

medgen 2007 · 19:407–413
 DOI 10.1007/s11825-007-0045-z
 Online publiziert: 19. Oktober 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

R. Happle

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Philipps-Universität Marburg

Zahnanomalien bei Genodermatosen

Aus theoretischer Sicht könnte man all jene Syndrome, bei denen Anomalien der Haut und der Zähne kombiniert auftreten, der Gruppe der ektodermalen Dysplasien zuordnen, und manche Autoren tun dies auch [10]. In der lebensweltlichen Praxis hat sich diese weitherzige Interpretation des Begriffs „Ektodermaldysplasie“ jedoch nicht durchgesetzt. Zum Beispiel sind Incontinentia pigmenti und fokale dermale Hypoplasie durch Defekte der Haut und der Zähne gekennzeichnet, ohne dass wir sie unter die ektodermalen Dysplasien einordnen. So erklärt sich die hier gewählte Überschrift „Zahnanomalien bei Genodermatosen“.

Die folgende Übersicht fasst die wichtigsten kutaneodontalen Syndrome zusammen, verzichtet jedoch auf Vollständigkeit. Auch bleiben jene oralen Anomalien, welche nicht die Zähne betreffen, hier unberücksichtigt. Beispielhaft werden beschrieben:

- 7 autosomal dominante Phänotypen,
- 4 autosomal rezessiv vererbte Genodermatosen,
- 5 X-gebundene Syndrome.

Autosomal dominante Phänotypen

Tuberöse Sklerose

Dass Schmelzgrübchen, wenn in größerer Zahl vorhanden, als ein frühzeitiges Symptom der tuberösen Sklerose (TS) gewertet werden können, hat die Arbeitsgruppe der holländischen Zahnärztin Hoff im Jahre 1975 nachgewiesen. Dennoch hat es lange gedauert, bis sich diese Erkenntnis

durchgesetzt hat, was sicherlich daran liegen mag, dass man bei zwei Dritteln aller Menschen einige wenige Grübchen im Zahnschmelz findet. So fanden Flanagan et al. [9] mehr als 14 Grübchen pro Person bei 70% der TS-Patienten und nur bei 4% der Kontrollpersonen. 84% der Kontrollpersonen hatten weniger als 6 Grübchen.

Bei der tuberösen Sklerose ist die Wand der Zahngrübchen mit normalem Schmelz ausgekleidet (■ Abb. 1). Der Durchmesser schwankt zwischen 4 µm und 100 µm. Diese Schmelzdefekte sollten nicht mit Karies verwechselt werden [24].

Tricho-dento-ossäres Syndrom

Bei diesem autosomal dominant erblichen Phänotyp ist das Haupthaar lockig (■ Abb. 2), gekräuselt oder unkämmbar [11]. Die Zähne weisen grübchenförmige Schmelzdefekte auf und neigen zur Abszessbildung. Recht charakteristisch, wenn auch keineswegs pathognomonisch, ist das Phänomen der Taurodontie (■ Abb. 3): Die Backenzähne haben ungewöhnlich kurze Wurzeln, die jenen beim Rind ähneln. Auf Röntgenaufnahmen fällt oft eine verstärkte Knochendichte auf [13].

Die Krankheit beruht auf dem Defekt eines Transkriptionsfaktors und wird durch Mutationen im *DLX3*-Gen bei 17q21 verursacht.

AEC-Syndrom

AEC steht für

- Ankyloblepharon,
- Ektodermaldysplasie,
- Cheilopalatoschisis (oder „cleft palate“).

Betroffene zeigen eine charakteristische faciale Dysmorphie mit einer Hypoplasie des Mittelgesichts und tief sitzenden, hypoplastischen Ohrmuscheln (■ Abb. 4). Durch molekulare Analysen wurde bewiesen, dass AEC-Syndrom (Hay-Wells-Syndrom) und Rapp-Hodgkin-Syndrom identisch sind [22].

