

Das zentrale Riesenzellgranulom

Histochemische und ultrastrukturelle Untersuchungen zur Histogenese *

A. Schulz, R. Maerker und G. Delling

Pathologisches Institut der Universität Hamburg
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. G. Seifert) und
Nordwestdeutsche Kieferklinik der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Pfeifer)

Eingegangen am 29. Dezember 1975

Central Giant Cell Granuloma

Histochemical and Ultrastructural Study on Its Histogenesis

Summary. Until now numerous studies on central giant cell granuloma of jawbones have not been able to reveal the histogenesis of this tumourlike lesion. The aim of the present investigation in two surgically proven cases was to study this question by means of histochemical and electron-microscopic methods.

Rather similar histochemical properties were shown in giant cells and pericytes of capillary sprouts penetrating the granuloma. Cell fusion occurred between both cell types as was observed by electron microscopy. The process of cell fusion is defined by characteristic interdigitations of cell membranes. Therefore pericytes are believed to be the stem cells of multinucleated giant cells in giant cell granuloma. The abundance of giant cells usually occurring in the granuloma might be explained by plenty of capillary sprouts made up by clusters of pericytes.

The factors inducing the pericytic cell fusion process are still unknown. The question arises whether cytogenesis of giant cells in giant cell granuloma might be similar in other giant cell lesions or even in the development of multinucleated osteoclasts.

Key words: Central giant cell granuloma — Histogenesis — Histochemistry — Ultrastructure.

Zusammenfassung. Bisherige Untersuchungen an zentralen Riesenzellgranulomen des Gesichts-Kieferbereiches haben die Histogenese dieser tumorähnlichen Knochenerkrankung nicht klären können. Wir untersuchten daher zwei biotisch gesicherte zentrale Riesenzellgranulome unter dieser Fragestellung histochemisch und elektronenmikroskopisch.

Histochemisch findet sich eine enge Enzymverwandtschaft zwischen den mehrkernigen Riesenzellen und den Pericyten der Kapillaren, die das Granulom dicht durchsetzen. Elektronenmikroskopisch zeigen sich typische Membranphänomene der Zellfusion zwischen den mehrkernigen Riesenzellen und den Pericyten. Die für das Granulom charakteristischen mehrkernigen Riesenzellen entstehen daher durch Zellfusion aus den Pericyten, die als ihre Stammzellen angesehen werden müssen. Da die Pericyten das Granulom auch in Form zahlreicher blinder Kapillarsprossen durchsetzen, erklärt sich die Entwicklung einer Vielzahl von Riesenzellen.

Die Ursachen, die diesem Verhalten der Pericyten aetiologisch zugrunde liegen, sind unbekannt. Ob die Cytogenese der Riesenzellen des zentralen Riesenzellgranuloms Modellcharakter hat und analog auch für die Entwicklung von Riesenzellen in anderen Gewebsneubildungen oder für die Entstehung der mehrkernigen Osteoclasten gilt, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Einleitung

Die zentralen Riesenzellgranulome der Kieferknochen werden morphologisch den tumorähnlichen Gewebsneubildungen zugerechnet (Pindborg et al., 1971). Sie entstehen überwiegend im Unterkiefer (Andersen et al., 1973a), selten treten sie außerhalb des Kieferbereiches auf (Hirschl und Katz, 1974). Ihre Ätiologie ist noch unklar. Von einigen Autoren wird ein reparativer Prozess angenommen, für dessen Entstehung Traumen oder chronische Entzündungen in der Vorgeschichte verantwortlich gemacht werden (Ritter, 1900; Konjetzny, 1922; Jaffe, 1953; Austin et al., 1959; Walker, 1970; Hirschl und Katz, 1974).

Der charakteristische histologische Aufbau der zentralen Riesenzellgranulome ist in den letzten Jahren durch histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen weiter analysiert worden, ohne daß die Entstehung dieser Veränderung endgültig geklärt werden konnte. Die Cytogenese des zentralen Riesenzellgranuloms ist daher Hauptziel dieser histochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchung an zwei zentralen Riesenzellgranulomen. Im Mittelpunkt steht die enge morphologische Beziehung zwischen Riesenzellen und Capillaren, die durch frühere histologische Untersuchungen bereits eingehend beschrieben wurde (Ritter, 1900; Konjetzny, 1922; Mönkeberg, 1923; Rather, 1951; Lichtenstein, 1955). Über die Bedeutung der Riesenzellen und ihre Funktion wird in einer weiteren Untersuchung berichtet.

Material und Methoden

Untersucht wurden zwei biotisch gesicherte zentrale Riesenzellgranulome.

Fall 1: E.T., 23jährige Patientin ohne wesentliche Vor- oder Begleiterkrankungen. Der klinische Befund bestand in einer diffusen, druckindolenten Auftreibung über dem Unterkieferrand vor dem linken Kieferwinkel. Es fand sich intraoral vestibulär von 36 und 37 eine derbe, dem Unterkieferkamm fest aufsitzende Auftreibung, die bis retromolar vor den aufsteigenden Unterkieferast reichte. Röntgenologisch zeigte sich eine unscharf begrenzte Osteolyse im linken Unterkieferwinkelbereich oberhalb des Canalis mandibularis von der distalen Wurzel des Zahnes 37 bis in den aufsteigenden Ast in einer Ausdehnung von $3 \times 1,5$ cm (Abb. 1).

Therapeutisch wurde eine Unterkieferresektion von 35 bis zur Incisura semilunaris unter Mitentfernung des Muskelfortsatzes, der Kaumuskelschlinge in den unteren und mittleren Anteilen durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Resektion der hinteren Anteile des linken Mundbodens unter Mitnahme des Nervus lingualis und eine Ausräumung der Submandibularloge. Der Unterkiefer wurde mit einem autologen Rippentransplantat durch eine Kompressionsosteosynthese rekonstruiert. Die Rekonstruktion des Nervus lingualis erfolgte durch ein freies, autologes Transplantat vom Nervus auricularis magnus.

Postoperativer Verlauf komplikationslos und rezidivfrei.

