

## Zur Pathogenese der calcifizierenden odontogenen Cyste (Gorlin-Cyste)\* \*\*

K. Donath\*\*\*

Institut für Pathologie der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. G. Seifert)

V. Kleinhans und K.K.H. Gundlach

Nordwestdeutsche Kieferklinik der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Pfeifer)

### The Pathogenesis of the Calcifying Odontogenic Cyst (Gorlin-Cyst)

**Summary.** Four new cases of calcifying odontogenic cyst (COC) were studied by light- and electronmicroscope. The ages of the patients were between 20 and 68 years. Three cysts were located in the maxilla, the other was in the mandible. The history of two patients was followed up for five and ten years respectively. The longer the history the bigger were the cysts. All cysts showed histologically identical alterations of the epithelium with 1) a pronounced cylindrical basal cell layer, 2) cells resembling stellate reticulum, and 3) ghost cells.

So called dysplastic dentin was laid down in the connective tissue only in the two cases with a long history. Ultrastructurally the odontogenic epithelium of all cysts showed keratinization similar to the epidermis. Two types of keratinization are known to occur in the epidermis, *soft* keratinization with keratohyalin granules in ortho- and parakeratosis, and *hard* keratinization without keratohyalin granules in nails (horn). Both types of keratinization occur in odontogenic epithelium. The COC is an example of *hard* keratinization. Ghost cells form prekeratin which in turn becomes horn and is found in areas of confluent ghost cells and in the so called dysplastic dentin.

We conclude that the alteration of odontogenic epithelium in COC and in special odontogenic tumors is a secondary phenomenon resembling ortho- and parakeratosis.

**Key words:** Calcifying odontogenic cyst – Dysplastic dentin – Hornified cells – Ultrastructure.

\* Von V. Kleinhans und K.K.H. Gundlach auszugsweise als Vortrag gehalten auf der Jahrestagung 1978 der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie in Bad Homburg

\*\* Herrn Prof. Dr. W. Doerr zum 65. Geburtstag gewidmet

\*\*\* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft

Sonderdruckanforderungen an: PD Dr. K. Donath, Pathologisches Institut der Universität, Martinistr. 52, D-2000 Hamburg 20, Bundesrepublik Deutschland

## Einleitung

Unter dem Begriff „Calcifying odontogenic cyst“ (COC) beschrieben Gorlin und Mitarb. (1962) charakteristische Epithelveränderungen in odontogenen Cysten. Diese Sonderform odontogener Cysten (Gorlin-Cyste) ist auch als „Keratinizing and calcifying odontogenic cyst“ (Gold, 1963) bekannt. Die Klassifikation der COC ist noch umstritten. Während einige Autoren (Bhaskar, 1977; Shafer et al., 1974; Shear, 1976; Klammt, 1976) die COC als Sonderform odontogener Cysten klassifizieren, wurde in der 1971 von der Weltgesundheits-Organisation empfohlenen histologischen Klassifikation (Pindborg und Kramer, 1971) und auch in neueren Lehrbüchern (Pindborg, 1970; Lucas, 1976) die COC als Tumor eingruppiert.

Die Klassifikation der COC in die Gruppe odontogener Tumoren erfolgte einmal wegen der Bildung des sogenannten dysplastischen Dentins, zum anderen wegen des gemeinsamen Auftretens mit anderen odontogenen Tumoren (Pindborg, 1970).

Die COC ist definiert als eine nicht-neoplastische cystische Läsion, deren mehrschichtiges Cystenepithel aus einer prominenten Basalzellschicht, einigen Schmelzpulpa-ähnlichen Zellagen und zahlreichen Schattenzellen besteht. Die Schattenzellen können im Cystenepithel oder auch im Bindegewebe des Cystenbalges liegen. Sogenanntes dysplastisches Dentin kann unmittelbar unter der Basalzellschicht im Bindegewebe abgelagert sein (Pindborg, 1970). Die Entität der COC wird nach neueren Arbeiten (Praetorius, 1973; Altini und Farman, 1975; Shear, 1976; Farman et al., 1978) in Zweifel gezogen. Die Epithelveränderungen werden als ein Sekundärphänomen angesehen, da sie sowohl in odontogenen Cysten wie auch in odontogenen Tumoren auftreten können.

In der vorliegenden Studie soll die Klinik und Pathomorphologie der COC bei 4 Patienten analysiert werden. Außerdem soll zur Entität und zum sogenannten dysplastischen Dentin der COC Stellung genommen werden.

## Kasuistik der klinischen Daten

*Fall 1.* Bei einer 20 Jahre alten Patientin bestanden 3 Monate vor der jetzigen Behandlung diffuse Beschwerden im Bereich der rechten Fossa canina. Es wurde oberhalb des persistierenden Milchzahnes 53 eine derbe bis knochenharte, gering druckschmerzhaft 2 × 1 cm große Schwellung palpiert. Eine Fluktuation lag nicht vor. Auf dem Röntgenbild (Abb. 1) sieht man apikal des persistierenden Milchzahnes 53 einen retinierten und verlagerten Zahn 13. Um die Krone dieses Zahnes ist eine scharf begrenzte Aufhellung mit eingestreuten kalkspritzerartigen Verschattungen zu erkennen.

Die klinische Verdachtsdiagnose lautete: Follikuläre Cyste bei retiniertem Zahn 13.

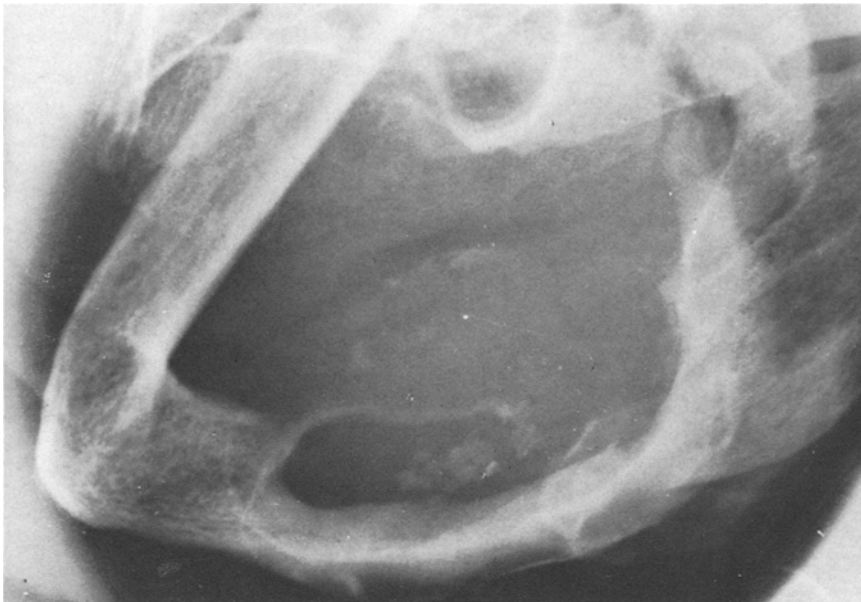
*Fall 2.* Bei einer 68 Jahre alten Frau bestand seit 10 Jahren eine langsam wachsende Auftreibung des rechten Unterkieferknochens. Extraoral imponierte eine 4 × 4 cm große, derbe, gering druckdolente, paramandibuläre Schwellung. Intraoral wurde eine weiche, leicht eindrückbare, z.T. fluktuierende Auftreibung im Bereich des Kieferwinkels gefunden. Der linke Alveolarfortsatz wurde etwa um 3 cm überragt, das Vestibulum war verstrichen. Auf dem Röntgenbild (Abb. 2) sieht man im Bereich des rechten horizontalen Unterkieferastes eine große, in einer Mulde dem Unterkiefer aufsitzende, cystische Aufhellung mit caudal relativ scharfer und cranial unscharfer Begrenzung. Einige kalkspritzerartige Radioopazitäten sind deutlich zu erkennen.



**Abb. 1.** Röntgenbild (Zahnfilm): Apikal des persistierenden Zahnes 53, sowie um die Krone des verlagerten retinierten Zahnes 13 eine scharf begrenzte Aufhellung mit eingestreuten, kalkspritzerartigen Verschattungen

Die klinische Verdachtsdiagnose lautete: Ameloblastom. In der Tumornachschaу wurde die Patientin 5 Jahre regelmäÙig kontrolliert. Es ergab sich kein Anhalt für ein Rezidiv.

