

Hereditäre Epidermolysis bullosa junctionalis bei einem American-Saddlebred-Fohlen in Deutschland

Barbara Hierlmeier¹, Martin Peters², Astrid Bienert-Zeit³, Marion Hewicker-Trautwein¹, Lisa Kappler¹ und Peter Wohlsein¹

Institut für Pathologie, Tierärztliche Hochschule Hannover¹, Staatliches Veterinäruntersuchungsamt Arnsberg² und Klinik für Pferde, Tierärztliche Hochschule Hannover³

Zusammenfassung

Seit 1975 ist die Epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ) als autosomal-rezessiver Gendefekt in der amerikanischen American Saddlebred (AS)-Population bekannt. Dieser Artikel dokumentiert den ersten Fall von EBJ bei einem AS-Fohlen aus deutscher Zucht. Proben eines weiblichen AS-Fohlens werden pathomorphologisch, röntgenologisch, computertomographisch, elektronenmikroskopisch und molekularbiologisch untersucht. Das Tier wies ein vollständiges Fehlen der Epidermis an mechanisch exponierten Stellen sowie des Epithels der Maulschleimhaut und der Anogenitalregion auf. An den Milchzähnen bestand eine Schmelzhypoplasie. Die Spaltbildung wurde am dermo-epidermalen Übergang in der Lamina lucida der Basalmembran lokalisiert. Die Genotypisierung identifizierte das Tier als homozygoten Träger des LAMA3-Defektes. Da EBJ auch in Deutschland bei AS Pferden auftritt, sollte vor der Körung von AS-Hengsten eine genetische Untersuchung durchgeführt werden, um asymptotische Trägertiere von der Zucht auszuschließen.

Schlüsselwörter: Pferd / Epidermolysis bullosa junctionalis / Laminin 5 / mechanobullöse Hauterkrankung / Epitheliogenesis imperfecta

Hereditary Epidermolysis bullosa junctionalis in an American Saddlebred foal from Germany

In America Epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ) is known as an autosomal recessive genetic disorder in the American Saddlebred (AS) population since 1975. This article describes the first documented case of EBJ in an AS horse in Germany. Samples of a neonatal female AS foal were investigated pathomorphologically, radiologically, electron microscopically and genetically. The animal showed complete absence of epidermal structures at mechanically exposed locations and of parts of oral mucus membranes and anogenital region. Deciduous teeth displayed enamel hypoplasia. Cleft formation in the skin was localized at the dermo-epidermal junction within the lamina lucida of the basement membrane. Genotyping revealed the animal as homozygous for the LAMA3 defect. Since EBJ occurs in AS horses also in Germany, a genetic investigation prior to licensing of AS stallions should be performed to exclude asymptomatic heterozygous individuals from breeding.

Keywords: horse / Epidermolysis bullosa junctionalis / Laminin 5 / blistering skin disease / Epitheliogenesis imperfecta

Einleitung

Die Epidermolysis bullosa (EB) ist eine kongenitale, erbliche, autosomal-rezessive Hauterkrankung, die bei Mensch (Fine et al. 2008), Schaf (Bruckner-Tuderman et al. 1991, Ostmeier et al. 2012), Pferd (Johnson et al., 1986, Frame et al. 1988, Kohn et al. 1989), Hund (Dunstan et al. 1988), Katze (O'Dair und Henderson 1994), Rind (Leipold et al. 1973), Maus (Cognato und Yurchenco 1999) und Ratte (Brenneman et al. 2000) beschrieben ist. Die Erkrankung trat in Deutschland beim Pferd erstmalig 1913 auf und wurde analog zum Rind zunächst als Epitheliogenesis imperfecta (EI) bezeichnet (Grunth 1913). 1935 wurde in Schweden bei einem ähnlich erkrankten Ardenner-Fohlen ein erblicher Defekt vermutet (Berthelsen und Eriksson 1935). Züchtungsversuche mit Kaltblutpferden aus Deutschland wiesen auf eine autosomal-rezessive Genese hin (Butz und Meyer 1957). Bisher trat die EB in den USA und Kanada beim Belgischen Kaltblut (Johnson et al. 1986, Frame et al. 1988, Kohn et al. 1989, Lindner et al. 2000), in Frankreich bei den Kaltblutrassen Bretone und Comtois (Milenkovic et al. 2003) sowie in einer Kreuzung zwischen Englischem Vollblut und Quarter Horse (Crowell et al. 1976) auf. Der erste Fall beim American Saddlebred (AS) Pferd wurde 1975 der American Saddlebred Horse Association (ASHA) gemeldet. Im Jahr 2002 betrug die Zahl der verifizierten Fälle 34 (Lieto et al. 2002). Der charakteristische,