Im Kleinkindalter ist das Haupthaar paradoxerweise von ungewöhnlich derber Struktur und fühlt sich wie Putzwolle an, wie wir es auch von der Hypotrichosis vom Typ Marie Unna her kennen. (Die Bezeichnung „unkämmbare Haare“ ist somit keineswegs spezifisch für einen bestimmten Phänotyp.) Aber schon in der frühen Kindheit gehen die Kopfhare nahezu vollständig verloren, und zwar als Folge von Entzündungen, welche die Kopfhaut schubweise befallen und sich nach heutigem Wissen durch kein Medikament beeinflussen lassen.

Das Ankyloblepharon (unvollständige Öffnung der Lidspalte) bleibt in der Krankengeschichte mitunter unerwähnt, da es gewöhnlich schon im Kreißsaal sofort nach der Geburt durchtrennt wird. Assoziierte orale Anomalien umfassen Gaumenspalte oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalte sowie fehlende oder konisch zugespitzte Zähne.

Zugrunde liegen Missense-Mutationen im *p63*-Gen auf Chromosom 3q27 [19].

EEC-Syndrom

Die Buchstaben EEC bedeuten:

- Ektrodaktylie,

Widmung. Diese Arbeit widme ich dem Gedächtnis Robert Gorlins (1923–2006), der als Zahnmediziner begonnen hat und später unter anderem auch Ehrenmitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft geworden ist.



Abb. 1 ▲ Grübchenförmige Schmelzdefekte bei tuberöser Sklerose. (Aus: [24])



Abb. 3 ▲ Dysplasisches Gebiss beim tricho-dento-ossären Syndrom: Die Molaren sind taurodont. (Sammlung Robert J. Gorlin, Minneapolis, Minnesota, USA)



Abb. 2 ▲ Lockiges Haar beim tricho-dento-ossären Syndrom. (Sammlung Robert J. Gorlin, Minneapolis, Minnesota, USA)



Abb. 4 ◀ AEC-Syndrom: subtotaler Verlust der Haare, Hypoplasie des Mittelgesichtes, tief angesetzte dysplastische Ohren



Abb. 5 ▲ Papillon-Lefèvre-Syndrom: transgrediente plantare Keratodermie. (Aus [25])

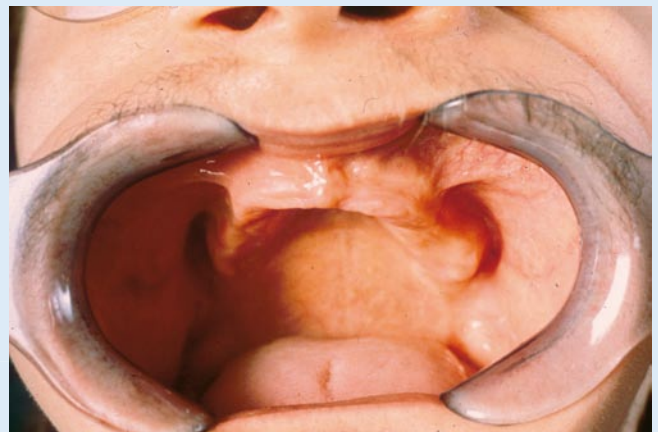


Abb. 6 ▲ Papillon-Lefèvre-Syndrom: seit der Kindheit bestehende Zahnlosigkeit als Folge der Periodontopathie. (Aus [25])

- Ektodermaldysplasie,
- Cheilopalatoschisis.

Vom AEC-Syndrom unterscheidet sich das EEC-Syndrom durch das Vorhandensein von Spalthand oder -fuß [11].

Dem EEC-Syndrom liegen ebenfalls *p63*-Mutationen zugrunde. Bei diesen allelischen Mutationen ließ sich eine perfekte Genotyp-Phänotyp-Korrelation feststellen. Mutationen im DNA-Bindungsbereich (Exon 5–8) verursachen den EEC-Phänotyp, während dem AEC-Syndrom Mutationen im SAM-Bereich (Exon 13) des *p63*-Gens zugrunde liegen [3].

Onychodentales Syndrom Typ Witkop

Bei diesem Phänotyp sind die Nägel der Finger und Zehen hypoplastisch. Oft besteht eine löffelartige Nagelform (Koilonychie). Orale Anomalien umfassen fehlende Zahnanlagen sowie konisch zugespitzte Zahnkronen [26].

