befunde die These, daß die Trichterbrust Ausdruck einer tiefsitzenden allgemeinen Störung des Bindegewebsstoffwechsels ist.

1.4 Syndrome, die mit einer Trichterbrust einhergehen

Die Trichterbrust kann isoliert oder im Zusammenhang mit einer Vielzahl von meist sehr seltenen vererbten Syndromen auftreten (Tabelle 1 auf Seite 41). Die Merkmale dieser Syndrome lassen sich anhand ihres ausgeprägten Phänotyps (geistige Retardierung, charakteristische Facies, Minderwuchs) in der Regel problemlos klinisch diagnostizieren. Problematischer ist der klinische Ausschluß einer leichten Form einer Homozystinurie oder eines Marfan- Syndromes. Die homozygote Homozystinurie ist sehr selten ($\approx 1:100.000$ Lebendgeburten (31)) und wird in manchen Zentren in Deutschland durch ein routinemäßiges Screening am fünften Lebenstag erfaßt (32,33). Dieses Screening-Verfahren hat eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von über 99% (32,33). Da die unbehandelte homozygote Homozystinurie zu einer schweren psychomotorischen Retardierung führt, wird diese Diagnose fast nie übersehen und läßt sich durch eine relativ einfache Laboruntersuchung bestätigen. Schwieriger ist es bei der Diagnose des Marfan-Syndroms. Trotz der neuen molekularbiologischen Erkenntnisse gibt es noch keinen zuverlässigen Labortest zur Diagnose

dieser Störung. Wegen der Vielzahl der beschriebenen Mutationen und der Größe des Gens wird eine Sequenzierung des Fibrillin-Gens nicht routinemäßig durchgeführt. Zur Diagnose eines Marfan-Syndroms werden daher nach wie vor folgende klinische Kriterien verwendet (34): (a) mindestens ein Verwandter ersten Grades zweifellos betroffen *plus* Erkrankung von mindestens zwei Organsystemen (folgende drei Organsysteme können beim Marfan-Syndrom betroffen sein: Auge, kardiovaskuläres System, Skelett) *oder* (b) Verwandter ersten Grades nicht betroffen *plus* Erkrankung von mindestens zwei Organsystemen *plus* mindestens eine Hauptmanifestation (Aortenaneurysma oder Augenlinsendislokation). Kinder, die diese Kriterien erfüllten, wurden von der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen.

1.5 Die Trichterbrust als familiäre Erkrankung

Der erste Bericht einer familiären Trichterbrust geht auf eine Kasuistik des Berliner Arztes Klemperer aus dem Jahre 1888 zurück. Er beschreibt zwei Brüder, 19 und 23 Jahre alt, die seit der Geburt eine Trichterbrust aufwiesen, und von denen Großmutter und Urgroßmutter ebenfalls eine Trichterbrust seit der Geburt besaßen (35). Klemperer zitiert auch einen früheren Fall von Vetlesen aus dem Jahre 1886, wo Trichterbrust bei Vater und Sohn in einer Familie auftrat. 1916 beschrieb Paulsen ebenfalls eine Familie mit Trichterbrust in drei Generationen. Der Index-fall war ein 14-jähriges Mädchen mit Trichterbrust. Ein Bruder, zwei weitere Geschwister, die Mutter, sowie die Tochter des befallenen Bruders waren ebenfalls betroffen (36).

Die erste ausführlichere Beschreibung der familiären Trichterbrust wurde jedoch erst durch Peiper vorgenommen, der 1922 eine Familie mit drei Generationen und zehn Mitgliedern, von denen sieben eine Trichterbrust unterschiedlichen Ausmaßes aufwiesen, beschrieb (21). Von den betroffenen Kindern war in dieser Familie jeweils ein Elternteil selber betroffen. Diese Tatsache, sowie die Beobachtung, daß männliche und weibliche Familienmitglieder mit gleicher Häufigkeit betroffen wurden, legte die Vermutung eines autosomal-dominanten Erbganges der Trichterbrust in dieser Familie nahe. Allerdings erwähnt Peiper ebenfalls vier Familien, bei denen jeweils nur ein Kind eine Trichterbrust aufwies, ohne daß andere Familienmitglieder eine Trichterbrust oder sonstige Auffälligkeiten zeigten. Zwei dieser Kinder stammten jedoch aus Cousinenehen, welches für rezessive Vererbung spricht, obwohl ein spontanes Auftreten aufgrund einer Neumutation nicht auszuschließen ist.

Im Jahre 1936 beschrieb Nowak zwölf weitere Familien, bei denen eine Trichterbrust über mehrere Generationen bei beiden Geschlechtern auftrat (19). Bei einer Familie ließ sich das Merkmal sogar über vier Generationen verfolgen. Bei elf Familien trat das Merkmal in jeder Generation auf, während bei einer Familie eine Generation übersprungen wurde. Von den Eltern der betroffenen Kinder war stets nur ein Elternteil betroffen. Eine Konsanguinität lag nicht vor. Aufgrund dieser Beobachtungen kam Nowak zu dem Schluß, der Erbgang der Trichterbrust sei autosomal dominant mit inkompletter Penetranz. 1947 beschrieb Sainsbury eine Familie, bei der sechs Fälle von Trichterbrust bei beiden Geschlechtern über vier Generationen auftraten (18). Die Vererbung erfolgte linear. Eine Blutsverwandschaft der Eltern

lag nicht vor. Auch hier wurde auf einen autosomal-dominanten Erbgang geschlossen. Diese Schlußfolgerung wurde auch durch einer Fallbeschreibung von Sugiura im Jahre 1977 unterstützt (37), der eine Familie von drei Generationen beschreibt, bei der vier Mitglieder (drei männlich, eines weiblich) eine Trichterbrust zeigten. Auch Willital *et al.* berichteten, daß eine familiäre Disposition bei 85% von 725 Trichterbrustpatienten, die eine chirurgische Korrektur benötigten, vorlag (15).

Viele Syndrome, die mit einer Trichterbrust assoziiert sind, wie zum Beispiel das Marfan-Syndrom, zeigen einen klaren autosomal-dominanten Erbgang. Unstrittig ist auch, daß die nicht-syndromale Trichterbrust recht oft familiär auftreten kann. Trotz der oben beschriebenen Fällen, die alle mehr als zwanzig Jahre zurückliegen, lassen über den Erbgang sowie die Begleiterscheinungen dieser Deformität aus der Literatur bemerkenswert wenig feste Schlüsse ziehen. Diese Wissenslücke war Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchung.

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer konsekutiven Stichprobe von Trichterbrustpatienten, die zur operativen Korrektur an die Universität Münster überwiesen wurden, folgende Fragen zu untersuchen:

1. Bei welchem Anteil der Kinder ohne erkennbare Syndrome war eine Trichterbrust auch bei anderen Familienmitgliedern festzustellen (familiäre Trichterbrust)?
2. Sind phänotypische Merkmale wie Hochwuchs, Langgliedrigkeit, Kurzsichtigkeit, Überstreckbarkeit der Gelenke oder andere Zeichen einer allgemeinen Bindegewebsschwäche in solchen Familien mit der Trichterbrust assoziiert, ohne daß ein eindeutiges Syndrom vorliegt?
3. Kann die Trichterbrust als alleinstehendes Merkmal betrachtet werden, oder deutet sie nicht vielmehr auf das Vorhandensein einer allgemeinen Störung des Bindegewebes? Treten also in Trichterbrustfamilien Merkmale einer allgemeinen Bindegewebsschwäche auch bei solchen Familienmitgliedern auf, die keine Trichterbrust aufweisen?
4. Welchen Erbgang zeigt in solchen Familien die Trichterbrust bzw. die postulierte zugrundeliegende Bindegewebsschwäche?

2 Patienten und Methoden

2.1 *Design der Studie*

Die in dieser Arbeit beschriebenen Familien wurden durch Kinder, die sich zur Behandlung einer Trichterbrustdeformität in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie der Universität Münster vorstellten, als Indexpatienten rekrutiert. Zwischen April 1992 und Februar 1993 wurde bei allen Kindern mit Trichterbrust eine diesbezüglich gezielte Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Kinder, bei denen ein manifestes Marfan Syndrom bestand, wurden von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Zur Diagnose des Marfan-Syndroms wurden die Kriterien in Absatz 1.4 herangezogen: Alle Kinder mit Trichterbrust ohne Marfan-Syndrom oder andere Syndrome, bei denen mindestens drei lebende Blutverwandte bekannt waren, wurden in diese Erhebung aufgenommen. Von den Eltern dieser Kinder wurde eine sorgfältige Familienanamnese erhoben.

2.2 *Entwurf des Fragebogens*

Zur Standardisierung der Datenerhebung bei den Index-Kindern und deren Familien wurde ein Fragebogen entworfen (Abbildung 1 auf Seite 48). Der Fragebogen sollte vorrangig zwei Ziele erfüllen. Erstens, sollten die darin enthaltenen Angaben die Diagnose bekannter Syndrome (Tabelle 1 auf Seite 41) ermöglichen. Zweitens, sollte sich anhand dieser Angaben feststellen lassen, ob bei dem Index-Kind mit Trichterbrust oder seiner Verwandtschaft auch andere Merkmale einer Bindegewebschwäche vorhanden waren. Daher wurde der Fragebogen in Abteilungen gegliedert, die jeweils ein Teil des Phänotyps einer Bindegewebschwäche

abdecken: 1. Allgemeine Angaben zur Körpergröße und -habitus, bei Kindern Erfassung der Wachstumsperzentile; 2. Beschreibung der Brustdeformität; 3. Beschreibung der Extremitäten mit Bewertung der Gelenkmobilität und des Muskeltonus; 4. Beschreibung von Merkmalen an Kopf, Augen oder Haut, die mit Trichterbrust assoziiert sein können; 5. Beschreibung des Herzkreislaufsystems und der Lunge; 6. Anamnese und Familienanamnese.

2.3 Erhebung der Daten

Alle Daten der Index-Patienten wurden während eines stationären Aufenthaltes zur Trichterbrustkorrektur in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie der Universität Münster erfaßt. Mit den Eltern solcher Kinder wurden Gespräche durchgeführt, um insbesondere Daten zur Familienanamnese zu erheben. Bei Familien, bei denen mindestens zwei weitere Mitglieder eine Trichterbrust aufwiesen, wurde ein Familienstammbaum erstellt und die Daten aller erreichbaren Familienmitglieder erhoben. Dies geschah durch direkte Untersuchung, oder falls die Familie nicht erreicht werden konnte oder eine Untersuchung nicht wünschte, durch Selbstausfüllen der Fragebögen, ergänzt durch anschließende Telefonate. Letztere Familien erhielten eine ausführliche Hilfe zum Ausfüllen des Fragebogens (Abbildung 2 auf Seite 51).