morphologische Befund bei allen beschriebenen Fällen ist das partielle Fehlen epidermaler und epithelialer Strukturen (Lieto et al. 2002), vor allem an mechanisch exponierten Hautstellen, an mukokutanen Übergängen und der Maulschleimhaut (Fine et al. 2008). Auch prämortales Ausschühen wurde vereinzelt beobachtet (Frame et al. 1988, Kohn et al. 1989, Baird et al. 2003, Milenkovic et al. 2003). Zusätzlich wurde an den Inzisivi eine zerklüftete Oberfläche beschrieben (Baird et al. 2003).

Beim Menschen werden entsprechend der Lokalisation der Spaltbildung in der Haut drei Gruppen unterschieden (Fine et al. 2008), die Epidermolysis bullosa simplex (Blasenbildung oberhalb der Basalmembran und innerhalb der Basalzellen), die Epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ) (Blasenbildung innerhalb der Basalmembran) und die Epidermolysis bullosa dystrophica (Blasenbildung unterhalb der Basalmembran). Innerhalb der EBJ werden die Subtypen als Herlitz- und Nicht-Herlitzform differenziert. Dem letalen Herlitz-Typ der EBJ liegt eine Mutation im Bereich der drei, für Laminin 5, Kollagen XVII und Integrin $\alpha 6 \beta 4$ kodierenden Gene LAMA3, LAMB3, LAMC2 zugrunde (Fine et al. 2008). Die klinischen, morphologischen und ultrastrukturellen Ähnlichkeiten der ursprünglich als EI bezeichneten Erkrankung zur EBJ vom Herlitztyp des Menschen wurde von mehreren Autoren beschrieben (Lieto 2001, Lieto et

al. 2002, Baird et al. 2003). Mittels Genanalysen wurde der equine Gendefekt im Bereich des beim Menschen mit EBJ des Herlitztypes veränderten Gens lokalisiert (Baird et al. 2003, Lieto und Cothran 2003, Graves et al. 2009). Daher ist die anfangs verwendete Bezeichnung Epitheliogenesis imperfecta durch den Begriff hereditäre Epidermolysis bullosa junctionalis zu ersetzen (Graves et al. 2009). Im folgendem wird der nach Kenntnis der Autoren erste Fall von EBJ beim American Saddlebred in Deutschland beschrieben.



Abb. 1 AS-Fohlen mit multifokalen epidermalen Defekten
AS foal with multiple defects of the epidermis



Abb. 2 Epidermale Defekte der Haut an der rechten Hintergliedmaße mit komplettem Fehlen des Hornschuhs.
Defects of the epidermis of the right hindlimb with complete loss of the hoof capsule.

Fallbericht

Vorbericht

In einem Bestand mit vier AS-Stuten wurde von einer multiplen Stute termingerechtem ein reifes Stutfohlen geboren, das aufgrund zahlreicher Hautdefekte drei Stunden nach der Geburt euthanasiert wurde. Zwei weitere Stuten waren zu diesem Zeitpunkt vom gleichen Hengst tragend. Eines der Fohlen wurde ohne Haut- und Schleimhautdefekte totgeboren, das andere war vital und wies keine klinischen Auffälligkeiten auf.

