

S. Feierabend¹

Anomalien der Zähne, des Gesichtes und des Schädels – genetische Grundlagen und gegenwärtige Forschung

Anomalies of teeth, face and head – the genetic basis and recent research

Während in der Humanmedizin die Entdeckung genetischer Grundlagen verschiedener Erkrankungen zum medizinischen Alltag gehört, gewinnt dies in der Zahnmedizin erst langsam an Bedeutung. Insbesondere bei Patienten mit Seltenen Erkrankungen kann oft erst die Genetik Aufschluss über die Krankheitsursache geben. Gleichzeitig werden so nicht nur die pathologischen Phänomene, sondern auch die Physiologie der Zahnentwicklung und des Zahndurchbruchs entschlüsselt. Da aber viele der Erkrankungen, die mit Veränderungen im Kopf-/Gesichtsbereich einhergehen, selten sind, gestaltet sich die Forschung nicht nur finanziell sehr aufwändig, sondern kann oft nur in Verbundprojekten durchgeführt werden. Im vorliegenden Beitrag wird ein solches Projekt dargestellt, Grundlagen genetischer Erkrankungen werden diskutiert und am Beispiel zweier Krankheitsbilder, der Amelogenesis imperfecta und der primären Durchbruchsstörung, näher erläutert.

Schlüsselwörter: Humangenetik; Seltene Erkrankungen; Amelogenesis imperfecta; primäre Durchbruchsstörung; multinationale Forschung

While in human medicine it is a common procedure to explore the genetic basis of several diseases, in dentistry genetics only gain slowly in importance. Especially in patients with rare diseases, it's often only the identification of certain genetic conditions that offers valuable clues to the disease. At the same time, the detection of pathology leads to a better understanding of the physiological processes involved in both tooth development and tooth eruption. As many diseases with anomalies in the orofacial region and the cranium belong to the so-called rare diseases, research not only quite expensive, it often can only be pursued in multi-national studies. In this article, a recently established joint research project is presented, the basic principles of human genetics and their role in pathogenesis are discussed, exemplified by two rare diseases, amelogenesis imperfecta and primary failure of eruption.

Keywords: human genetics; rare diseases; amelogenesis imperfecta; primary failure of eruption; multinational research projects

Zitierweise: Feierabend S: Anomalien der Zähne, des Gesichtes und des Schädels – genetische Grundlagen und gegenwärtige Forschung. Oralprophylaxe Kinderzahnheilkd 2014;36:xx-xx

DOI 10.3238/OPKZH.2014.00xx-00xx

Einleitung

Während in vielen medizinischen Bereichen die genetischen Grundlagen verschiedenster Erkrankungen seit vielen Jahren intensiv erforscht werden, gab es lange Zeit nur wenige Genetiker, die sich für Zähne interessierten und ebenso wenige Zahnärzte, für die die Genetik wichtig schien [3]. Obwohl

(Struktur-)Anomalien der Zähne, des Gesichtes und des Kopfes oft von Zahnärzten festgestellt wurden, lag lange Zeit der Fokus darauf, diese phänotypisch zu beschreiben und nach bestem Wissen zu behandeln [3]. Zusammenhänge zu anderen, allgemeinmedizinisch relevanten Erkrankungen, Syndromen oder auch isolierten Veränderungen wurden oft nicht betrachtet [3].

Mit der Entschlüsselung des Genoms (2003) und der Erforschung der genetischen Grundlagen noch nicht (sicher) identifizierter Erkrankungen nahm das Interesse an Manifestationen – insbesondere seltener – Erkrankungen im Bereich des Kopfes zu. Trotz eines erheblichen Wissenszuwachses (900 Erkrankungen etwa betreffen die Zähne, 250 davon haben eine Spaltbildung zur

¹ Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie Universitätsklinikum Freiburg



Abbildung 1 Unterkieferfront eines 8-jährigen Patienten mit Verdacht auf Witkop-Syndrom. Die incisalen Drittel der lateralen Inzisivi sind zu einem Teil hypomineralisiert.

Figure 1 Front teeth of the lower jaw in an 8-year-old patient with suspected Witkop-syndrome. The incisal thirds of the lateral incisors are partially hypomineralized.



Abbildung 2 Gleicher Patient; die Fingernägel sind stärker gefurcht als normal.

Figure 2 Same patient; the finger nails are deeper grooved than normal.