2.4 Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten erfolgte anhand der von mir ausgefüllten bzw. der zurückgesandten Fragebögen. Zur Feststellung des Erbganges wurde die Anzahl der betroffenen Kinder gezählt und die klassischen Mendel'schen Gesetze angewandt. Alle Daten wurden mittels des Datenbankprogramms DataEase zusammengestellt und ausgewertet. Zur Errechnung der

Höhenperzentile wurden von Prof. Dr. D. Kunze, Kinderpoliklinik der Universität München entworfene Perzentilkurven verwendet. Die Vergleiche zwischen Trichterbrust-Betroffenen und Kontrollen wurden mittels des Poisson-Tests auf statistische Signifikanz untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 *Beschreibung der Familien*

Im Beobachtungszeitraum wurden 101 Patienten (76 Jungen, 25 Mädchen) im Alter zwischen 2,8 und 37,4 Jahren ($15,1 \pm 5,9$ Jahre, Mittelwert \pm Standardabweichung) zur Trichterbrustkorrektur an die Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie der WWU-Münster überwiesen. Die klinischen Charakteristika der untersuchten Kinder sind in Tabelle 2 auf Seite 46 angegeben. Hiervon zeigten 45 Kinder eine positive Familienanamnese für Trichterbrust. Bei 3 von diesen 45 Kindern bestand eine gesicherte oder Verdachtsdiagnose des Marfan-Syndroms, während jeweils ein Kind das Ehlers-Danlos-Syndrom und das Larsson-Syndrom aufwies; die Familien dieser fünf Kinder wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.

Von den 40 verbleibenden Kindern mit positiver Familienanamnese, lebten bei 32 Kindern mindestens drei Blutsverwandte. In allen 32 Fällen, wurde eine vollständige Familienanamnese erhoben. Bei 27 Familien war eine weitere Untersuchung jedoch nicht möglich, entweder weil die Familienmitglieder nicht auffindbar waren (15 Familien) oder weil Familienmitglieder eine Teilnahme an der Erhebung ablehnten (12 Familien). Somit blieben fünf Familien, bei denen eine vollständige Untersuchung durchgeführt werden konnte (siehe Abbildung 3 auf Seite 53). Im weiteren Verlauf wird sich diese Arbeit mit der Auswertung dieser fünf Familien beschäftigen.

3.2 *Verzeichnis der Stammbäume*

Die Stammbäume der fünf Familien, die Gegenstand dieser Studie sind, sind in Abbildung 4 auf Seite 54-59 aufgezeichnet. Alle Familien erstreckten sich über mindestens drei Generationen. Bei vier der fünf Familien war es möglich, die Familien beider Eltern der Probanden zu erfassen.

3.3 *Auswertung der Merkmale*

Zunächst ging es uns darum zu erfassen, ob die Trichterbrust bei betroffenen Familienmitgliedern als alleinstehendes Merkmal auftrat, oder ob sie nicht mit anderen phänotypischen Merkmalen, die im weiteren Sinne einer Störung des Bindegewebs-stoffwechsels zugeordnet werden können, vergesellschaftet war. Anhand der ausführlichen Literatur über das Marfan-Syndrom, das Ehlers-Danlos-Syndrom und andere seltene angeborene Bindegewebsstörungen habe ich relevant erscheinende phänotypische Merkmale in einem Fragebogen (Abbildung 1 auf Seite 48) aufgeführt. Die wesentlichen Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen sind auf den in der Abbildung 4 auf Seite 54 aufgeführten Stammbäumen aufgebracht.

3.3.1 Körpergröße der Personen mit Trichterbrust

Zunächst ging ich davon aus, daß die Trichterbrust ähnlich wie bei dem Marfan-Syndrom mit einem erhöhten Längenwachstum einhergehen könnte. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurde die relative Größe (als Perzentile ausgedrückt) der betroffenen Familienmitglieder mit der relativen Größe der nicht-betroffenen Familienmitglieder und der Eltern verglichen. In der Regel ist zu erwarten, daß bei polygenetischen Merkmalen wie Körperlänge, die durchschnittliche relative Körpergröße der Kinder sich zwischen dem Mittelwert der Eltern und dem Mittelwert der gesamten Bevölkerung befindet. Das heißt, daß die Kinder von zwei

sehr großen Eltern in der Regel etwas kleiner, die von zwei sehr kleinen Eltern etwas größer als ihre Eltern sind. Auf Englisch wird dieses genetische Phänomen als „*regression to the mean*“ bezeichnet. Bei der Gsch.-Familie ließ sich diese Konstellation bei den Kindern und Erwachsenen mit Trichterbrust beobachten: hier lagen beide Kinder mit Trichterbrust (III 11 und III 12) auf der fünfzigsten Höhenperzentile der deutschen Bevölkerung, während die Körpergröße des Vaters (II 9) und der Mutter (II 10) auf der 95. beziehungsweise 10. Perzentile lagen. Bei den anderen vier Familien zeigte sich jedoch, daß die Kinder mit Trichterbrust insgesamt größer waren als von den Körpergrößen der Eltern her zu erwarten wäre. Zum Beispiel in der Ger.-Familie lagen alle drei Kinder mit gesicherter Trichterbrust (III 1, III 3, III 4) deutlich jenseits der 99. Höhenperzentile der deutschen Bevölkerung, während die Kinder ohne Trichterbrust auf der 96. (III 2) bzw. der 98. (III 4) Perzentile, der Vater (II 3) auf der 97. und die Mutter (II 4) auf der 88. Perzentile lagen. Auch in der Hrsch.-Familie war zumindest eins der Kinder mit Trichterbrust (IV 2) deutlich größer (87. Perzentile) als von der Größe der Eltern (Vater III 2: 20. Perzentile; Mutter III 3: 70. Perzentile) zu erwarten wäre. Dasselbe trifft für einige der Personen mit Trichterbrust in der Os.-Familie (insbesondere III 1 und III 4) und der Alb.-Familie (III 2) zu, wobei es in diesen Familien auch einige Ausnahmen gab, wie zum Beispiel III 2 und IV 2 in der Os.-Familie und III 1 in der Alb.-Familie.

3.3.2 Myopie

Bei der Interpretation von Kurzsichtigkeit (Myopie) ist Vorsicht geboten, geht man davon aus, daß mindestens 20% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland unter einer Kurzsichtigkeit von mehr als -0.5 Dioptrien leidet. Dennoch war Kurzsichtigkeit viel häufiger bei Personen mit

Trichterbrust als unter den übrigen Familienmitgliedern: von 23 Personen mit gesicherter Trichterbrust in unseren fünf Familien litten nicht weniger als 11 (48%) unter Kurzsichtigkeit, dagegen nur 5 von den übrigen 49 Familienmitgliedern ohne Trichterbrust (10%) bei denen diese Information zuverlässig erhoben werden konnte (Tabelle 3 auf Seite 47). Somit war Kurzsichtigkeit bei den Personen mit Trichterbrust etwa fünfmal häufiger als bei den übrigen Familienmitgliedern ($P < 0,001$).

3.3.3 Mißbildungen der Zähne und des Kiefers

Ein Merkmal vieler Erbsyndrome, die mit einer Trichterbrust einhergehen, ist das Vorkommen von Zahn- oder Kiefermißbildungen, die insbesondere den Oberkiefer betreffen. Im Englischen redet man hier von sogenannten „*crowded teeth*“, dem Befund, daß aufgrund einer Dysplasie des Kiefers der Mund zu viele Zähne zu enthalten scheint. In der Regel werden heutzutage solche Personen mittels Zahnspangen und anderen zahnmedizinischen Techniken in der Kindheit versorgt. Ähnlich wie bei der Myopie ist auch hier Vorsicht geboten, da ein nicht unerheblicher Prozentsatz der normalen Bevölkerung (in Deutschland etwa ein Drittel) mindestens zeitweise eine Zahnspange während der Kindheit tragen muß. Nichtsdestotrotz fiel auf, daß von den 23 Personen mit gesicherter Trichterbrust in unseren fünf Familien, 10 Mißbildungen der Zähne oder des Oberkiefers aufwiesen (43%), dagegen nur 4 der 49 übrigen Familienmitgliedern (8%, Tabelle 2). Somit waren auch Mißbildungen der Zähne oder des Oberkiefers etwa fünfmal häufiger bei Personen mit Trichterbrust anzutreffen als bei den übrigen Mitgliedern ihrer Familien ($P < 0,001$).

3.3.4 Hernien

Viele der Syndrome, die mit einer Trichterbrust einhergehen, sind durch eine allgemeine Schwäche des Bindegewebes gekennzeichnet. Aufgrund dieser Schwäche kommt es bei den Betroffenen oft zur Bildung von Hernien, insbesondere in der Leiste. Bei den 23 Personen mit Trichterbrust in unseren Familien wiesen 5 (22%) einen Leistenbruch auf, dagegen nur 2 der übrigen 49 Familienmitgliedern (4%, $P < 0,05$, Tabelle 3 auf Seite 47). Bei keinem der Trichterbrust-Patienten aber bei 2 (4%) der übrigen Familienmitglieder trat in der Kindheit eine Nabelhernie auf. Entsprechend der Hypothese einer allgemeinen Schwäche des Bindegewebes waren damit Leistenhernien etwa fünfmal häufiger bei den Trichterbrust-Betroffenen als bei den übrigen Familienmitgliedern.

3.3.5 Skoliose, Kyphose

Viele der Syndrome, die mit einer Trichterbrust einhergehen, sind mit einer Verkrümmung der Wirbelsäule, entweder einer Skoliose oder eine Kyphose, assoziiert. Von den 23 Patienten mit Trichterbrust zeigten 4 eine Skoliose und 2 eine Kyphose. Bei den Familienmitgliedern ohne Trichterbrust, dagegen, wies keiner eine solche Abnormalität auf ($P < 0,001$, Tabelle 3 auf Seite 47).

3.3.6 Zeichen einer Gelenklaxheit

Ein weiterer Parameter, der in dieser Studie ausgewertet wurde, war, ob die Familienmitglieder Zeichen einer Gelenkhypermobilität, einschließlich Genu valgus aufwiesen. In der Tat zeigten sieben der Trichterbrustpatienten Zeichen einer Gelenkhypermobilität, wovon zwei auch Genu valgus aufwiesen. Allerdings war es nicht möglich, das Vorhandensein einer

Gelenkhypermobilität bei den übrigen Mitgliedern zuverlässig zu eruieren, weshalb dieser Parameter nicht in Tabelle 3 aufgenommen wurde.

3.4 *Vererbungsmodus*

Aufgrund der kleinen Anzahl der auswertbaren Familienstammbäume kann anhand meiner Studie keine endgültige Aussage zum Vererbungsmodus der nicht-syndromalen Trichterbrust gemacht werden. Es lassen sich dennoch hierzu einige Schlüsse ziehen.