Pathologisch-anatomische Untersuchungsbefunde

Das Stutfohlen zeigte besonders an den Hintergliedmaßen großflächige, scharf begrenzte, konfluierende, epidermale

Verluste (Abb. 1). Die linke Hintergliedmaße war distal der Mitte des Unterschenkels vollständig betroffen. An beiden Hinterbeinen fehlte der Hornschuh des Hufes (Abb. 2). Weitere epidermale Defekte befanden sich an Kronsaum, Fesselkopf, dorsalem Karpalgelenk und Ellbogenhöcker, distal an der rechten und linken Vordergliedmaße sowie multifokal am Rumpf. Die Epidermis war an der Euterhaut leicht ablösbar. Die mukokutanen Übergänge von After und Vulva zeigten irreguläre Epitheldefekte. In der Maulhöhle fehlte bis auf

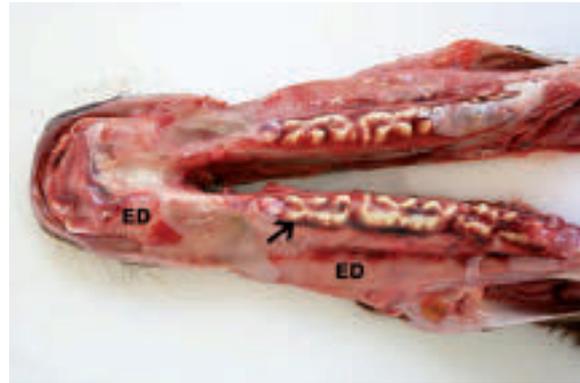


Abb. 3 Großflächige Epitheldefekte (ED) in der Maulhöhle; unregelmäßige Oberfläche der Prämolaren (Pfeil).
Extensive defects of the oral mucosa (ED); irregular surface of the premolar teeth (arrow).



Abb. 4 Computertomographischer Transversalschnitt durch den Oberkiefer des erkrankten Fohlens auf Höhe des vierten Prämolaren: zerklüftete Oberfläche der Zahnhartsubstanz an den Außenflächen der Zähne und in den Schmelzbechern.
Computer tomographic slide of the foals upper jaw at the level of the fourth premolar: rough and irregular surface of hard dental material at the buccal aspect of the teeth and inside the enamel infundibula

inselartige Reste das Epithel großflächig (Abb. 3). Die Zunge besaß nur auf der Dorsalseite einen kompletten Epithelbesatz. Zusätzlich wiesen die Milchzähne eine unregelmäßige Oberflächenstruktur auf. Das Epithel von Speiseröhre und Magen war unverändert. Die inneren Organe einschließlich des Gehirns zeigten keine Veränderungen.

Radiologische Untersuchungsbefunde

Die röntgenologische und computertomographische Untersuchung des Schädels des toten Fohlens ergab an den bukkalen Flächen der Backenzähne als auch in den Infundibula der Oberkieferprämolaren eine raue und zerklüftete Oberfläche der Zahnhartsubstanzen (Abb. 4).

Histologische Untersuchungsbefunde

Unveränderte Haut der seitlichen Thoraxwand und des Abdomens sowie Haut- und Schleimhautproben von Läsionen an Augenlid, Lippe, Zunge, Vorder- und Hintergliedmaße, Kronsaum und des mukokutanen Übergangs am After wurden in gepuffertem 10%igen Formalin fixiert und in Paraplast eingebettet. Die Schnittpräparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und mittels Periodic-Acid-Schiff (PAS)-Reaktion gefärbt.

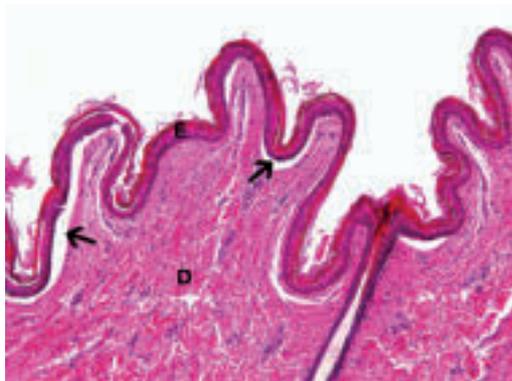


Abb. 5 Deutliche Spaltbildung (Pfeile) am Übergang von Epidermis (E) zur Dermis (D). (HE, 10x).
Distinct cleft formation (arrows) at the junction of epidermis (E) and dermis (D). (HE, 10x)