Folge [10, 13]), sind viele Zusammenhänge bis heute nicht bekannt. Die Ursachensuche verschiedener Erkrankungen trägt gleichzeitig dazu bei, die „normalen“ Wege in der Zahnentwicklung zu verstehen [3]. Somit sind die Ursachensuche bei Krankheiten und die Entdeckung der regulären Wege in Zahnbildung und Zahndurchbruch untrennbar miteinander verknüpft.

Man schätzt, dass es insgesamt etwa 30.000 Erkrankungen gibt. Sechs- bis achttausend dieser Krankheiten gehören in die Gruppe der seltenen Erkrankungen. Seltene Erkrankungen haben eine Prävalenz von 1:2.000 bzw. 5:10.000 [27, 29]. Die Ursache dieser Erkrankungen ist in ca. 80 % der Fälle genetisch bedingt, die Hälfte aller Erkrankungen betrifft Kinder, in der Regel sind diese Erkrankungen nicht heilbar [28]. In der gesamten Europäischen Union sind derzeit etwa 30.000.000 Menschen betroffen.

Allein das Wissen um die ursächlichen Gene allerdings bringt die Medizin und Zahnmedizin nicht ausreichend voran. Die Übertragung der Ergebnisse aus dem Labor ans Krankenbett, umgangssprachlich auch im Deutschen oft *from-bench-to bedside* genannt, also die translationale Medizin, spielt eine entscheidende Rolle. So soll der Patient heute schnellstmöglich von den Ergebnissen der Grundlagenforschung profitieren [28].

Eine einzelne Arbeitsgruppe kann dies allein in der Regel nicht leisten, so dass meist interdisziplinäre, multizen-

trische oder auch multinationale Kooperationen verschiedener Arbeitsgruppen notwendig sind [28]. Im Jahr 2012 hat sich ein solches Verbundprojekt im Dreiländereck Deutschland-Frankreich-Schweiz in einem Ausschreibungsverfahren durchsetzen können (Projekt A27 „Manifestations bucco-dentaires des maladies rares“) und erforscht seitdem die Manifestation seltener Erkrankungen der Zähne sowie der angrenzenden Gewebe und Strukturen. Das genannte Projekt wird durch die Europäische Union mittels des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE), das Programm INTERREG IV Oberrhein und die Wissenschaftsoffensive der trinationalen Metropolregion Oberrhein (TMO) gefördert.

Während die Summe der seltenen Erkrankungen im Vergleich zu der Gesamtsumme aller Erkrankungen nicht selten ist, so sind es aber eben die Einzel-Erkrankungen [28]. Ein genereller (Forschungs-)Ansatz hinsichtlich des Herangehens an diese Erkrankungen ist deshalb nicht zu etablieren, in der Regel ist ein Studiendesign hochwertiger klinischer Studien (randomisierte kontrollierte Studie, klinisch kontrollierte Studie u.ä.) allein aufgrund der notwendigen Patientenzahlen hinfällig [28]. Somit gilt es, für jede Erkrankung separat die beste Herangehensweise zu finden.

Ähnliches gilt für die Therapie: Das Spektrum der orofazialen Manifestationen seltener Erkrankungen reicht von der Nichtanlage eines einzelnen Zahnes bis hin zu komplexen syndromalen Er-

krankungen, die nicht mehr allein bzw. kombiniert zahnärztlich und/oder kieferchirurgisch behandelt werden können.

Diese beiden großen Hürden, die Durchführung suffizienter Grundlagen- und klinischer Forschung, sowie die oft erforderliche Komplexität in der Therapie, soll anhand von 2 Beispielen aus Labor und Klinik im Folgenden dargestellt werden.

Hintergrund/Zahnentwicklung

Die Zahnentwicklung und der Zahndurchbruch unterliegen strikter, genetischer Steuerung und sind, vereinfacht ausgedrückt, ein Zusammenspiel epithelial-mesenchymaler Interaktionen [25]. Der Zahnschmelz bildet dabei den epithelialen Anteil; das Dentin, die Pulpa und das Wurzelzement sowie der parodontale Faserapparat den mesenchymalen Anteil [25]. Bedeutung hat dies insbesondere, weil z.B. auch Haut, Haare und Nägel dem Ektoderm entstammen, sodass eine Veränderung in der Struktur der Zähne durchaus Auswirkungen auf z.B. die Nagelbildung haben kann bzw. umgekehrt (Abb. 1–3) [3]. Obwohl man inzwischen um diese genetische Kontrolle weiß und immer mehr Bausteine entschlüsselt, so lässt sich aber z.B. bei einem anderen Krankheitsbild, der primären Durchbruchsstörung, bis heute nicht erklären, warum bei einem Defekt im PTH1-Rezeptor (Parathormon-Rezeptor 1) nur ein-



Abbildung 3 Die Zehennägel der Zehen 3–5 sind ungewöhnlich weich und schälen sich regelmäßig ab.

