

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR MUND-KIEFER-UND GESICHTSCHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. DR. TORSTEN E. REICHERT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VERGLEICHENDE KLINISCHE UND IMMUNHISTOCHEMISCHE
CHARAKTERISIERUNG KERATOZYSTISCHER ODONTOGENER TUMOREN UND
AMELOBLASTOME IM HINBLICK AUF DAS REZIDIVVERHALTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johanna Constanze Rieder

2008

Meinen Eltern

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR MUND-KIEFER-UND GESICHTSCHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. DR. TORSTEN E. REICHERT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VERGLEICHENDE KLINISCHE UND IMMUNHISTOCHEMISCHE
CHARAKTERISIERUNG KERATOZYSTISCHER ODONTOGENER TUMOREN UND
AMELOBLASTOME IM HINBLICK AUF DAS REZIDIVVERHALTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johanna Constanze Rieder

2008

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Dr. Oliver Driemel

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. Peter Proff

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Oktober 2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 <u>Einleitung</u>	1
1.1 <u>Der keratozystische odontogene Tumor</u>	3
1.1.1 Allgemeine Charakterisierung	3
1.1.2 Ätiologie und klinisches Verhalten	4
1.1.3 Histologie	7
1.2 <u>Ameloblastome</u>	9
1.2.1 Allgemeine Charakterisierung	9
1.2.2 Ätiologie und klinisches Verhalten	10
1.2.3 Histologische Subtypen	10
1.2.3.1 Solides/Multizystisches Ameloblastom	10
1.2.3.2 Desmoplastisches Ameloblastom	13
1.2.3.3 Unizystisches Ameloblastom	14
1.2.3.4 Peripheres/Extraossäres Ameloblastom	15
1.3 <u>Fragestellung</u>	17

2	<u>Patienten und Methode</u>	18
2.1	Patientengut, klinische Untersuchung und Auswertung	18
2.2	Immunhistochemie	19
2.2.1	Proben	19
2.2.2	Multi-Gewebeblock-Technik	19
2.2.3	Antikörper und Färbemethoden	21
2.2.4	Auswertung	22
2.2.5	Statistische Analyse	23
3	<u>Ergebnisse</u>	24
3.1	Klinische Charakterisierung	24
3.1.1	Demographische Verteilung	24
3.1.2	Klinische Symptome	26
3.1.3	Lokalisation	27
3.1.4	Größe / Ausdehnung	29
3.1.5	Röntgenbefund	31
3.1.6	Therapieverfahren	34
3.1.7	Komplikationen	37
3.1.8	Rezidive	37

3.2	Immunhistochemische Charakterisierung	41
3.2.1	Vergleich KZOT – Ameloblastome	41
3.2.2	Vergleich solitäre – rezidivierende KZOT	45
3.2.3	Vergleich entzündete – nicht entzündete KZOT	48
4	<u>Diskussion</u>	49
4.1	Methodik der Studie	49
4.2	Klinische Charakterisierung	52
4.2.1	Demographische Verteilung	52
4.2.2	Lokalisation	54
4.2.3	Größe / Ausdehnung	55
4.2.4	Röntgenbefund	56
4.3	Immunhistochemische Charakterisierung	57
4.3.1	Wachstumseigenschaften und Histiogenese	57
4.3.2	Vergleich KZOT – Ameloblastome	60
4.3.3	Vergleich solitäre - rezidivierende KZOT	62

4.4	Rezidivverhalten und Therapie	64
4.4.1	Rezidivraten bei KZOT und Ameloblastomen	64
4.4.2	Rezidivverhalten der KZOT in Abhängigkeit von der Therapie	65
4.4.2.1	Zystostomie	66
4.4.2.2	Zystektomie	66
4.4.2.3	Resektion	67
4.4.2.4	Therapieempfehlungen	70
4.5	Schlussfolgerungen	71
5	<u>Zusammenfassung</u>	72
	<u>Literaturverzeichnis</u>	74
	<u>Anhang</u>	
	<u>Lebenslauf</u>	
	<u>Danksagung</u>	

1 Einleitung

Im Jahr 2005 wurde für die Kopf-Hals-Tumoren eine neue Klassifikation der WHO veröffentlicht. Dabei wird im Gegensatz zu vorangegangenen Tumorklassifikationen der WHO, die sich ausschließlich mit den Tumoren eines einzelnen Organs befassten, nun eine Zusammenfassung der Pathologie und Genetik der Tumoren zusammengehöriger Organsysteme beziehungsweise Regionen – hier der gesamten Kopf-Halsregion präsentiert. Der neue Band „Pathologie und Genetik der Kopf-Hals-Tumoren“ beinhaltet somit Nomenklaturvorschläge und Beschreibungen für Tumoren der Nase, der Nasennebenhöhlen, der verschiedenen Abschnitte des Pharynx und des Larynx, der Mundhöhle, der Speicheldrüsen, des paraganglionären Systems und für odontogene Tumoren und stellt diese in einem einheitlichen Schema zusammen [Driemel et al. 2006]. Vor allem bei den odontogenen Tumoren wurden dabei einige entscheidende Neudefinitionen bezüglich Terminologie, Einschätzung der Malignität oder Zuordnung zu bestimmten Subgruppen vorgenommen. Im Gegensatz zur Ausgabe von 1992 wurden hier die odontogenen Zysten nicht berücksichtigt, so dass für diese noch immer die damalige Klassifikation zur Geltung kommt.

Odontogene Tumoren und tumor-ähnliche Läsionen werden von der WHO definiert als heterogene Gruppe hamartöser bis maligner Tumoren, die aus Geweben des zahnbildenden Apparats hervorgehen [Reichart 2006]. Es werden auch bei den odontogenen Tumoren verschiedene maligne und benigne Tumoren unterschieden: (siehe Tab. 1)

Maligne odontogene Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> • Odontogene Karzinome • Odontogene Sarkome
Benigne odontogene Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> • Tumoren aus odontogenem Epithel mit reifem, fibrösem Stroma ohne odontogenes Ektomesenchym • Tumoren aus Epithel mit odontogenem Ektomesenchym, mit oder ohne Hartgewebe • Tumoren aus Mesenchym und/oder Ektomesenchym mit oder ohne odontogenem Epithel • Knochen-verbundene Läsionen • andere Tumoren

Tabelle 1: Einteilung odontogener Tumoren nach der WHO-Klassifikation 2005 [Barnes et al. 2005]

Entscheidende Änderungen der WHO-Klassifikation betreffen die beiden in dieser Arbeit abgehandelten Tumoren:

Die WHO sieht nun die Ameloblastome nicht mehr als eine einzelne Entität, sondern betont die Existenz vier verschiedener Subtypen durch die Verwendung der Mehrzahl „Ameloblastome“: es werden das solid/multizystische, desmoplastische, unizystische und extraossär/periphere Ameloblastom unterschieden.

Noch bedeutender scheint die Aufnahme der ehemaligen odontogenen Keratozyste in die Gruppe der odontogenen Tumoren. Sie wird nun unter Berücksichtigung ihrer neoplastischen Eigenschaften als „Keratozystischer odontogener Tumor“ (KZOT) bezeichnet.

1.1 Der keratozystische odontogene Tumor

1.1.1 Allgemeine Charakterisierung

1956 beschrieb H. P. Philipsen erstmals eine neue Entität, die bis zur aktuellen WHO-Klassifikation von 2005 als odontogene Keratozyste oder Primordialzyste den odontogenen Zysten zugeordnet war [Philipsen 1956]. Ihre klinischen und histologischen Merkmale wurden unter anderem von Brannon in einer großangelegten klinisch-pathologischen Studie beschrieben [Brannon 1976 und 1977].

2005 erfolgte in der neuen WHO-Klassifikation die Terminologieänderung: die ehemalige Keratozyste, jetzt keratozystischer odontogener Tumor (KZOT) wird hier als benigner, ein- oder mehrzystischer, im Knochen angesiedelter Tumor odontogener Herkunft definiert. Er zeichnet sich aus durch ein parakeratinisiertes, schuppiges Epithel und das Potential zu aggressivem, infiltrativem Wachstum. Sowohl solitäres als auch multiples Auftreten ist beschrieben, letzteres vor allem als Symptom des Gorlin-Goltz-Syndroms (Basalzell-Nävussyndrom, NBCCS) [Philipsen 2005].

Der neoplastische Charakter der ehemaligen Keratozyste wurde schon lange Zeit diskutiert: Bereits 1984 forderten Ahlfors et al. diese Läsion aufgrund ihrer klinischen und histologischen Merkmale als zystische Neoplasie zu betrachten [Ahlfors et al. 1984]. Shear publizierte 2001 ein dreiteiliges Review, das zahlreiche Studien über klinisches Verhalten, immunhistochemische und genetische Eigenschaften der Keratozyste berücksichtigt. Diese zeigt im Gegensatz zu anderen odontogenen Zysten aggressiveres Verhalten, höheres Wachstumspotential aufgrund einer erhöhten epithelialen Proliferationsrate und multiple genetische Veränderungen. Der Schluss liegt deshalb nahe, dass es sich hier weniger um

eine Zyste als vielmehr um eine gutartige Neoplasie handelt [Shear 2003]. Auf genetischer Ebene spielt das den Tumorsuppressorgenen zugeordnete NBCCS- oder ptch-Gen eine wesentliche Rolle. Als pathogenetisches Merkmal des Gorlin-Goltz- (GG-) Syndroms (Basalzellnävussyndrom, NBCCS) ist eine Mutation auf dem ptch-Gen anerkannt [Hahn et al. 1996]. Nun wird eine solche Mutation auch mit der Entstehung von sporadischen KZOT in Verbindung gebracht [Levanat et al. 1996, Barreto et al. 2000, Lench et al. 1996]. Auch auf weiteren Genen (unter anderem p16, p53, mcc- und anderen Tumorsuppressorgenen) wurden Deletionen festgestellt [Agaram et al. 2004; Henley et al. 2005]. Somit stellt die jetzige Neuklassifikation eine konsequente Folge langjähriger Studien und Diskussionen dar. Allerdings mahnten einige Mitglieder der WHO-Arbeitsgruppe das Fehlen eines Details an, das schon bei der Klassifikation anderer Läsionen, beispielsweise der Ghost-Cell-Tumoren eine bedeutende Rolle gespielt hat: eine solide Variante des Tumors. Die Existenz einer solchen Variante scheinen Daley und Mitarbeiter nun mit dem Fallbericht eines soliden KZOT zu bestätigen. [Daley et al. 2007]

1.1.2 Ätiologie und klinisches Verhalten

In der noch nicht endgültig geklärten Ätiologie der KZOT spielt die Entwicklung der Dentallamina und vor allem deren Reste nach Abschluss der Zahnbildung eine Schlüsselrolle. KZOT innerhalb des Kieferknochens entstehen vermutlich aus diesen Resten, während versprengte Dentallamina-Epithelien in Gingiva und Parodont offensichtlich zur Entstehung extraossärer Läsionen führen. [Shear 2003, Stoeltinga 2001, 2003 und 2005]

KZOT stellen nach den Ameloblastomen die zweithäufigsten odontogenen Tumoren und die dritthäufigste zystische Läsion des Kieferknochens überhaupt dar [Brannon 1976, Shear 2003, Jones et al. 2006].

Sie treten in allen Altersgruppen auf, wobei eine Häufung laut Philipsen im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt zu beobachten ist [Philipsen 2005]. An anderer Stelle wird eine zweigipflige Altersverteilung beschrieben, mit Maxima zwischen 10 und 30 sowie 50 und 70 Jahren [Woolgar et al. 1987, Jones et al. 2006]. Bei KZOT-Patienten mit GG-Syndrom ist der Häufigkeitsgipfel schon früher, etwa mit 26 Jahren, zu beobachten [Woolgar et al. 1987, Bornstein et al. 2005]. Im Allgemeinen sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen [Pogrel und Jordan 2004, Lam und Chan 2000], wohingegen beim GG-Syndrom und bei multiplen Läsionen dieser Unterschied aufgehoben oder gar umgekehrt scheint [Bornstein et al. 2005, Brannon 1976].

Wie bei vielen anderen odontogenen Tumoren ist die Mandibula bedeutend häufiger betroffen als die Maxilla. In letzterer finden sich nur 11-35% der KZOT, zumeist in der Tuberregion [Schmidt und Pogrel 2001, Meara et al. 1998, Jones et al. 2006]. Prädilektionsstelle in der Mandibula ist der hintere Anteil von der Molarenregion bis zum aufsteigenden UK-Ast (vgl. Abb. 1) In 25-40% der Fälle ist ein retinierter Zahn involviert [Chirapathomsakul et al. 2006].

Wichtige klinische Eigenschaften des KZOT sind sein Potential zu lokal aggressivem Wachstum, seine hohe Rezidivrate und – vor allem in Verbindung mit dem Gorlin-Goltz-Syndrom – sein häufig multiples Auftreten. Die klinische Symptomatik des Tumors ist unspezifisch. Symptome entstehen bei Tumoren mit großer Ausdehnung zumeist durch Sekundärinfektion in Form von Schwellungen, Schmerzen oder pathologischen Frakturen.

Eher selten wird auch von Zahnwanderungen beziehungsweise –Kippungen oder der Lockerung von dem Tumor benachbarten Zähnen berichtet [Stoelinga 2001].

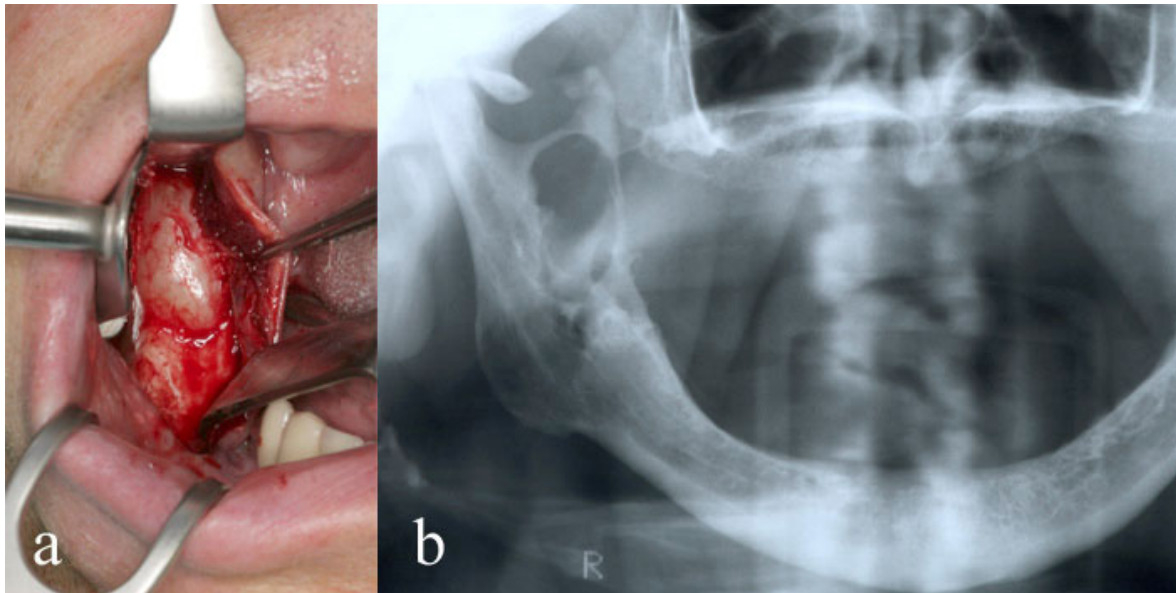


Abbildung 1: Beispiel für einen KZOT im rechten aufsteigenden Ast

a: operative Darstellung des zystischen Defekts

b: Orthopantomogramm (OPG): Aufhellung im aufsteigenden Ast, bogig begrenzt

Röntgenologisch imponiert der Tumor als kleinere rundliche oder größere, meist scharf begrenzte Läsion mit sklerosierten, oft gewellten Rändern. Häufig hat er eine mehrkammrige Struktur und Seifenblasenform [Philipsen 2005] (vgl. auch Abb. 1b). Die differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen zystischen Läsionen der Kiefer und zu Ameloblastomen ist röntgenologisch schwer und vor allem in der Maxilla können Überlagerungen mit natürlichen Hohlräumen, wie Kiefer- und Nasenhöhlen, auftreten [Stoelinga 2001]. In solchen Fällen oder bei Verdacht auf Nervnähe der Läsion oder Kortikalisdurchbruch kann ein Computer- oder Volumetomogramm sinnvoll sein. Ein MRT soll die differentialdiagnostische Abgrenzung zum Ameloblastom ermöglichen [Minami et al. 1996, Palacios et al. 2004, Konouchi et al. 2006].

1.1.3 Histologie

In der Mikroskopie zeichnet sich der Tumor durch ein regelmäßiges, dünnes, gewöhnlich nicht über 5-6 Zellschichten messendes Epithel aus. In der neuen WHO-Klassifikation wird nur die parakeratinisierte Form als KZOT anerkannt, die orthokeratinisierte Variante bleibt unerwähnt. Die Basalzellschicht ist gut sichtbar, aus kubischen bis säulenförmigen Zellen mit basophilen Kernen, die palisadenförmig angeordnet sind. Es schließt sich eine dünne Spinalzellschicht an, die häufig durch intrazelluläre Ödeme gekennzeichnet ist. Zum Zystenlumen hin findet sich auf dem Epithel eine wellige Parakeratinschicht (siehe Abb. 2a und b). Die Zystenhöhle selbst ist meist mit desquamiertem Keratin gefüllt.

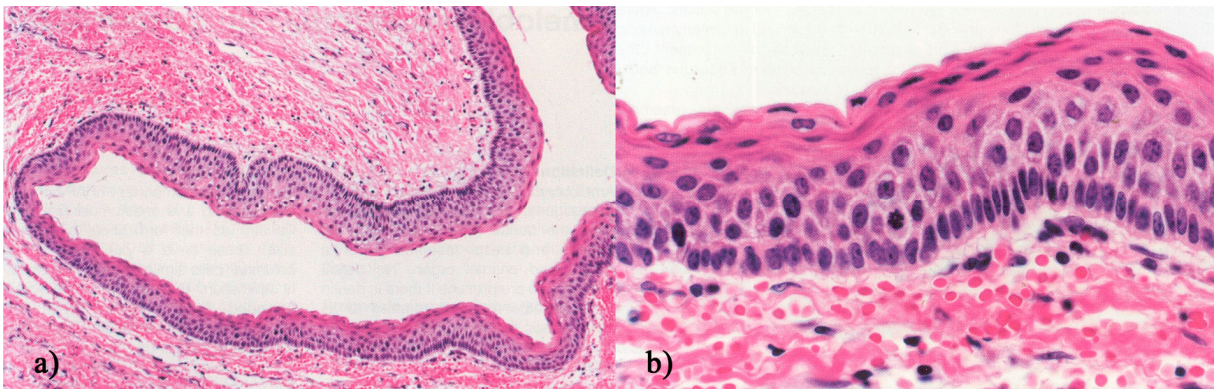


Abbildung 2: Gewebeschnitt eines KZOT, HE-Färbung [Philipsen 2005]

a: Zystenepithel mit charakteristischer Parakeratinschicht an der Oberfläche

b: typischer Aufbau eines KZOT-Epithels: 5-8 Zellschichten messend, mit palisadenförmig angeordneten Basalzellen

Durch entzündliche Veränderungen geht das typische histologische Bild verloren. Es verwandelt sich in ein mehrschichtiges, nicht verhorntes Epithel mit

Pseudopapillarkörpern, was die Differenzialdiagnose zu anderen zystischen Läsionen des Kiefers erschwert [Stoelinga 2003].

Typisch für KZOT ist die Bildung von Tochter- oder Satellitenzysten im subepithelialen Bindegewebe. Diese scheinen bei GG-assoziierten KZOT häufiger zu sein [Woolgar et al 1987], womit auch dessen höhere Rezidivneigung erklärt werden kann. Allerdings gibt es auch immunhistochemische Befunde, die auf eine allgemein höhere Aggressivität Syndrom-assoziiertes KZOT hindeuten [Lo Muzio et al 1999].

Sowohl in den parabasalen als auch in den suprabasalen Zellschichten der KZOT finden sich Mitosen, mitunter auch epitheliale Dysplasien (vgl. Abb. 2b) [Brannon 1977, Nielsen et al. 1986, MacLeod and Soames 1988, Philipsen 2005]. Sogar maligne Transformationen zum Plattenepithelkarzinom wurden beschrieben [Hennis et al. 1991, Minic 1992, Anand et al. 1994], das Risiko ist allerdings gering.

1.2 Ameloblastome

1.2.1 Allgemeine Charakterisierung

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen zum KZOT sind die Ameloblastome.

Der Begriff des Ameloblastoms wurde 1934 von Churchill und Ivy eingeführt [Ivy 1968], Beschreibungen unter anderem Namen gibt es aber schon aus dem 19. Jahrhundert, unter anderem von Broca 1868 [Reichert et al. 1995].

Seitdem wurde eine große Zahl von Fallberichten und Studien über diesen häufigsten odontogenen Tumor [Shear 2003] veröffentlicht. Reichart fasst 1995 einen Teil davon in einem umfangreichen Review zusammen: Darin beschreibt er einige signifikante klinische Merkmale des Ameloblastoms, wie ein mittleres Erkrankungsalter von 35,9 Jahren, eine Geschlechtsverteilung von 1,14:1 (m:w) sowie harte Knochenaufreibungen als das meist geschilderte Symptom [Reichert et al. 1995].

Bereits 1996 sieht es Gardner als notwendig an, Ameloblastome in drei klinisch-pathologisch unterschiedliche Typen einzuteilen [Gardner 1996]. Die WHO-Klassifikation von 2005 vollzieht diesen Schritt und beschreibt die Ameloblastome folglich nicht mehr als einzelne Entität sondern definiert vier Hauptgruppen: das solid/multizystische, das desmoplastische (das Gardner 1996 noch als relativ unbedeutende rein histologische Variante des intraossären, soliden Ameloblastoms sieht), das weniger aggressive unizystische und das nur im Weichgewebe lokalisierte periphere Ameloblastom [Gardner et al. 2005].

1.2.2 Ätiologie und klinisches Verhalten

Alle Ameloblastome haben ihren Ursprung in Überresten des schmelzbildenden Epithels: Möglich ist eine Entstehung direkt aus dem zahnbildenden Apparat, aus Resten der Dentallamina, aus einer odontogenen Zyste, oder ausgehend von versprengten ameloblastischen Epithelien in der oralen Mucosa [Ghandhi et al. 2006].

Sie sind durch ein langsames, schmerzloses, lokal invasives Wachstum, symptomarme Erscheinung und - wie die KZOT - durch ein häufiges Vorkommen in der Mandibula, vor allem in der Molaren- und Kieferwinkelregion, gekennzeichnet.

Eine maligne Transformation ist wie bei den KZOT möglich, aber ebenfalls sehr selten [Gardner et al. 2005].

1.2.3 Histologische Subtypen

Aufgrund der zum Teil stark unterschiedlichen Charakteristika muss man die vier Typen klinisch und histologisch getrennt betrachten:

1.2.3.1 Solides/Multizystisches Ameloblastom

Der solid/multizystische Typ findet sich zu 80% in der Mandibula mit Prädilektion der Molarenregion und des Kieferwinkels. Größere solide Ameloblastome imponieren als Schwellung (siehe Abb. 3a), selten sind sie mit Schmerzen oder Parästhesien verbunden.

Radiologisch findet sich eine ein- oder mehrzystische Aufhellung oft mit gewellten Rändern (siehe Abb. 3b). Eine Verbindung mit retinierten Zähnen, meist dritten Molaren, sowie die Resorption benachbarter Wurzeln ist häufig [Gardner et al. 2005].