*Fall 3.* Ein 67jähriрer Patient bemerkte den zunehmend schlechteren Sitz seiner Oberkieferprothese. Vor der Anfertigung einer neuen Prothese wurde der Patient in unsere Klinik zur Abklärung der Schwellung geschickt. Extraoral war eine indolente, prall-elastische Schwellung unterhalb des linken Jochbeinmassivs zu tasten. Intraoral fand man bei einem unbezahnten Oberkiefer eine ebenfalls prallelastische, 3 × 3 cm groÙe Schwellung im Bereich der ehemaligen Prämolaren- bis Molarenregion sowie des Vestibulums, des linken Tubers und teilweise des linken harten Gaumens. Röntgenologisch (Abb. 3) ergab sich eine ausgedehnte, scharf begrenzende Osteolyse im linken Oberkieferalveolarfortsatz bis weit in die Kieferhöhle ragend, mit kleineren, zentral gelegenen Bezirken knochendichter Struktur. Der klinische Verdacht einer Oberkiefercyste wurde durch die pathohistologische Diagnose des nach sinunasaler Cystostomie entnommenen Materials bestätigt. Fünf Jahre später bestand ein Rezidiv der Oberkiefercyste. Es wurde eine totale Kieferhöhlenrevision mit Cystenentfernung durchgeführt. Der Patient blieb in der Folge rezidivfrei.



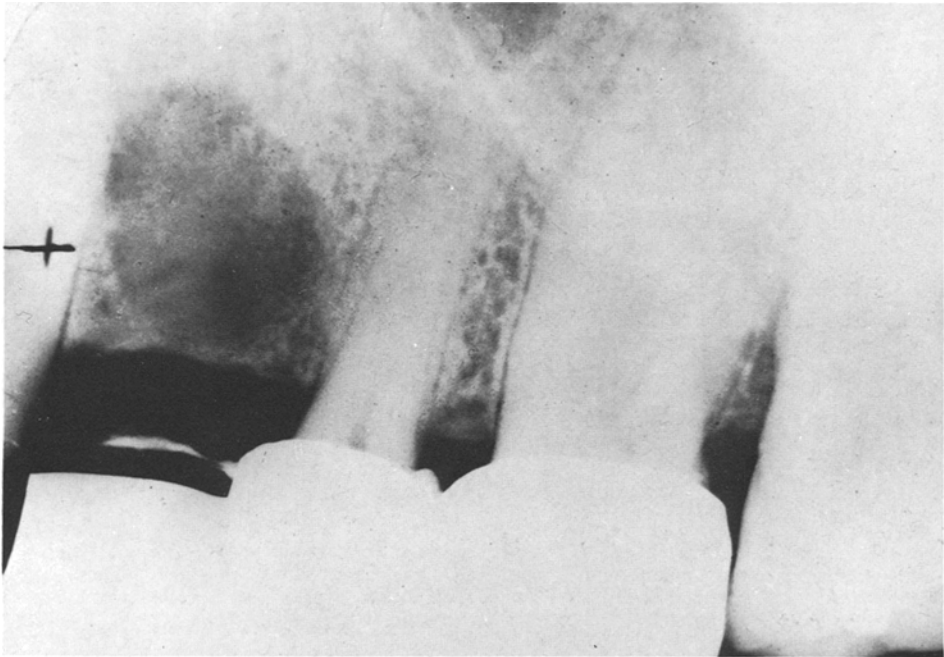
**Abb. 2.** Röntgenbild (Unterkieferzielaufnahme): Im Bereich des rechten horizontalen Unterkieferastes eine große, orale Aufhellung mit caudal relativ scharfer und cranial unscharfer Begrenzung sowie einigen kalkspritzerartigen Verschattungen



**Abb. 3.** Röntgenaufnahme (Oberkieferstatus X): Im Bereich des linken Oberkiefer-Alveolarfortsatzes eine ausgedehnte, scharf begrenzte runde Verschattung bis weit in die Kieferhöhle ragend mit kleineren, zentral gelegenen Bezirken knochendichter Struktur

*Fall 4*<sup>1</sup>. Bei einem 44jährigen Patienten fiel dem Zahnarzt anlässlich einer Röntgenkontrolle (Abb. 4) eine kreisrunde, scharf begrenzte, homogene Aufhellung im Alveolarfortsatz in der Zahnbrücke zwischen den Wurzeln der Zähne 23 und 25 auf. Der klinische Befund war unauffällig. Es wurde eine Cystektomie durchgeführt. Der Patient war bis zum heutigen Zeitpunkt rezidivfrei.

<sup>1</sup> Für die Überlassung der klinischen Daten zum Fall 4 möchten wir Herrn Dr. Dr. V. Cordes, Hamburg, herzlich danken



**Abb. 4.** Röntgenbild (Zahnfilm): Im Bereich einer Zahnücke des Oberkiefer-Alveolarfortsatzes zwischen Eckzahn und Prämolare eine scharf begrenzte, ovale homogene Verschattung von Kronengröße

#### Untersuchungsmaterial und Methodik

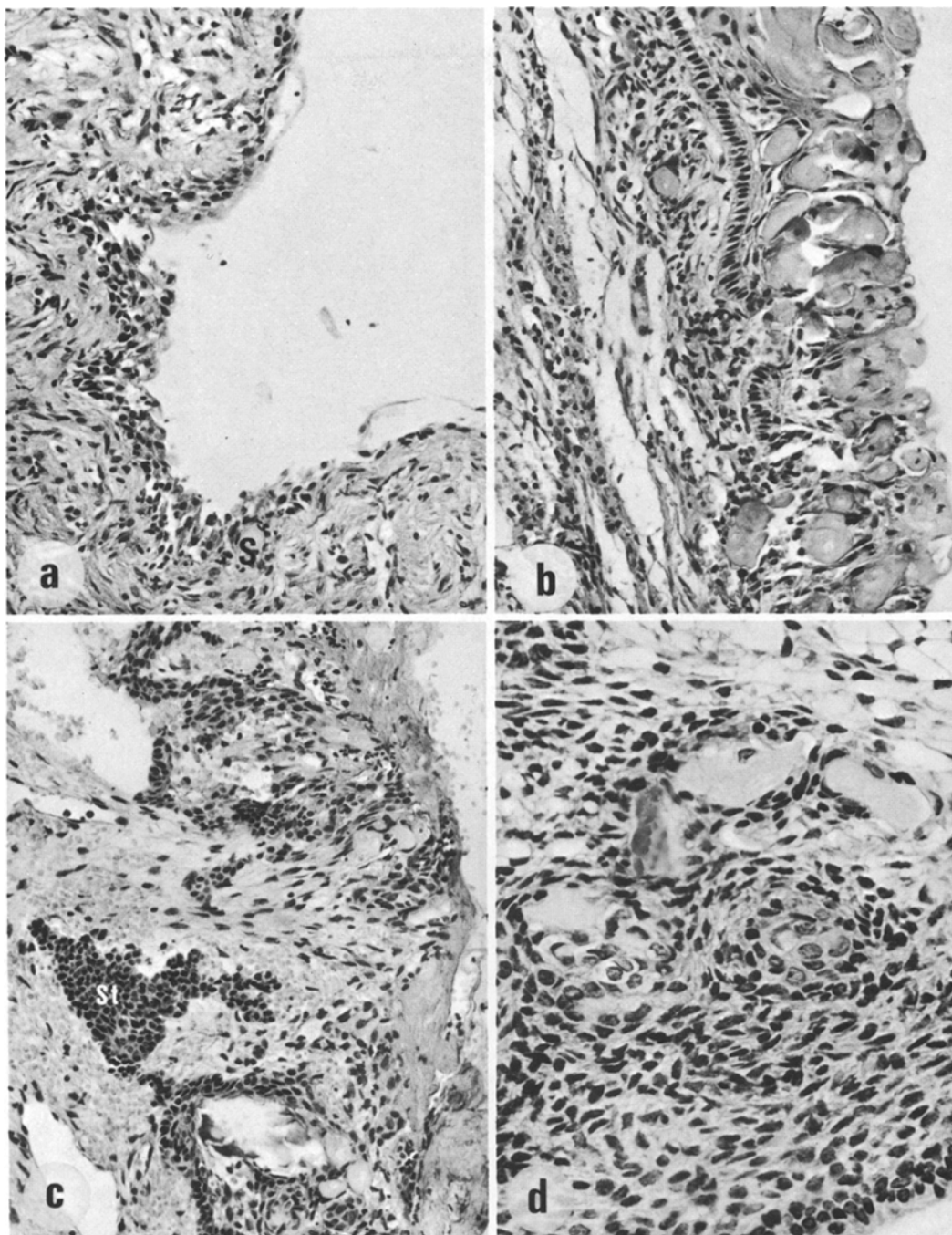
Das Operationsmaterial wurde in 10%igem neutralen Formalin fixiert; einzelne Sägeschnitte wurden EDTA-entkalkt (nur von Fall 2) und in Paraffin eingebettet. Färbemethoden: Hämatoxylin-Eosin, PAS-Reaktion, Masson-Goldner.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung konnten außer dem in Formalin fixierten Gewebe nur von Fall 2 und 3 zusätzlich kleine Gewebstücke intraoperativ in 2,5%igem Glutaraldehyd-Cacodylatpuffergemisch (pH 7,2 bis 7,4; 300 mOsmol) für 2 h immersionsfixiert werden. Nach mehrmaligen Spülen mit Na-Cacodylatpuffer wurde mit 1,33%igem s-Collidingepufferten Osmiumtetroxyd nachfixiert. Die Einbettung erfolgte in Epon 812.