Figure 3 The toe nails of toes 3–5 are exceptionally soft and peel off regularly.



Abbildung 4 Das Röntgenbild eines Patienten mit primärer Durchbruchsstörung. Während im Unterkiefer der zweite Molar nicht durchbricht, so betrifft es im Oberkiefer den ersten und zweiten Molaren, es resultiert ein erheblicher seitlich offener Biss.

Figure 4 An X-ray of a patient with primary failure of eruption. While in the lower jaw the second molar does not erupt, in the upper jaw it is both the first and the second molar not erupting, resulting in a severe lateral open bite.



Abbildung 5 Intraorale Ansicht der Gegenseite des Patienten.

Figure 5 Intra-oral view of the opposite side of the patient.

Fotos: xxx

zelne Zähne nicht durchbrechen und auch nicht, warum nur die bleibende Dentition betroffen ist (Abb. 4, 5). Die genetische Kontrolle an sich muss somit – hypothetisch – zusätzlich räumlichen und zeitlichen Einflüssen unterliegen.

Wie bedeutend die Beachtung allgemeinmedizinischer Anzeichen im Zusammenhang mit Erkrankungen der Zähne sein kann, zeigt die Entdeckung der Mutation des *ROGDI*-Gens, bei der die Patienten zusätzlich zu einer Amelogenesis imperfecta unter epileptischen Anfällen leiden [26]. Es handelt sich hierbei um das Kohlschütter-Tönnz-Syndrom. Dieses wurde 1974 zum ersten Mal beschrieben [16]. Neben einer oft therapierefraktären Epilepsie kommt es innerhalb des ersten Lebensjahres bzw. der ersten Lebensjahre zu einem Verlust erworbener motorischer und geistiger Fähigkeiten [26]. Eine frühe Diagnosestellung durch den Zahnarzt und anschließende genetische Testung könnte in diesem Beispiel eine Diagnose zum frühest möglichen Zeitpunkt ermöglichen und so eine zentrale Rolle für die optimale Anpassung der Behandlung spielen.

Auf beide genannten Beispiele der Anomalien der Zähne, die Amelogenesis imperfecta und die primäre Durchbruchsstörung, wird im weiteren Text noch gesondert eingegangen.

Ziel des oben genannten Projektes ist es, durch die Beteiligung mehrerer Standorte und Universitäten, größere Patientenkohorten als bisher zu rekrutieren, die Daten der eingeschlossenen Patienten bezüglich Diagnostik und Therapie in einer trinationalen Datenbank zu archivieren, neue Genmutationen zu identifizieren und die angewandte Diagnostik und Therapie für einzelne Krankheiten mit den (wenigen) international verfügbaren Daten bzw. Publikationen zu vergleichen, um daraus sog. policy paper, Empfehlungen (sog. Positionspapiere) für Diagnostik und Therapie, nach dem gegenwärtig aktuellsten wissenschaftlichen Ergebnissen zu erstellen.

Öffentlichkeitsarbeit

Um möglichst viele Patienten zu rekrutieren, muss auch innerhalb eines solchen Projektes zunächst ein erheblicher Zeitaufwand für Öffentlichkeitsarbeit

zur Rekrutierung der Patienten verwendet werden. Weiterhin ist es im Sinne einer schnellen Translation unabdingbar, die Öffentlichkeit durch zahlreiche Informationsveranstaltungen, Pressemitteilungen, Gespräche mit Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen zu informieren. Diese Arbeit ist sowohl für klinische als auch für Grundlagenforscher oft sehr ungewohnt, ohne sie sind aber Projekte wie das oben genannte, insbesondere mit Bezug zu seltenen Erkrankungen, im Grunde nicht möglich. In Deutschland ist aus diesem Grund zusätzlich zu den Einzelprojekten der „Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen“ (NAMSE) durch das Bundesministerium für Gesundheit, das Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.) erstellt worden [28].

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat im Jahr 2009 einen Forschungsbericht mit dem Titel „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen in Deutschland“ veröffentlicht [28]. Dieser Bericht hatte u.a. als Ergebnis, dass Patienten mit Seltene Erkrankungen eine umfassende und spezialisierte Versorgung benötigen, für diese aber oft gesicherte Diagnoseverfahren, eine adäquate Medikation sowie ausreichende Kenntnis über die Erkrankung fehlen, und daher die Forschung für die zukünftige Versorgung dieser heterogenen Patientengruppe von herausragender Bedeutung ist.