Am zweckmäßigsten ist es, wenn man an dieser Stelle die Konstellationen aufzeichnet, die bei den drei klassischen Vererbungsmodi zu erwarten wären.

Bei einem autosomal-dominanten Vererbungsmodus würde man nach den Mendel'schen Gesetzen im Regelfall folgende drei Merkmale erwarten: (i) Etwa die Hälfte der Kinder aller betroffenen Eltern wären selbst betroffen, (ii) mindestens ein Elternteil von betroffenen Kindern wäre in jedem Fall betroffen und, (iii) Männer und Frauen bzw. Mädchen und Jungen wären gleich oft betroffen.

Bei einem klassischen autosomal-rezessiven Vererbungsmodus dagegen, würde man folgende drei Merkmale erwarten: (i) Etwa ein Viertel der Kinder in einer Generation wären betroffen; (ii) in der Regel wären die Eltern von betroffenen Kindern selbst beschwerdefrei; (iii) Männer und Frauen bzw. Mädchen und Jungen wären gleich oft betroffen.

Bei einem X-Chromosomalen Erbgang erwartet man folgende Merkmale: (i) In der Regel sind die Eltern beschwerdefrei, (ii) etwa die Hälfte der Jungen aber keins der Mädchen sind betroffen. (iii) Etwa die Hälfte der Mädchen geben den Defekt an ihre männlichen Nachkommen weiter.

In der Praxis ist das Bild oft nicht so klar wie in den oben gezeichneten Schemata. Neben statistisch bedingten großen Abweichungen von den theoretischen Erwartungen in Bezug auf Anzahl der betroffenen Familienmitglieder, die bei kleinen Fallzahlen auftreten können, sind andere Konstellationen möglich. Zum Beispiel ist es bei einem autosomal rezessiven Erbgang möglich, daß auch ein Elternteil homozygot, also betroffen ist. In solchen Kreuzungen zwischen einem betroffenen, also homozygoten, und einem nicht betroffenen, aber heterozygoten Elternteil würde man erwarten, daß die Hälfte der Kinder betroffen sind, während die andere Hälfte heterozygote Genträger sind. Solche Konstellationen sind jedoch eher selten, außer bei Inzucht, wofür es in unseren Familien keine Anhaltspunkte gibt.

Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Erbkrankheiten, die eine verminderte Penetranz zeigen. Das heißt, daß obwohl die Trägerschaft von einer Kopie des Gens die Krankheit verursachen kann, dies in weniger als 100% der Fälle geschieht, da andere Faktoren zum Erscheinen der Erkrankung notwendig sind. In unserem Fall ist dies von direkter Relevanz, da ich annehme, daß die Trichterbrust Teil eines Kontinuums ist, die andere Störungen wie zum Beispiel Leistenbruch einschließen kann. So könnte sich zum Beispiel eine verminderte Penetranz in einem Leistenbruch anstatt im Vollbild einer Trichterbrust manifestieren.

Bei den oligogenetischen oder polygenetischen Vererbungsmodi kann das Erscheinungsbild recht komplex sein. Es können in verschiedenen Familien unterschiedliche Allele vorkommen, die zum selben Krankheitsbild führen (sogenannte Phänokopien). Es können auch Umweltfaktoren eine große Rolle spielen. Die Abklärung von solchen polygenetischen Erbvorgängen ist derzeit ein Schwerpunkt der genetischen Forschung. Eine komplette Abhandlung würde den Rahmen dieser Promotionsarbeit sprengen.

Betrachtet man die Familien in dieser Studie, so stellt man folgendes fest: (i) In der Regel sind etwas mehr als die Hälfte der Kinder von betroffenen Eltern selbst betroffen; (ii) in den meisten Fällen zeigt mindestens ein Elternteil von betroffenen Kindern selbst Zeichen einer Bindegewebsschwäche (siehe Ger II-3, Gsch II-9, Hrsch II-1, Hrsch III-2, Os II-1, Os III-2); (iii) von den 23 Patienten mit Trichterbrust waren 18 männlich und 5 weiblich.

Am ehesten ist dieses Muster mit einem autosomal dominanten Erbgang mit verminderter Penetranz kompatibel.

Ein wesentliches Problem ist, daß bei den Familien Alb, Ger (möglicherweise), und Gsch, eine Trichterbrust in den Familien von beiden Eltern des Index-Falles vorgekommen ist. Bei der Familie Os kam in der Familie der Mutter des Index-Falles eine Trichterbrust, bei dem Vater des Index-Falles jedoch eine Leistenhernie vor. Diese Tatsache spricht eher für einen rezessiven Erbgang.

Darüber hinaus ist es nicht sicher, daß bei allen Familien dasselbe putative „Trichterbrust-Gen“ existiert, oder ob derselbe Vererbungsmodus in allen Familien vorherrscht. Zur Abklärung dieser Fragen wären aufwendige Kopplungsanalysen notwendig, die derzeit nicht praktikabel sind, zumal die Kandidatengene für eine solche Studie nur teilweise bekannt sind.

4 Diskussion

Diese Studie hat zwei wesentliche Ergebnisse: 1. Die nicht-syndromale Trichterbrust stellt höchstwahrscheinlich Teil einer allgemeinen Bindegewebsschwäche dar, und ist somit nicht als isoliertes Phänomen zu betrachten. Diese Schlußfolgerung deckt sich mit den neueren Untersuchungen zur Pathophysiologie dieser Störung sowie mit einer Reihe von hiesigen Studien (28-30). 2. Auch die nicht-syndromale Trichterbrust hat eine erhebliche erbliche Komponente. Die Daten der vorliegenden Studie reichen zwar nicht aus, um den Vererbungsmodus eindeutig zu klären. Dennoch erscheinen polygenetische und X-gebundene Erbgänge anhand der hier erhobenen Daten unwahrscheinlich. Am ehesten sind die Daten mit einem autosomal dominanten Erbgang mit verminderter Penetranz vereinbar. Ein autosomal rezessiver Erbgang ist jedoch auch anhand der vorliegenden Untersuchung nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen.

Die Erhebung der Daten in der vorliegenden Studie unterlag einer wichtigen Einschränkung. So erfolgten die Angaben zu den Studienteilnehmern, die nicht in der Universitätsklinik Münster untersucht wurden, durch Fragebögen, die von den Familienmitgliedern selbst ausgefüllt wurden. Aus diesem Grund konnten bei diesen Familienmitgliedern nur solche Daten erhoben werden, die zweifelsfrei von Laien festgestellt werden können, wie beispielsweise „Kurzsichtigkeit“, „Tragen einer Zahnspange“ oder „Vorhandensein einer Trichterbrust“. Auf die Erhebung von Daten zu subtileren Faktoren wie Gelenkmobilität oder geringfügigen Zahnmißbildungen mußte trotz der Bereitstellung einer ausführlichen Einleitung zum Ausfüllen des Fragebogens (Abbildung 2 auf Seite 51) verzichtet werden. Die Daten in den Fragebogen

wurden jedoch anschließend während eines Telefoninterviews verifiziert, so daß angenommen werden kann, daß die Angaben zu nicht von mir selbst untersuchten Familienangehörigen der Wahrheit entsprechen.

4.1 Klinische Befunde

Krankheiten, die mit einer allgemeinen Störung des Bindegewebsstoffwechsels einhergehen, manifestieren sich in verschiedenen Organsystemen. So kann es durch Defekte im Periost zum erhöhten Längenwachstum der Röhrenknochen kommen. Die Gelenke sind überdehnbar, die Haut zeigt eine herabgesetzte Elastizität. Störungen der Zahnbildung sind häufig, ebenso Myopie. Störungen des interstitiellen Gewebes können zu Hernien sowie zur Kyphoskoliose führen.

Bei den fünf Familien, die hier untersucht wurden, waren die vier Charakteristika Zahnmißbildung, Myopie, Hernien und Wirbelsäulenverkrümmung mindestens dreimal häufiger bei den Familienmitgliedern mit Trichterbrust als bei den übrigen Familienmitgliedern. Dies spricht dafür, daß bei den betroffenen Familienmitgliedern die Trichterbrust lediglich Teil einer allgemeineren Störung des Bindegewebsstoffwechsels darstellte. Auffallend war auch die Anzahl der Trichterbrustpatienten, die mehrere Störungen aufwiesen (Tabelle 3 auf Seite 47).

Es ist jedoch wichtig zu berücksichtigen, daß diese Charakteristika in der Allgemeinbevölkerung nicht selten sind. Kurzsichtigkeit ist sehr häufig. Obwohl die Ursache der Myopie nicht restlos geklärt ist, ist gesichert, daß sie sowohl eine erbliche als auch eine umweltbedingte Komponente hat. Fast alle kurzsichtigen Kinder kommen langsigtig zur Welt und werden erst

danach kurzsichtig. Die Kurzsichtigkeit fängt im Alter von ca. 6 Jahren an und entwickelt sich bis etwa zum 25. Lebensjahr fort. Von den meisten Autoren wird akzeptiert, daß ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Naharbeit, insbesondere Lesen, und Kurzsichtigkeit besteht. Auch über eine enge Korrelation zwischen Bildungsstand und Prävalenz der Kurzsichtigkeit wird in den meisten Untersuchungen berichtet. So wurde zum Beispiel in einer kürzlich in der Xiamen-Provinz in China durchgeführten Untersuchung eine Myopie-Prävalenz von 19% in der Stadt und 7% auf dem Land berichtet (38). In einer weiteren Studie von denselben Autoren bei 1005 Kindern in Singapur im Alter zwischen 7 und 9 Jahren wurden Myopie-Prävalenzen zwischen 2,5% und 23,7% abhängig von der familiären Belastung hinsichtlich Kurzsichtigkeit sowie von der Anzahl an Büchern, die die Kinder lasen, festgestellt (39). Diesen Variablen zum Trotz lag die Myopie-Prävalenz bei den Trichterbrust-Kindern mit 43% deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung in westlichen Ländern (Häufigkeit in den USA weniger als -1,0 Dpt: ca. 18% der Gesamtbevölkerung (alle Altersgruppen), *Online Journal of Ophthalmology*) und, wichtiger noch, fast fünfmal höher als bei den übrigen Familienmitgliedern.

