

DISSERTATION

**Evaluation klinischer Parameter sowie
immunhistochemische Untersuchungen von Patient:innen
mit odontogener Keratozyste**

**Evaluation of clinical parameters and immunohistochemical
examinations of patients with odontogenic keratocysts**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa B. Busch

Erstbetreuer: PD Dr. med. Dr. med. dent. Jan-Dirk Raguse

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. Abstract.....	1
1.1 Deutsche Ausführung.....	1
1.2 Englische Ausführung.....	2
2. Einleitung	3
2.1 Einführung	3
2.2 Definition und Epidemiologie.....	4
2.3 WHO-Klassifikation odontogener Zysten	5
2.4 Klinische Merkmale und Diagnostik.....	6
2.4.1 Klinische Merkmale	6
2.4.2 Diagnostik.....	8
2.4.3 Differentialdiagnosen	9
2.5 Ätiologie und Pathogenese	10
2.5.1 Ätiologie.....	10
2.5.2 Pathogenese	11
2.5.3 Gorlin-Goltz-Syndrom	13
2.5.4 Der Sonic Hedgehog Pathway	16
2.6 Histologische Merkmale	17
2.6.1 Parakeratinisierte Form.....	18
2.6.2 Orthokeratinisierte Form	19
2.7 Therapie.....	20
2.7.1 Zystektomie und periphere Osteotomie	21
2.7.2 Zystostomie und anschließende Zystektomie	22
2.7.3 Unterkieferteilresektion	24
2.8 Rezidive.....	24
2.9 Fragestellung und Zielsetzung	26
3. Material und Methodik.....	27
3.1 Grundlagen der Studie.....	27
3.2 Alter und Geschlecht	27
3.3 Anamnese	27
3.4 Erstmanifestationen und Rezidive	28
3.5 Klinische Symptome	28
3.6 Röntgenologische Diagnostik.....	28
3.7 Operative Therapie	29
3.8 Postoperative Komplikationen	30
3.9 Nachkontrolle	30
3.10 Pathohistologische und immunhistochemische Auswertung	31

3.10.1 Prinzip der immunhistochemischen Färbungen.....	31
3.10.2 Vorbereitung der Gewebeproben.....	32
3.10.3 Färbevorgang.....	32
3.10.4 Verwendete Antikörper.....	34
3.10.5 Auswertung der Färbungsintensitäten.....	34
3.11 Statistische Auswertung.....	35
4. Ergebnisse.....	36
4.1 Fallzahl.....	36
4.2 Alter bei Erstdiagnose.....	36
4.3 Geschlecht.....	39
4.4 Körpergröße und Gewicht.....	40
4.5 Anamnese.....	40
4.6 Erstmanifestationen und Rezidive.....	40
4.7 Klinische Symptome.....	41
4.8 Radiologisches Erscheinungsbild.....	42
4.8.1 Lokalisation.....	42
4.8.2 Anzahl der Zysten.....	44
4.8.3 Radiologische Größe.....	45
4.8.4 Radiologisches Erscheinungsbild.....	45
4.8.5 Relation zu Zähnen.....	48
4.9 Operative Therapie.....	48
4.9.1 Zystektomie.....	48
4.9.2 Zystostomie.....	50
4.9.3 Teilresektion.....	50
4.10 Follow-up.....	50
4.10.1 Follow-up Dauer.....	50
4.10.2 Rezidive.....	51
4.10.3 Klinische Untersuchung.....	61
4.11 Basalzellkarzinome bei Gorlin-Goltz-Syndrom.....	62
4.12 Pathohistologische und immunhistochemische Auswertung.....	64
4.12.1 Auswertung der Färbungsscores nach Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms.....	65
4.12.1.1 Patched.....	65
4.12.1.2 Smoothened-Kernfärbung.....	67
4.12.1.3 Smoothened-Kernmembranfärbung.....	68
4.12.1.4 Transkriptionsfaktor GLI.....	69
4.12.3 Auswertung der Färbungsscores bezüglich Erstmanifestationen und Rezidiven.....	71
4.12.3.1 Patched.....	72
4.12.3.2 Smoothened-Kernfärbung.....	73
4.12.3.3 Smoothened-Kernmembranfärbung.....	73
4.12.3.4 Transkriptionsfaktor GLI.....	74
5. Diskussion.....	76
5.1 Klinische Daten.....	76
5.2 Therapeutische Daten.....	79
5.3 Rezidivverhalten.....	84

5.4 Immunhistochemische Untersuchung	86
5.4.1 Patched	86
5.4.2 Smoothened	88
5.4.3 GLI.....	90
5.4.4 Zusammenfassung immunhistochemischer Ergebnisse	91
5.5 Ausblick	92
6. Literaturverzeichnis	94
7. Eidesstattliche Versicherung	97
8. Lebenslauf	98
9. Danksagung	99
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	100

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: OPTG einer ausgedehnten gekammerten Keratozyste im rechten Unterkiefer.....	7
Abbildung 2: Schematischer Ablauf des Sonic Hedgehog Pathways in Anlehnung an Athar (6) und Cochrane (8).....	17
Abbildung 3: Mikroskopisches Bild des Zystenepithels der Keratozyste mit Abschlüpfung von Keratinfilamenten lumenwärts und umgebenden Stroma basal, Hämatoxylin-Eosin-Färbung	19
Abbildung 4: Schematische Darstellung der immunhistochemischen Färbung in Anlehnung an Dauter (1)	33
Abbildung 5: Altersverteilung bezogen auf alle Patient:innen	36
Abbildung 6: Altersklassen unterteilt nach Patient:innen mit und ohne Gorlin-Goltz-Syndrom.....	37
Abbildung 7: Vergleich der Altersverteilung zwischen Patient:innen mit und ohne Gorlin-Goltz-Syndrom.....	38
Abbildung 8: Anzahl der Patient:innen männlichen und weiblichen Geschlechts in Bezug auf das Vorhandensein eines Gorlin-Goltz-Syndroms	39
Abbildung 9: Anzahl der Fälle von Erstmanifestationen und Rezidiven unterteilt nach Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms	41
Abbildung 10: Häufigkeiten von Symptomen bezogen auf die Anzahl der Fälle.....	42
Abbildung 11: Lokalisation in der Bildgebung getrennt ausgewertet in Bezug auf das Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms	44
Abbildung 12: Überblick über die röntgenologische Morphologie	46
Abbildung 13: Röntgenologische Morphologie in Bezug auf die röntgenologische Größe	46
Abbildung 14: Röntgenologische Morphologie in Bezug auf die Lokalisation in Ober- und Unterkiefer.....	47
Abbildung 15: Alter bei Feststellung des Rezidivs bezogen auf 19 Fälle.....	54
Abbildung 16: Balkendiagramm über die Geschlechterverteilung der Patient:innen mit Rezidiv (n=17).....	54

Abbildung 17: Immunhistochemische Färbung des Keratozystenepithels in Bezug auf PTCH, mehrheitlich schwache Färbung der Epithelzellen, teilweise auch nicht angefärbt (in blau), Vergrößerung 2065

Abbildung 18: Immunhistochemische Färbung des Keratozystenepithels in Bezug auf SMO als Kernfärbung und Kernmembranfärbung, mehrheitlich schwache Färbung der Epithelzellen, Vergrößerung 2067

Abbildung 19: Immunhistochemische Färbung des Keratozystenepithels in Bezug auf Transkriptionsfaktor GLI, mehrheitlich mittelkräftige bis kräftige Färbung der Epithelzellen, Vergrößerung 2070

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht über die odontogenen Zysten entsprechend der WHO-Klassifikation von 2017 (12)	5
Tabelle 2: Diagnosekriterien für das Gorlin-Goltz-Syndrom (18, 24, 28)	14
Tabelle 3: Übersicht über die verwendeten Antikörper für die immunhistochemische Färbung.....	34
Tabelle 4: Röntgenologische Lokalisation der odontogenen Keratozyste bezogen auf die Anzahl von 72 Patient:innen	43
Tabelle 5: Übersicht über die Rezidivfälle.....	52
Tabelle 6: Rezidivfälle bei der Nachkontrolle in Bezug auf das Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms.....	53
Tabelle 7: Einfluss der röntgenologischen Lokalisation auf das Rezidivverhalten bezogen auf die Zahl der Fälle	55
Tabelle 8: Einfluss der röntgenologischen Größe auf das Rezidivverhalten bezogen auf die Zahl der Fälle.....	57
Tabelle 9: Übersicht über die Fälle mit Zystektomie, bei denen eine anschließende periphere Osteotomie erfolgte, Aufteilung in Bezug auf die röntgenologische Größe der jeweiligen Zysten, Angabe in Prozent	57
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Entfernung in toto oder in mehreren Stücken in Bezug auf die Entstehung von Rezidiven, Anzahl der Fälle	58
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen dem Fehlen des adjuvanten Einsatzes von Kürettage und peripherer Osteotomie, Anzahl der Fälle	59
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen erfolgter Kürettage bei Zystektomie in Bezug auf die Entstehung von Rezidiven, Anzahl der Fälle	59
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen erfolgter peripherer Osteotomie bei Zystektomie in Bezug auf die Entstehung von Rezidiven, Anzahl der Fälle	60
Tabelle 14: Einfluss der operativen Technik auf die Rezidivrate.....	60
Tabelle 15: Übersicht über die Fälle der Gorlin-Goltz-Patient:innen mit BCC.....	63
Tabelle 16: Färbungsscores für PTCH in Bezug auf syndromale und non-syndromale OKCs.....	66
Tabelle 17: Färbungsscores für die SMO-Kernfärbung in Bezug auf syndromale und non-syndromale OKCs	68

Tabelle 18: Färbungsscores für die SMO-Kernmembranfärbung in Bezug auf syndromale und non-syndromale OKCs.....	69
Tabelle 19: Färbungsscores für GLI in Bezug auf syndromale und non-syndromale OKCs.....	71
Tabelle 20: Färbungsscores für PTCH in Bezug auf Erstmanifestationen und Rezidive	72
Tabelle 21: Färbungsscores für die Smoothened-Kernfärbung in Bezug auf Erstmanifestationen und Rezidive	73
Tabelle 22: Färbungsscores für die Smoothened-Kernmembranfärbung in Bezug auf Erstmanifestationen und Rezidive	74
Tabelle 23: Färbungsscores für GLI in Bezug auf Erstmanifestationen und Rezidive ..	75

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCC	Basalzellkarzinom
CT	Computertomographie
DAB	3,3'-Diaminobenzidin
DVT	Digitale Volumetomographie
EM	Erstmanifestation
GEE	Verallgemeinerte Schätzgleichungen
GLI-1	glioma-associated oncogene homolog 1 (zinc finger protein)
HRP	horse radish peroxidase
KOT	Keratozystischer odontogener Tumor
N	Nervus
NBCCS	Nävöides Basalzellkarzinom-Syndrom, Gorlin-Goltz-Syndrom
Oct	Oktober
OKC	Odontogene Keratozyste
OPTG	Orthopantomogramm
PTCH	Patched
SB	Stratum basale
SD	Standardabweichung
SHH	Sonic Hedgehog
SHH-P	Sonic Hedgehog Pathway
SI	Stratum intermedium
SMO	Smoothened
SS	Stratum superficiale
SUFU	Supressor of fused homolog
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Abstract

1.1 Deutsche Ausführung

Hintergrund: Die odontogene Keratozyste (OKC) ist eine Zyste odontogenen Ursprungs im Kieferknochen und tritt sowohl syndromal als auch sporadisch auf. Die hohe Rezidivrate von OKCs nach operativer Entfernung stellt nach wie vor ein Problem dar. Beim Einsatz von Hedgehuginhibitoren bei Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom wurde als Nebeneffekt eine Regression von odontogenen Keratozysten festgestellt. Zur Verbesserung des Verständnisses der Pathogenese wurde in dieser Studie das Ablaufen des Sonic Hedgehog Pathways (SHH-P) in syndromalen und non-syndromalen OKCs untersucht und verglichen.

Material und Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Datenerhebung der klinischen Parameter von 72 Patient:innen mit 82 odontogenen Keratozysten. Das Ablaufen des SHH-P wurde mittels immunhistochemischer Färbung auf die Proteine PTCH, SMO und den Transkriptionsfaktor GLI in 56 Proben untersucht.

Ergebnisse: Von insgesamt 72 Erkrankten waren 10 vom Gorlin-Goltz-Syndrom betroffen. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose lag bei 42,9 Jahren. Von 82 Zysten wurden 80 mittels Zystektomie und anschließender peripherer Osteotomie oder Kürettage therapiert, die Nachuntersuchungen ergaben eine Rezidivrate von 31,1%. Die Expression von PTCH, SMO und GLI konnte in beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die Proben von Erkrankten mit Gorlin-Goltz-Syndrom waren bei allen Färbungen in allen Schichten im Mittel stärker angefärbt. Die Ergebnisse waren aufgrund der kleinen Stichprobengröße syndromaler Patient:innen nur für SMO und GLI signifikant (p-Werte: PTCH gesamt: 0,247; SMO-Kernfärbung im Stratum basale: 0,044 und im Stratum superficiale 0,000; SMO-Kernmembranfärbung gesamt: 0,195; GLI gesamt: 0,046).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass der SHH Pathway in allen OKCs abläuft. Es zeigte sich eine signifikante Überexpression von SMO und GLI in syndromalen OKCs. Die Inhibierung des SHH-Pathways durch Hedgehuginhibitoren könnte in Zukunft einen zusätzlichen Therapieansatz zur Senkung der Rezidivrate der OKCs bieten.

1.2 Englische Ausführung

Background: The odontogenic keratocyst (OKC) is a cyst of odontogenic origin in the jawbone and occurs syndromically but also sporadically. The high recurrence rate of OKCs after surgical removal remains a problem. As a side effect, regression of odontogenic keratocysts was observed when using hedgehog inhibitors in patients with Gorlin-Goltz syndrome. To improve our understanding of the pathogenesis, this study investigated and compared the course of the Sonic Hedgehog Pathway (SHH-P) in syndromic and non-syndromic OKCs.

Materials and methods: A retrospective data collection of the clinical parameters of 72 patients with 82 odontogenic keratocysts was performed. The course of the SHH-P was examined by immunohistochemical staining for the proteins PTCH, SMO and the transcription factor GLI in 56 samples.

Results: Out of a total of 72 patients, 10 were affected by Gorlin-Goltz syndrome. The mean age at initial diagnosis was 42.9 a. Of 82 cases, 80 cases were treated by cystectomy followed by peripheral osteotomy or curettage. The follow-up examinations revealed a recurrence rate of 31.1%. The expression of PTCH, SMO and GLI could be detected in both groups. The specimens from patients with Gorlin-Goltz syndrome were on average more strongly stained in all layers with all stains. The results were only significant for SMO and GLI due to the small sample size of syndromic patients (p-values: PTCH total: 0.247; SMO nuclear staining in stratum basale: 0.044 and in stratum superficiale 0.000; SMO nuclear membrane staining total: 0.195; GLI total: 0.046).

Conclusion: The results show that the Sonic Hedgehog Pathway occurs in all OKCs. A significant overexpression of SMO and GLI was found in syndromic OKCs. The inhibition of the SHH pathway by hedgehog inhibitors could offer an additional therapeutic approach to reduce the recurrence rate of OKCs in the future.

2. Einleitung

2.1 Einführung

Bei der sogenannten odontogenen Keratozyste (OKC) handelt es sich um eine Zyste odontogenen Ursprungs im Kieferknochen, die durch aggressives Wachstum und hohe Rezidivraten gekennzeichnet ist (1-4). Oft wird sie als Zufallsbefund im Orthopantomogramm (OPTG) entdeckt, da sich in vielen Fällen keine Symptome manifestieren (1, 2, 5). Die Ätiologie und Pathogenese dieser Zysten sind noch nicht vollständig geklärt (5). Die aktuelle Theorie geht davon aus, dass sie aus undifferenzierten Residuen der Zahnleiste entstehen (1, 3, 4).

Die Therapie der Wahl stellt in den meisten Fällen die Zystektomie (ehemals Partsch II) mit anschließender peripherer Osteotomie dar, teilweise werden je nach Indikation auch Zystostomie (ehemals Partsch I) und Kieferteilresektionen angewandt (1, 4).

Das aggressive Wachstum kann große Hart- und Weichgewebsdefekte verursachen. Kennzeichnend ist die Ausbildung von Satellitenzysten durch das Einwachsen von Zellsträngen in umgebendes Gewebe, die wiederum die Ursache für Rezidive sind (1, 3-5).

Die OKCs können solitär oder multipel auftreten, bei Letzterem ist das Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms (NBCCS) zu hinterfragen. Hier handelt es sich um eine genetische Erkrankung, die unter anderem mit Verkalkung der Falx cerebri, Keratozysten, Skelettfehlbildungen der Wirbelsäule und der Rippen und multiplen Basalzellkarzinomen (BCCs) einher. Grund dafür ist eine loss-of-function-Mutation im Gen für den Patched-Rezeptor (PTCH), der grundlegender Pfeiler im Sonic Hedgehog Pathway (SHH-P) ist (1, 4, 5).

Der Hedgehog Pathway ist ein Weg der Signaltransduktion in Zellen von Säugetieren, der eine bedeutende Rolle in der Embryonalentwicklung spielt, eine Dysfunktion kann Fehlbildungen zur Folge haben. Eine Störung des Signalweges im Adulten kann mit einem gehäuftem Auftreten von Tumoren einhergehen, bei Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom ist diese Fehlregulation ursächlich für multiple Basalzellkarzinome (6-9).

Das aggressive Wachstum, welches mit großflächigen Zerstörungen der Hart- und Weichgewebe einhergeht, fordert eine zuverlässige Therapie. Da derzeit nach operativer Entfernung das Auftreten von Rezidiven häufig beobachtet wird und damit nicht immer zufriedenstellende Behandlungsergebnisse erzielt werden, gilt es, die Therapie noch weiter zu verbessern. Die Beeinflussung des Sonic Hedgehog Pathway scheint dabei ein erster Schlüssel in der Unterbindung der Pathogenese zu sein und soll mit dieser retrospektiven Studie intensiver untersucht werden.

2.2 Definition und Epidemiologie

Begrifflich stammt das Wort „Zyste“ vom griechischen Wort „kystis“ ab, was übersetzt „Blase“ bedeutet (1, 4). Eine Zyste definiert sich als ein mit Epithel ausgekleideter, flüssigkeitsgefüllter Hohlraum (4).

Die OKC ist auch unter dem Namen Primordialzyste bekannt, ehemals wurde entsprechend der Klassifikation der Kopf- und Halstumoren der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2005 auch der Begriff „keratozystischer odontogener Tumor (KOT)“ verwandt (1). Die OKC ist im Kieferknochen zu lokalisieren und weist ein expansives, jedoch nicht infiltratives Wachstumsmuster auf (4).

Bezüglich der Altersverteilung besteht Einigkeit in der Literatur, dass das Auftreten von OKCs in allen Altersgruppen beobachtet werden kann (1, 3, 4, 10). Über die Häufung in den Lebensdekaden gibt es je nach Quelle unterschiedliche Angaben: mal wird eine Häufung in der 2. bis 4. Lebensdekade angegeben (1), andere beschreiben eine Häufung nur in der 2. bis 3. Lebensdekade (3, 4). Die Zeitspannen umfassen oft die dritte Lebensdekade, daher ist hier ein Altersgipfel anzunehmen (10). Teilweise wird auch ein zweiter Peak im 4. bis 5. Lebensjahrzehnt (1) oder dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt angegeben (3).

Die Geschlechterverteilung betreffend wird die Angabe gemacht, dass OKCs häufiger bei Männern als bei Frauen auftreten (1, 3, 4, 10). Eine Prädisposition für das männliche Geschlecht wird hierbei mit einem Verhältnis von 2:1 angegeben (3).

Gemessen an allen odontogenen Zysten hat diese Entität einen Anteil von circa 10 % (10, 11).

2.3 WHO-Klassifikation odontogener Zysten

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht über die odontogenen Zysten entsprechend der WHO-Klassifikation von 2017 (12)

Odontogenic Cysts	
Developmental origin	Inflammatory origin
<ul style="list-style-type: none"> • Dentigerous cyst • <i>Odontogenic keratocyst</i> • <i>Orthokeratinized odontogenic keratocyst</i> • Lateral periodontal and botryoid odontogenic cyst • Gingival cyst • Glandular odontogenic cyst • Calcifying odontogenic cyst • Orthokeratinized odontogenic cyst 	<ul style="list-style-type: none"> • Radicular cyst • Collateral inflammatory cyst

Im Jahr 2017 wurde von der World Health Organisation eine in der 4. Edition aktualisierte Klassifikation odontogener Tumoren und Zysten vorgestellt. Die Unterteilung der Tumoren erfolgt in benigne und maligne odontogene Tumoren, bei den odontogenen Zysten unterscheidet man zwischen entwicklungsbedingtem und entzündungsbedingtem Auftreten, wie in Tabelle 1 gezeigt wird. Die odontogene Keratozyste ist in die Kategorie der entwicklungsbedingten odontogenen Zysten einzuordnen (11, 13). Etwa 10 % der odontogenen Zysten sind Keratozysten (11).

In der vorherigen Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2005 wurde die OKC noch in der Kategorie der benignen Tumoren als „keratozystischer odontogener Tumor“ geführt (11, 13). Durch die Beurteilung verschiedener Charakteristika, wie zum Beispiel der hohen Rezidivrate nach operativer Therapie, dem aggressiven lokal infiltrierenden Wachstumsverhalten, der Assoziation mit dem Gorlin-Goltz-Syndrom und dem Vorliegen von Mutationen im Patched-Rezeptor-Gen ordnete man diese odontogene Veränderung

eher den benignen Tumoren als den Zysten zu (13).

Diese im Fachkollegium umstrittene Einteilung wurde mit der aktualisierten Klassifikation 2017 revidiert. Zum einen fand man Mutationen des Patched-Rezeptors nun auch in odontogenen Läsionen wie follikulären Zysten, die eindeutig nicht zu den Neoplasmen gezählt werden (14). Die in einigen Fällen erfolgreiche Therapie mittels Zystostomie, auch bekannt als Marsupialisation, liefert einen weiteren Hinweis für die Zuordnung zu den zystischen Veränderungen (15, 16).

2.4 Klinische Merkmale und Diagnostik

2.4.1 Klinische Merkmale

Keratozysten gehören laut Klassifikation der WHO zu den entwicklungsbedingten odontogenen Zysten und lassen sich als mit Epithel ausgekleidete, flüssigkeitsgefüllte Hohlräume, die im Kieferknochen auftreten können, beschreiben (11).

Mehrheitlich treten OKCs zu 70-80% in der Mandibula auf, dort vor allem im posterioren Anteil, der durch die Region der Weisheitszähne, den Kieferwinkel und den Ramus ascendens mandibulae genauer beschrieben werden kann (1-4, 11, 17). Von hier kann eine großflächige Ausdehnung in den Processus coronoideus und den Processus condylaris erfolgen (1). Der Nervus mandibularis kann verdrängt werden oder durch die Zyste verlaufen, was die operative Therapie erheblich erschwert (3, 4).

Ebenfalls gibt es Manifestationen in der Maxilla. Dort sind vor allem die Weisheitszahnregion (11-12%), die Eckzahnregion (7-11%) und das frontale Segment der Maxilla von Regio 12-22 (5-7%) betroffen (3). Die Ausdehnung in den Sinus maxillaris ist möglich (1).

OKCs können solitär oder multipel auftreten, letzteres macht einen Anteil von 10 % aus und ist häufig mit dem Gorlin-Goltz-Syndrom assoziiert (1, 11).

Oft werden sie als Zufallsbefund im OPTG bei zahnärztlichen Untersuchungen entdeckt, da sich in vielen Fällen keine Symptome manifestieren (1-4, 18). Bei Auftreten einer

sekundärbakteriellen Infektion sind, wie bei anderen infizierten odontogenen Zysten, Schwellung, Schmerzen, Exsudation und Pusentleerung zu beobachten. Seltener treten Hyp- und Parästhesien durch Komprimierung des Nervens, Mundöffnungsbehinderungen und sogar Frakturen auf (1, 3, 4, 17). Bei manchen OKCs liegt eine enge Lagebeziehung zu Zähnen vor, fortschreitendes Wachstum verursacht hier Zahnverschiebungen, Zahnlockerungen und in Ausnahmefällen auch Wurzelresorptionen (3, 4).

Der Inhalt des Zystenlumens hat eine flüssig bis breiige Konsistenz, die Keratinfilamente sorgen für eine strohgelbe Färbung (1, 3).

Röntgenologisch stellen sich OKCs als einkammrige Veränderungen, Veränderungen mit bogigem Randsaum, multilobuläre oder auch mehrkammrige Veränderungen im Kieferknochen dar. Der Randsaum ist bedingt durch Sklerosierung zumeist scharf begrenzt. Keratinfilamente im ansonsten transluzenten Zystenlumen sorgen für eine wolkige Erscheinung (1, 4, 15, 18).



Abbildung 1: OPTG einer ausge dehnten gekammerten Keratozyste im rechten Unterkiefer

Eine lokale Radioluzenz kann auf eine Knochenperforation hinweisen. Diese tritt bedingt durch das Wachstumsverhalten der Keratozysten auf: durch Verdrängung erfolgt eine

passive Auflösung des umliegenden Knochenmaterials. Bei Erreichen entsprechender Größe kann die Kortikalis durchbrochen werden.

Die Identifizierung dieser Entität auf 2-dimensionalen Röntgenbildern, wie zum Beispiel dem Orthopantomogramm, stellt sich in der Maxilla bedingt durch Überlagerungen von Nasen- und Kieferhöhle deutlich schwieriger dar (1, 3, 4). Erheblich mehr Informationen können daher aus 3-dimensionalen Bildgebungen abgeleitet werden (15).

Die operative Entfernung wird durch eine enge Lagebeziehung zum N. alveolaris inferior deutlich anspruchsvoller und geht mit einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen im Sinne von Sensibilitätsausfällen im Versorgungsgebiet einher (1, 4).

In Abbildung 1 wird das OPTG einer ausgedehnten OKC im rechten Kieferwinkel gezeigt. Trotz der immensen Ausdehnung hatte der Patient keine Beschwerden. Der Patient wurde initial zur Verkleinerung des Zystenlumens mittels Zystostomie behandelt, anschließend erfolgte eine Zystektomie mit peripherer Osteotomie. Zahn 47 konnte aufgrund von Lockerung nicht erhalten werden. Der Heilungsverlauf verlief komplikationslos.

2.4.2 Diagnostik

Die Erhebung von allgemeiner und spezieller Anamnese, extra- und intraorale Untersuchung, röntgenologische Untersuchung sowie gegebenenfalls die Entnahme einer Biopsie bilden die Grundpfeiler der Diagnostik (4).

Das Auftreten von OKCs kann in einigen Fällen auf ein bestehendes Gorlin-Goltz-Syndrom hinweisen. Insbesondere liefern rezidivierende OKCs, multilokuläre Manifestationen und die Kombination mit BCCs dafür einen Hinweis. Mittels Erhebung der Anamnese gilt es daher festzustellen, ob es sich um eine syndromal oder eine sporadisch aufgetretene Veränderung handelt (1, 3). Bei Patient:innen mit dem naevoiden Basalzellkarzinom-Syndrom (NBCCS) treten in 65-70 % der Fälle OKCs auf (3). Laut Literatur sind circa 4-5 % aller Patient:innen mit OKC vom NBCCS betroffen (4).

In vielen Fällen treten OKCs, wie schon erwähnt, ohne Symptomatik als Zufallsbefund im OPTG auf (1, 2, 4). Das heißt für die Diagnostik, Symptome können, müssen aber nicht,

auftreten. Extra-/intraorale Schwellung, Exsudation, Pusentleerung, Schmerzen, Hyp- und Parästhesie sind möglich. Bei benachbarter Lage zu Zähnen werden Lockerungsgrad und Sensibilität der Zähne überprüft (1, 4).

Von besonderer Wichtigkeit ist die röntgenologische Untersuchung. Als zweidimensionale bildgebende Maßnahme gibt das OPTG einen ersten Lokalisationsüberblick. Jedoch sollte eine dreidimensionale Aufnahme wie digitale Volumentomographie (DVT) oder Computertomographie (CT) in Betracht gezogen werden, um einen räumlichen Eindruck über Ausdehnung der Läsion und Lage zu wichtigen Nachbarstrukturen zu gewinnen. Diese ermöglichen die Darstellung ossärer Strukturen in hoher Auflösung (1, 3, 4).

Bei unklaren Befunden kann die Erstdiagnose mittels Biopsieentnahme und anschließender pathohistologischer Untersuchung überprüft und validiert werden. Hierbei wird zwischen Aspirations- und Inzisionsbiopsie unterschieden (4).

2.4.3 Differentialdiagnosen

Eine sorgfältige klinische und röntgenologische Diagnostik mit anschließender histopathologischer Untersuchung ist für die Diagnosefindung bei OKCs zur Abgrenzung gegenüber anderen Veränderungen unabdingbar.

Symptome wie extra-/intraorale Schwellung, Exsudation, Pusentleerung, Schmerzen, Hyp- und Parästhesie, Zahnlockerung, Zahnverschiebung, Wurzelresorptionen treten nicht explizit nur bei OKCs, sondern auch bei anderen zystischen Veränderungen auf (1, 4).

Einkammrige Transluzenzen in bezahnten Kieferabschnitten von Maxilla und Mandibula könnten beispielsweise ebenfalls bedingt sein durch radikuläre Zysten, laterale Parodontalzysten, Residualzysten und follikuläre Zysten (1, 4). Follikuläre und radikuläre Zysten stehen in Relation zu einem Zahn, dies wird in manchen Fällen auch bei Keratozysten beobachtet. Differentialdiagnostisch stehen follikuläre Zysten mit dem koronalen Anteil von verlagerten Zähnen in Verbindung. Radikuläre Zysten sind dagegen an der Radix von avitalen Zähnen lokalisiert (4). Die follikuläre Zyste ist die häufigste

klinische Fehldiagnose (1). Abschließend kann hier nur die histopathologische Untersuchung des Zystenepithels eindeutigen Aufschluss über die vorliegende Erkrankung geben.

Die häufige Lokalisation in der posterioren Mandibula ist ebenso bei Ameloblastomen zu beobachten. Diese fallen röntgenologisch ebenfalls als multilobuläre oder gekammerte Veränderungen im Kieferwinkel auf, wobei das Auftreten von Keratozysten 10mal häufiger ist (1). Ameloblastome führen häufiger zu nervalen Beeinträchtigungen und Wurzelresorptionen, dagegen sind Patient:innen mit OKC häufiger symptomfrei (1, 4).

Außer dem Ameloblastom muss bei multilobulären und gekammerten Veränderungen im Kieferknochen differentialdiagnostisch auch an odontogene Myxome, zentrale Riesenzellgranulome, Pseudozysten, Plattenepithelkarzinome sowie an maligne Knochentumoren gedacht werden (1, 4).

2.5 Ätiologie und Pathogenese

2.5.1 Ätiologie

Ursächlich für die Entstehung von OKCs ist eine Entwicklungsstörung der Zahnleiste (1, 3). Im Gegensatz zu radikulären Zysten sind entzündliche Reize hierbei nicht der Auslöser (1, 4). Im Folgenden wird daher kurz die aktuell führende Theorie der Zahnentwicklung beschrieben:

Die Odontogenese beginnt in der 6. Schwangerschaftswoche in der bereits ausgebildeten primären Mundhöhle (4). Die Proliferation des Epithels der Gesichtsfortsätze führt zur Entstehung einer u-förmigen Epithelleiste, die auch als Zahnleiste bezeichnet wird (1, 4). Über Knospen-, Kappen- und Glockenstadium entwickeln sich hier bis zur 12. Schwangerschaftswoche 10 Zahnanlagen, aus denen später die Milchzähne hervorgehen (1, 4). Ab der 8. Schwangerschaftswoche entwickelt sich parallel dazu eine laterale Zahnleiste, die Ort der Entwicklung der Zahnanlagen für die Zusatzzähne ist (4). Nach Ausbildung der Zahnanlagen bildet sich die Zahnleiste etwa bis zum 5. Entwicklungsmonat zurück. In einigen Fällen erfolgt keine vollständige

Auflösung und Epithelreste verbleiben im Mesenchym. Diese werden als Malassez-Epithelreste oder Serres-Körper bezeichnet (1, 3, 4).

Die Entwicklung von OKCs scheint aus eben diesen undifferenzierten Residuen der Zahnleiste zu entstehen (1, 3, 4).