Neues aus Labor und Klinik

Am Beispiel der Amelogenesis imperfecta soll in diesem Beitrag dargestellt werden, wie groß der Wissenszuwachs in den vergangenen Jahren war, wie wenig man dennoch über diese Erkrankungen weiß, und warum eine vollständige Aufklärung der Schmelzfehlbildung auch in den nächsten Jahren nicht zu erwarten ist. Das gleiche gilt für die primäre Durchbruchsstörung, das zweite Beispiel, das deutlich aufzeigt, wie wenig über den eigentlichen Zahndurchbruch bisher bekannt ist.

Innerhalb des genannten trinationalen Projektes ist es inzwischen gelungen

gen, neue Mutationen zu identifizieren. Eine davon hat eine entscheidende Bedeutung im Verständnis der Amelogenesis imperfecta (AI) [9], eine weitere in der primären Zahndurchbruchsstörung (PFE, primary failure of eruption, bisher unpublizierte Daten).

Amelogenesis imperfecta (AI)

Die wahrscheinlich bekannteste aller genetisch bedingten Strukturanomalien der Zähne ist die Amelogenesis imperfecta. Die bisher identifizierten Erbgänge sind X-chromosomal (6%), autosomal dominant (63%) und autosomal rezessiv (12%). Die restlichen 19% konnten bisher nicht zugeordnet werden [3]. Als ursächlich wurden bisher bei isolierter (= ohne weitere allgemeinmedizinische Zeichen) Mutationen der Gene *AMELX*, *ENAM*, *FAM83H*, *FAM20A*, *KLK4*, *MMP20*, *WDR72* identifiziert [6, 11, 12, 14, 18, 15]. Kombiniert mit Syndromen bzw. Erkrankungen weiterer Organe/Organsysteme ist die Zahl der Genmutationen noch größer, diese sollen aber aus Gründen der Übersichtlichkeit in diesem Beitrag keine Rolle spielen.

Bezüglich der Erbgänge muss man sich vor Augen führen, dass beim Menschen die Gene auf den Autosomen (Chromosomenpaare 1 bis 22) immer doppelt vorliegen (Allele) [19]. Die Gonosomen (Chromosomenpaar 23) liegen bei der Frau doppelt vor (zwei X-Chromosome), beim Mann jedoch als ein X- und ein Y-Chromosom [19]. Prinzipiell gibt es für die Autosomen und Gonosomen die Möglichkeiten der rezessiven oder der dominanten Vererbung. Wird ein Gen auf einem Allel rezessiv vererbt, so kommt es nicht zum Ausbruch der Krankheit, da das zweite, normal funktionsfähige Gen, diesen Defekt ausgleichen kann [19]. Bei dominanter Vererbung allerdings hat das mutierte Gen den entscheidenden Einfluss und führt schon bei Vorliegen einer einzelnen Mutation auf einem Allel zur phänotypischen Ausprägung der Erkrankung. Für die Autosomen gilt daher, dass bei rezessiver Vererbung sowohl bei Männern als auch bei Frauen die krankheitsverursachende Mutation auf beiden Allelen vorliegen muss [19]. Etwas anders verhält es sich bei Erkrankungen, die über das X-Chromosom

übertragen werden. Während hier bei der Frau bei einem rezessiven Erbgang der Funktionsausgleich wie bei den Autosomen über das zweite, funktionsfähige Gen stattfinden kann, tritt die Erkrankung bei Männern auch bei rezessivem Erbgang schon bei Vorliegen einer einzelnen Mutation, die eben nicht dominant sein muss, auf [19]. Einige Krankheiten treten daher gehäuft bei Männern auf. Relativ früh schon wurde das Gen, das für das Schmelzmatrixprotein Amelogenin codiert, auf dem X-Chromosom entdeckt [17]. Da es dominant vererbt wird, sind Frauen und Männer gleichermaßen betroffen, wobei es zu geringfügig geringerer Ausprägung bei Frauen kommt, eine Teil-Kompensation durch das nicht-mutierte Gen scheint möglich [3]. Eine Mutation im *AMELX*-Gen führt zu einer hypoplastischen oder hypomaturierten Form der Amelogenesis imperfecta. Für Frauen, die in Bezug auf das *AMELX*-Gen heterozygot sind, also auf dem zweiten X-Chromosom eine funktionsfähige Variante des Gens tragen, liegt das Risiko, die Mutation an Kinder beiderlei Geschlechts zu vererben, dennoch bei 50% [3]. Dies ist insbesondere in der Beratung wichtig, da neben den Behandlungsoptionen meist die Frage nach weiterer Vererbung für betroffene Familien im Vordergrund steht. Schon 1992 wurde in einer Familie ein weiterer Locus auf dem X-Chromosom gefunden [2], konnte aber bisher in keiner anderen Familie nachgewiesen werden. Ein weiteres Problem in der Identifikation krankheitsverursachender Mutationen ist, dass pro Gen durchaus mehrere Mutationen vorliegen können. So werden zwar verschiedene Patienten oder auch Familien mit Defekten in demselben Gen identifiziert, doch der Defekt an sich, die Mutation, ist jedes Mal anders. Das verdeutlicht auch, warum ein verhältnismäßig hoher Anteil der Amelogenesis imperfecta bisher nicht erklärt werden konnte.