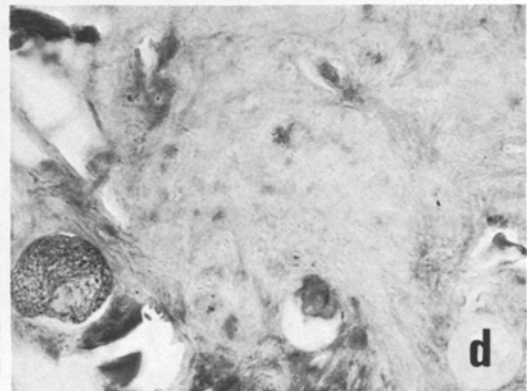
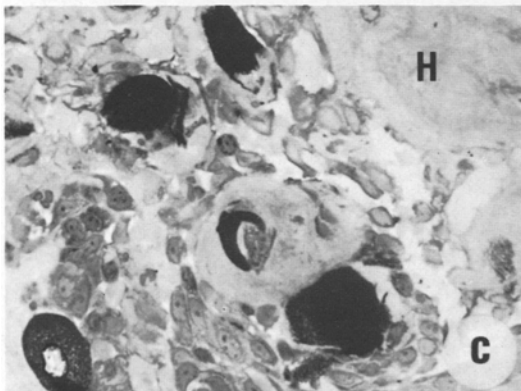
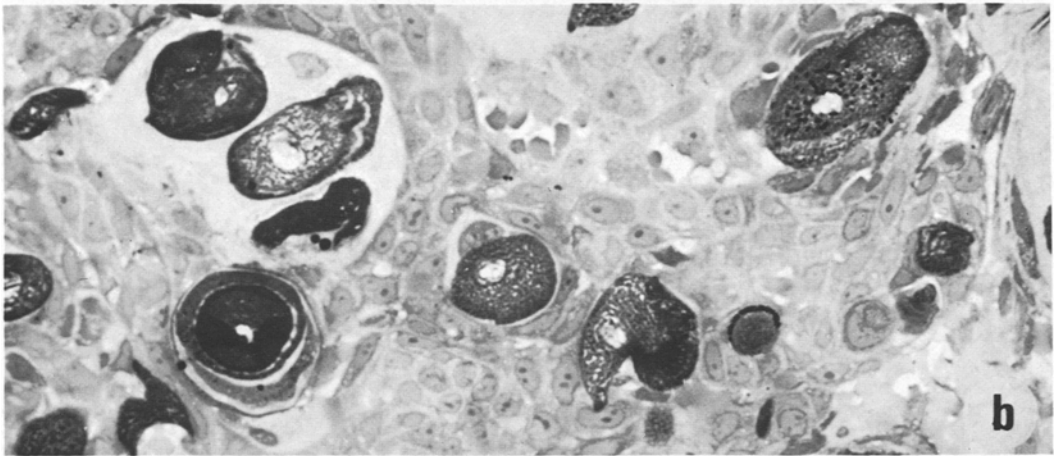
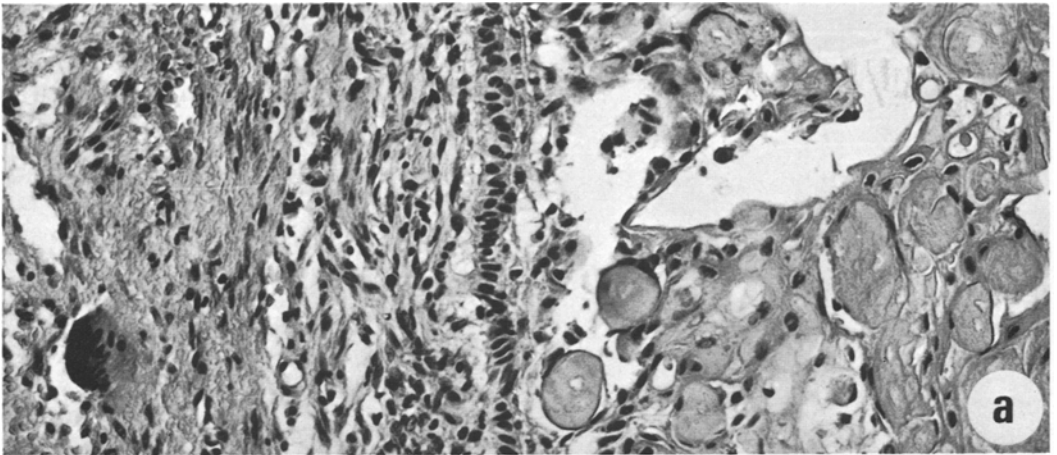
Die Auswahl der Feinschnitte wurde an 1 µm Toluidinblau gefärbten Semidünnschnitten durchgeführt. Die ultrastrukturellen Untersuchungen erfolgten am Uranylacetat-Bleicitrat kontrastierten Feinschnitten im Philips-Elektronenmikroskop EM 300 bei einer Strahlenspannung von 80 kV.

#### Pathomorphologische Befunde

In allen vier untersuchten Fällen handelte es sich um cystische Gebilde von Erbs- bis Paranaußgröße. Die Cystenwände waren wenige Millimeter dick und zeigten einzelne umschriebene in die Cystenlichtung hineinragende Epithelverdickungen. Die größte Cyste (mit der längsten Anamnese) war von Einblutungen in der Cystenlichtung und Cystenwand durchsetzt.