Amelogenesis imperfecta mit distaler Onycholyse

Auch dieser Phänotyp ist von Witkop et al. [27] beschrieben worden. Die distalen Anteile der Nägel sind vom Nagelbett losgelöst. Ferner besteht eine Hypohidrose. Der Zahnschmelz ist hypoplastisch. Von den bleibenden Zähnen brechen einige nicht durch und werden resorbiert.

Dem Syndrom zugrunde liegen Non-sense-Mutationen im *MSX1*-Gen bei 4p16.1.

Böök-Syndrom

Im Jahre 1950 beschrieb Böök in einer großen Sippe ein autosomal dominant vererbtes Syndrom bestehend aus Aplasie von Prämolaren, Hyperhidrose der Handteller und Fußsohlen sowie in geringerem Maße auch der Axillen und des Gesichts und vorzeitigem Ergrauen.

Autosomal rezessive Phänotypen

Papillon-Lefèvre-Syndrom

Diese Krankheit ist durch eine frühzeitig beginnende, transgrediente palmo-

Zusammenfassung · Abstract

medgen 2007 · 19:407–413 DOI 10.1007/s11825-007-0045-z
© Springer Medizin Verlag 2007

R. Happle

Zahnanomalien bei Genodermatosen

Zusammenfassung

Sowohl Haare, Nägel und Schweißdrüsen als auch die Zähne stellen ektodermale Anhangsgebilde dar. So ist es verständlich, warum Mutationen in Genen, welche die Embryogenese steuern, oft gleichzeitig die Haut und die Zähne in Mitleidenschaft ziehen. Autosomal dominante kutaneodentale Syndrome sind tuberöse Sklerose, tricho-dento-ossäres Syndrom, AEC-Syndrom, EEC-Syndrom, onychodentales Syndrom Typ Witkop, Amelogenesis imperfecta mit distaler Onycholyse und Böök-Syndrom. Autosomal rezessive Genodermatosen mit Zahndefekten sind Papillon-Lefèvre-Syndrom, GAPO-Syndrom, Steijlen-Syndrom und junctionale Epidermolysis bullosa. X-gebundene männlich-letale Syndrome mit Haut- und Zahnsymptomatik sind Incontinentia pigmenti, Goltz-

Syndrom und OFD1-Syndrom. Unter den X-gebundenen nichtletalen Phänotypen ist das Christ-Siemens-Touraine-Syndrom wohl bekannt, während die ektodermale Dysplasie Typ Zonana eine erst kürzlich beschriebene Krankheitsentität, verursacht durch „hypomorphe“ Mutationen im NEMO-Gen, darstellt. Da auch diese Krankheit mit einer ausgeprägten Hypohidrose einhergeht, taugt die Bezeichnung „X-chromosomale hypohidrotische ektodermale Dysplasie“ heute nicht mehr zur Kennzeichnung des Christ-Siemens-Touraine-Syndroms.

Schlüsselwörter

Genodermatose · Kutane Syndrome · Dentale Fehlbildungen · Kutaneodentale Störungen · Zahndefekte

Dental abnormalities in monogenic skin disorders

Abstract

Hair, nails and sweat glands as well as the teeth do all represent adnexal structures of the ectoderm. Hence, it is conceivable why mutations within genes controlling embryonic development may simultaneously involve the skin and the teeth. Autosomal dominant phenotypes showing a combination of cutaneous and dental anomalies include tuberous sclerosis, tricho-dento-osseous syndrome, AEC syndrome, EEC syndrome, Witkop tooth-nail syndrome, amelogenesis imperfecta with terminal onycholysis, and Böök syndrome. Autosomal recessive genodermatoses associated with dental defects are Papillon-Lefèvre syndrome, GAPO syndrome, Steijlen syndrome, and junctional epidermolysis bullosa. X-linked male-lethal disorders involving both skin and teeth include inconti-

nentia pigmenti, Goltz syndrome, and OFD1 syndrome. Within the group of X-linked non-lethal phenotypes, Christ-Siemens-Touraine syndrome is a well-known disease, whereas ectodermal dysplasia of Zonana represents a recently delineated entity that is caused by “hypomorphic” mutations within the NEMO gene. This disorder is likewise associated with pronounced hypohidrosis, which is why the term “X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia” has become ambiguous and should no longer be used as a synonym for Christ-Siemens-Touraine syndrome.