Ein autosomal-rezessiver Erbgang, der zu der Ausbildung einer Amelogenesis imperfecta führt, liegt für Kallikrein 4 (*KLK4*), Matrix-Metalloproteinase 20 (*MMP20*, aka *enamelysin*) und WD repeat-containing Gen 72 (*WDR72*), teilweise für Enamelin (*ENAM*) [3]. Autosomal-dominant werden in der Regel Mutationen der Gene *FAM83H* (family with sequence simila-

rity 83, member H), *DLX3* (Homeobox-Protein) und wiederum teilweise *ENAM* (Enamelin) vererbt [3].

Bei einer autosomal-rezessiv vererbten Amelogenesis imperfecta würde man nun primär davon ausgehen, dass die entsprechende Mutation auf beiden Allelen vorliegen müsste. Hinzu könnte kommen, dass es verschiedene Mutationen gibt, die für dieses Proteinprodukt codieren. Zusätzlich beschrieben *Gasse et al.* [9] 2013 zum ersten Mal für die Amelogenesis imperfecta nicht nur die Identifizierung einer neuen Mutation der Matrix-Metalloproteinase 20 (*MMP 20*; Chromosom 11), sondern auch das Vorkommen einer sog. compound heterozygoten Mutation. Hier liegen – trotz rezessiver Vererbung – auf jedem der beiden Allele unterschiedliche Mutationen vor. Es entsteht so die sog. komplexe Heterozygotie [9]. Beide Mutationen allein würden zu keiner phänotypischen Ausprägung führen, da sie rezessiv vererbt werden, die Summe beider aber bedingt dennoch den Phänotyp einer hypomaturierten Amelogenesis imperfecta [9]. Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass die Vielzahl der Vererbungsmöglichkeiten nicht zu unterschätzen ist.

Es gibt zahlreiche Fallberichte über die zahnärztliche Versorgung von Patienten mit allen Formen der AI (hypoplastisch, hypomaturiert, hypocalcifiziert), und bei den meisten der bisher identifizierten Mutationen ist die Rolle der beteiligten Gene bzw. deren Produkte bekannt [4]. Somit gilt es hier, das vorhandene Wissen zu bündeln, was neben Übersichtsarbeiten zu der Erkrankung selbst [4] z.B. auch die Erstellung eines sog. Gen-Chips zur Früherkennung sein kann, in Verbindung mit Empfehlungen für die bestmögliche orale Rehabilitation. Letzteres hat besondere Bedeutung, da laut dem Forschungsbericht des Bundesministeriums für Gesundheit (2009) [28] oft folgende Situation vorliegt: „Es finden sich Hinweise, dass die Komplexität und Heterogenität der Seltenen Erkrankungen in den ambulanten Versorgungssystemen nicht adäquat abgebildet werden.“ Für die zahnärztliche Behandlung bedeutet dies, dass viele notwendige Behandlungen nicht als Regelleistung vorgesehen sind und auch nach Begutachtung häufig noch abgelehnt werden.