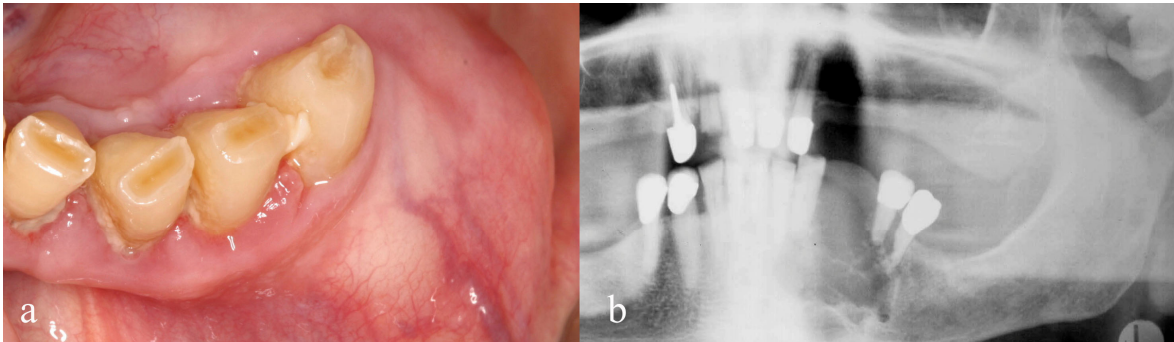


Abbildung 3: Ameloblastom im Unterkiefer links

a: klinische Darstellung: deutliche Vorwölbung des Kieferkammes Regio 33/34

b: Ausschnitt aus einem Orthopantomogramm: wolkige Aufhellung in Regio 33, benachbarte Zähne sind gekippt, ihre Wurzeln anresorbiert

Histologisch tritt das solid/multizystische Ameloblastom als solider, infiltrierender Tumor auf, der häufig eine zystische Degeneration zeigt. Es werden zwei verschiedene histologische Bilder unterschieden:

Beim follikulären Muster ordnet sich das odontogene Epithel inselförmig im fibrösen, kollagenen Stroma an. Im Zentrum der Inseln kommt es durch ein interzelluläres Ödem zur Separierung der einzelnen Zellen und somit zur Ausbildung eines sternförmigen Netzwerks, ähnlich dem sternförmigen Retikulum des schmelzbildenden Areals. Weitere Separierung führt zur Bildung konfluierender Zysten. Die peripheren Zellen differenzieren kubisch bis hochzylindrisch, sind pallisadenartig aufgestellt und haben fern der Basalmembran lokalisierte Kerne (siehe Abb. 4).

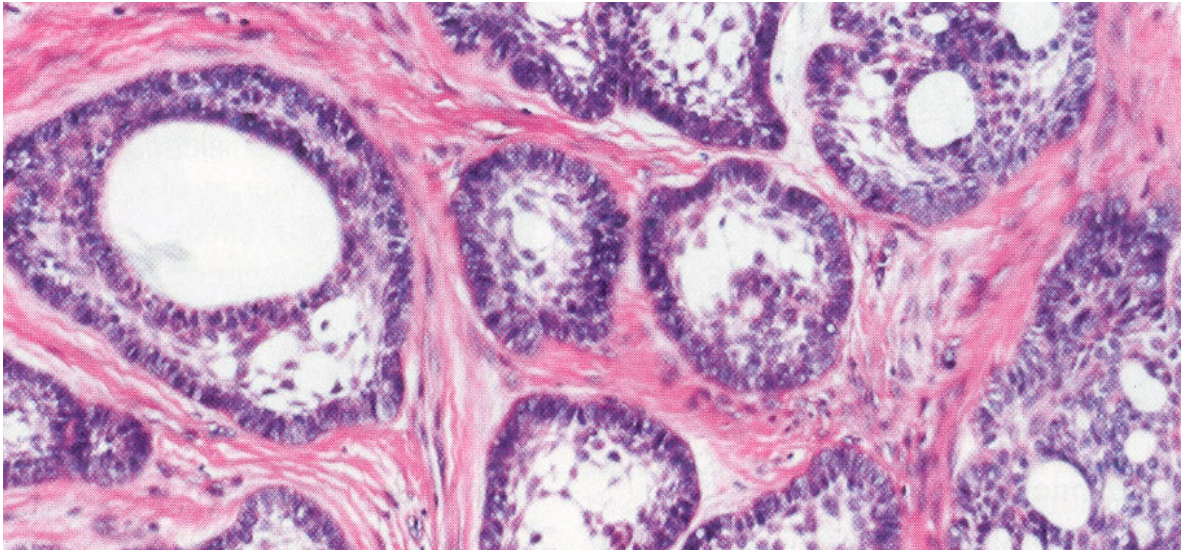


Abbildung 4: Gewebeschnitt eines soliden Ameloblastoms mit follikulärem Muster (HE-Färbung): inselförmig angeordnetes odontogenes Epithel mit zystischen Formationen im Inselinneren und pallisadenförmig angeordneten Zellen im Randbereich [Gardner 2005]

Das plexiforme Muster zeigt charakteristische strangförmige Epithelansammlungen in feinem, kollagenem Stroma. Es finden sich ebenfalls sternförmige, retikulum-ähnliche Formationen (siehe Abb. 5). Im Gegensatz zum follikulären Muster ist eine zystische Anordnung selten [Gnepp 2001].

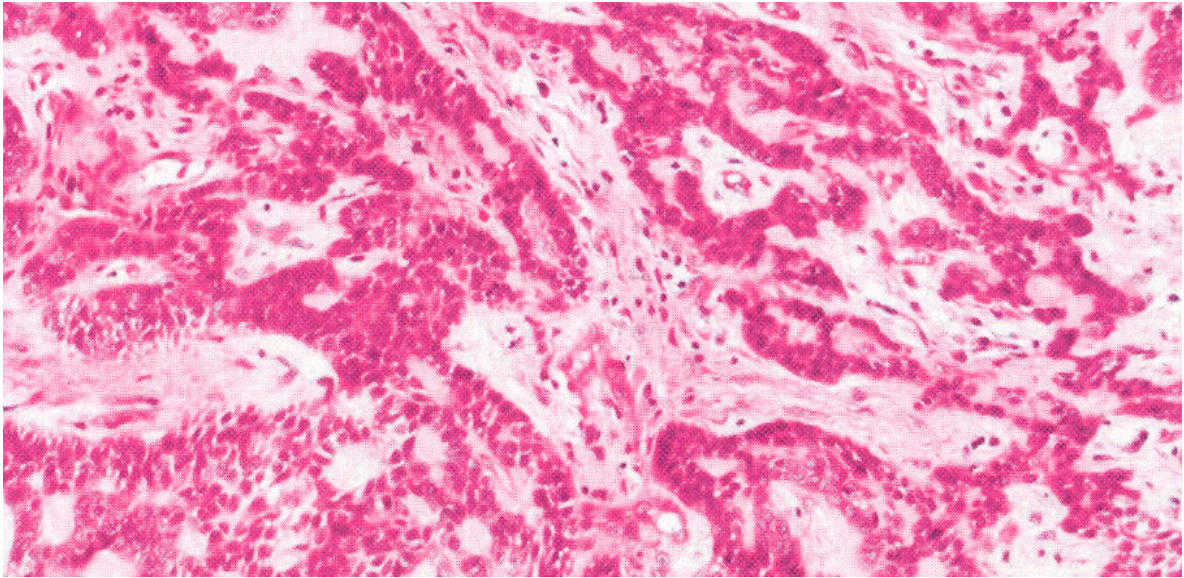


Abbildung 5: Gewebeschnitt eines soliden Ameloblastoms mit plexiformem Muster (HE-Färbung): strangförmige Anordnung der Epithelzellen im fibrösen Stroma [Gardner 2005]

1.2.3.2 Desmoplastisches Ameloblastom

Das desmoplastische Ameloblastom wurde erstmals von Eversole et al 1984 beschrieben. Diese seltene Variante ist histologisch durch extensive Desmoplasien mit kleinen Inseln und Strängen odontogenen Epithels charakterisiert (siehe Abb. 6).

Zystische Formationen innerhalb der Epithelinseln sind üblich. Es finden sich einige klinische und radiologische Unterschiede zu anderen Ameloblastomvarianten: vor allem tritt es häufiger in den anterioren Regionen beider Kiefer auf; radiologisch erscheint es als weniger klar begrenzte, teils opake, teils transluzente Läsion. Von Rezidiven wird seltener berichtet als bei anderen Ameloblastomtypen [Kishino et al. 2001, Gnepp 2001, Hong et al. 2007].

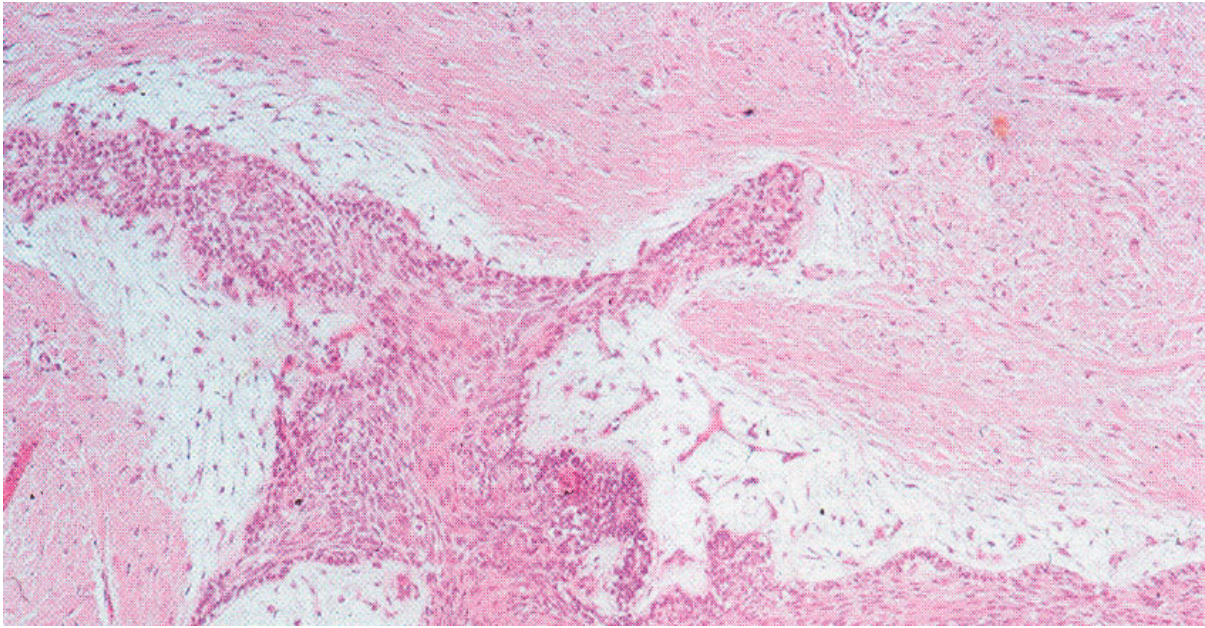


Abbildung 6: Gewebeschnitt eines desmoplastischen Ameloblastoms (HE-Färbung): unregelmäßige Epithelinseln, dünne Bindegewebszone und desmoplastisches Stroma [Gardner 2005]

1.2.3.3 Unizystisches Ameloblastom

Das unizystische Ameloblastom macht ca. 6% aller Ameloblastome aus. Makroskopisch und röntgenologisch findet sich eine einzelne zystische Struktur, die die Differentialdiagnose zu dentalen Zysten erschwert. Das Tumorstroma selbst gleicht histologisch dem Struktur von soliden Ameloblastomen (vgl. Abb 7b). Es werden allerdings luminale, intraluminale und intramurale Ausprägungen unterschieden, je nachdem ob sich das Tumorstroma auf den Zystenrand beschränkt oder das Zystenlumen beziehungsweise die bindegewebige Kapsel infiltriert (vgl. Abb. 7a). Daraus folgt ein unterschiedliches Rezidivrisiko, sowie folglich die Notwendigkeit eines mehr oder weniger radikalen therapeutischen Vorgehens.[Gardner et al. 2005] Die Rezidivrate unizystischer

Ameloblastome nach Enukleation oder Kürettage liegt mit 15% bedeutend niedriger als bei vergleichbarer Behandlung solider Ameloblastome [Gardner 1996].

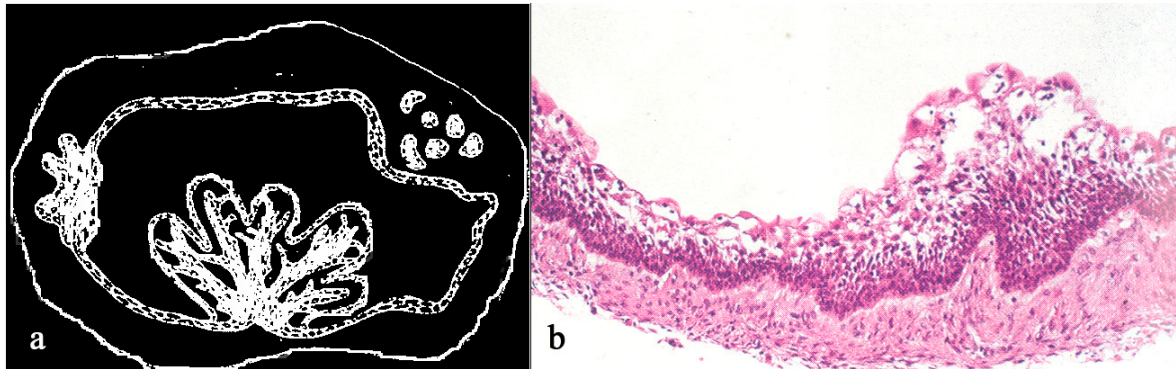


Abbildung 7: unizystisches Ameloblastom

a: Schema der drei verschiedenen histologischen Typen des unizystischen Ameloblastoms: links luminaler, Mitte intraluminaler, rechts oben intramuraler Typ

b: Gewebeschnitt eines unizystischen Ameloblastoms vom luminalen Typ (HE-Färbung): ameloblastisches Epithel in der Zystenwand [Gardner 2005]

1.2.3.4 Peripheres/Extraossäres Ameloblastom

Extraossäre Ameloblastome gehen, wie andere extraossäre odontogene Tumoren, von versprengten Dentallaminabestandteilen in der Mucosa oder aber von pluripotenten Basalmembranzellen des Oberflächenepithels aus. Die meisten peripheren Ameloblastome erscheinen als feste Schwellung mit normal gefärbter Mucosaoberfläche, hin und wieder finden sich aber auch erythematöse oder papilläre Veränderungen [Gnepp 2001, Philipsen et al. 2001].

Es bestehen einige klinische Unterschiede zu intraossären Ameloblastomen: Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 51 Jahren etwas höher, die Tumoren zeigen eine Präferenz für die anteriore Region der Mandibula und es können in der Regel keine oder kaum radiologische Veränderungen festgestellt werden. Histologisch treten follikuläre, plexiforme, aber auch die intraossär selteneren akanthomatösen Muster auf. Periphere Ameloblastome zeigen ein weniger aggressives Wachstum und dadurch auch eine geringere Rezidivrate [Gnepp 2001, Philipsen et al. 2001]. Dafür werden zwei Gründe genannt: zum einen wird das extraossäre Ameloblastom dank seines Wachstums in der Gingiva früher bemerkt und behandelt – intraossären Typen dagegen wachsen häufig jahrelang unbemerkt. Zum anderen verhindert die Kortikalis, die auch das Wachstum intraossärer Ameloblastome begrenzt, eine frühe Knocheninvasion von außen. Zusätzlich scheint das fibröse Bindegewebe der Gingiva der Ausbreitung des Tumors mehr Widerstand zu bieten als das lockere intraossäre Bindegewebe des spongiösen Knochens [Gardner 1996].

1.3 Fragestellung

In klinischem Verhalten und röntgenologischem Erscheinungsbild sind KZOT und Ameloblastome wie oben ausgeführt kaum zu unterscheiden. Beide sind zwar benigne Tumoren, weisen aber ein lokal invasiv-aggressives Wachstum auf. Auch werden ihnen sehr ähnlich hohe Rezidivraten von bis zu über 50% zugeschrieben [Nakamura et al. 2001, Junquera et al. 2003, Pogrel and Jordan 2004].

Die vorliegende retrospektive klinisch-pathologische Studie soll deshalb

1. das Rezidivverhalten der beiden Entitäten in Relation zur Therapie untersuchen und
2. ihr aggressives Potential mit dem Nachweis von Regulatoren der Proliferation und Apoptose - Cyclin D1, p16, Cox-2 - sowie von migrationsassoziierten Matrixmolekülen - Laminin-5, Tenascin-C, Kollagen IV - korrelieren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientengut, klinische Untersuchung und Auswertung

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde mittels einer Stichwortsuche in der Datenbank der Pathologie des Universitätsklinikums Regensburg gewonnen. Ausgewählt wurden alle Patienten mit histologisch diagnostiziertem KZOT beziehungsweise Ameloblastom und ausreichender klinischer Datenlage. Untersucht wurden 103 Patienten, 88 mit KZOT, davon 2 mit Gorlin-Goltz-Syndrom, 15 mit Ameloblastomen, die zwischen 1984 und 2006 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Regensburg behandelt wurden. 6 der 86 Patienten mit sporadischem KZOT und 5 der Ameloblastom-Patienten waren alio loco vorbehandelt.

Bei jedem Patienten wurden epidemiologische sowie klinische und therapeutische Daten erfasst. Aufgenommen wurden hierbei:

- Alter bei der ersten Vorstellung
- Geschlecht
- Lokalisation des Defektes
- Symptome
- Behandlungsverlauf und Therapieverfahren
- Komplikationen nach der OP
- Rezidive

Aus vorliegenden präoperativen Orthopantomogrammen wurde der maximale Durchmesser des Defektes bestimmt sowie Aussagen über Begrenzung, allgemeine Beschaffenheit des Defektes und eventuelle Verbindung mit retinierten Zähnen getroffen.

2.2 Immunhistochemie

2.2.1 Proben

70 KZOT und 15 Ameloblastome wurden zusätzlich immunhistochemisch untersucht. Die Proben bestanden alle aus in gepuffertem Formalin fixiertem, in Paraffin eingebettetem Routinematerial aus dem Archiv der Pathologie der Uniklinik Regensburg. Anhand von HE-Schnitten wurde vor der weiteren Bearbeitung der histologische Befund überprüft.

2.2.2 Multi-Gewebe-Block-Technik

Repräsentative Areale des ursprünglichen Paraffinblocks wurden anschließend gestanzt und die Gewebezyylinder in „Multi-Gewebe-Blöcken“ mit bis zu 24 Gewebeproben zusammengefasst (Micro-Array-Technik, vgl. Abb. 8) [Hsu et al. 2002, Milanes-Yearsley et al. 2002]. Da die Zystenmembranen in den Stufenschnitten der kleinen Stanzzyylinder im Durchmesser abnehmen können, mussten im Einzelfall zur Gewinnung reproduzierbarer Aussagen die Reaktionen am Ausgangsblock wiederholt werden (siehe Abb. 9).

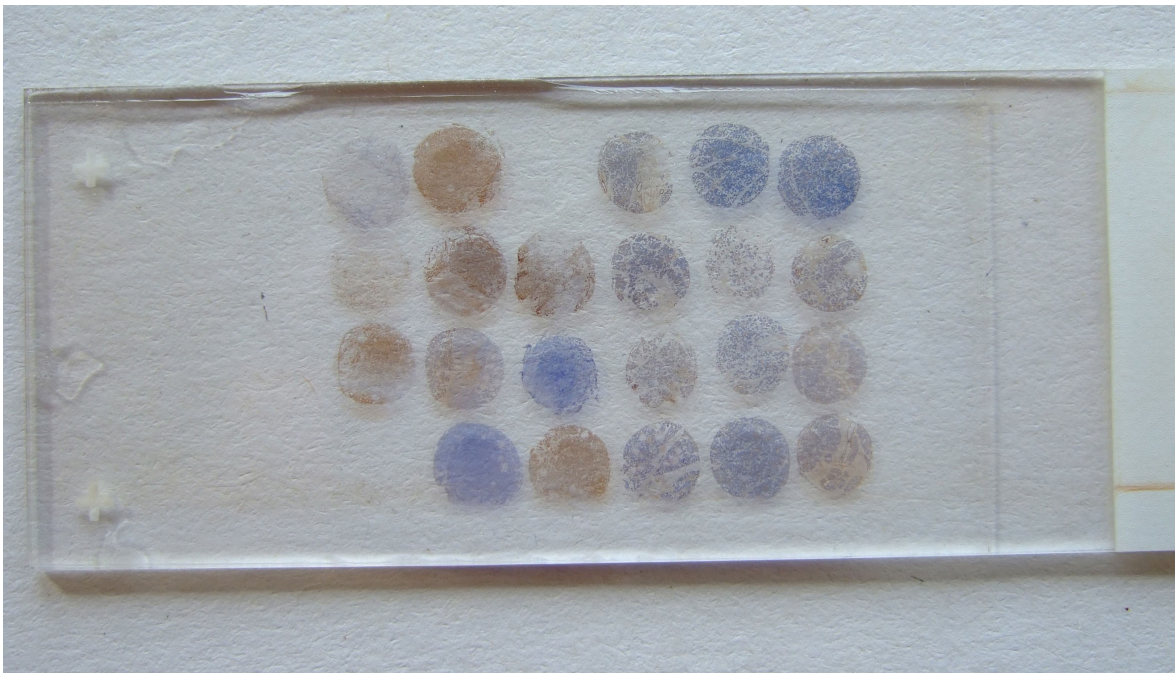


Abbildung 8: Beispiel für einen Multigewebeblock

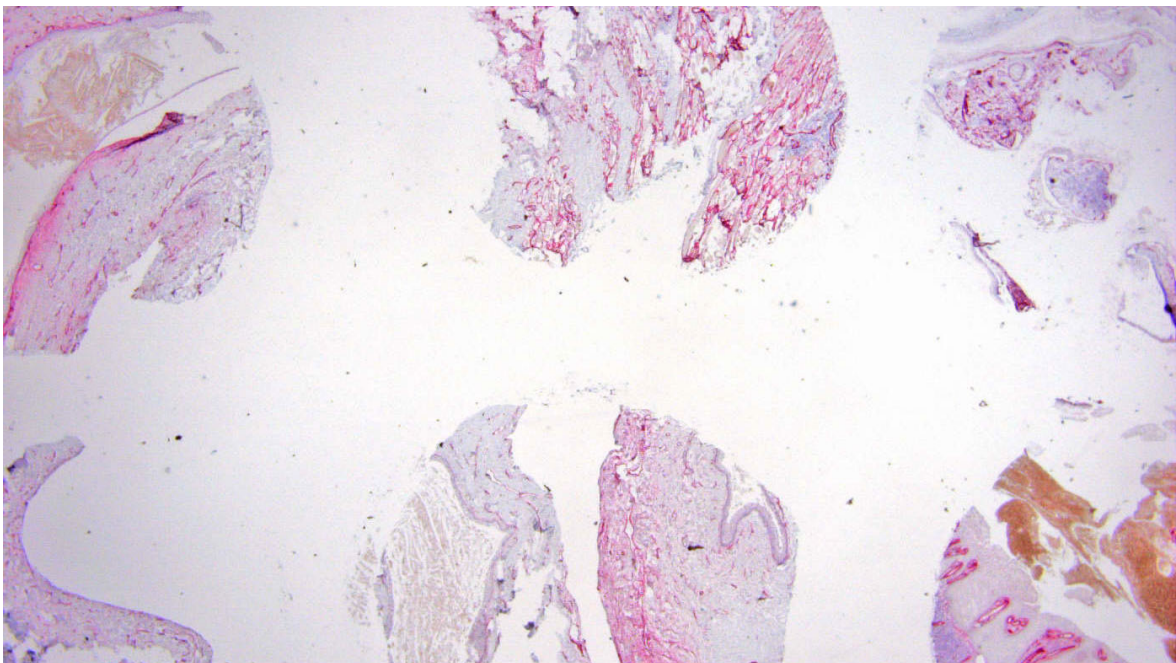


Abbildung 9: Ausschnitt aus einem Multi-Gewebe-Block: teilweise fehlen wegen des kleinen Durchmessers der Stanzen auswertbare Zystenmembranen

2.2.3 Antikörper und Färbemethoden

Die primären Antikörper der immunhistochemischen Untersuchungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Antikörper	Klon	Klasse	Hersteller	Verdünnung	Vorbehandlung
Kollagen IV	CIV 22	IgG1	DakoCymation	1 :50	Proteinase-K Verdau und Target Retrieval solution pH 6,1
Laminin-5	D4B5	IgG1	Chemicon	1:50	Proteinase-K Verdau
Tenascin-C	T2H5	IgG1	LabVision	1:50	1mM EDTA pH 8
Cyclin D1	SP4	IgG	DCS	1:25	Citratpuffer pH6
p16	JC8	IgG2a	quartett	-	Citratpuffer pH6
Cox-2	CX-294	IgG1	DakoCymation	1:50	Target Retrieval solution, pH 9

Tabelle 2: Übersicht über die primären Antikörper

Nach der hitzeinduzierten Epitopdemaskierung im jeweiligen Puffer und/oder durch Proteinase-Verdau bei 37°C (bei Laminin-5 und Kollagen IV) erfolgte die Färbung und Antikörperdetektion mittels eines zum jeweiligen Antikörper passenden Detektions-Kits:

- EnVision[®]+Dual Link System-HRP Detection Kit (DakoCymation) für Laminin-5, Tenascin-C, Kollagen IV und Cyclin D1
- Novolink Detection System (Novocastra) für Cox-2
- iView (Ventana) für p16

Die Färbungen mit Laminin-5, Tenascin-C, Cyclin D1, Cox-2 und Kollagen IV erfolgten per Hand im Labor der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. p16 wurde im Institut für Pathologie am Färbeautomaten, Prozedur iVIEW DAB Paraffin verarbeitet.