Keywords

Genodermatosis · Cutaneous syndromes · Dental abnormalities · Cutaneo-dental disorders · Dental defects



Abb. 7 ◀ GAPO-Syndrom: totale Atrichie, vorgewölbte Stirn, verdickte Augenlider, langes Philtrum, verdickte Unterlippe. (Sammlung Robert J. Gorlin, Minneapolis, Minnesota, USA)



Abb. 8 ◀ Steijlen-Syndrom: trans-grediente plantare Keratodermie



Abb. 9 ▲ Steijlen-Syndrom: Mikrozephalie, Atrichie des Schädels, Zahnlosigkeit

plantare Keratodermie gekennzeichnet, d. h. die Hyperkeratosen befallen auch die Dorsalseite der Hände und Füße sowie den Bereich der Achillessehne ([25]; **Abb. 5**). Schon in der Kindheit kommt es zu einer Periodontopathie, die unwei-

gerlich zur frühzeitigen Zerstörung des Zahnhalteapparats mit Verlust aller Zähne führt (**Abb. 6**).

Zugrunde liegen Mutationen im Catepsin-C-Gen bei 11q14.1–q14.3 [16].

GAPO-Syndrom

GAPO ist eine Abkürzung für [11]:

- „growth retardation“,
- Alopezie,
- Pseudoanodontie,
- Optikusatrophie.

Schon in der frühen Kindheit kommt es zum totalen Haarverlust. Zwar sind sowohl Milchzähne als auch die bleibenden Zähne in vollständiger Zahl vorhanden, aber sie brechen niemals durch, und deshalb erscheinen die Kiefer zahnlos. Ferner besteht beim GAPO-Syndrom eine charakteristische faciale Dismorphie mit ungewöhnlich hoher und vorgewölbter Stirn sowie Hypoplasie des Mittelgesichts mit hochgezogenen Nasenflügeln, lan-

gem Philtrum und relativ dicker Unterlippe (**Abb. 7**).

Am schwersten wiegen beim GAPO-Syndrom die Sehstörungen. Oft erblinden die Patienten schon in jungen Jahren. Möglicherweise spielt ein erhöhter Augeninnendruck hierbei die entscheidende Rolle.

Das ursächliche Gen ist noch unbekannt.

Steijlen-Syndrom

Dieser Phänotyp umfasst kongenitale Atrichie, eine transgrediente palmoplantare Keratodermie (**Abb. 8**) und hochgradige geistige Retardierung [23]. Die Zähne gehen früh verloren. Erwachsene Patienten sind zahnlos (**Abb. 9**). Biopsien der Kopfhaut zeigen follikuläre Hornpfröpfe und atrophische Haarfollikel, die rudimentäre Haarschäfte enthalten.

Das Syndrom ist bei 4 Geschwistern beschrieben worden, wobei die Eltern erscheinungsfrei waren. Deshalb ist ein autosomal rezessiver Erbgang sehr wahrscheinlich.

Junktionale Epidermolysis bullosa (EBJ)

Bei allen Formen der Epidermolysis bullosa (EB) kommt es vermehrt zu Zahndefekten, verursacht durch Entzündungsprozesse, erschwerte Mundhygiene und hochkalorische, kariesfördernde Diät. Ganz anders liegen die Dinge jedoch bei den junktionalen Typen der Epidermolysis bullosa. Mutationen im *LAMB3*-Gen bewirken Laminin-5-Defekte. Diese führen nicht nur an der Haut zu einer defekten Struktur der Basalmembran, sondern schon während der Odontogenese zu einer gestörten Interaktion zwischen Ameloblasten und deren mesenchymaler Matrix [21].

Als Folge bestehen bei allen EBJ-Patienten kongenitale Schmelzdefekte in Form von Grübchen oder horizontalen Furchen. Die Porosität des Schmelzgewebes ist erhöht. Feingewebliche Untersuchungen haben gezeigt, dass diesen Schmelzdefekten eine blasenartige Abhebung der Ameloblasten von ihrer bindgewebigen Matrix („Zahnblase“) vorausgeht. Dass die gestörte Amelogenese

die Zähne besonders anfällig für Karies macht, liegt auf der Hand.