Primäre Durchbruchsstörung

Die primäre Durchbruchsstörung (PFE) ist definiert als die Unfähigkeit eines oder mehrerer bleibender Zähne, vollständig in die Mundhöhle durchzubrechen, i.d.R. mit einem offenen seitlichen Biss [22]. Es wird zwischen 2 Typen unterschieden; bei Typ 1 bricht distal des ersten betroffenen Zahnes kein Zahn weiter als der betroffene durch, während bei Typ 2 die Zähne distal des ersten betroffenen Zahnes mit größerer Variabilität durchbrechen, aber trotzdem nicht vollständig. Oft sind nicht alle Quadranten gleich betroffen [22]. Für die PFE wurde bisher nur ein autosomal-dominanter Erbgang identifiziert, bei dem es zu Veränderungen in dem Gen kommt, welches für den Parathormon-Rezeptor 1 (PTH1R, Chromosom 3) kodiert [8]. Die Vielzahl der Mutationen in diesem Gen ist allerdings groß und derzeit sind 27 Mutationen, die mit der isolierten PFE in Verbindung gebracht werden, bekannt [8, 20, 21, 22, 24]. Die primäre Durchbruchsstörung kann isoliert, also ohne weitere allgemeinmedizinische Anzeichen oder im Rahmen eines Syndroms auftreten [8]. Bei der isolierten Variante ist besonders auffällig, dass die Patienten in der Regel ausschließlich klinische Anzeichen im Bereich der bleibenden Zähne zeigen, insbesondere der Seitenzähne, während meist das Milchgebiss völlig normal durchbricht und auch die bleibenden Zähne, die keine Zuwachszähne sind [3], selten sind bleibende Inzisivi betroffen [22]. Allerdings gibt es inzwischen erste Anzeichen, dass möglicherweise ein Teil der Patienten zusätzlich eine Osteoarthritis ausbildet [8].

Es gibt eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung einer PTH1R-Mutation (Blomstrand Chondrodysplasie) mit vollständigem Verlust der Funktion, die aber in der Regel schon intrauterin letal verläuft [5]. Ein Funktionsgewinn durch Mutation dagegen liegt der autosomal-dominant vererbten metaphysären Chondrodysplasie Typ Jansen zugrunde [22], bei der Kleinwuchs, kurze Gliedmaßen und eine schwere, Agonisten-unabhängige Hyperkalzämie die Leitsymptome sind. Beides sind aber Mutationen, die syndromal sind, also mehrere Gewebe bzw. Organe betreffen, und daher für die Betrachtung der

isolierten Zahndurchbruchsstörung zunächst nicht relevant sind. Da weitere Mutationen bzw. Mutationen anderer Gene bisher nicht bekannt sind, und außerdem in den bisher betroffenen, identifizierten Familien grundsätzlich eine der zahlreichen PTH1R-Mutationen oder eine neue PTH1R-Mutation gefunden wurde, ist es hier also wahrscheinlich, dass diese Mutationen tatsächlich ursächlich für die Erkrankung sind [7]. Hier stellt sich nun aber die Frage, wie eine eindeutig nachzuweisende Mutation, die in einem Rezeptor für ein ubiquitär vorkommendes Hormon codiert, das für die Erhöhung der Calcium-Konzentration im Blutplasma zuständig ist, trotzdem nur so selektiv Einfluss auf die Entwicklung hat. Das Parathormon (PTH) induziert die Osteolyse, hemmt die Phosphatresorption und induziert die Biosynthese von Calcitriol. Da die betroffenen Patienten sich mit Ausnahme der betroffenen Kieferregionen aber völlig normal entwickeln, kommt hier ein weiterer Aspekt der Genetik zum Tragen: Wie oben beschrieben bedingt eine autosomal-dominante Vererbung, dass der entsprechende Phänotyp bei Vorliegen eines veränderten Allels auftritt. Das bedeutet allerdings nicht, dass das zweite Allel überhaupt nicht funktionsfähig ist. Im vorliegenden Beispiel muss man davon ausgehen, dass trotz der Dominanz durch das „gesunde“ Allel noch ausreichend viel „normaler“ Rezeptor gebildet wird, so dass ein großer Teil der Entwicklung dennoch ohne Pathologie ablaufen kann [24]. Dieses Phänomen wird Haploinsuffizienz genannt. Legt man der PFE diesen Mechanismus zugrunde, so bleibt dennoch ungeklärt, warum in der Regel das Milchgebiss normal durchbricht und ebenso die Zähne, die im Milchgebiss einen Vorgänger hatten. Somit kann gegenwärtig nur mit Hypothesen gearbeitet werden, denn es ist zu wenig über den Zahndurchbruch und die darin involvierten Gene bekannt, als dass man daher Rückschlüsse auf die Mechanismen bei einem PTH1R-Defekt ziehen könnte. Gleichzeitig wird man aber auch hier aufgrund der Erkrankung neue Erkenntnisse über den Zahndurchbruch an sich gewinnen. Ein weiterer Aspekt kommt hier zum Tragen: Die zeitlich-räumliche Regulation von Genen [19]. Die Ursachen für eine solche Regulati-

on sind noch weitgehend unklar, vermutet wird u.a. ein Einfluss von hochkonservierten, nicht-kodierenden Regionen auf die entsprechenden Strukturen, die sich in der Entwicklung befinden.