Fall 2: E.W., 22jährige Patientin mit einer seit 6 Wochen bemerkten langsam zunehmenden indolenten derben Schwellung im Unterkieferfront- und Eckzahnbereich rechts. Röntgenologisch zeigte sich ein teilweise unscharf begrenzter großer osteolytischer Bezirk im Unterkieferkinnbereich von Zahn 45 bis 33. Die Corticalis des Unterkieferrandes erschien „tumorös“ durchbrochen, alveolarwärts waren die Wurzelspitzen der Unterkieferfrontzähne, des rechten Eckzahnes und 1. Prämolaren in den osteolytischen Bezirk einbezogen. Im Randgebiet der Osteolyse fand sich eine unterschiedliche Knochentransparenz (Abb. 1).

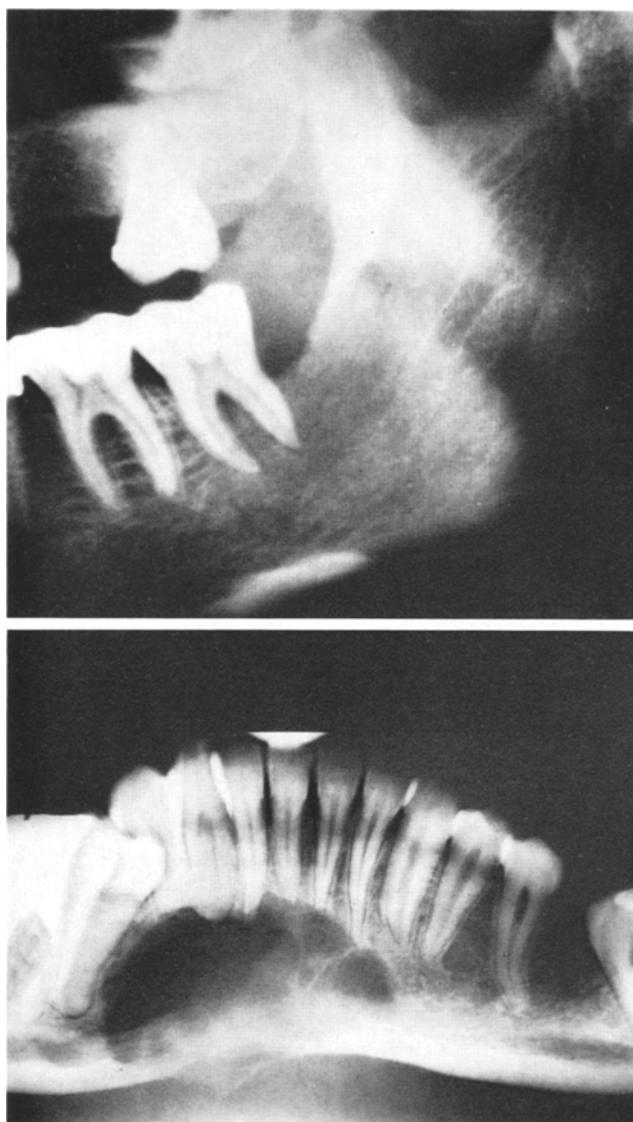


Abb. 1. Oben: Fall 1. Ausschnitt aus einer Röntgenaufnahme (Orthopantomogramm) des Unterkiefers mit unscharf begrenzter Osteolyse im linken Kieferwinkelbereich. Unten: Fall 2. Ausschnitt aus einer Röntgenaufnahme des Unterkiefers mit großer Osteolyse im Kinnbereich

Therapeutisch wurde eine Unterkieferkontinuitätsresektion von Zahn 34 bis 47 durchgeführt. Die Rekonstruktion erfolgte mit autologen Rippentransplantaten. Weiterhin komplikationsloser und rezidivfreier Verlauf.

Methoden

Das Gewebe wurde unmittelbar nach der Entnahme für die weitere histologische, histochemische und elektronenmikroskopische Verarbeitung präpariert (Delling und

Schulz, 1976). Zur histologischen Untersuchung wurde nach Fixation in Carnoy'scher Lösung eine unentkalkte Einbettung in Methylmetacrylat durchgeführt (Delling, 1972).

Der histochemische Nachweis der alkalischen und sauren Phosphatase erfolgte lichtmikroskopisch nach den von Barka und Andersen (1965) angegebenen Methoden.

Kryostatschnitte wurden in gepuffertem Formol fixiert und mit Naphthol AS-TR Phosphat als Substrat inkubiert bei pH 8,3 und pH 5,0. Als Farbstoffindikator diente Fast-Red-TR. Für die saure Phosphatase-Reaktion wurden die Schnitte mit Methylgrün gegengefärbt.

Für die Elektronenmikroskopie wurde das Gewebe 3 h in einem 2,3% Glutaraldehyd-Cacodylatpuffer-Gemisch fixiert (pH 7,3; 300 mosmol), anschließend nachfixiert in 1%igem Osmiumtetroxyd und danach unentkalkt in ein niedervisköses Epongemisch eingebettet (Schulz, 1976). Nach Kontrastierung der Feinschnitte mit Uranylacetat und Bleicitrat erfolgte die elektronenmikroskopische Untersuchung an einem Zeiss EM 9.

Ergebnisse

Die unentkalkte histologische Untersuchung der beiden zentralen Riesenzellgranulome ergibt ein einheitliches Bild. Das Gewebe ist lobulär aufgebaut und dicht capillarisiert. In den Septen findet sich fibröses Knochengewebe. Die Riesenzellen sind häufig pericapillär angeordnet. Sie können als Wandbestandteil in den Capillaren auftreten oder auch in der Lichtung der Capillaren liegen (Abb. 2).

Histochemisch sind die Riesenzellen saure Phosphatase-positiv. Die einkernigen Zellen sind überwiegend saure Phosphatase-negativ. Nur einzelne Zellgruppen und pericapilläre Zellformen (Pericyten), sowie Makrophagen zeigen ein feingranuläres Reaktionsprodukt. Die Mehrzahl der einkernigen Stromazellen ist alkalische Phosphatase-positive (Abb. 3).