Bei den Non-Herlitz-Typen der EBJ, die durch Mutationen im *BPAG2*-Gen verursacht werden und durch Defekte im Kollagen Typ XVII gekennzeichnet sind, findet man ähnliche Defekte im Zahnschmelz.

Bei allen Kindern mit EB, insbesondere aber bei jenen mit einer junktionalen Form, ist eine frühzeitig, möglichst schon ab dem 1. Lebensjahr einsetzende Zusammenarbeit mit hierfür kompetenten Zahnärzten dringend erforderlich. Adäquate Zahnhygiene, Aufklärung über das Vermeiden kariogener Nahrungsmittel, rechtzeitige Behandlung kariöser Schäden sowie das Anbringen von „Schutzkronen“ schon im Kindesalter gehören zu den Maßnahmen, welche die Lebensqualität bei EB verbessern helfen [21].

Bemerkenswerterweise hat Bruckner-Tuderman [5] berichtet, dass Zahnanomalien nach ihrer Erfahrung auch bei hautgesunden heterozygoten Verwandten vermehrt vorkommen. Dieser Frage sollte in einer gezielten Familienuntersuchung unter Einschluss adäquater Kontrollen näher nachgegangen werden.

X-gebundene Phänotypen

Bei diesen Syndromen lassen sich männlich-letale von nichtletalen Phänotypen unterscheiden.

X-gebundene männlich-letale Phänotypen

Incontinentia pigmenti

Die Krankheit ist durch mosaikartig verteilte Anomalien an Haut, Zähnen, Augen und Hirn gekennzeichnet. Die Hautanomalien folgen den Blaschko-Linien und durchlaufen 4 Stadien: Ein entzündlich-vesikulöses Stadium wird durch verruköse Hautveränderungen abgelöst, die nach kurzer Zeit verschwinden und streifenförmige Hyperpigmentierungen hinterlassen. Bei erwachsenen Frauen finden wir als 4. Stadium lineäre Hypopigmentierungen, insbesondere an den Waden [11].

In dem entzündlich-vesikulösen Stadium manifestiert sich offenkundig der Versuch des funktionell normalen Zellklons,

Abb. 10 ► Dysplastisches Gebiss bei Incontinentia pigmenti: unregelmäßig angeordnete, zapfenförmige und zugespitzte Zähne. (Sammlung Robert J. Gorlin, Minneapolis, Minnesota, USA)



Abb. 11 ► Orofaziodigitales Syndrom Typ 1: gelappte Zunge, Strangbildungen im Cavum oris, Milien an den Wangen



den funktionell aberranten Zellklon zu vernichten. Dass dies nicht immer vollständig gelingt, wird dadurch belegt, dass auch noch im Erwachsenenalter neue vesikulöse Schübe in Streifenform auftreten können.

Die Zahnanomalien betreffen sowohl die Milchzähne als auch das bleibende Gebiss. Sie umfassen fehlende Zahnanlagen, verzögertes Durchbrechen sowie konisch zugespitzte oder zapfenförmige Zähne (■ **Abb. 10**).

Der Krankheit liegen *NEMO*-Mutationen bei Xq28 zugrunde.

Goltz-Syndrom

Die fokale dermale Hypoplasie (Goltz-Syndrom) ist ein X-chromosomal dominanter, männlich-letaler Phänotyp, bei dem die Entwicklung verschiedener ekto- und mesodermaler Strukturen gestört ist. Charakteristisch sind streifenförmige, den Blaschko-Linien folgende Hautareale, in denen die Dermis hypoplastisch ist oder gänzlich fehlt, wobei die darunter liegen-

de Fettgewebe oft hernienartig hervorquillt. Hinzu kommen fleck- oder streifenförmige Kahlstellen am Kopf, periorifizielle Papillome, asymmetrische Knochendefekte, Kolobome und Mikrophthalmie oder Anophthalmie.