(genaue Färbeprotokolle siehe Anhang)

2.2.4 Auswertung

Bei der immunhistochemischen Analyse wurde die Zahl der markierten Zellen beziehungsweise, bei den Basalmembranproteinen Laminin-5 und Tenascin-C, die Fläche und Intensität der Immunmarkierung semiquantitativ bewertet: Es wurden jeweils Kategorien 0-3 definiert.

Für die Zellzyklusassoziierten Proteine:

- 0: 0%
- 1: 1-20%
- 2: 20-50%
- 3: >50% der Plattenepithelzellen positiv

Für die Basalmembranproteine:

- 0: nicht nachweisbar
- 1: in der Basalmembran nachweisbar
- 2: in Basalmembran und Epithel herdförmig nachweisbar
- 3: in Basalmembran und Epithel flächig nachweisbar

2.2.5 Statistische Analyse

Die Signifikanz der immunhistochemischen Ergebnisse wurde mit dem χ^2 -Tests mit Hilfe von Microsoft Excel festgestellt. Dieser wird zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen eingesetzt und erlaubt die Unabhängigkeit zweier Merkmale zu bestimmen, in diesem Falle die Zugehörigkeit zu einer der beiden Entitäten (KZOT oder Ameloblastome) sowie zu einer der oben genannten Kategorien 0-3.

3 Ergebnisse

3.1 **Klinische Charakterisierung**

3.1.1 **Demographische Verteilung**

Während der 22-jährigen Beobachtungszeit wurden 94 sporadische KZOT bei 86 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 47 (14-80) Jahren behandelt, wobei die Erstmanifestation meist im Alter von 20-50 Jahren auftrat. Die Geschlechtsverteilung betrug m:w = 2:1. Die beiden GG-Syndrom-Patienten – einer männlich, einer weiblich – stellten sich das erste Mal mit 16 bzw. 27 Jahren in der Klinik vor.

Bei den 15 Ameloblastomen lag das Durchschnittsalter bei 41 (16-79) Jahren und die Geschlechtsverteilung bei m:w = 3:2.

Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung ist Tabelle 3 und Abbildung 10 zu entnehmen.

Patientenalter	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
KZOT	-	11	16	14	18	13	10	6
Ameloblastome	-	1	4	3	3	2	-	2

Tabelle 3: Alter der Patienten mit KZOT und Ameloblastomen bei Erstvorstellung

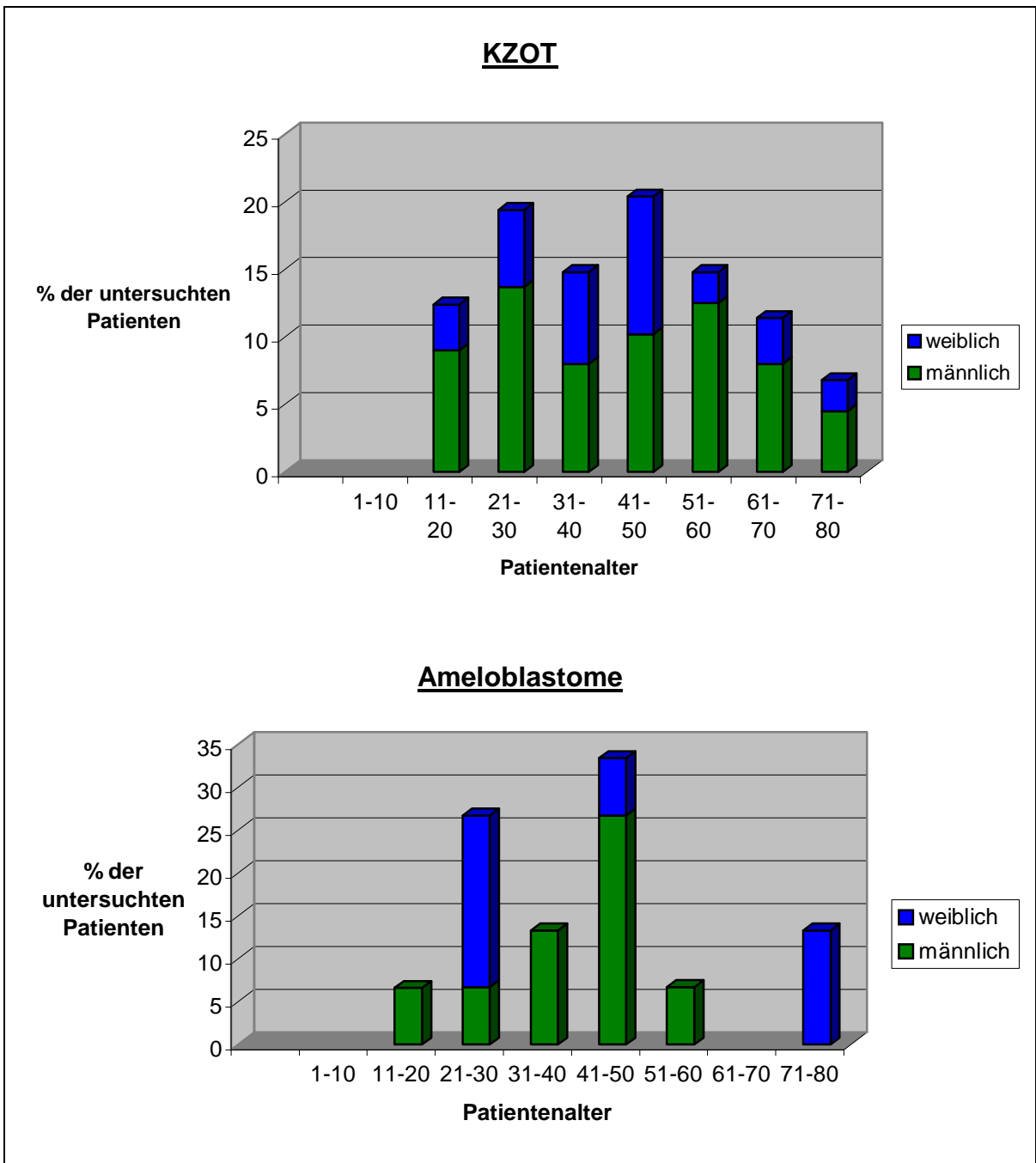


Abbildung 10: Patientenalter und Geschlechtsverteilung bei Erstvorstellung in Prozent

3.1.2 Klinische Symptome

Bei 53 KZOT-Patienten waren auffällige klinische Symptome angegeben, bei 17 war die Entdeckung der Läsion Nebenbefund einer röntgenologischen Routineuntersuchung, 17 machten keinerlei Angaben.

Die am häufigsten auftretenden Symptome waren: Abszess/Fistel/Pusentleerung (16), Schwellung (13), (Druck-)Schmerz (13) und avitale oder schmerzhafte Zähne (10). Bei zwei Patienten führte die große Läsionsausdehnung zur pathologischen Fraktur (vgl. Abb. 11).

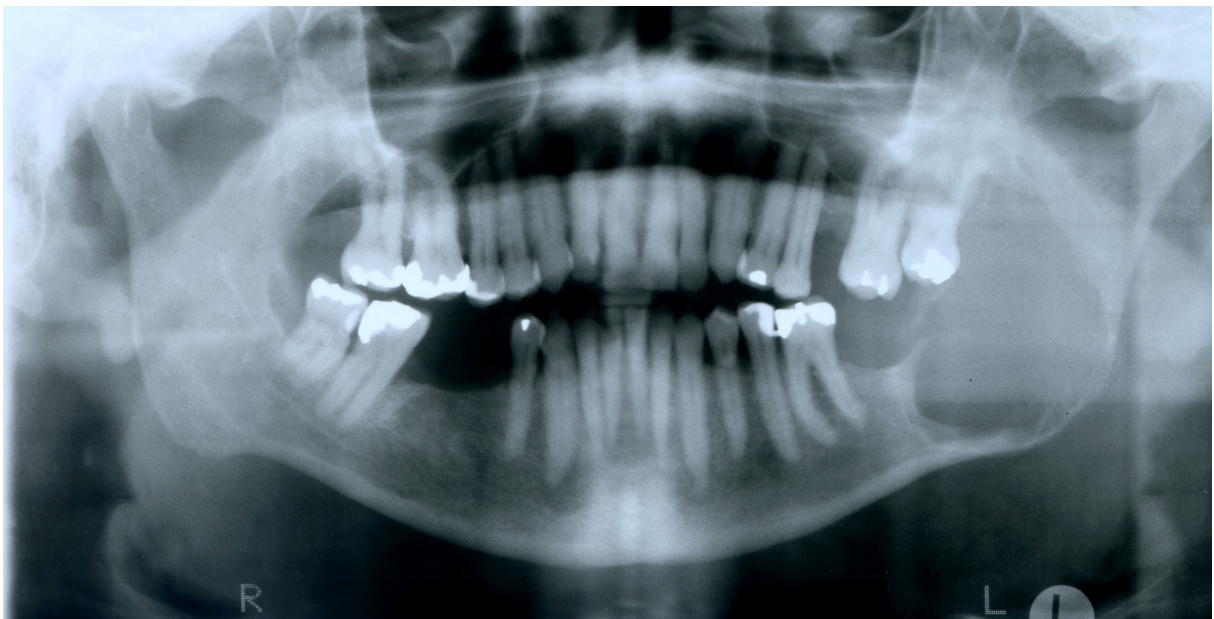


Abbildung 11: Orthopantomogramm eines großen KZOT mit pathologischer Fraktur und Durchbruch in die Weichgewebe im aufsteigenden Ast links

Bei den Ameloblastompatienten fanden sich bei allen bis auf zwei Angaben über klinische Symptome, die von einer häufig auftretenden Schwellung (6) über Zahnlockerung oder

Zahnschmerzen (5) bis zu selten auftretenden Druckschmerzen (1) oder Sensibilitätsstörungen (1) reichten.

3.1.3 Lokalisation

Die meisten Läsionen waren in der Mandibula mit Prädilektionsstelle in der Molarenregion lokalisiert: hier fanden sich 76 KZOT und 12 Ameloblastome, in der Maxilla 18 KZOT und 3 Ameloblastome (vgl. Abb. 12 und 13). Multiples Auftreten wurde ausschließlich bei 5 KZOT-Patienten beobachtet (3 Patienten mit 2 KZOT, 1 Patient mit 3 KZOT, 1 Patient mit 4 KZOT) (vgl. Abb. 12a).

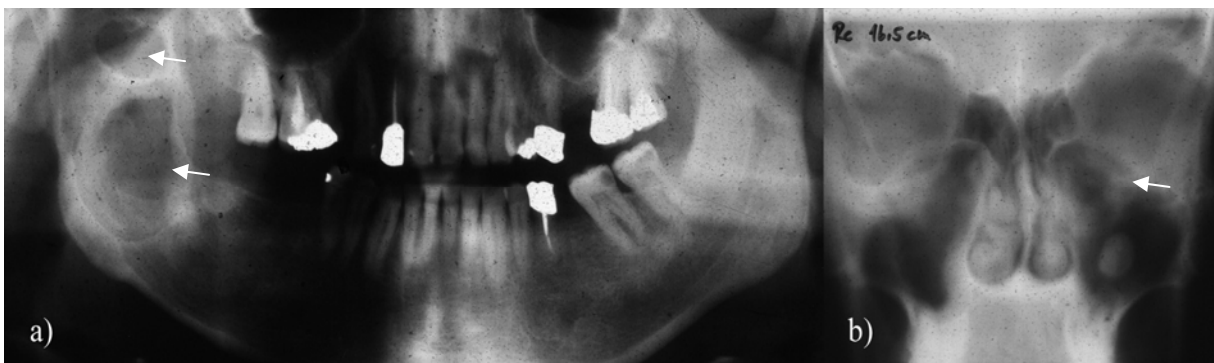


Abbildung 12:

a Orthopantomogramm: Beispiel für einen multiplen KZOT im aufsteigenden Ast rechts

b Nasennebenhöhlenaufnahme: KZOT mit Ausbreitung in die Kieferhöhle links

Von den KZOT in Verbindung mit Gorlin-Goltz-Syndrom waren 9 in der Mandibula (Molarenregion bis aufsteigender Ast) und 6 in der Maxilla lokalisiert, davon 3 mit Ausdehnung in die Kieferhöhle.

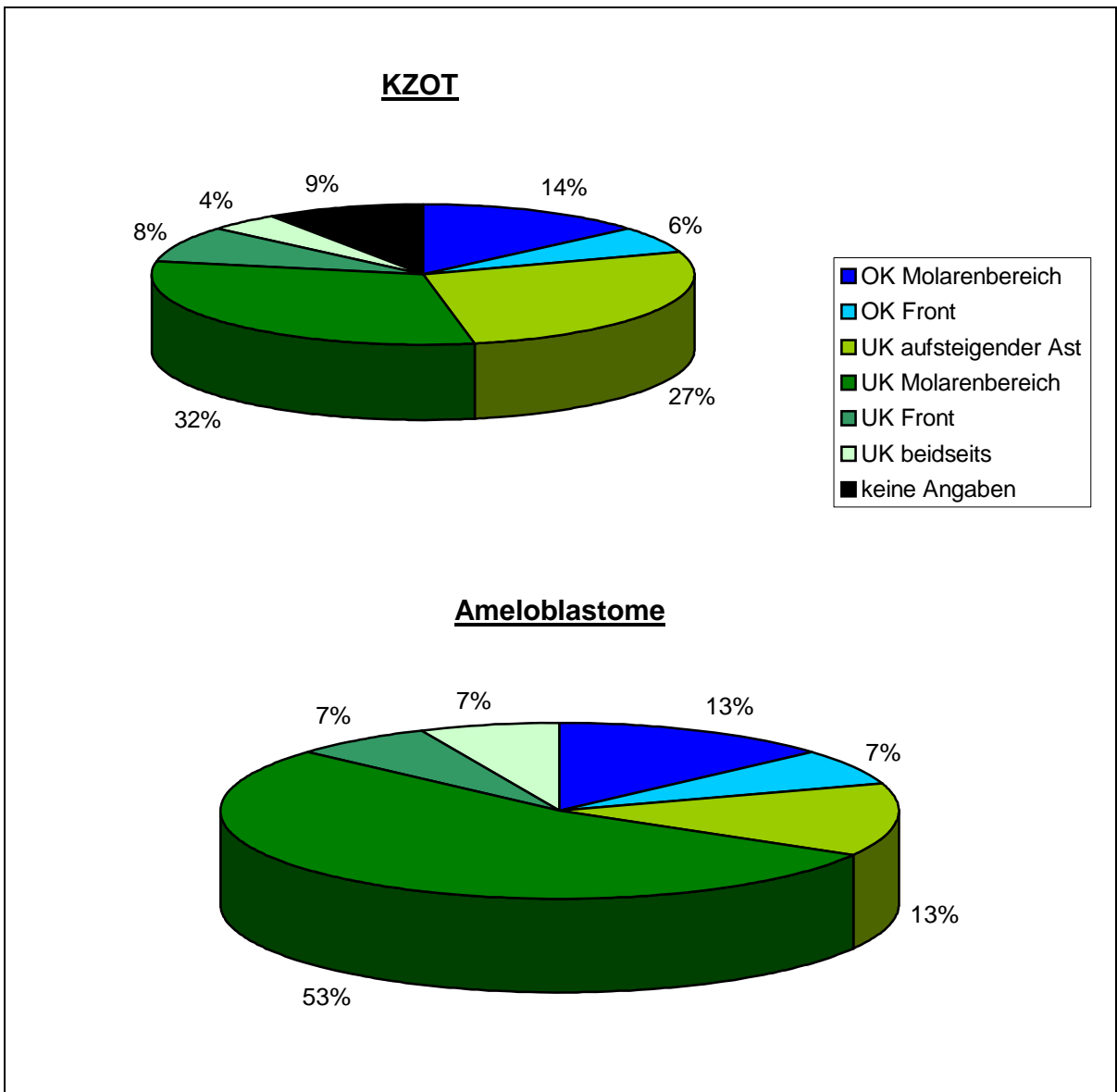


Abbildung 13: Darstellung der Verteilung von KZOT und Ameloblastomen im Kiefer

3.1.4 Größe/Ausdehnung

Aus den präoperativen Orthopantomogrammen geht hervor, dass ein Großteil der in Regensburg behandelten KZOT und Ameloblastome schon mit einer Größe von 1-4cm diagnostiziert und therapiert wurden. Größere Läsionen wurden nur wenige gefunden. Der größte KZOT hatte einen Durchmesser von 9,6cm und dehnte sich über den gesamten Unterkieferkörper aus. Das größte Ameloblastom erstreckte sich mit einer Größe von 6,4 cm von Regio 37 bis zur UK Front. (vgl. Abb. 14 und 15)



Abbildung 14: OPG: Ameloblastom mit großer Ausdehnung im Unterkiefer links. Betroffene Zähne zum Teil gekippt stehend.

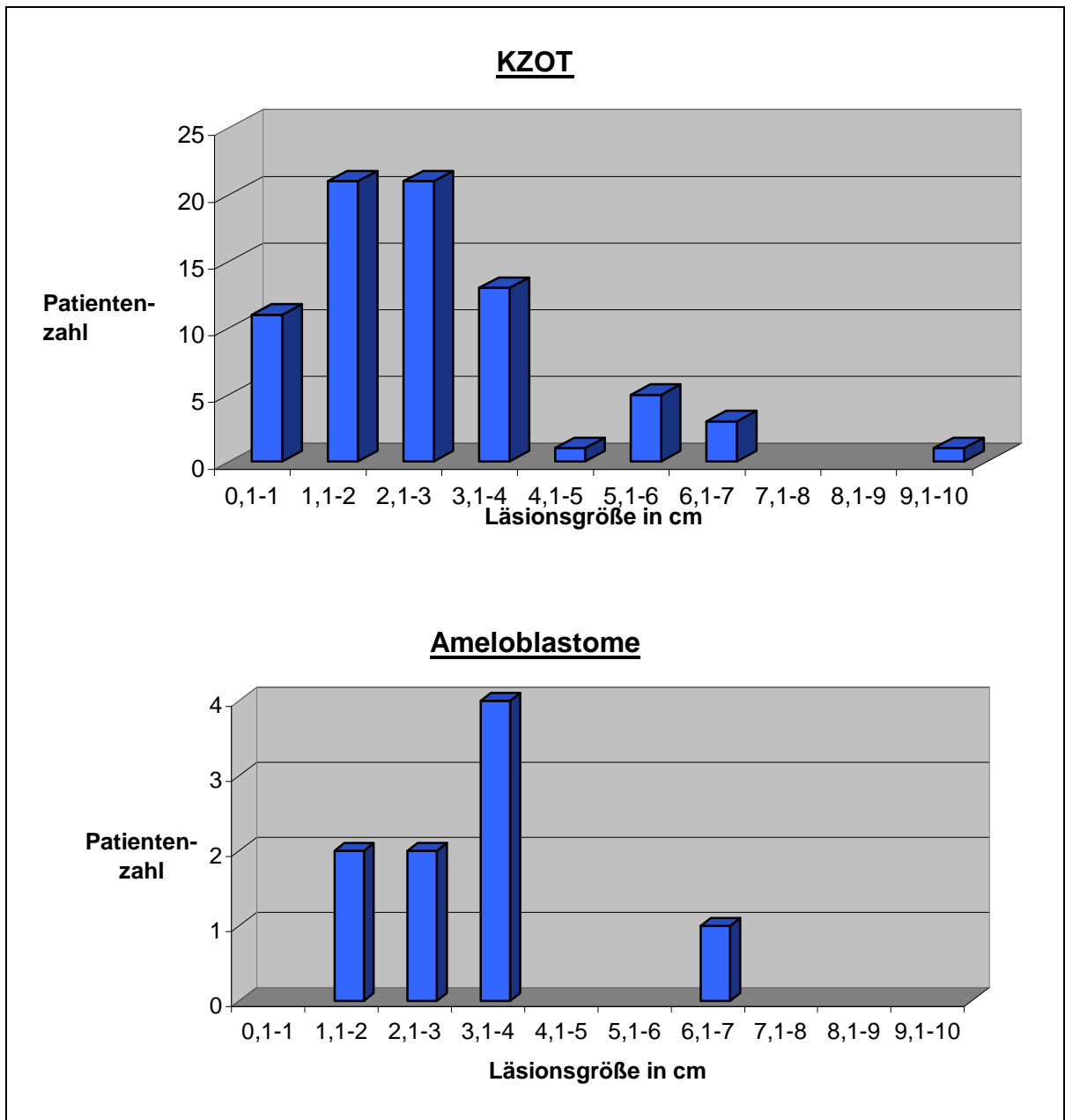


Abbildung 15: Verteilung der Läsionsgrößen von KZOT und Ameloblastomen in cm

3.1.5 Röntgenbefund

Außer der Größe der Läsion wurden vorhandenen Röntgenbilder noch im Hinblick auf Mehrkammrigkeit und Randbeschaffenheit betrachtet:

Bei 88 beurteilbaren präoperativen OPGs waren 55 KZOT und 3 Ameloblastome einkammrig (vgl. Abb. 16), 25 KZOT und 6 Ameloblastome mehrkammrig. (vgl. Abb. 17)

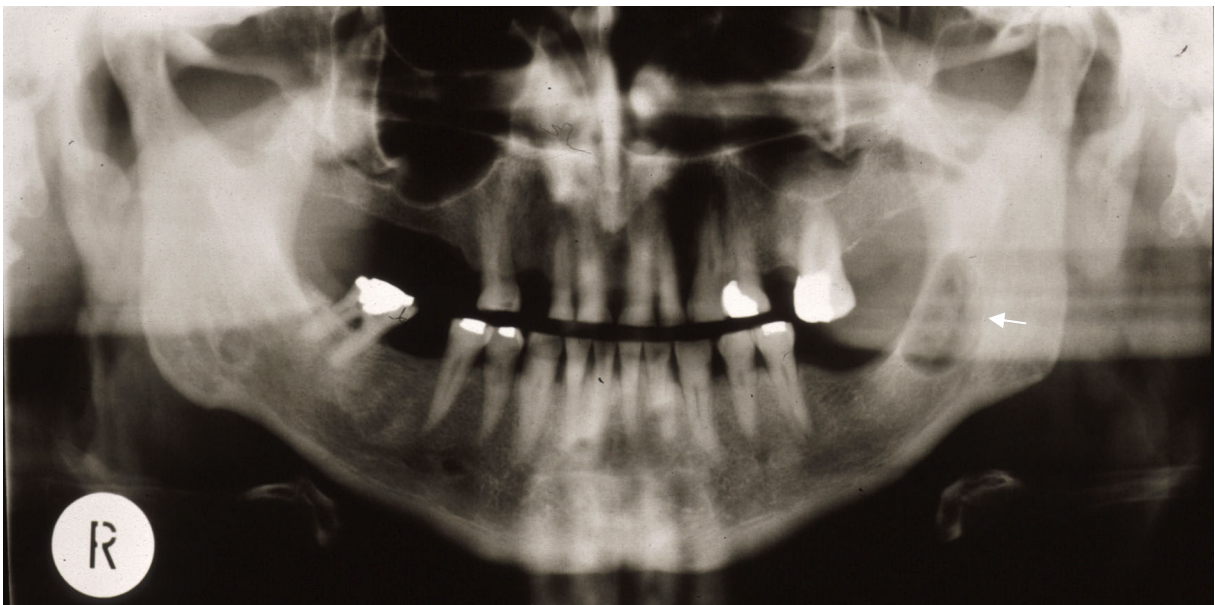


Abbildung 16: Orthopantomogramm: röntgenologische Darstellung eines einkammrigen KZOT im Kieferwinkel links mit durchgehend scharfer Begrenzung

70 KZOT hatten eine eindeutig scharfe Begrenzung während 10 teils oder insgesamt unscharf begrenzt erschienen. Von den Ameloblastomen waren 6 scharf, 3 teils unscharf begrenzt, 3 zeigten eine wolzig bis wabige Binnenstruktur. (vgl. Abb. 18 ff.)