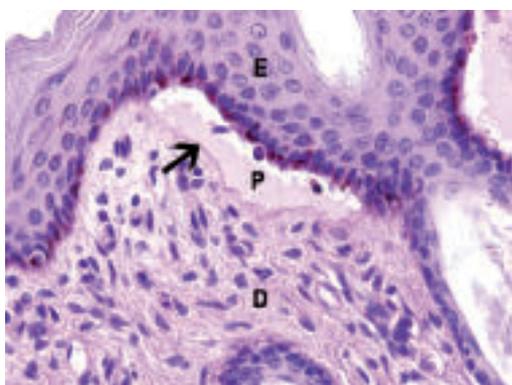


Abb. 6 Gleiche Lokalisation wie in Abb. 5. Basalmembran (Pfeil) in Assoziation mit der Dermis (D) und Spaltraum zwischen Epidermis (E) und Basalmembran gefüllt mit proteinhaltiger Flüssigkeit (P). (PAS, 20x)
Same localization as in Fig. 5. Basement membrane (arrow) in association with the dermis (D) and cleft between epidermis (E) and basement membrane filled with proteinaceous fluid (P). (PAS, 20x)

Veränderte Schneidezähne und Prämolaren wurden nach der Fixierung einer Entkalkung in 10%iger Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) unterzogen. Als Kontrolle diente ein Hannoveraner Fohlen gleichen Alters ohne makroskopische Veränderungen. In den untersuchten Haut- und Schleimhautproben wurde ein vollständiger Verlust der Epidermis in den betroffenen Hautbezirken bestätigt. In angrenzenden Haut- und Schleimhautbereichen waren deutliche Spaltbildungen („clefts“) am dermo-epidermalen bzw. submukös-epithelialen Übergang feststellbar (Abb. 5). Die Spalträume waren teils mit proteinhaltiger Flüssigkeit gefüllt und gelegentlich bestand eine geringgradige Infiltration mit neutrophilen Granulozyten. Die Spaltbildung lag zwischen den basalen Epidermiszellen und der Basalmembran, die mit dem Korium am Spaltenboden assoziiert war (Abb. 6). Die Zähne zeigten eine Hypopla-

sie des Zahnschmelzes, der als schmales basophiles Material zwischen Dentin und Zement lokalisiert war. Das ameloblastische Epithel war irregulär und atrophisch (Abb. 7).

Elektronenmikroskopische Untersuchungsbefunde

Formalinfixierte Proben aus dem Übergangsbereich von veränderter zu unveränderter Haut und Schleimhaut wurden mit Glu-

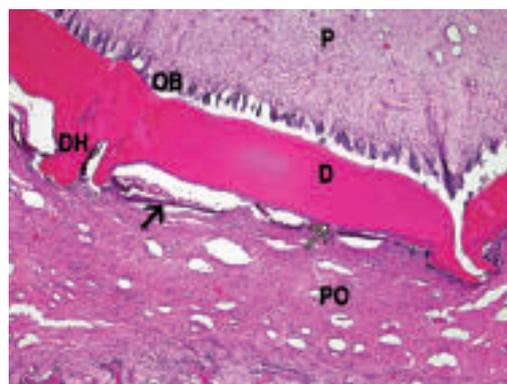


Abb. 7 Dentin (D) eines Inzisivus mit zapfenartiger, irregulärer Dentinhyperplasie (DH); hypoplastischer Zahnschmelz (weißer Pfeil) als schmales basophiles Material zwischen Dentin (D) und Zement; irreguläres und atrophisches ameloblastisches Epithel (schwarzer Pfeil), Odontoblasten (OB), Zahnpulpa (P), Periodontium (PO). (HE, 10x)
Dentin (D) of an incisor tooth with cone-shaped, irregular projection (DH); hypoplastic enamel (white arrow) as basophilic material between dentin (D) and cementum; irregular and atrophic ameloblasts (black arrow), odontoblasts (OB), dental pulp (P), periodontium (PO). (HE, 10x)

