

Evidence-based Dentistry – Tipps für die Praxis.

Fall 7: Seltene Erkrankungen – relevant für den Zahnarzt?

Evidence-based dentistry – current advice for the practitioner.

Case 7: Rare diseases – relevant to dentists?

■ Liebe Kolleginnen und Kollegen, dieser Beitrag wird in seiner äußeren Form etwas von den bisherigen abweichen. Grund dafür ist das Thema: „Seltene Erkrankungen“.

Einleitung

Etwa 30.000 Erkrankungen wurden bisher identifiziert. 6.000 bis 8.000 dieser Erkrankungen gehören in die Kategorie „seltene Erkrankungen“, das sind 20% oder sogar mehr. Somit sind seltene Erkrankungen in ihrer Summe gar nicht mehr im eigentlichen Sinne selten. Von seltenen Erkrankungen spricht man, wenn höchstens 5 von 10.000 Personen betroffen sind [12, 15]. Ungefähr 80% dieser Erkrankungen sind genetischen Ursprungs und 50% betreffen Kinder [13]. Für die meisten Betroffenen gibt es keine Aussicht auf Heilung, der Krankheitsverlauf ist in den meisten Fällen chronisch. In Deutschland sind circa 4 Millionen Menschen von einer seltenen Erkrankung betrof-

fen, in der gesamten Europäischen Union sind es ca. 30 Millionen [14]. Obwohl die Summe der seltenen Erkrankungen beachtlich ist, so besteht für die einzelnen Erkrankungen eine unterschiedliche Prävalenz und damit auch ein verschieden gewichteter Forschungsbedarf. Die Rekrutierung ausreichender Patientenzahlen für die Erforschung seltener Erkrankungen ist im Gegensatz zu weitaus häufiger vorkommenden Erkrankungen, sog. Volkskrankheiten, nur über Multicenter-Studien zu erreichen, welche alleine schon in ihrer Planung und Durchführung wesentlich schwieriger, aufwendiger und kostenintensiver sind als Untersuchungen in nur einem Studienzentrum. Oft sind auch länderübergreifende Projekte notwendig, was erneut mit höheren Kosten für die Forschung verbunden ist. Die oben angesprochenen Probleme in der Rekrutierung von einer „ausreichenden“ Zahl von Patienten nach biometrischen Gesichtspunkten sind häufig schwer lösbar. Somit ist ein Studiendesign mit

sehr hoher Evidenz wie eine randomisierte, kontrollierte Studie, RCT (nach Möglichkeit mit Doppel- oder Triple-Verblindung), oder eine klinische Studie mit Kontrollgruppe in der Regel hinfällig.

Viele der seltenen Erkrankungen sind mit Veränderungen im Bereich der Mundhöhle assoziiert [2, 6, 7]. Etwa 900 betreffen dabei die Zähne und 250 sind mit einer Spaltbildung im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich vergesellschaftet [6, 7]. Das Spektrum der Erkrankungen beginnt bei z.B. Nichtanlagen von Zähnen. Diese Patienten können in der Regel zahnärztlich gut therapiert werden. Es kommen aber auch komplexe, syndromale Erkrankungen vor, die nicht mehr mit gewöhnlichen zahnärztlichen Maßnahmen behandelt werden können. Dennoch ist nicht jeder Patient mit einer seltenen Erkrankung, die die Zähne betrifft, ein „Fall für den Spezialisten“. Gerade isoliert auftretende Erkrankungen wie die Amelogenesis oder Dentinogenesis imperfecta, ebenso wie einzelne hypo-



Abbildung 1a Extraorale Ansicht des 10-jährigen Patienten.



Abbildung 1b OPG des Patienten zum Zeitpunkt der extraoralen Aufnahme wenige Wochen vor Einsetzen der Restaurationen.