16 KZOT und 3 Ameloblastome standen in direktem Zusammenhang mit einem retinierten Zahn (meist 8er). (vgl. Abb. 20)

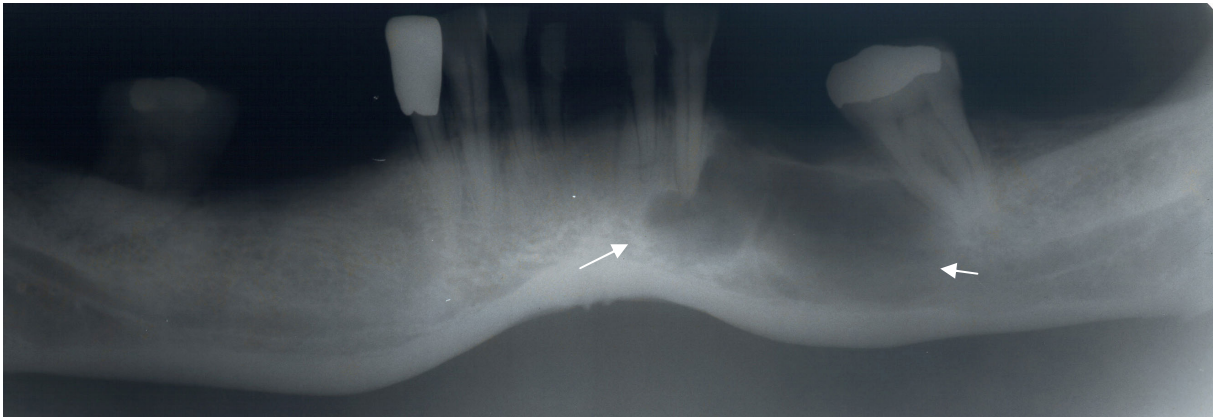


Abbildung 17: UK-Panoramamaufnahme: Darstellung eines KZOT im UK links, Prämolarenregion, mehrkammrige zystische Aufhellung, Zahn 37 ist durch den Tumor gekippt

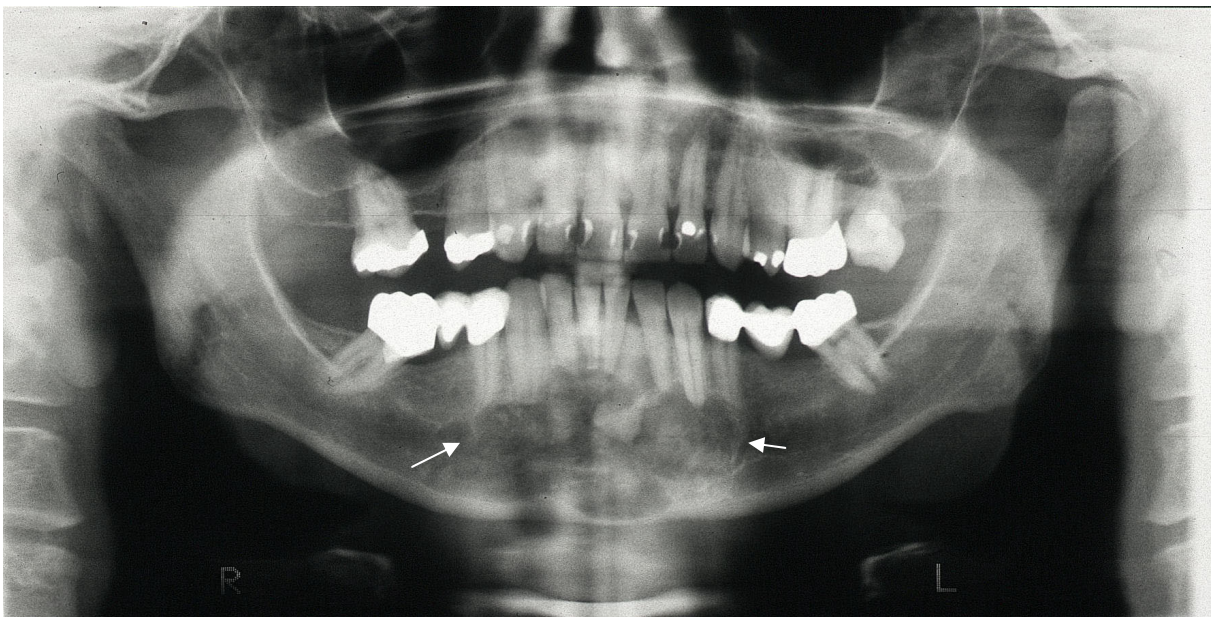


Abbildung 18: OPG: KZOT in der UK-Frontzahnregion, mehrkammriges, blasiges Erscheinungsbild, die unteren Frontzähne sind nach incisal verdrängt



Abbildung 19: OPG: Ameloblastom im UK links, wolkige Struktur, Wurzeln der Zähne 34-36 sind anresorbiert, persistierender Milchzahn 85

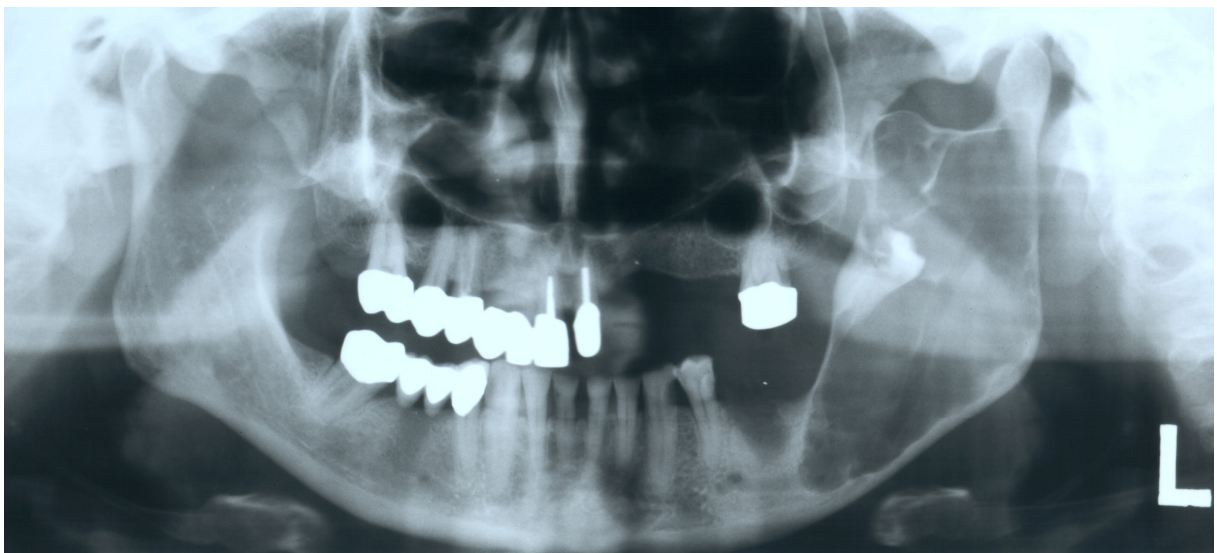


Abbildung 20: OPG: Darstellung eines KZOT im aufsteigenden Ast links. Besonders zu beachten ist der eingeschlossene retinierte Molar sowie die Seifenblasenstruktur des Tumors

3.1.6 Therapieverfahren

Die Therapieverfahren reichten von konservativer „Zystostomie“ bis zur radikalen Resektion des Defektes. Insgesamt wurden 6 KZOT nur „zystostomiert“, 79 KZOT und 5 Ameloblastome wurden enukleiert (siehe Abb. 21a und b). Dabei wurde bei 17 KZOT die Zystenhöhle zusätzlich mit einem scharfen Löffel kürettiert, bei 14 wurde sie im Sinne einer marginalen Ostektomie ausgefräst. Bei zwei KZOT wurde der Zystenbalg zur leichteren Enukleation unter Schutz des Nervus alveolaris inferior mit Carnoy'scher Lösung fixiert.

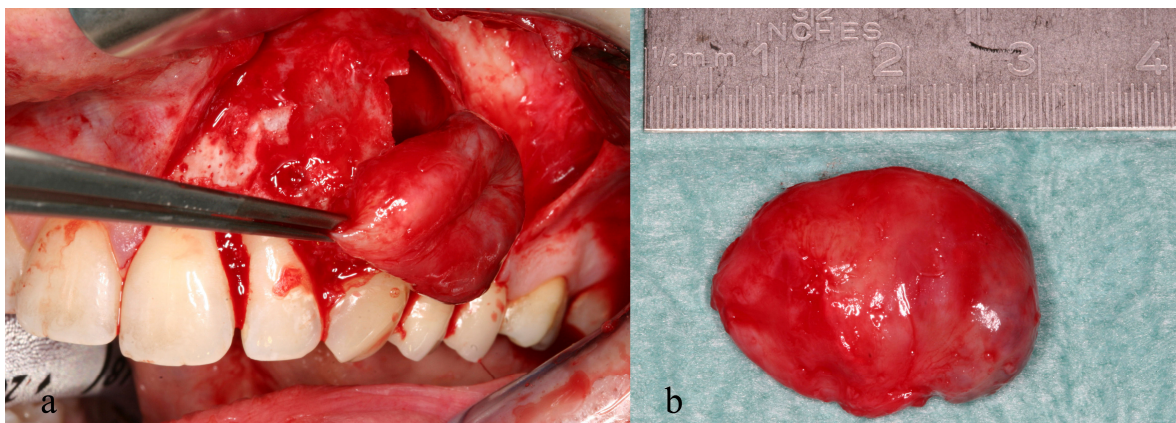


Abbildung 21:

a: intraoperative Aufnahme: Enukleation eines Ameloblastoms

b: Aufnahme des enukleierter Tumors, Größe ca. 2,5cm

11 KZOT und 10 Ameloblastome wurden reseziert (vgl. Abb. 22), wobei je nach Ausdehnung des Defektes eine kontinuieritätserhaltende Kastenresektion oder eine kontinuieritätsunterbrechende Resektion beziehungsweise Hemimandibulektomie durchgeführt wurde (vgl. auch Übersicht in Abb. 23).

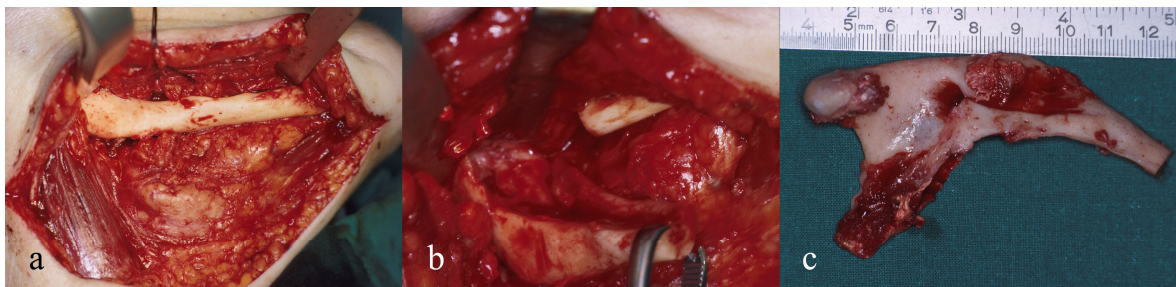


Abbildung 22: intraoperative Darstellung der Resektion eines KZOT mit großer Ausdehnung im aufsteigenden Ast rechts

a: Darstellung des zu resezierenden Abschnitts

b: nach der Resektion

c: UK-Teilresektat mit Exartikulation

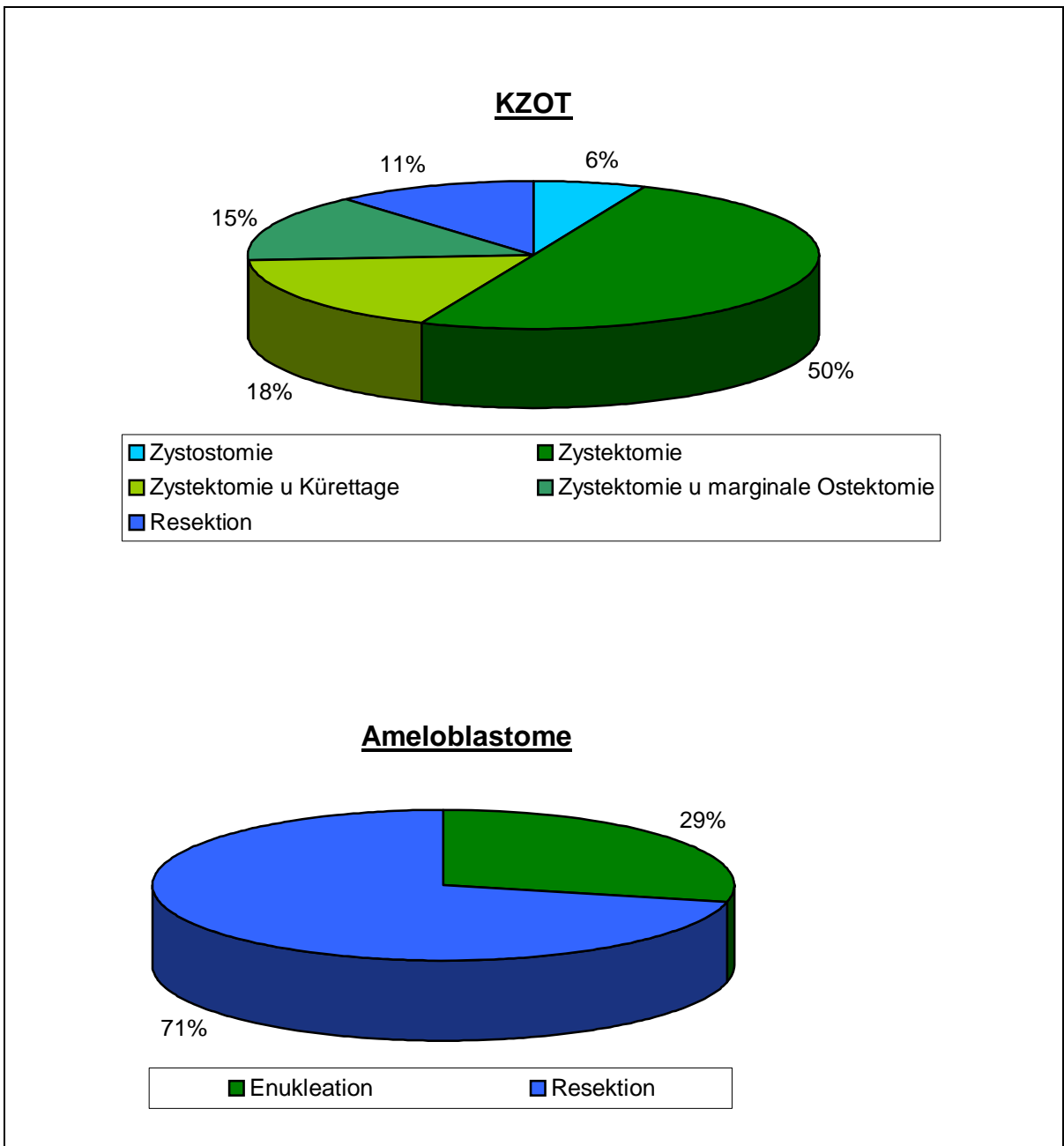


Abbildung 23: Übersicht über die gewählten Therapieverfahren in Prozent

3.1.7 Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten nach Resektionen deutlich häufiger auf, als bei konservativer Behandlung. Eine Zusammenfassung der häufigsten Komplikationen findet sich in Tabelle 4.

	Enukleation / Zystektomie [%]	Resektion [%]
Hypästhesie	19,3%	52,4%
Wunddehiszenz	7,2%	38,0%
Abszess/Fistel	4,8%	9,5%
Osteomyelitis	2,4%	14,3%
Path. Fraktur	1,2%	4,8%

Tabelle 4: Häufigste postoperative Komplikationen in Prozent (bezogen auf alle untersuchten Läsionen mit der jeweiligen Therapie, Mehrfachnennungen möglich)

Dabei war ein Großteil der Nervbeeinträchtigungen bald rückläufig. Lediglich bei 9 Patienten musste eine lang dauernde bzw. endgültige Nervläsion festgestellt werden.

3.1.8 Rezidive

Bei den KZOT ergab sich eine Rezidivrate von 11,7 % (7 Patienten mit einem Rezidiv, 4 Patienten mit 2 Rezidiven). Der Zeitraum zwischen erster Therapie und Diagnose eines Rezidivs betrug durchschnittlich 5,4 Jahre (0,9-20 Jahre). Die Meisten traten nach weniger als 7 Jahren auf, eines allerdings auch nach über 20 Jahren (vgl. Abb. 24).

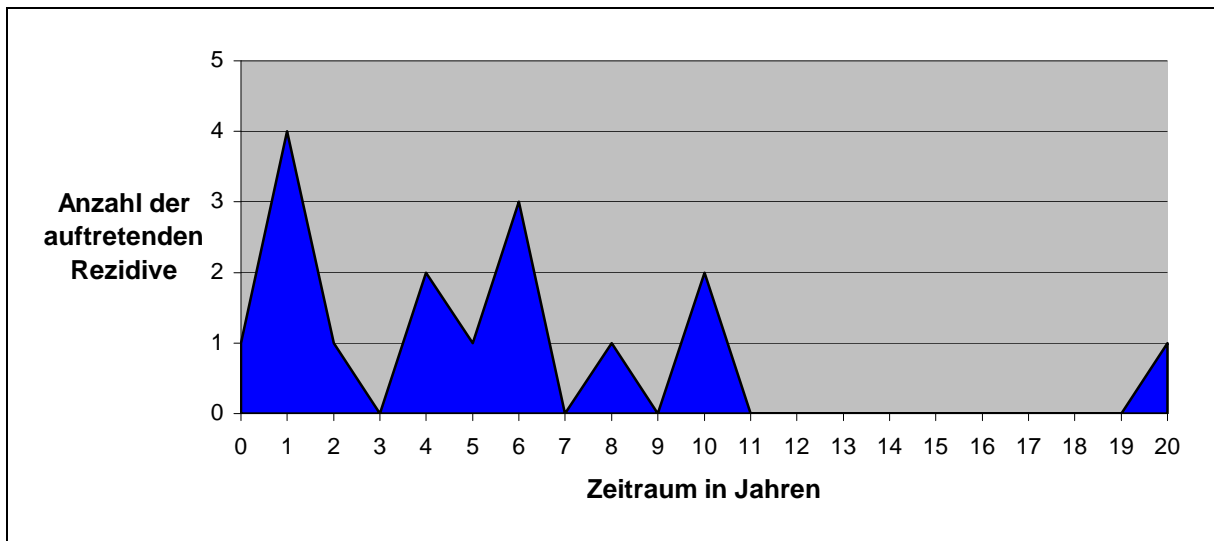


Abbildung 24: Zeitraum zwischen erster OP und Diagnose eines Rezidivs in Jahren

4 Rezidive wurden dabei nach „Zystostomie“ als vorhergehender Therapie, 6 nach Zystektomie, 3 nach Zystektomie und Kürettage und 2 nach Zystektomie und marginaler Ostektomie diagnostiziert (siehe Abb. 25):

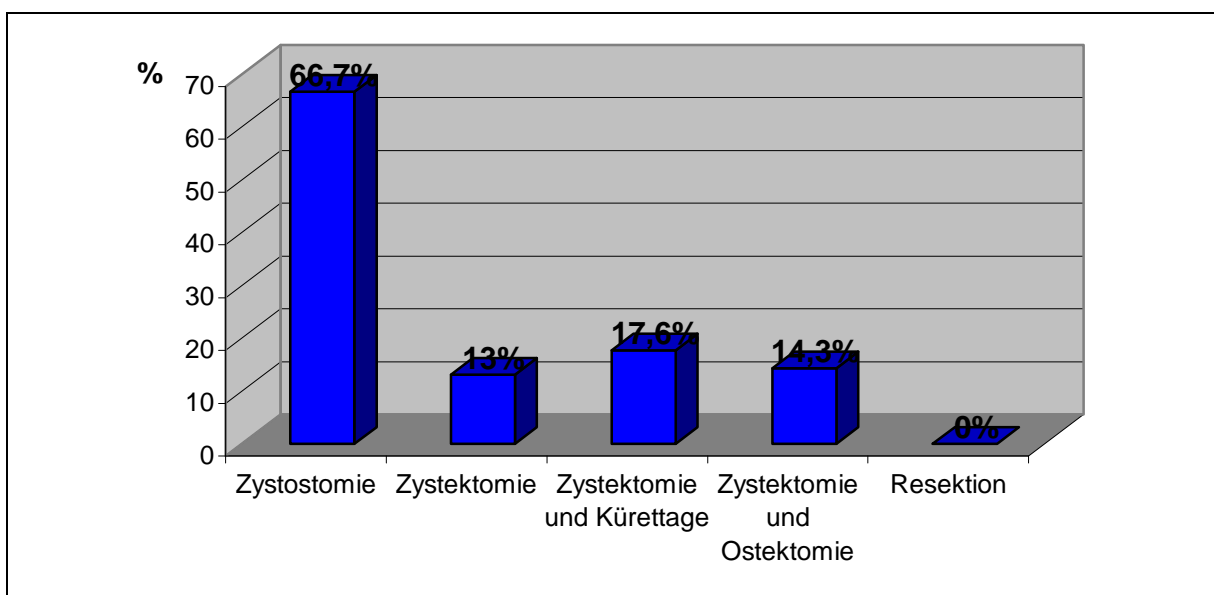


Abbildung 25: Rezidivraten in Abhängigkeit von der gewählten Therapie in Prozent

Bis auf einen Fall fanden sich sämtliche Rezidive im UK-Molarenbereich und im aufsteigenden UK-Ast. (vgl. Tabelle 5 und Abb. 26).

Bei den Ameloblastomen trat im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv auf.