Elektronenmikroskopisch sind die Riesenzellgranulome von Capillarformen unterschiedlicher Reifungsstufen durchsetzt. Die proliferierenden Capillarsprossen haben häufig noch keine Lichtung ausgebildet (Abb. 4). Sie bestehen aus gleichartig differenzierten Zellen, die solide Zellkomplexe mit einer konzentrischen Schichtung bilden. Die Ausstattung mit Zellorganellen ist spärlich. Neben einzelnen Mitochondrien und Lamellen des rauhen endoplasmatischen Reticulums finden sich auch Lysosomen. Erst wenn die Capillaren eine Lichtung bilden, vollzieht sich die Differenzierung in Endothelzellen und Pericyten. Die Pericyten gleichen im Aufbau und Organellengehalt den Stammzellen der blinden Capillarsprossen (Abb. 5).

Zwischen Pericyten und pericapillär liegenden Riesenzellen besteht eine besondere morphologische Beziehung. Die Zellmembran der Riesenzelle tritt mit der des Pericyten durch Interdigitationen in enge Verbindung. Diese Interdigitationen sind Cytoplasmafortsätze, die sich durch die enge Aneinanderlagerung beider Zellen als eine lamelläre Zone darstellen (Abb. 5). Im Bereich der Interdigitationen zeigen die Zellmembranen beider Zellen bereits streckenweise einen Kontinuitätsverlust als Zeichen der beginnenden Zellfusion. Die Zellfusionsfiguren finden sich auch zwischen reifen großen mehrkernigen Riesenzellen und benachbarten pericytären Zellformen (Abb. 6).

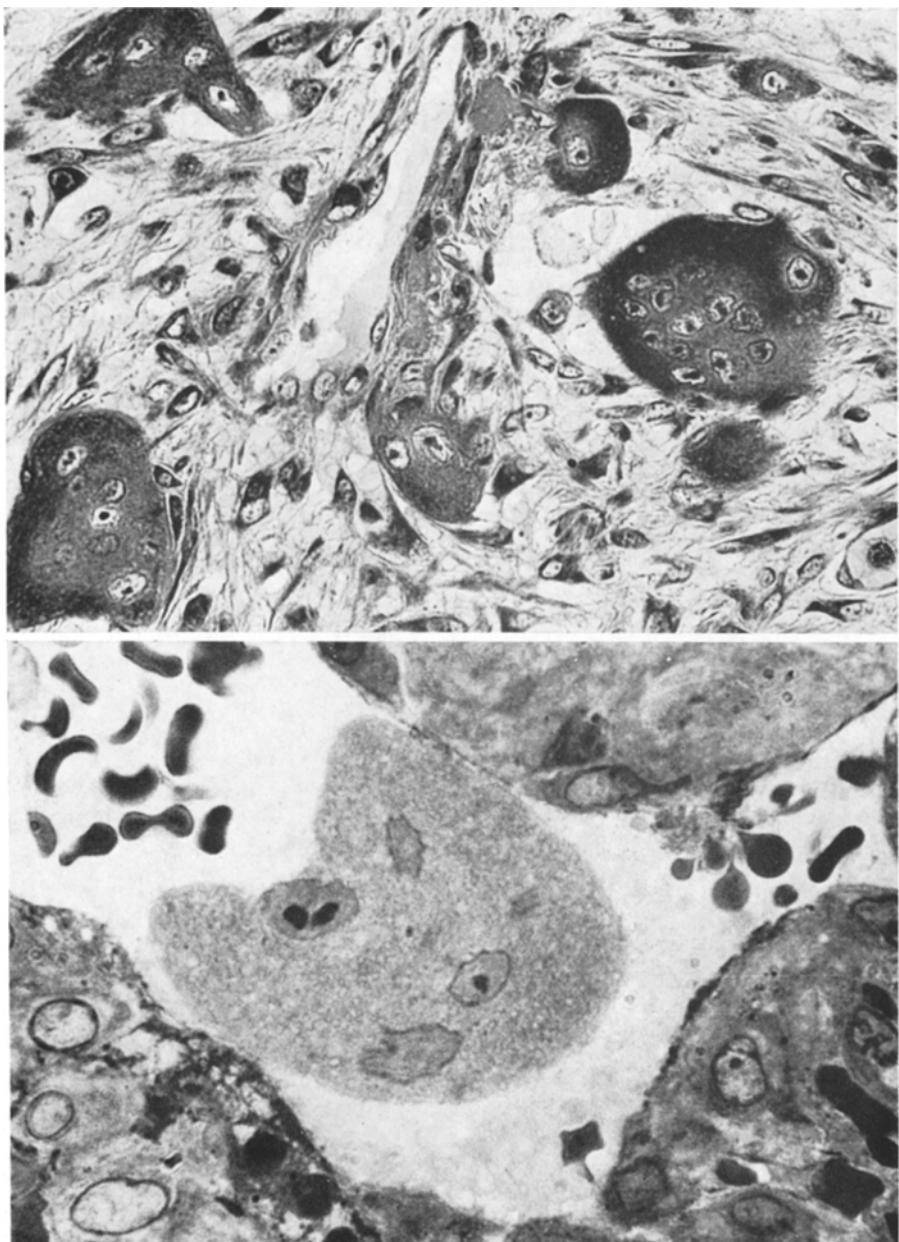


Abb. 2. Oben: Histologische Übersicht des zentralen Riesenzellgranuloms. Das Gewebe ist dicht kapillarisiert. Die Riesenzellen sind häufig perikapillär angeordnet (unentkalkt, Metacrylateinbettung, Trichrom-Goldner, $\times 400$). Unten: Lichtmikroskopisch liegen die mehrkernigen Riesenzellen häufig in der Kapillarwand, sie können auch in deren Lüftung eindringen. (Epon, Semidünn-Schnitt $\times 700$)