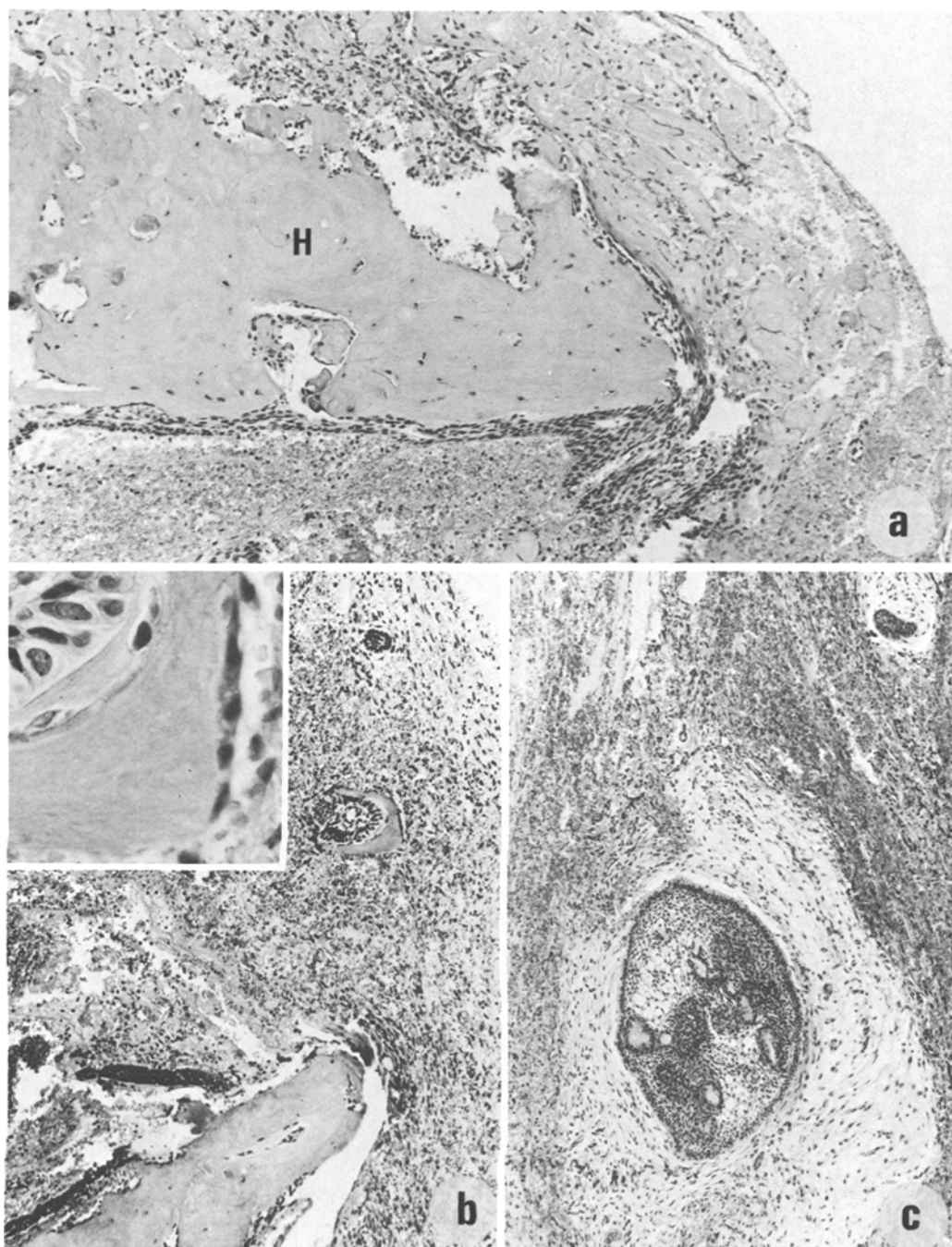


**Abb. 5 a-d.** Ausschnitte der Cystenwand einer COC. **a** Mehrschichtiges Epithel wie in einer follikulären Cyste. Schattenzelle (*S*) subepithelial. Hämatoxylin-Eosin; 220  $\times$ . **b** Prominente, zylindrische Basalzellschicht, wenige Stachelzellen, überwiegend Schattenzellen. Schattenzellen vereinzelt auch im Bindegewebe. Hämatoxylin-Eosin; 220  $\times$ . **c** Cystenepitheldefekt mit Vermischung von Cystenepithel und Bindegewebe. Solider Stachelzellverband (*St*). Konfluierende Schattenzellen in der Lichtung. Hämatoxylin-Eosin; 220  $\times$ . **d** Mehrschichtiges Cystenepithel mit breiter Stachelzellschicht. Obere rechte Bildhälfte: Zellen ähnlich den Zellen der Schmelzpulpa. Hämatoxylin-Eosin; 560  $\times$



**Abb. 6 a–d.** Ausschnitte der Cystenwand einer COC. **a** Rechte Bildhälfte konfluente Schattenzellen. Bildmitte: prominente Basalzellschicht. Links mehrkernige Riesenzelle im Bindegewebe. Hämatoxylin-Eosin;  $220\times$ . **b** Semidünnschnitt des Cystenepithels. Zahlreiche Schattenzellen mit Kernvacuolen und netzförmiger teils granulärer Cytoplasmastruktur. Toluidinblau;  $690\times$ . **c** Schattenzellen benachbart der im Cystenlumen liegenden Hornmassen (*H*). Hämatoxylin-Eosin;  $520\times$ . **d** Subepitheliale Hornmassen (sogenanntes dysplastisches Dentin) mit eingeschlossener Schattenzelle. Azan;  $640\times$





**Abb. 7 a–c.** Ausschnitte der Cystenwand einer COC. **a** Konfluente Schattenzellen im Cystenlumen und großes Areal von Hornmassen (*H*) mit einzelnen Schattenzellen. Hämatoxylin-Eosin; 120 ×. **b** Epithelproliferationen im Bindegewebe des Cystenbalges. Inset: Ausschnitt des bindegewebigen Hyalins benachbart eines Epithelzapfens. Hämatoxylin-Eosin; 120 ×; 720 ×. **c** Ameloblastom ähnliche Epithelausläufer des Cystenepithels. Hämatoxylin-Eosin; 140 ×



### *Pathohistologie*

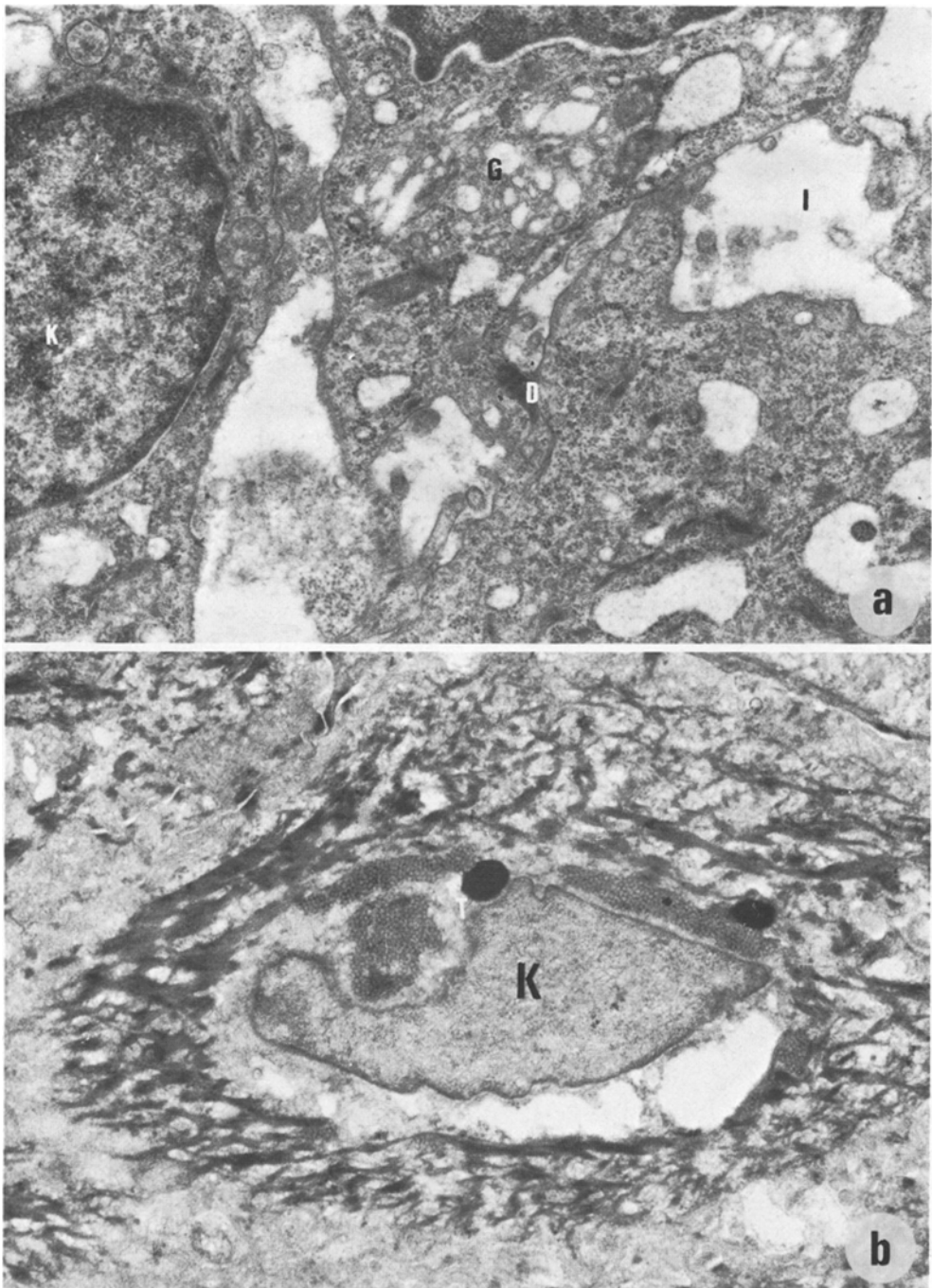
Die Cysten wurden teils von einem mehrschichtigen Plattenepithel (2–3 Schichten wie in follikulären Cysten; Abb. 5a), teils von Granulationsgewebe und in den größten Abschnitten von einem sehr breiten Epithel mit prominenter, verstärkt angefärbter Basalzellschicht ausgekleidet. Die kubischen bis zylindrischen Basalzellen waren palisadenartig angeordnet. Die chromatindichten, länglich-ovalen Zellkerne waren radiär orientiert (Abb. 5b). Kleinere Abschnitte des Epithels waren wie Stachelzellen differenziert (Abb. 5c und d). Umschriebene Areale bestanden aus Zellformationen, die wie die Zellen der Schmelzpulpa sich entwickelnden Zahnes mit sternförmig verzweigten Zellen und vacuolig erweiterten Interstitium aufgebaut waren (Abb. 5d). Größere Epithelabschnitte stellten sich nur noch schattenhaft dar (sog. “ghost cells”), in dem nur Kernreste oder Kernvacuolen und verdickte Zellmembranen zur Darstellung kamen (Abb. 5 und 6). Die Schattenzellen färbten sich deutlich eosinophil. Große hyaline Areale mit nur vereinzelt erkennbaren Schattenzellen waren vorwiegend im Cystenzentrum entwickelt (Abb. 7a). Gelegentlich waren einzelne oder auch Gruppen von verkalkten Schattenzellen mit einer Basophilie nachweisbar (Abb. 6).