Lokalisation	Zeitraum zwischen Rezidiven	1.OP	2.OP	3.OP
OK Molarenreg u Kieferhöhle	6a u. 4,5a	Zystektomie	Zystektomie und marginale Ostektomie	Zystektomie, marginale Ostektomie und Carnoy
UK Molarenreg	1a u. 1,33a	Zystektomie	Zystektomie und marginale Ostektomie	2.Rezidiv wurde alio loko behandelt
UK Molarenreg	11a	Zystektomie u Kürettage	Zystektomie und marginale Ostektomie	
UK Molarenreg	20a	Zystektomie	Zystektomie	
UK Molarenreg u Kieferwinkel	2a u. 1,2a	Zystektomie und Kürettage	Zystektomie	Zystektomie und marginale Ostektomie
UK Molarenreg u ramus ascendens	0,9a	Zystostomie	Zystektomie	
Kieferwinkel	4a	Zystektomie und Kürettage	Zystektomie und marginale Ostektomie	
Kieferwinkel	1,25a	Zystostomie	UK-Teilresektion	
Ramus ascendens	6,5a u. 11a	Zystostomie	Zystektomie u Carnoy	Kastenresektion
Ramus ascendens	6a	Zystektomie	Zystektomie und marginale Ostektomie	
Ramus ascendens	5a	Zystostomie	Zystektomie und marginale Ostektomie	

Tabelle 5: Übersicht über die im Untersuchungsmaterial aufgetretenen Rezidive

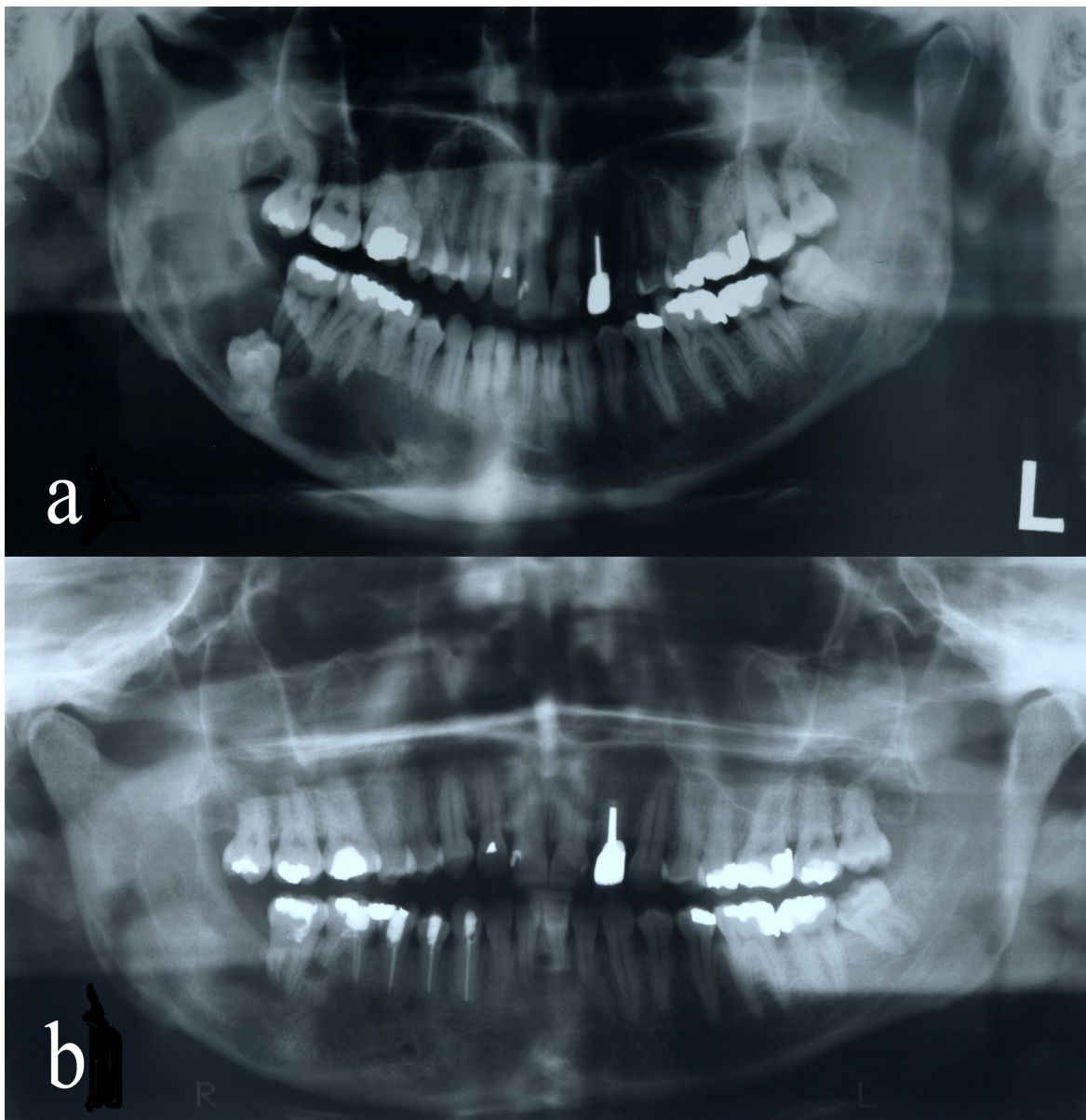


Abbildung 26: Beispiel für einen Patienten mit KZOT-Rezidiv im UK rechts.

a: Orthopantomogramm: Darstellung des ersten KZOT mit retiniertem Zahn, Wurzel 45 ist anresorbiert, die mesiale Begrenzung des Tumors ist leicht unscharf

b: Orthopantomogramm: KZOT-Rezidiv 1 Jahr später. undeutlich begrenzte Aufhellung Regio 44-46. Die vom Primärtumor betroffenen Zähne sind wurzelbehandelt und wurzelreseziert

3.2 Immunhistochemische Charakterisierung

3.2.1 Vergleich KZOT – Ameloblastome

Keiner der untersuchten immunhistochemischen Marker erlaubte eine eindeutige Unterscheidung zwischen KZOT und Ameloblastomen, obwohl sich bei einigen Proteinen leichte Expressionsunterschiede feststellen ließen: Die Kinaseaktivität schien laut Cyclinnachweis in KZOT weniger ausgeprägt (in 53% der Läsionen kein Nachweis möglich, versus 27% der Ameloblastome): siehe Abb. 27

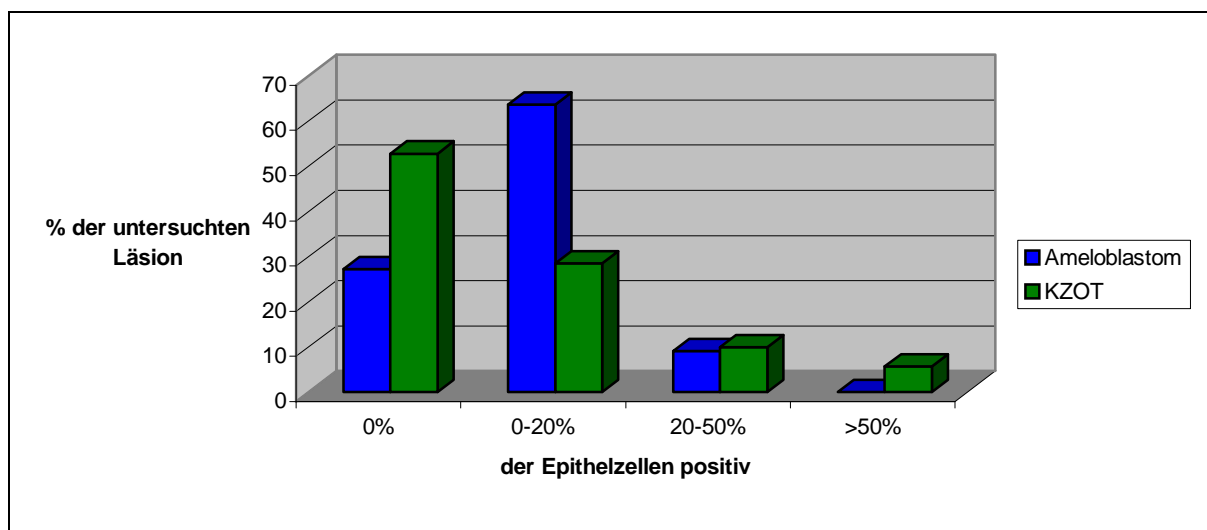


Abbildung 27: Vergleich der Cyclin D1-Expression in KZOT und Ameloblastomen

Ebenso wurden das Basalmembranmolekül Laminin-5 sowie das Matrixmolekül Tenascin-C in Ameloblastomen etwas intensiver exprimiert: siehe Abb. 28, 29 und 31

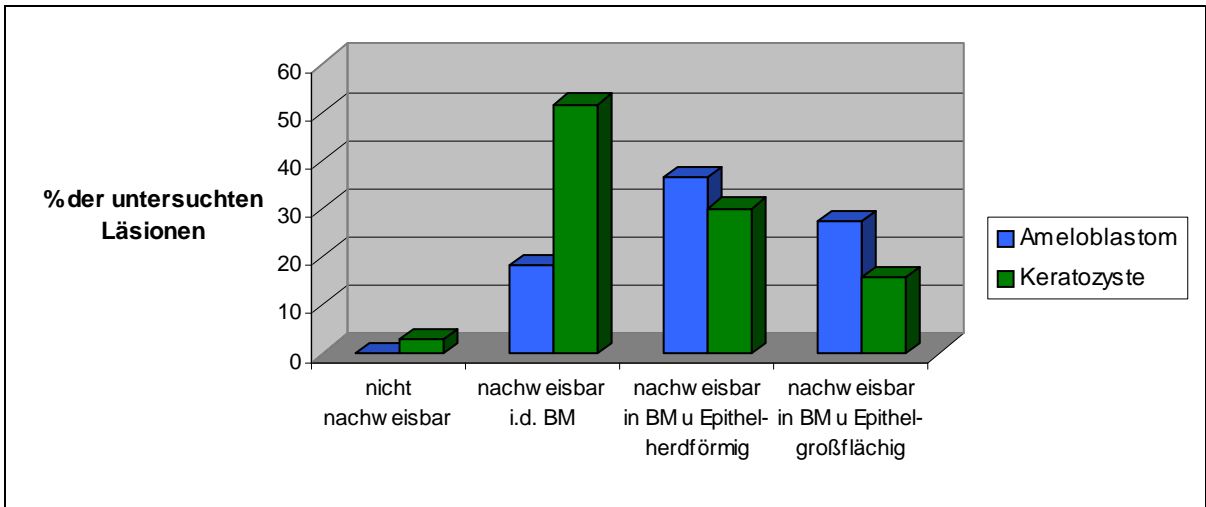


Abbildung 28: Vergleich der Laminin-5-Expression in KZOT und Ameloblastomen

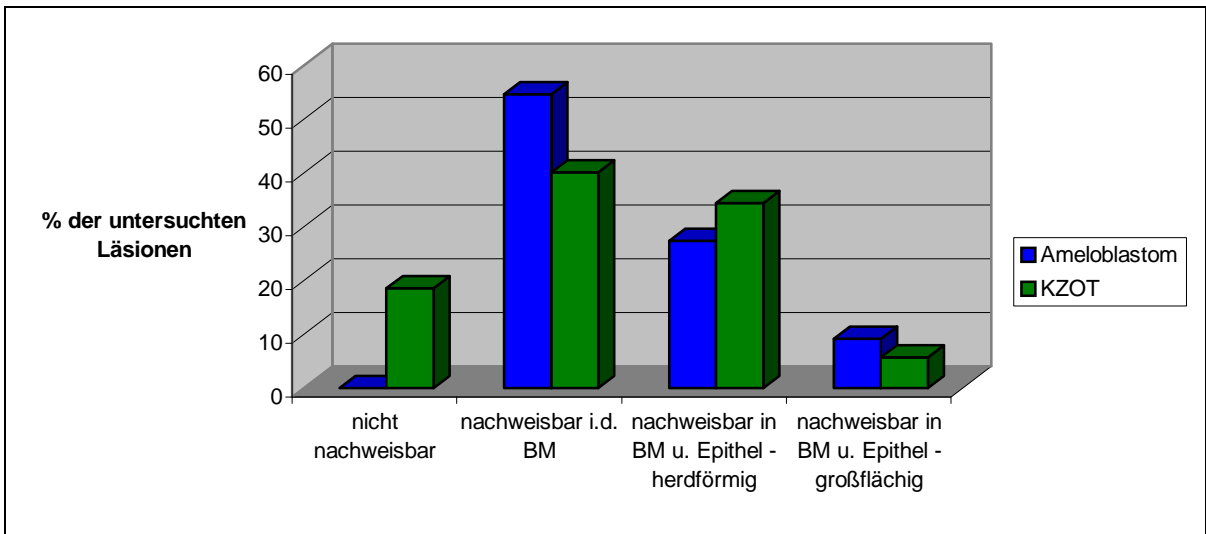


Abbildung 29: Vergleich der Tenascin-C-Expression in KZOT und Ameloblastomen

Am deutlichsten schien der Unterschied bei Cox-2: Es konnte im Epithel von 82% der Ameloblastome, aber nur 33% der KZOT nachgewiesen werden: siehe Abb. 30 und 31

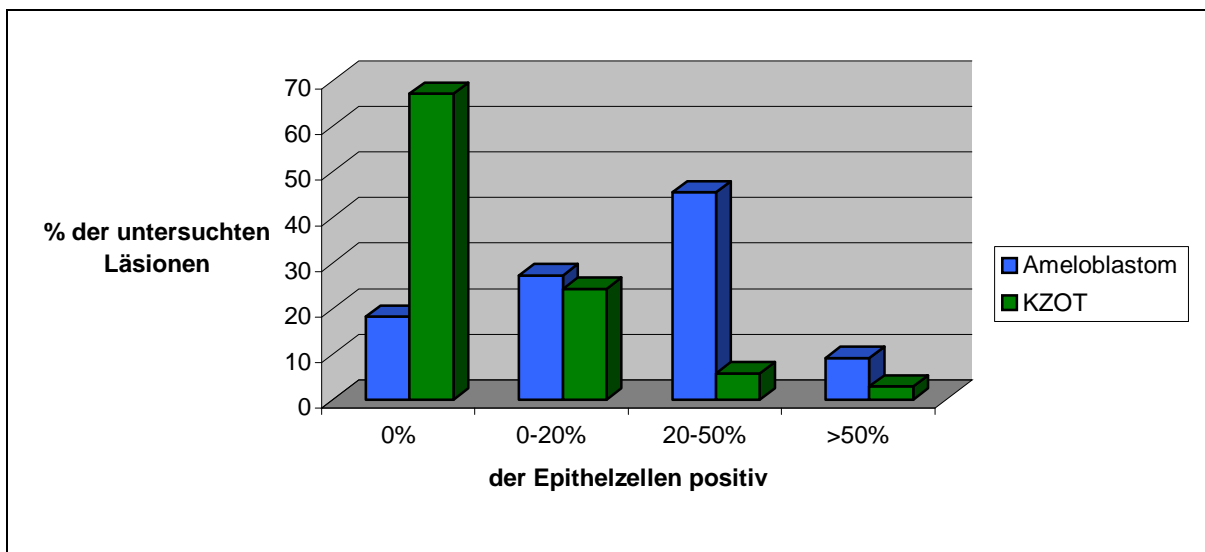


Abbildung 30: Vergleich der cox-2-Expression in KZOT und Ameloblastomen

Nach Anwendung des χ^2 Tests stellte sich allerdings heraus, dass auch dieser Unterschied nicht signifikant war ($\chi^2=0,178$).

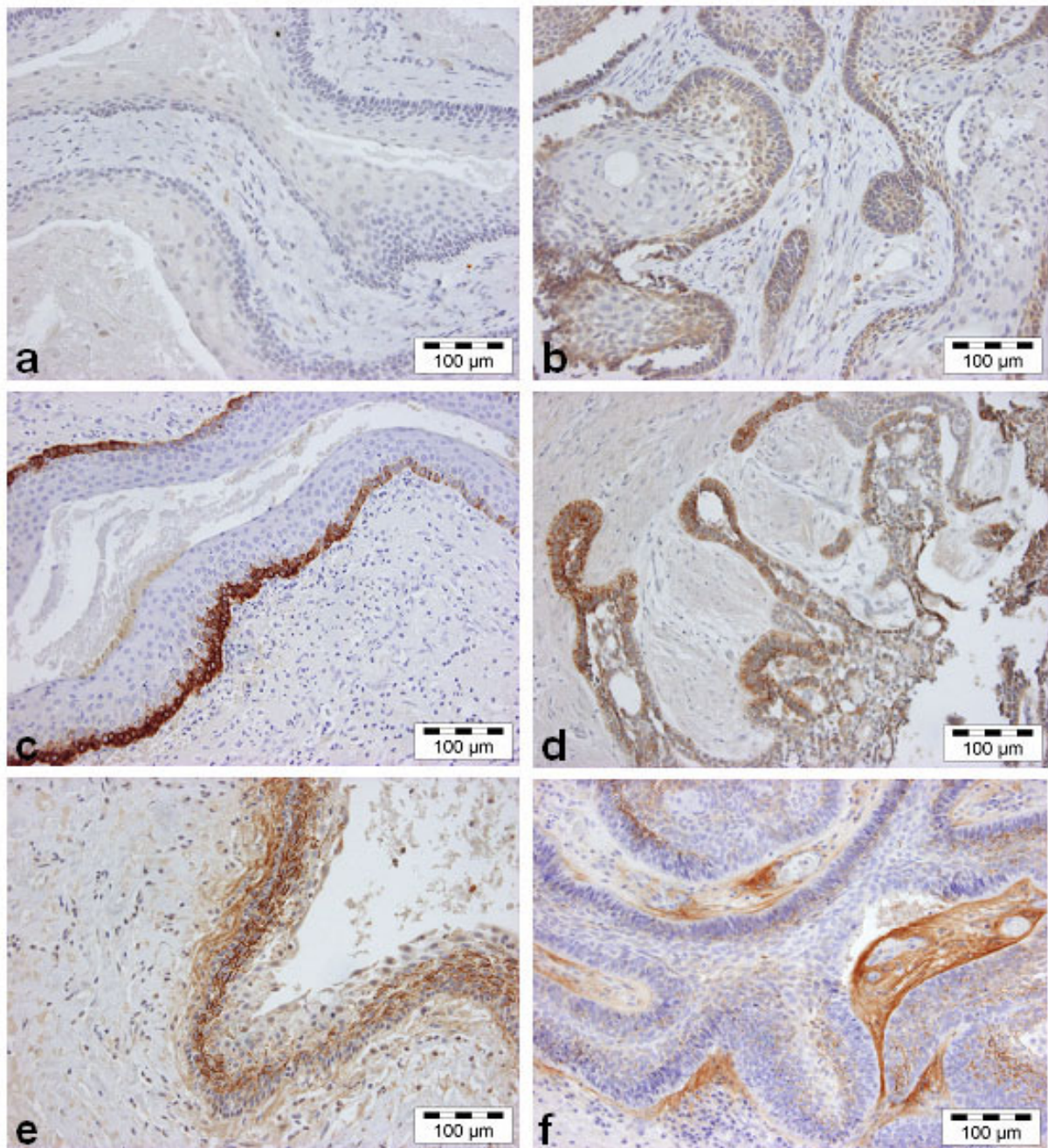


Abbildung 31: Vergleichende immunhistochemische Färbungen:

a KZOT: Cox-2 Expression fehlt

b Ameloblastom: Cox-2 Expression gering, aber regelmäßig

c KZOT: Laminin-5 Expression regional wechselnd

d Ameloblastom: Laminin-5 ebenfalls Expression regional wechselnd

e KZOT: Tenascin-C in Basalmembran und Stroma

f Ameloblastom: Tenascin-C häufiger im Stroma

3.2.2 Vergleich solitäre – rezidivierende KZOT

Tabelle 6 zeigt vergleichend die Expression der untersuchten Moleküle bei solitären und rezidivierenden KZOT. Die zellzyklusassoziierten Moleküle Cyclin D1 und p16 schienen in rezidivierenden KZOT etwas mehr und intensiver exprimiert: sie konnten in 72% der rezidivierenden versus 39% der solitären KZOT nachgewiesen werden. Bei p16 betrug der Unterschied lediglich 5%. Bei den Basalmembranproteinen war kaum ein Unterschied feststellbar. Lediglich Tenascin-C wird im Epithel rezidivierender KZOT etwas großflächiger exprimiert (vgl. Abb. 32). Der Vergleich der Expression von Cox-2 und Laminin-5 in Abbildung 32 zeigt, dass Laminin-5 in fast allen KZOT zumindest in der Basalmembran nachweisbar war. Lediglich in einigen solitären konnte es nicht gefunden werden. Cox-2 hingegen wurde in solitären KZOT etwas häufiger exprimiert. Allerdings zeigte der χ^2 Tests für all diese Unterschiede eine zu geringe Signifikanz.

Rezidivierende KZOT				
	0%	0-20%	20-50%	>50%
Cyclin D1	28%	33%	28%	11%
P16	22%	44%	22%	6%
Cox-2	78%	22%	0%	0%
Kollagen IV	0%	50%	38,9%	11,1%
	nicht nachweisbar	nachweisbar in der BM	nachweisbar in BM und Epithel - herdförmig	nachweisbar in BM und Epithel - großflächig
Tenascin-C	17%	33%	28%	17%
Laminin-5	0%	50%	39%	11%
Solitäre KZOT				
	0%	0-20%	20-50%	>50%
Cyclin D1	61%	27%	4%	4%
P16	27%	44%	19%	6%
Cox-2	63%	25%	8%	4%
Kollagen IV	3,8%	51,9%	26,9%	17,3%
	nicht nachweisbar	nachweisbar in der BM	nachweisbar in BM und Epithel - herdförmig	nachweisbar in BM und Epithel - großflächig
Tenascin-C	19%	42%	37%	2%
Laminin-5	4%	52%	27%	17%

Tabelle 6: Vergleich der Markerexpression in rezidivierenden und solitären KZOT

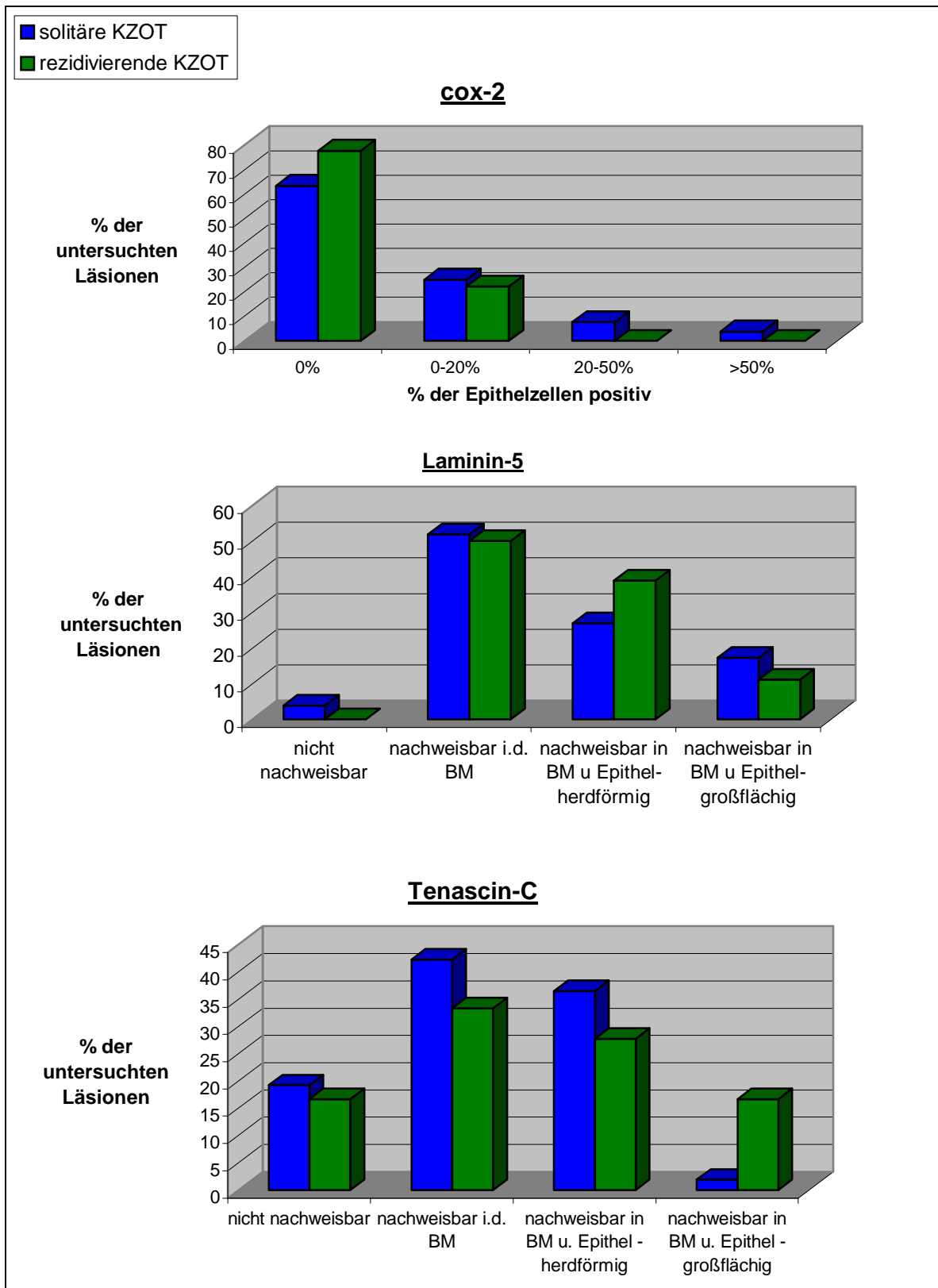


Abbildung 32: Immunhistochemischer Vergleich von solitären und rezidivierenden KZOT

3.2.3 Vergleich entzündete – nicht entzündete KZOT

In 14 der 70 immunhistochemisch untersuchten KZOT fand sich eine Entzündungsreaktion. Hier stieg die immunhistochemische Expression der entzündungsassoziierten Matrixmoleküle leicht an: Tenascinexpression in 86% der entzündeten versus 80% in nicht entzündeten KZOT. Vor allem Cox-2 wies eine höhere Expression bei entzündeten KZOT auf: Expression in 58% der Entzündeten versus 27% in nicht Entzündeten (siehe Abb. 33). Die weiteren Zellzyklus assoziierten Proteine waren hingegen in entzündeten KZOT weniger exprimiert.