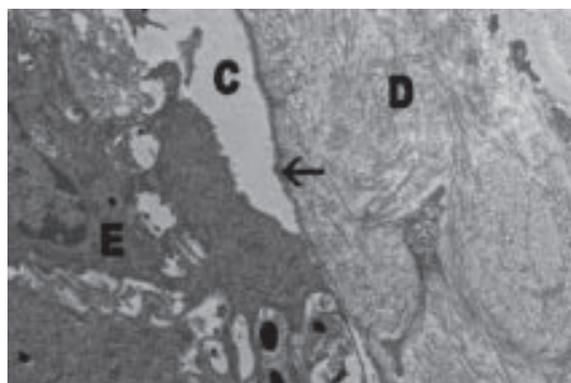


Abb. 8 Elektronenmikroskopisches Bild der Lokalisation aus Abb. 5. Spaltbildung (C) in der Lamina lucida der Basalmembran; Lamina densa (Pfeil) mit der Dermis (D) verbunden; Epidermis (E). (6300x)
Electron microscopic picture of the localization of Fig. 5. Cleft formation (C) within the lamina lucida of the basement membrane; lamina densa (arrow) adherent to the dermis (D); epidermis (E). (6300x)

taraldehyd nachfixiert und in Epon eingebettet. Ultrastrukturell war eine Spaltbildung in der Lamina lucida der Basalmembran zu erkennen. Die Lamina densa war mit dem Korium verbunden (Abb. 8). Hemidesmosomale Strukturen wiesen eine hochgradige Größenvarianz auf und waren in ihrer Anzahl verringert.

Genetische Untersuchungsbefunde

Die molekulargenetische Untersuchung von Haarproben mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) ergab einen homozy-

goten Genotyp für den hereditären Gendefekt im JEB2 Gen, einer Deletion im LAMA3 Gen (Animal Genetics, Cornwall, England). Haarproben der Mutterstute als auch der beiden anderen tragenden Stuten sowie des Hengstes waren für den Gendefekt im JEB2 Gen heterozygot.

Diskussion

Die dargestellten Befunde bestätigen erstmals die Diagnose der hereditären EBJ in einem aus deutscher Zucht stammenden AS-Fohlen. In Anlehnung an die humanmedizinische Einteilung der hereditären, mechanobullösen Hauterkrankungen handelt es sich bei einer Spaltbildung innerhalb der Lamina lucida der Basalmembran um den Herlitz-Typ der EJB (Fine et al. 2008). Die Basalmembran besteht aus einer elektronendurchlässigen, oberen Schicht (Lamina lucida) und einer elektronendichten, unteren Schicht (Lamina densa), unter der eine Lamina fibroreticularis ausgebildet sein kann (Yurchenco und Schittny 1999). Spezielle Adhäsionskomplexe aus Hemidesmosomen, Intermediärfilamenten und Verankerungsproteinen verbinden die Basalzellen der Epidermis mit der Basalmembran (Pulkinen und Uitto 1999, Shinkuma et al. 2011).

Ätiologisch liegt der EBJ, wie auch im vorliegenden Fall durch Genotypisierung bestätigt, ein Defekt der Laminin 5 Gene (Synonym: Laminin332) vor. Laminin 5, der Hauptbestandteil der Verankerungsproteine der Basalmembran besteht aus drei Molekülketten, die durch die Gene LAMA3, LAMB3 und LAMC2 kodiert werden (Pulkinen und Uitto 1999). Mutationen in jedem einzelnen dieser Gene führen zur EBJ mit Spaltbildung in der Lamina lucida und Veränderungen der hemidesmosomalen Strukturen (Pulkinen und Uitto 1999). Der Gendefekt beim AS wurde in einer Deletion von 6589 Basenpaaren im Exon 24-27 des LAMA3 Gens bestimmt (Graves et al. 2009). Der Gendefekt beim Belgischen Kaltblut liegt trotz nahezu identischer phänotypischer Ausprägung im LAMC2 Gen (Lindner et al. 2000, Olivry 2006).

Bei der equinen EBJ treten Epidermisverluste vor allem an den Gliedmaßen auf. Epithelverluste an Maulschleimhaut, Zunge und Anogenitalregion sowie das Ausschuheln stellen auch typische Befunde dar (Dubielzig et al. 1986, Lieto 2001).

Laminin 5 vermittelt auch die Adhäsion von Ameloblasten an die Schmelzsubstanz (Hormia et al. 1998, Sahlberg et al. 1998). Schmelzdefekte stellen daher ebenfalls charakteristische Befunde der EBJ dar (Dubielzig et al. 1986, Lieto 2001, Fine et al. 2008). Aufgrund des Schweregrads der Läsionen ist die Erkrankung sowohl beim Menschen als auch beim Pferd meist innerhalb weniger Tage nach der Geburt letal (Dubielzig et al. 1986, Fine et al. 2008, Lieto 2001).