Typischerweise können einige Zahnanlagen fehlen. Die verbleibenden Zähne pflegen verspätet durchzubrechen, sind oft hochgradig hypoplastisch und unregelmäßig angeordnet („dentale Anarchie“) [6]. Eine gestörte Schmelzbildung, mitunter auch in Form von vertikalen Furchen [2], wird ebenfalls häufig angetroffen.

Verursacht wird die Krankheit durch Mutationen im *PORCN*-Gen, das bei Xp11.23 lokalisiert ist und im WNT-Signalweg eine wichtige Rolle spielt [12].

OFD1-Syndrom

Das orofaziodigitale Syndrom Typ 1 umfasst Zungenlappung, Strangbildungen im Cavum oris, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hypoplasie der Nase, multiple Fingerfehl-



Abb. 12 ◀ Christ-Siemens-Touraine-Syndrom: Die Zähne fehlen bis auf 2 hauerartig zugespitzte Schneidezähne. (Sammlung Robert J. Gorlin, Minneapolis, Minnesota, USA)



Abb. 13 ◀ Christ-Siemens-Touraine-Syndrom bei einem heterozygoten Mädchen: In den fleck- und streifenförmige Kahlstellen manifestiert sich ein funktionelles X-chromosomales Mosaik

bildungen und geistige Retardierung [11]. Als kutane Symptome manifestieren sich während der Säuglingszeit vorübergehend Milien an Wangen (▣ **Abb. 11**) und Ohren sowie permanent kahl bleibende fleck- oder streifenförmige Areale am behaarten Kopf, wobei die Blaschko-Linien in einem Spiralmuster zutage treten [15].

Das Gebiss weist vielfältige Stellungsanomalien auf, wobei v. a. die Eckzähne betroffen sind. Auch überzählige Eckzähne kommen vor. Die Maxilla kann in vordere und hintere Segmente aufgeteilt sein. Vermutlich sind frühembryonale Strangbildungen hierfür verantwortlich. Oft fehlen die lateralen Schneidezähne im Unterkiefer. Nicht selten geht die Krankheit auch mit Zystennieren einher.

Dem OFD₁-Syndrom liegen Mutationen im *CXORF5*-Gen bei Xp22.3-p22.2 zugrunde [8]. Das OFD₁-Protein spielt in der Embryogenese eine bedeutsame Rolle.

X-gebundene nichtletale Phänotypen

Christ-Siemens-Touraine-Syndrom

Bei der ektodermalen Dysplasie Typ Christ-Siemens-Touraine fehlen männlichen Betroffenen die Schweißdrüsen nahezu vollständig. Die hieraus resultierende Anhidrose stellt ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar. Das Gesicht ist in typischer Weise dysmorph, mit vorgewölbter Stirn und Hypoplasie des Mittelgesichts. Wegen des fehlenden Gebisses wirken die Lippen eher dick und aufgeworfen. Das Haupthaar ist ungewöhnlich fein und schütter, Brauen und Wimpern ebenfalls. Die Tränenpünktchen können fehlen.

Die meisten Milch- und bleibenden Zähne sind nicht angelegt. An den entsprechenden Stellen fehlen auch die Alveolarprozesse. Die verbleibenden Schneide- und Eckzähne haben eine charakteristische, hauerartig zugespitzte Form (▣ **Abb. 12**).

Heterozygote Frauen pflegen denselben Phänotyp in milderer Form aufzuweisen [10]. Dieses Syndrom ist somit ein überzeugendes Beispiel dafür, dass bei den meisten X-chromosomalen Phänotypen eine Unterscheidung zwischen dominant und rezessiv ganz unsinnig ist. Denn die X-Inaktivierung sorgt dafür, dass sich das Syndrom bei Frauen in Form eines funktionellen Mosaiks manifestiert. Dieses Mosaik lässt bei einem Schweißtest hidrotische und anhidrotische Areale in Streifenform entlang den Blaschko-Linien zutage treten [14]. So wird verständlich, warum bei heterozygoten Frauen zumeist auch einige Zähne fehlen und die Kopfhaut fleck- oder streifenförmige Kahlstellen aufweisen kann (▣ **Abb. 13**).

Die Krankheit wird durch Mutationen im *EDA1*-Gen bei Xq12-q13.1 verursacht. Zu beachten ist jedoch, dass Heterogenie nachgewiesen worden ist. Eine klinisch bislang kaum zu unterscheidende, autosomal rezessiv erbliche Form wird durch Mutationen am Locus 2q11-q13 verursacht [20].