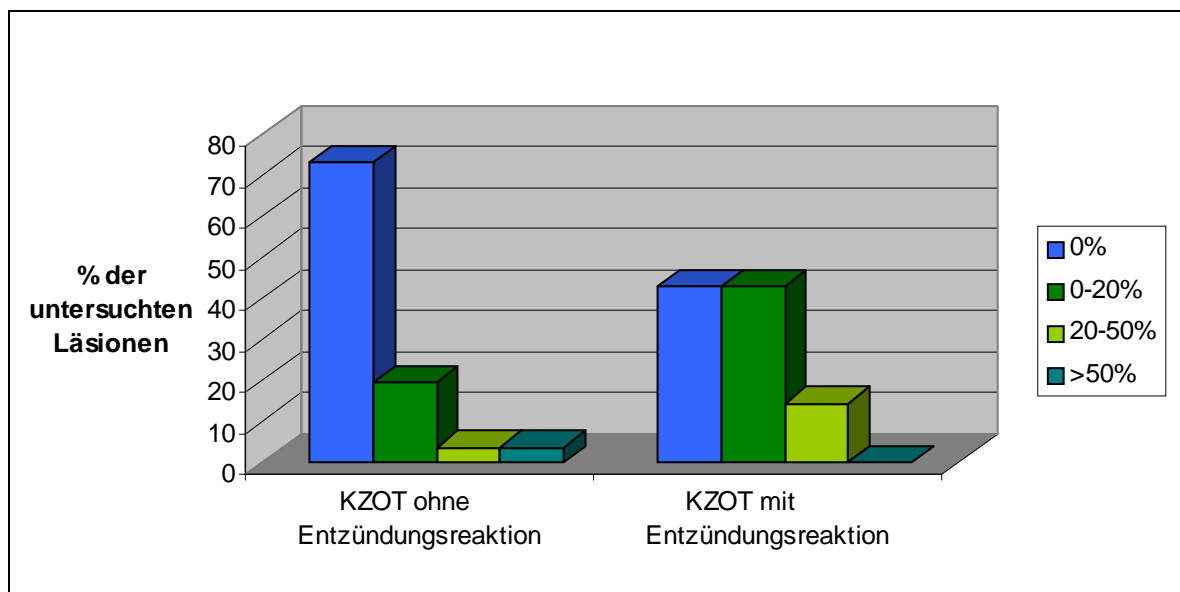


Abbildung 33: Vergleich der epithelialen Expression von Cox-2 in KZOT mit und ohne Entzündungsreaktion

4 Diskussion

Durch die Einordnung der „Keratozyste“ als „keratozystischer odontogener Tumor“ in die benignen odontogenen Tumoren rückt sie auch in der Nomenklatur näher an die ihr klinisch, radiologisch und ätiologisch ähnliche Entität der Ameloblastome. Aufgrund der schwierigen klinischen Differenzierung und des vergleichbaren Wachstumsverhaltens liegt ein immunhistochemischer Vergleich der beiden Tumoren nahe. Im Rahmen dieser Studie sollten dadurch im Zusammenhang mit den klinischen Daten vor allem Aussagen über das Rezidivverhalten und ein daraus folgendes empfehlenswertes therapeutisches Vorgehen ermöglicht werden.

4.1 Methodik der Studie

Mit der Neuklassifikation erhielt die „Keratozyste“ auch einen neuen Namen und sollte nun einheitlich als „keratozystischer odontogener Tumor“ (KZOT) bezeichnet werden. Allerdings finden sich sowohl in der Literatur vergangener Jahre als auch in aktuellen Veröffentlichungen weiterhin auch die früheren Bezeichnungen „Keratozyste“ oder „Primordialzyste“. Zudem wird häufig nicht zwischen para- und orthokeratinisierter Variante unterschieden, während durch die neue WHO-Klassifikation lediglich die Parakeratinisierte den Tumoren zugeordnet wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, für die Läsion mit wenigen zitatabedingten Ausnahmen den Begriff „keratozystischer odontogener Tumor/KZOT“ zu verwenden, auch dann, wenn die Ursprungsstudie den Tumor noch als Keratozyste behandelte.

Als retrospektive klinisch-pathologisch konzipierte Studie unterlag die vorliegende Arbeit den Schwierigkeiten jeder retrospektiven Studie: ungenaue Akteineinträge, fehlende Angaben und inkomplettes oder nicht verwertbares Bildmaterial erschwerten die Zusammenstellung der klinischen Daten. Da unsere Patienten aus einem großen Einzugsgebiet kommen und häufig die Nachsorge sowie der Recall vom Hauszahnarzt übernommen werden, liegen zum Teil sehr kurze Beobachtungszeiten vor. Dies muss vor allem bei der Beurteilung der resultierenden Rezidivraten berücksichtigt werden.

Um das therapeutische Vorgehen statistisch erfassen und vergleichen zu können mussten wir unscharfe Terminologien in den OP-Berichten vereinheitlichen und zusammenfassen.

Zuverlässigere klinische Daten würde allein eine großangelegte prospektive Studie liefern. Eine solche würde aber angesichts der geringen Fallzahl vor allem von Ameloblastomen einen Verlauf über viele Jahre bis Jahrzehnte erfordern.

Die Gewebeproben für die immunhistochemischen Untersuchungen wurden in Multi-Gewebeblöcken zusammengefasst. Durch diese relativ neue Technik wird die immunhistochemische Färbung einer großen Probenzahl unter gleichen Bedingungen erleichtert. Da Zystenmembranen aber in den Stufenschnitten der kleinen Stanzzyylinder im Durchmesser abnehmen können (vgl. Abb. 9), muss im Einzelfall zur Gewinnung reproduzierbarer Aussagen die Reaktion am Ausgangsblock wiederholt werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei zystischen Läsionen der Vorteil der „Multi-Gewebe-Block-Technik“ begrenzt sein kann.

Die Auswertung der Proben erfolgte in semiquantitativer Weise, das heißt, dass die einzelnen Proben jeweils den oben beschriebenen vier Kategorien zugeordnet wurden.

Diese semiquantitative Auswertung ist für die Feststellung von Unterschieden zwischen einzelnen Entitäten durchaus ausreichend. Allerdings schränkt sie die statistischen

Möglichkeiten ein, mit denen Signifikanz und Unabhängigkeit der Ergebnisse bestimmt werden können. Der χ^2 -Test erlaubt auch in diesem Fall eine statistische Unabhängigkeits- und Signifikanzprüfung. Dabei stellte sich heraus, dass auch auf den ersten Blick eindeutige Unterschiede der beiden Entitäten eine zu geringe Signifikanz aufwiesen. Somit konnten wir weder KZOT und Ameloblastome noch rezidivierende- und solitäre KZOT statistisch signifikant immunhistochemisch unterscheiden.

4.2 Klinische Charakterisierung

4.2.1 Demographische Verteilung

Über klinische und demographische Charakteristika sowohl der KZOT als auch der Ameloblastome wurden in den letzten Jahren zahlreiche kleinere Studien und einzelne Fallberichte veröffentlicht. Studien mit großer Fallzahl finden sich in der Literatur hingegen nur wenige.

Die epidemiologischen Daten der eigenen Studie - sowohl der KZOT als auch der Ameloblastome - bestätigen im Literaturvergleich bekannte Zahlen: Der Altersdurchschnitt der Patienten bei der Erstdiagnose mit 47 Jahren (KZOT) bzw. 41 Jahren (A) deckt sich dabei mit dem von Brondum und Mitarbeitern berichteten Wert [Brondum and Jensen 1991], liegt aber oberhalb des von anderen Autoren angegebenen Altersgipfels (30-35 Jahre) [Chirapathomsakul et al. 2006, Maurette et al. 2006]. Die Geschlechtsverteilung (m:w) von 2:1 (KZOT) und 1,5:1 (A) stimmt gut mit früheren Studien überein [Olaitan et al. 1993, Nakamura et al. 2002, Zhao et al. 2002, Pogrel and Jordan 2004]. Allerdings wird bei Ameloblastomen unabhängig vom histologischen Typ häufig auch von umgekehrten Geschlechtsverteilungen berichtet [Junquera et al. 2003, Ghandhi et al. 2006]. Einen Überblick über epidemiologische Daten von Ameloblastomen und KZOT in der Literatur gibt Tabelle 7.

Ameloblastome				KZOT			
Autor	Jahr	Alter	m:w	Autor	Jahr	Alter	m:w
Ghandhi	2006	41	1 : 1,75	Chirapthomsakul	2006	36,9	1 : 1,2
		32	1,15 : 1	Maurette	2006	30	1 : 1,73
Ladeinde	2006	31,67	1,1 : 1	Morgan	2005	40,7	1,7 : 1
Adebayo	2005	29	1,9 : 1	Pogrel	2004	11-64	1,5 : 1
Chapelle	2004	43 (solide) 29 (uniz.)	2,2 : 1	Zhao	2002	31,2	1,93 : 1
Rapidis	2004	52,7	2,6 : 1	Myoung	2001	30,8	1,42 : 1
Junquera	2003	42,6	1 : 1,4	Lam	2000	28	1,4 : 1
Becelli	2002	32	1,9 : 1	Bataineh	1998	34	1,8 : 1
Nakamura	2002	34,1	1,4 : 1	Chow	1998	32,8	1,86:1
Kim	2001	30,4	1,2 : 1	Meara	1998	39,5	1:1
Sampson	1999	34,7	1,2 : 1	Dammer	1997	37	3:1
Olaitan	1998	31	1,7 : 1	Brondum	1991	w: 47 m:43	1:1
Curi	1997	31,0	1 : 1				
Reichart	1995	35,9	1 : 1,14				
Olaitan	1993	31,2	1,6 : 1				
Eigene Studie	2007	41	1,5 : 1	Eigene Studie	2007	47	2 : 1

Tabelle 7: Epidemiologische Daten von Ameloblastomen und KZOT

4.2.2 Lokalisation

Beide Läsionen betreffen bevorzugt die Mandibula. Es werden für KZOT Werte von 61,9% [Dammer et al. 1997] bis 92,8% [Nakamura et al. 2002] für die Lokalisation im Unterkiefer angegeben. Hierbei ist meistens die posteriore Mandibularegion betroffen: Morgan findet 45% in der Region von Molaren bis aufsteigendem UK-Ast, Zhao 47% in der Ramusregion, Stoeltinga 69% in der Region um die unteren 8er, Bataineh 74% und Brondum 61% im Kieferwinkel und aufsteigendem UK-Ast [Brondum and Jensen 1991, Bataineh and alQudah 1998, Zhao et al. 2002, Morgan et al. 2005, Stoeltinga 2001].

Für Ameloblastome gilt, dass sich selten unter 80% bis zu über 90% davon im UK finden [Rapidis et al. 2004, Adekeye 1980, Nakamura et al. 2001]. Auch hier ist eine Prädilektion für Molarenbereich, Kieferwinkel und aufsteigenden Ast festzustellen [Bataineh 2000, Becelli et al. 2002, Ghandi et al. 2006].

Dies entspricht den eigenen Werten: 79% der KZOT und 80% der Ameloblastome waren im Unterkiefer lokalisiert.

Die Lokalisation von KZOT im Oberkiefer - im eigenen Untersuchungsgut 19,8% - gilt als problematisch, da die Läsionen hier nah an sensiblen Strukturen wie Orbita und Schädelbasis liegen und demnach oft nur schwer vollständig entfernt werden können, was wiederum ein höheres Rezidivrisiko bedingt [Williams and Connor 1994]. In der vorliegenden Studie war einer der zweimal rezidivierenden KZOT in der Maxilla lokalisiert. Hier war bereits eine Ausbreitung in die Kieferhöhle festzustellen, was zeigt, dass bei derartigen Tumoren die vollständige Entfernung – trotz zusätzlicher Ostektomie bei der ersten Rezidivoperation – erschwert ist. Gleiches gilt für Ameloblastome, von denen sich bei unseren Patienten 13,9% im Oberkiefer fanden. Im Zusammenhang mit den

Wachstumseigenschaften dieser Läsionen besteht im Oberkiefer viel eher die Gefahr ernsthafter Komplikationen: Im fast ausschließlich spongiösen Knochen der Maxilla breitet sich das Ameloblastom leicht zwischen den Trabekeln weit über seine radiologisch und klinisch feststellbare Begrenzung hinaus aus. Die dünne Kortikalis setzt dem Durchbruch in lebenswichtige Strukturen der Orbita, Fossa pterygomaxillaris und des Craniums kaum Widerstand entgegen. Eine Ausbreitung in die intrakraniellen Strukturen kann zur vitalen Bedrohung werden [Gardner 1980 und 1996].

Folglich ist bei Läsionen gerade im posterioren Oberkiefer äußerste Vorsicht und eine gründliche, ein Rezidiv möglichst ausschließende, Therapie geboten. Für Ameloblastome empfiehlt Gardner hier die marginale Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 1-1,5cm [Gardner 1980]. Bei großen KZOT sollte man ein ähnliches Vorgehen in Erwägung ziehen.

4.2.3 Größe/Ausdehnung

Das therapeutische Vorgehen und dessen Erfolg hängen wesentlich von der Größe einer Läsion ab. Infolge regelmäßiger röntgenologischer Routineuntersuchungen ist es in unseren Breiten möglich, die klinisch unauffälligen KZOT und Ameloblastome relativ früh zu diagnostizieren und einer geeigneten Therapie zuzuführen, so dass auch in unserem Patientengut die wenigsten Tumoren eine Größe von 5cm überschritten (vgl. Abb. 15). Grundsätzlich breiten sich beide Läsionen kontinuierlich aus. Die Kortikalis scheint ihnen, wenn auch keine endgültige, so doch eine relativ sichere zeitweise Barriere entgegenzustellen [Gardner 1996]. Folglich sind die bei uns diagnostizierten relativ großen Läsionen meist noch auf den Kieferknochen beschränkt und zeigen lediglich eine

Aushöhlung des spongiösen Anteils mit gelegentlich kleineren Durchbrüchen in die Weichgewebe.

In Ländern mit weniger ausgebauten medizinischen Routinekontrollen wird dahingegen von beträchtlichen Läsionsgrößen verbunden mit deutlicheren Symptomen, insbesondere Schwellungen und Knochenauftreibungen, berichtet [Olaitan et al. 1993, Adekeye 1980, Chidzonga et al. 1996, Gortzak et al. 2006], was hier zu radikaleren Therapieformen zwingt.

4.2.4 Röntgenbefund

Bezüglich des röntgenologischen Erscheinungsbildes wird in der Literatur sowohl von ein- als auch von mehrkammrigen Läsionen mit unterschiedlicher Häufigkeitsverteilung berichtet, wobei KZOT häufiger einkammrig, Ameloblastome hingegen mehrkammrig erscheinen [Chiraptomsakul et al. 2006, Dammer et al. 1997, Olaitan et al. 1993]. Eine Beteiligung impaktierter Zähne ist bei KZOT und unizystischen Ameloblastomen häufig, was in der Diagnostik zur Verwechslung mit follikulären Zysten führen kann [Chiraptomsakul et al. 2006, Maurette et al. 2006, Philipsen und Reichart 1998].

4.3 Immunhistochemische Differenzierung und Charakterisierung

4.3.1 Wachstumseigenschaften und Histiogenese

Beispiele für einen immunhistochemischen Vergleich von KZOT und Ameloblastome finden sich in der Literatur nur wenige. Einzeln wurden beide Entitäten hingegen in der Vergangenheit vielfach mit verschiedenen Fragestellungen untersucht, wie auch Tabelle 8 zeigt.

Durch einen Vergleich der Expression von Cytokeratinen, zellzyklusassoziierten Proteinen oder Basalmembranproteinen in Ameloblastomen und Geweben des zahnbildenden Apparats wurde versucht, eine Erklärung der Histiogenese und Ätiologie der Läsionen zu finden. Bei allen Untersuchungen fanden sich dabei ähnliche Proteinverteilungen in normalen und neoplastischen odontogenen Geweben. [Crivellini et al. 2003, Kumamoto et al. 2001 und 2005, Salo et al. 1999]. Ähnliche Ansätze verfolgte man beim immunhistochemischen Vergleich von KZOT und odontogenen Zysten [Kichi et al. 2005, de Oliveira et al. 2004].

Außerdem sollte die Untersuchung der Expression von Basalmembranproteinen wie Kollagen IV und VII, Laminin-5, Proteinen der extrazellulären Matrix oder der Zellzyklusregulation Informationen über Wachstumseigenschaften, Proliferationsverhalten und Invasivität der Tumoren liefern [Pinheiro et al. 2004, Parikka et al. 2001, Salo et al. 1999, Nakano et al. 2002, Nagatsuka et al. 2005, Kolar et al. 2006]. Salo untersuchte 1999 die Expression von Laminin-5 in Ameloblastomen und Zahnkeimen. Er kam zu dem Schluss, dass die gehäufte Expression des Proteins in den peripheren Tumorzellen in engem Zusammenhang mit der infiltrativen Tumorausbreitung steht [Salo et al. 1999]. Bei

der Untersuchung des selben Proteins in KZOT und dem Expressionsvergleich mit anderen odontogenen Zysten zeigten sich sehr unterschiedliche Ergebnisse: während Wahlgren und Mitarbeiter eine deutliche höhere Expression in KZOT feststellen und dies auf das stärkere Wachstumspotential dieser Läsion zurückführen [Wahlgren et al. 2003], kann das Team um Poomswat bezüglich der Expression von Basalmembranproteinen keinen Unterschied zwischen KZOT und odontogenen Zysten finden. [Poomswat et al. 2006]

In einer weiteren Studie versuchte man anhand von Mutationen des tp53-Gens sowie der p53-Expression im Epithel prognostische Kriterien für die Rezidivwahrscheinlichkeit von Ameloblastomen zu finden [Appel et al. 2004].

Die Überlegungen zur Neuklassifikation der Keratozyste führten Thorasporn und Mitarbeiter 2004 dazu, die epitheliale Proliferation von diversen odontogenen Zysten sowie Ameloblastomen anhand des Proliferationsmarkers IPO-38 zu untersuchen. Wegen des vergleichbaren Proliferationsindex von Ameloblastomen und Keratozysten forderten auch sie, letztere als benigne Neoplasien zu betrachten [Thorasporn et al. 2004].

Autor, Jahr	untersuchte Gewebe	untersuchte Marker	Ziel der Studie
Nagai N, 1993	Ameloblastome, ameloblast.Fibrome, ameloblast.Karzinome, Zahnkeim	Tenascin, Fibronectin	Untersuchung der Histiogenese odontogener Tumoren
Salo T, 1999	Ameloblastome, Zahnkeime,	Laminin-5	Untersuchung der Histiogenese und des Wachstumspotentials von Ameloblastomen
Kumamoto H, 2001	Ameloblastome, Zahnkeime	CyclinD1, p16, p21, p27; DNA Topoisomerase IIa, Histon H3-mRNA	Untersuchung von Wachstum und Differenzierung normaler und neoplastischer odontogener Gewebe
Crivelini MM 2003	Ameloblastome, andere odont. Tumoren, Zahnkeim	CK 7, 8, 13, 14, 18, 19, Vimentin	Untersuchung der Histiogenese odontogener Tumoren
Kumamoto H, 2005	Ameloblastome, Zahnkeim	p63, p73	Untersuchung der Histiogenese und der Wachstumseigenschaften odontogener Tumoren
Wahlgren J, 2003	Keratozysten, radikuläre und follikuläre Zysten	Laminin-5; MMP-2, -8 und -13	Vergleich von Wachstumsverhalten und Proliferationspotential odontogener Zysten
de Oliveira MDCh, 2004	Keratozysten, radikuläre und follikuläre Zysten	Tenascin, Fibronectin	Vergleich der Wachstumseigenschaften odontogener Zysten
Kichi E, 2005	Keratozysten, odontogene Zysten	KI-67, p53, bcl-2	Vergleich von Prolifertation und Apoptose sowie deren Regulierung
Poomsawat S, 2006	Keratozysten, radikuläre und follikuläre Zysten	Laminin-1 u. -5, Kollagen IV, Fibronectin	Vergleich der Wachstumseigenschaften odontogener Zysten

Tabelle 8: Übersicht über immunhistochemische Untersuchungen von Ameloblastomen und KZOT

4.3.2 Vergleich KZOT - Ameloblastome

Einen direkten Vergleich von KZOT und Ameloblastomen mit dem Ziel der erleichterten Differenzierung der beiden Entitäten unternahmen Kubota und Mitarbeiter. Sie untersuchten verschiedene an der Knochenresorption beteiligte Cytokine und die extrazelluläre Matrix regulierende Matrix-Metallo-Proteinase, die sowohl in odontogenen Zysten als auch in Ameloblastomen exprimiert werden. Anhand der Konzentration von Interleukin 1, 6 und TNF α in der Zystenflüssigkeit und deren Expression im Tumorepithel konnten sie deutliche Unterschiede der beiden Läsionen aufzeigen. Sie schlugen vor, von ihnen verwendete Untersuchungssysteme zur routinemäßigen Differenzierung der Entitäten zu verwenden [Kubota et al. 2001].

In der vorliegenden Studie wurde versucht, an Hand von Proteinen der Basalmembran und Regulatoren des Zellzyklus eine immunhistochemische Differenzierung der Ameloblastome und KZOT zu ermöglichen, sowie das im eigenen Patientengut unterschiedliche Rezidivverhalten zu erklären.

Es wurden 6 Proteine verwendet, die in der Tumormimmunhistologie als Marker für epitheliale Proliferation und Apoptose beziehungsweise Zellmigration und –invasion seit langem bekannt und gebräuchlich sind:

Kollagen IV und Laminin-5 sind wichtige Bestandteile der menschlichen Basalmembran.

Verminderte Kollagen IV Expression lässt auf eine Basalmembranauflösung schließen und wird deshalb mit einer gesteigerten Tumorinvasivität in Zusammenhang gebracht [Scully und Burkhardt 1993]. Laminin-5 wird eine Rolle bei der Zellinvasion und –migration zugeschrieben, da eine verstärkte Expression in heilenden Wunden sowie in humanen

epithelialen Karzinomen gefunden wurde [Katayama und Sekiguchi 2004, Wahlgren et al. 2003, Pyke et al. 1995, Koshikawa et al. 1999]. Tenascin-C wird beim Erwachsenen ebenfalls in heilenden Wunden und Neoplasien verstärkt exprimiert. Physiologisch ist es hingegen als Organisationsmolekül der extrazellulären Matrix während der Embryogenese bekannt [Hsia und Schwarzbauer 2005].

Die Proliferations- und Apoptose-assoziierten Proteine Cyclin-D1 und p16 steuern als Regulatoren des Zellzyklus in normalen und neoplastischen Geweben mit Hilfe der Cyclin-abhängigen Kinasen CDK4 oder CDK6 den Übergang von der G1- zur S-Phase. Ihre verstärkte Expression wird häufig mit dem Wachstum epithelialer Tumoren in Verbindung gebracht [Donnellan und Chetty 1998, Kumamoto et al. 2001, Lo-Muzio et al. 1999, Pande et al. 1998].