Im Semidünnschnitt waren in den Schattenzellen Faserstrukturen in netzartiger Anordnung oder auch granuläres Material das Charakteristikum des Cytoplasma (Abb. 6). Im Basalzellverband und auch im angrenzenden Bindegewebe lagen Schattenzellen (Abb. 5 und 6). Im Bindegewebe waren einzelne oder mehrere mehrkernige Riesenzellen vom Fremdkörpertyp entwickelt (Abb. 6a). Zusätzlich zu den Schattenzellen enthielt der Cystenbalg der größeren Cysten vom Cystenepithel ins Bindegewebe proliferierte Epithelzapfen, die wegen ihres Aufbaues an Reste der Zahnleiste erinnerten (Abb. 7b und c). Um größere Epithelzapfen lag hyalinisiertes Bindegewebe mit einem schmalen Fibroblastensaum in der Peripherie (Abb. 7b). Lediglich in beiden größeren Cysten (Cyste mit längerer Anamnesedauer) sah man benachbart von Epitheldefekten subepithelial im Bindegewebe eosinophile Abscheidungen (sog. dysplastisches Dentin) im Kontakt mit Schattenzellkomplexen der Cystenlichtung (Abb. 7a). In den eosinophilen Abscheidungen waren wenige spindelförmige und einzelne Schattenzellen eingeschlossen (Abb. 6 und 7). In den Abscheidungen sah man herdförmige Verkalkungen. Größere Abschnitte zeigten in der stärkeren Vergrößerung Faserstrukturen (Abb. 6).

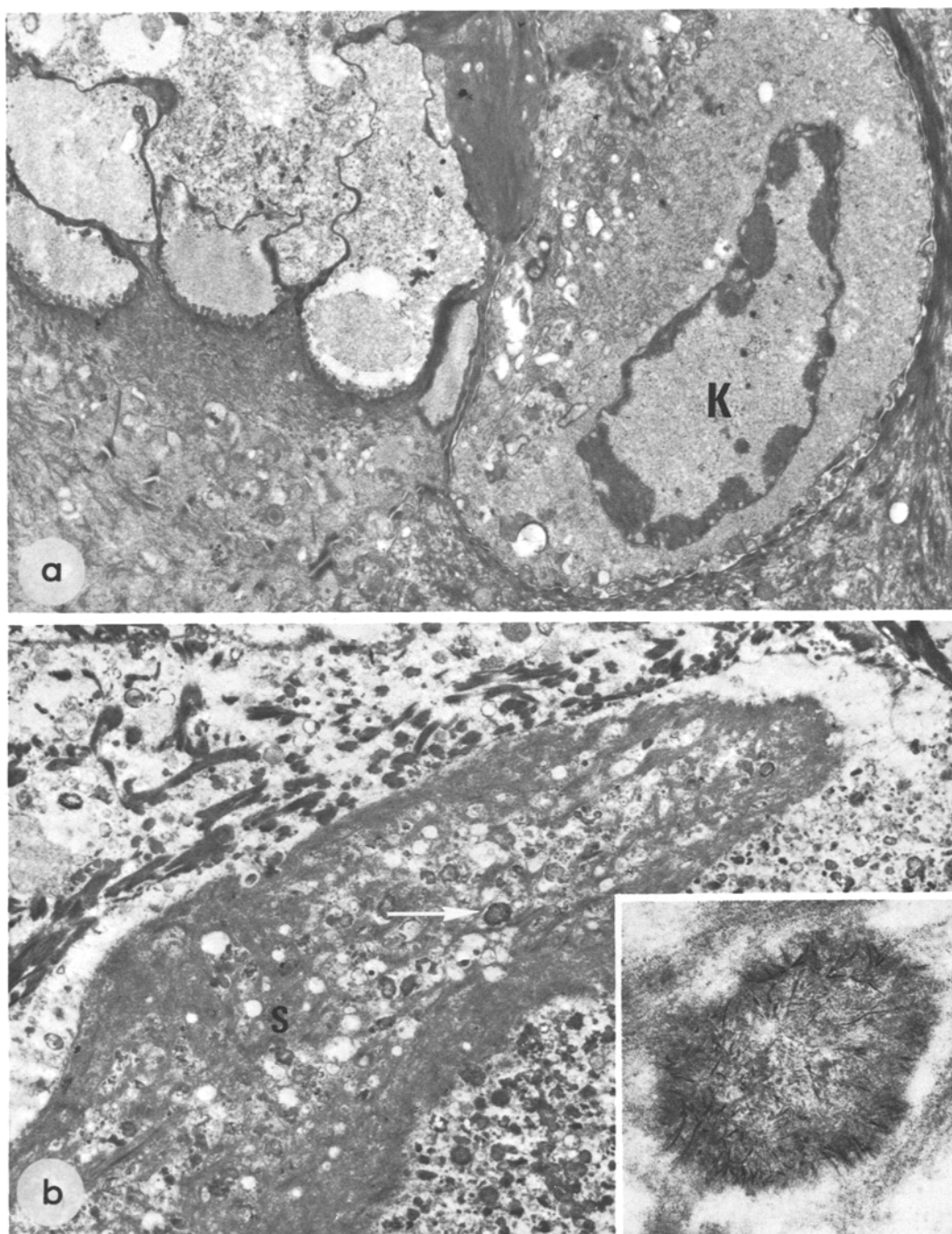
### **Ultrastrukturelle Befunde**

Die *Basalzellen* waren durch eine Basalmembran vom Bindegewebe des Cystenbalges getrennt. Desmosomen waren zwischen Basal-, Stachel- und den Schmelzpulpa-ähnlichen Zellen nachweisbar. Die Zellkerne waren länglich-oval und hatten einen kleinen Nucleolus sowie Heterochromatin in der Kernperipherie. Das Cytoplasma enthielt wenige Tonofibrillen, rauhes endoplasmatisches Reticulum, freie Ribosomen, Mitochondrien und einen kleinen Golgi-Apparat.

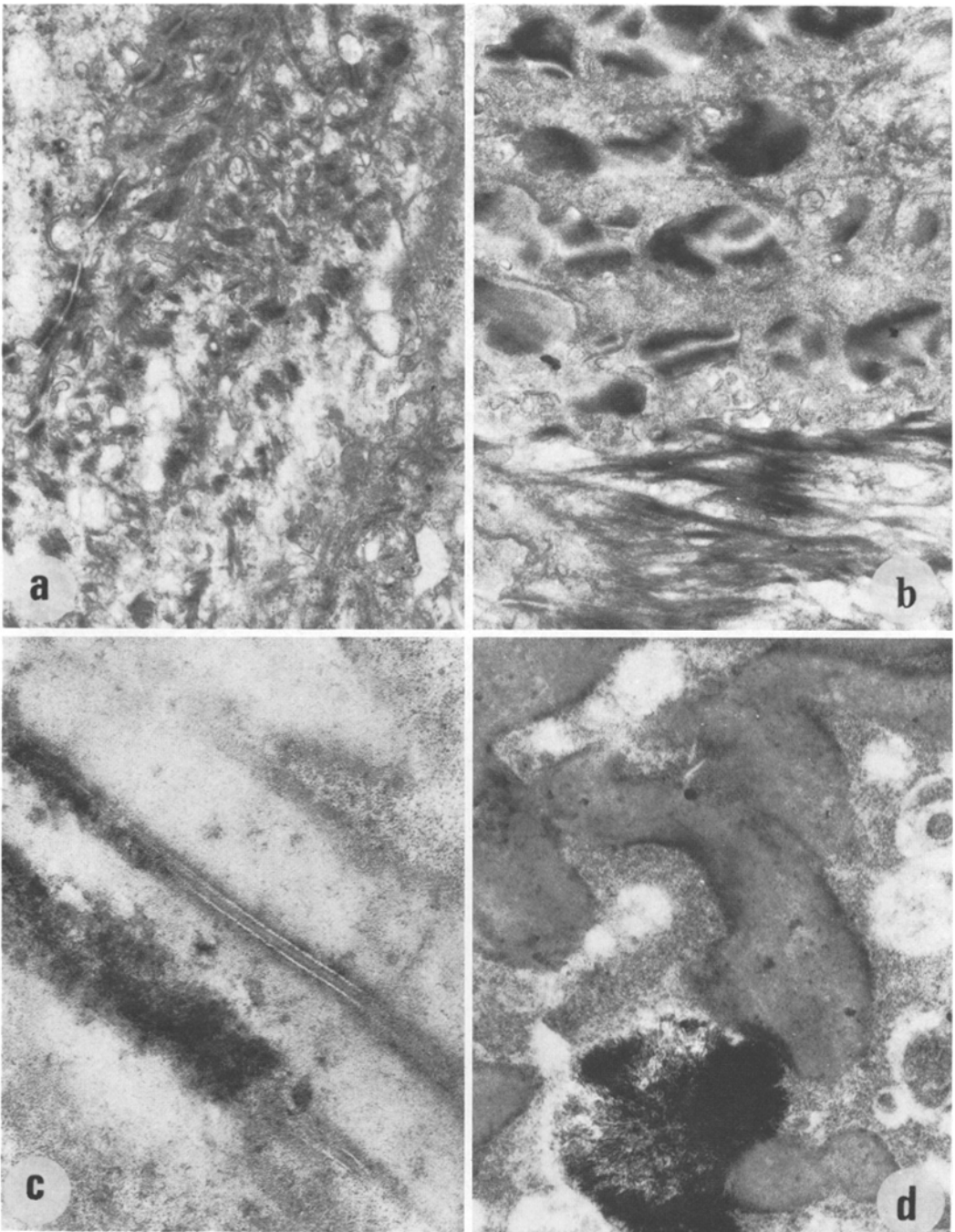
Die *Stachelzellen* hatten schmale Intercellularräume und zahlreiche Desmosomen. In die Desmosomen einstrahlende Tonofibrillen waren nur gering entwikk-