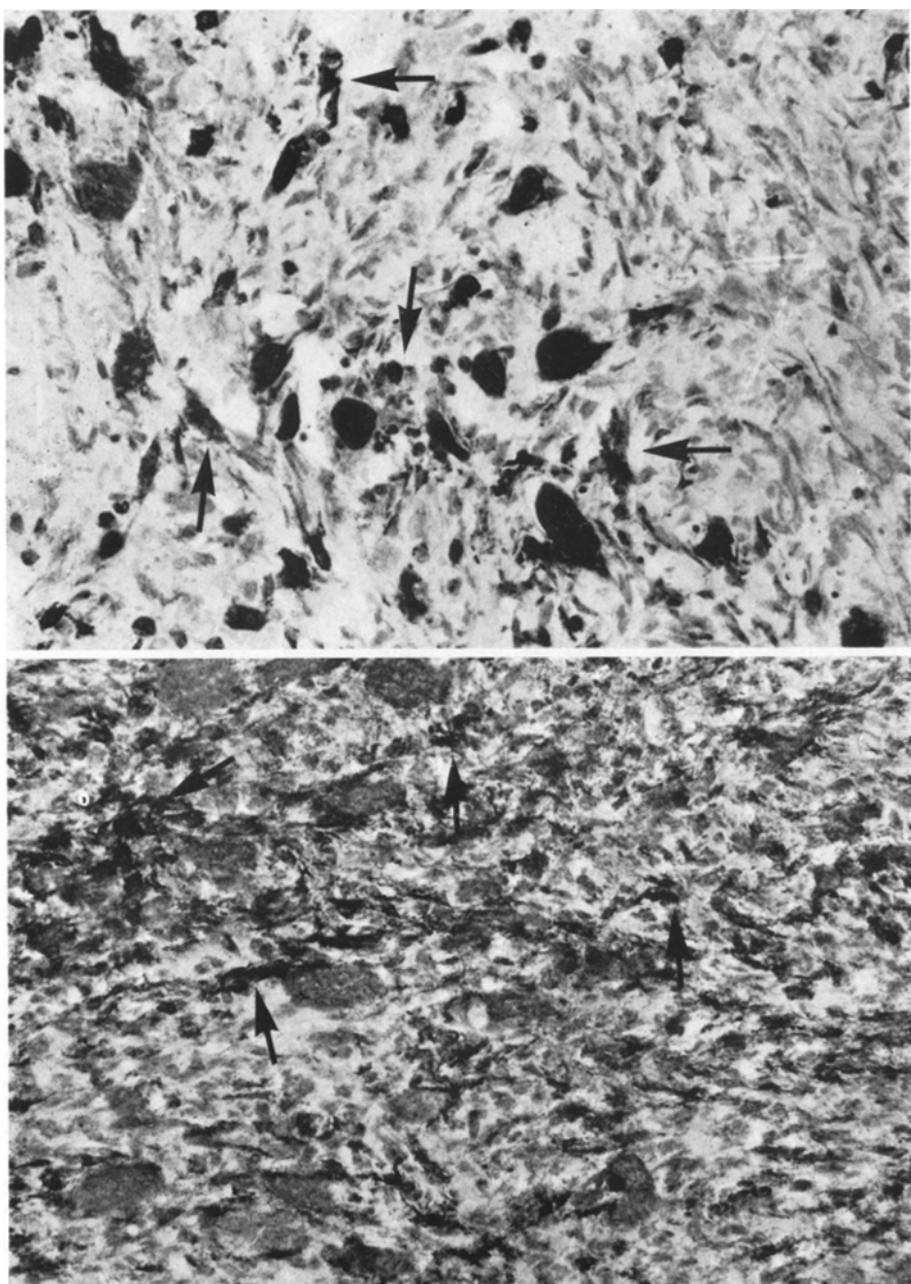


Abb. 3. Oben: Histochemische Reaktion auf saure Phosphatase. Neben den mehrkernigen Riesenzellen, die stets eine positive Reaktion aufweisen, finden sich auch einzelne pericapilläre Zellen und solide Zellgruppen, die ein feingranuläres Reaktionsprodukt enthalten (Pfeil). Unten: Histochemische Reaktion auf alkalische Phosphatase. Während die Mehrzahl der einkernigen Stromazellen eine positive Reaktion aufweist (Pfeil) findet sich in den Riesenzellen kein Reaktionsprodukt. (Kryostatschnitt, saure und alkalische Phosphatase, $\times 170$)