Im Gegensatz zur Häufigkeit der Kurzsichtigkeit kommt eine klinisch signifikante Kyphoskoliose relativ selten vor. So weisen in den Vereinigten Staaten 2% bis 4% aller Kinder im Alter zwischen 10 und 16 Jahren eine Skoliose auf (40), während bei kürzlich durchgeführten Untersuchungen in Griechenland 1,5% der Kinder zwischen 9 und 15 Jahren (41) und in Dänemark nur 0,4% der Kinder im Alter zwischen 10 und 12 Jahren eine Skoliose aufwiesen (42). Bei den Familienmitgliedern ohne Trichterbrust fand sich in der

vorliegenden Untersuchung kein einziger Fall der Kyphose oder Skoliose, dagegen bei einem Viertel der Personen mit Trichterbrust. Die hier gefundene Häufigkeit der Skoliose bei den Kindern mit Trichterbrust ist auch in guter Übereinstimmung mit einer amerikanischen Studie, die eine Skoliose bei 21% aller Kinder, die sich mit einer Trichter- oder Hühnerbrust zur Operation vorstellten, feststellte (43). Dieser Zusammenhang zwischen Brust- und Wirbelsäulendeformität findet sich auch bei vielen der Syndrome, die Trichterbrust einschließen können wie zum Beispiel das Marfan-Syndrom oder das Ehlers-Danlos-Syndrom. Kinder mit solchen Syndromen wurden jedoch ausdrücklich von der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen.

Für die vorliegende Untersuchung wurde „Zahnmißbildung“ als die Notwendigkeit definiert, während der Kindheit eine Zahnspange zu tragen. Ähnlich der Kurzsichtigkeit ist dies ein recht häufiges Phänomen. Die Häufigkeit einer orthodontischen Korrektur hängt auch in hohem Maße von gesellschaftlichen Ansichten und von den wirtschaftlichen Verhältnissen der Familie ab. Nichtsdestotrotz erlaubt die Literatur eine gute Orientierung zum Ausmaß dieses Problems. So wurde bei einer Studie in Hong Kong unter 765 Kinder im Alter von 12 Jahren bei 33% über einen „mäßigen Bedarf“ („*moderate need*“) und bei weiteren 37% über einen „hohen Bedarf“ („*great need*“ oder „*very great need*“) an orthodontischer Behandlung berichtet, diese Daten decken sich auch mit Zahlen aus westlichen Ländern (44). Werden die Familienmitglieder ohne Trichterbrust als Kontrolle herangezogen, so war die Notwendigkeit bei diesen Personen, eine Zahnspange zu tragen, nur ein Viertel so hoch wie bei den Trichterbrust-Kindern (Tabelle 3 auf Seite 47).

Auch die Anzahl der Hernien war zweimal höher bei den Kindern mit Trichterbrust als bei den übrigen Familienmitgliedern. Die pathophysiologische Bedeutung dieses Befundes ist schwer zu ermitteln, da Leistenhernien bei Kindern keine Seltenheit sind. Dennoch ist zu unterscheiden zwischen den Hernien bei den Trichterbrust-Kindern, die in der Regel in der frühen Kindheit aufgetreten sind und den Hernien der übrigen Familienmitglieder, die fast immer im mittleren oder späteren Erwachsenenalter aufgetreten sind. Die Ätiologie dieser beiden Gruppen von Hernien sind recht unterschiedlich. Während die Hernien im frühen Kindesalter in der Regel auf eine Schwäche des Bindegewebes zurückzuführen sind, treten Leistenhernien im erwachsenen Alter in Zusammenhang mit Risikofaktoren wie Übergewicht, schwerer körperlicher Arbeit und chronischer obstruktiver Lungenerkrankung auf.

4.2 *Genetik der nicht-syndromalen familiären Trichterbrust*

Wie im Ergebnisteil bereits kommentiert, erlaubt die vorliegende Untersuchung keine definitive Aussage über den Vererbungsmodus der nicht-syndromalen Trichterbrust. Jedoch sind die Daten in den hier vorgestellten Familien am ehesten mit einem autosomal dominanten Erbgang mit verminderter Penetranz vereinbar. Diese Schlußfolgerung deckt sich auch mit der Mehrzahl der Berichte in der Literatur (18,19,21,35-37). Die Häufung anderer Zeichen einer allgemeinen Störung des Bindegewebes bei den Kindern mit Trichterbrust deutet darauf hin, daß die Trichterbrust lediglich Teil eines Formenkreises ist, zu dem andere Störungen der Skelettentwicklung wie beispielsweise auch die Skoliose gehören kann. So wird auch für die idiopathische Skoliose angenommen, daß sie eine autosomal dominante Erkrankung mit variabler Penetranz ist (40).

Es ist jedoch wichtig zu berücksichtigen, daß die Annahme eines autosomal dominanten Erbgangs nichts darüber aussagt, ob die Trichterbrust durch ein und dieselbe Mutation im selben Gen in allen Familien (monoallelische Erkrankung), durch verschiedene Mutationen im selben Gen in allen Familien (polyallelische Erkrankung), oder durch verschiedene Mutationen in unterschiedlichen Genen in den verschiedenen Familien (Multigen-Erkrankung) verursacht wird. Die Klärung dieser Frage würde aufwendige genetischen Studien einschließlich Kopplungsanalysen, die den Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt hätten, voraussetzen. Die Marfan-Krankheit, prototypisches Beispiel der syndromalen Trichterbrust, wird beispielsweise durch eine Vielzahl verschiedener Mutationen im Fibrillin-Gen verursacht und ist damit eine klassische polyallelische Erkrankung (45).

4.3 *Implikationen für die Praxis*

Die hier erhobenen Befunde haben klare Implikationen für die Praxis:

1. Aufgrund der höchstwahrscheinlich genetisch bedingten familiären Häufung der nicht syndromalen Trichterbrust sollte der untersuchende Arzt immer noch der Möglichkeit einer Trichterbrust bei anderen Familienmitgliedern, insbesondere bei anderen Kindern, gezielt fahnden.

2. Die hier erhobenen Daten zeigen deutlich, daß auch die Trichterbrust, die nicht zu klassischen Syndromen wie dem Marfan-Syndrom oder dem Ehlers-Danlos-Syndrom gehört, mit einer allgemeinen Störung des Bindegewebes einhergeht. Aus diesem Grund sollte der untersuchende Arzt gezielt nach diesen Störungen suchen. Insbesondere ist hier an die Kyphoskoliose, Hernien und die mögliche Notwendigkeit einer augenärztlichen oder zahnärztlichen Untersuchung zu denken.

5 Literaturverzeichnis

1. Robicsek F, Cook JW, Daugherty HK, Selle JG. Pectus carinatum. *J Thor Cardiovasc Surg.* 1979;78:52-61.
2. Krug F. Ergebnisse der Operationen von Thoraxdeformitäten vom 1.1.1956 bis 31.2.1979 unter besonderer Berücksichtigung der Veränderungen intrathorakaler Organe. Promotionsarbeit der Universität Erlangen-Nürnberg, 1983.
3. Ebstein E. Über die angeborene und erworbene Trichterbrust. Volkmanns klinische Vorträge. Neue Folge Nr. 541/542. *Innere Medizin.* 1909.
4. Eggel. Eine seltene Mißbildung des Thorax. *Virchows Arch path Anat.* 1870;49:230.
5. Ebstein W. Über die Trichterbrust. *Dtsch Arch klin Med.* 1882;30:411.
6. Mullard K. Observations on the aetiology of pectus excavatum and other chest deformities, and a method of recording them. *Br J Surg.* 1967;54:115-120.
7. Brown AL, Cook O. Cardio-respiratory studies in pre- and postoperative funnel chest (pectus excavatum). *Dis Chest.* 1951;20:378.

8. Chin EF. Surgery of funnel chest and congenital sternal prominence. *Brit J Surg.* 1957;44:360.
9. Bär CG, Zeilhofer R, Heckel K. Über die Beeinflussung des Herzens und der Atmung durch die Trichterbrust. *Dtsch Med Wschr.* 1958;83:282.
10. Schoberth H. Die Trichterbrust. *Ergebn Chir Orthop.* 1961;43:121.
11. Meister R. Trichterbrust und Trichterbrustoperationen: Auswirkungen auf Herz, Häodynamik und Lunge. *Prax Pneumol.* 1982;36:223-243.
12. Salomon J, Shah PM, Heinle RA. Thoracic skeletal bone abnormalities in idiopathic mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1975;36:32.
13. Bon Tempo CP, Ronan JA, de Leon AC, Twigg HL. Radiographic appearance of the thorax in systolic click-late systolic murmur syndrome. *Am J Cardiol.* 1975;36:27.
14. Heitzer TA, Wollschläger H. Pectus excavatum with inferior ischemia in right lateral position. *Circulation.* 1998;98:605-606.
15. Willital GH, Meier H, Schwandner R. Operative Korrekturmöglichkeiten der Trichter- und Kielbrust. *Langenbecks Archiv für Chirurgie.* 1977;345:173-179.

16. Saxena AK, Willital GH. Surgical repair of pectus carinatum. *Int Surg.* 1999;84:326-330.
17. Saxena AK, Schaarschmidt K, Schleef J, Morcate JJ, Willital GH. Surgical correction of pectus excavatum: the Munster experience. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384:187-193.
18. Sainsbury HSK. Congenital funnel chest. *Lancet.* 1947;II:615-616.
19. Nowak H. Die erbliche Trichterbrust. *Dtsch Med Wschr.* 1936;62:2003-2004.
20. Bien G. Zur Anatomie und Ätiologie der Trichterbrust. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie.* 1912;52:567.
21. Peiper A. Über die Erbllichkeit der Trichterbrust. *Klin Wochenschr.* 1922;1:1647.
22. Geisbe H, Buddecke F, Flach A, Müller G, Stein U. Biochemische, morphologische und physikalische sowie tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Trichterbrust. *Langenb Arch klin Chir.* 1967;319:536-541.
23. Marden PM, Walker WA. A new generalized connective tissue syndrome. *Am J Dis Child.* 1966;112:225-228.

24. Rupprecht H, Hümmer HP, Stöß H, Waldherr T. Zur Pathogenese der Thoraxwandfehlbildungen - Elektronenmikroskopische Untersuchungen und Spurenelementanalyse im Rippenknorpel. *Z Kinderchir.* 1987;42:228-229.
25. Prockop DJ. Heritable disorders of connective tissue. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* McGraw-Hill Inc.: New York, 1992: 1860-1868.
26. von der Oelsnitz G. Fehlbildung des Brustkorbes. *Z Kinderchir.* 1981;33:229-237.
27. von der Oelsnitz G. Die Trichter- und Kielbrust. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1983.
28. Noß S. Biochemische, histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am Rippenknorpel von Patienten mit Thoraxdeformitäten unter besonderer Berücksichtigung der Kollagene im Knorpelgewebe. Promotionsarbeit aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, 2000.
29. Meier C-ML. Klinisch relevante licht- und elektronenmikroskopische Veränderungen in der Morphologie des Knorpelgewebes bei der Trichterbrust. Promotionsarbeit aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, 1997.