Mittels Stammbaumanalyse wurde die relative Häufigkeit des defekten Allels in der amerikanischen AS Population auf 0,04 geschätzt (Lieto und Cothran 2003), die mittels Genotypisierung in Höhe von 0,05 auch bestätigt wurde (Graves et al. 2009). Heterozygote Tiere fungieren aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs als Trägertiere. Im vorliegenden Fall wurden sowohl die Mutterstute des erkrankten Fohlens, zwei weitere tragende Stuten als auch der Hengst als heterozygote Trägertiere identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit des homozy-

goten Auftretens dieses Gendefektes beim AS liegt bei 25%. Beim Menschen kann bei heterozygoten Mutationsträgern eine geringgradig vermehrte Neigung zu Kariesbildung, Zahndefekten und Schleimhautaphthen beobachtet werden (Bruckner-Tuderman 2005). Derartige Hinweise sind beim Pferd nicht bekannt.

Mit dem erstmaligen Auftreten der EBJ in einer deutschen Zucht des AS ist die bei homozygoten Individuen stets letale, mechanobullöse Hauterkrankung zukünftig auch in Deutschland populationsgenetisch und züchterisch bei der Körung der Hengste zu berücksichtigen. Zur einfachen Identifikation von homozygoten Tägertieren des Gendefekts steht für die Praxis auch in Deutschland ein Gentest aus Schweif- und Mähnenhaaren mittels PCR zur Verfügung.

Literatur

- Baird J. D., Millon L. V., Dileanis S., Penedo M. C. T., Charles-Worth A., Spirito F. und Meneguzzi G. (2003) Junctional Epidermolysis Bullosa in Belgian Draft Horses. In: American Association of Equine Practitioners, ed., 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, New Orleans, Louisiana, 122-126
- Berthelsen H. und Eriksson K. (1935) Epitheliogenesis imperfecta neonatorum in a foal, possibly of a hereditary nature. J. Comp. Pathol. Ther. 48, 285-297
- Brenneman K. A., Olivry T. und Dorman D. C. (2000) Rudimentary hemidesmosome formation in congenital generalized junctional epidermolysis bullosa in the sprague-dawley rat. Vet. Pathol. 37, 336-339
- Bruckner-Tuderman L. (2005) Hereditäre Epidermolysen, In: Dermatologie und Venerologie. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. H., Burgdorf W. H. C., Landthaler M. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 5. Aufl., 593-606
- Bruckner-Tuderman L., Guscetti F. und Ehrensperger F. (1991) Animal model for dermolytic mechanobullous disease: sheep with recessive dystrophic epidermolysis bullosa lack collagen VII. J. Investig. Dermatol. 96, 452-458
- Butz V. H. und Meyer H. (1957) Epitheliogenesis imperfecta neonatorum equi. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 64, 555-559
- Colognato H. und Yurchenco P. D. (1999) The laminin alpha2 expressed by dystrophic dy(2J) mice is defective in its ability to form polymers. Curr. Biol. 9, 1327-1330
- Crowell W. A., Stephenson C. und Gosser H. S. (1976) Epitheliogenesis imperfecta in a foal. J. Am. Vet. Med. Ass. 168, 56-58
- Dubielzig R. R., Wilson J. W., Beck K. A. und Robbins T. (1986) Dental dysplasia and epitheliogenesis imperfecta in a foal. Vet. Pathol. 23, 325-327
- Dunstan R. W., Sills R. C., Wilkinson J. E., Paller A. S. und Hashimoto K. A. (1988) A disease resembling junctional epidermolysis bullosa in a toy poodle. Am. J. Dermatopathol. 10, 442-447
- Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A., Bauer J. W., Bruckner-Tuderman L., Heagerty A., Hintner H., Hovnanian A., Jonkman M. F., Leigh I., McGrath J. A., Mellerio J. E., Murrell D. F., Shimizu H., Uitto J., Vahlquist A., Woodley D. und Zambruno G. (2008) The classification of inherited epidermolysis bullosa (eb): Report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of eb. J. Am. Acad. Dermatol. 58, 931-950
- Frame S. R., Harrington D. D., Fessler J. und Frame P. F. (1988) Hereditary junctional mechanobullous disease in a foal. J. Am. Vet. Med. Ass. 193, 1420-1424
- Graves K. T., Henney P. J. und Ennis R. B. (2009) Partial deletion of the LAMA3 gene is responsible for hereditary junctional epidermolysis bullosa in the American Saddlebred Horse. Anim. Genet. 40, 35-41
- Grunth P. (1913) Eigentümliches angeborenes Hautleiden am untersten Teil der Gliedmaße bei Fohlen. Monatshft. Prakt. Tierhkd. 24, 263-267