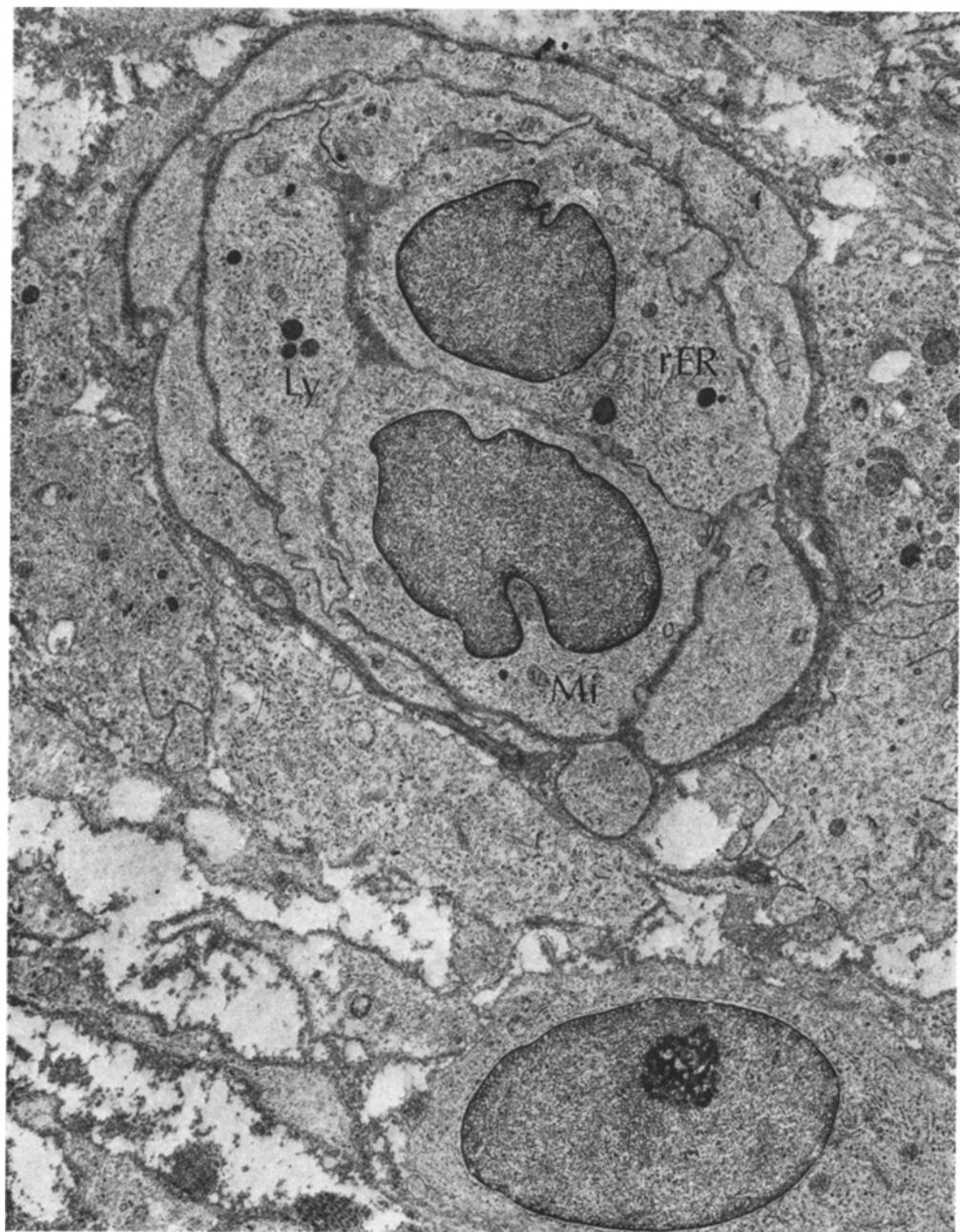


Abb. 4. Elektronenmikroskopische Darstellung einer blinden Capillarsprosse, die aus geschichteten Pericyten aufgebaut ist. Eine Lichtung ist noch nicht ausgebildet. Die Pericyten besitzen nur wenige Zellorganellen. Neben einzelnen Lamellen des rauhen endoplasmatischen Retikulum (*rER*) finden sich einzelne Mitochondrien (*Mi*) und Lysosomen (*Ly*).

($\times 7400$)

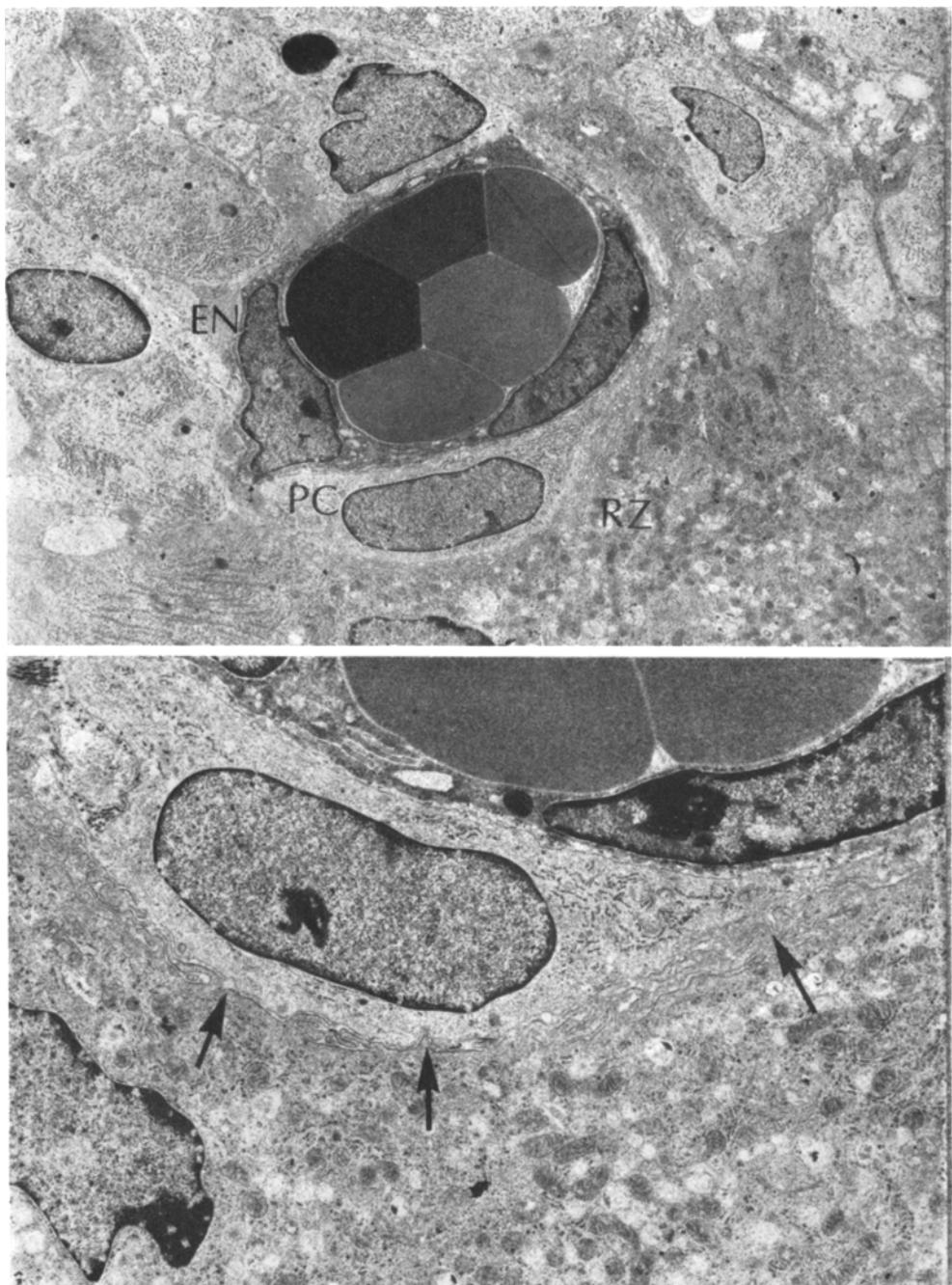


Abb. 5. Oben: Reife Kapillaren mit Endothelzellen (EN) und Pericyten (PC). Zwischen einem Pericyten und einer benachbarten Riesenzelle (RZ) bestehen Zellmembraninterdigitationen ($\times 6200$). Unten: Lamelläre Zone der Zellmembraninterdigitationen zwischen einer Riesenzelle und einem Pericyten. Durch die enge Aneinanderlagerung beider Zellen kommt die lamelläre Schichtung der tief ineinander greifenden Membraninterdigitationen zustande. Als Zeichen der beginnenden Zellfusion finden sich bereits kleinere Abschnitte mit einem Kontinuitätsverlust der Membranen (Pfeile). ($\times 11200$)