Eine weitere Theorie vermutet eine Entstehung aus Ausläufern der Basalzellschicht der oralen Schleimhaut (1, 3). Dafür gibt es mehrere Hinweise. Bei Patient:innen mit Keratozysten sind die meisten Epithelinseln beziehungsweise Mikrozysten, aus welchen sich Rezidive manifestieren können, unter der oralen Mukosa zu finden. Außerdem werden histologisch Invaginationen der Basalzellschicht der Mundschleimhaut beobachtet, diese ähneln der Ausbildung der Zahnleiste in der Odontogenese. Verlieren diese Invaginationen den Kontakt zur Mundschleimhaut, können Epithelinseln im Gewebe entstehen (1, 3, 19). Des Weiteren sind Rezidive der Keratozysten bei Patient:innen, die therapeutisch mittels Resektion und Knochentransplantation behandelt worden sind, beobachtet worden. Hierbei muss die Ursache außerhalb des Transplantates, also im umliegenden Weichgewebe, liegen, da bei Resektionen die betroffenen knöchernen Anteile gründlich entfernt werden (1, 3).

Diese beiden Theorien sind insofern vereinbar, dass Mundschleimhaut und Zahnleiste beide ektodermalen Ursprungs sind. Die Steuerung dieser erfolgt durch ektodermale Signale. Eine genetische Komponente, die unter Umständen eine Zystenentstehung begünstigen könnte, müsste daher auf beide Strukturen ähnliche Auswirkungen haben (1, 3).

2.5.2 Pathogenese

Das Wachstum der OKC geschieht auf der einen Seite passiv durch Verdrängung des umliegenden Gewebes, wie es bei Zysten im Allgemeinen der Fall ist. Auf der anderen Seite sind auch aktive epitheliale Wachstumsprozesse beteiligt (4). Allgemein ist das Wachstum dieser Entitäten bedingt durch eine osmotische Druckdifferenz, entzündliche Prozesse und mangelnde Lymphdrainage (1, 4). Der Prozess des Wachstums läuft schubweise oder kontinuierlich ab (1).

Die Druckdifferenz entsteht durch osmotisch wirksame Stoffwechselprodukte und durch Entzündungsmediatoren, die zu einer Veränderung des osmotischen Gleichgewichtes zwischen Zystenlumen und umgebenden Gewebe führen (4). Infolgedessen strömt extrazelluläre Flüssigkeit ins Lumen, da ein Druckausgleich ausgeführt werden soll. Die epitheliale Auskleidung wirkt hierbei als semipermeable Membran. Durch das Einströmen der Flüssigkeit steigt der Druck im Lumen weiter, was wiederum eine Osteolyse in der Peripherie, beziehungsweise eine Verdrängung des umliegenden Gewebes, zur Folge hat (1, 4).

Die Geschwindigkeit des Zystenwachstums kann durch das Bestehen entzündlicher Prozesse beschleunigt sein (1, 4). Hierbei lösen Bakterien eine Abwehrreaktion des Organismus aus, die durch Aktivierung des Immunsystems gekennzeichnet ist. Die Initiierung der Immunantwort geschieht durch Vasodilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität, was eine erhöhte Durchblutung zur Folge hat. Dies ist Grundlage für die Chemotaxis von Immunzellen, deren Ziel die Zerstörung der Erreger ist (20). Dieser zusätzliche Einstrom von extrazellulärer Flüssigkeit führt zur voranschreitenden Erhöhung des Gewebedrucks und somit zur Beschleunigung des Zystenwachstums (1, 4).

Das aktive epitheliale Wachstum ist unter anderem durch eine deutlich erhöhte Mitoserate des Zystenepithels gekennzeichnet (1, 21). Im Vergleich zur Mitoserate von radikulären Zysten ist die Aktivität in OKCs um das Siebenfache erhöht (1). Vergleicht man die Proliferationsrate des Stratum basale mit der Apoptoserate der oberen lumenwärts liegenden Zellschichten, stellt man ein relatives Gleichgewicht fest, welches Kennzeichen für das geringe Entartungspotential ist (4). Das umgebende Bindegewebe weist ebenfalls eine erhöhte Wachstumsrate auf, wobei die Proliferation von Zystenepithel und Bindegewebe nicht gleichmäßig, sondern multizentrisch stattfindet. Daher zeigen sich radiologisch multilobuläre und mehrkammrige Keratozysten. Dieses Wachstumsmuster könnte für das Auftreten von Satellitenzysten verantwortlich sein. Bei Erreichen entsprechender Größe erfolgt eine Perforation der Kortikalis, sodass eine Infiltration des Weichgewebes entstehen kann (1).

Molekularbiologische Untersuchungen geben ebenfalls Hinweise auf ein aktives intrinsisches Wachstum. Eine erhöhte Expressionsrate des Epidermal Growth Factors (EGF) wurde in OKCs festgestellt. Dieser Wachstumsfaktor stimuliert die Proliferation

und Differenzierung von Zellen (1, 4, 21). Des Weiteren wurde das Auftreten von Interleukin 1 und 6 beschrieben. Interleukin 1 induziert eine lokale Entzündungsreaktion und stimuliert unter anderem Osteoklasten, die damit verbundene Osteolyse führt zu einem Abbau des umgebenden Knochengewebes. Interleukin 6 gehört wie Interleukin 1 zu den proinflammatorischen Zytokinen und regt die Epithelproliferation an (4, 21).

Die Beschreibung von Keratozysten als keratozystischer odontogener Tumor und die damit verbundene Einordnung dieser Entitäten als intraossäre Neoplasie odontogenen Ursprungs in der bis 2017 aktuellen WHO Klassifizierung erfolgte unter anderem aufgrund des aktiven Wachstumsmusters, welches eher dem einer tumorösen Neubildung als dem anderer Kieferzysten gleicht (13).

2.5.3 Gorlin-Goltz-Syndrom

Das Gorlin-Goltz-Syndrom, auch als Gorlin-Syndrom oder unter dem Synonym Nävoïdes Basalzellkarzinom-Syndrom (NBCCS) bekannt, ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch verschiedene Symptome gekennzeichnet ist (4, 9, 18).

Robert James Gorlin gab 1999 die minimale Prävalenz mit 1:60.000 an, andere Studien bestätigen dieses Ergebnis (4, 18, 22). Männliches und weibliches Geschlecht sind im gleichen Verhältnis betroffen (4, 23). Erste Symptome manifestieren sich schon in der ersten und zweiten Lebensdekade (4). Bei vollständiger Penetranz weist das Syndrom variable Expressivität auf, eine Heterogenität ist nicht nachgewiesen (24).

Krankheitsursache ist eine Mutation des Gens, welches für den Patched-Rezeptor codiert. Lokalisiert wird das Gen auf Chromosom 9q22.3-q31 (2, 4, 9, 11, 25). Der Patched-Rezeptor ist elementarer Grundpfeiler des Sonic Hedgehog Pathways, der physiologischerweise in der Embryonalentwicklung abläuft und an der Ausbildung verschiedener Organe beteiligt ist, unter anderem steuert er auch die Ausbildung der Zahnleiste. Der pathologische Ablauf dieses Signaltransduktionsweges im Erwachsenenalter steht mit dem Auftreten von Tumoren in Verbindung (2, 6-9, 26). Die abnormale Aktivierung des SHH-P ist laut Jeng bereits in Tumoren der Haut, des Gehirns, der Leber, der Gallenblase, des Pankreas, des Magens, des Colons, der Brust, der Lunge, der Prostata und in hämatologischen Malignomen beschrieben worden (27).

Für die Erstdiagnose erfolgt eine Unterteilung der Symptome in Haupt- und Nebenkriterien, wobei das Vorliegen von 2 Hauptkriterien beziehungsweise von einem Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien als sichere Diagnose gilt (siehe Tabelle 2) (9, 18, 24). Klinisch besonders kennzeichnend sind folgende fünf Symptome: Manifestation multipler Basalzellkarzinome, odontogene Keratozysten, skelettale Fehlbildungen der Rippen, Verkalkung der Falx cerebri und palmoplantare Pits (4, 9, 18).

Tabelle 2: Diagnosekriterien für das Gorlin-Goltz-Syndrom (18, 24, 28)

Hauptkriterien	Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Multiple (≥ 2) BCCs oder ein diagnostiziertes BCC im Alter von unter 20 Jahren • Odontogene Keratozysten (histologisch validiert) • 3 oder mehr palmoplantare Pits • Verkalkung der Falx cerebri • Anomalie der Rippen • Diagnose Gorlin-Goltz-Syndrom bei einem Verwandten 1. Grades 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrocephalie • Angeborene Anomalien des Gesichtsschädels wie z. B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten • Skelettale Anomalien wie z. B. Sprengel-Deformität, Pectus excavatum, Syndaktylie • Diagnose Medulloblastom im Kindesalter • Fibrome des Ovars oder des Herzens • Anomalien der Augen wie z. B. Retinoblastome

BCC: Basalzellkarzinom

BCCs sind als Hauptmerkmal zu werten, sie treten bei Patient:innen mit NBCCS im Unterschied zu Patient:innen ohne diese genetische Erkrankung besonders früh auf, das durchschnittliche Manifestationsalter beträgt 25 Jahre (24). Sie entwickeln sich aus Basalzellnävi und manifestieren sie sich typischerweise an Stellen der Haut, die besonderer Sonnenexposition ausgesetzt sind. Im Gesicht zählen dazu vor allem Nase, Wangen und die periorbitale Region, Manifestationen an nicht exponierten Flächen sind bei diesen Erkrankten im Gegensatz zu nicht syndromalen BCCs sehr häufig (1, 24). Das Auftreten multipler BCCs ist typisch, laut Bresler sind bereits Patient:innen beschrieben

worden, die im Laufe ihres Lebens von bis zu 500 BCCs betroffen waren (29).

Ein weiteres Hauptkriterium stellen OKCs dar, die bei 90 % der über 20-jährigen Patient:innen mit NBCCS zu finden sind (28). Oft stellen sie das primäre Symptom dar, ähnlich wie bei den BCCs manifestieren sich syndromal auftretende Keratozysten im Vergleich zu Patient:innen ohne Syndrom in jüngerem Alter (1, 4). Erste OKCs treten häufig schon in der zweiten Lebensdekade auf (3). Die Manifestationen sind bei Patient:innen mit diesem Syndrom signifikant häufiger im Oberkiefer als im Unterkiefer zu finden (11). Außerdem treten die OKCs bei Ihnen häufiger multipel auf (1, 11).

Die Pathogenese der BCCs bei Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom wird mit der Two-Hit-Hypothese nach Knudson erklärt (4, 30, 31). Diese erklärt die Karzinogenese damit, dass eine gesunde Zelle insgesamt 2 mutagene Allele braucht, um ein Karzinom zu entwickeln. Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom haben einen konstitutionellen Defekt in einem der zwei Allele des PTCH-Gens (first hit). Ein einzelner Defekt verursacht noch kein Karzinom, erst durch den „second hit“, also einen zweiten Fehler in der DNA oder den Verlust des normalen Allels am selben Locus, kann die Zelle maligne werden. Der second hit entsteht zum Beispiel durch Fehler in der DNA-Replikation, er kann auch durch Umweltfaktoren ausgelöst werden. Diesen Verlust des zweiten Allels nennt man Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity = LOH) (4, 14, 30-33). Das PTCH-Gen hat somit eine Funktion als Tumorsuppressor.

Gleiche Theorie kann ebenfalls auf die Pathogenese der Keratozysten syndromalen und sporadischen Ursprungs angewendet werden (1, 32). Im Unterschied zu syndromal auftretenden OKCs erfolgt der first-hit bei sporadisch auftretenden Zysten nicht durch die Vererbung eines defekten Allels, sondern analog zum second-hit durch Replikationsfehler oder den Einfluss von Umweltfaktoren (1).

Für eine ursächliche Behandlung bei multiplen BCCs aufgrund eines Gorlin-Goltz-Syndroms wird seit 2012 Vismodegib eingesetzt, welches den SHH-P inhibiert (9). OKCs gelten als ein weiteres Hauptmerkmal des Syndroms (2, 5). Neben der erwünschten Unterbindung des SHH-P wurde interessanterweise in einigen Fällen eine Regression der OKCs als Nebeneffekt beobachtet (9). Die anschließende operative Enukeation wurde so für den Chirurgen erleichtert und risikoärmer. Es ist zu untersuchen, ob und inwiefern der Sonic Hedgehog Pathway im Gewebe der Zyste abläuft und ob diese Dysregulation auch in non-syndromalen OKCs existiert.

2.5.4 Der Sonic Hedgehog Pathway

Der Hedgehog Pathway ist ein Weg der Signaltransduktion in Zellen von Säugetieren, der eine bedeutende Rolle in der Embryonalentwicklung spielt, indem er zum Beispiel an der Ausbildung verschiedener Organe wie Lunge, Zähnen und Augen beteiligt ist. Außerdem spielt er eine Rolle in der Festlegung von Anzahl und Position der Finger und Zehen. Eine Fehlfunktion dieses Signalweges während der Embryonalentwicklung kann Fehlbildungen zur Folge haben (6, 7)

Er läuft physiologischerweise nur bis zur Geburt ab, eine Aktivierung im Erwachsenenalter wird mit dem gehäuften Auftreten von Tumoren assoziiert (6-9). Nach aktuellem Stand gibt es drei verschiedene Hedgehog-Proteine: sonic hedgehog, indian hedgehog und desert hedgehog (7).

Der Rezeptor des Sonic Hedgehog-Proteins (SHH) ist ein Transmembranprotein, der Patched-Rezeptor (8, 9). Dieses Transmembranprotein steht funktionell in Verbindung mit einem G-Protein gekoppeltem Rezeptor namens Smoothened (SMO), welcher sich siebenmal durch die Plasmamembran windet (7, 8). Smoothened erfährt eine kontinuierliche Inhibierung durch PTCH, diese wird erst aufgehoben, wenn SHH an den PTCH-Rezeptor bindet (8, 9). Erst dann kann SMO signalaktiv wirken und induziert wiederum die Freisetzung des Transkriptionsfaktors GLI, der seine Wirkung am Zellkern entfaltet. Er leitet dort die Transkription der entwicklungsrelevanten Zielgene ein. Gleichzeitig erfolgt über die verstärkte Expression von PTCH eine negative Rückkopplung (7-9). Eine Regulation dieser Signalkaskade geschieht beispielsweise über suppressor of fused homolog (SUFU). Bei Abwesenheit von SHH ist SUFU an GLI gebunden und inhibiert dessen Translokation in den Nucleus, in dessen Folge wird der SHH-P unterbunden (7, 8). Bei Aktivierung des Signalweges durch SHH wird GLI aus dem Komplex mit SUFU freigesetzt und die Kaskade kann ablaufen, SMO inhibiert dabei die Funktion von SUFU (8). Der Ablauf des Sonic-Hedgehog-Pathways ist in Abbildung 2 schematisch illustriert (6, 8).

Das Auftreten multipler BCCs bei NBCCS ist auf eine Mutation im Gen, welches für den PTCH-Rezeptor codiert, zurückzuführen (9, 23). In diesem Falle kann PTCH keine Inhibition auf SMO ausüben, der SHH-P wird nicht unterbunden und kann weiterhin ablaufen.

Für eine ursächliche Behandlung bei multiplen BCCs aufgrund eines Gorlin-Goltz-Syndroms wird daher seit 2012 Vismodegib eingesetzt, welches den SHH-P unterbricht, indem es an das Transmembranprotein SMO bindet und es damit inhibiert (6, 9). So kann die Aktivierung von GLI nicht mehr erfolgen und die Zielgene werden nicht transkribiert (9).

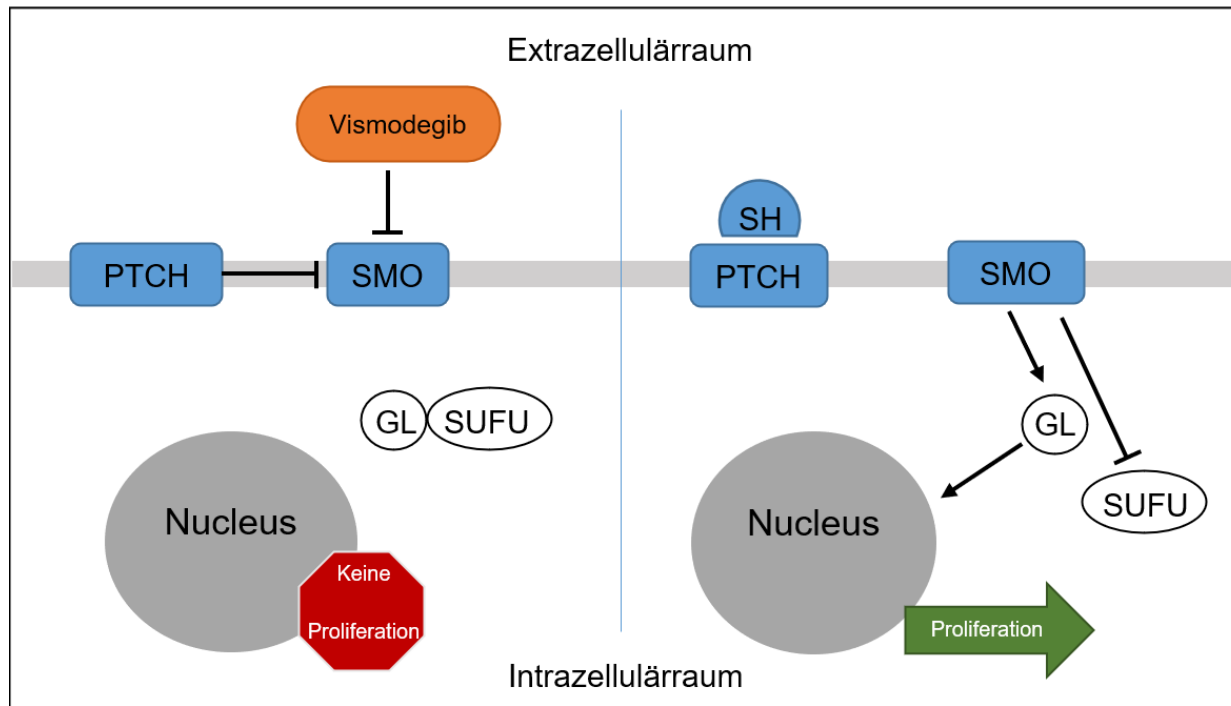


Abbildung 2: Schematischer Ablauf des Sonic Hedgehog Pathways in Anlehnung an Athar (6) und Cochrane (8)

2.6 Histologische Merkmale

Ein existenzieller Part der Untersuchung besteht in der Validierung der Diagnose durch die histologische Aufarbeitung des gewonnenen Zystenwandmaterials.

Man unterscheidet zwei unterschiedliche Varianten von OKCs: die orthokeratinisierte und die parakeratinisierte Form, wobei die orthokeratinisierte Form von der WHO als eigenständige Entität eingeordnet wird. Mischformen als orthoparakeratinisierte Keratozysten sind ebenfalls beobachtet worden. Mit einer Häufigkeit von über 80 % dominiert die parakeratinisierte Form das histologische Erscheinungsbild (1, 3, 34, 35).

In unserer Untersuchung wurden OKCs mit Orthokeratinisierung aus der Studie ausgeschlossen.

2.6.1 Parakeratinisierte Form

Die parakeratinisierte OKC wird von einem mehrschichtigen Plattenepithel ausgekleidet, welches wiederum vom Stroma umgeben wird (13). Zusammen bilden diese den Zystenbalg (4). Durchschnittlich ist das auskleidende Epithel 6 bis 8 Zellschichten dick (1, 3, 11, 33, 34). In der Basalzellschicht des Epithels sind kubisch bis zylindrisch geformte Zellen palisadenförmig angeordnet. Die Nuclei im Stratum basale sind basalständig polarisiert und hyperchromatisch (3, 4, 13). Diagnostisch stellen diese beiden Merkmale ein Hauptkriterium für die histopathologische Identifizierung der parakeratinisierten OKCs dar (1, 4, 11).

Erhöhte Mitoseraten werden in suprabasalen Schichten beobachtet. Das Stratum spinosum und granulosum sind gering ausgeprägt oder fehlen häufig ganz (4). Im Stratum corneum befindet sich eine dünne gewellte Parakeratinschicht (3, 11, 13, 34). Im Lumen sind zellkernhaltige Hornlamellen zu finden, teilweise können auch Erythrozyten nachgewiesen werden oder das Lumen zeigt sich gänzlich leer (3).

Im Stroma sind durch Aussprossung der Basalzellschicht gegebenenfalls Epithelstränge, die Satellitenzysten ausbilden können, zu finden (2, 3, 33, 34). Auch das Auftreten von odontogenen Epithelinseln ist beschrieben worden. Bei Patient:innen mit NBCCS treten diese Veränderungen signifikant häufiger auf (3, 34).

Das Epithel ist durch eine durchgehende Basallamina vom Stroma getrennt, Reteleisten sind in der Regel nicht nachweisbar (3). OKCs weisen per se keine Merkmale einer Entzündung auf, je nach klinischer Symptomatik können sich die Reteleisten bei inflammatorischen Prozessen allerdings zusammen mit einer Verdickung des Zystenbalges ausbilden und die Differentialdiagnose erschweren (4). Das Bild einer entzündeten Keratozyste ist des Weiteren geprägt durch das Vorhandensein von Lymphozyten, polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen (1, 4).

Abbildung 3 zeigt ein mikroskopisches Bild des Epithels einer OKC in HE-Färbung. Auf

der linken Seite zeigt sich das Lumen mit gewellten Keratinfilamenten, mittig ist das Zystenepithel zu sehen, basal davon liegt das Stroma.

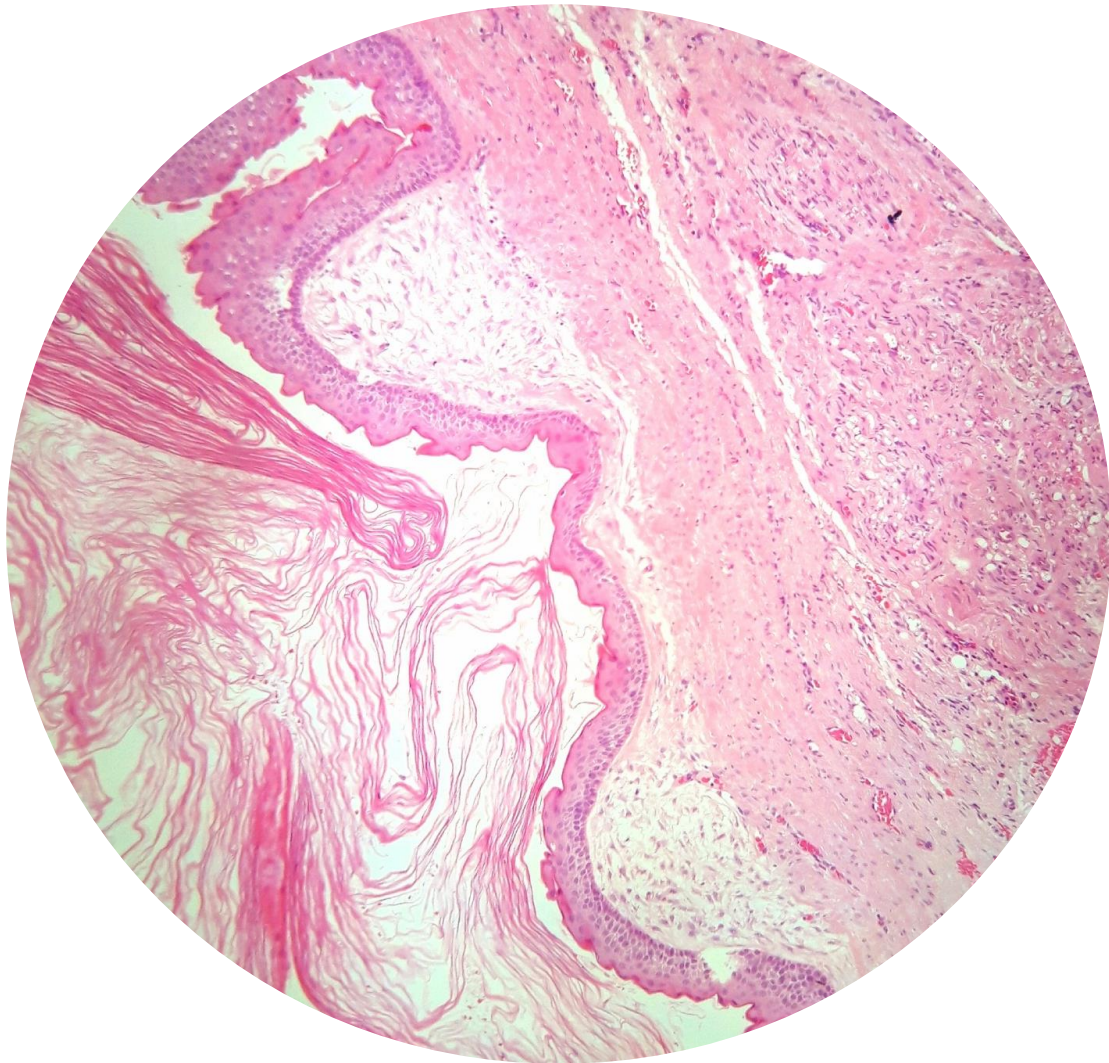


Abbildung 3: Mikroskopisches Bild des Zystenepithels der Keratozyste mit Abschilferung von Keratinfilamenten lumenwärts und umgebenden Stroma basal, Hämatoxylin-Eosin-Färbung

2.6.2 Orthokeratinisierte Form

Die deutlich seltener auftretende orthokeratinisierte odontogene Zyste unterscheidet sich nicht nur histologisch von der parakeratinisierten Form, klinisch manifestieren sich bei dieser Form Rezidive mit einer Rate von unter 2 % weit weniger häufig (13, 36). Das Auftreten dieser Veränderungen erfolgt nicht multipel und wird nicht mit dem Gorlin-Goltz-

Syndrom assoziiert (1, 13, 36, 37).

Ein dünnes einheitliches mehrschichtiges Plattenepithel von circa 4 bis 8 Schichten kleidet diese Zysten aus, jedoch weist das Epithel eine Orthokeratinisierung auf (35, 36). Die Zellen des Stratum basales sind flach bis kubisch geformt, eine Polarisierung weisen sie nicht auf. Die Basalzellen bilden keine Palisadenstellung aus (13, 35, 36). Das Stratum granulosum ist prominent ausgeprägt und histologisch gut erkennbar (35-37). Lumenwärts befinden sich Keratinfilamente, die im Vergleich zur parakeratinisierten odontogenen Keratozyste weniger gewellt sind und dickere Schichten ausbilden (1, 35). Aus der Basalzellschicht aussprossende Epithelstränge sind nur selten zu finden (1, 35-37).

Aufgrund dieser Abweichungen der orthokeratinisierten odontogenen Zysten von der parakeratinisierten Form teilt die WHO diese Zysten als eigene Entität in die Klassifikation der odontogenen Zysten ein (13, 36). Mischformen sind ebenfalls beschrieben worden (1, 36).

2.7 Therapie

Oberstes Therapieziel ist die möglichst vollständige Entfernung der OKC, um das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden. Gleichzeitig sollte möglichst atraumatisch vorgegangen werden, um das Risiko für Komplikationen gering zu halten. Aktuell finden drei unterschiedliche Therapievarianten mit unterschiedlicher Invasivität Anwendung (38). Hierbei ist festzuhalten, dass je höher die Radikalität im Vorgehen ist, desto geringer die Wahrscheinlichkeit für Rezidivierung (39). Jedoch müssen im Gesichtsbereich sensible Nachbarstrukturen beachtet werden, die es für die Lebensqualität zu schonen gilt.

Die Zystektomie (ehemals Partsch II) mit anschließender peripherer Osteotomie gilt aktuell als therapeutischer Goldstandard. Abhängig von der klinischen Situation und Anamnese werden auch die Zystostomie (ehemals Partsch I) und Kieferteilresektion angewandt (1, 4, 38, 39). Partsch I und II sind nach ihrem Erstanwender Carl Franz Maria Partsch (*1855, +1932) benannt, der als Pionier zahnärztlicher Chirurgie gilt (4, 40). Er stellte das Konzept der Zystostomie in 1892 und der Zystektomie in 1910 vor (40).

Im Folgenden werden die Vor- und Nachteile der Verfahren vorgestellt.

2.7.1 Zystektomie und periphere Osteotomie

Die Zystektomie wird als die vollständige operative Entfernung der OKC mit anschließendem speicheldichten Wundverschluss definiert (1, 4).

Sie wird insbesondere für kleinere Keratozysten empfohlen, bei denen eine gute chirurgische Zugänglichkeit gegeben ist (1, 3). Diese Therapievariante bietet den Betroffenen eine etablierte operative Methode mit wenigen Komplikationen (1). Die Entfernung in toto wird angestrebt, jedoch gestaltet sich dies teils schwierig, da das fragile auskleidende Zystenepithel schnell reißt. In diesen Fällen kann es zur Entfernung in mehreren einzelnen Fragmenten kommen (3, 4, 17).

Im Anschluss an die Zystektomie werden zusätzliche Maßnahmen erhoben, um sicherzugehen, dass alle Epithelreste bestmöglich entfernt werden, da nur so das Risiko für ein Rezidiv minimiert werden kann (1, 4).

Daher gab es hier über die Jahre mehrere Ansätze, bis vor wenigen Jahren galt der Einsatz von Carnoy'scher Lösung als bewährter Standard. Die Lösung besteht aus 6 ml Ethanol (96 %), 3 ml Chloroform, 1 ml Eisessigsäure (99 %) und 1 g Eisen(III)-chlorid bestand. Sie wird vor oder nach der Entfernung des Zystenbalgs mit einem getränkten Gazestreifen ins Lumen eingebracht und wirkt für 3 bis 5 Minuten ein. Das Einbringen vor der Entfernung sorgt für ein erleichtertes Entfernen des Zystenbalgs durch Schrumpfung und Färbung der OKC, ein Einbringen nach der Entfernung färbt verbliebene Epithelreste schwarz (1, 3, 4, 17, 41). Die Lösung bewirkt die Denaturierung von Proteinen und Nukleinsäuren und strebt die restlose Entfernung von Tumorausläufern an (4, 41). Die Anwendung ist inzwischen aufgrund der Zytotoxizität der Carnoy'schen Lösung nicht mehr zu empfehlen, da es zu einer irreparablen Schädigung von umliegendem Gewebe kommen kann. Außerdem gilt der Bestandteil Chloroform als krebserregend (41, 42). Diese Methode gilt inzwischen als obsolet.

Deshalb wird heutzutage die sich der Zystektomie anschließende periphere Osteotomie für die mechanische Bearbeitung des ehemaligen Zystenlumens als Standard angesehen. Während früher eine Kürettage mit Handinstrumenten angewandt wurde,

werden heute rotierende Instrumente eingesetzt, um die oberste Knochenschicht, in der potenzielle Epithelreste und Satellitenzysten sitzen könnten, zu entfernen (1, 3). Damit soll die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs gesenkt werden. Bei dieser Methode ist es schwierig zu erkennen, welche Oberflächen bereits bearbeitet worden sind, daher wurde vorgeschlagen, das Lumen mit Methylenblau einzufärben. So hat der Operateur eine bessere Übersicht, an welchen Stellen die Osteotomie noch nicht erfolgt ist (1, 3).

Besonders zu beachten sind Bereiche, in denen das Epithel der OKC den Knochen bereits perforiert hat und in die orale Mukosa einwächst, üblicherweise tritt dies in der Mandibula lingual auf (1, 17). Hierbei ist der Einsatz von Elektrokauterisation sinnvoll, wobei darauf geachtet werden muss, den N. lingualis nicht zu verletzen (4, 17). Alternativ sollte die Exzision der betroffenen Schleimhaut erfolgen (1).

Bei kleineren Zysten erfolgt nach der Entfernung eine knöcherne Regeneration des ehemaligen Zystenlumens durch Reorganisation des Bindegewebes (4). Bei OKCs über 20 mm werden die Lumina mit Augmentationsmaterial aufgefüllt, da hier die Reorganisation nicht zu erwarten ist (1). Dies kann mittels autogener Knochenspongiosa, allogenen, xenogenem oder alloplastischem Knochenersatzmaterial realisiert werden (1, 4). In unserer Studie sind autogene Knochenspongiosa und xenogenes Ersatzmaterial verwendet worden.

2.7.2 Zystostomie und anschließende Zystektomie

Die Zystostomie, auch Zystenfensterung genannt, beschreibt eine Öffnung des Zystenlumens mit anschließender Befestigung des Zystenepithels an der oralen Mukosa. Mithilfe eines Drainagesystems wie einem Obturator wird das Zystenlumen offengehalten, damit wird dieser Raum zu einer Nebenbucht der Mundhöhle (1, 3, 4). Die Eröffnung der OKC führt demnach zu einer Druckentlastung, somit gibt es keinen Reiz mehr für weiteres passives Wachstum. Diese Dekompression hat ein stetiges appositionelles Knochenwachstum zur Folge, wodurch der Defekt sich langsam verkleinert und ausheilt (1, 4). Diese Methode kann insbesondere bei ausgedehnten Befunden oder kompromittierten Patient:innen erwogen werden.