Cyclooxygenase (Cox-2) schließlich ist eines der Schlüsselenzyme der Prostaglandinsynthese. In epithelialen Tumoren werden als Funktionen Erhöhung der Zellproliferation, Apoptose-Inhibition, Stimulation der Angiogenese, Beteiligung an der Immunsuppression und an der Tumorzellinvasion diskutiert [Denkert et al. 2001, Nozoe et al. 2005, Ohno et al. 2001].

Die immunhistochemischen Ergebnisse unserer Studie zeigen für keinen der verwendeten Marker einen eindeutigen Expressionsunterschied zwischen den beiden untersuchten Entitäten.

In Ameloblastomen konnte im Vergleich zu KZOT eine geringfügig höhere Expression von Cyclin D1 sowie von Matrixmolekülen festgestellt werden.

Cyclin D1 wurde an KZOT bereits von Lo-Muzio untersucht. Er verglich immunhistochemisch syndromassoziierte KZOT mit solitären, mit dem Ergebnis, dass

Erstere deutlich höhere Level an zellzyklusassoziierten Proteinen exprimieren. Cyclin D1 konnte er in solitären KZOT überhaupt nicht nachweisen [Lo-Muzio et al. 1999]. In einem ähnlichen Vergleich untersucht Amorim die Expression von Basalmembranproteinen (Fibronectin, Tenascin-C, Laminin5 und Kollagen IV) in solitären und syndromassoziierten KZOT. Die Ergebnisse lassen ebenfalls auf eine höhere Aggressivität der GG-Syndrom-assoziierten Läsionen schließen [Amorim et al. 2004].

Aufgrund der geringen Anzahl an Syndrompatienten im Untersuchungsgut konnte die vorliegende Studie auf diesen Unterschied nicht eingehen. Bei der immunhistochemischen Analyse wurden syndromassoziierte KZOT nicht berücksichtigt. Allerdings konnten wir auch in solitären KZOT eine Cyclinexpression nachweisen (vgl. Abb. 26)

Der Unterschied von KZOT und Ameloblastomen erscheint bei der Expression des mit Proliferation und Apoptoseregulierung in der Tumorgenese assoziierten Cox-2 am deutlichsten: Es konnte in 82% der Ameloblastome und nur in 33% der KZOT nachgewiesen werden (vgl. Abb. 30). Aufgrund der fehlenden Signifikanz ($\chi^2=0,178$) erlaubt jedoch auch dies keine eindeutige Differenzierung der Entitäten [vgl. Driemel et al. 2007].

4.3.3 Vergleich solitäre - rezidivierende KZOT

Für die Erklärung des Rezidivverhaltens von KZOT gibt es verschiedene Ansätze: Es ist bekannt, dass KZOT in Assoziation mit dem Gorlin-Goltz-Syndrom bedeutend häufiger rezidivieren. Dies wird durch eine größere Aggressivität, wie sie oben erwähnte Studien durch immunhistochemische Untersuchungen aufzeigen [Lo-Muzio et al. 1999, Amorim et al. 2004, Kolar et al. 2006], durch vermehrte Bildung von Satellitenzysten [Shear 2003], sowie durch hereditäre genetische Aberrationen von Tumorsuppressorgenen [Shear 2001] erklärt. Allerdings findet sich auch bei nicht Syndrom-assoziierten KZOT eine Rezidivrate von bis zu 58,3% [Myoung et al. 2001], und sowohl mehrfach- als auch nie-rezidivierende Läsionen. Der Grund für vermehrte Rezidive wurden deshalb in unterschiedlichen Behandlungsmethoden, klinisch nachweisbaren Infektionen, Entzündungen, Fistelbildungen, Beteiligung retinierter Zähne sowie in mehrkammrigem Erscheinungsbild gesucht. [Forssell et al. 1988, Dammer et al. 1997, Chiraphomsakul et al. 2006]

Beim Vergleich der Expression von Basalmembran- und Zyklusregulierenden Proteinen in rezidivierenden und solitären KZOT erschienen die zellzyklusassoziierten Moleküle Cyclin D1 und p16 in rezidivierenden KZOT etwas mehr und intensiver, das Basalmembranmolekül Tenascin-C großflächiger sowie Cox-2 weniger exprimiert (vgl. Abb. 32). In der statistischen Analyse zeigte sich aber, dass die Signifikanz für all diese Unterschiede zu gering und somit eine immunhistochemische Erklärung und Vorhersage des unterschiedlichen Rezidivverhaltens nicht möglich ist [Driemel et al. 2007].

4.4 Rezidivverhalten und Therapie

4.4.1 Rezidivraten bei KZOT und Ameloblastomen

Sowohl Ameloblastome als auch KZOT sind für ihr hohes Rezidivrisiko bekannt. Dies wird vor allem dem speziellen, lokal infiltrierenden Wachstumsverhalten der beiden Tumoren zugeschrieben. Für Ameloblastome gilt, dass sich die Tumorzellen am Rande der Läsion zwischen den Trabekeln des spongiösen Knochens ausbreiten, so dass diese Knochenanteile röntgenologisch und klinisch noch intakt erscheinen. Kompakter Knochen setzt deshalb dem Tumor eine gewissen Barriere entgegen, die die Ausbreitung zumindest verlangsamt [Gardner 1980 und 1996]. Für KZOT ist die Bildung von Tochter- oder Satellitenzysten sowie Epithelinseln im begrenzenden Bindegewebe typisch. Wegen ihrer geringen Größe sind auch diese klinisch oder radiologisch nicht feststellbar [Schmidt 2001, Gnepp 2001, Shear 2003].

Während in der Literatur abhängig von gewählter chirurgischer Therapie und Typ für Ameloblastome von einem Rezidivrisiko von 30 bis zu über 50% berichtet wird [Nakamura et al. 2001, Junquera et al. 2003], trat im eigenen Kollektiv – wohl aufgrund des vorwiegend radikal-chirurgischen Vorgehens - kein Rezidiv auf. Deshalb konnten wir in der vorliegenden Studie auf eine Differenzierung der Ameloblastom-Untertypen verzichten. Es handelte sich fast ausschließlich um solide intraossäre Ameloblastome. Das einzige unizystische Ameloblastom wurde bei der immunhistologischen Untersuchung nicht berücksichtigt; die Therapieform entsprach hier mit einer einfachen Enukleation den Empfehlungen von Gardner [Gardner 1980 und 1996]. Der histologische Typ (follikulär

oder plexiform) spielt für klinisches Verhalten und Rezidivwahrscheinlichkeit keine Rolle [Gardner 1980].

Bei den KZOT wird ein weites Spektrum von Rezidivraten angegeben: es reicht von 0-6% [Dammer et al. 1997, Bataineh und al Qudah 1998, Pogrel und Jordan 2004] bis zu 51 oder gar 58% [Vedtofte et al. 1978, Myoung et al. 2001]. Damit liegt die hier ermittelte Gesamt-Rezidivrate der KZOT von 11,7% im unteren Drittel und entspricht den Ergebnissen der Studie von Stoeltinga [Stoeltinga 2001].

4.4.2 Rezidivverhalten der KZOT in Abhängigkeit von der Therapie

Im Allgemeinen gilt, dass die Rezidivrate stark abhängig vom gewählten therapeutischen Vorgehen ist, so dass eine Interpretation der Ergebnisse nur bei möglichst genauen Angaben diesbezüglich möglich ist. Stark unterschiedliche therapeutische Ansätze und ungenaue Beschreibungen der durchgeführten Therapie in vielen Studien erschweren einen aussagekräftigen Vergleich. Wir haben einige Studien mit möglichst präzisen Angaben zum operativen Vorgehen ausgewählt, die den in unseren OP-Protokollen beschriebenen Methoden am ehesten entsprechen:

4.4.2.1 „Zystostomie“

Für die wenig invasive reine „Zystostomie“ der KZOT wurde im eigenen Patientengut eine Rezidivrate von 66,7% bestimmt, was auch den Angaben von Forssell und Mitarbeitern entspricht [Forssell et al. 1988]. Im weiteren Schrifttum sind für diese Methode jedoch Rezidivraten von 0 bis 100% dokumentiert [Zachariades et al. 1985, Eufinger und Machtens 1994, Nakamura et al. 2002, Pogrel and Jordan 2004]. Die meisten Autoren sehen dabei die Marsupialisation und Dekompression bei Keratozysten (KZOT) lediglich als Vorbereitung vor weiterer Behandlung (Enukleation oder Resektion) und bezwecken damit eine präoperative Verkleinerung und dadurch eine Erleichterung des Eingriffs [Brondum und Jensen 1991, Kolokythas et al. 2007]. Pogrel hingegen empfiehlt die Marsupialisation als alleinige Behandlung von KZOT [Pogrel und Jordan 2004, Pogrel 2005].

4.4.2.2 Zystektomie

Reine Zystektomie der Läsion resultierte bei unserer Untersuchung in Übereinstimmung mit der Literatur in einer Rezidivrate von 13% [Forssell et al. 1988, Blanas et al. 2000, Stoelinga 2001, Zhao et al. 2002, Chirapathomsakul et al. 2006]. Zusatzbehandlungen wie sorgfältige Kürettage oder Ostektomie der Knochenhöhle sollen die Zahl der zurückbleibenden neoplastischen Zellen beziehungsweise der makroskopisch nicht sichtbaren Satellitenzysten minimieren. Allerdings konnten diese in der vorliegenden Studie - wie auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt [Blanas et al. 2000, Morgan et al.

2005, Chirapathomsakul et al. 2006]- die Rezidivrate (17,6% für Kürettage bzw. 14,3% für Ostektomie) nicht sicher reduzieren, da ein solches Vorgehen zwar das umliegende Gewebe mit potentiellen Satellitenzysten und zurückbleibendem Tumorepithel zum Teil entfernt, jedoch kein definierter Sicherheitsabstand erreicht werden kann.

4.4.2.3 Resektion

Ausschließlich die radikale knöcherne Resektion – als marginale Resektion mit Sicherheitsabstand oder Segmentresektion - scheint das Auftreten von Rezidiven relativ sicher verhindern zu können [Blanas et al. 2000, Bornstein et al. 2005, Driemel 2007]. Allerdings ist es fraglich, ob ein solch radikales Vorgehen angesichts der Gutartigkeit des Tumors gerechtfertigt ist. Wie Tabelle 4 zeigt, steigt das Risiko für ernsthafte Komplikationen sowie die allgemeine Belastung für den Patienten bei resektiver Behandlung drastisch an.

Einen Überblick über den Zusammenhang von Rezidivraten und Behandlungsmethoden sowohl bei KZOT als auch bei Ameloblastomen geben Tabellen 9 und 10.

Quelle	Fallzahl	Therapie	Rezidivrate[%]
Zachariades et al. (1985)	16	Zystektomie (12)	25
		Zystektomie & Knochentransplantat (1)	100
		Resektion & Knochentransplantat (1)	0
		Zystostomie (1)	0
		Zystostomie u folgend Resektion (1)	0
Forssell et al. (1988)	75	Zystektomie in toto (28)	18
		Zystektomie in mehreren Stücken (41)	56
		Zystostomie (5)	60
Brondum and Jensen (1991)	44	Zystektomie & Ostektomie (32)	25
		Zystostomie, später Zystektomie (12)	0
Eufinger und Machtens (1994)	49	Zystostomie (3)	100
		Zystektomie (78)	39
		davon in toto (23)	13
		& Exkochleation (31)	29
		& Ostektomie (11)	27
		& Carnoy (5)	20
		UK-Kontinuitätsresektion	29
UK-Resektion mit Exart. (2)	0		
Dammer et al. (1997)	38	Zystektomie	4,60
		Zystektomie & Carnoy (2)	50
		Resektion (4)	0
Chow (1998)	70	Zystektomie (68)	8,80
		Zystektomie & Carnoy (23) u. uU Ostektomie	4,30
		Resektion (1)	0
Blanas et al. (2000)		Kürettage	19,20
		Zystektomie	28,70
		Zystektomie & Carnoy	2
		Zystektomie & Ostektomie	16,70
		Zystektomie & Cryotherapie	31,30
		Zystostomie	24,40
Resektion	0		
Schmidt (2001)	26	Zystektomie, Behandlung mit flüssigem Stickstoff	11,50
Stoeltinga (2001)	80	Zystektomie (33)	18,20
		Zystektomie & Mukosaexzission & Carnoy (38)	7,90
		Zystektomie & Mukosaexzission (6)	0
		Zystektomie & Carnoy (5)	0
Zhao et al. (2002)	255	Zystektomie (163)	17,79
		Zystektomie & Carnoy (43)	6,70
		Zystostomie, später Zystektomie (11)	0
		Resektion (76)	0
Nakamura et al. (2002)	24	Zystostomie (5)	0
		Zystostomie & Zystektomie /Kürettage (25)	26,10
		Zystektomie (weitere 15)	20
Pogrel and Jordan (2004)	10	Zystostomie	0
Morgan et al. (2005)	40	Zystektomie (11)	54,50
		Zystektomie & Carnoy (2)	50
		periphäre Ostektomie (11)	18,20
		Periph Ostektomie,Carnoy (13)	0
		en-bloc-Resektion (3)	0
Chiraphomsakul et al (2006)	51	Zystostomie (13)	16,70
		Zystektomie (30)	13,30
		Zystektomie & Carnoy (11)	20
		Zystektomie & Kürettage (2)	100
		marginale Resektion (1)	0
		segmentale Resektion (6)	16,70
Maurette et al. (2006)	28	Zystostomie, später Kürettage (20)	14,30
		Zystektomie & Kürettage (10)	0
Eigene Studie	86	Zystostomie (6)	66,7
		Zystektomie (46)	13
		Zystektomie und Kürettage (17)	17,6
		Zystektomie und Ostektomie (14)	14,3
		Resektion (11)	0
Gesamt	843	Gesamtrezidivrate	26,2

Tabelle 9: Literaturübersicht zur Korrelation von Therapie und Rezidivrate bei KZOT

Quelle	Fallzahl	Therapie	Rezidivrate [%]
Adekeye (1980)	109	Mandibulektomie (78)	3,80
		Kastenresektion (30)	0
		Maxillektomie (1)	0
Kameyama (1987)	72	UK: Radiatio (1)	0
		UK: Kürettage (6)	0
		marginale Mandibulektomie (10)	0
		segmentale Mandibulektomie (21)	19
		Hemimandibulektomie (11)	18
		Hemimaxillektomie (2)	0
		nicht berichtet (21)	14,30
Olaitan (1993)	315	Maxillektomie (11)	45,50
		Excission der Schädelbasis/fossa infratemp. (2)	0
		rad. Mandibulektomie (199)	0
		Kastenresektion (61)	1,60
		Enukleation (19)	36,80
		Kürettage (1)	100
		Weichgewebsresektion (3)	0
Reichart et al. (1995)	3677	konservativ (Enukleation, Kürettage, Elektrokauterisation, Exzision, Marsupialisation) (720)	34,7
		Radiatio (42)	0
		Chemo (1)	0
		Resektion (844)	17,3
Curi (1997)	36	Kürettage, flüssiger Stickstoff	30,60
Sampson (1999)	26	Kürettage/Enukleation (11)	100
		Kürettage/Resektion & Cryotherapie (9)	0
		Segmental- & Weich-gew.-Resektion (8)	0
Hatada (2001)	190	Enukleation (66)	19,70
		Marsupialisation (8)	0
		Marsupialisation & Enukl. (25)	16
		partiale Resektion (68)	0
		Hemimandibulektomie (18)	0
Nakamura et al. (2001)	78	segmentale Resektion (38)	7,90
		marginale Resektion (4)	0
		Marsupialisation (3)	0
		Marsupialisation, Enukleation & Kürettage (22)	45,50
		Enukleation & Kürettage (11)	18,20
Junquera et al. (2003)	22	Enukleation & Kürettage(10)	40
		Resektion	63,60
Lee (2003)	29	Enukleation & Carnoy(22)	10
		Resektion (5)	0,00
		Enukleation (2)	100,00
Chapelle (2004)	19	Enukleation & Carnoy(8)	37,50
		Enukleation (7)	42,90
		Resektion (4)	0
Rapidis et al. (2004)	11	UK: Segmentale Resektion (6)	0
		UK: Enukleation u Kürettage (2)	0
		OK: Resektion (2)	50
Ghandhi et al. (2006)	22	einzystisch: Enukleation	0,8
		mehrzystisch: konservative Behandlung (10)	80,00
	28	Einzyst.: konservative Behandlung (4)	50,00
		Mehrzyst.: Enukleation (11)	72,00
Lau (2006)	100	Resektion (28)	3,60
		Enukleation (36)	30,50
		Enukleation und Carnoy (25)	0,16
		Marsupialisation(11)	18
Eigene Studie	15	Enukleation (5)	0
		Resektion (10)	0
Gesamt	4749	Gesamtrezidivrate	19,4

Tabelle 10: Literaturübersicht zur Korrelation von Therapie und Rezidivrate bei Ameloblastomen

4.4.2.4 Therapieempfehlungen

Wie man sieht, wird eine Vielzahl an chirurgischen Behandlungsmethoden beschrieben, mit zum Teil nur kleineren Variationen, die allerdings einen Vergleich und damit eine endgültige Empfehlung für die geeignetsten Therapiemaßnahmen erschweren. Zudem sind sämtliche Studien retrospektiv, mit zum Teil kurzen Nachbeobachtungszeiten, ungenauer Beschreibung der Therapieverfahren und Einschluss von Syndrompatienten.

In Übereinstimmung mit den Kurzleitlinien von Frerich und Mitarbeitern [Frerich et al. 2008] kann aus der vorliegenden Literatur und den Ergebnissen der eigenen Studie für KZOT geschlossen werden, dass unter Abwägung von Rezidiv- und Komplikationsrisiko entweder eine Enukleation mit Zusatzbehandlung (Behandlung mit Carnoy'scher-Lösung oder periphere Ostektomie) oder aber resektive Verfahren in Frage kommen. Bei KZOT, die die Kortikalis durchbrochen haben sollten in jedem Fall die an die Läsion angrenzenden Weichgewebe mit entfernt werden, da auch hier Epithelinseln und Mikrozysten mit dem Potential zum Rezidiv nachgewiesen wurden [Stoelinga 2001 und 2005]. Wie oben erläutert sollte man bei Läsionen gerade in der posterioren Maxilla wegen der Nähe von lebenswichtigen Strukturen und der schlechten Kontrollierbarkeit eher zu radikaleren Methoden greifen.

Für Ameloblastome hat Gardner bereits 1980 Therapieempfehlungen gegeben, die auch heute noch Gültigkeit haben: solide Ameloblastome sollen demnach mit Sicherheitsabstand und Erhalt der kaudalen Kortikalis reseziert werden. Bei Ausdünnung der Kortikalis empfiehlt er eine Segmentresektion einschließlich der Entfernung benachbarter Weichgewebe. Eine Kürettage kommt nur als vorläufige Maßnahme in Frage, oder aber wenn aufgrund des Allgemeinzustands des Patienten von einem invasiveren

Eingriff abzusehen ist. Bei unizystischen Ameloblastomen kann man sich auf eine Enukleation beschränken, vorausgesetzt, dass sich keine Tumorzellen im begrenzenden Bindegewebe finden [Gardner 1980].

4.5 Schlussfolgerungen

Zur Entstehung eines Rezidivs müssen neoplastische Zellen im postoperativ hinterlassenen Mikromillieu überleben und zu erneuter Proliferation befähigt sein. Daraus folgt, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit nicht nur vom Therapieverfahren, sondern auch von der proliferativen Aktivität und dem entsprechenden Mikromillieu bestimmt wird.

Die hier untersuchten zellbiologischen Marker unterscheiden KZOT und Ameloblastome nicht signifikant. Somit ist das ungleiche Rezidivverhalten von KZOT (11,7%) und Ameloblastomen (0%) im eigenen Untersuchungsgut nicht durch Unterschiede in der Expression von Zellzyklus- beziehungsweise migrations- und invasionsassoziierten Proteinen zu erklären.

Folglich muss die Erklärung für die unterschiedliche Rezidivhäufigkeit in der differentiellen Therapie sowie in der Besonderheit der KZOT, Satellitenzysten auszuprägen, gesucht werden. Dafür spricht auch, dass in den 11 Fällen einer Segmentresektion kein Rezidiv eines KZOT nachgewiesen werden konnte.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die „Keratozyste“ rückt mit der neuen Bezeichnung „keratozystischer odontogener Tumor“ (KZOT) auch in der Nomenklatur näher an die differentialdiagnostisch relevante Entität der Ameloblastome (A).

Fragestellung: Das Rezidivverhalten von KZOT und Ameloblastomen wird vor dem Hintergrund etablierter Therapieverfahren und immunhistochemischer Marker des Zellzyklus und der Migration oder Strukturumbildung in einer retrospektiven Analyse miteinander verglichen.

Patienten und Methoden: Klinische und immunhistochemische Untersuchung von 103 Patienten (88 x KZOT, 15 x Ameloblastome) über einen Zeitraum von 22 Jahren.

Histologie: In Paraffin eingebettete chirurgische Biopate wurden in Multiblocktechnik arrangiert und mit den monoklonalen Antikörpern Cyclin D1, Kollagen IV, p16, Cox-2, Laminin-5, Tenascin-C immunhistochemisch gefärbt.

Ergebnisse: *Altersdurchschnitt:* KZOT 47 Jahre (14-80 Jahre), Ameloblastome 41 Jahre (16-79 Jahre). *Geschlechtsverteilung:* KZOT: m:w=2:1, Ameloblastome: m:w=3:2.

Lokalisation: Im Unterkiefer mit Prädilektionsstelle in der Molarenregion und im aufsteigenden Unterkieferast fanden sich 76 KZOT und 12 Ameloblastome, im Oberkiefer 18 KZOT und 3 Ameloblastome. Multiples Auftreten nur bei 5 KZOT-Patienten. *Therapie:* Bei primären KZOT: 6 x Zystostomie, 48 x Zystektomie, 17 x Zystektomie und Kürettage, 14 x Zystektomie und marginale Ostektomie, 11 x Resektion. Bei Ameloblastomen: 5 x Enukleation, 10 x Resektion. *Rezidivrate:* Für KZOT ergab sich eine Rezidivrate von 11,7% nach durchschnittlich 5,4 Jahren, dabei 4 Rezidive nach Zystostomie, 6 nach Zystektomie, 3 nach Zystektomie und Kürettage und 2 nach Zystektomie und marginaler

Ostektomie. Bei den Ameloblastomen trat kein Rezidiv auf. *Immunhistochemie*: Sowohl die Zellzyklus assoziierten als auch die extrazellulären Matrixproteine unterschieden bezüglich ihrer Quantität weder KZOT von den Ameloblastomen noch rezidivierende von nicht rezidivierenden KZOT.

Schlussfolgerungen:

1. Die KZOT zeigen im eigenen Untersuchungsgut mehr Rezidive als die Ameloblastome.
2. Das höhere Rezidivverhalten der KZOT kann nicht durch die üblichen Marker des Zellzyklus und der Migration oder Strukturmodulation erklärt werden.
3. Die ungünstige Prognose der KZOT im Vergleich zu den Ameloblastomen im eigenen Untersuchungsgut wird durch eine eingeschränkte Radikalität der Therapie und durch das Auftreten charakteristischer Satellitenzysten erklärt.