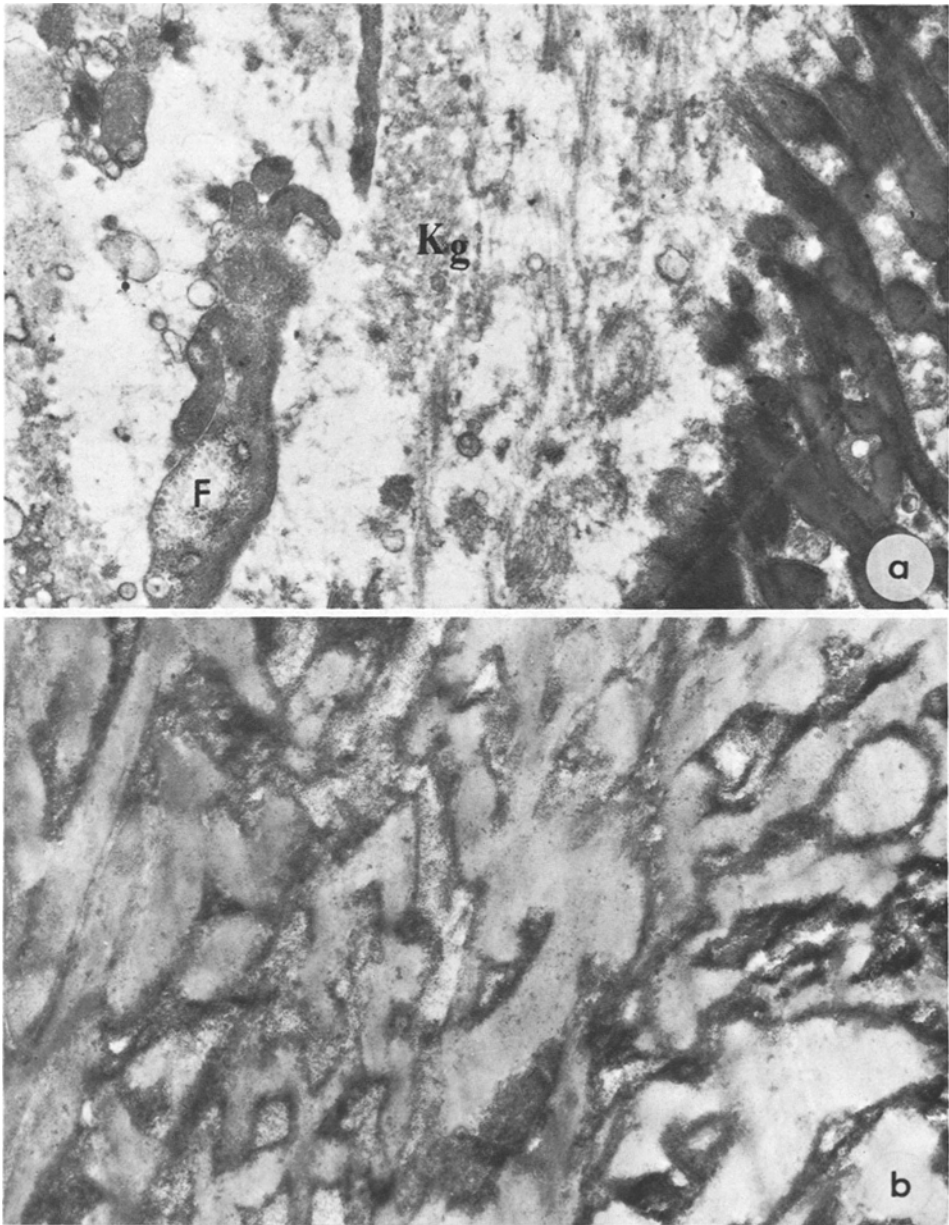
**Abb. 8 a and b.** Ultrastruktur der Stachelzellen in einer COC. **a** Stachelzellen nahe den Zellen ähnlich den der Schmelzpulpa. Desmosomen (*D*) und Tonofibrillen. Großer Golgi-Apparat (*G*); Zellkern (*K*); weite Intercellularräume (*I*). 20 520  $\times$ . **b** Stachelzelle mit zwei Keratohyalinkörnchen, reichlichem Keratohyalin im Länge- und Querschnitt. Zellkern (*K*). 9 600  $\times$



**Abb. 9 a and b.** Ultrastruktur einiger Schattenzellen. **a** Schattenzellen mit einer Karyolyse (K). Nucleoplasma von gleicher optischer Dichte wie umgebendes Cytoplasma.  $6200\times$ . **b** Schattenzellen mit dichten Tonofilamentbüscheln im Cytoplasma (S) und zahlreichen membranbegrenzten Vesikeln. *Inset:* Ausschnitt eines verkalkten Vesikels (Pfeil) von **b**.  $5820\times$ ;  $65120\times$



**Abb. 10 a–d.** Schattenzellen im sogenannten dysplastischen Dentin. **a** Vesikuläre Zellmembranauflösung. 17950  $\times$ . **b** Desmosomenanhäufung und Alteration. 12150  $\times$ . **c** Sogenannte „narrow junctions“ in den Hornmassen. 103 570  $\times$ . **d** Beginnende Verkalkung in der Peripherie des feinfibrillären Keratins. 41 800  $\times$



**Abb. 11 a and b.** Ausschnitte der subepithelialen Hornmassen (sogenanntes dysplastisches Dentin).  
**a** Grenzzone zwischen Bindegewebe mit Fibroblastenausläufer (*F*), Kollagen (*Kg*) und feinfibrillären Keratin. 14120  $\times$ . **b** Zentrum der Hornmassen. Hellere Bänder entsprechen Keratin. 48400  $\times$

kelt. Das Cytoplasma enthielt neben freien Ribosomen einen großen Golgi-Apparat und rauhes endoplasmatisches Reticulum mit cystisch erweiterten Cysternen (Abb. 8a). Die in den oberen Zellagen gelegenen Stachelzellen zeigten wie Keratinocyten eine Verschmelzung der netzartig angeordneten Tonofibrillen. Die Räume zwischen den Tonofibrillen enthielten feingranuläres Material. Im perinucleären Raum sah man einzelne Vacuolen, einzelne osmiophile Granula und umschriebene strahlendichte Areale mit regelmäßiger feinvesikulärer Aufhellung (Abb. 8b).

Die *Zellen ähnlich den Zellen der Schmelzpulpa* waren durch zipfelig ausgezogene, Desmosomen-tragende Cytoplasmaausläufer verbunden. Die stark erweiterten Interzellulärräume waren mit feingranulärem Material und kleineren Vesikeln gefüllt, oder sie waren über größere Abschnitte optisch leer. Die cytologische Differenzierung entsprach weitgehend der der Stachelzellen, lediglich einzelne Zellen enthielten Lipidtropfen, Myelinfiguren und größere Vacuolen.

Die *Schattenzellen* waren in Form und Größe sehr variationsreich. Insgesamt hatten sie einen größeren Durchmesser als die Stachel- und Basalzellen. Das Cytoplasma einzelner Schattenzellen war dicht mit feinfibrillärem Material gefüllt. Zellorganellen, wie rauhes endoplasmatisches Reticulum, Mitochondrienreste und osmiophile Membranen oder Granula lagen im Verband perinukleär oder in der Zellperipherie. Das Kernplasma hatte die gleiche optische Dichte wie das Cytoplasma. Heterochromatin war unregelmäßig an der inneren Kernmembran verteilt (Abb. 9a). Die Zellmembranen waren durch osmiophile Abscheidungen verdickt. Zahlreiche Schattenzellen stellten sich dunkel dar. Das Cytoplasma war dicht mit kurzen, weitgehend parallel orientierten Tonofibrillenbüscheln gefüllt. In den Zwischenräumen lagen optisch leere oder mit granulärem Material gefüllte Vesikel. Desmosomentragende Zellmembranfragmente waren nur vereinzelt erhalten. Herdförmig sah man dichte Anhäufungen alterierter Desmosomen (Abb. 10b). Membranen der Stachelzellen benachbart der Schattenzellen wiesen eine vesikuläre Transformation und Ablösung auf (Abb. 10a).