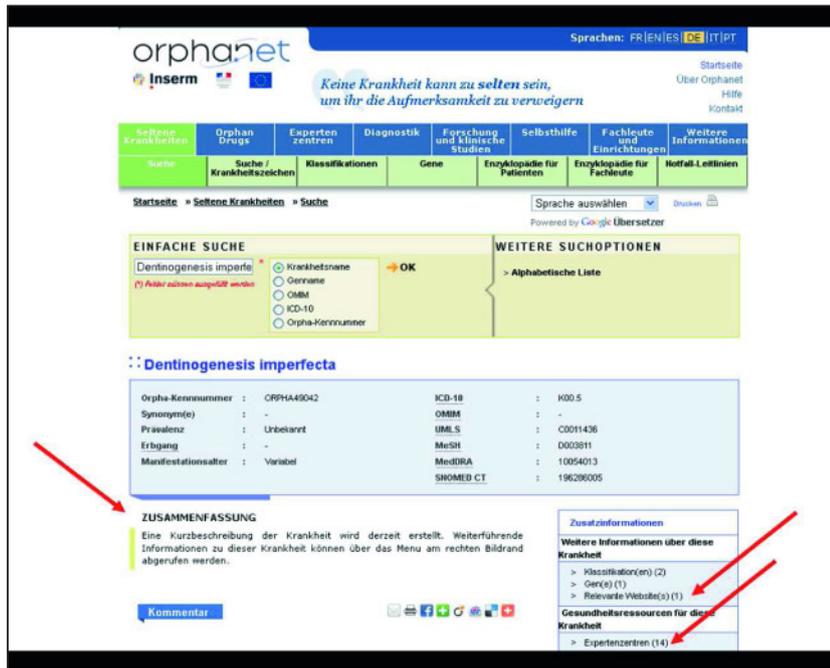


Abbildung 2 Die Enzyklopädie zur Dentinogenesis imperfecta ist noch nicht fertiggestellt (linker Pfeil), ein Verweis auf weiterführende Seiten im Internet (rechter oberer Pfeil) und zu Expertenzentren (rechter unterer Pfeil) ist aber verfügbar.

plastische oder nicht angelegte Zähne, können schon in jungen Jahren hinreichend zahnärztlich therapiert werden.

Vorstellung des Patientenfalls

Ein 10-jähriger Patient stellt sich mit seinen Eltern aufgrund einer Anomalie der Zähne vor (Abb. 1). Die allgemeine medizinische Anamnese ist unauffällig, von den Zähnen abgesehen ist er ansonsten „gesund“. Die Eltern berichten, auch das Milchgebiss sei schon von den Veränderungen betroffen gewesen. Außerdem berichtet die Mutter, auch sie habe diese Erkrankung, ihre Zähne seien aber alle schon vor Jahren mit Kronen versorgt worden. Es handelt sich dementsprechend höchstwahrscheinlich um eine genetisch bedingte Erkrankung. Die Inspektion der Zähne des jungen Patienten zeigt deutlich bernsteinfarben-bräunlich verfärbte Zähne (Abb. 1a) und die zusätzliche Röntgendiagnostik eine vollständige Obliteration der Pulpa aller Zähne (Abb. 1b). Es liegt also der Verdacht einer Dentinogenesis imperfecta vor. Die Frage an dieser Stelle ist nun aber, ob die beschriebene Diagnostik ausreicht und vor allem, wie wird diese Erkran-

kung bei einem so jungen Patienten am besten therapiert? Gibt es überhaupt nach aktueller Datenlage so etwas wie eine Empfehlung oder ist diese Erkrankung so selten, dass bisher hauptsächlich Fallberichte vorliegen?

Informationsportale/Suchen der besten verfügbaren Evidenz

Wie oben beschrieben ist es in diesem Zusammenhang nahezu unmöglich, Informationen auf Grundlage groß angelegter Studien mit hoher Evidenz generieren zu können. Ein Rückgriff auf Fallberichte, ggf. Kohortenstudien, ist somit notwendig. Es wäre selbstverständlich möglichst, auch danach in bekanntem Schema der PICO-Frage (s.a. Fall 1, DZZ 1/2010 [5]) in den üblichen Datenbanken zu suchen. Im Zuge des Themas „Seltene Erkrankungen“ möchten wir aber auf weitere Möglichkeiten aufmerksam machen, die eigens eingerichtete Informationsportale bieten. Diese bieten neben einem Überblick über die nationalen und europäischen bzw. internationalen Aktivitäten in Behandlung und Forschung oft einen Link zu der jeweils spezifischen Literatur. Er-