Für die primäre Durchbruchsstörung soll nun besonders auch auf die translationale Medizin eingegangen werden. Die phänotypische Ausprägung erfolgt entsprechend der genannten Definition. Bei bisherigen Therapieansätzen wurde oft zunächst die kieferorthopädische Extrusion gewählt [1]. Hier musste man aber sehr schnell einsehen, dass die betroffenen Zähne unter Applikation von Kraft sofort ankylosieren, oder trotz Behandlung letztendlich doch wieder in die Infraokklusion abweichen [1]. Über den Versuch kieferorthopädischer Maßnahmen wurde mehrfach berichtet, ebenso über Extraktionen, oder die wahrscheinlich zukünftig notwendige Überkronung der Zähne zum Ausgleich der Infraokklusion [23]. Während es aber nur sehr wenige Fallberichte gibt, so mehrt sich die Zahl der genetisch-orientierten Publikationen derzeit sehr schnell [7, 8, 20, 21, 22, 24]. Prinzipiell ist dies sehr zu begrüßen, doch die umfassende Betrachtung einer Erkrankung sollte auch immer die Therapie miteinbeziehen. Allein den Gendefekt zu kennen, hat keine Auswirkungen auf die Therapie. Es gilt nun, die bisher publizierten Therapieversuche zu identifizieren und miteinander zu vergleichen. Zusätzlich kann nun in einem Projekt, wie dem oben genannten, auf die trinationale Datenbank zurückgegriffen werden, da dort u.a. auch die erfolgte Therapie abgespeichert wird. Zusätzlich zu der chronologischen Abfolge der Therapie wird auch die Lebensqualität der Patienten erfasst. Diese bisher weltweit nicht verfügbaren Daten können in Zukunft ein großer Schritt in Richtung Verbesserung der Therapie und der Lebensqualität dieser Patienten sein und fallen somit auch genau in die Zielsetzung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen.

Fazit

Die Entschlüsselung vieler Vorgänge in der Mundhöhle, ob nun physiologisch oder pathologisch, ist sehr komplex

und oft nur in sehr kleinen Schritten voranzubringen. Ein zeitgemäßes Ziel ist heute, auch innerhalb von Forschungsprojekten den Transfer aus der Grundlagenforschung unmittelbar in den klinischen Alltag zu berücksichtigen. Was das Wissen um Anomalien der Zähne, des Gesichtes und des Schädels betrifft, so hat sich im vergangenen Jahrzehnt ein Wandel hin von der phänotypischen Charakterisierung hin zur Entschlüsselung des Genotyps vollzogen, dennoch bleibt bisher vieles noch unentdeckt – und damit gegenwärtig unerklärbar. Die bisher gewonnenen Ergebnisse sind aber sicherlich als richtungweisend anzusehen und unterstreichen die Bedeutung der Zahnmedizin als biomedizinische Wissenschaft. OP

■ Korrespondenzadresse

Dr. Stefanie Feierabend

Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
Tel.: 0761-27049120
Fax: 0761-27047620
stefanie.feierabend@uniklinik-freiburg.de