In den Abschnitten mit konfluierenden Schattenzellen waren zwei divergierende Tonofibrillenalterationen erkennbar. Die häufigere Fibrillenveränderung bestand in einer Verschmelzung analog einer Keratinbildung; seltener sah man auch eine Fragmentation. Die Zwischenräume der Schattenzellen mit aggregierten Tonofibrillenbüscheln enthielten alterierte Zellorganellen mit nadelartigen Calciumeinlagerungen (Abb. 9b). Die vollständig verkalkten Schattenzellen zeigten eine zonale Gliederung. Kollagen- oder andere Faserstrukturen waren nicht erkennbar.

Die *hyalinen, subepithelialen Abscheidungen* (sogenanntes dysplastisches Dentin) bestanden aus scherengitterartig verlaufenden feinfibrillären Bändern, die in den peripheren Abschnitten eine größere Osmiophilie aufwiesen. Die Bänder waren quer- und längsgeschnitten (Abb. 11). Abschnittsweise stellten sich wellenförmig verlaufende Zellmembransegmente dar, die in ihrer Periodik den „narrow junctions“ der Keratinocyten (Abb. 10e) entsprachen. Verkalkungen waren in Form von Kristallisationspunkten in der osmiophilen Zone der feinfibrillären Bänder entwickelt (Abb. 10d). Kollagenfasern konnten nur in unmittelbarer Nachbarschaft der Fibroblasten gesehen werden (Abb. 11a).

## Diskussion

Nach der uns zugänglichen Literatur wurden in einem Zeitraum von 17 Jahren (Gorlin, 1962 bis heute) etwa 86 Fälle der COC publiziert. Etwa 88,5% sind cystisch und nur 11,5% solide aufgebaut (Freedman et al., 1975). Im eigenen Untersuchungsmaterial (Institut für Pathologie der Universität Hamburg) beträgt der Anteil der COC in der Gruppe der odontogenen Tumoren 3% und in der Gruppe der odontogenen Cysten nur 0,26%.

Aus den *klinischen* Angaben (Lit.: Fejerskov und Krogh, 1972; Freedman, 1975 u.a.) ist ersichtlich, daß die COC bei beiden Geschlechtern gleich häufig vorkommt. Sie kann in jedem Lebensalter auftreten und wird ebensooft im Ober- wie im Unterkiefer angetroffen. In etwa 20% der Fälle war die Cyste extraossär entwickelt (Gorlin et al., 1962; Fejerskov und Krogh, 1972; Freedman et al., 1975; Altini und Farman, 1975).

Da die COC meist symptomlos ist, wird sie entweder zufällig entdeckt oder die Patienten suchen den Arzt oder Zahnarzt wegen einer indolenten Schwellung mit der Bitte um Abklärung auf.

*Röntgenologisch* stellt sich die COC als eine rundliche Radiolucenz dar. In etwa einem Viertel der Fälle sind zusätzlich kleine eingestreute, kalkspritzerartige Herde vorhanden (Fejerskov und Krogh, 1972; Freedman et al., 1975; u.a.).

In einigen Fällen wurden die Cysten in direkter Nachbarschaft eines retinierten Zahnes (Altini und Farman, 1975; Gold, 1963; Fejerskov und Krogh, 1972; Freedman et al., 1975; Petri und Stumpf, 1976) oder in odontogenen Tumoren (Altini und Farman, 1975; Fejerskov und Krogh, 1972; Freedman et al., 1975; Gorlin et al., 1962; Gold, 1963; Osborne et al., 1974; Praetorius, 1973; Regezi et al., 1975; Sedano und Pindborg, 1975) sowie in Craniopharyngeomen (Gorlin et al., 1962; Praetorius, 1973; Regezi et al., 1975) gefunden.

Die eigenen klinischen und röntgenologischen Befunde entsprachen den in der Literatur mitgeteilten Befunden zur COC.

Die Pathohistogenese der COC ist noch ungeklärt (Lucas, 1976). Die Klassifikation der COC in die Gruppe der odontogenen Tumoren erfolgte unter der Vermutung, daß es sich bei der Bildung des sogenannten dysplastischen Dentins um eine Induktion odontogenen Epithels auf das Mesenchym analog der Zahnentwicklung handeln könnte, zum anderen auch auf Grund des Vorkommens der COC in odontogenen Tumoren (Pindborg, 1970).

Bereits 1932 hatte Rywkind die für die COC charakteristischen Epithelveränderungen in einer walnußgroßen Unterkiefercyste beschrieben und als „pathologische Verhornung“ interpretiert. Diese Untersuchungsbefunde wurden durch weitere lichtmikroskopische Untersuchungen bestätigt (Lit.: Fejerskov und Krogh, 1972; Freedman et al., 1975; Lucas, 1976). Elektronenmikroskopisch wurde die Substruktur der Schattenzelle von Fejerskov und Krogh (1972), Chen und Miller (1975) und Regezi et al. (1975) analysiert und eine weitere, die sogenannte verhornte Zelle (Chen und Miller, 1975) beschrieben.

Über die Entstehung des sogenannten dysplastischen Dentins liegen widersprüchliche histologische Untersuchungsergebnisse vor. Ultrastrukturelle Unter-



suchungen des sogenannten dysplastischen Dentin wurden bisher nicht publiziert. Aus den Literaturübersichten (Fejerskov und Krogh, 1972; Freedman et al., 1975) ist ersichtlich, daß das sogenannte dysplastische Dentin nur in 25% der untersuchten Fälle nachweisbar war. In den eigenen 4 Fällen war sogenanntes dysplastisches Dentin nur in den großen Cysten (Cysten mit langer Anamnesedauer) ausgebildet.

Physiologisch können zwei Verhornungstypen unterschieden werden: Die *weiche* Verhornung (Ortho- und Parakeratose) ist morphologisch durch die Bildung von Keratohyalin granula und Tonofilamentbüscheln charakterisiert. Die Bildung der Tonofibrillen beginnt bereits in der hochprismatischen Basalzellschicht. Keratohyalinkörnchen sind elektronenmikroskopisch schon in der Stachelzellschicht nachweisbar. Durch eine chemische Umwandlung entstehen die lichtmikroskopisch in der Körnerzellschicht sichtbaren basophilen Keratohyalin granula. Mit der Bildung des Keratohyalin wird die weiche Verhornung in der Epidermis eingeleitet. Aus der Basalzellschicht fließt ein kontinuierlicher Strom von Zellen zur Oberfläche. Zellteilungsrate, Fließgeschwindigkeit, Verformung und chemische Umwandlung sind räumlich und zeitlich streng miteinander koordiniert, so daß sie im Augenblick der Fixation zu einer charakteristischen Schichtung erstarren (Horstmann, 1974).

Die *harte* Verhornung (Nagelbildung) stellt einen komplexen Vorgang der Zellwanderung aus dem Nagelbett dar, wobei die Nagelzellen eine vergleichbare Differenzierung wie bei der weichen Verhornung zeigen. Elektronenmikroskopisch besteht die Verhornung der Nagelzellen durch eine Bildung und Aggregation von Tonofibrillen *ohne* Bildung von Keratohyalin granula. Die in den Zellen gebildeten „membrane coating granules“ werden in den Interzellularraum abgegeben und bilden eine Kittsubstanz, die dem Zusammenhalt der Hornzellen dient. Die dicke Zellhülle der verhornten Zellen wird durch Proteinabscheidungen an der protoplasmatischen Seite der Zellmembran gebildet. Enge Zellverkitungen vom Typ „narrow junctions“ stellen den häufigsten Typ der interzellulären Anlagerung dar (Hashimoto, 1971).