Es ist nicht genau bekannt, ob das Keratozystenepithel durch das Epithel der Mundhöhle von den Rändern der Läsion her substituiert wird, oder ob es sich durch Metaplasie in orale Mukosa umwandelt. Diese zwei Wege erklären jedoch die Veränderung der Zystenauskleidung zu Mundhöhlenepithel (3).

Der Obturator muss bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen an die verheilenden anatomischen Strukturen angepasst werden. Das Lumen wird zur Vermeidung einer sekundären Infektion mit Kochsalzlösung gespült (1, 4). Bei jungen Patient:innen erfolgt die Verkleinerung des Zystenlumens rascher, bei älteren Erkrankten können ausgedehnte Buchten verbleiben (3).

Vorteilhaft bei dieser Therapievariante ist, dass sensible anatomische Strukturen wie N. alveolaris inferior, Zähne und/oder Sinus maxillaris gegebenenfalls geschont werden können, die postoperative Morbidität soll somit minimiert werden. Die Zystostomie wird insbesondere bei groß ausgedehnten OKCs angewandt, um sensible benachbarte Strukturen zu schonen (1, 3, 4).

Als Nachteil ist die Dauer der Behandlung zu sehen, die sich über mehrere Monate erstrecken kann. Kontinuierliche Kontrollen erfordern eine gute Compliance seitens des Betroffenen (1, 4).

Ein Problem kann das nach der Zystostomie verbliebene Zystenepithel darstellen. Pathologische Strukturen könnten entarten, es erfolgt keine vollständige pathohistologische Untersuchung des Zystenmaterials (1). Das Auftreten eines Rezidivs ist mit höherer Wahrscheinlichkeit als bei Zystektomie möglich. Eine sich der Dekompression anschließende sekundäre Zystektomie ist daher obligat, um das Zystenepithel suffizient zu entfernen und den Knochendefekt primär zu verschließen (1, 3, 4). Die Zystostomie erleichtert dabei die nachfolgende Zystektomie, da insbesondere bei Patient:innen im fortgeschrittenen Alter und/oder mit reduziertem Allgemeinzustand die Wundfläche im Vergleich zur sofortigen Zystektomie verkleinert wird (1, 4).

2.7.3 Unterkieferresektion

Als invasivste Therapiemethode gilt die Unterkieferresektion (1, 3, 4, 38). Sie beschreibt die vollständige Entfernung der OKC inklusive des umgebenden Knochens. (1, 39).

Auf der einen Seite werden Segmentresektionen, die mit einem Kontinuitätsverlust des Knochens einhergehen, angewandt. Hierbei muss in der Mandibula der Verlauf des N. alveolaris inferior besonders betrachtet und dieser eventuell lateralisiert werden. (1, 3, 38). Auf der anderen Seite wird bei marginalen Resektionen die Kontinuität erhalten (1, 3, 38, 39). Kieferresektionen können maxillär und mandibulär angewandt werden (38).

Anschließend müssen rekonstruktive Techniken angewandt werden, um die ausgedehnten Kontinuitätsdefekte zu versorgen (3, 4, 39). Dies kann mittels autogenen Knochenblöcken in Kombination mit Miniplattenosteosynthese oder einer Rekonstruktionsplatte bewerkstelligt werden (4).

Vorteilhaft an einer Kieferresektion ist die gesenkte Rezidivrate, die in der Literatur mit 0 % angegeben wird (1, 3, 38). Trotzdem muss eine Resektion gründlich abgewogen werden, da hier bei einer benignen Veränderung ausgedehnte Substanzdefekte entstehen können, die danach funktionell und ästhetisch umfangreich rekonstruiert werden müssen (1, 38). Nachteilig ist ebenfalls die hohe postoperative Morbidität der Patient:innen (1). Sie ist in Betracht zu ziehen bei Erkrankten, bei denen kein langfristiges Follow-up möglich ist (38). Außerdem wird die Resektion notwendig bei anatomischer Ausdehnung der Veränderung in den Condylus articularis und schädelbasisnahe Regionen. Bei Entartungen der OKC ist sie ebenfalls angezeigt (1, 39).

2.8 Rezidive

In der Literatur gibt es unterschiedlichste Angaben für die Rezidivrate von OKCs von 0 bis 100 % je nach Therapieintervention (3). Gehäuft finden sich Angaben von im Bereich von 30 bis 60 % (1, 2, 4). Diese hohen Rezidivraten stellen ein Problem für die Betroffenen dar, welches auch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gelöst wurde (1-4, 11).

Die breite Streuung der Rezidivraten resultiert aus verschiedenen großen Anteilen syndromaler OKCs des jeweiligen untersuchten Kollektivs (2). Aufgrund genetischer Mutationen beim NBCCS, die den Ausfall von Tumorsuppressorgenen wie PTCH-1 zur Folge haben, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven in dieser Gruppe größer als bei sporadisch aufgetretenen OKCs (2).

Anatomisch ist das dünne Zystenepithel zu bemerken, welches kaum Reteleisten ausbildet und daher mit dem Stroma nicht stabil verwachsen ist. Bei der Zystenentfernung kann es reißen und damit bleiben unter Umständen unvollständig entfernte Epithelreste im Operationsgebiet zurück. Aus diesen kann sich ein Rezidiv bilden (4).

Rezidive können des Weiteren aus Tochter- beziehungsweise Satellitenzysten entstehen (2, 4, 43). Die Basalzellschicht des Zystenepithels entwickelt hierbei Aussprossungen in umgebendes Hart- und/oder Weichgewebe. Intraoperativ sind die Aussprossungen mit bloßem Auge nicht erkennbar, daher wird nach heutigem Wissensstand anschließend an die Zystektomie eine periphere Osteotomie empfohlen (2, 3).

Ein dritter Weg für die Entstehung von Rezidiven ist die echte Neubildung. Die Bildung erfolgt, wie schon im Kapitel „Ätiologie“ beschrieben, aus den Malassez-Epithelresten, die Residuen der Zahnleiste sind (1, 43).

Tritt ein Rezidiv innerhalb von 3 Jahren nach Entfernung auf, gehen Bell und Dierks davon aus, dass es aus zurückgebliebenem Zystenepithel oder aus Satellitenzysten entstanden ist. Nach 3 Jahren ist eher von einer echten Neubildung auszugehen (1, 43).

Die erste postoperative Kontrolle sollte röntgenologisch spätestens nach 6 Monaten erfolgen (1, 43). Danach sollte eine jährliche ebenfalls röntgenologische Kontrolle für mindestens 5 Jahre stattfinden. Bei häufigen Rezidiven besonders bei Gorlin-Goltz-Syndrom sind die Nachkontrollen gegebenenfalls lebenslang notwendig. (3) Da sich initial häufig keine Symptome manifestieren, sind OPTG, seltener DVT/CT hier das diagnostische Mittel der Wahl (4).

2.9 Fragestellung und Zielsetzung

Die hohen Rezidivraten bei OKCs bedürfen einer Verbesserung der Therapie. Neue Therapieansätze könnten durch ein verbessertes Verständnis der Pathophysiologie dieser Entität entwickelt werden.

Da OKCs ein Hauptkriterium bei Patient:innen mit NBCCS sein können, wird zuerst die Ursache für das Auftreten des Syndroms genauer betrachtet. Hier weiß man zu aktuellem Zeitpunkt, dass eine Mutation im PTCH-Rezeptor ursächlich für die Erkrankung und deren Symptome ist. Aufgabe dieser Studie ist daher die Untersuchung von syndromal und nicht-syndromal aufgetreten OKCs in Bezug auf den Sonic Hedgehog Pathway.

Perspektivisch wäre bei Nachweis des Ablaufens des Hedgehog Pathways in sporadisch aufgetretenen OKCs die Anwendung eines Hedgehoginhibitors denkbar, um das Rezidivrisiko zu senken.

3. Material und Methodik

3.1 Grundlagen der Studie

Für diese Studie wurden retrospektiv 82 Gewebeproben von 72 Patient:innen mit OKCs betrachtet, die im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2017 in der Charité Universitätsmedizin Berlin operativ therapiert worden sind. Die Nachkontrollen wurden bis einschließlich 30.04.2022 beobachtet.

Die Datenbank wurde durchsucht nach den ICD-10-Codes K09.0 (entwicklungsbedingte odontogene Zysten), K09.2 (sonstige Kieferzysten), D16.42 (gutartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Maxillofazial) und D16.5 (gutartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Unterkiefer). Ein zugehöriger pathohistologischer Befund musste die Diagnose OKC verifizieren. Die Begriffe Keratozyste, odontogene Keratozyste, keratozystischer odontogener Tumor und Primordialzyste waren als Diagnose zulässig. Eine im pathohistologischen Befund notierte Orthokeratinisierung führte zum Ausschluss aus der Studie.

Mittels eines Erhebungsbogens wurden nachfolgende klinische Daten erhoben.

3.2 Alter und Geschlecht

Es erfolgte die Erfassung von Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose der Patient:innen.

3.3 Anamnese

Anamnestisch wurden Körpergröße und Gewicht der Patient:innen dokumentiert. Vorerkrankungen wurden ebenso wie Nikotin- und Alkoholabusus erfasst.

Bei den Vorerkrankungen wurde das Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms und das Auftreten odontogener Tumoren abgefragt. Außerdem wurde kategorisiert in Herz-Kreislauf-Erkrankungen, rheumatische, infektiöse, pulmonale, neurologische und

sonstige Erkrankungen, Diabetes und Allergien.

3.4 Erstmanifestationen und Rezidive

Dokumentiert wurde, ob es sich um eine Erstmanifestation oder ein Rezidiv handelt. Bei einem Rezidiv wurden Diagnose, Jahr der Erkrankung und Lokalisation der primär aufgetretenen Zyste ermittelt. Ein Rezidiv lag vor bei erneuter Diagnose einer OKC mit gleicher Lokalisation wie im vorherigen Fall.

3.5 Klinische Symptome

Neben gänzlich asymptomatischen Zufallsbefunden wurden folgende Symptome erfasst: Schmerzen, Schwellung, knöcherne Auftreibung, Hyp-/Parästhesien, Zahnlockerung/-verschiebung, Fraktur, Fistelung und purulente Exsudation. Mehrfachnennungen sind möglich.

3.6 Röntgenologische Diagnostik

Die Art der Bildgebung wurde dokumentiert. Diese wurde zweidimensional mittels OPTG oder dreidimensional per CT beziehungsweise DVT erstellt.

Die Lokalisation der Zyste wurde angegeben. Hierfür fand eine Unterteilung von Ober- und Unterkiefer in 8 Segmente statt. Beide Kiefer weisen zwischen den Canini den frontalen Bereich auf, nach dorsal schließen sich im Oberkiefer linke und rechte posteriore Maxilla an. Im Unterkiefer schließen sich an das frontale Segment linker und rechter Unterkieferkorpus an, der bis zum dritten Molaren reicht. Ab dem Kieferwinkel beginnen linke und rechte posteriore Mandibula:

- Right Posterior Maxilla
- Anterior Maxilla 13 – 23
- Left Posterior Maxilla

- Left Posterior Mandibula
- Left Corpus Mandibulae 38 – 33
- Anterior Mandibula 33 – 43
- Right Corpus Mandibulae 43 – 48
- Right Posterior Mandibula

Bei einer Ausdehnung über mehrere Segmente wurde die Veränderung zu dem am posteriorsten liegendem Segment gezählt.

Die Raumforderung wurde in mesiodistaler und craniocaudaler Richtung ausgemessen, woraus sich die Läsionsfläche in mm² ergibt. Bei Vorliegen von CT oder DVT konnte durch eine zusätzliche mediolaterale Messung die Größe der Raumforderung dreidimensional in mm³ angegeben werden.

Morphologisch erfolgte eine Einteilung der Zysten in einkammrig, Zysten mit bogigem Randsaum, multilobulär und gekammert. Ferner wurden Knochenperforationen, Zahnverschiebungen, Wurzelresorptionen und die Lage zu vorhandenen Zähnen erfasst.

3.7 Operative Therapie

Die operative Therapie erfolgte in Intubationsnarkose, es erfolgte die Dokumentation der Schnitt-Naht-Zeit und eine Kategorisierung der Operateure in Facharzt/-ärztin und Assistenzarzt/-ärztin. Methodisch wurde unterschieden zwischen

- Zystektomie
- Zystostomie
 - mit Kürettage und/oder
 - mit peripherer Osteotomie
- Kieferteilresektion
 - mit Kontinuitätsunterbrechung
 - ohne Kontinuitätsunterbrechung

Sollte eine Nervbeteiligung vorgelegen haben, wurden Schonung oder Opferung angegeben. Bei Verwendung von Knochenersatzmaterial wurde die Art des Materials

erfasst. Des Weiteren wurden intermaxilläre Fixierung, Verwendung von Carnoy'scher Lösung und Zahnextraktionen dokumentiert.

3.8 Postoperative Komplikationen

Postoperativ wurde das Auftreten folgender Komplikationen kontrolliert:

- Nachblutungen
- Wundheilungsstörungen
- Wundinfektionen/Abszessbildung
- sonstige Komplikationen

3.9 Nachkontrolle

Das Datum der Nachkontrolle lässt die Feststellung eines Follow-up Zeitraumes zu. Dieser Zeitraum beginnt mit dem OP-Datum. Bei Feststellung eines Rezidivs zur Nachkontrolle wurde das zugehörige Datum dokumentiert, daraus konnte der Zeitraum bis zur Rezidivmanifestation ermittelt werden. Bei Rezidivfreiheit wurde das aktuellste Datum der Nachkontrolle, welches noch im Beobachtungszeitraum lag, verwandt, damit die OKCs längstmöglich nachbeobachtet werden.

Zur Nachuntersuchung wurden auffällige Informationen über Narbenverhältnisse, den Zustand von N. alveolaris inferior, N. lingualis und N. facialis, extra- und intraorale Schwellungen, Asymmetrien und die Mundöffnung aufgenommen.

Die Art der röntgenologischen Nachkontrolle wurde erfasst, hierbei handelte es sich um OPTG, DVT oder CT. Das Vorliegen eines Rezidivs wurde mithilfe dieser Bildgebung ausgeschlossen oder bestätigt.

Da die Nachkontrollen oft extern erfolgt sind oder Patient:innen keine ausreichende Compliance aufwiesen, gibt es hier nicht für jeden Fall vollständige Daten.

3.10 Pathohistologische und immunhistochemische Auswertung

Von 82 Fällen lagen insgesamt 58 histologische Präparate vor, die 51 Fälle betreffen und von 44 Patient:innen stammten. Aus den pathohistologischen Befunden der OKCs wurden folgende Parameter erfasst: Eingangsdatum, Diagnose, Keratinisierung, Anzahl der Gewebstücke, Größe der Gewebstücke. Eine Orthokeratinisierung führte zum Ausschluss aus der Studie.

Des Weiteren wurde das Vorliegen von BCCs bei Patient:innen mit NBCCS im Beobachtungszeitraum erfasst. Hierbei wurden Anzahl der Befunde, jeweiliges Eingangsdatum, Rezidivstatus, Anzahl der Gewebstücke, Größe der Gewebstücke, Lokalisation und Diagnose notiert.

In Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Pathologie, Charité Universitätsmedizin, wurden die Präparate der OKCs von den Mitarbeitern herausgesucht und eingefärbt.

3.10.1 Prinzip der immunhistochemischen Färbungen

Die immunhistochemische Untersuchung ist eine in der Pathologie eingesetzte Methode zur gezielten Sichtbarmachung von zu untersuchenden Proteinen. Das Prinzip der Immunhistochemie beruht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Es werden spezifische mono- oder polyklonale Primärantikörper eingesetzt, die eine hohe Affinität zu einem bestimmten Antigen haben und an dieses binden. Über ein Detektionssystem, welches mit dem Primärantikörper gekoppelt wird, können so gezielt die zu untersuchenden Proteine sichtbar gemacht werden. In dieser Studie wurde die immunhistochemische Untersuchung in Bezug auf die Antigenexpression von PTCH, SMO und GLI gemacht.

Die immunhistochemische Färbung erfolgte automatisiert im BOND MAX Autostainer der Firma Leica. Als Nachweissystem wurde das BOND Polymer Refine Detection der Firma Leica verwandt. Dies ist laut Hersteller ein stark verstärkendes, biotinfreies Nachweissystem, welches eine intensive Färbung erzeugen soll.

3.10.2 Vorbereitung der Gewebeproben

Die Untersuchung erfolgte an formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeproben. Mithilfe eines Mikrotoms wurden 2 µm dicke Schnitte hergestellt und auf einen Objektträger überführt. Anschließend erfolgte eine Trocknung der Schnitte bei 56°C im Brutschrank für 12 h. Danach wurden die Präparate im BOND MAX Autostainer folgendermaßen weiterbehandelt:

Durch eine 20-minütige Lagerung im Xylol-Bad erfolgte eine Entparaffinierung. Danach wurde die Rehydrierung mit einer absteigenden Alkoholreihe angeschlossen. Schließlich wurde mit Tris-Puffer gespült.

Zur Demaskierung der Antigene wurden die Gewebeschnitte 5 min in Citratpuffer bei pH=6 gekocht und nach dem 10-minütigen Abkühlen mit Tris-Puffer gespült. Damit eine unspezifische Bindung der Antikörper vermieden wird, wurden die Bindungsstellen nachfolgend mit BSA-Lösung 1 % für 2 h bei Raumtemperatur geblockt. Nach der Inkubationszeit wurde die Lösung ablaufen gelassen und vorsichtig abgenommen. Es erfolgt keine Spülung.

3.10.3 Färbevorgang

Nach Entparaffinierung wurde der jeweilige Antikörper aufgetragen. Hierbei wurde in einer feuchten Kammer gearbeitet, um die Austrocknung während der Inkubation zu vermeiden. Nach einer Inkubationszeit über Nacht bei 4 °C wurde dieser mit Tris-Puffer abgespült und zur Blockierung der Peroxidaseaktivität wurde 3 %iges Wasserstoffperoxid und danach der Brückenantikörper aufgetragen, welcher abhängig von der Klonalität des primären Antikörpers ausgewählt wurde. Dieser wirkte für 60 min bei Raumtemperatur ein. Es folgte wieder ein Waschgang mit Tris-Puffer. Es schließt sich eine Inkubation mit der Polymerreagenz an, deren Bestandteile polymere Konjugate aus Meerrettichperoxidase (horse radish peroxidase, HRP) und tertiären Antikörpern sind.

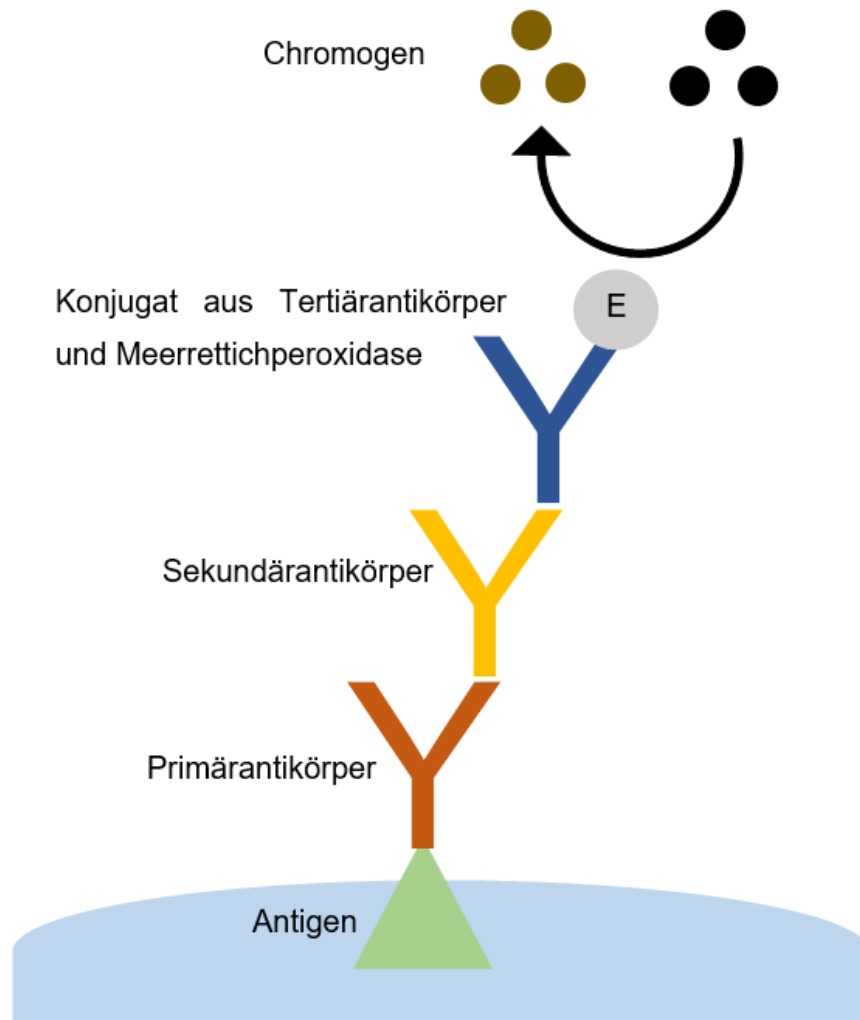


Abbildung 4: Schematische Darstellung der immunhistochemischen Färbung in Anlehnung an Dauter (1)

Mittels des Chromogens 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurden die Antigen-Antikörper-Bindungen in bräunlicher Farbe sichtbar gemacht. Es erfolgte eine 5-minütige Spülung mit Leitungswasser. Eine Gegenfärbung mit Hämatoxylin dient zur Sichtbarmachung der Zellkerne. Anschließend wurden die Gewebeschnitte erneut mit Leitungswasser gespült. In einer aufsteigenden Alkoholreihe wurde dehydriert.

Zuletzt wurden die Proben mit Permount eingedeckt und für eine lange Haltbarkeit mit Klarsichtlack versiegelt.

In Abbildung 4 ist das Prinzip der immunhistochemischen Färbung schematisch dargestellt.

3.10.4 Verwendete Antikörper

Die OKCs wurden in Bezug auf den Sonic Hedgehog Pathway angefärbt, speziell untersucht worden sind die Proteine PTCH, SMO und der Transkriptionsfaktor GLI. Dafür sind folgende Antikörper verwendet worden:

Tabelle 3: Übersicht über die verwendeten Antikörper für die immunhistochemische Färbung

	Firma	Verdünnung	Monoclonal/Polyclonal
PTCH	abcam	1:200	polyclonal
SMO	Santa Cruz	1:50	monoclonal
GLI-1	Santa Cruz	1:100	monoclonal

PTCH: Patched, *SMO*: Smoothened, *GLI-1*: Transkriptionsfaktor GLI

3.10.5 Auswertung der Färbungsintensitäten

Pro Präparat lag eine HE-Färbung zur Übersicht und 4 immunhistochemische Färbungen vor:

- PTCH-Färbung
- SMO: Kernfärbung
- SMO: Kernmembranfärbung
- GLI-Färbung

Vier unterschiedliche Färbeintensitäten wurden unterschieden:

- 0: nicht angefärbt
- 1: schwach angefärbt
- 2: mittelkräftig angefärbt
- 3: stark angefärbt

Die Auszählung erfolgte im Epithel der OKC in 3 Schichten getrennt nach Stratum basale (SB), Stratum intermedium (SI) und Stratum superficiale (SS) per Lichtmikroskop. Dabei wurden die Färbungsintensitäten im kompletten Präparat berücksichtigt. Die Intensitäten wurden in Prozent erhoben. Die Auszählung der Intensitäten erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. med. Korinna Jöhrens.

Für die Auswertung wurden die Werte folgendermaßen in einen Score umgewandelt:

$$3 \cdot (\text{Prozentwert Intensität 3}) + 2 \cdot (\text{Prozentwert Intensität 2}) + 1 \cdot (\text{Prozentwert Intensität 1}) = x$$

So ergibt sich für jede Schicht ein Score von 0 bis maximal 300. Je höher der Score, desto intensiver die Färbung. Fasst man alle 3 Schichten zusammen ergibt sich ein Score von 0 bis maximal 900.

3.11 Statistische Auswertung

Die Dokumentation aller gewonnenen Daten erfolgte in einer Exceltabelle. Diese Daten wurden in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 27 übertragen, welches zur statistischen Auswertung und für die Erstellung der zugehörigen Diagramme verwendet wurde.

Für einige Patient:innen lagen mehrere Fälle vor, dies wurde auf verschiedene Arten berücksichtigt. Es musste unterschieden werden, ob dieser Parameter sich im Laufe der Zeit ändern konnte oder nicht. Bei unveränderlichen Parametern (wie z.B. Geschlecht oder Alter bei Erstdiagnose) wurde die Auswertung auf die Zahl der Patient:innen bezogen. Bei nominalen Skalenniveaus wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Bei ordinalen Skalenniveaus wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Bei metrischen Skalenniveaus wurde der t-Test angewandt.

Bei veränderlichen Parametern wurden die Fälle des jeweiligen Betroffenen entweder gemittelt oder es erfolgte eine Auswertung über verallgemeinerte Schätzgleichungen. Hierbei wurden die doppelten Fälle über die Patienten-ID berücksichtigt. Bei nominalen Skalenniveaus wurde hierbei ein binär logistischer Modelltyp gewählt, bei metrischen Skalenniveaus wurde ein lineares Modell angewandt.

4. Ergebnisse

4.1 Fallzahl

Es wurden 82 odontogene Keratozysten in die Studie eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum von 01.01.2007 bis 31.12.2017 an der Charité Universitätsmedizin Berlin therapiert worden sind. Diese 82 Fälle verteilen sich auf 72 Patient:innen. Von den 72 Erkrankten weisen 10 (14 %) das Gorlin-Goltz-Syndrom auf, 62 (86 %) dagegen nicht.

4.2 Alter bei Erstdiagnose

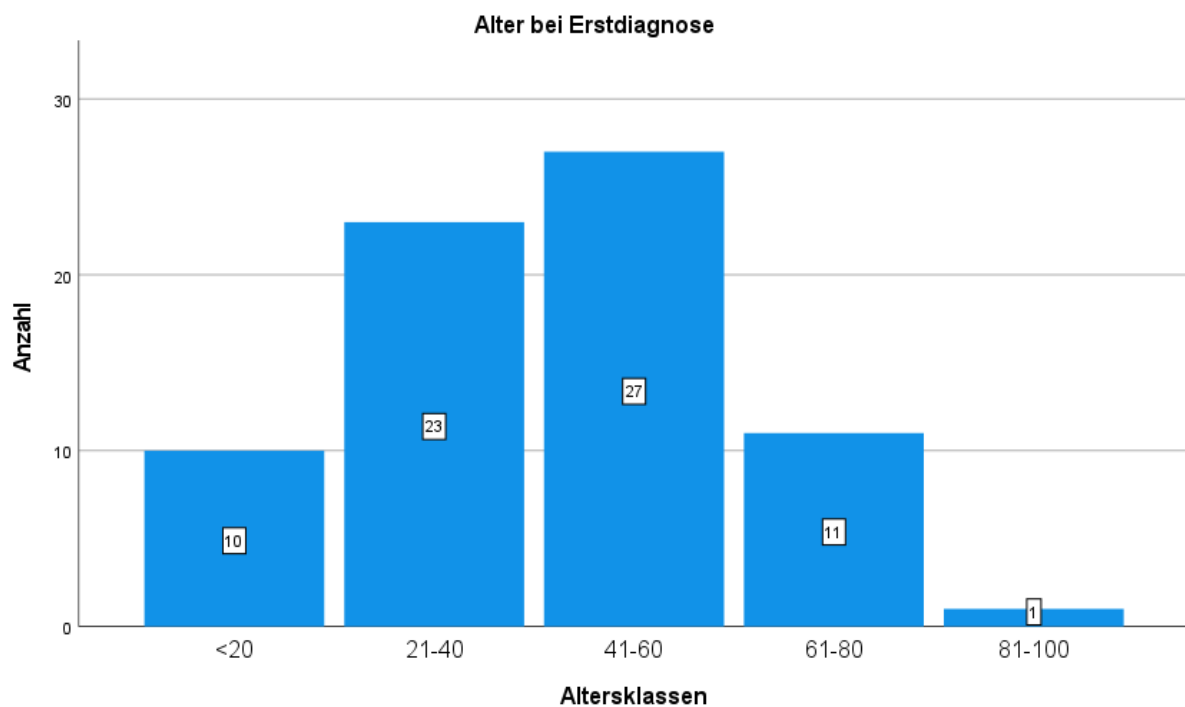


Abbildung 5: Altersverteilung bezogen auf alle Patient:innen

Die Patient:innen waren zwischen 6 und 86 Jahren alt. Im Mittel belief sich das Alter bei der Erstdiagnose auf 42,90 a. Die Altersklasse der 41- bis 60-Jährigen ist mit 27 Betroffenen (37,5 %) am größten, danach folgt mit 23 Patient:innen (31,9 %) die Gruppe der 21- bis 40-Jährigen. Mit 11 Personen (15,3 %) schließt sich die Gruppe der 61- bis

80-Jährigen an, 10 Betroffene (13,9 %) waren zwischen 0 und 20 Jahre alt. Ein einziger Patient (1,4%) befindet sich mit 86 Jahren in der Altersklasse 81-100. Abbildung 5 gibt eine Übersicht über diese Altersverteilung.

Das Balkendiagramm in Abbildung 6 mit der Unterteilung nach Patient:innen mit und ohne Gorlin-Goltz-Syndrom macht ersichtlich, dass 40 % (4 Personen) der Erkrankten mit Syndrom in der Altersklasse 0-20 liegen, bei Personen ohne Syndrom macht diese Altersklasse einen Anteil von 9,7 % (6 Personen) aus. Die folgenden Prozentwerte beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten an ihrer zugehörigen Gruppe, also am Anteil von Patienten mit Syndrom (n=10) oder ohne Syndrom (n=62). Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,010$, Chi-Quadrat-Test). In Altersklasse der 21- bis 40-jährigen befinden sich 2 Erkrankte (20 %) mit Gorlin-Goltz-Syndrom und 21 Personen (33,9 %) ohne Syndrom. Bei den 41- bis 60-jährigen sind 3 Erkrankte (30 %) mit Gorlin-Goltz-Syndrom und 24 Personen (38,7 %) ohne Syndrom zu zählen. Nur ein Syndrompatient (10 %) ist unter den 61- bis 80-Jährigen, 10 symptomfreie Personen (16,1 %) befinden sich ebenfalls in dieser Gruppe. Ein einziger Patient (1,6%) ohne Syndrom macht die Gruppe der 81- bis 100-Jährigen aus.

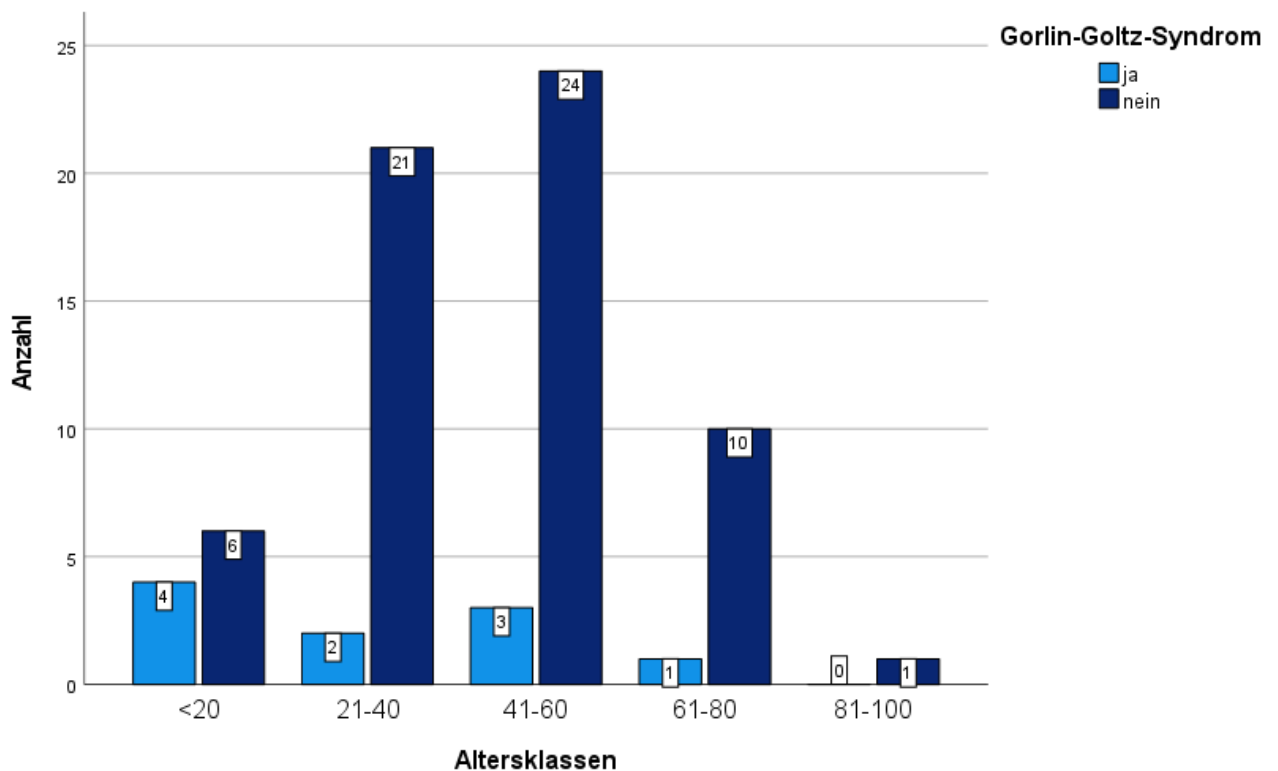


Abbildung 6: Altersklassen unterteilt nach Patient:innen mit und ohne Gorlin-Goltz-Syndrom

Die Untersuchung aller 5 Altersklassen in Bezug auf Unterschiede bezüglich der Verteilung von Patient:innen mit und ohne Syndrom ergab keine Signifikanz ($p=0,116$, Mann-Whitney-U-Test).