wähnenswert ist hier das europäische Portal „Orphanet“ (www.orpha.net), das für Ärzte, Zahnärzte, Patienten, Patientenorganisationen und die interessierte Öffentlichkeit gleichermaßen wertvoll ist. Dabei handelt es sich um eine Non-Profit-Organisation [9]. Alle Autoren, die an der Enzyklopädie, die inzwischen etwa 6.000 seltene Erkrankungen umfasst, mitwirken, sind ehrenamtlich tätig [9]. In der Enzyklopädie finden sich die Namen der Erkrankungen, Synonyme, (assoziierte) Gensymbole bzw. die Referenznummer zu verlinkten Klassifizierungssystemen wie beispielsweise ICD-10, OMIM [9]. Alternativ kann auch eine alphabetische Liste der Erkrankungen genutzt werden [9]. Zusätzlich gibt es das „Orphanet Journal of Rare Diseases“ (<http://www.ojrd.com>), welches insbesondere Reviews zu den unterschiedlichsten seltenen Erkrankungen publiziert [9]. Dieses Journal ist u.a. in Medline gelistet und hat gegenwärtig einen Impact Factor von 5.07. Alle Daten aus Orphanet sowie alle Publikationen aus dem Orphanet Journal of Rare Diseases sind frei zugänglich. Diese Möglichkeit ist auch – mit zunehmendem Anteil medizinischer Publikationen zu häufiger vorkommenden Erkrankungen mittels Open Access – eine Besonderheit. Weiterhin beinhaltet Orphanet zahlreiche Zusatzfunktionen wie die Suche von Selbsthilfegruppen, Spezialsprechstunden, verfügbare Diagnostikangebote und aktuelle Forschungsprojekte. Die Fokussierung auf seltene Erkrankungen innerhalb der letzten Jahre hat somit zu einer Bündelung von Kompetenzen geführt, die beispiellos voran getrieben wurde.

Für den Kopf-Hals-Bereich hat vor einigen Jahren der Aufbau einer speziellen Datenbank, initiiert in Frankreich, begonnen, die den Namen D[4]-Phenodent trägt (www.phenodent.org). Diese Initiative wird aus einer Datenbank bestehen, D[4], sowie einer Benutzeroberfläche, die das Suchen nach einzelnen Erkrankungen, speziell in der Region des Gesichtes/Kopfes, erleichtern soll.

Entscheidungsfindung

Die Suche in Orphanet nach „Dentinogenesis imperfecta“ ergibt zunächst in der Enzyklopädie keinen Treffer (Abb. 2). Hier ist ersichtlich, dass das Werk an

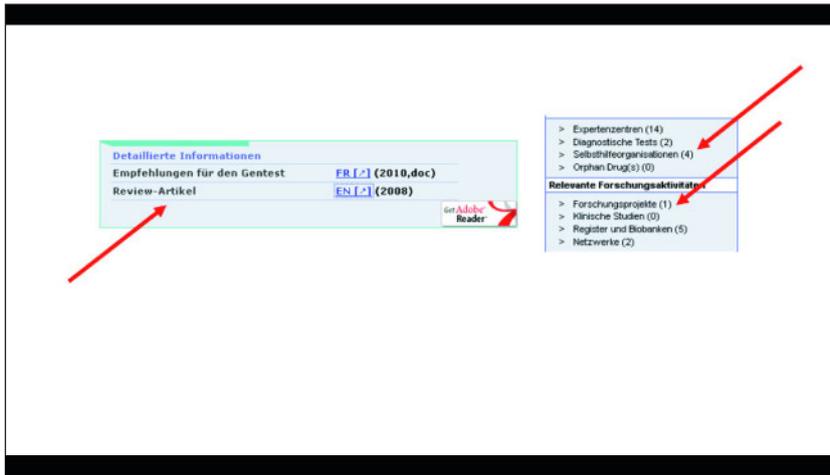


Abbildung 3a Link auf derselben Seite wie in Abbildung 2 zu einem Übersichtartikel (Open Access) sowie zu Selbsthilfeorganisationen und Forschungsprojekten zur Dentinogenesis imperfecta.



Abbildung 3b Ansicht der pdf-Datei der Übersichtsarbeit [1].

sich noch nicht abgeschlossen ist (Abb. 2, linker Pfeil). Dennoch kann der vorliegende Fall anhand dieser Datenbank gelöst werden, da es einen Link zu anderen relevanten Websites gibt (Abb. 2, oberer Pfeil rechts), ebenso zu Experten-zentren (Abb. 2, unterer Pfeil rechts) sowie aber auch zu einer Übersichtsarbeit aus dem „Orphanet Journal of Rare Diseases“ (Abb. 3a und 3b). Diese Übersichtsarbeit stellt sehr klar und knapp strukturiert die Ätiologie und Klassifikationen der seltenen Erkrankungen, die das Dentin betreffen dar, ebenso die