30. Nitsche S. Morphologische und biochemische Untersuchungen in Trichter- und Kielbrustdeformierungen unter Berücksichtigung der nicht kollagenen Knorpelkomponenten. Promotionsarbeit aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, 2000.
31. Sokolova J, Janosikova B, Terwilliger JD, Freiburger T, Kraus JP, Kozich V. Cystathionine beta-synthase deficiency in Central Europe: discrepancy between biochemical and molecular genetic screening for homocystinuric alleles. *Hum Mutat.* 2001;18:548-549.
32. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA. Expanded newborn screening in Bavaria: tracking to achieve requested repeat testing. *Prev Med.* 2002;34:132-137.
33. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA. Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. *Prev Med.* 2002;34:127-131.
34. Godfrey M. Molecular heterogeneity: a clinical dilemma. Clinical heterogeneity: a molecular dilemma. *Am J Hum Genet.* 1993;53:22-25.
35. Klemperer G. Zur Lehre von der Trichterbrust. *Deutsche Med Wochenschr.* 1888;14:732-733.

36. Paulsen J. Die persistierende Lanugo als Zeichen konstitutioneller Minderwertigkeit. Versuch der Einführung einer anthropologischen Betrachtungsweise in die Diagnostik. *Berliner klinische Wochenschrift*. 1916;1096-1099.
37. Sugiura Y. A family with funnel chest in three generations. *Jpn J Hum Genet*. 1977;22:287-289.
38. Saw SM, Hong RZ, Zhang MZ, Fu ZF, Ye M, Tan D, Chew SJ. Near-work activity and myopia in rural and urban schoolchildren in China. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;38:149-155.
39. Saw SM, Hong CY, Chia KS, Stone RA, Tan D. Nearwork and myopia in young children. *Lancet*. 2001;357:390.
40. Reamy BV, Slakey JB. Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts. *Am Fam Physician*. 2001;64:111-116.
41. Soucacos PN, Zacharis K, Soutanis K, Gelalis J, Xenakis T, Beris AE. Risk factors for idiopathic scoliosis: review of a 6-year prospective study. *Orthopedics*. 2000;23:833-838.

42. Andersen ML, Andersen MO, Andersen GR, Christensen SB. Prevalence of idiopathic scoliosis in the municipality of Hillerod. *Ugeskr Laeger*. 2000;162:3595-3596.
43. Waters P, Welch K, Micheli LJ, Shamberger R, Hall JE. Scoliosis in children with pectus excavatum und pectus carinatum. *J Pediatr Orthop*. 1989;9:551-556.
44. Wang G, Hagg U, Ling J. The orthodontic treatment need and demand of Hong Kong Chinese children. *Chin J Dent Res*. 1999;2:84-92.
45. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352:337-339.
46. Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Med Soc Hosp Paris*. 1896;13:220-225.
47. Tsiouras P, Del Mastro R, Safarazi M et al. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. *New Engl J Med*. 1992;326:905-909.

48. Ramirez F, Godfrey M, Lee B et al. Marfan syndrome and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* on CD-ROM. Philadelphia: McGraw-Hill, 1997.
49. Lee B, Godfrey M, Vitale E et al. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature*. 1991;352:330-336.
50. Hernandez A, Aguirre-Negrete MG, Ramirez-Soltero S, Gonzalez-Mendoza A, Martinez-y-Martinez R, Velazquez-Cabrera A, Cantu JM. A distinct variant of the Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Genet*. 1979;16:335-339.
51. Hernandez A, Aguirre-Negrete MG, Liparoli JC, Cantu JM. Third case of a distinct variant of the Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Genet*. 1981;20:222-224.
52. Hernandez A, Aguirre-Negrete MG, Gonzalez-Flores S, Reynoso-Luna MC, Fragoso R, Nazara Z, Tapia-Arizmendi G, Cantu JM. Ehlers-Danlos features with progerioid facies and mild mental retardation: further delineation of the syndrome. *Clin Genet*. 1986;60:456-461.
53. Lazoff SG, Rybak JJ, Parker BR, Luzzatti L. Skeletal dysplasia, occipital horns, diarrhea and obstructive uropathy- a new hereditary syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11:71-74.

54. Smith R, Francis MJO, Houghton GR. The brittle bone syndrome: osteogenesis imperfecta. London: Butterworths, 1983.
55. Dudding BA, Gorlin RJ, Langer LO, Jr. The oto-palato-digital syndrome: a new symptom-complex consisting of deafness, dwarfism, cleft palate, characteristic facies, and a generalized bone dysplasia. *Am J Dis Child.* 1967;113:214-221.
56. Stanescu U, Maximilian C, Poenaru S, Florea I, Stanescu R, Ionescu U, Ioanitiu D. Syndrome héréditaire dominant, réunissant une dysostose cranio- faciale de type particulier, une insuffisance de croissance d'aspect chondrodystrophique et un épaissement massif de la corticale des os longs. *Rev Franc Endocr Clin.* 1963;4:219-231.
57. Elsahy NI, Waters WR. The brachio-skeletal-genital syndrome. A new hereditary syndrome. *Plast Reconst Surg.* 1971;48:542-550.
58. Cohen MM, Jr. Craniofrontonasal dysplasia. *Birth Def.* 1979;XV(5B):85-89.
59. Wolf-Miron R. Facio-thoraco-genital syndrome: a newly recognized birth defect syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1987;7:19-22.

60. Shprintzen RJ, Goldberg RB. A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1982;2:65-74.
61. Simpson JL, Landey S, New M, German J. A previously unrecognized X-linked syndrome of dysmorphia. *Birth Def.* 1975;11:18-24.
62. Sugarman GI, Katakia M, Menkes JH. See-saw winking in a familial oral-facial-digital syndrome. *Clin Genet.* 1971;2:248-254.
63. Rich MA, Heimler A, Weber L, Brock WA. Autosomal dominant transmission of ureteral triplication and bilateral amastia. *J Urol.* 1987;137:102-105.
64. Rabushka SE, Love L, Kadison HI. Isolated thoracic dysostosis. *Radiology.* 1973;106:161-165.
65. Cantu JM, Rivera H, Nazara Z, Rojas Q. Guadalajara camptodactyly syndrome: a distinct probably autosomal recessive disorder. *Clin Genet.* 1980;18:153-159.
66. Kaplan P, Plauchu H, Fitch N, Jequier S. A new cranio-facial dysostosis syndrome in sisters. *Am J Med Genet.* 1988;29:95-106.

67. Rosenblatt DS. Inherited disorders of folate metabolism and transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease on CD-ROM*. Philadelphia: McGraw-Hill, 1997.
68. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961;24:1311-1318.
69. Beuren AJ. Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1972;8:45-56.
70. Mensing H, Schaeg G, Burck U, Meigel W. Werner-Syndromartige Erkrankung bei drei Brüdern. Beitrag zur Differentialdiagnose der Voralterungssyndrome. *Hautarzt*. 1982;33:542-547.
71. Ponder BAJ. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease on CD-ROM*. Philadelphia: McGraw-Hill, 1997.
72. Allan W, Herndon CN, Dudley FC. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defic*. 1943;48:325-334.

73. Emery AEH, Dreifuss FE. Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1966;29:338-342.
74. Bannayan GA. Lipomatosis, angiomatosis, and macroencephalia: a previously undescribed congenital syndrome. *Arch Path.* 1971;92:1-5.
75. Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med.* 1963;58:136-142.
76. Noonan JA. Hypertelorism associated with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1968;116:373-380.
77. Richieri-Costa A, Guion-Almeida ML, Ramos AL. Mental retardation, microbrachycephaly, hypotelorism, palpebral ptosis, thin/long face, cleft lip, and lumbosacral/pelvic abnormalities. *Am J Med Genet.* 1992;43:565-568.

Tabelle 1: Vererbte Syndrome oder Stoffwechselstörungen, die mit einer Trichterbrust einhergehen.

Diese Syndrome wurden bei den Kindern in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen. Außer dem Marfan-Syndrom, dem Ehlers-Danlos-Syndrom und der Homozystinurie sind alle äußerst selten. Die meisten dieser Syndrome zeigen extreme Phänotypen, und lassen sich daher durch Anamnese, Familienanamnese und körperliche Untersuchung mit Sicherheit ausschließen. Die Daten in dieser Tabelle wurden überwiegend der Internet-Datenbank „Online Mendelian Inheritance in Man“ von Dr. Victor A. McKusick, Johns Hopkins University entnommen (siehe <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>). Die Nummern in der OMIM-Datenbank sind angegeben; die Literaturstellen deuten auf die Erstbeschreibung des Syndroms sowie auf definitive Übersichtsarbeiten, soweit verfügbar, hin.

Störungen des Bindegewebsstoffwechsels

Name	Beschreibung	Vererb.-Modus	Gendefekt	Chromosom
<i>Marfan Syndrom</i> (46-49) OMIM 134797, 154700	Allgemeine Schwäche des Bindegewebes. Im wesentlichen werden drei Organsysteme durch das Marfan-Syndrom betroffen: das Auge (Kurzsichtigkeit, Ectopia lentis), das kardiovaskuläre System (Herzklappenfehler, Aortenaneurysma) und das Skelett (Hochwuchs, Lang- und Schmalgliedrigkeit, Überstreckbarkeit der Gelenke, Trichter- oder Hühnerbrust).	autosomal dominant	Mutationen im Fibrillinen	15
<i>Ehlers-Danlos Syndrom, progeroide Variante</i> (50-52) OMIM 130070	Von Hernandez wurde eine Variante des Ehlers-Danlos-Syndroms beschrieben, die mit Kleinwuchs, geistiger Retardierung, Telecanthus, spärlichen Augenbrauen, Peridontose, multiplen Hautnaevi, Trichterbrust, bilateralem Kryptorchismus, Hypermobilität der Gelenke und erhöhter Verletzbarkeit der Haut einhergeht.	autosomal rezessiv	Mutationen im Xylosylprotein 4-beta- Galactosyl- transferase (XGPT1)	5
<i>Chromosom X- gebundene Cutis laxa (53)</i> OMIM 304150	Seltenes Syndrom mit charakteristischer Fazies, Fusion der Knochen im Handgelenk, obstruktiver Uropathie, Trichter- oder Hühnerbrust, milder geistiger Retardierung und gehäuften lockeren Stühlen. Charakteristisch ist das Vorhandensein von Hinterkopfhörnern, die im Röntgenbild sichtbar sind.	X-gebunden	α -Polypeptid der Cu^{++} -trans- portierenden ATPase	X

Tabelle 1 (Fortsetzung): Vererbte Syndrome oder Stoffwechselstörungen, die mit einer Trichterbrustdeformität einhergehen können.