Vergleicht man das Alter bei Erstdiagnose zwischen Patient:innen mit und ohne Gorlin-Goltz-Syndrom werden folgende Unterschiede ersichtlich: Betroffene mit NBCCS weisen das mittlere Alter von 33,8 a bei Erstdiagnose auf, Betroffene ohne Syndrom sind im Mittel 44,37 a alt und erkranken damit später. Das Ergebnis ist nicht signifikant ($p=0,094$, t-Test).

Im Boxplot von Abbildung 7 zeigt sich bei den Patient:innen ohne Gorlin-Goltz-Syndrom eine größere Spannweite, das Maximum liegt höher und das Minimum tiefer als in der anderen Gruppe. Das mediane Alter liegt etwas höher. Die interquartile Range liegt ebenfalls in einem höheren Bereich als bei Erkrankten mit Syndrom.

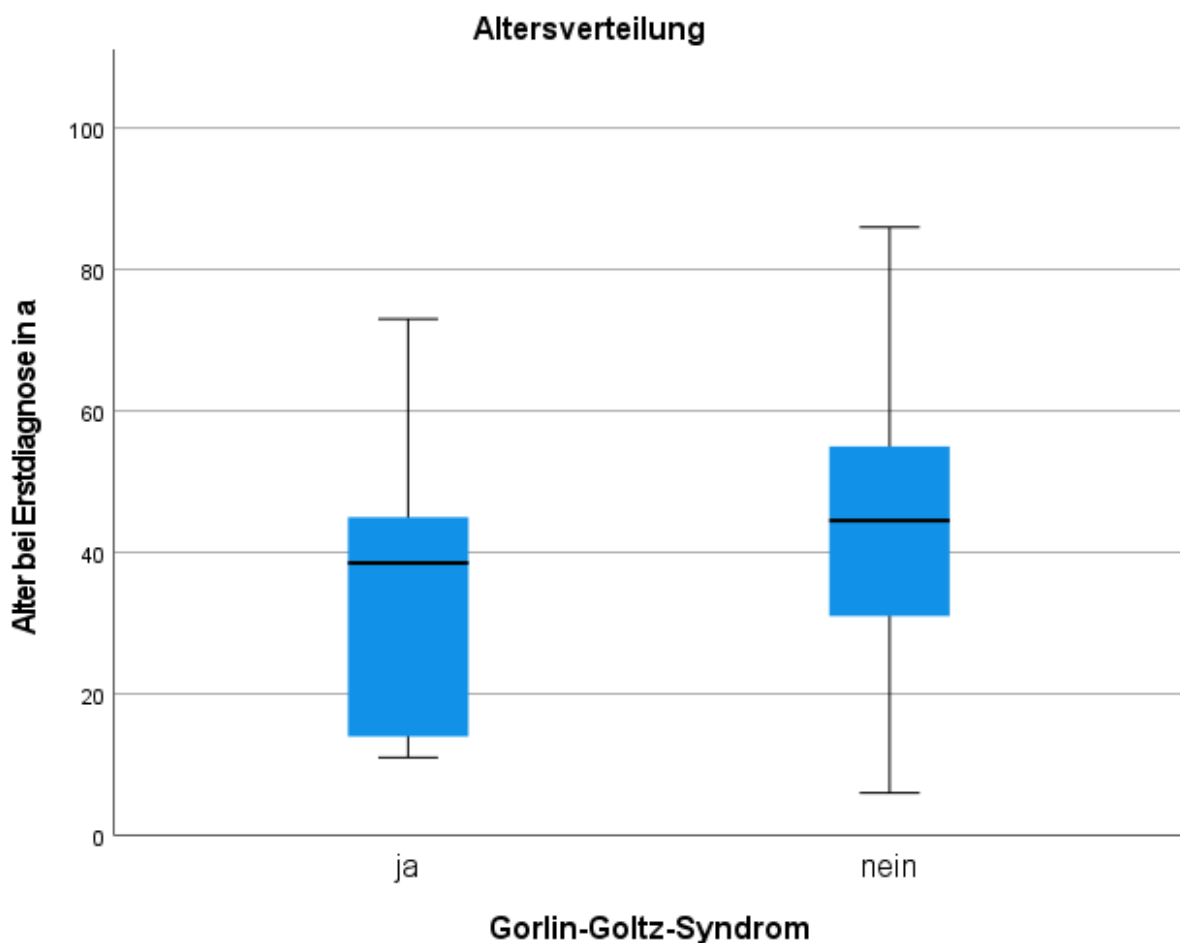


Abbildung 7: Vergleich der Altersverteilung zwischen Patient:innen mit und ohne Gorlin-Goltz-Syndrom

Männliche Patienten waren bei der Erstdiagnose durchschnittlich 43,43 Jahre alt, Frauen 41,78 Jahre, der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,728$, t-Test).

4.3 Geschlecht

Von den insgesamt 72 Patient:innen waren 49 (68 %) männlich und 23 (32%) weiblich. Damit ergibt sich ein Verhältnis von 2,1:1 von männlich zu weiblich.

In der Gruppe der 10 Personen mit Gorlin-Goltz-Syndrom gibt es 4 männliche (40 %) Patienten und 6 weibliche (60 %) Patientinnen. Bei den Patient:innen ohne Syndrom ($n=62$) sind 45 (73 %) männlich und 17 weiblich (27 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant (p -Wert: 0,04, Chi-Quadrat-Test).

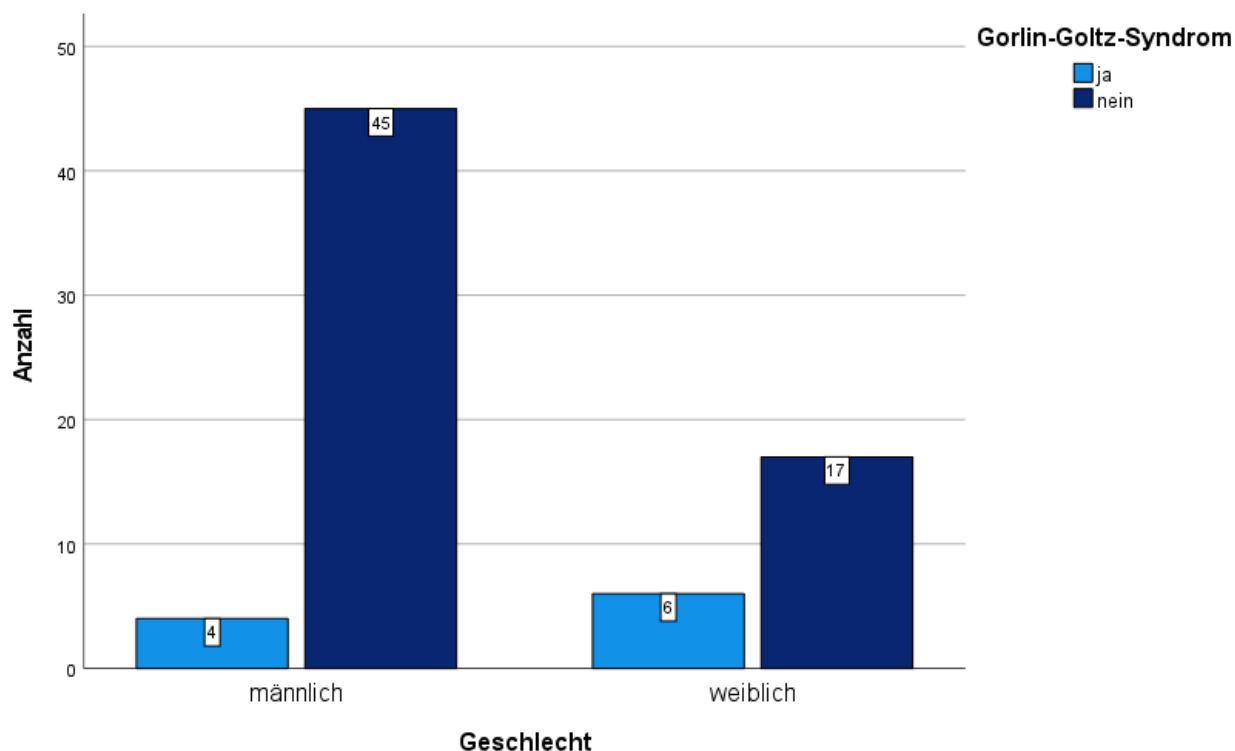


Abbildung 8: Anzahl der Patient:innen männlichen und weiblichen Geschlechts in Bezug auf das Vorhandensein eines Gorlin-Goltz-Syndroms

4.4 Körpergröße und Gewicht

Weibliche Patientinnen waren im Durchschnitt 164,83 cm groß und 70,4 kg schwer. Männliche Patienten waren im Durchschnitt 179,63 cm groß und 81,4 kg schwer.

4.5 Anamnese

Die Erfassung des aktuellen Gesundheitszustandes und potenziell relevanter Vorbefunde geschah über die Erhebung der Anamnese. Im Rahmen der allgemeinen Anamnese zeigte sich, dass bezogen auf 82 Fälle folgende Begleiterkrankungen in absteigender Reihenfolge bekannt waren: Allergien gegen Medikamente oder Sonstiges (29,3%), Herz-Kreislaufkrankungen (24,4%), psychische Erkrankungen (9,8%), pulmonale Erkrankungen (9,8%), neurologische Erkrankungen (6,1%), Diabetes (2,4%) und rheumatische Erkrankungen (1,2%).

Familienanamnestisch war bei einem Patienten das Auftreten des NBCCS bekannt. Ein anderer Patient hatte konsanguine Eltern.

Bei 11 Fällen ist das Auftreten von odontogenen Tumoren bekannt gewesen.

Die Anamneseerhebung ergab weiterhin, dass in 19 Fällen Patient:innen Raucher waren.

Es wurden 5 bis 40 Zigaretten pro Tag konsumiert, im Mittel waren es 14.

In 6 Fällen wurde Alkoholkonsum angegeben.

4.6 Erstmanifestationen und Rezidive

Bei Erstvorstellung der Patient:innen wurde festgehalten, ob in der Vergangenheit bereits eine OKC mit gleicher Lokalisation therapiert worden ist. Damit wurden Erstmanifestationen von Rezidiven unterschieden.

Von insgesamt 82 Zysten handelte es sich bei 34 Fällen (41,5 %) um ein Rezidiv, dagegen waren 48 Zysten (58,5 %) Erstmanifestationen von OKCs. Bei den Rezidivfällen gibt es eine Spannbreite von der ersten bis zur neunten Rezidivmanifestation.

In der Gruppe der syndromal aufgetretenen OKCs gibt es 9 (81,8 %) Rezidive und 2 (18,2 %) Erstmanifestationen. In der Gruppe der non-syndromal aufgetretenen OKCs gibt es 25 (35,2 %) Rezidive und 46 (64,8 %) Erstmanifestationen. Dies wird in Abbildung 9 dargestellt.

Das Auftreten von Rezidiven ist damit signifikant häufiger bei Patient:innen mit NBCCS ($p=0,012$, verallgemeinerte Schätzgleichungen (GEE)). Das Odds Ratio gibt für Patient:innen mit Syndrom ein 8,28fach höheres Risiko für ein Rezidiv an gegenüber Patient:innen ohne Syndrom.

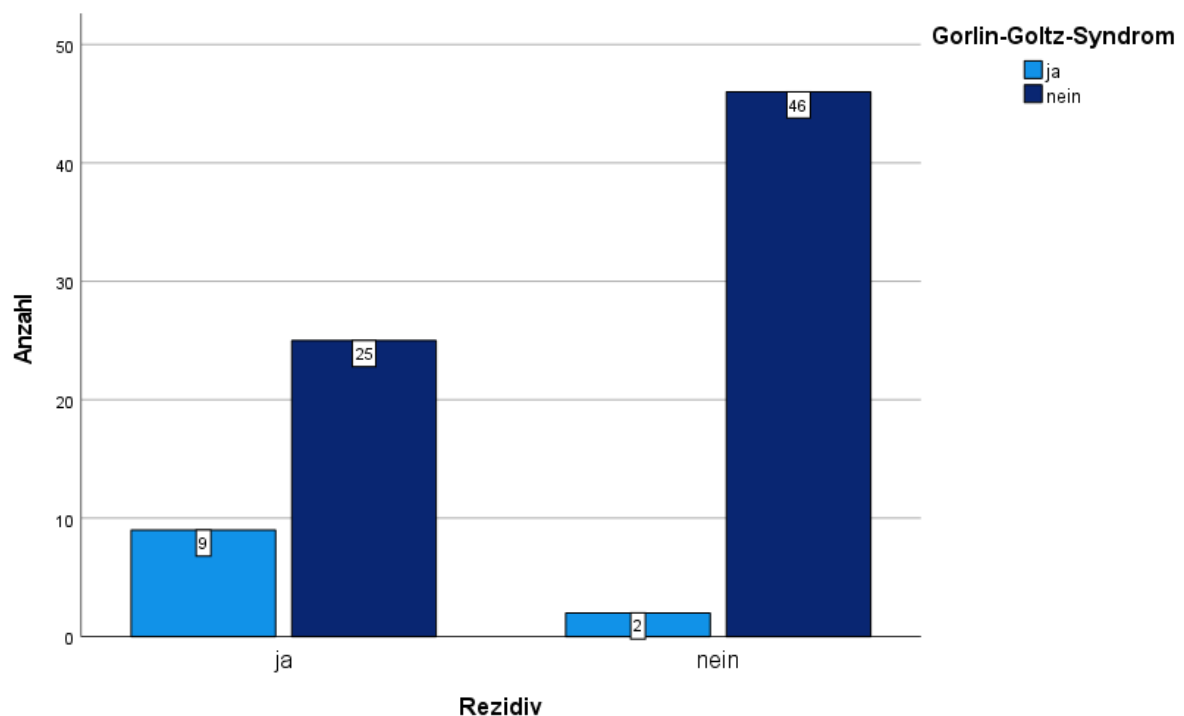


Abbildung 9: Anzahl der Fälle von Erstmanifestationen und Rezidiven unterteilt nach Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms

4.7 Klinische Symptome

In 42 Fällen (51,2 %) waren keine Symptome für eine OKC aufgetreten, somit handelt es sich um Zufallsbefunde im Rahmen einer standardmäßigen Bildgebung.

Wenn Symptome aufgetreten sind, dann waren das in absteigender Häufigkeit folgende: Schwellung (25,6 %), Schmerzen (22,0 %), Hyp-/Parästhesie (12,2 %), Exsudation von

Pus (11,0 %), knöcherner Auftreibung (4,9 %), Fistelung (4,9 %), Kieferklemme (2,4 %), Zahnlockerung (2,4 %), bezogen auf die Anzahl der Zysten (n=82). Es wurden keine Kieferfrakturen beobachtet. Mehrfachnennungen sind pro Fall möglich. Eine Übersicht gibt Abbildung 10.

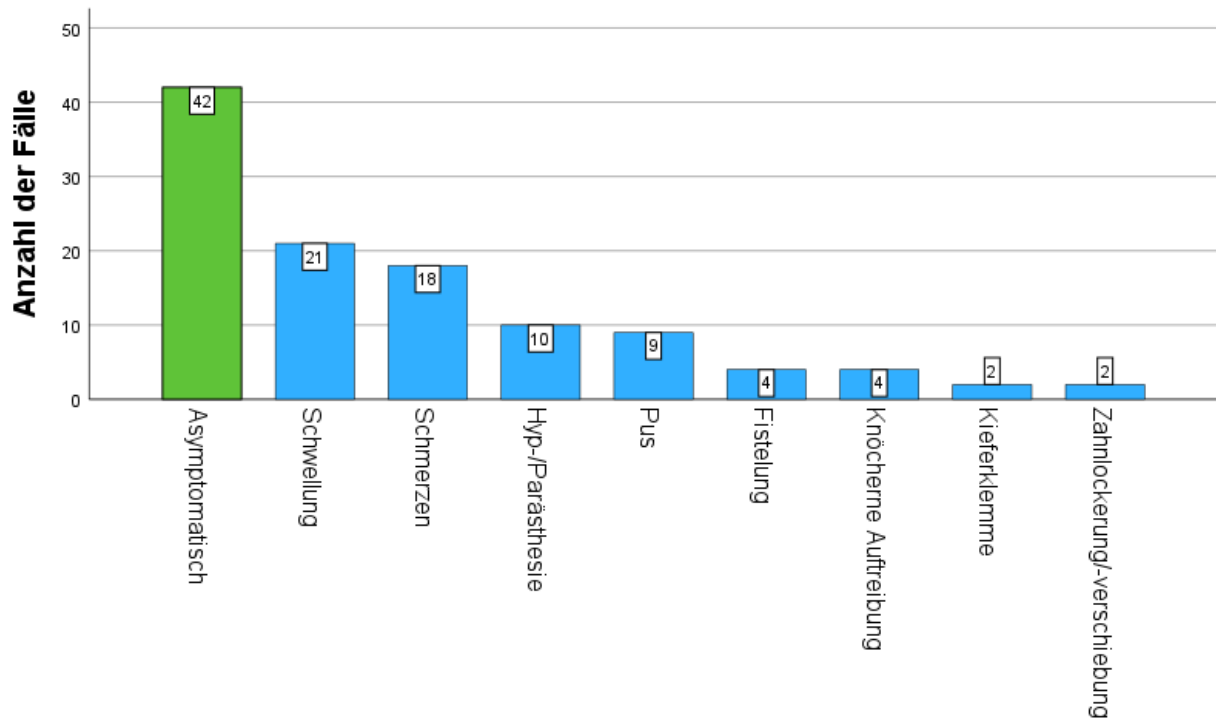


Abbildung 10: Häufigkeiten von Symptomen bezogen auf die Anzahl der Fälle

Die statistische Untersuchung, ob ein Zusammenhang zwischen röntgenologischer Größe und asymptomatischen Befunden besteht, ergab keine Signifikanz (p-Wert=0,991, GEE).

4.8 Radiologisches Erscheinungsbild

4.8.1 Lokalisation

Von insgesamt 72 Patient:innen manifestierte sich der überwiegende Anteil der OKCs (n=60, 83,3 %) in der Mandibula. Bei 12 Patient:innen trat die Veränderung dagegen in

der Maxilla auf (16,7 %). Bei einer Ausdehnung über mehrere anatomische Segmente wurde die Veränderung jeweils zu der am weitesten posterior gelegenen Region gezählt. Dabei ist mit 37 Patient:innen (51,4 %) die posteriore Mandibula am häufigsten betroffen gewesen und macht somit über die Hälfte der Veränderungen aus. Mit 22 Patient:innen (30,6 %) folgt das Corpus mandibulae. In der anterioren Mandibula, die den Bereich zwischen den Eckzähnen umfasst, wurde dagegen nur eine einzige Veränderung (1,4 %) festgestellt. In der posterioren Maxilla konnten 10 Veränderungen (13,9 %) gezählt werden, in der anterioren Maxilla dagegen 2 (2,8 %). Eine genaue Übersicht ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Röntgenologische Lokalisation der odontogenen Keratozyste bezogen auf die Anzahl von 72 Patient:innen

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Maxilla posterior	10	13,9
Maxilla anterior	2	2,8
Mandibula posterior	37	51,4
Corpus mandibulae	22	30,6
Mandibula anterior	1	1,4
Gesamt	72	100,0

In der Gruppe der syndromal aufgetretenen OKCs gestaltete sich die Lokalisation wie folgt: die Hälfte der Veränderungen (n=5, 50 %) war in der posterioren Maxilla lokalisiert. Zwei Patient:innen (20 %) weisen die Lokalisation in der posterioren Mandibula auf und 2 Patient:innen (20 %) im Corpus mandibulae. Eine Person (10 %) hatte die OKC in der anterioren Mandibula.

Die Auswertung der Lokalisationen getrennt nach Patient:innen mit und ohne Gorlin-Goltz-Syndrom wird in Abbildung 11 dargestellt.

Bei den non syndromal aufgetretenen OKCs war die Verteilung anders: bei 5 Patient:innen (8 %) trat die OKC in der posterioren Maxilla auf, bei 2 Patient:innen (3,2 %) in der anterioren Maxilla. Mit 35 Patient:innen (56,5 %) gab es die meisten

Manifestationen in der posterioren Mandibula, gefolgt von 20 Manifestationen (32,3 %) im Corpus mandibulae. In der anterioren Mandibula gab es in dieser Gruppe keinen Fall.

Beim Vergleich der Lokalisation der OKCs zwischen syndromal und nicht-syndromal aufgetretenen Veränderungen wurde ersichtlich, dass bei Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom die Lokalisation signifikant häufiger auf die Maxilla fiel (p-Wert 0,002; Chi-Quadrat-Test). Non-syndromal aufgetretene OKCs waren dagegen signifikant häufiger in der posterioren Mandibula lokalisiert (p-Wert 0,032; Chi-Quadrat-Test).

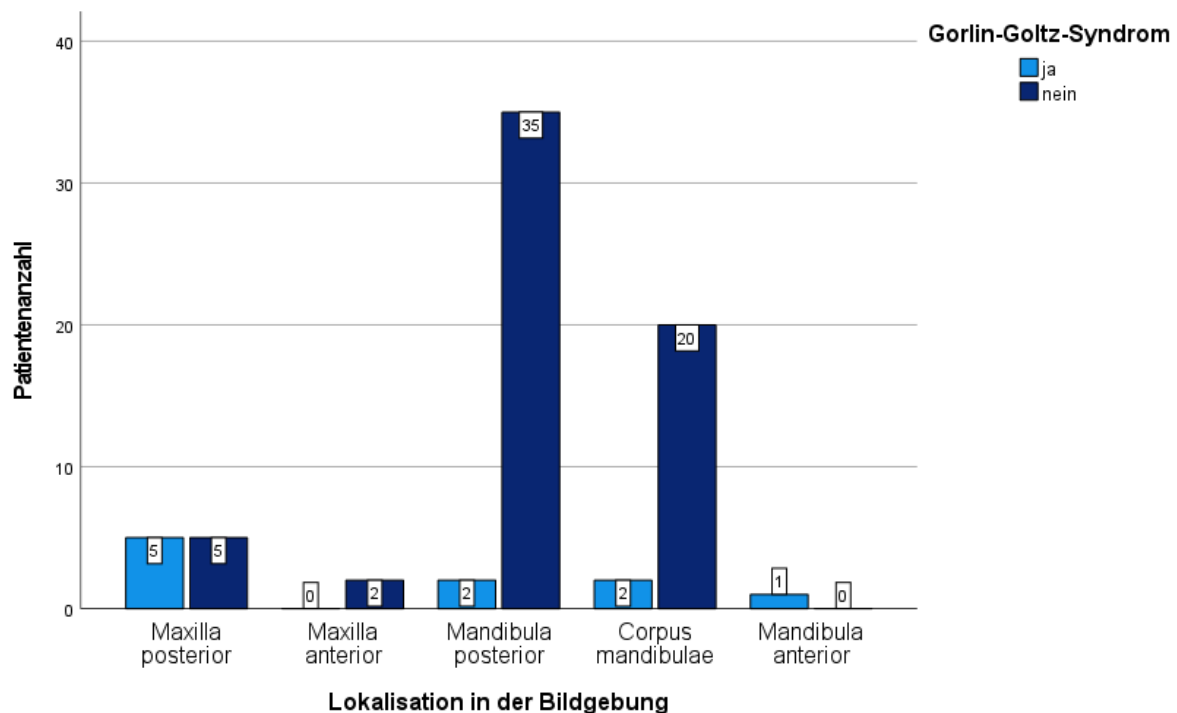


Abbildung 11: Lokalisation in der Bildgebung getrennt ausgewertet in Bezug auf das Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms

4.8.2 Anzahl der Zysten

Von insgesamt 82 Fällen konnte bei 71 Fällen eine Auswertung der Bildgebung erfolgen. Bei 64 Fällen (90,1 %) und damit der deutlichen Mehrheit, lag eine einzelne solitäre OKC vor. Fünf Fälle (7 %) wiesen 2 Zysten auf, wobei davon 3 Fälle mit dem NBCCS assoziiert waren, die übrigen 2 Fälle dagegen nicht. Zwei Fälle (2,8 %) mit 3 zystischen Läsionen waren ebenfalls Patient:innen mit NBCCS zuzuordnen. Die 7 Fälle von multiplem Auftreten liegen bei 7 verschiedenen Patient:innen vor.

Der Anteil multipler Zysten an den non-syndromalen Fällen macht damit 3,3 % aus, in der Gruppe der syndromalen OKCs liegt der prozentuale Anteil bei 50 %. Das Auftreten multipler OKCs ist damit signifikant häufiger in der Gruppe der Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom beobachtet worden (p -Wert=0,000, GEE).

4.8.3 Radiologische Größe

Von insgesamt 82 Fällen lag bei 71 Fällen eine auswertbare Bildgebung vor. Da nicht bei allen Fällen eine dreidimensionale Bildgebung vorlag, wurde die radiologische Größe über den zweidimensionalen Flächeninhalt ermittelt.

Die Zysten variierten in der Größe von 45 mm² bis 2520 mm². Im Mittel belief sich die Größe auf 529,31 mm². In der Gruppe der Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom liegt der Mittelwert bei 524,2 mm², in der Gruppe der nicht-syndromal aufgetretenen OKCs liegt der Mittelwert bei 530,15. Der Mittelwertsunterschied ist statistisch nicht signifikant (p -Wert: 0,917; t-Test).

Die Untersuchung, ob es einen Zusammenhang zwischen röntgenologischer Größe und Symptombefreiheit gibt, ergab keine signifikanten Ergebnisse (p -Wert: 0,991, verallgemeinerte Schätzgleichungen).

4.8.4 Radiologisches Erscheinungsbild

In Bezug auf das röntgenologische Erscheinungsbild wurden vier verschiedene Formen in aufsteigender Komplexität unterschieden: einkammrige Veränderungen, Veränderungen mit bogigem Randsaum, multilobuläre Veränderungen und gekammerte Veränderungen.

Bei 71 auswertbaren röntgenologischen Bildgebungen wurden 30 (42,3 %) einkammrige OKCs, 14 (19,7 %) OKCs mit bogigem Randsaum, 9 (12,7%) multilobuläre OKCs und 18 (25,4%) gekammerte OKCs beobachtet. Dies ist in Abbildung 12 dargestellt.

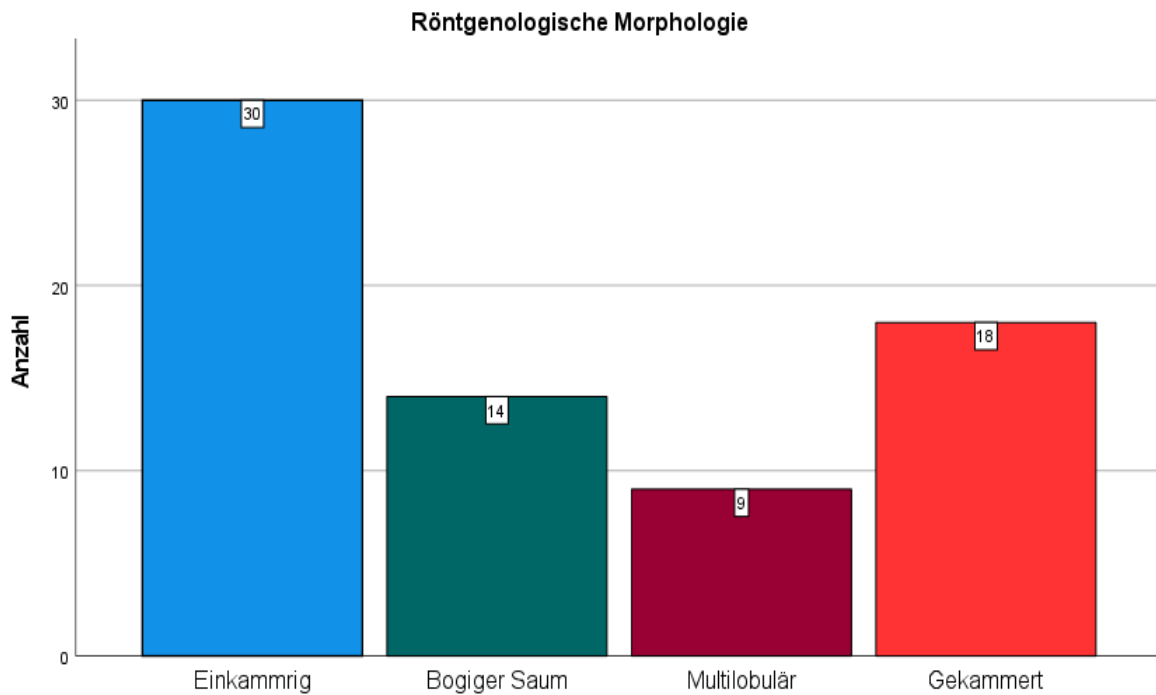


Abbildung 12: Überblick über die röntgenologische Morphologie

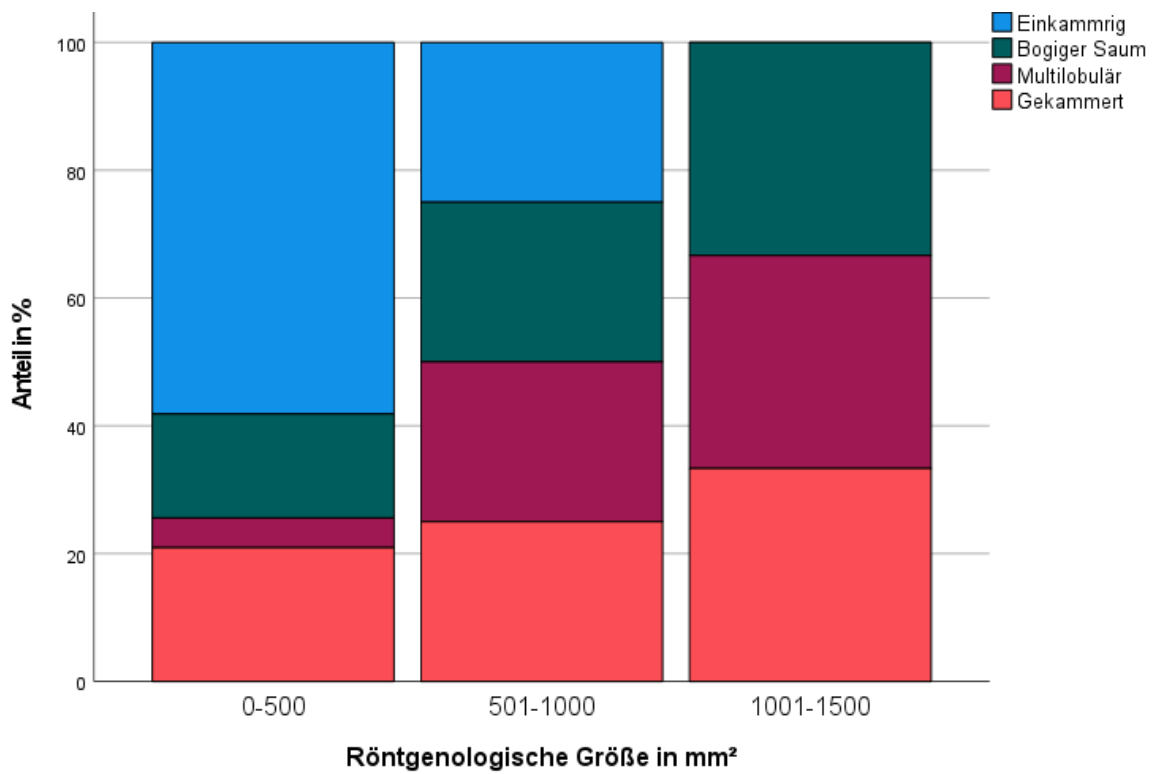


Abbildung 13: Röntgenologische Morphologie in Bezug auf die röntgenologische Größe

Beim Vergleich dieser röntgenologischen Erscheinungsformen in Bezug auf die röntgenologische Größe wurde eine Einteilung in 3 verschiedene Größenklassen vorgenommen: 0-500 mm², 501-1000 mm², 1001-1500 mm².