möglichen Differentialdiagnosen. Für Interessierte sind auch noch die bisher bekannten Gen-Mutationen gelistet. Der Review schließt mit Therapie-Empfehlungen für das Milch- und bleibende Gebiss. Am Beispiel der „Amelogenesis imperfecta“ soll an dieser Stelle zusätzlich dargestellt werden, wie die Enzyklopädie von Orphanet gestaltet ist (Abb. 4). Man findet hier Angaben zu Ätiologie, Symptomatik und bekannte Mutationen aufgeführt, ebenso auch Hinweise zu Therapieoptionen. Im Gegensatz zu dem Review der „Dentinogenesis im-

perfecta“ ist die Enzyklopädie in deutscher Sprache verfügbar. Für weiterführende Informationen zu Diagnose und Therapie ist aber auch hier ein Review verfügbar [3].

Behandlungsentscheid

Nach der bisher gültigen Klassifikation von Shields [10] liegt bei dem hier beschriebenen Patienten eine Dentinogenesis imperfecta Typ II vor, d.h. es sind alle Zähne beider Dentitionen betroffen, die Krankheit ist also erblich bedingt, aber nicht syndromal. Die Kronen der Zähne sind oft knollenförmig, die zervikale Konstriktion auffallend. Röntgenologisch ist dieser Typ der Erkrankung – wie auch im vorliegenden Fall – meist mit einer vollständigen Obliteration der Kronen- und Wurzelpulpa assoziiert [10]. Da der Schmelz bei Vorliegen einer Dentinogenesis imperfecta normal gebildet ist, der Verbund an der Schmelz-Dentin-Grenze aber fehlerhaft ist, kommt es sehr häufig zu einem frühzeitigen Verlust des Schmelzes durch die sog. „Abplatzung“ unter normalen Alltagsbedingungen [1]. Das freiliegende Dentin unterliegt erheblichen Attritions- und Abrasionserscheinungen, die sehr häufig in einem Verlust der vertikalen Dimension resultieren. Ein Erhalt der Zahnhartsubstanzen sowie der vertikalen Dimension stehen deshalb therapeutisch an erster Stelle [1]. Nicht zu vergessen ist aber auch die erhebliche Beeinträchtigung der psychischen Entwicklung der betroffenen (jungen) Patienten. Das Selbstbewusstsein wird stark beeinflusst durch soziale Interaktionen, während gleichzeitig das Aussehen der Jugendlichen ihr Sozialleben beeinflusst und eine mögliche Stigmatisierung fördert. Hänseleien und Mobbing können in diesem Lebensabschnitt große Probleme verursachen [8]. Darüber hinaus ist das Aussehen des Gesichtes für jeden ersichtlich und hat somit einen entscheidenden Einfluss auf die psychische Entwicklung und Sozialkompetenz [11].

Im hier vorgestellten Fall war die Ästhetik ein entscheidender Faktor, weshalb die Eltern Rat gesucht hatten. Bisher waren zwar hauptsächlich die Frontzähne von Attrition und Abrasion betroffen, dennoch war aus zahnärztlicher Sicht ein Erhalt der vertikalen Dimensi-

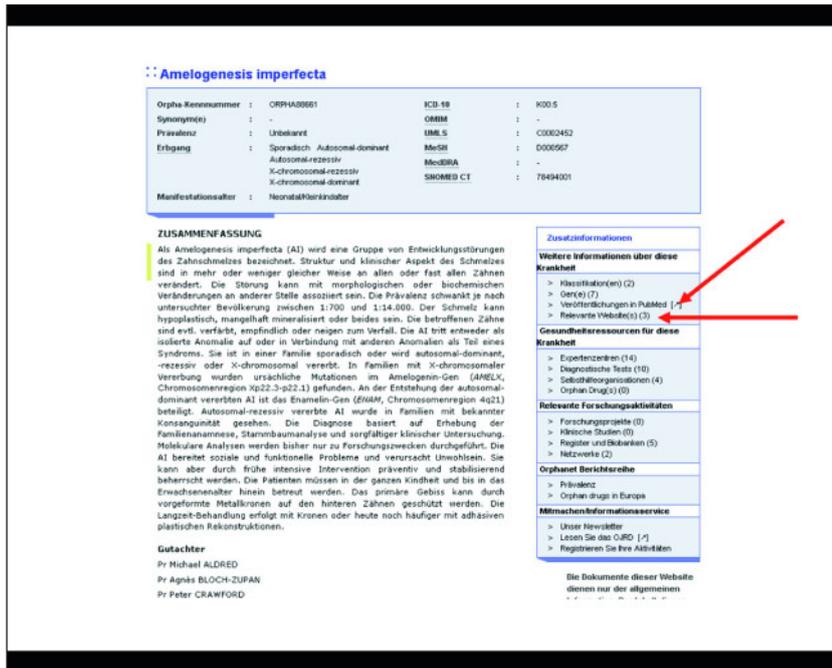


Abbildung 4 Ansicht der Enzyklopädie zur Amelogenesis imperfecta, sowie der Link zu Publikationen in PubMed (rechter oberer Pfeil) und anderen relevanten Seiten im Internet (rechter unterer Pfeil).