Literaturverzeichnis

- Adekeye EO (1980) Ameloblastoma of the jaws: a survey of 109 Nigerian patients. J Oral Surg 38: 36-41
- Agaram NP, Collins BM, Barnes L, Lomago D, Aldeeb D, Swalsky P, Finkelstein S, Hunt JL (2004) Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. Arch Pathol Lab Med 128: 313-317
- Ahlfors E, Larsson A, Sjögren S (1984) The Odontogenic Keratocyst: A Benign Cystic Tumor? J Oral Maxillofac Surg 42: 10-19
- Amorim RF, Godoy GP, Galvao HC, Souza LB, Freitas RA (2004) Immunohistochemical assessment of extracellular matrix components in syndrome and non-syndrome odontogenic keratocysts. Oral Dis 10: 265-270
- Anand VK, Arrowood JP, Krolls SO (1994) Malignant potential of the odontogenic keratocyst. Otolaryngol Head Neck Surg 111: 124-129
- Appel T, Gath R, Wernert N, Martini M, Berge S (2004) Molekularbiologische und immunhistochemische Untersuchung des tp53-Gens in menschlichen Ameloblastomen. Mund Kiefer Gesichtschir 8: 167-172

- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Ed.) (2005) Pathology and Genetics, Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon: 283-384
- Barreto DC, Gomez RS, Bale AE, Boson WL, De Marco L (2000) PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts. J Dent Res 79: 1418-1422
- Bataineh AB, al Qudah M (1998) Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 86: 42-47
- Bataineh AB (2000) Effect of preservation of the inferior and posterior borders on recurrence of ameloblastomas of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 90: 155-163
- Becelli R, Carboni A, Cerulli G, Perugini M, Iannetti G (2002) Mandibular ameloblastoma: analysis of surgical treatment carried out in 60 patients between 1977 and 1998. J Craniofac Surg 13: 395-400
- Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst IM (2000) Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 90: 553-558
- Bornstein MM, Filippi A, Altermatt HJ, Lambrecht JT, Buser D (2005) Die odontogene Keratozyste - odontogene Zyste oder benigner Tumor? Schweiz Monatsschr Zahnmed 115: 110-128

- Brannon RB (1976) The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 42: 54-71
- Brannon RB (1977) The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 43.2: 233-255
- Brondum N, Jensen VJ (1991) Recurrence of keratocysts and decompression treatment. A long-term follow-up of forty-four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 72: 265-269
- Chapelle KA, Stoelinga PJ, de Wilde PC, Brouns JJ, Voorsmit RA (2004) Rational approach to diagnosis and treatment of ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42: 381-390
- Chidzonga MM, Perez LVM, Alvarez ALP (1996) Ameloblastoma: The Zimbabwean experience over 10 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 82: 38-41
- Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P (2006) A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 101:5-9

- Chow HT (1998) Odontogenic keratocyst: a clinical experience in Singapore. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86: 573-577
- Crivelini MM, de Araujo VC, de Sousa SO, de Araujo NS (2003) Cytokeratins in epithelia of odontogenic neoplasms. *Oral Dis* 9: 1-6
- Curi MM, Dib LL, Pinto DS (1997) Management of solid ameloblastoma of the jaws with liquid nitrogen spray cryosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84: 339-344
- Daley TD, Multari J, Darling MR (2007) A case report of a solid keratocystic odontogenic tumor: is it the missing link? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 512-515
- Dammer R, Niederdellmann H, Dammer P, Nuebler-Moritz M (1997) Conservative or radical treatment of keratocysts: a retrospective review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53: 46-48
- de Oliveira MD, de Miranda JL, de Amorim RF, de Souza LB, Almeida-Freitas R (2004) Tenascin and fibronectin expression in odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med* 33: 354-359

- Denkert C, Köbel M, Berger S, Siegert A, Leclere A, Trefzer U, Hauptmann S (2001) Expression of Cyclooxygenase 2 in Human Malignant Melanoma. *Cancer Res* 61: 303-308
- Donnellan R, Chetty R (1998) Cyclin D1 and human neoplasia. *J Clin Pathol Mol Pathol* 51: 1-7
- Driemel O, Hertel K, Reichert TE, Kosmehl H (2006) Aktuelle Klassifikation der Präkursorläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms – Prinzipien der WHO-Klassifikation 2005. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10: 89-93
- Driemel O, Rieder J, Morszeck C, Schwarz S, Hakim SG, Müller-Richter U, Reichert TE, Kosmehl H (2007) Vergleichende klinische und immunhistochemische Charakterisierung keratozystischer odontogener Tumoren und Ameloblastome im Hinblick auf das Rezidivrisiko. *Mund Kiefer Gesichtschir* 11: 221-231
- Eufinger H, Machtens E (1994) Die odontogene Keratozyste - Auswertung von 107 Zysten bei 49 Patienten. *Dtsch Zahnärztl Z* 49: 172-173
- Forssell K, Forssell H, Kahnberg KE (1988) Recurrence of keratocysts. A long-term follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17: 25-28

- Frerich B, Driemel O, Feyer P, Gundlach K, Howaldt HP, Kosmehl H, Kunkel M, Reichert TE, Tischendorf L (2008) Keratozystischer odontogener Tumor (KZOT). In: Garbe C, Howaldt HP, Adler G, Jakse G, Beckmann MW, Kloke M, Bootz F, Kreienberg R, Creutzig U, Schmiegel W, Feyer P (eds) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Zuckerschwerdt, München Wien, S 21-27
- Gardner DG, Heikinheimo KI, Shear M, Philipsen HP, Coleman H (2005) Ameloblastomas. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds) Pathology and Genetics, Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon, pp 296-300
- Gardner DG (1996) Some current concepts on the pathology of ameloblastomas. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 82: 660-669
- Gardner DG, Pecak AMJ (1980) The Treatment of Ameloblastoma Based on Pathologic and Anatomic Principles. Cancer 46: 2514-2519
- Gandhi D, Ayoub AF, Pogrel MA, MacDonald G, Brocklebank LM, Moos KF (2006) Ameloblastoma: a surgeon's dilemma. J Oral Maxillofac Surg 64: 1010-1014
- Gortzak RAT, Latiet BS, Lekkas C, Slootweg PJ (2006) Growth characteristics of large mandibular ameloblastomas: report of 5 cases with implications for the approach to surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 35: 691-695

- Gu XM, Zhao HS, Sun LS, Li TJ (2006) PTCH mutations in sporadic and Gorlin-syndrome-related odontogenic keratocysts. *J Dent Res* 85: 859-863
- Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulous PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, Vorechovsky I, Homberg E, Uden AB, Gillies S, Negus K, Smyth I, Pressman C, Leffell DJ, Gerrard B, Goldstein AM, Dean M, Toftgard R, Chenevix-Trench G, Wainwright B, Bale AE (1996) Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85: 841-851
- Hatada K, Noma H, Katakura A, Yama M, Takano M, Ide Y, Takaki T, Yajima Y, Shibahara T, Kakizawa T, Tonogi M, Yamane G (2001) Clinicostatistical study of ameloblastoma treatment. *Bull Tokyo Dent Coll* 42: 87-95
- Henley J, Summerlin DJ, Tomich C, Zhang S, Cheng L (2005) Molecular evidence supporting the neoplastic nature of odontogenic keratocyst: a laser capture microdissection study of 15 cases. *Histopathol* 47: 582-586
- Hennis HL, Stewart WC, Neville B, O'Connor KF, Apple DJ (1991) Carcinoma arising in an odontogenic keratocyst with orbital invasion. *Doc Ophtalmol* 77: 73-79
- Hong J, Yun PY, Chung IH, Myoung H, Suh JD, Seo BM, Lee JH, Choung PH (2007) Long-term follow up on recurrence of 305 ameloblastoma cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36: 283-288

- Hsia HC, Schwarzbauer JE (2005) Meet the Tenascins: Multifunctional and Mysterious. *JBC* 280: 26641-26644
- Hsu FD, Nielsen TO, Alkushi A, Dupuis B, Huntsman D, Liu CL, van de Rijn M, Gilks B (2002) Tissue Microarrays Are an Effective Quality Assurance Tool for Diagnostic Immunohistochemistry. *Modern Pathol* 15: 1374-1380
- Ivy RH (1968) Change in name from adamantinoma to ameloblastoma. *Plast Reconstr Surg* 42, 79
- Jones AV, Craig GT, Franklin CD (2006) Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *J Oral Pathol Med* 35: 500-507
- Junquera L, Ascani G, Vicente JC, Garcia-Consuegra L, Roig P (2003) Ameloblastoma revisited. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112: 1034-1039
- Kameyama Y, Takehana S, Mizohata M, Nonobe K, Hara M, Kawai T, Fukaya M (1987) A clinicopathological study of ameloblastomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 16: 706-712
- Katayama M, Sekiguchi K (2004) Laminin-5 in epithelial tumor invasion. *J Mol Hist* 35: 277-286

- Kichi E, Enokiya Y, Muramatsu T, Hashimoto S, Inoue T, Abiko Y, Shimono M (2005) Cell proliferation, apoptosis and apoptosis-related factors in odontogenic keratocysts and in dentigerous cysts. J Oral Pathol Med 34: 280-286
- Kishino M, Murakami S, Fukuda Y, Ishida,T (2001) Pathology of the desmoplastic ameloblastoma. J Oral Pathol Med 30: 35-40
- Kolar Z, Geierova M, Bouchal J, Pazdera J, Zboril V, Tvrdy P (2006) Immunohistochemical analysis of the biological potential of odontogenic keratocysts. J Oral Pathol Med 35: 75-80
- Kolokythas A, Fernandes RP, Pazoki A, Ord RA (2007) Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral ostectomy. J Oral Maxillofac Surg 65: 640-644
- Konouchi H, Asaumi J, Yanagi Y, Hisatomi M, Kawai N, Matsuzaki H, Kishi K (2006) Usefulness of contrast enhanced-MRI in the diagnosis of unicystic ameloblastoma. Oral Oncol 42: 481-486
- Koshikawa N, Moriyama K, Takamura H, Mizushima H, Magashima Y, Yanoma S, Miyazaki K (1999) Overexpression of Laminin γ 2 Chain Monomer in Invading Gastric Carcinoma Cells. Cancer Res 59: 5596-5601

- Kubota Y, Nitta S, Oka S, Nakagawa S, Ninomiya T, Shirasuna K (2001) Discrimination of ameloblastomas from odontogenic keratocysts by cytokine levels and gelatinase species of the intracystic fluids. *J Oral Pathol Med* 30: 421-427
- Kumamoto H, Kimi K, Ooya K (2001) Detection of cell cycle-related factors in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 30: 309-350
- Lam KY, Chan AC (2000) Odontogenic keratocysts: a clinicopathological study in Hong Kong Chinese. *Laryngoscope* 110. 1328-1332
- Lau SL, Samman N, (2006) Recurrence related to treatment modalities of unicystic ameloblastoma: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 681-690
- Lee PK, Samman N, Ng IO (2004) Unicystic ameloblastoma-use of Carnoy's solution after enucleation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33: 263-267
- Lench NJ, High AS, Markham AF, Hume WJ, Robinson PA (1996) Investigation of chromosome 9q22.3-q31 DNA marker loss in odontogenic keratocysts. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32B: 202-206
- Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S, Johnson DR, Fantasia JE, Bale AE (1996) A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. *Nat Genet* 12: 85-87

- Lo-Muzio L, Staibano S, Pannone G, Bucci P, Nocini PF, Bucci E, De Rosa G (1999) Expression of cell cycle and apoptosis-related proteins in sporadic odontogenic keratocysts and odontogenic keratocysts associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Dent Res* 78: 1345-1353
- MacLeod RI, Soames JV (1988) Squamous cell carcinoma arising in an odontogenic keratocyst. *Br J Oral Maxillofac Surg* 26: 52-57
- Maurette PE, Jorge J, de Moraes M (2006) Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 64: 379-383
- Meara JG, Shah S, Li KK, Cunningham MJ (1998) The odontogenic keratocyst: a 20-year clinicopathologic review. *Laryngoscope* 108: 280-283
- Milanes-Yearsley M, Hammond ME, Pajak TF, Cooper JS, Chang C, Griffin T, Nelson D, Laramore G, Pilepich M (2002) Tissue Micro-Array: A Cost and Time-Effective Method for Correlative Studies by Regional and National Cancer Study Groups. *Modern Pathol* 15: 1366-1373
- Minami M, Kaneda T, Ozawa K, Yamamoto H, Itai Y, Ozawa M, Yoshikawa K, Sasaki Y (1996) Cystic lesions of the maxillomandibular region: MR imaging distinction of odontogenic keratocysts and ameloblastomas from other cysts. *AJR Am J Roentgenol* 166: 943-949

- Minic AJ (1992) Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in a mandibular keratocyst. *Int J Oral Maxillofac Surg* 21: 163-165
- Morgan TA, Burton CC, Qian F (2005) A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 635-639
- Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, Lee JH, Choi JY, Seo BM, Kim MJ (2001) Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91: 328-333
- Nagatsuka H, Han PP, Tsujigiwa H, Siar CH, Gunduz M, Sugahara T, Sasaki A, Nakajima M, Naomoto Y, Nagai N (2005) Heparanase gene and protein expression in ameloblastoma: possible role in local invasion of tumor cells. *Oral Oncol* 41: 542-548
- Nakamura N, Mitsuyasu T, Higuchi Y, Sandra F, Ohishi M (2001) Growth characteristics of ameloblastoma involving the inferior alveolar nerve: a clinical and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91: 557-562
- Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y, Taketomi T, Higuchi Y, Ohishi M (2002) Marsupialization for odontogenic keratocysts: long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94: 543-553

- Nakano K, Siar CH, Nagai N, Naito I, Sado Y, Nagatsuka H, Hoh C, Kurada K, Tsujigiwa H, Gunduz M (2002) Distribution of basement membrane type IV collagen alpha chains in ameloblastoma: an immunofluorescence study. *J Oral Pathol Med* 31: 449-499
- Neville BW, Damm DD, Allen CM (2001) Odontogenic Cysts and Tumours. In: Gnepp DR (ed.) *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck*. WB Saunders Company, Philadelphia, London, New York, pp 605-649
- Nielsen PM, Berthold H, Burkhardt A (1986) Odontogenic keratocyst – a retrospective study of its clinical picture, radiology, pathohistology and therapy. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 96: 577-587
- Nozoe T, Ezaki T, Kabashima A, Baba H, Maehara Y (2005) Significance of immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J of Surg* 189: 110-115
- Ohno R, Yoshinaga K, Fujita T, Hasegawa K, Iseki H, Tsunozaki H, Ichikawa W, Jihei Z, Sugihara K (2001) Depth of Invasion Parallels Increased Cyclooxygenase-2 Levels in Patients with Gastric Carcinoma. *Cancer* 91: 1876-1881
- Olaitan AA, Adeola DS, Adekeye EO (1993) Ameloblastoma: clinical features and management of 315 cases from Kaduna, Nigeria. *J Craniomaxillofac Surg* 21: 351-355

- Palacios E, Serou M, Restrepo S, Rojas R (2004) Odontogenic keratocysts in nevoid basal cell carcinoma syndrome: CT and MRI evaluation. *Ear Nose Throat J* 83: 40-42
- Pande P, Mathur M, Shukla NK, Ralhan R (1998) pRb and p16 protein alterations in human oral tumorigenesis. *Oral Oncol* 34: 396-403
- Parikka M, Kainulainen T, Tasanen K, Bruckner-Tuderman L, Salo T (2001) Altered expression of collagen XVII in ameloblastomas and basal cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 30: 589-595
- Philipsen HP (1956) Om keratocyster (kolesteatomer). I kaeberne. *Taglaegebladet* 60: 963-980
- Philipsen HP (2005) Keratocystic odontogenic tumour. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds.) *Pathology and Genetics, Head and Neck Tumors*. IARC Press, Lyon, pp 306-307
- Philipsen HP, Reichart PA (1998) Unicystic ameloblastoma. A review of 193 cases from the literature. *Oral Oncol* 34: 317-325
- Philipsen HP, Reichart PA, Nikai H, Takata T, Kudo Y (2001) Peripheral ameloblastoma: biological profile based on 160 cases from the literature. *Oral Oncol* 37: 17-27

- Pinheiro JJ, Freitas VM, Moretti AI, Jorge AG, Jaeger RG (2004) Local invasiveness of ameloblastoma. Role played by matrix metalloproteinases and proliferative activity. *Histopathol* 45: 65-72
- Pogrel MA, Jordan RC (2004) Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 651-655
- Pogrel MA (2005) Treatment of keratocysts: the case for decompression and marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 1667-1673
- Poomsawat S, Punyasingh J, Weerapradist W (2006) Expression of basement membrane components in odontogenic cysts. *Oral Dis* 12: 290-296
- Pyke C, Salo S, Ralfkiaer E, Romer J, Dano K, Tryggvason K (1995) Laminin-5 is a marker of invading cancer cells in some human carcinomas and is coexpressed with the receptor for urokinase plasminogen activator in budding cancer cells in colon adenocarcinomas. *Cancer Res* 55: 4132-4139
- Rapidis AD, Andressakis DD, Stavrianos SD, Faratzis G, Arnogiannaki-Liappi N, Lagogiannis GA, Valsamis SV, Apostolikas N (2004) Ameloblastomas of the jaws: clinico-pathological review of 11 patients. *Eur J Surg Oncol* 30: 998-1002
- Reichart P, Philipsen HP, Sonner S (1995) Ameloblastoma: Biological Profile of 3677 Cases. *Oral Oncol Eur J Cancer* 31: 86-99

- Reichart PA (2006) The new classification of Head and Neck Tumours (WHO) – any changes? *Oral Oncol* 42: 757-758
- Salo T, Kainulainen T, Parikka M, Heikinheimo K (1999) Expression of laminin-5 in ameloblastomas and human fetal teeth. *J Oral Pathol Med* 28: 337-342
- Sampson DE, Pogrel MA (1999) Management of mandibular ameloblastoma: the clinical basis for a treatment algorithm. *J Oral Maxillofac Surg* 57: 1074-1077
- Schmidt BL, Pogrel MA (2001) The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 720-725
- Scully C, Burkhardt A (1993) Tissue markers of potentially malignant human oral epithelial lesions. *J Oral Pathol Med* 22: 246-256
- Shear M. (2002) The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 1. Clinical and early experimental evidence of aggressive behaviour. *Oral Oncol* 38: 219-236
- Shear M. (2002) The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncol* 38: 323-313

- Shear M (2002) The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 3. Immunocytochemistry of cytokeratin and other epithelial cell markers. *Oral Oncol* 38: 407-415
- Shear M (2003) Odontogenic keratocysts: natural history and immunohistochemistry. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 15: 347-362
- Stoelting PJ (2001) Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 14-25
- Stoelting PJ (2003) Etiology and pathogenesis of keratocysts. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 15: 317-324
- Stoelting PJ (2005) The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 1662-1666
- Thosaporn W, Iamaroon A, Pongsiriwet S, Ng KH (2004) A comparative study of epithelial cell proliferation between the odontogenic keratocyst, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cyst, and ameloblastoma. *Oral Dis* 10: 22-26
- Vedtofte P, Hjorting-Hansen E, Neumann-Jensen B, Roed-Petersen B (1978) Conservative surgical treatment of mandibular ameloblastomas. *Int J Oral Surg* 7: 156-161

- Wahlgren J, Vaananen A, Teronen O, Sorsa T, Pirila E, Hietanen J, Maisi P, Tjaderhane L, Salo T (2003) Laminin-5 gamma 2 chain is colocalized with gelatinase-A (MMP-2) and collagenase-3 (MMP-13) in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 32: 100-107
- Williams TP, Connor FA (1994) Surgical Management of the Odontogenic Keratocyst: Aggressive Approach. *J Oral Maxillofac Surg* 52: 964-966
- Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM (1987) A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non-recurrent odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol* 16: 124-128
- Zachariades N, Papanicolaou S, Triantafyllou D (1985) Odontogenic Keratocysts: Review of the Literature and Report of Sixteen Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 43: 177-182
- Zhao YF, Wei JX, Wang SP (2002) Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94: 151-156

Anhang

Färbeprotokolle

Vorbehandlung:

- Entparafinieren der Schnitte bei 70°C, 30 Min. im Ofen (Memmert)
- je 2x 10 Minuten einlegen in Xylol
- absteigende Alkoholreihe zur Rehydrierung: je 2x 10 Min in 100%, 96%, und 70%igem Alkohol

Hitzeinduzierte Epitopdemaskierung (Cyclin D1, Tenascin-C, cox2, p16):

- erhitzen im jeweiligen Puffer in der Mikrowelle: 4 Min bei 800W, 10 Min bei 300W
- abkühlen
- spülen in Aqua dest.
- aufbringen auf Coverplates

Epitopdemaskierung durch Proteinaseandau (Laminin-5, Kollagen IV):

- Inkubation mit Proteinase K (Code-Nr. S3020 von Dako), 45Min bei 37°C
- spülen mit Waschpuffer (Dako S3006, 1:10)
- spülen mit Aqua dest.
- aufbringen auf Coverplates

EnVision®+Dual Link System-HRP Detection Kit (DakoCymation) (Färbung mit Laminin-5, Tenascin-C, Kollagen IV und Cyclin D1):

- Inkubation mit Endogen-Enzymhemmer, 10 Min
- spülen mit Waschpuffer, 5Min (DakoCymation, pH 6, Code S3006)
- Inkubation mit primärem Antikörper, 1/2h
- spülen (Waschpuffer, 5Min)
- Inkubation mit markiertem Polymer-HRP, 30 Min
- spülen (Waschpuffer, 5Min)
- Inkubation mit Substrat-Chromogen (DAB), 5Min
- spülen mit Aqua dest., 5Min
- Gegenfärbung mit Hämatoxylin, 1Min.
- spülen mit Leitungswasser, 5Min

Novolink Detection System (Novocastra) (Färbung mit Cox-2):

- spülen mit Aqua dest., 5Min
- Peroxidase Block RE7101, 5Min
- spülen mit Waschpuffer, 2x5Min (50mM TBS, pH7,6)
- Protein Block RE7102, 5Min
- spülen mit Waschpuffer, 2x5Min
- Primärer Antikörper, 1h
- spülen mit Waschpuffer, 2x5Min
- Post Primary Block RE7111, 30Min
- spülen mit Waschpuffer, 2x5Min
- NovoLink Polymer RE7112, 30Min
- spülen mit Waschpuffer, 2x5Min
- DAB-Arbeitslösung , 5Min (DAB-Chromogen:DAB Substrate Buffer RE7143
1:21)
- spülen mit Aqua dest., 5Min
- Gegenfärbung mit Hämatoxylin, 1Min
- spülen mit Leitungswasser, 5Min

iView (Ventana) (Färbung mit p16 am Färbeautomaten):

- Waschpuffer und Objektträgerkammer aufwärmen
- iView-Inhibitor, 4Min
- spülen mit Waschpuffer

- Primärer Antikörper, 32Min
- spülen mit Waschpuffer
- iView-Biotin Ig, 8Min
- spülen mit Waschpuffer
- iView-SA-HRP, 8Min
- spülen mit Waschpuffer
- iView-DAB und iView H₂O₂, 8Min
- spülen mit Waschpuffer
- iView-Copper, 4Min
- spülen mit Waschpuffer
- Hematoxylin, 24Min
- spülen mit Leitungswasser

Lebenslauf

Name: Johanna Constanze Rieder

Familienstand: ledig

geboren: am 13.10.1982 in Eichstätt

Eltern: Dr. med. dent. Hermann Rieder
Dr. med. dent. Monika Rieder, geb. Sohn

Geschwister: Benedikt Rieder, geb. am 21.08.1985 in Eichstätt

Schul- und Studienlaufbahn:

September 1993-Juni 2002: Willibald-Gymnasium, Eichstätt

Juni 2002: Abitur am Willibald-Gymnasium, Eichstätt

Oktober 2002- Dezember 2007: Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg

März 2004 – Dezember 2007: Stipendium des Cusanuswerks

Herbst 2003 naturwissenschaftliche Vorprüfung

Frühjahr 2005 Physikum

Dezember 2007 Staatsexamen

3. Januar 2008 zahnärztliche Approbation

Assistenzzeit:

seit 1.April 2008 Vorbereitungsassistentin in Berchtesgaden

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den vielen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt Privatdozenten Dr. Dr. Oliver Driemel, Oberarzt der Klinik für Mund-Kiefer-und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Regensburg, der den Anstoß für das Thema gab und mir bei dessen Ausarbeitung immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. Hartwig Kosmehl, Leiter des Instituts für Pathologie des Helios Klinikums Erfurt, danke ich herzlich für die Auswertung der immunhistochemischen Färbungen.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Stefan Schwarz, Oberarzt des Pathologischen Instituts des Universitätsklinikums Erlangen für die freundliche Hilfe bei immunhistochemischen Problemen,

Frau Anja Reck für die große Unterstützung bei den Färbungen sowie für ihre enorme Hilfe bei allen technischen Fragen,

sowie Herrn Dr. Christian Morszeck vom Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Regensburg für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse danken.