Es wird ersichtlich, dass der prozentuale Anteil an einkammrigen Veränderungen mit zunehmender Größe der Keratozyste abnimmt (siehe Abbildung 13). Der Unterschied ist signifikant (p-Wert=0,000, verallgemeinerte Schätzgleichungen). Dagegen nimmt der prozentuale Anteil der gekammerten Keratozysten mit steigender Größe zu. Dies gilt ebenfalls für Veränderungen mit bogigem Randsaum sowie für multilobuläre Veränderungen.

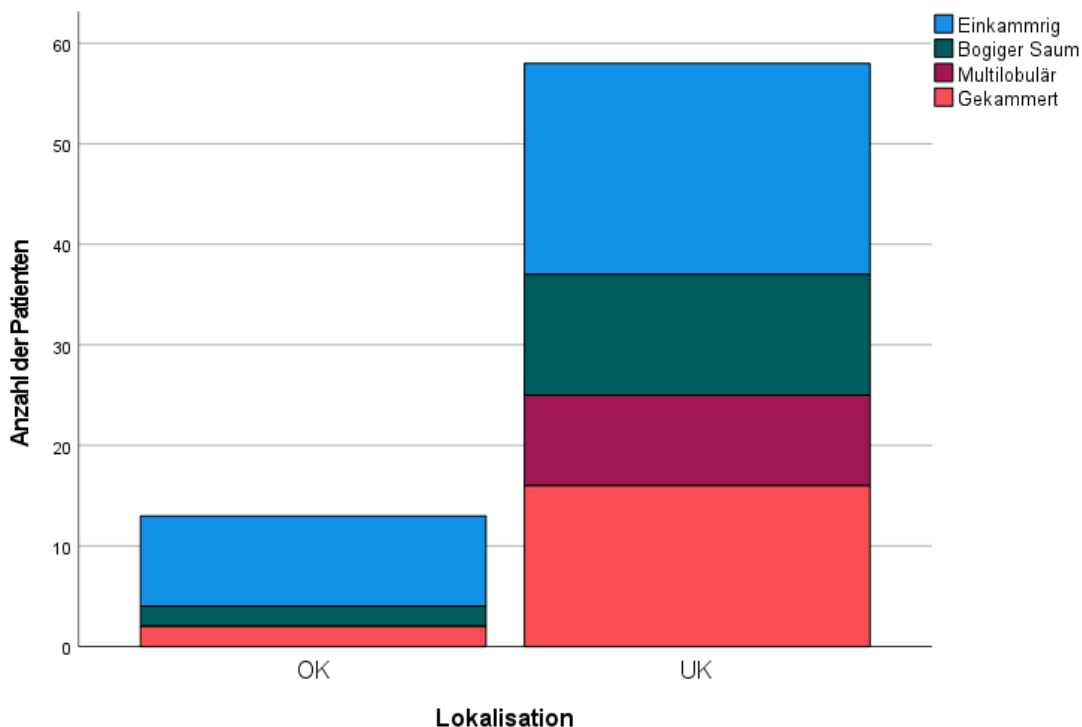


Abbildung 14: Röntgenologische Morphologie in Bezug auf die Lokalisation in Ober- und Unterkiefer

Der Vergleich der röntgenologischen Formen in Bezug auf das Auftreten in Maxilla oder Mandibula zeigt, dass der prozentuale Anteil an einkammrigen Veränderungen in der Maxilla mit 63,6 % deutlich größer ist als in der Mandibula mit 31,4 %. Der Unterschied ist signifikant (p-Wert=0,045, Chi-Quadrat-Test). Der prozentuale Anteil der Veränderungen mit bogigem Randsaum liegt in der Maxilla bei 18,2 %, in der Mandibula

bei 23,5 %. In der Maxilla wurde keine Veränderung mit bogigem Randsaum beobachtet, in der Mandibula haben diese Veränderungen einen Anteil von 17,6 %. Der prozentuale Anteil an gekammerten Keratozysten in der Maxilla ist mit 18,2 % kleiner als in der Mandibula mit 27,5 %. Dies zeigt Abbildung 14.

4.8.5 Relation zu Zähnen

Bei 43,7 % (31 Fälle) der OKCs lag keinerlei Lagebeziehung zu einem Zahn vor. Eine Verbindung zu einer Zahnwurzel wurde bei 46,5 % (33 Fälle) der Zysten festgestellt, während in 9,9 % der Fälle (7 Fälle) die OKC Kontakt mit dem Zahnfollikel eines verlagerten Zahnes hatte. Für 11 Fälle lagen keine Daten vor.

Wurzelresorptionen waren bei 5 (7 %) der 71 auswertbaren Fälle zu beobachten.

Bei 7 (9,9 %) von 71 OKCs waren in der Bildgebung Zahnverschiebungen zu sehen.

4.9 Operative Therapie

Von 82 Fällen wurde in 80 Fällen (97,6 %) eine Zystektomie durchgeführt. In einem Fall (1,2 %) erfolgte eine Zystostomie und in einem weiteren Fall (1,2 %) erfolgte eine Teilresektion der OKC im Unterkiefer. Bei 9 Fällen (11 %) wurde präoperative eine Probeexzision vorgenommen. In 2 Fällen (2,4 %) wurde intraoperativ ein Schnellschnitt angefertigt.

4.9.1 Zystektomie

Bei 44 (55 %) der 80 Zystektomien konnte die Keratozyste in toto entfernt werden, bei 36 Fällen (45 %) wurde sie in mehreren einzelnen Teilen entfernt.

Von den 80 Fällen wurde bei 26 Fällen (32,5 %) weder eine anschließende Kürettage noch eine periphere Osteotomie notiert, teilweise waren hier die Operationsberichte nicht ausführlich genug. Bei 14 Fällen (17,5 %) wurde eine Kürettage nach der Zystektomie

angewandt, bei 35 Fällen (43,8 %) erfolgte eine periphere Osteotomie und bei 4 Fällen (5 %) erfolgte sowohl Kürettage als auch periphere Osteotomie.

Bei 3 Fällen (3,8 %) wurde adjuvant Carnoy'sche Lösung angewandt. Kryochirurgie wurde nicht angewandt. Bei einem Fall (1,3 %) musste nach der Zystektomie eine intermaxilläre Fixierung angewandt werden.

In 27 Fällen (33,8 %) wurden Maßnahmen für den Knochenaufbau betrieben. Dabei wurde bei 13 Fällen autogenes Knochenersatzmaterial verwandt. Fünf Fälle wurde mit xenogenem Knochenersatzmaterial versorgt. Bei 7 Fällen wählte man eine Kombination aus autogenem und xenogenem Ersatzmaterial. Bei 2 Fällen wurde der Knochenaufbau mittels Plattenosteosynthese realisiert. Der Entnahmeort für autogenes Knochenmaterial bei Verwendung von autogenem Ersatzmaterial und bei Plattenosteosynthese war bei 15 Fällen der Beckenkamm und bei einem Fall die Linea obliqua. Die Verwendung einer BioGide Membran ist bei 12 der 27 Fälle dokumentiert.

Bei allen Fällen erfolgte ein Nahtverschluss. Für die Blutstillung und Wundversorgung kamen Sulmycin (n=16), ein kollagenes Hämatostyptikum (n=6), ein Zellulosehämatostyptikum (n=1), ein Gelatinehämatostyptikum (n=15) und/oder ein Iodoformstreifen (n=1) zum Einsatz.

Bei 43 Fällen (53,8 %) der Zystektomien musste der N. alveolaris inferior präpariert werden. In 2 Fällen (2,5 %) erfolgte eine Opferung des Nervens.

Bei 20 Fällen (25 %) wurde eine Perforation der Kortikalis im Operationsbericht dokumentiert.

Bei 43 (53,8 %) Zystektomien wurden während der Operation Zähne extrahiert. Hierbei wurden 1 bis 8 Zähne entfernt. Es wurden außerdem Wurzelspitzenresektionen vorgenommen. In 3 Fällen wurde eine Mund-Antrum-Verbindung festgestellt und plastisch gedeckt.

Die postoperativen Nachkontrollen stellten bei einem Fall (1,3 %) eine Nachblutung, bei 2 Fällen (2,5 %) eine Wundheilungsstörung und bei 9 Fällen (11,3 %) eine Wundinfektion fest. Bei 2 Fällen (2,5 %) wurde eine allergische Reaktion beobachtet. Postoperativ trat eine (1,3 %) Kieferfraktur auf.

4.9.2 Zystostomie

Die einzige Zystostomie wurde bei einem männlichen 56-jährigen Patienten durchgeführt, dieser hatte kein NBCCS. Hierbei handelte es sich bereits um einen Rezidivfall einer OKC, diese befand sich in der rechten posterioren Mandibula. Es wurde kein Obturator eingesetzt und keine intermaxilläre Fixierung angewandt. Eine Knochenperforation durch die odontogene Keratozyste lag vor. Zahnextraktionen wurde nicht vorgenommen. Es wurde eine Iodoformtamponade eingelegt. Die Wundheilung verlief komplikationslos. Die letzte Nachkontrolle wurde 0,38 Jahre nach der Operation dokumentiert, hierbei wurde kein Rezidiv festgestellt, jedoch ist diese Zeitspanne für eine suffiziente Beurteilung zu kurz.

4.9.3 Teilresektion

Hierbei handelte es sich um eine Teilresektion in der Mandibula ohne Kontinuitätsverlust, da der Processus muscularis mandibulae reseziert wurde. Der Patient war männlich und zum Zeitpunkt der Operation 51 Jahre alt, er hatte kein NBCCS. Es handelte sich auch hierbei um ein Rezidiv, der Patient war bereits zweifach voroperiert, die vorherigen Entfernungen waren alio loco durchgeführt worden. Die Erstdiagnose OKC erhielt er im Alter von 44. Die OKC befand sich in der rechten posterioren Mandibula. Mit 100 mm² handelte es sich um eine vergleichsweise kleine Raumforderung. Es erfolgte keine Präparation des N. alveolaris inferior und es wurden keine Zahnextraktionen durchgeführt. Die Wundheilung verlief komplikationslos. In den Nachkontrollen wurde knapp 6 Jahre nach Operation ein Rezidiv festgestellt.

4.10 Follow-up

4.10.1 Follow-up Dauer

Bei 61 von 82 Fällen ist eine Nachsorge dokumentiert, diese betreffen 53 Patient:innen. Die Nachuntersuchungen erfolgten im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 30.04.2022.

Teilweise wurden die Nachsorgen extern vorgenommen, auf diese Daten gab es keinen Zugriff, daher liegt nicht bei allen Fällen eine dokumentierte Nachsorge vor.

Die Follow-up Dauer wurde aus der Zeitdifferenz zwischen dem Datum der Operation und dem Datum der spätesten Nachsorge ermittelt. Im Mittel umfasste die Nachsorge einen Zeitraum von rund 2,988 Jahren. Die Zeitspanne reichte von 0,17 bis 12,39 Jahren.

4.10.2 Rezidive

Bei 61 dokumentierten Nachsorgen wurden insgesamt 19 Rezidive (31,1 %) sicher nachgewiesen. 42 Fälle zeigten im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv (68,9 %). Eine Übersicht gibt Tabelle 5. Die 19 Fälle verteilen sich auf 17 Patient:innen, da bei 2 Patient:innen jeweils 2 Rezidivfälle vorliegen. Dies bedeutet, dass bei 2 Patient:innen 2 aufeinanderfolgende Rezidive auftraten. Hierbei handelt es sich um Patient 22 und 30.

Patient 22 war nicht vom NBCCS betroffen, jedoch waren in der Anamnese konsanguine Eltern und Makrocephalie vermerkt. Er wies 3 Behandlungsfälle auf, bei allen Fällen handelte es sich um relativ kleine einkammrige OKCs, die mittels Zystektomie und anschließender Kürettage behandelt worden sind. Das erste Rezidiv wurde nach 0,73 Jahren erkannt, das Zweite nach 0,53 Jahren. Nach der dritten Zystektomie waren Nachsorgen dokumentiert, die einen Zeitraum von 2,17 Jahren nach OP umfassen und es wurde kein erneutes Rezidiv festgestellt.

Patient 30 war ebenfalls nicht vom NBCCS betroffen. Er weist 2 Behandlungsfälle auf, beim ersten Fall handelt es sich bereits um einen Rezidivfall, ein Jahr zuvor wurde alio loco eine OKC entfernt. Die Anamnese war sonst unauffällig. Beim ersten Behandlungsfall handelte es sich um eine gekammerte Zyste, der zweite Fall betraf eine einkammrige OKC. Die erste OKC wies eine röntgenologische Fläche von 390 mm² auf, die Zweite war mit 135 mm² deutlich kleiner. Beide Fälle wurden mittels Zystektomie und anschließender peripherer Osteotomie behandelt. In beiden Fällen erfolgte eine Präparation des N. alveolaris inferior. Beim zweiten Fall wurde eine kortikale Perforation beschrieben. Das erste Rezidiv wurde nach 1,36 Jahren festgestellt, das Zweite nach 0,97 Jahren. Die weitere Behandlung fiel nicht mehr in unseren Studienzeitraum.

Tabelle 5: Übersicht über die Rezidivfälle

Pat.-ID	NBCCS	Alter bei Rezidiv	Geschlecht	Rezidiv/ Erstmanifestation (EM)	Follow-up Dauer in a
7	nein	48	männlich	EM	2,52
12	nein	57	männlich	Rezidiv	5,99
13	nein	50	männlich	Rezidiv	1,42
15	nein	34	männlich	EM	1,41
16	nein	26	weiblich	EM	4,96
19	ja	48	weiblich	Rezidiv	4,78
20	nein	79	männlich	EM	7,81
22	nein	15	männlich	EM	0,79
22	nein	16	männlich	Rezidiv	0,53
26	nein	70	weiblich	Rezidiv	4,68
28	nein	53	männlich	EM	1,85
29	nein	59	männlich	EM	6,60
30	nein	33	männlich	Rezidiv	1,36
30	nein	34	männlich	Rezidiv	0,97
34	ja	13	weiblich	Rezidiv	2,17
37	nein	30	männlich	Rezidiv	1,92
38	nein	49	männlich	EM	3,77
71	nein	17	männlich	Rezidiv	2,20
72	nein	34	männlich	EM	1,39

Pat.-ID: Patient:innen-Identifikationsnummer, *NBCCS:* Naevoides Basalzellkarzinom-Syndrom, *EM:* Erstmanifestation, *a:* Jahre

In Bezug auf die Gruppe der Fälle mit NBCCS gab es 2 Rezidivfälle (20 %), dagegen lag bei 8 syndromalen Fällen (80 %) kein Rezidiv vor. In einem Fall lag keine Nachuntersuchung vor.

In der Gruppe der non-syndromal aufgetretenen OKCs wurden 17 Rezidivfälle (33,3 %) gezählt, bei 34 Fällen (66,7 %) lag kein Rezidiv vor. In 20 Fällen lag keine Nachuntersuchung vor. Dies wird in Tabelle 6 übersichtlich dargestellt.

Tabelle 6: Rezidivfälle bei der Nachkontrolle in Bezug auf das Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms

Gorlin-Goltz-Syndrom			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ja	Gültig	Rezidiv ja	2	18,2	20,0	20,0
		Rezidiv nein	8	72,7	80,0	100,0
		Gesamt	10	90,9	100,0	
	Fehlend	System	1	9,1		
	Gesamt		11	100,0		
nein	Gültig	Rezidiv ja	17	23,9	33,3	33,3
		Rezidiv nein	34	47,9	66,7	100,0
		Gesamt	51	71,8	100,0	
	Fehlend	System	20	28,2		
	Gesamt		71	100,0		

Die 19 Rezidive wurden im Mittel nach 3 Jahren festgestellt. Hierbei existiert eine Spannweite von 0,53 bis 7,81 Jahren.

Bei Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom trat das Rezidiv durchschnittlich nach 3,47 Jahren auf, das früheste Rezidiv wurde nach 2,17 Jahren, das späteste Rezidiv nach 4,78 Jahren entdeckt, damit entsteht eine Spannweite von 2,61 Jahren.

Bei Patient:innen ohne Syndrom wurde das Rezidiv durchschnittlich nach 2,95 Jahren festgestellt, das früheste Rezidiv wurde nach 0,53 Jahren entdeckt, das späteste Rezidiv nach 7,81 Jahren. Die Spannweite beträgt in dieser Gruppe 7,28 Jahre. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,63; GEE).

Bei den 15 männlichen Patient:innen traten die Rezidive nach durchschnittlich 2,7 Jahren auf. Bei den 4 weiblichen Patientinnen traten die Rezidive nach durchschnittlich 4,2 Jahren auf. Der Unterschied ist statistisch knapp nicht signifikant (p-Wert: 0,086; GEE).

Die Untersuchung der Verteilung des Alters bei Feststellung des Rezidivs ergibt folgende Ergebnisse: die größte Gruppe mit 7 Patient:innen (36,8 %) macht die Gruppe der 41- bis 60-jährigen aus, es folgt die Gruppe der 21- bis 40-jährigen mit 6 Patient:innen (31,6 %). Vier Patient:innen (21,1 %) waren 20 Jahre oder jünger, zwei Patient:innen (10,5 %) waren zwischen 61 und 80 Jahre alt. Das Balkendiagramm von Abbildung 15 gibt einen Überblick. Die statistische Untersuchung, ob einzelne Altersklassen der Patient:innen mit Rezidiv im Vergleich zu Patient:innen ohne Rezidiv häufiger oder seltener betroffen sind, ergab keine signifikanten Ergebnisse.

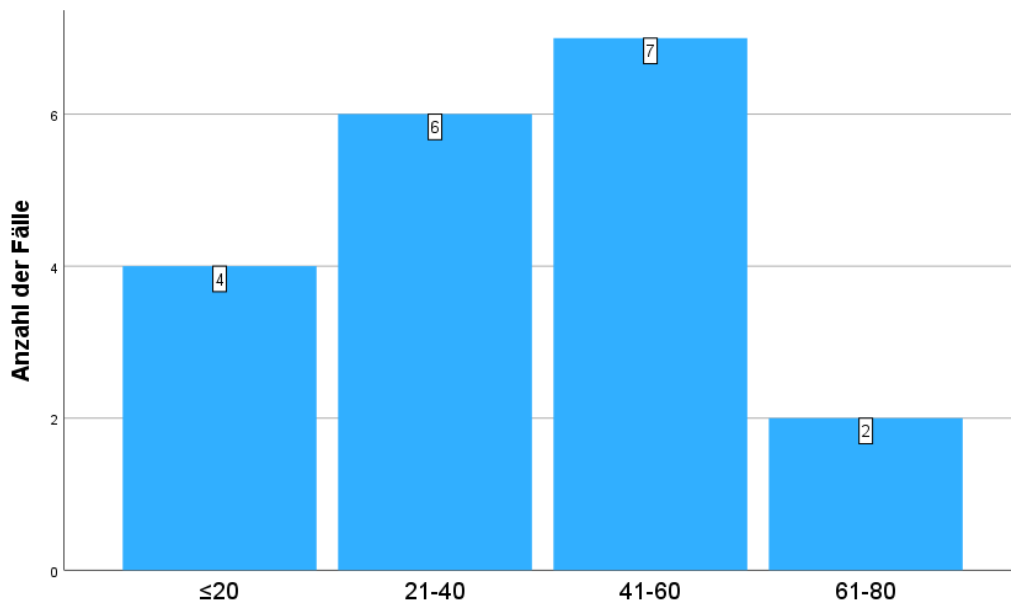


Abbildung 15: Alter bei Feststellung des Rezidivs bezogen auf 19 Fälle

Die Rezidive traten bei 13 von 34 männlichen und bei 4 von 13 weiblichen nachuntersuchten Patient:innen auf.

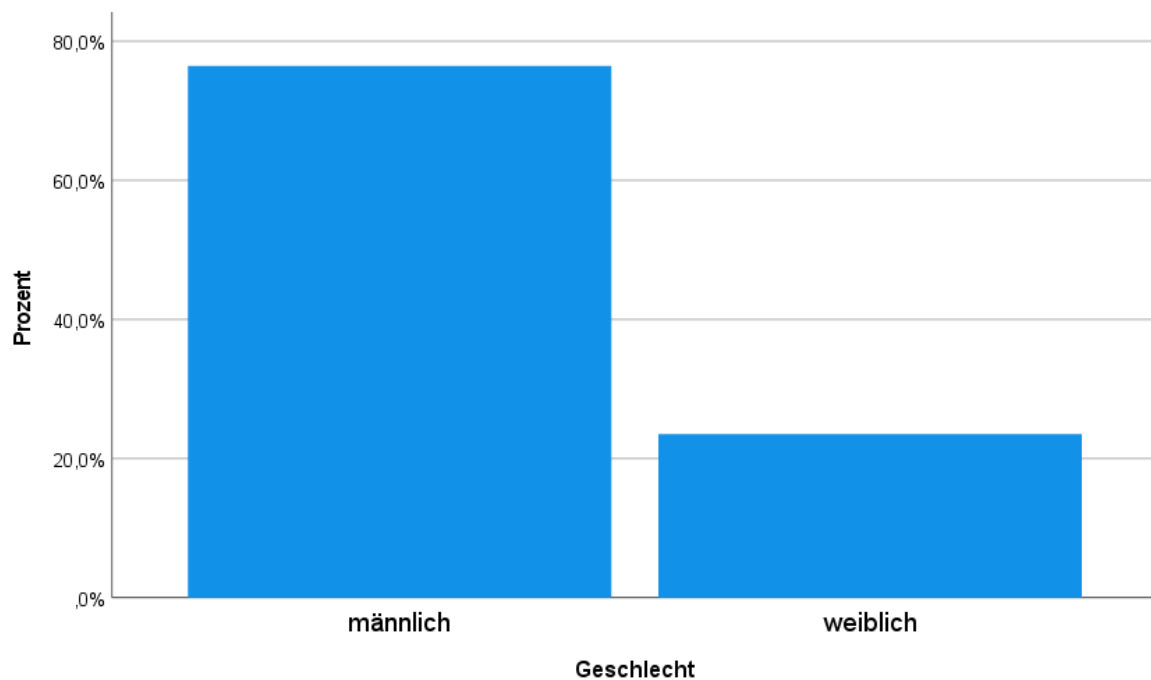


Abbildung 16: Balkendiagramm über die Geschlechterverteilung der Patient:innen mit Rezidiv (n=17)

Das männliche Geschlecht macht damit einen Anteil von 76,5 % der Patient:innen mit Rezidiv aus, das weibliche Geschlecht hat einen Anteil von 23,5 % (siehe Abbildung 16).

Damit macht das männliche Geschlecht einen deutlich größeren Anteil aus, die statistische Untersuchung bezüglich des Rezidivverhaltens zwischen den Gruppen von Patient:innen mit und ohne Rezidiv ergibt jedoch keine signifikanten Unterschiede der Geschlechtsverteilung (p-Wert: 0,199, Chi-Quadrat-Test). Einer der männlichen Patienten mit 2 Rezidivfällen hatte konsanguine Eltern.

Von den 19 Rezidivfällen handelt es sich bei 9 Fällen (47,4 %) um das erste Rezidiv, bei den anderen 10 Fällen (52,6 %) wurde schon mehrfach ein Keratozystenrezidiv therapiert.

Von den 19 Rezidivfällen traten bei 6 Fällen (31,6 %) Symptome auf, die anderen 13 Fälle (68,4 %) waren asymptomatisch und damit Zufallsbefunde in den röntgenologischen Nachuntersuchungen.

Tabelle 7: Einfluss der röntgenologischen Lokalisation auf das Rezidivverhalten bezogen auf die Zahl der Fälle

Röntgenologische Lokalisation	Rezidivverhalten		Gesamt
	Kein Rezidiv	Rezidiv	
Maxilla posterior Anzahl Prozentualer Anteil	7 77,8 %	2 22,2 %	9 100 %
Maxilla anterior Anzahl Prozentualer Anteil	2 100 %	0 0 %	2 100 %
Mandibula posterior Anzahl Prozentualer Anteil	22 66,7 %	11 33,3 %	33 100 %
Corpus mandibulae Anzahl Prozentualer Anteil	10 62,5 %	6 37,5 %	16 100 %
Mandibula anterior Anzahl Prozentualer Anteil	1 100 %	0 0 %	1 100 %
Gesamtzahl Anzahl Prozentualer Anteil	42 68,9 %	19 31,1 %	61 100 %

Die Untersuchung der Rezidivraten bezüglich der Lokalisation ergab folgende Resultate: von den 19 Rezidivfällen manifestierten sich 2 Fälle (10,5 %) in der Maxilla und 17 Fälle (89,5 %) in der Mandibula. Obwohl der Unterkiefer damit deutlich häufiger betroffen von Rezidiven war, ergab die Untersuchung der anatomischen Lokalisation in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs keine Signifikanz (p-Wert: 0,197, GEE). Für den Oberkiefer lässt sich eine Rezidivrate von 18,2 % errechnen, für den Unterkiefer liegt sie bei 34 %. Die Rezidive im Oberkiefer wurden im Mittel nach 2,65 Jahren entdeckt, im Unterkiefer nach 3,05 Jahren.

In der anterioren Maxilla und der anterioren Mandibula konnten keine Rezidivfälle beobachtet werden. Auf die posteriore Maxilla entfallen 2 Rezidivfälle, damit ergibt sich eine Rezidivrate von 22,2 % für diese. Es folgt die posteriore Mandibula mit einer Rezidivinzidenz von 33,3 % bei 11 Rezidivfällen. Die höchste Rezidivrate hat der Corpus mandibulae mit 37,5 % und 6 Rezidivfällen. Eine Übersicht gibt Tabelle 7. Die statistische Untersuchung ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verteilung der Rezidivfälle auf die einzelnen Lokalisationen (p-Wert: 0,511, GEE).

Die Untersuchung der Rezidivraten unterteilt nach Kategorien für die röntgenologische Größe ergibt mit 33,3 % die höchste Rezidivrate paradoxerweise in der Gruppe der 0-500 mm² großen OKCs. Die Rezidivrate sinkt in der nächsten Kategorie, die die Veränderungen mit der Größe von 500-1000 mm² umfasst, auf 28,6 %. Mit 20 % hat die geringste Rezidivrate die Gruppe mit den größten OKCs von 1001-1500 mm². Tabelle 8 gibt hier eine genaue Übersicht über die Verteilung. Es lagen nicht für alle nachuntersuchten Fälle Daten über die Größe vor, für die Auswertung wurden Fälle mit vollständigen Angaben genutzt. Die Ergebnisse haben keine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,492, GEE).

Eine Erklärung für diesen Sachverhalt liefert vielleicht die Untersuchung der Operationstechnik unterteilt nach den jeweiligen Größenklassen. Bei den OKCs der Größe 0-500 mm² erfolgte eine anschließende periphere Osteotomie in 40,5 % der Fälle, in der nächstgrößeren Kategorie liegt der Anteil schon bei 45 %. In der Klasse der OKCs mit einer Größe von 1001-1500 mm², welche die geringste Rezidivrate aufwies, liegt der prozentuale Anteil von Fällen bei den eine periphere Osteotomie durchgeführt wurde bei 83,3 %. Dieser Sachverhalt findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 8: Einfluss der röntgenologischen Größe auf das Rezidivverhalten bezogen auf die Zahl der Fälle

Röntgenologische Größe	Rezidivverhalten		Gesamt
	Kein Rezidiv	Rezidiv	
0-500 mm² Anzahl Prozentualer Anteil	22 66,7 %	11 33,3 %	33 100 %
501-1000 mm² Anzahl Prozentualer Anteil	10 71,4 %	4 28,6 %	14 100 %
1001-1500 mm² Anzahl Prozentualer Anteil	4 80 %	1 20 %	5 100 %
Gesamtzahl Anzahl Prozentualer Anteil	36 69,2 %	16 30,8 %	52 100 %

Tabelle 9: Übersicht über die Fälle mit Zystektomie, bei denen eine anschließende periphere Osteotomie erfolgte, Aufteilung in Bezug auf die röntgenologische Größe der jeweiligen Zysten, Angabe in Prozent

	Periphere Osteotomie durchgeführt:
0-500 mm²	40,5%
501-1000 mm²	45 %
1001-1500 mm²	83,3 %

Zusammenfassend wurden mit zunehmender Zystengröße invasivere Behandlungsmaßnahmen angewandt, welche die Rezidivrate erfolgreich senken konnten. Kleinere Befunde wurden nicht aggressiv genug therapiert. Unter Umständen war bei diesen kleineren Befunden im Vorfeld nicht bekannt, dass es sich um eine Keratozyste handelt und daher wurden keine adjuvanten Maßnahmen angewandt. Auf

die genaue Bedeutung der peripheren Osteotomie wird in einem späteren Abschnitt nochmal ausführlicher eingegangen.

Bei einem der 19 Rezidivfälle wurde eine Kieferteilresektion durchgeführt, bei allen übrigen wurde eine Zystektomie durchgeführt.

Bei einer Zystektomie kann eine Entfernung des Befundes in Gänze schwierig sein, sodass teilweise mehrere Teile der Zyste entnommen werden müssen. Daher haben wir hier den Einfluss auf das Rezidivverhalten untersucht: Die Entfernung in toto respektive in mehreren Teilen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven (p-Wert: 0,759, GEE). Von den 59 nachuntersuchten Zystektomiefällen wiesen 18 ein Rezidiv auf, 41 Fälle wiesen dagegen kein Rezidiv auf, damit beläuft sich die Rezidivrate nach Zystektomie auf 30,5 %. Bei den 18 Rezidivfällen wurde bei 10 Fällen (55,6 %) eine Entfernung in toto vorgenommen, bei 8 Fällen (44,4 %) wurde die OKC in mehreren Stücken entfernt. Bei den Fällen ohne Rezidiv wurde die OKC bei 21 Fällen (51,2 %) in toto entfernt und bei 20 Fällen (48,8 %) in mehreren Teilen. Einen genaueren Überblick gibt Tabelle 10.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Entfernung in toto oder in mehreren Stücken in Bezug auf die Entstehung von Rezidiven, Anzahl der Fälle

		Entfernung der OKC		Gesamt
		in toto	nicht in toto	
Rezidiv bei Follow-up	Ja	10	8	18
	Nein	21	20	41
Gesamt		31	28	59

Im Folgenden soll das Auftreten von Rezidiven bei den per Zystektomie therapierten OKCs in Bezug auf den Einsatz adjuvanter operativer Maßnahmen untersucht werden. Es wird dabei verglichen zwischen der Gruppe, bei der Kürettage und/oder periphere Osteotomie angewandt worden sind und der Gruppe, bei der keine weiteren Maßnahmen angewandt worden sind.

Von insgesamt 58 Zystektomiefällen lagen hier auswertbare Daten vor. Zur ersten Gruppe, bei der adjuvante Maßnahmen angewandt worden sind, gehören 40 Fälle. Zur

zweiten Gruppe, bei der keine weiteren Maßnahmen angewandt worden sind, gehören 18 Fälle. Außerdem lagen bei diesen 58 Fällen 18 Rezidive vor, bei 40 Fällen trat dagegen kein Rezidiv auf.

In der ersten Gruppe, in der Kürettage und/oder periphere Osteotomie angewandt worden sind, traten 12 Rezidivfälle auf. Dagegen wiesen 28 Fälle kein Rezidiv auf. Es ergibt sich einen Rezidivrate von 30 %.

In der zweiten Gruppe, in der keine zusätzlichen Maßnahmen angewandt worden sind, traten 6 Rezidivfälle auf, dagegen manifestierte sich bei 12 Fällen kein Rezidiv. Die Rezidivrate liegt hier mit 33,3 % etwas höher als in der ersten Gruppe. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (p-Wert: 0,809, GEE). In Tabelle 11 wird dieser Sachverhalt noch einmal übersichtlich dargestellt.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen dem Fehlen des adjuvanten Einsatzes von Kürettage und peripherer Osteotomie, Anzahl der Fälle

		Keine anschließende Intervention	Kürettage und/oder periphere Osteotomie	Gesamt
Rezidiv bei Follow-up	Ja	6	12	18
	Nein	12	28	40
Gesamt		18	40	58

Die sich der Zystektomie anschließende alleinige Kürettage zeigte keine wirksame Senkung der Rezidivrate. Die Ergebnisse sind nicht signifikant, was vermutlich an der kleinen Stichprobengröße liegt (p-Wert: 0,184; GEE). Die vermeintliche Rezidivquote lag bei alleiniger Kürettage damit bei 50 %, bei nicht durchgeführter Kürettage nur bei 28 %. Tabelle 12 gibt eine genauere Übersicht.