Fehlentwicklungen des Skeletts

Name	Beschreibung	Vererb.-Modus	Gendefekt	Chromosom
<i>Osteogenesis imperfecta</i> (54) OMIM 166210	Brüchige Knochen, Dentinogenesis imperfecta, zunehmende Schwerhörigkeit und blaue Skleren. Kinder mit Osteogenesis imperfecta sind normalwüchsig.	wahrschl. autosomal-dominant mit vermind. Penetranz	Mutationen in den Kollagen-genen COL1A1 u. COL1A2	1 (COL1A1), 7 (COL1A2)
<i>Otopalatodigitales Syndrom</i> (55) OMIM 311300	Ein seltenes X-gebundenes Syndrom mit Minderwuchs, Hypertelorismus, flachem Gesicht, prominenter Stirn, Konduktionshörverlust, Hypodontie, Trichterbrust, Bradydaktylie und anderen Anomalien der Hand- und Fußknochen, sowie milder geistiger Retardierung.	X-gebunden	unbekannt	X
<i>Craniofaziale Dysostose mit Knochendiaphysen</i> (56) OMIM 122900	Eine sehr seltene Erkrankung, die bis jetzt nur in zwei Familien beschrieben wurde, und die mit Trichterbrust einhergehen kann.	autosomal dominant	unbekannt	unbekannt
<i>Brachioskeletogenitales-Syndrom</i> (57) OMIM 211380	Extrem seltenes Syndrom mit geistiger Retardierung, Gesichtsmißbildung, Trichterbrust, Hypospadie und Schmorl'sche Knoten. Nur einmal, bei drei Brüdern, Kindern aus einer Ehe zwischen einem Cousin und einer Cousine ersten Grades, beobachtet.	unbekannt	unbekannt	unbekannt
<i>Craniofrontonasale Dysplasie</i> (58) OMIM 304110	Mißbildung des Kopfes, der Finger, manchmal mit Sprengel-Abnormalität der Schulter, Gelenkanomalien, Trichterbrust, Hasenscharte und milder geistiger Retardierung. Sehr selten.	X-gebunden	unbekannt	X
<i>Faciothoracogenitales Syndrom</i> (59) OMIM 227320	Erstmals bei einem moslemischen arabischen Kind, der Sohn aus einer Ehe zwischen einem Cousin und einer Cousine ersten Grades war, beschrieben worden. Mikrocephalie, Gesichtsmißbildungen, Trichterbrust und genitale Mißbildungen.	unbekannt	unbekannt	unbekannt
<i>Shprintzen-Goldberg-Craniosynostose-Syndrom</i> (60) OMIM 182212	Craniosynostose, Hypoplasie der Ober- und Unterkiefer, multiple Bauchhernien, Trichter- oder Hühnerbrust, Arachno- oder Camptodaktylie und Aortendissektion. Sehr selten.	unbekannt	unbekannt	15

Tabelle 1 (Fortsetzung): Vererbte Syndrome oder Stoffwechselstörungen, die mit einer Trichterbrustdeformität einhergehen können.

Fehlentwicklungen des Skeletts

<i>Simpson-Dysmorphie-Syndrom</i> (61) OMIM 312870	Minderwuchs mit "Bulldoggen"-Aussehen und Gesichtsmißbildungen. Trichterbrust wurde in nur einem Fall beschrieben.	X-gebunden	Mutationene im Glypican-3-Gen (GPC3)	X
<i>Oralofaziodigitales Syndrom Typ III</i> (62) OMIM 258850	Ausgeprägte geistige Retardierung, Anomalien der Augen, der Zunge und der Zähne. Hexadaktylie, Trichterbrust und Kyphose.	unbekannt	unbekannt	unbekannt
<i>Bilaterale Amastie mit Verdreifachung des Harnleiters und Dysmorphie</i> (63) OMIM 104350	Assoziiert mit Anomalien des Gesichtes und der Hüfte, Syndaktylien und Mitralklappenprolaps. Sehr selten.	unbekannt	unbekannt	unbekannt
<i>Isolierte thorakale Dysostose</i> (64) OMIM 187750	Sehr selten, assoziiert mit ausgeprägten Rippenanomalien.	unbekannt	unbekannt	unbekannt
<i>Camptodaktylie-Syndrom-Guadalajara-Typ-I</i> (65) OMIM 211910	Neben Camptodaktylie, Minderwuchs, Gesichtsanomalien und Trichterbrust. Bis jetzt nur in Mexiko.	unbekannt	unbekannt	unbekannt
<i>Akrocraniofaziale Dysostose</i> (66) OMIM 201050	Minderwuchs, Akrozephalie, Craniosynostose, Hypertelorismus, Exophthalmos, Taubheit, Mißbildung der Finger und Zehen und Trichterbrust. Sehr selten.	unbekannt	unbekannt	unbekannt

Tabelle 1 (Fortsetzung): Vererbte Syndrome oder Stoffwechselstörungen, die mit einer Trichterbrustdeformität einhergehen können.

Andere Stoffwechselstörungen

Name	Beschreibung	Vererb.-Modus	Gendefekt	Chromosom
<i>Homocystinurie</i> (67) OMIM 236200	Dürfte die metabolische Störung sein, die dem Marfan-Syndrom am ähnlichsten ist. Merkmale beider Syndrome sind Hochwuchs, Schmalgliedrigkeit und Trichterbrust. Beide weisen zudem eine Linsenluxation auf, wobei die Linse beim Marfan-Syndrom nach oben, bei der Homozystinurie nach unten luxiert. Die bei der Homozystinurie beobachtete psychomotorische Verlangsamung und Neigung zur Thromboemboliebildung kommen bei dem Marfan-Syndrom nicht vor. außerdem hat die Homozystinurie eine geringe Inzidenz von etwa 1:100.000 und wird durch das routinemäßige Screening am 5. Lebensstag ausgeschlossen	autosomal rezessiv	Mutationen im Gen für Cystathionbetasynthase	21
<i>Infantile Hyperkalzämie (Williams-Beuren-Syndrom)</i> (68,69) OMIM 194050	Wahrscheinliche Ursache sind Mutationen im Bereich des Elastin- Gens. Autosomal- dominant. Supravalvuläre Aortenstenose, periphere Stenosen der Arteria pulmonalis, Elfenfazies, geistige Retardierung, Minderwuchs, Zahnmißbildungen.	autosomal rezessiv	Mutationen im Elastingen	7
<i>Kombinierte Defekte von Wachstumsfaktoren</i> (70) OMIM 238805	Lipodystrophie, vogelartige Gesichtsmißbildung, Trichterbrust, insulin-resistenter Diabetes mellitus, Typ IV Hyperlipoproteinämie und Hyperkeratose. Sehr selten. Die Ursache könnte durch einen Defekt der intrazellulären Signalkette, die distal der rezeptorassoziierten Tyrosinkinasen liegt , bedingt sein.	unbekannt	unbekannt	unbekannt
<i>Multiple endokrine Neoplasie Typ II</i> (71) OMIM 171400	Zeichnet sich durch medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und dysmorphe Züge, die durch Neubildung der Schleimhäute verursacht werden, aus. An der Haut können sich Café-au-Lait Flecken bilden. Ein marfanoider Habitus mit Kyphoskoliose, Pes cavus und Genu valgum kommt manchmal vor.	autosomal rezessiv	Mutationen im RET („rearranged during transfection)-Protoonkogen	10
<i>Chromosomal-X-gebundene geistige Retardierung mit Hypotonie</i> (72) OMIM 309600	Sehr selten. Ausgeprägte Muskelatrophie (nur wenige Kinder mit diesem Syndrom können gehen).	X-gebunden	unbekannt	X
<i>Späte Dreifuß- Emery Variante der muskulären Dystrophie</i> (73) OMIM 310300	Chromosomal-X-gebundene Erkrankung mit Kontrakturen, Trichterbrust und Erhöhung der Serum-Kreatinin- Phosphokinase.	X-gebunden	unbekannt	X

Tabelle 1 (Fortsetzung): Vererbte Syndrome oder Stoffwechselstörungen, die mit einer Trichterbrustdeformität einhergehen können.

Andere Stoffwechselstörungen

<p><i>Makrocephalie mit multiplen Lipomata und Hämangiomata (Bannayan-Zonana-Syndrom) (74)</i> OMIM 601728</p>	<p>Meistens assoziiert mit geistiger Retardierung und unkoordinierten Bewegungen.</p>	<p>autosomal-dominant</p>	<p>Möglicherweise Mutationen im Phosphatase und Tensin-Homologen (PTEN)</p>	<p>10</p>
<p><i>Multiple-Hamartom-Syndrom (Cowden -Syndrom) (75)</i> OMIM 158350</p>	<p>Multiple Hamartome der Haut und der Schleimhäute, cerebelloparenchymale Hypertrophie, und Megalencephalie. Sehr selten. Assoziiert mit Kraniomegalie. Gastrointestinale Polypen, Hautfibrome und Tricholemmata kommen vor. Krebsrisiko erhöht (insbesondere Brustkrebs).</p>	<p>autosomal-dominant</p>	<p>Möglicherweise Mutationen im Phosphatase und Tensin-Homologen (PTEN)</p>	<p>10</p>
<p><i>Ulrich-Noonan-Syndrom (männliches Turner Syndrom) (76)</i> OMIM 163950</p>	<p>Kleinwuchs, Pterygium colli, kurzer Hals, angeborene Herzfehler, gelegentlich Hypogonadismus, Trichter- oder Hühnerbrust, Neuropathien. Autosomal-dominant.</p>	<p>autosomal dominant</p>	<p>Mutationen im Gen für den Protein-Tyrosin-phosphatase Non-Rezeptor Typ 11 (PTPN11)</p>	<p>12</p>
<p><i>Sao Paulo MCA/MR (multiple congenital abnormalities/ mental retardation) Syndrom (77)</i> OMIM 268850</p>	<p>Minderwuchs, Trichterbrust, Gesichtsanomalien. Nur in Brasilien beschrieben</p>	<p>unbekannt</p>	<p>unbekannt</p>	<p>unbekannt</p>
<p><i>Marden- Walker- Syndrom (23)</i> OMIM 248700</p>	<p>Sehr seltene Erkrankung mit Blepharophimose, Mikrognathie, Unbeweglichkeit des Gesichtes, Kyphoskoliose, Gelenkkontrakturen, Trichterbrust und Arachnodaktylie. Eine Fehlentwicklung des Hirnstammes mit Tod im Kindesalter sind die Regel. Die beschriebenen Fälle stammten alle aus Ehen zwischen einem Cousin und einer Cousine ersten Grades.</p>	<p>unbekannt</p>	<p>unbekannt</p>	<p>unbekannt</p>

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der untersuchten Patienten.

	n	Alter (Jahre) (Mittelwert ± Standardabweichung)	Körpergröße (cm) (Mittelwert ± Standardabweichung)
Jungen	76	15,4 ± 5,7	169 ± 25
Mädchen	25	13,9 ± 6,4	157 ± 20
Gesamt	101	15,1 ± 5,9	166 ± 24

Tabelle 3: Bindegewebsstörungen in den Trichterbrustfamilien.