Ektodermale Dysplasie Typ Zonana

Diese im Jahre 2000 beschriebene Krankheit wird durch „hypomorphe“ Mutationen im *NEMO*-Gen verursacht und ist somit allelisch mit der Incontinentia pigmenti [28]. In scharfem Gegensatz zur Incontinentia pigmenti betrifft die Ektodermaldysplasie Typ Zonana in voller Schwere jedoch ausschließlich Knaben. Diese leiden an einer ausgeprägten Hypohidrose. Das Haupthaar ist oft recht dünn, kann aber auch normal sein. Eine Dysgammaglobulinämie manifestiert sich in häufigen Infekten, wobei sich frühzeitig Bronchiektasien entwickeln können. Ferner besteht eine ausgeprägte Hypodontie. Die verbleibenden lateralen Schneidezähne können hauerartig zugespitzt sein, ähnlich wie beim Christ-Siemens-Touraine-Syndrom.

Bei Konduktorinnen ist eine systematisierte streifenförmige Pigmentstörung beschrieben worden [18]. Diese war zunächst irrtümlich als „lineäre und wirbelförmige nävoide Hypermelanose“ fehlgedeutet worden [1]. Über den Zahnstatus bei Überträgerinnen ist bislang nichts bekannt geworden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Happle

Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Philipps-Universität Marburg,
Deuschhausstraße 9,
35033 Marburg
happle@med.uni-marburg.de

Danksagung. In Dankbarkeit denke ich zurück an Robert Gorlin, der mir ein Leben lang Vordenker und Vorbild war und der mir im Jahre 2000 bei einem Besuch in Minneapolis zahlreiche Dias, die zum Thema „Haut und Zähne“ passen, zur Verfügung gestellt hat.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Akiyama M, Aranami A, Sasaki Y et al. (1994) Familial linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J Am Acad Dermatol* 30: 831–833
2. Balmer R, Cameron AC, Adès L, Aldred MJ (2004) Enamel defects and lyonization in focal dermal hypoplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98: 686–691
3. Bertola DR, Kim CA, Albano LMJ et al. (2004) Molecular evidence that AEC syndrome and Rapp-Hodgkin syndrome are variable expression of a single genetic disorder. *Clin Genet* 66: 79–80
4. Böök JA (1950) Clinical and genetical studies of hypodontia: I. Premolar aplasia, hyperhidrosis, and canities prematura: a new hereditary syndrome in man. *Am J Hum Genet* 2: 240–263
5. Bruckner-Tuderman L (2005) Editorial: Haut und Zähne. *J Dtsch Dermatol Ges* 3: 327–328
6. Bucci E, Muzio LL, Mignogna MD (1989) Oral and dental anomalies in Goltz syndrome. *J Pedod* 13: 161–168
7. Celli J, Duijff P, Hamel BCJ et al. (1999) Heterozygous germ-line mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 99: 143–153
8. Ferrante MI, Giorgio G, Feather SA et al. (2001) Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet* 68: 569–576
9. Flanagan N, O'Connor WJ, McCartan B et al. (1997) Developmental enamel defects in tuberous sclerosis: a clinical genetic marker? *J Med Genet* 34: 637–639
10. Freire-Maia N, Pinheiro M (1984) Ectodermal dysplasias: a clinical and genetic study. Liss, New York
11. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM (eds) (2001) *Syndromes of the head and neck*, 4th edn. Oxford University Press, Oxford
12. Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner F et al. (2007) Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 39: 833–835
13. Haldeman RJ, Cooper LF, Hart TC et al. (2004) Increased bone density associated with DLX3 mutation in the tricho-dento-osseous syndrome. *Bone* 35: 988–997
14. Happle R, Frosch PJ (1985) Manifestation of the lines of Blaschko in women heterozygous for X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Clin Genet* 27: 468–471
15. Happle R, Fuhrmann-Rieger A, Fuhrmann W (1984) Wie verlaufen die Blaschko-Linien am behaarten Kopf? *Hautarzt* 35: 366–369