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen erfolgter Kürettage bei Zystektomie in Bezug auf die Entstehung von Rezidiven, Anzahl der Fälle

		Kürettage erfolgt?		Gesamt
		ja	nein	
Rezidiv bei Follow-up	Ja	4	14	18
	Nein	4	36	40
Gesamt		8	50	58

Bei den 18 Fällen mit Rezidiv wurde bei 5 Fällen (27,8 %) eine anschließende periphere Osteotomie durchgeführt, bei 13 Fällen (72,2 %) nicht. Bei den 40 Fällen ohne Rezidiv wurde bei 23 Fällen (57,5 %) eine periphere Osteotomie durchgeführt, bei 17 Fällen (42,5 %) dagegen nicht. Die Rezidivrate liegt also bei durchgeführter Osteotomie bei 17,9 % und ist damit deutlich geringer, als wenn keine Osteotomie durchgeführt wurde. Hier lag die Rezidivquote bei 43,3 %. Die Ergebnisse sind signifikant (p-Wert: 0,045, GEE). In Tabelle 13 wird die genaue Verteilung noch einmal dargestellt. In Conclusio ist das Anwenden adjuvanter Maßnahmen unbedingt anzuraten, da diese die Rezidivrate wirkungsvoll senken können. Mittel der Wahl sollte dabei die periphere Osteotomie sein, da diese sich gegenüber der Kürettage deutlich überlegen in der Effektivität zeigt.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen erfolgter peripherer Osteotomie bei Zystektomie in Bezug auf die Entstehung von Rezidiven, Anzahl der Fälle

		Periphere Osteotomie erfolgt?		Gesamt
		ja	nein	
Rezidiv bei Follow-up	Ja	5	13	18
	Nein	23	17	40
Gesamt		28	30	58

Zusammenfassend liegt die niedrigste Rezidivrate mit 17,9 % bei der Methode der Zystektomie mit anschließender peripherer Osteotomie vor. Es folgt paradoxerweise mit 33,3% die Gruppe derer, in denen keine anschließende Intervention vorgenommen worden ist. Hier ist davon auszugehen, dass unter Umständen im Operationsbericht der spezifische Eintrag dazu nicht vorgenommen wurde. Es schließen sich mit 50 % die kürettierten OKCs an (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Einfluss der operativen Technik auf die Rezidivrate

	Rezidivrate
Keine anschließende Intervention	33,3 %
Nur Kürettage	50 %
Nur periphere Osteotomie	17,9 %

Bei den 3 Fällen, in denen Carnoy'sche Lösung angewandt wurde, lag nur für 2 Fälle eine Nachkontrolle vor. Es handelte sich hierbei um einen Fall mit und einen Fall ohne

Rezidiv. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße erfolgt hierbei keine weitere statistische Auswertung.

4.10.3 Klinische Untersuchung

Bezüglich der klinischen Untersuchung bei den Nachkontrollen lagen nur wenige Daten vor, da der Großteil der Patienten nicht von Beschwerden durch postoperative Komplikationen oder Symptome, welche durch ein erneutes Rezidiv hervorgerufen werden, betroffen waren. Entscheidend bei den Follow-ups sind vielmehr die bildgebenden Verfahren, um Rezidive sicher auszuschließen beziehungsweise diese frühzeitig zu erkennen. Hierfür wurden zur Verlaufskontrolle hauptsächlich OPTGs und DVTs eingesetzt.

Die Untersuchung der Funktion der nervalen Strukturen lieferte folgende Ergebnisse: bei 61 Fällen wurden Angaben zum N. alveolaris inferior gemacht. Es wurden 54 (88,5% in Bezug auf 61 Angaben) Normalbefunde gezählt, was bedeutet, dass keine Schädigung des Nerven festzustellen war. Bei 6 Fällen (9,8 %) lag eine Hypästhesie des N. alveolaris inferior vor. Ein Fall (1,6 %) mit einer Parästhesie des N. alveolaris inferior wurde dokumentiert. Bei diesem Patienten war die OKCs asymptomatisch. Es handelte sich um eine gekammerte Veränderung, welche sich über die linke posteriore Mandibula bis ins Corpus mandibulae weiträumig ausgebreitet hatte und mit 18360 mm³ eine eher größere Zyste beschreibt. Außerdem wurde die intraoperative Präparation des N. alveolaris inferior beschrieben. Die Entfernung der Zähne 37,36 und 47 sind zeitgleich mit der Zystektomie erfolgt. All diese Faktoren können die Schädigung des N. alveolaris inferior und die daraus resultierende Parästhesie erklären. Im Rahmen der Dokumentation konnte bei keinem Fall eine Läsion des N. lingualis festgestellt werden.

Extraorale Schwellungen sind nicht festgestellt worden, jedoch lieferte bei 2 Fällen das Auftreten von intraoralen Schwellungen einen ersten Hinweis für die Manifestation eines Keratozystenrezidivs. Die Schwellung manifestierte sich bei beiden männlichen Patienten in der Regio der zuvor entfernten Keratozyste, nämlich in Regio 38. Bei einem der beiden Patienten fiel diese Schwellung auf, da der herausnehmbare Zahnersatz nicht mehr passte. Nach röntgenologischer Untersuchung bestätigte sich der Verdacht auf ein

Keratozystenrezidiv. Die Rezidive wurden hierbei 1,39 beziehungsweise 7,81 Jahre nach vorheriger Zystenentfernung festgestellt.

Es wurden keine Asymmetrien des Gesichts festgestellt und die Mundöffnung war bei allen Nachkontrollen normal.

4.11 Basalzellkarzinome bei Gorlin-Goltz-Syndrom

Bei 6 der insgesamt 10 Patient:innen mit NBCCS sind im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2017 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité neben den OKCs auch BCCs entfernt worden, wobei von einer Patientin 2 Fälle von OKCs vorlagen. Damit handelt es sich bei 6 Patient:innen um 7 Fälle von syndromal aufgetretenen OKCs, bei denen nebenbefundlich BCCs dokumentiert worden sind. Aufgrund der immens hohen Prävalenz von BCCs bei NBCCS ist davon auszugehen, dass Patient:innen ebenfalls extern in dermatologischen Abteilungen betreut wurden. Da diese Daten uns nicht vorliegen, liegt die eigentliche Zahl der von BCCs betroffenen Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom vermutlich deutlich höher.

Der Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose der OKC liegt in der Gruppe der Patient:innen, die das NBCCS aufweisen und von BCCs betroffen waren, mit 42,5 Jahren deutlich höher als der Altersdurchschnitt von 33,8 Jahren bei Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom insgesamt. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p-Wert: 0,046, t-Test). Zusammenfassend manifestierten sich OKCs bei Gorlin-Goltz-Patient:innen, die mindestens ein BCC aufwiesen also später als bei Gorlin-Goltz-Patient:innen, bei denen kein BCC dokumentiert worden ist. Die statistische Auswertung ist aufgrund der kleinen Stichprobengröße von insgesamt 10 Patient:innen mit NBCCS jedoch mit Vorsicht zu behandeln. Auch die oben schon erwähnte Behandlung der BCCs alio loco könnte die Statistik verzerren.

Die Gruppe der Patient:innen mit NBCCS und nachgewiesenen BCCs umfasste 2 männliche und 4 weibliche Patient:innen. Bei 4 der 6 Patient:innen mit BCC handelte es sich zum Zeitpunkt der Vorstellung bei uns bei der OKC um einen Rezidivfall, 2 Patient:innen wiesen eine Erstmanifestation einer OKC auf. Patient Nummer 65 sticht besonders hervor, da er trotz NBCCS eine Erstmanifestation einer OKC erst im Alter von 73 aufweist. Hinsichtlich der Anzahl der OKC war in 3 von 7 Fällen nur eine einzige Zyste zu verzeichnen, in 2 Fällen lagen jeweils 2 Zysten vor und bei ebenfalls 2 Fällen lagen 3

Zysten vor. Der Unterschied zur gesamten Gruppe der Patient:innen mit NBCCS ist nicht signifikant (p-Wert: 0,202, GEE). Die röntgenologische Größe der OKC variierte in dieser Gruppe von 305 bis 1372 mm², der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0.891, GEE).

Tabelle 15: Übersicht über die Fälle der Gorlin-Goltz-Patient:innen mit BCC

Fall-ID	Alter ED OKC	Geschlecht	Rezidiv/EM OKC	Anzahl OKC	Größe OKC	OP Anzahl BCC	Anzahl BCC	Rezidiv OKC bei Follow-up
5	40	w	R	2	305	1	1	nein
19a	37	w	R	2	348	18	41	ja
19b	37	w	R	1	425	18	41	nein
42	16	m	R	3	390	1	1	nein
48	46	w	R	1	578	unbekannt	unbekannt	nein
65	73	w	EM	1	306	5	21	nein
66	43	m	EM	3	1372	1	3	nein

Fall-ID: Fall-Identifikationsnummer, *Alter ED OKC:* Alter bei Erstdiagnose der OKC, *Geschlecht:* männlich (m) oder weiblich (w), *Rezidiv/EM OKC:* Rezidivfall (R) oder Erstmanifestation (EM) der OKC, *Anzahl OKC:* Anzahl der OKCs, *Größe OKC:* Röntgenologische Größe der OKC in mm², *OP Anzahl BCC:* Anzahl der operativen Eingriffe zur Entfernung von BCCs, *Anzahl BCC:* Anzahl der entfernten BCCs, *Rezidiv OKC Follow-up:* Wurde in der Nachkontrolle ein OKC-Rezidiv festgestellt?

Die Patienten, die von BCCs betroffen waren, wiesen in der Mehrheit nicht nur ein einzelnes, sondern multiple BCCs auf. Im Folgenden wird die Anzahl der BCCs je Patient genauer aufgeschlüsselt: Bei einer Patientin gab es bezüglich der BCCs keine genaueren Angaben, weil die Exzision extern erfolgte. Drei Patient:innen hatten jeweils einen einzelnen Eingriff zur Entfernung von BCCs, wobei hier bei zwei Patient:innen jeweils ein einzelnes BCC und bei einem Patient:innen 3 BCCs entfernt worden sind. Bei einer Patientin wurden in 5 operativen Entfernungen 21 Basaliome exzidiert. Einer weiteren

Patient:innen wurden in 18 Operationen 41 BCCs unterschiedlicher Lokalisationen entfernt. Anschließend erfolgte die Weiterbehandlung in der dermatologischen Abteilung, auch dort wurden weitere Eingriffe zur Entfernung unzähliger Basaliome vorgenommen. Eine Übersicht gibt Tabelle 15.

Diese immense Anzahl von Tumoren stellt für die Betroffenen eine enorm große Belastung dar. Aktuelle Therapieansätze liefern Fortschritte durch den Einsatz von Hedgehoginhibitoren, die bereits erfolgreich zur Senkung der Inzidenz von BCCs bei Patient:innen mit NBCCS eingesetzt werden und außerdem die Proliferation vorhandener BCCs eindämmen können (9).

Die BCCs waren alle im Hals- und Kopfbereich lokalisiert. Folgende Diagnosen für die BCCs lagen vor: noduläres Basaliom (auch solides noduläres Basaliom und zystisches noduläres Basaliom), ulzeriertes Basaliom, superfizielles Basaliom und metatypisches Basaliom.

Von den 7 Fällen mit BCC wurde nur bei einem Fall bei der Nachkontrolle ein Rezidiv einer OKC festgestellt. Dieses konnte in einem zweiten Eingriff erfolgreich therapiert werden, im Rahmen der Verlaufskontrollen wurde kein Rezidiv mehr diagnostiziert. Da in der Gruppe der Patient:innen mit NBCCS insgesamt nur 2 Rezidivfälle von OKCs vorlagen, ergibt sich hierfür keine statistische Signifikanz (p-Wert:0,472; GEE). Es gibt also keinen Unterschied zwischen Patient:innen mit und ohne BCCs in Bezug auf das Auftreten von Keratozytenrezidiven.

4.12 Pathohistologische und immunhistochemische Auswertung

Es wurden insgesamt 56 OKC Gewebeproben von 44 Patient:innen untersucht. Von diesen 44 Patient:innen haben 5 Patient:innen das Gorlin-Goltz-Syndrom.

Wenn bei Patient:innen mehrere Präparate vorlagen, wurden die Werte gemittelt. Für jede Färbung erfolgte die Auszählung getrennt nach den Schichten Stratum basale, Stratum intermedium und Stratum superficiale. Die prozentualen Angaben wurden, wie unter 3.10.5 erklärt, in einen Score umgewandelt. Pro Schicht konnte ein Score zwischen 0 (nicht gefärbt) und 300 (sehr stark angefärbt) ermittelt werden. Für die Auswertung aller Schichten zusammen ergibt sich damit ein Score zwischen 0 und 900. Ein Vergleich der Mittelwerte gibt im Folgenden Aufschluss über die Verteilung der Färbungsintensitäten.

4.12.1 Auswertung der Färbungsscores nach Vorliegen eines Gorlin-Goltz-Syndroms

Die Mittelwerte in den beiden in der Überschrift genannten Gruppen geben einen ersten Eindruck über die Verteilung der Färbungsscores. Der Vergleich der Mittelwerte der Färbungsscores in der Gruppe der syndromal aufgetretenen OKCs und in der Gruppe der non-syndromal aufgetretenen OKCs geschieht mittels t-Test. Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt. Im Folgenden ist die Auswertung für die einzelnen Färbungen mit jeweiliger tabellarischer Übersicht:

4.12.1.1 Patched

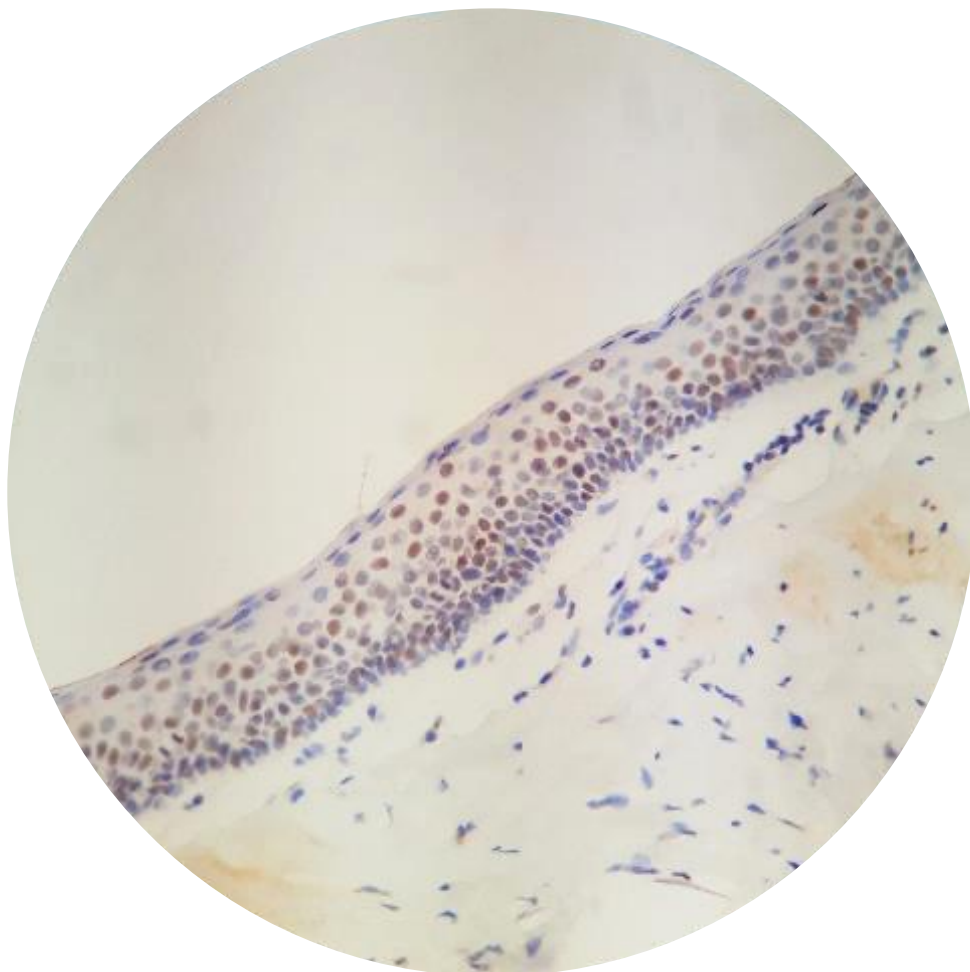


Abbildung 17: Immunhistochemische Färbung des Keratozystenepithels in Bezug auf PTCH, mehrheitlich schwache Färbung der Epithelzellen, teilweise auch nicht angefärbt (in blau), Vergrößerung 20

4. Ergebnisse

In beiden Gruppen zeigt sich bezüglich PTCH das Stratum intermedium von allen Schichten am stärksten angefärbt (syndromal: 102,2, non-syndromal: 81,7). In der Gruppe der syndromalen OKCs folgt dann das Stratum basale (72,6), den geringsten Score hat das Stratum superficiale (58,1). Bei den non-syndromalen OKCs folgt nach dem Stratum intermedium das Stratum superficiale (57,6), das Stratum basale hat den geringsten Score (47,6).

Die syndromalen OKCs weisen in allen Schichten und in der Gesamtauswertung einen höheren Score als die non-syndromalen OKCs auf (gesamt syndromal: 232,9; gesamt non-syndromal: 186,9). Die Überprüfung der Ergebnisse mittels t-Test ergibt in Bezug auf die Färbungsintensitäten von Patched keine signifikanten Ergebnisse.

Die genaue Übersicht findet sich in Tabelle 16. Abbildung 17 zeigt das histologische Bild der Färbung.

Tabelle 16: Färbungsscores für PTCH in Bezug auf syndromale und non-syndromale OKCs

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
Gorlin-Goltz-Syndrom							
Ja	Stratum basale	5	10,00	103,00	72,6000	36,45957	
	Stratum intermedium	5	83,00	110,00	102,2000	11,47606	
	Stratum superficiale	5	31,00	91,50	58,1000	26,57631	
	SB+SI+SS	5	150,00	292,50	232,9000	61,68914	
	Gültige Werte	5					
Nein	Stratum basale	39	,00	97,00	47,5897	31,92794	
	Stratum intermedium	39	,00	132,00	81,6795	29,33820	
	Stratum superficiale	39	,00	103,00	57,6410	36,52684	
	SB+SI+SS	39	,00	300,00	186,9103	84,28584	
	Gültige Werte	39					
GESAMT	Stratum basale	44	,00	103,00	50,4318	32,99975	,111
	Stratum intermedium	44	,00	132,00	84,0114	28,57090	,132
	Stratum superficiale	44	,00	103,00	57,6932	35,28163	,979
	SB+SI+SS	44	,00	300,00	192,1364	82,76496	,247
	Gültige Werte	44					

SB: Stratum basale, SI: Stratum intermedium, SS: Stratum superficiale, N: Anzahl, Std.-Abweichung: Standardabweichung

4.12.1.2 Smoothened-Kernfärbung

In Bezug auf die SMO-Kernfärbung ist in der Gruppe der syndromalen OKCs das Stratum basale am stärksten angefärbt (111,7), gefolgt von Stratum intermedium (104,3) und dem Stratum superficiale (98,0). In der Gruppe der non-syndromalen Veränderungen wird folgende Reihenfolge mit absteigendem Score beobachtet: Stratum intermedium (89,0), Stratum basale (82,2), Stratum superficiale 74,0).

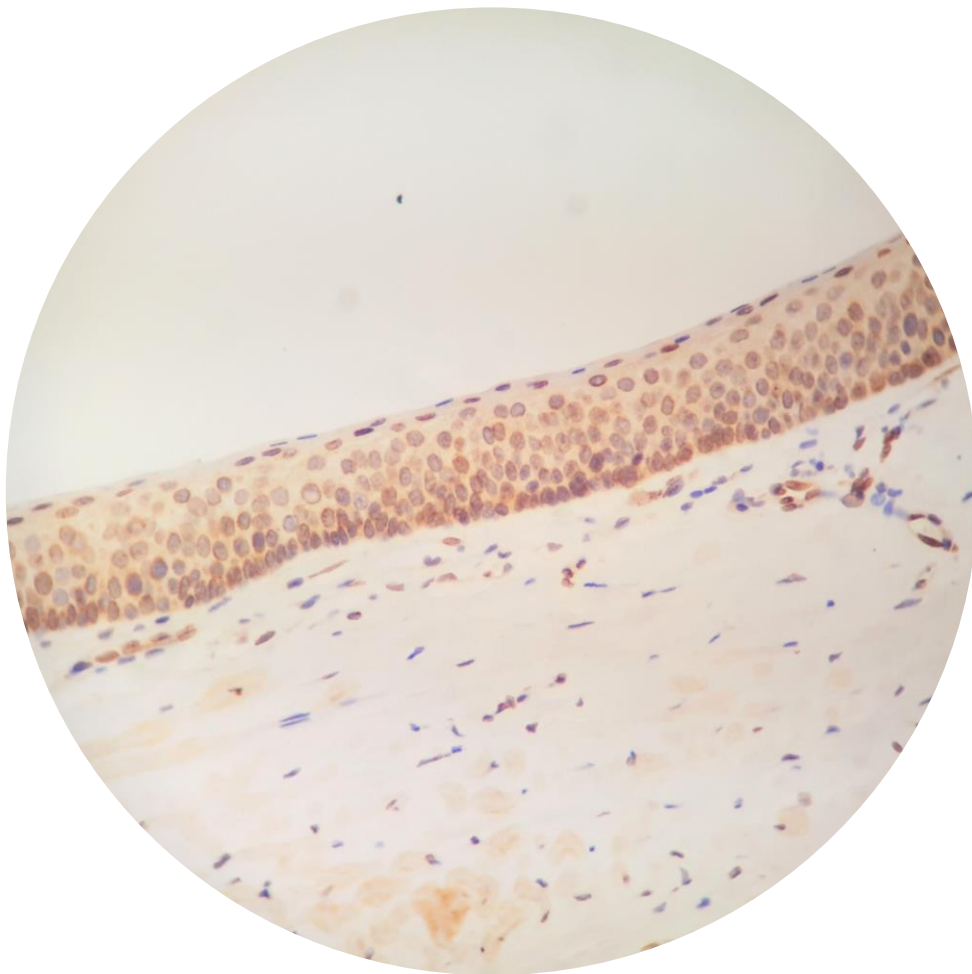


Abbildung 18: Immunhistochemische Färbung des Keratozystenepithels in Bezug auf SMO als Kernfärbung und Kernmembranfärbung, mehrheitlich schwache Färbung der Epithelzellen, Vergrößerung 20

Die syndromalen OKCs haben in allen Schichten und in der Gesamtauswertung (gesamt syndromal: 314; gesamt non-syndromal: 245,1) einen höheren Score und sind damit stärker angefärbt. Im Stratum basale (p -Wert=0,044; t-Test) und im Stratum superficiale (p -Wert=0,000; t-Test) liegen für die Smoothened-Kernfärbung signifikante Ergebnisse

beim Vergleich zwischen syndromalen und non-syndromalen OKCs vor. OKCs von Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom hatten einen höheren Färbungsscore und weisen damit eine stärkere Färbung auf.

Die genaue Übersicht findet sich in Tabelle 17. Abbildung 18 zeigt ein Foto der immunhistochemischen Färbung.

Tabelle 17: Färbungsscores für die SMO-Kernfärbung in Bezug auf syndromale und non-syndromale OKCs

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
Gorlin-Goltz-Syndrom							
Ja	Stratum basale	5	92,00	161,00	111,7000	28,01250	
	Stratum intermedium	5	94,00	127,00	104,3000	12,98846	
	Stratum superficiale	5	93,00	101,00	98,0000	3,74166	
	SB+SI+SS	5	281,00	388,00	314,0000	42,69075	
	Gültige Werte	5					
Nein	Stratum basale	39	,00	129,00	82,1923	30,18705	
	Stratum intermedium	39	,00	119,00	88,9872	25,19176	
	Stratum superficiale	39	,00	103,00	73,9615	33,70858	
	SB+SI+SS	39	,00	332,00	245,1410	83,28415	
	Gültige Werte	39					
GESAMT	Stratum basale	44	,00	161,00	85,5455	31,11322	,044
	Stratum intermedium	44	,00	127,00	90,7273	24,50901	,192
	Stratum superficiale	44	,00	103,00	76,6932	32,63438	,000
	SB+SI+SS	44	,00	388,00	252,9659	82,38892	,078
	Gültige Werte	44					

SB: Stratum basale, SI: Stratum intermedium, SS: Stratum superficiale, N: Anzahl, Std.-Abweichung: Standardabweichung

4.12.1.3 Smoothened-Kernmembranfärbung

Die SMO-Kernmembranfärbung betreffend hat in beiden Gruppen das Stratum intermedium den höchsten Score (syndromal: 150,3; non-syndromal: 120,8). Es folgt das Stratum superficiale (syndromal: 130,2; non-syndromal: 97,9) und anschließend das Stratum basale (syndromal: 104,3; non-syndromal: 88,5).

Die syndromalen OKCs haben in allen Schichten und in der Gesamtauswertung (syndromal: 384,8; non-syndromal: 307,2) den höheren Score und damit die kräftigere Färbung. Für die Smoothened-Kernmembranfärbung liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.

Die genaue Übersicht findet sich in Tabelle 18.

Tabelle 18: Färbungsscores für die SMO-Kernmembranfärbung in Bezug auf syndromale und non-syndromale OKCs

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
Gorlin-Goltz-Syndrom							
Ja	Stratum basale	5	85,00	147,50	104,3000	26,14288	
	Stratum intermedium	5	116,00	179,50	150,3000	26,97128	
	Stratum superficiale	5	79,00	177,00	130,2000	37,70544	
	SB+SI+SS	5	292,00	504,00	384,8000	79,96687	
	Gültige Werte	5					
Nein	Stratum basale	39	,00	156,00	88,5385	40,70132	
	Stratum intermedium	39	1,00	176,00	120,8333	41,71478	
	Stratum superficiale	39	,00	185,00	97,8590	54,71216	
	SB+SI+SS	39	1,00	488,00	307,2308	127,74614	
	Gültige Werte	39					
GESAMT	Stratum basale	44	,00	156,00	90,3295	39,41003	,406
	Stratum intermedium	44	1,00	179,50	124,1818	41,16968	,133
	Stratum superficiale	44	,00	185,00	101,5341	53,71592	,209
	SB+SI+SS	44	1,00	504,00	316,0455	125,04603	,195
	Gültige Werte	44					

SB: Stratum basale, SI: Stratum intermedium, SS: Stratum superficiale, N: Anzahl, Std.-Abweichung: Standardabweichung

4.12.1.4 Transkriptionsfaktor GLI

Die Färbung auf GLI zeigt in beiden Gruppen den höchsten Score im Stratum basale (syndromal: 149,5; non-syndromal: 104,8), gefolgt vom Stratum intermedium (syndromal: 133,5; non-syndromal: 104,4), anschließend kommt das Stratum superficiale (syndromal: 109,2; non-syndromal: 79,8).

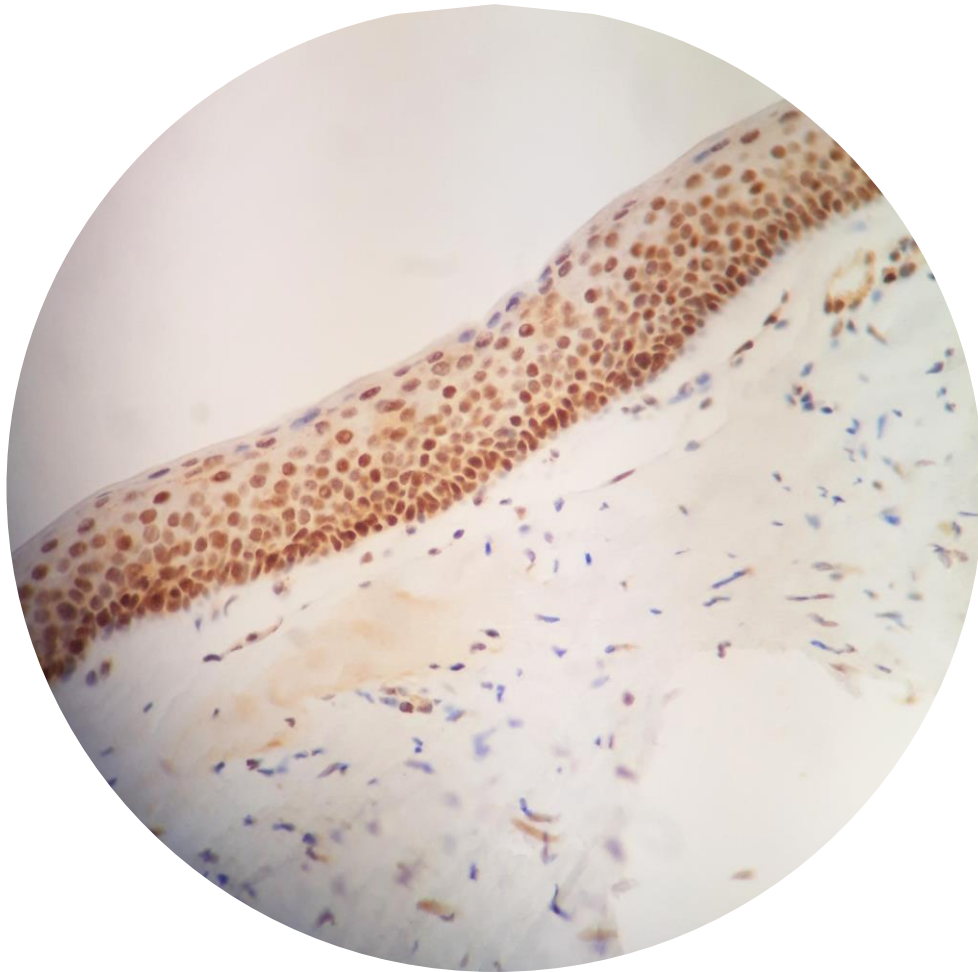


Abbildung 19: Immunhistochemische Färbung des Keratozystenepithels in Bezug auf Transkriptionsfaktor GLI, mehrheitlich mittelkräftige bis kräftige Färbung der Epithelzellen, Vergrößerung 20

Die syndromal aufgetretenen OKCs haben in allen Schichten und in der Gesamtauswertung (syndromal: 392,2); non-syndromal: 288,9) höhere Scores und sind damit stärker angefärbt in Bezug auf GLI. Für die Färbung auf GLI liegen im Stratum basale (p-Wert=0,036, t-Test) und in der Gesamtauswertung (p-Wert=0,046; t-Test) signifikante Ergebnisse beim Vergleich zwischen syndromalen und non-syndromalen OKCs vor. OKCs von Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom hatten einen höheren Färbungsscore und weisen damit eine stärkere Färbung auf.

Die genaue Übersicht ist in Tabelle 19. In Abbildung 19 wird die immunhistochemische Färbung gezeigt.

Tabelle 19: Färbungsscores für GLI in Bezug auf syndromale und non-syndromale OKCs

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
Gorlin-Goltz-Syndrom							
Ja	Stratum basale	5	100,00	182,50	149,5000	32,71085	
	Stratum intermedium	5	100,00	158,50	133,5000	23,14087	
	Stratum superficiale	5	89,00	147,00	109,2000	23,18836	
	SB+SI+SS	5	292,00	488,00	392,2000	75,46324	
	Gültige Werte	5					
Nein	Stratum basale	39	,00	185,00	104,7692	44,40052	
	Stratum intermedium	39	,00	180,00	104,4103	34,52723	
	Stratum superficiale	39	,00	172,00	79,7564	40,08541	
	SB+SI+SS	39	,00	534,00	288,9359	108,42170	
	Gültige Werte	39					
GESAMT	Stratum basale	44	,00	185,00	109,8523	45,25401	,036
	Stratum intermedium	44	,00	180,00	107,7159	34,50420	,076
	Stratum superficiale	44	,00	172,00	83,1023	39,48882	,118
	SB+SI+SS	44	,00	534,00	300,6705	109,62276	,046
	Gültige Werte	44					

SB: Stratum basale, SI: Stratum intermedium, SS: Stratum superficiale, N: Anzahl, Std.-Abweichung: Standardabweichung

4.12.3 Auswertung der Färbungsscores bezüglich Erstmanifestationen und Rezidiven

Bei der Aufnahme der Patient:innen wurde festgehalten, ob es sich um eine Erstmanifestation oder ein Rezidiv einer OKC handelt. Da hier bei Patient:innen mit mehreren Fällen der Status von Erstmanifestation zu Rezidiv wechseln kann, wurde die statistische Auswertung mittels verallgemeinerten Schätzgleichungen vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt. Im Folgenden ist die Auswertung für die einzelnen Färbungen mit jeweiliger tabellarischer Übersicht:

4.12.3.1 Patched

Bei Erstmanifestationen und Rezidiven zeigt sich das Stratum intermedium im Mittel mit den höchsten Färbungsscores (Erstmanifestation: 76,7, Rezidiv: 93,1). Es folgt das Stratum superficiale (Erstmanifestation: 53,5, Rezidiv: 60,5). Die niedrigsten Scores hat das Stratum basale (Erstmanifestation: 52,7, Rezidiv: 41,3). Nur in diesem Stratum sind die Erstmanifestationen stärker angefärbt, in den beiden anderen Schichten zeigen die Rezidive die stärkere Färbung. In der Gesamtauswertung zeigen ebenfalls die Rezidive die höheren Scores (Erstmanifestation: 182,8, Rezidiv: 194,8).