Anzahl und Identität der Trichterbrust-Patienten und übrigen Familienmitgliedern, die Zahnmißbildungen, Myopie, Hernien oder Wirbelsäulenverkrümmungen aufwiesen. Die Zahlen beziehen sich auf den Familienstambäumen in Abbildung 4 auf Seite 54

Familie	Zahnmißbildung		Myopie		Hernien		Skoliose/Kyphose	
	Mit TB (n = 23)	Ohne TB (n = 49)	Mit TB (n = 23)	Ohne TB (n = 49)	Mit TB (n = 23)	Ohne TB (n = 49)	Mit TB (n = 23)	Ohne TB (n = 49)
Alb.	III-1, III-5	III 7	II-3, III-1, III-2	I-2, II-2	III-1	-	III-5	-
Ger.	III-1, III-3, III-5	II-3	III-1, III-3, III-5	-	III-3, III-5	-	I-3, III-5	-
Gsch.	III-11, III- 12	II-14, III-10, III- 13	II-9, II-13, III-12	-	-	II-5, II-11, III-7, III-9	III-11	-
Hrsch.	III-2, IV-1, IV-2	-	III-2, IV-2	-	-	-	II-2, IV-2	-
Os.	-	-	-	II-5, III-3	III-2, IV-2	II-1	-	-
Ges.	10	5	10	4	5	4	6	0
%	43%	10%	43%	8%	22%	8%	26%	0%

P-Wert	<0.001	<0.001	<0.05	<0.001
---------------	--------	--------	-------	--------

Abbildung 1: Erhebungsbogen für Trichterbrust-Untersuchung

Datum: ____/____/199__ Studien-Nr.: _____ Familie: _____

1. *Daten zur Person*

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: ____/____/19__ Männlich [] Weiblich []

Adresse: _____

Tel: _____ Fax: _____

2. *Körperliche Untersuchung*

Körpergröße: _____ m Körpergewicht: _____ kg

2.1 *Brustdeformität*

Trichterbrust (siehe Erklärungsbogen): ja [] nein []

Hühnerbrust (siehe Erklärungsbogen): ja [] nein []

Brustdeformität seit der Geburt: ja [] nein [], seit dem ____ Lebensjahr

Wirbelsäulenverkrümmung: ja [] nein []; Kyphose [] Skoliose []

(siehe Erklärungsbogen)

2.2 *Gliedmassen und Gelenke*

"Spinnenfingrigkeit" (siehe Erklärungsbogen): ja [] nein []

Hohlfuß (Pes cavus) (siehe Erklärungsbogen): ja [] nein []

X-Beine (siehe Erklärungsbogen): ja [] nein []

O-Beine (siehe Erklärungsbogen): ja [] nein []

2.3 Gelenkmobilität (siehe Erklärungsbogen):

	rechts		links	
	ja	nein	ja	nein
1. Kleine Finger streckbar zu 90 Grad	[]	[]	[]	[]
2. Daumen streckbar bis zum Unterarm	[]	[]	[]	[]
3. Ellenbogen "hängen" um mehr als 10 Grad	[]	[]	[]	[]
4. Kann Boden beim Beugen nach vorne mit der Handfläche berühren	[]	[]	[]	[]

bitte wenden...

2.4 Andere Organsysteme

Leistenbruch: ja [] nein []

Zahnmißbildungen (siehe Erklärungsbogen): ja [] nein []

Kurzsichtigkeit: ja [] nein []

Andere Augenprobleme: ja [] nein []

Welche Art?: _____

Herzfehler/Herzklappenfehler: ja [] nein []

Welche Art?: _____

Andere Erkrankungen: ja [] nein []

Welche Art und wann?: _____

Medikamente: ja [] nein []

Welche?: _____

Andere Bemerkungen: _____

Abbildung 2: Einleitung zur Verwendung des Fragebogens.

Trichterbrust: Einsinken des vorderen Brustkorbes unterschiedlichen Ausmaßes, ganz gleich, ob bei der Geburt vorhanden oder nicht.

Hühnerbrust: Hervortretendes Brustbein, ganz gleich, ob bei der Geburt vorhanden oder nicht.

Kyphose: Krümmung der Brustwirbelsäule (sog. Buckel):



Skoliose: Seitliche Verbiegung der Wirbelsäule:



"Spinnenfingrigkeit": auffallend lange, dünne Finger u. Zehen. Tritt meistens in Zusammenhang mit langen, schmalen Armen und Beinen auf.

Hohlfuß: Verkrümmung der Fußsohle:



X-Beine: Beeinanderstehende Kniegelenke:

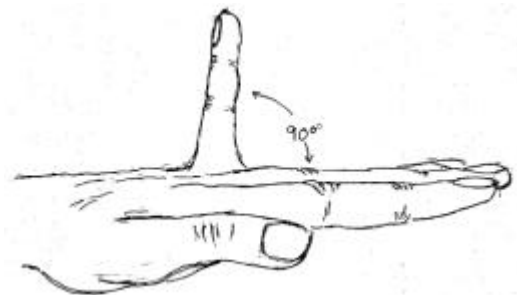


O-Beine: Das Gegenteil von X-Beinen:



Kleine Finger streckbar bis zu 90 Grad:

(Vorsicht: nicht weh tun!)



Daumen streckbar bis zum Unterarm:

(Vorsicht: nicht weh tun!)



Ellenbögen hängen um mehr als 10 Grad nach außen



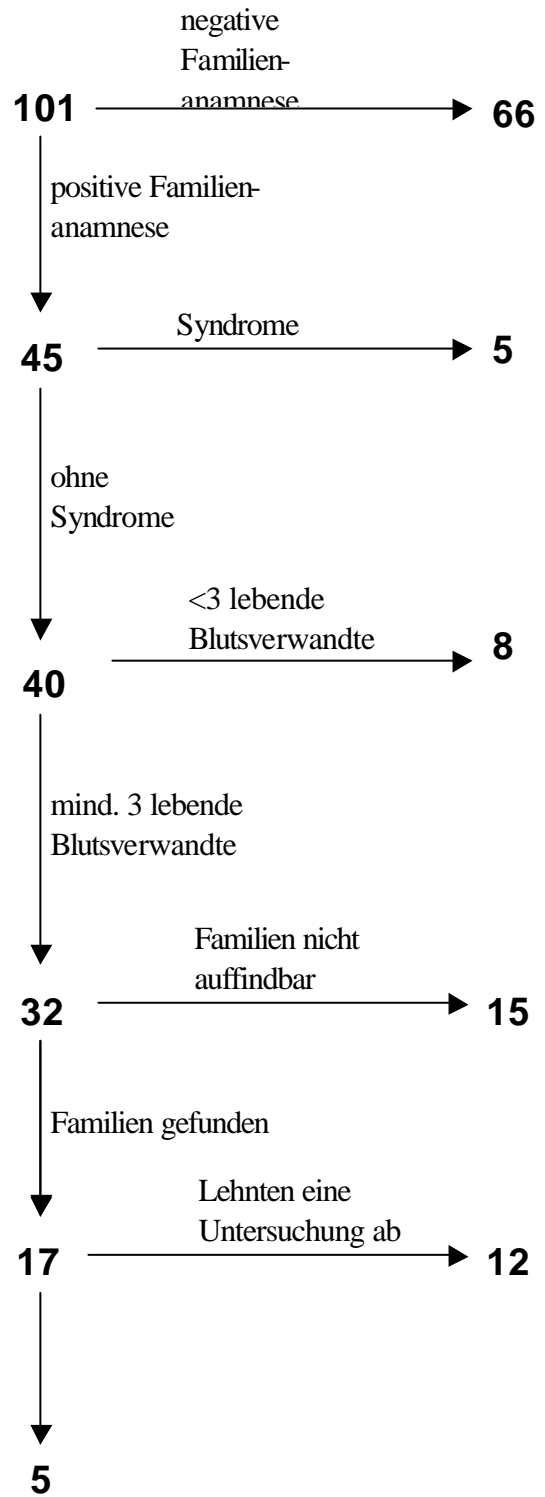
Kann Boden beim Beugen nach vorne mit der Handfläche berühren



Zahnmißbildung: Mißbildungen des Gebißes, Zähne schließen nicht richtig, Zahnspangen, Notwendigkeit Kieferorthopädischer Maßnahmen usw.

Abbildung 3: Prozedere zur Identifizierung der untersuchten Familien.





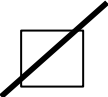




Vorstellung in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie der Universität Münster zwischen April 1993 und Februar 1994



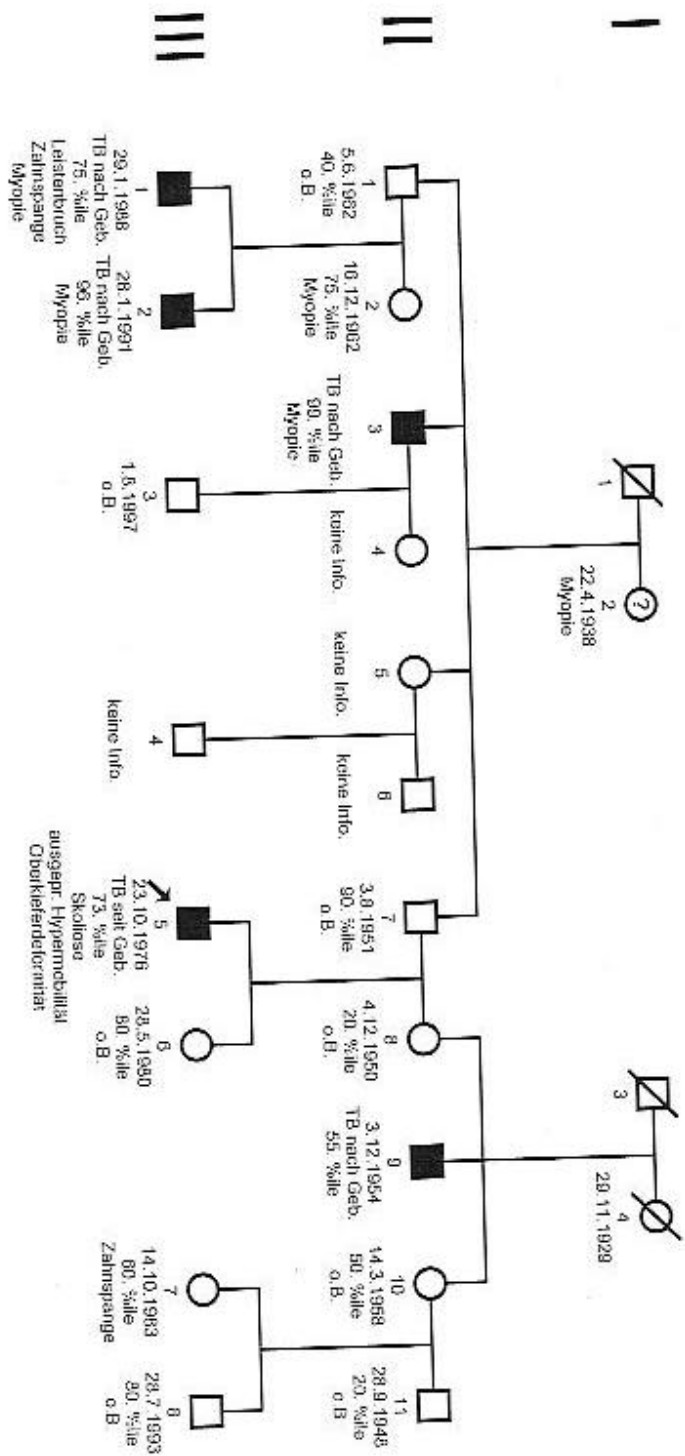
Anzahl der Familien, die in dieser Arbeit untersucht wurden

Abbildung 4: Stammbäume der untersuchten Familien.