- Hormia M, Sahlberg C, Thesleff I und Airene T.* (1998) The epithelium-tooth interface – a basal lamina rich in laminin-5 and lacking other known laminin isoforms. *J. Dent. Res.* 77, 1479-1485
- Johnson G. C., Garry F., Scott D., Kohn C. W., Johnson C. und Sharon M.* (1986) Ultrastructure of junctional epidermolysis bullosa in Belgian foals. *J. Comp. Pathol.* 98, 329-336
- Kohn C. W., Johnson G. C., Garry F., Johnson C. W., Martin S. und Scott D. W.* (1989) Mechanobullous disease in two Belgian foals. *Equine Vet. J.* 21, 297-301
- Leipold H. W., Mills J. H. und Huston K.* (1973) Epitheliogenesis imperfecta in Holstein-Friesian calves. *Can. Vet. J.* 14, 114–118
- Lieto L. D.* (2001) Characterization of epitheliogenesis imperfecta in equus caballus. PhD thesis, University of Kentucky
- Lieto L. D., Swerczek T. W. und Cothran E. G.* (2002) Equine epitheliogenesis imperfecta in two American Saddlebred foals is a lamina lucida defect. *Vet. Pathol.* 39, 576-580
- Lieto L. D. und Cothran E. G.* 2003 The epitheliogenesis imperfecta locus maps to equine chromosome 8 in American Saddlebred horses. *Cytogenet. Genome Res.* 102, 207-210
- Lindner K. E., Olivry T., Yager J. A., Baird J. D. und Meneguzzi G.* (2000) Mechanobullous disease of Belgian foals resembles lethal (Herlitz) junctional epidermolysis bullosa of humans and is associated with failure of laminin-5 assembly. *Vet. Dermatol.* 11, 14-40
- Milenkovic D., Chaffaux S., Taourit S. und Guerin G.* (2003) A mutation in the LAMC2 gene causes the Herlitz junctional epidermolysis bullosa (H-JEB) in two French draft horse breeds. *Genet. Sel. Evol.* 35, 249-256
- O'Dair H. A. und Henderson J. P.* (1994) Suspected mechanobullous skin disease in a cat. *J. Small Anim. Pract.* 35, 24-27
- Olivry T.* (2006) The epidermal basement membrane: structure, function and animal pathology, ECVD Resident Review, Lissabon, Portugal.
- Ostmeier M., Kerkmann A., Frase R., Ganter M., Distl O. und Hewiker-Trautwein M.* (2012) Inherited junctional epidermolysis bullosa (Herlitz type) in German black-headed mutton sheep. *J. Comp. Pathol.* 146, 338-347
- Pulkkinen L. und Uitto J.* (1999) Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 18, 29-42
- Sahlberg C, Hormia M, Airene T. und Thesleff I.* (1998) Laminin expression is developmentally regulated during murine tooth morphogenesis and is intense in ameloblasts. *J. Dent. Res.* 77, 1589-1596
- Shinkuma S., McMillan J. R. und Shimizu H.* (2011) Ultrastructure and molecular pathogenesis of epidermolysis bullosa. *Clin. Dermatol.* 29, 412-419
- Yurchenco P. D. und Schittny J. C.* (1999) Molecular architecture of basement membranes. *FASEB J.* 4, 1577-1590

*Dr. Peter Wohlsein
Institut für Pathologie
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 17
30559 Hannover
peter.wohlsein@tiho-hannover.de*