Für PTCH zeigen sich im Stratum intermedium signifikante Ergebnisse (p-Wert=0,037, GEE). Eine Übersicht ergibt Tabelle 20.

Tabelle 20: Färbungsscores für PTCH in Bezug auf Erstmanifestationen und Rezidive

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
Rezidiv							
Ja	Stratum basale	20	8,00	96,00	41,2750	29,62817	
	Stratum intermedium	20	52,00	132,00	93,0500	20,47457	
	Stratum superficiale	20	7,00	103,00	60,5000	35,29313	
	SB+SI+SS	20	91,00	303,00	194,8250	70,84402	
	Gültige Werte	20					
Nein	Stratum basale	31	,00	103,00	52,6935	35,60259	
	Stratum intermedium	31	,00	109,00	76,6774	35,36584	
	Stratum superficiale	31	,00	102,00	53,4677	38,96685	
	SB+SI+SS	31	,00	297,00	182,8387	98,64206	
	Gültige Werte	31					
GESAMT	Stratum basale	51	,00	103,00	48,2157	33,55298	,196
	Stratum intermedium	51	,00	132,00	83,0980	31,22371	,037
	Stratum superficiale	51	,00	103,00	56,2255	37,36848	,513
	SB+SI+SS	51	,00	303,00	187,5392	88,20577	,615
	Gültige Werte	51					

SB: Stratum basale, SI: Stratum intermedium, SS: Stratum superficiale, N: Anzahl, Std.-Abweichung: Standardabweichung

4.12.3.2 Smoothened-Kernfärbung

Bezüglich der Smoothened-Kernfärbung hat das Stratum intermedium in beiden Gruppen den höchsten Färbungsscore (Erstmanifestation: 85,0, Rezidiv: 98,0). Es schließt sich das Stratum basale an (Erstmanifestation: 76,3, Rezidiv: 96,2). Zuletzt steht das Stratum superficiale mit den niedrigsten Scores (Erstmanifestation: 69,3, Rezidiv: 85,7).

Die Rezidive sind im Mittel in allen Schichten und in der Gesamtauswertung stärker angefärbt. Die Ergebnisse sind für alle Schichten und die Gesamtauswertung signifikant (siehe p-Werte von Tabelle 21, GEE).

Tabelle 21: Färbungsscores für die Smoothened-Kernfärbung in Bezug auf Erstmanifestationen und Rezidive

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
Rezidiv							
Ja	Stratum basale	20	46,00	161,00	96,2000	25,93788	
	Stratum intermedium	20	61,00	127,00	98,0000	12,61265	
	Stratum superficiale	20	24,00	102,00	85,6750	22,86935	
	SB+SI+SS	20	131,00	388,00	279,8750	54,85576	
	Gültige Werte	20					
Nein	Stratum basale	31	,00	129,00	76,3226	35,12135	
	Stratum intermedium	31	,00	115,00	84,9677	29,71333	
	Stratum superficiale	31	,00	103,00	69,3226	37,70423	
	SB+SI+SS	31	,00	332,00	230,6129	96,28930	
	Gültige Werte	31					
GESAMT	Stratum basale	51	,00	161,00	84,1176	33,04279	,007
	Stratum intermedium	51	,00	127,00	90,0784	25,12914	,011
	Stratum superficiale	51	,00	103,00	75,7353	33,41741	,028
	SB+SI+SS	51	,00	388,00	249,9314	85,41950	,006
	Gültige Werte	51					

SB: Stratum basale, SI: Stratum intermedium, SS: Stratum superficiale, N: Anzahl, Std.-Abweichung: Standardabweichung

4.12.3.3 Smoothened-Kernmembranfärbung

Bezüglich der Smoothened-Kernmembranfärbung weist das Stratum intermedium im Mittel in beiden Gruppen die höchsten Färbungsscores auf (Erstmanifestation: 114,7, Rezidiv: 134,4). Es folgt das Stratum superficiale (Erstmanifestation: 91,5, Rezidiv:

112,1). Das Stratum basale hat die kleinsten Werte (Erstmanifestation: 83,9, Rezidiv: 94,5).

Die Rezidive sind im Mittel in allen Schichten und in der Gesamtauswertung stärker anfärbt als die Erstmanifestationen. Die Ergebnisse sind laut statistischer Testung nicht signifikant (siehe p-Werte Tabelle 22, GEE).

Tabelle 22: Färbungsscores für die Smoothened-Kernmembranfärbung in Bezug auf Erstmanifestationen und Rezidive

Rezidiv		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
Ja	Stratum basale	20	20,00	169,00	94,5250	41,13120	
	Stratum intermedium	20	77,50	179,50	134,4000	31,51299	
	Stratum superficiale	20	37,00	177,00	112,1250	45,82400	
	SB+SI+SS	20	138,00	504,00	341,0500	110,18094	
	Gültige Werte	20					
Nein	Stratum basale	31	,00	156,00	83,8710	45,30893	
	Stratum intermedium	31	1,00	176,00	114,7258	49,86914	
	Stratum superficiale	31	,00	185,00	91,4516	61,22014	
	SB+SI+SS	31	1,00	488,00	290,0484	146,69187	
	Gültige Werte	31					
GESAMT	Stratum basale	51	,00	169,00	88,0490	43,61436	,390
	Stratum intermedium	51	1,00	179,50	122,4412	44,31294	,093
	Stratum superficiale	51	,00	185,00	99,5588	56,13017	,172
	SB+SI+SS	51	1,00	504,00	310,0490	134,74673	,164
	Gültige Werte	51					

SB: Stratum basale, SI: Stratum intermedium, SS: Stratum superficiale, N: Anzahl, Std.-Abweichung: Standardabweichung

4.12.3.4 Transkriptionsfaktor GLI

Die Erstmanifestationen weisen bezüglich GLI im Mittel die höchsten Scores im Stratum basale auf (101,3). Es folgt das Stratum intermedium mit 98,8, zuletzt steht das Stratum superficiale mit 76,0.

Die Rezidive haben im Mittel den höchsten Score im Stratum intermedium mit 117,8, mit sehr wenig Abstand schließt sich das Stratum basale mit 117,7 an. Das Stratum superficiale hat einen Score von 90,0.

4. Ergebnisse

Die Rezidive sind im Mittel in allen Schichten und in der Gesamtauswertung (Erstmanifestation: 276,1, Rezidiv: 325,5) stärker bezüglich GLI angefärbt. Die Ergebnisse sind für das Stratum intermedium signifikant (p-Wert=0,042, GEE). Alle Werte sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Färbungsscores für GLI in Bezug auf Erstmanifestationen und Rezidive

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung	p-Wert
Rezidiv							
Ja	Stratum basale	20	50,00	192,00	117,7000	42,30385	
	Stratum intermedium	20	86,00	163,00	117,8000	24,51713	
	Stratum superficiale	20	16,00	156,00	90,0000	34,45821	
	SB+SI+SS	20	153,00	495,00	325,5000	94,26195	
	Gültige Werte	20					
Nein	Stratum basale	31	,00	185,00	101,2742	53,07602	
	Stratum intermedium	31	,00	180,00	98,8387	44,28419	
	Stratum superficiale	31	,00	172,00	76,0000	45,47912	
	SB+SI+SS	31	,00	534,00	276,1129	132,67314	
	Gültige Werte	31					
GESAMT	Stratum basale	51	,00	192,00	107,7157	49,35476	,162
	Stratum intermedium	51	,00	180,00	106,2745	38,63267	,042
	Stratum superficiale	51	,00	172,00	81,4902	41,71169	,181
	SB+SI+SS	51	,00	534,00	295,4804	120,54356	,090
	Gültige Werte	51					

SB: Stratum basale, SI: Stratum intermedium, SS: Stratum superficiale, N: Anzahl, Std.-Abweichung: Standardabweichung

5. Diskussion

5.1 Klinische Daten

Das Alter bei Erstdiagnose einer OKC variierte von 6 bis 86 Jahren und weist damit Kongruenz mit anderen Quellen auf, welche ein Auftreten von OKCs in allen Altersgruppen feststellen. Dieser Sachverhalt wird durch die hohe Standardabweichung von 18,5 Jahren untermauert (1-4, 10). Während in anderen Arbeiten eine Häufung um die 3. Lebensdekade angegeben wird, macht in dieser Studie den überwiegenden Anteil von Erstmanifestationen die Gruppe der 41- bis 60-Jährigen aus (4, 10). Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose liegt mit 42,9 Jahren in einem ähnlichen Bereich wie bei anderen Untersuchungen (1, 2, 4).

Der Vergleich der Mittelwerte des Alters bei Erstdiagnose einer OKC von Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom im Unterschied zu Patient:innen ohne Syndrom zeigt ein deutlich früheres Erkranken der Ersteren an, wies in unserer Studie jedoch keine Signifikanz auf, was vermutlich auf das kleine Kollektiv der syndromalen OKCs zurückzuführen ist. Ein früheres Auftreten syndromaler OKCs ist jedoch in der Literatur bekannt (1, 3, 4, 10).

Daher muss bei jungen Patient:innen, insbesondere beim Auftreten multipler OKCs und der Manifestation von Rezidiven, an eine Assoziation zum Gorlin-Goltz-Syndrom gedacht werden. Klinisch gibt das Auftreten der beschriebenen Haupt- und Nebenkriterien weitere Hinweise zur Diagnosefindung. Mit einer molekulargenetischen Untersuchung kann der Gendefekt sicher nachgewiesen werden (4). Dem steht entgegen, dass in dieser Studie auch 2 Fälle von multiplen Zysten bei gesunden Probanden festgestellt wurden. Außerdem gab es 3 Rezidivfälle bei 2 männlichen Patienten, welche unter 20 Jahre alt waren und ebenfalls nicht das NBCCS aufwiesen. Dementsprechend treten die beschriebenen Faktoren zwar deutlich häufiger bei syndromalen OKCs auf, jedoch sind sie bei syndromlosen Patienten nicht auszuschließen.

In der Anamnese wurde zu Behandlungsbeginn festgehalten, ob es sich um eine Erstmanifestation oder ein Rezidiv handelt. Mit 41,5 % (34 von 82 Zysten) handelte es sich bei einem Großteil der therapierten Fälle um Rezidive, dies überrascht in Hinblick auf die hohe Rezidivrate von OKCs nicht (1-4, 17). Insbesondere konnte gezeigt werden,

dass Patient:innen mit NBCCS mit 81,8 % signifikant häufiger von Rezidivmanifestationen betroffen waren. Das Risiko für eine OKC ist damit für Patient:innen mit Gorlin-Goltz-Syndrom 8,28fach erhöht im Vergleich zu Patient:innen ohne syndromalen Hintergrund. In der Literatur ist die erhöhte Rezidivrate bei hereditären OKCs zahlreich beschrieben worden (1, 39, 44).

In unseren Untersuchungen war das männliche Geschlecht signifikant häufiger von OKCs betroffen, es ergab sich ein Verhältnis von 2,1:1 von männlich zu weiblich. Andere Autoren stellten diese Verteilung ebenfalls fest (1, 3, 4). Dies könnte laut Kirn auf einen schützenden Einfluss weiblicher Hormone zurückgeführt werden (4). Betrachtet man dagegen isoliert die Gruppe der Patient:innen mit NBCCS ist dieses Ungleichgewicht nicht feststellbar, Männer und Frauen sind laut Literatur circa im gleichen Maße betroffen (3). Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser Studie trotz der kleinen Stichgruppengröße ebenso überein und ist mit der autosomal dominanten Vererbung des Gorlin-Goltz-Syndroms zu erklären (18, 24, 32).

Der überwiegende Anteil der untersuchten Fälle (51,2%) waren symptomfreie Zufallsbefunde, was sich mit den Forschungen anderer Autoren deckt (1, 3-5). Auch bei Erreichen beträchtlicher Größe der OKC kann der Patient beschwerdefrei sein. Dies ist laut Dauter und Kirn mit dem anterior-posterioren Wachstumsmuster der Zysten entlang der Spongiosa im Unterkiefer zu erklären: ein Durchbrechen der Kortikalis und die damit verbundene Reizung des Periosts tritt erst spät auf (1, 4). Dazu passend stellte Borghesi fest, dass in Bezug auf Größe und Lokalisation große Läsionen häufig im Kieferwinkel und im Ramus mandibulae zu finden sind (10). Indes steigt mit zunehmender Größe und fortgeschrittener Zeit das Risiko für eine bakterielle Superinfektion an, Symptome wie Schwellung, Schmerzen, Pusexsudation, knöcherne Auftreibung und Fistelung sind daher auf entzündliche Veränderungen zurückzuführen (1, 3-5).

Mit 83,3% manifestierte sich der Großteil der OKCs in der Mandibula, dies wurde auch von anderen Autoren beobachtet (1-4, 17, 21, 45). Hierbei ist mit 51,4 % besonders der posteriore Unterkiefer, bestehend aus der Region der dritten Molaren, dem Kieferwinkel und dem Ramus ascendens betroffen (1-4, 21, 45). Dies ist mit der Pathogenese dieser Entitäten zu begründen: wie in der Einleitung erklärt erfolgt die Entwicklung der OKCs aus Residuen der Zahnleiste, die in diesen Bereichen besonders häufig zurückbleiben (1, 4). Die Häufung in der posterioren Mandibula ist jedoch nur für non-syndromal

aufgetretene OKCs signifikant. Das Verteilungsmuster von syndromalen OKCs unterscheidet sich dahingehend, dass ein Auftreten im Oberkiefer in dieser Gruppe signifikant häufiger vorkommt (1, 3, 4, 17). In dieser Studie traten bei Patient:innen mit NBCCS 50 % der OKCs im Oberkiefer auf, während es bei Erkrankten ohne Syndrom nur rund 11 % waren. Laut Stoelinga erklärt sich dies durch verbliebene epitheliale Residuen, die bei Patient:innen mit NBCCS in der gesamten Mukosa der zahntragenden Abschnitte auftreten können (46). Die syndromalen OKCs, die sich in der Maxilla manifestierten, traten alle im posterioren Anteil auf, in der anterioren Maxilla gab es 2 non-syndromale OKCs. Die Häufung in der posterioren Maxilla ist ebenfalls von Stoelinga beschrieben worden (3, 17).

Im untersuchten Patientengut traten 9,9 % der OKCs als multiple zystische Veränderungen auf. Multiple Manifestationen sind typischerweise mit dem NBCCS assoziiert, die signifikanten Ergebnisse dieser Studie bestätigen dies (1, 3, 4, 21). Zu erklären ist dies mit der deutlich erhöhten Inzidenz für OKCs in dieser Gruppe im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (1). Jedoch waren auch 2 Patient:innen ohne Syndrom hiervon betroffen. Das häufige multilokuläre Auftreten bei Patient:innen mit NBCCS erschwert die Unterscheidung zwischen Rezidiv und echter Neomanifestation (21).

Mit einer mittleren Größe von 530 mm^2 handelt es sich in dieser Studie um relativ kleine Zysten, beispielsweise wird in einer Studie von Fidele erst ab einem Durchmesser von 5 cm von größeren Befunden gesprochen (39). Dass kein Zusammenhang zwischen röntgenologischer Größe und Symptombefreiheit gezeigt werden kann, liegt vermutlich an der geringen Spannweite der Größe von 45 mm^2 bis 2520 mm^2 . In den Studien von Kirn und Dauter wurden ähnliche Dimensionen festgestellt, die Autoren erklären sich mit der geringen Größe ebenfalls die hohe Rate an symptomlosen Befunden (1, 4).

Bezüglich der röntgenologischen Morphologie präsentierte sich mit 42,3 % die Mehrheit der Keratozysten als einkammrige Veränderung. Zum gleichen Ergebnis kommt die aktuelle Fachliteratur (1, 35, 47). In der Maxilla war der Anteil dieser mit 63,6 % signifikant höher. Dies ist auf die spongiosere Knochenbeschaffenheit und Ungenauigkeiten durch Überlagerungen von Kiefer- und Nasenhöhle zurückzuführen (1).

Ein Zusammenhang zwischen röntgenologischem Erscheinungsbild und röntgenologischer Größe konnte gezeigt werden, demnach nahm die Anzahl der einkammrigen Zysten mit steigender Größe ab, umgekehrt verhielt es sich mit Zysten mit

bogigem Randsaum, multilobulären Zysten und gekammerten Zysten. Für die einkammrigen Zysten waren die Ergebnisse signifikant. Das Entstehen der unterschiedlichen radiologischen Erscheinungsformen bei zunehmender Größe ist laut Dauter durch das multizentrische Wachstumsmuster zu erklären, welches sich mit zunehmender Größe eindeutiger zeigt (1).

Eine enge Lagebeziehung zu Zähnen war bei 56,4 % der OKCs feststellbar. Dies erfordert Berücksichtigung in der Planung der operativen Therapie. Da eine möglichst vollständige Entfernung der OKC zur Rezidivvermeidung angestrebt wird, ist bei Zähnen, die im Resektionsgebiet liegen, die Extraktion indiziert. Alternativ kann bei Zähnen die nur minimal mit radikulären Anteilen im Gebiet der Zyste liegen eine Wurzelkanalbehandlung mit anschließender intraoperativer Wurzelspitzenresektion erwogen werden, vorausgesetzt sie behindern die gründliche Entfernung des Zystengewebes nicht (5). Die Vitalität von Zähnen, die in Verbindung mit einer Keratozyste stehen bleibt typischerweise positiv (5). Bei 9,9 % der OKCs zeigten sich Zahnverschiebungen und bei 7 % Wurzelresorptionen. Diese gelten für die OKC nicht als typisches Symptom und stellen eher die Ausnahme dar (1, 17).

5.2 Therapeutische Daten

Die Literatur unterteilt die Behandlungsansätze in konservative chirurgische und radikale chirurgische Optionen (16). Zur konservativen chirurgischen Behandlung zählen die Zystostomie und die Zystektomie mit oder ohne anschließende Kürettage. Als radikale chirurgische Intervention gilt die Zystostomie mit anschließender peripherer Osteotomie und Resektion (16).

Für eine optimale Therapie wären geringe Invasivität in Kombination mit minimaler Rezidivquote wünschenswert, jedoch steht diese Option aktuell noch nicht zur Wahl. Die Behandlungsmöglichkeiten bewegen sich zwischen radikaler Entfernung, die auf die gründliche Entfernung des Zystenepithels abzielt und damit eine geringe Rezidivrate sichert und dem Schonen umgebender sensibler Strukturen, was das Auftreten postoperativer Komplikationen vermeiden soll.

Der Hauptteil der Keratozysten (n=80) wurde in dieser Studie mittels Zystektomie therapiert, Zystostomie sowie Kieferteilresektion wurden je nur einmal durchgeführt. Die letzteren beiden können daher nur deskriptiv beschrieben werden. Als aktueller Goldstandard gilt nach wie vor die Zystektomie mit anschließender peripherer Osteotomie, da hier eine gründliche Entfernung des Zystenepithels am ehesten mit der Schonung des umliegenden Gewebes vereinbar ist. Doch auch Zystostomie und Resektion können je nach Fall indiziert sein.

In einer aktuellen Studie von Fidele findet sich ein Behandlungsprotokoll, welches abhängig von der Größe der OKC einen Therapieversuch ausspricht. Bei kleinen Zysten unter 5 cm wird die konservative chirurgische Therapie mittels Zystektomie und anschließender Kürettage und auch die Zystostomie empfohlen. Nach aktuellen Erkenntnissen ist jedoch zu betonen, dass die alleinige Zystostomie keine ausreichende Behandlungsmaßnahme darstellt und sich an diesen Eingriff immer eine Zystektomie anschließen sollte. Des Weiteren bietet die anschließende periphere Osteotomie als Alternative zur Kürettage signifikant niedrigere Rezidivraten. Bei Therapieversagen nach konservativer operativer Therapie sollte laut Protokoll eine radikale Resektion erfolgen. Dies ist aufgrund der Invasivität von Resektionen kritisch zu hinterfragen. Bei größeren Zysten mit einem Durchmesser über 5 cm wird zunächst eine genauere Untersuchung mittels DVT oder CT angeraten, was ein sinnvoller Vorschlag ist. Beim Vorliegen von multiplen kortikalen Perforationen, Extension in umgebendes Gewebe und/oder multiplen Rezidiven sollte direkt die Therapie mittels radikaler Resektion erwogen werden. Liegt keiner dieser Faktoren vor, wird bei größeren Zysten ebenfalls die konservative chirurgische Therapie mittels Zystektomie und Kürettage oder die Zystostomie vorgeschlagen. Die Studie untersuchte deutlich größere Zysten mit einem mittleren Durchmesser von 9,4 cm, bei denen eine Segmentresektion im Unterkiefer durchgeführt worden war (39).

In einem systematischen Review von Dau aus dem Jahr 2019 wird eine tabellarische Übersicht über die Behandlungsmethoden von Keratozysten mit den zugehörigen Rezidivraten gegeben, welche 32 Studien mit insgesamt 2442 Zysten einschließt: mit 37 % weist die einfache Zystostomie die höchste Rezidivrate aller Behandlungsoptionen auf. Eine sich anschließende Zystektomie kann die Rate auf 15 % absenken. Für die alleinige Enukleation (Zystektomie) werden in den Studien Raten von 0 bis 57 % angegeben, im Durchschnitt liegt die Rezidivrate bei 22 %. Nur eine einzelne Studie

begutachtete den Einsatz von Kryotherapie in Kombination mit der Zystektomie, hier lag die Rezidivrate bei 12 %. Der adjuvante Einsatz von Carnoy'scher Lösung zeigt breit gestreute Rezidivraten von 0 bis 100 %, im Mittel lag diese jedoch bei 16 %. Die gleiche Rezidivrate von ebenfalls 16 % wurde bei Zystektomie mit anschließender peripherer Osteotomie festgestellt, hier bewegten sich die Raten in einem Bereich von 0 bis 33 %. Die radikale Resektion ergab eine Rezidivrate von 2 %, wobei hier in 8 Studien eine Rezidivrate von 0 % festgestellt werden konnte, in einer einzelnen Untersuchung lag sie jedoch bei 14 % (5).

Die Rezidivrate nach Zystektomie liegt in dieser Studie bei 30,5 % nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2,98 Jahren. Dies korreliert mit den Werten aus dem systematischen Review von Dau (5). Bei genauerer Betrachtung der Rezidivraten der verschiedenen Modifikationen der Zystektomie zeigt sich eindeutig, dass adjuvante Maßnahmen die Rezidivrate senken und damit das Behandlungsergebnis verbessern können. In unserer Studie lag die Rezidivrate bei alleiniger Zystektomie mit 33 % etwas über der durchschnittlichen Rezidivinzidenz von 30,5 %, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Vermutlich waren hierbei die Operationsberichte nicht detailliert genug und bei den meisten Fällen wurden adjuvante Maßnahmen wie Kürettage oder periphere Osteotomie eingesetzt, jedoch nicht ausführlich dokumentiert. Beim Vergleich zwischen alleiniger Kürettage und peripherer Osteotomie zeigt sich letztere Behandlungsmaßnahme mit einer Rezidivrate von 17,9 % deutlich überlegen. Besonders in der Gegenüberstellung mit der alleinigen Zystektomie (33 %) liegt die Rezidivrate hier unverkennbar geringer, die periphere Osteotomie senkt damit die Rezidivrate signifikant. Dieses Ergebnis unterstützt, dass die Zystektomie mit anschließender peripherer Osteotomie bei OKCs in der Literatur nach wie vor als Goldstandard postuliert wird (1, 3, 15). Bei der alleinigen Kürettage ist die Rezidivrate in dieser Studie mit 50 % ungewöhnlich hoch, aufgrund der geringen Stichprobengröße von $n=8$ ist für diese Gruppe jedoch keine zuverlässige Statistik kalkulierbar. Gleiches gilt für die Gruppe, in welcher sowohl die Kürettage als auch die periphere Osteotomie zusammen angewandt worden sind, da diese nur 4 Fälle umfasste. Bei 2 Fällen erfolgte die Anwendung von Carnoy'scher Lösung, wegen der Zytotoxizität gilt diese Behandlungsmaßnahme jedoch als obsolet und kann nicht mehr empfohlen werden (42). Die Nachteile, wie zum Beispiel das in klinischen Studien beobachtete vermehrte

Auftreten von Wunddehiszenzen und Wundinfektionen, überwiegen hier leider den Vorteil der Senkung der Rezidivrate (4).

Die Entfernung der OKC in toto versus in mehreren einzelnen Fragmenten bot in unserer Studie keine signifikante Verbesserung der Rezidivrate. In der Literatur wird die Entfernung in toto empfohlen, was aber durch die Fragilität des Zystenepithels, besonders bei anatomisch schwer erreichbaren Regionen, nicht immer möglich ist. (1, 3, 5). Die Entfernung in toto wird präferiert, weil der Operateur so besser die Übersicht über die vollständige Entfernung der Keratozyste behalten kann. Insbesondere bei Knochenperforationen kann es zu Verwachsungen mit der Mundschleimhaut kommen, welche die Enukeation in toto deutlich erschweren (1).

In 17 % der Fälle kam es zu postoperativen Komplikationen, dazu zählten eine Nachblutung, Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, allergische Reaktionen und eine Kieferfraktur.

Die einzige Nachblutung betraf eine 25-jährige Patientin, bei der neben der Zystektomie zusätzlich noch alle Weisheitszähne entfernt worden sind. Mit 684 mm² lag die multilobuläre Zyste etwas über dem Größendurchschnitt von 529 mm². Bei dieser Patientin wurde die Zystektomie mit anschließender Kürettage und peripherer Osteotomie durchgeführt, es war ein Knochenaufbau mit autologem und xenogenem Ersatzmaterial notwendig. All diese Faktoren könnten das Auftreten der Nachblutung begünstigt haben.

Bei den beiden Patienten mit der Wundheilungsstörung war schon anamnestisch das Auftreten von putriden Flüssigkeiten dokumentiert worden. In beiden Fällen war nach der Zystektomie ein Knochenaufbau notwendig, einmal aus ausschließlich xenogenem Material und einmal aus autologem und xenogenem Material.

Bezüglich der Wundinfektionen gab es bis auf die Durchführung von Zystektomien keine auffälligen Gemeinsamkeiten.

Die Kieferfraktur betraf einen Patienten mit einer OKC in der rechten posterioren Mandibula, welche mit 304 mm² unter dem Größendurchschnitt lag.

Die Zystostomie kann bei OKCs mit großer Ausdehnung Anwendung finden, insbesondere wenn enger räumlicher Kontakt zu sensiblen Strukturen wie zum Beispiel dem N. alveolaris inferior besteht. Über die Dekompression erfolgt eine Verkleinerung des Lumens, die auch radiologisch nachweisbar ist (3, 4, 17). Laut Bornstein kann die

Zystostomie bei jungen Patient:innen schneller erfolgreich sein, da die Rückbildung bei diesen schneller erfolgt als bei älteren Erkrankten (3). Das geringe Risiko für postoperative Komplikationen durch die im Vergleich geringere Invasivität ist bei dieser Methode als Vorteil zu werten. Als alleinige Therapieintervention ist die Zystostomie nicht ausreichend, weil hier der Grundsatz der gründlichen Entfernung des Zystenepithels nicht erfüllt ist. Daher sollte im Anschluss per Zystektomie das Epithel entfernt werden. Die Zystostomie ist also als vorbereitende Behandlungsmaßnahme zu verstehen. Nachteilig ist, dass das langwierige Offenhalten des Zystenlumens eine ausreichende Compliance des Behandelten erfordert (1, 4, 5, 38).

Auffällig war, dass bei der einzigen Resektion, die in dieser Studie erfolgte, in der Nachuntersuchung ein Rezidiv diagnostiziert wurde. In der Literatur wird die Resektion als Methode mit der größten Invasivität, aber auch mit der geringsten Rezidivquote beschrieben (3, 4). Für die Rezidivquote nach Resektion finden sich verschiedene Angaben von 0 bis 14 % (3-5, 38). Auch in anderen Studien sind nach Resektionen Rezidive beobachtet worden. Da bei dieser Therapiemethode betroffene knöcherne Anteile vollständig entfernt werden, muss die Ursache für die Rezidiventstehung im umgebenden Weichgewebe liegen. In der Mukosa verbliebene Zellen der OKC werden hierfür als Auslöser vermutet. Folglich wird daher empfohlen, das Epithel an Knochenperforationen gründlichst mitzuentfernen (1, 3, 4, 17).

Resektionen haben aufgrund der großen Invasivität einige Nachteile, zum Beispiel ist je nach Umfang der Resektion anschließend, insbesondere bei sehr ausgedehnten OKCs, eine Rekonstruktion des betroffenen Bereiches notwendig. Für Patient:innen kann dieser Eingriff sehr strapazierend sein (1, 3, 5, 17). Des Weiteren ist das Risiko für postoperative Komplikationen bei dieser Art der Operation höher als bei der Zystektomie (1, 4, 17, 38). Dauter betont, dass dies jedoch nur auf Segmentresektionen zutrifft, bei marginalen Resektionen ist der Verlauf der Wundheilung ähnlich dem der anderen Operationstechniken. Eventuell auftretende Hyp- und Parästhesien im Bereich des N. alveolaris inferior, die unter Umständen dauerhaft bestehen bleiben, schränken die Lebensqualität ein. Nach überstandener Abheilungszeit ist außerdem ein zweiter operativer Eingriff zur Materialentfernung erforderlich. Im Falle von funktionellen oder ästhetischen Problemen können Korrekturingriffe notwendig sein (1).

Aufgrund dieser Nachteile sollte der Einsatz von Segmentresektionen gründlich abgewogen werden. Laut Dauter kann gegebenenfalls eine Zweitoperation zur Rezidiventfernung nach primärer Zystektomie eine geringere Belastung für den Erkrankten bedeuten als eine direkt durchgeführt radikale Resektion (1). Alternativ ist bei ausgedehnten Befunden der Einsatz der Zystostomie zur Verkleinerung des Zystenlumens denkbar, damit im Anschluss die Zystektomie vereinfacht wird (1, 4).

5.3 Rezidivverhalten

In dieser Studie wurde eine Rezidivrate von 31,1 % festgestellt, was mit den Angaben der Literatur von circa 30 bis 60 % je nach Art der Therapie übereinstimmt (1-4, 17).

Im Durchschnitt wurden Rezidive in unseren Untersuchungen nach 3 Jahren festgestellt, wobei hier eine weite Spannbreite von 0,53 bis 7,81 Jahren existiert. In der Literatur werden Nachkontrollen für mindestens 5 Jahre empfohlen, weil die Mehrheit der Rezidive in diesem Zeitraum diagnostiziert wird (1, 3, 17, 38). Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass diese Dauer nicht alle Patient:innen ausreichend erfasst. Von den 19 Rezidiven traten 3 erst nach den 5 Jahren auf, eine Ausweitung der Nachkontrollen ist daher sinnvoll. Stoelinga schlägt jährliche Nachuntersuchungen für 5 Jahre vor und anschließend Kontrollen alle 2 Jahre für einen Zeitraum von 15 Jahren (17). In Einzelfällen wurden Rezidive jedoch auch nach 41 Jahren festgestellt, gegebenenfalls sind Nachuntersuchungen deshalb auch zeitlebens sinnvoll (1, 3).

Der Zeitpunkt der Diagnostizierung eines Rezidivs lag bei Patient:innen ohne NBCCS im Durchschnitt bei 2,95 Jahren nach vorheriger Diagnose, bei Patient:innen mit Syndrom bei 3,47 Jahren und damit in einem ähnlichen Bereich. Unterschiede gab es jedoch in der Spannbreite von 7,28 zu 2,61 Jahren von non-syndromal zu syndromal aufgetretenen Rezidiven. Die Rezidive, die nach 5 Jahren diagnostiziert wurden, betrafen 3 Patient:innen ohne NBCCS. Vermutlich ist das damit zu erklären, dass Nachkontrollen von Betroffenen ohne Syndrom verpasst worden sind. Im Gegensatz dazu wurden Erkrankte mit Gorlin-Goltz-Syndrom aufgrund dieses Risikofaktors möglicherweise strenger ins Nachsorgeprogramm eingebunden.

Während bei Frauen das Rezidiv nach durchschnittlich 4,15 Jahren festgestellt wurde, erkannte man Rezidive bei Männern nach durchschnittlich 2,7 Jahren. Der Unterschied

war knapp nicht signifikant, jedoch ist die Gruppe der Frauen mit $n=4$ zu klein für eine suffiziente statistische Beurteilung. In Kombination mit der Information, dass Männer signifikant häufiger von OKCs betroffen sind, werden eindeutig geschlechtsspezifische Unterschiede ersichtlich, die Ansatz für weitere Untersuchungen sein könnten.