Abbildung 5 Gleiche Ansicht, wenige Wochen später, nach Einsetzen der Restaurationen. Auffällig ist hier das harmonische Zusammenspiel der beteiligten Muskulatur im Vergleich zum Ausgangszustand. (Abb. 1-5: S. Feierabend)

on ebenso wünschenswert und notwendig wie eine Verbesserung des Aussehens. Alle Frontzähne sowie die Prämolaren und Molaren (sofern durchgebrochen) wurden mit Veneers, Kronen oder Teilkronen aus Komposit ohne Präparation versorgt. Da keine Therapieempfehlungen aufgrund von Untersuchungen an einer großen Zahl Patienten vorliegen, wurde für diesen Patienten auf eine Versorgung zurück gegriffen, die im Rahmen einer Fallserie be-

reits publiziert wurde [4]. Das Ergebnis ist sehr zufriedenstellend (Abb. 5). Besonders auffällig ist sicherlich die entspannte Muskulatur im Mundbereich wenige Stunden nach erfolgter Restauration (vgl. Abb. 1 und 5).

Fazit und Ausblick

Mit dem vorliegenden Patientenbeispiel wurde dargestellt, welche Mög-

lichkeiten Informationsportale für seltene Erkrankungen bieten, auch wenn die Erkrankung z.B. auf die Zähne beschränkt ist. Da die Anzahl der Patienten mit seltenen Erkrankungen hoch ist und viele dieser Erkrankungen auch zahnärztlich relevante Bereiche betreffen, ist das Vorkommen in der zahnärztlichen Praxis häufiger als oft angenommen. Viele der Patienten können mit einfachen Maßnahmen in der Praxis behandelt werden, nur einige benötigen eine spezialisierte Behandlung, meist dann auch interdisziplinär.

Einige Autoren dieses Beitrags haben im Jahr 2012 mit einem EU-weiten Projekt zur besseren Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen begonnen (URL:<http://download.steinbeis-europa.de/tmo-wo/OFFENSIVES_SCIENCESABZ2012_ALL.pdf>). Im Zentrum des Projektes stehen neben der Rekrutierung transnationaler Patientenkohorten auch die Verbesserung der genetischen Diagnostik inklusive der Genotyp-Phänotyp-Zuordnung sowie die Abfassung von Positionspapieren zur Behandlung der einzelnen Erkrankungen und deren Zugänglichkeit für die Öffentlichkeit. Speziell zahnärztliche Fragestellungen sollen damit innerhalb weniger Jahre ein besseres wissenschaftliches Fundament erhalten.

Das genannte Projekt wird gefördert 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). Der oben genannte Link zum Projekt lässt erkennen, welche Ansprechpartner das Projekt in den teilnehmenden Universitäten und Universitätsklinikum Straßburg, Freiburg und Heidelberg hat.

Weiterhin ist das IGBMC-CERBM (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire – Centre Européen de Recherche en Biologie et en Médecine) beteiligt.

Journal Club

Da der vorgestellte Fall nur eine der zahlreichen seltenen Erkrankungen betrifft, sei an dieser Stelle auf ver-

schiedene Informationsportale verwiesen, die wiederum weiter verweisen auf Publikationen, Aktivitäten, Diagnostik- und Therapieempfehlungen, Selbsthilfegruppen, Forschungsaktivitäten u.ä.:

<http://www.orpha.net>

<http://www.phenodent.org/indexgb.php>

<http://www.namse.de>

<http://www.bmbf.de/de/1109.php>

<http://www.achse-online.de>

<http://www.selteneerkrankungen.de>

<http://www.bmg.bund.de/praevention/gesundheitsgefahren/selteneerkrankungen.html>