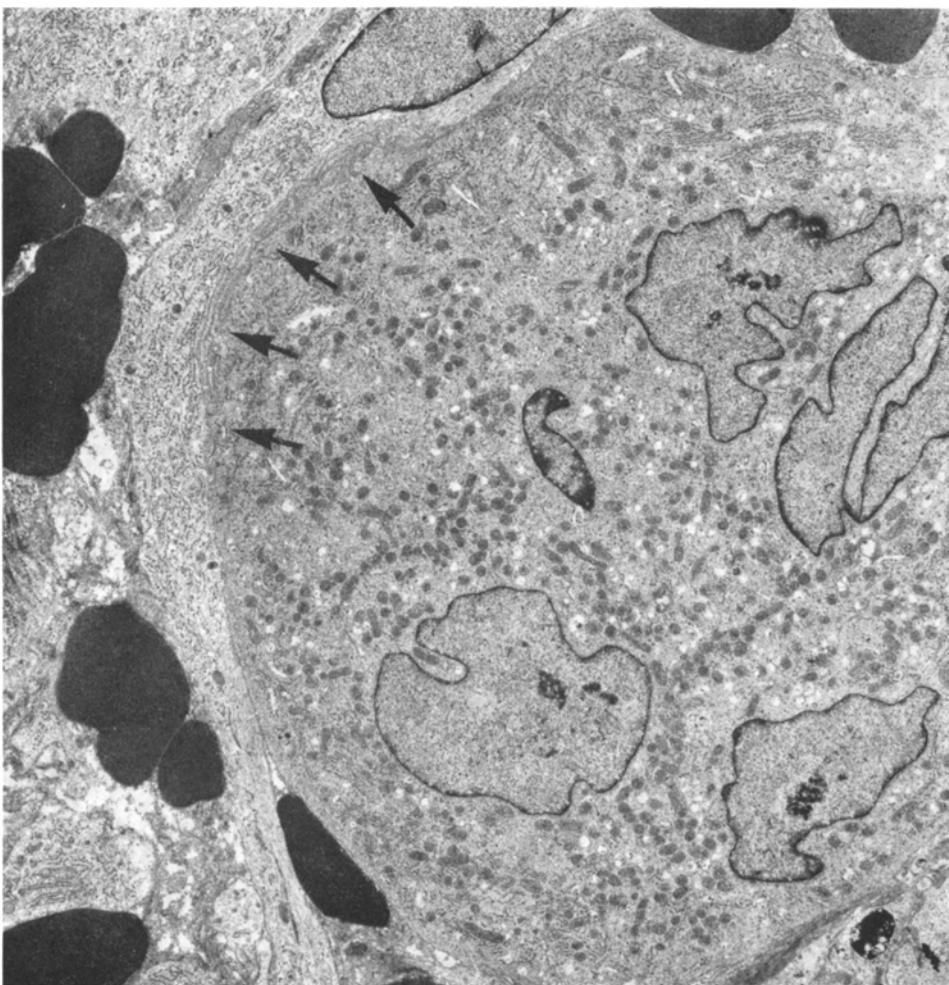


Abb. 6. Zellfusion zwischen einer großen mehrkernigen Riesenzelle und einer pericytären mononukleären Stromazelle. Zwischen beiden Zellen ist das charakteristische Phänomen der Zellmembraninterdigitationen (Pfeile) als eine lamelläre Zone ausgebildet ($\times 6200$)

Diskussion

Bereits Anfang dieses Jahrhunderts wurde von Ritter (1900) durch eingehende lichtmikroskopische Studien an sogenannten „Riesenzellsarkomen“ die Vorstellung begründet, daß die Riesenzellen durch Vereinigung der capillären Endothelzellen gleichsam aus diesen aussprossen. Konjetzny (1922) faßte die Riesenzellen als „verpuffte Capillarsprossen“ auf. Außer den vasculären Zellformen (Ribbert, 1917; Mönckeberg, 1923; Rather, 1951; Lichtenstein, 1953; Andersen et al., 1973 b) wurden vor allem histiocytäre Zellen wie Makrophagen als mögliche Riesenzellvorläufer diskutiert (Changus, 1957; Gusek, 1958; Adkins et al., 1972). Die Entstehung der mehrkernigen Riesenzellen durch mitotische Kern-