Für das Auftreten von Rezidiven wurde in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter ersichtlich. Die Altersverteilung bei Feststellung des Rezidivs ähnelt jedoch der Altersverteilung bei Erstdiagnose, die Gruppe der 41- bis 60-Jährigen macht bei beiden Untersuchungen den größten Anteil aus, gefolgt von den 21- bis 40-Jährigen. Die Angaben diesbezüglich sind in der Literatur sehr heterogen, während Myoung eine Häufung in der 5. Lebensdekade feststellt (45), kann in der Mehrheit der Studien ebenfalls keine Altersabhängigkeit für das Auftreten der Rezidive festgestellt werden (1, 4, 48).

Mit 85,9 % manifestierte sich der Großteil der Rezidive im Unterkiefer, hier gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu den Erstmanifestationen (4, 45). Die Rezidivrate lag im Oberkiefer mit 18,2 % geringer als im Unterkiefer mit 34 %, da jedoch in erster Gruppe nur 2 Fälle vorhanden waren, lässt sich hier keine suffiziente Statistik betreiben. Von Kirn wurde ebenfalls beschrieben, dass die Rezidive im Oberkiefer seltener, jedoch früher auftreten können. Dies wird in der Studie von Kirn mit der komplizierten Anatomie der Maxilla und dem damit erschwerten operativen Zugang erklärt (4). Die Lokalisation der Rezidive in den einzeln untersuchten anatomischen Segmenten weist Kongruenz mit der Lokalisation aller OKCs auf, auch hier waren das Corpus mandibulae und die posteriore Mandibula am häufigsten betroffen. Aufgrund der kleinen Gruppengröße ist hier eine genauere statistische Auswertung ebenfalls nicht sinnvoll. Laut eines systematischen Reviews von Myoung, in welchem 256 Fälle von OKCs untersucht worden sind, ist in der Region der 3. Molaren eine signifikant höhere Rezidivrate festgestellt worden. Dies wird mit der schlechten chirurgischen Zugänglichkeit dieser anatomischen Region erklärt. Des Weiteren können symptomlose Befunde in dieser Region beträchtliche Ausmaße erreichen und die Entfernung damit verkomplizieren. Auch die Nähe zum N. alveolaris inferior erschwert den operativen Eingriff (45).

Die Vermutung, dass mit zunehmender Zystengröße die Rezidivrate steigt, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Paradoxerweise nahm die Rezidivrate mit steigender Zystengröße sogar ab, was mit dem zunehmend aggressiveren chirurgischen Vorgehen bei größeren Befunden erklärt werden konnte. Des Weiteren kann auch die geringe Spannbreite bezüglich der Größe erklären, warum keine Korrelation zwischen

der röntgenologischen Größe und der Rezidivrate feststellbar gewesen ist. Andere Autoren kamen ebenfalls zum Ergebnis, dass keine Korrelation zwischen Zystengröße und Rezidivrate aufgezeigt werden kann (1, 45). Zweifelsohne ist aber denkbar, dass die operative Entfernung mit zunehmender Ausdehnung der Zyste schwieriger wird, wodurch die Wahrscheinlichkeit für verbliebene Epithelinseln steigt, die wiederum die Ursache für ein Rezidiv sein können. Agaram fand heraus, dass das Auftreten von Tochterzysten mit der Größe der Läsionen und dem Alter korrelierte, was für die genannte Theorie sprechen würde (33). Zusammenfassend muss nochmal darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den OKCs in dieser Studie mit einer mittleren Größe von 529,31 mm² um eher kleine Veränderungen handelte (4, 39).

5.4 Immunhistochemische Untersuchung

Für die immunhistochemische Untersuchung der Präparate in Bezug auf den SHH-Pathway wurden mittels Antikörperfärbung Proteine dieses Signaltransduktionsweges (PTCH, SMO, GLI) sichtbar gemacht und daraus ein Färbungsscore abgeleitet. Der Vergleich dieser Scores zwischen syndromalen und sporadischen OKCs sowie zwischen Rezidiven und Erstmanifestationen zeigte signifikante Unterschiede auf, welche im Folgenden genauer erläutert werden.

5.4.1 Patched

Funktionell erfolgt durch das PTCH-Protein eine kontinuierliche Hemmung der nachfolgenden Signalkaskade des SHH-Pathways. Erst durch Bindung von SHH an PTCH wird die Inhibierung auf SMO unterbunden und dieses kann signalaktiv wirken. (8, 9, 49).

Sowohl in syndromalen als auch in sporadischen OKCs konnte die Expression von PTCH nachgewiesen werden. Die Färbungsscores von PTCH waren im Mittel bei Patient:innen mit NBCCS deutlich höher als bei Patient:innen ohne Syndrom. Aufgrund der geringen Gruppengröße konnte keine Signifikanz gezeigt werden. In Untersuchungen von Cadavid

und Vered konnten keinerlei Unterschiede in der Expression von PTCH zwischen syndromalen und non-syndromalen OKCs festgestellt werden (50, 51).

Wenn auch sich in der Quantität der Expression von PTCH zwischen diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zeigen ließen, wurden Auffälligkeiten in der Qualität des Rezeptors in anderen Studien untersucht. Bei Patient:innen mit NBCCS ist bekannt, dass durch eine Mutation, die den PTCH-Rezeptor betrifft, der SHH-Pathway unkontrolliert abläuft (2, 4, 9, 11, 25). Mutationen an PTCH sind ebenfalls bei sporadischen OKCs beschrieben worden, in einer Untersuchung von Stojanov aus dem Jahr 2020 wiesen 93% der sporadischen OKCs (n=44) genetische Veränderungen auf, die eine Inaktivierung des PTCH1-Rezeptors zur Folge hatten. Von diesen wiesen 80 % eine biallelische Inaktivierung auf. Bemerkenswerterweise wurde in der gleichen Kohorte für die Downstream-Proteine SMO, GLI und SUFU keine genetischen Aberrationen festgestellt (52). In der Schlussfolgerung schient eine lokale PTCH-Mutation ein denkbarer Auslöser für OKCs bei Patient:innen ohne NBCCS zu sein und könnte damit einen Ansatzpunkt für neue therapeutische Lösungen zur Senkung der Rezidivrate bieten.

In einem Artikel von Vered wird auf Forschungen hingewiesen, bei denen untersucht wurde, ob es bei PTCH-Mutationen zu Problemen bezüglich der immunhistochemischen Identifikation mittels Antikörperfärbung kommt. Interessanterweise konnte auch bei mutierten Genen PTCH angefärbt werden. Eine Erklärung dafür könnte die Theorie der Haploinsuffizienz liefern. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Mutation nur ein Allel betrifft und das übrige unveränderte Allel nach wie vor eine Bindungsstelle für die Antikörperfärbung liefert und somit erkannt werden kann. Bei biallelischer Inaktivierung ist die erfolgreich Färbung nur darüber zu erklären, dass gewisse unveränderte Anteile von Antigenen des mutierten PTCH-Rezeptors noch durch den Antikörper erkannt werden können (51). Von Einflüssen auf die immunhistochemische Färbung durch Mutationen ist laut Autor nicht auszugehen.

In einer Studie von Freier wurde bei 66% aller OKCs eine Überexpression von PTCH festgestellt. Der Autor weist darauf hin, dass PTCH im physiologischen Sinne eine Funktion als Tumorsuppressor innehat, da es die nachfolgende Signalkaskade inhibiert. Die Überexpression erklären die Autoren durch PTCH-Mutationen, die zum Wegfall der negativen Rückkopplung führen. In der Folge kommt es zu einer konsequenten

Hochregulation von PTCH (2). Dieser Zusammenhang könnte erklären, warum in unseren Untersuchungen syndromale OKCs im Mittel stärker angefärbt waren als non-syndromale OKCs.

Auch beim Vergleich zwischen Erstmanifestationen und Rezidiven konnte in beiden Gruppen die Expression von PTCH nachgewiesen werden. Zu gleichen Ergebnissen kommen Gurgel und Vered (51, 53). Signifikante Unterschiede konnten beim Vergleich der Expression von PTCH zwischen den beiden genannten Gruppen aufgezeigt werden: Rezidive wiesen eine signifikant stärkere Expression von PTCH im Stratum intermedium auf. Auch dies geht mit den Ergebnissen von Gurgel d'accord (53). In Untersuchungen von Vered wiesen rezidierte OKCs im Mittel ebenfalls eine etwas höhere Expression von PTCH auf als primäre OKCs, jedoch war hier der Unterschied nicht statistisch signifikant. Die Expression von PTCH in diesen beiden Gruppen verteilte sich ebenfalls gleichmäßig auf alle Schichten des Epithels (51). In anderen Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen im Hinblick auf die PTCH-Expression festgestellt werden (54).

5.4.2 Smoothened

Im SHH-Pathway induziert das Transmembranprotein SMO die Freisetzung des Transkriptionsfaktors GLI (7-9, 49). Die Expression von SMO konnte sowohl in syndromalen als auch in sporadischen OKCs festgestellt werden. Bezüglich der SMO-Kernfärbung waren syndromal aufgetretene OKCs in den basalen Schichten und in den superfiziellen Schichten im Vergleich zu non-syndromalen OKCs signifikant stärker angefärbt, was als deutlich erhöhte Expression des Proteins in diesen Schichten zu interpretieren ist. Auffällig ist, dass die Proben der syndromal aufgetretenen Zysten in Bezug auf Kernfärbung und Kernmembranfärbung in allen Schichten im Mittel höhere Scores aufwiesen und damit eine verstärkte Expression von SMO in dieser Gruppe gezeigt werden konnte. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße konnte jedoch nicht für alle Schichten statistische Signifikanz dargestellt werden. Gleiches gilt beim Vergleich zwischen Erstmanifestationen und Rezidiven, die Rezidive waren bei der SMO-Kernfärbung in allen Schichten statistisch signifikant stärker angefärbt. Bei der SMO-Kernmembranfärbung wiesen die Rezidive im Mittel ebenfalls durchgehend höhere Scores auf, jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant.

In einer Studie von Cadavid wurde für SMO ebenfalls eine erhöhte Expression speziell in den basalen Schichten von syndromal aufgetretenen OKCs im Vergleich zu den sporadischen OKCs festgestellt (50). Dies korreliert mit Untersuchungen von Vered, in denen syndromale OKCs im Mittel stärker angefärbt waren als sporadische OKCs, jedoch waren die Unterschiede hierbei nicht statistisch signifikant, was ebenfalls an der kleinen Gruppengröße liegen könnte (sporadische OKCs n=27, syndromale OKCs n=6). Im Unterschied zu Cadavid wurde die Färbung der basalen Schichten nur bei non-syndromalen OKCs beobachtet, bei syndromalen Zysten verteilte sich die Expression von SMO unterschiedlich auf alle epithelialen Schichten und es war kein einheitliches Muster zu erkennen (51). Die erhöhte Expression von SMO in basalen Schichten wird von Cadavid als verstärkte Aktivierung des SHH-Pathways interpretiert, welche eine Zunahme der Zellproliferation zur Folge hat. In der Arbeit von Cadavid wird angemerkt, dass SMO nachfolgend die Aktivierung des Transkriptionsfaktors GLI steuert und die erhöhte Expression von SMO in den syndromalen OKCs damit ein aggressiveres Wachstumsverhalten zur Folge haben könnte (50). Cadavid schlägt vor, dass die Unterschiede in der Expression von SMO zwischen den beiden Gruppen dahingehend von Bedeutung sein können, als dass SMO eventuell als Marker zur frühzeitigen Feststellung des NBCCS dienen könnte. Aktuell wird das Syndrom anhand der Haupt- und Nebenkriterien diagnostiziert, wobei beispielsweise die BCCs überwiegend bei Patient:innen über 20 Jahren auftreten (50). Die frühzeitigere Diagnosestellung kann den betroffenen Patient:innen somit zu einer adäquaten Therapie verhelfen.

Auch der Vergleich der Expressionsraten von SMO zwischen Erstmanifestationen und Rezidiven liefert in Untersuchungen von Gurgel und Yagyuu ähnliche Ergebnisse, wie in unserer Studie: die Expression von SMO konnte in beiden Gruppen nachgewiesen werden und in Rezidiven wurde die erhöhte Expression von SMO festgestellt (53, 54). Auch die Ergebnisse von Vered bestätigen diesen Sachverhalt, während primäre OKCs in basalen Schichten leicht bis mittelkräftig angefärbt waren, wiesen rezidierte OKCs neben leichten und mittelkräftigen auch starke Färbungen auf (51). Laut Gurgel ist bereits bewiesen worden, dass beispielsweise bei Basalzellkarzinomen und Bauchspeicheldrüsenkrebs die Tumorphogenese und das Tumorstadium Folge von Genmutationen sind, welche zu einer Hochregulierung des SMO-Gens führen, wohingegen die Bedeutung dessen bei OKCs nahezu unbekannt ist (53). Die Überexpression von SMO in Rezidiven könnte durch Induktion der Zellproliferation auch

in diesem Fall zu aggressiverem Wachstumsverhalten führen. SMO könnte somit einen Angriffspunkt im SHH-Pathway bieten, der zur Therapieverbesserung genutzt werden kann. Die medikamentöse Unterbrechung des Signaltransduktionsweges über SMO könnte einen neuen Ansatz liefern und damit zur Senkung der Rezidivrate beitragen.

5.4.3 GLI

Der Transkriptionsfaktor GLI induziert im SHH-Pathway die Proliferation von Zellen, indem er am Zellkern genregulierend wirkt und die Transkription entsprechender Zielgene einleitet beziehungsweise inhibiert (7-9, 49). Auch für die Expression von GLI zeigte sich in unseren Untersuchungen, dass diese ebenfalls sowohl in syndromalen als auch in sporadischen OKCs durch die Färbungsscores nachgewiesen werden konnte. Im Stratum basale sowie in der Gesamtauswertung für alle Schichten waren die syndromal aufgetretenen OKCs signifikant stärker angefärbt als die sporadischen OKCs, was als verstärkte Genexpression von GLI zu interpretieren ist. Auch im Stratum intermedium und superficiale wies die erste Gruppe im Mittel deutlich höhere Färbungsscores auf, jedoch konnte hier vermutlich aufgrund der kleinen Stichprobengröße der syndromalen Zysten keine statistische Signifikanz bewiesen werden. Die Studie von Cadavid kommt zum gleichen Ergebnis, auch hier war die Expression von GLI bei Keratozysten von Patient:innen mit NBCCS signifikant höher (50). Dies stimmt mit Untersuchungen von Vered überein, in denen syndromale OKCs im Vergleich zu sporadischen OKCs im Mittel einen höheren Färbungsscore aufwiesen (51).

Die Ergebnisse bezüglich der Expression des Transkriptionsfaktors GLI gleichen denen von SMO, da diese funktionell in direktem Zusammenhang stehen, indem SMO die Freisetzung von GLI reguliert. Dementsprechend könnte auch bei einer erhöhten Expression von GLI ein aggressiveres Wachstumsmuster der OKC vermutet werden (50). Auch die Funktion als diagnostischer Marker zur frühzeitigen Feststellung eines NBCCS wäre hier ebenfalls denkbar.

Die spezifische Überexpression von SMO und GLI in basalen und intermediären Schichten ist laut Rodrigues mit dem Wachstumsmuster des Zystenepithels zu erklären. In superfiziellen Schichten war in den Studien keine eindeutige Überexpression festzustellen, daher nimmt der Autor an, dass diese Schichten nicht für die Zellerneuerung zuständig sind. Im Gegensatz dazu sind die stark angefärbten basaleren

Schichten Orte der intensiven Zellproliferation. Auch eine Beteiligung des SHH-Pathways an der Ausbildung und Organisation der epithelialen Auskleidung wird vermutet (49).

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass die Überexpression von GLI in Korrelation steht mit dem Auftreten und der Entwicklung verschiedenster Karzinome (50, 55-58). Auch beispielsweise in Untersuchungen zu Lungenkrebs und Brustkrebs wurde eine erhöhte nukleäre Expression von GLI nachgewiesen (56, 58). Rodrigues schlussfolgert daraus, dass insbesondere GLI an einer Dysregulation des SHH-Pathways beteiligt sein könnte, weil es als Transkriptionsfaktor Teil der Genregulation ist. Eine Zunahme der Zellproliferation und unkontrolliertes Zellwachstum können die Folge dieser Überexpression sein. Der Autor vermutet, dass die nukleäre Überexpression von GLI nicht nur in der Pathogenese eine tragende Rolle spielt, sondern auch für das aggressive Wachstum ursächlich ist (49).

Der Vergleich der Expression von GLI zwischen Erstmanifestationen und Rezidiven ergab, dass Rezidive im Stratum intermedium signifikant stärker angefärbt waren. Auch im Stratum basale und superficiale waren die Färbungsscores bei Rezidiven im Mittel deutlich höher, jedoch war hier ebenfalls aufgrund der Stichprobengröße keine statistische Signifikanz nachzuweisen. Dies korreliert mit den Untersuchungen von Vered, in denen rezidierte OKCs ebenfalls im Mittel einen höheren Score als primäre OKCs aufwiesen. Auch hier konnte jedoch keine Signifikanz gezeigt werden (51). In anderen Studien ergaben sich für GLI keine signifikanten Abweichungen, jedoch konnte eine Korrelation zwischen der Expression von SMO und GLI gezeigt werden, welche durch die Chronologie der Signalkaskade zu erklären ist (49, 53).

5.4.4 Zusammenfassung immunhistochemischer Ergebnisse

Zusammenfassend wurde für syndromale OKCs eine signifikante Überexpression von SMO im Stratum basale und superficiale, sowie von GLI im Stratum basale und in der Gesamtauswertung aufgezeigt werden. Bei rezidierten OKCs zeigte sich eine signifikante Überexpression von PTCH im Stratum intermedium, für SMO in allen Epithelschichten und für GLI im Stratum intermedium. Es scheint also quantitative Unterschiede in den untersuchten Gruppen zu geben, wenngleich die Proteine der Hedgehogkaskade in allen OKCs nachgewiesen werden konnten.

5.5 Ausblick

In neuen Untersuchungen aus dem Jahr 2022 wurde die Expression von Molekülen des SHH-Pathways in verschiedenen odontogenen Läsionen, darunter OKCs sowie auch Ameloblastome und adenomatoide odontogene Tumoren, erforscht und verglichen. Eine Beteiligung des SHH-Pathways konnte auch für diese Entitäten gezeigt werden. Im Ergebnis wurde eine Überexpression von SHH bei Ameloblastomen und von GLI im Nucleus bei Ameloblastomen und OKCs festgestellt. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass diese Proteine ursächlich für die aggressiven Wachstumsmuster von Ameloblastomen und OKCs im Vergleich zu den adenomatoiden odontogenen Tumoren sind (49). Die Erforschung des SHH-Pathways könnte damit auch bei anderen Krankheitsbildern zur Verbesserung der Therapie beitragen.

Zur exakteren Beleuchtung der Unterschiede in der Quantität der untersuchten Proteine sind PCR-Datenanalysen denkbar, bei denen die genaue Menge der Zielmoleküle ermittelt werden kann, wobei hier die Erkennung von mutierten Varianten bedacht werden muss.

Von immensem Interesse wären Untersuchungen in Bezug auf die Wirkung von Hedgehoginhibitoren auf Epithelzellen von OKCs. In experimentellen Untersuchungen von Stolte wurden aus Gingivabiopsien Epithelzellen gewonnen, aus welchen erfolgreich ein 3d-Schleimhautäquivalent entwickelt werden konnte. An diesen Modellen wurde der Einfluss von Entzündungsmediatoren auf das Gewebe mithilfe von Immunfluoreszenz, Western Blot und Messung des transepithelialen elektrischen Widerstandes gemessen. Auf diese Weise konnten in vitro präklinische Untersuchungen durchgeführt werden, welche der Situation in vivo sehr nah kamen. Wenngleich die Etablierung eines solchen Modelles mit einigem Aufwand verbunden ist, bieten sie ein enormes Potential zur Untersuchung neuer Therapieansätze (59). Ein analoges Vorgehen mit Epithelzellen von Keratozysten wäre denkbar. Anhand solcher Modelle könnte der Einfluss von Hedgehoginhibitoren auf den SHH-Pathway spezifisch an Zellen von OKCs erforscht und mit unbehandelten Proben verglichen werden.

Als Hedgehoginhibitoren könnte man klassische Medikamente wie Vismodegib experimentell testen, bei diesen Medikamenten wird der SHH-Pathway durch Bindung an SMO unterdrückt. Laut diverser Autoren besitzt jedoch auch Calcitriol die Eigenschaft,

die Signalkaskade zu inhibieren (60-62). Dies wurde genauer beleuchtet in einer Studie von Magic, in der Genvarianten der Hedgehogproteine sowie des Vitamin-D-Rezeptors in odontogenen Zysten untersucht wurden. Die OKCs dieser Untersuchung waren alle sporadisch. Es wurden Polymorphismen in PTCH1 und GLI1 bei den OKCs festgestellt, daher wird geschlussfolgert, dass spezifische Genvarianten dieser Proteine das Auftreten von OKCs begünstigen könnten. Laut Autor konnte in Tierversuchen an Mäusen mit PTCH-Mutationen, welche Basalzellkarzinome aufwiesen, durch Vitamin D eine Tumor hemmende Wirkung durch Unterdrückung des SHH-Pathways aufgezeigt werden. Für den Vitamin-D-Rezeptor zeigten sich bezüglich der OKCs keine Polymorphismen. Trotzdem scheint es Interaktionen zwischen der Hedgehogkaskade und Calcitriol zu geben, welche einen Ansatz für die medikamentöse Inhibition dieses Signalweges geben könnten (60).

6. Literaturverzeichnis

1. Doll C, Dauter K, Johrens K, Hartwig S, Voss JO, Klein M, Heiland M, Raguse JD. Clinical characteristics and immunohistochemical analysis of p53, Ki-67 and cyclin D1 in 80 odontogenic keratocysts. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018;119(5):359-64.
2. Freier K, Pungs S, Flechtenmacher C, Hofele CJH. Aktivierung des Sonic-hedgehog-Signalwegs in keratozystischen odontogenen Tumoren. 2009;57(4):345-50.
3. Bornstein MM, Filippi A, Altermatt HJ, Lambrecht JT, Buser D. [The odontogenic keratocyst--odontogenic cyst or benign tumor?]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2005;115(2):110-28.
4. Kirn MG, NC. Der keratozystisch odontogene Tumor (KZOT) - Eine retrospektive Auswertung des Hannoveraner Patientenguts von 1991 bis 2010. Hannover: Medizinische Hochschule Hannover; 2014.
5. Dau M, Frerich B. Odontogene Keratozyste – Ätiologie, Pathogenese und Therapie. *wissen kompakt*. 2019;13(2):71-82.
6. Athar M, Li C, Kim AL, Spiegelman VS, Bickers DR. Sonic hedgehog signaling in Basal cell nevus syndrome. *Cancer Res*. 2014;74(18):4967-75.
7. Carballo GB, Honorato JR, de Lopes GPF, Spohr T. A highlight on Sonic hedgehog pathway. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):11.
8. Cochrane CR, Szczepny A, Watkins DN, Cain JE. Hedgehog Signaling in the Maintenance of Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)*. 2015;7(3):1554-85.
9. Booms P, Harth M, Sader R, Ghanaati S. Vismodegib hedgehog-signaling inhibition and treatment of basal cell carcinomas as well as keratocystic odontogenic tumors in Gorlin syndrome. 2015;5(1):14-9.
10. Borghesi A, Nardi C, Giannitto C, Tironi A, Maroldi R, Di Bartolomeo F, Preda L. Odontogenic keratocyst: imaging features of a benign lesion with an aggressive behaviour. *Insights Imaging*. 2018;9(5):883-97.
11. Höller S, Rupp N. Das Spektrum odontogener Zysten – ein Update. *Der MKG-Chirurg*. 2021;14(2):96-102.
12. Grandis A, El-Naggar J, Chan J, Takata TS, PJ WHO W. Classification of Head and Neck Tumours. IARC, Lyon, France. 2017:85.
13. Soluk-Tekkesin M, Wright JM. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2017 (4th) Edition. *Turk Patoloji Derg*. 2018;34(1).
14. Pavelić B, Levanat S, Crnić I, Kobler P, Anić I, Manojlović S, Šutalo J. PTCH gene altered in dentigerous cysts. 2001;30(9):569-76.
15. Wakolbinger R, Beck-Mannagetta JJCOI. Long-term results after treatment of extensive odontogenic cysts of the jaws: a review. 2016;20(1):15-22.
16. Al-Moraissi EA, Dahan AA, Alwadeai MS, Oginni FO, Al-Jamali JM, Alkhutari AS, Al-Tairi NH, Almaweri AA, Al-Sanabani JS. What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(1):131-44.
17. Stoelinga PJ. The management of aggressive cysts of the jaws. *J Maxillofac Oral Surg*. 2012;11(1):2-12.
18. García de Marcos JA, Dean-Ferrer A, Arroyo Rodríguez S, Calderón-Polanco J, Alamillos Granados FJ, Poblet EJO, Surgery M. Basal cell nevus syndrome: clinical and genetic diagnosis. 2009;13(4):225.
19. Stoelinga PJ, Peters JH. A note on the origin of keratocysts of the jaws. *Int J Oral Surg*. 1973;2(2):37-44.
20. Thomas MA, Kleist AB, Volkman BF. Decoding the chemotactic signal. *J Leukoc Biol*. 2018;104(2):359-74.
21. Browne RM. Per[cyst]ent growth: the odontogenic keratocyst 40 years on. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996;78(5):426-33.
22. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome: unanswered issues. *J Lab Clin Med*. 1999;134(6):551-2.

23. Shahmoradi Z, Andalib F, Siadat AH. Naevoid basal cell carcinoma syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(1):71-3.
24. Lo Muzio LJOJoRD. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). 2008;3(1):32.
25. Pilkington S, McKinley LH, Miller RA. Pediatric nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cutis.* 2017;100(6):423-6.
26. Xie P, Lefrancois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1089-100 e17.
27. Jeng KS, Chang CF, Lin SS. Sonic Hedgehog Signaling in Organogenesis, Tumors, and Tumor Microenvironments. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3).
28. Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A, Consolo U, Procaccini M, Zelante L, Pannone G, Bucci P, Dolci M, Bambini F, Solda P, Favia G. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet.* 1999;55(1):34-40.
29. Bresler SC, Padwa BL, Granter SR. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome). *Head Neck Pathol.* 2016;10(2):119-24.
30. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(4):820-3.
31. Hino O, Kobayashi T, Mourning Dr, Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex. *Cancer Sci.* 2017;108(1):5-11.
32. Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S, Johnson DR, Fantasia JE, Bale AE. A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. *Nat Genet.* 1996;12(1):85-7.
33. Agaram NP, Collins BM, Barnes L, Lomago D, Aldeeb D, Swalsky P, Finkelstein S, Hunt JL. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(3):313-7.
34. Ahlfors E, Larsson A, Sjogren S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? *J Oral Maxillofac Surg.* 1984;42(1):10-9.
35. Li TJ, Kitano M, Chen XM, Itoh T, Kawashima K, Sugihara K, Nozoe E, Mimura T. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. *Histopathology.* 1998;32(3):242-51.
36. Uddin N, Zubair M, Abdul-Ghafar J, Khan ZU, Ahmad Z. Orthokeratinized odontogenic cyst (OOC): Clinicopathological and radiological features of a series of 10 cases. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):28.
37. Kamat M, Kanitkar S, Datar U, Byakodi S. Orthokeratinized odontogenic cyst with calcification: A rare case report of a distinct entity. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018;22(Suppl 1):S20-S3.
38. Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(5):553-8.
39. Fidele NB, Bing L, Sun Y, Wu T, Zheng Y, Zhao Y. Management of mandibular odontogenic keratocyst through radical resection: Report of 35 cases. *Oncol Lett.* 2019;18(1):733-41.
40. Castro-Nunez J. Decompression of Odontogenic Cystic Lesions: Past, Present, and Future. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(1):104 e1-9.
41. Pinto Júnior AAC, Viana KSS, Abreu LG, Nascentes CC, Diniz IMA, Mesquita RA, Bernardes VF. Toxicity of Carnoy's solution toward human keratinocytes: an in vitro study. *Braz Oral Res.* 2021;35:e124.
42. Stoelinga PJW. The odontogenic keratocyst revisited. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2022;51(11):1420-3.
43. Bell RB, Dierks EJ. Treatment options for the recurrent odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2003;15(3):429-46.
44. Shrivastava S, Nayak S, Nayak P, Sahu S. Gorlin syndrome: A rare case report. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020;24(3):591.
45. Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, Lee JH, Choi JY, Seo BM, Kim MJ. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(3):328-33.
46. Stoelinga PJ. Etiology and pathogenesis of keratocysts. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2003;15(3):317-24.

47. Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(1):5-9; discussion 10.
48. Moura BS, Cavalcante MA, Hespanhol W. Keratocystic odontogenic tumor. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(6):466-71.
49. Rodrigues KS, Santos HBP, Morais EF, Freitas RA. Immunohistochemical analysis of SHH, SMO and GLI-1 proteins in epithelial odontogenic lesions. *Braz Dent J.* 2022;33(5):91-9.
50. Hoyos Cadavid AM, Kaminagakura E, Rodrigues M, Pinto CAL, Teshima THN, Alves FA. Immunohistochemical evaluation of Sonic Hedgehog signaling pathway proteins (Shh, Ptch1, Ptch2, Smo, Gli1, Gli2, and Gli3) in sporadic and syndromic odontogenic keratocysts. *Clin Oral Investig.* 2019;23(1):153-9.
51. Vered M, Peleg O, Taicher S, Buchner A. The immunoprofile of odontogenic keratocyst (keratocystic odontogenic tumor) that includes expression of PTCH, SMO, GLI-1 and bcl-2 is similar to ameloblastoma but different from odontogenic cysts. 2009;38(7):597-604.
52. Stojanov IJ, Schaefer IM, Menon RS, Wasman J, Gokozan HN, Garcia EP, Baur DA, Woo SB, Sholl LM. Biallelic PTCH1 Inactivation Is a Dominant Genomic Change in Sporadic Keratocystic Odontogenic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(4):553-60.
53. Gurgel CA, Buim ME, Carvalho KC, Sales CB, Reis MG, de Souza RO, de Faro Valverde L, de Azevedo RA, Dos Santos JN, Soares FA, Ramos EA. Transcriptional profiles of SHH pathway genes in keratocystic odontogenic tumor and ameloblastoma. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(8):619-26.
54. Yagyuu T, Kirita T, Sasahira T, Moriwaka Y, Yamamoto K, Kuniyasu H. Recurrence of keratocystic odontogenic tumor: clinicopathological features and immunohistochemical study of the Hedgehog signaling pathway. *Pathobiology.* 2008;75(3):171-6.
55. Zhao H, Li N, Pang Y, Zhao J, Wu X. Gli affects the stemness and prognosis of epithelial ovarian cancer via homeobox protein NANOG. *Mol Med Rep.* 2021;23(2).
56. Massah S, Foo J, Li N, Truong S, Nouri M, Xie L, Prins GS, Buttyan R. Gli activation by the estrogen receptor in breast cancer cells: Regulation of cancer cell growth by Gli3. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;522:111136.
57. Jiang J. Hedgehog signaling mechanism and role in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;85:107-22.
58. Jiang L, Huang J, Hu Y, Lu P, Luo Q, Wang L. Gli promotes tumor progression through regulating epithelial-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):18.
59. Stolte KN, Pelz C, Yapto CV, Raguse JD, Dommisch H, Danker K. IL-1 β strengthens the physical barrier in gingival epithelial cells. *Tissue Barriers.* 2020;8(3):1804249.
60. Magic M, Zeljic K, Jovandic S, Stepic J, Pejovic M, Colic S, Magic Z, Supic G. Hedgehog signaling pathway and vitamin D receptor gene variants as potential risk factors in odontogenic cystic lesions. *Clin Oral Investig.* 2019;23(6):2675-84.
61. Thompson EN, Sail V, Raccaia DS, Hadden MK. Probing seco-steroid inhibition of the hedgehog signaling pathway. *Mol Cell Biochem.* 2019;450(1-2):75-85.
62. Maschinot CA, Chau LQ, Wechsler-Reya RJ, Hadden MK. Synthesis and evaluation of third generation vitamin D3 analogues as inhibitors of Hedgehog signaling. *Eur J Med Chem.* 2019;162:495-506.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa B. Busch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation klinischer Parameter sowie immunhistochemische Untersuchungen von Patient:innen mit odontogener Keratozyste“ / „Evaluation of clinical parameters and immunohistochemical examinations of patients with odontogenic keratocysts“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektrischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Danksagung

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Busch, Lisa
Emailadresse: lisa.busch@charite.de
Matrikelnummer: 218503
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Dr. J.-D. Raguse; Dr. Dr. C. Doll
Promotionsinstitution / Klinik: MKG

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Lisa Busch* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 29.11.2021
- Termin 2: 29.06.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive statistische Methoden mit SPSS
- Verallgemeinerte Schätzgleichungen (GEE)

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 4.7.2022

Name des Beraters: Dr. Konrad Neumann

DR. Konrad Neumann
Digital unterschrieben
von DR. Konrad Neumann
Datum: 2022.07.04
16:35:09 +02'00'

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