16. Hart TC, Hart PS, Michalec MD et al. (2000) Haim-Munk syndrome and Papillon-Lefèvre syndrome are allelic mutations in cathepsin C. *J Med Genet* 37: 88–94
17. Hoff M, Grunsvan MF van, Jongebloed WL, Gravenmade EJ (1975) Enamel defects associated with tuberous sclerosis: a clinical and scanning-electron-microscopic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 40: 261–269
18. Kosaki K, Shimasaki N, Fukushima H et al. (2001) Female patient showing hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (HED-ID). *Am J Hum Genet* 69: 664–666
19. McGrath JA, Duijff PHG, Doetsch V et al. (2001) Hay-Wells syndrome is caused by heterozygous missense mutations in the SAM domain of p63. *Hum Mol Genet* 10: 221–229
20. Muñoz F, Lestringant G, Sybert V et al. (1997) Definitive evidence for an autosomal recessive form of hypohidrotic ectodermal dysplasia clinically indistinguishable from the more common X-linked disorder. *Am J Hum Genet* 61: 94–100
21. Sadler E, Laimer M, Diem A et al. (2005) Zahnveränderungen bei junktionaler Epidermolysis bullosa: Bericht über eine Patientin mit einer Mutation im LAMB3-Gen. *J Dtsch Dermatol Ges* 3: 359–363
22. Sorasio L, Ferrero GB, Garelli E et al. (2006) AEC syndrome: further evidence of a common genetic etiology with Rapp-Hodgkin syndrome. *Eur J Med Genet* 49: 520–522
23. Steijlen PM, Neumann AM, Kinderen DJ der et al. (1994) Congenital atrichia, palmoplantar hyperkeratosis, mental retardation, and early loss of teeth in four siblings: a new syndrome? *J Am Acad Dermatol* 30: 893–898
24. Vakilzadeh F, Happle R (1980) Grübchenförmige Schmelzdefekte bei tuberöser Sklerose. *Hautarzt* 31: 336–337
25. Wehrmann W, Traupe H, Happle R (1985) Papillon-Lefèvre-Syndrom (Keratosis palmoplantaris mit Periodontopathie). *Hautarzt* 36: 173–175
26. Witkop CJ (1965) Genetic diseases of the oral cavity. In: Tiecke RW (ed) *Oral pathology*. McGraw-Hill, New York
27. Witkop CJ, Brearley LJ, Gentry WC (1975) Hypoplastic enamel, onycholysis and hypohidrosis inherited as an autosomal dominant trait. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 39: 71–86
28. Zonana J, Elder ME, Schneider LC et al. (2000) A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet* 67: 1555–1562

Tom-Wahlig-Stiftung fördert Freiburger Forschungsprojekt
Alltagsrelevante Gehfähigkeit und Lebensqualität



Die Tom-Wahlig-Stiftung fördert das Freiburger Forschungsprojekt von Dr. Bernhard Heimbach, Dr. Michael Faist und Dr. Maik Hodapp

zur Hereditären Spastischen Spinalparalyse (HSP). Es handelt sich bereits um das 25. Forschungsprojekt zu der neurodegenerativen Erbkrankheit HSP, das mit Unterstützung der Tom-Wahlig-Stiftung realisiert wird.

In der geplanten Studie werden zunächst Veränderungen der corticospinalen Reflexmodulation bei HSP untersucht. Auf der Grundlage dieser pathophysiologischen Kenntnisse wird dann überprüft, ob Laufbandtherapie Einfluss auf die alltagsrelevante Gehfähigkeit hat. Hierbei werden pathophysiologische Veränderungen und ggf. auch Verbesserungen vor und nach der Therapie mit neurophysiologischen Methoden objektiv erfasst. Zusätzlich werden klinische Scores und auch Selbsteinschätzungsskalen angewandt, um die funktionelle Verbesserung, aber auch die subjektive Einschätzung der Betroffenen in die Beurteilung einfließen zu lassen. Übergeordnetes Ziel ist hierbei, für HSP-Patienten die Alltagsrelevanz der Therapie zu beurteilen und daraus Therapieempfehlungen abzuleiten.

Tom-Wahlig-Stiftung Jena (Büro Münster)