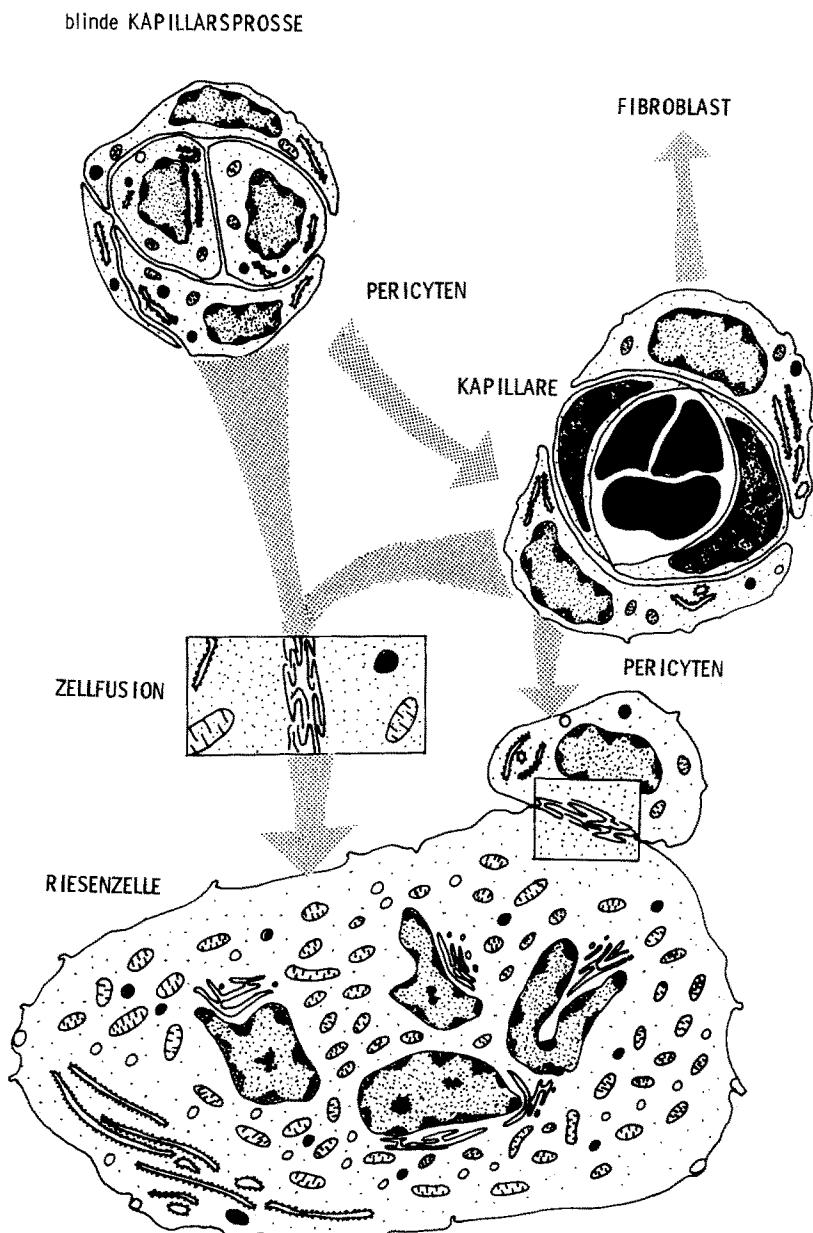


Abb. 7. Halbschematische Darstellung der Histogenese der mehrkernigen Riesenzellen des zentralen Riesenzellgranuloms aus den Pericyten als deren Stammzellen

teilung wird auf Grund ihrer niedrigen Mitisserate als nicht wahrscheinlich angesehen (Adkins et al., 1969). Bizarre Kernformen, die elektronenmikroskopisch beobachtet wurden, ließen eher an amitotische Kernteilungen denken (Adkins et al.,

1969), wie es für die Entwicklung der Fremdkörperriesenzellen beschrieben wurde (Wurm, 1956). Ebenfalls elektronenmikroskopische Beobachtungen von Zellfusionsvorgängen haben zu der Annahme geführt, daß diesem Prozeß eine besondere Bedeutung für die Entstehung der mehrkernigen Riesenzellen zukomme (Bernier and Cahn, 1954; Hanoaka, 1970; Adkins et al., 1972).

Die Versuche, eine bestimmte Vorläuferzelle der Riesenzellen durch histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen exakt zu definieren, führen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Sapp (1972) unterschied elektronenmikroskopisch vier mononukleäre Zellformen, die als verschiedene Differenzierungsstufen einer Osteoprogenitor-Zelle aufgefaßt wurden. Adkins et al. (1972) beschreiben Fibroblasten, Mastzellen und Makrophagen als die wesentlichen mononukleären Zellformen und nehmen an, daß die Riesenzellen durch Zellfusion aus den Makrophagen entstehen. Eine ähnliche elektronenmikroskopische Unterteilung der mononukleären Zellen in Fibroblasten und Makrophagen führt auch Soskolne (1972) durch, wobei als Riesenzellvorläufer am ehesten eine dritte undifferenzierte Zellform erwogen wird.

Eine engere Eingrenzung der möglichen Riesenzellvorläufer haben erst zusätzliche histochemische Untersuchungen gebracht. Unter den verschiedenen Enzymen ist die saure Phosphatase ein Leitenzym der Riesenzellen (Schajowicz, 1961; Pepler, 1968; Wertheimer, 1967; Ores et al., 1969). Die saure Phosphatase-Reaktion haben wir daher zur Suche nach einer enzymverwandten mononukleären Zelle verwendet.

Unsere histochemischen Untersuchungen zeigen in Übereinstimmung mit Andersen et al. (1973 b) eine feingranuläre positive Reaktion der sauren Phosphatase in pericapillären Zellen und einzelnen soliden Zellkomplexen. Da die saure Phosphatase ein lysosomales Enzym ist (Lit.: Geyer, 1973), kommt sie nur in Zellen vor, die mit entsprechenden Organellen ausgestattet sind. Elektronenmikroskopisch finden sich lysosomale Organellen vor allem in den Pericyten der zahlreichen Capillaren, die das Stroma der Riesenzellgranulome durchsetzen. Zwischen den enzymverwandten Pericyten und Riesenzellen sind elektronenmikroskopisch Zellphänomene zu beobachten, die sich zwischen Riesenzellen und anderen mononukleären Zellformen nicht nachweisen ließen. Bei Anlagerung der Pericyten an die Riesenzellen bilden sich tiefe Zellmembraninterdigitationen aus. Diese ineinander gefalteten Zellmembranen zeigen streckenweise Kontinuitätsabbrüche. Auf Grund experimenteller Studien zur Entstehung von Riesenzellen müssen die Zellmembraninterdigitationen als morphologisches Bild der Zellfusion gedeutet werden (Davis, 1963; Sutton and Weiss, 1966). In der Cytogenese der Riesenzellen des zentralen Riesenzellgranuloms steht daher der Pericyt am Anfang der Entwicklung (Abb. 7). Die Entstehung zahlreicher Riesenzellen wird verständlich bei der Vielzahl von Capillaren und unreifen Capillarsprossen aus Pericyten, die das Granulom durchsetzen.

Ob die Cytogenese der Riesenzellen des zentralen Riesenzellgranuloms der Kiefer Modellcharakter hat und analog auch für die Entstehung mehrkerniger Riesenzellen in anderen Gewebsneubildungen oder gar für die bisher ungeklärte Entwicklung der mehrkernigen Osteoclasten gilt, muß durch zukünftige Untersuchungen geklärt werden.

Für die sorgfältige technische Assistenz bei der Durchführung der Untersuchung sind wir Fräulein K. Heigl und Frau E. Pyko zu Dank verpflichtet.