Die COC ist ultrastrukturell durch vier Zelltypen charakterisiert (zylindrische Basalzellen, Stachelzellen = Zellen ähnlich den Zellen der Schmelzpulpa, Schattenzellen und verhornten Zellen) die den Zellen bei der Hornbildung vergleichbar sind. Die Differenzierung der Stachel-, Schatten- und verhornten Zellen entspricht weitgehend denen bei der *harten* Verhornung. So läßt sich auch die Bildung und Lokalisation des dysplastischen Dentins durch eine Zellwanderung analog der physiologischen Nagelbildung erklären (siehe Hashimoto, 1971). Die Schattenzellen mit dichten Tonofibrillenbüscheln und membranbegrenzten Vesikeln im Cytoplasma, sowie die verdickte Zellmembran (Chen und Miller, 1975; Regezi et al., 1975) entsprechen den Transitionalzellen mit Präkeratin der Nagelbildung. Das sogenannte dysplastische Dentin repräsentiert harte Hornmassen, die aus verhornten Zellen mit einer feinfibrillären Grundsubstanz und Zellmembranen vom Typ der „narrow junctions“ (Abb. 10) bestehen, wie sie auch bei der Nagelbildung beschrieben werden (Hashimoto, 1971). Innerhalb der Hornmassen sind einzelne Schattenzellen eingebettet (Fejerskov und Krogh, 1972; Anneroth und Nordenram, 1975), die noch nicht vollständig verhornt sind oder eine Differenzierung wie bei der weichen Verhornung zeigen.

Vergleichend anatomisch und phylogenetisch entspricht die Epitheldifferenzierung der COC mit der Bildung der Hornmassen (dysplastisches Dentin: Pindborg und Kramer, 1971; atubuläres Dentin: Shear, 1976; Dentinoid: Gardner und Farquar, 1979) den Hornzähnen der Cyclostomen. Die Cyclostomen sind stammesgeschichtlich die unterste Stufe der Vertebraten, bei denen erstmals das Integument (mehrschichtiges Plattenepithel) zu einer echten Hornbildung befähigt ist. Eine weitere Spezialisierung der Epidermis mit der Bildung der Placoidschuppe (Hautzahn) ist bei den Selachiern, Rochen und Chimären zu beobachten (Horstmann, 1974). Die Placoidschuppe zeigt eine vergleichend anatomische Verwandtschaft zu den Zähnen der Primaten, da die Basalzellen Adamantinprismen auf eine mesodermale Zahnanlage abscheiden.

Verkalkungen können in den Schattenzellen und auch in den Hornmassen auftreten. Die Verkalkungen in den Schattenzellen sind primär an den Membranen der Vesikel (Vuletin et al., 1978) und in den Hornzellen in der Peripherie des feinfibrillären Keratins lokalisiert. Chen und Miller (1975) sehen in diesem Verkalkungstyp eine dystrophe Verkalkung.

Nach den eigenen Untersuchungsergebnissen und den in der Literatur mitgeteilten Befunden zur COC handelt es sich bei den Epithelveränderungen um eine *harte* Verhornung (Nagelbildung), wie sie auch am Haarwurzelschaft der Haut als Pilomatrixom (Epithelioma calcificans Malherbe) auftreten kann (Lit.: Lucas, 1976). Die Epithelveränderungen in der COC mit der Bildung *harter* Hornmassen (Nagelkeratin) sind wie auch die Ortho- und Parakeratose (weiche Verhornung) ein sekundäres Phänomen des odontogenen Epithels und keine Entität sui generis (Praetorius, 1973; Altini und Farman, 1975; Shear, 1976; Farman et al., 1978).

Die COC ist demnach in die Gruppe der odontogenen Cysten einzuordnen. Bisher sind erst zwei Rezidive einer COC mitgeteilt worden (Gorlin et al., 1962; Swinson, 1976). Freedman et al. (1975) erwähnen einen dritten Fall aus der Literatur (Pullman und Seldin, 1971), der aber offensichtlich bereits von Gorlin et al. (1963) beschrieben wurde. In der Mehrzahl der Fälle sind diese Cysten gut begrenzt, lassen sich mühelos enucleieren und rezidivieren nicht (Petri und Stump, 1976; Gorlin et al., 1963). Dieses schonende operative Vorgehen wird von allen Autoren als Therapie der Wahl angegeben (Swinson, 1976; Lentrodt und Gundlach, 1978; u. a.).

## Literatur

- Altini, M., Farman, A.G.: The calcifying odontogenic cyst. *Oral Surg.* **40**, 751–759 (1975)  
 Anneroth, G., Nordenram, A.: Calcifying odontogenic cyst. *Oral Surg.* **39**, 749–801 (1975)  
 Bhaskar, S.N.: Synopsis of oral pathology, 5th ed. St. Louis: C.V. Mosby 1977  
 Chen, S.-Y., Miller, A.S.: Ultrastructure of the keratinizing and calcifying odontogenic cyst. *Oral Surg.* **39**, 769–780 (1975)  
 Farman, A.G., Smith, S.N., Nortje, C.J., Grottepass, F.W.: Calcifying odontogenic cyst with ameloblastic fibroodontome: one lesion or two? *J. Oral Pathol.* **7**, 19–27 (1978)  
 Fejerskov, O., Krogh, J.: The calcifying ghost cell odontogenic tumor – or the calcifying odontogenic cyst. *J. Oral Pathol.* **1**, 273–287 (1972)  
 Freedman, P.D., Lumerman, H., Gee, J.K.: Calcifying odontogenic cyst. *Oral Surg.* **40**, 93–106 (1975)

- Gardner, G.D., Farquar, D.A.: A classification of dysplastic forms of dentin. *J. Oral Pathol.* **8**, 28–46 (1979)
- Gold, L.: The keratinizing and calcifying odontogenic cyst. *Oral Surg.* **16**, 1414–1424 (1963)
- Gorlin, R.J., Pindborg, J.J., Clausen, F.P., Vickers, R.A.: The calcifying odontogenic cyst a possible analogue of the cutaneous calcifying epithelioma of Malherbe. *Oral Surg.* **15**, 1235–1243 (1962)
- Gorlin, R.J., Meskin, L.H., Brodey, R.: Odontogenic tumors in man and animals: pathologic classification and clinical behavior – a review. *Ann. NY Acad. Sci.* **108**, 722–771 (1963)
- Hashimoto, K.: Ultrastructure of human toenail. *Arch. Derm. Forsch.* **240**, 1–22 (1971)
- Horstmann, E.: Das Integument. In: *Grundlagen der Cytologie*, G.C. Hirsch, H. Ruska und P. Sitte (Hrsg.), S. 606–610. Jena: VEB Fischer 1974
- Klammt, J.: *Zysten des Kieferknochens*. Leipzig: J.A. Barth 1976
- Lentrod, J., Gundlach, K.K.H.: Zur chirurgischen Therapie der gutartigen odontogenen Tumoren. *Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir.* **2**, 3–14 (1978)
- Lucas, R.B.: *Pathology of tumours of the oral tissues*. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone 1976
- Osborne, T.P., Park, J.K., Levy, B.A., Tewes, W.D.: Odontoma containing ghost cells in the maxillary sinus. *Oral Surg.* **38**, 819–823 (1974)
- Petri, W.H., Stump, T.E.: Calcifying odontogenic cyst. *J. Oral Surg.* **34**, 1105–1108 (1976)
- Pindborg, J.J.: *Pathology of the dental hard tissues*. Copenhagen: Munksgaard 1970
- Pindborg, J.J., Kramer, I.R.H.: Histological typing of odontogenic tumours, jaw cysts and allied lesions. *Internat. Histolog. Classification of Tumours No. 5*. Geneva: WHO 1971
- Praetorius, F.: Calcifying odontogenic cyst, Vortrag gehalten a.d. 27. Jahrestagung d. Am. Acad. Oral Path., 14.–19. Mai 1973 in Montreal, Canada
- Pullman, S.F., Seldin, R.: The calcifying odontogenic cyst: report of case. *J. Oral. Surg.* **29**, 267–270 (1971)
- Regezi, J.A., Courtney, R.M., Kerr, D.A.: Keratinization in odontogenic tumors. *Oral Surg.* **39**, 447–455 (1975)
- Rywind, A.W.: Beitrag zur Pathologie der Cholesteatome. *Virchows Arch. Path. Anat.* **283**, 13–28 (1932)
- Sedano, H.O., Pindborg, J.J.: Ghost cell epithelium in odontomas. *J. oral Path.* **4**, 27–30 (1975)
- Shafer, W.G., Hine, M.K., Levy, B.M.: *A textbook of oral pathology*. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Co. 1974
- Shear, M.: *Cysts of the oral regions*. Bristol: Wright and Sons Ltd. 1976
- Swinson, T.W.: A clinico-pathological comparison of the ameloblastoma with the calcifying odontogenic cyst. *Br. J. Oral Surg.* **13**, 217–229 (1976)
- Vuletin, J.C., Solomon, M.P., Pertuschuk, L.P.: Peripheral odontogenic tumor with ghost-cell keratinization. *Oral Surg.* **45**, 406–415 (1978)

Eingegangen am 4. Mai 1979