Literaturverzeichnis

- Ahmad S, Bister D, Cobourne MT: The clinical features and aetiological basis of primary eruption failure. *Eur J Orthod* 2006;28: 535–540. doi: 10.1093/ejo/cj033
- Aldred MJ, Crawford PJ, Roberts E et al.: Genetic heterogeneity in X-linked amelogenesis imperfecta. *Genomics* 1992;14:567–573. doi: 10.1016/S0888-7543(05)80153-3
- Bloch-Zupan A, Sedano A, Scully C. *Dento/Oro/Craniofacial Anomalies and Genetics*. Elsevier Verlag 2012
- Crawford PJM, Aldred M, Bloch-Zupan A: Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:17. doi: 10.1186/1750-1172-2-17
- Duchatelet S, Ostergaard E, Cortes D, Lemaingué A, Julier C: Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes. *Hum Mol Gene*. 2005;14:1–5. doi: 10.1093/hmg/ddi001
- El-Sayed W, Parry DA, Shore RC et al.: Mutations in the beta propeller WDR72 cause autosomal-recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2009;85:699–705. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.014
- Frazier-Bowers SA, Simmons D, Wright JT, Proffit WR, Ackerman JL: Primary failure of eruption and PTH1R: the importance of a genetic diagnosis for orthodontic treatment planning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010;137:160.e1–7; discussion 160–1. doi: 10.1016/j.ajodo.2009.10.019
- Frazier-Bowers SA, Hendricks HM et al: Novel Mutations in PTH1R Associated with Primary Failure of Eruption and Osteoarthritis *J Dent Res* 2014;93:134–139. doi: 10.1177/0022034513513588
- Gasse B, Karayigit E, Mathieu E et al.: Homozygous and compound heterozygous MMP20 mutations in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res* 2013;92:598–603. doi: 10.1177/0022034513488393
- Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam JRCM: *Syndromes of the head and neck*. University Press, Oxford 2001
- Hart S, Hart T, Gibson C, Wright JT: Mutational analysis of X-linked amelogenesis imperfecta in multiple families *Arch Oral Biol* 2000;45:79–86. doi: 10.1016/S0003-9969(99)00106-5
- Hart PS, Hart TC, Michalec MD: Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet* 2004;41:545–549. doi: 10.1136/jmg.2003.017657
- Hennekam JRCM, Kranktz I, Allanson J: *Gorlin's syndromes of the head and neck*. 5. Auflage. Oxford University Press, USA 2010
- Kim JW, Seymen F, Lin BP, Kiziltan B, Gencay K, Simmer JP, Hu JC: ENAM mutations in autosomal-dominant amelogenesis imperfect. *J Dent Res* 2005;84:278–282. doi: 10.1177/154405910508400314
- Kim JW, Simmer JP, Hart TC et al.: MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet* 2005;42:271–275. doi: 10.1136/jmg.2004.024505
- Kohlschütter A, Chappuis D, Meier C, Tönz O, Vassella F, Herschkowitz N: Familial epilepsy and yellow teeth—a disease of the CNS associated with enamel hypoplasia. *Helv Paediatr Acta*. 1974;29:283–294
- Lau EC, Mohandas TK, Shapiro LJ, Slavkin HC, Snead ML: Human and mouse amelogenin gene loci are on the sex chromosomes. *Genomics* 1989;4:162–168. doi: 10.1016/0888-7543(89)90295-4
- Mendoza G, Pemberton TJ, Lee K et al.: A new locus for autosomal dominant amelogenesis imperfecta on chromosome 8q24.3. *Hum Genet* 2007;120:653–662. doi: 10.1007/s00439-006-0246-6
- Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K: *Humangenetik*. 8. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart 2011
- Rhoads SG, Hendricks HM, Frazier-Bowers SA: Establishing the diagnostic criteria for eruption disorders based on genetic and clinical data. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013;144:194–202. doi: 10.1016/j.ajodo.2013.03.015
- Risom L, Christoffersen L, Daugaard-Jensen J et al.: Identification of six novel PTH1R mutations in families with a history of primary failure of tooth eruption. *PLoS One*. 2013;8:e74601. doi: 10.1371/journal.pone.0074601
- Roth H, Fritsche LG, Meier C et al.: Expanding the spectrum of PTH1R mutations in patients with primary failure of tooth eruption. *Clin Oral Investig* 2013 [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00784-013-1014-3
- Smith CP, Al-Awadhi EA, Garvey MT: An atypical presentation of mechanical failure of eruption of a mandibular permanent molar: diagnosis and treatment case report. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012;13:152–156
- Stellzig-Eisenhauer A, Decker E, Meyer-Marcotty P et al.: [Primary failure of eruption (PFE). Clinical and molecular genetics analysis]. *Orthod Fr* 2013;84:241–250. doi:10.1051/orthodfr/2013055
- Thesleff I: The genetic basis for tooth development and dental defects. *Am J Med Genet A* 2006;140:2530–2535. doi: 10.1002/ajmg.a.31360
- Tucci A, Kara E, Schossig A, Wolf NI et al.: Kohlschütter-Tönz syndrome: mutations in ROGDI and evidence of genetic heterogeneity. *Hum Mutat*. 2013;34:296–300. doi: 10.1002/humu.22241
- URL:<http://www.achse-online.de/cms/die_achse/warumachse/warumachse.php>; abgerufen am 20.01.2014
- URL:< <http://www.namse.de/images/stories/Dokumente/gemeinsame%20erklrung-19-07-2013.pdf>>; abgerufen am 20.01.2014
- URL:<<http://www.namse.de/seltene-erkrankungen.html>>; abgerufen am 20.01.14

Zitierweise: Feierabend S: Anomalien der Zähne, des Gesichtes und des Schädels – genetische Grundlagen und gegenwärtige Forschung. *Oralprophylaxe Kinderzahnheilkd* 2014;36:xx-xx
DOI 10.3238/OPKZH.2014.00xx-00xx