Literatur

- Adkins, K. F., Martinez, M. G., Robinson, L. H.: Cellular morphology and relationship in giant-cell lesions of the jaws. *O. S., O. M. and O. P.* **28**, 216—222 (1969)
- Adkins, K. F., Martinez, M. G., Romanik, K.: Ultrastructure of giant-cell lesions. *O. M., O. S. and O. P.* **33**, 775—786 (1972)
- Andersen, L., Fejerskov, O., Philipsen, H. P.: Oral giant cell granulomas. A clinical and histological study of 129 cases. *Acta path. microbiol. scand., Sect. A* **81**, 606—616 (1973a)
- Andersen, L., Arwill, T., Fejerskov, O., Heyden, G., Philipsen, H. P.: Oral giant cell granulomas. An enzyme histochemical and ultrastructural study. *Acta path. microbiol. scand., Sect. A* **81**, 617—629 (1973b)
- Austin, L. T., Dahlin, D. C., Royer, R. Q.: Giant-cell reparative granuloma and related conditions affecting the jawbones. *Oral Surg.* **12**, 1285—1295 (1959)
- Barka, T., Anderson, P. J.: *Histochemistry*. New York-Evanston-London: Hoeber Medical Division 1965
- Bernier, J. L., Cahn, L. R.: Peripheral giant cell reparative granuloma. *J. Amer. dent. Ass.* **49**, 141—148 (1954)
- Changus, G. W.: Osteoblastic hyperplasia of bone; a histochemical appraisal of fibrous dysplasia of bone. *Cancer (Philad.)* **10**, 1157—1161 (1957)
- Davis, J. M. G.: The ultrastructural changes that occur during transformation of lung macrophages to giant cells and fibroblasts in experimental asbestosis. *Brit. J. exp. Path.* **44**, 568—575 (1963)
- Delling, G.: Über eine vereinfachte Knocheneinbettung für unentkalkte Knochenschnitte. *Beitr. path. Anat.* **145**, 100—105 (1972)
- Delling, G., Schulz, A., Seifert, G.: Fortschritte in der Diagnostik maligner Knochentumoren. *Radiologe* **16**, 46—53 (1976)
- Geyer, G.: *Ultrahistochemie*. Stuttgart: Gustav Fischer 1973
- Gusek, W.: Die Feinstruktur der einkernigen Makrophagen und der mehrkernigen Riesenzellen im Fremdkörpergranulationsgewebe. *Frankfurt. Z. Path.* **69**, 429—436 (1958)
- Hanoaka, H., Friedman, B., Mack, R. P.: Ultrastructure and histogenesis of giant cell tumor of bone. *Cancer (Philad.)* **25**, 1408—1423 (1970)
- Hirsch, S., Katz, A.: Giant cell reparative granuloma outside the jaw bone. *Human Path.* **5**, 171—181 (1974)
- Jaffe, H. L.: Giant cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of jaw bones. *Oral Surg.* **6**, 159—175 (1953)
- Konjetzny, G. E.: Die sogenannte „lokalisierte Ostitis fibrosa“. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **121**, 567—576 (1922)
- Lichtenstein, L.: Tumors of synovial joints, bursae and tendon sheaths. *Cancer (Philad.)* **8**, 816—830 (1953)
- Mönckeberg, I. G.: Zur Frage der sog. Riesenzellensarkome der Knochen. *Virchows Arch. path. Anat.* **246**, 106—116 (1923)
- Ores, R., Rosen, P., Opitz, J.: Localization of acid phosphatase activity in a giant cell tumor of bone. *Arch. Path.* **88**, 54—57 (1969)
- Pepler, W. J.: The histochemistry of giant cell tumors (Osteoclastoma and Giant cell epulis). *J. Path. Bact.* **76**, 505—510 (1958)
- Pindborg, J. J., Kramer, I. R. H.: Histological typing of odontogenic tumours, jaw cysts and allied lesions. In: *International histological classification of tumours*. Genf: WHO 1971
- Rather, L. J.: A note on the origin of multinucleated giant cell from vascular channels in tumors - tumors arising in the thyroid gland, bone and soft tissues. *Arch. Path.* **52**, 98—103 (1951)

- Ribbert, H.: Zur Kenntnis des Riesenzellensarkoms. Frankfurt. Z. Path. **20**, 29—36 (1917)
Ritter, C.: Die Epulis und ihre Riesenzellen. Dtsch. Z. Chir. **54**, 1—40 (1900)
Sapp, J. P.: Ultrastructure and histogenesis of peripheral giant cell reparative granuloma of the jaws. Cancer (Philad.) **30**, 1119—1129 (1972)
Schajowicz, F.: Giant cell tumours of bone (Osteoclastoma). A pathological and histochemical study. J. Bone Jt Surg. A **43**, 1—29 (1961)
Schulz, A.: Einbettung mineralisierten Knochengewebes für die Elektronenmikroskopie. Beitr. Path. **156**, 280—288 (1975)
Soskolne, W. A.: Peripheral giant cell granulomas: an ultrastructural study of three lesions. J. oral Path. **1**, 133—143 (1972)
Sutton, J. S., Weiss, L.: Transformation of monocytes in tissue culture into macrophages, epitheloid cells and multinucleated giant cells. J. Cell Biol. **28**, 303—332 (1966)
Walker, D. G.: Benign non odontogenic tumors of the jaws. J. oral Surg. **28**, 39—57 (1970)
Wertheimer, F. W.: Enzyme histochemistry of giant-cell reparative granulomas. O.M., O.S. O.P. **23**, 464—469 (1967)
Wurm, E.: Über die Entstehung der Fremdkörperriesenzellen. Beitr. path. Anat. **116**, 149—167 (1956)

Dr. A. Schulz
Priv. Doz. Dr. G. Delling
Pathologisches Institut des
Universitätskrankenhauses Eppendorf
Martinistr. 52
D-200 Hamburg 20
Bundesrepublik Deutschland

Dr. R. Maerker
Nordwestdeutsche Kieferklinik des
Universitätskrankenhauses Eppendorf
Martinistr. 52
D-2000 Hamburg 20
Bundesrepublik Deutschland