Die Autoren danken Herrn *Karl Halbleib*, N.I.C.E. Zahntechnik, Veits-

höchheim, für die Anfertigung sämtlicher Laborarbeiten. DZZ

S. Feierabend, E. Hellwig, O. Frei,

A. Petersen, E. Lausch, Freiburg;

A. Wolff, U. Moog, Heidelberg;

H. Dollfus, C. Stotzel, M. Huckert,

M.-C. Manière, S. Troester, F. Clauss,

A. Bloch-Zupan, Straßburg;

S. Gerhardt-Szép, Frankfurt

Literatur

- Barron MJ, McDonnell ST, Mackie I, Dixon MJ: Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:31
- Bloch-Zupan A, Sedano H, Scully C: Dento/oro/craniofacial anomalies and genetics. 1. Auflage. Elsevier Inc, London 2012
- Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A: Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:17
- Feierabend S, Halbleib K, Klaiber B, Hellwig E: Laboratory-made resin composite restorations in children and adolescents with hypoplasia or hypomineralization of teeth. *Quintessence Int* 2012;43:305–311
- Gerhardt-Szep S, Feierabend S: Evidence based Dentistry – Tipps für die Praxis. Fall 1. Avulsion bleibender Zähne. *Dtsch Zahnärztl Z* 2010;65:6–10
- Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam JRCM: Syndromes of the head and neck. University Press, Oxford 2001
- Hennekam JRCM, Krantz I, Allanson J: Gorlin's syndromes of the head and neck. 5. Auflage. Oxford University Press, USA 2010
- Kapp-Simon KA, Simon DJ, Kristovich S: Self-perception, social skills, adjustment, and inhibition in young adolescents with craniofacial anomalies. *Cleft Palate Craniofac J* 1992;29:352–356
- Rommel K, Nyongui E, Dierking A, Langenbeck U, Schmidtke J, Stuhmann M: Orphanet – das europäische Portal für seltene Erkrankungen. *Medgen* 2010;22:213–220
- Shields ED, Bixler D, el-Kafrawy AM: A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol* 1973;18:543–553
- Strauss RP, Ramsey BL, Edwards TC et al.: Stigma experiences in youth with facial differences: a multi-site study of adolescents and their mothers. *Orthod Craniofac Res* 2007;10:96–103
- URL:<http://www.achse-online.de/cms/die_achse/warumachse/warum_achse.php>; abgerufen am 19.09.2012
- URL:<<http://www.forschung-fuer-unser-gesundheit.de/gesundheitsforschung/seltene-erkrankungen/seltene-erkrankungen-stiefkinder-der-medi-zin.html>>; abgerufen am 19.09.2012
- URL:<http://www.namse.de/images/stories/Dokumente/Gemeinsame_Erklrung-13-03-2012.pdf>; abgerufen am 19.09.2012
- URL:<<http://www.namse.de/ueber-uns/seltene-erkrankungen.html>>; abgerufen am 19.09.12

Okklusale Faktoren hängen nicht mit selbstbeobachtetem Bruxismus zusammen

Manfredini, D., Visscher, C.M., Guarda-Nardini, L., Lobbezoo, F.: Occlusal factors are not related to self-reported bruxism. *J Orofac Pain* 2012;26:163–167

Über die Ursachen des Bruxismus wird seit langem kontrovers diskutiert. Dabei verlagerten sich die ätiologischen Hypothesen immer mehr von okklusionsbezogenen zu psychologisch basierten und von peripher fokussierten zu zentralnervösen Ansätzen.

Ziel der Autoren dieses Artikels war es, zu überprüfen, ob sich Patienten, die bei sich selbst bruxistische Aktivitäten bemerkt hatten, im Hinblick auf okklusale

le Besonderheiten von Patienten ohne Bruxismus unterscheiden. Dazu wurden 142 vollbezahnte Patienten (52% Frauen, Durchschnittsalter 25,1±4,4 Jahre) der Zahnklinik der *Universität von Padua (Italien)* untersucht. Diese konnten entsprechend ihrer Anamnese in 67 „Bruxisten“ und 75 Patienten ohne Parafunktionen eingeteilt werden. Bei allen wurden folgende okklusale Parameter erfasst: Unterschied zwischen *RKP* und *IKP*, hori-

zontaler und vertikaler Überbiss, Mittellinienübereinstimmung, Kreuzbissituationen, Balancekontakte und Störkontakte bei Lateralbewegungen. Die Ergebnisse zeigten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nach Auffassung der Autoren zeigt dies die untergeordnete Rolle, die anatomische Strukturen in der Pathogenese von Bruxismus spielen. DZZ

H. Tschernitschek, Hannover