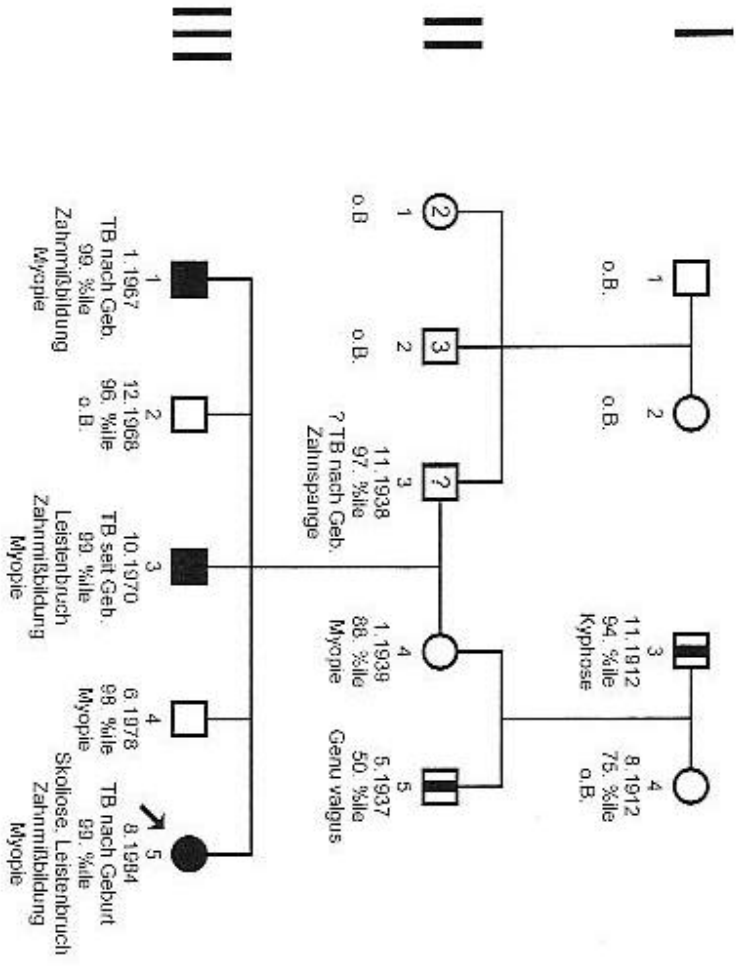
Schlüssel zu den Symbolen auf den Stammbäumen:

	männlich, ohne Trichterbrust		weiblich, ohne Trichterbrust
	männlich, mit Trichterbrust		weiblich, mit Trichterbrust
	männlich, verstorben		weiblich, verstorben
	männlich mit Trichterbrust nach Hörensagen		weiblich, möglicherweise mit Trichterbrust
	Indexfall		

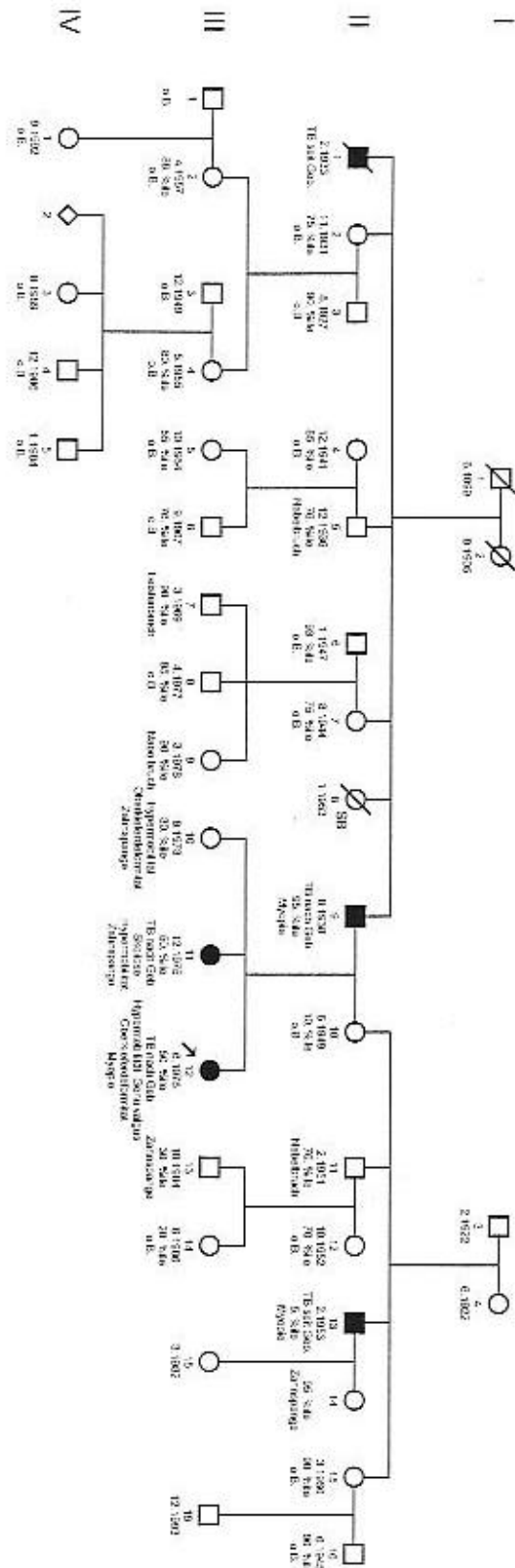
Familie Alb.



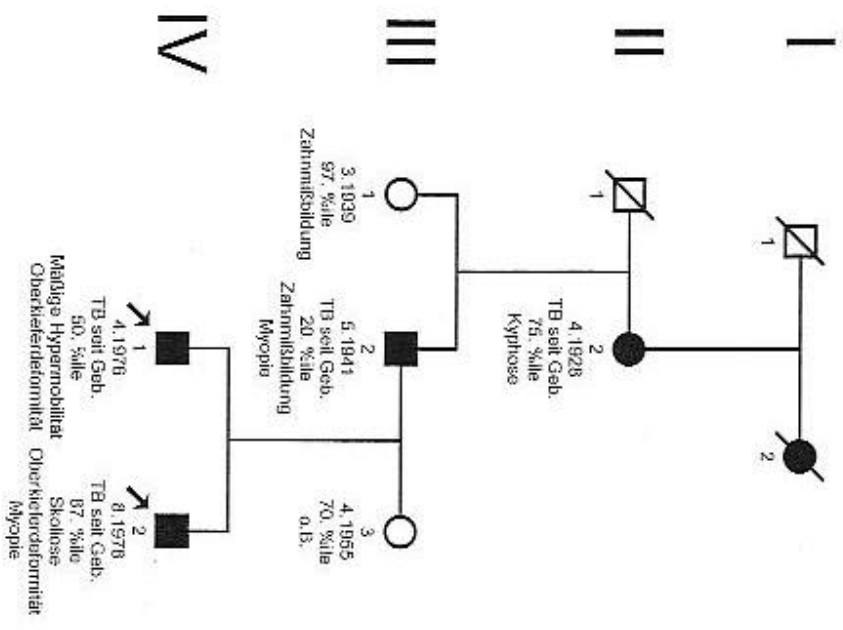
Familie Ger.



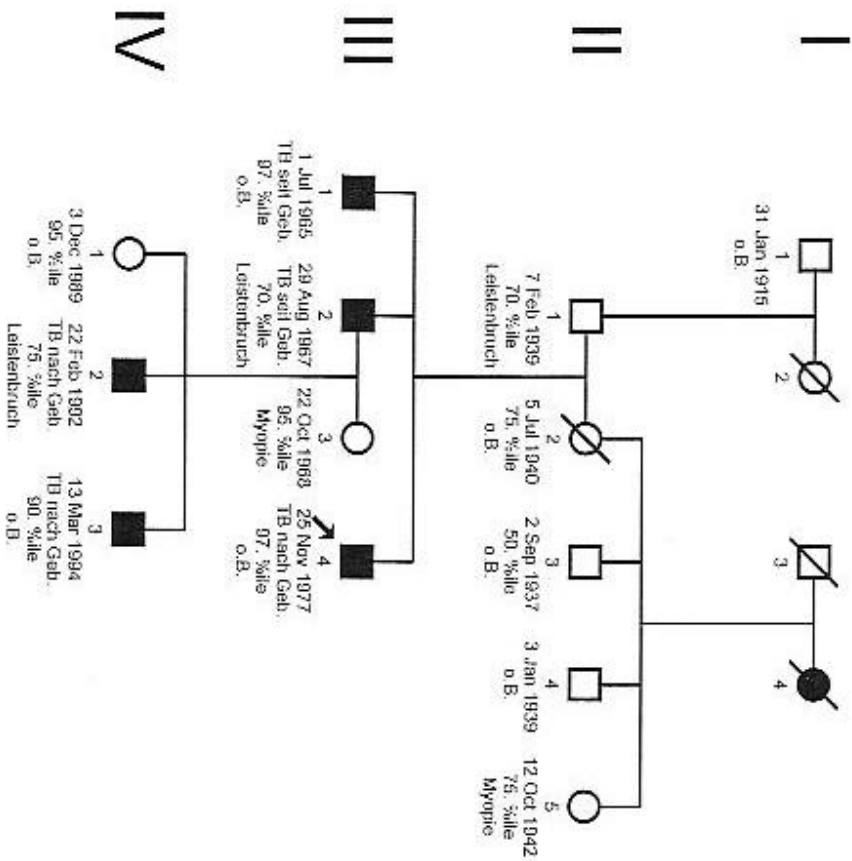
Familie Gsch.



Familie Hrsch.



Familie Os.



Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Neugeborenenchirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. G. H. Willital angefertigt, dem ich für die Gelegenheit danke, diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen sowie für die dortigen hervorragenden Arbeitsmöglichkeiten.

